Échange isotopique hydrogène/deutérium

Quand la catalyse hétérobimétallique redéfinit le marquage isotopique

Clément CAMP

Laboratoire de Catalyse, Polymérisation, Procédés et Matériaux (CP2M), CNRS – Université Claude Bernard – CPE-Lyon.
✉ clement.camp@univ-lyon1.fr

Résumé Le marquage isotopique par deutérium ou tritium est essentiel dans de nombreux domaines, notamment l'industrie pharmaceutique ou l'analyse chimique. L'échange hydrogène/deutérium (H/D) constitue une stratégie efficace de marquage isotopique tardif, permettant d'introduire ces isotopes directement sur des molécules complexes. Cependant, l'activation sélective des liaisons C–H reste difficile et les catalyseurs homogènes classiques présentent souvent des limitations en termes de sélectivité, de robustesse et de conditions opératoires. Nous avons développé une nouvelle famille de catalyseurs hétérobimétalliques associant un métal de transition « précoce » (tantale ou hafnium) et un métal « tardif » (iridium ou cobalt). Immobilisés sur silice, ces systèmes génèrent des espèces hydrure de surface très actives permettant une deutération efficace et sélective d'arènes et d'alcanes sous D_2. Des études mécanistiques montrent que l'activation C–H repose sur une coopération métal–métal qui abaisse la barrière énergétique de la réaction. Ces catalyseurs permettent notamment la perdeutération sélective du *n*-pentane et ont conduit au développement d'une stratégie tandem originale pour la synthèse efficace de tétrahydrofurane perdeutéré (THF-d_8) dans conditions douces et sans solvant. Ces résultats illustrent le potentiel de la coopération métal–métal et de la chimie organométallique de surface pour concevoir de nouveaux procédés catalytiques d'échange isotopique.

Mots-clés **Activation C-H, catalyse d'échange H/D, chimie organométallique de surface, complexes hétérobimétalliques.**

Abstract **Isotopic hydrogen/deuterium exchange: when heterobimetallic catalysis redefines isotopic labeling**
Isotopic labeling with deuterium or tritium is essential in many fields, particularly in the pharmaceutical industry and chemical analysis. Catalytic hydrogen/deuterium (H/D) exchange is an efficient late-stage isotopic labeling strategy that enables the direct incorporation of these isotopes into complex molecules. However, the selective activation of C–H bonds remains challenging, and conventional homogeneous catalysts often suffer from limitations in terms of selectivity, robustness, and operating conditions. We have developed a new family of heterobimetallic catalysts combining an "early" transition metal (tantalum or hafnium) with a "late" transition metal (iridium or cobalt). When immobilized on silica, these systems generate highly active surface hydride species that enable efficient and selective deuteration of arenes and alkanes using D_2. Mechanistic studies reveal that C–H activation proceeds through metal–metal cooperation, which lowers the reaction energy barrier. These catalysts notably enable the selective perdeuteration of *n*-pentane and have led to the development of an original tandem strategy for the efficient synthesis of perdeuterated tetrahydrofuran (THF-d_8) under mild and solvent-free conditions. These results highlight the potential of metal–metal cooperation and surface organometallic chemistry for designing new catalytic processes for isotopic exchange.

Keywords **C-H activation, H/D exchange catalysis, surface organometallic chemistry, heterobimetallic complexes.**

https://doi.org/10.63133/scf.act-chim.2026.519.06

L'hydrogène est omniprésent dans les molécules organiques : carburants, polymères, solvants, principes actifs pharmaceutiques ou agrochimiques. À l'état naturel, il est constitué presque exclusivement de l'isotope ^{1}H. Il possède toutefois deux isotopes plus lourds : le deutérium (^{2}H) et le tritium (^{3}H, radioactif). Le remplacement d'un atome d'hydrogène par l'un de ses isotopes ne modifie ni la structure électronique globale ni la connectivité d'une molécule, mais il en altère sensiblement certaines propriétés dynamiques. L'augmentation de masse influence les fréquences vibrationnelles, ce qui peut modifier les processus photophysiques (par exemple *via* un effet d'atténuation des relaxations vibrationnelles) et induit des effets isotopiques cinétiques susceptibles de ralentir certaines étapes réactionnelles. Dans un contexte biologique, ces effets peuvent impacter le métabolisme ou la stabilité d'un principe actif. Dans le cas du tritium, le marquage permet en outre un suivi radiométrique extrêmement sensible. Ces caractéristiques confèrent aux composés marqués un rôle stratégique dans plusieurs domaines :

• *Industrie pharmaceutique et agrochimique* : les molécules deutérées/tritiées servent de standards analytiques pour suivre le devenir d'un principe actif dans un organisme (biodistribution, métabolisme) ou l'environnement, par spectrométrie de masse ou par mesures de scintillation. Des principes actifs deutérés, présentant des temps de demi-vie augmentés ou des effets secondaires plus limités, sont également en train d'apparaître sur le marché.

• *Analyse chimique* : les solvants perdeutérés sont indispensables en spectroscopie RMN ^{1}H pour s'affranchir du signal parasite du solvant.

• *Industrie nucléaire* : l'échange isotopique peut par exemple contribuer à la décontamination de fluides (huiles) contenant du tritium.
• *Lutte contre la contrefaçon* : des traceurs isotopiques permettent d'identifier l'authenticité de carburants ou produits illégaux.

Mais comment introduire de manière efficace du deutérium ou du tritium au sein d'une molécule organique complexe, sans avoir à en reprendre intégralement la synthèse depuis les premières étapes ? La stratégie la plus élégante consiste à réaliser un marquage isotopique tardif, c'est-à-dire à introduire le deutérium ou le tritium en fin de synthèse, directement sur la molécule cible. Les réactions d'échange hydrogène/deutérium (H/D) répondent précisément à cet objectif. Leur principe est simple : remplacer tout ou partie des atomes d'hydrogène d'un substrat par du deutérium. Leur mise en œuvre est, en revanche, loin d'être triviale, car elle implique l'activation contrôlée de liaisons C–H parmi les plus robustes de la chimie organique. C'est ici qu'intervient la catalyse.

Catalyse métallique : des succès… mais des limites

La catalyse homogène (complexes ou nanoparticules en solution) a longtemps dominé le domaine de l'échange H/D, en particulier pour l'activation des liaisons C(sp^2)–H aromatiques. De nombreux complexes de métaux de transition ou nanoparticules métalliques permettent aujourd'hui d'atteindre de bons niveaux de deutération [1-3]. Cependant, ces systèmes présentent fréquemment une ou plusieurs limitations parmi lesquelles :
• la nécessité de groupes « orienteurs » sur la molécule cible ;
• l'emploi de conditions opératoires drastiques de température et pression, notamment pour l'activation de liaisons C(sp^3)–H ;
• la désactivation des catalyseurs conduisant à de faibles nombres de rotations (TON), et donc l'emploi de charges métalliques élevées ;
• le recours à des sources isotopiques peu pratiques telles que C_6D_6 moins attractives que D_2 en termes d'économie d'atomes et de pureté isotopique ;
• l'emploi de solvants toxiques ;
• la tolérance fonctionnelle limitée ;
• la difficulté de transposition de ces systèmes vers des procédés en réacteurs à flux continu ;
• l'utilisation de métaux précieux et de ligands organiques sophistiqués et coûteux.

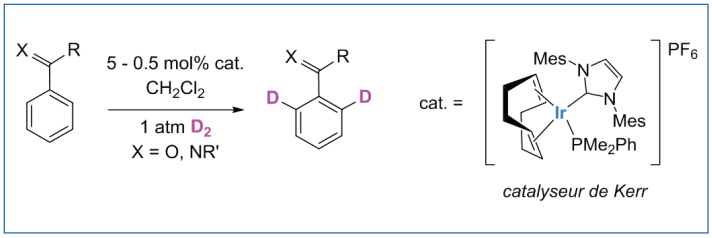


Figure 1 - Deutération de cycles aromatiques par catalyse d'échange H/D avec le catalyseur de Kerr.

Par exemple, le catalyseur de Kerr [4,5] (*figure 1*), l'un des plus actifs et utilisés, est un complexe cationique d'iridium typiquement mis en œuvre dans des solvants halogénés. Il permet la deutération en position ortho par rapport à un groupement orienteur oxygéné ou azoté, ce qui réduit la diversité de substrats et le taux maximal d'incorporation isotopique au sein du produit. Face à ces contraintes, le développement de nouveaux catalyseurs à la fois actifs, sélectifs et robustes constitue ainsi un axe de recherche particulièrement dynamique.

La synergie métal–métal : nouvelles opportunités en catalyse homogène

Dans ce contexte, nous avons entrepris la conception de nouveaux catalyseurs basés sur des complexes hétérobimétalliques, associant deux métaux de transition différents au sein d'une même entité moléculaire [6-8]. L'idée consiste à combiner les propriétés complémentaires d'un métal « précoce » (comme le tantale ou l'hafnium, acides de Lewis) et d'un métal « tardif » (comme l'iridium ou l'osmium, riches en électrons). Dans une réaction modèle d'échange H/D entre le fluorobenzène et le benzène perdeutéré, certaines combinaisons (notamment hafnium–iridium, *figure 2*) se sont révélées nettement plus actives que leurs analogues monométalliques. Ce résultat met en évidence une synergie métal–métal : les deux centres coopèrent pour activer la liaison C–H [9]. Le couple tantale–iridium est également performant, tandis que l'analogue tantale–osmium reste moins actif, soulignant l'importance du choix des métaux pour optimiser la coopération catalytique [10]. Ces catalyseurs hétérobimétalliques sont robustes (stables à haute température), contrairement aux analogues monométalliques qui se décomposent pour former des nanoparticules. Cependant, ces systèmes homogènes restent contraints par des charges catalytiques élevées, une haute température (110 °C) et des temps de réaction longs

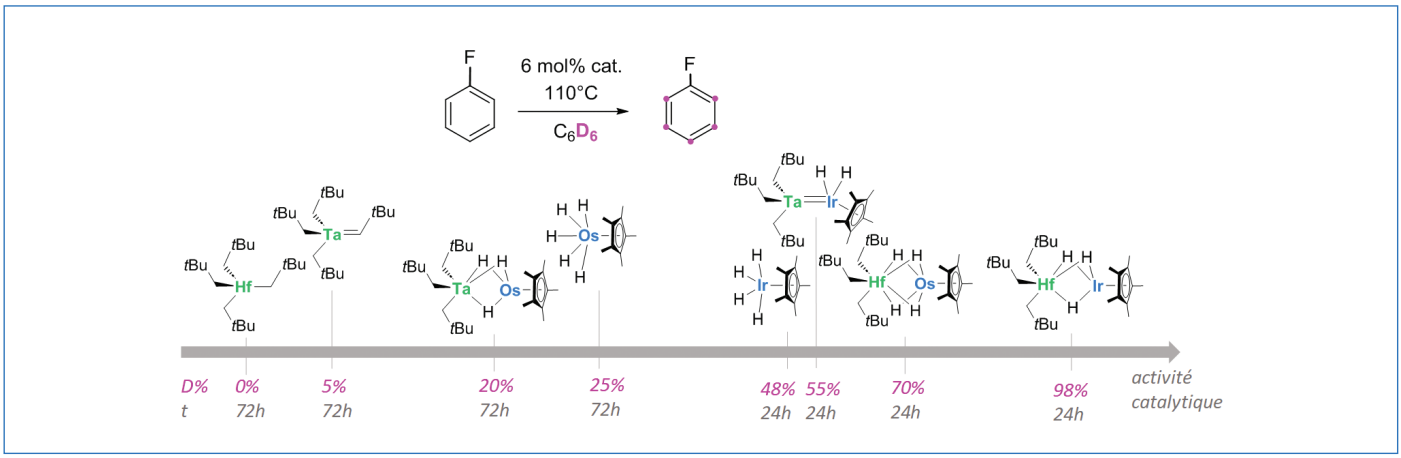


Figure 2 - Activités catalytiques comparées de divers complexes pour la deutération du fluorobenzène en phase homogène. D% : pourcentage de deutération du substrat.

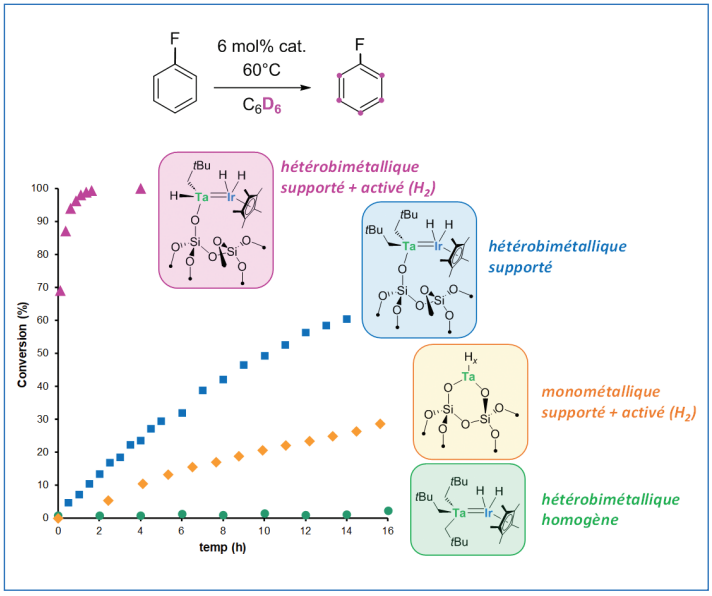


Figure 3 - Performances comparées de plusieurs catalyseurs (homogène, supporté monométallique et supporté hétérobimétalllique) dans la réaction d'échange H/D entre le fluorobenzène et C_6D_6.

pour obtenir un marquage isotopique élevé. La vraie révolution apparaît lorsque ces entités sont transposées en phase solide.

Le tournant de la catalyse hétérogène : apport de la chimie de surface

En immobilisant ces complexes hétérobimétalliques sur de la silice, les performances catalytiques ont été multipliées de plusieurs ordres de grandeur. Pourquoi un tel gain ? Le support solide ne se contente pas d'« hétérogénéiser » le catalyseur. Il participe activement à la stabilisation d'espèces métal–hydrure de surface originales, très insaturées, et inaccessible en solution. En particulier, une espèce tantale–iridium tris-hydrure, formée après activation sous dihydrogène, présente une architecture parfaitement adaptée à l'activation coopérative des liaisons C–H. Ceci conduit à des performances catalytiques spectaculaires : à charge catalytique identique, le fluorobenzène est deutéré quantitativement en quelques heures à 60 °C, alors que le système homogène n'atteignait que 55 % en 24 h à 110 °C (*figure 3*) [11]. Ce complexe tris-hydrure est non seulement plus performant que le complexe homogène, mais également supérieur à l'analogue monométallique tantale–hydrure supporté sur silice (*figure 3*), ce qui confirme une fois de plus l'intérêt des systèmes hétérobimétalliques pour l'activation des liaisons C–H. Mieux encore, ce catalyseur hétérogène se révèle à la fois robuste et hautement actif pour la deutération de cycles aromatiques en utilisant directement D_2 comme source de deutérium, à température ambiante et sans additif [11].

Comprendre le mécanisme : une activation C–H coopérative

Des études mécanistiques, appuyées par des calculs DFT [12], ont révélé un mécanisme original : l'activation de la liaison C–H se fait de manière concertée et hétérolytique sur deux centres métalliques. Le métal précoce (tantale), acide de Lewis, accepte la densité électronique de la liaison C–H, tandis que le métal tardif (iridium) contribue par rétro-donation

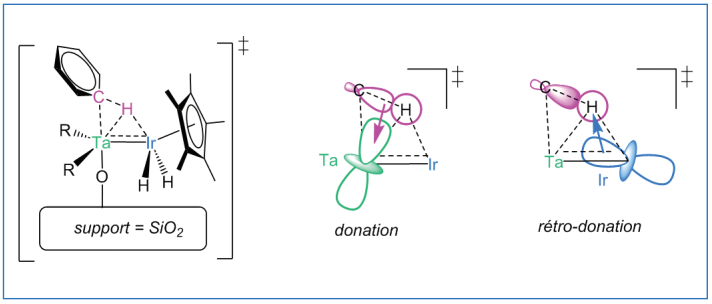


Figure 4 - (Gauche) Représentation schématique de l'état de transition d'activation C–H hétérolytique sur les deux centres métalliques. (Droite) Interactions orbitalaires au sein de l'état de transition : donation de la σ-CH dans une orbitale *d* vacante du tantale (acide de Lewis), et rétro-donation d'une orbitale π de la liaison métal–métal (principalement Ir) dans l'orbitale antiliante σ*-CH.

électronique (*figure 4*). Cette coopération abaisse fortement la barrière énergétique d'activation. Les contraintes stériques autour du cœur bimétallique apparaissent déterminantes : un faible encombrement favorise un bon recouvrement orbitalaire avec la géométrie adéquate. Ceci explique pourquoi les espèces de surface insaturées sont nettement plus actives que les complexes homogènes portant des ligands volumineux, nécessaires à la stabilisation de l'assemblage hétérobimétallique en solution, mais diminuant son accessibilité et donc sa réactivité.

Vers l'activation des alcanes : relever le défi supplémentaire de deutérer la molécule sans la casser

L'activation des liaisons C–H des alcanes, parmi les plus fortes connues, demeure encore plus difficile et nécessite des conditions de température plus sévères. Nous avons montré que la présence de sites acides de Lewis à proximité de nanoparticules d'iridium supportées sur silice joue un rôle promoteur : elle facilite l'adsorption dissociative du méthane et permet une deutération efficace de celui-ci à 250 °C [13].

Pour les alcanes plus longs, tel le pentane, un défi majeur apparaît : la deutérogénolyse, c'est-à-dire la rupture compétitive des liaisons C–C en présence de D_2. De nombreux catalyseurs favorisent en effet cette fragmentation plus facilement que l'activation des liaisons C–H, ce qui conduit à la dégradation du squelette carboné du substrat organique à marquer isotopiquement.

Contrairement aux systèmes monométalliques, le catalyseur hétérobimétallique hafnium–iridium supporté sur silice se distingue par une sélectivité exceptionnelle (*figure 5a*). Il permet la perdeutération du *n*-pentane sous D_2 de manière très efficace, sans deutérogénolyse significative (< 1 %), même à conversion élevée à 250 °C [14]. À haute température, les métaux nobles tels que l'iridium ont tendance à fritter pour conduire à la formation de nanoparticules en raison de leur faible oxophilie, et donc leur interaction limitée avec le support de silice. La présence du métal oxophile (ici l'hafnium) renforce au contraire l'adhésion entre le site actif et le support. Les analyses par microscopie électronique confirment l'absence de nanoparticules post-catalyse. Cette caractéristique est déterminante : le clivage des liaisons C–C procède généralement *via* des intermédiaires multicentres, dans lesquels un atome de carbone est lié à plusieurs sites métalliques d'iridium. La structure du catalyseur contrôle donc directement la sélectivité de la réaction.

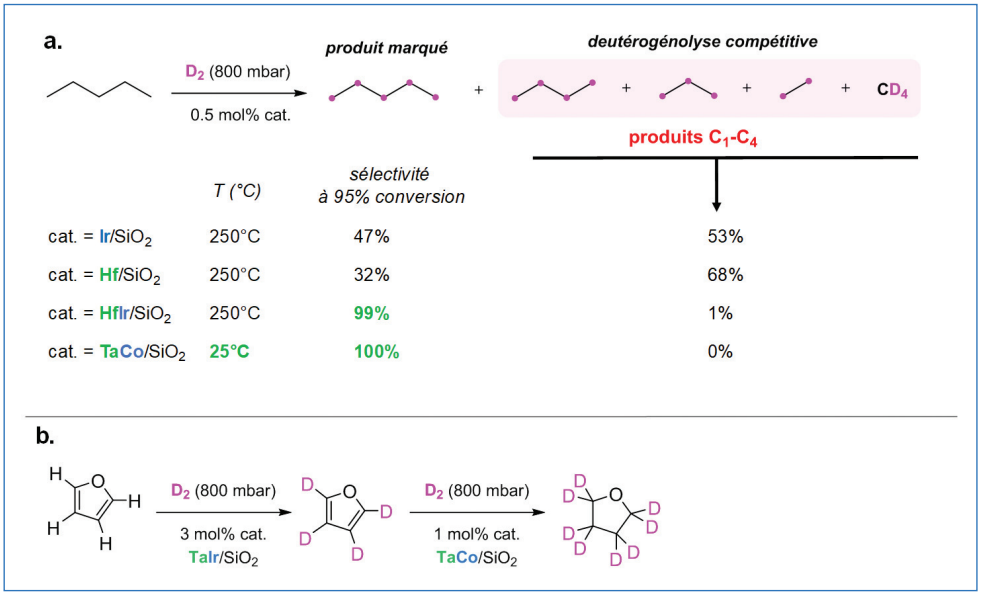


Figure 5 - (a) Performances comparées de plusieurs catalyseurs pour la deutération du pentane. (b) Perdeutération du THF reposant sur les réactivités complémentaires des catalyseurs TaIr/SiO_2 et TaCo/SiO_2.

Vers une chimie plus durable : remplacer les métaux nobles

Les catalyseurs d'échange H/D reposent souvent sur des métaux précieux (iridium). Dans une perspective de durabilité, leur remplacement par des métaux plus abondants est un objectif majeur. Nous avons ainsi développé un catalyseur tantale–cobalt supporté sur silice. Fait particulièrement remarquable, ce catalyseur a démontré une activité supérieure à celle des systèmes à base de métaux nobles, permettant la deutération du pentane à température ambiante et sous faible pression de D_2 (*figure 5a*) [15]. Bien que la stabilité thermique du catalyseur TaCo/SiO_2 soit plus limitée, il ouvre la voie à des procédés plus durables et économiquement viables.

Une avancée stratégique : produire du THF perdeutéré

Les solvants perdeutérés sont indispensables en RMN. Le THF-d_8, en particulier, est très largement utilisé, malgré son coût élevé. La deutération directe des éthers demeure toutefois difficile, ces molécules coordinantes ayant tendance à désactiver les sites actifs des catalyseurs. Pour surmonter cette limitation, nous avons exploité les sélectivités complémentaires des catalyseurs TaM/SiO_2 (M = Ir, Co). Le catalyseur TaCo/SiO_2 se révèle ainsi très performant pour la deutérogénation du cycle aromatique du furane, conduisant à la formation de THF-d_4. À l'inverse, le catalyseur TaIr/SiO_2 deutère rapidement les liaisons C–H aromatiques pour produire du furane-d_4 et, dans une moindre mesure, promeut également la deutérogénation, mais plus lentement. En tirant parti de ces propriétés, nous avons développé une approche tandem élégante et inédite permettant la production efficace de tétrahydrofurane perdeutéré à partir du furane (*figure 5b*), avec jusqu'à 97 % d'incorporation totale de deutérium dans des conditions très douces (25-70 °C, < 1 bar de D_2) [15].
Dans le cas du THF-d_8, travailler en l'absence de solvant présente un avantage particulier, le THF étant miscible avec la plupart des solvants organiques ainsi qu'avec l'eau. Les rares méthodes décrites pour la préparation de THF deutéré présentent non seulement des performances limitées, mais sont également conduites en conditions diluées, rendant la récupération du solvant deutéré pur extrêmement difficile. À l'inverse, ce procédé gaz–solide, sans solvant, permet de récupérer le solvant pur par simple condensation, et pourrait être appliqué dans des procédés à flux continu, des avantages décisifs en vue d'une mise en œuvre industrielle. Cette avancée représente donc une étape majeure pour la production de solvants perdeutérés de haute valeur ajoutée.

En résumé, les réactions d'échange hydrogène/deutérium ne constituent plus seulement une curiosité académique. Les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes d'activation des liaisons C–H, combinés à la conception rationnelle de catalyseurs hétérobimétalliques supportés, permettent aujourd'hui d'envisager ces transformations comme des procédés efficaces, hautement sélectifs et potentiellement transposables à l'échelle industrielle. Ces avancées illustrent ainsi comment la chimie de surface et la coopération métal–métal peuvent être exploitées comme des leviers puissants pour repenser et optimiser les réactions d'échange isotopique.

[1] J. Atzrodt, V. Derdau, T. Fey, J. Zimmermann, The renaissance of H/D exchange, *Angew. Chemie. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 7744-65, https://doi.org/10.1002/anie.200700039
[2] M. Lepron *et al.*, Nanocatalyzed hydrogen isotope exchange, *Acc. Chem. Res.*, **2021**, *54*, p. 1465-80, https://doi.org/10.1021/acs.accounts.0c00721
[3] R. Pony Yu, D. Hesk, N. Rivera, I. Pelczer, P.J. Chirik, Iron-catalysed tritiation of pharmaceuticals, *Nature*, **2016**, *529*, p. 195-99, https://doi.org/10.1038/nature16464
[4] W.J. Kerr, G.J. Knox, L.C. Paterson, Recent advances in iridium(I) catalysis towards directed hydrogen isotope exchange, *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2020**, *63*, p. 281-95, https://doi.org/10.1002/jlcr.3812
[5] J.A. Brown *et al.*, Highly active iridium(I) complexes for catalytic hydrogen isotope exchange, *Chem. Commun.*, **2008**, p. 1115-17, https://doi.org/10.1039/B715938B
[6] L. Escomel *et al.*, Strongly polarized iridium$^{\delta-}$- aluminum$^{\delta+}$ pairs: unconventional reactivity patterns including CO_2 cooperative reductive cleavage, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, p. 4844-56, https://doi.org/10.1021/jacs.1c01725
[7] Z. Dubrawski *et al.*, Synergistic C-H bond activation across molybdenum-iridium multiply bonded complexes: a cascade of transformations, *Chem. Sci.*, **2025**, *16*, p. 14564-77, https://doi.org/10.1039/D5SC03465E
[8] A. Lachguar *et al.*, π-bonding of group 11 metals to a tantalum alkylidyne alkyl complex promotes unusual tautomerism to bis-alkylidene and CO_2 to ketenyl transformation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, *146*, p. 18306-19, https://doi.org/10.1021/jacs.4c02172
[9] A. Lachguar, A.V. Pichugov, T. Neumann, Z. Dubrawski, C. Camp, Cooperative activation of carbon–hydrogen bonds by heterobimetallic systems, *Dalt. Trans.*, **2023**, *53*, p. 1393-409, https://doi.org/10.1039/D3DT03571A
[10] A. Lachguar *et al.*, Catalytic H/D exchange of (hetero)arenes with early–late polyhydride heterobimetallic complexes: impact of transition metal pairs, *Dalt. Trans.*, **2025**, *54*, p. 3804-11, https://doi.org/10.1039/D4DT03171G
[11] S. Lassalle *et al.*, Metal–metal synergy in well-defined surface tantalum–iridium heterobimetallic catalysts for H/D exchange reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, p. 19321-35, https://doi.org/10.1021/jacs.9b08311
[12] I.D. Rosal *et al.*, Mechanistic investigations *via* DFT support the cooperative heterobimetallic C–H and O–H bond activation across Ta=Ir multiple bonds, *Dalt. Trans.*, **2021**, *50*, p. 504-10, https://doi.org/10.1039/D0DT03818K
[13] L. Escomel *et al.*, Highly dispersed silica-supported iridium and iridium–aluminium catalysts for methane activation prepared via surface organometallic chemistry, *Chem. Commun.*, **2022**, *58*, p. 8214-17, https://doi.org/10.1039/D2CC02139K
[14] A.V. Pichugov *et al.*, Highly selective and efficient perdeuteration of n-pentane via H/D exchange catalyzed by a silica-supported hafnium-iridium bimetallic complex, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2024**, *63*, e202400992, https://doi.org/10.1002/anie.202400992
[15] A.V Pichugov *et al.*, Synthesis of perdeuterated pentane and THF under mild conditions by silica-supported Ta/M (M = Co, Ir) heterobimetallic catalysts, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2025**, *65*, e22721, DOI 10.1002/anie.202522721