

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

CARACTÉRISATION, MÉCANISME DE FORMATION ET RÉACTIVITÉ D'INTERMÉDIAIRES GÉNÉRÉS
LORS DE L'OXYDATION DE PHÉNOLS PAR L'IODE HYPERVALENT

MÉMOIRE

PRÉSENTÉ

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE

PAR

IANNICK LEPAGE

DÉCEMBRE 2023

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.04-2020). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

J'aimerais remercier mon directeur de recherche Mathieu Frenette de m'avoir supporté tout au long de mon parcours à la maîtrise. Ta passion, ta curiosité et ta patience ont rendu agréable ce parcours académique pour le moins... éprouvant. Nos nombreuses discussions hors-sujet resteront pour moi un bon souvenir.

J'aimerais remercier tous les membres du groupe de recherche, Lucille Kuster, Steven Mauries, Bilal Sebbagh, Yohann Gagné, Mohamed El-Akhrass, Taylor Hope, Antoine Juneau, Priscilia Diane Mamboundou, Jason Malenfant, Emma Guillet, Jacinthe Maisonneuve, Nada Nour El Hak, Hugo Frappé, Mélisa Girardeau, Sara-Jane Bédard.

J'aimerais remercier tout le personnel de soutien du département de chimie, Jacqueline Tieu, Marie-Claude Giguère, Gwenaël Chamoulaud, Galyna Shul, Sophie Chen, Luc Arseneault, Chantal Soucy, Isabelle Cloutier.

J'aimerai remercier mes parents, Guy Lepage et Milagros Trives, pour votre support et amour inconditionnelle que vous avez faites preuve tout au long de ma vie.

DÉDICACE

À Raymond, mon amour

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	ii
DÉDICACE	iii
LISTE DES FIGURES.....	vii
LISTE DES TABLEAUX.....	xi
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES.....	xii
LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS.....	xiii
RÉSUMÉ.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
CHAPITRE 1 INTRODUCTION	1
1.1 Iode Hypervalent	1
1.1.1 Mise contexte	1
1.1.2 Réactivité et utilisation des λ^3 -iodanes en synthèse organique.....	3
1.2 Cation phénoxénium.....	5
1.3 Mécanismes de déaromatization des phénols par l'iode hypervalent	6
1.4 Détection du phénoxénium.....	10
CHAPITRE 2 THÉORIE DES MÉTHODES EXPÉRIMENTALES	16
2.1 Spectroscopie vibrationnelle.....	16
2.1.1 Théorie de base	16
2.1.2 Spectroscopie Raman.....	18
2.1.3 Étude d'intermédiaire par Raman	21
2.2 Théorie de la fonctionnelle de la densité.....	22
2.2.1 Concept général.....	22
2.2.2 Profil relatif d'énergie libre	23
2.2.3 Prédiction d'énergie d'activation.....	24
2.3 Étude cinétique et thermodynamique.....	27
2.3.1 Concept générale.....	27
2.3.2 Méthode par blocage de flux.....	29
CHAPITRE 3 CARACTÉRISER LES CATIONS PHÉNOXÉNIUMS GÉNÉRÉS À PARTIR DE PHÉNOLS SUBSTITUÉS PAR DES RÉACTIFS À BASE D'IODE HYPERVALENT : ABSORPTION, CINÉTIQUE PAR BLOCAGE DE FLUX, RÉSONANCE RAMAN ET CALCULS DFT RÉVÈLENT LES CARACTÉRISTIQUES INTRIGANTES D'UN CRYPTIDE MOLÉCULAIRE.....	32

3.1	Contribution des auteurs	32
3.2	Entry for the Table of Contents	33
3.3	Abstract.....	33
3.4	Introduction.....	33
3.5	Results and Discussion	37
3.5.1	Resonance Raman Spectroscopy	40
3.5.2	DFT Calculations.....	41
3.5.3	Stopped-Flow Kinetics.....	43
3.6	Conclusion	45
3.7	Experimental Section	46
3.7.1	Materials.....	46
3.7.2	UV-Vis, Reaction between TMP-OH and PIFA	46
3.7.3	Resonance Raman spectroscopy	46
3.7.4	DFT calculations.....	47
3.7.5	Stopped-Flow Kinetics.....	47
3.7.6	Acknowledgements.....	48
	CONCLUSION	49
	ANNEXE A SUPPLEMENTARY INFORMATION FOR: CHARACTERIZING PHENOXENIUMS CATIONS GENERATED FROM PHENOLS USING HYPERVALENT IODINE REAGENTS: ABSORPTION, STOPPED-FLOW KINETICS, RESONANCE RAMAN AND DFT CALCULATIONS REVEAL INTRIGUING FEATURES OF THIS MOLECULAR CRYPTID.	50
	RÉFÉRENCES	74

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1. a) Synthèse du premier iode hypervalent à partir d'iodobenzene (Willgerodt, C, 1885). b) Synthèse du (diacétoxy)iodobenzene (PIDA) (Willgerodt, C., 1892).....	1
Figure 1.2. Exemples d'iode hypervalent fréquemment utilisé en synthèse organique.	2
Figure 1.3. Réactivité des λ^3 -iodanes majoritairement retrouvé dans la littérature.	3
Figure 1.4. Mécanisme proposé par Ye pour la cyclisation oxydative.....	4
Figure 1.5. Mécanisme proposé par Ozanne-Beaudenon pour la phénylation des phenols en <i>ortho</i> -.....	4
Figure 1.6. a) Mécanisme de transfert d'électrons postulé par Kita. b) Spectre RPE du radical cation du 1,4-dimethoxybenzène après réaction avec PIFA dans le HFIP. Tiré de (Kita <i>et al.</i> , 1994).	5
Figure 1.7. Forme limite de résonance du cation phénoxénium. La forme de résonance prédominante est celle qui place la charge positive en position <i>para</i> -.	6
Figure 1.8. Exemples de réaction de déaromatisation de phénols impliquant l'iode hypervalent. a) déaromatisation d'un phénol tiré de la synthèse total de la cuevaene de (Craven et Taylor, 2012). b) Cyclisation intramoléculaire d'un oxime sur un phénol déaromatisé tiré de (Harburn <i>et al.</i> , 2005). c) Transposition oxydatif de Wagner-Meerwein tiré de (Guérard <i>et al.</i> , 2009). d) Cyclisation intramoléculaire énantiosélective d'un acide carboxylique sur un phénol déaromatisé tiré de (Dohi, Maruyama, <i>et al.</i> , 2008).	7
Figure 1.9. Mécanisme de déaromatisation de phénol par voie associative. Dans ce mécanisme, aucun phénoxénium n'est formé et la réactivité est attribué à un complexe phénol-iode électrophile.....	8
Figure 1.10. Mécanisme de déaromatisation de phénol par voie dissociative. Cette voie peut fournir deux produits différents; le radical phénoxy par scission homolytique et le phénoxénium par scission hétérolytique.	9
Figure 1.11. Mécanisme de génération du phénoxénium par voie de deux transferts d'électron séquentiels de type couche externe.	10
Figure 1.12. Spectre UV-vis nanosecondes après la photolyse éclair du 4-Acetoxy-4-aryl-2,5-cyclohexadienone pour former le cation 4-aryl-2,5-cyclohexadienone a) dans l'eau et b) dans l'acétonitrile. Tiré de (Wang <i>et al.</i> , 2008).	11
Figure 1.13. Haut : Spectre Raman du 4-aryl-2,5-cyclohexadienone. Bas : Spectre Raman (rouge) et infrarouge (bleu) prédit par chimie computationnelle. Tiré de (Wang <i>et al.</i> , 2008).....	11
Figure 1.14. a) Spectres UV-vis du milieu réactionnelle entre TMP-OH et PIDA dans le HFIP. b) Spectres UV-vis du milieu réactionnelle entre le TMP-OH et le nitrosonium. c) Spectres UV-vis de l'oxydation du TMP-OH par une électrode d'or à différents potentiel. d) Prédiction par chimie computationnelle du spectre UV-vis du phénoxénium et du dimère produit par l'attaque d'un excès de TMP-OH sur le TMP-O ⁺ . Tiré de (Juneau <i>et al.</i> , 2022).....	14

Figure 1.15. a) Spectre de résonance Raman prédit par chimie computationnelle pour le TMP-O ⁺ . b) Spectre de résonance Raman <i>in-situ</i> du TMP-O ⁺ à la suite de l'oxydation du TMP-OH par le nitrosonium dans l'acétonitrile à température ambiante. c) Spectre de résonance Raman <i>in-situ</i> du TMP-O ⁺ à la suite de l'oxydation du TMP-OH par le PIDA dans le HFIP à 77 K. Tiré de (Juneau <i>et al.</i> , 2022).....	14
Figure 1.16. Profil d'énergie libre de la réaction du TMP-OH et le PIDA. Droite : profil d'énergie de la formation du phénoxénium par voie dissociative. Gauche : profil d'énergie de la formation du phénoxénium par voie de transfert de deux électrons séquentiels. Tiré de (Juneau <i>et al.</i> , 2022). ..	15
Figure 2.1. a) Schéma d'une liaison chimique selon le modèle masse ressort. La liaison est déformée d'une distance x par rapport à son point d'équilibre x_{eq} . b) Graphique de l'énergie potentiel (V) de la liaison chimique en fonction du déplacement x . Le minimum énergétique correspond au point d'équilibre x_{eq}	17
Figure 2.2. Niveaux vibrationnels selon le modèle de l'oscillateur harmonique. La flèche pleine noir correspond à la transition vibrationnelle la plus probable à température ambiante. Les flèches noir pointillé correspondent à des transitions interdites. Les flèches rouges pleines correspondent aux transitions vibrationnelles chaudes qui deviennent plus probables à températures élevées.	18
Figure 2.3. Diagramme de Jablonski décrivant différents phénomènes physiques possible lors de l'interaction de la lumière avec la matière.	19
Figure 2.4. Modes vibrationnels de la molécule de CO ₂ . La polarisabilité est représenté par l'aire colorée Tiré et traduit de (Mosca <i>et al.</i> , 2021).....	20
Figure 2.5. Montage utilisé pour l'obtention d'un spectre de résonance Raman <i>in situ</i> en solution.	22
Figure 2.6. Exemple de profil d'énergie libre relatif d'une réaction fictive. ΔG_{Global} est l'énergie libre global de la réaction, ΔG_1^\ddagger et ΔG_2^\ddagger sont l'énergie libre d'activation de la première et la deuxième étape, ΔG_1 et ΔG_2 sont l'énergie libre de la première et deuxième étape, TS ₁ et TS ₂ sont les états de transition de la première et deuxième étape.....	24
Figure 2.7. Profil énergétique d'un transfert d'électron selon la théorie de Marcus pour le transfert d'électron. ΔG^\ddagger est l'énergie d'activation pour le transfert d'électron, A est l'accepteur d'électron, D est le donneur d'électron, ΔG^0 est la différence d'énergie libre du transfert d'électron, λ est l'énergie de réorganisation.....	26
Figure 2.8. Schématisation du système de mélange d'un appareil de blocage de flux.	29
Figure 2.9. Schéma du système de blocage de flux.	30
Figure 2.10. Voltage, en volt, observé au détecteur en fonction du temps, en millisecondes pour a) la lampe d'origine de l'appareil de photolyse éclair b) lampe de remplacement utilisé pour les analyses de blocage de flux.	31
Figure 2.11. Courbe d'étalonnage d'une solution de fluorescéine	31
Figure 3.1. Possible reaction pathways for the dearomatisation of phenols using hypervalent iodine (HVI) reagents PIDA and PIFA	35

Figure 3.2. Free phenoxenium appears to be created in HFIP solvent for this reaction, while an associative pathway explains chiral induction in CCl ₄ , adapted from reference (Dohi, Maruyama, et al., 2008)	36
Figure 3.3. Full line: UV-Vis spectra of reaction between TMP-OH (0.46 mM) and PIFA (0.51 mM) in HFIP. Dotted line: UV-Vis spectra of reaction between TMP-OH (1.20 mM) and PIDA (1.28 mM) in HFIP.	39
Figure 3.4. UV-Vis spectra for the reaction between TMP-OH (0.46 mM, 2.1 mL initial volume) and PIFA , added by 0.1 equivalent increments (10 μ L of an 11.28 mM stock solution).	40
Figure 3.5. a) DFT-predicted resonance Raman spectra of TMP-O⁺ calculated with B3LYP/6-311g+(2d,2p) using SMD(HFIP). b) Experimental spectra of TMP-O⁺ with PIFA as the oxidant at room temperature. c) Experimental spectra of TMP-O⁺ with PIDA as the oxidant at 77 K. Signals with * are from solvent. d) Experimental spectra of HFIP (solvent) at room temperature.	41
Figure 3.6. DFT-predicted relative free energy profile comparing SET (left) and dissociative (right) pathway to generate TMP-O⁺ from hypervalent iodine PIDA (red) and PIFA (blue). Optimization and frequency calculations were done using the level of theory M06-2x/def2TZVP with solvent approximation SMD(HFIP). The TS for the dissociative pathway (blue dotted line) has been approximated using preliminary calculations.	43
Figure 3.7. Eyring plot for the formation of TMP-O⁺ from 11 (2.12 mM) and PIFA (2.51 mM) in HFIP solvent from 20°C to 48°C.	45
Figure 3.8. Kinetic of decay of TMP-O⁺ generated from the reaction of TMP-OH and PIFA . This solution was stable for 6 hours with a $k_{\text{decay}} \sim 6 \times 10^{-5} \text{ M}^* \text{ s}^{-1}$.	50
Figure 3.9. Full line: UV-Vis spectra of reaction between PMHC-OH (0.77 mM) and PIFA (0.85 mM) in HFIP. Dotted line: UV-Vis spectra of reaction between PMHC-OH (0.61 mM) and PIDA (0.67 mM) in HFIP.	50
Figure 3.10. UV-Vis spectra of reaction between PMHC-OH and PIFA . Orange line: at 50°C. Blue line: 20°C.	51
Figure 3.11. Experimental set-up to acquire resonance Raman spectrum in solution.	51
Figure 3.12. Free energy profile for a single electron transfer according to the Marcus theory for electron transfer. P1 is the SCF energy of the product at the singlet state, R1 is the SCF energy of the reactant at the singlet state, R3 is the SCF energy of the reactant at the triplet state and P3 is the SCF energy of the product at the triplet state, ΔG^\ddagger is the free activation energy, ΔG^0 is the free energy of the SET and λ is the reorganization energy.	52
Figure 3.13. SOMOs for the encounter complex between TMP-OH and PIFA at the triplet state. The lowest energy SOMO is located on the iodanyl moiety and the highest energy SOMO is located on the phenoxyl moiety.	52
Figure 3.14. General experimental set-up for the stopped-flow kinetics experiment.	53
Figure 3.15. Super-Fast mixer and light source set up for the stopped-flow kinetics experiment.	53

Figure 3.16. Quartz cuvette and waste experimental set-up for stopped-flow kinetics experiments. 54

Figure 3.17. Experimental data and fitted data using second order fitting COPASI at 20°C (left) and 48°C (right). 54

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1. Tableaux montrant les différents phénoxéniums reportés dans la littérature, leur méthode de génération et les méthodes de détection et caractérisation employés.....	12
Table 3.1. Rate constant data for the formation of TMP-O⁺ from TMP-OH and PIFA in HFIP.....	44

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

B3LYP	Fonctionnelle de la densité hybride à trois paramètres de Becke et Lee-Yang-Parr
e.e	Excès énantiomérique
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol
IHV	Iode hypervalent
IR	Infrarouge
LFP	Photolyse éclair
M06-2x	Fonctionnelle de la densité hybride de Minnesota, 2006
PIDA	(Diacétoxyiodo)benzène
PIFA	(Bis(trifluoroacétoxy)iodo)benzène
PMHC-OH	2,2,5,7,8-pentaméthyl-6-chromanol
RMN- ¹³ C	Résonance magnétique nucléaire du carbone
RMN- ¹ H	Résonance magnétique nucléaire du proton
SET	Transfert d'électron unique
SFM	Mélangeur ultra rapide
SMD	Modèle de solvatation basé sur la densité
TMP-O [·]	Radical 2,4,6-Triméthoxyphénoxy
TMP-O ⁺	2,4,6-Triméthoxyphénoxénium
TMP-OH	2,4,6-Triméthoxyphénol
TR ³	Résonance Raman résolue en temps
UV-vis	Ultraviolet-Visible
ΔG	Différence d'énergie libre de Gibbs
ΔG^\ddagger	Énergie libre d'activation
ΔH	Différence d'enthalpie
ΔH^\ddagger	Enthalpie d'activation
ΔS	Différence d'entropie
ΔS^\ddagger	Entropie d'activation

LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS

μ	Masse réduite
μL	Microlitre
μs	Microseconde
Å	Angstrom
A	Absorbance
a.u.	Unité arbitraire d'absorbance
A_0	Absorbance initiale
cal	Calorie
E	Énergie
E_n	Énergie d'un niveau vibrationnel
F	Force
g	Gramme
\hat{H}	Opérateur hamiltonien
h	Constante de Planck
k	Constante de force de ressort
k	Constante de vitesse
K	Kelvin
κ	Constante de transmission
k_b	Constante de Boltzmann
kcal	Kilocalorie
k_{obs}	Constante de vitesse observée
λ	Longueur d'onde
λ	Énergie de réorganisation
l	Longueur du chemin optique
L	Litre
M	Mol/L
mL	Millilitre
mmol	Millimole
mol	Mole
ms	Milliseconde
n	Nombre quantique principal
r	Rayon
R	Constante des gaz parfaits
t	Temps
T	Température
V	Énergie potentiel
x	Déplacement
ε	Coefficient d'extinction molaire

Ψ Fonction d'onde

RÉSUMÉ

Résumé

L'iode hypervalent est un oxydant puissant et sélectif beaucoup utilisé en synthèse organique pour une multitude de transformations. La déaromatisation des phénols fait partie de ces réactions que l'iode hypervalent rend maintenant possible de manière plus verte et sans métaux couteux et toxiques. Les études mécanistiques et cinétiques de cette réaction, bien qu'elle soit bien documentée dans la littérature, sont cependant sous représentées. En effet, plusieurs voies mécanistiques sont proposées pour expliquer l'inversion de polarité du phénol et certains postulent un cation phénoxénium libre. L'existence même de ce cryptide moléculaire est encore incertaine malgré les nombreuses discussions à son sujet. Dans ce travail de recherche, un système et une méthode par blocage de flux furent développés pour étudier la cinétique de formation d'intermédiaires former par des réactions thermiques rapides (< 60 secondes). De plus, nous avons développé une méthode de calcul permettant de prédire des énergies d'activation plus précises pour les transfert d'électron unique. En utilisant ces deux nouvelles méthodes, l'énergie d'activation théorique (12.6 kcal/mol) et expérimentales (13.2 ± 0.6 kcal/mol) du phénoxénium formé par l'oxydation par l'iode hypervalent furent déterminés et concorde bien. La faible enthalpie d'activation (2.91 ± 0.2 kcal/mol) et l'entropie d'activation négative (-34.2 ± 2.0 cal/mol*K) démontrent que le mécanisme actif crée un grand changement dans la sphère de solvatation mais un faible changement dans les liaisons intramoléculaires lors de l'état de transition, ce qui est cohérent avec un mécanisme de transfert d'électron.

Mots clés : Iode hypervalent, phénol, déaromatisation de phénol, blocage de flux, transfert d'électron

ABSTRACT

Abstract

Hypervalent iodine is a strong and selective oxidant commonly used in organic synthesis for a vast array of reaction. Phenol dearomatization is one of those reaction enabled by hypervalent iodine that are now available without the use of expensive and toxic metal catalyst. Mechanistic and kinetic studies, although this reaction is well documented in the literature, is lacking. Indeed, many mechanistic pathways has been proposed to explain the change of polarity of the phenol moiety and some even propose a free phenoxenium cation. The very existence of this molecular cryptid is still uncertain even tough it's mentioned in many papers on dearomatization of phenol by hypervalent iodine. In this work, we built a stopped-flow apparatus to get kinetic data for rapid thermal reactions (< 60 seconds). We also developed a method to predict more accurately activation energy for single electron transfer process. Using both methods, theoretical (12.6 kcal/mol) and experimental (13.2 ± 0.6 kcal/mol) activation energy for the formation of free phenoxenium using hypervalent iodine has been determined. The low activation enthalpy of activation (2.91 ± 0.2 kcal/mol) and the negative entropy of activation (-34.2 ± 2.0 cal/mol*K) shows that the active mechanism cause a lot of changes in the solvation sphere but little change to the intramolecular bonds, coherent with a single electron transfer mechanism.

Keywords: Hypervalent iodine, phenoxenium, phenol dearomatization, stopped-flow, single electron transfer

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

1.1 Iode Hypervalent

1.1.1 Mise contexte

L'iode hypervalent fut introduit dans les années 1880 et gagne en popularité dans les dernières années comme un réactif oxydant plus doux et plus sélectif que ses prédécesseurs comme le KMnO_4 ou le réactif de Jones. L'iode est le deuxième halogène le plus lourd derrière l'astate et possède des propriétés similaires à celles des métaux de transition dont la capacité de pouvoir former plus de liaisons que la règle de l'octet devrait lui permettre et, ainsi, former des complexes d'iode hypervalent (IHV). Le premier complexe d'IHV, le (dichloro)iodobenzène, est développé en 1885 par le chimiste allemand Conrad Willgerodt en bullant du Cl_2 dans une solution d'iodobenzène dans le chloroforme. 7 ans plus tard, en 1892, Willgerodt perfectionne sa synthèse en utilisant l'acide peracétique dans l'acide acétique glacial comme oxydant et forme le (diacétoxy)iodobenzène (PIDA) qui est un réactif encore utilisé à ce jour dans plusieurs synthèses organiques.

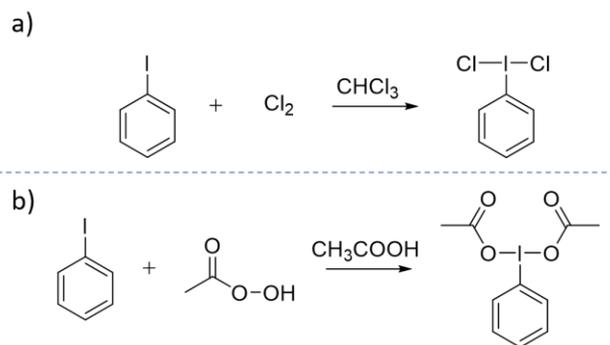


Figure 1.1. a) Synthèse du premier iode hypervalent à partir d'iodobenzène (Willgerodt, C, 1885). b) Synthèse du (diacétoxy)iodobenzène (PIDA) (Willgerodt, C., 1892).

Il existe 2 grandes classes de composé d'iode hypervalent, les λ^3 -iodanes et les λ^5 -iodanes. Cette nomenclature a été choisie pour représenter le nombre de ligands que possède l'iode dans sa sphère de coordination. Les λ^3 -iodanes ont une géométrie bipyramide trigonale où les ligands sont en position apicale alors que le groupement phényle et les deux doublets non liants sont en position équatoriale. Les liaisons X-I-X, où X est un hétéroatome, sont plus longues et plus faibles que les liens covalents usuels ce qui rend les λ^3 -iodanes de bons électrophiles (Yoshimura et Zhdankin, 2016). Les λ^5 -iodanes sont de

géométrie bipyramidale carrée avec les quatre ligands électro-négatifs en position équatoriale alors que le groupe phényl et le doublet non liant sont en position apicale. Plusieurs complexes iodoorganiques hypervalents peuvent être retrouvés dans la littérature. Les plus communs sont les λ^3 -iodanes comme le PIDA et son cousin le bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène (PIFA), mais le réactif de Koser (HTIB) est aussi utilisé. Les λ^5 -iodane ont aussi retenu une attention avec le réactif de Dess-Martin et le IBX.

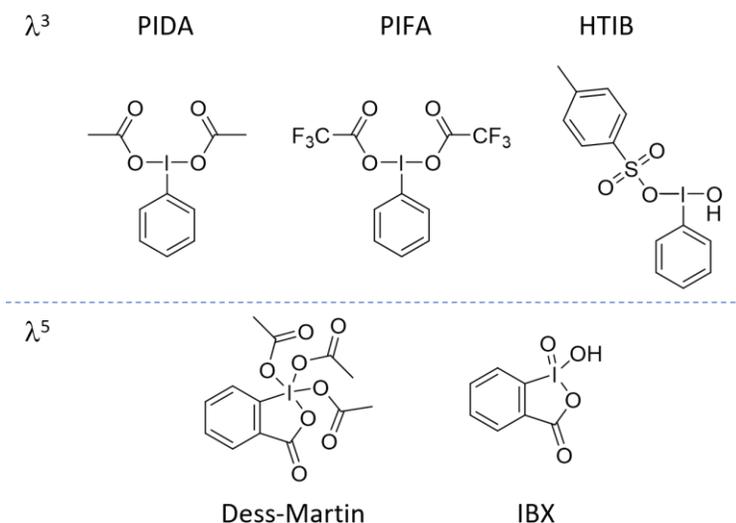


Figure 1.2. Exemples d'iode hypervalent fréquemment utilisé en synthèse organique.

La nomenclature λ^x est aussi utilisée pour représenter le degré d'oxydation de l'halogène. Le degré d'oxydation standard de l'iode, en chimie des iodanes, est de +1. En effet, bien que l'électronégativité de Pauling du carbone soit inférieure à celui de l'iode, les carbones sp^2 , comme c'est le cas de l'iodobenzène, ont une électronégativité plus proche de 3.0 (Eric V. Anslyn, 2005). Les autres degrés d'oxydation de l'iode, +3 et +5, sont de bons oxydants dus à leur tendance thermodynamique à se réduire en iode(I) lorsqu'ils sont en contact avec des molécules riches en électrons. La force motrice de cette oxydation est la formation irréversible de produit stable comme l'iodobenzène et la bonne nucléofugacité des ligands anioniques retrouvés communément dans ces complexes comme l'acétate, le trifluoroacétate ou le tosylate par exemple. L'avantage de l'iode hypervalent c'est qu'il peut remplacer des métaux plus toxiques et couteux comme le plomb (IV), le chrome (VII) et le thallium (III) dans les réactions d'oxydation. Sa stabilité en fait aussi un bon choix, car il peut être entreposé à température pièce et est facile d'utilisation. (Moriarty, 2005). Il est aussi beaucoup moins couteux que certains métaux de transition utilisés couramment pour l'oxydation comme le platine ou le palladium avec une production de 30 000 tonnes métriques d'iode avec une réserve mondiale estimée à 15 millions de tonnes métriques. (Yusubov et

Zhdankin, 2015). Il est donc sans surprises que le domaine de la synthèse organique s'est saisi de ces composés pour les utiliser dans diverses réactions organiques.

1.1.2 Réactivité et utilisation des λ^3 -iodanes en synthèse organique

Trois types de réaction sont majoritairement observés dans le cas des λ^3 -iodanes : l'échange de ligand, l'élimination réductrice et le couplage de ligand (Yoshimura et Zhdankin, 2016). Dans le cas de l'échange de ligand, tout commence avec l'addition nucléophile sur l'iode hypervalent électrophile. Le complexe s'isomérise alors dans le but d'éloigner les ligands électronégatifs du groupement aryle, fragilisant ainsi la liaison L-I, causant l'expulsion d'un ligand L sous forme anionique. Dans le but de retrouver son degré d'oxydation le plus stable, les λ^3 -iodanes peuvent effectuer une élimination réductrice. Le concept d'élimination réductrice des λ^3 -iodanes est un peu différent de celui observé en chimie inorganique. Dans le cas présent, le λ^3 -iodane élimine le nucléophile sous forme cationique et un ligand sous forme anionique qui peuvent ensuite se recombinaison. Cependant, si une pseudo-rotation se produit avant l'élimination réductrice, il est possible de faire un couplage de ligand et ainsi produire les mêmes produits que l'élimination réductrice, mais de façon concertée.

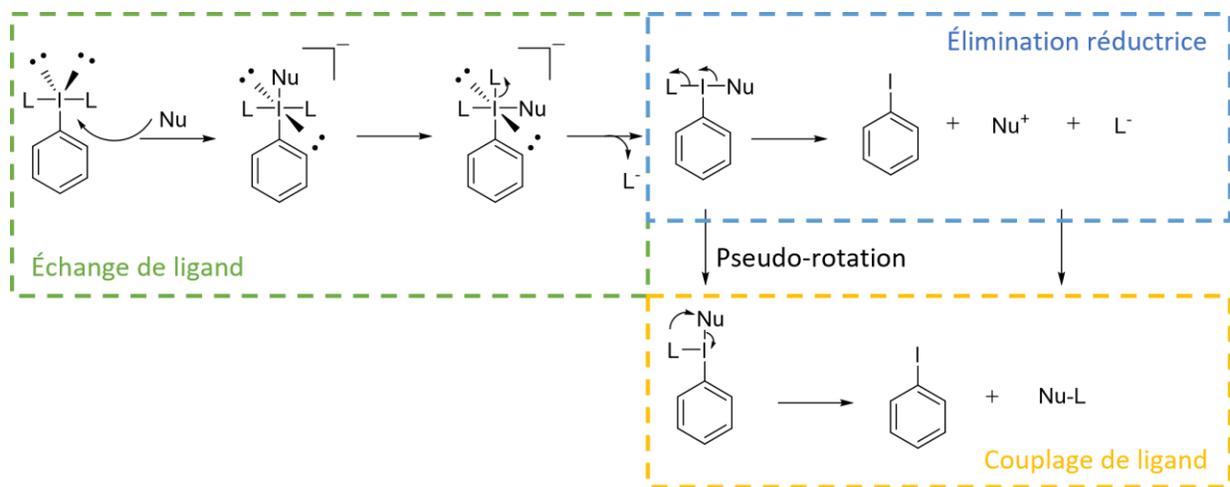


Figure 1.3. Réactivité des λ^3 -iodanes majoritairement retrouvé dans la littérature.

Ce sont ces réactivités des λ^3 -iodanes qui ont permis à plusieurs chimistes comme Yang Ye (Ye *et al.*, 2010) de développer des réactions comme la cyclisation oxydative en milieu aqueux d'un adduit de Michael pour former des dihydrofurans. Cette réaction emploie l'électrophilicité des λ^3 -iodanes pour effectuer un échange de ligand entre un iode, bon groupe partant, et la fonction énol de l'adduit de Michael. L'étape suivante est l'élimination réductrice où l'adduit de Michael cyclise formant un dihydrofuran et libérant

l'iodobenzène et l'eau comme sous-produit. Cette réaction fut effectuée sur différents adduits de Michael avec des rendements entre 56 et 90%.

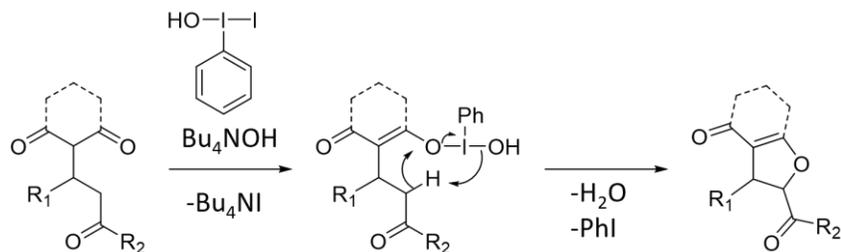


Figure 1.4. Mécanisme proposé par Ye pour la cyclisation oxydative.

Le couplage de ligand est aussi une réactivité qui a été employée pour la synthèse organique. Dans un article d'Ozanne-Beaudenon et Quideau, un λ^3 -iodane est utilisé pour effectuer la phénylation d'un phénol. Le mécanisme proposé débute avec un échange de ligand avec le phénol. L'échange de ligand peut s'effectuer par l'oxygène, mais peut aussi s'effectuer directement sur le cycle aromatique en position ortho- ou para-. Dans ce cas-ci, l'élimination réductrice est impossible, car ceci expulsera un phényl anionique ce qui est thermodynamiquement peu favorable ($pK_a \approx 41$), alors un couplage de ligand a lieu et l'iodobenzène est formé créant ainsi la force motrice de la réaction. (Ozanne-Beaudenon et Quideau, 2005)

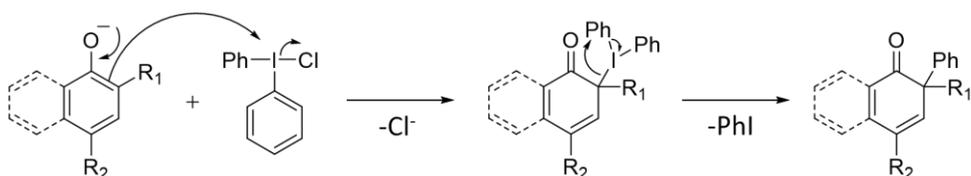


Figure 1.5. Mécanisme proposé par Ozanne-Beaudenon pour la phénylation des phénols en *ortho*-.

Un autre type de réactivité a été étudié au-delà des trois réactivités majoritairement observées : le transfert d'électron unique (SET, Single Electron Transfer). La forte électrophilicité des λ^3 -iodanes en fait des bons accepteurs d'électrons. Il est alors possible, en utilisant des composés comme le PIDA ou le PIFA, de former des radicaux cations et cations à partir de molécules neutres qui deviennent alors des molécules hautement réactives. Kita et ses collaborateurs furent les premiers à rapporter cette réactivité avec le 1,4-diméthoxybenzène. Les auteurs démontrent ainsi un mécanisme SET qui active les éthers phényles (Ph-OR) à des additions nucléophiles. (Kita *et al.*, 1994)

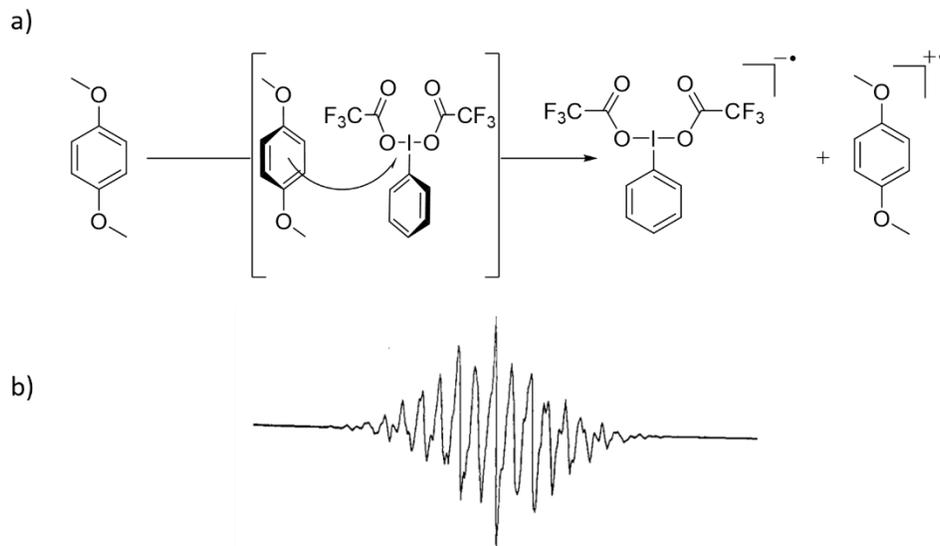


Figure 1.6. a) Mécanisme de transfert d'électrons postulé par Kita. b) Spectre RPE du radical cation du 1,4-diméthoxybenzène après réaction avec PIFA dans le HFIP. Tiré de (Kita *et al.*, 1994).

Kita démontre aussi la capacité de l'iode hypervalent de pouvoir oxyder les phénols en molécules de type benzoquinone. En utilisant le PIFA, il est possible de désaromatiser les phénols et effectuer une addition nucléophile, utilisant ainsi le principe d'umpolung qui consiste à inverser la nature nucléophile des cycles aromatiques pour en faire d'excellents électrophiles. Kita démarre ainsi un domaine de recherche qui continu à ce jour d'intéresser le milieu académique et ouvre la porte à un mécanisme qui est encore aujourd'hui débattu. En effet, à ce jour, d'autres groupes de recherche ont utilisé le PIFA ou des molécules semblables pour oxyder des phénols dont plusieurs postulent comme intermédiaire un phénol cationique ou un complexe phénol-iode de nature très électrophile. La suite de ce mémoire portera sur le mécanisme de désaromatisation de phénol et sur son intermédiaire postulé : le cation phénoxénium.

1.2 Cation phénoxénium

Le phénoxénium est un cation instable avec la structure générale Ar-O^+ et est un analogue stabilisé de son parent le plus simple, le cation oxénium de formule HO^+ . Il est primordial ici de bien faire la distinction entre le cation oxénium HO^+ et le cation oxonium H_3O^+ , qui est l'acide conjugué de H_2O . L'oxygène du phénoxénium possède deux doublets non liants situés dans les orbitales p_x et p_z alors que l'orbitale p_y , parallèle aux orbitales π du cycle aromatique, reste vide et permet la résonance de la charge. En effet, bien que le cation phénoxénium est souvent représenté avec la charge positive sur l'oxygène, une représentation plus fidèle serait une structure de résonance qui place la charge positive en position ortho-

ou *para*- où la charge formelle en position *para*- est la forme limite de résonance prédominante. Phénoxénium est donc un terme inapproprié, le terme plus juste serait cation cyclohexadiénonyle.

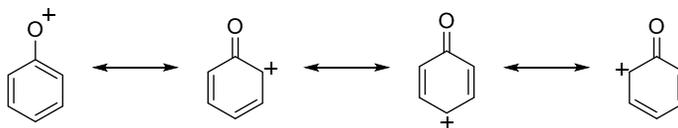


Figure 1.7. Forme limite de résonance du cation phénoxénium. La forme de résonance prédominante est celle qui place la charge positive en position *para*-.

1.3 Mécanismes de déaromatisation des phénols par l'iode hypervalent

Le cation phénoxénium est souvent proposé comme molécule transiente dans plusieurs réactions impliquant des phénols dont la déaromatisation de phénol par l'iode hypervalent représenté par les exemples a-c de la figure 1.8. Cet intermédiaire bien précis est postulé pour expliquer l'inversion de réactivité du cycle aromatique activé à l'addition nucléophile. Le phénol devient alors un puissant électrophile qui peut réagir avec de faibles nucléophiles comme les oximes et même les allyles. Cependant, le mécanisme de la déaromatisation de phénols par l'iode hypervalent est encore débattu et l'existence même du phénoxénium est encore incertaine. En effet, comme dans l'exemple d), le groupe de Kita explique plutôt la réactivité du phénol par un mécanisme associatif où le complexe phénol-iode électrophile est sensible à une attaque nucléophile intramoléculaire.

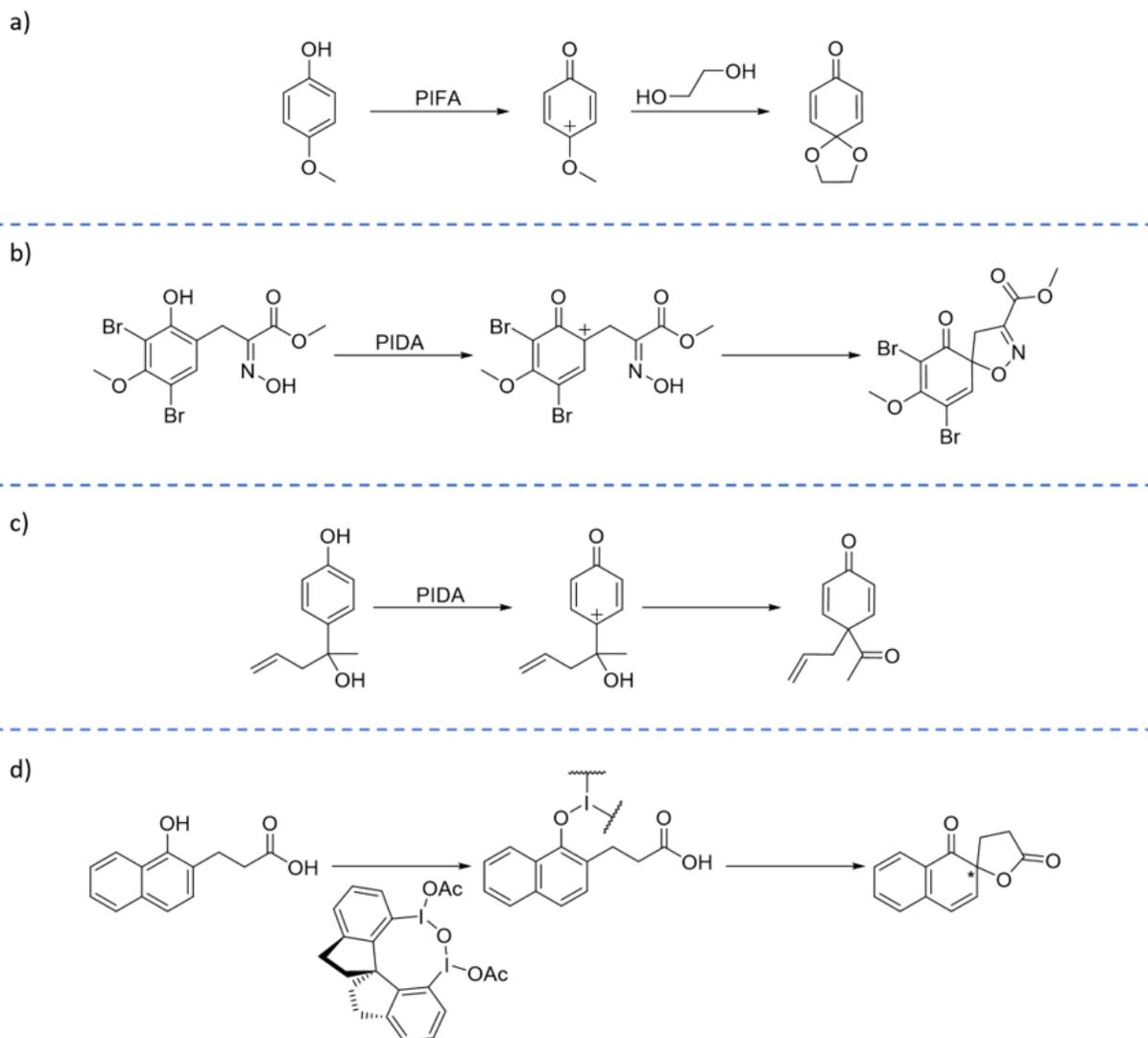


Figure 1.8. Exemples de réaction de déaromatisation de phénols impliquant l'iode hypervalent. a) déaromatisation d'un phénol tiré de la synthèse total de la cuevaene de (Craven et Taylor, 2012). b) Cyclisation intramoléculaire d'un oxime sur un phénol déaromatisé tiré de (Harburn *et al.*, 2005). c) Transposition oxydatif de Wagner-Meerwein tiré de (Guérard *et al.*, 2009). d) Cyclisation intramoléculaire énantiosélective d'un acide carboxylique sur un phénol déaromatisé tiré de (Dohi, Maruyama, *et al.*, 2008).

En utilisant un IHV chiral, il est possible de transmettre cette chiralité avec un excès énantiomérique allant jusqu'à 70% dans le tétrachlorométhane alors qu'en utilisant le 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP), le contrôle chiral est complètement perdu avec un rendement de 87%. Il apparait alors que la polarité du solvant joue un rôle crucial dans le mécanisme réactionnel. La perte de chiralité serait due à une ou des voies réactionnelles produisant un phénol cationique libre. Deux voies mécanistiques sont proposées dans

la littérature pour expliquer la formation du phénoxénium: la voie dissociative, qui comporte une voie homolytique et une voie hétérolytique, et la voie par transferts séquentiels d'électrons (SET).

Le mécanisme associatif débute par un échange de ligand entre le phénol et un groupement R_2O , où R_2O est un carboxylate dans le cas du PIDA et PIFA, mais le mécanisme s'applique à différent groupement R_2 . Des études computationnelles (Ganji et Ariafard, 2019) démontrent que l'échange de ligand se produit à la suite d'une pseudo-rotation du carboxylate en position apicale. Comme définie dans la section sur la réactivité des λ^3 -iodanes, l'approche du nouveau ligand phénolique fragilise le lien I-OR₂ et conduit à une déprotonation du phénol, formation du nouveau complexe phénol-iode et l'expulsion d'un acide carboxylique.

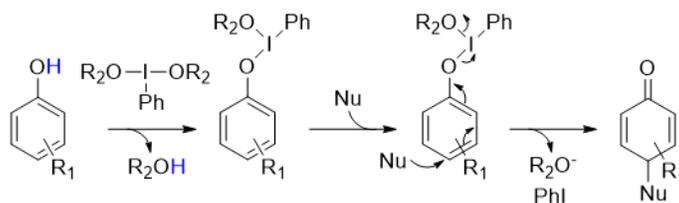


Figure 1.9. Mécanisme de déaromatation de phénol par voie associative. Dans ce mécanisme, aucun phénoxénium n'est formé et la réactivité est attribué à un complexe phénol-iode électrophile.

Dans cette voie, l'attaque nucléophile se fait directement sur le complexe phénol-iode, soit en position ortho- ou para-, et aucun phénoxénium n'est nécessaire pour expliquer la réactivité observée par Ganji et Ariafard. Ils démontrent que la voie associative, où l'attaque nucléophile se produit directement sur le complexe phénol-iode sans formation de phénoxénium, est très favorable ($\Delta G = -35.6$ kcal/mol) dans l'acétonitrile alors que la voie dissociative, où une scission hétérolytique du lien phénol-iode produit directement le cation phénoxénium, est légèrement défavorable ($\Delta G = 9.1$ kcal/mol). Lorsque des nucléophiles protiques sont utilisés, Ganji et Ariafard proposent une attaque nucléophile par un mécanisme concerté entre le groupement carboxylate et le nucléophile par un pont hydrogène directement sur le phénolate déaromatisé qui est un meilleur réducteur que le phénolate lui-même. Ceci explique le contrôle chiral obtenu par Kita, mais ce mécanisme ne dépeint pas une image complète du mécanisme en jeu. En effet, la perte du contrôle chiral dans les solvants polaires comme le HFIP ne peut pas être expliquée par une voie associative, mais s'explique par une voie mécanistique qui rentre en compétition avec la voie associative.

La voie dissociative débute comme la voie associative avec un échange de ligand entre le phénol et le groupement carboxylate représenté ici par R_2O . En l'absence d'un nucléophile assez fort pour additionner sur le phénol, le complexe phénol-iode peut se décomposer de deux manières différentes; homolytique ou hétérolytique en formant un radical phénoxy et un phénoxénium respectivement.

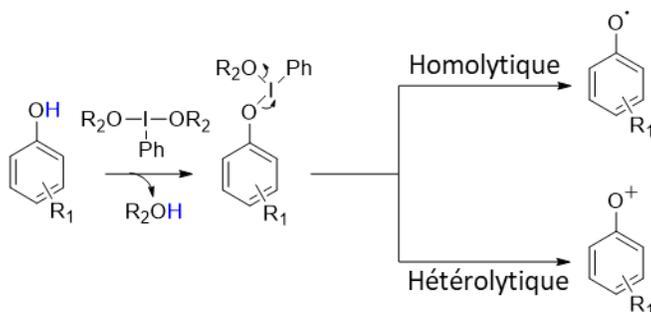


Figure 1.10. Mécanisme de déaromatisation de phénol par voie dissociative. Cette voie peut fournir deux produits différents; le radical phénoxy par scission homolytique et le phénoxénium par scission hétérolytique.

Ces deux voies sont en compétition et le ratio radical/cation est déterminé par la différence de barrière d'énergie entre les deux voies comme démontré par les résultats de notre groupe de recherche effectué par Antoine Juneau (Juneau *et al.*, 2022). En utilisant la réaction entre le 2,4,6-triméthoxyphénol (TMP-OH) et le PIDA comme modèle, cette étude démontre, par des calculs computationnels, que la différence entre la barrière d'énergie hétérolytique et homolytique est de moins de 3 kcal/mol. Cette différence d'énergie est liée directement au couple phénol/oxydant comme démontré par Juneau et Frenette où le TMP-OH produit un mélange de radicaux et de cations alors que le 2,2,5,7,8-pentaméthyl-6-chromanol (PMHC-OH) produit majoritairement le radical lorsqu'ils réagissent avec le PIDA. Il est donc important de considérer la formation du radical dans la discussion sur la déaromatisation des phénols bien qu'il joue qu'un rôle de sous-produit.

La voie de transfert d'électron unique (SET) est un mécanisme moins proposé dans la littérature, mais des recherches démontrent que les λ^3 -iodanes peuvent être de bon accepteur d'électron (Dohi, Ito, *et al.*, 2008; Genovino *et al.*, 2018). Dans ce cas, par un souci d'être complet, cette voie fut prise en considération dans notre recherche. Contrairement aux précédents mécanismes, aucun complexe phénol-iode n'est proposé mais plutôt un transfert d'électron unique de type couche-externe (*outer-shell*) représenté par une flèche rouge dans la figure 1.11. Le radical anion des λ^3 -iodanes est instable et se décompose rapidement en radical iodanyl et un groupement R_2O^- . Le groupement R_2O^- déprotone rapidement le

phénol pour former le radical phénoxy. Comparativement à la voie dissociative homolytique, le phénoxy est un intermédiaire important conduisant directement au phénoxénium à la suite d'un second transfert d'électron entre le phénoxy et l'iodanyl. Ce second transfert d'électron force l'expulsion du deuxième ligand R_2O^- et forme l'iodobenzène produisant ainsi la force motrice de la réaction.

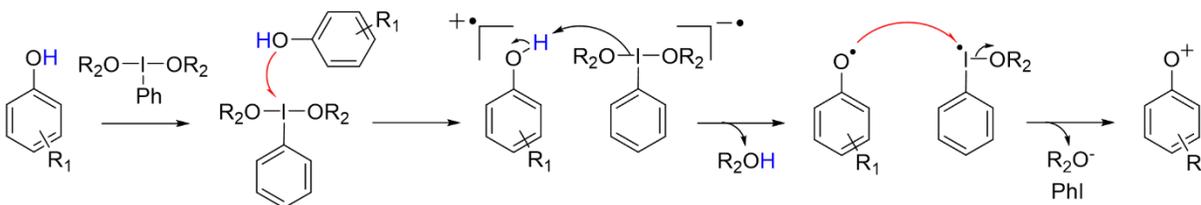


Figure 1.11. Mécanisme de génération du phénoxénium par voie de deux transferts d'électron séquentiels de type couche externe.

Dohi et Kita démontrent dans leur recherche le potentiel du PIFA de pouvoir agir comme agent oxydant par un mécanisme de transfert d'électron unique. Leurs travaux démontrent le couplage d'aryle non activé comme le naphthalène et d'autre aryle comme le pentaméthylbenzène et le triméthylbenzène. Ils proposent un radical cation stabilisé par le cycle aromatique comme intermédiaire clé de cette réaction. Peu d'homocouplage est observé en utilisant le PIFA et semble sélectif aux arènes riches en électrons. Le radical cation du 1,4-diméthoxybenzène en présence de PIFA fut observé par Kita et collaborateur.e.s. (Kita *et al.*, 1994).

1.4 Détection du phénoxénium

Bien que le phénoxénium soit un intermédiaire souvent proposé dans la littérature, son existence est encore débattue, faisant de lui un cryptide moléculaire. Le terme cryptide moléculaire est employé ici pour définir des molécules qui sont souvent postulées dans la littérature, mais que les preuves de leurs observations sont soit manquantes ou incomplètes. Cette définition est analogue à celle des cryptides qui sont des créatures évasives comme le Bigfoot, le Père Noël ou le monstre du Loch Ness. Le phénoxénium est un électrophile puissant donc son temps de vie est relativement court et son observation est difficile. Ceci n'a pas détourné plusieurs groupes de recherche, comme Novak, Winter et Frenette de se lancer à la recherche de ce cryptide moléculaire. Plusieurs techniques expérimentales ont été utilisées pour obtenir de l'information sur le cation phénoxénium comme la photolyse éclair, l'étude computationnelle, la spectroscopie UV-vis, Raman et autres.

La détection du phénoxénium débute avec Wang et collaborateur.e.s du groupe de Novak (Wang *et al.*, 2008) où le cation du 4-aryl-2,5-cyclohexadienone fut détecté en solution aqueuse par photolyse éclair du 4-acetoxy-4-aryl-2,5-cyclohexadienone. Des intermédiaires furent observés par UV-vis 20 nanosecondes après l'impulsion laser. Deux maximum sont observés à 360 nm et 460 nm. À la suite d'essai d'atténuations avec le N_3^- et le O_2 , connus pour réagir avec des cations et des radicaux respectivement, le signal à 460 nm est attribué, par les auteur.e.s, au cation phénoxénium et le spectre de résonance Raman résolue en temps (TR^3 , Time-Resolved Resonance Raman) concorde bien avec le spectre théorique prédit par la chimie computationnelle.

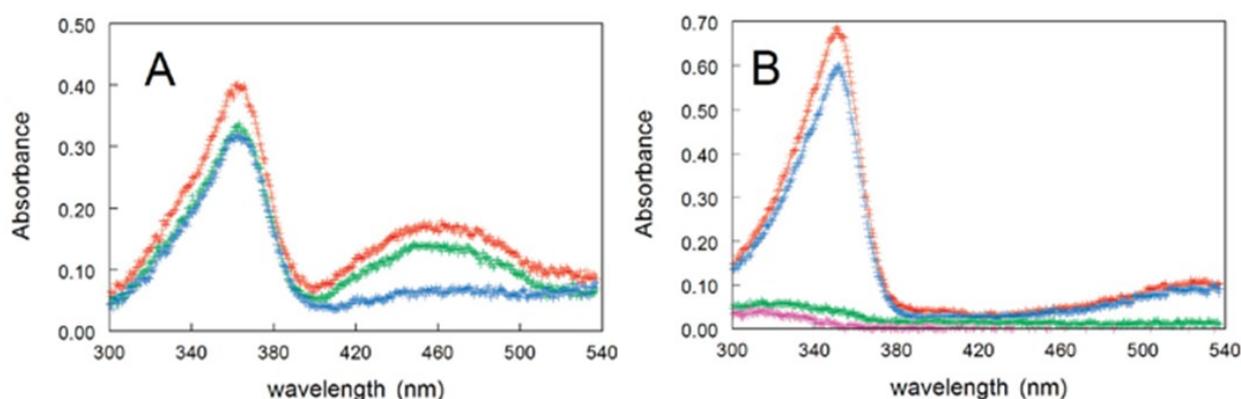


Figure 1.12. Spectre UV-vis nanosecondes après la photolyse éclair du 4-Acetoxy-4-aryl-2,5-cyclohexadienone pour former le cation 4-aryl-2,5-cyclohexadienone a) dans l'eau et b) dans l'acétonitrile. Tiré de (Wang *et al.*, 2008).

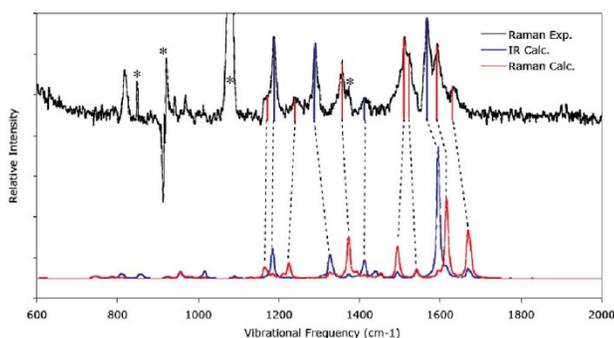
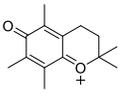


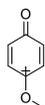
Figure 1.13. Haut : Spectre Raman du 4-aryl-2,5-cyclohexadienone. Bas : Spectre Raman (rouge) et infrarouge (bleu) prédit par chimie computationnelle. Tiré de (Wang *et al.*, 2008).

Il est important de noter qu'aucun phénoxénium n'est observé dans l'acétonitrile selon les auteur.e.s. De plus, ils décrivent la géométrie du cation comme ayant un fort caractère cyclohexadiényle par l'observation d'un lien C-O de 1.222 Å, typique d'un lien cétone. En effet, comme décrit plutôt, Wang et collaborateur.e.s observent que la forme de résonance où la charge positive se trouve sur le carbone en para- est la forme la plus stable.

Lili Du et ses collaborateur.e.s du groupe d'Arthur Winter démontrent la possibilité de former des phénols cationiques dans l'acétonitrile au contraire des résultats du groupe de Novak (Du *et al.*, 2017). En effet, en utilisant le 4-méthoxyphénoxyypyridinium tétrafluoroborate comme photoprécurseur, les auteur.e.s démontrent la présence d'un phénoxénium par photolyse éclair. Ils observent que le phénoxénium formé est dans un état singulet où les deux électrons de spin opposé sont situés dans des orbitales différentes. Cette caractéristique diradicalaire fait du cation un excellent électrophile et semble être un meilleur électrophile que sa forme non radicalaire à la grande surprise de Du et ses collaborateur.e.s. En effet, les auteur.e.s observent l'attaque d'un nucléophile faible, l'acétonitrile, pour former l'intermédiaire de Ritter, mais n'observent aucun comportement typique de radicaux. Quelques autres phénoxéniums ont été observés par différentes méthodes. Le phénoxénium du PMHC-OH et d'autres analogues de la vitamine E furent observés par infrarouge lors de l'oxydation par le NO^+ (Lee *et al.*, 2005) et celui du 4-méthoxyphénol fut produit par électrochimie puis détecté par Raman (Marui *et al.*, 2007).

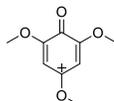
Tableau 1.1. Tableaux montrant les différents phénoxéniums reportés dans la littérature, leur méthode de génération et les méthodes de détection et caractérisation employés.

Phénoxénium	Méthode de génération	Méthode de détection et de caractérisation
	Photolyse éclair (Wang <i>et al.</i> , 2008)	<ul style="list-style-type: none"> • UV-vis • Résonance Raman résolue en temps • Étude cinétique • DFT • Étude d'atténuation
	Photolyse éclair (Du <i>et al.</i> , 2017)	<ul style="list-style-type: none"> • Fempto-seconde absorbance transiente • DFT • Résonance Raman résolue en temps • Étude d'atténuation
	Oxydation par un excès de NO^+ (Lee <i>et al.</i> , 2005) Oxydation par PIDA (Juneau <i>et al.</i> , 2022)	<ul style="list-style-type: none"> • Voltampérométrie cyclique • Infrarouge • DFT • RMN-^1H • RMN-^{13}C • Raman



Oxydation par électrochimie
(Marui *et al.*, 2007)

- Raman



Oxydation par PIDA
Oxydation par excès de NO⁺
(Juneau *et al.*, 2022)

- UV-vis
 - DFT
 - Raman
-

Cependant, le phénoxénium n'a jamais été observé lors d'oxydation de phénol par l'iode hypervalent jusqu'à récemment grâce aux travaux de Juneau et Frenette (Juneau *et al.*, 2022). Notre groupe de recherche sont les premier à observer la formation d'un phénoxénium libre en solution lors de l'oxydation par iode hypervalent. En utilisant le TMP-OH comme le phénol modèle et le PIDA comme oxydant, les auteur.e.s démontrent la présence du 2,4,6-triméthoxyphénoxénium (TMP-O⁺) dans le HFIP. Les résultats d'absorption UV-vis démontrent la présence de deux signaux à 400 et 510 nm lors de l'oxydation par PIDA. Leurs vitesses de dégradation et leurs réactivités vis-à-vis de l'eau démontrent leurs natures réactives. D'autres techniques d'oxydation comme l'électrochimie ou le nitrosonium permettent d'observer les mêmes signaux, démontrant qu'ils ne sont pas des intermédiaires spécifiques à l'iode hypervalent. Le signal à 510 nm a été sélectivement observé par résonance Raman et par comparaison avec un spectre prédit par calcul computationnel, il est possible d'identifier le phénoxénium du TMP-OH. Pour ce qui est du signal à 400 nm, il serait possible qu'il soit causé par le radical phénoxy, mais des tests de résonance paramagnétique électronique démontrent qu'il s'agit d'un radical formé par l'attaque du TMP-OH sur le TMP-O⁺.

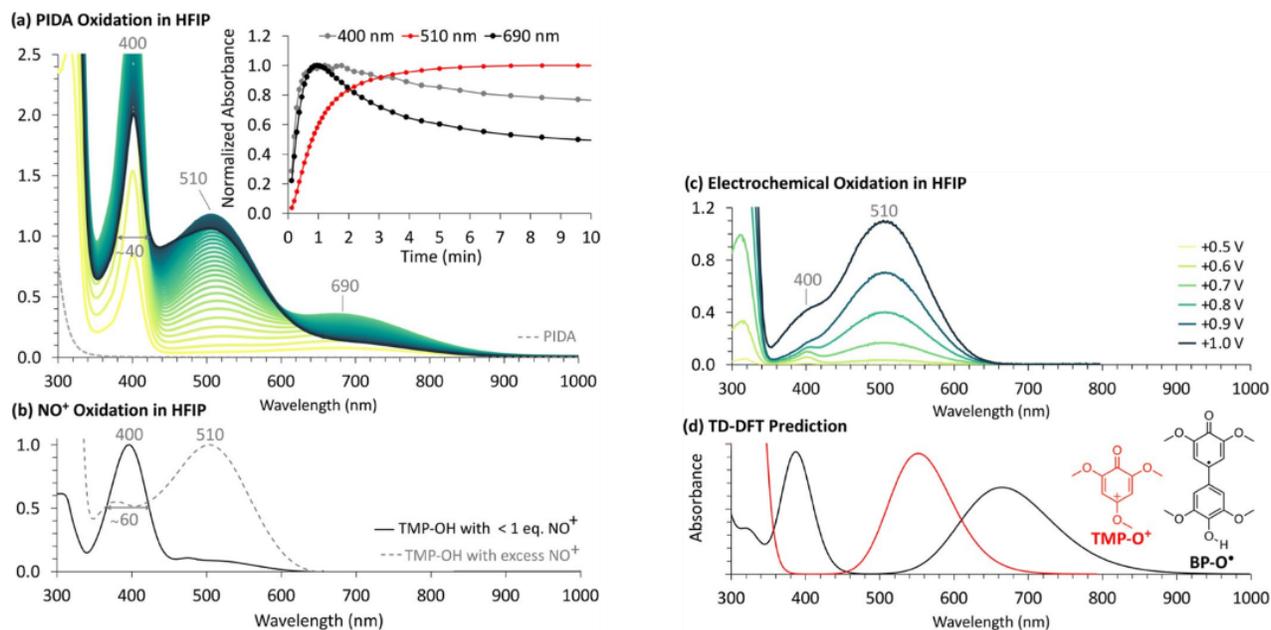


Figure 1.14. a) Spectres UV-vis du milieu réactionnelle entre TMP-OH et PIDA dans le HFIP. b) Spectres UV-vis du milieu réactionnelle entre le TMP-OH et le nitrosonium. c) Spectres UV-vis de l'oxydation du TMP-OH par une électrode d'or à différents potentiel. d) Prédiction par chimie computationnelle du spectre UV-vis du phénoxénium et du dimère produit par l'attaque d'un excès de TMP-OH sur le TMP-O⁺. Tiré de (Juneau *et al.*, 2022).

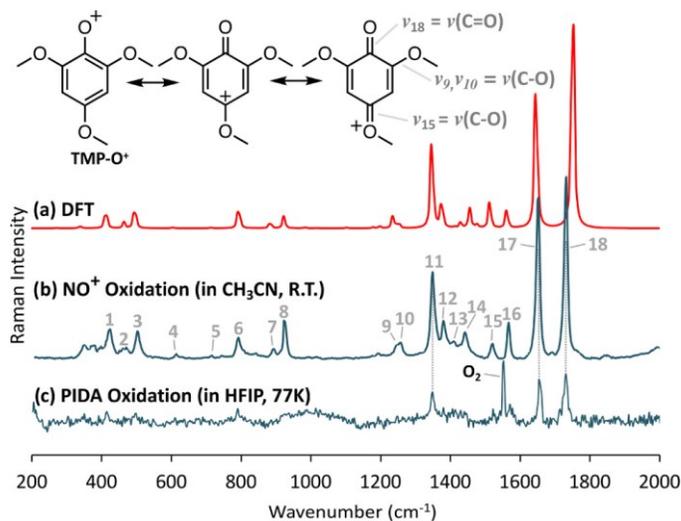


Figure 1.15. a) Spectre de résonance Raman prédit par chimie computationnelle pour le TMP-O⁺. b) Spectre de résonance Raman *in-situ* du TMP-O⁺ à la suite de l'oxydation du TMP-OH par le nitrosonium dans l'acétonitrile à température ambiante. c) Spectre de résonance Raman *in-situ* du TMP-O⁺ à la suite de l'oxydation du TMP-OH par le PIDA dans le HFIP à 77 K. Tiré de (Juneau *et al.*, 2022).

Pour mieux comprendre le mécanisme d'oxydation de phénol par l'iode hypervalent, le profil énergétique des trois voies produisant le phénoxénium ont été calculé. Juneau et Frenette démontrent que la voie dissociative semble être la voie la plus thermodynamiquement favorable. L'échange de ligand est thermoneutre passant pas une barrière énergétique d'environ 15 kcal/mol. Le complexe phénol-iode peut se dissocier de manière homolytique ou hétérolytique, formant le radical phénoxy et le phénoxénium respectivement. Ces deux voies semblent être équivalentes en termes de barrière d'énergie. De plus, les auteur.e.s observent les orbitales et concluent que lors de la dissociation homolytique, les électrons sont séparés entre le phénoxy et l'iodanyl. Pour ce qui est de la voie par transfert d'électrons, les auteur.e.s observent que le premier transfert d'électron est thermodynamiquement défavorable, cependant, le deuxième transfert d'électron est particulièrement favorable. Le radical iodanyl est un meilleur oxydant que son parent et peut oxyder le phénol de départ.

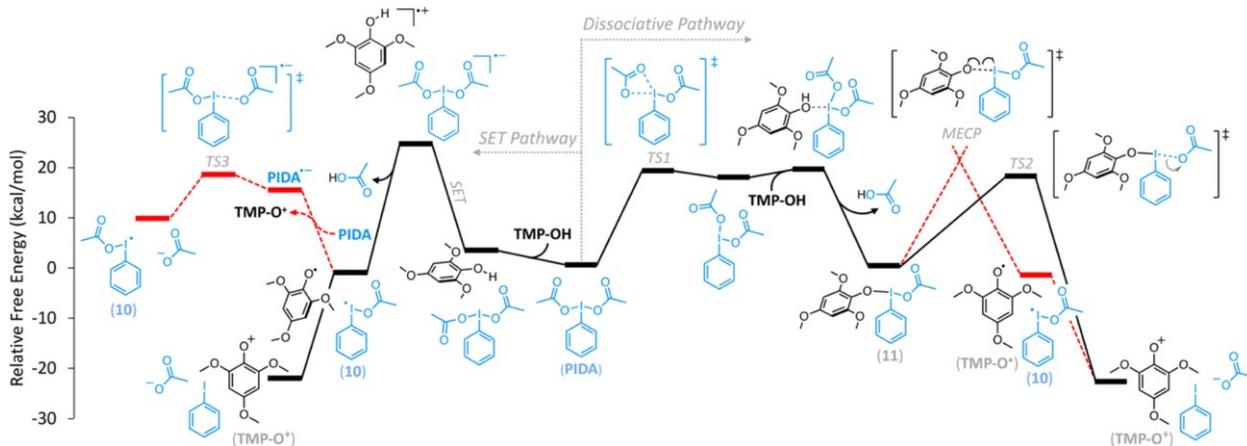


Figure 1.16. Profil d'énergie libre de la réaction du TMP-OH et le PIDA. Droite : profil d'énergie de la formation du phénoxénium par voie dissociative. Gauche : profil d'énergie de la formation du phénoxénium par voie de transfert de deux électrons séquentiels. Tiré de (Juneau *et al.*, 2022).

CHAPITRE 2

THÉORIE DES MÉTHODES EXPÉRIMENTALES

2.1 Spectroscopie vibrationnelle

2.1.1 Théorie de base

La spectroscopie vibrationnelle est une technique incontournable pour identifier clairement des intermédiaires de réactions. Les modes de vibrations, spécifiquement situés entre 200 et 1600 cm^{-1} , sont uniques à chaque molécule et constituent ce qu'on appelle l'empreinte digitale. Cette empreinte est très sensible au changement physico-chimique d'une molécule comme un changement d'isotope, degré d'oxydation, structure électronique et même un changement de conformation ou un changement dans la sphère de solvation. (Sathyanarayana, 2015) Il est donc pertinent d'obtenir un spectre vibrationnel, IR ou Raman, d'un intermédiaire pour obtenir une multitude d'informations sur sa structure.

Pour illustrer la théorie fondamentale derrière une vibration moléculaire, considérons tout d'abord une molécule diatomique de masse m_1 et m_2 . Une liaison entre deux atomes peut s'allonger et se contracter, il est donc possible de modéliser ce mouvement des atomes en appliquant la loi de Hooke, tiré de la mécanique classique.

$$\vec{F} = -kx \text{ (Éq. 1)}$$

Où \vec{F} est la force nécessaire pour déformer la liaison chimique d'une distance x par rapport à un point d'équilibre et k correspond à la force de la liaison entre deux atomes. L'énergie potentielle (V) d'un tel système prend la forme d'une parabole symétrique selon l'équation 2.

$$V = \frac{1}{2}kx^2 \text{ (Éq. 2)}$$

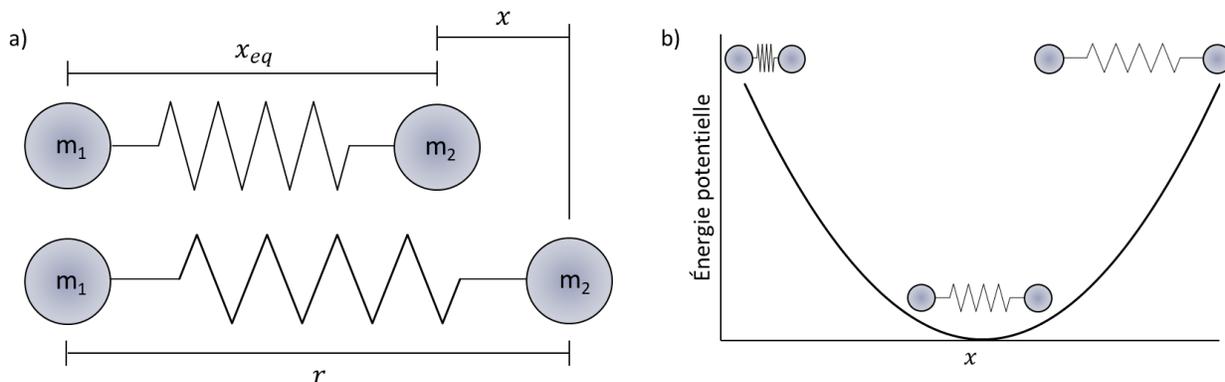


Figure 2.1. a) Schéma d'une liaison chimique selon le modèle masse ressort. La liaison est déformée d'une distance x par rapport à son point d'équilibre x_{eq} . b) Graphique de l'énergie potentielle (V) de la liaison chimique en fonction du déplacement x . Le minimum énergétique correspond au point d'équilibre x_{eq} . Modifiée de (Juneau, 2023)

Considérant qu'une molécule est un système quantique, les liaisons ne peuvent vibrer qu'à certaines fréquences bien définies par l'équation de Schrödinger ($H\Psi = E\Psi$), il est donc possible d'utiliser cette équation pour quantifier l'énergie E_n de chaque niveau vibrationnel à partir de l'énergie potentielle pour donner l'équation 4.

$$E_n = h\nu \left(n + \frac{1}{2} \right) = h \left(\frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}} \right) \left(n + \frac{1}{2} \right) \text{ (Éq. 3)}$$

Où n est le niveau vibrationnel, h est la constante de Planck, ν la fréquence vibrationnel, k la constante de force et μ est la masse réduite ($\mu = m_1 m_2 / m_1 + m_2$). Cette analyse des niveaux vibrationnel est le modèle de l'oscillateur harmonique et est encore utilisée à ce jour pour déterminer les fréquences vibrationnelles théoriques d'un composé. Ce modèle met en lumière que chaque niveau énergétique vibrationnel est équidistant l'un à l'autre et qu'ils sont séparés par une valeur égale à $h\nu$. Il est aussi important de constater que le niveau vibrationnel ν_0 possède une énergie non nulle, c'est-à-dire, même à de très basse température, les molécules ont tout de même une énergie vibrationnelle. (Sathyanarayana, 2015)

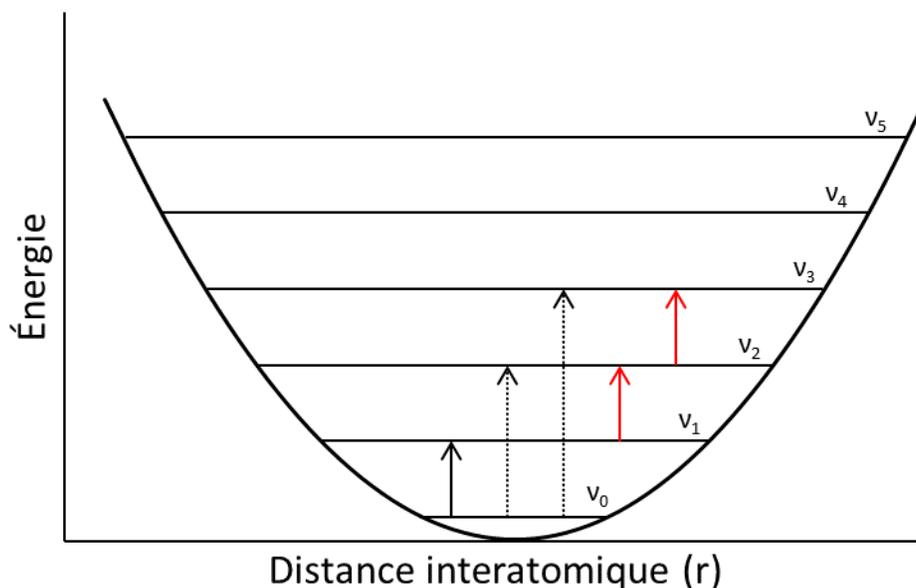


Figure 2.2. Niveaux vibrationnels selon le modèle de l'oscillateur harmonique. La flèche pleine noir correspond à la transition vibrationnelle la plus probable à température ambiante. Les flèches noir pointillé correspondent à des transitions interdites. Les flèches rouges pleines correspondent aux transitions vibrationnelles chaudes qui deviennent plus probables à températures élevées. Modifiée de (Juneau, 2023)

C'est l'étude de ces niveaux vibrationnelles et la relation entre l'énergie E et la fréquence de vibration ν qui est au cœur de la spectroscopie vibrationnelle. En reliant l'énergie d'une vibration et sa fréquence, il est possible d'obtenir une multitude d'informations sur une liaison chimique et ainsi obtenir de l'information structurelle indispensable à l'étude des mécanismes réactionnels.

2.1.2 Spectroscopie Raman

Lorsque les photons interagissent avec le nuage électronique entourant les molécules, ils peuvent être dispersés de deux façons : élastique ou inélastique. Lors de la dispersion élastique de la lumière, aucun gain ou perte d'énergie n'est observé, on parle alors de la dispersion de Rayleigh. Cependant, il est possible que le photon soit dispersé de manière inélastique, avec un gain ou une perte d'énergie, on parle alors de la dispersion Raman ou l'effet Raman. (Ferraro *et al.*, 2003) Ce phénomène fut découvert en 1928 par le physicien indien Sir. Chandrashekar Venkat Raman, en concentrant les rayons du soleil sur un échantillon liquide (Raman et Krishnan, 1928). Il publie ensuite un second article où il utilise le benzène comme échantillon et irradie l'échantillon avec une lampe au mercure et observe ensuite de nouvelles bandes d'émission (Raman, 1928).

Lorsqu'un échantillon est irradié par une source de photon visible, un laser, typiquement, la molécule peut être excitée depuis son état fondamental $S_0(v_0)$ vers un état virtuel entre S_0 et S_1 . Cet état virtuel, comme son nom l'indique, n'existe pas et correspond à une interaction quantique entre le champ électrique du photon et le nuage électronique. Lors de la relaxation, la molécule retourne à son état fondamental $S_0(v_0)$ et c'est ce que nous définissons comme la dispersion de Rayleigh. Cependant, très rarement, environ 1 fois sur 10 millions, la molécule relaxe vers un état vibrationnel excité $S_0(v_1)$ et c'est ce que nous définissons comme la dispersion de Raman.

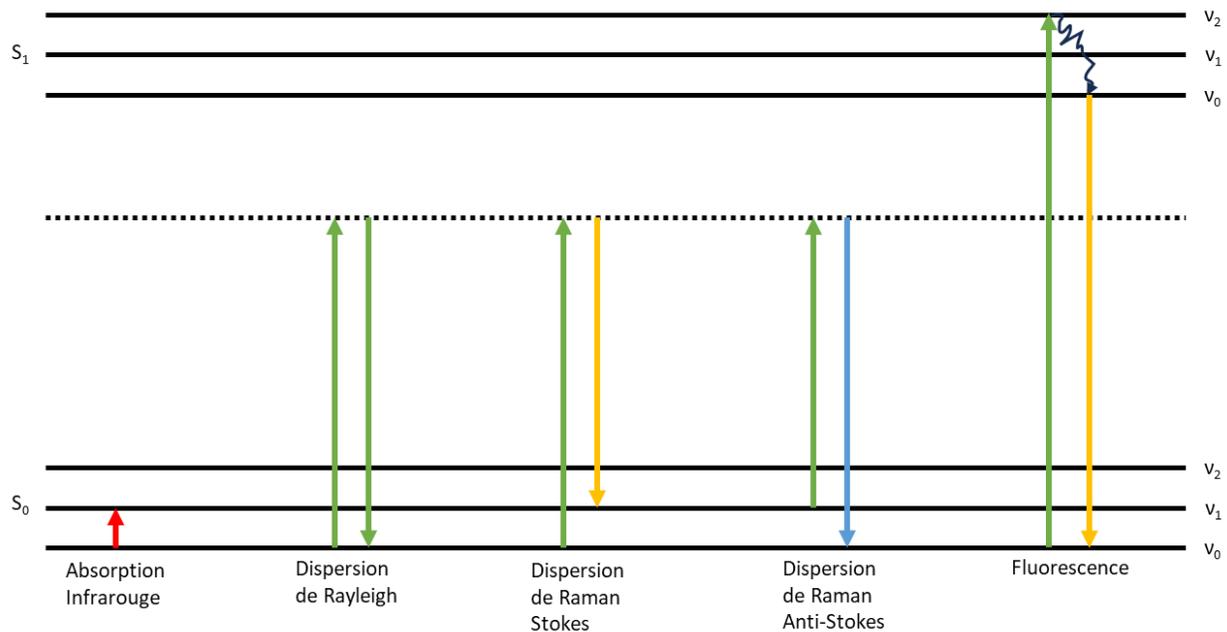


Figure 2.3. Diagramme de Jablonski décrivant différents phénomènes physiques possible lors de l'interaction de la lumière avec la matière.

La dispersion Raman permet d'obtenir de l'information vibrationnelle, similaire à la spectroscopie infrarouge où l'information vibrationnelle est obtenue à partir d'une absorption directe d'un photon infrarouge. (Sathyanarayana, 2015) Ces deux spectroscopies sont souvent comparées l'une à l'autre, mais elles opèrent selon des règles de sélection complètement différentes. Pour qu'il y ait une interaction entre la lumière et la matière, il faut qu'une propriété intrinsèque de la molécule oscille lors de la vibration moléculaire à la même fréquence que le photon incident. Dans le cas de l'infrarouge, il s'agit du moment dipolaire alors que pour la Raman, il s'agit de la polarisabilité. Par polarisabilité, il est question ici de la capacité de la matière à voir sa densité électronique se déplacer et modifier son moment dipolaire sous

l'effet d'un champ électrique externe. Dans le cas de la spectroscopie Raman, le champ électrique externe correspond au champ électrique des photons. (Ferraro *et al.*, 2003)

Ce ne sont donc pas toutes les modes vibrationnels qui sont actifs en Raman. Considérons la molécule de CO₂, pour une molécule linéaire il existe 3N-5 mode vibrationnels où N est le nombre d'atome de la molécule; l'étirement symétrique (aussi appelé élongation), l'étirement asymétrique et la déformation. Lors de l'étirement symétrique, aucun changement dans le moment dipolaire n'est observé dans la molécule de CO₂, cependant il est possible d'observer un changement de la polarisabilité. Ce mode vibrationnel est donc inactif en infrarouge, mais actif en Raman. L'étirement symétrique du CO₂ oscille à une fréquence de 1340 cm⁻¹ et si la capacité de la molécule de déplacer son nuage électronique oscille à la même fréquence que la liaison et si cette fréquence est identique à celle d'un photon incident, un signal sera observé sur le spectre Raman à 1340 cm⁻¹.

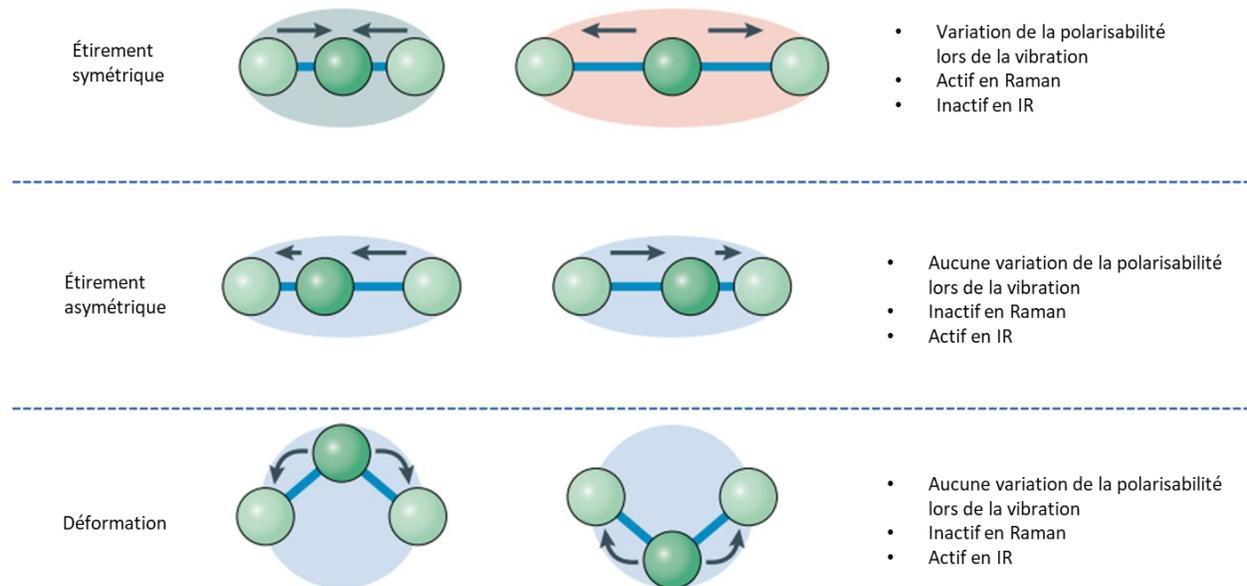


Figure 2.4. Modes vibrationnels de la molécule de CO₂. La polarisabilité est représenté par l'aire colorée Tiré et traduit de (Mosca *et al.*, 2021).

L'effet Raman est un phénomène formellement interdit, car l'énergie du photon apporte la molécule vers un niveau électronique virtuel; il est donc un effet peu favorable en condition normale. (Ferraro *et al.*, 2003) Cependant, il est possible d'augmenter la probabilité d'observer l'effet Raman en utilisant des photons plus énergétiques. En effet, la probabilité d'effectuer une dispersion des photons, que ce soit Rayleigh ou Raman est inversement proportionnel à λ^4 , où λ est la longueur d'onde du photon incident.

Cependant, si la longueur d'onde du photon est suffisamment élevée pour effectuer une excitation vers le niveau S_1 ou supérieure, le phénomène de fluorescence peut jouer un rôle préjudiciable à l'analyse Raman. La fluorescence est un phénomène où une molécule émet un photon pour effectuer une relaxation d'un état excité S_1 vers S_0 , cependant, étant permise par les règles de sélection, la fluorescence est un phénomène beaucoup plus probable que l'effet Raman, saturant ainsi le signal. De plus, les pics d'émission de fluorescence ont tendance à être plus larges que les pics Raman et peuvent cacher de l'information importante. Il est donc important d'être averti des molécules observées en Raman pour éviter les molécules hautement fluorescentes.

Lors de l'analyse d'intermédiaire de réaction, un problème souvent rencontré est que les intermédiaires étudiés sont en très faible concentration et sont trop instables pour être isolés. Cependant, il est possible d'accentuer de manière distinctive le signal Raman d'un composé coloré en utilisant la résonance Raman (RR). Dans des conditions optimales, cette augmentation du signal permet même d'obtenir sélectivement de l'information sur des molécules avec des concentrations allant jusqu'à 10^{-6} M (Oishi, 2004), bien dans la plage de concentration d'un intermédiaire de réaction. La RR consiste à exciter une molécule proche ou légèrement supérieure d'un niveau électronique ce qui permet d'utiliser la déformation géométrique reliée à cette excitation à notre avantage pour accentuer certains modes vibrationnels. Lors d'une excitation électronique, les liaisons sont déformées pour accommoder la nouvelle structure électronique de l'état excité. Ces déformations géométriques augmentent l'intensité du signal Raman pour les modes vibrationnels reliés à ces déformations.

2.1.3 Étude d'intermédiaire par Raman

La spectroscopie Raman est une technique qui demande souvent un long temps d'acquisition, il est donc important de prendre des précautions lors des analyses d'intermédiaires de réactions qui ont des temps de vie très courts. Les intermédiaires de réactions sont, par leurs définitions, des molécules peu concentrées qui peuvent réagir avec plusieurs composés de tous les jours comme l'eau ou l'oxygène, il est donc important de limiter l'exposition de ces analytes à toute contamination qui pourrait les dégrader inutilement. Il est possible d'analyser les intermédiaires de réactions ayant des temps de vie courts en utilisant une cuvette de quartz scellée et dégazée au N_2 pour retirer l'oxygène. Ceci permet d'augmenter le temps de vie des intermédiaires et obtenir des spectres Raman de meilleure qualité. La cuvette est placée sur un support pour permettre la calibration du faisceau du laser directement sur l'échantillon en solution.



Figure 2.5. Montage utilisé pour l'obtention d'un spectre de résonance Raman *in situ* en solution.

2.2 Théorie de la fonctionnelle de la densité

2.2.1 Concept général

La valeur de l'énergie d'un système, d'une particule ou d'une molécule est une valeur importante et permet d'obtenir beaucoup d'informations. La constante de vitesse ou d'équilibre d'une réaction, son profil d'énergie potentielle et plusieurs propriétés intrinsèques d'une molécule comme son spectre Raman ou d'absorption sont tous dépendante ou dérivée de l'énergie du système. Il est donc pertinent de pouvoir calculer l'énergie d'une molécule par modélisation quantique, car cette énergie permet de prédire plusieurs propriétés qui peuvent être comparées à des valeurs expérimentales. Pour dériver l'énergie d'une molécule, il faut connaître la fonction d'onde de chaque électron la constituant.

Chaque électron est défini par trois coordonnées spatiales x , y , z et pour décrire l'énergie d'un système, il faut donc résoudre une équation complexe (l'équation de Schrödinger, $H\Psi = E\Psi$) à $3N$ variables, où N est le nombre d'électrons. Déterminer l'énergie d'une molécule organique simple comme le méthane serait un problème à 30 variables et aucun ordinateur n'est assez puissant pour résoudre analytiquement un problème aussi volumineux en un temps appréciable. Il est donc impératif d'employer des approximations et des méthodes computationnelles qui peuvent simplifier le problème en réduisant drastiquement le nombre de variables.

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT, *Density Functional Theory*) est une approche computationnelle qui simplifie les problèmes quantiques en supposant l'énergie d'un système comme étant proportionnelle à la fonctionnelle de la densité électronique. Une fonctionnelle est une équation mathématique qui demande une fonction comme entrée et donne une autre fonction comme sortie. Les dérivées et les intégrales sont des exemples de fonctionnelle. Cette approche se base sur un des deux théorèmes de Hohenberg-Kohn qui stipule que les propriétés de l'état fondamentales d'une molécule

comme son énergie, sa charge, ses modes vibrationnels, donc son spectre Raman, dépend uniquement de sa densité électronique qui elle peut être représentée par une équation à seulement trois variables spatiales x , y , z . Cette approche simplifie considérablement les problèmes quantiques en réduisant le nombre de variables à considérer par l'ordinateur lors des calculs.

2.2.2 Profil relatif d'énergie libre

Pour qu'une réaction chimique soit spontanée, la somme de l'énergie libre (G) des produits doit être inférieure à celui des réactifs ($\Delta G_{\text{Rx}} < 0$). Lorsque ΔG est positif, cela signifie que les conditions favorisent thermodynamiquement les réactifs, alors que lorsque ΔG est négatif, le système favorise les produits. (Atkins et De Paula, 2006) Il est donc possible d'exprimer ΔG en fonction des coordonnées réactionnelles et ainsi obtenir rapidement un aperçu de la faisabilité d'une réaction chimique.

Cependant, pour une réaction chimique à plusieurs étapes, il est impossible expérimentalement de séparer chaque réaction élémentaire pour déterminer son énergie libre, seulement l'énergie libre de Gibbs pour la réaction globale peut être déterminée par les méthodes expérimentales comme la calorimétrie. Heureusement, les méthodes computationnelles comme la DFT sont excellentes pour déterminer l'énergie de système moléculaire et il est donc possible de déconvoluer une réaction chimique à plusieurs étapes en plusieurs réactions élémentaires et déterminer la différence d'énergie entre chaque étape. C'est ce que nous appelons le profil relatif d'énergie libre ou $\Delta\Delta G$.

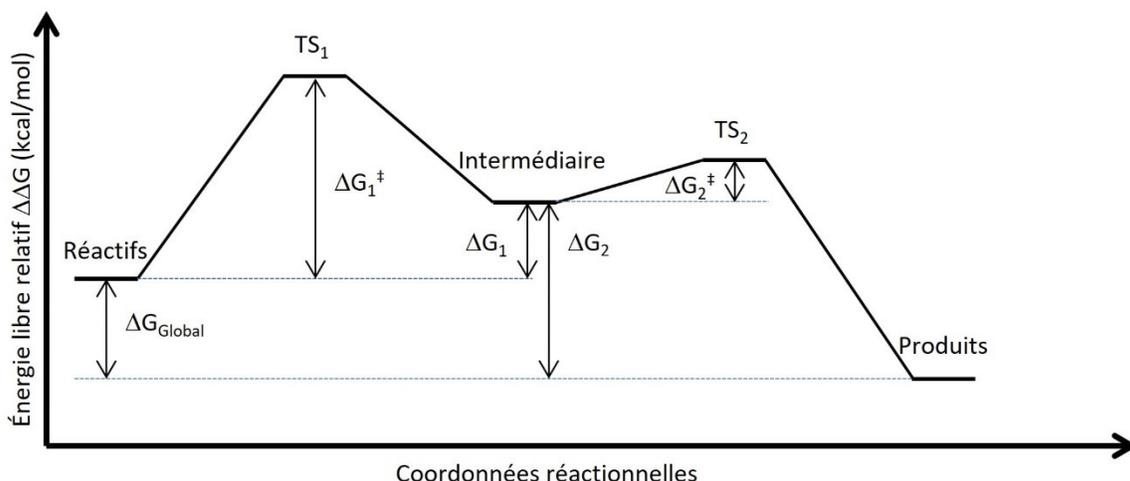


Figure 2.6. Exemple de profil d'énergie libre relatif d'une réaction fictive. ΔG_{Global} est l'énergie libre globale de la réaction, ΔG_1^\ddagger et ΔG_2^\ddagger sont l'énergie libre d'activation de la première et la deuxième étape, ΔG_1 et ΔG_2 sont l'énergie libre de la première et deuxième étape, TS_1 et TS_2 sont les états de transition de la première et deuxième étape.

Cette approche permet de rationaliser chaque étape d'un mécanisme proposé individuellement et vérifier si l'étape élémentaire est favorable ou défavorable. Il est possible de comparer ensuite différents profils énergétiques pour déterminer la voie réactionnelle la plus favorable thermodynamiquement. Lorsque de bons outils computationnels sont utilisés, comme $r^2\text{SCAN-3C}$ (Gasevic *et al.*, 2022) ou B3LYP (Hertwig et Koch, 1997), il est possible de prédire avec confiance la géométrie et l'énergie d'intermédiaires de réaction et même de certains états de transition.

2.2.3 Prédiction d'énergie d'activation

Une grande majorité des transformations chimiques passent par un maximum énergétique avant de descendre en énergie vers la formation des produits. Ce maximum énergétique est la barrière d'activation ou énergie d'activation. Elle correspond à l'énergie nécessaire pour placer les réactifs dans une configuration géométrique propice à la transformation chimique. Cette configuration géométrique est appelée état de transition et fait partie de la théorie de Eyring ou théorie de l'état de transition. Elle est particulièrement utilisée pour comprendre la cinétique des réactions chimiques.

Comparativement aux intermédiaires de réaction, qui sont des molécules discrètes malgré leurs réactivités, un état de transition ne vit que le temps d'une vibration moléculaire et ne peut donc pas être observé par

des techniques spectroscopiques. Cependant, il est possible de déterminer et d'avoir un aperçu visuel de l'état de transition d'une réaction chimique en utilisant des outils computationnels appropriés. La spécificité des états de transition est qu'ils correspondent à des maximums énergétiques sur la courbe d'énergie potentielle et d'un point vue mathématique, il suffit de suivre la courbe d'énergie potentielle pour trouver un maximum correspondant à l'état de transition. Ceci est une simplification et, dans la réalité, il faut souvent produire une structure hypothétique de l'état de transition pour aider les calculs à converger vers une structure adéquate pour l'état de transition.

La théorie de l'état de transition aide beaucoup à comprendre la vitesse des réactions chimiques qui subissent des bris et formation de liens. L'état de transition est un quasi-équilibre entre les réactifs et les produits, un moment où les liens commencent à se former et se briser. Cependant, les transferts d'électrons sont instantanés et ne sont pas liés à un changement de liens entre les atomes. Il faut donc élaborer une nouvelle théorie pour comprendre la cinétique de transfert d'électrons. Cette théorie est la théorie de Marcus pour le transfert d'électron. (Marcus, 1956)

Considérons un accepteur d'électrons A en solution avec un donneur d'électrons D. Cette réaction peut être illustrée, comme dans la Figure 2.4, par deux courbes d'énergie potentielle pour représenter l'état des réactifs et celui des produits. L'axe des x correspond à la somme des coordonnées des atomes de chaque molécule et sa sphère de solvation qui l'entourent. Comparativement au mouvement des atomes et du solvant, le transfert d'électron est instantané, il faut donc considérer un mouvement vertical sur la courbe d'énergie potentielle. En effet, le changement de structure électronique des réactifs vers les produits est immédiat, mais le changement de géométrie interne et le changement de la sphère de solvation ne l'est pas. Une certaine quantité d'énergie est nécessaire pour réorganiser la géométrie des réactifs et le solvant suivant le transfert d'électron qu'on appelle l'énergie de réorganisation λ .

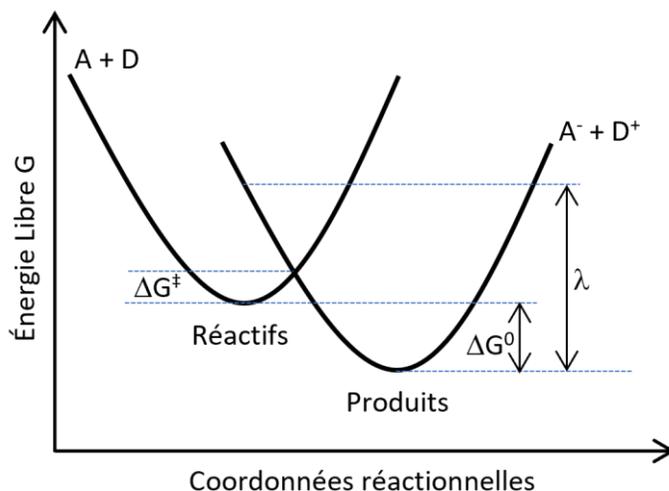


Figure 2.7. Profil énergétique d'un transfert d'électron selon la théorie de Marcus pour le transfert d'électron. ΔG^\ddagger est l'énergie d'activation pour le transfert d'électron, A est l'accepteur d'électron, D est le donneur d'électron, ΔG^0 est la différence d'énergie libre du transfert d'électron, λ est l'énergie de réorganisation.

L'énergie de réorganisation λ est une valeur importante dans la théorie de Marcus pour le transfert d'électron, car elle est directement reliée à l'énergie d'activation selon l'équation 4 où ΔG^\ddagger est l'énergie d'activation du transfert d'électron et ΔG^0 est la différence d'énergie libre entre les réactifs et les produits, R est la constante des gaz parfaits, T est la température et V_M est le volume molaire du solvant utilisé lors des calculs.

$$\Delta G^\ddagger = \frac{\lambda [1 + (\Delta G^0 - RT \ln V_M)]^2}{4\lambda} \text{ (Éq. 4)}$$

Il est possible de prédire, en utilisant l'équation 4, l'énergie d'activation d'un transfert d'électron par chimie computationnelle. Il suffit de déterminer la géométrie optimale pour les réactifs et les produits et de calculer l'énergie du système lorsqu'on applique la structure électronique de son homologue. Cette différence d'énergie correspond à λ .

Pouvoir prédire les énergies d'activations pour différents mécanismes proposés est un outil indispensable pour la compréhension d'un mécanisme réactionnel, mais n'est pertinent qu'en présence de valeurs expérimentales avec lesquels les comparer pour démontrer leur validité. En effet, il existe différentes méthodes pour déterminer l'énergie d'activation d'une réaction et sera le sujet de la prochaine section.

2.3 Étude cinétique et thermodynamique

2.3.1 Concept générale

Il est important, lors d'élaboration de mécanisme réactionnel, de s'interroger sur l'aspect cinétique et thermodynamique des réactions étudiés. En effet, la vitesse d'une réaction chimique et sa loi de vitesse peuvent donner beaucoup d'information sur le mécanisme réactionnel considérant que chaque type de réaction s'effectue à des vitesses différentes. Par exemple, une réaction passant par un transfert d'électron sera plus rapide qu'une réaction passant par une scission homolytique d'un lien σ . Cette distinction dans les constantes de vitesse est un outil important pour les chimistes s'intéressant au mécanisme réactionnel. (Atkins et De Paula, 2006)

Imaginons une réaction fictive $A + B \rightarrow C$. Lors d'étude cinétique d'une réaction, l'intérêt est porté sur la variation des réactifs ou des produits en fonction du temps selon l'équation 5 suivante :

$$\frac{-d[A]}{dt} = \frac{-d[B]}{dt} = \frac{d[C]}{dt} = k[A]^m[B]^n \text{ (Éq. 5)}$$

Où $\frac{-d[A]}{dt}$ est la variation de la concentration du réactif A en fonction du temps, $\frac{-d[B]}{dt}$ est la variation de la concentration du réactif B en fonction du temps, $\frac{d[C]}{dt}$ est la variation de la concentration du produit C en fonction du temps, k est la constante de vitesse de la réaction, m est l'ordre partiel de réaction en fonction du réactif A et n est l'ordre partiel de réaction en fonction du réactif B.

Supposons que le réactif A absorbe dans le visible, il est donc possible de surveiller le changement de concentration A en fonction du temps en utilisant la loi de Beer-Lambert $A = \varepsilon[A]l$ où A est l'absorbance, ε est le coefficient d'extinction molaire, $[A]$ est la concentration du réactif A et l est la longueur du chemin optique. Pour simplifier le problème, il est possible, lors d'expériences cinétiques, d'utiliser un excès de réactif B dans le but d'éliminer sa contribution dans la loi de vitesse. En effet, si la concentration du réactif B reste constante lors de l'expérience, il est possible de combiner la concentration de B avec la constante de vitesse k et ainsi obtenir l'équation 6.

$$k_{obs} = k[B]^n \text{ (Éq. 6)}$$

Combinée avec l'équation 5, on obtient l'équation 7 :

$$\frac{-d[A]}{dt} = k_{obs}[A]^m \text{ (Éq. 7)}$$

Intégrer l'équation entre t_0 et t_∞ permet d'éliminer la portion différentielle et obtenir une équation qu'on appelle loi des vitesses intégrées. Cette équation dépend de la valeur de m qui peut prendre n'importe quelle valeur, mais est, dans la plupart des cas, un nombre entier entre 0 et 2. Il est possible de supposer une valeur de m est ensuite comparé une simulation effectuée avec cette valeur de m avec les données expérimentales dans le but de valider la valeur de m . En effet, si $m = 1$, alors l'intégrale de l'équation 7 est :

$$A = A_0 e^{-k_{obs}t} \text{ (Éq. 8)}$$

Où A est l'absorbance du réactif A, A_0 est l'absorbance initial du réactif A, e est le nombre népérien, t est le temps. Cependant, si $m = 2$, alors l'intégrale de l'équation 7 est :

$$A = \frac{A_0}{1+k_{obs}tA_0} \text{ (Éq. 9)}$$

Il est donc possible de simuler des données expérimentales en utilisant les deux équations et vérifier quelle équation représente le mieux les données expérimentales et ainsi déduire la loi de vitesse de la réaction.

En effectuant des études cinétiques à température variable, il est aussi possible de déterminer plusieurs constantes thermodynamiques. La théorie de l'état de transition permet de relier la constante de vitesse k à l'enthalpie d'activation, concept très similaire à l'énergie d'activation, et l'entropie d'activation selon l'équation d'Eyring :

$$\ln \frac{k}{T} = \frac{-\Delta H^\ddagger}{R} \frac{1}{T} + \ln \frac{\kappa k_b}{h} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} \text{ (Éq. 10)}$$

Où T est la température en Kelvin, ΔH^\ddagger est l'enthalpie d'activation, R est la constante des gaz parfait, κ est le coefficient de transmission, supposé être 1, k_b est la constante de Boltzmann, h est la constante de Planck et ΔS^\ddagger est l'entropie d'activation. A partir de ΔH^\ddagger et ΔS^\ddagger , il est possible d'utiliser les lois de la thermodynamique pour déterminer ΔG^\ddagger , l'énergie libre d'activation, à partir de l'équation 11 :

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger \text{ (Éq. 11)}$$

Avec ces trois constantes thermodynamiques, il est possible de les comparer avec les valeurs prédites par la DFT et valider la voie mécanistique proposée.

2.3.2 Méthode par blocage de flux

Lors d'analyse de réaction chimique rapide (< 60 secondes), il est important d'utiliser un appareil permettant le mélange rapide et efficace du mélange réactionnel. La méthode par blocage de flux (de l'anglais, *Stopped-flow*), consiste à mélanger rapidement jusqu'à trois solutions et de bloquer le flux de la solution résultante à l'intérieur d'une cuvette UV-vis pour surveiller le changement d'absorption sur une échelle de temps entre 0.4 et 60 secondes. Cette technique est cependant sensible à la dynamique des fluides, car les solutions doivent être mélangées de manière rapide et homogène, avec un temps mort d'environ 0.3 à 5 ms (Brissette *et al.*, 1989), sans présence de bulle ou de précipité qui pourrait disperser la lumière et diminuer la sensibilité.

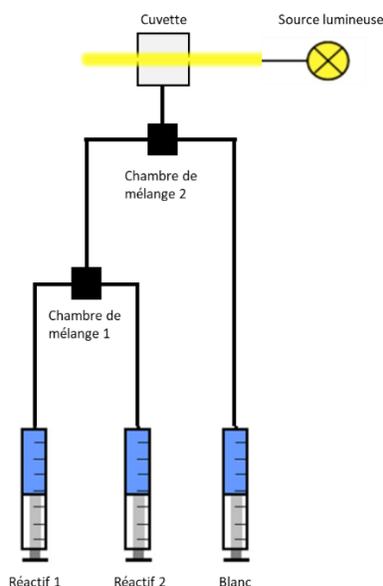


Figure 2.8. Schématisation du système de mélange d'un appareil de blocage de flux.

À l'aide de trois moteurs, chaque seringue peut injecter une quantité indépendante (entre 50 et 300 μL) de solutions vers une chambre de mélange conçue spécifiquement pour mélanger de manière homogène les liquides. Une deuxième chambre de mélange relie la seringue 1 et 2 à une troisième seringue et permet d'étudier la cinétique de réactions thermique à 3 réactifs. Cette troisième seringue peut aussi être utilisée comme blanc pour nettoyer le système entre chaque analyse.

Une partie importante de ce travail de recherche fut la conception et l'optimisation de l'appareil de blocage de flux. L'appareil est constitué d'un mélangeur ultra-rapide SFM-3000 de la marque Biologic, couplé à un détecteur d'un appareil de photolyse éclair LP-980 de la marque Edinburgh. La source lumineuse, venant de base avec l'appareil de photolyse éclair, est une lampe halogène-xénon.

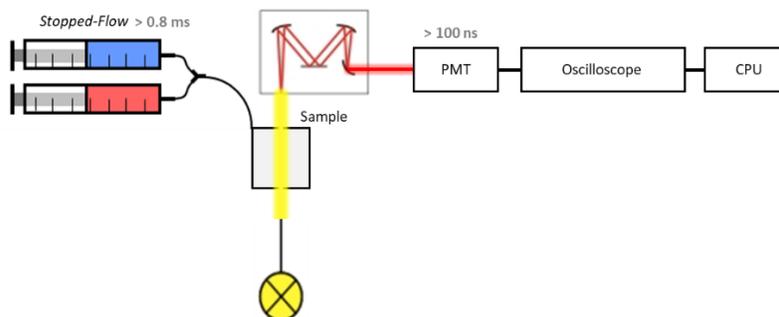


Figure 2.9. Schéma du système de blocage de flux.

Le problème le plus important auquel nous avons été confrontés est l'incompatibilité de la lampe halogène-xénon avec le système de blocage de flux. En effet, la lampe halogène-xénon du LFP est une lampe qui est faite pour être pulsée, c'est-à-dire, d'émettre une grande quantité de photons en un court intervalle de temps, environ quelques nanosecondes. Au-delà de cet intervalle de temps, l'intensité lumineuse émise par la lampe varie énormément (voir Figure 2.7.a). Pour quantifier une molécule en utilisant sa densité optique, il faut que l'intensité lumineuse initiale I_0 produite par la lampe soit constante tout au long de l'analyse pour être comparée avec l'intensité lumineuse observée au détecteur. Il est possible de modifier la lampe dans le système de blocage de flux par une lampe halogène standard couramment utilisée dans les appareils de UV-vis. Ces lampes sont beaucoup moins intenses, mais la sensibilité de notre détecteur contrebalance suffisamment cet inconvénient. La stabilité (voir Figure 2.7.b) de ces lampes est supérieure à celle des lampes halogène-xénon, il a donc été décidé d'utiliser cette lampe pour les analyses par blocage de flux.

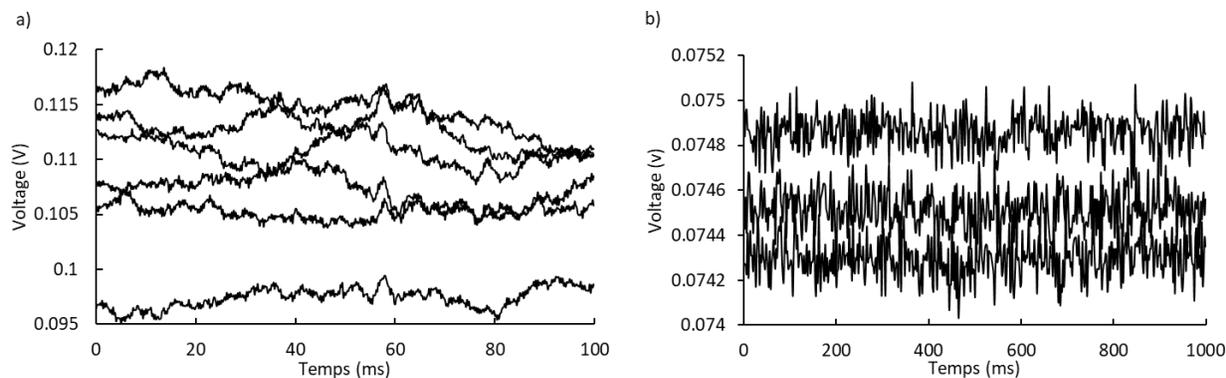


Figure 2.10. Voltage, en volt, observé au détecteur en fonction du temps, en millisecondes pour a) la lampe d'origine de l'appareil de photolyse éclair b) lampe de remplacement utilisé pour les analyses de blocage de flux.

Le but ultime de l'optimisation du système de blocage de flux est que l'absorbance soit proportionnelle à la concentration selon la loi de Beer-Lambert $A = \epsilon Cl$. Pour vérifier la linéarité, une courbe d'étalonnage d'une solution de fluorescéine a été utilisée. En utilisant la propriété du système de blocage de flux de pouvoir injecté des volumes variables, il est possible de construire une courbe d'étalonnage de l'absorbance de la fluorescéine en fonction de sa concentration. Il est possible de constater que la linéarité est satisfaisante et que l'absorbance d'une solution est bel et bien proportionnelle à la concentration.

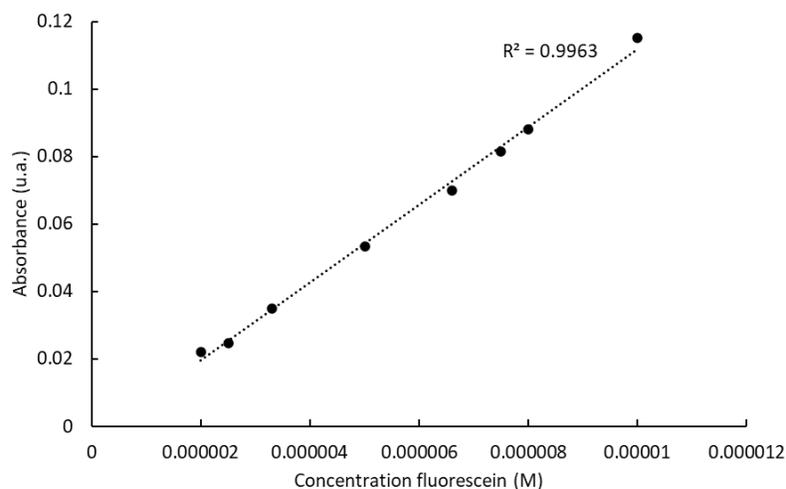


Figure 2.11. Courbe d'étalonnage d'une solution de fluorescéine

CHAPITRE 3

CARACTÉRISER LES CATIONS PHÉNOXÉNIUMS GÉNÉRÉS À PARTIR DE PHÉNOLS SUBSTITUÉS PAR DES RÉACTIFS À BASE D'IODE HYPERVALENT : ABSORPTION, CINÉTIQUE PAR BLOCAGE DE FLUX, RÉSONANCE RAMAN ET CALCULS DFT RÉVÈLENT LES CARACTÉRISTIQUES INTRIGANTES D'UN CRYPTIDE MOLÉCULAIRE.

Article I

Characterizing Phenoxeniums Cations Generated from Phenols using Hypervalent Iodine Reagents: Absorption, Stopped-Flow Kinetics, Resonance Raman and DFT Calculations Reveal Intriguing Features of this Molecular Cryptid.

Iannick Lepage, Mélisa Girardeau, Antoine Juneau and Mathieu Frenette*

I. Lepage, M. Girardeau, A. Juneau, M. Frenette

Department of Chemistry, NanoQAM and Quebec Center for Functional Materials

Université du Québec à Montréal

Case Postale 8888, Succursale Centre-Ville, Montréal, Québec H3C 3P8, Canada

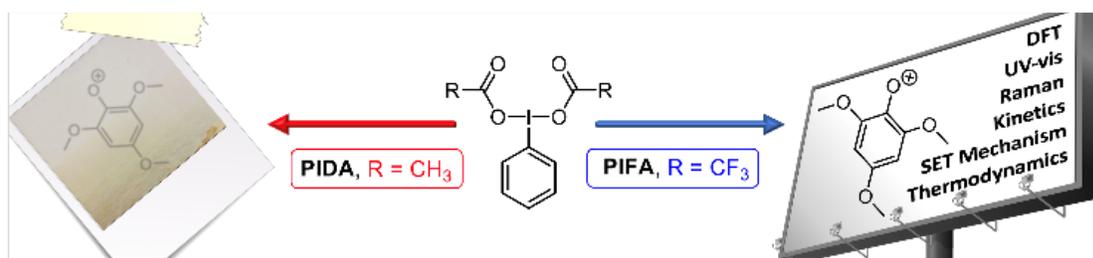
E-mail: frenette.mathieu@uqam.ca

Manuscrit en préparation

3.1 Contribution des auteurs

L'idée originale fut développée par Iannick Lepage, Antoine Juneau et Mathieu Frenette. Les expériences furent réalisées par Iannick Lepage avec l'aide de Mélisa Girardeau qui réalisa des expériences de contrôle. Les calculs DFT furent effectués par Iannick Lepage et Antoine Juneau. Le manuscrit fut rédigé par Iannick Lepage et Mathieu Frenette.

3.2 Entry for the Table of Contents



The mechanism behind the phenol dearomatization by hypervalent iodine is an active and still debated field of research. In this work, we propose a clearer picture of a molecular cryptid called the phenoxenium cation and the mechanism behind its generation. Kinetics and thermodynamic data, with the help of DFT calculations, reveal the active mechanism.

3.3 Abstract

Hypervalent iodine reagents are strong yet selective oxidizing agents useful in several synthetic reactions. Their use in phenol dearomatization reactions allows nucleophilic addition on the aromatic ring by rendering the phenol electrophilic. Although this reaction is well-documented, key intermediates and the overall mechanism are still debated. Often, reactive intermediates in synthetic reaction mechanisms have limited direct evidence for their existence. We introduce the term 'molecular cryptid' for these frequently discussed, yet rarely seen structures. Indeed, the existence of a key intermediate in phenol dearomatization, a free phenoxenium cation, is not fully documented. In this work, we show the clearest picture to date of a phenoxenium cation generated by hypervalent iodine oxidation of 2,4,6-trimethoxyphenol. In 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol solvent, the phenoxenium is surprisingly stable when generated by bis(trifluoroacetoxy)-iodobenzene. Resonance Raman spectroscopy shows excellent correlation with the DFT-predicted spectrum and DFT calculations were performed to investigate the mechanism forming this free phenoxenium. Using variable-temperature stopped-flow kinetics, thermodynamic and kinetic data confirms the calculated mechanism. With its low ΔH^\ddagger of 2.9 kcal/mol and highly negative ΔS^\ddagger of $-34.2 \text{ cal}\cdot\text{mol}/\text{K}$, an SET mechanism is consistent with experiment and theory.

3.4 Introduction

Hypervalent iodine (HVI) reagents, first introduced in the 1880s, (Willgerodt, C, 1885; Willgerodt, C., 1892) continue to find novel applications in organic synthesis. Two HVI reagents in particular emerged as strong, yet selective, oxidizing agents with broad scope: diacetoxy-iodobenzene (**PIDA**) and bis(trifluoroacetoxy)-

iodobenzene (**PIFA**). (Dasgupta *et al.*, 2021; Dohi, Ito, *et al.*, 2008; Mironova *et al.*, 2022; Peilleron *et al.*, 2019; Quideau *et al.*, 2001; Singh et Wirth, 2014; Varvoglis, 1997; Yoshimura *et al.*, 2012; Yoshimura et Zhdankin, 2016; Zhu *et al.*, 2019) Their uses in phenol dearomatization reactions have captivated several research groups, (Dohi *et al.*, 2013; Harburn *et al.*, 2005; Maertens *et al.*, 2015; Pouységu *et al.*, 2010) including our own, (Juneau *et al.*, 2022) due to the many possible pathways opened by this reaction's elusive reactive intermediate—the titular molecular cryptid, a phenoxenium cation (also called phenoxonium or phenyl oxonium cation). We designate phenoxeniums as molecular cryptids, meaning that abundant literature describes them as a species, yet direct evidence of their existence is lacking. (Du *et al.*, 2017; Juneau *et al.*, 2022) This definition is analogous to “cryptid” used to designate elusive creatures such as Big Foot, werewolves or the Loch Ness Monster.

Indeed, phenoxenium cations are not easily identified by conventional characterization techniques. They are unstable reaction intermediates that would benefit from additional unambiguous observation. While phenoxenium ions are often invoked to explain the dearomatization of phenols by HVI, there is competing evidence that iodine-bound phenols or phenoxy radicals, rather than free phenoxenium cations, could be responsible for some observed reactivity. (Harned, 2014; Kraszewski *et al.*, 2020; Shin *et al.*, 2022) Generally, three major pathways are proposed for the dearomatization of phenols (Scheme 1): associative, dissociative, and single electron transfer (SET). (Dohi *et al.*, 2009; Harned, 2014; Pelter *et al.*, 1997) Free phenoxeniums appear as intermediates in the latter two mechanisms. Notably, phenoxy radicals are formed in the SET mechanism and following a homolytic cleavage of the phenolate-iodine bond that links the dissociate and SET pathways.

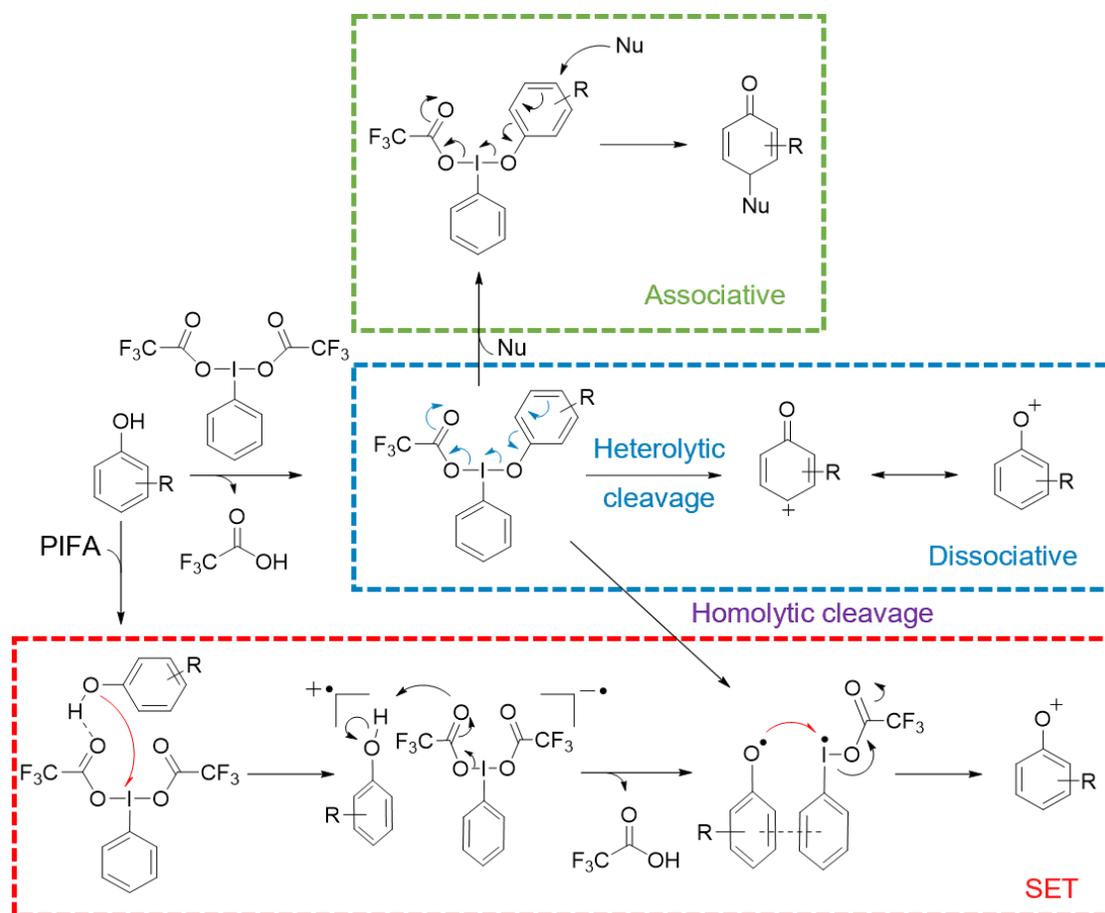


Figure 3.1. Possible reaction pathways for the dearomatization of phenols using hypervalent iodine (HVI) reagents **PIDA** and **PIFA**.

The associative pathway begins with an iodine-centred ligand exchange to replace a carboxylate with a phenolate ligand. As described by Ganji and Ariafard, (Ganji et Ariafard, 2019) this ligand exchange likely occurs via a rearrangement of the carboxylate ligand followed by sequential phenol binding, proton transfer and carboxylic acid release. According to DFT calculations (*vide infra*), this ligand exchange is approximately thermoneutral, however, a relatively large energy barrier ($\Delta G > 15$ kcal/mol) separates the two forms. For this associative mechanism, no free phenoxenium is formed en route to the nucleophile-bound product—a nucleophile simply attacks the iodine-bound phenolate, either in the ortho or para position, leading to the dearomatized phenol product and the exergonic collapse of the HVI reagent. In kinetic competition with a direct nucleophilic attack, the iodine-bound phenolic intermediate can also collapse via two possible pathways: heterolytic cleavage leading to a free phenoxenium intermediate (dissociative pathway), or homolytic cleavage to form a phenoxy radical and an iodanyl radical (discussed

later). The free phenoxenium can lead to the same ortho and para-substituted products via nucleophilic attack.

An excellent illustration of the kinetic competition between the associative mechanism and other potential pathways was published by Dohi and co-workers in the Kita research group. (Dohi, Maruyama, *et al.*, 2008) Using a chiral HVI, they demonstrated a solvent-dependant transfer of chirality during phenol dearomatization via intramolecular nucleophilic attack (Scheme 2). An associative mechanism is needed to explain the relatively high transfer of chirality in CCl_4 (70% e.e.) since a free phenoxenium could not induce chirality in the final product. In the more polar solvent 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP), chiral control was completely lost (0% e.e.) implying a free phenoxenium intermediate as the predominant reaction pathway in this solvent.

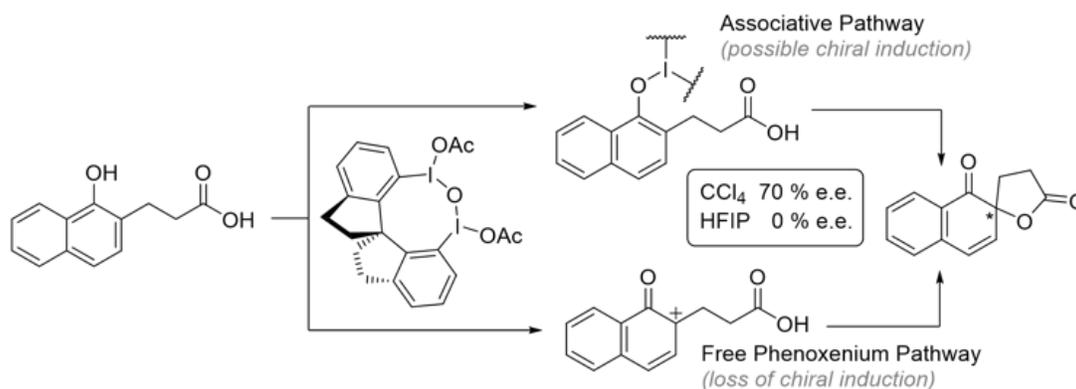


Figure 3.2. Free phenoxenium appears to be created in HFIP solvent for this reaction, while an associative pathway explains chiral induction in CCl_4 , adapted from reference (Dohi, Maruyama, *et al.*, 2008)

While less often considered, evidence for single electron transfer (SET) to hypervalent iodine reagents is also reported. (Dohi *et al.*, 2009; Genovino *et al.*, 2018) In this proposed pathway, a single electron is transferred from the phenol directly to the HVI. As with all electron transfer reactions, the rate of this SET step can be understood by parameters relevant to Marcus theory. (Marcus, 1964) Generally, the reaction will proceed favorably if the reduction potential of the HVI exceeds the reduction potential of the phenol reagent in the reaction conditions. The rate constant for this electron transfer can also be estimated using a solvent-reorganization energy term, λ (See Figure S5). In the event of an SET from phenol to HVI, the resulting phenolic radical cation will rapidly be deprotonated due to its low pK_a . (Dixon et Murphy, 1976) In parallel, the radical anion HVI reagent will collapse to an iodanyl radical. Both intermediates can undergo

a subsequent electron transfer from the phenoxyl radical to the iodanyl radical to form the phenoxenium cation and a stable iodobenzene. Solvent-cage escape of these reaction intermediates can also explain the observed side products such as phenoxyl radical recombination. (Hope *et al.*, 2023)

Beyond the pathways discussed above, other reaction mechanisms have been proposed in phenol dearomatization by HVI reagents. (Kraszewski *et al.*, 2020; Ozanne-Beaudenon et Quideau, 2005) These possible mechanisms were not investigated directly.

3.5 Results and Discussion

Many reaction intermediates that appear in the literature have limited direct evidence for their existence. We define these postulated structures as molecular cryptids, co-opting the classical definition of cryptid to describe broadly written, but poorly documented species such as Big Foot, Yeti or Chupacabra. While these latter species are likely fictional, the truth behind several historical cryptids was later revealed. The unicorn, for example, stems from the poor description of a rhinoceros. (Smith, 2020) Even the gorilla, to European people of the time, was at one point a poorly described cryptid whose existence was questioned. The act of directly observing cryptids, in a way, removes them from this status. One intermediate that retains the label of molecular cryptid is the phenoxenium in HVI reactions. This cationic phenol, also called phenoxylum, phenyl oxenium or phenoxonium, is proposed as a key intermediate in the phenol dearomatization reaction by hypervalent iodine (HVI) reagents, amongst other reactions. It appears explicitly in several publications, yet direct evidence of its existence is limited in these reactions.

While not related to HVI reactivity, Lili Du, Arthur Winter, and colleagues observed the simplest phenoxenium, Ph-O⁺, using laser-flash photolysis of a 4-methoxypyridium-protected phenol. (Du *et al.*, 2017) The transient UV-visible spectrum of the generated intermediate, which had a lifetime of 5 nanoseconds in acetonitrile, broadly matched the predicted spectrum by TD-DFT. Additionally, they performed time-resolved resonance Raman (TR³) on the intermediate which helped confirm its identity.

In this paper, we aim to obtain the clearest ‘picture’ of a phenoxenium cation resulting from an HVI reaction. In a previous publication, we obtained good evidence of a phenoxenium derived from the electron-rich 2,4,6-trimethoxyphenol (**TMP-OH**) by its UV-visible absorption spectrum and its resonance Raman spectrum. (Juneau *et al.*, 2022) Using PIDA as the HVI reagent, we observed an absorption attributed to the phenoxenium cation along with other products with relatively long lifetimes (~ 10

minutes), including radical intermediates that were identified by EPR spectroscopy. (Juneau *et al.*, 2022) To obtain a Raman spectrum, the reaction mixture formed by PIDA oxidation had to be frozen in liquid nitrogen since Raman measurements typically require several minutes of acquisition time. Still, only 3 (possibly 4) peaks could be confidently assigned to the phenoxenium cation. Fortunately, these peaks matched quite well with the DFT calculated spectrum and with the spectrum of an independently generated phenoxenium cation using the strong oxidant NO^+ . While these data confirmed, for the first time, the presence of a free phenoxenium in the hypervalent iodine dearomatization of a phenol, there remained several questions regarding the kinetics, energy barriers and mechanism for the phenoxenium's formation. The presence of competing radical pathways and visible light-absorbing degradation products complicated our efforts to answer these questions.

We now present a clearer path to the free phenoxenium **TMP-O⁺** by using a more strongly oxidizing hypervalent iodine reagent, **PIFA**, rather than **PIDA**. With a slight excess of PIFA, the reaction with 2,4,6-trimethoxyphenol (**TMP-OH**) in HFIP solvent gives a stable UV-visible absorption spectrum within seconds ($\lambda_{\text{max}} = 510 \text{ nm}$) attributed to the free phenoxenium cation (Figure 3). Under air, and without rigorously dry conditions, this burgundy-red solution slowly decays with an apparent zero-order decay ($k_{\text{decay}} \sim 6 \times 10^{-5} \text{ M}\cdot\text{s}^{-1}$) leading to an observed concentration drop of 30% in 2 hours (Figure S1). With this well-behaved system, we can now gain further evidence to study the mechanism of free phenoxenium formation and its reactivity.

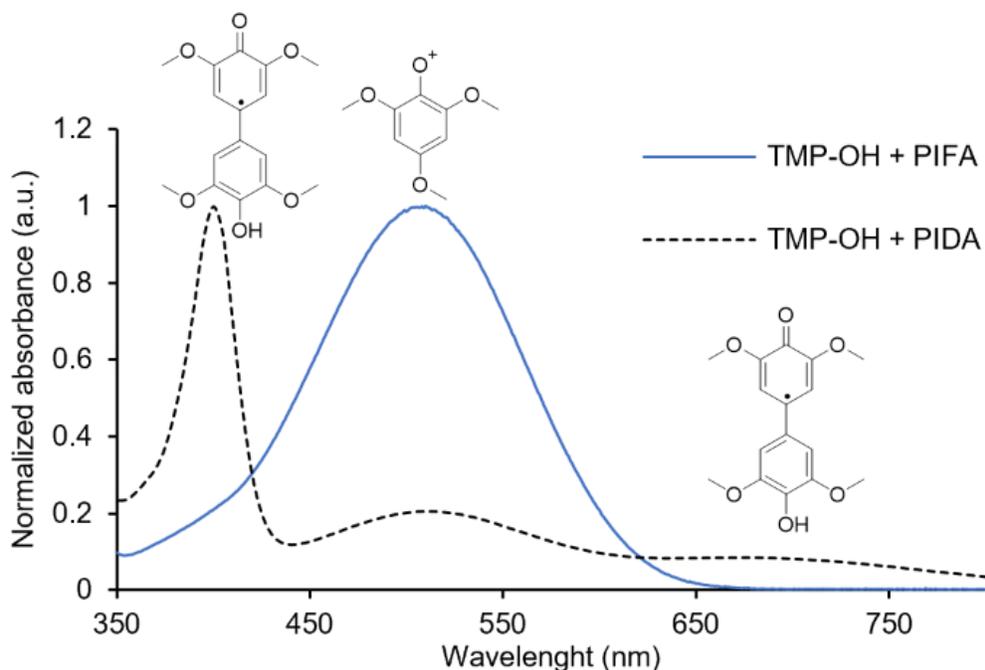


Figure 3.3. Full line: UV-Vis spectra of reaction between **TMP-OH** (0.46 mM) and **PIFA** (0.51 mM) in HFIP. Dotted line: UV-Vis spectra of reaction between **TMP-OH** (1.20 mM) and **PIDA** (1.28 mM) in HFIP.

The addition of a slight excess of **PIFA** to **TMP-OH** seems to quantitatively produce a free phenoxenium cation allowing us to estimate a molar absorption coefficient for this species ($\epsilon \approx 2100 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ at 510 nm). (Juneau *et al.*, 2022) The slow addition of incremental **PIFA** to **TMP-OH**, on the other hand, appears to generate some amount of phenoxyl radical **TMP-O \cdot** (Figure 4). Several pathways could explain the formation of a phenoxyl radical; **TMP-O \cdot** could be formed by solvent cage escape from the initial electron transfer between **TMP-OH** and **PIFA**, amongst other possible pathways. The addition of increasing amounts of **PIFA**, as seen in Figure 4, will oxidize phenoxyl radicals resulting in a visible spectrum fully described by free phenoxenium cations.

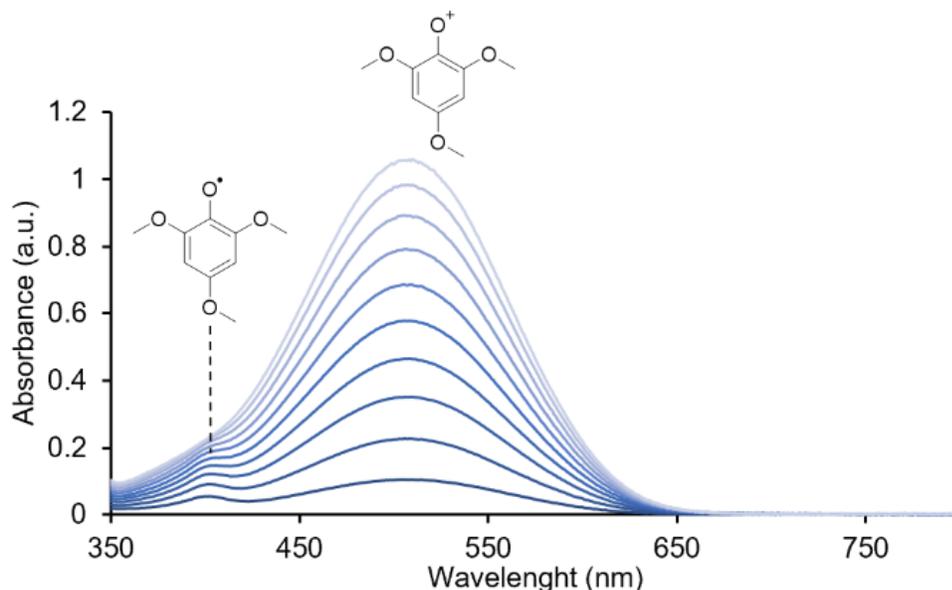


Figure 3.4. UV-Vis spectra for the reaction between **TMP-OH** (0.46 mM, 2.1 mL initial volume) and **PIFA**, added by 0.1 equivalent increments (10 μ L of an 11.28 mM stock solution).

3.5.1 Resonance Raman Spectroscopy

Since TMP-O^+ shows a broad absorption centred at 510 nm, it was well suited for selective enhancement by resonance Raman (RR) using 532 nm laser excitation. Also, due to the slow decay of TMP-O^+ when generated with PIFA, the Raman spectrum could be measured directly in solution at room temperature. This ease of measurement contrasts with the Raman identification of TMP-O^+ generated with PIDA, where it was necessary to measure this reaction mixture under liquid nitrogen to prolong the intermediate's lifetime. (Juneau *et al.*, 2022)

In both PIFA- and PIDA-generated TMP-O^+ , the experimental resonance Raman spectrum correlated well with the DFT-predicted spectrum. It is immediately clear, however, that the signal-to-noise is significantly enhanced for the reaction with PIFA versus PIDA. Using the analogy introduced earlier, we obtained a much clearer picture of the titular molecular cryptid using optimized reaction conditions. Still, solvent signals attributed to HFIP, marked with asterisks, are present in the solution spectrum; their identity is easily confirmed by comparing the neat solvent's Raman spectrum (Figure 5d).

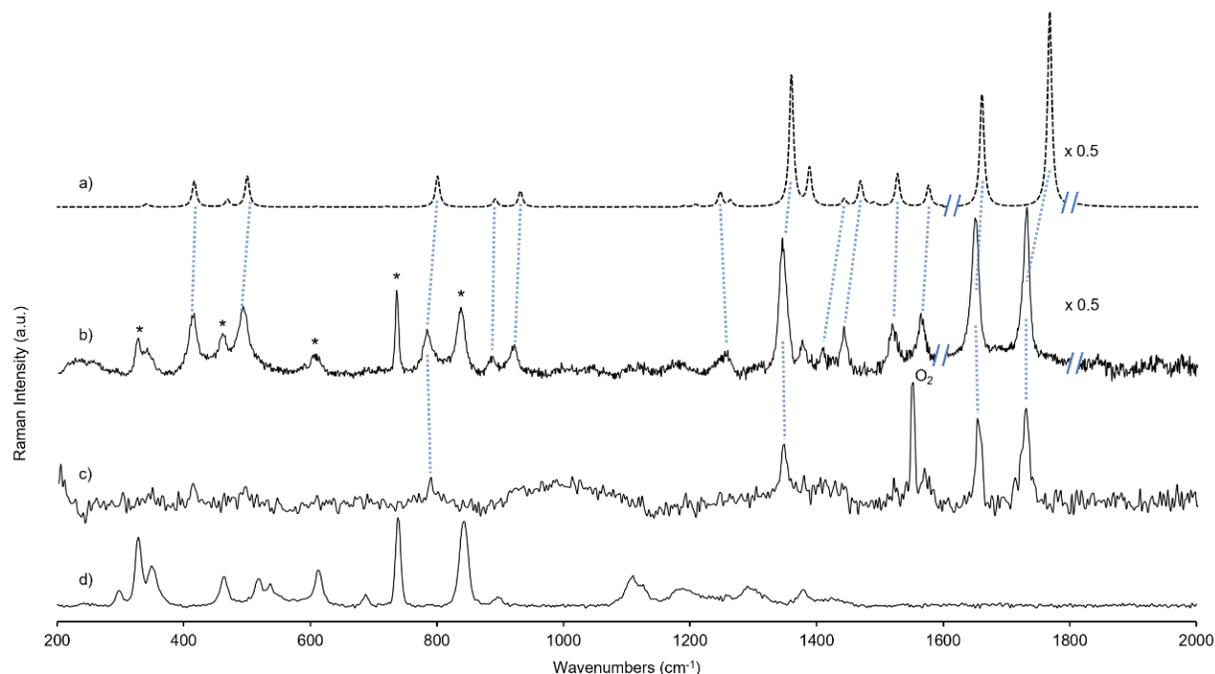


Figure 3.5. a) DFT-predicted resonance Raman spectra of TMP-O^+ calculated with B3LYP/6-311g+(2d,2p) using SMD(HFIP). b) Experimental spectra of TMP-O^+ with PIFA as the oxidant at room temperature. c) Experimental spectra of TMP-O^+ with PIDA as the oxidant at 77 K. Signals with * are from solvent. d) Experimental spectra of HFIP (solvent) at room temperature.

3.5.2 DFT Calculations

With the molecular cryptid confidently identified, we now explore the mechanism for its formation. Two competing mechanisms to generate the phenoxenium cation are compared using DFT calculations: (i) a pathway initiated by single electron transfer (SET) from phenol to HVI, and (ii) a dissociative pathway involving a covalently bonded phenol to the HVI. As part of the dissociative pathway, a homolytic cleavage is also explored. All pathways are reasonable mechanisms; however, each path's energy barriers will dictate the likelihood of one mechanism's predominance.

The reactivity of **TMP-OH** with **PIDA** was previously explored by DFT calculations using M06-2x/def2TZVP and a parametrized SMD(HFIP) to approximate solvent as previously described. (Juneau *et al.*, 2022) In these calculations, both SET and dissociative mechanisms gave comparable energy barriers at their respective rate-limiting steps. Experimentally, both radical species and free phenoxenium were observed. Therefore, we could not conclude which pathway was predominant, and indeed, both appeared to be at play in the reaction between TMP-OH and PIDA.

For the SET pathway, our previous method for calculating the energy barrier for this process used to overestimate the barrier. We propose a new method, using Marcus theory equations, to better approximate the barrier height, which is described in detail in the Experimental Section and Supporting Information (Figure S5). Those new results show that the SET process for reaction with **TMP-OH** and **PIDA** is more favorable than previously thought with a ΔG^0 of 4.4 kcal/mol and an energy barrier of 19.0 kcal/mol.

Visually, the reaction generating **TMP-O⁺** from **TMP-OH** is faster with **PIFA** than with **PIDA**. We therefore expect to calculate a lower energy barrier, for at least one of the competing mechanisms, when reacting **TMP-OH** with **PIFA** versus **PIDA**.

By replacing the methyl hydrogens from the **PIDA** reagent with fluorine atoms, indeed, one mechanism is revealed to be preferred (Figure 6). The oxidation of **TMP-OH** by **PIFA** in HFIP solvent appears to be initiated by an intermolecular single electron transfer, rather than a ligand exchange as seen in the dissociative pathway. The lower barrier for this step also explains the visually faster reaction between **TMP-OH** and **PIFA**.

To investigate the electron transfer from **TMP-OH** to **PIFA** or **PIDA**, we first calculated the interacting species labelled **singlet complex** in Figure 6. We then optimized this geometry using a triplet electronic configuration (**triplet complex**) which caused an intermolecular charge transfer. Following acetate collapse during the optimization, the two unpaired electrons were physically separated—one electron was found on the phenoxyl radical, and another occupied an iodanyl radical centered orbital (Figure S6). DFT results show that the loss of the phenolic proton seems to be concerted with the electron transfer and the loss of the acetate group leading to the phenoxyl and iodanyl radical. The barrier to this key SET step can be calculated using Marcus theory, the details of which are explained in the method sections. We find a free energy barrier of 16.9 and 19.0 kcal/mol for the SET from **TMP-OH** to **PIFA** and **PIDA**, respectively. This calculated barrier strongly suggests SET to be the preferred mechanism for the reaction between **TMP-OH** and **PIFA**—the competing dissociate pathway is 4.2 kcal/mol higher in energy. These calculated values can be verified by experimental measurements using the Eyring method as described in the following section.

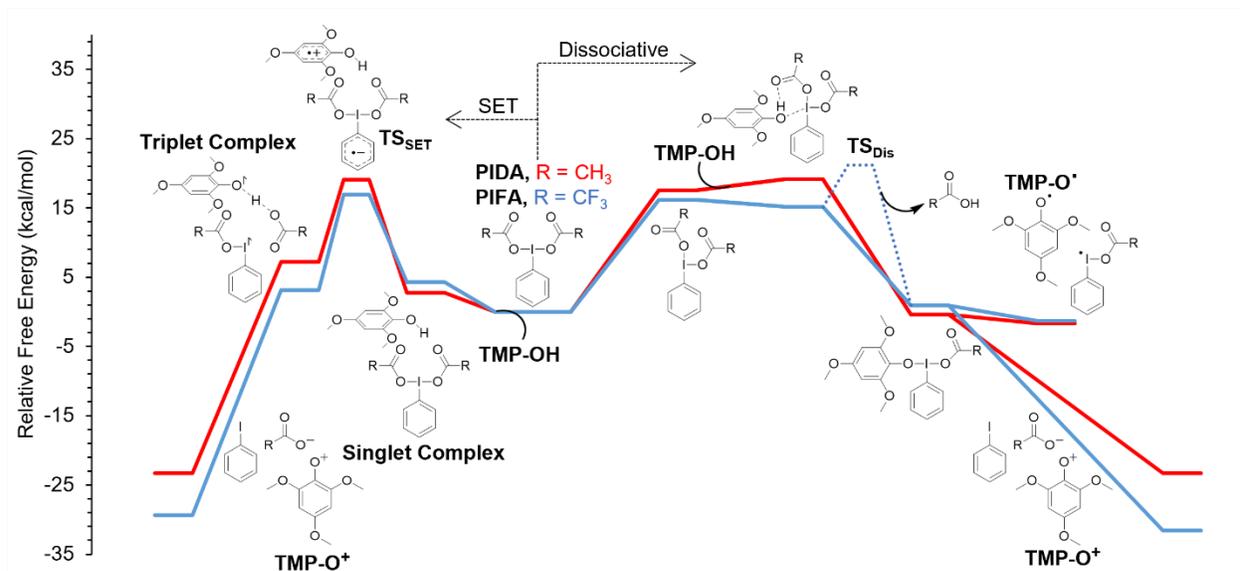


Figure 3.6. DFT-predicted relative free energy profile comparing SET (left) and dissociative (right) pathway to generate **TMP-O⁺** from hypervalent iodine **PIDA** (red) and **PIFA** (blue). Optimization and frequency calculations were done using the level of theory M06-2x/def2TZVP with solvent approximation SMD(HFIP). The TS for the dissociative pathway (blue dotted line) has been approximated using preliminary calculations.

3.5.3 Stopped-Flow Kinetics

Since the reaction between **TMP-OH** and **PIFA** appears to be quantitative, it becomes straightforward to measure rate constants for this process. With variable-temperature measurements of these rate constants, an experimental energy barrier can be estimated and compared to the calculated value. Visually, the reaction appears almost instantaneous; a stopped-flow apparatus was necessary to obtain reliable kinetics.

Using a house-built combination of light source, thermally controlled syringe mixers and detector, we could obtain excellent kinetic data for the formation of **TMP-O⁺** from the reaction between **TMP-OH** and **PIFA** at different temperatures (Table 1). The construction of this variable-temperature stopped-flow apparatus is described in the Supporting Information. To our knowledge, these are the first absolute rate constants reported for the reactivity between an HVI reagent and a phenol. Second-order fitting using COPASI (Hoops *et al.*, 2006) gave the second-order rate constants at various temperatures (Table 1).

Table 3.1. Rate constant data for the formation of **TMP-O⁺** from **TMP-OH** and **PIFA** in HFIP.

Temperature, K	k_{ET} , M ⁻¹ s ⁻¹
293.4	1.42 x 10 ³
298.1	1.62 x 10 ³
302.8	1.68 x 10 ³
307.5	1.93 x 10 ³
312.4	2.16 x 10 ³
316.8	2.17 x 10 ³
321.9	2.45 x 10 ³

There is a noticeably small change in the measured second-order rate constant for reactions measured at 20°C and 48°C, indicative of a small activation enthalpy. Indeed, the Eyring plot of this data, $\ln(k/T)$ versus $1/T$, as seen in Figure 7, was satisfyingly linear ($R^2 = 0.97$) and gave a ΔH^\ddagger of 2.9 ± 0.2 kcal/mol and a ΔS^\ddagger of -34.2 ± 2.0 cal.mol/K. Resulting in a measured ΔG^\ddagger of 13.1 ± 0.6 kcal/mol at 298.15 K, this value compares favorably with the calculated SET rate-determining step of 12.6 kcal/mol from the contact pair species.

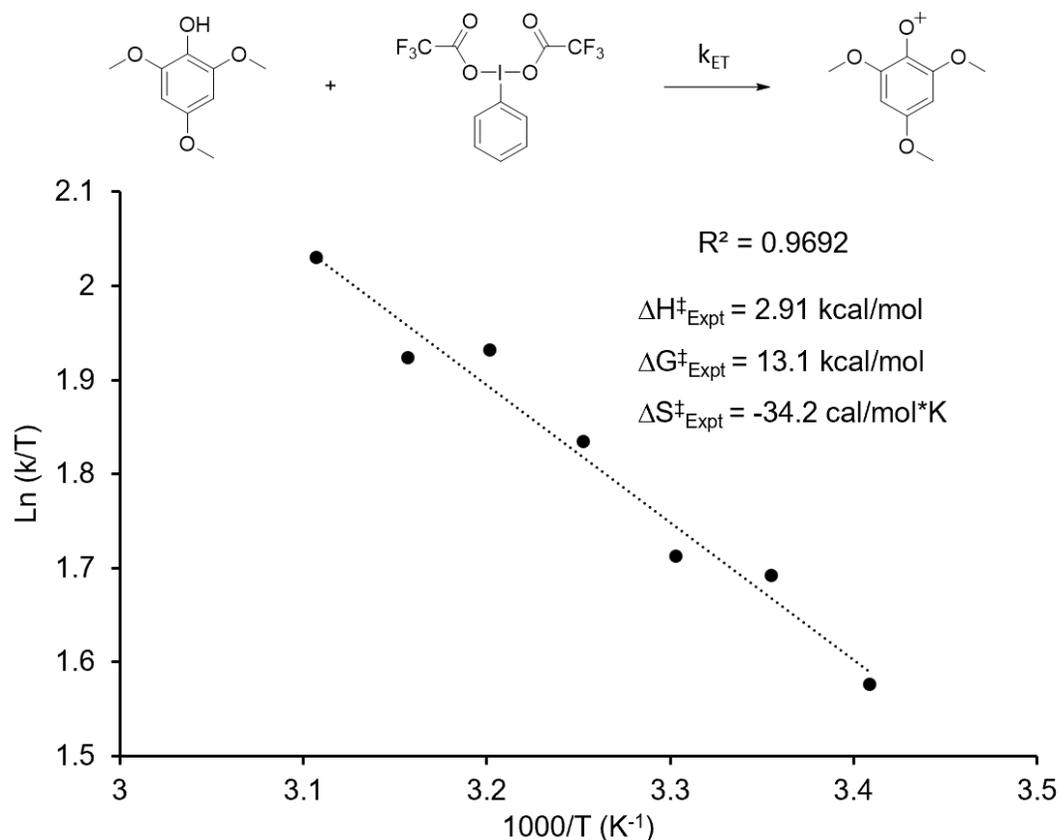


Figure 3.7. Eyring plot for the formation of **TMP-O⁺** from **11** (2.12 mM) and **PIFA** (2.51 mM) in HFIP solvent from 20°C to 48°C.

The agreement between theory and experiment strongly suggests that a SET mechanism is likely to occur for the reaction between **TMP-OH** and **PIFA**. Evidently, the acting mechanism creates a large change in the solvation sphere and little change in intramolecular bonds at the transition state, coherent with a SET mechanism.

3.6 Conclusion

The often-proposed phenoxenium intermediate in phenol dearomatization reactions is undeniably observed in the reaction between PIFA and TMP-OH. This burgundy-coloured intermediate is long-lived in HFIP solvent, decaying only 30% in 2 hours under our reaction conditions (Figure S1). Using variable-temperature stopped-flow kinetics, direct kinetic and thermodynamic experimental data was obtained; a first for any reaction between a phenol and hypervalent iodine. The low ΔH^\ddagger of 2.9 ± 0.2 kcal/mol combined with the highly negative ΔS^\ddagger of -34.2 ± 2.0 cal·mol/K suggests a mechanism that creates a large change in

the solvation sphere with little change in the intramolecular bond at the transition state, typical of a SET rate determining step.

It should be noted that a less reactive HVI, a less polar solvent or a less electron-rich phenol may not conclusively react via a SET mechanism—our titular molecular cryptid may not roam every reaction conditions. In fact, experiments using PIDA as the HVI gave a mixture of products including free radical intermediates and a maximum of approximately 30% of free phenoxenium. The techniques applied in this study will be useful to explore the reactivity of other HVI-phenol-solvent pairs.

3.7 Experimental Section

3.7.1 Materials

All materials were purchased from commercial sources and used without further purification. 2,4,6-trimethoxyphenol was purchased from AmBeed, HFIP from Oakwood Chemicals, PIDA and PIFA from Sigma-Aldrich.

3.7.2 UV-Vis, Reaction between TMP-OH and PIFA

Stock solutions were prepared by dissolving PIFA (9.7 mg, 22.6 μmol , 11.28 mM) in 2 mL of HFIP and TMP-OH (3.7 mg, 20.1 μmol , 10.04 mM) in 2 mL of HFIP. Using a gas-tight syringe, 100 μL of TMP-OH stock solution in 2 mL of HFIP in a long-neck quartz cuvette. To this solution was added 100 μL of PIFA, vigorously shaken and the solution turned immediately burgundy red. The UV-Vis spectra were then recorded using a CARY 60 Agilent UV-Vis spectrophotometer.

3.7.3 Resonance Raman spectroscopy

Stock solutions were prepared by dissolving PIFA (94.6 mg, 0.23 mmol, 117 mM) in 2 mL of HFIP and TMP-OH (40.3 mg, 0.22 mmol, 109 mM) in 2 mL of HFIP. Both stock solutions were entirely added to a long-neck quartz cuvette and vigorously shaken. The solution immediately turned deep red. Raman acquisition was done by placing the cuvette at a $\sim 45^\circ$ angle and the laser was focused through the quartz cuvette (the experimental setup is presented in Figure S5). A 5X objective was used with a 532 nm laser on a Renishaw Raman microscope.

3.7.4 DFT calculations

All calculations were performed using the Gaussian16 suite. (Frisch *et al.*, 2016) Pre-resonance Raman spectra, TD-DFT UV-Vis spectra and relative energy profile were obtained from a method described in our previous work. (Juneau *et al.*, 2022)

The energy barriers for the SET process were calculated using a method inspired by a Gaussian tutorial by Svante Hedström. (Hedström, 2016) Geometry before and after the single electron transfer were both optimized using M06-2X/def2TZVP. Then, using the optimized geometries, a single-point energy calculation is performed with the multiplicities switched, meaning that the multiplicity of the reactant is used with the geometry of the product. No geometry optimization was done at this step. With those four calculations, the reorganization energy λ can be determined using this equation:

$$\lambda = \frac{(R_3 - R_1) + (P_1 - P_3)}{2}$$

where P_1 is the SCF energy of the product at the singlet state, R_1 is the SCF energy of the reactant at the singlet state, R_3 is the SCF energy of the reactant at the triplet state and P_3 is the SCF energy of the product at the triplet state. The reorganization energy can then be used to calculate the activation energy of the SET process using the following equation:

$$\Delta G^\ddagger = \frac{\lambda}{4} \left[1 + \frac{(\Delta G^0 - RT \ln V_M)}{\lambda} \right]^2$$

where ΔG^\ddagger is the activation energy, ΔG^0 is the free energy of the reaction, R is the perfect gas constant, T is the temperature and V_M is the molar volume of the solvent used during the calculations.

3.7.5 Stopped-Flow Kinetics

Our Stopped-Flow apparatus is composed of three distinct parts: a super-fast mixer 3000 (SFM-3000) from Biologic, a DH-2000-BAL light source from Ocean Optics and a laser flash photolysis PMT detector from Edinburgh Instruments. More details are presented in Figure S7-S9. Solutions were prepared by dissolving TMP-OH (7.8 mg, 42.3 μ mol, 4.20 mM) in 10 mL of HFIP and PIFA (21.6 mg, 50.2 μ mol, 5.02 mM) in 10 mL of HFIP. Both solutions and pure HFIP were inserted individually into the three SFM-3000 syringe and were thermostated using a Hakke DC 10 thermostating water bath from Thermo-Fischer. At the start of the UV-

Vis acquisition, 88 μL of HFIP is injected into a quartz cuvette (optical length 0.2 cm) in 12 ms. 200 ms later, 100 μL of TMP-OH and 100 μl of PIFA is injected simultaneously into the quartz cuvette in 32 ms. 3800 ms later, 88 μL of HFIP is injected into the quartz cuvette in 12 ms.

3.7.6 Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge NSERC for funding in the form of a Discovery Grant to M.F. (RGPIN-2023-05852). The authors are also grateful to NanoQAM for Raman's access, to Compute Canada and Gaussian for computational resources.

Keywords: Hypervalent Iodine • Phenoxenium • Phenol dearomatization • Stopped-Flow • Single Electron Transfer

CONCLUSION

Pour conclure, le mécanisme de déaromatisation de phénol est une problématique qui suscite beaucoup d'intérêt dans la communauté scientifique. Plusieurs mécanismes ont été proposés dont des mécanismes associatif, dissociatif et transfert d'électron unique par différents groupes de recherche. Un des intermédiaires proposé pour la déaromatisation de phénol, le cation phénoxénium, est une molécule souvent mentionnée dans la littérature, mais peu de preuve concrète de son existence existent. Dans ce travail de recherche, le cation phénoxénium du 2,4,6-triméthoxyphénol fut identifié clairement par résonance Raman puis des données thermodynamique et cinétique furent extraient lors d'expérience par blocage de flux. Le système par blocage de flux fut développé expressément pour étudier les intermédiaires de réaction ayant des vitesses de formation élevé (< 60 secondes) et des tests d'optimisation ont été effectué. Le système par blocage de flux a permis de déterminer l'énergie d'activation ($\Delta G^\ddagger = 13.1 \pm 0.6$ kcal/mol), l'enthalpie d'activation ($\Delta H^\ddagger = 2.91 \pm 0.23$ kcal/mol) et l'entropie d'activation ($\Delta S^\ddagger = -34.2 \pm 2.0$ cal/mol*K) et démontre que le mécanisme actif crée un grand changement dans la sphère de solvation mais un faible changement dans les liaisons intramoléculaire lors de l'état de transition, ce qui est cohérent avec un mécanisme de transfert d'électron.

ANNEXE A

SUPPLEMENTARY INFORMATION FOR: CHARACTERIZING PHENOXENIUMS CATIONS GENERATED FROM PHENOLS USING HYPERVALENT IODINE REAGENTS: ABSORPTION, STOPPED-FLOW KINETICS, RESONANCE RAMAN AND DFT CALCULATIONS REVEAL INTRIGUING FEATURES OF THIS MOLECULAR CRYPTID.

UV-Vis Experiments

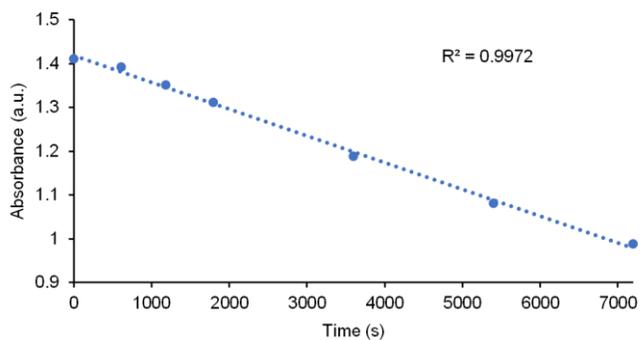


Figure 3.8. Kinetic of decay of TMP-O^+ generated from the reaction of TMP-OH and PIFA . This solution was stable for 6 hours with a $k_{\text{decay}} \sim 6 \times 10^{-5} \text{ M} \cdot \text{s}^{-1}$.

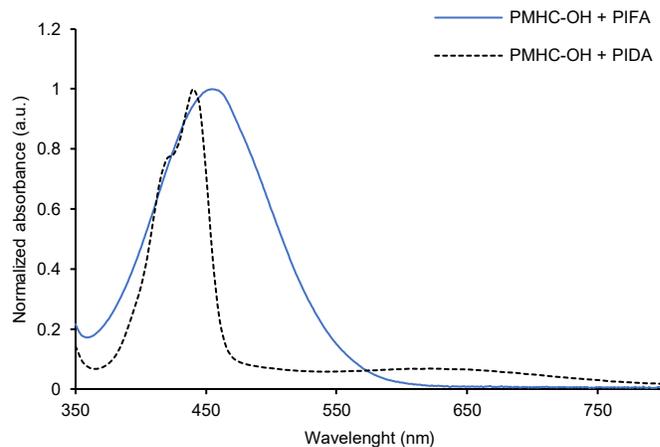


Figure 3.9. Full line: UV-Vis spectra of reaction between **PMHC-OH** (0.77 mM) and **PIFA** (0.85 mM) in HFIP. Dotted line: UV-Vis spectra of reaction between **PMHC-OH** (0.61 mM) and **PIDA** (0.67 mM) in HFIP.

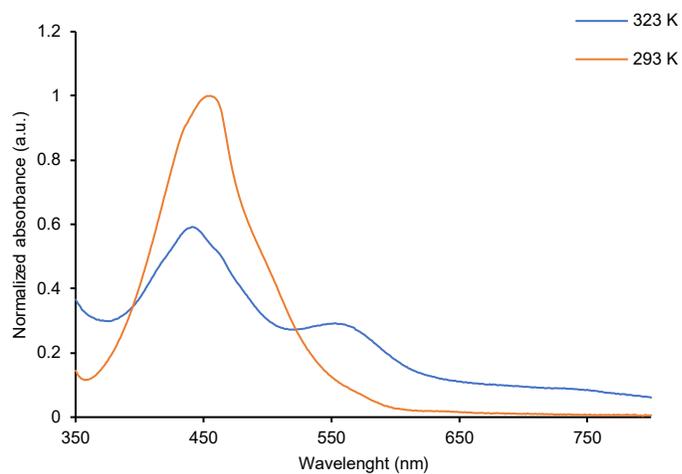


Figure 3.10. UV-Vis spectra of reaction between **PMHC-OH** and **PIFA**. Orange line: at 50°C. Blue line: 20°C.

Raman Experiments



Figure 3.11. Experimental set-up to acquire resonance Raman spectrum in solution.

DFT Calculations

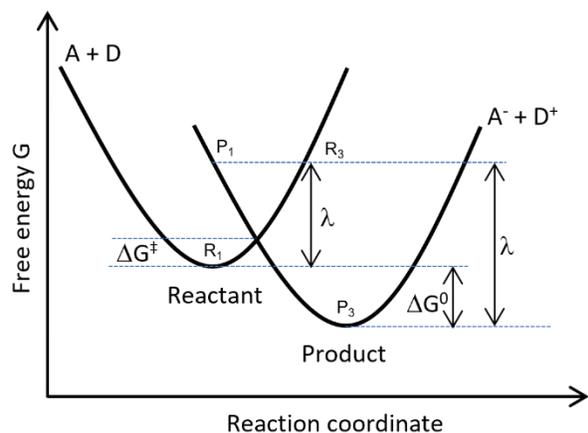


Figure 3.12. Free energy profile for a single electron transfer according to the Marcus theory for electron transfer. P_1 is the SCF energy of the product at the singlet state, R_1 is the SCF energy of the reactant at the singlet state, R_3 is the SCF energy of the reactant at the triplet state and P_3 is the SCF energy of the product at the triplet state, ΔG^\ddagger is the free activation energy, ΔG^0 is the free energy of the SET and λ is the reorganization energy.

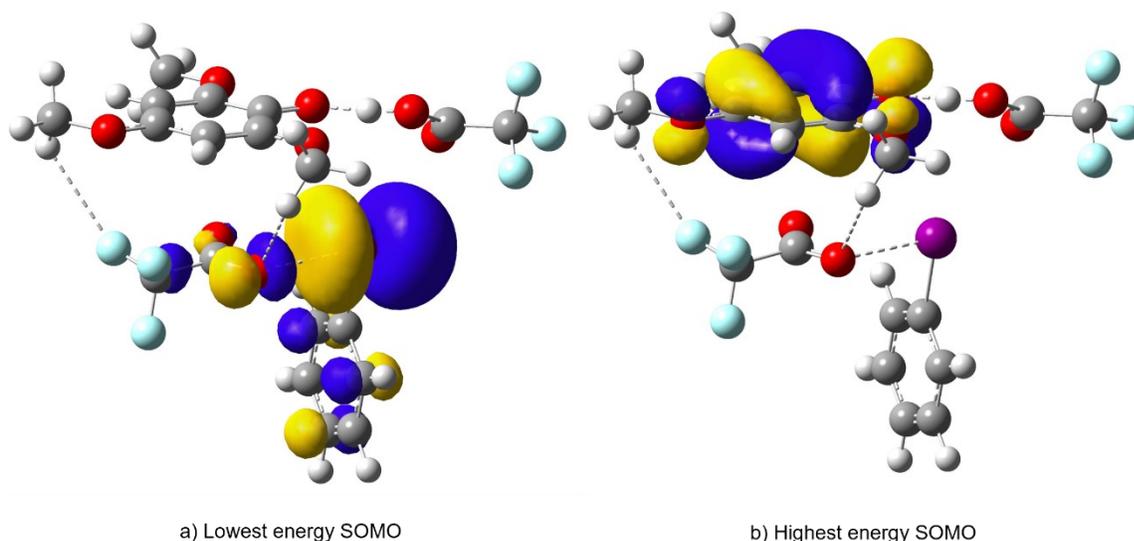


Figure 3.13. SOMOs for the encounter complex between **TMP-OH** and **PIFA** at the triplet state. The lowest energy SOMO is located on the iodanyl moiety and the highest energy SOMO is located on the phenoxy moiety.

Stopped-Flow Experiments

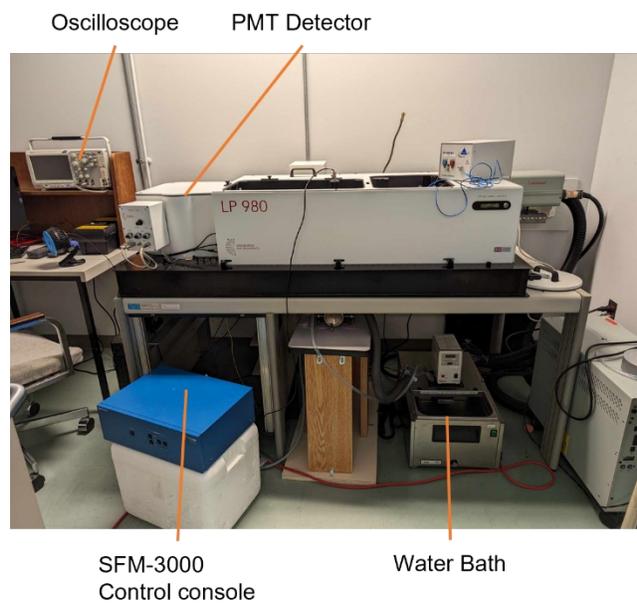


Figure 3.14. General experimental set-up for the stopped-flow kinetics experiment.

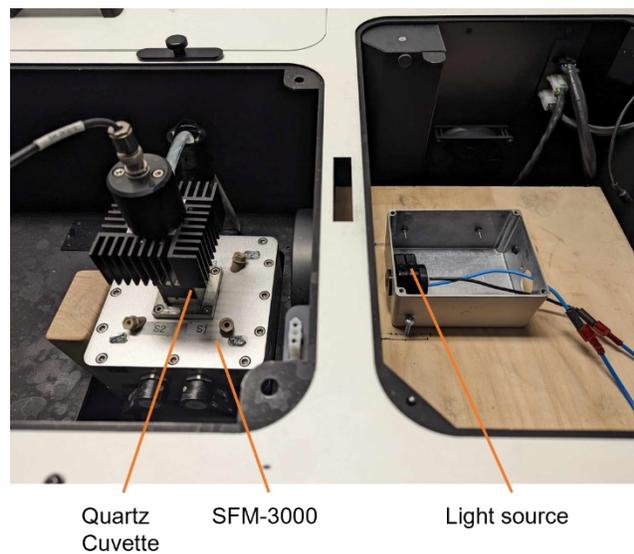


Figure 3.15. Super-Fast mixer and light source set up for the stopped-flow kinetics experiment.

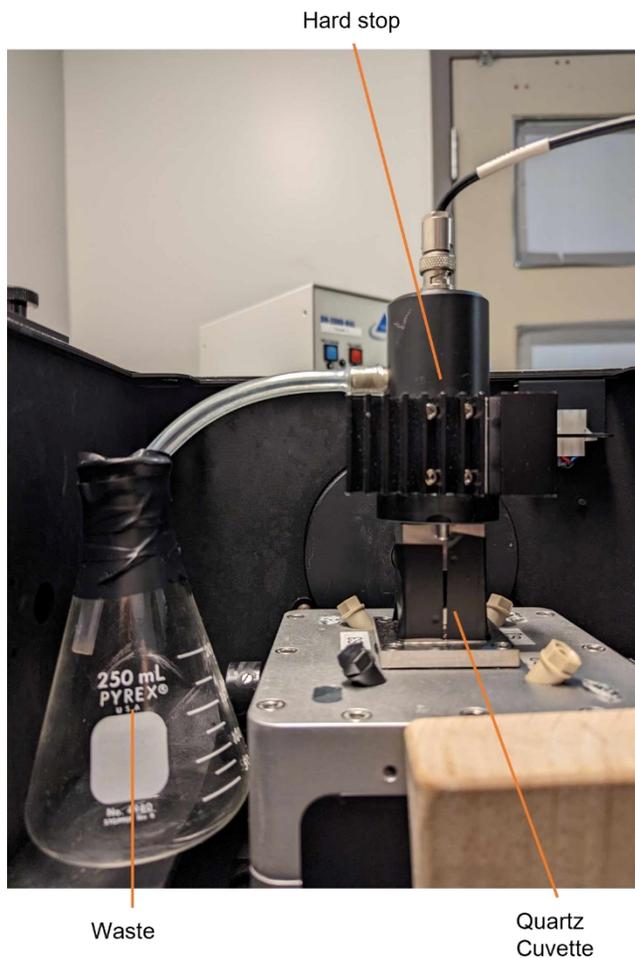


Figure 3.16. Quartz cuvette and waste experimental set-up for stopped-flow kinetics experiments.

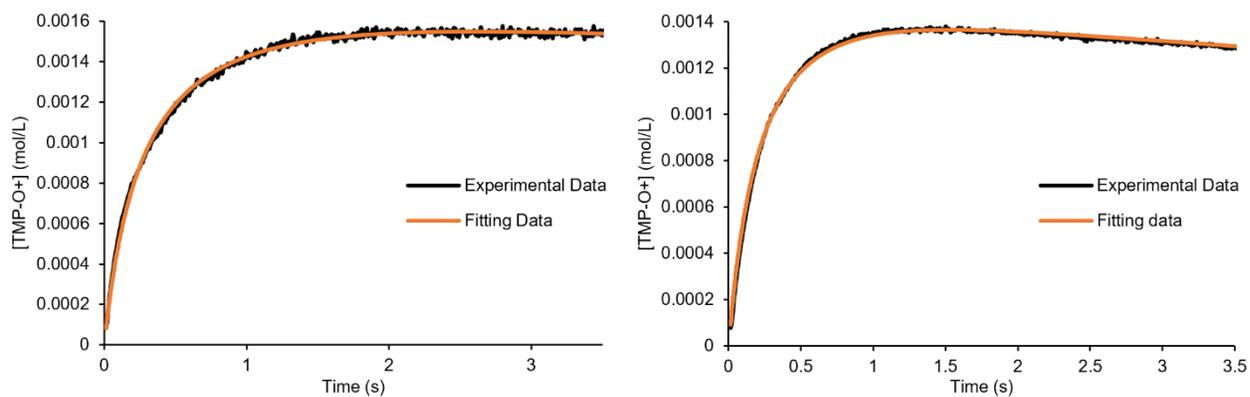
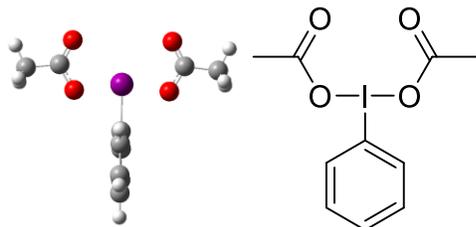


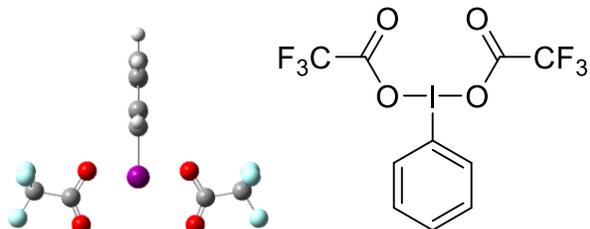
Figure 3.17. Experimental data and fitted data using second order fitting COPASI at 20°C (left) and 48°C (right).

Optimized Structures



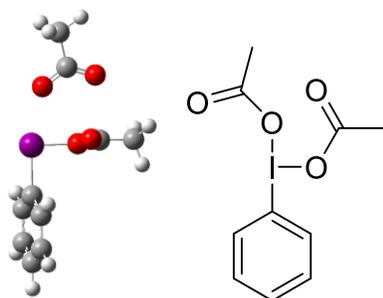
Name: Diacetoxyiodobenzene (PIDA)
Method: M06-2x/Def2TZVP,SMD(HFIP)
Charge: 0
Multiplicity: 1
Imaginary frequency: 0
Free energy (hartree): -986.037863

```
C 0.00019800 4.21517400 -0.00085200
C 0.00215500 3.52516000 -1.20629000
C 0.00212200 2.13640500 -1.21637100
C 0.00014600 1.47237900 0.00016200
C -0.00178200 2.13731300 1.21620800
C -0.00176300 3.52606400 1.20510000
H 0.00019600 5.29794400 -0.00125300
H 0.00369000 4.06490400 -2.14455700
H 0.00361700 1.58808300 -2.14894000
H -0.00329600 1.58967500 2.14917800
H -0.00327200 4.06651300 2.14296200
I -0.00001000 -0.60882400 0.00080200
O 2.11322900 -0.32846600 0.00097600
C 2.77462200 -1.45650800 0.00019400
O 2.21219800 -2.54312200 -0.00017400
C 4.26586700 -1.29609300 -0.00053200
O -2.21269200 -2.54294500 -0.00175600
C -2.77484900 -1.45620400 -0.00074800
O -2.11320500 -0.32830300 0.00037400
C -4.26606400 -1.29546200 -0.00146600
H 4.56498500 -0.72422000 0.87858200
H 4.74844000 -2.26957300 0.00238300
H 4.56414200 -0.73033100 -0.88394900
H -4.56515800 -0.72793700 0.88051200
H -4.74882800 -2.26884800 -0.00322600
H -4.56413900 -0.72520400 -0.88201500
```



Name: Bis(trifluoroacetoxy)iodobenzene
Method: M06-2x/Def2TZVP,SMD(HFIP)
Charge: 0
Multiplicity: 1
Imaginary frequency: 0
Free energy (hartree): -1581.623599
C -0.00049100 4.45409000 -0.08562300
C 0.00258600 3.72295100 -1.26664000

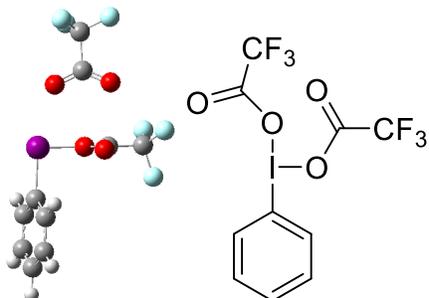
C 0.00270700 2.33512700 -1.22863900
 C -0.00016200 1.72143500 0.01347400
 C -0.00327000 2.42316700 1.20827100
 C -0.00345200 3.81005700 1.14522000
 H -0.00059700 5.53607100 -0.12470200
 H 0.00486800 4.22896600 -2.22333800
 H 0.00504300 1.75243700 -2.13991000
 H -0.00551000 1.90743000 2.15890600
 H -0.00584100 4.38435100 2.06255100
 I 0.00008900 -0.35520100 0.07497200
 O 2.12616500 -0.10565200 0.07848400
 C 2.79684100 -1.19842100 -0.02866300
 O 2.37129600 -2.32419800 -0.12323400
 C 4.32080000 -0.92940200 -0.02288700
 O -2.37106600 -2.32445100 -0.12408000
 C -2.79665600 -1.19871600 -0.02920800
 O -2.12604200 -0.10596600 0.07844500
 C -4.32062300 -0.92973700 -0.02355900
 F 4.68842300 -0.34404500 1.11739400
 F 5.00583700 -2.05660000 -0.15038300
 F 4.65941100 -0.11910000 -1.02565900
 F -4.68846100 -0.34523800 1.11709300
 F -5.00561100 -2.05685000 -0.15203000
 F -4.65906400 -0.11869400 -1.02579700



Name: Diacetoxyiodobenzene isomer
Method: M06-2x/Def2TZVP,SMD(HFIP)
Charge: 0
Multiplicity: 1
Imaginary frequency: 0
Free energy (hartree): -986.00988

C -4.68716800 0.37662900 0.08590400
 C -3.90858700 0.79504000 -0.98698800
 C -2.57028700 0.43633200 -1.05571800
 C -2.03205600 -0.33616700 -0.03196300
 C -2.79684600 -0.76011900 1.04828500
 C -4.13622700 -0.39866500 1.09866300
 H -5.73210500 0.65682600 0.13225400
 H -4.34295200 1.39834400 -1.77386700
 H -1.95439700 0.75341500 -1.88802800
 H -2.35652500 -1.35899100 1.83503300
 H -4.74728500 -0.72142200 1.93185600
 I -0.02212400 -0.87623300 -0.13441000
 O 0.46196100 0.80767300 0.73663100
 C 0.96705400 1.78900700 -0.05645300
 O 1.06629000 1.67064600 -1.24663800
 C 1.28458500 3.01043200 0.74035600
 O 3.39812700 0.78802400 0.65013800
 C 3.44502800 -0.34499000 0.14809400
 O 2.42981600 -1.06845200 -0.12873100

C 4.78585700 -0.96786200 -0.18285700
H 1.59865600 2.74867000 1.74687300
H 2.05838500 3.57299300 0.22375300
H 0.37544800 3.61412200 0.79554800
H 4.88039200 -1.92098800 0.33952600
H 5.60457700 -0.30977600 0.09914700
H 4.83070900 -1.17381000 -1.25350500



Name: Bis(trifluoroacetoxy)iodobenzene isomer

Method: M06-2x/Def2TZVP,SMD(HFIP)

Charge: 0

Multiplicity: 1

Imaginary frequency: 0

Free energy (hartree): -1581.597825

C 5.46739700 -0.08790100 -0.07709300

C 4.72948800 0.17231000 1.07215100

C 3.38508300 -0.16167800 1.12503400

C 2.80793900 -0.74874300 0.00366200

C 3.52767600 -1.01610400 -1.15574100

C 4.87301300 -0.68058800 -1.18485900

H 6.51757700 0.17386000 -0.10930100

H 5.20018400 0.63406700 1.93033600

H 2.79751700 0.03146300 2.01316200

H 3.04935100 -1.47304100 -2.01195400

H 5.45499000 -0.88057100 -2.07510900

I 0.80463900 -1.25459400 0.07059500

O 0.24411300 0.53292800 -0.53832000

C -0.03792000 1.43328600 0.39872200

O 0.12085900 1.33445900 1.57355500

C -0.47921000 2.76422800 -0.25280500

O -2.52247100 0.80097000 0.25142000

C -2.65851200 -0.41051700 0.09046900

O -1.80163800 -1.31888800 0.01456900

C -4.11256400 -0.94598800 -0.03592400

F -1.06511500 2.60381900 -1.42775600

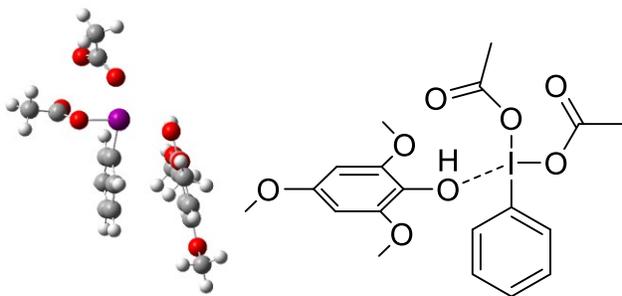
F -1.29683800 3.41769400 0.55502500

F 0.61359400 3.51305700 -0.43519600

F -4.28211600 -1.60630900 -1.18841800

F -5.02586800 0.02129900 0.00847700

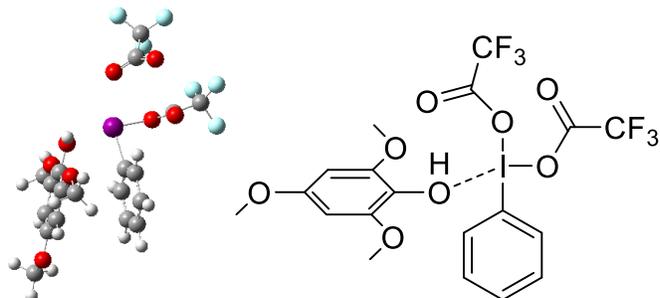
F -4.38884800 -1.80488300 0.95452200



Name: Pre-association complex
Method: M06-2x/Def2TZVP,SMD(HFIP)
Charge: 0
Multiplicity: 1
Imaginary frequency: 0
Free energy (hartree): -1636.885608

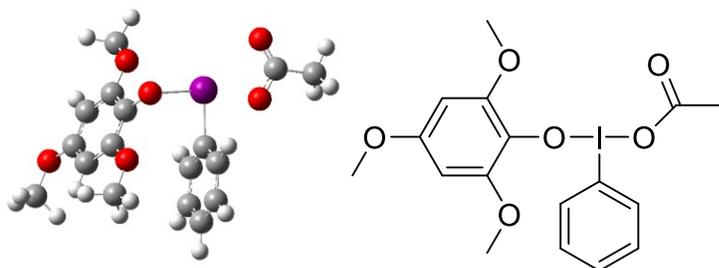
C 2.03566100 2.60342100 -1.40953500
C 1.23321500 3.01916200 -0.35324200
C 0.18477100 2.21946900 0.08197000
C -0.04264800 1.01043400 -0.56160700
C 0.74909200 0.58096700 -1.61895300
C 1.79476600 1.39010300 -2.04303500
H 2.85639000 3.22826500 -1.73967100
H 1.42193100 3.96671800 0.13540700
H -0.44175000 2.53087500 0.90810500
H 0.56237400 -0.37488100 -2.09374200
H 2.42500400 1.06694500 -2.86228100
I -1.51561300 -0.28026500 0.17273600
C 4.31248500 -0.52510000 -0.09134900
C 3.45229500 -1.56253500 -0.43085400
C 2.21605900 -1.64584700 0.21259800
C 1.86461200 -0.71848700 1.18060400
C 2.73461900 0.32300000 1.49430100
C 3.96771400 0.42305700 0.86983800
H 3.72059600 -2.28591200 -1.18377800
H 4.66250000 1.21828500 1.09857500
O 0.61846600 -0.79796600 1.75657300
O 1.27053400 -2.57469200 -0.06759600
O 2.25994200 1.18664700 2.42470600
O 5.53545500 -0.35195900 -0.66443300
C 1.55396600 -3.52734200 -1.08196700
H 0.66972700 -4.15543800 -1.15573600
H 1.73538800 -3.03583000 -2.04041300
H 2.41629700 -4.14003000 -0.81073700
C 5.92708700 -1.25771900 -1.68228300
H 5.23591900 -1.21928700 -2.52794900
H 6.91417100 -0.93658400 -2.00642300
H 5.98515000 -2.27924300 -1.29944700
C 3.06390400 2.31111500 2.75177000
H 2.48816400 2.89506900 3.46536400
H 4.00346000 1.99329200 3.20835800
H 3.26867500 2.91121000 1.86249300
O -2.77310300 0.29936000 -1.23254200
C -3.35788800 1.50933300 -1.09640200
O -3.02885500 2.30516300 -0.25772800
C -4.42134100 1.70406400 -2.12765500
H -4.82641900 2.70866800 -2.04606000
H -4.00356200 1.53844700 -3.12080200

H -5.20520400 0.96390000 -1.96039400
 O -3.55845100 -1.71433900 0.47080500
 C -4.67121400 -1.14911600 0.72091000
 O -4.81643800 0.07592000 0.87947900
 C -5.87835400 -2.06148400 0.79570800
 H -6.73126300 -1.54802600 1.23418100
 H -6.13470300 -2.37584700 -0.21866900
 H -5.64056200 -2.95686200 1.36939500
 H 0.57202900 -0.16373600 2.49022200



Name: Pre-association complex
Method: M06-2x/Def2TZVP,SMD(HFIP)
Charge: 0
Multiplicity: 1
Imaginary frequency: 0
Free energy (hartree): -2232.477740
 C 2.95749500 2.84719200 -0.91178000
 C 2.23803200 3.05508800 0.25936700
 C 1.22362000 2.17880700 0.61820600
 C 0.95152300 1.11197600 -0.22731300
 C 1.65147200 0.88696100 -1.40499100
 C 2.66563600 1.77193300 -1.74300600
 H 3.75428100 3.52985200 -1.17942600
 H 2.46683400 3.89788100 0.89882100
 H 0.66328900 2.31943900 1.53319500
 H 1.42019800 0.03632600 -2.03358200
 H 3.23075700 1.61461600 -2.65291800
 I -0.45380900 -0.29096800 0.37299300
 C 5.18073600 -0.61771700 -0.32917600
 C 4.29171900 -1.54842500 -0.85480200
 C 3.07168200 -1.74869500 -0.20726200
 C 2.77256600 -1.03765500 0.94327800
 C 3.66634500 -0.09600200 1.44744800
 C 4.88276700 0.11439500 0.82009000
 H 4.52830300 -2.10214000 -1.74871000
 H 5.60348500 0.82880100 1.19053700
 O 1.53054700 -1.20720700 1.52693900
 O 2.09991100 -2.58036500 -0.64439400
 O 3.23361500 0.55126000 2.55315000
 O 6.38987600 -0.34933600 -0.88669600

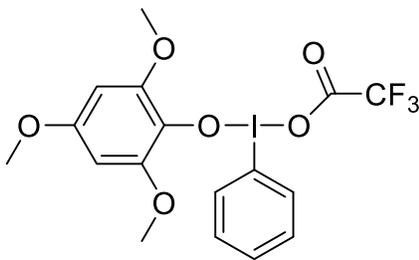
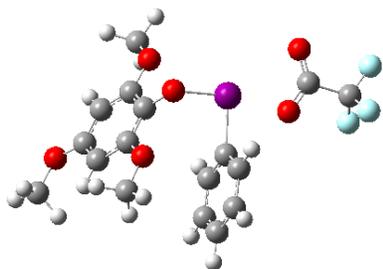
C 2.33786800 -3.31379600 -1.83901500
 H 1.43924500 -3.90058100 -2.01083700
 H 2.50366500 -2.64079900 -2.68296200
 H 3.19443500 -3.98017300 -1.72043100
 C 6.75067400 -1.04559000 -2.06909700
 H 6.04907500 -0.83128000 -2.87878100
 H 7.73895200 -0.68237800 -2.34024200
 H 6.79429700 -2.12259600 -1.89217700
 C 4.07015200 1.56447500 3.09652300
 H 3.52400400 1.98486100 3.93698400
 H 5.01316600 1.13849000 3.44458100
 H 4.26426200 2.34200700 2.35470500
 O -1.90039400 0.58697800 -0.71736400
 C -2.46960000 1.66587000 -0.22849600
 O -2.10044300 2.34697500 0.68105200
 C -3.70382500 2.06723800 -1.07112900
 O -2.83750200 -1.72531300 0.61384800
 C -3.88484600 -1.06381700 0.74055200
 O -4.04850500 0.08937000 1.15016800
 C -5.15687300 -1.83137800 0.28152900
 H 1.54303900 -0.82862600 2.42310800
 F -4.58156200 2.71325100 -0.31928200
 F -3.30688600 2.89050400 -2.04669300
 F -4.30551700 1.02877400 -1.63505300
 F -6.27924300 -1.13426300 0.45206400
 F -5.07566900 -2.14303100 -1.02021500
 F -5.29546900 -2.98262000 0.95254700



Name: (MeO)₃-phenoxy-λ³-iodane
Method: M06-2x/Def2TZVP,SMD(HFIP)
Charge: 0
Multiplicity: 1
Imaginary frequency: 0
Free energy (hartree): -1407.854358

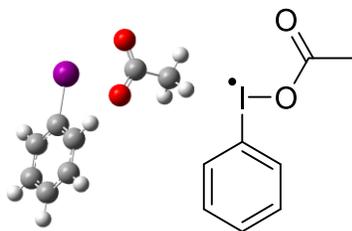
C -0.33904200 3.75644000 1.06372600
 C 0.53707900 3.79490400 -0.02293700

C 1.15265600 2.62661200 -0.46938300
 C 0.87665900 1.43675200 0.20043600
 C 0.01714300 1.37398700 1.29451700
 C -0.59703600 2.55351200 1.72048000
 H -0.82501600 4.67374300 1.40115300
 H 0.74054100 4.73816400 -0.53280100
 H 1.82721000 2.64372900 -1.32647100
 H -0.18112000 0.42869700 1.80233000
 H -1.28049500 2.52516000 2.57099300
 I 1.67610300 -0.34747600 -0.54535500
 C -3.61539600 -1.02484900 0.50233400
 C -3.36878300 0.19401700 -0.13384900
 C -2.16978900 0.35486100 -0.84543200
 C -1.24427200 -0.69605100 -0.95867600
 C -1.52064600 -1.90943400 -0.29455700
 C -2.69923900 -2.08212100 0.42954600
 H -4.08260600 1.01082100 -0.07164200
 H -2.93629700 -3.01164100 0.94412300
 O -0.10116400 -0.53428700 -1.66006600
 O -1.82188900 1.50391700 -1.46627400
 O -0.56166200 -2.85391500 -0.41951100
 O -4.73846100 -1.27367900 1.22190700
 C -2.71547900 2.59580100 -1.41968600
 H -2.22762100 3.41913900 -1.95477500
 H -3.66671000 2.35305100 -1.92042600
 H -2.91887900 2.90822400 -0.38316100
 C -5.69612800 -0.24579200 1.35554000
 H -6.10444100 0.05256400 0.37673600
 H -6.50533400 -0.65308300 1.97265300
 H -5.26909500 0.63760700 1.85677700
 C -0.73874400 -4.08119400 0.25739800
 H 0.14929200 -4.68598400 0.04134900
 H -0.81904700 -3.92791900 1.34521400
 H -1.63469800 -4.60962700 -0.10422700
 O 3.36726600 0.26451700 0.70408600
 C 4.32511800 -0.61660100 0.71614800
 O 4.26491400 -1.66646700 0.08906600
 C 5.50706800 -0.23471800 1.56880600
 H 6.27755000 -1.01160900 1.51762100
 H 5.91073200 0.72632300 1.22107200
 H 5.17354500 -0.09856600 2.60717500



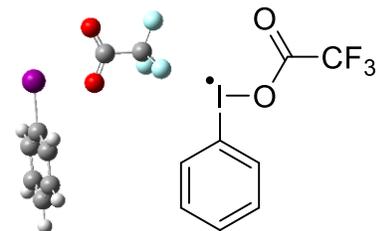
Name: (MeO)₃-phenoxy-λ³-iodane
Method: M06-2x/Def2TZVP,SMD(HFIP)
Charge: 0
Multiplicity: 1
Imaginary frequency: 0
Free energy (hartree): -1705.650491
 C -0.62940300 3.82133900 0.92794400
 C 0.10836900 3.79966000 -0.25009200
 C 0.60508100 2.60032000 -0.73983100
 C 0.35189200 1.44388400 -0.01814400

C -0.37037900 1.43878100 1.16494600
C -0.86707300 2.64931900 1.63349600
H -1.02108100 4.76030600 1.29875700
H 0.29489500 4.71638400 -0.79478600
H 1.16796100 2.56711400 -1.66304000
H -0.54828600 0.51889700 1.70662600
H -1.43950600 2.67004500 2.55212900
I 0.94526700 -0.37736400 -0.81482300
C -4.18917300 -0.97332700 0.74818600
C -3.96505000 0.24155900 0.11280900
C -2.83507100 0.37569800 -0.69722200
C -1.95686500 -0.69200900 -0.87951100
C -2.21052500 -1.90508400 -0.22601100
C -3.32122400 -2.05231800 0.59009900
H -4.64491400 1.06820400 0.23970100
H -3.53936100 -2.97766000 1.10313600
O -0.87262200 -0.56006200 -1.69833100
O -2.51498900 1.51675200 -1.35054500
O -1.29604500 -2.87670500 -0.45240700
O -5.25620100 -1.20302200 1.55990900
C -3.37300200 2.63737800 -1.19980900
H -2.92010700 3.43965500 -1.77757800
H -4.36853600 2.42174500 -1.59498500
H -3.44809900 2.93816500 -0.15264700
C -6.17638900 -0.14445000 1.76923000
H -6.64359600 0.16140800 0.83028700
H -6.93644100 -0.53664500 2.44075700
H -5.68727500 0.71411800 2.23539700
C -1.47834800 -4.12332300 0.20313000
H -0.63986000 -4.74544100 -0.09975200
H -1.46920300 -3.99784300 1.28786500
H -2.41381300 -4.59285300 -0.10791400
O 2.87657200 0.19521300 0.23139600
C 3.81280500 -0.65747100 0.11283700
O 3.80064000 -1.72360800 -0.47130300
C 5.10698900 -0.20334500 0.83417100
F 6.07339200 -1.10793000 0.72926100
F 5.55827700 0.94246500 0.31673800
F 4.87759800 0.00396100 2.13339700



Name: Iodanyl radical
Method: M06-2x/Def2TZVP,SMD(HFIP)
Charge: 0
Multiplicity: 2
Imaginary frequency: 0
Free energy (hartree): -757.5958

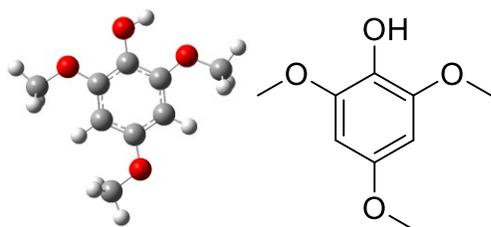
C -3.79220200 1.19264200 0.04962000
 C -3.09135800 1.08969200 -1.14573000
 C -1.87661900 0.41972300 -1.18868500
 C -1.38390200 -0.13773600 -0.01622500
 C -2.06604800 -0.04127500 1.18950900
 C -3.28139600 0.62935300 1.21219400
 H -4.73994200 1.71538400 0.07524400
 H -3.48881400 1.53043700 -2.05113900
 H -1.32445200 0.33408700 -2.11506700
 H -1.65888400 -0.47846000 2.09136100
 H -3.82634000 0.71208000 2.14397300
 I 0.43711600 -1.13100900 -0.06947400
 O 1.39907500 1.15732500 0.06273200
 C 2.67611600 1.03567900 0.08567400
 O 3.27586300 -0.04303800 0.04514400
 C 3.42875900 2.34603200 0.16673700
 H 4.50054000 2.16630900 0.19437100
 H 3.17494000 2.95856700 -0.69907400
 H 3.11619200 2.88614800 1.06086800



Name: Iodanyl radical
Method: M06-2x/Def2TZVP,SMD(HFIP)
Charge: 0
Multiplicity: 2
Imaginary frequency: 0
Free energy (hartree): -1055.393362

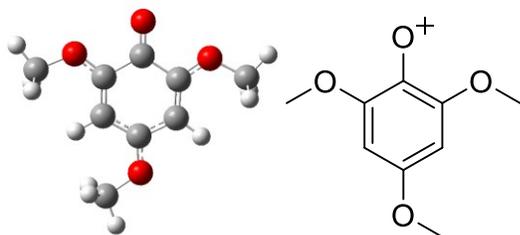
C -3.80976300 2.18150400 -0.00031800
 C -3.36627300 1.65249700 -1.20632100
 C -2.47521700 0.58914300 -1.21721800
 C -2.04700500 0.07468900 0.00009000
 C -2.47419100 0.59045100 1.21718400
 C -3.36523400 1.65380600 1.20588200
 H -4.50463000 3.01183100 -0.00046300
 H -3.71176600 2.06715100 -2.14457900

H -2.12080600 0.17167100 -2.14990000
H -2.11900000 0.17398400 2.15001800
H -3.70993300 2.06948800 2.14397800
I -0.70740300 -1.50364200 0.00035300
O 1.01447700 0.38850900 -0.00036800
C 2.15915800 -0.13290200 -0.00051100
O 2.47957000 -1.31403700 -0.00113700
C 3.29297100 0.93161000 -0.00001000
F 4.50334900 0.38111900 0.00129500
F 3.20584600 1.71762100 -1.07817300
F 3.20407700 1.71885600 1.07705800



Name: 2,4,6-trimethoxyphenol (TMP-OH)
Method: M06-2x/Def2TZVP,SMD(HFIP)
Charge: 0
Multiplicity: 1
Imaginary frequency: 0
Free energy (hartree): -650.87828

C -0.69701300 -1.06417400 -0.00010500
C 0.68829400 -1.14559300 -0.00017800
C 1.44155700 0.02799200 -0.00030400
C 0.82537400 1.26992100 -0.00030300
C -0.56578500 1.33019100 -0.00024100
C -1.33891500 0.17653000 -0.00016000
H 1.39171600 2.19012500 -0.00032400
H -2.41569300 0.22789800 -0.00014100
O -1.34834200 -2.25596600 -0.00001300
O 2.78592300 -0.17025900 -0.00043000
O -1.09531500 2.58782500 -0.00032400
O 1.28186100 -2.37904700 -0.00027400
H 2.24234600 -2.26000500 0.00089300
C 3.62371800 0.97604300 0.00081100
H 3.45347000 1.57942100 0.89489800
H 4.64453700 0.60219500 0.00111800
H 3.45450500 1.58058500 -0.89267900
C -2.76708400 -2.23729800 0.00045400
H -3.15314500 -1.74201300 -0.89337900
H -3.07896200 -3.27893000 0.00071100
H -3.15254600 -1.74173900 0.89439500
C -2.50683000 2.71345600 0.00028700
H -2.71388800 3.78113200 0.00027600
H -2.94299600 2.25918700 -0.89273300
H -2.94225600 2.25930600 0.89372900



Name: 2,4,6-trimethoxyphenyloxenium (TMP-O⁺)

Method: M06-2x/Def2TZVP,SMD(HFIP)

Charge: +1

Multiplicity: 1

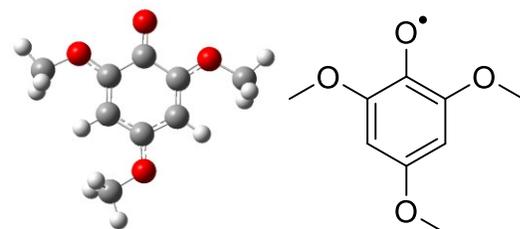
Imaginary frequency: 0

Free energy (hartree): -650.076262

```

C -0.91510800 -0.98195700 -0.00006700
C 0.56326100 -1.30951700 0.00019700
C 1.52090100 -0.14906300 -0.00011900
C 1.05184500 1.11482300 -0.00015600
C -0.36392100 1.33480900 -0.00001200
C -1.34393000 0.30474400 -0.00007000
H 1.68924100 1.98675400 -0.00025400
H -2.39338700 0.55209700 -0.00011100
O -1.64655500 -2.05398900 -0.00016600
O 2.76832300 -0.53782400 -0.00019200
O -0.68801200 2.58239400 0.00012800
O 0.94467000 -2.44267500 0.00074800
C 3.78477500 0.47228100 -0.00019100
H 3.69399800 1.08621400 0.89636600
H 4.72868400 -0.06284300 -0.00030800
H 3.69385000 1.08633700 -0.89664700
C -3.07557500 -1.91484200 -0.00031100
H -3.39011100 -1.38186000 -0.89774400
H -3.46485200 -2.92736500 -0.00040900
H -3.39031500 -1.38195900 0.89711100
C -2.06505100 3.00853300 0.00023900
H -2.02119400 4.09217900 0.00053300
H -2.55822200 2.64444000 -0.89936800
H -2.55827500 2.64390000 0.89959700

```



Name: 2,4,6-trimethoxyphenoxy radical (TMP-O[•])

Method: M06-2x/Def2TZVP,SMD(HFIP)

Charge: 0

Multiplicity: 2

Imaginary frequency: 0

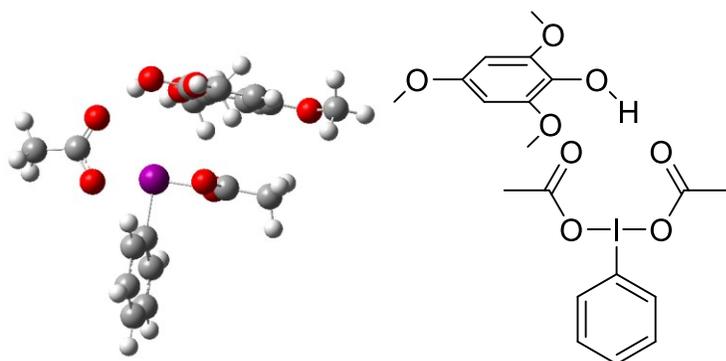
Free energy (hartree): -650.260625

```

C -0.81261400 -1.02368300 -0.00000400
C 0.61520500 -1.29031100 0.00004300
C 1.48687900 -0.12463400 -0.00003300
C 0.98021000 1.14604200 -0.00010200
C -0.41650700 1.33179500 -0.00012700

```

C -1.31687200 0.25898100 -0.00005400
 H 1.60957800 2.02433100 -0.00011900
 H -2.38045600 0.43597500 -0.00008900
 O -1.55656000 -2.13174400 0.00002400
 O 2.78730500 -0.43604800 -0.00001500
 O -0.80846200 2.61030900 -0.00034700
 O 1.06912800 -2.45302300 0.00012200
 C 3.72585700 0.63231200 0.00007900
 H 3.60677500 1.24773200 0.89406500
 H 4.70775100 0.16690000 0.00039000
 H 3.60725200 1.24745900 -0.89416700
 C -2.97265900 -1.99335800 -0.00007400
 H -3.30633700 -1.46422800 -0.89487800
 H -3.36989400 -3.00462600 -0.00008900
 H -3.30646200 -1.46420200 0.89466700
 C -2.20127800 2.90967000 0.00034900
 H -2.26842500 3.99408900 0.00067000
 H -2.68052900 2.51011800 -0.89471900
 H -2.67985500 2.50962000 0.89554100



Name: Pre-association complex Singlet State
Method: M06-2x/Def2TZVP,SMD(HFIP)
Charge: 0
Multiplicity: 1
Imaginary frequency: 0
Free energy (hartree): -1636.911736

C -4.57544700 -3.10482000 -0.23217000

C -4.24885600 -2.44400300 -1.40960200

C -3.26266200 -1.46657800 -1.41108600

C -2.62526800 -1.17915300 -0.21453100

C -2.93145000 -1.82276600 0.97425200

C -3.92179300 -2.79632400 0.95396200

H -5.34535600 -3.86615100 -0.23922500

H -4.76071400 -2.68584200 -2.33228400

H -2.99881000 -0.94467100 -2.32126100

H -2.41182200 -1.57485100 1.89012100

H -4.17854500 -3.31323100 1.86974400

I -1.13036900 0.26822200 -0.20574200

C 3.53117000 -0.24103900 -0.83680000

C 3.43805700 -0.48070700 0.52819800

C 2.62582200 0.34912600 1.30375100

C 1.94215400 1.41453400 0.72959200

C 2.05714900 1.63379100 -0.64523300

C 2.84229800 0.80848900 -1.43725600

H 3.96314700 -1.30391100 0.98557000

H 2.93414200 0.95871000 -2.50318300

O 1.17483500 2.21633800 1.52752000

O 2.42753300 0.18334600 2.63467600

O 1.32925600 2.68114500 -1.10839400

O 4.27408300 -1.01380000 -1.68115900

C 3.06191100 -0.91621000 3.26894200

H 2.75083400 -0.87934000 4.31016700

H 2.74109400 -1.86176900 2.82609100

H 4.14924200 -0.82750300 3.21056700

C 5.10905800 -2.00710900 -1.10993800

H 4.52389500 -2.77482900 -0.59860800

H 5.64810700 -2.45957200 -1.93913600

H 5.82140200 -1.56236300 -0.41059600

C 1.25587700 2.86750500 -2.51319800

H 0.57869700 3.70395800 -2.66879600

H 2.23722900 3.10911300 -2.92680700

H 0.85760000 1.97511600 -3.00203900

O -2.76639400 1.56258300 0.27577600

C -2.43087400 2.80400200 0.48549500

O -1.27008900 3.19774500 0.42654300

C -3.58330500 3.71074300 0.79979000

H -3.23114100 4.72642600 0.95746000

H -4.29686200 3.68200700 -0.02447800

H -4.09090800 3.34483600 1.69309300

O 0.39695300 -2.02484600 1.26859800

C 0.67672400 -2.08005100 0.08402800

O 0.19140900 -1.25242600 -0.81705200

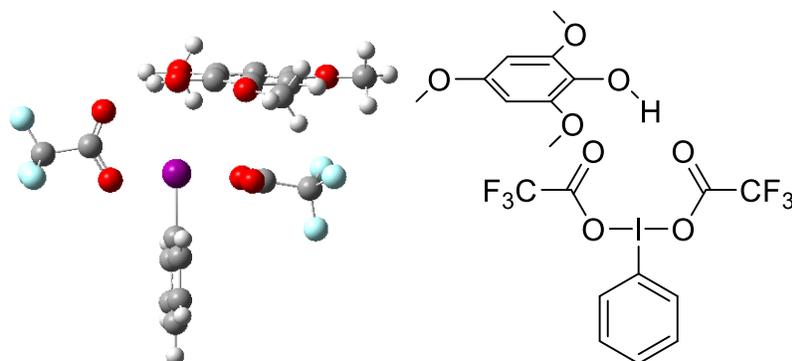
C 1.56796500 -3.13627900 -0.50432000

H 2.18939000 -2.72128200 -1.29670400

H 2.17675300 -3.58808100 0.27539200

H 0.92573500 -3.90389900 -0.94386500

H 0.49455100 2.67178700 0.99777800



Name: Pre-association complex Singlet State

Method: M06-2x/Def2TZVP,SMD(HFIP)

Charge: 0

Multiplicity: 1

Imaginary frequency: 0

Free energy (hartree): -2232.495015

C 2.37334400 4.88302200 -0.13527800

C 2.40103500 4.19231200 -1.34041600

C 1.99304500 2.86681100 -1.39487400

C 1.56879600 2.27145500 -0.21760700

C 1.53235900 2.93281100 1.00002900

C 1.94145500 4.25939700 1.02832500

H 2.69199800 5.91717900 -0.10276500

H 2.73896400 4.68258300 -2.24423000

H 2.00686300 2.31620500 -2.32570500

H 1.19626600 2.43129900 1.89768500

H 1.92299400 4.80158800 1.96478600

I 0.94411600 0.29158800 -0.27662200

C -3.45226200 -1.58607900 -0.83843600

C -3.46499200 -1.40235900 0.53998300

C -2.32013000 -1.72084100 1.27469400

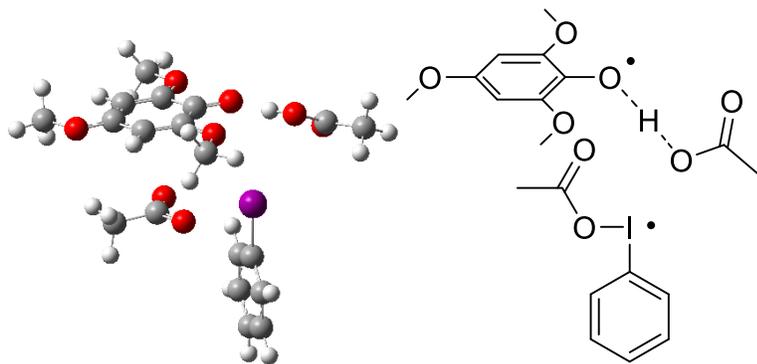
C -1.18784200 -2.22062700 0.64294700

C -1.19829600 -2.38084700 -0.74443400

C -2.32135100 -2.06393000 -1.49422400

H -4.34155400 -1.02512300 1.04200600

H -2.34542600 -2.18640100 -2.56748200
O -0.09159700 -2.53497000 1.39641100
O -2.21218500 -1.56135200 2.61555900
O -0.03136800 -2.84592100 -1.25830200
O -4.52069900 -1.31228900 -1.63752400
C -3.32155200 -1.01196000 3.31001900
H -3.01549200 -0.94017600 4.35087300
H -3.56589700 -0.01682700 2.93259800
H -4.19380800 -1.66483100 3.23087300
C -5.73609300 -0.93178200 -1.01489900
H -5.62692200 0.00478900 -0.46404400
H -6.45514900 -0.79428600 -1.81917700
H -6.08955700 -1.71502300 -0.33961100
C 0.11317100 -2.86646800 -2.67031500
H 1.13501000 -3.18588200 -2.86114700
H -0.58318600 -3.57564000 -3.12228200
H -0.04815500 -1.87092200 -3.09061300
O 3.04154500 -0.12973500 -0.04830800
C 3.33329700 -1.36066900 0.16566200
O 2.58358800 -2.30778200 0.23733500
C 4.85722400 -1.55974500 0.35115500
O -1.48425500 1.28740600 1.57822400
C -1.74494300 1.36028000 0.40403000
O -1.01718400 1.03295200 -0.61132900
C -3.07528700 2.01487400 -0.04505700
H 0.68163000 -2.66240300 0.81983300
F 5.15828100 -2.84060000 0.50918500
F 5.52677600 -1.10030000 -0.70559800
F 5.28285400 -0.89490500 1.42581500
F -3.55131300 1.49496300 -1.17111400
F -4.00682500 1.90649800 0.89473000
F -2.85814500 3.31760100 -0.25801900



Name: Pre-association complex Triplet State

Method: M06-2x/Def2TZVP,SMD(HFIP)

Charge: 0

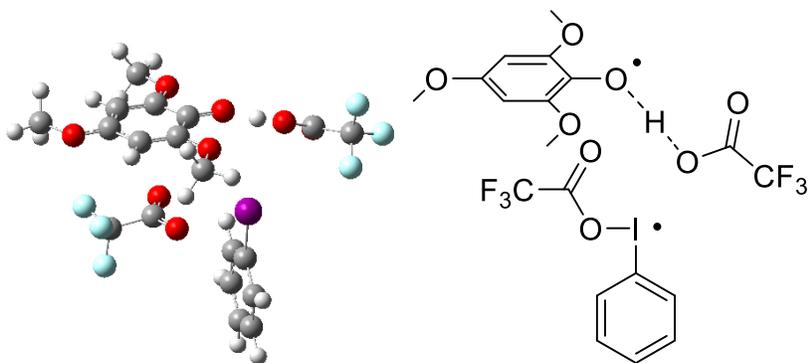
Multiplicity: 3

Imaginary frequency: 0

Free energy (hartree): -1636.904690

C -4.35181900 -3.54108700 1.02318300
C -4.56276400 -2.95671500 -0.21950700
C -3.79788400 -1.86970000 -0.61986200
C -2.82592600 -1.38685000 0.24662400
C -2.59905500 -1.95685100 1.49283200
C -3.37424800 -3.04273700 1.87558500
H -4.95162800 -4.38922500 1.32846700
H -5.32401100 -3.34578200 -0.88373900
H -3.95347600 -1.40973900 -1.58659900
H -1.83202500 -1.56406400 2.14676800
H -3.20982600 -3.49901300 2.84350000
I -1.65885900 0.22570400 -0.34010300
C 3.71094900 -0.52940100 -0.56892300
C 3.71806900 -0.28133300 0.81010800
C 2.80542200 0.61410900 1.32306500
C 1.85065400 1.30017800 0.47445700
C 1.89580000 0.98588400 -0.94148500
C 2.81056200 0.10676400 -1.44806700
H 4.41635200 -0.78803100 1.45654700
H 2.85727900 -0.14371400 -2.49831100
O 1.02583300 2.11938600 0.94677300
O 2.69568100 0.93617300 2.60997100
O 0.95821400 1.62304600 -1.64794000
O 4.54207800 -1.39173200 -1.15795400
C 3.56553800 0.30175700 3.54142900
H 3.29488500 0.69773300 4.51612800
H 3.41741200 -0.77937800 3.52519200
H 4.60660500 0.54300000 3.31892100
C 5.48175200 -2.11041800 -0.36265900
H 4.96904100 -2.72039200 0.38256600
H 6.02170600 -2.75055800 -1.05470700
H 6.17567000 -1.42314800 0.12367900
C 0.88554300 1.37554900 -3.04777600
H 0.05396700 1.97417600 -3.41076900
H 1.81001700 1.68829300 -3.53734100
H 0.69732700 0.31778200 -3.24026200
O -1.89182300 3.33940200 1.51545100
C -1.79434200 3.81319100 0.40163200

O -0.75402900 3.57941600 -0.38471700
 C -2.82095200 4.69349700 -0.23580100
 O 0.65987000 -1.83506700 0.61287300
 C 0.61920400 -2.03440300 -0.60298400
 O -0.17915900 -1.44970200 -1.42459100
 C 1.53096500 -3.06076600 -1.24443200
 H -0.08437500 2.99155800 0.07388800
 H 0.95040300 -3.97097400 -1.41202400
 H 2.36418800 -3.28874800 -0.58190700
 H 1.89400300 -2.70842500 -2.20895700
 H -3.62902300 4.89383900 0.46165000
 H -2.35364600 5.62572000 -0.55470200
 H -3.20945600 4.19537500 -1.12596700



Name: Pre-association complex Triplet State

Method: M06-2x/Def2TZVP,SMD(HFIP)

Charge: 0

Multiplicity: 3

Imaginary frequency: 0

Free energy (hartree): -2232.496857

C 1.02689300 5.45149100 1.34006400
 C 1.47769400 5.23207200 0.04381800
 C 1.58304000 3.93973800 -0.44904300
 C 1.23017000 2.88529700 0.38436700
 C 0.77535400 3.08127500 1.68293800
 C 0.67713300 4.38195100 2.15562400
 H 0.94672300 6.46337000 1.71676700
 H 1.74772900 6.06762400 -0.58914700
 H 1.92953000 3.75641200 -1.45718600
 H 0.50258900 2.23972800 2.30546000
 H 0.32504400 4.55650300 3.16421200
 I 1.36190300 0.95003000 -0.33461700
 C -3.38909200 -1.95715000 -0.42102200
 C -3.19711100 -2.17697700 0.95006600
 C -1.90879800 -2.23605500 1.43137100
 C -0.76390300 -2.09909900 0.55415200

C -1.03366000 -1.85611100 -0.84733500
C -2.31371100 -1.79570000 -1.32091000
H -4.04012600 -2.28072200 1.61395800
H -2.53998800 -1.61525700 -2.36185000
O 0.40823200 -2.18535700 1.00940700
O -1.57795000 -2.41604600 2.70602200
O 0.07245800 -1.68878900 -1.57623500
O -4.59363500 -1.86945300 -0.98071500
C -2.62449500 -2.53322100 3.66547300
H -2.13213600 -2.65422500 4.62607500
H -3.23735000 -1.63015000 3.67120900
H -3.24192500 -3.40721600 3.45104700
C -5.75677200 -2.01639500 -0.16806700
H -5.78848000 -1.24550600 0.60276900
H -6.60013000 -1.89882000 -0.84248400
H -5.78012000 -3.00787200 0.28625700
C -0.07445800 -1.41837800 -2.96761700
H 0.93475200 -1.30034400 -3.35342100
H -0.56760900 -2.25530200 -3.46535700
H -0.64460900 -0.50020400 -3.12014100
O 3.46186800 -1.42519200 1.61268200
C 3.52219100 -1.85558400 0.49036000
O 2.55783600 -2.27070400 -0.26585500
C 4.87326500 -1.92563500 -0.25404800
O -1.74289200 0.93005700 0.90241500
C -1.88426900 1.21176300 -0.28001600
O -1.02812400 1.33367700 -1.19451300
C -3.33016500 1.53226000 -0.76067500
H 1.62566500 -2.21131000 0.21395900
F 4.88610700 -1.04039400 -1.25542100
F 5.88195200 -1.64355900 0.55779200
F 5.08014300 -3.13322100 -0.77611600
F -3.57666700 1.06511100 -1.98601700
F -4.25543100 1.02879700 0.05545100
F -3.50706000 2.86025400 -0.79681100

RÉFÉRENCES

- Atkins, P. W. et De Paula, J. (2006). *Atkins' Physical chemistry* (8th éd.). Oxford University Press Oxford.
- Brissette, P., Ballou, D. P. et Massey, V. (1989, 1989/09/01/). Determination of the dead time of a stopped-flow fluorometer. *Analytical Biochemistry*, 181(2), 234-238. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0003-2697\(89\)90235-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0003-2697(89)90235-2)
- Craven, P. G. E. et Taylor, R. J. K. (2012, 2012/10/03/). Total synthesis and structural confirmation of (±)-cuevaene A. *Tetrahedron Letters*, 53(40), 5422-5425. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.07.121>
- Dasgupta, A., Thiehoff, C., Newman, P. D., Wirth, T. et Melen, R. L. (2021). Reactions promoted by hypervalent iodine reagents and boron Lewis acids [10.1039/D1OB00740H]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 19(22), 4852-4865. <https://doi.org/10.1039/D1OB00740H>
- Dixon, W. T. et Murphy, D. (1976). Determination of the acidity constants of some phenol radical cations by means of electron spin resonance [10.1039/F29767201221]. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 2: Molecular and Chemical Physics*, 72(0), 1221-1230. <https://doi.org/10.1039/F29767201221>
- Dohi, T., Ito, M., Morimoto, K., Iwata, M. et Kita, Y. (2008). Oxidative Cross-Coupling of Arenes Induced by Single-Electron Transfer Leading to Biaryls by Use of Organoiodine(III) Oxidants. *Angewandte Chemie International Edition*, 47(7), 1301-1304. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.200704495>
- Dohi, T., Ito, M., Yamaoka, N., Morimoto, K., Fujioka, H. et Kita, Y. (2009, 2009/12/26/). Hypervalent iodine(III): selective and efficient single-electron-transfer (SET) oxidizing agent. *Tetrahedron*, 65(52), 10797-10815. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.10.040>
- Dohi, T., Maruyama, A., Takenaga, N., Senami, K., Minamitsuji, Y., Fujioka, H., Caemmerer, S. B. et Kita, Y. (2008). A Chiral Hypervalent Iodine(III) Reagent for Enantioselective Dearomatization of Phenols. *Angewandte Chemie International Edition*, 47(20), 3787-3790. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.200800464>
- Dohi, T., Takenaga, N., Nakae, T., Toyoda, Y., Yamasaki, M., Shiro, M., Fujioka, H., Maruyama, A. et Kita, Y. (2013, 2013/03/20). Asymmetric Dearomatizing Spirolactonization of Naphthols Catalyzed by Spirobiindane-Based Chiral Hypervalent Iodine Species. *Journal of the American Chemical Society*, 135(11), 4558-4566. <https://doi.org/10.1021/ja401074u>
- Du, L., Qiu, Y., Lan, X., Zhu, R., Phillips, D. L., Li, M.-D., Dutton, A. S. et Winter, A. H. (2017, 2017/10/25). Direct Detection of the Open-Shell Singlet Phenyloxenium Ion: An Atom-Centered Diradical Reacts as an Electrophile. *Journal of the American Chemical Society*, 139(42), 15054-15059. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b07512>
- Eric V. Anslyn, D. A. D. (2005). *Modern physical organic chemistry*. University Science Books.
- Ferraro, J. R., Nakamoto, K. et Brown, C. W. (2003). Chapter 1 - Basic Theory. Dans J. R. Ferraro, K. Nakamoto et C. W. Brown (dir.), *Introductory Raman Spectroscopy (Second Edition)* (p. 1-94). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-012254105-6/50004-4>.
- Frisch, M., Trucks, G., Schlegel, H. B., Scuseria, G., Robb, M., Cheeseman, J., Scalmani, G., Barone, V., Petersson, G. et Nakatsuji, H. (2016). *Gaussian 16* : Gaussian, Inc. Wallingford, CT.
- Ganji, B. et Ariaifard, A. (2019). DFT mechanistic investigation into phenol dearomatization mediated by an iodine(iii) reagent [10.1039/C9OB00028C]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 17(14), 3521-3528. <https://doi.org/10.1039/C9OB00028C>

- Gasevic, T., Stückrath, J. B., Grimme, S. et Bursch, M. (2022, 2022/06/16). Optimization of the r2SCAN-3c Composite Electronic-Structure Method for Use with Slater-Type Orbital Basis Sets. *The Journal of Physical Chemistry A*, 126(23), 3826-3838. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.2c02951>
- Genovino, J., Lian, Y., Zhang, Y., Hope, T. O., Juneau, A., Gagné, Y., Ingle, G. et Frenette, M. (2018, 2018/06/01). Metal-Free-Visible Light C–H Alkylation of Heteroaromatics via Hypervalent Iodine-Promoted Decarboxylation. *Organic Letters*, 20(11), 3229-3232. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01085>
- Guérard, K. C., Chapelle, C., Giroux, M.-A., Sabot, C., Beaulieu, M.-A., Achache, N. et Canesi, S. (2009, 2009/10/15). An Unprecedented Oxidative Wagner–Meerwein Transposition. *Organic Letters*, 11(20), 4756-4759. <https://doi.org/10.1021/ol902000j>
- Harburn, J. J., Rath, N. P. et Spilling, C. D. (2005, 2005/08/01). Efficient Synthesis of Tyrosine-Derived Marine Sponge Metabolites via Acylation of Amines with a Coumarin. *The Journal of Organic Chemistry*, 70(16), 6398-6403. <https://doi.org/10.1021/jo050846r>
- Harned, A. M. (2014, 2014/08/20/). Asymmetric oxidative dearomatizations promoted by hypervalent iodine(III) reagents: an opportunity for rational catalyst design? *Tetrahedron Letters*, 55(34), 4681-4689. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.06.051>
- Hedström, S. (2016). *Marcus Theory with Gaussian and ADF — a Tutorial*. Récupéré le September 12 de http://ursula.chem.yale.edu/~batista/classes/tutorials/Marcus/MarcusTheory_tutorial_5.pdf
- Hertwig, R. H. et Koch, W. (1997, 1997/04/18/). On the parameterization of the local correlation functional. What is Becke-3-LYP? *Chemical Physics Letters*, 268(5), 345-351. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(97\)00207-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0009-2614(97)00207-8)
- Hoops, S., Sahle, S., Gauges, R., Lee, C., Pahle, J., Simus, N., Singhal, M., Xu, L., Mendes, P. et Kummer, U. (2006). COPASI—a COmplex PATHway Simulator. *Bioinformatics*, 22(24), 3067-3074. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl485>
- Hope, T. O., Reyes-Robles, T., Ryu, K. A., Mauries, S., Removski, N., Maisonneuve, J., Oslund, R. C., Fadeyi, O. O. et Frenette, M. (2023). Targeted proximity-labelling of protein tyrosines via flavin-dependent photoredox catalysis with mechanistic evidence for a radical–radical recombination pathway [10.1039/D3SC00638G]. *Chemical Science*, 14(26), 7327-7333. <https://doi.org/10.1039/D3SC00638G>
- Juneau, A. (2023). *Caractérisation d'intermédiaires de réactions par spectroscopie Raman : anions radicalaires, dimères de viologène et phénoxéniums* Université du Québec à Montréal]. Archipel. <https://archipel.uqam.ca/16291/>
- Juneau, A., Lepage, I., Sabbah, S. G., Winter, A. H. et Frenette, M. (2022, 2022/11/04). Mechanistic Insight into Phenol Dearomatization by Hypervalent Iodine: Direct Detection of a Phenoxenium Cation. *The Journal of Organic Chemistry*, 87(21), 14274-14283. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01765>
- Kita, Y., Tohma, H., Hatanaka, K., Takada, T., Fujita, S., Mitoh, S., Sakurai, H. et Oka, S. (1994, 1994/05/01). Hypervalent Iodine-Induced Nucleophilic Substitution of para-Substituted Phenol Ethers. Generation of Cation Radicals as Reactive Intermediates. *Journal of the American Chemical Society*, 116(9), 3684-3691. <https://doi.org/10.1021/ja00088a003>
- Kraszewski, K., Tomczyk, I., Drabinska, A., Bienkowski, K., Solarska, R. et Kalek, M. (2020). Mechanism of Iodine(III)-Promoted Oxidative Dearomatizing Hydroxylation of Phenols: Evidence for a Radical-Chain Pathway. *Chemistry – A European Journal*, 26(50), 11584-11592. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/chem.202002026>
- Lee, S. B., Lin, C. Y., Gill, P. M. W. et Webster, R. D. (2005, 2005/12/01). Transformation of α -Tocopherol (Vitamin E) and Related Chromanol Model Compounds into Their Phenoxonium Ions by Chemical Oxidation with the Nitrosonium Cation. *The Journal of Organic Chemistry*, 70(25), 10466-10473. <https://doi.org/10.1021/jo0517951>

- Maertens, G., L'Homme, C. et Canesi, S. (2015, 2015-January-05). Total synthesis of natural products using hypervalent iodine reagents [Review]. *Frontiers in Chemistry*, 2. <https://doi.org/10.3389/fchem.2014.00115>
- Marcus, R. A. (1956). On the Theory of Oxidation - Reduction Reactions Involving Electron Transfer. I. *The Journal of Chemical Physics*, 24(5), 966-978. <https://doi.org/10.1063/1.1742723>
- Marcus, R. A. (1964). Chemical and Electrochemical Electron-Transfer Theory. *Annual Review of Physical Chemistry*, 15(1), 155-196. <https://doi.org/10.1146/annurev.pc.15.100164.001103>
- Marui, T., Kajita, S., Katayama, Y. et Chiba, K. (2007, 2007/06/01/). Laser Raman detection of an electrogenerated intermediate during anodic synthesis of dihydrobenzofurans via formal [3+2] cycloaddition. *Electrochemistry Communications*, 9(6), 1331-1336. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.elecom.2007.01.040>
- Mironova, I. A., Kirsch, S. F., Zhdankin, V. V., Yoshimura, A. et Yusubov, M. S. (2022). Hypervalent Iodine-Mediated Azidation Reactions. *European Journal of Organic Chemistry*, 2022(34), e202200754. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ejoc.202200754>
- Moriarty, R. M. (2005, 2005/04/01). Organohypervalent Iodine: Development, Applications, and Future Directions. *The Journal of Organic Chemistry*, 70(8), 2893-2903. <https://doi.org/10.1021/jo050117b>
- Mosca, S., Conti, C., Stone, N. et Matousek, P. (2021, 2021/03/11). Spatially offset Raman spectroscopy. *Nature Reviews Methods Primers*, 1(1), 21. <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00019-0>
- Oishi, S. (2004, 2004/07/01). Reactive Intermediate Chemistry Edited by R. A. Moss (Rutgers University), M. S. Platz (Ohio State University), and M. Jones, Jr. (Princeton University). Wiley-Interscience, Hoboken, NJ. 2004. viii + 1072 pp. 16 x 24 cm. \$95.95. ISBN 0-471-23324-2. *Journal of Natural Products*, 67(7), 1199-1200. <https://doi.org/10.1021/np030742g>
- Ozanne-Beaudenon, A. et Quideau, S. (2005). Regioselective Hypervalent-Iodine(III)-Mediated Dearomatizing Phenylation of Phenols through Direct Ligand Coupling. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(43), 7065-7069. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.200501638>
- Peilleron, L., Retailleau, P. et Cariou, K. (2019). Synthesis of Cyclic N-Hydroxylated Ureas and Oxazolidinone Oximes Enabled by Chemoselective Iodine(III)-Mediated Radical or Cationic Cyclizations of Unsaturated N-Alkoxyureas. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 361(22), 5160-5169. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adsc.201901135>
- Pelter, A., Hussain, A., Smith, G. et Ward, R. S. (1997, 1997/03/17/). The synthesis of 8a-methoxy-2H,6H-chromen-6-ones and corresponding 2H-chromenes by a unique process utilising phenolic oxidation. *Tetrahedron*, 53(11), 3879-3916. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(97\)00008-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4020(97)00008-2)
- Pouységu, L., Sylla, T., Garnier, T., Rojas, L. B., Charris, J., Deffieux, D. et Quideau, S. (2010, 2010/07/31/). Hypervalent iodine-mediated oxygenative phenol dearomatization reactions. *Tetrahedron*, 66(31), 5908-5917. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.05.078>
- Quideau, S., Pouységu, L., Avellan, A.-V., Whelligan, D. K. et Looney, M. A. (2001, 2001/10/15/). Hypervalent iodine(III)-mediated oxidative acetoxylation of 2-methoxyphenols for regiocontrolled nitrogen benzannulation. *Tetrahedron Letters*, 42(42), 7393-7396. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)01514-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)01514-3)
- Raman, C. V. (1928). A new radiation [Reproduced from Indian J. Phys., 1928, 2, 387-398]. *Current Science*, 74(4), 382-386. <http://www.jstor.org/stable/24101519>
- Raman, C. V. et Krishnan, K. S. (1928, 1928/03/01). A New Type of Secondary Radiation. *Nature*, 121(3048), 501-502. <https://doi.org/10.1038/121501c0>
- Sathyanarayana, D. N. (2015). *Vibrational Spectroscopy: Theory and Applications*. New Age International (P) Limited. <https://books.google.ca/books?id=SBpXpX9kxccc>

- Shin, N. Y., Tsui, E., Reinhold, A., Scholes, G. D., Bird, M. J. et Knowles, R. R. (2022, 2022/11/30). Radicals as Exceptional Electron-Withdrawing Groups: Nucleophilic Aromatic Substitution of Halophenols Via Homolysis-Enabled Electronic Activation. *Journal of the American Chemical Society*, 144(47), 21783-21790. <https://doi.org/10.1021/jacs.2c10296>
- Singh, F. V. et Wirth, T. (2014). Hypervalent Iodine-Catalyzed Oxidative Functionalizations Including Stereoselective Reactions. *Chemistry – An Asian Journal*, 9(4), 950-971. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/asia.201301582>
- Smith, H. (2020). <https://www.worldhistory.org/article/1629/the-unicorn-myth/>
- Varvoglis, A. (1997, 1997/01/27/). Chemical transformations induced by hypervalent iodine reagents. *Tetrahedron*, 53(4), 1179-1255. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(96\)00970-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4020(96)00970-2)
- Wang, Y.-T., Jin, K. J., Leopold, S. H., Wang, J., Peng, H.-L., Platz, M. S., Xue, J., Phillips, D. L., Glover, S. A. et Novak, M. (2008, 2008/11/26). Characterization of Reactive Intermediates Generated During Photolysis of 4-Acetoxy-4-aryl-2,5-cyclohexadienones: Oxenium Ions and Aryloxy Radicals. *Journal of the American Chemical Society*, 130(47), 16021-16030. <https://doi.org/10.1021/ja805336d>
- Willgerodt, C. (1885). *Tageblatt der 58. Vers. deutscher Naturforscher u. Aertzte* : Strassburg.
- Willgerodt, C. (1892). Zur Kenntniss aromatischer Jodidchloride, des Jodoso- und Jodobenzols. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 25(2), 3494-3502. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cber.189202502221>
- Ye, Y., Wang, L. et Fan, R. (2010, 2010/03/05). Aqueous Iodine(III)-Mediated Stereoselective Oxidative Cyclization for the Synthesis of Functionalized Fused Dihydrofuran Derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, 75(5), 1760-1763. <https://doi.org/10.1021/jo902553k>
- Yoshimura, A., Luedtke, M. W. et Zhdankin, V. V. (2012, 2012/02/17). (Tosylimino)phenyl- λ 3-iodane as a Reagent for the Synthesis of Methyl Carbamates via Hofmann Rearrangement of Aromatic and Aliphatic Carboxamides. *The Journal of Organic Chemistry*, 77(4), 2087-2091. <https://doi.org/10.1021/jo300007c>
- Yoshimura, A. et Zhdankin, V. V. (2016, 2016/03/09). Advances in Synthetic Applications of Hypervalent Iodine Compounds. *Chemical Reviews*, 116(5), 3328-3435. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00547>
- Yusubov, M. S. et Zhdankin, V. V. (2015, 2015/07/01/). Iodine catalysis: A green alternative to transition metals in organic chemistry and technology. *Resource-Efficient Technologies*, 1(1), 49-67. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.reffit.2015.06.001>
- Zhu, Y., Colomer, I. et Donohoe, T. J. (2019). Hypervalent iodine initiated intramolecular alkene dimerisation: a stereodivergent entry to cyclobutanes [10.1039/C9CC04383G]. *Chemical Communications*, 55(69), 10316-10319. <https://doi.org/10.1039/C9CC04383G>