



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Thèse

présentée en vue l'obtention du titre de

Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy I

Spécialité Chimie Informatique et Théorique

par

Hassan K. KHARTABIL

Etude théorique de la structure et de la réactivité d'agrégats mixtes d'organolithiens

Soutenance publique le 12 novembre 2008

JURY

Président : **Mr. Yves FORT** Professeur, Université Henri Poincaré, Nancy, France.

Rapporteurs : **Mr. Jean-François HALET** Directeur de recherches, C.N.R.S., Rennes, France.

Mme Hélène GERARD Maître de Conférences, Université Pierre et Marie Curie,
Paris 6, France.

Examineurs : **Mr. José I. GARCÍA Laureiro** Chercheur CSIC, Université de Zaragoza, Espagne.

Mr. Philippe GROS Directeur de recherches, C.N.R.S., Nancy, France.

Mr. Manuel RUIZ-LÓPEZ Directeur de recherches, C.N.R.S., Nancy, France.

Au tout début, il y eut celui qui possédait la graine d'idée. Ma tête devint son coton humide...

Ensuite il y eut ceux qui offrirent un jardin et celui qui accepta d'arroser jour après jour cette graine devenue plantule.

Comme dans toutes les histoires heureuses de graines, il y eut un soleil, une terre fertile avec des petits vers travailleurs, il y eut même des abeilles pour venir butiner les premières fleurs et féconder les premières idées... Il y eut la pluie et puis le beau temps.

Parfois il y eut du vent, mais jamais vraiment d'orage... plusieurs fois, il y eut des papillons... Décidément, cette graine était bien tombée.

Aujourd'hui je tiens dans mes mains un petit fruit encore vert que je ne finirai peut-être pas de mûrir...

Ne me demandez pas comment cela a pu fonctionner, c'est beaucoup trop compliqué ! Je sais qui est la graine, je sais qui est la pluie, je sais qui est l'abeille... leurs noms sont bien rangés dans ma tête... A tous ceux-là je dis merci !

Remerciements

Monsieur Manuel RUIZ-LÓPEZ, Directeur de Recherche CNRS, a dirigé mes travaux de recherche avec la conviction, les qualités pédagogiques et l'enthousiasme communicatif dont il sait faire preuve. C'est à la fois un privilège et une expérience exceptionnelle que d'avoir pu bénéficier de ses conseils. Cette thèse doit beaucoup à son soutien et à ses encouragements. Merci.

Je remercie Monsieur le Professeur Yves FORT, pour qui j'ai une grande admiration, me fait l'honneur de présider le jury et de m'annoncer personnellement l'obtention de titre de Docteur.

J'exprime ma sincère gratitude à Monsieur Philippe GROS, Directeur de Recherche CNRS, tout d'abord pour son épaulement tout au long de cette thèse, ensuite pour toutes ses remarques pertinentes, pour nos longues discussions et pour tout le reste...

J'adresse tout mes respects aux Monsieur Jean-François HALLET, Directeur de Recherche CNRS, qui a été rapporteur de ce travail. Un scientifique de grand valeur et son présence dans le jury m'a particulièrement touché.

J'aimerais remercier tout particulièrement Madame Hélène GERARD, Maître de Conférences, Université Pierre et Marie Curie, qui a été rapporteur de ce travail, pour ses fructueuses discussions, pour ces travaux et pour l'intérêt qu'elle a porté à mon travail.

Merci également à Monsieur José I. GARCÍA Laureiro, chercheur à l'Université de Zaragoza, C'est un grand plaisir pour moi qu'il ait accepté d'examiner ce travail.

Je remercie vivement Monsieur le Professeur Jean-Louis RIVAIL pour l'attention qu'il a portée à mon travail.

Mes remerciements vont également à Madame Marília T. C. Martins-Costa, Ingénieur de recherche CNRS, pour m'avoir aidé à réaliser les simulations QM/MM, qui ont fortement contribué à l'originalité de cette thèse.

Merci également aux personnes que j'ai eu la chance de côtoyer durant ces années : Monsieur Daniel RINALDI, Monsieur Alain CARTIER, Xavier et Gérard ainsi que l'ensemble les membres de l'équipe CBT.

Merci à tous les amis rencontrés à l'université : Saron, Delphine, Eddy, Yohann, Jean-Paul, Adèle, Elise, Olexandr, Al'ona, Jennifer pour leur gentillesse et leur amitié.

Je n'oublie pas abo aubay et ... Un très grand merci à vous que je ne cite pas ici « mes chers amis » d'avoir partagé avec moi les bons et les mauvais moments. Vos noms sont bien rangés dans mon cœur et je serai toujours présent pour vous.

Un remerciement particulier à ma famille qui a toujours su m'épauler et me guider avec durant les moments difficiles et les remises en question. J'espère que vous êtes fier de moi.

MERCI A TOUS !

SOMMAIRE

Lexique.....	iii
---------------------	------------

Avant propos.....	1
--------------------------	----------

Chapitre 1 : Introduction.....	3
---------------------------------------	----------

1.1 Bases et superbases en synthèse organique.....	6
--	---

1.1.1 Bases classiques.....	7
-----------------------------	---

1.1.2 Superbases.....	14
-----------------------	----

1.2 Lithiation de la pyridine.....	17
------------------------------------	----

1.2.1 Lithiation par des bases classiques.....	17
--	----

1.2.2 Lithiation par des superbases.....	19
--	----

1.3 Objectifs de ce travail	20
-----------------------------------	----

Références.....	22
-----------------	----

Chapitre 2 : Méthodes de calcul utilisées.....	31
---	-----------

2.1 Résumé	34
------------------	----

2.2 Méthodes DFT.....	35
-----------------------	----

2.3 Modèles implicites de solvant.....	36
--	----

2.4 Modèles explicites de solvant.....	37
--	----

2.5 Champ de force QM/MM.....	39
-------------------------------	----

Références.....	43
-----------------	----

Chapitre 3 : Etude par dynamique moléculaire QM/MM d'agrégats modèles RLi et RLi/ROLi dans un solvant étheré.....	47
--	-----------

3.1 Résumé.....	49
3.2 Simulation d'agrégats RLi.....	51
3.3 Simulation d'agrégats RLi/ROLi.....	67

Chapitre 4 : Etude de la structure et de la réactivité d'agrégats de type <i>n</i>- BuLi / Aminoalcoolate de Lithium.....	99
--	-----------

4.1 Résumé.....	101
4.2 Effets du solvant sur l'agrégation des superbases <i>n</i> -BuLi/LiPM	103
4.3 Réactivité des superbases <i>n</i> -BuLi/LiPM.....	137

Conclusions.....	151
-------------------------	------------

LEXIQUE

Composés

DABCO	<i>1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane</i>
DEE	<i>diéthyléther</i>
DME	<i>diméthyléther</i>
DoM	<i>directed ortho-metallation.</i>
GoD	<i>groupe orthodirecteur</i>
LDA	<i>diisopropylamidure de lithium</i>
LiCKOR	<i>superbase Lochmann-Schlosser <i>n</i>-BuLi/<i>t</i>-BuOK</i>
LiDMAE	<i>diméthylaminoéthylate de lithium</i>
LiPM	<i>(S)-N-méthyl-2-pyrrolidinéméthylate de lithium</i>
LTMP	<i>2,2,6,6-tétraméthylpipéridylamidure de lithium</i>
PMDTA	<i>N,N,N',N'',N''-pentaméthyl-diéthylène-triamine</i>
TMEDA	<i>N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine</i>

Méthodes

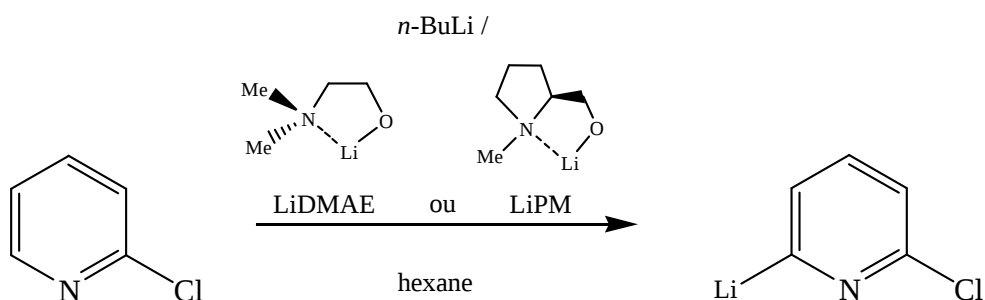
AIM	<i>Atom In Molecules</i>
Becke88	<i>Becke (1988) exchange functional</i>
B3LYP	<i>Becke's 3-parameter hybrid functional using the Lee-Yang-Parr correlation functional.</i>
BSSE	<i>Basis Set Superposition Error</i>
CC	<i>Coupled-Cluster Theory</i>
CNDO	<i>Complete Neglect of Differential Overlap.</i>
CPMD	<i>Car-Parrinello Molecular Dynamics</i>
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
GGA	<i>Generalized Gradient Approximation</i>
GHO	<i>Generalized Hybrid Orbitals</i>

HF	<i>Hartree-Fock</i>
LDA	<i>Local Density Approximation</i>
LSCF	<i>Local Self-Consistent Field</i>
MM	<i>Molecular Mechanics</i>
MNDO	<i>Modified Neglect of Diatomic Overlap</i>
MPn	<i>Møller-Plesset (ordre n)</i>
NBO	<i>Natural Bond Orbital</i>
NPA	<i>Natural Population Analysis</i>
ONIOM	<i>Our own N-layer Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics</i>
OPLS	<i>Optimized Potential for Liquid Simulations</i>
PCM	<i>Polarizable Continuum Model</i>
PM3	<i>Parametric Method Number 3</i>
PW91	<i>Perdew-Wang exchange-correlation functional (1991)</i>
P86	<i>Perdew exchange-correlation functional (1986)</i>
QM	<i>Quantum Mechanics</i>
QM/MM	<i>Quantum Mechanics/ Molecular Mechanics</i>
SCF	<i>Self-Consistent Field</i>
SCRf	<i>Self-Consistent Reaction Field</i>
SLBO	<i>Strictly Localized Bonding Orbital</i>
SVDZ	<i>Split-Valence Double Zeta basis set</i>
SVTZ	<i>Split-Valence Triple Zeta basis set</i>
TS	<i>Transition State</i>
UFF	<i>Universal Force Field</i>

Avant propos

Ce travail se situe dans le contexte de la chimie des organolithiens, qui a fait l'objet de nombreuses études théoriques et expérimentales pendant ces dernières années. Il concerne plus particulièrement l'étude de la structure et de la réactivité des systèmes superbasiques monométalliques lithiés à l'aide de différents outils de la chimie théorique. Ces systèmes ont été développés dans notre Unité par l'équipe SOR (Synthèse Organométallique et Réactivité), avec qui nous avons collaboré tout au long de cette étude.

Les organolithiens sont avant tout des bases fortes utilisées dans des réactions de déprotonation, mais souvent elles agissent également comme nucléophiles. Ainsi, en fonction de l'acidité des protons du substrat et des conditions opératoires de la réaction, on aboutira plutôt à une réaction ou l'autre. Cet état de choses a conduit les chimistes organiciens à développer de nouveaux systèmes, qui peuvent être des bases simples ou associées, appelées aussi superbases, cherchant à moduler leur efficacité mais également leur sélectivité. Dans ce contexte, Lochmann^[1] a étudié la réactivité de nombreuses bases unimétalliques de type RLi / ROLi constatant que, quel que soit l'alcoolate considéré, on ne parvient pas à modifier de façon sensible la réactivité de RLi. Il conclut donc que le terme « superbase » ne convient pas aux bases unimétalliques lithiées. Cependant, dans les travaux récents de l'équipe SOR, il a été montré que l'association de *n*-BuLi et d'un activant de type aminoalcoolate dans un solvant apolaire conduit bien à une superbase.^[2] Cette association originale permet notamment de réaliser une lithiation efficace d'aromatiques π -déficients en évitant les réactions classiques d'addition nucléophile de *n*-BuLi sur ces composés. De plus, contrairement à ce qui est observé avec les réactifs basiques classiques, la lithiation induite par le *n*-BuLi-aminoalcoolate de lithium a toujours lieu de façon régiosélective en position alpha de l'azote pyridinique, et ceci, même en présence d'un groupement ortho-directeur sur le noyau.



Pour mieux comprendre les raisons qui conduisent à ces observations, nous avons envisagé l'étude théorique de la structure et la réactivité des superbases de type *n*-BuLi / aminoalcoolate de lithium. A l'aide des outils de la chimie théorique nous avons cherché à déterminer les différentes structures possibles pour les agrégats superbasiques. Dans un premier temps, la dynamique moléculaire et les méthodes mixtes QM/MM ont été utilisées pour modéliser l'effet d'un solvant coordinant sur les différents types d'agrégats. La réalisation de ces simulations est une *première* dans le domaine de la chimie des organolithiens. En effet, hormis quelques études de type Car-Parrinello en phase gazeuse,^[3, 4] aucune simulation n'a été publiée dans la littérature. La raison principale est probablement l'absence de champs de force classiques adaptés pour ce type de systèmes. L'approche QM/MM développée dans l'équipe de chimie et biochimie théoriques de Nancy sera utilisée ici et nous verrons qu'il s'agit d'une méthode très efficace dans ce domaine. Ensuite, le rôle de la solvation sur la contribution entropique et enthalpique à l'énergie libre des agrégats *n*-BuLi, LiPM (LiPM= (S)-N-méthyle-2-pyrrolidine méthylate de lithium, voir schéma) et des agrégats mixtes *n*-BuLi / LiPM a été discuté en détail. Enfin, nous avons réalisé quelques calculs d'états de transition qui nous permettront de discuter rapidement et de manière plutôt prospective, les mécanismes réactionnels possibles lors de la réaction de la 2-chloropyridine avec la superbase *n*-BuLi / LiPM dans différents solvants. Cet aspect est loin d'être complètement élucidé et fait partie des perspectives intéressantes de ce travail de thèse.

L'ensemble des résultats sera présenté dans les chapitres 3 et 4, dont une partie sous forme d'articles publiés ou soumis. On finira ce manuscrit par un rappel des principales conclusions dégagées au cours de ces recherches.

[1] L. Lochmann, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1115-1126.

[2] P. Gros, Y. Fort, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3375-3383.

[3] H. Gérard, A. de la Lande, J. Maddaluno, O. Parisel, M. E. Tuckerman, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 4787-4794.

[4] A. de la Lande, C. Fressigné, H. Gérard, J. Maddaluno, O. Parisel, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3459-3469.

CHAPITRE 1

Introduction

Cette thèse a été menée dans le but d'apporter un éclairage théorique à certains résultats expérimentaux inattendus obtenus dans notre unité par le groupe de Synthèse Organométallique et Réactivité (SOR). Ces résultats concernaient, comme nous l'avons dit plus haut dans l'*Avant propos*, la mise au point d'une réaction très intéressante, la métallation régiosélective de dérivés de la pyridine, à l'aide de composés organolithiens de type « superbases unimétalliques », alors que l'on pouvait s'attendre plutôt dans ce cas à une réaction d'addition nucléophile.

Il est cependant apparu très rapidement, que la principale difficulté pour bien comprendre les mécanismes réactifs impliqués, en comparaison par exemple à ceux concernant les superbases traditionnelles ou les composés de type alkyllithien, était la détermination de l'espèce active. Compte tenu de la grande tendance des composés organolithiens à l'agrégation, ainsi que des effets de solvant, considérables, la détermination des agrégats les plus stables apparaissait comme un objectif préliminaire fondamental. Le challenge était important car les difficultés techniques dans les études d'agrégats d'organolithiens sont nombreuses, à la fois pour l'expérimentateur et le théoricien. Les objectifs de la thèse ont été donc en partie recadrés au cours du travail et nous avons finalement consacré un effort particulier aux processus d'agrégation. L'ensemble de ces objectifs et le contenu de ce manuscrit seront détaillés à la fin de ce chapitre d'introduction qui est organisée de la manière suivante :

Nous ferons dans un premier temps un rapide parcours bibliographique sur l'utilisation de bases et de superbases en synthèse organique, en rappelant également les principales données théoriques disponibles dans la littérature sur la structure et les propriétés de ces systèmes. Nous aborderons ensuite la description des réactions classiques de lithiation des dérivés de la pyridine et des nouveaux processus utilisant des « superbases unimétalliques » développés à Nancy. Nous finirons par une présentation des problèmes concrets abordés dans le cadre de notre travail.

1.1 Bases et superbases en synthèse organique

Parmi les dérivés basiques utilisés en synthèse organique dès le début du XX^e siècle, on trouve des composés inorganiques telles que LiOH, NaOH ou KOH, mais également des composés organiques, telles que les alcoolates ou les amidures. L'essor de la chimie organométallique, dû notamment aux travaux de Victor Grignard sur les organomagnésiens, a conduit très rapidement à l'utilisation intensive des bases à résidu organique contenant une liaison métal alcalin – carbone.

Les composés de type alkyllithien ont joué et jouent un rôle très particulier dans ce domaine mais d'autres organolithiens ont fait leur entrée. On entend par organolithien un composé organique contenant du lithium et présentant typiquement une liaison simple Li-X (X = C, O, N), comme les alkyllithiens déjà cités (RLi), les amidures de lithium (R₂NLi) ou encore les alcoolates de lithium (ROLi).

Les alkyllithiens sont des composés primordiaux dans les réactions de lithiation. Ils peuvent réagir en tant que base pour déprotoner un substrat comportant des protons acides. Ce substrat peut être une amine, un alcool, un dérivé carbonyle énolisable ou un composé aromatique, par exemple. Néanmoins, ces composés sont aussi de très bons nucléophiles et ils permettent alors la création de nouvelles liaisons carbone-carbone. Les deux réactions fondamentales impliquant les alkyllithiens sont celles représentées sur le **Schéma 1**.

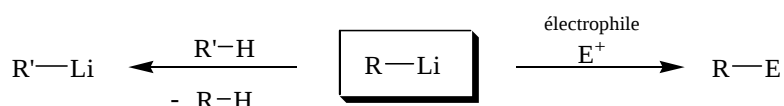


Schéma 1 : Réactions fondamentales des alkyllithiens

En fait, la *déprotonation-métallation* (substitution d'une liaison carbone-hydrogène par une liaison carbone-métal) est une réaction essentielle en synthèse organique. La majorité de ces processus fait appel à une réaction acido-basique classique. L'agent de métallation est une base généralement chargée mais qui peut aussi être neutre (base de Lewis). L'efficacité de la *déprotonation-métallation* dépend de l'acidité du proton à arracher, mais aussi de la base métallante utilisée. Les agents de *déprotonation-métallation* sont aussi des nucléophiles puissants et leur comportement dépend de la nature du substrat qui leur est opposé. Ainsi, dans un certain nombre de cas, des réactions secondaires non souhaitables sont présentes et

ceci a conduit les chimistes organiciens à développer de nouveaux systèmes basiques, simples ou associés (superbases), tout en cherchant à moduler leur efficacité et leur sélectivité.

Une description exhaustive des systèmes basiques lithiés et de leur utilisation n'est pas souhaitable dans le cadre limité de ce manuscrit, mais nous ferons une présentation rapide de quelques systèmes importants.

1.1.1 Bases classiques

a) Les alkyllithiens

La première préparation des alkyllithiens a été publiée par Schlenk et Holtz.^[1] Les alkyllithiens sont la pierre angulaire de la chimie des organolithiens puisque la plupart des réactifs sont issus de ces derniers. Les membres les plus communs sont MeLi,^[2-6] EtLi,^[3, 4, 7, 8] *n*-BuLi,^[4, 6, 9-16] et *t*-BuLi.^[4, 12, 13, 17-20] Ces systèmes se trouvent sous forme d'agrégats en phase solide,^[21] liquide^[22, 23] et même gazeuse,^[16] la taille des agrégats dépendant de plusieurs facteurs tels que l'effet stérique du groupe organique attaché au lithium, la présence de groupes chélatants, la température, la concentration, etc. L'influence du groupe attaché au lithium a été montré par l'étude des équilibres entre différents états d'agrégation dans un même solvant.^[9, 24] Ainsi, dans le THF, on constate un équilibre tétramère / dimère pour *n*-BuLi, dimère / monomère pour *s*-BuLi, et dimère / monomère pour PhLi.^[19] Le solvant a aussi une importance capitale. Quelques études expérimentales réalisées sur les alkyllithiens sont récapitulées dans le **Tableau 1**. Le comportement dynamique des alkyllithiens en solution a été étudié^[4, 25-29] notamment au niveau intra et intermoléculaire.^[4, 29, 30] Fraenkel et coll. ont également étudié les processus dynamiques en série allyllithium en utilisant des méthodes RMN.^[31-35]

Tableau 1. Quelques études expérimentales réalisées sur *n*-BuLi

Solvant agent chélatant	Agrégation	Méthode	Référence
THF	tétramère / dimère	RMN	[9-11, 24]
THF, DME	tétramère	RX	[14]
TMEDA	dimère	RX	[14]
TMEDA	tétramères liés	RX	[12]
Pentane	hexamère	RX	[13]
cyclohexane	hexamère	RMN	[4, 36]
Phase Gazeuse	hexamère et tétramère	RPE	[16]

En ce qui concerne les approches théoriques, Schleyer a été un pionnier. Une revue consacrée à la modélisation des organolithiens en général a été publiée par Streitwieser, Bachrach et Schleyer.^[37] La plupart des calculs sur les alkylolithiens ont porté sur le méthyllithium,^[38-58] mais d'autres systèmes ont fait l'objet d'investigations, notamment EtLi,^[40, 51, 58, 59] BuLi,^[50, 51, 58] et PhLi,^[40, 50] ainsi que certains allyllithiums.^[46, 60-62]

Les calculs les plus anciens ont été abordés au niveau semi-empirique, notamment avec la paramétrisation MNDO. En 1993, Anders et coll.^[46] ont optimisé les paramètres PM3 du lithium obtenant des résultats (données thermochimiques et géométriques, énergies d'agrégation) bien meilleurs que ceux obtenus avec MNDO. En 1995, Pratt et coll.^[47] ont réalisé une étude sur plusieurs organolithiens incluant des liaisons Li-C, Li-O et Li-N (méthyllithium, allyllithium, cyclopentadiényllithium, amidure de lithium, imidure de lithium et énolate de lithium). Les résultats théoriques MNDO, PM3, DFT et MP2 ont été comparés avec les résultats de spectroscopie infrarouge à l'état solide (**Tableau 2**). La conclusion essentielle est que, bien que les paramètres PM3 d'Anders offrent une amélioration significative par rapport à MNDO, ils restent insuffisants et dépendent du système étudié.

En 2001, Thiel et coll. ont utilisé les méthode MP2 et CC (coupled-cluster) pour calculer le spectre de vibration du monomère MeLi.^[52] Pouchan et coll. ont calculé les contributions anharmoniques aux spectres de vibration des agrégats de méthyllithium.^[53-55]

Tableau 2. Géométries calculées et expérimentales du monomère méthyllithium (distances en Å et angles en degrés).^[47]

Méthode	C-Li	C-H	Li-C-H
MNDO	1.821	1.117	112.0
PM3	1.929	1.095	109.5
Dmol-min	1.902	1.210	116.5
Dmol-DNP	1.965	1.111	113.3
MP2/6-311G(d)	1.992	1.098	112.7
MP2/6-311+G(d)	1.994	1.099	112.6
Expérience ⁽¹⁾	2.100	1.120	-

⁽¹⁾ Estimé à partir de données IR

Plus récemment, Maddaluno et coll.^[56, 57] ont exploité les techniques de dynamique moléculaire *ab initio* pour étudier les agrégats de méthyllithium en phase gazeuse et évaluer

les constantes de couplage $^1J_{(\text{Li,C})}$. Les fluctuations de la structure des systèmes $(\text{CH}_3\text{Li})_n$ à une température donnée ont été étudiées en réalisant des trajectoires de dynamique moléculaire Car-Parrinello (CPMD) à 300K. Les propriétés RMN sont alors calculées à partir d'un échantillonnage de structures au niveau DFT. Ces études ont permis une analyse fine des résultats expérimentaux et les auteurs ont établi une corrélation entre les constantes de couplage Li-C et l'angle H-C-Li. L'approche CPMD a été aussi utilisée pour déterminer la structure de $\text{C}_2\text{H}_2\text{Li}_2$.^[63] Le travail théorique le plus complet consacré à des alkyllithiens en phase gazeuse est sans doute celui de Rayez et coll.^[51] Ces auteurs ont réalisé une étude structurale des agrégats de plusieurs dérivés RLi [R = méthyle-, éthyle-, (*n*-, *i*-) propyle, (*n*-, *s*-, *t*-) butyle] à l'aide des calculs théoriques au niveau DFT. L'effet de solvation a été abordé avec un modèle de micro-solvatation et la méthode DFT par Pratt et coll.^[64] pour étudier les agrégats de MeLi, EtLi, *s*-BuLi et *t*-BuLi avec quelques molécules de THF.

Les approches théoriques ont également été exploitées pour étudier la réactivité des alkyllithiens. Une simulation CPMD a été réalisée pour étudier la réaction d'amorçage de la polymérisation de l'isoprène par le méthyllithium en solvant hydrocarboné.^[65] Cuffe et coll.^[66] ont étudié la réaction du méthyllithium avec le monoxyde de carbone et l'isonitrile de méthyle par la méthode DFT. Les résultats théoriques et spectroscopiques font apparaître l'existence de carbonyllithium et d'acétylure de lithium (ainsi que de leurs homologues isonitrile) à basse température. Les méthodes B3LYP/6-31+G(d) ont été utilisées par Nugay et coll.^[67] pour vérifier le mécanisme de polymérisation anionique du méthacrylate de méthyle (MMA) par des mélanges *n*-BuLi / azines (pyridine, pyridazine, pyrimidine et 1,3,5-triazine). Cette étude a permis d'expliquer les résultats observés expérimentalement, en particulier, elle montre que *n*-BuLi et les dérivés aziniques réagissent pour former un complexe de type sigma. Le système *n*-BuLi / triazine présente la barrière d'activation la plus faible, ce qui en fait un initiateur de polymérisation privilégié.

b) Les amidures de lithium

La première préparation des amidures de lithium a été rapportée par Titherley^[68]. Les amidures de lithium sont des bases largement utilisées en synthèse organique, principalement le diisopropyle amidure de lithium (LDA) et le 2,2,6,6-tétraméthylpipéridyl amidure de lithium (LTMP) (**Schéma 2**). Cependant, la structure cristalline^[69] du LDA n'a été déterminée qu'en 1991. Les amidures de lithium sont des nucléophiles faibles, leur basicité

est moins forte que celle des alkyllithiens. Ces propriétés en ont fait des bases de choix dans des réactions de métallation avec des substrats électrophiles et/ou portant des fonctions électrophiles.^[70, 71]

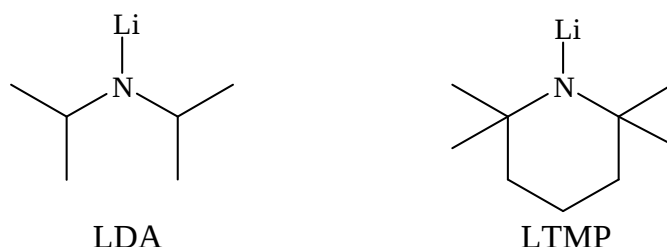


Schéma 2.

L'état d'agrégation des amidures de lithium a été étudié par plusieurs groupes.^[72, 73] La structure en solution a été déterminée initialement par Bauer et coll.^[74] et, plus tard, par Collum et coll.^[75] Les alkylamidures ont également été employés en synthèse asymétrique. Au cours de ces dernières années, un grand nombre d'amidures de lithium chiraux ont été étudiés par spectroscopie infrarouge. Les structures en solution et la dynamique ont été élucidées dans différents solvants. Diverses tailles d'agrégats ont été mises en évidence^[76-78] mais les dimères semblent être majoritaires.^[79-82]

Des nombreux travaux théoriques ont été publiés dont un certain nombre relève d'une approche à la fois expérimentale et théorique. On doit ici citer notamment les contributions des équipes de Hilmersson et Davidsson,^[76, 80, 82-87] Maddaluno,^[88-90] Boche,^[91, 92] Collum^[71, 75, 78, 90, 93-114] et Pratt.^[47, 115-121]

Pratt et coll.^[115] ont utilisé la méthode PM3 et HF pour étudier les hétéro-agrégats des systèmes azaallyle lithium. Anders et coll.^[122] ont effectué des calculs MNDO, PM3 et MP2 sur des systèmes 4-picolines monolithiés et leurs complexes avec TMEDA et THF. Plus tard, ces auteurs ont utilisé les approches théoriques MNDO, PM3, HF et MP2 pour étudier la déprotonation des nitriles par l'amidure de lithium. Tomas-Vert et coll.^[123] se sont intéressés à différentes conformations cycliques des agrégats d'amidure de lithium en étudiant les paramètres géométriques et les énergies d'agrégation et de solvation par MNDO, PM3, HF et DFT. En utilisant les méthodes PM3,^[76, 80, 82-86] HF^[80, 82] et DFT,^[84, 85, 87] Hilmersson et Davidsson ont étudié différents homo et hétéro agrégats (amidures / alkyllithien) et leurs complexes avec les solvants éthers. D'autre part, le groupe de Maddaluno^[88-90] a utilisé les méthodes DFT pour analyser les forces intermoléculaires responsables de l'agrégation, étudier

la structure des systèmes mixtes amidures de lithium / alkyllithiens, modéliser l'étape de condensation sur un aldéhyde et estimer l'effet d'un solvant polaire.

c) Les alcoolates de lithium

Le premier travail sur les alcoolates de lithium a été réalisé par Chablay.^[124] Bien que les alcoolates de lithium aient été utilisés comme catalyseurs dans des réactions de polymérisation depuis 1960, les informations sur leur structure et leur réactivité restent jusqu'à nos jours insuffisantes. En 1960, Wheatley^[125] et Dunken^[126] ont indépendamment présenté des études de diffraction sur des poudres de méthylate de lithium. De nombreuses études infrarouge et RMN ont montré que les alcoolates de lithium forment des agrégats en solution de façon semblable aux autres organolithiens. La première structure cristalline détaillée d'un alcoolate de lithium a été obtenue par le groupe de Power en 1983.^[127] Un dimère de *t*-butylate de lithium solvate par deux molécules de THF a été observé. Plus récemment, Schildbach et coll.^[128] ont décrit une structure cristalline hexamérique pour le (S)-N-méthyle-2-pyrrolidine méthylate de lithium (LiPM) (**Schéma 3**). Ce composé est précisément celui utilisé par l'équipe SOR dans les superbases unimétalliques lithiées qui feront l'objet d'une attention toute particulière dans ce travail.

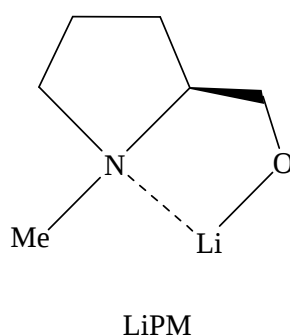
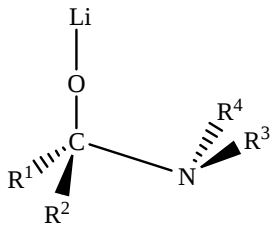


Schéma 3

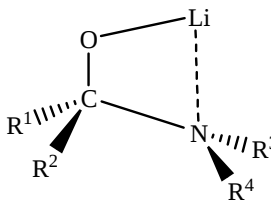
Les études de diffraction des rayons X et de spectroscopie ont confirmé la possibilité de différentes tailles pour les agrégats d'alcoolate de lithium allant du monomère au tridécamère.^[129-134] Les alcoolates de lithium présentent une basicité inférieure à celle des alkyllithiens et des amidures de lithium.^[135-137] Les alcoolates chiraux de lithium ont été employés comme bases pour la déhydrohalogénéation énantiosélective et des déprotonations asymétriques.^[138-141]

La première étude théorique sur les alcoolates de lithium a été publiée par Wiberg qui a étudié le monomère du méthylate de lithium (MeOLi) parmi une série d'ions d'alcoolates.^[142] Plus tard, Schleyer et coll.^[143, 144] ont étudié les interactions lithium-hétéroatome (O, S) par les méthodes PM3, HF et DFT, dans les systèmes Li-O-CH₂(2-furyl), Li-O-CH₂(2-thienyl) et Li-O-CH₂-C≡C-H. De leur côté, Boche et coll.^[92] se sont intéressés à des structures de l'intermédiaire tétraédrique formé lors de la réaction du diméthylbenzamide avec le phényllithium. Ils ont étudié différentes conformations de l'aminoalcoolate Li-O-C(R₁R₂)-N(R₃R₄) en utilisant les méthodes HF//PM3 et MP2 (**Tableau 3**).

Tableau 3. Energie relative (kcal/mol) des conformères A et B obtenus par la méthode RHF/3-21G//PM3. Les valeurs obtenues par MP2/6-31+G(d) sont représentées entre parenthèses.^[92]



A

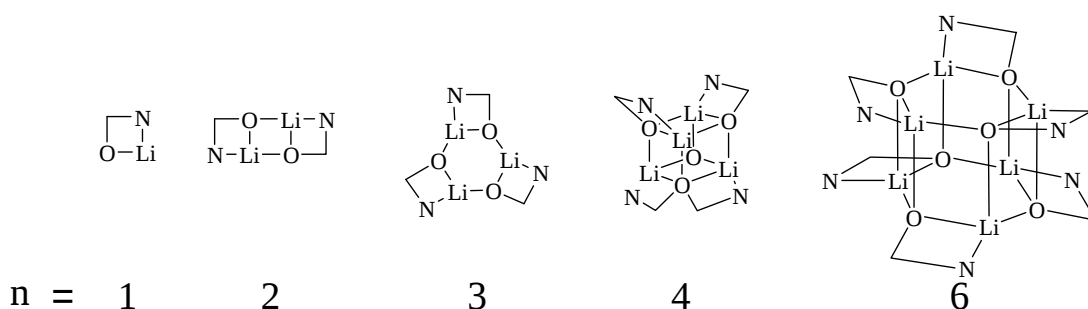


B

Conformère	R ¹ =R ²	R ³ =R ⁴	ΔE
A	H	Me	0.0
B	H	Me	1.5
A	Me	H	0.0 (0.0)
B	Me	H	-4.5 (-6.0)

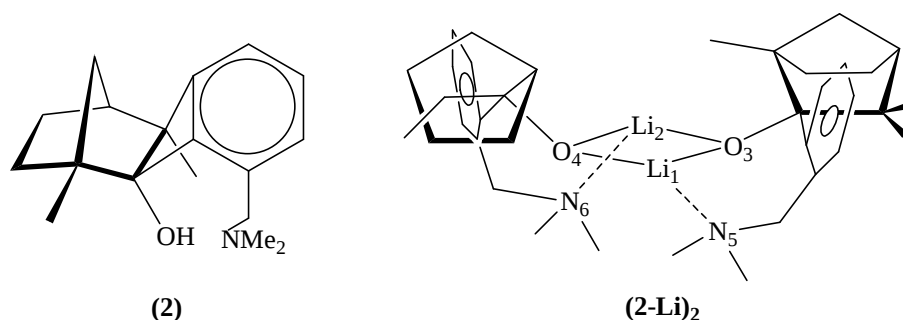
En 1999, Armstrong et coll.^[145] ont effectué des calculs HF pour étudier les agrégats des aminoalcoolates de lithium Li-O-CH₂-NH₂ et Li-O-CH(Me)-NH₂. D'après leurs résultats présentés dans le **Tableau 4**, l'enthalpie d'agrégation par monomère augmente avec la taille d'agrégats pour n=1 à 6. De plus, les paramètres géométriques calculés sont en accord avec les données expérimentales disponibles. D'autre part, Goldfuss et coll.^[146] ont utilisé l'approche ONIOM (DFT : UFF) et HF pour étudier la structure du dimère du diméthylaminométhyl phényle-1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1] heptane-endo-2-olate de lithium. Les calculs théoriques ont permis d'analyser et comprendre les structures (**Tableau 5**).

Tableau 4. Enthalpie d'agrégation ΔH_{agg} (kcal/mol) en phase gazeuse : n représente le nombre de monomères dans l'agrégat. ^[145]



n	HF/6-31G(d)	
	ΔH_{agg}	$\Delta H_{\text{agg}}/n$
2	62.6	31.3
3	117.1	39.0
4	180.8	45.2
6	289.8	48.3

Tableau 5. Géométries expérimentales et calculées du dimère de l'aminoalcoolate étudié par Goldfuss et coll.^[146]



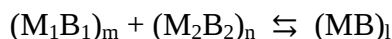
	(2-Li) ₂ structure cristalline	(2-Li) ₂ B3LYP/6-31+G* : UFF
Li ₁ -N ₅	2.06	2.09
Li ₁ -O ₃	1.84	1.90
Li ₁ -O ₄	1.83	1.87
Li ₁ -O ₃ -O ₄ -N ₅	341	335

Différents énolates de lithium ont fait l'objet de travaux de recherche réalisés par les équipes de Muller et coll.^[147] ainsi que Schleyer et coll.^[148] Dans les travaux de Tachibana et Yano,^[149] les mécanismes de polymérisation anionique (réaction d'amorçage du polymérisation de carbosilanes) ont été étudiés en utilisant MeLi et MeOLi. Après comparaison des deux mécanismes, ils ont conclu que MeOLi est plus sélectif que MeLi.

Schleyer et coll. ont étudié des mécanismes réactionnels pour obtenir l'alcoolate de lithium. La première étude ^[150] porte sur le mécanisme de formation de EtOLi par l'addition du methyllithium, de l'hydruure de lithium et de leurs dimères sur le formaldéhyde. Ce mécanisme a également été étudié par Streitwieser et coll. ^[151] en utilisant la méthode HF. La deuxième étude ^[152] porte sur le mécanisme d'ouverture nucléophile d'époxydes cycliques par le methyllithium. Kitaura et coll. ^[153] ont analysé les fréquences de vibration calculées avec l'approximation harmonique au niveau HF/6-31G(d,p) pour les monomères et les dimères de l'alcoolate de lithium et du carbonate d'alkyllithien. En 2002, Yakimansky a étudié l'effet de butylates de lithium (*n*-BuOLi et *t*-BuOLi) sur la polymérisation anionique du styrène dans les solvants polaires en utilisant la méthode DFT. ^[154]

1.1.2 Superbases

Les *superbases* peuvent être définies comme une association de deux bases conduisant à une nouvelle entité basique polymoléculaire ou complexe possédant une basicité différente (souvent plus élevée), comparée à celle de chaque base prise séparément. Ce type d'association correspond à une activation par formation des nouveaux agrégats :



Il a été montré que les modifications de la basicité de *n*-BuLi étaient possibles en présence de sels ou d'agents *chélatants* tels que la tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) ^[155] ou encore le 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane (DABCO). Ce sont Ebehardt et Butte, ^[156] qui, en étudiant la télomérisation de l'éthylène avec des dérivés aromatiques, ont montré que ces diamines en interagissant avec les organolithiens, étaient capables d'accroître leur basicité (**Schéma 4**).

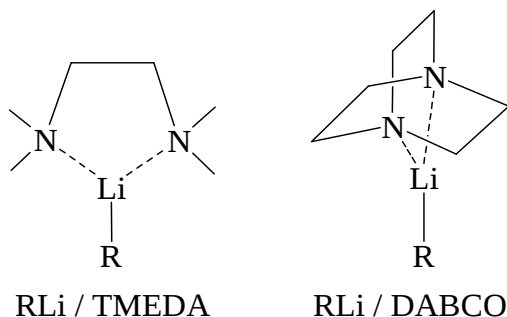


Schéma 4

Historiquement, la première génération de superbases bimétalliques (RLi / *t*-BuONa et RLi / *t*-BuOK) est étudiée dans les années soixante par Lochmann et coll.^[157, 158] Les espèces obtenues sont considérées comme des alkylsodium et alkylpotassium et leur réactivité dans les réactions de métallation et polymérisation est différente de celle des espèces initiales. A la même époque, Schlosser^[159] a étudié l'activation d'organolithiens avec différents systèmes (solvants éthers, amine ou alcoolate) et a montré que le tertio-butylate de potassium permet d'accroître la basicité de *n*-BuLi. Cette superbase sera appelée *LiCKOR* (**Schéma 5**). Rappelons que l'alcoolate de potassium est un système très riche en électrons.

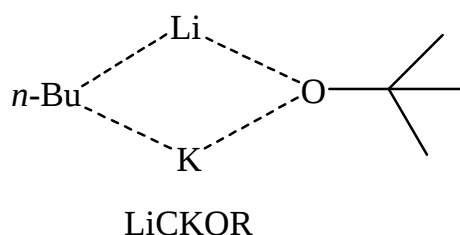
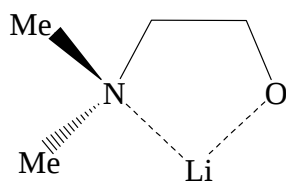


Schéma 5

En 1989, Lochmann remarque à son tour, lors de réactions sur des dérivés halogénés, que la réactivité d'une superbase RLi / ROM (M=Na, K, Rb et Cs) ne dépend pas uniquement de l'organolithien mais qu'elle est fortement liée à celle de l'alcoolate utilisé.^[160, 161]

Le mécanisme d'action de ces superbases reste assez mystérieux, mais les applications sont nombreuses, comme la métallation de dérivés aromatiques ou d'oléfines, l'initiation de la réaction de la polymérisation anionique ou encore la formation de liaisons C-C à partir des dérivés halogénés. Cependant, les superbases ne permettent pas de métalliser régiosélectivement des dérivés aromatiques ou des hétérocycles que dans les cas où ceux-ci portent des groupements orthodirecteurs. Nous verrons cette réaction d'ortho-métallation plus en détail par la suite.

Depuis quelques années, l'équipe SOR a développé une nouvelle classe de *superbases unimétalliques lithiées* associant le *n*-butyllithium et un aminoalcoolate de lithium, combinant un groupe amino chélatant et un système riche en électrons. Cette nouvelle superbase s'avère être le réactif de choix pour réaliser la réaction de métallation directe des hétérocycles azotés, comme nous le verrons plus loin. Les aminoalcoolates utilisés sont principalement LiDMAE (**Schéma 6**) et LiPM (**Schéma 3**).



LiDMAE

Schéma 6

D'un point de vu théorique, plusieurs études ont été réalisées sur les systèmes mixtes lithiés. Les plus importantes sont illustrées dans le **Tableau 6**.

Tableau 6. Récapitulatif des différentes études théoriques réalisées sur les systèmes mixtes

Type de base	système étudiés	Méthodes	Références
Alkylolithien / Alcoolate de potassium (LICKOR)	Alkylolithien: CH_3Li Alcoolate de potassium: CH_3OK	MP2//HF	[162]
Alkylolithien / Alcoolate de lithium	Alkylolithien: CH_3Li , $\text{C}_2\text{H}_5\text{Li}$, $s\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$ et $t\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$ Alcoolate de lithium: CH_3OLi	PM3, HF, DFT et MP2	[144, 163, 164]
Alkylolithien / Amidure de lithium	Alkylolithien: CH_3Li , $\text{C}_2\text{H}_5\text{Li}$, $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$ Amidure de lithium: LiNMe_2 , LiTMP , 3aminopyrrolidines et amidure de lithium avec chélation interne (S, O) différents amidure de lithium	PM3, HF et DFT	[49, 81, 83, 86-88, 163, 165-167]
Alkylolithien / Dilithiodiamine	Alkylolithien : $\text{C}_2\text{H}_5\text{Li}$ Dilithiodiamine= N,N dimethyl 1,3propanediamine $\text{LiNMe}(\text{CH}_2)_2\text{MeNLi}$	DFT	[168]
Enolate de lithium / Amidure de lithium	Enolate de lithium CH_2CHOLi Amidure de lithium : LDA	HF, MP2 et DFT	[119]
Enolate de lithium / Dilithiodiamine	Enolate de lithium : CH_2CHOLi Dilithiodiamine= N,N dimethyl 1,3propanediamine	DFT	[168]
Halogénure de lithium / Alkylolithien	Halogénure de lithium : LiBr Alkylolithien: CH_3Li	DFT	[169]
Halogénure de lithium / Enolate de lithium	Halogénure de lithium : LiCl et LiBr Enolate de lithium : CH_2CHOLi	HF, MP2 et DFT	[119]
Halogénure de lithium / Amidure de lithium	Halogénure de lithium : LiCl Amidure de lithium : 3aminopyrrolidines de lithium, LDA et LTMP	MNDO, HF et DFT	[103, 167]
Halogénure de lithium ou Alcoolate de lithium / Lithium carbénoïde	Halogénure de lithium : LiCl et LiBr Alcoolate de lithium: CH_3OLi Lithium carbénoïde : LiCH_2Cl et LiCH_2Br	DFT et MP2	[170, 171]

1.2 Lithiation de la pyridine

Les dérivés hétérocycliques pyridiniques présentent un potentiel synthétique très important. La métallation sélective de ce type de dérivés donne accès à une grande variété fonctionnelle dans le cadre de la synthèse de ligands et de molécules bioactives. Les premiers essais de lithiation de la pyridine par des alkyllithiens ont montré cependant que cet hétérocycle π -déficient subit une addition nucléophile de type Chichibabin sur la liaison CN (Schéma 7).^[172] Comme nous allons le voir, la lithiation de la pyridine est une réaction difficile puisque très peu de réactifs permettent une fonctionnalisation chimio- et régiosélective. Le problème de la régiosélectivité devient encore plus complexe dans le cas de la métallation des pyridines substituées. Nous présentons brièvement dans la suite les différentes méthodes envisageables.

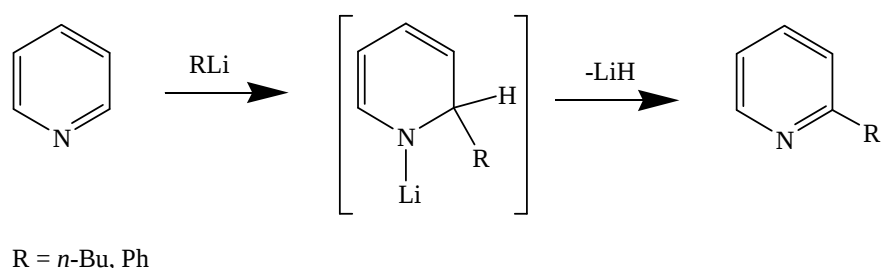


Schéma 7. Attaque nucléophile de $n\text{-BuLi}$ sur le cycle pyridinique

1.2.1 Lithiation par des bases classiques

La lithiation est envisageable lorsque les positions alpha de la pyridine sont bloquées ou lorsqu'un groupement suffisamment ortho directeur est présent sur le cycle. Le principe de l'*ortho-métallation* (DoM) consiste à choisir judicieusement un substituant électroattracteur ayant pour effet l'accroissement de l'acidité du proton en ortho par effet inductif. Ce substituant pourrait également jouer un rôle de complexant vis-à-vis du lithium, ce qui favoriserait la lithiation en ortho (Schéma 8).^[173-175] Un grand nombre de groupements orthodirecteurs (GoD) ont été utilisés et répertoriés par Snieckus.^[176]

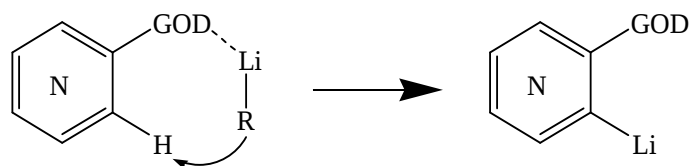


Schéma 8

Plusieurs autres techniques, telles que l'échange halogène-métal ou la métallation par les alkylamidures de lithium, peuvent être employées pour parvenir à la lithiation du cycle pyridinique sans addition nucléophile de l'organolithien. La réaction d'échange halogène-lithium est une méthode très efficace de fonctionnalisation. Gilman ^[177] et Wittig ^[178] ont découvert à la fin des années 1930 que le dérivé halogéné conduit, à base température et dans un solvant étheré, au dérivé lithié correspondant. Rappelons que ce type de réaction n'est pas observé lorsque X=Cl (**Schéma 9**).

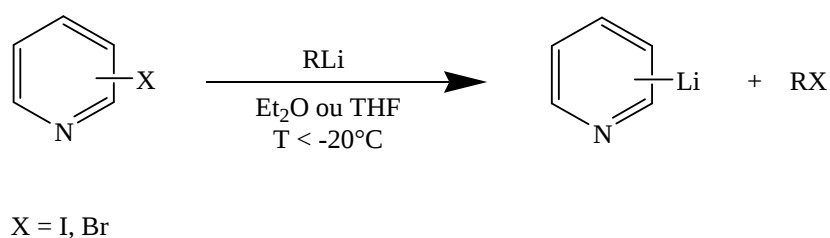


Schéma 9

Les premiers essais de métallation de la pyridine par le LDA (**Schéma 2**) dans l'éther réalisés par Clarke et coll. ^[179] ont conduit à la formation unique de la 2,2'-bipyridine (**Schéma 10**). Newkome ^[180] a démontré par une étude RPE que le mécanisme est de type radicalaire.

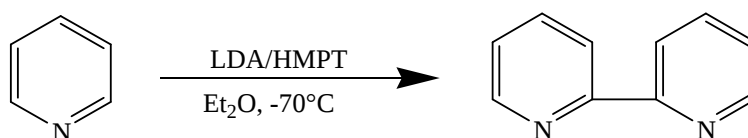


Schéma 10

Enfin, Kessar et coll.^[181] ont mis au point une méthode basée sur l'activation du cycle pyridinique à l'aide d'un acide de Lewis, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Dans ce cas, la base LTMP a été préférée au LDA.

1.2.2 Lithiation par des superbases

Parallèlement aux travaux précédents, des réactifs superbases ont également été utilisés pour tenter la métallation sélective de la pyridine. La superbase LiCKOR a notamment été utilisée par Brandsma et coll.^[182, 183] Elle permet de métaller efficacement sans formation du produit d'addition nucléophile rencontré classiquement avec *n*-BuLi. Cependant, la réaction n'est pas régiosélective et des mélanges de dérivés potassés sont systématiquement obtenus (**Schéma 11**).

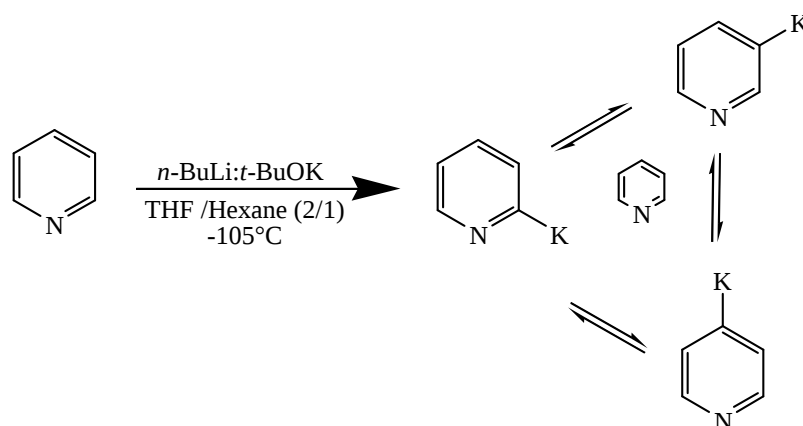


Schéma 11

Comme nous l'avons dit plus haut, une nouvelle classe de superbases unimétalliques lithiées associant le *n*-butyllithium et un aminoalcoolate de lithium (LiDMAE ou LiPM) a été proposée dans notre unité par l'équipe SOR (**Schéma 12**).

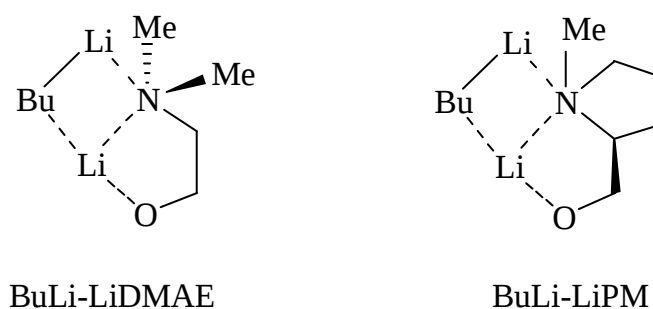


Schéma 12

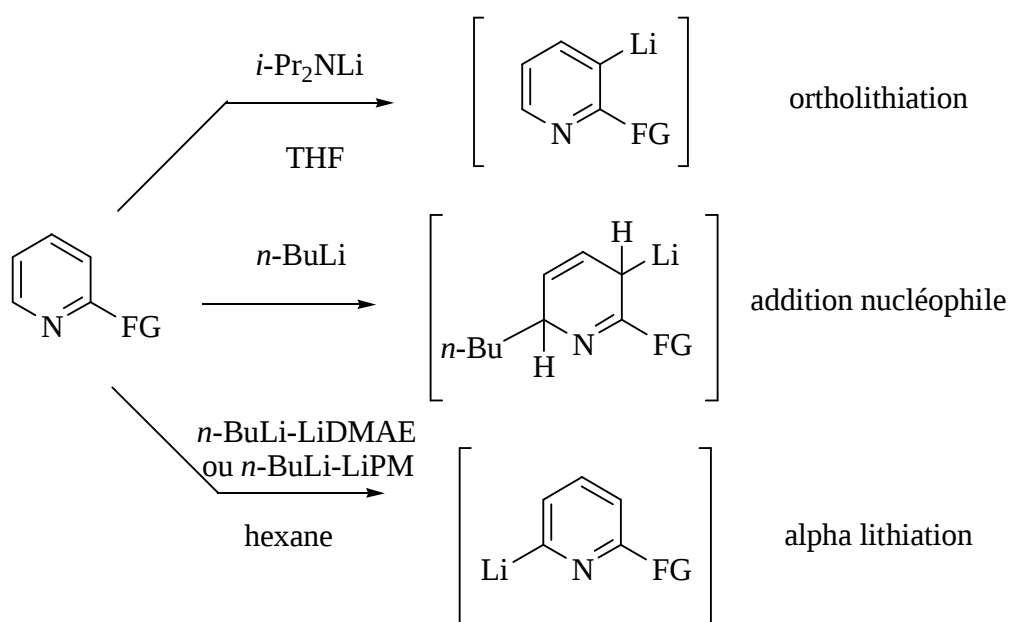
Ces réactifs permettent de réaliser la lithiation efficace d'aromatiques π -déficients en évitant les réactions classiques d'addition nucléophile de *n*-BuLi sur ces composés. De plus, contrairement à ce qui est observé avec les réactifs basiques classiques (LDA ou LTMP), la lithiation induite par ces superbases a toujours lieu de façon régiosélective en alpha de l'azote pyridinique, et ceci même lorsqu'un groupement ortho-directeur est présent sur le noyau en position 2. Cette nouvelle méthode de lithiation donne un large éventail de possibilités pour la synthèse ciblée de pyridines polyfonctionnelles (**Schéma 13**).

Il a été montré aussi que la métallation du cycle pyridinique par une superbase comportant un aminoalcoolate chiral (LiPM par exemple) peut induire de la chiralité en alpha de l'azote pyridinique. Les résultats obtenus pour la condensation de dérivés carbonylés prochiraux ont montré que la fonctionnalisation énantiosélective s'avère possible avec des excès énantiomériques modérés (35% dans l'hexane et 58% dans le THF) (**Schéma 14**).^[184]

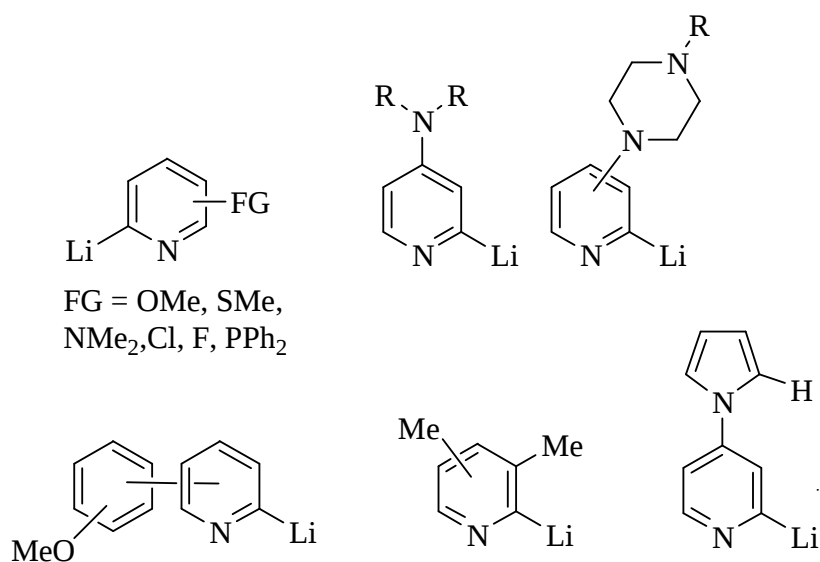
1.3 Objectifs de ce travail

Les objectifs de ce travail sont :

- Mieux comprendre les propriétés structurales et dynamiques des agrégats d'organolithiens. Pour cela nous réaliserons une série de simulations de dynamique moléculaire en solution. Les systèmes étudiés sont :
(EtLi)_n afin de modéliser les agrégats d'alkyllithien.
(EtLi)_n(MeOLi)_n afin de modéliser les agrégats mixtes alkyllithien / alcoolate de lithium.
- Analyser les propriétés des alcoolates de lithium en regardant notamment l'influence de l'environnement sur la liaison chimique C-O-Li.
- Prédire les espèces majoritaires dans les mélanges *n*-BuLi / LiPM en phase gazeuse et en solution (hexane, THF) afin d'identifier celles qui pourraient être les entités réactives dans la métallation de la 2-cl-pyridine.
- Clarifier le rôle de l'enthalpie et de l'entropie dans les processus d'agrégation de ce type de systèmes.
- Expliquer les différences observées expérimentalement entre la réactivité des superbases *n*-BuLi / LiPM et les agrégats de *n*-BuLi dans l'hexane.



Agents de lithiation et sélectivité obtenues dans la lithiation de pyridines.



Différentes lithiopyridines générées par $n\text{-BuLi-LiDMAE}$

Schéma 13

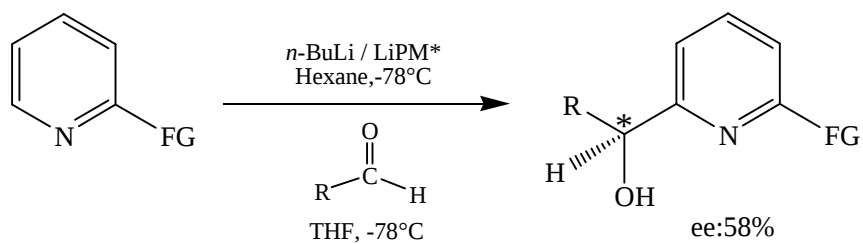


Schéma 14

Références

- [1] W. Schlenk, J. Holtz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1917**, 50, 262-274.
- [2] E. Weiss, E. A. C. Lucken, *J. Organomet. Chem.* **1964**, 2, 197-205.
- [3] L. M. Seitz, T. L. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 2174-2178.
- [4] T. L. Brown, *Acc. Chem. Res.* **1968**, 1, 23-32.
- [5] C. A. Ogle, B. K. Huckabee, H. C. Johnson, P. F. Sims, S. D. Winslow, A. A. Pinkerton, *Organometallics* **1993**, 12, 1960-1963.
- [6] B. Walfort, L. Lameyer, W. Weiss, R. Herbst-Irmer, R. Bertermann, J. Rocha, D. Stalke, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1417-1423.
- [7] H. Dietrich, *Acta Crystallogr.* **1963**, 16, 681-689.
- [8] H. Dietrich, *J. Organomet. Chem.* **1981**, 205, 291-299.
- [9] J. F. McGarrity, C. A. Ogle, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1805-1810.
- [10] J. F. McGarrity, C. A. Ogle, Z. Brich, H. R. Loosli, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1810-1815.
- [11] W. Bauer, T. Clark, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 970-977.
- [12] N. D. R. Barnett, R. E. Mulvey, W. Clegg, P. A. O'Neil, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1573-1574.
- [13] T. Kottke, D. Stalke, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 619-621.
- [14] M. A. Nichols, P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1568-1572.
- [15] I. Keresztes, P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10228-10229.
- [16] G. Tarczay, G. Vass, G. Magyarfalvi, L. Szepes, *Organometallics* **2000**, 19, 3925-3930.
- [17] M. Weiner, G. Vogel, R. West, *Inorg. Chem.* **1962**, 1, 654-658.
- [18] R. D. Thomas, M. T. Clarke, R. M. Jensen, T. C. Young, *Organometallics* **1986**, 5, 1851-1857.
- [19] W. Bauer, W. R. Winchester, P. v. R. Schleyer, *Organometallics* **1987**, 6, 2371-2379.
- [20] T. F. Bates, M. T. Clarke, R. D. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5109-5112.
- [21] E. Weiss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1501-1523.
- [22] H. L. Lewis, T. L. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 4664-4670.

- [23] R. P. Quirk ,D. E. Kester, *J. Organomet. Chem.* **1977**, 127, 111-125.
- [24] J. Heinzer, J. F. M. Oth ,D. Seebach, *Helv. Chim. Acta.* **1985**, 68, 1848-1862.
- [25] G. Fraenkel, D. T. Dix ,M. Carlson, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 579-582.
- [26] G. Fraenkel, W. E. Beckenbaugh ,P. P. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6878-6885.
- [27] G. Fraenkel, M. Henrichs, J. M. Hewitt, B. M. Su ,M. J. Geckle, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3345-3350.
- [28] G. Fraenkel, S. Subramanian ,A. Chow, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6300-6307.
- [29] G. Fraenkel ,K. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10336-10344.
- [30] R. D. Thomas, R. M. Jensen ,T. C. Young, *Organometallics* **1987**, 6, 565-571.
- [31] G. Fraenkel, A. Chow ,W. R. Winchester, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6190-6198.
- [32] G. Boche, G. Fraenkel, J. Cabral, K. Harms, N. J. R. Van Eikema Hommes, J. Lohrenz, M. Marsch ,P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1562-1565.
- [33] J. Cabral ,G. Fraenkel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9067-9075.
- [34] G. Fraenkel ,F. Qiu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3571-3579.
- [35] G. Fraenkel ,F. Qiu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12806-12812.
- [36] D. Margerison ,J. P. Newport, *Trans. Faraday Soc.* **1963**, 59, 2058-2063.
- [37] A. Streitwieser, S. M. Bachrach ,P. v. R. Schleyer Lithium Chemistry. A Theoretical ,Experimental Overview, Eds.: A. M. Sapse ,P. v. R. Schleyer), Wiley, New York, **1995**.
- [38] L. Herzig, J. M. Howell, A. M. Sapse, E. Singman ,G. Snyder, *J. Chem. Phys.* **1982**, 77, 429-434.
- [39] E. Kaufmann, T. Clark ,P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1856-1858.
- [40] J. P. Ritchie ,S. M. Bachrach, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5909-5916.
- [41] A. M. Sapse ,D. C. Jain, *J. Phys. Chem.* **1987**, 91, 3923-3925.
- [42] L. J. Kirschenbaum ,J. M. Howell, *Struct. Chem.* **1998**, 9, 327-337.
- [43] E. Kaufmann, J. Gose ,P. v. R. Schleyer, *Organometallics* **1989**, 8, 2577-2584.
- [44] M. Buehl, N. J. R. Van Eikema Hommes, P. v. R. Schleyer, U. Fleischer ,W. Kutzelnigg, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2459-2465.
- [45] N. J. R. E. Hommes, P. v. R. Schleyer ,Y. D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1146-1151.

- [46] E. Anders, R. Koch ,P. Freunschdt, *J. Comput. Chem.* **1993**, *14*, 1301-1312.
- [47] L. M. Pratt ,I. M. Khan, *J. Comput. Chem.* **1995**, *16*, 1067-1080.
- [48] F. M. Bickelhaupt, N. J. R. v. E. Hommes, C. F. Guerra ,E. J. Baerends, *Organometallics* **1996**, *15*, 2923-2931.
- [49] C. Fressigné, J. Maddaluno, C. Giessner-Prettre ,B. Silvi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6476-6479.
- [50] O. Kwon, F. Sevin ,M. L. McKee, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 913-922.
- [51] P. Verstraetea, A. Deffieuxa, A. Fritsch, J. C. Rayez ,M. T. Rayez, *THEOCHEM* **2003**, *631*, 53-66.
- [52] J. Breidung ,W. Thiel, *J. Mol. Struct.* **2001**, *599*, 239-254.
- [53] N. Gohaud, D. Begue, C. Darrigan ,C. Pouchan, *J. Comput. Chem.* **2005**, *26*, 743-754.
- [54] N. Gohaud, D. Begue ,C. Pouchan, *Chem. Phys.* **2005**, *310*, 85-96.
- [55] N. Gohaud, D. Begue ,C. Pouchan, *Int. J. Quant. Chem.* **2005**, *104*, 773-781.
- [56] H. Gérard, A. de la Lande, J. Maddaluno, O. Parisel ,M. E. Tuckerman, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 4787-4794.
- [57] A. de la Lande, C. Fressigné, H. Gérard, J. Maddaluno ,O. Parisel, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3459-3469.
- [58] L. M. Pratt, D. G. Truhlar, C. J. Cramer, S. R. Kass, J. D. Thompson ,J. D. Xidos, *J Org Chem* **2007**, *72*, 2962-2966.
- [59] D. Barr, R. Snaith, R. E. Mulvey ,P. G. Perkins, *Polyhedron* **1988**, *7*, 2119-2128.
- [60] P. V. R. Schleyer, J. Chandrasekhar, A. J. Kos, T. Clark ,G. W. Spitznagel, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 882-884.
- [61] F. Neumann, C. Lambert ,P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3357-3370.
- [62] L. M. Pratt ,A. Streitwieser, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 290-294.
- [63] U. Röethlisberger ,M. L. Klein, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 42-48.
- [64] L. M. Pratt, D. G. Truhlar, C. J. Cramer, S. R. Kass, J. D. Thompson ,J. D. Xidos, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2962-2966.
- [65] U. Röthlisberger, M. Sprik ,M. L. Klein, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1998**, *94*, 501-508.
- [66] M. Tacke, R. Leyden ,L. P. Cuffe, *Int. J. Quant. Chem.* **2006**, *106*, 692-696.

- [67] S. Catak, V. Aviyente ,T. Nugay, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2005**, 43, 455-467.
- [68] A. W. Titherley *J. Chem. Soc., Trans.* **1894**, 65, 504-522.
- [69] N. D. R. Barnett, R. E. Mulvey, W. Clegg ,P. A. O'Neil, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8187-8188.
- [70] F. Trecourt, M. Mallet, F. Marsais ,G. Queguiner, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1367-1371.
- [71] J. F. Remenar ,D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4081-4086.
- [72] R. E. Mulvey, *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 20, 167-209.
- [73] R. E. Mulvey, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 339-346.
- [74] W. Bauer ,D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 6, 1972-1988.
- [75] A. S. Galiano-Roth ,D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6772-6778.
- [76] G. Hilmersson, P. I. Arvidsson, O. Davidsson ,M. Hakansson, *Organometallics* **1997**, 16, 3352-3362.
- [77] D. R. Armstrong, K. W. Henderson, A. R. Kennedy, W. J. Kerr, F. S. Mair, J. H. Moir, P. H. Moran ,R. Snaith, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1999, 4063-4068.
- [78] K. B. Aubrecht, B. L. Lucht ,D. B. Collum, *Organometallics* **1999**, 18, 2981-2987.
- [79] G. Hilmersson ,O. Davidsson, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7660-7669.
- [80] G. Hilmersson, P. I. Arvidsson, O. Davidsson ,M. Hakansson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8143-8149.
- [81] A. Johansson, A. Pettersson ,O. Davidsson, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 608, 153-163.
- [82] A. Johansson ,O. j. Davidsson, *Organometallics* **2001**, 20, 4185-4189.
- [83] P. I. Arvidsson, G. Hilmersson ,P. Ahlberg, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1348-1354.
- [84] P. I. Arvidsson, G. Hilmersson ,P. Ahlberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1883-1887.
- [85] G. Hilmersson, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3069-3075.
- [86] G. Hilmersson ,B. Malmros, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 337-341.
- [87] R. Sott, J. Granander, P. Diner ,G. Hilmersson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 267-274.
- [88] C. Fressigné, A. Corruble, J.-Y. Valnot, J. Maddaluno ,C. Giessner-Prettre, *J. Organomet. Chem.* **1997**, 549, 81-88.

- [89] C. Fressigné, J. Maddaluno ,C. Giessner-Prettre, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 1999, 2197-2201.
- [90] C. Fressigné, J. Maddaluno, A. Marquez ,C. Giessner-Prettre, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8899-8907.
- [91] M. Adler, S. Adler ,G. Boche, *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, 18, 193-209.
- [92] M. Adler, M. Marsch, N. S. Nudelman ,G. Boche, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 1261-1263.
- [93] A. S. Galiano-Roth, Y. J. Kim, J. H. Gilchrist, A. T. Harrison, D. J. Fuller ,D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5053-5055.
- [94] P. L. Hall, J. H. Gilchrist ,D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9571-9574.
- [95] P. L. Hall, J. H. Gilchrist, A. T. Harrison, D. J. Fuller ,D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9575-9585.
- [96] M. P. Bernstein, F. E. Romesberg, D. J. Fuller, A. T. Harrison, D. B. Collum, Q.-Y. Liu ,P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5100-5110.
- [97] J. H. Gilchrist ,D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 794-795.
- [98] F. E. Romesberg ,D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2112-2121.
- [99] M. P. Bernstein ,D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8008-8018.
- [100] D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 227-234.
- [101] F. E. Romesberg, M. P. Bernstein, J. H. Gilchrist, A. T. Harrison, D. J. Fuller ,D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3475-3483.
- [102] B. L. Lucht ,D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6009-6010.
- [103] F. E. Romesberg ,D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9187-9197.
- [104] F. E. Romesberg ,D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9198-9202.
- [105] B. L. Lucht ,D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9863-9874.
- [106] F. E. Romesberg ,D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2166-2178.
- [107] B. L. Lucht ,D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2217-2225.
- [108] J. F. Remenar, B. L. Lucht ,D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5567-5572.
- [109] B. L. Lucht ,D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 1035-1042.
- [110] X. Sun ,D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2452-2458.
- [111] X. Sun ,D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2459-2463.

- [112] J. L. Rutherford ,D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 199-202.
- [113] A. Ramirez, X. Sun ,D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10326-10336.
- [114] S. J. Zuend, A. Ramirez, E. Lobkovsky ,D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5939-5948.
- [115] L. M. Pratt, T. E. Hogen-Esch ,I. M. Khan, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5955-5970.
- [116] L. M. Pratt ,I. M. Khan, *THEOCHEM* **1996**, *367*, 33-40.
- [117] L. M. Pratt ,S. Robbins, *THEOCHEM* **1999**, *466*, 95-101.
- [118] L. M. Pratt, A. Newman, J. S. Cyr, H. Johnson, B. Miles, A. Lattier, E. Austin, S. Henderson, B. Hershey, M. Lin, Y. Balamraju, L. Sammonds, J. Cheramie, J. Karnes, E. Hymel, B. Woodford ,C. Carter, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6387-6391.
- [119] L. M. Pratt ,A. Streitwieser, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2830-2838.
- [120] L. M. Pratt, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 209-217.
- [121] L. M. Pratt, *THEOCHEM* **2007**, *811*, 191-196.
- [122] E. Anders, A. Opitz, N. J. R. v. E. Hommes ,F. Hampel, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4424-4430.
- [123] H. Schulz, N. S. Nudelman, P. Viruela-Martin, R. Viruela-Martin ,F. Tomas-Vert, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 1619-1624.
- [124] M. E. Chablay, *Ann. Chim.* **1917**, *8*, 145-185.
- [125] P. J. Wheatley, *Nature* **1960**, *185*, 681-682.
- [126] H. Dunken ,J. Krausse, *Z. Chem.* **1960**, *1*, 27-28.
- [127] J. Hvosllef, H. Hope, B. D. Murray ,P. P. Power, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, *23*, 1438-1439.
- [128] C. Strohmman, T. Seibel ,D. Schildbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9876-9877.
- [129] J. D. Kahn, A. Haag ,P. v. R. Schleyer, *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 212-220.
- [130] G. Beck, P. B. Hitchcock, M. F. Lappert ,I. A. MacKinnon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, *18*, 1312-1314.
- [131] E. M. Arnett, M. A. Nichols ,A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7059-7060.
- [132] M. A. Nichols, A. T. McPhail ,E. M. Arnett, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6222-6233.
- [133] A. Thompson, E. G. Corley, M. F. Huntington, E. J. J. Grabowski, J. F. Remenar ,D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2028-2038.

- [134] D. R. Armstrong, J. E. Davies, R. P. Davies, P. R. Raithby, R. Snaith ,A. E. H. Wheatley, *New J. Chem.* **1999**, 35-41.
- [135] E. M. Arnett ,K. D. Moe, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7068-7069.
- [136] P. Burk ,I. Koppel, *Int. J. Quantum Chem.* **1994**, *51*, 313-318.
- [137] P. Saravanan, A. DattaGupta, D. Bhuniya ,V. K. Singh, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1855-1860.
- [138] M. Amadji, J. Vadeкарd, J. C. Plaquevent, L. Duhamel ,P. Duhamel, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12483-12484.
- [139] M. Amadji, J. Vadeкарd, D. Cahard, L. Duhamel, P. Duhamel ,J. C. Plaquevent, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5541-5546.
- [140] J. Vadeкарd, J. C. Plaquevent, L. Duhamel ,P. Duhamel, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 116-117.
- [141] J. Vadeкарd, J.-C. Plaquevent, L. Duhamel, P. Duhamel ,L. Toupet, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2285-2286.
- [142] K. B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3379-3385.
- [143] B. Goldfuss, P. v. R. Schleyer ,F. Hampel, *Organometallics* **1997**, *16*, 5032-5041.
- [144] B. Goldfuss, P. v. R. Schleyer ,F. Hampel, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1072-1080.
- [145] D. R. Armstrong, R. P. Davies, P. R. Raithby, R. Snaith ,A. E. H. Wheatley, *New J. Chem.* **1999**, *23*, 499-507.
- [146] B. Goldfuss, *Aust. J. Chem.* **2000**, *53*, 209-212.
- [147] H. Weiss, A. V. Yakimansky ,A. H. E. Muller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8897-8903.
- [148] A. Abbotto, A. Streitwieser ,P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11255-11268.
- [149] A. Tachibana ,T. Yano, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 9470-9476.
- [150] E. Kaufmann, P. v. R. Schleyer, K. N. Houk ,Y. D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5560-5562.
- [151] S. M. Bachrach ,A. Streitwieser, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3946-3951.
- [152] S. Harder, J. H. van Lenthe, N. J. R. van Eikema Hommes ,P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2508-2514.
- [153] S. Matsuta, T. Asada ,K. Kitaura, *J. Electrochem. Soc.* **2000**, *147*, 1695-1702.
- [154] A. V. Yakimansky, *Polymer* **2002**, *43*, 5797-5805.

- [155] D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 448-454.
- [156] G. G. Eberhardt, W. A. Butte, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2928-2932.
- [157] L. Lochmann, J. Pospisil, J. Vodnansky, J. Trekoval, D. Lim, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1965**, 30, 2187-2195.
- [158] L. Lochmann, J. Pospisil, D. Lim, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 257-262.
- [159] M. Schlosser, *J. Organomet. Chem.* **1967**, 8, 9-16.
- [160] L. Lochmann, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 364, 281-288.
- [161] L. Lochmann, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 376, 1-6.
- [162] G. Ghigo, G. Tonachini, P. Venturello, *Tetrahedron* **1996**, 52, 7053-7062.
- [163] K. Sorger, P. v. R. Schleyer, R. Fleischer, D. Stalke, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6924-6933.
- [164] L. M. Pratt, O. Kwon, T. C. Ho, N. Van Nguyen, *Tetrahedron* **2008**, 64, 5314-5321.
- [165] Y. Balamraju, C. D. Sharp, W. Gammill, N. Manuel, L. M. Pratt, *Tetrahedron* **1998**, 54, 7357-7366.
- [166] Y. Yuan, S. Desjardins, A. Harrison-Marchand, H. Oulyadi, C. Fressigné, C. Giessner-Prettre, J. Maddaluno, *Tetrahedron* **2005**, 61, 3325-3334.
- [167] F. Pate, N. Duguet, H. Oulyadi, A. Harrison-Marchand, C. Fressigne, J. Y. Valnot, M. C. Lasne, J. Maddaluno, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6982-6991.
- [168] L. M. Pratt, R. Mu, C. Carter, B. Woodford, *Tetrahedron* **2007**, 63, 1331-1338.
- [169] S. Desjardins, K. Flinois, H. Oulyadi, D. Davoust, C. Giessner-Prettre, O. Parisel, J. Maddaluno, *Organometallics* **2003**, 22, 4090-4097.
- [170] L. M. Pratt, S. Merry, S. C. Nguyen, P. Quan, B. T. Thanh, *Tetrahedron* **2006**, 62, 10821-10828.
- [171] L. M. Pratt, D. H. T. Phan, P. T. T. Tran, N. V. Nguyen, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, 80, 1587-1596.
- [172] K. Ziegler, H. Zeiser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, 63, 1847-1851.
- [173] P. Beak, W. J. Zajdel, D. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1984**, 84, 471-523.
- [174] P. Beak, S. T. Kerrick, D. J. Gallagher, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10628-10636.
- [175] J. E. Resek, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 405-406.
- [176] V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879-933.

- [177] H. Gilman ,A. L. Jacoby, *J. Org. Chem.* **1938**, 3, 108-119.
- [178] G. Wittig, U. Pockels ,H. Dröge, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1938**, 71, 1903-1912.
- [179] A. J. Clarke, S. McNamara ,O. Meth-Cohn, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 2373-2376.
- [180] G. R. Newkome ,D. C. Hager, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 599-601.
- [181] S. V. Kessar ,P. Singh, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 721-738.
- [182] J. Verbeek, A. V. E. George, R. L. P. de Jong ,L. Brandsma, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 257-258.
- [183] J. Verbeek ,L. Brandsma, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3857-3859.
- [184] Y. Fort, P. Gros ,A. L. Rodriguez, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2631-2635.

CHAPITRE 2

Méthodes de calcul utilisées

Plusieurs méthodes de chimie théorique ont été employées dans ce travail de thèse. Nous n'en ferons pas une description détaillée, sauf pour l'approche QM/MM, moins répandue que les autres méthodes. La section (2.1) présente un résumé pour les lecteurs qui voudraient avoir un aperçu rapide des méthodes utilisées sans rentrer dans le détail. Les sections suivantes décrivent brièvement les méthodes quantiques DFT (2.2) et les modèles de solvant utilisés, implicites (2.3) ou explicites (2.4). La dernière section (2.5) est consacrée aux méthodes mixtes QM/MM développées à Nancy. Par ailleurs, les méthodes utilisées seront rappelées dans la présentation de chaque chapitre de résultats. Des détails supplémentaires peuvent être trouvés dans les ouvrages mentionnés ci-dessous. Pour les méthodes quantiques, le lecteur pourra consulter par exemple :

- *Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes*, J-L. Rivail (1999).^[1]
- *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, C. J. Cramer (2006).^[2]
- *Introduction to Computational Chemistry*, F. Jensen (1999).^[3]
- *Approximate Molecular Orbital Theory*, J. Pople et al. (1986).^[4]
- *Modern Quantum Chemistry*, N. Szabo et S. Ostlund (1989).^[5]

Pour les méthodes de modélisation (mécanique et dynamique moléculaire notamment), le lecteur peut se référer aux ouvrages :

- *Computer simulation of liquids*, M. P. Allen et D. J. Tildesley (1997).^[6]
- *Molecular modelling: principles and applications*, A. R. Leach (2001).^[7]
- *The Art of Molecular Dynamics Simulation*, D. C. Rapaport (2004).^[8]

Pour plus de détails sur les modèles de solvation développés à Nancy et une bibliographie relativement exhaustive, le lecteur peut consulter ces références :

- *Méthode du continuum: The multipole moment expansion solvent continuum model: a brief review*. M. F. Ruiz-López (2008) Ed. S. Canuto. ^[9]
- *Approche QM/MM : Combined Quantum Mechanics and Molecular Mechanics Approaches to Chemical and Biochemical Reactivity*. M.F. Ruiz-López et J-L. Rivail (1998) (Ed. P. v. R. Schleyer).^[10]

2.1 Résumé

Dans ce travail, nous avons eu recours à deux types de calculs principalement :

Calculs quantiques. Ils permettent de déterminer l'énergie et la structure d'équilibre des systèmes avec un traitement explicite des électrons grâce au calcul de la fonction d'onde. Nous utilisons principalement (mais pas exclusivement) la théorie de la fonctionnelle de la densité ou DFT, une approche très répandue à l'heure actuelle. Un double choix est nécessaire pour réaliser les calculs : le type de fonctionnelle et la base d'orbitales atomiques. Le niveau B3LYP/6-31G(d) a été retenu ici car il présente un rapport qualité/coût satisfaisant compte tenu de la taille de nos systèmes. Pour les études en solution, les calculs « statiques » se font en considérant un complexe formé du soluté et de la première couche de solvation (uniquement pour les solvants coordinants), les effets à longue portée étant pris en compte par un modèle diélectrique (modèle discret/continu). Les énergies libres sont obtenues en faisant un calcul de la fonction de partition (approximation du gaz idéal). Pour ce faire, un calcul des fréquences de vibration est nécessaire.

Simulations de Dynamique Moléculaire: Elles permettent d'étudier l'évolution dans le temps d'un système microscopique complexe (ici, les organolithiens en solution étherée) et donc d'examiner les fluctuations de différentes propriétés, notamment structurales. Les méthodes standard utilisent un potentiel simple paramétré (dit champ de force) où les interactions sont estimées à partir de constantes de force harmoniques, de termes coulombiens et des termes de van der Waals. Cela est mal adapté au cas des agrégats d'organolithiens dont les structures ne sont pas correctement décrites par les champs de force disponibles. Nous avons donc préféré une approche de type quantique/classique (dite QM/MM) développée dans notre groupe. L'agrégat est traité quantiquement (niveau B3LYP/6-31G(d)), le solvant est décrit classiquement par un champ de force (OPLS). Les interactions soluté-solvant sont prises en compte par un terme électrostatique et un terme de van der Waals. L'analyse des trajectoires permet de déduire par exemple le nombre de molécules de solvant coordonnées au soluté ou la durée de vie des structures.

2.2 Méthodes DFT

Dans nos calculs quantiques, nous avons utilisé principalement la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité. Cette approche constitue actuellement l'une des méthodes les plus utilisées dans les calculs de structure électronique. La DFT trouve ses origines dans le modèle développé par Thomas et Fermi à la fin des années 1920. Néanmoins il faudra attendre le milieu des années 1960 et les contributions de Hohenberg, Kohn et Sham pour que soit établi le formalisme théorique sur lequel reposent les techniques de calcul actuelles. En 1964, Hohenberg et Kohn^[11] ont établi le théorème fondateur de la DFT qui stipule que l'énergie de l'état fondamental d'un système d'électrons interagissant avec un potentiel externe est une fonctionnelle unique de la densité électronique $\rho(r)$.

L'énergie peut s'écrire comme une somme de plusieurs termes :

$$E[\rho(r)] = T[\rho(r)] + \int \rho(r) v(r) dr + V_{ee}[\rho(r)] + E_{xc}[\rho(r)] \quad (1)$$

$$\text{avec} \quad \rho(r) = \Psi^*(r) \Psi(r) \quad (2)$$

$T[\rho(r)]$ est la contribution de l'énergie cinétique d'un système d'électrons sans interaction possédant la même densité $\rho(r)$ que le système réel. Les deux termes suivants caractérisent respectivement l'énergie d'attraction coulombienne électron-noyaux et l'énergie de répulsion coulombienne électron-électron. Enfin, $E_{xc}[\rho(r)]$ est l'énergie d'échange-corrélation et inclut aussi la différence entre $T[\rho(r)]$ et l'énergie cinétique du système d'électrons en interaction. Comme dans la théorie Hartree-Fock, il existe un principe variationnel. La reformulation du problème par Kohn et Sham^[12] par l'introduction d'un système fictif d'électrons sans interaction, permet d'aboutir à un ensemble d'équations mono-électroniques:

$$\left\{ -\frac{1}{2} \nabla^2 + v(r) + v_{ee}[\rho(r)] + v_{xc}[\rho(r)] \right\} \psi_i = \epsilon_i \psi_i \quad (3)$$

$$v_{xc}[\rho(r)] = \left[\frac{\delta E_{xc}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \right] \quad (4)$$

Dans cette expression, la fonctionnelle $E_{XC}[\rho(r)]$ exacte n'est pas connue, des approximations sont donc nécessaires. La précision des calculs est principalement limitée par la qualité de cette fonctionnelle. Trois types sont traditionnellement considérés :

- Les fonctionnelles locales (LDA : Local Density Approximation) sont basées sur le modèle du gaz d'électrons uniforme. Elles dépendent uniquement de la densité électronique en chaque point de l'espace et négligent toute influence de l'inhomogénéité du système. Les énergies d'échange et de corrélation sont donc données par une fonctionnelle qui dépend uniquement de la densité locale.^[13]

- Les fonctionnelles à correction du gradient (GGA : Generalized Gradient Approximation) permettent de mieux représenter les régions à forte variation de charge et corrigent les défauts des fonctionnelles LDA en tenant compte du gradient de la densité électronique. Les fonctionnelles les plus employées sont : Becke88,^[14] PW91,^[15] P86^[16] et LYP.^[17]

- Les fonctionnelles hybrides HF-DFT estiment l'énergie d'échange à partir d'une expression qui fait intervenir l'échange exact Hartree-Fock et l'échange DFT alors que l'énergie de corrélation reste purement DFT. En général, elles conduisent à des résultats plus précis. Parmi les fonctionnelles existantes, la plus utilisée est B3LYP^[17, 18] que nous avons également choisir.

2.3 Modèles implicites de solvant

Le modèle du continuum a été développé à partir des travaux de Born,^[19] Onsager,^[20] et Kirkwood.^[21] Dans ces modèles, le solvant est traité comme un milieu continu diélectrique, généralement supposé homogène et isotrope et caractérisé seulement par sa constante diélectrique statique ϵ . Le soluté est placé à l'intérieur d'une cavité créée dans le continuum, polarise le milieu, qui à son tour, crée un champ électrique sur le soluté (le champ de réaction). Le calcul de l'énergie d'interaction doit se faire de manière auto-cohérente (Self-Consistent Reaction Field). Il existe différentes approches qui, partant de ce principe, permettent de traiter le soluté quantiquement. Les différences principales entre ces méthodes concernent la façon de définir la forme de la cavité, l'algorithme utilisé pour calculer le champ de réaction et celui employé pour évaluer les contributions non-électrostatiques, nécessaires au calcul de l'énergie libre de solvation. Une de ces versions est le modèle de

Pise^[22-25] ou modèle PCM (Polarized Continuum Model). Celui-ci représente la réponse du diélectrique (le champ de réaction) par un ensemble de densités de charges distribuées sur la surface de la cavité. Une deuxième méthode est celle développée par Cramer et Truhlar,^[26-28] appelée SMx. Celle-ci utilise l'approximation de Born généralisée (GB), qui a besoin de charges partielles atomiques sur les atomes du soluté pour calculer le terme électrostatique. La méthode utilisée dans ce travail est celle développée dans notre équipe à Nancy.^[29-36] Dans cette approche, le potentiel créé par la distribution de charge du soluté et le champ de réaction créé par le solvant sont décrits par un développement multipolaire.

Outre l'énergie électrostatique, l'énergie libre de solvation comporte des termes de répulsion, de dispersion et de cavitation. Ce dernier représente la variation d'énergie libre nécessaire pour créer une cavité dans le solvant. Différents travaux ont été faits pour calculer l'énergie libre de cavitation^[37-39] et l'énergie libre de dispersion-répulsion.^[40-43] Plusieurs auteurs ont calculé la contribution non-électrostatique à l'énergie libre à l'aide de formules basées sur l'utilisation de paramètres atomiques et des surfaces atomiques du soluté accessibles au solvant.^[27, 44-46] Les paramètres atomiques ont été obtenus en ajustant l'énergie libre totale calculée pour quelques molécules de référence aux valeurs expérimentales correspondantes. Dans ce travail, pour les termes non-électrostatiques, nous utiliserons les paramètres proposés dans la méthode PCM.

Les approches de solvant implicite, comme celle du continuum, peuvent être améliorées par la prise en compte explicite de quelques molécules de solvant. Dans ce cas, on réalise un calcul quantique sur un système chimique appelé « supermolécule », composée de la molécule de soluté et des molécules de solvant dans la première couche de solvation, placé dans le continuum diélectrique. Évidemment, ce modèle n'a d'intérêt que lorsque le complexe soluté-solvant implique des interactions intermoléculaires spécifiques suffisamment fortes. Ce modèle discret-continu a donc été employé ici pour étudier la solvation des agrégats *n*-BuLi/LiPM dans le cas du THF, où les atomes de lithium peuvent se coordonner au solvant par des interactions Li...O.

2.4 Modèles explicites de solvant

Les modèles explicites utilisent plus généralement les approximations de la mécanique moléculaire car cela permet de traiter un grand nombre de molécules. La mécanique

moléculaire (MM) utilise un champ de force classique, c'est-à-dire un potentiel effectif qui permet le calcul rapide de l'énergie du système à partir de la position des noyaux. Ce champ de force a des contributions entre atomes liés et non - liés. Les premières sont liées à la déformation des liaisons, des angles de valence et des angles dièdres. Les secondes sont liées aux interactions entre atomes appartenant à différentes molécules ou séparés par au moins trois liaisons. Elles sont calculées généralement par un potentiel coulombien qui représente les interactions électrostatiques et par un potentiel Lennard-Jones pour les interactions de van der Waals.

La mécanique moléculaire peut être couplée à des techniques de simulation, les plus communes étant la méthode de Monte-Carlo ou la dynamique moléculaire, que nous utiliserons ici. En dynamique moléculaire, les conformations successives du système sont générées en intégrant les équations du mouvement de Newton. Pour une conformation donnée à un temps t , la force totale sur chaque atome est calculée avec le champ de force choisi. A partir de cette force, on détermine les accélérations de chaque atome qui sont combinées avec les positions et les vitesses au temps t pour calculer les positions et les vitesses au temps $t+\delta t$. La force est supposée être constante durant le pas d'intégration. Les algorithmes les plus utilisés (Verlet,^[47] leap-frog^[48]) sont du type « prédictor ouvert » dans lesquels le calcul des nouvelles configurations se fait à partir des solutions des équations de mouvement et des positions de la configuration antérieure. La dynamique moléculaire se place naturellement dans l'ensemble microcanonique (N , V , E constants; N = nombre de particules, V = volume et E = énergie total du système) qui correspond à un système isolé où l'énergie est fixée au départ. D'autres ensembles thermodynamiques peuvent être utilisés, cependant. Nous utiliserons en particulier l'ensemble NVT (T = température). Les algorithmes associés le plus couramment utilisés sont celui de Nosé-Hoover^[49-51] d'Andersen,^[52] et celui de Berendsen^[53] que nous avons utilisé ici. Le système est constitué d'une boîte cubique contenant une molécule de soluté et 500 molécules de solvant, avec des conditions périodiques et une sphère de « cut-off » limitant l'extension des interactions entre chaque particule et son environnement.

La principale difficulté pour pouvoir utiliser cette approche dans notre cas était l'absence d'un champ de force classique adapté permettant de décrire les agrégats organolithiens. Nous avons choisi d'utiliser un champ de force élaboré de type QM/MM que nous décrivons ensuite et qui peut être couplé aisément à la dynamique moléculaire.

2.5 Champ de force QM/MM

Une description quantique de l'ensemble soluté-solvant en dynamique moléculaire est possible, mais reste excessivement coûteuse en temps de calcul, spécialement au niveau *ab initio*. Signalons qu'une méthode de dynamique moléculaire au niveau semi-empirique a été récemment mise au point dans l'équipe.^[54] Bien que plus abordable que la dynamique *ab initio*, cette approche reste coûteuse. De plus, la description des organolithiens au niveau semi-empirique n'est pas suffisamment précise compte tenu des objectifs que nous nous sommes fixés. Les méthodes mixtes QM/MM représentent un bon compromis entre les champs de force classiques MM et les approches purement *ab initio*. En effet, elles permettent de limiter la description quantique à la partie intéressante du point de vue chimique (sous-système QM, le soluté dans notre cas). L'environnement (le solvant) est alors décrit par un champ de force de type mécanique moléculaire (sous-système MM). Les premières études de ce type ont été réalisées par Warshel et Levitt,^[55] Singh et Kollman^[28] et Field, Bash et Karplus^[56] qui utilisaient une approche QM de type semi-empirique. Ultérieurement, la méthode a été étendue aux méthodes *ab initio*^[57-59] et DFT.^[58, 60-64] Quelques revues sur cette méthodologie ont été publiées.^[10, 65-67]

Pour calculer l'énergie du système, un hamiltonien effectif, H_{eff} , est construit comme une somme de trois termes :

$$H_{\text{eff}} = H_{\text{QM}} + H_{\text{QM/MM}} + H_{\text{MM}} \quad (5)$$

H_{QM} et H_{MM} sont les hamiltoniens pour les sous-systèmes respectivement quantique et classique et $H_{\text{QM/MM}}$ est l'hamiltonien d'interaction entre la partie quantique et la partie classique. Pour simplifier, on fait l'hypothèse pour le moment qu'il n'y a pas de liaisons chimiques entre les atomes QM et les atomes MM (ce qui sera le cas dans ce travail). D'une façon générale, $H_{\text{QM/MM}}$ est construit en sommant les contributions électrostatiques de van der Waals et de polarisation.

$$H_{\text{QM/MM}} = H_{\text{elec}}^{\text{QM/MM}} + H_{\text{pol}}^{\text{QM/MM}} + H_{\text{vdw}}^{\text{QM/MM}} \quad (6)$$

Une expression similaire peut être écrite pour H^{MM} . Néanmoins, si le solvant est flexible, les termes d'interaction entre atomes liés (liaisons, angles et torsions) sont à rajouter dans le terme H^{MM} .

$$H^{MM} = H_{elec}^{MM} + H_{pol}^{MM} + H_{vdw}^{MM} + H_{liés}^{MM} \quad (7)$$

L'hamiltonien de van der Waals prend en compte les interactions non électrostatiques et peut être approximé en utilisant une expression de type Lennard-Jones :

$$H_{vdw}^{QM/MM} = \sum_n \sum_s 4\epsilon_{ns} \left[\left(\frac{\sigma_{ns}}{R_{ns}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ns}}{R_{ns}} \right)^6 \right] \quad (8)$$

$$H_{vdw}^{MM} = \sum_s \sum_{t < s} 4\epsilon_{st} \left[\left(\frac{\sigma_{st}}{R_{st}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{st}}{R_{st}} \right)^6 \right] \quad (9)$$

où R_{st} représente la distance entre deux sites MM s et t , R_{ns} représente la distance entre un atome quantique n et un site classique s , et ϵ_{ab} et σ_{ab} sont des paramètres associés respectivement à la profondeur du puits et à la distance de collision, généralement ϵ_{ab} et σ_{ab} sont définis à partir des paramètre atomiques:

$$\epsilon_{ab} = \sqrt{\epsilon_a \epsilon_b} \quad \text{et} \quad \sigma_{ab} = \frac{\sigma_a + \sigma_b}{2} \quad (10)$$

L'expression des hamiltoniens électrostatique et de polarisation dépend du champ de force utilisé. Une formule générale pour les interactions moléculaires électrostatiques classiques a été donnée par Stone.^[68] Nous négligerons ici les termes de polarisation H_{pol}^{MM} et $H_{pol}^{QM/MM}$ en utilisant des champs de force effectifs non-polarisables pour le solvant. Dans ce cas, on considère les sites classiques comme des charges q_s et l'hamiltonien électrostatique QM/MM s'écrit en unités atomiques^[10]:

$$H_{elec}^{QM/MM} = -\frac{1}{2} \sum_s \sum_i \frac{q_s}{R_{si}} + \sum_s \sum_n \frac{q_s Z_n}{R_{ns}} \quad (11)$$

Z_n est la charge nucléaire de l'atome n dans la région quantique, i représente un électron.

Le calcul de la fonction d'onde du système QM se fait en utilisant l'hamiltonien effectif H_{eff} , mais uniquement les termes qui dépendent des coordonnées électroniques sont nécessaires. Ainsi, les équations de Hartree-Fock ou Kohn-Sham s'écrivent

$$F_{\mu\nu} = F_{\mu\nu}^0 - \sum_s \left\langle \lambda \left| \frac{q_s}{R_{si}} \right| \sigma \right\rangle \quad (12)$$

Dans de nombreux cas, la séparation des parties QM et MM est évidente et ne pose pas de problème s'il n'y a aucune liaison entre les atomes quantiques et classiques (cas d'un soluté dans un solvant par exemple). Par contre, pour les gros systèmes tels que les protéines, la situation est plus délicate. Heureusement, l'expérience prouve qu'une perturbation créée par une modification chimique locale dans la molécule ne modifie pas en général la structure électronique des atomes localisés à une certaine distance du site de réaction. On peut donc envisager de traiter une partie de la molécule avec la mécanique classique, la difficulté principale étant de choisir l'endroit de la coupure. Il existe plusieurs modèles traitant cette séparation. Une solution simple est de saturer la valence du fragment QM avec des atomes d'hydrogène (link atom).^[56, 69-71] Le « link atom » peut aussi être remplacé par des groupes méthyle ou des pseudo-halogènes.^[72] Une approche différente est la méthode LSCF (Local Self Consistent Field) développée par Rivail et col.^[73] à Nancy. Dans la méthode LSCF, les liaisons entre fragments QM et MM sont représentées par des orbitales liantes strictement localisées (SLBO) qui sont obtenues par des calculs quantiques sur des petits composés. Ces orbitales liantes localisées sont transférables.^[74, 75] Gao et al,^[76] reprenant le même schéma, ont développé une méthode d'orbitales hybrides généralisées (GHO) au niveau semi-empirique, où l'on utilise des fonctions de base sur l'atome frontière MM.

L'intérêt principal de cette approche QM/MM est que son couplage avec des techniques de simulation statistique ne pose aucune difficulté majeure. En dynamique moléculaire, on doit calculer les forces sur tous les atomes, ceux du sous-système QM et ceux de la région MM. La forme de l'hamiltonien effectif décrit ci-dessus permet d'obtenir les dérivés premières de l'énergie de façon analytique et donc de façon efficace du point de vue computationnel. On a donc :

$$F_a = - \frac{\partial E_T}{\partial R_a} \quad (13)$$

où F_a est la dérivée première de l'énergie par rapport aux coordonnées nucléaires de l'atome a. Pour accélérer les calculs, on peut utiliser ces stratégies :

- Equilibrer (thermaliser) le système. Dans un premier temps, on utilise un champ de force classique. Dans notre cas, compte tenu de l'absence d'un bon champ de force pour les organolithiens, le soluté est rigide dans cette étape. Cette phase

d'équilibration « classique » est poursuivie par une deuxième équilibration QM/MM, cette fois-ci sans aucune contrainte géométrique sur le soluté.

- Initialiser la fonction d'onde à chaque étape en l'approximant soit à la fonction d'onde du pas précédent (option retenue ici) soit à une fonction obtenue par extrapolation des orbitales moléculaires des 2-3 pas précédents.^[77] Ceci permet de diminuer significativement le nombre de cycles SCF et donc de réduire le temps de calcul.

Dans ce travail, nous avons utilisé un code mis au point récemment au laboratoire.^[78, 79] Il contient une interface entre les programmes Gaussian 03 et Tinker 4.2 et est largement plus général que le code DFT/MM développé initialement.^[80]

Références

- [1] J. L. Rivail, *Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes*, Paris, **1999**.
- [2] C. J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England, **2006**.
- [3] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, Wiley, New York, **1999**.
- [4] W. J. Hehre, L. Radom, P. V. Schleyer, J. Pople, *Approximate Molecular Orbital Theory*, Wiley, **1986**.
- [5] N. Szabo, S. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry*, McGraw-Hill, Nova New York, **1989**.
- [6] M. P. Allen, D. J. Tildesley, *Computer simulation of liquids*, Clarendon, Oxford, **1997**.
- [7] A. R. Leach, *Molecular modelling: principles and applications*, Addison Wesley Longman Ltd., **2001**.
- [8] D. C. Rapaport, *The Art of Molecular Dynamics Simulation*, Cambridge University Press, **2004**.
- [9] M. F. Ruiz-López *The multipole moment expansion solvent continuum model: a brief review*, Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics, Solvation effects on molecules and biomolecules: Computational methods and applications (Ed. S. Canuto), Springer, **2008**.
- [10] M. F. Ruiz-López, J. L. Rivail *Combined Quantum Mechanics and Molecular Mechanics Approaches to Chemical and biochemical Reactivity*, Encyclopedia of Computational Chemistry, (Ed. P. v. R. Schleyer), **1998**, pp. 437-448.
- [11] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* **1964**, 136, B864-B871.
- [12] W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev.* **1965**, 140, A1133-A1138.
- [13] S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980**, 58, 1200-1211.
- [14] A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098-3100.
- [15] J. P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B* **1992**, 45, 13244-13249.
- [16] J. P. Perdew, *Phys. Rev. B* **1986**, 33, 8822-8824.
- [17] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785-789.
- [18] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648-5652.
- [19] M. Z. Born, *Z. Phys.* **1920**, 1, 45-48.
- [20] L. Onsager *Electric Moments of Molecules in Liquids*, Vol. 58 **1936**, pp. 1486-1493.
- [21] J. G. Kirkwood, *J. Chem. Phys.* **1939**, 7, 911-919.
- [22] S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi, *Chem. Phys.* **1981**, 55, 117-129.

- [23] S. Miertus, J. Tomasi, *Chem. Phys.* **1982**, 65, 239-241.
- [24] R. Bonaccorsi, R. Cimiraglia, J. Tomasi, *J. Comput. Chem.* **1983**, 4, 567-577.
- [25] J. L. Pascual-Ahuir, E. Silla, J. Tomasi, R. Bonaccorsi, *J. Comput. Chem.* **1987**, 8, 778-787.
- [26] C. J. Cramer, D. G. Truhlar *Quantitative Treatments of Solute/Solvent interactions*, Theoretical and Computational Chemistry Series 1 Eds.: P. Politzer and J. S. Murray), Elsevier, Amstersam, **1994**.
- [27] C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8305-8311.
- [28] C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2161-2200.
- [29] D. Rinaldi, J. L. Rivail, *Theor. Chem. Acc.* **1973**, 32, 57-70.
- [30] J. L. Rivail, D. Rinaldi, *Chem. Phys.* **1976**, 18, 233-242.
- [31] D. Rinaldi, M. F. Ruiz-López, J. L. Rivail, *J. Chem. Phys.* **1983**, 78, 834-838.
- [32] J. L. Rivail, D. Rinaldi, M. F. Ruiz-López *Theoretical and Computational Models for Organic Chemistry*, Eds.: S. J. Formosinho, L. Arnaut and I. Csizmadia), Kluwer, Dodrecht, **1991**, p. 79.
- [33] V. Dillet, D. Rinaldi, J. G. Ángyán, J. L. Rivail, *Chem. Phys. Lett.* **1993**, 202, 18-22.
- [34] V. Dillet, D. Rinaldi, J. L. Rivail, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 5034-5039.
- [35] J. L. Rivail, D. Rinaldi *Computational Chemistry, Review of Current Trends*, (Ed. J. Leszczynski), Word Scientific, New York, **1995**, pp. 139-174.
- [36] M. F. Ruiz-López, F. Bohr, M. T. C. Martins-Costa, D. Rinaldi, *Chem. Phys. Lett.* **1994**, 221, 109-116.
- [37] R. A. Pierotti *The solubility of a gas in a liquid*, Vol. 67 **1963**, pp. 1840-1845.
- [38] R. A. Pierotti *Aqueous Solutions of Nonpolar Gases*, Vol. 69 **1965**, pp. 281-288.
- [39] R. A. Pierotti, *Chem. Rev.* **1976**, 76, 717-726.
- [40] D. Rinaldi, B. J. Costa Cabral, J.-L. Rivail, *Chem. Phys. Lett.* **1986**, 125, 495-499.
- [41] M. A. Aguilar, F. J. O. del Valle, *Chem. Phys.* **1989**, 129, 439-450.
- [42] F. Floris, J. Tomasi, *J. Comput. Chem.* **1989**, 10, 616-627.
- [43] F. M. Floris, J. Tomasi, J. L. Pascual Ahuir, *J. Comput. Chem.* **1991**, 12, 784-791.
- [44] C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Comput.-Aid. Mol. Design* **1992**, 6, 629-666.
- [45] F. J. Luque, M. Bachs, M. Orozco, *J. Comput. Chem.* **1994**, 15, 847-857.
- [46] I. Tuñón, M. F. Ruiz-López, D. Rinaldi, J. Bertrán, *J. Comput. Chem.* **1996**, 17, 148-155.
- [47] L. Verlet, *Phys. Rev. B* **1967**, 159, 98-103.
- [48] R. W. Hockney *Methods in Computational Chemistry*, **1985**, p. 136.

- [49] W. G. Hoover, *Phys. Rev. A* **1985**, 31, 1695-1697.
- [50] S. Nosé, *Mol. Phys.* **1984**, 52, 255-268.
- [51] S. Nosé, *Mol. Phys.* **1986**, 57, 187-191.
- [52] J. D. Weeks, D. Chandler, H. C. Andersen, *J. Chem. Phys.* **1971**, 54, 5237-5247.
- [53] H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. Van Gunsteren, A. Dinola, J. R. Haak, *J. Chem. Phys.* **1984**, 81, 3684-3690.
- [54] G. Monard, M. I. Bernal-Uruchurtu, A. vanderVaart, K. M. Merz, M. F. Ruiz-López, *J. Phys. Chem. A* **2005**, 109, 3425-3432.
- [55] A. Warshel, M. Levitt, *J. Mol. Biol* **1976**, 103, 227-249.
- [56] M. J. Field, P. A. Bash, M. Karplus, *J. Comp. Chem.* **1990**, 11, 700-733.
- [57] J. Gao, M. Freindorf, *J. phys. chem. A* **1997**, 101, 3182-3188.
- [58] R. V. Stanton, L. R. Little, K. M. Merz, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 17344-17348.
- [59] G. Jansen, F. Colonna, J. G. Ángyán, *Int. J. Quant. Chem.* **1996**, 58, 251-265.
- [60] R. V. Stanton, D. S. Hartsough, K. M. Merz, *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 11868-11870.
- [61] D. Wei, D. R. Salahub, *Chem. Phys. Lett.* **1994**, 224, 291-296.
- [62] P. D. Lyne, M. Hodoscek, M. Karplus, *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103, 3462-3471.
- [63] I. Tuñón, M. T. C. Martins-Costa, C. Millot, M. F. Ruiz-López, *J. Mol. Modeling* **1995**, 1, 196-201.
- [64] I. Tuñón, M. T. C. Martins-Costa, C. Millot, M. F. Ruiz-López, *Chem. Phys. Lett.* **1995**, 241, 450-456.
- [65] J. Gao, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 298-305.
- [66] J. Gao *Reviews in Computational Chemistry*, Eds.: K. B. Lipkowitz and D. B. Boyd), **1996**.
- [67] G. Monard, K. M. Merz, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 904-911.
- [68] A. J. Stone *Classical Electrostatics in Molecular Interactions*, Theoretical Models for Chemical Bonding, (Ed. Z. B. Maksic), Springer Verlag Berlin, **1991**, p. 103.
- [69] M. J. Harrison, N. A. Burton, I. H. Hillier, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12285-12291.
- [70] K. P. Eurenium, D. C. Chatfield, B. R. Brooks, M. Hodoscek, *Int. J. Quant. Chem.* **1996**, 60, 1189-1200.
- [71] V. V. Vasilyev, *THEOCHEM* **1994**, 304, 129-141.
- [72] N. S. Ostlund *Hyperchem*, Vol. Hypercube Inc Waterloo, Ontario Canada.

- [73] V. Théry, D. Rinaldi, J. L. Rivail, B. Maigret, G. G. Ferenczy, *J. Comput. Chem.* **1994**, *15*, 269-282.
- [74] X. Assfeld, J.-L. Rivail, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *263*, 100-106.
- [75] N. Ferré, X. Assfeld, J. L. Rivail, *J. Comput. Chem.* **2002**, *23*, 610-624.
- [76] J. Gao, P. Amara, C. Alhambra, M. J. Field, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 4714-4721.
- [77] S. Chalmet, M. F. Ruiz-López *J. Chem. Phys.* **1999**, *111*, 1117-1125.
- [78] M. T. C. Martins-Costa, A Gaussian 03/Tinker 4.2 interface for hybrid QM/MM applications, University of Nancy I – CNRS, Nancy, **2006**.
- [79] M. T. C. Martins-Costa, M. F. Ruiz-López, *Chem. Phys.* **2007**, *332*, 341-347.
- [80] I. Tuñón, M. T. C. Martins-Costa, C. Millot, M. F. Ruiz-López, J. L. Rivail, *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 19-29.

CHAPITRE 3

Etude par dynamique moléculaire QM/MM d'agrégats
modèles RLi et RLi/ROLi dans un solvant étheré.

3.1 Résumé

Ce chapitre est consacrée à l'étude de la dynamique d'agrégats modèles en solution de type éther afin de mieux comprendre les interactions mises en jeu à la fois entre les monomères de l'organolithien et entre l'agrégat et le solvant.

Le principal objectif sera d'examiner la structure des molécules de solvant coordonnées à l'agrégat (nombre, stabilité) et la flexibilité des structures (ouverture possible des formes cycliques pour le dimère ou cubique pour les tétramères). Déterminer le nombre de molécules de solvant coordonnées à l'agrégat est fondamental pour pouvoir évaluer les enthalpies et les entropies dans les complexes, ce que nous aborderons dans le chapitre 4. Cela dépend bien évidemment de la température et dans nos simulations nous avons considéré $T=200\text{K}$. Le solvant est un modèle de diméthyléther $\text{O}(\text{CH}_3)_2$ (DME), souvent utilisé pour modéliser le THF.

Du point de vue méthodologique, nous avons utilisé une approche de type QM/MM pour les raisons qui ont déjà été évoquées dans le Chapitre précédent. En effet, il n'y a pas à l'heure actuelle aucun champ de force de type classique qui soit bien adapté à l'étude d'organolithiens. On peut cependant signaler que quelques efforts ont été accomplis pour paramétrer le champ de force MM3 dans le cas particulier des amidures de lithium. La dynamique moléculaire *ab initio* pourrait être envisagée ici, et en fait, quelques applications sont parues récemment portant sur l'étude de systèmes en phase gazeuse ou microsolvatée. Mais en raison du temps de calcul requis par cette approche, particulièrement coûteuse, elle ne peut être envisagée que pour des systèmes simples et pour de temps de simulation relativement courts.

Dans la première partie, nous présentons les résultats obtenus pour les espèces EtLi , $(\text{EtLi})_2$ et $(\text{EtLi})_4$ dans le DME. La structure initiale du dimère est cyclique et celle du tétramère est cubique. L'analyse des trajectoires montre que le nombre de coordination des atomes de Li est toujours 4 quelle que soit la taille d'agrégat. En d'autres termes, le monomère se coordine avec 3 molécules de solvant alors que le dimère et le tétramère se coordinent avec 4. Différentes simulations sur des structures disolvatées du monomère (nombre de coordination de Li = 3) ont montré que la formation des structures trisolvatées (nombre de coordination de Li = 4) est extrêmement rapide puisqu'elle se fait en moins d'une picoseconde. Nous avons aussi montré que les interactions Li-O sont particulièrement fortes

et qu'aucune dissociation Li-solvant ne se produit pendant le temps de simulation. La comparaison de différents calculs d'optimisation de complexes QM/MM montre clairement que l'effet du solvant sur la distance Li-C des agrégats est plus faible que l'effet de l'agrégation. Enfin, au cours de la simulation, une structure ouverte du tétramère ayant une durée de vie courte a pu être observée.

Dans la deuxième partie, nous avons étudié la dynamique des systèmes MeOLi, (EtLi)(MeOLi) et (EtLi)₂(MeOLi)₂ toujours dans le DME. Cependant, compte tenu de la rareté des calculs théoriques sur les alcoolates de Lithium, nous avons consacré une partie de nos recherches à l'étude de la structure géométrique et électronique de MeOLi dans différents environnements. Comme cela a déjà été montré par d'autres auteurs, l'angle d'équilibre C-O-Li est linéaire pour le monomère isolé; ce qui est en relation avec le caractère fortement ionique de la liaison O-Li. Cependant, nous avons pu constater que la variation de l'énergie en fonction de cet angle reste très faible (fréquence de vibration très basse). Cela se manifeste davantage en présence d'un milieu fortement diélectrique. Par ailleurs, l'interaction avec une molécule électrophile ou un acide de Lewis conduit à une structure C-O-Li fortement coudée permettant la coordination avec une paire libre de l'oxygène (par exemple dans MeOLi·BH₃). Les simulations de dynamique moléculaire QM/MM des agrégats conduisent à des résultats partiellement équivalents à ceux décrits ci-dessus. En ce qui concerne la forme du dimère et du tétramère ainsi que la coordination totale des atomes de Li, les résultats pour EtLi restent valables. En revanche, aucune forme ouverte du tétramère n'a été observée cette fois, les fluctuations des distances Li-O(DME) étant sensiblement inférieures dans les systèmes mixtes.

3.2 Simulation d'agrégats RLi

Article publié dans Theoretical Chemistry Accounts **2008**, 121, 321-326.

Combined *ab initio* and classical Molecular Dynamics simulations of alkyl lithium aggregates in ethereal solutions

<http://dx.doi.org/10.1007/s00214-008-0471-2>

Combined *ab initio* and classical Molecular Dynamics simulations of alkyl-lithium aggregates in ethereal solutions

HASSAN K. KHARTABIL,^a MARILIA T. C. MARTINS-COSTA,^a PHILIPPE C. GROS,^b YVES FORT^b
AND MANUEL F. RUIZ-LÓPEZ^a

*SRSMC, Nancy-University, CNRS, Boulevard des Aiguillettes, BP 239, 54506 Vandoeuvre
lès-Nancy, France.*

^a *Equipe de Chimie et Biochimie Théoriques.*

^b *Equipe de Synthèse Organométallique et Réactivité.*

Abstract

Molecular dynamics simulations of organolithium aggregates in solution are reported for the first time. We use a combined quantum/classical force field (the so called QM/MM approach) and study ethyl-lithium aggregates in dimethyl ether (DME) solvent. The solutes are described at the Density Functional Theory level while solvent molecules are described using Molecular Mechanics. NVT Molecular Dynamics simulations are carried out in the Born-Oppenheimer approximation. After equilibration, the production phase was run for 80 ps (monomer), 40 ps (dimer) and 26 ps (tetramer). The analysis of the results focuses on Li coordination as a function of aggregate size and we show that the total Li coordination number is always 4. No decoordination has been observed along the simulations at 200K. Fluctuations of the structures are predicted to be large in some cases and possible implications on reactivity are discussed.

Keywords: organolithium compounds, QM/MM, Molecular Dynamics simulations, solvent effects

Introduction

Organolithium compounds are widely employed in synthetic organic chemistry [1]. They exhibit a marked trend to aggregate making the elucidation of their reaction mechanisms difficult, both from the experimental and the theoretical points of view. Moreover, large solvent effects on aggregation have been observed. For instance, *n*BuLi is known to exist as hexamers in hexane solution [2] whereas in THF solution, tetramers and dimers are present [3]. In general, the experimental analysis of aggregate concentrations is extremely difficult due to the complexity of the NMR signals. As a consequence, the choice of the system and the optimal conditions to carry out new experiments are complex and remain often based on accumulated empirical information and trial-and-error approaches. Theoretical chemistry can provide valuable assistance and not surprisingly a large number of papers have been published on different systems and reactions (see for instance [4]). Some of these works have been devoted to the analysis of solvation effects in coordinating solvents using quantum chemical methods and microsolvation models, i.e. carrying out electronic energy calculations for a system that consists of the aggregate plus a few solvent molecules in the first solvation shell. It has been shown in this way that aggregation in ethereal solutions is strongly influenced by solvent coordination and that the coordination degree, i.e. the number of solvent molecules bonded to the aggregate plays a crucial role. On one hand, it is responsible for the largest part of the total solute-solvent interaction energy. On the other hand, it largely contributes to the overall entropy balance in speciation equilibria.

A precise determination of this number is therefore fundamental in order to estimate the concentration of aggregates. It depends on several factors such as the chemical nature of the organolithium compound, steric interactions, temperature, etc. Standard quantum chemical methods are well-adapted to obtain equilibrium geometries and total energies but thermal contributions to free energy cannot be obtained with high accuracy. For instance, entropy computations using the harmonic frequencies of vibration for a single energy minimum is clearly inappropriate for flexible systems. Molecular Dynamics (MD) is a suitable tool in this respect but due probably to technical difficulties, no simulation of organolithium compounds in solution has been reported to date. Classical MD approaches are impractical because of the lack of appropriate force-fields to describe Li-X bonds (though some efforts have been done [5]). *Ab initio* Molecular Dynamics could be envisaged but unfortunately the high computational cost of this technique limits its application to simple systems and short

simulation times (typically a few picoseconds). Thus, Car-Parrinello simulations have been reported for simple gas-phase aggregates [6] or simple organolithium compounds [7]. A quite interesting work has recently been reported on CH_3Li interacting with three dimethylether molecules [8] though the dynamics of such complexes in gas phase is not necessarily representative of the dynamics in the condensed phase.

In the present work, we report the first MD simulations for organolithium compounds in solution. We study the properties of ethyl-lithium aggregates $(\text{EtLi})_n$ ($n=1,2,4$) in dimethylether (DME) using a combined *ab initio* - classical MD simulation approach. DME has often been employed in theoretical studies as a suitable model for common ethereal solvents in experimental work such as diethylether or THF.

Calculation method

Molecular Dynamics simulations have been carried out using the so-called combined QM/MM (Quantum Mechanics / Molecular Mechanics) approach. The ethyl-lithium aggregates (the solutes) are described using Density Functional Theory (DFT) at the B3LYP/6-31G(d) level. We checked that the addition of diffuse functions on heavy atoms has a limited effect on the results (below 5% for aggregation energies, for instance). Solvent molecules are described through Molecular Mechanics (MM) using the OPLS force-field [9]. The solute-solvent QM/MM interactions involve electrostatic and non-electrostatic terms. The former are computed by introducing the MM charges (OPLS force-field) into the QM electronic Hamiltonian so that polarization effects are treated rigorously. Non-electrostatic terms are accounted for by using a Lennard-Jones potential. At each step of the simulation, a full SCF calculation is carried out for the QM subsystem in presence of the electric field created by the MM subsystem, and forces on QM and MM atoms are computed analytically. Details on this combined DFT/MM force-field and its use in statistical simulations have been described before [10]. In this work, we have carry out MD simulations in the NVT ensemble at 200K using a previously developed program interface [11] of Gaussian 03 [12] and Tinker [13]. We assume infinite dilution and a density for the solvent of 0.668 g/L (corresponding to the experimental value at 200K). We use a simulation box of 37.4 Å side length containing 500 solvent molecules plus one solute molecule (the $(\text{EtLi})_n$ aggregate) and we apply periodic boundary conditions with a cutoff of 18.7 Å. Lennard-Jones parameters for the QM system (except for the Li atom) come from the OPLS force field [9]. Parameters for Li are taken from

reference [14]. Note that van der Waals parameters for atoms in the QM subsystem, i.e. $(\text{EtLi})_n$ aggregates, are only used to evaluate their interaction with solvent DME molecules.

The suitability of the QM/MM force-field has been tested by comparison with full QM calculations for the $(\text{EtLi})(\text{DME})$ complex in gas phase. The structure of the system is fully optimized at the QM level. In QM/MM optimizations, however, the geometry of DME is rigid, as corresponds to the OPLS force field. The optimized $\text{Li}\cdots\text{O}$ distance amounts 1.846 Å at the DFT/MM level and is close to the value 1.909 Å obtained at the QM level, though it is slightly shorter. The difference is however comparable to those obtained in other applications of the QM/MM approach [10]. The intramolecular LiC distances are very close: 2.014 Å and 2.018 Å at the DFT/MM and QM levels, respectively. The comparison of interaction energies is carried out using energies of monomers at their complex geometry, to account for the fact that geometry relaxation of DME cannot be accounted for in QM/MM calculations. The computed interaction energies are in perfect agreement and amount -18.2 kcal/mol in both methods (QM energy has been corrected for Basis Set Superposition Error). Further comparison between QM and QM/MM calculations is presented below for microsolvated aggregates.

The simulations have been done using an integration step of 0.5 fs. After minimization, the systems were equilibrated through classical MD simulations (aggregate geometry fixed) for at least 100 ps followed by at least 10 ps of DFT/MM MD simulation. Afterwards, the production phase was run for 80 ps (monomer), 40 ps (dimer) and 26 ps (tetramer). Note that some theoretical studies have already been reported for ethyl-lithium aggregates in gas phase [15] and microsolvated environments [16].

Results and discussion

In order to get a quick overview of the aggregate structures in solution, we have drawn in Figure 1 an aligned superposition of equidistant 500 snapshots along the MD simulation. For simplicity in the Figure, only the aggregate and solvent molecules in the first solvation shell are drawn. One notices two major facts that will be commented and analyzed in more detail below: 1) the dimer and the tetramer adopt cyclic and cubic structures, respectively, and 2) the Li atom is tightly coordinated to solvent molecules so that it always exhibits 4-coordination.

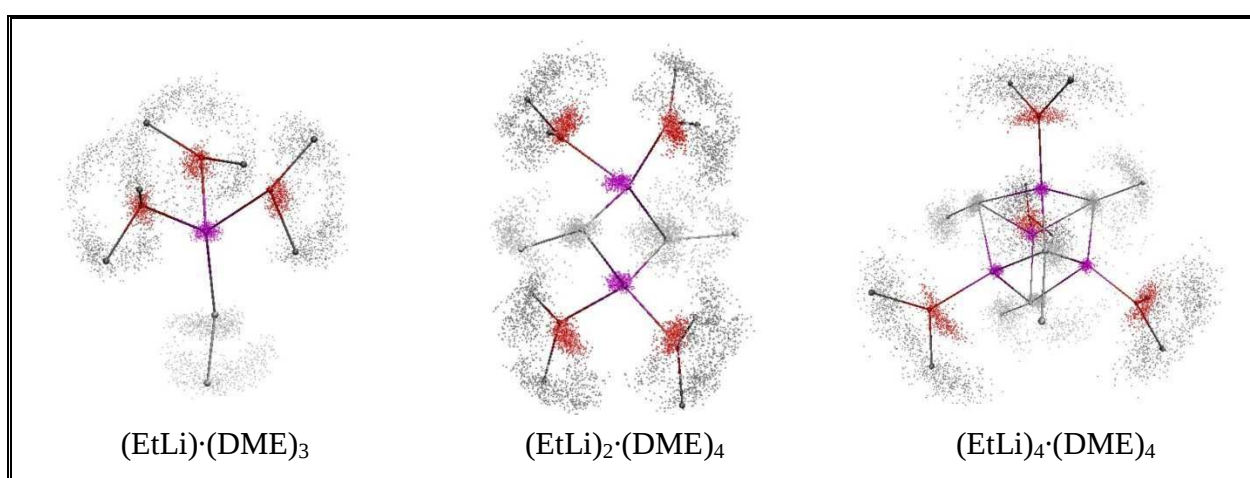


Fig. 1 Position of non-hydrogen atoms (for the aggregate and first solvation shell DME molecules) using 500 snapshots along the simulation. One arbitrary structure is designed in ball and stick style for clarity.

Let us first discuss the interaction of the aggregates with solvent molecules. The Li-O solute-solvent radial distribution functions (RDF) are shown in Figure 2. Values for the position of RDF maxima and integrated coordination numbers are summarized in Table 1, which also includes Li-O optimized distances in microsolvated systems (EtLi)·(DME)₃, (EtLi)₂·(DME)₄ and (EtLi)₄·(DME)₄, for comparison. The RDFs all exhibit a well-defined, very intense peak around 2 Å that corresponds to the interactions of Li atoms with O atoms of DME molecules in the first solvation shell. The integrated number of DME molecules per lithium atom in this shell confirms the values suggested by Figure 1, i.e. three, two and one for the monomer, dimer and tetramer, respectively. The height and thickness of the peaks are quite remarkable and reveal strong Li-O interactions in all systems. In fact, DFT/MM calculations in microsolvated systems lead to aggregate – DME interaction energies of -34.7

kcal/mol, -37.3 kcal/mol and -31.5 kcal/mol for the monomer, dimer and tetramer, respectively (the values for the dimer and tetramer are consistent with the analysis made by McCarrity and Ogle for nBuLi [3]). The dimer and tetramer RDF curves exhibit another well-defined, though less intense, peak at slightly below and beyond 4 Å, respectively. The analysis of the simulations shows that they correspond to distances of non-bonded Li-O atoms (for symmetry reasons, only one peak of this type is found). The presence of these peaks represents another evidence of the remarkable stability of the first solvation shell. It is worth mentioning that no Li-O dissociation has been observed in our simulations (see details on Li-O bond length fluctuations below). In particular, for the monomer, three DME solvent molecules remain attached to the Li atom along the 80 ps simulation. This contrasts with Car-Parrinello simulations in gas phase for the $\text{CH}_3\text{Li}\cdot(\text{DME})_3$ complex at 300K in which decoordination of one DME molecule is observed within 4 ps of simulation [8]. In order to check whether formation of aggregates with a lower number of coordinating solvent molecules is plausible or not in solution, we carried out further simulations starting from de-coordinated monomer or dimer. Fast formation (within ~ 1 ps) of the trisolvated monomer and tetrasolvated dimer was systematically obtained.

Since the Car-Parrinello simulations in gas phase were carried out at 300K and our simulations in solution at 200K, differences in coordination number between the two studies might be due to temperature effects, which are expected to play a noticeable role on this property. For instance, it has been shown [16] that the standard free energy for the association of a third solvent molecule with ethyl-lithium in THF solution is negative at 200K (-2.8 kcal/mol) and very slightly positive (+0.6 kcal/mol) at 300K, due to the $-T\Delta S$ term. To further analyze the effect of temperature in our case, we have carried out a QM/MM simulation for the monomer at 300K (note that these simulation conditions are somewhat artificial as the boiling point of DME at 1 atm is about 250K). A DME molecule exchange is now observed at about 50 ps of simulation and the coordination number, given by the integrated Li-O RDF, decreases a little (from 3.00 at 200K to 2.89 at 300K). However, the system remains mostly tri-coordinated all along the computed trajectory suggesting that differences with respect to Car-Parrinello dynamics in gas phase can probably be ascribed to medium effects (note incidentally that equilibration in gas phase is necessarily problematic due to the marked trend of the complex to dissociate).

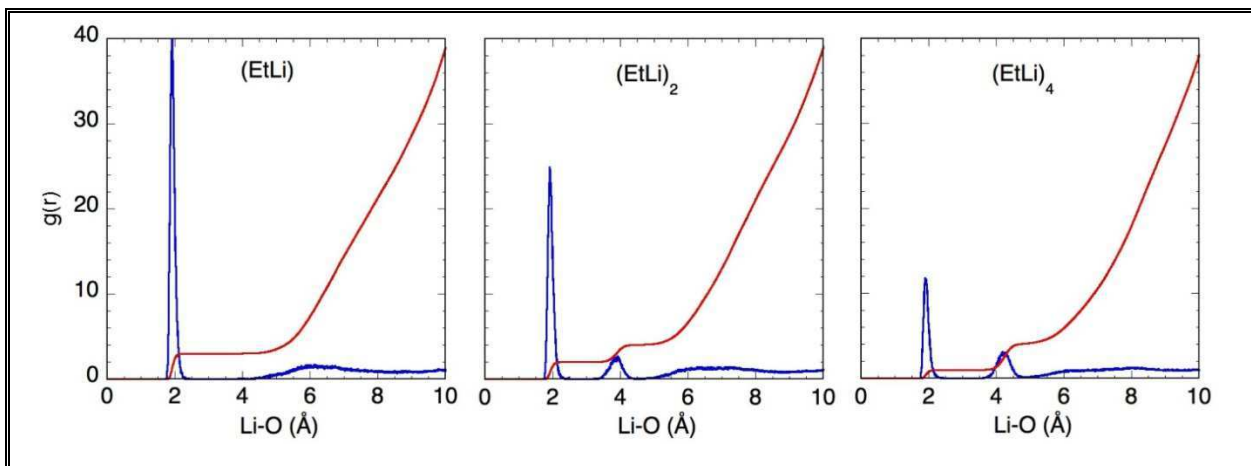


Fig. 2 Li-O radial distribution functions (blue) for EtLi aggregates in DME solution and integrated coordination numbers (red).

We now focus on solvent effects on the internal structure of the aggregates. Li-C distances for gas phase aggregates, microsolvated systems $(\text{EtLi})\cdot(\text{DME})_3$, $(\text{EtLi})_2\cdot(\text{DME})_4$ and $(\text{EtLi})_4\cdot(\text{DME})_4$ and aggregates in DME solution (average values in DFT/MM MD simulations) are summarized in Table 2. For comparison, microsolvated system results include both full DFT and DFT/MM calculations. As reported before [6], we found that Li-C distances are sensitive to total Li coordination. On one hand, Li-C distances increase with aggregate size in gas phase (increasing Li-C coordination). On the other hand, Li-C distances also increase when the aggregates coordinate to DME molecules (Li-O coordination), as shown by comparing gas phase results with either microsolvated structure distances or with MD average values in solution. We notice, not surprisingly, that coordination effects due to aggregation are larger than those arising from solvation. Thus, in the solvated aggregates (and similarly for the microsolvated ones), Li-C distances increase from the monomer to the dimer and the tetramer, in spite of the fact that Li atoms exhibit the same total coordination number ($N=4$) in that case.

Another interesting point is the large range of variation of Li-C bonds in the MD simulations, especially in the tetramer. Actually, in the latter case, the maximum distance along the simulation is as large as 3.39 Å meaning that some structures cannot formally be described by a cubic aggregate (at least one Li-C bond has been broken). The lifetime of these “open” structures is an important question because of their possible participation in the measured spectroscopic properties, especially NMR, or their involvement in reaction mechanisms. To investigate this point further we report in Figure 3 the variation of Li-C bond

lengths in the simulations. Fluctuations of the Li-O bond are also reported in this Figure. To simplify the comparison, we have chosen to show an equivalent simulation time for the three systems (25 ps).

As shown, the increase of the Li-C bond lengths from the monomer to the dimer and the tetramer is accompanied by an enlargement of the amplitude of their fluctuations. The latter effect is also observed for the Li-O bonds though the average distance in this case does not change much with aggregate (in consistency with the results shown above for the first maxima of RDF curves). The figure for the tetramer highlights the presence, at more or less regular intervals, of some very large Li-C fluctuations. Figure 4 zooms on variations in the 13-15 ps region for two specific Li-C bonds (those being broken) and for the associated Li-Li distance.

Table 1. Position of peak maxima in the radial distribution functions shown in Figure 2 and integrated number of solvent molecules per Li atom. For comparison, the optimized Li-O bond lengths in microsolvated systems (EtLi)·(DME)₃, (EtLi)₂·(DME)₄ and (EtLi)₄·(DME)₄ are given in parenthesis at QM/MM (plain characters) and QM levels (italics).

	1 st peak		2 nd peak	
	Maximum (Å)	N	Maximum (Å)	N
EtLi	1.915 (1.901, 2.052)	3.00		
(EtLi) ₂	1.915 (1.899, 2.067)	2.00	~ 3.93	~ 4.01
(EtLi) ₄	1.915 (1.899, 2.028)	1.00	~ 4.18	~ 4.02

Table 2. Optimized Li-C distances (in Å) for gas phase and microsolvated (EtLi)_n aggregates vs average values in DME solution.

	Gas phase	Microsolvated			Solution	
		DFT	DFT/MM	Average	Max/Min	Std dev
EtLi	2.006	2.085	2.101	2.109	2.39/1.90	0.064
(EtLi) ₂	2.130	2.215	2.201	2.236	2.75/1.90	0.097
(EtLi) ₄	2.208	2.267	2.254	2.301	3.39/1.91	0.142

At about 14.4 ps, the two Li-C distances (and the Li-Li one as well) begin to increase reaching a maximum at about 14.5-14.6 ps. They then decrease to attain their average value at approximately 14.7 ps. The whole process may be represented by a fast opening/closing of the cubic tetrameric configuration going through a structure of the type presented in Figure 4. The movement takes around 0.3 ps and therefore the opened structure cannot be considered as a stable conformation nor it can be expected to be directly observed in conventional experiments. Nonetheless, strictly speaking, its formation is not a rare event. From the simulations here we estimate that, at 200K, the probability to observe a tetramer exhibiting at least one Li-C bond length greater than 2.9 Å is 3.6% (1.5% if one considers 3 Å). On average, structures of this type have been observed each 3-4 ps in our simulation.

In summary, these simulations provide definite conclusions concerning the coordination number of lithium atoms in simple alkyllithium systems in ethereal solvents at 200K. They confirm that the coordination number of the Li atom is always 4 and that the coordinated solvent molecules display a substantial lifetime. Indeed, no decoordination has been observed at the level of our simulation times (as large as 80 ps for the monomer). The tetramer, which is expected to be the major species in ethereal solvents [17], has been described as a cubic structure that presents large fluctuations of Li-C distances and may lead to short-lived open configurations. The role that open conformations may have on aggregate reactivity is potentially important and will deserve further investigation.

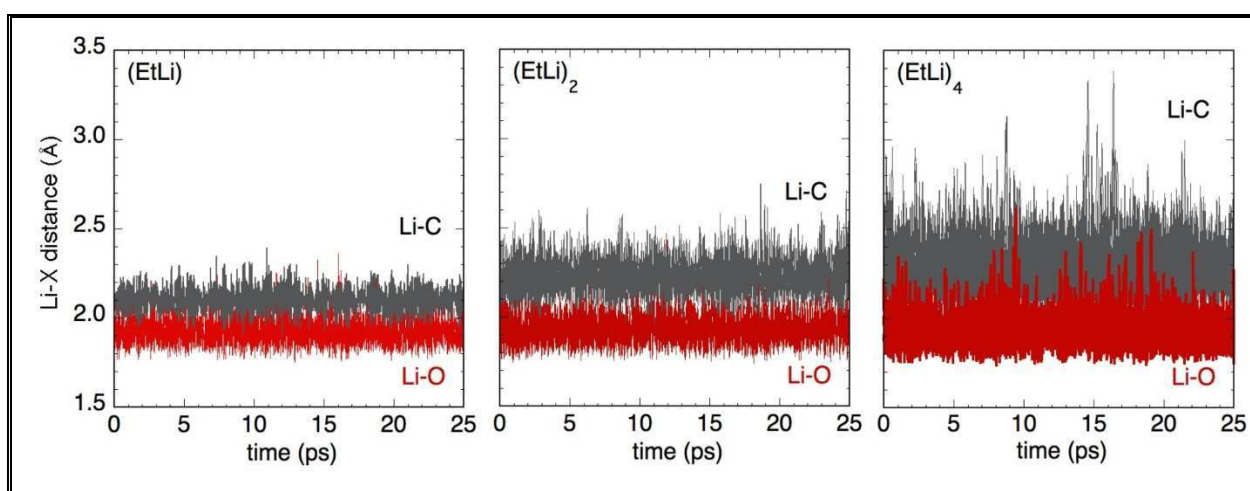


Fig. 3 Variation of all Li-C and Li-O bond lengths along the first 25 ps of the DFT/MM MD simulation of $(\text{EtLi})_n$ aggregates in DME solution.

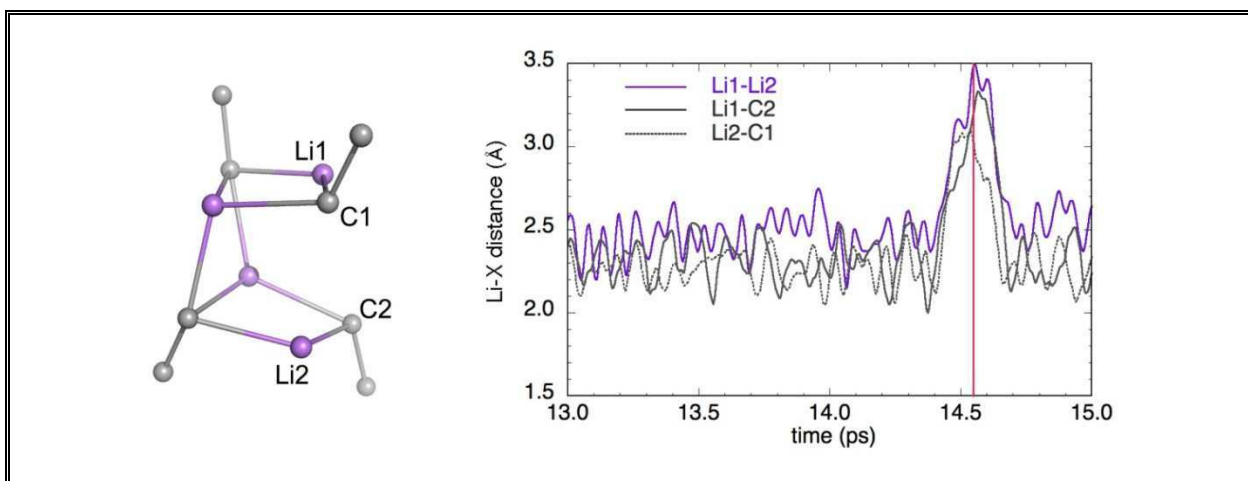


Fig. 4 Variation of selected Li-C and Li-Li bond lengths in the range 13-15 ps for the DFT/MM MD simulation of the $(\text{EtLi})_4$ aggregate in DME solution. The vertical line (in red) indicates the time at which the opened structure in the left part of the figure has been formed.

Acknowledgements

The authors thank the CINES facility, Montpellier, France, for allocation of computer time (project lct2550).

References

1. Clayden J (2002) Organolithiums: selectivity for synthesis. Pergamon, Oxford; Gros P, Fort Y (2002) nBuLi/Lithium Aminoalkoxide Aggregates: New and Promising Lithiating Agents for Pyridine Derivatives. Eur J Org Chem: 3375-3383; Hodgson DM (2003) Organolithiums in Enantioselective Synthesis. Springer, New York; Chinchilla R, Nájera C, Yus M (2005) Functionalized organolithium compounds in total synthesis. Tetrahedron 61: 3139-3176
2. Margerison D, Newport JP (1963) Degree of association of n-butyl lithium in hydrocarbon media. Trans Faraday Soc 59: 2058-2063; Lewis HL, Brown TL (1970) Association of alkyllithium compounds in hydrocarbon media. Alkyllithium-base interactions. J Am Chem Soc 92: 4664-4670
3. McCarrity JF, Ogle CA (1985) High-Field ^1H NMR Study of the Aggregation and Complexation of n-Butyllithium in Tetrahydrofuran'. J Am Chem Soc 107: 1805-1810.
4. Schleyer PvR (1984) Remarkable structures of lithium compounds. Pure Appl Chem 56: 151-162; Jemmis ED, Gopakumar G (2004) Theoretical Studies in Organolithium Chemistry. John Wiley and Sons, New York; Streitwieser A (2006) Ion pair aggregates and reactions; experiment and theory. J Mol Model 12: 673-680
5. Yoshida T, Sakakibara K, Asami M et al (2003) Molecular mechanics (MM3) calculations on lithium amide compounds. J Comput Chem 24: 319-327
6. Gérard H, de la Lande A, Maddaluno J et al (2006) Revisiting the Structure of $(\text{LiCH}_3)_n$ Aggregates Using Car-Parrinello Molecular Dynamics. J Phys Chem A 110: 4787-4794
7. Röethlisberger U, Klein ML (1995) *Ab Initio* Molecular Dynamics Investigation of Singlet $\text{C}_2\text{H}_2\text{Li}_2$: Determination of the Ground State Structure and Observation of LiH Intermediates. J Am Chem Soc 117: 42-48; Röethlisberger U, Sprik M, Klein ML (1998) Living polymers Abinitio molecular dynamics study of the initiation step in the polymerization of isoprene induced by ethyl lithium. J Chem Soc, Faraday Trans 94: 501-508
8. de la Lande A, Fressigné C, Gérard H et al (2007) First-Principles Molecular Dynamics Evaluation of Thermal Effects on the NMR $^1J_{\text{Li,C}}$ Spin-Spin Coupling. Chem Eur J 13: 3459-3469

9. Jorgensen WL, Maxwell DS, Tirado-Rives J (1996) Development and Testing of the OPLS All-Atom Force Field on Conformational Energetics and Properties of Organic Liquids. *J Am Chem Soc* 118: 11225-11236
10. Tuñón I, Martins-Costa MTC, Millot C et al (1995) A Hybrid Density Functional-Classical Molecular Dynamics Simulation of a Water Molecule in Liquid Water. *J Mol Struct (Theochem)* 1: 196-201; Tuñón I, Martins-Costa MTC, Millot C et al (1996) A coupled density functional-molecular mechanics Monte Carlo simulation method: The water molecule in liquid water. *J Comput Chem* 17: 19-29; Tuñón I, Martins-Costa MTC, Millot C et al (1997) Molecular Dynamics simulations of elementary chemical processes in liquid water using Density Functional and Molecular Mechanics potentials. I. Proton transfer in strongly H-bonded complexes. *J Chem Phys* 106:3633-3642; Strnad M, Martins-Costa MTC, Millot C, et al (1997) Molecular Dynamics simulations of elementary chemical processes in liquid water using Density Functional and Molecular Mechanics potentials. II. Charge separation processes. *J Chem Phys* 106:3643-3657; Chalmet S. and Ruiz-López MF (1999) Molecular Dynamics simulation of formamide in water using Density Functional theory and classical potentials. *J Chem Phys* 111:1117-1125
11. Martins-Costa MTC (2006). A Gaussian 03/Tinker 4.2 interface for hybrid QM/MM applications, University of Nancy I – CNRS; Martins-Costa MTC, Ruiz-López MF (2007) Molecular dynamics of hydrogen peroxide in liquid water using a combined quantum/classical force field. *Chemical Physics* 332: 341-347
12. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB et al (2004). Gaussian 03. Wallingford CT, Gaussian, Inc.
13. Ponder JW (2004). TINKER: Software Tools for Molecular Design. Saint Louis, MO, Washington University School of Medicine
14. Chandrasekhar J, Spellmeyer DC, Jorgensen WL (1984) Energy component analysis for dilute aqueous solutions of lithium(1+), sodium(1+), fluoride(1-), and chloride(1-) ions. *J Am Chem Soc* 106: 903-910
15. Verstraete P, Deffieux A, Fritsch A et al (2003) Theoretical study of a series of alkyllithium clusters. *J Mol Struct (Theochem)* 631: 53-66

16. Pratt LM, Truhlar DG, Cramer CJ et al (2007) Aggregation of Alkylolithiums in Tetrahydrofuran. *J Org Chem* 72: 2962-2966
17. Seitz LM, Brown TL (1966) Organometallic Exchange Reactions. I. Lithium-7 and Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Methylolithium and Ethyllithium in Ether. *J Am Chem Soc* 88: 2174-2178

3.3 Simulation d'agrégats RLi/ROLi

Article soumis à The Journal of Physical Chemistry B

On the structure of mixed alkyl Lithium - Lithium alkoxide aggregates in ethereal solvents.

Insights from combined QM/MM molecular dynamics simulations.

On the structure of mixed alkyllithium/lithium alkoxide aggregates in ethereal solvents. Insights from combined QM/MM Molecular Dynamics simulations

Hassan K. Khartabil,¹ Marilia T. C. Martins-Costa,¹ Philippe C. Gros,² Yves Fort² and Manuel F. Ruiz-López¹

SRSMC, Nancy-University, CNRS, Boulevard des Aiguillettes, BP 239, 54506 Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

(1) Equipe Chimie et Biochimie Théoriques. (2) Equipe Synthèse Organométallique et Réactivité.

Abstract

Mixed alkyllithium/lithium alkoxides aggregates are important species in synthetic organic chemistry but their electronic and geometric properties have not been extensively studied yet. The main objective of this work was to analyze the structure of simple prototypical aggregates in a coordinating solvent with the help of elaborated theoretical chemistry calculations. Within this aim, we have carried out Molecular Dynamics simulations for MeOLi, (EtLi)(MeOLi) and (EtLi)₂(MeOLi)₂ systems in dimethylether solution. We use a combined QM/MM (Quantum Mechanics / Molecular Mechanics) force-field that allows an appropriate description of the aggregate structure and of its interactions with the solvent. In the simulations, the aggregates are described at the B3LYP/6-31G(d) level while the solvent is described using the classical OPLS potential. For completeness, the influence of the chemical environment on the C-O-Li bond structure has been analyzed in some detail. The discussion focus on: 1) the distinctive properties of the alkoxide C-O-Li bond pattern, 2) the coordination of solvent molecules to the aggregates (number, stability), 3) the time fluctuations of main structural parameters (Li-C and Li-O distances). We also show that non-classical C-H...O hydrogen-bonds involving H atoms of the solvent methyl groups and the O atom of the alkoxide are formed in the solvated MeOLi monomer and (EtLi)(MeOLi) dimer. Owing to these specific interactions, the monomer exhibits a non-linear C-O-Li bond in solution.

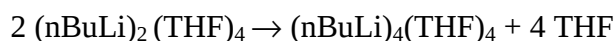
Keywords. Organolithium compounds, mixed alkyllithium/lithium alkoxides, QM/MM force-field, Molecular Dynamics simulations, solvation effects.

1. Introduction

It is well-known that alkyllithiums can react with oxygen to give peroxides and subsequently alkoxides. Thus, even commercially available solutions of alkyllithiums can contain lithium alkoxides from oxygen contamination during handling. The presence of a lithium alkoxide even in trace amount is very important because it can dramatically affect the reactivity of the initial alkyllithium. When both compounds are intentionally mixed *in situ* with controlled stoichiometry, they form alkyllithium/lithium alkoxide mixed aggregates which often have different and usually greater reactivity than the original alkyllithium compound.¹ This has been exploited in numerous applications such as heterocycle deprotonations,² polymerizations³ and asymmetric synthesis.⁴⁻⁶

The structural investigation of these mixed aggregates is important to better understand their reactivity and for further predictive and tuning purposes. Within this aim, theoretical chemistry is certainly a powerful tool and many papers in the field of organolithium chemistry have been published in the past. Besides the numerous investigations dedicated to alkyllithium are also found computational studies of simple alkoxides,⁷⁻¹⁶ enolates¹⁷⁻²² and aminoalkoxides.²³⁻²⁵ Lithium hydroxide has been investigated too.²⁶⁻³⁵ In some works, the formation of different types of mixed aggregates has been examined.^{13,19,21,36-41} Recently, Pratt and co-workers⁴¹ have investigated the energetics of RLi/MeOLi aggregates (R=alkyl) and we have reported⁴² a detailed investigation on the role of the solvent (hexane, THF) on the enthalpy and entropy contributions to the formation free energy of nBuLi/LiPM aggregates (LiPM = Li-N-methyl-2-pyrrolidine methoxide).

A central question in the understanding of organolithium aggregate structures in ethereal solvents such as THF is the competition between aggregation and solvent coordination. In principle, lithium may adopt a total coordination number of 4 so that each Li atom in monomers can coordinate up to 3 solvent molecules while in the dimer and the tetramer each Li atom can bind up to 2 or 1 molecules, respectively (assuming the usual cyclic and cubic configurations for the dimer and tetramer respectively). Accordingly, the role and magnitudes of enthalpy and entropy of aggregation in ethereal solutions can be very different from those in gas phase or apolar solvents. A well-known example is that reported by McGarrity and Ogle¹ for nBuLi aggregates in THF at 195K. These authors showed that (nBuLi)₄ coexists with (nBuLi)₂ according to the equation:



and reported $\Delta S = 13.8$ eu. In other words, entropy favors aggregation in this case. The authors showed, in addition, that the process is enthalpically unfavorable since the energy gain coming from additional nBuLi/nBuLi interactions does not compensate for the lost of Li-THF interactions. The role on entropy and enthalpy is therefore inversed with respect to expectations in non-coordinating apolar solvents and these findings have been recently interpreted and analyzed with the help of theoretical calculations.⁴²

The number of solvent molecules coordinated to the organolithium aggregate is a fundamental factor for the understanding of the relative stability of aggregates at a given temperature. This number is often estimated from free energy calculations using standard Quantum Mechanical techniques that assume the ideal gas approximation. Though widely used, this procedure may introduce significant entropy errors due in particular to the neglect of configurational disorder contribution (only the most stable structure is usually considered) and to the contribution of low-frequency modes (usually treated as harmonic frequencies).

In order to get a good description of solvation effects, Molecular Dynamics (MD) represents in general the most appropriate technique. Unfortunately, describing organolithium compounds with traditional force-fields is not straightforward due to difficulties in obtaining a suitable parameterization of X-Li bonds (X=C, N, O). Ab initio simulations, on the other hand, have been sometimes envisaged^{43,44} but they are very costly and must be restricted to investigate relatively simple systems. Recently, we have proposed⁴⁵ a combination of quantum mechanics, molecular mechanics and molecular dynamics methods (QM/MM MD) to describe organolithium aggregates in solution and we have reported results for (EtLi)_n systems (n=1,2,4) in dimethylether (DME) at 200 K. Our aim in the present work is to study mixed EtLi/MeOLi aggregates in DME using a similar QM/MM MD approach, trying to get a deeper insight into the structure of these interesting systems.

The paper is organized as follows. We first describe the properties of the C-O-Li bond for the MeOLi monomer in different environments, since the structure of lithium alkoxides has not been thoroughly studied yet. Results are reported in gas phase, 1:1 complexes with nucleophiles or electrophiles, DME microsolvated complexes and bulk DME solution, using in the latter case either a dielectric continuum model or QM/MM MD simulations. Afterwards, the structure of mixed (EtLi)(MeOLi) and (EtLi)₂(MeOLi)₂ aggregates in DME are described and compared to that of EtLi dimer and tetramer previously reported.⁴⁵

2. Computational method

Quantum mechanics calculations for the MeOLi monomer in different environments (gas-phase, 1:1 complexes, microsolvation, implicit solvation) have been carried out using Density Functional Theory (B3LYP hybrid functional^{46,47}) and MP2 computational levels using either the 6-31G(d) or 6-31++G(d,p) basis sets. Implicit solvent calculations have been done using the dielectric continuum model and the Self-Consistent-Reaction-Field approach developed in our group.⁴⁸⁻⁵⁰ Full geometry optimization has been done in all cases (unless otherwise indicated).

The study of the MeOLi monomer and mixed aggregates (EtLi)(MeOLi) and (EtLi)₂(MeOLi)₂ in explicit DME solution has been done using Molecular Dynamics (MD) simulations with a combined QM/MM force field.⁵¹⁻⁵⁵ The organolithium aggregate is described quantum mechanically (QM system) while solvent molecules are described classically (MM system). The solute-solvent interaction contains two terms. The electrostatic one is computed by incorporating the coulombic interaction between the nuclei and the electrons in the QM system, and the classical charges in the MM system, into the QM system Hamiltonian. Polarization effects in the QM system are therefore treated rigorously. Non-electrostatic QM/MM interactions are evaluated using a Lennard-Jones potential. Other details can be found in previous papers.⁵¹⁻⁵⁵

Here, the B3LYP/6-31G(d) level has been used for describing the QM system. This choice has been made as a compromise between accuracy and computational cost since a full SCF calculation for the organolithium aggregate is carried out at each step of the MD simulation. The B3LYP/6-31G(d) method has often been used in the literature for similar organolithium compounds with satisfying results.^{36,56,57} A detailed comparison with high level ab initio results (up to MP2/aug-cc-pVQZ) for simple alkyl lithium aggregates has been discussed.⁴² Errors coming from the neglect of diffuse functions have been estimated to 2% and 8% for dimer and tetramer formation enthalpies respectively, which can be considered acceptable. Further analysis of the QM method is presented below for the MeOLi monomer and in the supplementary material for MeOLi-(DME)_n complexes (Table S1-S2).

The DME solvent molecules are described with Molecular Mechanics using the OPLS force field.⁵⁸ Lennard-Jones parameters for the QM system (except for the Li atom) come from the OPLS force field too.⁵⁸ Parameters for Li are taken from reference.⁵⁹

The validity of this combined QM(B3LYP/6-31G(d)) / MM(OPLS) force-field to describe organolithium aggregates in DME solution has been demonstrated before.⁴⁵ Errors in Li...O(DME) distances were estimated to be about 0.06 Å (3%). In addition, QM/MM

interaction energies were in excellent agreement with QM values corrected for Basis Set Superposition Error. Specific comparison between QM and QM/MM results for MeOLi-(DME)_n complexes investigated here can be found in the supplementary material (Tables S3-S4).

NVT MD simulations at 200K have been carried out within the Born-Oppenheimer approximation for a box of 37.4 Å side length containing 500 solvent molecules plus one solute molecule (the aggregate) and applying periodic boundary conditions with a cutoff of 18.7 Å. The simulations have been done using an integration step of 0.5 fs. After MM minimization, the systems were equilibrated through classical MD simulations (aggregate geometry frozen) for at least 100 ps followed by at least 20 ps of QM/MM MD simulation (aggregates geometry free). Afterwards, the production phase was run for 100 ps (monomer), 65 ps (dimer) and 20 ps (tetramer).

All the QM calculations were carried out using the program Gaussian 03.⁶⁰ The QM/MM MD simulations have been carried out using a program interface⁶¹ of Gaussian 03⁶⁰ and Tinker.⁶²

3. Results and discussion

A. Structure of lithium methoxide monomer in different environments

Gas-phase. There is a general agreement to consider that organolithium compounds involve ionic bonds although some theoretical and experimental data exist in favor of a certain covalent character. The controversy has been reviewed and discussed in detail by Streitwieser et al in 1995 for the C-Li bond.⁶³ More recently, other arguments in favor of ionic^{64,65} or covalent character^{66,67} have been reported, although all authors agree to describe C-Li bonds as highly polar.

Less attention has been paid to analyze the nature of O-Li bonds^{26,31} although one expects these bonds to be more ionic than C-Li considering the higher electronegativity of oxygen compared to carbon. **Table 1** summarizes electronic and geometrical results obtained for MeOLi in gas phase at different computational levels. Though there are differences depending on method (B3LYP vs MP2) and basis set, all calculations are consistent with a substantial ionic character of the O-Li bond. Thus, in agreement with previous studies at MP2¹¹ and Hartree-Fock^{8,9} theoretical levels, we predict a linear C-O-Li bond angle, with O-Li bond length in the range 1.60-1.62 Å, depending on the method. The linear C-O-Li arrangement corresponds to the most favorable geometry for formal ions CH₃O⁻ and Li⁺ interacting

electrostatically. The ionic character of the O-Li bond is also illustrated by several electronic properties such as net atomic charges, density and density Laplacian at bond critical points, as well as bond orders. Note that the more extended 6-31++G(d,p) basis set enhances the ionic character of the monomer, as illustrated by the values of the dipole moment and the charge on Li atom. As a consequence, the OLi bond orders are significantly smaller with this basis set (while CO bond orders are larger).

Table 1. Computed properties of MeOLi monomer in gas phase at different computational levels (distances in Å, angles in degrees, vibrational frequencies in cm⁻¹, dipole moment in Debyes, other quantities in atomic units; atomic charges q are obtained from natural bonding analysis, bond orders B correspond to Wiberg indices).

	B3LYP		MP2	
	6-31G(d)	6-31++G(d,p)	6-31G(d)	6-31++G(d,p)
d _{CO}	1.375	1.381	1.385	1.391
d _{OLi}	1.596	1.601	1.611	1.618
θ _{COLi}	179.6	180.0	179.9	179.9
ν _{OLi}	840	801	835	789
ν _{COLi}	167	166	165	170
μ	4.67	5.08	5.22	5.44
ρ (∇ ² ρ) CO	-	0.281 (-0.562)	-	0.275 (-0.376)
ρ (∇ ² ρ) OLi	-	0.065 (+0.642)	-	0.062 (+0.617)
q (Li)	0.875	0.947	0.930	0.975
B (OLi)	0.225	0.100	0.253	0.053
B (CO)	0.991	1.006	0.800	0.978

One noticeable result in our computations is the very low frequency of vibration corresponding to the C-O-Li angle (also reported in ref¹¹), which suggests that the molecular energy should not change much with variations of that internal coordinate. Typical C-O-Li angle values in lithium alkoxide aggregates (see below) amount 130-140°. Analysis of the relaxed potential energy curve drawn in **Figure 1** clearly shows that such a large geometry deformation (i.e. for C-O-Li changing from 180° to 130°) implies penalty energy as small as 4-5 kcal/mol. In spite of a low energy change with C-O-Li angle, some molecular properties undergo noticeable modifications. For instance, at 180°, the O-Li distance and the dipole moment of the molecule amount 1.596 Å and 4.67 D, respectively (B3LYP/6-31G(d) calculations). When the angle bends to 110° (the minimum value considered in Figure 1), these properties increase to 1.664 Å and 5.64 D, respectively. Such an O-Li distance increase with angle bending may be explained by a gradually decrease of the ionic character and manifestation of orbital effects, and has also been pointed out for LiOH.^{29,35} Note that dipole moment increase may be explained in part by OLi bond lengthening although other factors play a role too, in particular the COLi angle, as not only the OLi bond, but also the CO one contribute to the total moment. Net atomic charges change from 0.875 to 0.895 on Li atom and from -1.108 to -1.061 on O atom while the O-Li bond order change from 0.23 to 0.19. As the C-O-Li bond bends, the two oxygen lone pairs become more accessible for interaction with electrophiles. Since the angle change is accompanied by a low energy cost, the geometry of alkoxide monomers is therefore expected to be highly sensitive to intermolecular interactions. We examine this point below.

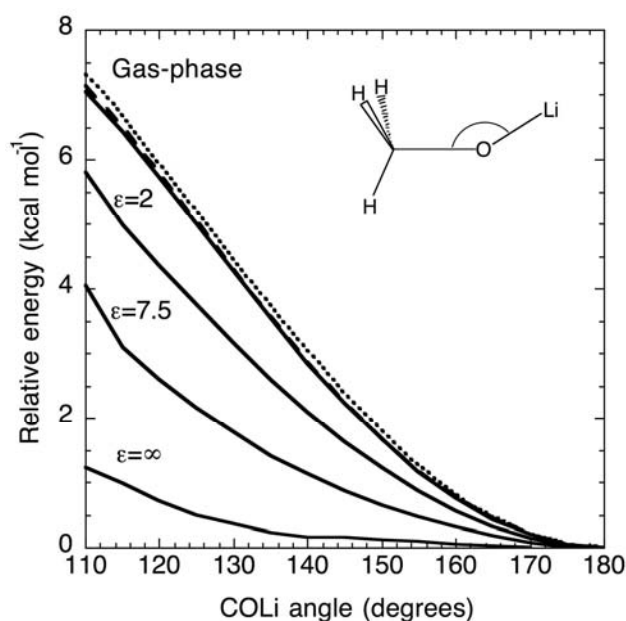


Figure 1. Relaxed potential energy curves for MeOLi as a function of C-O-Li angle in different media (zero energy is taken at C-O-Li=180° in each case). All geometrical parameters are optimized for each value of the C-O-Li angle, both in gas phase and dielectric medium. Gas phase results have been computed at three different levels for comparison (plain line B3LYP/6-31++G(d,p), dashed line B3LYP/6-31G(d), dotted line MP2/6-31++G(d,p)). Results in a dielectric medium correspond to B3LYP/6-31++G(d,p) calculations.

Implicit solvation. As shown, the dipole moment of the monomer is significantly larger for bent C-O-Li geometries. Therefore, electrostatic interactions in polar solvents might influence the equilibrium geometry of the alkoxide by stabilizing non-linear structures with respect to linear ones. To check this point and evaluate the magnitude of the effect, calculations have been done for MeOLi in a dielectric continuum using different values of the dielectric constant. The curves showing the potential energy variation as a function of the C-O-Li angle are shown in Figure 1 where they can be compared to the corresponding gas-phase energy curve (as in gas phase, geometries are optimized for a given value of the angle). One sees that increasing the dielectric constant makes the potential energy surface flatter although the energy minimum remains at 180°. For an infinite dielectric constant (conductor-like model), the C-O-Li vibration frequency reduces to 53 cm⁻¹ and the energy difference for structures with C-O-Li angle 180° and 130° is as small as 0.3 kcal/mol.

Structure of 1:1 complexes. We have studied the interaction of MeOLi with model nucleophilic and electrophilic systems, NH_3 , H_2O , BH_3 and Ni (for previous theoretical studies on LiOH complexes with NH_3 and H_2O see for instance references^{27,28,30,32}). The optimized geometries and some structural parameters are represented in **Figure 2**. Two structures have been obtained for H_2O that hold for different coordinating modes. In structure (a), water acts as a nucleophile whereas in structure (b) water exhibits its typical bifunctional behavior. In the case of ammonia, however, only one structure has been found, with NH_3 acting as a nucleophile; geometry optimization for a structure with NH_3 acting as a proton donor was unsuccessful. As shown in Figure 2, the C-O-Li bond angle depends a lot on system, but clearly remains close to 180° when the MeOLi-ligand interaction involves only the Li atom (nucleophilic ligand) and decreases substantially when it involves the O atom (electrophilic ligand). In the latter case, there is also a significant O-Li distance increase. Interestingly, the structural changes found when the alkoxide interacts with electrophiles (large angle variation, large O-Li bond length increase) and nucleophiles (negligible angle variation, moderate O-Li bond length increase) may be put in parallel with the predicted geometries for the MeOLi radical ions, for which the optimized C-O-Li angle and O-Li distance are: 164.3° and $1.829 \text{ \AA}$ for $\text{MeOLi}^{\cdot+}$ vs 179.7° and $1.668 \text{ \AA}$ for $\text{MeOLi}^{\cdot-}$.

A bent C-O-Li angle has been observed⁶⁸ and theoretically predicted⁴² in aminoalkoxides. In this case, the stabilization resulting from an intramolecular $\text{Li}\cdots\text{N}$ interaction (**Scheme 1**) overcompensates the small energy required for the C-O-Li angle change.

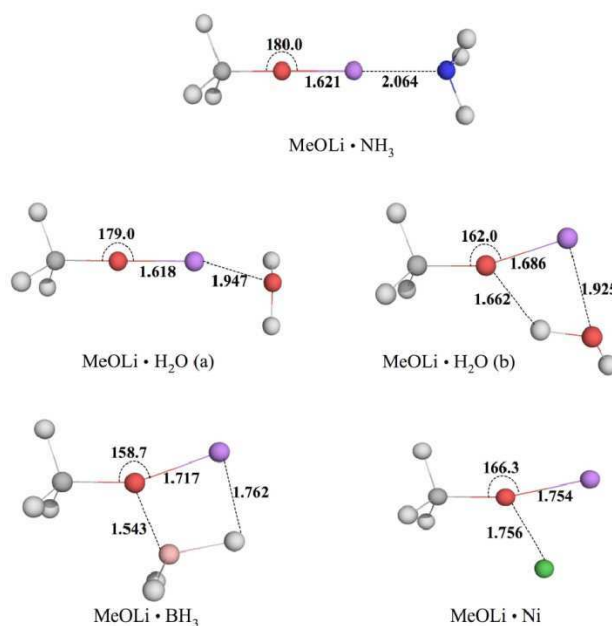
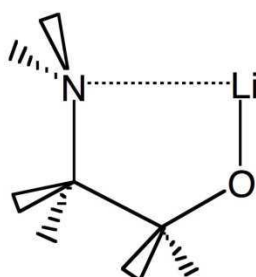


Figure 2. B3LYP/6-31G(d) optimized geometries for complexes of MeOLi with NH₃, H₂O, BH₃ and Ni. Two structures have been obtained for water. Values in Å and degrees.



Scheme 1

Microsolvation in DME. We now consider the case of MeOLi interacting with DME molecules in gas phase, which may be helpful to understand the role of the first solvation shell in solution. Geometry optimization of MeOLi•(DME)_n complexes for n=1-3 leads to the structures represented in Figure 3. We report calculations at the B3LYP/6-31G(d) level since this is the method that will be used below for QM/MM simulations. However calculations at the B3LYP/6-31G++(d,p) level have been also done. They are provided as Supporting Information (Tables S1-S2) and will be briefly commented.

The structure for the MeOLi·DME complex is quite similar to that obtained for the MeOLi·H₂O one shown in Figure 2 (complex a); in particular, the C-O-Li angle is close to 180° in both cases. This angle, however, substantially decreases in the complexes with 2 or 3 DME molecules, the value in the latter case (154°) being close to that obtained in the complexes that involve O-ligand bonds in Figure 2. The angle decrease is accompanied by a significant O-Li distance increase. These structural modifications may be ascribed to the formation of non-classical C-H···O hydrogen-bonds involving H atoms of the DME methyl groups and the O atom of the alkoxide. A review on non-classical C-H···O hydrogen-bonds has recently been reported (Desiraju, G.R. (2005) *Chemical Communications*, 2995-3001.).⁶⁹ Other interesting analyses on intermolecular weak-bonds involving organometallic systems may be found in (Piotr I. Dem'yanov and Ruth M. Gschwind, *Organometallics* 2006, 25, 5709-5723).⁷⁰ The computed O··H distances (2.22 - 2.35 Å, see Figure 3) are rather short for C-H···O type of bond. The interaction is favored by steric hindrance since the increasing number of DME molecules tends to separate them from each other bringing closer the H atoms of DME to the alkoxide O atom. In fact, no structure displaying a similar C-H···O bond could be optimized for the 1:1 complex, in spite of several attempts using different initial arrangements.

The results obtained at the B3LYP/6-31G(d) level are not quite modified when a larger basis set is used. Indeed, B3LYP/6-311++G(d,p) computations lead to very similar structures and energies (see Supporting Information, Tables S1-S2, Figure 1). In particular, similar C-H···O hydrogen bonds are predicted with slightly longer bond lengths (between 2.29 Å and 2.36 Å).

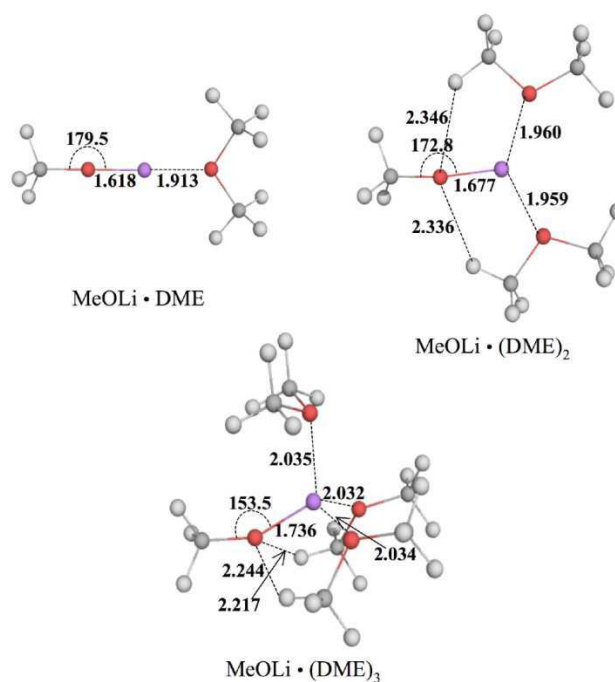


Figure 3. B3LYP/6-31G(d) optimized geometries of microsolvated monomer $\text{MeOLi} \cdot (\text{DME})_n$ with $n=1-3$. Values in Å and degrees. Complex formation energies are -17.9, -29.3 and -36.1 kcal/mol for $n=1, 2, 3$, respectively (after counterpoise correction for Basis Set Superposition Error). Cartesian coordinates are provided as Supplementary Information (Table S5).

Bulk solvation. We report now the results of QM/MM MD simulations for the alkoxide monomer in DME solution. The $\text{Li} \cdots \text{O}$ solute-solvent radial distribution function (RDF) is shown in **Figure 4** while **Figure 5** shows an aligned superposition of equidistant 500 snapshots along the simulation (drawn atoms are limited to non-hydrogen atoms of the alkoxide and the closest solvent molecules, snapshots are obtained at regular intervals). One notices that the RDF exhibits an intense peak around 2 Å that corresponds to the interactions of Li atoms with DME molecules in the first solvation shell. The integration of the RDF curve leads to a coordination number of 3, which is also clearly suggested by snapshots in Figure 5. Moreover, the analysis of the simulation shows that the same three DME molecules are bonded to the Li atom all along the trajectory, i.e. there is no DME molecule exchange with the bulk solvent at the time scale of the simulation.

Note that the RDF for MeOLi in DME is similar to that recently reported for EtLi at the same computational level, though $\text{Li} \cdots \text{O}(\text{DME})$ distances are slightly shorter here: the RDF maximum for MeOLi appears at 1.907 Å instead of 1.915 Å for EtLi.⁴⁵ This result is

consistent with the higher ionic character of the O-Li bond, as compared to the C-Li one. The fluctuations of the C-O-Li angle merits special attention and **Figure 6** shows the results. This angle never reaches the value 180° , in contrast to the structure of isolated MeOLi, but oscillates around an average value of 156° , in accordance with QM calculations for the microsolvated alkoxide, MeOLi·(DME)₃. In that system, we have seen that the bending of the C-O-Li angle is due to the formation of H-bonds between the alkoxide O atom and H atoms of DME methyl groups. The QM/MM MD simulations confirm the existence of such interactions in solution too, as illustrated by the O(QM)···H(MM) RDF in **Figure 7**, which presents a well-defined peak with maximum at 2.6 Å. The distance is comparable to QM calculations (2.2-2.3 Å, see above) for MeOLi·(DME)_n complexes in gas-phase and also to QM/MM calculations for the same complexes (2.4-2.5 Å, see Supporting Information, Table S3).

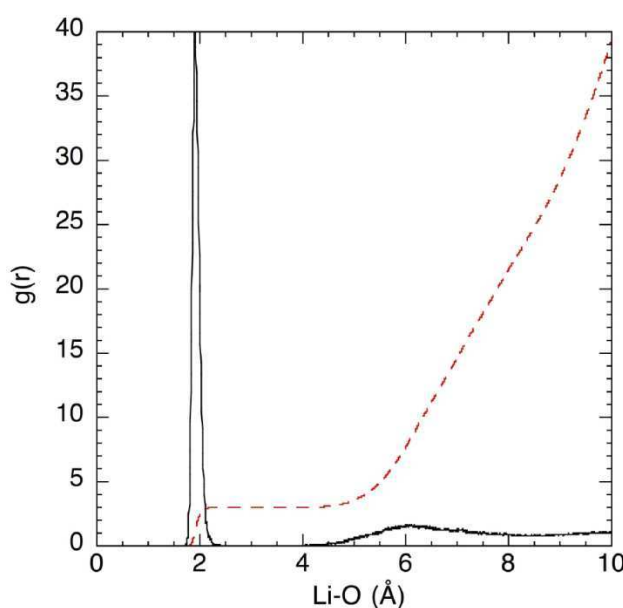


Figure 4. QM/MM MD simulation of MeOLi in DME solution. Radial distribution function for Li(QM)···O(MM) distances (plain line) and integrated number of neighbors (dashed line).

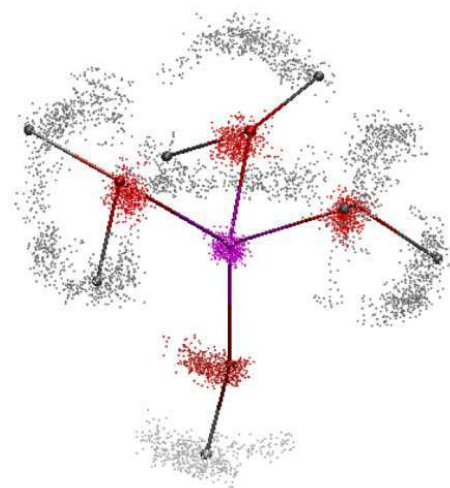


Figure 5. QM/MM MD simulation of MeOLi in DME solution. Superposition of 500 snapshots along the simulation obtained at regular intervals. Drawn atoms are limited to non-hydrogen atoms for the lithium alkoxide and the closest solvent molecules. One arbitrary structure is designed in ball and stick style for clarity.

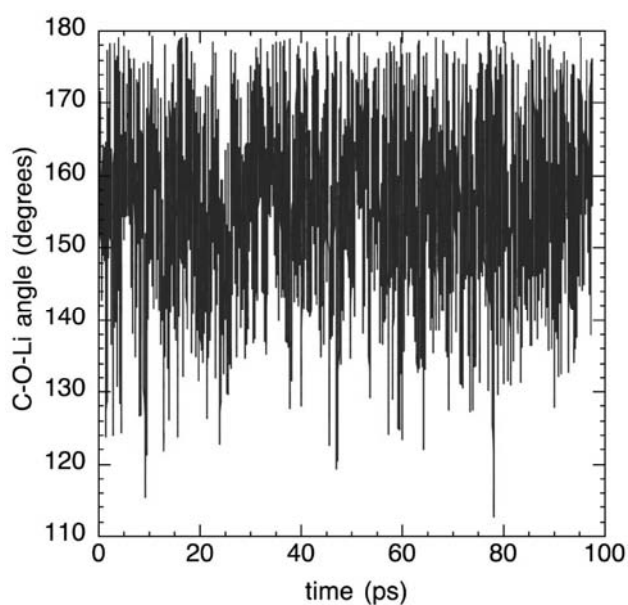


Figure 6. QM/MM MD simulation of MeOLi in DME solution. Time fluctuations of the C-O-Li angle.

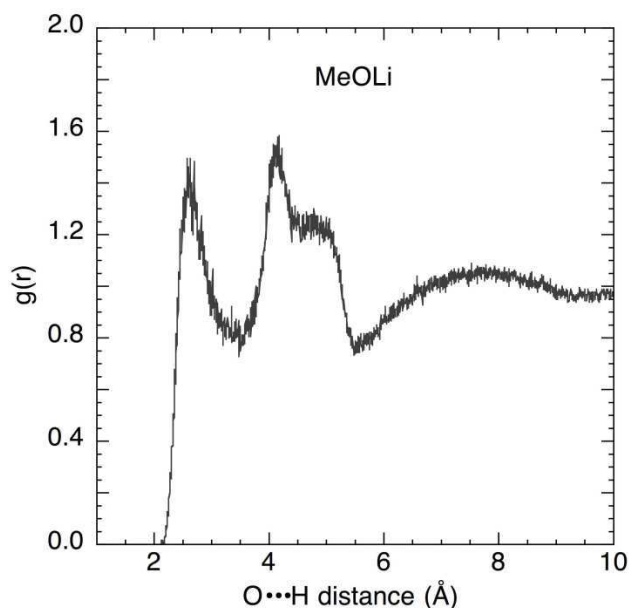


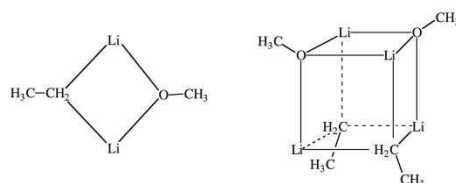
Figure 7. QM/MM MD simulation of MeOLi in DME solution. Radial distribution function for O(QM)⋯H(MM) distances.

B. Structure of mixed (EtLi)(MeOLi) and (EtLi)₂(MeOLi)₂ aggregates in DME

We now focus on the structure of mixed alkyllithium/lithium alkoxide aggregates in DME. Experimental studies for *n*BuLi, *n*-BuOLi and *tert*-BuOLi in THF solution have been reported by McGarrity et al.^{1,71} The alkyl aggregates exist as a dimer/tetramer equilibrium whereas mixed alkyl/alkoxide aggregates seem to prefer tetrameric forms. Collum and co-workers^{72,73} have reported another study with related systems in which they show that symmetric 2:2 aggregates are the major product in stoichiometric solutions though non-symmetric aggregates are detected too. From the theoretical point of view, Pratt et al.⁴¹ have reported a study confirming the higher stability of tetramers over dimers.

We shall not deal with the question of the relative stability of aggregates here. Rather, our aim is to better understand how the aggregates interact with the solvent and for this purpose we have limited our investigation to the dimer and 2:2 tetramer representatives, (EtLi)(MeOLi) and (EtLi)₂(MeOLi)₂. QM/MM MD simulations have been carried out for these systems in DME solution at 200K. The initial structures for the dimer and tetramer correspond to the square planar and cubic arrangements represented in **Scheme 2**. Other possible initial arrangements could be imagined but we have not considered them since, in general, they are less stable at common experimental conditions. For instance, using Car-

Parrinello Molecular Dynamics, Gérard et al⁴³ have shown that the conversion of a cubic tetramer into a planar arrangement is an entropy-driven process that may only be observed at relatively high temperatures (650K for (MeLi)₄ in gas phase).



Scheme 2

In **Figure 8**, we report an aligned superposition of 500 structures from the QM/MM simulations in DME solution. As for the monomer, they are obtained at regular time intervals and only the aggregate and the first solvation shell are represented for simplicity. The figure provides a quick overview of structural results and in particular it confirms that square planar and cubic-like structures are quite stable arrangements for 1:1 and 2:2 mixed aggregates, respectively. Besides, Li atoms are shown to be attached to 2 or 1 solvent molecules (1:1 and 2:2 complexes, respectively) so that they always exhibit a total coordination number of 4. The detailed analysis of atomic distances and RDFs support these conclusions, as discussed below.

The Li(QM)···O(MM) solute-solvent radial distribution functions are shown in **Figure 9**. As for the solvated monomer, the RDFs have a well-defined peak with maxima at 1.910 Å and 1.900 Å for the 1:1 and 2:2 aggregates respectively (to be compared with the value 1.915 Å obtained⁴⁵ for both (EtLi)₂ and (EtLi)₄). The integrated number of solvent molecules per lithium atom is 2 and 1, respectively. Thus, each Li binds one C atom and three O atoms in the 1:1 complex, and two C atoms and two O atoms in the 2:2 complex; therefore, the total coordination number of Li atoms is four in both cases. The small peak in the RDFs at about 4 Å corresponds to the distance of a Li atom to the O atoms on DME molecules bonded to a different Li atom. Note that no DME dissociation from the first shell has been observed in our simulations, which means that the molecules are tightly attached to the aggregate.

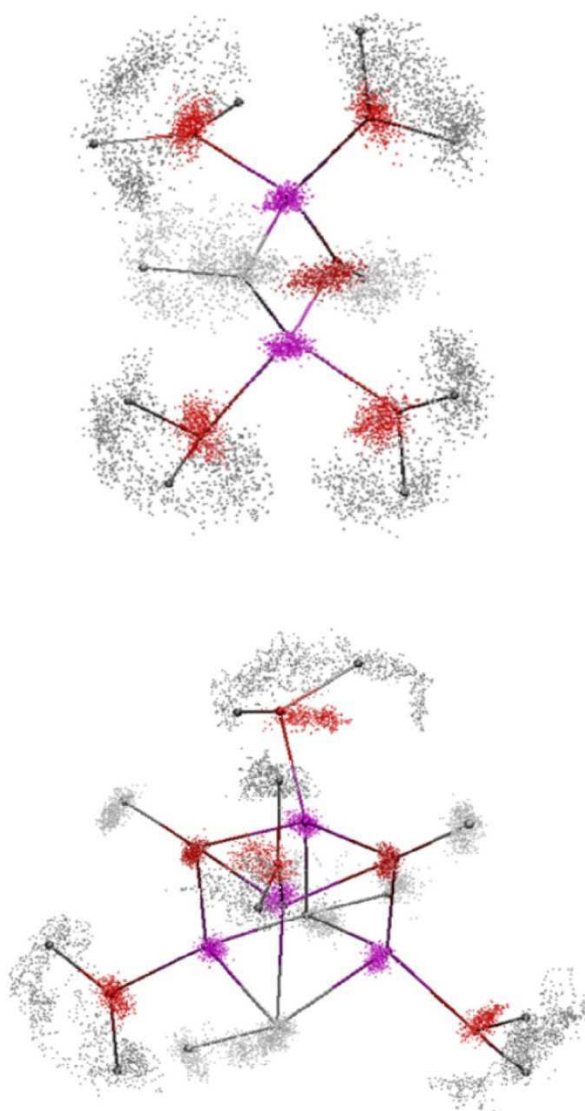


Figure 8. QM/MM MD simulation of $(\text{EtLi})(\text{MeOLi})$ (up) and $(\text{EtLi})_2(\text{MeOLi})_2$ (down) aggregates in DME solution. Superposition of 500 snapshots along the simulation obtained at regular intervals. Drawn atoms are limited to non-hydrogen atoms for the organolithium aggregate and the closest solvent molecules. One arbitrary structure is designed in ball and stick style for clarity.

Short-lived open structures were observed in the QM/MM MD simulation of cubic (EtLi)₄ in DME.⁴⁵ To check whether or not such open structures are present in the simulations here, time fluctuations of Li-O and Li-C distances in the aggregates are plotted in **Figure 10**. Average values of these distances and C-O-Li angle are provided in **Table 2**. Li-O distances clearly correspond to bonded interactions. Li-C fluctuations are larger but they go rarely beyond 2.9 Å and never beyond 3 Å, in contrast to the results for (EtLi)₄ at the same temperature where 3.6% of structures presented Li-C distances beyond 2.9 Å (1.5% beyond 3 Å).⁴⁵ The average values obtained for C-O-Li angles in the dimer and tetramer are roughly in the range 130-140°, as said above.

Table 2. Internal coordinates (Å and degrees) for (EtLi)(MeOLi) and (EtLi)₂(MeOLi)₂ aggregates computed in gas phase and DME solution. Values in gas phase correspond to B3LYP/6-31(d) optimized geometries. Values in DME correspond to average quantities in the QM/MM MD simulation.

	(EtLi)(MeOLi)		(EtLi) ₂ (MeOLi) ₂	
	Gas	DME	Gas	DME
d _{LiO}	1.770	1.832	1.882	1.914
d _{LiC}	2.140	2.245	2.230	2.312
θ _{COLi}	141.2	138.6	131.7	130.1

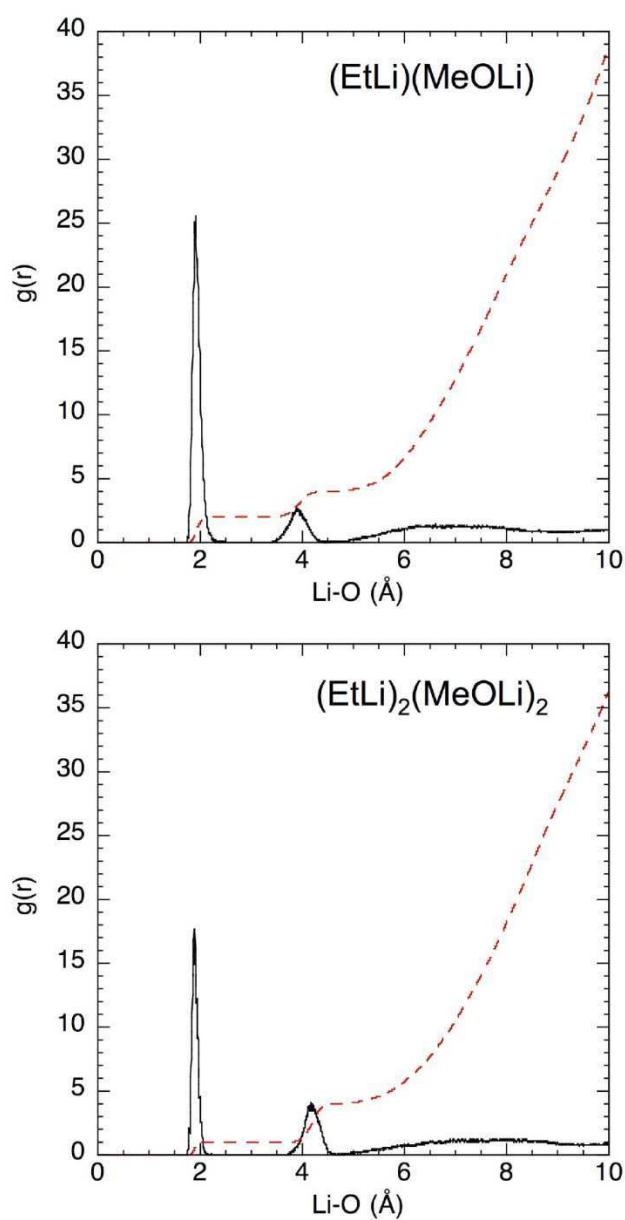


Figure 9. QM/MM MD simulation of $(\text{EtLi})(\text{MeOLi})$ and $(\text{EtLi})_2(\text{MeOLi})_2$ aggregates in DME solution. Radial distribution function for $\text{Li}(\text{QM})\cdots\text{O}(\text{MM})$ distances (plain line) and integrated number of neighbors (dashed line).

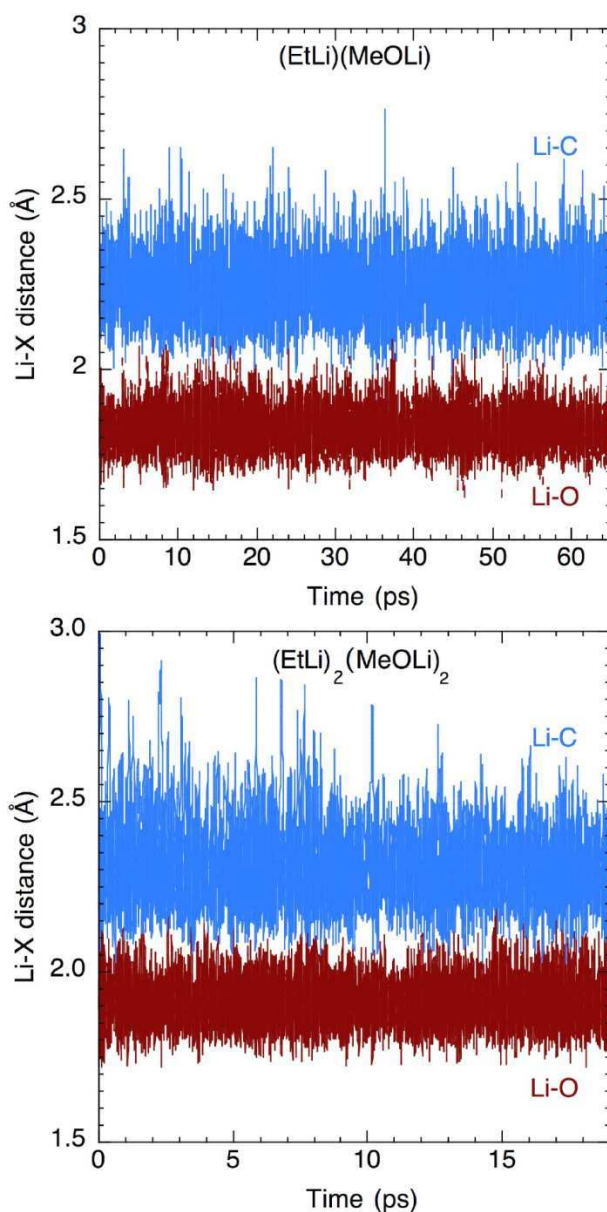


Figure 10. QM/MM MD simulation of $(\text{EtLi})(\text{MeOLi})$ and $(\text{EtLi})_2(\text{MeOLi})_2$ aggregates in DME solution. Time fluctuations of the Li-C and Li-O distances in the aggregates.

Finally, it is worth looking at the possible formation of $\text{C-O}\cdots\text{H}$ hydrogen bonds in the solvated aggregates equivalent to those described in the MeOLi monomer case. The $\text{O}(\text{QM})\cdots\text{H}(\text{MM})$ RDF for $(\text{EtLi})(\text{MeOLi})$ and $(\text{EtLi})_2(\text{MeOLi})_2$ are presented in **Figure 11**. In the case of the 1:1 complex, the signature of an H-bond is easily recognized (peak at about 2.7 Å) while in the case of the 2:2 complex, no equivalent feature is present. The result for the 2:2 complex is consistent with the fact that the three lone pairs of the alkoxide oxygen atom are already involved in interactions with Li atoms (see Scheme 2) and are therefore not available for H-bonding with solvent molecules. The results for the 1:1 complex, on the other hand,

confirm that these non-classical C-H $\cdots$ O bonds may play a significant role in solution. In fact, methyl groups are quite mobile even at 200K and one would expect both, large fluctuations of the H-bond distance and fast exchange between H atoms in DME methyl groups. **Figure 12** illustrates the time evolution of selected O $\cdots$ H distances in the 1:1 complex, where O is the alkoxide O atom, and H holds for hydrogen atoms of a particular DME molecule attached to Li. While, as expected, the amplitude of fluctuations of the H-bond distance are noticeable due to thermal disorder, the H-bond lifetime may be significant, as shown in Graph e.

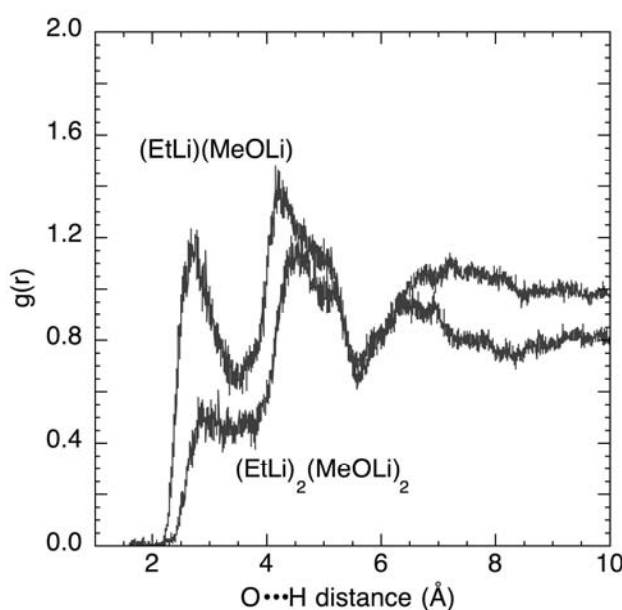


Figure 11. QM/MM MD simulation of (EtLi)(MeOLi) and (EtLi)₂(MeOLi)₂ aggregates in DME solution. Radial distribution function for O(QM) $\cdots$ H(MM) distances.

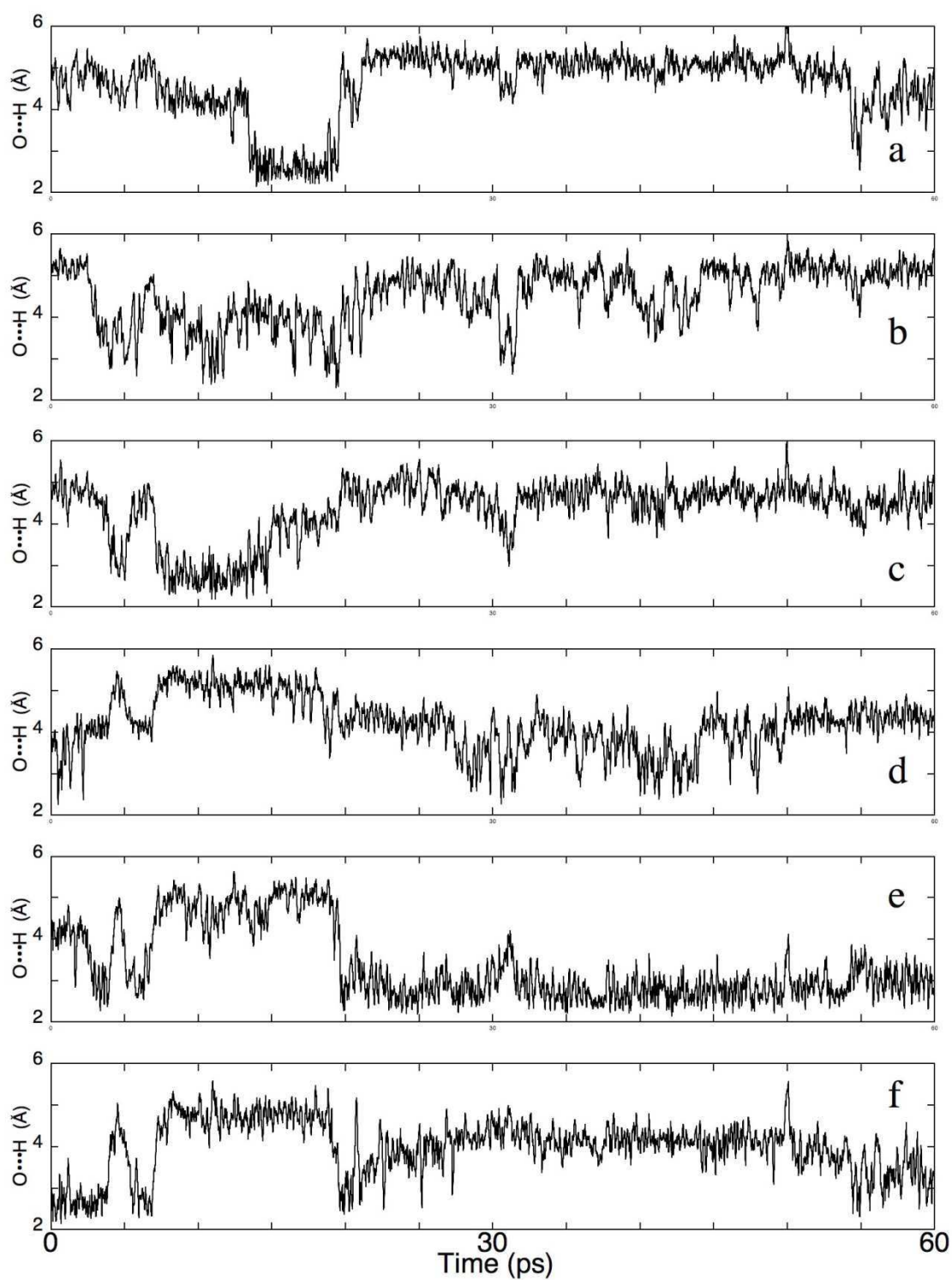


Figure 12. QM/MM MD simulation of (EtLi)(MeOLi) aggregate in DME solution. Time fluctuations of the O...H distances for H atoms in the methyl groups of one particular DME molecule and the O atom in the aggregate. Graphs (a,b,c) and (d,e,f) correspond to H atoms in different methyl groups.

4. Conclusions.

Lithium alkoxide monomers display interesting structural properties. It has been shown that the Li-O bond has a marked ionic character and that the C-O-Li angle is linear in gas phase. However, the molecular environment may influence the monomer structure considerably. In fact, the angle is associated with a very flat potential energy surface and is easily bent through the effect of interactions of the alkoxide with an electrophilic system. When the angle bends, the Li-O bond length undergoes a significant increase due to orbital effects. A bent monomer is predicted in DME solution owing to the formation of non-classical C-H $\cdots$ O bonds between the methyl groups of the DME molecules coordinated to Li and the alkoxide O atom.

The flexibility of the alkoxide C-O-Li bond renders these molecules particularly well-suited for the formation of aggregates. The QM/MM MD simulations carried out in this work for mixed systems (EtLi)(MeOLi) and (EtLi)₂(MeOLi)₂ in DME at 200K shows that the coordination number of lithium atoms is four. In other words, each Li atom in the dimer is bonded to two solvent molecules whereas each Li atom in the tetramer is bonded to one. The lifetime of these solute-solvent coordination bonds seems to be rather large, since any dissociation has been observed along the simulations. Another interesting result is that no opening of the cyclic dimer or cubic tetramer structures has been noticed, neither for the dimer nor for the tetramer, in spite of relatively large Li-C distance fluctuations. The latter result contrasts with similar simulations for simple alkyllithium aggregates where the possibility to form open structures was established in the case of the tetramer. This discrepancy might be connected to different reactivities of the aggregates though this point needs to be investigated in further detail.

Acknowledgements. The authors thank the CINES facility, Montpellier, France, for allocation of computer time (project lct2550).

References

- (1) McGarrity, J. F.; Ogle, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1805-1810.
- (2) Gros, P.; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3375-3383.
- (3) Cazzaniga, L.; Cohen, R. E. *Macromolecules* **1989**, *22*, 4125-4128.
- (4) Pierce, M. E.; Parsons, R. L.; Radesca, L. A.; Lo, Y. S.; Silverman, S.; Moore, J. R.; Islam, Q.; Choudhury, A.; Fortunak, J. M. D.; Nguyen, D.; Luo, C.; Morgan, S. J.; Davis, W. P.; Confalone, P. N.; Chen, C. y.; Tillyer, R. D.; Frey, L.; Tan, L.; Xu, F.; Zhao, D.; Thompson, A. S.; Corley, E. G.; Grabowski, E. J. J.; Reamer, R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8536-8543.
- (5) Kauffman, G. S.; Harris, G. D.; Dorow, R. L.; Stone, B. R. P.; Parsons Jr, R. L.; Pesti, J. A.; Magnus, N. A.; Fortunak, J. M.; Confalone, P. N.; Nugent, W. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3119-3121.
- (6) Fort, Y.; Gros, P.; Rodriguez, A. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2631-2635.
- (7) Kaufmann, E.; Schleyer, P. v. R.; Houk, K. N.; Wu, Y. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5560-5562.
- (8) Bachrach, S. M.; Streitwieser, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3946-3951.
- (9) Wiberg, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3379-3385.
- (10) Harder, S.; van Lenthe, J. H.; van Eikema Hommes, N. J. R.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2508-2514.
- (11) Tachibana, A.; Yano, T. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 9470-9476.
- (12) Goldfuss, B.; Schleyer, P. v. R.; Hampel, F. *Organometallics* **1997**, *16*, 5032-5041.
- (13) Goldfuss, B.; Schleyer, P. v. R.; Hampel, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1072-1080.
- (14) Matsuta, S.; Asada, T.; Kitaura, K. *J. Electrochem. Soc.* **2000**, *147*, 1695-1702.
- (15) Yakimansky, A. V. *Polymer* **2002**, *43*, 5797-5805.
- (16) Nilsson Lill, S. O. *THEOCHEM* **2008**, *866*, 81-81.
- (17) Weiss, H.; Yakimansky, A. V.; Muller, A. H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8897-8903.
- (18) Abbotto, A.; Streitwieser, A.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11255-11268.
- (19) Corset, J.; Castellà-Ventura, M.; Froment, F.; Strzalko, T.; Wartski, L. *J. Raman Spectrosc.* **2002**, *33*, 652-668.
- (20) Pratt, L. M.; VanNguyen, N.; Ramachandran, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4279-4283.
- (21) Pratt, L. M.; Mu, R.; Carter, C.; Woodford, B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1331-1338.
- (22) Pratt, L. M.; Nguyen, S. C.; Thanh, B. T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6086-6091.

- (23) Adler, M.; Marsch, M.; Nudelman, N. S.; Boche, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1261-1263.
- (24) Armstrong, D. R.; Davies, R. P.; Raithby, P. R.; Snaith, R.; Wheatley, A. E. H. *New J. Chem.* **1999**, 23, 499-507.
- (25) Goldfuss, B. *Aust. J. Chem.* **2000**, 53, 209-212.
- (26) Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, 83, 735-746.
- (27) Kaufmann, E.; Tidor, B.; Schleyer, P. v. R. *J. Comput. Chem.* **1986**, 7, 334-344.
- (28) Sapse, A.-M.; Raghavachari, K. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, 158, 213-216.
- (29) Bunker, P. R.; Jensen, P.; Karpfen, A.; Lischka, H. *J. Mol. Spectrosc.* **1989**, 135, 89-104.
- (30) Sannigrahi, A. B.; Kar, T.; Niyogi, B. G.; Hobza, P.; Schleyer, P. v. R. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 1061-1076.
- (31) Horn, H.; Ahlrichs, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2121-2124.
- (32) Marshall, C. L.; Nicholas, J. B.; Brand, H.; Carrado, K. A.; Winans, R. E. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 15748-15752.
- (33) Lee, E. P. F.; Wright, T. G. *Chem. Phys. Lett.* **2002**, 352, 385-392.
- (34) Sullivan, M. B.; Iron, M. A.; Redfern, P. C.; Martin, J. M. L.; Curtiss, L. A.; Radom, L. *J. Phys. Chem. A* **2003**, 107, 5617-5630.
- (35) Higgins, K. J.; Freund, S. M.; Klemperer, W.; Apponi, A. J.; Ziurys, L. M. *J. Chem. Phys.* **2004**, 121, 11715-11730.
- (36) Sorger, K.; Schleyer, P. v. R.; Fleischer, R.; Stalke, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6924-6933.
- (37) Thompson, A.; Corley, E. G.; Huntington, M. F.; Grabowski, E. J. J.; Remenar, J. F.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2028-2038.
- (38) Pratt, L. M.; Streitwieser, A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2830-2838.
- (39) Pratt, L. M.; Merry, S.; Nguyen, S. C.; Quan, P.; Thanh, B. T. *Tetrahedron* **2006**, 62, 10821-10828.
- (40) Pratt, L. M.; Phan, D. H. T.; Tran, P. T. T.; Nguyen, N. V. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, 80, 1587-1596.
- (41) Pratt, L. M.; Kwon, O.; Ho, T. C.; Van Nguyen, N. *Tetrahedron* **2008**, 64, 5314-5321.
- (42) Khartabil, H. K.; Gros, P. C.; Fort, Y.; Ruiz López, M. F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9393-9402.
- (43) de la Lande, A.; Fressigné, C.; Gérard, H.; Maddaluno, J.; Parisel, O. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 3459-3469.
- (44) Röthlisberger, U.; Klein, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 42-48.

- (45) Khartabil, H. K.; Martins-Costa, M.; Gros, P.; Fort, Y.; Ruiz-López, M. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *121*, 321-326.
- (46) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.
- (47) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785 -789.
- (48) Rinaldi, D.; Bouchy, A.; Rivail, J. L.; Dillet, V. *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 2343-2350.
- (49) Rinaldi, D.; Bouchy, A.; Rivail, J.-L. *Theor. Chem. Acc.* **2006**, *116*, 664-669.
- (50) Ruiz-López, M. F. The multipole moment expansion solvent continuum model: a brief review. In *Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics*; Canuto, S., Ed.; Springer, 2008; Vol. 6.
- (51) Tuñón, I.; Martins-Costa, M. T. C.; Millot, C.; Ruiz-López, M. F. *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *241*, 450-456.
- (52) Tuñón, I.; Martins-Costa, M. T. C.; Millot, C.; Ruiz-López, M. F.; Rivail, J. L. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 19-29.
- (53) Strnad, M.; Martins-Costa, M. T. C.; Millot, C.; Tuñón, I.; Ruiz-López, M. F.; Rivail, J. L. *J. Chem. Phys.* **1997**, *106*, 3643-3657.
- (54) Tuñón, I.; Martins-Costa, M. T. C.; Millot, C.; Ruiz-López, M. F. *J. Chem. Phys.* **1997**, *106*, 3633-3642.
- (55) Chalmet, S.; Ruiz-López, M. F. *J. Chem. Phys.* **1999**, *111*, 1117-1125.
- (56) Sott, R.; Granander, J.; Diner, P.; Hilmersson, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 267-274.
- (57) Zuend, S. J.; Ramirez, A.; Lobkovsky, E.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5939-5948.
- (58) Jorgensen, W. L.; Maxwell, D. S.; Tirado-Rives, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11225-11236.
- (59) Chandrasekhar, J.; Spellmeyer, D. C.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 903-910.
- (60) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery Jr., 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. C.; 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 03; Revision C.02; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2004.

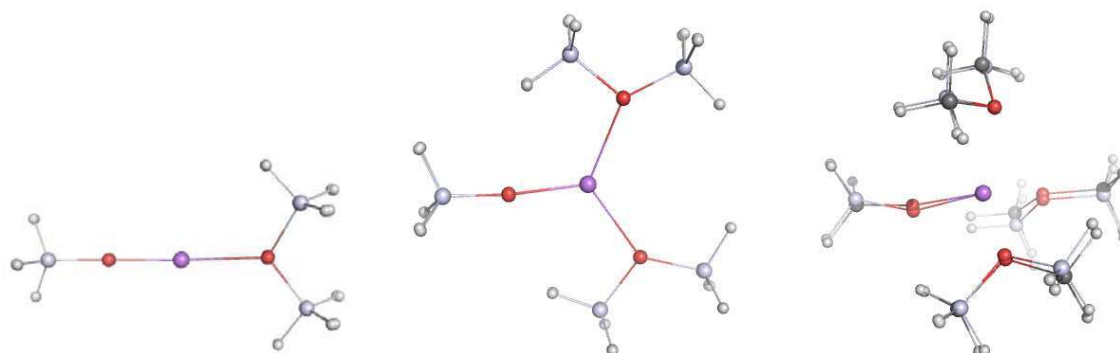
- (61) Martins-Costa, M. T. C. A Gaussian 03/Tinker 4.2 interface for hybrid QM/MM applications; University of Nancy I – CNRS: Nancy, 2006.
- (62) Ponder, J. W. TINKER: Software Tools for Molecular Design; Washington University School of Medicine: Saint Louis, MO, 2004.
- (63) A. Streitwieser; S. M. Bachrach; Schleyer, P. v. R. In *Lithium Chemistry. A Theoretical and Experimental Overview*; Sapse, A. M., Schleyer, P. v. R., Eds.; John Wiley & Sons: New York, 1995.
- (64) Ponec, R.; Roithova, J.; Gironés, X.; Lain, L.; Torre, A.; Bochicchio, R. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 1019-1025.
- (65) Mierzwicki, K.; Berski, S.; Latajka, Z. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *331*, 538-546.
- (66) Bickelhaupt, F. M.; Hommes, N. J. R. v. E.; Guerra, C. F.; Baerends, E. J. *Organometallics* **1996**, *15*, 2923-2931.
- (67) Bickelhaupt, F. M.; Sola, M.; FonsecaGuerra, C. *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *2*, 965-980.
- (68) Strohmman, C.; Seibel, T.; Schildbach, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9876-9877.
- (69) Desiraju, G. R. *Chem. Comm.* **2005**, 2995-3001.
- (70) Dem`yanov, P. I.; Gschwind, R. M. *Organometallics* **2006**, *25*, 5709-5723.
- (71) McGarrity, J. F.; Ogle, C. A.; Brich, Z.; Loosli, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1810-1815.
- (72) Briggs, T. F.; Winemiller, M. D.; Xiang, B.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6291-6298.
- (73) Sun, X.; Winemiller, M. D.; Xiang, B.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8039-8046.

Supporting information*

Table of Contents

Table S1. Optimized geometries of MeOLi·(DME) _n complexes at B3LYP/6-31G(d) and B3LYP/6-31++G(d,p) levels.	Page 97
Table S2. Interaction energies for MeOLi·(DME) _n complexes at B3LYP/6-31G(d) and B3LYP/6-31++G(d,p) levels.	Page 97
Table S3. Optimized geometries of MeOLi·(DME) _n complexes at the QM/MM level used in this paper.	Page 98
Table S4. Interaction energies for MeOLi·(DME) _n complexes at the QM/MM level used in this paper. Comparison with QM calculations.	Page 98

Table S1. Comparison of B3LYP/6-31G(d) and B3LYP/6-31++G(d,p) optimized structures for MeOLi·(DME)_n complexes (n=1-3). The Figures represent the aligned structures for each complex. Values in Å and degrees. The agreement between the two methods is excellent especially for the n=1,2 complexes.



		O-Li	Li···O(DME)	COLi	Shortest O···H
MeOLi·(DME)	(1)	1.618	1.913	179.5	-
	(2)	1.619	1.917	179.7	-
MeOLi·(DME) ₂	(1)	1.677	1.960, 1.959	172.8	2.336, 2.346
	(2)	1.678	1.962, 1.960	175.2	2.356, 2.361
MeOLi·(DME) ₃	(1)	1.736	2.032, 2.034, 2.035	153.5	2.217, 2.244
	(2)	1.720	2.034, 2.037, 2.052	169.8	2.284, 2.294

(1) B3LYP/6-31G(d) (2) B3LYP/6-31G++(d,p)

Table S2. Interaction energies (kcal/mol) for MeOLi·(DME)_n complexes (n=1-3). Comparison of B3LYP calculations using two different basis sets. Corrected energies for Basis Set Superposition Error have been obtained using the counterpoise method (ΔE_{CP}). As found for the structures in Table S1, the agreement between the two methods after counterpoise correction is excellent.

	6-31G(d)		6-31++G(d,p)	
	ΔE	ΔE_{CP}	ΔE	ΔE_{CP}
MeOLi·(DME)	-21.6	-17.9	-19.3	-17.1
MeOLi·(DME) ₂	-36.7	-29.3	-32.8	-30.3
MeOLi·(DME) ₃	-47.7	-36.1	-39.5	-36.4

Table S3. Optimized structures for MeOLi·(DME)_n complexes (n=1-3) using the QM/MM method employed in this work (QM=B3LYP/6-31G(d), MM=OPLS, for details see main text). Geometry parameters in Å and degrees. The structure with linear COLi angle appears to be formally the global minimum in these complexes. However, since the energy surface is rather flat, we include for comparison an optimized structure with COLi fixed to 156° which corresponds to the average angle in solution (QM/MM MD simulation) and is not far from the optimized angle in the B3LYP/6-31G+(d) calculation for the complex (153.5, see Table S1). The energy difference between the two structures is very small (0.5 kcal/mol in the case of MeOLi·(DME)₃).

	O-Li	Li···O(DME)	COLi	Shortest O···H
MeOLi·(DME)	1.610	1.846	178.8	-
	1.624	1.845	156.0	-
MeOLi·(DME) ₂	1.633	1.859, 1.860	179.6	2.614, 2.642
	1.647	1.858, 1.860	156.0	2.618, 2.629
MeOLi·(DME) ₃	1.670	1.902, 1.902, 1.902	179.8	2.646, 2.648
	1.685	1.899, 1.901, 1.901	156.0	2.646, 2.646

Table S4. Interaction energies (kcal/mol) for MeOLi·(DME)_n complexes (n=1-3) optimized using either the QM/MM method (QM=B3LYP/6-31G(d), MM=OPLS, for details see main text) or the full QM method (B3LYP/6-31G(d) level, counterpoise corrected values). For the sake of comparison, and in order to account for the fact that geometry relaxation of DME is not considered in QM/MM calculations, all interaction energies are obtained using energies of monomers at their complex geometry. In QM/MM calculations, the relaxation of MeOLi monomer amounts -0.0, -0.5 and -0.9 kcal/mol respectively for n=1,2,3. In QM calculations, the relaxation energy may be obtained by comparison with values in Table S1.

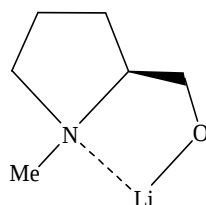
	QM/MM	QM	
	ΔE	ΔE	ΔE _{CP}
MeOLi·(DME)	-17.9	-22.1	-18.4
MeOLi·(DME) ₂	-35.2	-39.4	-32.0
MeOLi·(DME) ₃	-49.6	-52.8	-41.2

CHAPITRE 4

Etude de la structure et de la réactivité d'agrégats de
type *n*-BuLi / Aminoalcoolate de Lithium.

4.1 Résumé

Ce chapitre est consacré à l'étude des agrégats mixtes de type $n\text{-BuLi/LiPM}$ ($\text{LiPM} = \text{N-méthyle-2-pyrrolidine méthylate}$) qui ont fait l'objet d'études expérimentales dans notre unité.



LiPM

La première partie sera consacrée à l'étude théorique des processus d'agrégation de ces superbases en phase gazeuse et en solution (hexane et THF). Comme nous l'avons dit, ces systèmes montrent une réactivité inhabituelle dans l'hexane puisqu'ils permettent la métallation régiosélective des dérivés de la pyridine, alors que dans des solvants étherés (THF par exemple) ils conduisent à une addition nucléophile. Afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués, notre premier objectif sera de clarifier le rôle du solvant sur les énergies d'agrégation et les constantes d'équilibre. Nous aborderons ensuite l'aspect réactivité. Nous examinerons brièvement quelques pistes qui pourraient permettre d'expliquer les données expérimentales.

Dans un premier temps donc, nous calculons et comparons la stabilité relative des agrégats $(n\text{-BuLi})_n$, $(\text{LiPM})_n$ et des agrégats mixtes $(n\text{-BuLi})_n(\text{LiPM})_m$ en phase gazeuse, dans l'hexane et dans le THF. Les calculs ont été réalisés au niveau DFT (B3LYP/6-31G(d)) en utilisant le modèle du continuum pour modéliser l'hexane et un modèle discret-continu pour modéliser le THF.

Les stabilités relatives des agrégats $(\text{LiPM})_n$ et des agrégats mixtes $(n\text{-BuLi})_n(\text{LiPM})_m$ sont assez différentes de celles obtenues pour les agrégats $(n\text{-BuLi})_n$. Dans l'hexane, tous ces systèmes devraient se trouver essentiellement sous forme d'hexamères. Les systèmes mixtes $n\text{BuLi/LiPM}$, cependant, présentent une différence d'énergie libre hexamère/tetramère moins marquée que les systèmes avec seulement l'un ou l'autre des composants ; la présence de tétramères dans les solutions stœchiométriques est de ce fait envisageable. Dans le THF,

*n*BuLi se trouve principalement sous forme d'équilibre tétramère/dimère, avec les tétramères majoritaires, ce qui est en accord avec l'expérience. De plus, l'énergie libre calculée pour cet équilibre est très proche des données expérimentales disponibles. Dans le cas de LiPM, l'équilibre correspondant dans le THF est fortement déplacé vers le tétramère, la différence d'énergie libre étant bien plus grande que pour *n*-BuLi. On peut donc considérer que dans ce cas, la concentration de dimère est négligeable. Pour les systèmes mixtes en quantités stœchiométriques, les dimères seraient également en concentration négligeable. On prédit que les tétramères mixtes 2 :2 sont majoritaires mais que les deux tétramères asymétriques 1:3 et 3:1 peuvent être présents en faible concentration.

Les contributions enthalpiques et entropiques à ces équilibres ont été discutées ; nos résultats montrent qu'elles jouent un rôle opposé dans l'hexane (ou en phase gazeuse) et dans le THF dû aux propriétés coordinantes de ce dernier. Ainsi, dans l'hexane, l'agrégation est toujours un processus favorable du point de vue enthalpique et défavorable du point de vue entropique. L'inverse est vrai dans le THF. En fait, c'est l'augmentation de l'entropie par libération de molécules de solvant lors des processus d'agrégation qui permet d'expliquer la plus grande stabilité des tétramères par rapport aux dimères observée expérimentalement pour *n*-BuLi.

La comparaison de résultats théoriques et expérimentaux pour les complexes Li^+ -THF et Li^+ -DME nous a permis de faire une estimation des erreurs concernant le calcul de l'entropie dans l'approximation du gaz idéal. Nous proposons une variation d'entropie $\Delta S \approx 23$ eu lors de la libération d'une molécule de THF.

Concernant la réactivité de ces systèmes vis-à-vis de la pyridine, nous avons cherché à comprendre : pourquoi la superbasse *n*-BuLi/LiPM présente une réactivité différente des agrégats *n*-BuLi dans l'hexane vis-à-vis de la 2-Cl-pyridine. Nos calculs confirment d'une part, la plus grande basicité des agrégats mixtes par rapport aux agrégats de *n*-BuLi. D'autre part, nous avons vu que la réactivité d'un agrégat est fonction de sa taille, les dimères étant plus réactifs que les tétramères. Ainsi, malgré une faible concentration à l'équilibre, les dimères *n*-BuLi pourraient être l'espèce active dans les processus d'addition nucléophile. En revanche, seuls les tétramères de *n*-BuLi/LiPM sont impliqués dans la réactivité dans l'hexane. Les calculs de l'énergie d'activation, combinés à celui des constantes d'équilibre permet d'avancer une explication plausible de la réactivité observée pour ces systèmes.

4.2 Effets du solvant sur l'agrégation des superbases *n*-BuLi/LiPM

Article publié dans The Journal of Organic Chemistry **2008**, 73, 9393–9402:
A theoretical study on *n*-BuLi / Lithium aminoalkoxide aggregation in hexane and THF

<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo8019434>

A theoretical study on *n*-BuLi / Lithium aminoalkoxide aggregation in hexane and THF

Hassan K. Khartabil¹, Philippe C. Gros², Yves Fort² and Manuel F. Ruiz López^{1,*}

SRSMC, Nancy-University, CNRS, BP 239, 54506 Vandœuvre-lès-Nancy, France.

(1) Equipe Chimie et Biochimie Théoriques. (2) Equipe Synthèse Organométallique et Réactivité.

Abstract

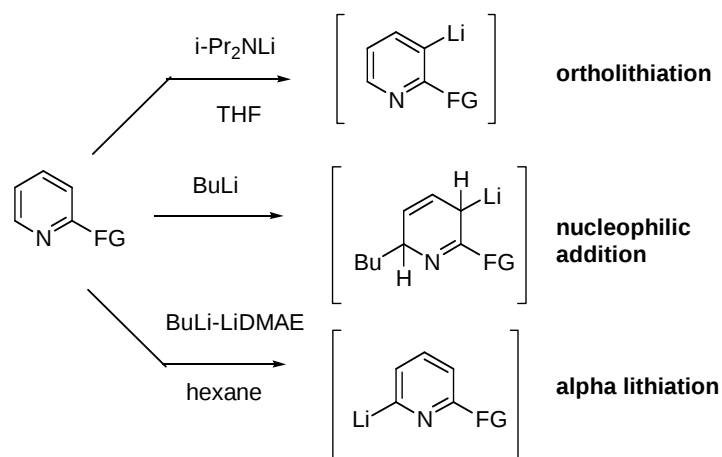
We report theoretical calculations on aggregation processes in gas phase and solution of *n*-BuLi/Lithium aminoalkoxide superbases, typical examples of which are *n*-BuLi/LiDMAE (LiDMAE = Me₂N(CH₂)₂OLi) and *n*-BuLi/LiPM (LiPM = Li-N-methyl-2-pyrrolidine methoxide). The combination of equimolar amounts of each component in hexane induced unusual reactivity of the obtained superbase which are not yet well-understood. As a preliminary step towards the clarification of the corresponding reaction mechanisms, it is fundamental to get a deeper insight into the aggregation energetics and the equilibrium constants as a function of the medium. In the present study, we compute and compare the stability of (*n*-BuLi)_n, (LiPM)_n and equimolecular mixed aggregates (*n*-BuLi/LiPM)_n in gas phase, hexane and THF. Calculations have been carried out at the density functional theory level (B3LYP/6-31G(d)) using continuum and discrete continuum models of solvation. Higher-level calculations (MP2/aug-cc-pVQZ) have been done in some cases for test purposes. Enthalpic and entropic contributions are discussed and we show that they play opposite roles in hexane (or gas phase) and THF. The characteristics of LiPM and mixed *n*-BuLi/LiPM solutions are found to be significantly different from those of *n*-BuLi solutions. For the later, experimental data exist which are satisfactorily reproduced by our calculations, both in hexane and THF. Further comparison of theoretical and experimental results for gas-phase Li⁺-THF and Li⁺-DME complexes has allowed us to make a discussion on computational errors for entropic contributions in THF. We finally propose the value $\Delta S \approx 23$ eu for the release of a THF solvent molecule. Our results, therefore, provide some new general insights into organolithium compounds aggregation in solution and should be helpful to investigate other compounds.

Introduction

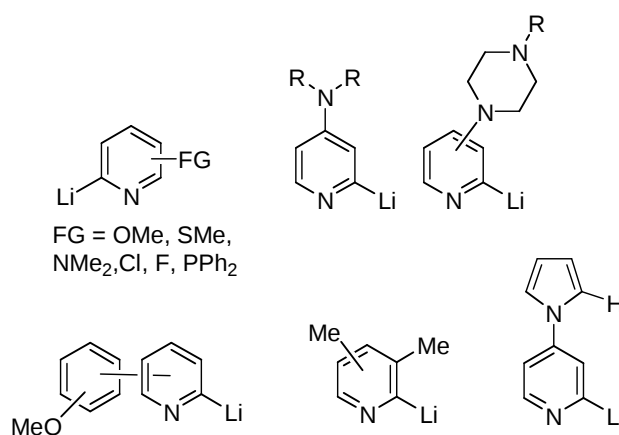
We report a theoretical investigation on *n*-BuLi / Lithium aminoalkoxide aggregates as part of a research project intended to rationalize, optimize and extend the reaction mechanisms of alkyllithium – lithium aminoalkoxide superbases that are described hereafter. The reactions are most probably kinetically controlled and therefore, both the concentration of initial aggregates and the activation energies of the processes need to be determined in order to clarify the reaction mechanisms involved. The first aspect is considered here, together with a detailed analysis of solvent effects, while the second aspect will be the purpose of forthcoming work.

The regioselective lithiation of heterocyclic aromatic compounds and especially of pyridine derivatives has drawn much attention during the past decades since it gives a fast access to a wide range of functional compounds. Deprotonative lithiation represents a straightforward route to functional derivatives. Unfortunately, the π -deficiency of pyridines has long limited the scope of this latter reaction due to nucleophilic attack on the azomethine bond by alkyllithiums.¹⁻⁵ To overcome this side-reaction and favour lithiation, one alternative has been to turn alkyllithium species into sterically hindered non-nucleophilic lithium dialkylamides such as LDA⁶⁻¹¹ or LTMP¹²⁻¹⁶. These reagents have successfully effected the metallation of several pyridine derivatives but equilibrated reactions were observed in some cases and implied *in situ* trapping of lithio intermediates.¹⁷ As a consequence, efforts have been devoted to turn nucleophilic alkyllithiums into metalating agents by increasing their metallation/nucleophilic addition ratio, with a particular focus on the most common and easily handled *n*-BuLi. One way to increase this ratio was to enhance the basicity through association with lithium-chelating diamines such as TMEDA.^{18,19} or to employ the superbase known as LICKOR (*n*-BuLi/*t*-BuOK) developed by Schlosser et al.^{20,21} and Lochman et al.,²²⁻²⁴ which contains potassium alkoxide as a highly electron-rich complexing agent. This family of bimetallic reagents has proven powerful in the aliphatic, aromatic, and heteroaromatic series.^{25,26}

More recently, a new class of superbases associating *n*-BuLi and aminoalkoxides has emerged.²⁷ The most popular reagent named *n*-BuLi–LiDMAE (LiDMAE=Me₂N(CH₂)₂OLi) effected an unprecedented clean alpha metallation of numerous pyridine derivatives instead of the usual nucleophilic addition encountered with *n*-BuLi or ortho-directed lithiation promoted by dialkylamides (Scheme 1). A wide range of lithiopyridine intermediates were generated with tolerance of sensitive functionalities (Scheme 2).²⁸⁻³³

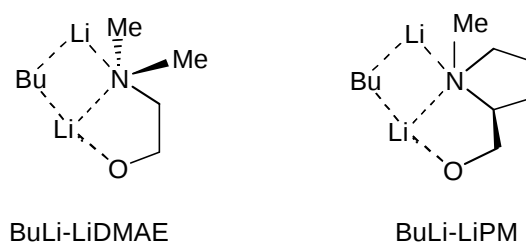


Scheme 1. Lithiating agents and selectivity obtained in lithiation of pyridines.



Scheme 2. Various lithiopyridines generated by *n*-BuLi-LiDMAE

The selectivity was dependent on the aminoalkoxide's structure and, to date, *n*-BuLi-LiDMAE and *n*-BuLi-LiPM (LiPM = Li(N-methylpyrrolidine)methoxide) have been found suitable superbases (Scheme 3). This later reagent favored asymmetric addition of pyridyllithium to prochiral carbonyl compounds.³⁴



Scheme 3. Schematic representation of the two relevant superbases for C-6 lithiation of pyridines

n-BuLi–LiDMAE and related bases are now recognized reagent included in the portfolio of metallating agents. However questions remain about their structures as well as their behaviour in solution leading to the observed selectivities.

A common feature to all metallations with those reagents was the strong solvent dependence of the chemoselectivity. While the regioselective C-6 lithiation was maintained in non-coordinating solvents such as hexane, toluene or cumene, switching to THF, Et₂O or dioxane promoted nucleophilic addition instead of lithiation.²⁸

In order to rationalize these experimental results, it was fundamental to first identify the actual reactive species in each reaction media. Unfortunately, such an objective was not trivial owing to both, the marked trend of organolithium compounds to aggregate, and the large influence of solvent effects on aggregation.^{26,35-37}

For symmetry reasons, solvation effects in homo-aggregates are not expected be large in non-coordinating solvents since they should exhibit a small or even negligible dipole moment (note that monomers, in contrast, are highly polar and should be quite sensitive to electrostatic solute-solvent interactions). Predicting qualitative solvation effects on hetero-aggregates in non-coordinating solvents is less straightforward and theoretical calculations will be useful in this case. Moreover, in the case of coordinating solvents such as THF, one can anticipate intricate medium effects due to competition between solvent coordination and aggregation. An extremely important aspect in this regard is the entropy change. As a matter of fact, in gas phase and in non-coordinating solvents, aggregation is entropically unfavorable ($\Delta S < 0$) since the number of translational and rotational degrees of freedom decreases. In contrast, when aggregation takes place in a coordinating solvent, the overall entropy balance may be positive since one expects the number of coordinating solvent molecules to decrease with increasing order of the aggregate. Thus, McGarrity and Ogle³⁸ investigated the aggregation of *n*-BuLi in THF by NMR studies. The authors showed that tetramers coexist with dimers in this solvent. Each lithium atom in the dimer binds two THF molecules whereas in the tetramer, lithium atoms bind only one THF molecule so that in all cases, a total coordination number of four is obtained. Accordingly, aggregation of two dimers to form a tetramer involves the release of four THF molecules (equation 1).



The authors reported a value $\Delta S = 13.8$ eu, confirming that entropy effects in this case favor aggregation of *n*-BuLi dimers into tetramers, in contrast to expectations in non-coordinating apolar solvents.

The relative concentrations of aggregates in a given medium are certainly connected to the chemical behavior of organolithium reagents. Unfortunately, though some experimental³⁸⁻⁴⁶ and theoretical results⁴⁷⁻⁵⁷ have been reported, equilibrium constants are generally difficult to determine. Experimentally, ¹H, ⁶Li and ¹³C NMR have been used by several groups to determine the number of aggregation of organolithium in solution (see reference⁵⁸ for instance). Also the size of the aggregates has been evaluated using DOSY (Diffusion-ordered Spectroscopy).⁵⁹ The main problem with *n*-BuLi aggregates is the complexity of lithium and proton NMR spectra often implying the use of labeled compounds or branched derivatives for simplification purpose (e.g. *s*-BuLi, Neopentyl-Li). The spectra are even more complex when additional coordinating anionic species like alkoxides are added. Nevertheless, the structure of some mixed aggregates have been reported by Collum and co-workers.^{45,46} Equilibria between the various aggregates are also often very fast and specific tools have been developed such as RINMR (rapid injection NMR)^{60,61} to observe them at the NMR time scale. This technique allowed for the determination of some thermodynamic data about the equilibria between the potentially formed aggregates, as in the work of McGarrity and Ogle³⁸ mentioned above. From the theoretical point of view, the main difficulties to compute equilibrium constants are connected to the large size of the systems, which, on one hand, preclude carrying out high-level *ab initio* calculations and, on the other hand, require statistical simulations to obtain accurate entropy variations. Previous theoretical works discussing solvent effects on organolithium aggregation have mainly been devoted to lithium enolates,^{53,62-64} lithium amides,^{11,65-72} lithium amines,^{57,71} lithium imines,⁷³ lithium aminoborohydrides,^{69,74} lithium carbonides,^{50,55,75,76} lithium cyanides⁷⁷ and alkyllithium compounds.^{47,54,67} Very recently, calculations have also been reported for some mixed alkyllithium-lithium alkoxide aggregates.⁷⁸

In the present work, we study mixed *n*-BuLi / LiPM aggregates. LiPM was chosen rather than LiDMAE because: 1) their structures are close and results for LiPM can easily be extrapolated to LiDMAE, 2) though LiPM is slightly larger than LiDMAE, computations are not necessarily more expensive due to its larger rigidity, and 3) *n*-BuLi/LiPM superbases posses interesting asymmetric induction properties that will be analyzed in future investigations on the basis of results reported here.

The study of all possible aggregates in different media is however a huge and difficult task and some restrictive choices are necessary. Here, our main aim is to determine the structure of the major aggregate in hexane and THF, as well as the main factors explaining the differences that exist between the mentioned solvents. As noted above, only stoichiometric mixtures of *n*-BuLi / LiPM superbases lead to suitable metalation properties. In such conditions, one may expect the major aggregate to involve an equivalent number of *n*-BuLi and LiPM monomers, i.e. to be of the form $(n\text{-BuLi})_n(\text{LiPM})_n$. Indeed, equimolecular mixed aggregates has experimentally been observed for related systems in THF/pentane^{45,46} where the 2:2 tetramer was shown to be the main component in stoichiometric mixtures. It is important to note, however, that in the same investigations, asymmetric tetramers were detected too and that the later may become the major component if one organolithium compound is in excess.

On the basis of these remarks, we decided to focus our investigation on the relative stability of equimolecular $(n\text{-BuLi-LiPM})_n$ mixed aggregates ($n=1,2,3$), i.e. 1:1 dimers, 2:2 tetramers and 3:3 hexamers, as a function of the solvent. The systematic study of non-equimolecular aggregates, particularly in the case of hexamers, would be too costly. However, we have studied $(n\text{-BuLi})_1(\text{LiPM})_3$ and $(n\text{-BuLi})_3(\text{LiPM})_1$ tetramers in THF to check whether or not such aggregates can indeed play a role in that solvent. It is interesting to remind that computations on 2:2, 1:3 and 3:1 tetramers in model RLi/R'OLi mixed aggregates have recently been reported by Pratt et al.⁷⁸ We also describe the formation of $(n\text{-BuLi})_n$ and $(\text{LiPM})_n$ homo-aggregates for comparison. In fact, we describe *n*-BuLi aggregation, a fundamental process in organolithium chemistry, in much deeper detail than previous studies. In particular, the results for the $2 (n\text{-BuLi})_2 \rightarrow (n\text{-BuLi})_4$ equilibrium are compared with available experimental data reported in the literature.

Methods

The structure of the *n*-BuLi, LiPM and mixed *n*-BuLi/LiPM aggregates has been investigated at the Density Functional Theory B3LYP/6-31G(d) level. This level has been chosen as a compromise between accuracy and computational cost since some of the systems considered here are quite large (126 atoms). Some calculations at higher levels (MP2/aug-cc-pVQZ in particular) were also performed for model aggregates $(\text{CH}_3\text{Li})_n$ to validate the approach. For simplicity, the latter results are only reported as supporting information (**Table S1**). They confirm the suitability of the B3LYP/6-31G(d) level to estimate aggregation energies: largest errors for aggregation enthalpies are below 1 kcal/mol for dimer formation

and 3-4 kcal/mol for tetramer formation (roughly 2% and 8% respectively). The use of diffuse functions on heavy atoms improves a little the results (see Table S1) but the computational cost is much higher so that we decided not to include them. It is worth mentioning that previous studies on related systems considered a similar method.^{51,63,64,79-82} Calculations have been done in gas phase and in two different solvents, hexane and THF. In the first case, the computations have been carried out using a dielectric continuum model⁸³⁻⁸⁷ to represent the solvent (we simply use here $\epsilon=2.0$). In the case of THF, a discrete-continuum solvent model has been used. Accordingly, several THF molecules interacting with the Li atoms are explicitly included in the quantum mechanical computation and the corresponding aggregate-solvent complex (the so-called supermolecule) is embedded in a dielectric continuum medium ($\epsilon=7.58$). The number of THF molecules to be considered depends on the aggregate type and also on temperature. In the present work, we assume a temperature of 195 K that corresponds to that used in the above mentioned superbase experiments^{28,34} and is not far from the temperature used in the study of McGarrity and Ogle³⁸ on *n*-BuLi aggregation in THF (188K). Preliminary calculations (see below) have suggested that at this temperature, and for all the aggregates considered in our work, the lithium atom binds as many THF molecules as required to achieve a coordination number of 4.

Full geometry optimization has been carried out for all the species both in gas phase and solution. Atomic coordinates of all systems are provided as supporting information (**Table S2**). We have considered several molecular conformations in each case though only results for the most stable one will be reported here. Note that due to the large number of geometrical degrees of freedom and limited computational capabilities, it is not possible to carry out a systematic conformational investigation for these systems and therefore, strictly speaking, we cannot guarantee that the geometries reported here correspond to the global energy minima. Indeed, other structural arrangements close in energy to those reported below have been located but the existence of other significantly more stable structures seems unlikely. In order to compute zero-point energy, thermal corrections to enthalpy and entropy terms we have used standard procedures that assume ideal gas behavior. Such a calculation requires the evaluation of vibrational frequencies that has been done at the B3LYP/6-31G(d) level in gas phase for all systems except for the (LiPM)₆ and (*n*-BuLi:LiPM)₃ hexamers, due to computational time limitations. Thermodynamic properties in the later case have been obtained by combining B3LYP/6-31G(d) electronic energies and thermodynamic contributions estimated from PM3 calculations. The (LiPM)₆ and (*n*-BuLi:LiPM)₃ hexamers were therefore re-optimized at this semiempirical level (Lithium atom PM3 parameters were

taken from reference⁸⁸) and the corresponding thermodynamic contributions were obtained. We then employed the expression $G_{B3LYP}^{corr} = 1.05G_{PM3}^{corr}$, where the free energy correction contains the zero-point energy, the thermal correction to enthalpy and the entropy term. The factor 1.05 comes from the comparison between B3LYP and PM3 results for (LiPM)_n and (n-BuLi:LiPM)_n aggregates, which is provided as supporting information (**Figure S1**). As shown, there is a very good linear correlation for those systems so that the estimation made for the hexamer may be used with confidence. The suitability of this approach is supported by previous semiempirical calculations on related organolithium compounds.^{48,63} Note that frequency calculations have not been carried out with the dielectric continuum model of the solvent, again due to computational time limitations. However, it is reasonable to assume that zero-point energy, thermal corrections to enthalpy and entropy terms do not change much when long-range electrostatic solvation effects are incorporated and therefore we have used the same values in gas phase and in the continuum.

Though a substantial number of low frequencies of vibration are obtained in some cases, we checked that their contribution to the computed equilibria free energy is not too large, confirming the conclusions reached by other authors.^{54,76} Errors in free energy will be discussed in further detail below. Reference states assume 1 atm in gas phase and 1 M L⁻¹ concentration in solution. The conversion is done in the following way:⁷⁶

$$G^* = G^0 + \Delta G^{0 \rightarrow *} \quad (2)$$

$$\Delta G^{0 \rightarrow *} = RT \ln(22.46) \quad (3)$$

where the asterisk refers to 1 M L⁻¹ reference state and the correction factors amounts 1.1 kcal/mol in the range 188K - 200K.

As discussed in the introduction, we consider dimers, tetramers and hexamers (as well as monomers for comparison). However, hexamers are only studied in hexane, as they are known to be important species in apolar media,^{35,89} but not in THF. The continuum calculations have been carried out using the Multipole Expansion model (MPE) developed in our group.⁸⁵⁻⁸⁷ All computations have been done using the Gaussian 03 code⁹⁰ using extra links to account for solvation effects.

Results and Discussion

Aggregation in gas phase and hexane. **Figure 1** displays the structure of the optimized aggregates and **Table 1** contains the value of some geometrical and electronic parameters. For simplicity, only gas phase results are shown, the values in hexane being not too different (note that all geometries are included in the supporting information, Table S2). As shown, Li-C distances vary in the range 2.00- 2.27 Å, whereas Li-O distances are much shorter and vary in the range 1.71-1.96 Å. Net atomic charges (computed using the Natural Population Analysis^{91,92}) are quite large, as expected: they are close to -1.1 e for both C and O atoms and slightly smaller than +0.9 e on Li atoms. Concerning the dipole moment, the following remarks can be done: 1) the monomers exhibit large values (>5 D), 2) the *n*-BuLi:LiPM mixed dimer has a dipole moment smaller than either of the monomers due to opposite directions of their respective dipoles, and 3) for all the other aggregates, the dipole moment is negligible for symmetry reasons.

Table 1. Structural parameters of aggregates obtained at the B3LYP/6-31G(d) level in gas phase. Bond distances in Å, NPA charges in electron units and dipole moments in Debye.

	d _{Li-C}	d _{Li-O}	q _{Li}	q _C	q _O	μ
<i>n</i> -BuLi	2.004		0.744	-1.070		5.48
LiPM		1.708	0.878		-1.034	5.28
(<i>n</i> -BuLi) ₂	2.132		0.836	-1.151		0.00
(LiPM) ₂		1.822	0.846		-1.072	0.13
<i>n</i> -BuLi:LiPM	2.162	1.793	0.853	-1.177	-1.091	2.57
(<i>n</i> -BuLi) ₄	2.208		0.852	-1.186		0.00
(LiPM) ₄		1.950	0.890		-1.111	0.00
(<i>n</i> -BuLi:LiPM) ₂	2.266	1.896	0.866	-1.176	-1.103	0.09
(<i>n</i> -BuLi) ₆	2.204		0.829	-1.167		0.00
(LiPM) ₆		1.960	0.902		-1.128	0.47
(<i>n</i> -BuLi:LiPM) ₃	2.270	1.913	0.868	-1.197	-1.223	0.00

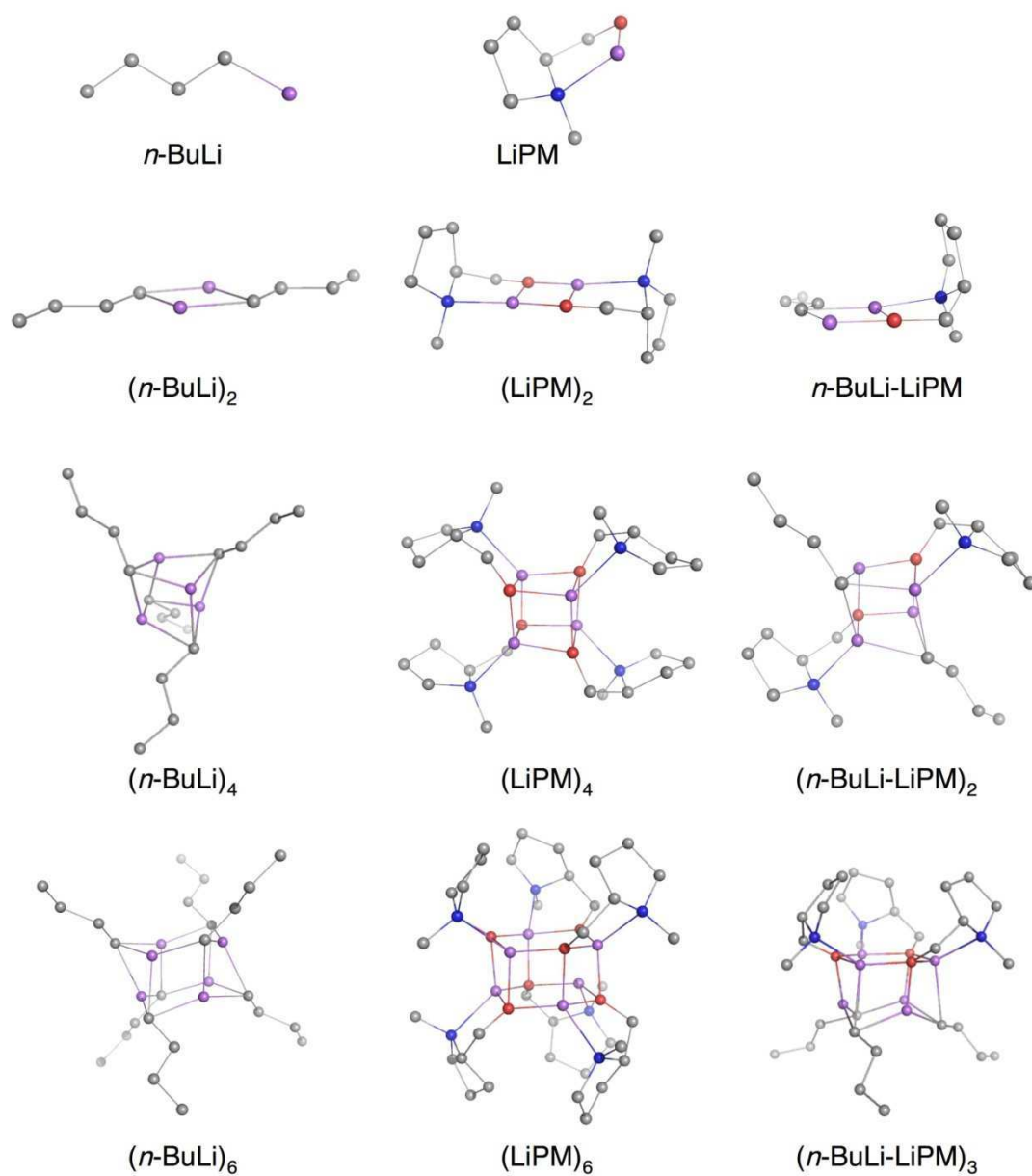


Figure 1. Optimized structures (gas phase, B3LYP/6-31G(d) level) of n -BuLi, LiPM and mixed n -BuLi/LiPM aggregates.

Table 2 summarizes the results for the energetics of monomer aggregation. The marked trend of organolithium compounds to aggregate is confirmed. All considered processes are highly exothermic and exergonic, in spite of a significant positive contribution of the entropy term to the free energy. An interesting result is that all free energies of aggregation undergo a systematic decrease in going from gas phase to hexane, about 2-3 kcal/mol per monomer. This can be mainly explained by the dipole moment values that, as shown above, are large for the monomers and small or negligible for the aggregates. It must be noted however, that owing to the large net atomic charges carried by the Li, C and O atoms, the aggregates exhibit strong multipole moments that also contribute to the solvation energy. As a result, the decrease of the aggregation energy (in absolute value) in going from gas phase to solution is much smaller than what would be predicted on the basis of dipole moment values.

Results for *n*-BuLi aggregation energies are quite comparable to previous theoretical studies on alkyllithium compounds.^{47,49,52,54,67,80,81,88,93-95} Note that formation of LiPM dimer is much more exothermic than that of *n*-BuLi dimer, whereas the hetero-dimer *n*-BuLi:LiPM displays an intermediate dimerisation energy. In the case of tetramers, the energetics for the formation of (LiPM)₄ and (*n*-BuLi:LiPM)₂, is quite similar, both formation processes being more exergonic than that leading to (*n*-BuLi)₄. Formation of the (LiPM)₆ and (*n*-BuLi:LiPM)₃ hexamers is more exothermic and exergonic than formation of (*n*-BuLi)₆.

The general trend shown by the $\Delta G/n$ values is that tetramers are much more stable than dimers, and hexamers are more stable (though to a smaller extent) than tetramers. This point is also illustrated in **Table 3**, which summarizes the energetics for a series of selected processes involving dimers, tetramers and hexamers chosen to illustrate some particular (though fundamental) aspects of the aggregation phenomenon. According to the computed free energies, it may easily be concluded that hexamers should be predominant species in hydrocarbon solvents, as experimentally reported for *n*-BuLi.^{35,89} Thus, for equal initial concentrations of *n*-BuLi and LiPM, the mixed (*n*-BuLi:LiPM)₃ hexamer should be the major aggregate, though other hexamers, not described here could be present too. Tetramers might be perhaps observable for low-concentrated solutions with only one component, as reported for *n*-BuLi,³⁵ or eventually for mixed solutions with slightly different initial concentrations.

From the values in Table 3, some other interesting remarks can be done concerning the comparison between *n*-BuLi and LiPM aggregates or between homo- and hetero-aggregates. Thus, for instance, dimer $\rightarrow$ tetramer conversion is much more exothermic and exergonic for *n*-BuLi than for LiPM (process A vs process B respectively). Moreover, formation of hetero-

dimers from homo-dimers (process C) is shown to be only slightly favorable while formation of hetero-tetramers from homo-tetramers (process F) is quite exothermic and exergonic.

Table 2. Computed aggregation energies in gas phase and hexane ($\epsilon=2.0$). Value n represents the number of monomers in the aggregate. Energies in kcal/mol at T=195K. Entropies in solution take account of the 1 atm to 1 M L⁻¹ reference state conversion.^a

		ΔE	ΔH	$-T\Delta S$	ΔG	$\Delta G/n$
Dimers						
2 <i>n</i> -BuLi $\rightarrow$ (<i>n</i> -BuLi) ₂	gas	-44.8	-43.5	7.2	-36.3	-18.2
	$\epsilon=2.0$	-38.6	-37.3	6.1	-31.2	-15.6
2 LiPM $\rightarrow$ (LiPM) ₂	gas	-63.6	-62.0	7.4	-54.6	-27.3
	$\epsilon=2.0$	-57.4	-55.7	6.3	-49.4	-24.7
<i>n</i> -BuLi + LiPM $\rightarrow$ <i>n</i> -BuLi:LiPM	gas	-54.5	-53.1	7.1	-46.0	-23.0
	$\epsilon=2.0$	-48.6	-47.1	6.0	-41.1	-20.6
Tetramers						
4 <i>n</i> -BuLi $\rightarrow$ (<i>n</i> -BuLi) ₄	gas	-132.4	-128.5	24.4	-104.1	-26.0
	$\epsilon=2.0$	-118.9	-115.0	21.1	-93.9	-23.5
4 LiPM $\rightarrow$ (LiPM) ₄	gas	-155.5	-151.3	27.2	-124.1	-31.0
	$\epsilon=2.0$	-142.3	-138.2	23.9	-114.3	-28.6
2 <i>n</i> -BuLi + 2 LiPM $\rightarrow$ (<i>n</i> -BuLi:LiPM) ₂	gas	-152.8	-148.7	25.5	-123.2	-30.8
	$\epsilon=2.0$	-139.5	-135.4	22.2	-113.2	-28.3
Hexamers						
6 <i>n</i> -BuLi $\rightarrow$ (<i>n</i> -BuLi) ₆	gas	-211.2	-204.1	40.3	-163.8	-27.3
	$\epsilon=2.0$	-190.6	-183.5	34.8	-148.7	-24.8
6 LiPM $\rightarrow$ (LiPM) ₆	gas	-254.8	-240.8	44.2	-196.6	-32.8
	$\epsilon=2.0$	-234.6	-220.6	38.7	-181.9	-30.3
3 <i>n</i> -BuLi + 3 LiPM $\rightarrow$ (<i>n</i> -BuLi:LiPM) ₃	gas	-242.9	-227.3	39.5	-187.8	-31.3
	$\epsilon=2.0$	-223.1	-207.5	34.0	-173.5	-28.9

^[a] Thermodynamic corrections for (LiPM)₆ and (*n*-BuLi:LiPM)₃ have been calculated using corrected PM3 results (see details in Computations section).

Table 3. Equilibrium energies (in kcal/mol) between dimers and tetramers in gas phase and hexane ($\epsilon=2.0$) at T=195K. Entropies in solution take account of the 1 atm to 1 M L⁻¹ reference state conversion.^a

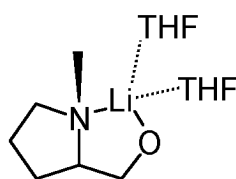
			ΔE	ΔH	$-T\Delta S$	ΔG
A	$2 (n\text{-BuLi})_2 \rightarrow (n\text{-BuLi})_4$	gas	-42.8	-41.6	9.9	-31.7
		$\epsilon=2.0$	-41.6	-40.4	8.8	-31.6
B	$2 (\text{LiPM})_2 \rightarrow (\text{LiPM})_4$	gas	-28.2	-27.4	12.5	-14.9
		$\epsilon=2.0$	-27.6	-26.8	11.4	-15.4
C	$(n\text{-BuLi})_2 + (\text{LiPM})_2 \rightarrow 2 (n\text{-BuLi:LiPM})$	gas	-0.7	-0.8	-0.5	-1.3
		$\epsilon=2.0$	-1.1	-1.3	-0.5	-1.8
D	$2 n\text{-BuLi:LiPM} \rightarrow (n\text{-BuLi:LiPM})_2$	gas	-43.7	-42.4	11.4	-31.0
		$\epsilon=2.0$	-42.4	-41.1	10.3	-30.8
E	$(n\text{-BuLi})_2 + (\text{LiPM})_2 \rightarrow (n\text{-BuLi:LiPM})_2$	gas	-44.3	-43.2	10.9	-32.3
		$\epsilon=2.0$	-43.5	-42.4	9.8	-32.6
F	$(n\text{-BuLi})_4 + (\text{LiPM})_4 \rightarrow 2 (n\text{-BuLi:LiPM})_2$	gas	-17.7	-17.5	-0.6	-18.1
		$\epsilon=2.0$	-17.8	-17.6	-0.6	-18.2
G	$3/2 (n\text{-BuLi})_4 \rightarrow (n\text{-BuLi})_6$	gas	-12.7	-11.3	3.8	-7.5
		$\epsilon=2.0$	-12.3	-11.0	3.3	-7.7
H	$3/2 (\text{LiPM})_4 \rightarrow (\text{LiPM})_6$	gas	-21.6	-13.7	3.4	-10.3
		$\epsilon=2.0$	-21.1	-13.3	2.9	-10.4
I	$3/2 (n\text{-BuLi:LiPM})_2 \rightarrow (n\text{-BuLi:LiPM})_3$	gas	-13.8	-4.3	1.2	-3.1
		$\epsilon=2.0$	-13.9	-4.4	0.7	-3.7

^[a] Thermodynamic corrections for $(\text{LiPM})_6$ and $(n\text{-BuLi:LiPM})_3$ have been calculated using corrected PM3 results (see details in Computations section).

Aggregation in THF. In nucleophilic solvents such as THF, the large positive charge on Li atoms may be stabilized by coordination with solvent molecules and this interaction must be considered in order to analyze the relative stability of aggregates. As said above, we assume Li atoms to have a coordination number of 4 in all the systems considered here. This is in agreement with experimental observations for *n*-BuLi.^{38,39,59} In the case of LiPM, experimental data are not available. We have carried out free energy calculations for the processes:



The analysis of the results suggests that LiPM monomers bind two THF molecules and that the Li atom interacts with the amino N atom, as shown in **Scheme 4**. The N...Li interaction is preferred to the interaction with a third THF molecule. On the basis of these results, we have assumed a Li coordination number of 4 not only in LiPM aggregates but also in mixed *n*-BuLi – LiPM aggregates. Besides, for all the aggregates we have assumed Li atoms in LiPM subunits to interact with N-atoms. The optimized structure of the aggregates in gas phase is presented in **Figure 2** while structural parameters are summarized in **Table 4** (geometries optimized in the continuum are included in the supporting information, Table S2). As said in the introduction, we have considered 1:3 and 3:1 tetramers in THF. Hexamers will not be considered in THF but it is interesting to note that geometry optimization of several (*n*-BuLi)₆(THF)_{*n*} systems was attempted and systematically led to dissociation.



Scheme 4. Schematic representation of LiPM coordinated to two THF molecules.

The structure of the aggregates are not excessively modified by complexation with THF molecules (compare values in Table 1 and 4) but it can be noticed that Li-C and Li-O (LiPM) distances are a little larger for the THF-coordinated aggregates. Li-O (THF) distances are around 2.01-2.06 Å and are therefore intermediate between the Li-C and Li-O (LiPM) distances in the aggregate.

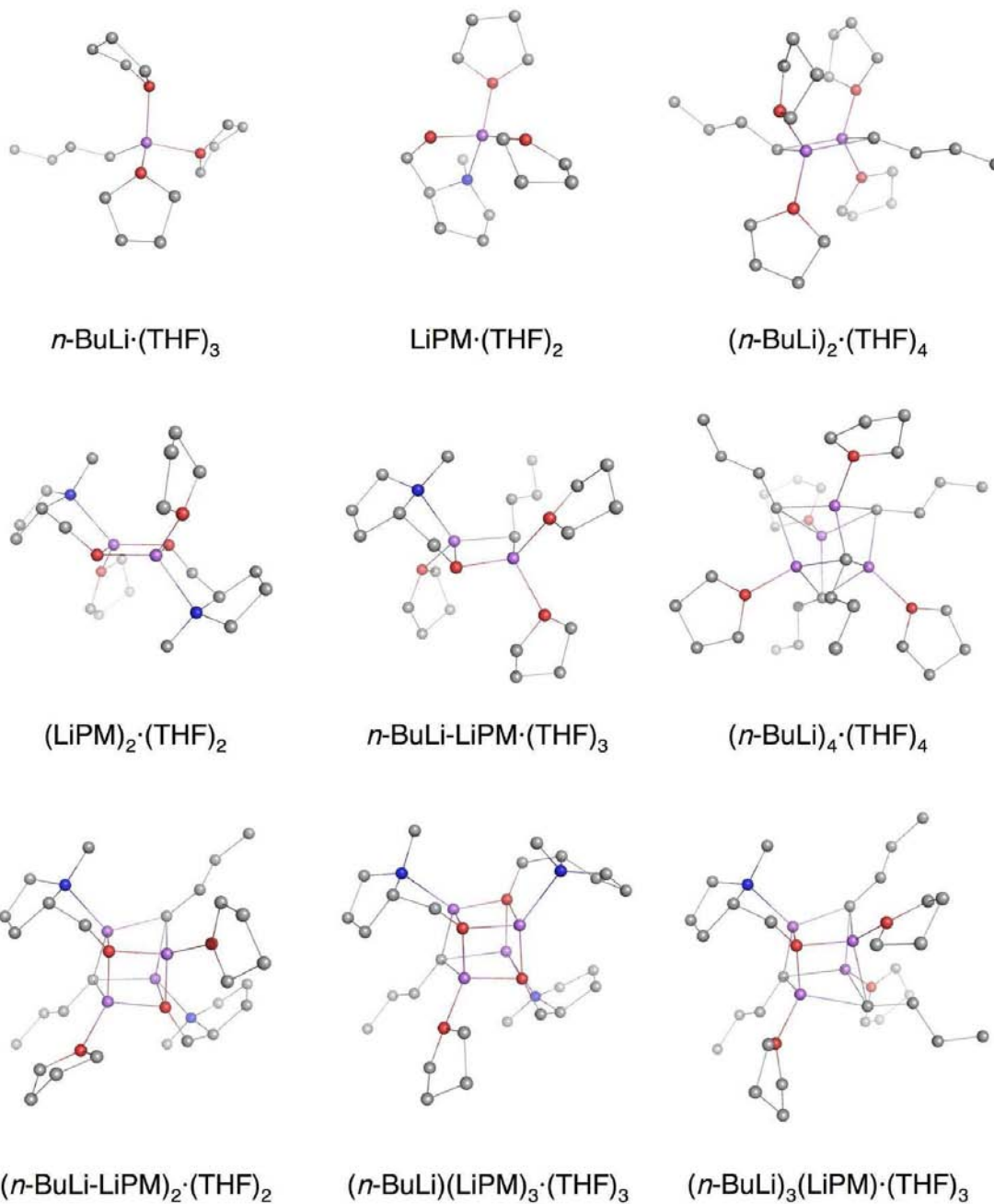


Figure 2. Optimized structures (gas phase, B3LYP/6-31G(d) level) of *n*-BuLi, LiPM and mixed *n*-BuLi/LiPM aggregates interacting with THF molecules. The coordination of the Lithium atoms is always 4.

Table 4. Structural parameters of complexes with THF molecules obtained at the B3LYP/6-31G(d) level in gas phase. Bond distances in Å, NPA charges in electron units and dipole moments in Debye.

	$d_{\text{Li-C}}$	$d_{\text{Li-O}}$		q_{Li}	q_{C}	q_{O}		μ
		LiPM	THF			LiPM	THF	
<i>n</i> -BuLi · 3THF	2.109		2.060	0.800	-1.048		-0.641	6.39
LiPM · 2THF		1.808	2.018	0.877		-1.032	-0.661	4.85
(<i>n</i> -BuLi) ₂ · 4THF	2.226		2.019	0.835	-1.122		-0.638	1.07
(LiPM) ₂ · 2THF		1.884	2.055	0.886		1.086	-0.645	0.88
<i>n</i> -BuLi:LiPM · 3THF	2.228	1.884	2.050	0.866	-1.148	-1.076	-0.643	3.12
(<i>n</i> -BuLi) ₄ · 4THF	2.288		2.059	0.847	-1.168		-0.641	1.01
(<i>n</i> -BuLi:LiPM) ₂ · 2THF	2.308	1.916	2.007	0.872	-1.162	-1.113	-0.652	6.65
(<i>n</i> -BuLi)(LiPM) ₃ · THF	2.320	1.936	2.008	0.882	-1.170	-1.112	-0.652	3.46
(<i>n</i> -BuLi) ₃ (LiPM) · 3THF	2.291	1.905	2.014	0.862	-1.166	-1.109	-0.645	4.00

Table 5 summarizes the aggregate-THF interaction energies in gas phase (isolated complexes) and in solution (complexes in a dielectric continuum). As shown, the interaction energy per THF molecule in the aggregates varies roughly in the range 7.5 – 13.1 kcal/mol ($\Delta H/m$ in solution), with the largest values being obtained for the monomers. These results may be compared to those proposed in the literature and derived from experimental measurements for *n*-BuLi (-9.6 kcal/mol³⁸) and *t*-BuLi (-7.6 kcal/mol⁹⁶). However, since the number of interacting THF molecules depends on aggregate, the largest total interaction energy (ΔE or ΔH) does not correspond to the monomers but to (*n*-BuLi)₂. Note that interaction energies may appreciably change in going from gas phase to the dielectric continuum (especially for the monomers). Entropy contributions are all positive and roughly proportional to the number of THF molecules participating to the process (7-8 kcal/mol per THF molecule). As a result, the free energies for these processes are much smaller (in absolute value) than the corresponding enthalpies though negative values are obtained in all cases.

Table 5. Computed complexation energies (in kcal/mol) of monomers and aggregates with THF molecules in gas phase and in THF ($\epsilon=7.58$) at T=195K. Value m represents the number of THF molecules in the aggregate. Entropies in solution take account of the 1 atm to 1 M L⁻¹ reference state conversion.

		ΔE	ΔH	$\Delta H/m$	$-T\Delta S$	ΔG
$n\text{-BuLi} + 3\text{THF} \rightarrow$	gas	-49.5	-46.2	-15.4	22.3	-23.9
$(n\text{-BuLi}) (\text{THF})_3$	$\epsilon=7.58$	-41.9	-38.6	-12.9	19.0	-19.6
$\text{LiPM} + 2\text{THF} \rightarrow$	gas	-34.8	-32.6	-16.3	15.5	-17.1
$(\text{LiPM}) (\text{THF})_2$	$\epsilon=7.58$	-28.3	-26.1	-13.1	13.3	-12.8
$(n\text{-BuLi})_2 + 4\text{THF} \rightarrow$	gas	-52.6	-48.8	-12.2	29.6	-19.2
$(n\text{-BuLi})_2 (\text{THF})_4$	$\epsilon=7.58$	-47.2	-43.3	-10.8	25.2	-18.1
$(\text{LiPM})_2 + 2\text{THF} \rightarrow$	gas	-18.6	-17.1	-8.6	15.8	-1.3
$(\text{LiPM})_2 (\text{THF})_2$	$\epsilon=7.58$	-16.4	-14.9	-7.5	13.6	-1.3
$n\text{-BuLi:LiPM} + 3\text{THF} \rightarrow$	gas	-37.2	-34.0	-11.3	24.1	-9.9
$(n\text{-BuLi:LiPM}) (\text{THF})_3$	$\epsilon=7.58$	-32.4	-29.2	-9.7	20.8	-8.4
$(n\text{-BuLi})_4 + 4\text{THF} \rightarrow$	gas	-43.9	-39.7	-9.9	28.4	-11.3
$(n\text{-BuLi})_4 (\text{THF})_4$	$\epsilon=7.58$	-39.6	-35.3	-8.8	24.0	-11.3
$(n\text{-BuLi:LiPM})_2 + 2\text{THF} \rightarrow$	gas	-24.0	-22.4	-11.2	13.9	-8.5
$(n\text{-BuLi:LiPM})_2 (\text{THF})_2$	$\epsilon=7.58$	-22.5	-20.8	-10.4	11.7	-9.1
$(n\text{-BuLi})(\text{LiPM})_3 + \text{THF} \rightarrow$	gas	-12.3	-11.6	-11.6	7.1	-4.4
$(n\text{-BuLi})(\text{LiPM})_3(\text{THF})$	$\epsilon=7.58$	-11.2	-10.5	-10.5	6.0	-4.5
$(n\text{-BuLi})_3(\text{LiPM}) + 3\text{THF} \rightarrow$	gas	-34.7	-32.2	-10.7	20.4	-11.7
$(n\text{-BuLi})_3(\text{LiPM})(\text{THF})_3$	$\epsilon=7.58$	-31.7	-29.1	-9.7	17.1	-12.0

One may note in Table 5 that free energies for microsolvation (i.e. for complex formation with THF molecules) depend a lot on aggregates. The smallest absolute value corresponds to the LiPM dimer ($\Delta G = -1.3$ kcal/mol) whereas the largest one corresponds to the $n\text{-BuLi}$ monomer ($\Delta G = -19.6$ kcal/mol in the continuum). Considering this remarkable disparity, one can anticipate a substantial solvent effect of the relative stability of the aggregates in THF. To discuss this point, let us focus on the processes A'-F' shown in Table 6 and involving dimers and tetramers. A first remark on this table is that solvent effects arising from the dielectric continuum (compare values in italics and in plain characters) are relatively small.

If one looks at the free energies for dimer $\rightarrow$ tetramer processes (A', B', D', E'), one sees they all are exergonic, as also found for the corresponding processes in hexane. However, important changes are predicted in changing the solvent. As a rule, reaction free energies are always smaller in THF (absolute value), though the differences are more or less pronounced, depending on process. The most dramatic change corresponds to the *n*-BuLi dimer $\rightarrow$ tetramer process: ΔG changes from -31.6 kcal/mol in hexane (process A, Table 3) to -5.1 kcal/mol in THF (process A', Table 6). In the case of LiPM aggregates the change is much smaller: ΔG changes from -15.4 kcal/mol in hexane (process B, Table 3) to -11.6 kcal/mol in THF (process B', Table 6). An intermediate free energy decrease is predicted for the two processes involving the formation of mixed tetramers (D-D' and E-E').

An interesting point is that the factors explaining the larger stability of tetramers with respect to dimers in hexane and THF are contrasting. Enthalpy and entropy play complementary roles. Thus, for the dimer $\rightarrow$ tetramer processes A', B', D' and E', enthalpy values in THF are positive or slightly negative (Table 6), whereas they are strongly negative in gas phase or hexane (Table 3). On the other hand, entropy contributions ($-T\Delta S$) for the same processes in THF are negative, favoring tetramer formation, whereas in gas phase or hexane the contributions are obviously positive and opposes tetramer formation. Increasing the temperature in THF solution will therefore favor tetramers over dimers, while the opposite occurs in hexane.

Table 6. Equilibrium energies (in kcal/mol) between dimers and tetramers coordinated to THF molecules in gas phase and in THF ($\epsilon=7.58$) at T=195K. Entropies in solution take account of the 1 atm to 1 M L⁻¹ reference state conversion.

			ΔE	ΔH	$-T\Delta S$	ΔG
A'	2 (n-BuLi) ₂ (THF) ₄ →	gas	18.5	16.3	-20.9	-4.6
	(n-BuLi) ₄ (THF) ₄ + 4 THF	$\epsilon=7.58$	14.7	12.5	-17.6	-5.1
B'	2 (LiPM) ₂ (THF) ₂ →	gas	9.1	6.7	-19.1	-12.4
	(LiPM) ₄ + 4 THF	$\epsilon=7.58$	6.6	4.2	-15.8	-11.6
C'	(n-BuLi) ₂ (THF) ₄ + (LiPM) ₂ (THF) ₂ →	gas	-3.7	-3.0	2.4	-0.6
	2 (n-BuLi:LiPM) (THF) ₃	$\epsilon=7.58$	-2.7	-2.0	1.3	-0.7
D'	2 n-BuLi:LiPM (THF) ₃ →	gas	6.6	3.3	-22.9	-19.6
	(n-BuLi:LiPM) ₂ (THF) ₂ + 4 THF	$\epsilon=7.58$	1.8	-1.6	-19.6	-21.2
E'	(n-BuLi) ₂ (THF) ₄ + (LiPM) ₂ (THF) ₂ →	gas	2.9	0.2	-20.5	-20.3
	(n-BuLi:LiPM) ₂ (THF) ₂ + 4 THF	$\epsilon=7.58$	-0.9	-3.6	-17.2	-20.8
F'	(n-BuLi) ₄ (THF) ₄ + (LiPM) ₄ →	gas	-21.8	-22.5	-1.2	-23.7
	2 (n-BuLi:LiPM) ₂ (THF) ₂	$\epsilon=7.58$	-23.1	-23.8	-1.2	-25.0
G'	1/4 (n-BuLi) ₄ .4THF+ 3/4 (LiPM) ₄ →	gas	-8.7	-8.9	-0.3	-9.2
	(n-BuLi)(LiPM) ₃ .THF	$\epsilon=7.58$	-8.6	-8.8	-0.3	-9.1
H'	3/4 (n-BuLi) ₄ .4THF + 1/4 (LiPM) ₄ →	gas	-7.3	-7.8	-1.4	-9.2
	(n-BuLi) ₃ (LiPM).3THF	$\epsilon=7.58$	-7.6	-8.1	-1.4	-9.5

Some other remarks can be made on Table 6. First, in the case of homo-dimer/hetero-dimer conversion (C'), the computed free energy in THF is small and does not change much with respect to hexane. Second, the homo-tetramer/hetero-tetramer equilibrium conversion (F') is quite exergonic, the free energy being a little larger in absolute value than that obtained in hexane. Finally, energetics for processes G' and H' (not considered in hexane solvent) show that the two asymmetric tetramers are more stable than the homo-tetramers and both present similar stabilities. By combining equations G'+H'-F' one obtains: 2(n-BuLi:LiPM)₂(THF)₂ → (n-BuLi)(LiPM)₃(THF) + (n-BuLi)₃(LiPM)(THF)₃ with $\Delta G = +6.4$ kcal/mol; in other words, the asymmetric tetramers are less stable than the 2:2 tetramer. These results are partially in

accordance with experimental data reported for related mixed systems in THF/pentane.^{45,46} In that study, the symmetric tetramer was shown to be the major component in stoichiometric mixtures, as predicted also here. However, only one of the two asymmetric tetramers was observed, what is in contrast to the similar stabilities of the 1:3 and 3:1 tetramers predicted for *n*-BuLi/LiPM. Differences in the chemical systems and also in the solvent nature (we consider here pure THF solvent) may be at the origin of that discrepancy.

Since some experimental data for *n*-BuLi in THF are available, it appears interesting to compare them with our results. Within this aim, however, it is necessary to make some conversion of the calculated free energies. The equilibrium constant is defined from the measured concentrations as:

$$K = \frac{[\text{Tetramer}]}{[\text{Dimer}]^2} \quad (5)$$

Free energies in Table 6 refer to 1 M L⁻¹ and therefore it is necessary to account for solvent concentration. Following other authors,⁵⁴ one defines K' as:

$$K' = \frac{[(n\text{BuLi})_4 \cdot 4\text{THF}] [\text{THF}]^4}{[(n\text{BuLi})_2 \cdot 4\text{THF}]^2} \quad (6)$$

so that $K' = K [\text{THF}]^4$ and

$$\Delta G = \Delta G' + 4RT \ln[\text{THF}] \quad (7)$$

Values of $RT \ln [\text{THF}]$ at 188K - 200K amounts roughly 1 kcal/mol.⁵⁴

Using the appropriate corrected ΔG values it is easy to show that equilibrium A' (see Table 6) prevails for *n*-BuLi in THF, in good agreement with experiment. For instance, for a 1 M L⁻¹ solution of *n*-BuLi, values of log C (obtained using the ChemEQL program⁹⁷) amount: -0.602, -4.611 and -5.446 for the tetramer, dimer and monomer respectively. The experimental free energy for equilibrium A' reported by McGarrity et al³⁸ at 188 K was $\Delta G = -1.1$ kcal/mol (Heinzer et al³⁹ reported a slightly different value $\Delta G = -1.4$ kcal/mol; note that in these papers, the equilibrium was written in the opposite direction). Using the value $\Delta G' = -5.1$ kcal/mol at T=195 K in Table 6, we obtain a corrected free energy $\Delta G = -0.8$ kcal/mol at T=188 K, again in excellent agreement with experimental data.

Log C calculations for LiPM leads to the conclusion that only the tetramer would be significantly present in THF solution, the predicted dimer concentration being extremely low (log C equals -0.602 and -8.256 for the tetramer and dimer respectively). In the case of *n*-BuLi/LiPM mixtures, dimer concentrations (for both homo- and hetero-dimers) would be also negligible. The 2:2 tetramers would be the major component (log C = -0.602) but the 1:3 and 3:1 tetramers would be present in small amounts (log C = -4.077 for each asymmetric tetramer assuming an equivalent concentration of both).

One should be aware that the excellent agreement between theoretical and experimental ΔG values for process A' involves some error compensation between enthalpy and entropy contributions. This point merits some comments. Main errors in the enthalpies are most likely due to Basis Set Superposition Errors (BSSE) in the calculation of aggregates - THF complexation energies. Owing to that, the reported values are probably overestimated and counterpoise calculations for equilibrium A' gave a BSSE of 2.5 kcal/mol per THF molecule. Entropy errors, on the other hand, arise from the presence of a large number of low-frequency modes, which formally should not be treated as harmonic vibrations, and the neglect of conformational disorder. Large error cancellation for low-frequency modes has been demonstrated in computing the entropy change for related processes.⁵⁴ We assume that errors coming from the ligands do indeed cancel when we compare dimers and tetramers. As a further effort to evaluate the error related to THF coordination, we have made a comparison of our results with experimental and theoretical data reported by Taft et al⁹⁸ and Jarek et al⁹⁹ for Li^+ complexation to DME and THF. We conclude that $T\Delta S$ values are probably overestimated by 2-3 kcal/mol per THF molecule at 195K. Therefore, enthalpy and entropy values appear to be both overestimated and affected by a similar absolute error. However, since they display opposite signs, errors tend to cancel and computed free energies should be reliable, as verified for *n*-BuLi. At different temperatures, the entropy error will change and the extent of error cancellation should be reconsidered.

We have seen that a fundamental quantity needed to better understanding organolithium aggregation in THF is the entropy increase related to the release of one THF solvent molecule. This point has already been examined by different authors but there is still a large uncertainty due probably to the difficulty to make a sound theoretical estimation. In addition, some confusion has been introduced in the literature by the fact that comparison between theoretical and experimental quantities has not always been made using consistent reference states. We have estimated here $T\Delta S = 4\text{-}5$ kcal/mol at 195K (i.e. $\Delta S \approx 23$ eu) but further work

is clearly necessary to get a more accurate estimation. Work is being done in our group in this direction using statistical simulations and combined quantum – classical force-fields.

Conclusions

The present computations have allowed us to investigate the role of solvation on the entropic and enthalpic contributions to the formation free energy of *n*-BuLi, LiPM and mixed *n*-BuLi/LiPM aggregates. The energetic balance in hexane and THF is quite different due to the possibility for coordination of the aggregates with solvent molecules in THF. Calculations show that long-range solvent effects on aggregation are moderate. In hexane, aggregation up to hexamers is always favorable from the enthalpic point of view and unfavorable from the entropic point of view. In THF, enthalpy disfavors aggregation due to the decrease of the number of coordinating solvent molecules. However, as already described by other authors for related systems, entropy plays a fundamental role in THF. In particular, it explains the larger stability of tetramers with respect to dimers experimentally observed for *n*-BuLi. Our calculated free energies for the dimer/tetramer equilibrium of *n*-BuLi in THF are in excellent agreement with available experimental data.³⁸ In the case of LiPM, the corresponding equilibrium in THF is also shifted towards the tetramer but the free energy difference is much larger than for *n*-BuLi so that the concentration of the dimer should be negligible in this case. For *n*-BuLi/LiPM mixtures, it has been also found that hetero-tetramers should predominate over homo-tetramers and dimers.

The analysis reported in this work focus on the major species in hexane (3:3 hexamers) and THF (2:2 tetramers) for initial stoichiometric concentrations of *n*-BuLi and LiPM. From the results, it would be tempting to derive conclusions for the peculiar reactivity properties exhibited by *n*-BuLi/LiPM superbases in hexane, and not in THF, towards pyridine-based substrates. However, this point will require further research. On one hand, the major species in a given medium is not necessarily the most reactive one and it would be important to consider other hexamers in hexane (not studied here), or tetramers in THF, that might be present in significant amounts. On the other hand, kinetic constants have to be computed and combined to aggregation equilibrium constants before a general mechanistic scheme can be proposed. Work in this direction is in progress.

Acknowledgements. The authors thank the CINES facility, Montpellier, France, for allocation of computer time (project lct2550).

Supporting Information Available: Comparison of aggregation energies computed at B3LYP/6-31G(d) and high *ab initio* levels for some model systems, atomic coordinates and total energies for all the structures at the B3LYP/6-31G(d) level in gas phase and solution, correlation between computed PM3 and B3LYP/6-31G(d) corrections to free energy (ZPE+H(T)-TS) for LiPM and mixed *n*-BuLi/LiPM aggregates. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

References

- (1) Ziegler, K.; Zeiser, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, 63, 1847-1851.
- (2) Giam, C. S.; Stout, J. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 142-144.
- (3) Scriven, E. F. V. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: New York, 1984; Vol. 2, p 262.
- (4) Giam, C. S.; Stout, J. L. *J. Chem. Soc. D, Chem. Commun.* **1970**, 478-480.
- (5) Giam, C. S.; Knaus, E. E.; Pasutto, F. M. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3565-3568.
- (6) Fraser, R. R.; Baignee, A.; Bresse, M.; Hata, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4195-4198.
- (7) Marsais, F.; Queguiner, G. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2009-2021.
- (8) Hosomi, A.; Ando, M.; Sakurai, H. *Chem. Lett.* **1984**, 13, 1385-1388.
- (9) Comins, D. L.; LaMunyon, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 773-776.
- (10) 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.
- (11) Romesberg, F. E.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9187-9197.
- (12) Olofson, R. A.; Dougherty, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 582-584.
- (13) Taylor, S. L.; Lee, D. Y.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4156-4158.
- (14) Fraser, R. R.; Bresse, M.; Mansour, T. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 620-621.
- (15) Hall, P. L.; Gilchrist, J. H.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9571-9574.
- (16) Plé, N.; Turck, A.; Martin, P.; Barbey, S.; Queguiner, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1605-1608.
- (17) Trecourt, F.; Mallet, M.; Marsais, F.; Queguiner, G. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1367-1371.
- (18) Beak, P.; Zajdel, W. J.; Reitz, D. B. *Chem. Rev.* **1984**, 84, 471-523.
- (19) Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 448-454.
- (20) Schlosser, M. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 8, 9-16.

- (21) Schlosser, M.; Faigl, F.; Franzini, L.; Geneste, H.; Katsoulos, G.; Zhong, G.-F. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1439-1446.
- (22) Lochmann, L.; Pospisil, J.; Vodnansky, J.; Trekoval, J.; Lim, D. *Coll. Czech. Chem. Commun* **1965**, *30*, 2187-2195.
- (23) Lochmann, L.; Pospisil, J.; Lim, D. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 257-262.
- (24) Lochmann, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, *2000*, 1115-1126.
- (25) Schlosser, M.; Scheffold, R. *Modern Synthetic Methods*; Verlag Helvetica Chimica Acta: Basel, 1992; Vol. 6, p 227.
- (26) Schlosser, M. *Organometallics in Synthesis: A Manual*; Wiley, 1994.
- (27) Gros, P.; Fort, Y.; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, *1997*, 3071-3080.
- (28) Gros, P.; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3375-3383.
- (29) Martineau, D.; Gros, P.; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7914-7918.
- (30) Louërat, F.; Gros, P.; Fort, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4761-4768.
- (31) Parmentier, M.; Gros, P.; Fort, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3261-3269.
- (32) Martineau, D.; Beley, M.; Gros, P. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 566-571.
- (33) Louërat, F.; Gros, P.; Fort, Y. *Synlett* **2006**, 1379-1383.
- (34) Fort, Y.; Gros, P.; Rodriguez, A. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2631-2635.
- (35) Lewis, H. L.; Brown, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4664-4670.
- (36) Bergander, K.; He, R.; Chandrakumar, N.; Eppers, O.; Gunther, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5861-5868.
- (37) Clayden, J. *Organolithiums: selectivity for synthesis*; Pergamon: Oxford, 2002; Vol. 23.
- (38) McGarrity, J. F.; Ogle, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1805-1810.
- (39) Heinzer, J.; Oth, J. F. M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta.* **1985**, *68*, 1848-1862.
- (40) Jackman, L. M.; Smith, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3829-3835.
- (41) Bauer, W.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7191-7198.
- (42) Fraenkel, G.; Chow, A.; Winchester, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6190-6198.

- (43) Thomas, R. D.; Huang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11239-11240.
- (44) Corset, J.; Castellà-Ventura, M.; Froment, F.; Strzalko, T.; Wartski, L. *J. Raman Spectrosc.* **2002**, *33*, 652-668.
- (45) Sun, X.; Winemiller, M. D.; Xiang, B.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8039-8046.
- (46) Briggs, T. F.; Winemiller, M. D.; Xiang, B.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6291-6298.
- (47) Kaufmann, E.; Raghavachari, K.; Reed, A. E.; Schleyer, P. V. R. *Organometallics* **1988**, *7*, 1597-1607.
- (48) Kaufmann, E.; Gose, J.; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1989**, *8*, 2577-2584.
- (49) Hommes, N. J. R. E.; Schleyer, P. v. R.; Wu, Y. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1146-1151.
- (50) Pratt, L. M.; Ramachandran, B.; Xidos, J. D.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7607-7612.
- (51) Sott, R.; Granander, J.; Diner, P.; Hilmersson, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 267-274.
- (52) Gérard, H.; De la Lande, A.; Maddaluno, J.; Parisel, O.; Tuckerman, M. E. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 4787-4794.
- (53) Streitwieser, A. *J. Mol. Model.* **2006**, *12*, 673-680.
- (54) Pratt, L. M.; Truhlar, D. G.; Cramer, C. J.; Kass, S. R.; Thompson, J. D.; Xidos, J. D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2962-2966.
- (55) Pratt, L. M.; Phan, D. H. T.; Tran, P. T. T.; Nguyen, N. V. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 1587-1596.
- (56) De la Lande, A.; Fressigné, C.; Gérard, H.; Maddaluno, J.; Parisel, O. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3459-3469.
- (57) Pratt, L. M.; Mu, R.; Carter, C.; Woodford, B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1331-1338.
- (58) Bauer, W.; Winchester, W. R.; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1987**, *6*, 2371-2379.
- (59) Keresztes, I.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10228-10229.
- (60) Jones, A. C.; Sanders, A. W.; Bevan, M. J.; Reich, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3492-3493.
- (61) Jones, A. C.; Sanders, A. W.; Sikorski, W. H.; Jansen, K. L.; Reich, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6060-6061.

- (62) Weiss, H.; Yakimansky, A. V.; Muller, A. H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8897-8903.
- (63) Abboto, A.; Streitwieser, A.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11255-11268.
- (64) Pratt, L. M.; Streitwieser, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2830-2838.
- (65) Bernstein, M. P.; Romesberg, F. E.; Fuller, D. J.; Harrison, A. T.; Collum, D. B.; Liu, Q.-Y.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5100-5110.
- (66) Romesberg, F. E.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2112-2121.
- (67) Kremer, T.; Harder, S.; Junge, M.; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1996**, *15*, 585-595.
- (68) Pratt, L. M.; Robbins, S. *THEOCHEM* **1999**, *466*, 95-101.
- (69) Pratt, L. M.; Mogali, S.; Glinton, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6484-6488.
- (70) 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.
- (71) Pratt, L. M.; Mu, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7519-7524.
- (72) Pratt, L. M. *THEOCHEM* **2007**, *811*, 191-196.
- (73) Pratt, L. M.; Hogen-Esch, T. E.; Khan, I. M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5955-5970.
- (74) Mogali, S.; Darville, K.; Pratt, L. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2368-2373.
- (75) Pratt, L. M.; Nguyen, N. V.; Le, L. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2294-2298.
- (76) Pratt, L. M.; Merry, S.; Nguyen, S. C.; Quan, P.; Thanh, B. T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10821-10828.
- (77) Kaneti, J.; Schleyer, P. v. R.; Clark, T.; Kos, A. I. J.; Spitmagel, G. W.; Andrade, J. G.; Moffats, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1481-1492.
- (78) Pratt, L. M.; Kwon, O.; Ho, T. C.; Van Nguyen, N. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5314-5321.
- (79) Sorger, K.; Schleyer, P. v. R.; Fleischer, R.; Stalke, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6924-6933.
- (80) Kwon, O.; Sevin, F.; McKee, M. L. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 913-922.

- (81) Verstraetea, P.; Deffieuxa, A.; Fritsch, A.; Rayez, J. C.; Rayez, M. T. *THEOCHEM* **2003**, *631*, 53-66.
- (82) Zuend, S. J.; Ramirez, A.; Lobkovsky, E.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5939-5948.
- (83) Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2161-2200.
- (84) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999-3093.
- (85) Rinaldi, D.; Bouchy, A.; Rivail, J. L.; Dillet, V. *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 2343-2350.
- (86) Rinaldi, D.; Bouchy, A.; Rivail, J.-L. *Theor. Chem. Acc.* **2006**, *116*, 664-669.
- (87) Ruiz-López, M. F. In *Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics*, Vol. 6, Chapter 2; Canuto, S., Ed.; Springer: 2008.
- (88) Anders, E.; Koch, R.; Freunscht, P. *J. Comput. Chem.* **1993**, *14*, 1301-1312.
- (89) Margerison, D.; Newport, J. P. *Trans. Faraday Soc.* **1963**, *59*, 2058-2063.
- (90) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery Jr., 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. C., 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 03, Revision C.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
- (91) Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735-746.
- (92) Glendenning, D. E.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Weinhold, F., NBO Version 3.1, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI, **2001**.
- (93) Pratt, L. M.; Khan, I. M. *J. Comput. Chem.* **1995**, *16*, 1067-1080.
- (94) Bickelhaupt, F. M.; Hommes, N. J. R. v. E.; Guerra, C. F.; Baerends, E. J. *Organometallics* **1996**, *15*, 2923-2931.
- (95) Fressigné, C.; Maddaluno, J.; Giessner-Prettre, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 2197-2201.
- (96) Bates, T. F.; Clarke, M. T.; Thomas, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5109-5112.

- (97) Müller, B., ChemEQL, Version 3.0, EAWAG/ETH, Kastanienbaum, Switzerland, **2004**.
- (98) Taft, R. W.; Anvia, F.; Gal, J.-F.; Walsh, S.; Capon, M.; Holmes, M. C.; Hosn, K.; Oloumi, G.; Vasanwala, R.; Yazdani, S. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *61*, 17-23.
- (99) Jarek, R. L.; Miles, T. D.; Trester, M. L.; Denson, S. C.; Shin, S. K. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 2230-2237.

Supporting information*

Table of Contents

Table S1. Influence of the computational level on agregation energies.

Table S2. Optimized geometries and total energies for the studied compounds.

Figure S1. Correlation between computed PM3 and B3LYP/6-31G(d) corrections to free energy (ZPE+H(T)-TS) for LiPM and mixed *n*-BuLi:LiPM aggregates studied in this work.

* Le tableau S2 n'est pas inclus dans le manuscrit. L'ensemble du matériel supplémentaire peut être obtenu sur le site :

http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/jo8019434/suppl_file/jo8019434_si_001.pdf

Table S1. Influence of the computational level on aggregation energies (in kcal/mol) for model compounds. The agreement between the level used in this paper (B3LYP/6-31G(d)) and the highest level calculations (MP2/aug-cc-pVQZ and MP4SDTQ / 6-31+G(d), for instance) is very good.

Energy level	Geometry	2 CH ₃ Li → (CH ₃ Li) ₂	2 (CH ₃ Li) ₂ → (CH ₃ Li) ₄	Ref
This work				
B3LYP /6-31G(d)	B3LYP /6-31G(d)	-43.8	-44.7	
B3LYP/aug-cc-pVQZ	"	-43.4	-41.0	
B3LYP /6-31+G(d)	B3LYP /6-31+G(d)	-42.1	-42.3	
B3LYP/aug-cc-pVQZ	"	-43.5	-41.1	
MP2 /6-31+g(d)	MP2 /6-31+G(d)	-43.6	-49.6	
MP2/aug-cc-pVQZ	"	-43.9		
Other results				
B3P86/6-31G(d,p)		-44.7		1
B3LYP /VDZ		-40.0	-42.0	2
B3LYP /VDZ (a)		-38.2	-38.5	2
B3LYP/6-311+G(2d,2p)	B3LYP/6-31+G(d)	-43.6	-38.2	2
B3LYP/6-311++G(2d,2p)		-41.0	-39.4	3
B3LYP/cc-PVTZ (b)		-43.4	-39.7	4
MP2 / 6-31G		-41.0	-46.3	5
MP2 /6-31G(d)		-45.4	-52.7	5
MP2 / 6-31+G(d) (a)		-46.6	-58.4	6
MP2 / 6-311G(d)		-43.0	-	7
MP2 / 6-311+G(d,p)		-42.7	-	7
MP2 /6-311++G(d,p)		-45.3	-48.0	8
MP4SDTQ / 6-31+G(d) (a)	HF//6-31G(d)	-44.0		9
MP4SDQ/6-31+G(d) (a)	MP2/6-31+G(d)	-42.8	-45.9	10

(a) Corrected for ZPE

(b) Corrected for ZPE and BSSE

- (1) Fressigné, C.; Maddaluno, J.; Giessner-Prettre, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 2197 - 2201.
- (2) Verstraetea, P.; Deffieuxa, A.; Fritsch, A.; Rayez, J. C.; Rayez, M. T. *THEOCHEM* **2003**, 631, 53–66.
- (3) Gérard, H.; de la Lande, A.; Maddaluno, J.; Parisel, O.; Tuckerman, M. E. *J. Phys. Chem. A* **2006**, 110, 4787–4794.
- (4) Gohaud, N.; Begue, D.; Pouchan, C. *Chem. Phys.* **2005**, 310, 85-96.
- (5) Kaufmann, E.; Raghavachari, K.; Reed, A. E.; Schleyer, P. V. R. *Organometallics* **1988**, 7, 1597-1607.
- (6) Anders, E.; Koch, R.; Freunscht, P. *J. Comput. Chem.* **1993**, 14, 1301-1312.
- (7) Pratt, L. M.; Khan, I. M. *J. Comput. Chem.* **1995**, 16, 1067-1080.
- (8) Kremer, T.; Harder, S.; Junge, M.; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1996**, 15, 585-595.
- (9) Hommes, N. J. R. E.; Schleyer, P. v. R.; Wu, Y. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1146-1151.
- (10) Bickelhaupt, F. M.; Hommes, N. J. R. v. E.; Guerra, C. F.; Baerends, E. J. *Organometallics* **1996**, 15, 2923-2931.

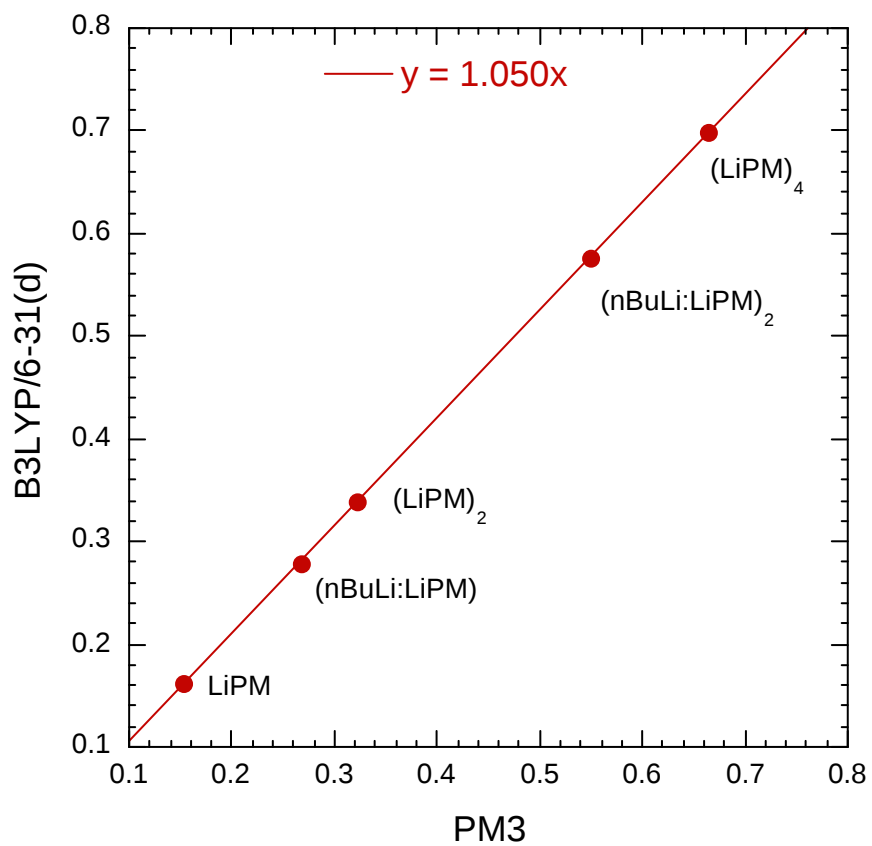


Figure S1. Correlation between computed PM3 and B3LYP/6-31G(d) corrections to free energy (ZPE+H(T)-TS) for LiPM and mixed *n*-BuLi:LiPM aggregates studied in this work (atomic units).

4.3 Réactivité des superbases *n*-BuLi/LiPM

Dans cette dernière partie, nous aborderons la réactivité des superbases *n*-BuLi/LiPM. Rappelons que ces superbases conduisent à une α -métallation de la 2-Cl-pyridine dans l'hexane alors que le *n*-BuLi conduit dans ce cas à une addition nucléophile. Par ailleurs, on peut se demander pourquoi la lithiation se produit en α - de l'azote plutôt que sur la position ortho- du groupe directeur, comme cela est habituel dans les processus de métallation des systèmes aromatiques. Les trois réactions envisagées sont présentées dans le **Schéma 1**.

L'utilisation de l'hexane comme solvant pour ce processus est une particularité notable puisque la plupart d'études dans ce domaine se font dans le THF ou des solvants étherés. En ce qui concerne les conditions expérimentales, rappelons, en outre, que la température est de 195 K et que le rapport optimum des concentrations de *n*-BuLi, LiPM et pyridine est 2:2:1. En fait, les essais utilisant un rapport de concentration *n*-BuLi/LiPM se rapprochant de 1:3 conduisent plutôt à une addition nucléophile. Ces réactions sont généralement contrôlées cinétiquement. Outre l'étude des agrégats, la compréhension de la réactivité nécessite donc la description des états de transition impliqués dans les différents processus et le calcul des énergies d'activation.

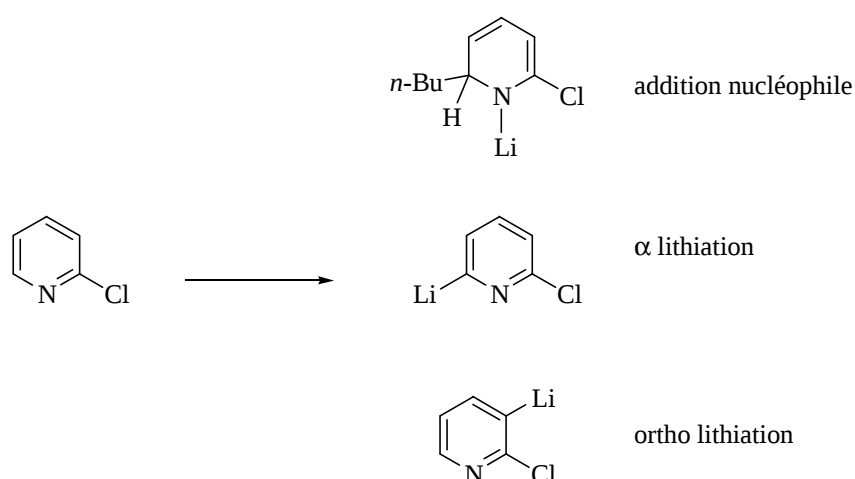


Schéma 1

Les études de la réactivité des organolithiens sont particulièrement complexes du fait de la nécessité de considérer la présence d'agrégats de taille différente et l'équilibre entre eux.

Cependant, un nombre considérable de calculs théoriques, utilisant diverses approximations et hypothèses, est disponible dans la littérature. Beaucoup de ces travaux ont été cités dans le chapitre d'introduction et nous ne ferons référence ici qu'à ceux ayant une relation directe avec nos propres travaux. Comme nous le verrons plus loin, une étude systématique et approfondie de cette question dépasse le cadre de cette thèse. Notre discussion aura donc un caractère relativement qualitatif bien que les résultats présentés, combinés à ceux des études sur la stabilité relative des agrégats, nous permettront d'avancer quelques explications sur les propriétés des superbases *n*-BuLi/LiPM observées expérimentalement.

Tous les calculs présentés ici ont été réalisés au niveau DFT B3LYP/6-31G(d), également utilisé dans les sections précédentes, en faisant une optimisation complète (sauf mention contraire) de la géométrie moléculaire. La taille des systèmes étudiés ne nous a pas permis d'aller au-delà de ce niveau de calcul. L'effet de fonctions diffuses, potentiellement important compte tenu de la présence de charges négatives localisées, et les erreurs de superposition de base, ont déjà été évalués et discutés dans la section précédente. Avant de considérer les mécanismes de réaction et les structures de transition, il nous a paru intéressant de regarder quelles sont les différences entre les agrégats de *n*-BuLi et *n*-BuLi/LiPM en termes de basicité.

4.3.1. Basicité de *n*-BuLi/LiPM vs *n*-BuLi

Il n'y a pas une définition clairement établie du concept de superbasicité dans la littérature mais dans le contexte des organolithiens que nous considérons, on peut l'associer à la capacité d'un agrégat à arracher un proton d'un groupement alkyle. Dans notre cas, ce processus conduit à la formation de *n*-butane et si l'on fait un parallélisme avec les bases habituelles, la superbasicité devrait avoir une relation avec l'énergie libérée lors de la réaction de l'agrégat avec un proton. Une estimation grossière de cette énergie peut être faite en considérant le processus hypothétique décrit dans le **Schéma 2** dans lequel nous ne tenons pas compte des effets de relaxation de géométrie de l'agrégat ni de son interaction avec le donneur de proton. Les calculs ont été réalisés pour les tétramères en phase gazeuse.

Les résultats montrent bien une réactivité accrue des agrégats mixtes vis-à-vis d'un proton. La différence d'énergie (25 kcal/mol) est significative et permet de penser que la

déprotonation d'une molécule par l'un de ces agrégats sera plus favorable dans le cas du système mixte.

L'une des raisons de cette basicité accrue est sans doute la présence des groupements amino, dont l'interaction avec les atomes de lithium stabilise les systèmes neutre et chargé, mais logiquement a une influence plus grande sur le second, augmentant l'énergie de réaction. Un argument en faveur de cette explication est le fait que les agrégats mixtes de type $n\text{-BuLi}/\text{ROLi}$ ($R=\text{alkyl}$) ne présentent pas en général une réactivité très différente de celle de $n\text{-BuLi}$,^[1] ce qui n'est pas le cas des aminoalcooolates. Par ailleurs, nous avons vérifié que les agrégats mixtes $(n\text{-BuLi})_3(\text{LiPM})$ et $(n\text{-BuLi})(\text{LiPM})_3$ ont, respectivement, une basicité plus faible et plus grande que l'agrégat mixte 2:2 (-256 kcal/mol et -276 kcal/mol), ce qui a tendance à confirmer l'importance du rôle des interactions $\text{N}\cdots\text{Li}$.

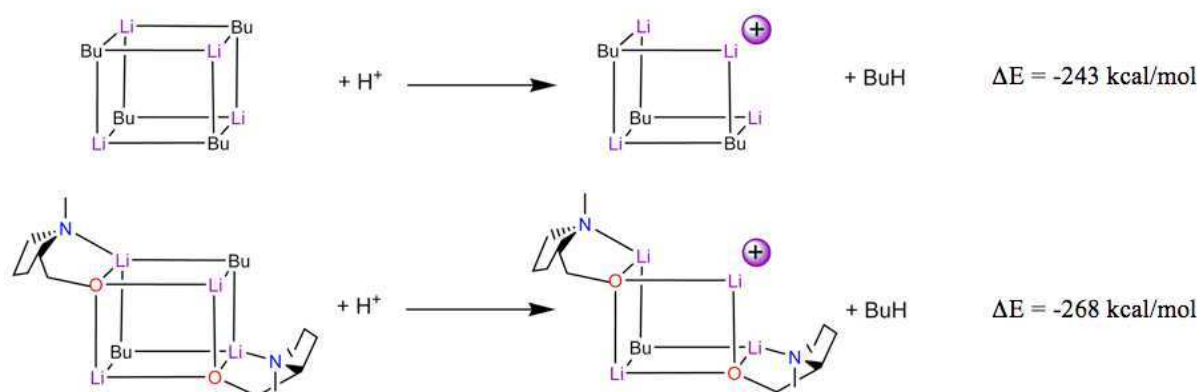


Schéma 2

L'influence du solvant sur ces processus est sans doute importante. Dans un solvant apolaire, comme l'hexane, les résultats en phase gazeuse du Schéma 2 ne devraient pas trop changer. En revanche, on peut prévoir que dans un milieu tel que le THF, les agrégats neutre et chargé se coordonneront à plusieurs molécules de solvant, stabilisant les systèmes, comme nous l'avons vu auparavant. Dans les agrégats de $n\text{-BuLi}$, le nombre de sites Li disponibles est de quatre, alors que dans l'agrégat mixte, les groupes amino sont déjà en interaction avec deux atomes de Li et il ne reste plus que deux sites disponibles. Très probablement donc, le solvant THF aura tendance à favoriser notre réaction hypothétique dans le cas de $n\text{-BuLi}$, rapprochant les basicités des deux agrégats. En d'autres termes, la superbasicité de $n\text{-BuLi}/\text{LiPM}$ (basicité accrue par rapport à $n\text{-BuLi}$) ne devrait se manifester que dans des

solvants apolaires non-coordinants. Ceci est compatible avec le comportement observé pour ces systèmes dans l'hexane et dans le THF.

4.3.2. Structures de transition, réactivité.

Intéressons nous maintenant aux mécanismes de réaction. Le premier point qui doit être discuté concerne les espèces potentiellement réactives. Il est admis que les espèces majoritaires dans un milieu donné ne sont pas automatiquement celles directement impliquées dans la réaction. En effet, la réactivité des agrégats varie avec la taille : elle est généralement plus grande pour les systèmes les plus petits. Ceci a été montré par exemple par McGarrity et coll. dans le cas du dimère et du tétramère de *n*-BuLi.^[2, 3] Cependant, lorsque la différence de stabilité est trop grande, ou lorsque la vitesse d'échange entre agrégats est très inférieure à la vitesse de réaction, l'agrégat majoritaire peut aussi être à l'origine du mécanisme de réaction.^[4]

En principe, une étude théorique complète devrait considérer l'équilibre entre agrégats et leur réactivité, ainsi que le solvant, dont le rôle est fondamental. Cela dépasse très largement les capacités de calcul habituelles et la plupart d'études théoriques sur la réactivité d'organolithiens ont considéré des processus modèles en regardant la réactivité des systèmes simples, monomères ou dimères. Cela peut se justifier lorsque l'on s'intéresse à la réactivité dans des solvants coordinants (THF, DME) et/ou en présence de bases de Lewis, qui vont favoriser la formation d'agrégats plus petits. La participation des tétramères ne peut pas être écartée définitivement dans ces cas, et encore moins dans le cas de processus dans les solvants apolaires (où même les hexamères pourraient éventuellement jouer un rôle). Ainsi, la modélisation de la réactivité dans un milieu apolaire par un monomère^[5] n'est pas très réaliste et dans certains cas, on peut s'attendre à des erreurs importantes et des conclusions erronées. Signalons que quelques auteurs ont considéré la réactivité d'agrégats plus larges.^[6]

Dans l'hexane, solvant qui nous intéresse ici, les agrégats de *n*-BuLi et *n*-BuLi/LiPM sont majoritairement sous forme hexamère. Comme nous l'avons vu, les tétramères peuvent être présents en plus faible concentration. L'addition du dérivé de la pyridine au milieu devrait conduire à la formation de complexes agrégat-pyridine et de ce fait modifierait les constantes d'équilibre (c'est-à-dire, les enthalpies et entropies relatives) de manière similaire à ce qui a été décrit pour la solvation dans le THF. En principe, les tétramères seront favorisés au détriment des hexamères, et puisque leur réactivité est aussi plus grande, nous ne considérerons pas les mécanismes via des hexamères dans cette thèse. Cela aurait nécessité la

réalisation de calculs extrêmement coûteux. Nous envisagerons donc les mécanismes via des tétramères et des dimères. La participation des monomères *n*-BuLi ne sera pas examinée en détail, compte tenu de leur faible stabilité par rapport aux dimères et tétramères mais les structures de transition correspondantes ont été calculées et seront commentées brièvement.

Les processus étudiés impliquent une première étape d'association entre l'organolithien et la 2-Cl-pyridine. Nous avons donc étudié dans un premier temps la structure de ces complexes qui seront considérés par la suite pour définir l'énergie de référence. Les structures optimisées et les énergies de complexation sont présentées sur la **Figure 1** et dans le **Tableau 1**. Nous n'avons pas inclus ici les tétramères mixtes asymétriques dont la réactivité pourrait être différente de celle des tétramères 2:2. Là encore, d'autres calculs seront nécessaires. Comme l'on peut voir, les dimères sont plus fortement liés que les tétramères de même type, et les homo-agrégats sont plus fortement liés que les hétéro-agrégats de même taille. Tous les agrégats (dimères ou tétramères) ont une énergie de complexation significativement plus faible que celle du monomère *n*-BuLi. La valeur obtenue pour ce dernier est proche de la valeur rapportée par Catak et al^[7] pour le même système au niveau B3LYP/6-31+G(d) (-19.8 kcal/mol avec corrections du point zéro).

Les structures de transition ont été optimisées dans chaque cas avec les critères habituels (une seule fréquence imaginaire). On peut imaginer plusieurs structures pour chaque processus. Une recherche systématique n'a pas été possible, mais les structures obtenues sont similaires à celles publiées pour des systèmes analogues. Elles sont représentées dans la **Figure 2**. Les énergies relatives et les distances des liaisons CH ou CC qui se forment sont rassemblées dans le **Tableau 2** pour chaque structure de transition. Les distances permettent de comparer l'avancement de la réaction entre les différents types de processus. Il est intéressant de noter que les énergies d'activation $\Delta E^\ddagger$ obtenues avec les dimères sont plus basses que celles obtenues avec les tétramères (plus grande réactivité confirmée). De plus, elles varient dans l'ordre :

Dimères : addition nucléophile << α -métallation << ortho-métallation.

Tétramères : addition nucléophile $\sim$ α -métallation << ortho-métallation.

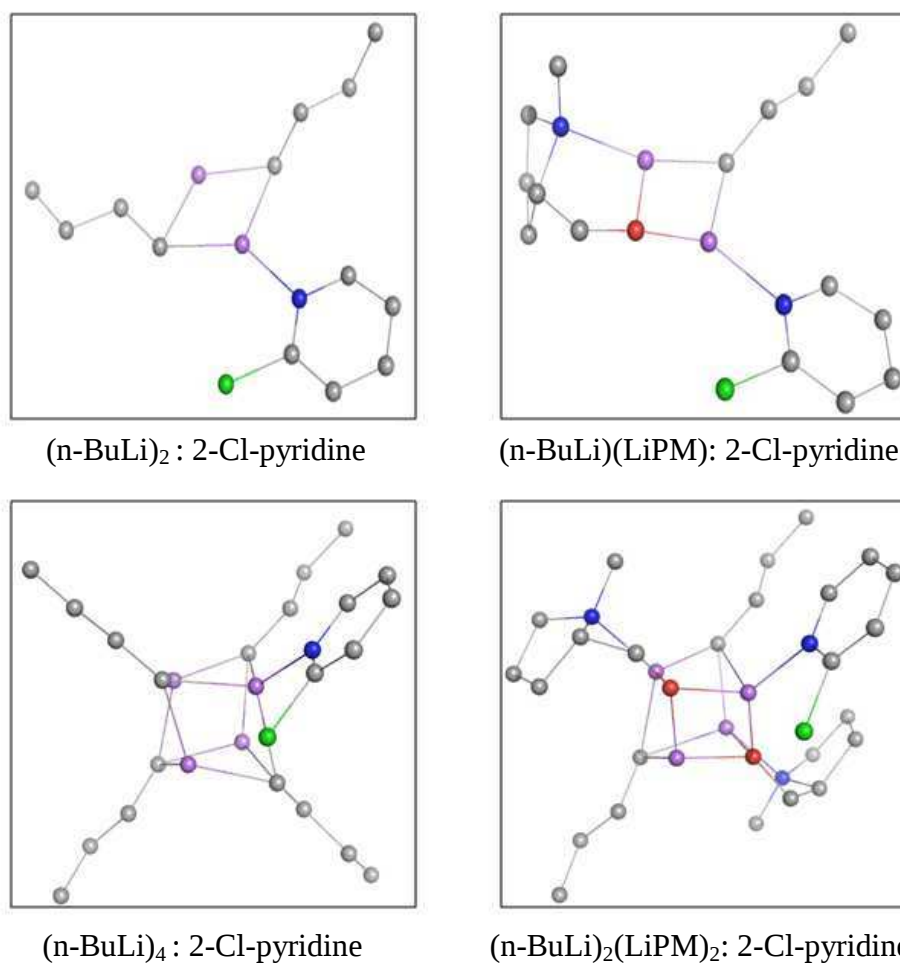


Figure 1. Complexes de la 2-Cl-pyridine avec les dimères et tétramères étudiés.

Tableau 1. Energies de complexation (kcal/mol) et distances Li...N (Å) pour les complexes de la Figure 1. La valeur pour le monomère *n*-BuLi est incluse pour comparaison.

Système	ΔE	$d_{\text{Li}\cdots\text{N}}$
<i>n</i> -BuLi	-21.7	2.049
(<i>n</i> -BuLi) ₂	-13.2	2.112
(<i>n</i> -BuLi) ₄	-10.8	2.159
(<i>n</i> -BuLi)(LiPM)	-10.7	2.145
(<i>n</i> -BuLi) ₂ (LiPM) ₂	-8.9	2.118

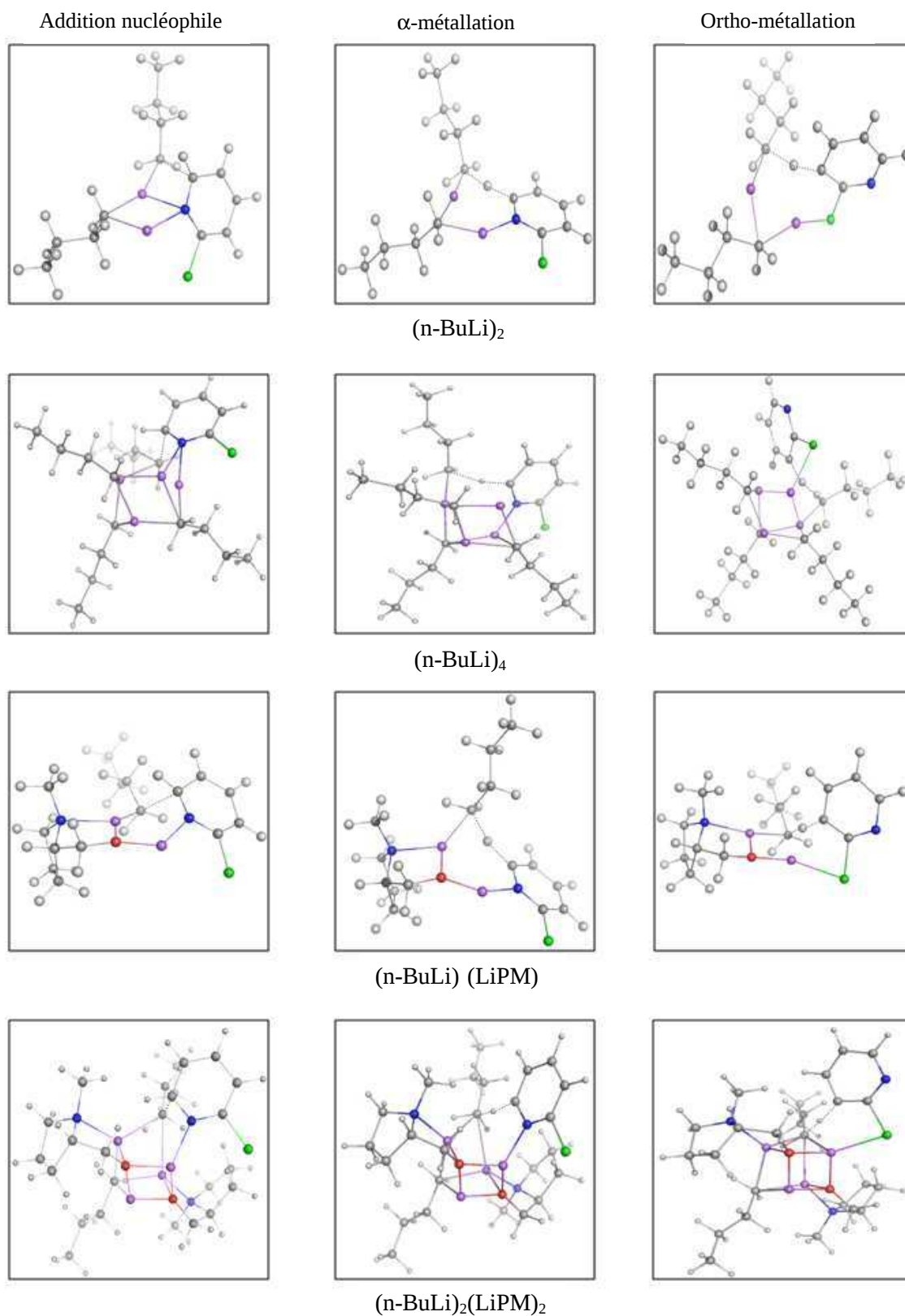


Figure 2. Structures de transition pour les dimères et les tétramères étudiés.

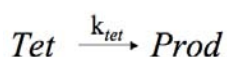
Tableau 2. Différences d'énergie entre la structure de transition (Figure 2) et le complexe correspondant (Figure 1) et distances CH et CC pour les liaisons qui se forment au cours des différents processus étudiés (kcal/mol et Å).

Système	Réaction	$\Delta E^\ddagger$	Distance	
$(n\text{-BuLi})_2$	Addition nucléophile	13.8	C-C	2.439
	α -métallation	22.8	C-H	1.481
	ortho-métallation	30.9	C-H	1.586
$(n\text{-BuLi})(\text{LiPM})$	Addition nucléophile	12.0	C-C	2.381
	α -métallation	20.2	C-H	1.461
	ortho-métallation	24.9	C-H	1.533
$(n\text{-BuLi})_4$	Addition nucléophile	29.6	C-C	2.234
	α -métallation	30.3	C-H	1.682
	ortho-métallation	35.7	C-H	1.640
$(n\text{-BuLi})_2(\text{LiPM})_2$	Addition nucléophile	21.0	C-C	2.340
	α -métallation	20.4	C-H	1.455
	ortho-métallation	30.2	C-H	1.513

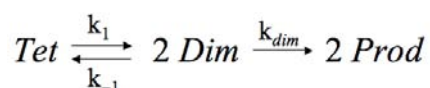
La réaction d'ortho-métallation est toujours défavorable par rapport aux autres processus et semble donc définitivement écartée pour ces systèmes dans les conditions choisies. On peut noter aussi que pour $n\text{-BuLi}$, $\Delta E^\ddagger$ dans l'addition nucléophile est légèrement plus petit que dans la métallation, alors que le contraire est prédit pour $n\text{-BuLi/LiPM}$. Ceci est une différence importante entre les deux bases, comme nous allons le voir plus bas.

Les calculs pour le monomère $n\text{-BuLi}$ (non présentés dans le tableau) conduisent aux énergies d'activation suivantes : 18.7 kcal/mol, 22.0 kcal/mol et 27.3 kcal/mol pour les processus d'addition nucléophile, α -métallation et ortho-métallation respectivement. La valeur pour l'addition nucléophile n'est pas loin de celle rapportée par Catak et al^[7] au niveau B3LYP/6-31+G(d) (21.7 kcal/mol avec corrections du point zéro). On peut noter que pour l'addition nucléophile la réactivité du monomère n'est pas supérieure à celle du dimère.

Afin de déterminer le type de processus le plus favorable pour chaque base et son mécanisme, nous allons maintenant comparer les vitesses de réaction estimées à partir des énergies obtenues pour les structures de transition et pour les équilibres dimère/tétramère. Nous utiliserons la Théorie de l'Etat de Transition (TST) en supposant que les réactions sont de premier ordre. Deux mécanismes sont envisagés, soit une réaction directe à partir des tétramères :



(*Tet*=tétramère, *Prod*=produit), soit une réaction à partir des dimères. Dans le deuxième cas, nous ferons l'hypothèse de pré-équilibre, ou ce qui revient au même, nous admettrons une approximation d'état stationnaire de telle sorte que $k_{dim} \ll k_{-1}$ dans le schéma (*Dim*=dimère) :



Les vitesses de réaction associées à ces deux mécanismes sont alors données, respectivement, par :

$$v_t = \frac{k_b T}{h} e^{-\frac{\Delta G_{tet}^\ddagger}{RT}} [Tet]$$

$$v_d = \frac{k_b T}{h} e^{-\frac{\Delta G_{dim}^\ddagger}{RT}} [Dim]$$

[*Dim*] et [*Tet*] représentent respectivement les concentrations de dimère et tétramère ou plus exactement de leur complexe avec la pyridine, que nous considérons comme le réactif ici. Le rapport de vitesses peut donc s'écrire :

$$\frac{v_t}{v_d} = e^{-\frac{\Delta G_{td}^\ddagger}{RT}} e^{\frac{\Delta G_{td}^{eq}}{2RT}} [Tet]^{\frac{1}{2}}$$

où

$$\Delta G_{td}^\ddagger = \Delta G_{tet}^\ddagger - \Delta G_{dim}^\ddagger$$

et nous utilisons l'énergie libre ΔG_{td}^{eq} de l'équilibre tétramère/dimère :

$$\frac{[Dim]^2}{[Tet]} = e^{-\frac{\Delta G_{td}^{eq}}{RT}}$$

Nous n'avons pas pu faire le calcul des énergies libres d'activation pour tous les systèmes en phase liquide pour des raisons liées à des problèmes techniques et manque de temps. Nous faisons ici les deux hypothèses suivantes. D'abord, nous supposons que les énergies d'activation en phase gazeuse et dans l'hexane sont proches. Ceci est raisonnable au vu des résultats présentés dans la section précédente pour les énergies d'agrégation. Par ailleurs, nous faisons l'approximation suivante :

$$\Delta G_{td}^{\ddagger} \approx \Delta E_{tet}^{\ddagger} - \Delta E_{dim}^{\ddagger}$$

Cette hypothèse devra être validée aussi, mais compte tenu du type des processus qui sont étudiés, cela semble une bonne approximation. Par ailleurs, pour ΔG_{td}^{eq} dans l'équilibre tétramère/dimère, nous utiliserons les valeurs des énergies libres rapportées dans la section précédente dans l'hexane (au lieu des énergies pour les complexes avec la pyridine). En principe, ces résultats donneront une valeur limite inférieure pour l'influence de dimères puisque la complexation avec la pyridine pourrait les favoriser un peu par rapport aux tétramères.

Les rapports théoriques de vitesse v_t/v_d sont rassemblés dans le **Tableau 3**. Il faut noter que ces rapports dépendent de la concentration en tétramère qui logiquement diminue au cours du processus. La concentration relative initiale organolithien/pyridine et la stabilité des complexes agrégat/produit sont donc des facteurs importants influant sur v_t/v_d . Dans le Tableau 3, nous avons choisi arbitrairement 2 concentrations : $[Tet] = 0.25$ M, qui correspond à une valeur de référence avec une concentration totale 1 M en Lithium (en supposant que les tétramères sont très largement majoritaires) et $[Tet] = 0.001$ M plus proche des valeurs expérimentales usuelles.

Les résultats du Tableau 3 montrent très clairement que le seul processus susceptible de se dérouler par l'intermédiaire d'un dimère est l'addition nucléophile dans le cas du *n*-BuLi. Tous les autres devraient impliquer des tétramères (rappelons que nous faisons l'hypothèse que les hexamères n'interviennent pas). Nous avons donc une différence remarquable entre la réactivité du *n*-BuLi et la superbasse *n*-BuLi/LiPM.

Tableau 3. Energies et rapports de vitesses théoriques à 195K pour les différents types des réactions étudiées avec les dimères et les tétramères. Pour obtenir les rapports de vitesses on prend deux valeurs arbitraires de $[Tet]$.

Système	Réaction	ΔG_{td}^{eq}	$\Delta E_{tet}^{\ddagger} - \Delta E_{dim}^{\ddagger}$	v_t/v_d	
				$[Tet]=0.25M$	$[Tet]=0.001M$
<i>n</i> -BuLi	addition nucléophile		15.8	0.5	0.03
	α -métallation	31.6	7.5	10^9	10^8
	ortho-métallation		4.8	10^{12}	10^{11}
<i>n</i> -BuLi/LiPM	addition nucléophile		9.0	10^7	10^6
	α -métallation	30.8	0.2	10^{16}	10^{15}
	ortho-métallation		5.3	10^{11}	10^{10}

Comparons maintenant le rapport de vitesses métallation/addition nucléophile pour un système donnée. Lorsque les tétramères sont impliqués dans les deux cas, ce rapport est donné approximativement par la relation :

$$\frac{v_{mét}}{v_{add}} = e^{-\frac{(\Delta G_{mét,tét}^{\ddagger} - \Delta G_{add,tét}^{\ddagger})}{RT}}$$

Lorsque l'addition nucléophile est supposée se produire via un dimère (cas de *n*-BuLi), le rapport de vitesses doit tenir compte du rapport des concentrations et l'on a :

$$\frac{v_{mét}}{v_{add}} = e^{-\frac{(\Delta G_{mét,tét}^{\ddagger} - \Delta G_{add,dim}^{\ddagger})}{RT}} e^{\frac{\Delta G_{td}^{eq}}{2RT}} [Tet]^{\frac{1}{2}}$$

Les résultats sont rassemblés dans le **Tableau 4** où comme auparavant nous utilisons les énergies d'activation en phase gazeuse au lieu des énergies libres en phase liquide.

Tableau 4. Différences d'énergie et rapports de vitesses théoriques pour les réactions d'addition nucléophile et métallation (kcal/mol) à 195K.

Système		$\Delta E^\ddagger$		$\delta\Delta E^\ddagger$	$v_{\text{mét}} / v_{\text{add}}$
		addition	métallation		
<i>n</i> -BuLi	(1)	13.8	30.3	16.5	0.1 (a) 0.006 (b)
<i>n</i> -BuLi/LiPM	(2)	21.0	20.4	-0.6	4.5

(1) Addition nucléophile via le dimère. Métallation via le tétramère. On prend arbitrairement $[\text{Tet}] = 0.25 \text{ M}$ (a) ou $[\text{Tet}] = 0.001 \text{ M}$ (b).
(2) Addition nucléophile et métallation via le tétramère.

Comme l'on peut voir avec ces valeurs, nos calculs prévoient que l'addition nucléophile est le processus le plus rapide pour *n*-BuLi, notamment si la concentration en organolithien est faible. Dans le cas de la superbasse *n*-BuLi/LiPM, la métallation semble avoir la préférence, en accord avec les données expérimentales.

On peut remarquer, enfin, que dans un milieu où les dimères auraient une concentration plus élevée (cas du THF par exemple), ils pourraient devenir l'espèce active dans tous les cas compte tenu de leur plus forte réactivité. Dans ces conditions, les deux systèmes *n*-BuLi ou *n*-BuLi/LiPM conduiraient à l'addition nucléophile puisque celle-ci est largement préférée lorsque ces agrégats interviennent. Ceci est également en accord les données expérimentales dans le THF.

Références

- [1] L. Lochmann, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1115-1126.
- [2] J. F. McGarrity and C. A. Ogle, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1805-1810.
- [3] J. F. McGarrity, C. A. Ogle, Z. Brich and H. R. Loosli, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1810-1815.
- [4] X. Sun, M. D. Winemiller, B. Xiang and D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8039-8046.
- [5] U. Röthlisberger, M. Sprik and M. L. Klein, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1998**, *94*, 501-508.
- [6] José M. Saá, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 814-840.
- [7] S. Catak, V. Aviyente and T. Nugay, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2005**, *43*, 455-467.

Conclusions

Cette thèse a été consacrée à l'étude théorique d'agrégats de lithium. Nous avons étudié des systèmes modèles et des systèmes complexes qui font l'objet de recherches expérimentales dans notre unité. Nous avons cherché à mieux comprendre la structure de ces systèmes en solution, ainsi que les facteurs qui déterminent leur stabilité relative et leur réactivité. Les principales conclusions sont :

- 1) L'analyse des trajectoires de dynamique moléculaire QM/MM pour les agrégats de EtLi, MeOLi et EtLi/MeOLi en solution étherée montre que le nombre de coordination des atomes de Li est toujours de 4 quelle que soit la taille de l'agrégat.
- 2) Les interactions Li-O(solvant) sont particulièrement fortes et aucune dissociation Li-solvant ne se produit pendant le temps de simulation.
- 3) Au cours de la simulation de (EtLi)₄, une structure ouverte ayant une durée de vie courte a pu être observée. Cela n'a pas été observé dans le cas de l'agrégat mixte (EtLi)₂(MeOLi)₂.
- 4) La structure géométrique et électronique de MeOLi est extrêmement sensible aux effets d'environnement : l'angle d'équilibre C-O-Li est linéaire pour le monomère isolé, mais courbé lors de l'interaction avec une molécule électrophile ou un acide de Lewis.
- 5) Les stabilités relatives des agrégats (LiPM)_n et des agrégats mixtes (*n*-BuLi)_n(LiPM)_m sont assez différentes de celles obtenues pour les agrégats (*n*-BuLi)_n.
- 6) Dans l'hexane, tous ces systèmes devraient se trouver essentiellement sous forme d'hexamères avec une présence potentielle de tétramères, notamment pour les systèmes mixtes *n*-BuLi/LiPM,
- 7) Dans le THF, *n*-BuLi se trouve principalement sous forme d'équilibre tétramère/dimère, avec les tétramères majoritaires, ce qui est en accord avec l'expérience.
- 8) Dans le cas de LiPM et *n*-BuLi/LiPM dans le THF, la concentration de dimères est très faible.
- 9) Dans une solution stœchiométrique *n*-BuLi/LiPM dans le THF, les tétramères mixtes 2:2 sont majoritaires mais les deux tétramères asymétriques 1:3 et 3:1 peuvent être présents en faible concentration.

- 10) Le rôle des contributions enthalpiques et entropiques de ces équilibres dans l'hexane est inversé dans le THF dû aux propriétés coordinantes de ce dernier. Ainsi, dans l'hexane, l'agrégation est toujours un processus favorable du point de vue enthalpique et défavorable du point de vue entropique. L'inverse est vrai dans le THF.
- 11) Nous proposons une variation d'entropie $\Delta S \approx 23$ eu lors de la libération d'une molécule de THF : Agrégat-THF $\rightarrow$ Agrégat + THF
- 12) Concernant la réactivité de ces systèmes vis-à-vis de la pyridine dans l'hexane, nos calculs prédisent que *n*-BuLi conduit de préférence à une addition nucléophile tandis que *n*-BuLi/LiPM conduit à la métallation en position α de l'azote. Ceci est en accord avec les observations expérimentales.
- 13) L'espèce active dans la métallation serait toujours le tétramère. Dans le cas de l'addition nucléophile, l'espèce active est aussi le tétramère pour les superbases *n*-BuLi/LiPM, mais pour *n*-BuLi, nos calculs prédisent que le dimère et le tétramère pourraient jouer le rôle d'espèce active.
- 14) La superbasicité de *n*-BuLi/LiPM est à l'origine des différences de réactivité. Nous avons estimé à environ 25 kcal/mol la différence d'énergie de réaction avec un proton entre les tétramères de *n*-BuLi et de la superbase. Les interactions Li $\cdots$ N intramoléculaires expliquent en partie l'augmentation de la basicité.

Résumé

Ce travail se situe dans le contexte de la chimie des organolithiens, qui a fait l'objet de nombreuses études théoriques et expérimentales pendant ces dernières années. Il concerne plus particulièrement l'étude de la structure et de la réactivité des systèmes superbases monométalliques lithiés à l'aide de différents outils de la chimie théorique. Ces systèmes ont été développés dans notre unité par l'équipe synthèse organométallique et réactivité, avec qui nous avons collaboré tout au long de cette étude.

L'association du *n*-BuLi et d'un activant de type aminoalcoolate de lithium dans un solvant apolaire conduit à une réactivité inhabituelle vis-à-vis des composés hétérocycliques π -déficients qui présentent un grand intérêt en vue de l'obtention de nouvelles synthèses. Cette association originale permet de réaliser la lithiation efficace de ces composés en évitant les réactions classiques d'addition nucléophile.

Pour mieux comprendre les raisons qui conduisent à ces observations, nous avons envisagé l'étude théorique de la structure et la réactivité des superbases de type *n*-BuLi / aminoalcoolate de lithium. A l'aide des outils de la chimie théorique nous avons cherché à déterminer les différentes structures possibles pour les agrégats superbases. Dans un premier temps, la dynamique moléculaire et les méthodes mixtes QM/MM ont été utilisées pour modéliser l'effet d'un solvant coordinant sur les différents types d'agrégats. La réalisation de ces simulations est une première dans le domaine de la chimie des organolithiens. L'approche QM/MM développée dans l'équipe de chimie et biochimie théoriques de Nancy sera utilisée ici et nous verrons qu'il s'agit d'une méthode très efficace dans ce domaine. Ensuite, le rôle de la solvation sur la contribution entropique et enthalpique à l'énergie libre des agrégats *n*-BuLi, LiPM (LiPM= (S)-N-méthyle-2-pyrrolidine méthylate de lithium) et des agrégats mixtes *n*-BuLi / LiPM a été discuté en détail. Enfin, nous avons réalisé quelques calculs d'états de transition qui ont permis de discuter les mécanismes réactionnels possibles lors de la réaction de la 2-chloropyridine avec la superbase *n*-BuLi / LiPM dans différents solvants.

Mots-clés: organolithien, superbase, aminoalcoolate, chimie théorique, dynamique moléculaire, QM/MM, DFT, lithiation, addition nucléophile, réactivité, sélectivité, effets de solvant, agrégats.