

## THÈSE DE DOCTORAT

Ecole doctorale Carnot - Pasteur n°553

Pour obtenir le grade de :

**Docteur de l'Université Bourgogne Franche-Comté**

Préparée à :

**L'Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne**

Doctorat de Chimie

Par :

**Loris Gelin**

**Synthèses et études théoriques**

**de l'*ortho*-métallation de *s*-tétrazine et oxadiazole.**

Thèse présentée et soutenue le 5 Décembre 2023

Commission d'examen :

- Mme. Marie-Eve PERRIN	Directrice de recherche - Université Claude Bernard Lyon 1	Rapporteuse
- M. Gilles FRISON	Directeur de recherche - Sorbonne Université	Rapporteur
- Mme. Marie SIRCOGLOU	Maîtresse de Conférence- Université Paris Saclay	Examinatrice
- M. Adrien NORMAND	Chargé de recherche - Université de Bourgogne	Examinateur
- M. Paul FLEURAT-LESSARD	Professeur - Université de Bourgogne	Directeur de thèse
- M. Julien ROGER	Professeur - Université de Bourgogne	co-Directeur de thèse

**Titre :** Synthèses et études théoriques de l'*ortho*-métallation de *s*-tétrazine et oxadiazole.

**Mots Clés :** Chimie organométallique, Catalyse, Mécanisme réactionnel, Chimie théorique.

**Résumé :** Les ligands azotés sont souvent utilisés pour orienter la fonctionnalisation directe de liaisons C–H catalysée par les métaux de transition. Au cours du cycle catalytique, l'atome d'azote se lie au métal qui est alors idéalement placé pour créer une liaison C–Métal en position *ortho* et ainsi former l'intermédiaire clé du mécanisme : le métallacycle. La formation du métallacycle est généralement l'étape cinétiquement limitante du cycle catalytique. Mon projet de thèse combine des études théoriques et expérimentales pour mieux comprendre le mécanisme de formation de ces métallacycles. Une attention particulière est donnée aux *s*-aryltétrazines et aux aryloxadiazoles. Les *s*-tétrazines sont des hétérocycles aromatiques à 6 atomes incorporant quatre atomes d'azote, et les oxadiazoles, des hétérocycles à 5 atomes incluant un oxygène et deux azotes. On retrouve ces molécules dans de nombreux domaines d'applications comme la photochimie, les matériaux énergétiques ou le domaine médical.

Le premier chapitre est une revue bibliographique consacrée à la formation de métallacycles de trois métaux de transition (Pd, Ir et Rh) avec différents ligands azotés. Il explore les différentes études mécanistiques proposées pour comprendre le processus d'*ortho*-métallation d'hétéroaryles. Lorsque les ligands possèdent plusieurs atomes d'azote, on peut former un ou plusieurs métallacycles sur un même ligand. De ce fait, nous décrivons d'abord les espèces iridacycles, rhodacycles et palladacycles mono- ou di-métallés. Dans un second temps, nous décrivons des dimères de palladacycles pontés par des ligands chlorés et acétates, avec un accent particulier pour ces derniers.

Le deuxième chapitre se consacre à l'étude mécanistique (théorique et expérimentale) de la mono-*ortho*-métallation et le troisième chapitre à celle de la di-*ortho*-métallation de plusieurs dérivés de la *s*-aryltétrazine, en utilisant l'iridium et le rhodium.

Nos résultats démontrent que l'activation C–H procède *via* un mécanisme de type CMD (Concerted Metallation-Deprotonation) avec assistance de l'acétate, impliquant un état de transition à six chaînons, et un contre-ion chloré. De plus, ils indiquent que l'activation C–H est plus efficace avec le précurseur d'iridium qu'avec le précurseur du rhodium. Ensuite, la réactivité de plusieurs ligands est comparée pour mettre en évidence des descripteurs capables de prédire la viabilité d'un ligand *N*-donneur vis-à-vis de la cyclométtallation. Dans le cadre du troisième chapitre, une étude cinétique, à la fois expérimentale et théorique, est menée pour comparer la mono- et la di-métallation. Nous confirmons que la formation du deuxième métallacycle procède aussi *via* une CMD, et que le rhodium est toujours moins efficace que l'iridium. Les enthalpies libres d'activation ne sont cependant pas totalement en accord avec les résultats expérimentaux : nous avons donc cherché une méthode de calcul permettant de mieux les concilier.

Le dernier chapitre est consacré à l'étude mécanistique (théorique et expérimentale), de la formation des palladacycles pontés par des ligands acétates. Notre étude théorique prend en compte deux voies réactionnelles : l'une conduisant aux complexes avec une configuration *trans* et l'autre avec une configuration *syn*, ce qui n'avait jamais été réalisé auparavant. Deux types de ligands sont étudiés : les arylpyrazoles possédant un seul atome d'azote permettant la fonctionnalisation et les aryloxadiazoles possédant deux atomes d'azote. Cette dernière classe de ligand a une propriété unique : ils peuvent changer la configuration *trans/syn* du dimère en modifiant l'atome d'azote coordonnant le métal. Ainsi, nos résultats théoriques et expérimentaux concordent et montrent que l'activation C–H passe toujours par un mécanisme de type CMD, et que le produit *trans* est plus favorable que le composé *syn*.

**Title:** Syntheses and theoretical studies of the *ortho*-metallation of *s*-tetrazine and oxadiazole.

**Keywords:** Theoretical Chemistry, Catalysis, Reaction mechanisms, Organometallic chemistry

**Abstract:** Ligands containing nitrogen atoms are often used to direct the functionalization of C–H bonds catalyzed by transition metals. During the catalytic cycle, the nitrogen atom binds to the metal, which is then ideally positioned to bind to the carbon in the *ortho* position, forming the key intermediate of the mechanism: the metallacycle. The formation of the metallacycle is generally the rate-limiting step of the catalytic cycle.

My thesis project combines theoretical and experimental studies to better understand the mechanism of metallacycle formation. Special attention is given to *s*-aryltetrazines and aryloxadiazoles. Tetrazines are aromatic heterocycles with 6 atoms incorporating four nitrogen atoms, and oxadiazoles are 5-membered heterocycles containing one oxygen and two nitrogen atoms. These molecules are found in various application areas such as photochemistry, energetic materials, or the medical field.

The first chapter is a literature review dedicated to the formation of metallacycles with three transition metals (Pd, Ir and Rh) using different nitrogen-based ligands. It explores various mechanistic studies proposed to understand the *ortho*-metallation process of heteroaryls. When ligands have multiple nitrogen atoms, one or more metallacycles can be formed on the same ligand. Therefore, we first describe mono- or dimetallic iridacycles, rhodacycles, and palladacycles. In a second part, we describe palladacycle dimers bridged by chloride and acetate ligands, with a special focus on acetate bridges.

The second chapter focuses on the mechanistic study (both theoretical and experimental) of mono-*ortho*-metallation, and the third chapter on di-*ortho*-metallation of several *s*-aryltetrazine derivatives, using iridium and rhodium. Our results demonstrate

that C–H activation proceeds through a CMD (Concerted Metallation-Deprotonation) mechanism with acetate assistance, involving a six-membered transition state. Furthermore, they indicate that C–H activation is more efficient with the iridium precursor than with the rhodium precursor. Next, the reactivity of various ligands is compared to identify descriptors capable of predicting the viability of an *N*-donor ligand in cyclometallation. In the third chapter, a kinetic study, both experimental and theoretical, was conducted to compare mono- and di-metallation. We confirm that the formation of the second metallacycle also proceeds *via* a CMD mechanism, and that rhodium is consistently less effective than iridium. However, the free activation enthalpies are not entirely in agreement with the experimental results; therefore, we sought a computation level to reconcile the theoretical and experimental results.

The final chapter deals with the mechanistic study (combining theory and experimentation), of the formation of palladacycles bridged by acetate ligands. Our theoretical study considers two reaction pathways, one leading to products with a *trans* configuration and the other with a *syn* configuration, which had never been investigated before. Two types of ligands are considered: arylpyrazoles with only one directing nitrogen atom and aryloxadiazole with two nitrogen atoms. This last family has a unique property compared to other ligands: they can change the *trans/syn* configuration of the dimer by modifying the coordinating nitrogen atom of the metal. Our theoretical and experimental results agree and show that C–H activation still proceeds through a CMD-type mechanism, with the *trans* product being more favorable than the *syn* one.