



HAL
open science

Design de dérivés de s-tétrazines à haut potentiel de réduction

Eva Jullien

► **To cite this version:**

Eva Jullien. Design de dérivés de s-tétrazines à haut potentiel de réduction. Autre. École normale supérieure de Cachan - ENS Cachan, 2014. Français. NNT : 2014DENS0026 . tel-01126997

HAL Id: tel-01126997

<https://theses.hal.science/tel-01126997>

Submitted on 6 Mar 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ENSC-2014 n°524

THESE DE DOCTORAT
DE L'ECOLE NORMALE SUPERIEURE DE CACHAN

Présentée par
Mademoiselle Eva JULLIEN-MACCHI

pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'ECOLE NORMALE SUPERIEURE DE CACHAN

Domaine :

CHIMIE

Sujet de la thèse :

Design de dérivés de s-tétrazines à haut potentiel de réduction

Thèse présentée et soutenue à Cachan le 8 juillet 2014 devant le jury
composé de :

Laurent RUHLMANN	Professeur des Universités	Examineur
Gilles LEMERCIER	Professeur des Universités	Rapporteur
Pei YU	Chargé de recherche	Rapporteur
Laurent GUYARD	Professeur des Universités	Examineur
John REYNOLDS	Professeur des Universités	Examineur
Clémence ALLAIN	Chargée de recherche	Encadrante
Cécile DUMAS- VERDES	Professeure agrégée	Encadrante
Pierre AUDEBERT	Professeur des Universités	Directeur de thèse

Laboratoire de Photophysique et Photochimie
Supramoléculaire et Macromoléculaire
ENS CACHAN/CNRS/UMR 8531
61, avenue du Président Wilson, 94235 CACHAN CEDEX (France)

Ces travaux de recherche ont été réalisés au sein du laboratoire de Photophysique et Photochimie Supramoléculaire et Macromoléculaires de l'Ecole Normale Supérieure de Cachan. Je tiens donc tout d'abord à chaleureusement remercier Keitaro Nakatani pour m'avoir accueillie dans ce laboratoire dès janvier 2011.

Je remercie vivement Mr Gilles Lemerrier et Mr. Yu Pei d'avoir accepté d'examiner et de juger ces travaux en qualité de rapporteurs. Je tiens également à remercier Mr Laurent Ruhlmann pour avoir accepté de présider ce jury de thèse. Je tiens à remercier Mr Laurent Guyard d'avoir accepté de prendre part à ce jury de thèse en tant que professeur invité ainsi que Mr John Reynolds d'avoir fait le déplacement depuis les Etats-Unis.

Je voulais également exprimer mes profonds remerciements à Mr Pierre Audebert pour m'avoir accueillie dans son équipe de recherche. Je souhaiterais également le remercier pour avoir pris le temps de discuter entre deux portes avec moi et pour m'avoir fait confiance pour ce travail.

Je tiens également à remercier mes trois encadrantes de thèse : Clémence Allain, Cécile Dumas-Verdes et Valérie Alain-Rizzo.

Clémence, je voulais te remercier infiniment de m'avoir fait confiance pour ce travail, d'avoir toujours trouvé le temps pour m'expliquer et me montrer le fonctionnement de certains appareils. Merci également pour toute l'aide que tu m'as apportée dans mes recherches et pour ton soutien pendant ces trois années. Merci également pour la relecture du manuscrit, pour avoir toujours su être disponible (y compris par téléphone) et à l'écoute. Et finalement merci pour avoir eu la patience de travailler avec moi.

Cécile, merci de m'avoir acceptée en tant que stagiaire de M2 et de m'avoir ensuite proposée ce sujet de thèse. Je voulais également te dire merci pour la confiance que tu m'as donnée quant aux enseignements que j'ai encadré : j'ai été très contente de mon monitorat ces trois années et c'est grâce à toi. Merci pour ta joie de vivre communicative et pour ton soutien.

Valérie, merci de m'avoir encadrée pendant mon stage de M2 et pendant mes deux premières années de thèse.

Je voudrais dire un grand merci à mon équipe de choc composée d'Andrée, Christian, Catherine, Hélène, Sandrine, Franck, Gwenaëlle (qui est partie pouponner), Clément pour de multiples raisons. Vous m'avez connue étudiante à l'école puis doctorante au laboratoire et vous m'avez accueillie plus qu'à bras ouverts. Grâce à vous, j'ai eu la chance d'aller dans des restaurants fantastiques, j'ai découvert énormément de choses et j'ai énormément appris à vos côtés. Je sors de ces années grandie et c'est grâce à vous.

Toutes les occasions étaient bonnes pour se faire une bonne bouffe : la nouvelle voiture de l'un, l'anniversaire d'un autre ou encore « tiens j'ai ramené ça de mon week-end, si on se faisait une bouffe »

Andrée, Christian, merci pour votre bonne humeur et vos sourires dès que je venais vous dire bonjour ou que je venais juste vous embêter quand être la paillasse devenait pénible.

Sandrine, merci pour tes succulents macarons et ta tarte au citron que je ne suis pas prête d'oublier. En trois ans, il aurait fallu compter le nombre de mots fléchés qu'on a pu faire ☺

Catherine, notre Caliméro, merci pour ta grande gentillesse, pour nous préparer le thé le matin souvent je dois dire et pour me laisser te piquer un bout de pain dès que tu en ramènes ! Ah oui et aussi pour ta compote de pomme qui me rappelait des souvenirs d'enfance.

Hélène, notre caviste préférée, merci pour ton oreille attentive, pour tes « ma biche » qui m'ont toujours fait énormément plaisir et pour les fameux cannelés qu'on attend toujours !

Franck, merci pour toujours avoir été là quand j'étais dans la galère (les déménagements notamment), pour m'avoir secouée à manger plus de choses et pour m'avoir toujours portée beaucoup d'affection.

Gwenaëlle, merci de m'avoir toujours prévenue le midi pour déjeuner, le petit texto « on mange » ou « à table » restera mémorable.

Clément, ou Vincent ou Marie devrais-je dire, encore merci pour tous les bouts de pain que j'ai pu te piquer en une année !

Cette équipe de choc ne serait pas complète sans Jonathan...que dire à part merci d'avoir supporté mes états d'âme, d'avoir su à un moment voir au-delà des apparences et de m'avoir fait confiance.

A vous tous, un merci ne serait pas suffisant...vous êtes dans mon cœur pour toujours.

Merci aux thésards et aux membres du PPSM :

Claire pour ton enthousiasme démesuré pour aller à la piscine, pour partager avec moi le labo à 7 h du matin et pour les « amandes-noisettes » délicieuses. Je t'ai connu comme stagiaire de M2 et tu es devenue une très grande amie à qui je tiens beaucoup. Je vais me sentir seule maintenant au boulot à 7h du matin !

Charlotte et Clarisse pour nos séances de gym mémorables (et on a bien progressé quand même), les gâteaux qu'on s'est préparé et pour votre gentillesse...A toutes les trois, bon courage pour les deux années à suivre et vous avez intérêt à continuer d'aller à la gym !!

Stephane et Alexis pour avoir partagé avec moi ces trois années de thèse, pour votre humour (quelque fois propre à vous mêmes ☺) et spécialement pour Alexis pour l'organisation du repas de Noël avec moi.

Laura pour avoir été ma co-bureau pendant un an, pour avoir supporté mon agacement quand ma chimie ne marchait pas, pour avoir partagé avec moi l'organisation de l'inauguration du labo et pour avoir simplement été là. Bonne chance pour la suite !

Julia, Nhi-Ha, Na, Jia et Meriem pour être toujours souriantes dès le matin (ce qui m'a donné la pêche de nombreux matins brumeux)

Arnaud, merci beaucoup car sans toi je n'aurais pas réussi à avoir mes résultats sur le laser, pour être toujours disponible quand je voulais faire de la spectro et pour être resté tard parce que je n'avais pas fini mes mesures. Merci pour ton aide précieuse au cours de ces trois années.

Jacky, un immense merci pour ta bonne humeur communicative et pour tes petites taquineries qui m'ont toujours fait sourire, merci de m'avoir sauvée quand mon ordi m'a lâchée.

Nicolas pour avoir partagé avec moi une journée entière de TP alors que tout le monde se régalaît au repas de Noël dans la salle d'à côté.

Fabien, tout d'abord merci de m'avoir bien conseillée quand vous étiez directeur du département de chimie puis un grand merci pour vos conseils avisés en électrochimie qui m'ont souvent permis de sortir de situations complexes.

Laurent, l'homme aux multiples anecdotes, merci pour m'avoir raconté des histoires qui m'ont toujours fait sourire, merci pour ta bonne humeur et pour tous les conseils que tu as pu me donner aux cours de ces trois dernières années.

Gilles, merci d'avoir pris le temps de faire progresser mes bases sur la modélisation moléculaire, d'avoir aidé à faire avancer ce projet.

Rachel, pour les réunions moniteurs souvent pendant les pauses déjeuner, pour avoir su être à l'écoute de l'enseignante que je suis.

Joanne, merci infiniment pour vos « bonjour » tous les matins quand vous arrivez et pour m'avoir fait confiance pour enseigner au sein du département de chimie. Merci d'être toujours à l'écoute, de toujours me demander des nouvelles de ma famille (ça me touche beaucoup).

Rémi, merci pour le faire-part de naissance le plus drôle que j'ai pu lire, c'était un grand moment de rire et mise à part ça merci pour ton aide quand je ne savais pas répondre à une question de spectro.

Jean Pierre, merci de ne pas m'avoir enguirlandé quand j'ai piqué ton carton et merci pour nos discussions improvisées à 7h du matin quand tu ne pouvais pas accéder à ton bureau.

A l'autre Jean-Pierre, merci pour cette année de travail partagé ensemble.

Merci à mes petits stagiaires (anciennement mes élèves) Salomé et Maxime qui sont devenus des potes et qui ont partagé avec moi 2 mois de labo et de paillasse. Bon courage pour la suite de vos études !!!

Et plus généralement, merci à tous les stagiaires du PPSM que j'ai pu croiser pendant les trois ans et demi que j'ai passé dans le laboratoire.

Je voudrais également dire merci à mon laboratoire d'adoption si je puis dire, le LURPA (laboratoire universitaire de recherche en production automatisée) et ses membres : Virgile pour son cynisme légendaire, pour sa manière propre à lui de toujours insister sur la même chose pendant des semaines, et pour m'avoir fait confiance pour garder sa petite fille, Micky pour avoir passé des heures et des heures en cuisine avec moi quand nous étions au BDE et pour avoir toujours apprécié mes plats, Martin pour m'avoir coachée pendant un an à la muscu et pour avoir toujours les mots qu'il faut pour me reconforter, Champa pour partager avec moi les séances de muscu et pour être jaloux parce que selon lui j'ai des cuisses plus musclées ☺, Lorène pour toujours dire tout haut ce qu'il vaudrait mieux qu'elle dise tout bas mais qui nous font tous beaucoup rire, Fabien pour son calme et sa gentillesse qui font du bien quand on est énervé, les anciens, Damien pour avoir toujours été là ces 7 dernières années dans les bons comme dans les mauvais moments, Pic-Pic pour s'être occupée de moi quand je suis arrivée à l'ENS il y a presque 7 ans, Baloo pour être simplement lui-même et c'est déjà beaucoup, Xavier et pour finir Christophe qui m'a laissée venir déjeuner au LURPA de multiples fois et pour m'avoir acceptée à de nombreux pots organisés par eux et Danielle, pour m'avoir toujours considérée comme une « B13 » ce qui signifiait beaucoup pour moi. Je n'oublierai pas les pots fantastiques qu'on a passé ensemble, nos années d'étude ensemble, notre BDE. Vous êtes mes B3...

Merci à Caro pour les discussions de 5 minutes qui finissent toujours par durer une après-midi entière, pour m'avoir fait confiance pour garder Rose et merci pour soutien et ta bonne humeur.

Merci Sophie pour m'avoir demandée d'être demoiselle d'honneur à ton mariage, j'ai été très touchée.

Merci pour ton sourire, ton soutien et ton amitié depuis quelques années maintenant.

Je tiens à remercier également mes « M2 » comme j'aime à les appeler : Bastien, Filipe, Flo et P.A. Nos barbecues et nos soirées au G312 resteront à jamais gravés dans ma mémoire. On se marre tellement avec vous c'était top ! Merci pour les parties de time's up endiablées à 2h du matin alors que 10 minutes je devais sûrement être en train de dormir.

Merci à mes Ju : Julie et Julien...11 et 7 ans que l'on se connaît et vous avez toujours été présents dans les moments importants (tristes ou joyeux d'ailleurs). Je sais que je peux vous appeler à n'importe quel moment vous serez là. Merci pour les ptits restos entre 4 yeux, pour les balades parisiennes et marseillaises...votre amitié vaut de l'or. Mon Juju, merci pour les multiples peluches, les McCrispy du dimanche soir et merci pour ton amitié.

Ma Julie, merci de m'avoir choisie comme témoin à ton mariage, ce jour restera gravé dans ma mémoire, comme le jour de ta thèse.

Un grand merci à mon pompom boy ! Mon Gugu, sans toi, je n'aurais pas autant apprécié ma vie cachanaise et surtout nos chorées endiablées sur « No stress » (dont une où j'ai eu très peur que tu me laisses tomber pendant un portée). Grâce à toi, j'ai pu avoir une autre vision de mon avenir et me dire qu'on va bosser ensemble c'est juste trop bien. Tu vas devoir me supporter encore quelques années j'espère que tu es prêt ! Encore merci pour tout ce que tu as fait pour moi...même si tu as failli me tuer deux fois quand on faisait des portés ! Tu es une personne fantastique qui compte beaucoup pour moi et à qui je tiens énormément. Merci pour avoir été là quand ça n'allait pas et aussi quand ça va !!

Merci à Pierre, Thomas et Noémie, pour d'une part apprécier mes gâteaux, pour me faire énormément rire et pour les futures soirées Médipéniche mémorables je n'en doute pas !!!

Merci à mes trois filles : Jessie, Marion et Amandine...sept ans de soirées filles, sept ans de rire et de déconnade...Vous m'avez beaucoup manqué mais je vous retrouve comme au début !!! Merci d'avoir été là mes gueuzes, cela n'aurait pas été pareil sans vous !

Merci à mes amis de promo : Pauline, Clémence et Baptiste. Vous avez partagé avec moi une année douloureuse : et oui l'agrégation !! Mais on s'est soutenus, on a lutté tous ensemble. Merci pour les moments de craquage, pour les déménagements, pour le soutien indéfectible dont vous avez fait preuve avec moi...

Merci à Jean-Marie pour être venu me parler le premier jour de notre M2 à Jussieu, pour m'avoir tant fait rire pendant cette année-là. Grâce à toi je ne me serais jamais lancée dans l'écriture de notre livre et je n'en aurais pas écrit trois autres. Tu m'as beaucoup inspiré alors merci pour ça et merci pour tout.

Merci à deux de mes anciens élèves, Christina et Valdo qui m'ont chacun à leur manière fait comprendre qu'enseigner était vraiment mon métier. Merci de m'avoir dit un jour que je vous avais transmis la passion de la chimie, jamais je ne l'oublierai. Je vous souhaite un avenir brillant à tous les deux et merci d'avoir participé à cette journée.

Merci à toutes les personnes qui ont encadré les Olympiades de la Chimie avec moi au cours des quatre dernières années : j'ai été plus que ravie de travailler avec chacun d'entre vous, d'apprendre à vous connaître tous un peu plus et j'espère qu'on va continuer à encore encadrer ces Olympiades ensemble !

Merci à mes amies de congrès : Amandine et Michèle. On s'est vite connus et on a tout de suite accrochés !! Je me rappellerais longtemps de cette semaine à Annecy, entre les chansons, les films de fille, les soirées très très tardives qui s'accompagnaient de réveils très très matinaux !

Merci à mes amis bretons : Servane et Ronan pour les petits week-ends clissonais, les crêperies à chaque fois qu'on vient vous voir, les récoltes de miel et autres moments inoubliables. Merci aussi à l'ami Simon pour venir faire un petit coucou de temps en temps.

Je voudrais remercier ma belle-famille pour m'avoir accueillie à bras ouverts il y a de cela deux ans. Dominique, Bernard merci de m'accueillir chez vous que ce soit pour un week-end ou pour quelques semaines de vacances, merci pour les parties de belote, pour les tours de moto, pour votre gentillesse à mon égard. Merci à Ludivine et Elodie, mes supers belles-sœurs, pour avoir « validé » le choix de votre frère ☺ Merci à ma toute nouvelle petite nièce, Norah qui me fait des petits sourires de temps en temps.

Je remercie tout particulièrement ma famille : ma soeur Vanessa, mon frère Maxime, ma belle-soeur Elo, pour m'accueillir quand je viens à Marseille, pour m'avoir donné les plus belles et les plus gentilles nièces qui soient (et un neveu bientôt). Merci d'être toujours là pour votre petite soeur, de m'accepter avec mes qualités et mes défauts (oui je sais j'en ai un paquet). J'ai beaucoup appris de vous et je continuerai à apprendre de vous encore pendant longtemps. Vous êtes inestimables à mes yeux.

Merci fréro de t'être dit que je n'étais pas une petite sœur si nulle que ça et du coup de ne pas m'avoir vendu pour deux bouteilles de cacolac.

Merci grandiose pour m'avoir appris à nager, à plonger et plein d'autres trucs de grande sœur !

Merci Elo pour m'avoir choisie pour être la marraine de Romane, cela m'a beaucoup beaucoup touchée et merci pour toujours m'accueillir chez toi quand je descends vous voir.

Merci à mes deux magnifiques nièces Ines et Romane (et à mes futurs neveux et nièces que j'attends impatiemment) qui sont ma grande fierté. Vous êtes des nièces fantastiques, qui me font des gatés et des bisous et qui me réveillent aussi à 5h du matin quand je viens les voir ☺

Je voudrais remercier Corentin, qui partage ma vie depuis deux ans et qui me supporte au quotidien ce qui ne doit pas toujours être facile. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu m'apportes depuis deux ans : nos voyages, nos spectacles, nos concerts, tout ça je ne l'aurais jamais fait sans toi. Tu m'as fait découvrir énormément de choses, tu m'as fait rire, tu m'as apaisé et tu m'as vu telle que je suis derrière mon mur comme certains disent...merci d'avoir creusé, d'avoir persévéré et de m'aimer.

Maman, tu vas avoir ton paragraphe aussi pour toi toute seule...tu es une maman incroyable, pleine de dévouement pour tes enfants et petits-enfants. Tu ne m'as jamais mise de côté, tu m'as toujours épaulée dans tous mes choix (même les mauvais). Tu m'as donnée des valeurs, une éducation, une culture, de l'amour...tu m'as tout donnée et pour cela un merci ne suffirait pas. Tu es toujours à l'écoute, toujours de bons conseils et sans toi je n'aurais pas réussi à faire le centième de ce que j'ai fait. Merci pour les séjours en Corse, pour les sorties shopping, pour tout ce que tu m'as appris. Je suis très fière d'être ta fille et je suis encore plus fière quand on dit que je te ressemble. Tu es une maman en or et je t'aime plus que tout.

Cette thèse, elle est pour toi maman...MERCI.

Je voudrais dédier cette thèse à ma famille et en particulier à mes grands-parents maternels Yvonne et Cortese, qui ne sont plus là mais qui j'espère auraient été très fière de leur petite fille...

Liste des abréviations	10
Introduction générale	12
Partie I : Phénomènes physico-chimiques et présentation du noyau <i>s</i>-tétrazine	13
Chapitre I.1 : Phénomènes physico-chimiques : interaction lumière-matière et electrochimie	14
A. Interaction lumière-matière	15
1. Historique	15
2. Spectroscopie d'absorption UV-visible	16
3. Spectroscopie d'émission : la fluorescence	18
4. La fluorescence résolue en temps	22
5. Désactivation et modification de l'état excité.....	24
B. Electrochimie	34
1. Notion d'oxydant et de réducteur	34
2. Solutions électrolytiques.....	35
3. Appareillage.....	36
4. Voltamétrie cyclique.....	38
Références bibliographiques	39
Chapitre I.2 : Présentation et applications du noyau 1,2,4,5-<i>s</i>-tétrazine	40
1. Le noyau 1,2,4,5-tétrazine : présentation.....	41
2. Synthèse de dérivés de <i>s</i> -tétrazine	42
3. Propriétés des dérivés de <i>s</i> -tétrazine.....	51
4. Application des dérivés de <i>s</i> -tétrazine	57
5. Projet de thèse.....	65
Références bibliographiques	66
Partie II : Design de dérivés de <i>s</i>-tétrazine à haut potentiel de réduction	69
Chapitre II.1 : Synthèses et études de dérivés de <i>s</i>-tétrazines présentant un lien C-S avec le noyau	70
1. Préparation des synthons	71

2. Synthèse de dérivés de <i>s</i> -tétrazine présentant un lien C-S.....	75
3. Etudes électrochimiques	80
4. Etudes photophysiques	82
Conclusion.....	87
Références bibliographiques.....	88

Chapitre II.2 : Synthèses et études de dérivés de *s*-tétrazines présentant un lien C-O avec le noyau.....89

1. Etat de l'art	90
2. Utilisation de dérivés phénoliques.....	92
3. Evolution du potentiel de réduction.....	96
4. Propriétés photophysiques.....	100
5. Comparaison avec les molécules présentant un lien C-S	110
Conclusion.....	115
Références bibliographiques.....	116

Chapitre II.3 : Synthèses et études de dérivés de *s*-tétrazines présentant un lien C-O avec le noyau.....117

1. Tétrazine imidazolium et benzimidazolium	119
2. Tétrazines sulfonamides	136
Conclusion.....	146
Références bibliographiques.....	147

Partie III : Applications à la détection de polluants par fluorescence et à l'élaboration de nanomatériaux..... 148

Chapitre III.1 : Détection de polluants par inhibition de fluorescence149

1. Polluants testés	151
2. Etat de l'art	153
3. Capteurs dérivés de <i>s</i> -tétrazine	164
4. Détection des VOCs : molécules dérivés du benzène.....	168
5. Détection de bisphénol A.....	174
Conclusion.....	177
Références bibliographiques.....	178

Chapitre III.2 : Synthèses et études de dérivés de *s*-tétrazines présentant un lien C-O avec le noyau181

1. Introduction	182
2. La méthode de Stöber : préparation de nanoparticules de silice.....	184
3. Dopage de nanomatériaux par fonctionnalisation	191
4. Applications des nanoparticules fluorescentes	195

Conclusion.....	200
Références bibliographiques.....	201

Chapitre III.3 : Synthèses et études de dérivés de *s*-tétrazines présentant un lien C-O avec le noyau204

1. Obtention des nanoparticules fonctionnalisées205
2. Fonctionnalisation des nanoparticules de silice207
3. Etudes photophysiques des nanoparticules de silice fonctionnalisées par des *s*-tétrazines217
Nanocapteurs fluorescents pour la détection de polluants riches en électrons222

Conclusion.....	231
Références bibliographiques.....	232

Conclusion Générale et perspectives	233
Partie expérimentale	235

Liste des abréviations

A : ampère
A/B : acide-base
Abs : absorption
AcOH : acide acétique
Adam : adamantane
Ar : argon
ATG : analyse thermogravimétrique
CH₃CN : acétonitrile
CI : conversion interne
CIS : conversion inter-système
DCM : dichlorométhane
Diff : diffusion
DLS : diffusion dynamique de la lumière
DMF : diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
Emi : émission
EtOH : éthanol
Exc : excité
F : fluorescence
FITC : isothiocyanate de fluorescéine
Fond : fondamentale
h : heure
HOMO : orbitale moléculaire la plus haute occupée
ITO : oxyde d'indium-étain
LUMO : orbitale moléculaire la plus basse vacante
m-CPBA : acide métachloroperbenzoïque
MEB : microscopie électronique à balayage
MeOH : méthanol
min : minutes
NBO : natural bond orbital
NPs : nanoparticules
NR : non radiatif
ns : nanoseconde
OM : orbitales moléculaires
Ox : oxydant
Q : quencher
Red : réducteur
RMN : résonance magnétique nucléaire
Sat : saturé

SNAr : substitution nucléophile aromatique
ss : sous
t : temps
ta : température ambiante
TD-DFT : time-dependant density functional theory
TEOS : tétraéthoxysilane
TNT : 2,4,6-trinitrotoluène
TEA : triéthylamine
TBAF : fluorure de tétrabutylammonium
TPA : triphénylamine
Tz : tétrazine
u.a. : unités arbitraires
UV : ultraviolet
V : volts
 γ -APS : 3-aminopropyltriéthoxysilane

Introduction

Ces travaux de doctorat concernent l'élaboration et la caractérisation de nouveaux dérivés de s-tétrazines. L'objectif est l'obtention de fluorophores possédant un haut potentiel de réduction pour la détection de molécules riches en électrons et leur mise en forme aux travers de nanoobjets.

La **partie I**, composée de deux chapitres, a pour but de rappeler les caractéristiques physico-chimiques et les intérêts majeurs de la molécule de s-tétrazine. Nous y aborderons également les principales théories relatives aux phénomènes d'interaction lumière-matière rencontrés au cours de ce travail et aux caractéristiques électrochimiques des composés.

La **seconde partie** rassemble l'ensemble du travail réalisé sur le désign de dérivés de tétrazine présentant un lien carbone-hétéroatome avec le noyau. Le **chapitre 1** traite de molécules à lien carbone-soufre, avec possible oxydation du soufre en sulfoxyde et en sulfone ainsi que les études spectroscopiques et électrochimiques de ces composés. La modification de la fluorescence et du potentiel de réduction par oxydation du soufre est décrite. Le **chapitre 2** s'intéresse à l'élaboration de dérivés à lien carbone-oxygène par greffage de composés phénoliques sur le noyau tétrazine. L'évolution du spectre d'absorption en fonction du solvant et la modification des propriétés de fluorescence par la nature donneuse ou acceptrice d'électrons des substituants phénoliques sont étudiées. Enfin le **chapitre 3** décrit l'obtention de dérivés présentant un lien carbone-azote *via* des hétérocycles azotés comme des imidazoles ou des benzimidazoles. L'alkylation du deuxième atome de l'hétérocycle greffé permet la modulation des propriétés physico-chimiques de ces composés. De plus, d'autres liens carbone-azote ont pu être établis *via* des sulfonamides dont le dosage acido-basique permet de mettre en évidence le rôle important que joue la nature acide ou basique des composés dans l'évolution de leurs propriétés spectroscopiques et électrochimiques.

Deux applications de ces dérivés sont étudiées dans la **partie III** de ce manuscrit. Ainsi, l'utilisation de ces nouveaux dérivés de tétrazine comme détecteurs de molécules riches en électron et leur étude comparative est discutée dans le **chapitre 1**. Quelques méthodes de préparation, la structure et quelques exemples de propriétés de nanoparticules de silice fonctionnalisées sont décrites dans le **chapitre 2**. Enfin, l'introduction de dérivés de tétrazine au sein de ces nanoobjets, qui peut mettre en

évidence l'existence de phénomènes physico-chimiques complexes mais permet surtout d'améliorer la manipulation de ces nouveaux dérivés et leurs utilisations postérieures en tant que capteurs fluorescents, est décrite dans le **chapitre 3**.

- Partie I -

Phénomènes physico-chimiques

et

Présentation du noyau 1,2,4,5-tétrazine

Chapitre 1
Phénomènes physico-chimiques

Partie I - Chapitre 1 : Phénomènes physico-chimiques

A. Interaction Lumière-matière

1. Historique

La théorie des couleurs, établie par Isaac Newton en 1672, marque le point de départ de l'étude des phénomènes spectroscopiques. Les couleurs obtenues par décomposition de la lumière blanche par un prisme correspondent à des radiations caractérisées par des longueurs d'onde dans le domaine du visible (entre 380 et 780 nm environ). Il a fallu attendre 1800 pour étendre la gamme des longueurs d'onde à celle du domaine de l'infrarouge, mis en évidence par William Herschel au cours de l'expérience suivante : il plaça un thermomètre à mercure dans le spectre obtenu par décomposition de la lumière blanche par un prisme de verre afin de mesurer l'énergie thermique propre à chaque couleur. Le thermomètre indiqua que l'énergie thermique reçue est la plus forte du côté rouge du spectre, y compris au-delà de la zone de lumière visible, là où il n'y avait plus de lumière. Puis en 1801, une expérience avec du chlorure d'argent a permis à Johann Wilhelm Ritter de prouver l'existence de radiations de longueurs d'onde plus courtes que celles du visible (donc dans l'UV).

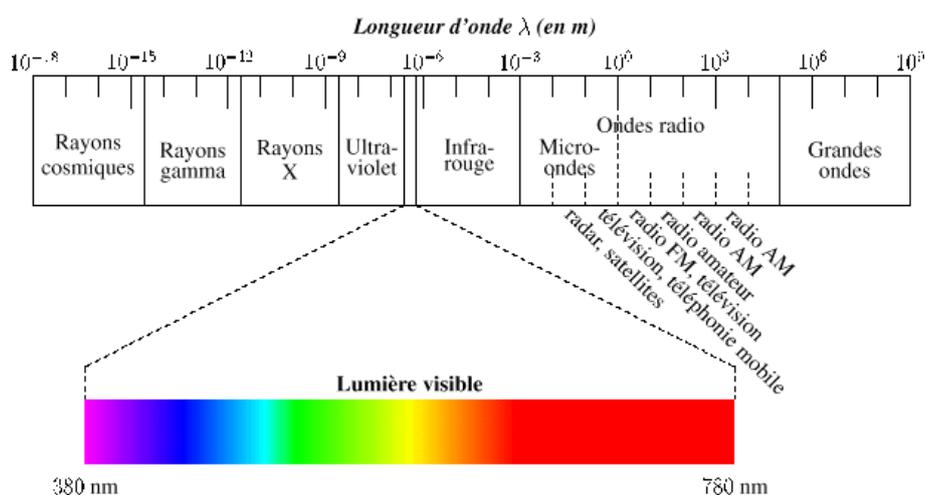


Figure I.1.1 – Radiations et longueurs d'onde

Au XIX^{ème} siècle, la spectroscopie commence à être utilisée comme outil d'analyse chimique. Les premiers spectromètres voient le jour au début du XX^{ème} et leur nature ne cesse de se diversifier suite

aux avancées technologiques et aux besoins toujours plus grands des scientifiques d'apporter des preuves irréfutables de leurs découvertes.

Différents processus rendent compte de l'interaction lumière-matière. Au cours de ces travaux de thèse, nous nous intéresserons essentiellement à l'absorption UV-visible, à l'émission de fluorescence stationnaire et résolue en temps et à la désactivation de l'état excité par des processus intermoléculaires.

2. Spectroscopie d'absorption UV-visible

Lorsqu'une molécule dans son état fondamental est soumise à un rayonnement électromagnétique UV-visible, un photon a une probabilité non nulle d'être absorbé par la molécule. Il se produit alors une transition électronique : un électron du niveau fondamental est promu vers une orbitale vacante de plus haute énergie. Autrement dit, la molécule passe d'un état fondamental vers un état excité.

a. Absorption d'un photon

L'absorption d'un photon par une molécule n'est efficace que si l'énergie du photon égale ou dépasse l'écart énergétique entre la HOMO et la LUMO. A la suite de l'absorption d'un photon par la molécule, on peut donc observer différentes natures de transition électronique (*cf.* figure I.1.2) selon la nature de la HOMO (ou HOMO-1 et HOMO-2) et de la LUMO (ou LUMO+1) :

- Transition $n-\pi^*$
- Transition $\pi-\pi^*$
- Transition $n-\sigma^*$
- Transition $\sigma-\sigma^*$

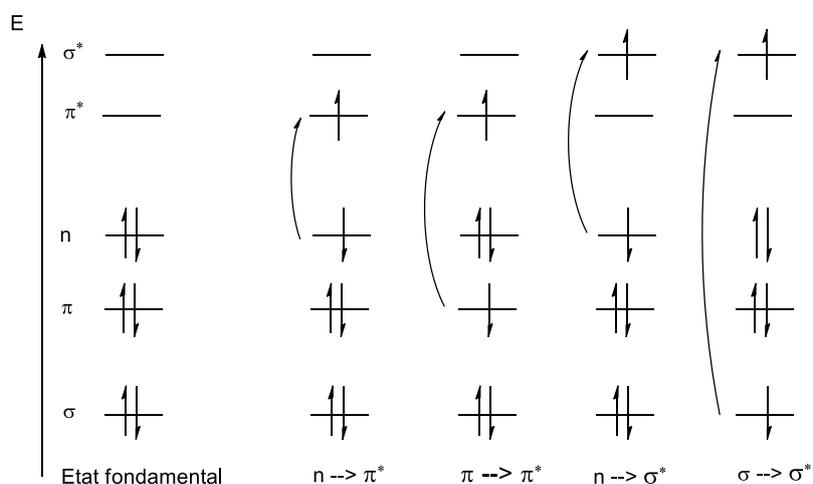


Figure I.1.2– Différentes transitions électroniques possibles suite à l'absorption d'un photon

Pour qu'une transition ait lieu entre deux OM, l'écart énergétique entre ces deux orbitales ne doit pas être trop grand. C'est pourquoi on n'observe généralement pas de transition $\sigma\text{-}\sigma^*$.

De plus, des règles régissent les différentes transitions électroniques. En effet, une transition ne peut avoir lieu que lorsque les orbitales mises en jeu sont de symétrie identique et de même état de spin. Autrement, on dit que la transition est interdite de symétrie ou de spin. Il est toutefois possible, de part la structure des molécules et de part les mouvements vibrationnels, d'observer tout de même ces transitions « interdites ».

L'efficacité de l'absorption est quantifiée par la loi de Beer-Lambert qui établit un lien entre l'intensité lumineuse transmise par l'échantillon et la concentration de la solution. Dans le cas où la solution contient plusieurs espèces absorbantes, la loi de Beer-Lambert s'écrit de la manière suivante :

$$A(\lambda) = \log\left(\frac{I_0}{I_t}\right) = \sum_i \varepsilon_i(\lambda) \times l \times C_i$$

Où A est l'absorbance (sans unité), λ la longueur d'onde (en nm), I_0 et I_t les intensités de la lumière respectivement incidente et transmise, ε_i le coefficient d'absorption molaire de l'espèce absorbante i (en $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), l la longueur de la cuve (en cm) et C_i la concentration molaire de l'espèce absorbante i (en $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$).

Expérimentalement, une source de lumière monochromatique est divisée en deux faisceaux, l'un traversant une cuve de référence (contenant le solvant pur) et l'autre traversant une cuve contenant la solution à analyser. Le rapport des deux intensités lumineuses recueillies fournit l'absorbance (cf. figure I.1.3).

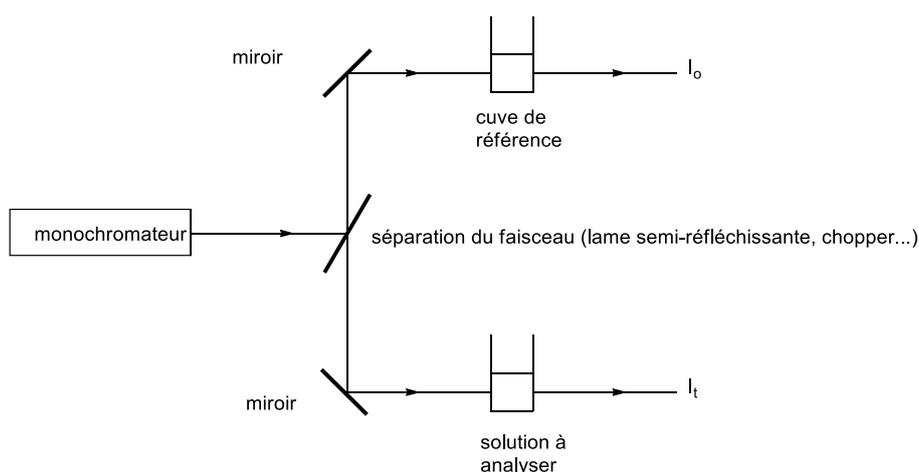


Figure I.1.3– Principe d'un spectrophotomètre UV-visible

b. Spectre d'absorption d'une molécule absorbante

Compte-tenu de l'importance de l'intégrale de recouvrement des fonctions d'ondes vibrationnelles, parmi toutes les transitions verticales (c'est-à-dire sans déplacement des noyaux) *a priori* possibles, les plus probables sont celles qui conduisent au plus grand recouvrement :

c'est le principe de Franck-Condon. Ainsi deux cas sont possibles selon que les états S_0 (fondamental) et S_1 (excité) ont ou non la même géométrie :

- Même géométrie : le recouvrement maximal est obtenu pour la transition du niveau vibrationnel $v = 0$ de S_0 au niveau $v = 0$ de S_1 , ce qui correspond à la transition nécessitant le moins d'énergie
- Changement de géométrie : on observera alors un recouvrement maximal pour une transition entre le niveau vibrationnel $v = 0$ de S_0 et un niveau vibrationnel $v = i$ de S_1 .

Il est alors possible d'obtenir le spectre d'absorption d'une molécule absorbante en additionnant l'ensemble des contributions de chaque transition électronique entre niveaux vibrationnels.

3. Spectroscopie d'émission : la fluorescence
 - a. Divers processus de désexcitation par luminescence

Après absorption d'un photon par une molécule absorbante, la désexcitation peut se produire avec ou sans émission de lumière en accord avec le diagramme de Perrin-Jablonski (*cf.* figure I.1.4) :

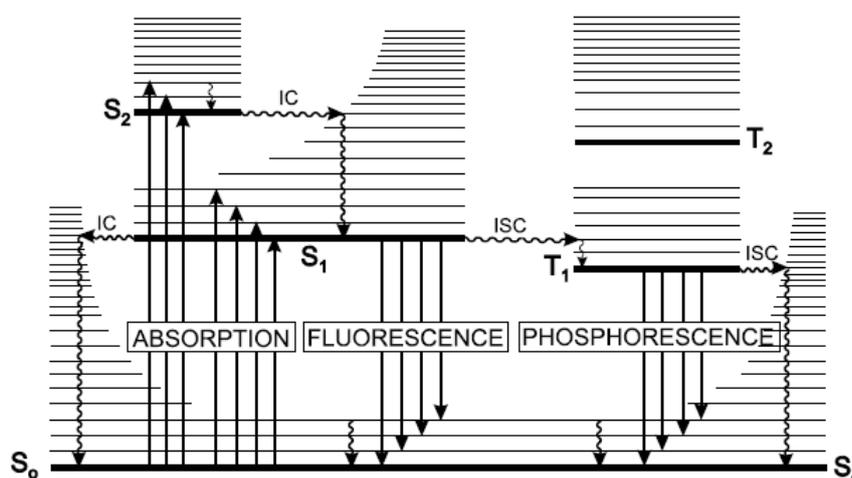


Figure I.1.4 – Diagramme de Perrin-Jablonski¹. Les flèches courbes représentent des processus non radiatifs (IC : conversion interne, ISC : conversion inter-système) et les flèches droites des processus radiatifs

¹ Valeur, B. In *Molecular Fluorescence* Wiley-VCH Verlag GmbH: 2011, 35

Ce diagramme représente les différents niveaux d'énergie électronique et les sous-niveaux vibrationnels d'une molécule organique ainsi que les transitions radiatives (avec émission ou absorption de photon) et non radiatives qui ont lieu entre ces niveaux et ces sous-niveaux.

Quand on excite une molécule en phase condensée (que ce soit en phase solide ou liquide) dans un état électronique excité singulet S_n , il intervient très rapidement un phénomène de relaxation vibrationnelle (10^{-10} à 10^{-12} s) qui dégrade une partie de l'énergie photonique. Les molécules excitées se retrouvent alors sur le niveau vibrationnel le plus bas de l'état excité le plus bas S_1 . Il y a alors une compétition entre plusieurs types de processus, un processus radiatif qu'est la fluorescence et deux processus non radiatifs :

- La conversion interne : transition entre états électroniques de même spin. Cette transition fait passer la molécule de S_1 à S_0 .
- Le passage intersystème : transition entre états électroniques de spins différents. Cette transition permet de passer de S_1 à T_n dans un état vibrationnel excité. Cette transition, normalement interdite par le spin car on observe un phénomène de conversion de spin en passant d'un état S vers un état T, peut être observée en présence d'atomes lourds comme les halogènes ou en présence de substituants favorisant le couplage spin-orbite.

Une fois peuplé, l'état triplet peut lui aussi se désactiver par des processus radiatifs (phénomène de phosphorescence) ou non radiatifs (passage inter-système vers S_0). La phosphorescence n'est en général pas observée car l'état T_1 possède un temps de vie long (de l'ordre de 10^{-6} à 1s) ayant pour conséquence la possible collision de la molécule avec des partenaires de chocs comme des molécules de solvant.

Ainsi, en raison des autres processus de désexcitation possibles suite à l'absorption d'un photon, on observe une perte d'énergie entre l'absorption et l'émission. La longueur d'onde d'émission sera plus longue que la longueur d'onde d'absorption, car moins énergétique. Cette différence est définie comme étant le déplacement de Stokes :

$$\Delta\nu_{St} = \nu_{max}^{abs} - \nu_{max}^{em}$$

Où ν représente un nombre d'onde (en cm^{-1}).

De plus, l'ordre de grandeur du temps de vie de fluorescence dépend beaucoup de la durée de vie de l'état excité S_1 qui présente un temps caractéristique modélisable de manière exponentielle. On observe en général des durées de vie de fluorescence allant de 10^{-10} à 10^{-7} s.

Remarque : la fluorescence a généralement lieu de l'état S_1 vers l'état S_0 . Seuls quelques fluorophores comme des azulènes^{2a} ou encore certaines tétrazines^{2b} présentent une fluorescence de l'état S_2 vers l'état S_0 .

b. Spectre de fluorescence

i. Historique du phénomène de fluorescence

Aux environs de l'an 1000, existait chez l'empereur de Chine, un tableau magique sur lequel un bœuf apparaissait chaque soir. Ce fut le premier exemple, dans l'histoire, d'un matériau fabriqué par l'Homme, capable d'émettre de la luminescence. Ce procédé fut retrouvé involontairement par un cordonnier à la fin du XVI^{ème} siècle qui fabriqua le premier matériau luminescent synthétique, le phosphore de Bologne. Il faut attendre 1640 et les travaux de l'alchimiste Licetus pour que la notion d'émission de lumière soit pour la première fois évoquée. Suivent alors les travaux de Brewster³ en 1833, Herschel⁴ en 1845 et Stokes⁵ en 1852 qui ont notamment étudié des rayons dispersés par des solutions de sulfate de quinine. En effet, dans une salle obscure, un tube contenant la solution de sulfate de quinine a été déplacé vers une région de la salle où la lumière est rouge, puis orangée, jaune, verte et enfin bleue. Dans cette gamme de couleur, rien ne se produit. En revanche, quand la salle est éclairée par une lumière violette ou noire (rayons UV), une émission de lumière bleuâtre a alors été observée. Le terme fluorescence est alors introduit et dérive du minéral fluorite qui a la particularité de présenter très fréquemment une fluorescence, mais aussi une triboluminescence (émission de lumière par rupture de liaisons au sein du cristal lorsque ce dernier est frotté, gratté ou encore cassé), voire une thermoluminescence, sans être phosphorescente. Puis vers la fin du XIX^{ème} siècle, Goppelsröder⁶ utilise la fluorescence pour mettre en évidence la complexation de l'aluminium (III) par la morine (exaltation de la fluorescence) et Von Baeyer⁷ réalise la première synthèse de la fluorescéine.

² (a) Binsch, G.; Heilbronner, E.; Jankow, R.; Schmidt, D. *Chemical Physics Letters* **1967**, *1*, 135-138 ;

(b) Plugge, M.; Alain-Rizzo, V.; Audebert, P.; Brouwer, A.M. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2012**, *234*, 12-20

³ Brewster, D. *Trans. Roy. Soc. Edinburgh* **1833**, *12*, 538-545

⁴ Herschel, J.F.W. *Phil. Trans.* **1845**, 143-145, 147-153

⁵ Stokes, G.G. *Phil. Trans.* **1852**, *142*, 463-562

⁶ Goppelsröder, F. *J. Prakt. Chem.* **1868**, *101*, 408

⁷ Von Baeyer, A. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1871**, *4*, 555

ii. Obtention d'un spectre d'émission de fluorescence

Comme expliqué précédemment, la fluorescence est une émission lumineuse provoquée par l'excitation d'une molécule (généralement par absorption d'un photon) immédiatement suivie d'une émission spontanée. Cela suppose que, pour enregistrer le spectre d'émission d'une molécule, il faut l'exciter à une longueur d'onde où elle absorbe. Ce lien entre le spectre d'absorption et d'émission se reflète également dans le phénomène de symétrie miroir, qui est une conséquence du principe de Franck-Condon (*cf.* figure I.1.5).

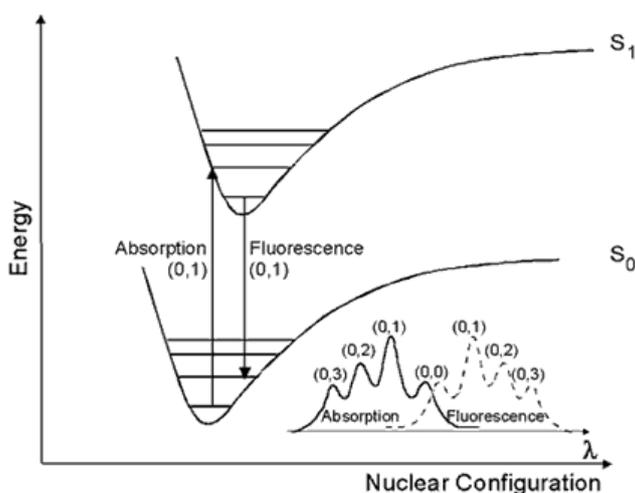


Figure I.1.5 – Symétrie miroir entre spectres d'absorption et d'émission

Mais lorsque la géométrie de l'état excité diffère de beaucoup de celle de l'état fondamental, cette symétrie n'est alors plus observée. Il est alors possible d'avoir une estimation de la différence entre les géométries d'équilibre de l'état fondamental et de l'état excité à partir de la largeur à mi-hauteur des bandes d'absorption et d'émission et aussi de la différence de fréquence entre les maxima des spectres d'absorption et d'émission (déplacement de Stokes).

Un déplacement de Stokes très grand en milieu non polaire est la signature d'un important changement de géométrie, comme par exemple la photoisomérisation de la molécule excitée qui émet à partir d'un isomère différent de celui qui absorbe initialement la lumière.

De la même façon que l'on peut quantifier l'efficacité du phénomène d'absorption d'un photon par la molécule absorbante, il est également possible de quantifier le phénomène d'émission de fluorescence. Le rapport de la quantité de photons émis sur la quantité de photons absorbés correspond au rendement quantique de fluorescence, que l'on note de manière générale Φ_F .

Expérimentalement, un spectrofluorimètre permet d'enregistrer le spectre d'émission d'une molécule. Le principe est le suivant (*cf.* figure I.1.6) : la lumière d'une source d'excitation passe par un filtre ou

un monochromateur, puis par l'échantillon. Ici, une partie peut être absorbée, induisant la fluorescence de certaines molécules de l'échantillon. Une partie de l'émission de fluorescence est ensuite concentrée sur un filtre ou un monochromateur, qui est souvent placé à un angle de 90° par rapport à la lumière d'excitation. La lumière est ensuite captée par un détecteur.

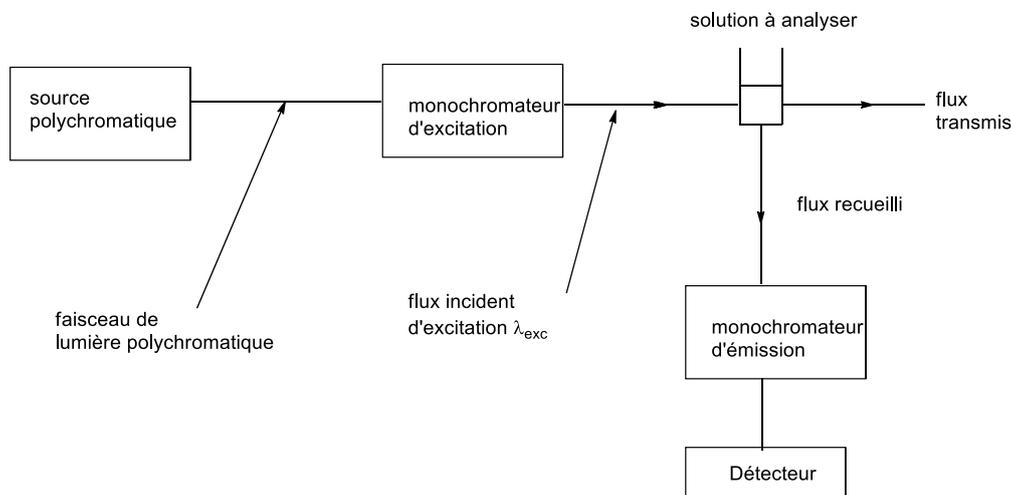


Figure I.1.6 – Principe d'un spectrofluorimètre

iii. Spectre d'excitation

Lorsque l'on enregistre les variations de l'intensité de fluorescence à une longueur d'onde fixe en fonction de la longueur d'onde d'excitation, on obtient alors le spectre d'excitation de l'espèce. De manière générale, on observe une superposition entre le spectre d'absorption UV-visible et le spectre d'excitation d'un fluorophore. Toutefois, il arrive que ce ne soit pas le cas, notamment lorsque plusieurs espèces coexistent à l'état fondamental ou encore en présence d'agrégats ou de complexes.

4. La fluorescence résolue en temps

Comme nous l'avons vu précédemment, la fluorescence correspond à la désexcitation radiative spontanée d'un état électroniquement excité du soluté selon une transition permise entre un état singulet excité et l'état fondamental S_0 . La fluorescence résolue en temps renseigne sur l'évolution temporelle de la population de l'état excité et sur les voies de désexcitation non radiatives qui le dépeuplent. Elles peuvent être d'origine intramoléculaire (on parle alors de conversion interne), vibrationnelle (thermalisation), dues à un transfert de charge ou encore à un changement de conformation. Des processus intermoléculaires comme la dynamique de solvation peuvent également expliquer ce phénomène.

On peut distinguer deux techniques pour caractériser les états excités, la spectroscopie d'absorption transitoire et la fluorescence résolue en temps. Pour cette seconde méthode, l'intensité de fluorescence

est une mesure de la population excitée seule. Dans le cas le plus simple, on peut considérer que la fluorescence est émise d'un seul état excité.

La loi relative à la décroissance de population s'écrit :

$$\frac{dn(t)}{dt} = -(k_F + k_{NR} + k_{CIS}) \times n(t)$$

- $n(t)$ est la population de l'état excité à l'instant t
- k_F la constante de vitesse de désexcitation de l'état excité vers l'état fondamental par émission de fluorescence
- k_{NR} la constante de vitesse de désexcitation non radiative
- k_{CIS} la constante de vitesse de la conversion intersystème de l'état S_1 vers l'état T_1 .

La résolution de cette équation conduit donc à la population et également à l'intensité de la fluorescence qui lui est proportionnelle :

$$n(t) = n_0 \times \exp\left(-\frac{t}{\tau_F}\right)$$

Où τ_F est la durée de vie de l'état S_1 dont l'expression est :

$$\tau_F = \frac{1}{k_F + k_{NR} + k_{CIS}}$$

Etant donné que l'intensité de fluorescence peut être considérée comme la quantité de photons émis lors de la désexcitation, on peut en déduire qu'elle est proportionnelle à la population de l'état excité. Ainsi, l'intensité de fluorescence a pour expression :

$$I(t) = k_F \times n_0 \times \exp\left(-\frac{t}{\tau_F}\right)$$

On peut alors quantifier l'efficacité de l'émission de fluorescence en déterminant le rendement quantique de fluorescence Φ_F . Il a été préalablement défini comme le rapport du nombre de photons émis sur le nombre de photons absorbés :

$$\Phi_F = \frac{\text{nombre de photons émis}}{\text{nombre de photons absorbés}}$$

Il peut être relié à la durée de vie de fluorescence τ et à la constante de vitesse de fluorescence k_F selon l'expression suivante :

$$\Phi_F = k_F \times \tau_F$$

L'expression ainsi établie n'est valable que lorsqu'une seule population émet de la lumière. Dans le cas où les systèmes sont plus complexes comme dans le cas de polymères ou comme nous pourrons l'étudier dans un chapitre ultérieur (partie III, chapitres 2 et 3) dans le cas de nanoparticules sur lesquels sont greffés des fluorophores, il faut sommer les contributions de chaque état émissif et on obtient alors une expression multiexponentielle :

$$I(t) = \sum_i A_i \times \exp\left(-\frac{t}{\tau_i}\right)$$

Où A_i est le facteur préexponentiel associé à l'état émissif i tandis que τ_i est le temps de vie de l'état émissif i .

5. Désactivation et modification de l'état excité

L'état excité est en général très sensible à l'environnement proche du fluorophore. On peut alors observer des processus intermoléculaires qui ont pour effet de modifier l'état excité ou de le désactiver complètement. Un premier phénomène que l'on peut citer est le solvatochromisme.

a. Effet de solvant : le solvatochromisme

Ce processus reflète l'influence du solvant sur les caractéristiques du composé, notamment en raison de sa polarité. De manière plus courante, le solvatochromisme est la propriété d'une molécule à changer de couleur selon la polarité du solvant dans lequel elle est dissoute. On distingue le solvatochromisme négatif correspondant à un déplacement hypsochromique (*i.e.* vers les longueurs d'onde plus courtes) lors de l'augmentation de la polarité du solvant et le solvatochromisme positif, relatif à un déplacement bathochromique (*i.e.* vers les longueurs d'onde plus longues). Le signe du solvatochromisme dépend de la différence du moment dipolaire entre l'état fondamental et l'état excité du chromophore. L'état excité S_1 possède un moment dipolaire en général plus grand que celui de l'état fondamental. Nous les noterons μ_{exc} et μ_{fond} . Lors de l'excitation, il peut se produire une réorientation des molécules de solvant au sein même de la sphère de solvation, conduisant à une possible stabilisation de l'état excité et donc à un abaissement en énergie. Ainsi, la longueur d'onde d'émission sera plus grande. Si on se réfère au diagramme de Perrin-Jablonski présenté ci-dessous (*cf.* figure I.1.7, les mouvements des états d'énergie seront les suivants :

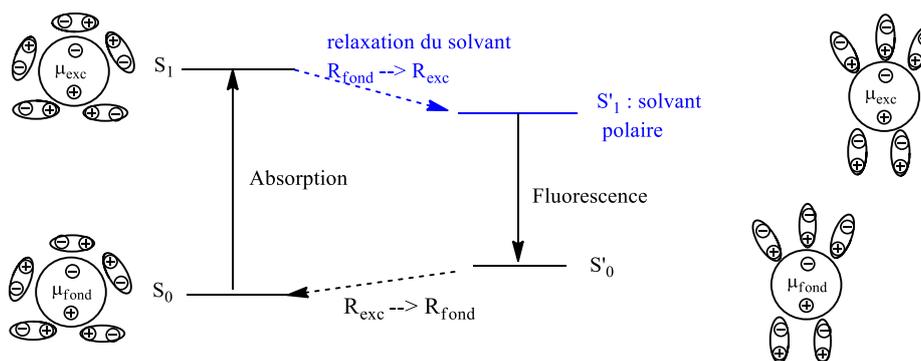


Figure I.1.7– Diagramme de Perrin-Jablonski traduisant les mouvements des niveaux d'énergie suite à la relaxation de solvant⁸

La quantification des déplacements des longueurs d'onde d'absorption et d'émission suite au changement de solvant est donnée par les deux équations suivantes (relatives à l'absorption et à l'émission) :

$$\begin{cases} \overline{\nu}_{abs} = -\frac{2}{hc} \times \mu_{fond} \times (\mu_{exc} - \mu_{fond}) \times a^{-3} \times \Delta f + const \\ \overline{\nu}_{émi} = -\frac{2}{hc} \times \mu_{exc} \times (\mu_{fond} - \mu_{exc}) \times a^{-3} \times \Delta f + const \end{cases}$$

Dont la soustraction relie le déplacement de Stokes à la variation du moment dipolaire selon l'équation de Lippert-Mataga^{9,10} :

$$\overline{\nu}_{abs} - \overline{\nu}_{émi} = \frac{2}{hc} \times (\mu_{exc} - \mu_{fond})^2 \times a^{-3} \times \Delta f + const$$

Avec h la constante de Planck, c la vitesse de la lumière, a le rayon de la cavité d'Onsager dans laquelle se trouve le fluorophore et Δf le facteur de polarisabilité du solvant qui tient compte de la permittivité diélectrique du solvant et de son indice de réfraction selon la relation suivante :

$$\Delta f = \frac{\varepsilon - 1}{2\varepsilon + 1} - \frac{n^2 - 1}{2n^2 + 1}$$

Le premier terme traduit la réorientation des moments dipolaires de solvant, quantifiée par la constante diélectrique ε et le second terme, quant à lui, caractérise les mouvements des électrons au sein des molécules de solvant.

⁸ Lakowicz, J. In *Principles of fluorescences* **2006**, 205-235

⁹ Lippert, E. *Zeitschrift Fur Naturforschung Part a-Astrophysik Physik Und Physikalische Chemie* **1955**, 10, 541-545

¹⁰ Mataga, N.; Kaifu, Y. ; Koizumi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1955**, 28, 690-691

Dans un modèle simplifié, seule la réorientation des molécules de solvant aura une influence sur le déplacement de Stokes. En effet, la redistribution électronique est un phénomène instantané, stabilisant l'état excité mais aussi l'état fondamental, de manière équivalente. Le tableau I.1.1 rassemble les valeurs de facteur de polarisabilité des divers solvants utilisés lors des études de solvatochromisme réalisées sur certaines des molécules de cette thèse.

	ϵ	n	Δf
Cyclohexane	2,02	1,42	-0,001
Toluène	2,38	1,49	0,013
1,4-dioxane	2,22	1,42	0,021
Chloroforme	4,81	1,44	0,149
Dichlorométhane	9,08	1,42	0,219
DMSO	48,90	1,48	0,265
Ethanol	25,07	1,36	0,290
Acétonitrile	38,80	1,34	0,306

Tableau I.1.1 – Valeurs de constantes diélectriques ϵ , d'indices de réfraction n et de coefficients de polarisabilité Δf des solvants utilisés¹¹

L'équation de Lippert-Mataga indique donc que le déplacement de Stokes dépend de la différence entre les moments dipolaires de l'état fondamental et de l'état excité. Une simple régression linéaire d'un tracé de $\overline{\nu}_{\text{abs}} - \overline{\nu}_{\text{émi}}$ en fonction de Δf pour différents solvants employés valide cette équation.

Remarque : il est possible toutefois d'observer une non-linéarité de ce tracé. En effet, la possible polarisabilité du soluté n'est pas prise en compte dans la théorie de Lippert-Mataga. MacRae, dans une étude similaire, en tient compte. Ainsi, l'équation reste valable en remplaçant Δf par un nouveau coefficient de polarisabilité Δg :

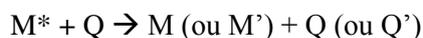
$$\Delta g = \frac{\epsilon - 1}{\epsilon + 1} - \frac{n^2 - 1}{n^2 + 1}$$

En dépit de cela, l'équation de Lippert-Mataga reste largement employée en assimilant le rayon de la molécule au rayon de la cavité.

¹¹ Valeur, B. In *Molecular Fluorescence* Wiley-VCH Verlag GmbH: 2011, 208-213

b. Effet d'un désactivateur ou « quencher »

Un désactivateur ou « quencher » Q est une substance qui accélère le déclin d'un état excité M^* d'une molécule M vers l'état fondamental ou vers un état électronique d'énergie plus basse. Une réaction de désactivation peut s'écrire formellement de la manière suivante :



M' et Q' représentent alors soit d'autres états excités de M et Q, soit des ions radicaux, soit des molécules complètement différentes (tout dépend du mécanisme de désactivation mis en jeu).

Lorsque la molécule M est fluorescente, la présence d'un désactivateur Q va alors entraîner un déclin de fluorescence plus rapide et une diminution du rendement quantique. De nombreux processus photophysiques ou photochimiques peuvent conduire à une désactivation de l'état excité : si la réaction conduit à un transfert d'excitation, d'électron¹² ou de proton¹³, on parlera de désactivation photophysique ; en revanche, si la réaction conduit à une (des) rupture(s) et/ou formation(s) de liaison(s), on parlera de désactivation photochimique. Dans le cadre de cette thèse, seuls les processus de désactivations photophysiques seront développés. Le tableau I.1.2 résume les voies possibles de désactivation photophysique :

Processus	Equation traduisant la réaction
Désactivation par la présence d'atomes lourds	${}^1M^* + Q \rightarrow {}^3M^* + Q$
Formation :	
• D'excimères	${}^1M^* + M \rightarrow {}^1(M..M)^*$
• D'exciplexes	${}^1M^* + Q \rightarrow {}^1(M..Q)^*$
Transfert d'énergie	${}^1M^* + Q \rightarrow M + {}^1Q^*$ ${}^3M^* + Q \rightarrow M + {}^3Q^*$
Transfert d'électrons	${}^1M^* + Q \rightarrow {}^2M^{+\cdot} + {}^2Q^{\cdot-}$
Transfert de protons	${}^1AH^* + B \rightarrow A^{\cdot-} + BH^+$

Tableau I.1.2 – Processus de désactivations photophysiques des états excités

¹² Doose, S.; Neuweiler, H.; Sauer, M. *Chem. Phys. Chem.* **2009**, *10*, 1389-1398

¹³ Yu, H. T.; Colucci, W. J.; McLaughlin, M. L.; Barkley, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8449-8454

i. Etude cinétique : l'équation de Stern-Volmer

Pour une réaction de désactivation bimoléculaire faisant intervenir la molécule d'intérêt M et un quencher Q, deux réactions entrent alors en compétition (cf. figure I.1.8) :

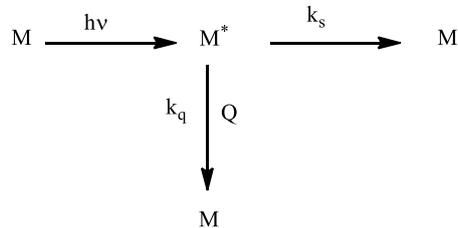


Figure I.1.8 – Extinction de la fluorescence de la molécule M d'intérêt : compétition entre désactivation spontanée et désactivation en présence d'un quencher

Pour étudier ce phénomène, les hypothèses sont les suivantes :

- M est en solution avec Q
- Q n'est pas en large excès
- La durée de vie de l'état excité est suffisamment longue pour que l'approche entre M* et Q ait le temps de s'opérer

On se place donc dans le cas d'une désactivation dite « dynamique ».

Dans la figure I.1.8, M* peut être un état triplet ou singulet, k_s est la constante de vitesse pour la désactivation par émission radiative et non radiative ($k_s = k_F + k_{NR} + k_{CIS}$) et τ_F° est la durée de vie de l'état excité en l'absence de quencher Q. k_q est la constante de vitesse de la réaction de désactivation bimoléculaire. Appliquons alors à M* l'hypothèse des états quasi-stationnaires ce qui conduit à la vitesse de disparition de M* :

$$\frac{d[M^*]}{dt} = 0 = I - (k_s + k_q \times [Q]) \times [M^*]$$

où I est le nombre de moles de photons absorbés par unité de volume et de temps.

On obtient donc :

$$I = (k_s + k_q \times [Q]) \times [M^*]$$

Or le rendement quantique Φ_F est donné comme étant le rapport entre le nombre de photons émis et le nombre de photons absorbés. Ainsi, on peut donc écrire en l'absence et en présence de quencher :

$$\left\{ \begin{array}{l} \Phi_F^\circ = \frac{k_F}{k_S} \\ \Phi_F = \frac{k_F \times [M^*]}{I} = \frac{k_F}{k_S + k_q \times [Q]} \end{array} \right.$$

On en déduit alors l'équation de Stern-Volmer :

$$\frac{\Phi_F^\circ}{\Phi_F} = 1 + \frac{k_q \times [Q]}{k_S} = 1 + k_q \times \tau_F^\circ \times [Q] = 1 + K_{SV} \times [Q]$$

La relation linéaire ainsi obtenue permet de quantifier, *via* la détermination de la constante de Stern-Volmer K_{SV} , la capacité d'un quencher à inhiber la fluorescence de la molécule d'intérêt. Cette relation sera notamment employée dans le chapitre « détection de polluants par inhibition de fluorescence » (partie III chapitre 1).

Remarque :

- Si l'on effectue des mesures de fluorescence résolue en temps, on peut également avoir accès à la constante de Stern-Volmer K_{SV} via la relation linéaire suivante :

$$\frac{\tau^\circ}{t} = 1 + k_q \times \tau_F^\circ \times [Q] = 1 + K_{SV} \times [Q]$$

- La constante de vitesse k_q doit être comparée à la constante de vitesse limite de diffusion en solution donnée par l'équation de Smoluchovski¹⁴, qui est pour des espèces neutres :

$$k_{diff} = 4\pi DR \times \frac{N_A}{1000}$$

Où D est le coefficient de diffusion mutuel de la molécule d'intérêt et du quencher, R la distance minimale d'approche (qui vaut la somme des rayons de Van der Waals) et N_A le nombre d'Avogadro. Si les constantes de désactivation sont plus lentes, alors le processus de désactivation n'est pas limité par la diffusion. Dans le cas contraire, cela implique que la désactivation a lieu avant que M^* et Q ne soient à proximité l'un de l'autre : c'est le cas du phénomène de transfert d'énergie.

¹⁴ Smoluchovski, M. V. Z. Phys. Chem. **1927**, 92, 129

ii. Réactions de transfert d'énergie

Trois transferts peuvent être distingués :

- Le transfert radiatif (ou trivial) :

La lumière émise par M^* est réabsorbée par Q. Ce processus sera d'autant plus efficace que le quencher Q absorbera dans la même gamme de longueur d'onde que celle où émet la molécule d'intérêt à l'état excité M^* . Ce type de transfert conduit à une diminution de l'intensité de fluorescence de M et à une modification de son spectre d'émission dans la zone de recouvrement avec le spectre d'absorption de Q. En revanche, la durée de vie de l'état excité n'est pas modifiée.

- Le transfert non radiatif par interaction de type dipôle-dipôle (ou « type Förster »)¹⁵ :

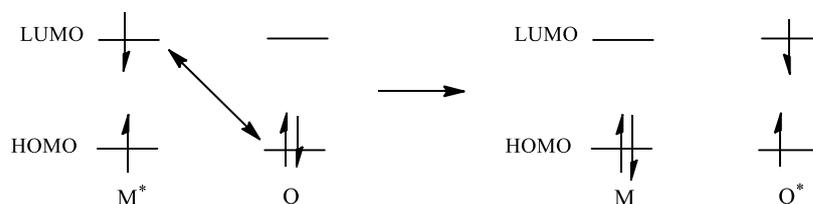


Figure I.1.9 – Transfert non radiatif de type Förster

Le processus photophysique est alors considéré comme un processus résonant entre la molécule d'intérêt excitée M^* et le quencher Q. Cela implique nécessairement l'existence de transitions vibrationnelles isoénergétiques dans ces deux entités pour que le processus de résonance s'opère. Le transfert est alors possible grâce à l'existence d'une interaction faible de type Van der Waals entre les moments dipolaires des deux molécules. L'excitation de M provoque la formation d'un moment dipolaire transitoire engendrant un champ magnétique au voisinage de Q et entrant en résonance avec le moment dipolaire à l'état fondamental du quencher. Il y a alors un déplacement de l'état excité du donneur (ici M) vers le quencher.

- Le transfert non radiatif par interaction d'échange (ou « type Dexter »)¹⁶ :

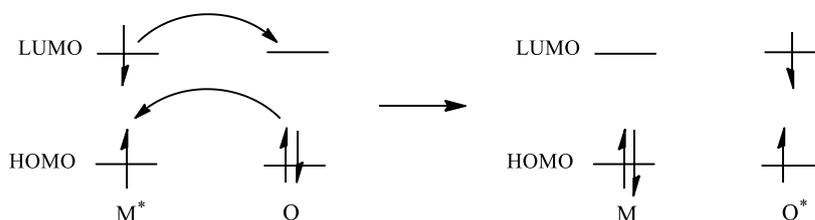


Figure I.1.10 – Transfert non radiatif de type Dexter

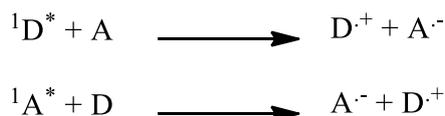
¹⁵ Förster, T. In *Comprehensive Biochemistry*; Stotz, M. F. A. E. H.; Elsevier: Amsterdam, **1967**, Vol. 22, 61

¹⁶ Dexter, D.L. *The Journal of Chemical Physics* **1953**, 21, 8363

Ce mécanisme d'échange implique un transfert d'électrons entre les deux entités, d'autant plus efficace que les fonctions d'onde électroniques de chaque entité se recouvrent bien¹⁶.

iii. Réactions de transfert d'électrons

Des réactions de désactivation suivies de transfert d'électrons peuvent être observées et schématisées par les équations suivantes selon que la molécule excitée est de nature donneuse ou acceptrice d'électrons.



α. Aspect énergétique du transfert d'électrons : l'équation de Rehm et Weller¹⁷

L'enthalpie libre standard ΔG^0 associée aux réactions écrites ci-dessus peut se calculer à partir des potentiels rédox standard de chacune des entités mises en présence. Prenons par exemple la première réaction. On peut écrire :

$$\Delta G^{\circ} = E^{\circ}(D^{\cdot+}/D^*) - E^{\circ}(A/A^-)$$

Pour bien comprendre l'intérêt d'exciter la molécule, il faut faire apparaître dans l'expression précédente le potentiel d'oxydation de la molécule D. Pour cela, il faut retrancher l'énergie d'excitation notée ΔE_{00} de D :

$$\Delta G^{\circ} = E^{\circ}(D^{\cdot+}/D) - E^{\circ}(A/A^-) - \Delta E_{00}(D)$$

C'est ce dernier terme qui justifie que les molécules à l'état excité soient plus facilement oxydées. De manière similaire, on obtient pour la deuxième réaction l'expression suivante :

$$\Delta G^{\circ} = E^{\circ}(D^{\cdot+}/D) - E^{\circ}(A/A^-) - \Delta E_{00}(A)$$

Ce sont les **équations de Rehm et Weller**, valables en phase gazeuse.

En solution, il faut tenir compte de deux effets supplémentaires :

- l'effet de solvatation quantifié par le terme enthalpique ΔH_{solv}
- l'énergie coulombienne due à la formation de la paire d'ions

¹⁷ Weller, A. *Prog. React. Kinetics* **1961**, 1, 189-214

Les équations de Rehm et Weller deviennent donc :

$$\begin{cases} \Delta G^\circ = E^\circ(D^+/D) - E^\circ(A/A^-) - \Delta E_{00}(D) - \Delta H_{\text{solv}} - \frac{e^2}{4\pi\epsilon\epsilon_r} \\ \Delta G^\circ = E^\circ(D^+/D) - E^\circ(A/A^-) - \Delta E_{00}(A) - \Delta H_{\text{solv}} - \frac{e^2}{4\pi\epsilon\epsilon_r} \end{cases}$$

β. Aspect cinétique : la théorie de Marcus¹⁸

Elle permet de mettre en relation la constante de vitesse k_{ET} de la réaction de désactivation avec son enthalpie libre standard ΔG° (dont nous venons de déterminer l'expression en fonction des potentiels rédox standard). La constante de vitesse est donnée dans le cadre de la théorie des collisions par l'expression suivante :

$$k_{\text{ET}} = Z e^{-\Delta G^*/RT}$$

Où Z représente la fréquence des collisions (égale à $10^{11} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$) entre M et Q et ΔG^* l'enthalpie libre d'activation de la réaction de désactivation. Pour relier l'enthalpie libre standard de la réaction à la constante de vitesse, il faut considérer les enthalpies d'activation ΔG^* des réactions dans le sens direct et dans le sens inverse :

$$\Delta G^\circ = \Delta G^*_{\text{direct}} - \Delta G^*_{\text{inverse}}$$

En raison de la dépendance quadratique, la variation de $\ln(k_{\text{ET}})$ en fonction de ΔG° serait en théorie une parabole avec un maximum atteint pour $\Delta G^\circ = 0$. La constante de vitesse décroît alors pour des valeurs positives de ΔG° (on parle de région normale) tandis que le comportement inverse est attendu pour des valeurs négatives de ΔG° (on parle de région inverse de Marcus) (*cf.* figure I.1.11). Toutefois, les expériences de désactivation de fluorescence n'ont pas confirmé le comportement de la constante de vitesse dans la région inverse pour des valeurs très négatives de ΔG° pour lesquelles la réaction est limitée par la diffusion. De ce fait, la constante de vitesse de transfert électronique atteint un palier correspondant à la constante de diffusion k_{q} .

¹⁸ Marcus, R. A. *J. Chem. Phys.* **1956**, 24,966

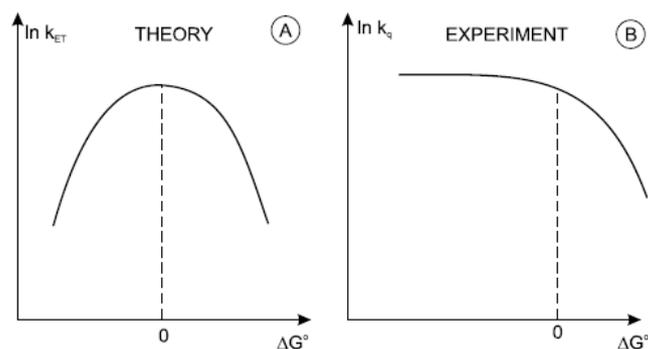


Figure I.1.11 – Variation de la constante de vitesse d'un transfert électronique en fonction de ΔG° selon la théorie de Marcus (A) et observée expérimentalement pour des désactivations bimoléculaires (B)

iv. Formation d'excimères et d'exciplexes

Un excimère est un complexe à l'état excité entre une molécule à l'état fondamental M et une molécule identique à l'état excité M^* :



En revanche, un exciplexe est un complexe à l'état excité entre un donneur d'électrons D et un accepteur d'électrons A selon les deux réactions possibles suivantes :



Il est à noter que les processus de formation d'excimères ou d'exciplexes et de désactivation due à la présence d'atomes lourds (lorsqu'ils ne sont pas dans la molécule) sont des processus limités par la diffusion¹⁹. Ils n'auront donc lieu que pour des solutions de concentrations élevées pour que la probabilité de collisions entre les molécules mises en présence soit la plus grande possible.

Le naphthalène et le pyrène sont des exemples de molécules qui forment des excimères. Sur la figure I.1.12, est représentée l'évolution du spectre d'émission à différentes concentrations du pyrène (a). A faible concentration, le spectre d'émission du monomère présente une bande d'émission centrée sur 390 nm puis plus on augmente la concentration, plus on distingue une deuxième bande d'émission à une plus grande longueur d'onde (500 nm) et moins structurée que la première. Il s'agit de la bande d'émission de l'excimère. Ainsi la formation de l'excimère stabilise l'état radiatif en délocalisant l'énergie d'excitation sur deux entités et non plus une seule.

¹⁹ Birks, J. B. *Reports on Progress in Physics* **1975**, 38, 903

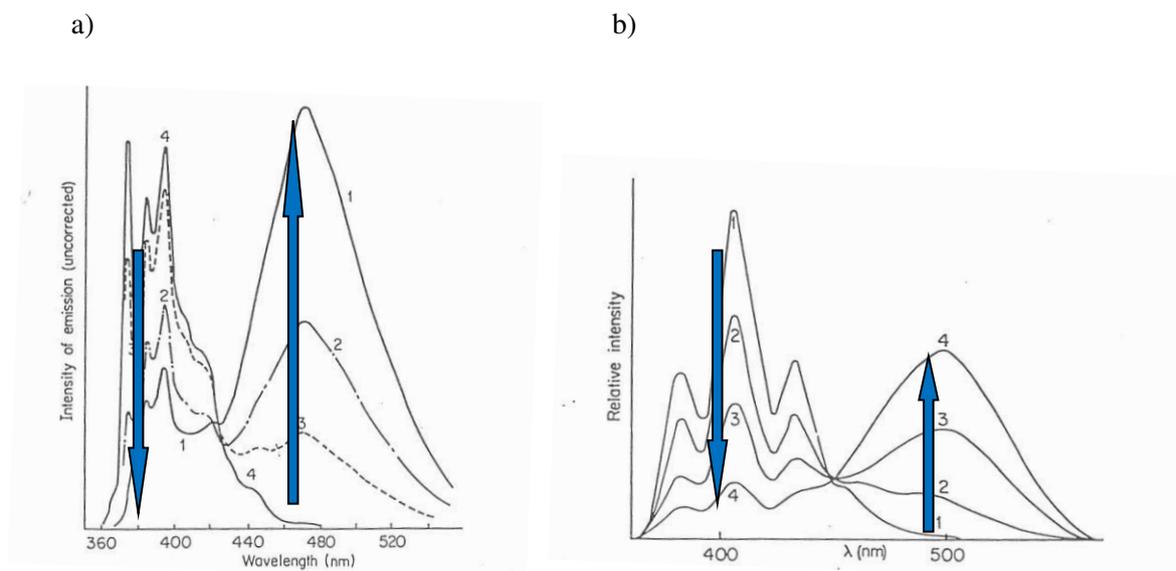


Figure I.1.12 – a) Fluorescence du pyrène dans l'éthanol : 1) $3 \cdot 10^{-3} M$; 2) $10^{-3} M$; 3) $3 \cdot 10^{-4} M$; 4) $2 \cdot 10^{-6} M$ ²⁰ ;
 b) Fluorescence de l'anthracène ($3 \cdot 10^{-4} M$) dans le toluène en présence de diéthylaniline à des concentrations de 1) 0,00 M ; 2) 0,005 M ; 3) 0,025 M ; 4) 0,100 M²¹

La figure I.1.12 représente également le spectre d'émission de l'anthracène (b) auquel sont additionnées des quantités croissantes de N,N-diéthylaniline. Le spectre d'émission du monomère est au fur et à mesure remplacé par le spectre d'émission de l'exciplexe, mettant ainsi en évidence un point de croisement. Ce point de croisement, dit iso-émisif, révèle le remplacement quasi quantitatif d'un état singulet excité du monomère par un état singulet excité de l'exciplexe.

B. Electrochimie : relation entre transformation chimique et passage du courant électrique

1. Notion d'oxydant et de réducteur

Une réaction d'oxydo-réduction se traduit par un échange d'électrons entre un accepteur et un donneur. On appellera alors oxydant l'accepteur d'électrons et réducteur le donneur. Pour des espèces présentant une structure relativement complexe (comme les molécules organiques), le caractère oxydant/réducteur peut être relié à leur diagramme d'orbitales moléculaires et plus précisément à leurs orbitales frontières. Cela implique cependant que la réaction en elle-même ne provoque pas de modifications importantes au niveau de la structure même des composés.

²⁰ Parker, C. A.; Hatchard, C. G. *Trans. Faraday Soc.* **1963**, 59, 284-295

²¹ Weller, A. *Pure Appl. Chem.* **1968**, 16, 115

Ainsi, le caractère oxydant d'un composé sera plutôt associé à son orbitale la plus basse vacante, la LUMO : plus la LUMO sera basse en énergie, plus le composé aura un fort caractère oxydant. A *contrario*, un composé aura un caractère d'autant plus réducteur que son orbitale la plus haute occupée, la HOMO, sera haute en énergie (cf. figure I.1.13).

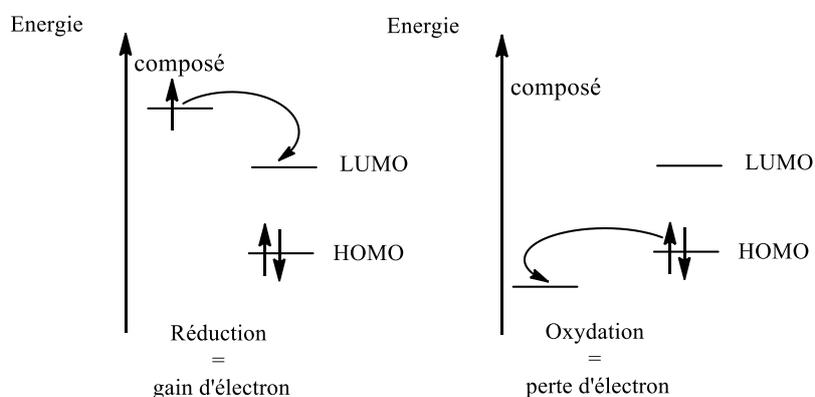


Figure I.1.13 – Schéma relatif au transfert d'électrons entre les orbitales lors d'une réaction de réduction ou d'oxydation

2. Solutions électrolytiques

Un électrolyte est un sel dissocié en solution, qui rend celle-ci conductrice. Lors de la formation d'une telle solution, c'est-à-dire lorsqu'on dissout l'électrolyte dans un solvant, il faut considérer trois phases distinctes : l'ionisation, la dissociation puis la solvation. C'est pourquoi la nature du solvant est très importante, et notamment sa polarité. En effet, pour permettre la formation puis la séparation des ions lors des étapes d'ionisation et de dissociation, il est nécessaire que le solvant soit polaire. Son moment dipolaire va alors interagir avec celui du soluté de telle sorte qu'il y aura polarisation complète de la liaison dans le soluté. On dira que le solvant est ionisant et dispersant. Cette propriété est quantifiée par la constante diélectrique du solvant ϵ_r . En effet, les forces intervenant dans ces étapes sont des forces de nature électrostatique dont la norme F est donnée par la loi de Coulomb suivante :

$$F = \frac{q_1 q_2}{4\pi \epsilon_0 \epsilon_r r^2}$$

La phase de dissociation sera donc d'autant plus favorisée que le solvant possèdera une constante diélectrique ϵ élevée. Ainsi, l'eau sera un solvant au sein duquel les paires d'ions sont rares voire inexistantes. En revanche, pour d'autres solvants comme l'acétonitrile, le DMSO ou le dichlorométhane, la dissociation peut s'avérer être non totale ce qui aura pour conséquence de limiter la conductivité ionique de la solution. Au cours de ces travaux, nous serons amenés à réaliser des

manipulations d'électrochimie pour lesquelles l'électrolyte support sera de l'hexafluorophosphate de tétrabutylammonium dans les solvants susnommés.

3. Appareillage
 - a. Les électrodes

Il existe deux classes d'électrodes en électrochimie : les électrodes indicatrices (ou de mesure) et les électrodes de référence.

Les électrodes indicatrices ou de mesure

Ces électrodes sont considérées comme idéalement polarisables, autrement dit leur potentiel peut varier dans une large gamme de volts. Pour cela, il est nécessaire que le matériau constitutif de l'électrode ne soit pas facilement oxydable, pour qu'en l'absence d'espèces électroactives au sein de la solution, le courant traversant l'électrode soit négligeable. Les plus courantes sont constituées de métaux nobles comme le platine ou de formes allotropiques du carbone.

Lors de manipulations d'électrochimie, il est nécessaire de s'assurer du bon état de la surface de l'électrode. Pour cela, plusieurs étapes sont nécessaires :

- Tout d'abord des traitements chimiques ou électrochimiques à l'aide d'oxydants puissants qui consistent à enlever les impuretés éventuelles qui se seraient déposées sur la surface
- Puis un traitement mécanique consistant en un polissage de l'électrode à l'aide de pâte de diamant par exemple afin d'éliminer les espèces qui se seraient éventuellement adsorbées à la surface de l'électrode.

Les électrodes de référence

A contrario, ces électrodes doivent être idéalement non polarisables, c'est-à-dire que leur potentiel ne doit pas varier suite au passage d'un courant électrique. Pour répondre à cette attente, le couple rédox constitutif de l'électrode doit être un couple rapide et contenir des espèces solides ou liquides. On peut notamment citer les plus courantes : l'électrode au calomel saturé ou ECS ($\text{Hg}_{(l)} \mid \text{Hg}_2\text{Cl}_{2(s)} \mid \text{KCl}_{\text{sat}}$) et l'électrode au chlorure d'argent ($\text{Ag}_{(s)} \mid \text{AgCl}_{(s)} \mid \text{KCl}_{\text{sat}}$) qui peut également être utilisée de façon indépendante, c'est-à-dire un fil d'argent plongeant directement dans l'électrolyte. Au cours de ces travaux, nous utiliserons comme électrode de référence un fil d'argent. De plus, afin de calibrer les potentiels rédox enregistrés en milieu non aqueux, on utilise comme étalon interne le ferrocène qui par oxydation, à un faible potentiel, conduit à un ion stable, le ferrocénium. Ainsi, la mesure de potentiel sera faite de manière relative par rapport au ferrocène.

b. Le montage à 3 électrodes

Lorsque l'on réalise une manipulation d'électrochimie, on souhaite d'une part avoir accès à la différence de potentiel entre électrode de référence et électrode de mesure et également connaître la valeur du courant traversant l'électrode de mesure. Or cela soulève deux problèmes :

- La partie du circuit qui sépare les deux électrodes présente une résistance non nulle, de l'ordre de quelques dizaines d'ohms, ayant pour conséquence une chute de potentiel de l'ordre de quelques mV donc non négligeable pour les mesures.
- Dans un circuit ne comportant que deux électrodes, l'électrode de référence serait parcourue par un courant électrique induisant sa polarisation à courant important et donc à sa dégradation.

C'est pour ces raisons qu'une troisième électrode, appelée électrode auxiliaire, est utilisée : cela permet le passage du courant traversant l'électrode de mesure sans toucher l'électrode de référence et limiter la chute de potentiel due à la résistance non nulle de la portion de circuit entre les électrodes principales. Une schématisation de ce montage à trois électrodes se trouve représentée en figure I.1.14.

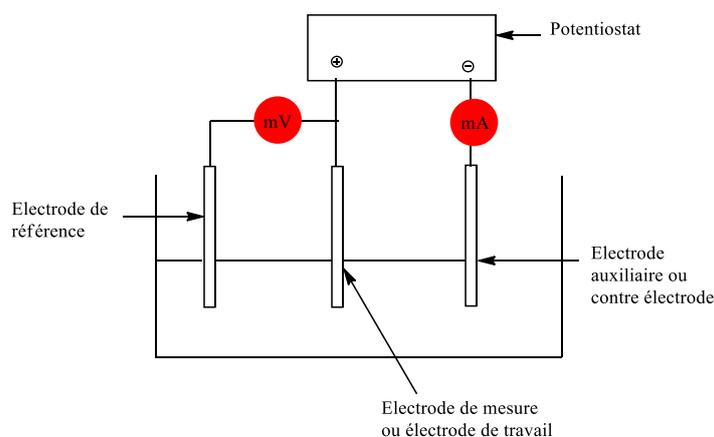


Figure I.1.14 – Schéma d'un montage à trois électrodes

Le schéma donné en figure I.1.14 indique que le montage à trois électrodes nécessite l'utilisation d'un potentiostat qui impose la tension (ou le courant) et la (ou le) contrôle au cours de la manipulation.

L'analyse des phénomènes transitoires en électrochimie est une technique très informative mais assez délicate au niveau de l'exploitation car le temps intervient dans les calculs, les rendant assez complexes. Toutefois la voltamétrie cyclique est une technique électrochimique beaucoup utilisée actuellement car elle fournit une caractéristique du système étudié.

4. Voltamétrie cyclique

Les méthodes transitoires d'analyse électrochimique ont pour caractéristique première que la solution n'est pas agitée : ainsi, les phénomènes vont dépendre du temps mais aussi de l'espace. Plus la manipulation sera rapide, plus la probabilité de se trouver en conditions transitoires sera grande.

Le principe de la voltamétrie est le suivant : on applique une rampe de potentiel à une certaine vitesse de balayage v , en partant d'un potentiel V auquel rien ne se passe dans la solution, pour ensuite traverser le potentiel rédox du système étudié et terminer par un potentiel où plus rien ne se produit à l'électrode. La voltamétrie cyclique implique elle un balayage retour jusqu'au potentiel initial. Les courbes obtenues ont alors l'allure représentée en figure I.1.15.

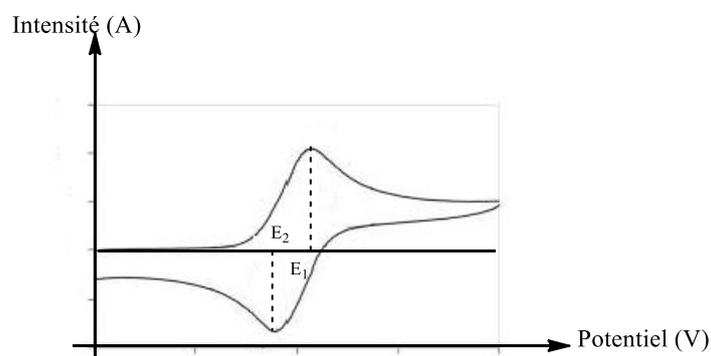


Figure I.1.15 – Allure du signal au cours d'une expérience de voltamétrie cyclique pour un système réversible

La demi-somme des potentiels correspondants aux pics les plus intenses fournit alors le potentiel standard E° du couple rédox étudié. Malheureusement, tous les signaux de voltamétrie cyclique n'ont pas cette forme en « canard » en raison de réactions pouvant se produire à la suite du transfert électronique ou en raison de la cinétique même du transfert électronique.

Pour un système non réversible, la conséquence première est la déformation des courbes vers les potentiels les plus négatifs (pour une réaction de réduction). Ainsi, plus l'écart entre les pics de réduction et d'oxydation est important, plus on tend vers un système non réversible. Cet écart dépend de la vitesse de balayage à laquelle on travaille. Un système pourra donc apparaître réversible ou non suivant la vitesse choisie. C'est pourquoi il est important de travailler à vitesse relativement importante. Au cours de ces travaux, nous avons choisi de travailler la plupart du temps à une vitesse de 50 mV/s.

Références bibliographiques :

- ¹Valeur, B. In *Molecular Fluorescence* Wiley-VCH Verlag GmbH: **2011**, 35
- ²Binsch, G.; Heilbronner, E.; Jankow, R.; Schmidt, D. *Chemical Physics Letters* **1967**, *1*, 135-138
- ³Brewster, D. *Trans. Roy. Soc. Edinburgh* **1833**, *12*, 538-545
- ⁴Herschel, J.F.W. *Phil. Trans.* **1845**, 143-145, 147-153
- ⁵Stokes, G.G. *Phil. Trans.* **1852**, *142*, 463-562
- ⁶Goppelsröder, F. *J. Prakt. Chem.* **1868**, *101*, 408
- ⁷Von Baeyer, A. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1871**, *4*, 555
- ⁸Lakowicz, J. In *Principles of fluorescences* **2006**, 205-235
- ⁹Lippert, E. *Zeitschrift Fur Naturforschung Part a-Astrophysik Physik Und Physikalische Chemie* **1955**, *10*, 541-545
- ¹⁰Mataga, N.; Kaifu, Y.; Koizumi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1955**, *28*, 690-691
- ¹¹Valeur, B. In *Molecular Fluorescence* Wiley-VCH Verlag GmbH: **2011**, 208-213
- ¹²Doose, S.; Neuweiler, H.; Sauer, M. *Chem. Phys. Chem.* **2009**, *10*, 1389-1398
- ¹³Yu, H. T.; Colucci, W. J.; McLaughlin, M. L.; Barkley, M. D. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*, 8449-8454
- ¹⁴Smoluchovski, M. *V. Z. Phys. Chem.* **1927**, *92*, 129
- ¹⁵Förster, T. In *Comprehensive Biochemistry*; Stotz, M. F. A. E. H.; Elsevier: Amsterdam, **1967**, Vol. 22, 61-80
- ¹⁶Dexter, D. L. *The Journal of Chemical Physics* **1953**, *21*, 8363-850
- ¹⁷Weller, A. *Prog. React. Kinetics* **1961**, *1*, 189-214
- ¹⁸Marcus, R. A. *J. Chem. Phys.* **1956**, *24*, 966
- ¹⁹Birks, J. B. *Reports on Progress in Physics* **1975**, *38*, 903
- ²⁰Parker, C. A.; Hatchard, C. G. *Trans. Faraday Soc.* **1963**, *59*, 284-295
- ²¹Weller, A. *Pure Appl. Chem.* **1968**, *16*, 115

Chapitre 2

Présentation et applications du noyau 1,2,4,5-s-tétrazine

Partie I - Chapitre 2 : Présentation et applications des noyaux 1,2,4,5-s-tétrazines

La première synthèse de tétrazine a été réalisée il y a plus de 100 ans et l'intérêt pour ces molécules n'a fait que s'accroître depuis lors, conduisant ainsi à de nouvelles méthodes de synthèse et dévoilant de nombreuses applications comme la protection de cultures, la pyrotechnie ou la chimie de coordination. De plus, des études ont montré la potentialité de détecteurs de certains de ces composés, en raison de leurs propriétés électrochimiques et de fluorescence, fortement liées.

1. Le noyau 1,2,4,5-tétrazine : présentation

Le noyau tétrazine est un hétérocycle aromatique dérivé du benzène dans lequel 4 atomes de carbone ont été remplacés par 4 atomes d'azote.²² On en dénombre 3 isomères (cf. figure I.2.1).

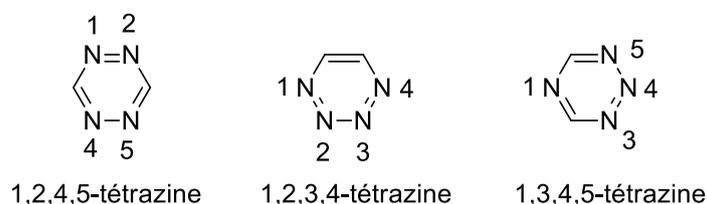


Figure I.2.1 – Isomères de la tétrazine

L'isomère 1,2,4,5 est autrement dénommé *s*-tétrazine pour son caractère symétrique. En dépit du fait que l'on peut considérer le noyau tétrazine comme un dérivé du benzène dans lequel on aurait remplacé 4 atomes de carbone par 4 atomes d'azote, la géométrie du noyau tétrazinique n'est pas la même qu'un noyau benzénique : en effet, on passe d'une symétrie D_{6h} pour le benzène à une symétrie D_{2h} pour le noyau tétrazine. Le diagramme d'orbitales moléculaires relatif au noyau tétrazine (figure I.2.2) révèle l'existence d'une orbitale vacante π^* basse en énergie²³, conduisant à une transition de type $n-\pi^*$ dans la région du visible^{24, 25, 26, 27}.

²² Sauer, J., 1,2,4,5-Tetrazines. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Boulton, A. J., Volume Ed.; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F., Eds.; Pergamon Press **1996**, 2, 901-955

²³ Waluk, J.; Spanget-Larsen, J.; Thulstrup, E. W. *Chem. Phys.* **1995**, 200, 201

²⁴ Kaim, W. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 230, 127

²⁵ El Sayed, M. A. *J. Chem. Phys.* **1963**, 38, 2834

²⁶ Gleiter, R.; Schehlmann, V.; Spanget-Larsen, J.; Fischer, H.; Neugebauer, F. A. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5756

²⁷ Spanget-Larsen, J.; Thulstrup, E. W.; Waluk, J. *Chem. Phys.* **2000**, 254, 135

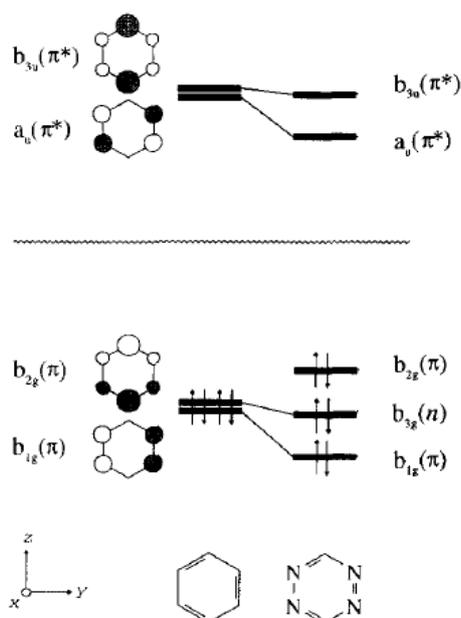


Figure I.2.2 – Diagramme qualitatif des orbitales frontières du benzène et de la *s*-tétrazine²³

2. Synthèse de dérivés de tétrazine

En raison de sa forte instabilité sous irradiation et de sa grande volatilité, le noyau *s*-tétrazine est le plus souvent fonctionnalisé en greffant des substituants identiques (tétrazines symétriques) ou différents (tétrazines dissymétriques) sur les positions 3 et 6 (figure I.2.3) :



Figure I.2.3 – Noyau 1,2,4,5-tétrazine fonctionnalisé par les groupements R^1 et R^2

Différentes voies générales de synthèse existent pour préparer des tétrazines substituées notamment :

- La synthèse de Pinner qui conduit à des tétrazines symétriques
- La synthèse de Stollé ou également la substitution nucléophile aromatique du noyau tétrazine électrodéficient qui permettent l'obtention de tétrazines symétriques et dissymétriques

a. Synthèse de Pinner

La première synthèse organique de *s*-tétrazine a été publiée à la fin du XIX^{ème} siècle par Pinner^{28, 29, 30} : il s'agit d'une réaction entre un dérivé nitrile aromatique ArCN et une hydrazine dans une solution hydroalcoolique conduisant à un dérivé cyclique, la dihydro-*s*-tétrazine, oxydée (utilisation de peroxyde d'hydrogène ou d'acide nitreux par exemple) par la suite pour conduire à la tétrazine souhaitée (cf. figure I.2.4).

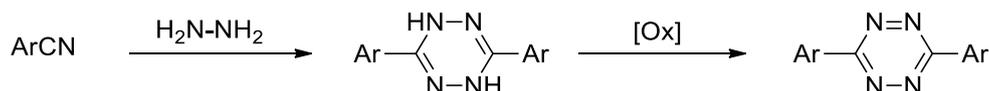


Figure I.2.4 – Synthèse de Pinner^{28, 29, 30}

Le mécanisme proposé pour cette synthèse est le suivant :

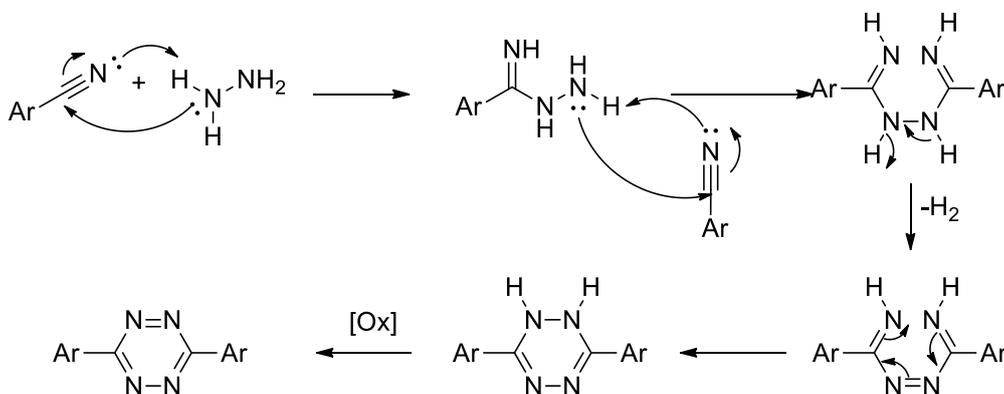


Schéma I.2.1 – Mécanisme proposé pour la synthèse de Pinner^{28, 29, 30}

Cette méthode ne permet d'obtenir que des dérivés de tétrazine symétriques mais elle reste l'une des méthodes les plus employées. En revanche, on constate une diminution importante du rendement avec l'encombrement du dérivé nitrile aromatique et un rendement nul si le dérivé nitrile est aliphatique.

Améliorations et évolutions des synthèses de dihydroxytétrazines :

L'équipe de Wiley³¹ a amélioré les conditions opératoires de cette synthèse en travaillant d'une part dans des conditions anhydres et d'autre part en présence d'un mélange de méthanol et de triéthylamine. Le dérivé de tétrazine représenté dans la figure I.2.5 a ainsi été obtenu avec un rendement de 53,5 %.

²⁸ Pinner A. *Chem. Ber.* **1897**, 30, 1871

²⁹ Pinner, A. *Ber.* **1893**, 26, 2128

³⁰ Pinner, A *Ber.* **1894**, 27, 984

³¹ Wiley, R.; Jarboe, C.; Jr., Hayes, F. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 835

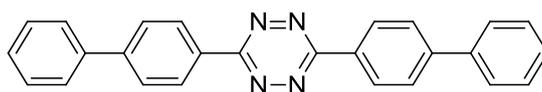


Figure I.2.5 – Tétrazine obtenue par l'équipe de Wiley³¹

En 2003, l'équipe de Soloducho³² a réussi à synthétiser de nouveaux dérivés de *s*-tétrazine substitués par des aromatiques en utilisant les mêmes conditions opératoires (cf. schéma I.2.2).

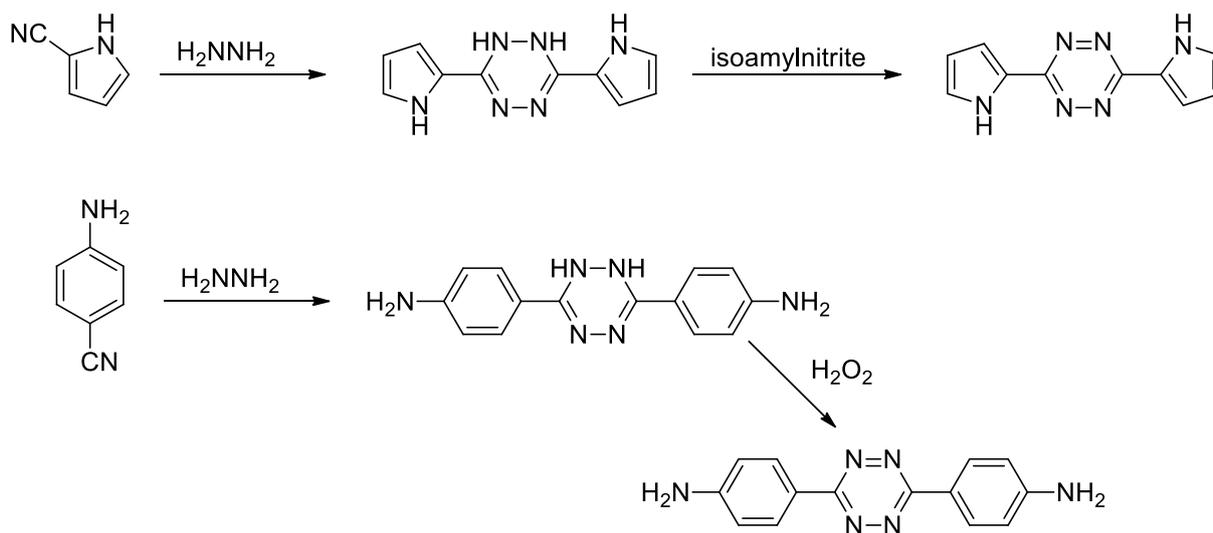


Schéma I.2.2 – Tétrazines synthétisées par l'équipe de Soloducho³²

En 1968, Abdel-Rahman *et al.*³³ ont découvert que l'ajout de soufre au sein du milieu réactionnel améliore considérablement le rendement de la synthèse de Pinner et synthétisent de cette façon des diphenyldihydro-*s*-tétrazines avec un rendement de l'ordre de 80 %. En parallèle à Soloducho et selon cette méthode, Audebert *et al.*^{34, 35} ont synthétisé selon un protocole similaire de nouveaux dérivés de tétrazine substitués par des hétérocycles qu'ils ont par la suite étudié pour l'élaboration de nouveaux polymères conducteurs (cf. figure I.2.6).

³² Soloducho, J.; Doscocz, J.; Cabaj, J.; Roszak, S. *Tet. Letters* **2003**, 59, 4761-4766

³³ Abdel-Rahman, M.O.; Kira, M.A.; Tolba, M.N. *Tet. Letters* **1968**, 35, 3871-3872

³⁴ Audebert, P.; Sadki, S.; Miomandre, F.; Clavier, G.; Vernières, M.-C.; Saoud, M.; Hapiot, P. *New. J. Chem.* **2004**, 28, 387-392

³⁵ Audebert, P.; Sadki, S.; Miomandre, F.; Clavier, G. *Electrochem. Commun.* **2004**, 6, 144-147

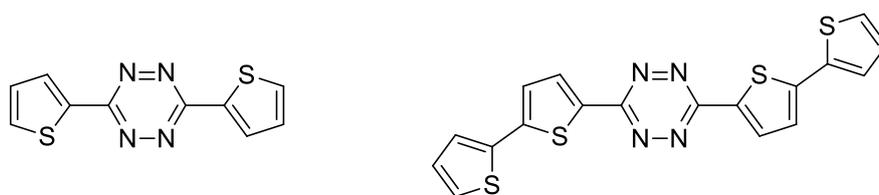


Figure I.2.6 – Tétrazines synthétisées par l'équipe du professeur Audebert^{34, 35}

L'équipe du professeur Audebert³⁶ a proposé un mécanisme (cf. schéma I.2.3) en s'appuyant sur les changements observés sur le milieu réactionnel au cours de la réaction : en effet, d'abord incolore, la solution prend une teinte orangée (insertion du soufre dans l'hydrazine) et un important dégagement de H₂S est observé. Cela semble indiquer que l'espèce nucléophile, au cours de cette réaction, est le produit de l'addition du soufre sur l'hydrazine (H₂N-NH-SH).

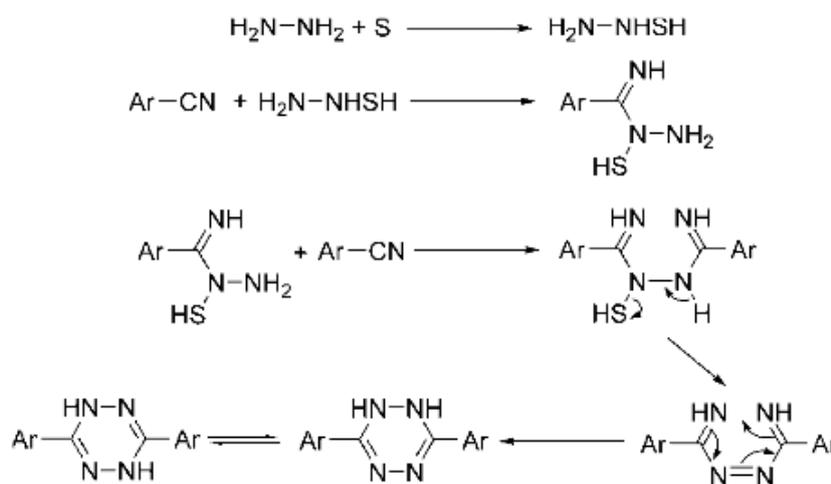


Schéma I.2.3 – Mécanisme de formation de tétrazines aromatiques proposé par l'équipe du Pr. Audebert³⁶

Plus récemment, des calculs théoriques de modélisation moléculaire, suivis d'analyse NBO, ont été menés afin de comprendre le réel intérêt de l'ajout de soufre dans cette réaction. On peut observer que les doublets non liants de l'azote de l'hydrazine soufrée (H₂N-NH-SH) sont moins stabilisés que ceux de l'hydrazine et donc plus réactifs pour une attaque nucléophile. On montre également que l'atome réalisant l'attaque est l'azote en position β du soufre (cf. schéma I.2.4).

³⁶ Clavier, G.; Audebert, P. *Chemical Reviews* **2010**, *110*, 3299-3314

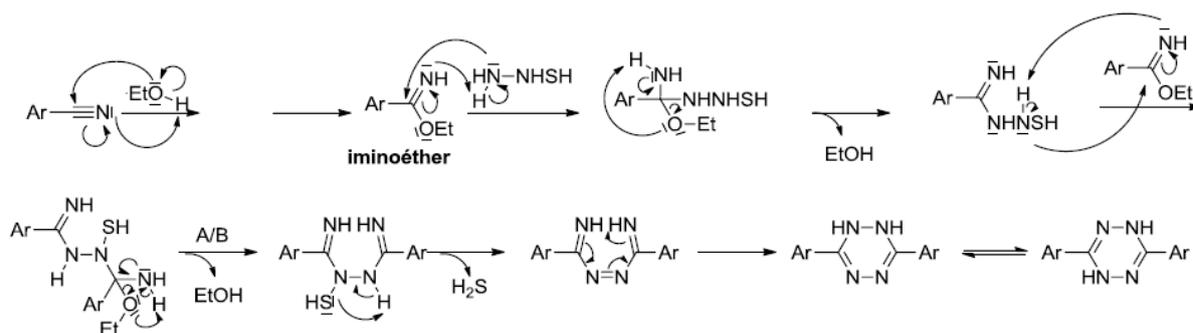


Schéma I.2.4 – Mécanisme alternatif de formation de tétrazines aromatiques proposé par l'équipe du Pr. Audebert³⁷

La réaction de Pinner, suivie d'une étape d'oxydation, conduit donc à l'obtention de tétrazines, directement liées à un noyau aromatique, uniquement symétriques. Une modification de la synthèse originelle de Pinner a été proposée par l'équipe de Devaraj³⁸, au cours de laquelle du triflate de zinc ou de nickel est additionné sur des dérivés de nitrile. Il obtient ainsi des dérivés de tétrazines non symétriques et également des tétrazines substituées par des aliphatiques.

Ainsi, les dihydro-*s*-tétrazines peuvent donc être synthétisées à partir de dérivés nitriles en une unique étape en suivant des conditions de Pinner modifiées (ajout de soufre ou de sels métalliques). C'est une méthode de choix, rapide (en une seule étape) et efficace (rendement pouvant excéder 80 %) pour obtenir des tétrazines à lien carbone-carbone avec le noyau. Cependant, l'obtention de tétrazines dissymétriques par cette méthode n'est pas possible avec un rendement satisfaisant.

b. Synthèse de Stollé : obtention de dihydrotétrazines dissymétriques

L'utilisation de deux chlorures d'acide différents peut également conduire à l'obtention de tétrazines dissymétriques (*cf.* schéma I.2.5). En effet, l'hydrazine réalise une réaction de substitution nucléophile par addition-élimination sur un chlorure d'acide.³⁹ L'hydrazide obtenu réagit alors une nouvelle fois sur un chlorure d'acide différent.⁴⁰ Ensuite, l'addition de pentachlorure de phosphore permet la chloration de l'hydrazide.

³⁷ Thèse de C. Quinton, équipe du Pr. Audebert, soutenue le 15 Novembre 2013

³⁸ Yang, J.; Karver, M. R.; Li, W.; Sahu, S.; Devaraj, N. K. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 5222-5225

³⁹ Kumar, P.; Narasimhan, B.; Sharma, D.; Judge, V.; Narang, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1853

⁴⁰ Liu, D.S.; Tangpeerachaikul, A.; Selvaraj, R.; Taylor, M.T.; Fox, J.M., Ting, A.Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 792

Enfin, Stollé⁴¹ a montré que le chlorure d'hydrazonoyle ainsi formé subit une réaction de substitution nucléophile par l'hydrazine et l'oxydation finale permet l'obtention d'une tétrazine dissymétrique.

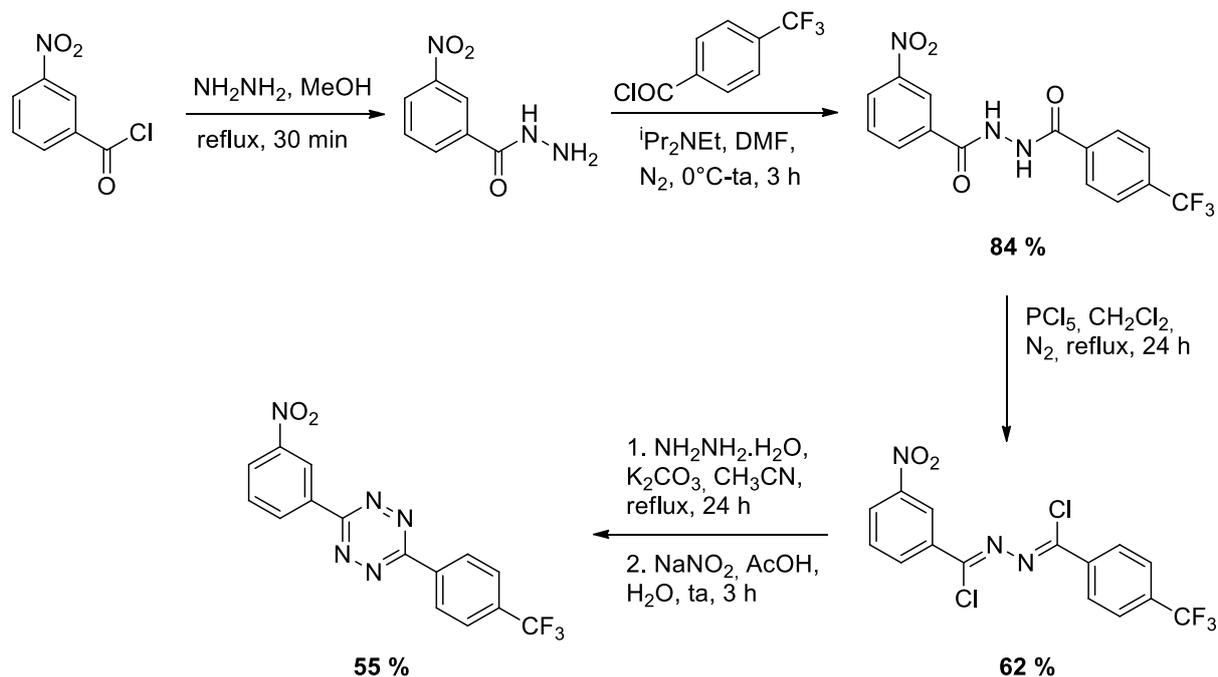


Schéma I.2.5 – Synthèse d'une tétrazine dissymétrique par utilisation de deux chlorures d'acide différents⁴¹

c. Substitution nucléophile aromatique

i. Méthode de Hiskey : Synthèse de tétrazines électrodéficientes avec des groupements nucléofuges⁴²

Une autre voie de synthèse de tétrazines dissymétriques consiste à synthétiser en premier lieu des tétrazines substituées par des pyrazoles. En 1991, Hiskey a décrit et optimisé la synthèse de la 3,6-di-(3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-*s*-tétrazine, appelée dans la suite de ce manuscrit « tétrazine de Hiskey ».

⁴¹ Stollé, R. *Journal für Praktische Chemie* **1906**, 73, 277

⁴² Coburn, M. D.; Buntain, G. A.; Harris, B. W.; Hiskey, M. A.; Lee, K. Y.; Otto, D. G. *J.Heterocyclic Chem.* **1991**, 28, 2049-2050

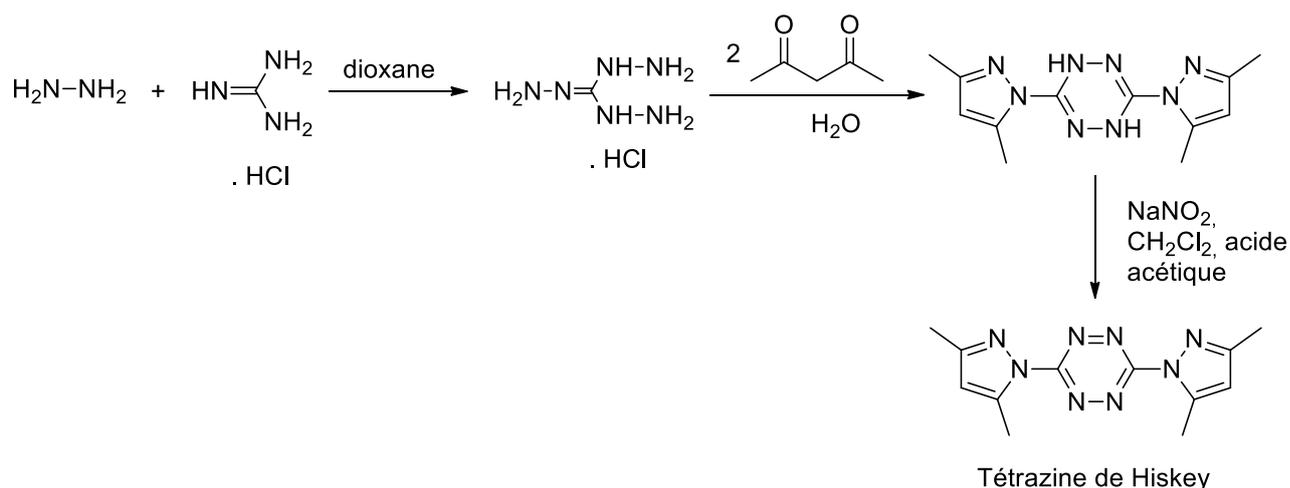


Schéma I.2.6 – Synthèse de la tétrazine de Hiskey⁴²

La tétrazine de Hiskey, ainsi obtenue, possède deux groupements pyrazoles, qui présentent un fort pouvoir nucléofuge, ce qui couplé au caractère électrodéficient du noyau tétrazine rend la molécule très réactive vis-à-vis de réactions de substitutions nucléophiles aromatiques. Par la suite, Chavez^{43,44} a proposé une synthèse de la dichlorotétrazine par action de l'hydrazine sur la tétrazine de Hiskey, suivie de l'addition de dichlore gazeux. Le dichlore gazeux a par la suite été remplacé par l'acide trichloroisocyanurique par l'équipe de Harrity⁴⁵.

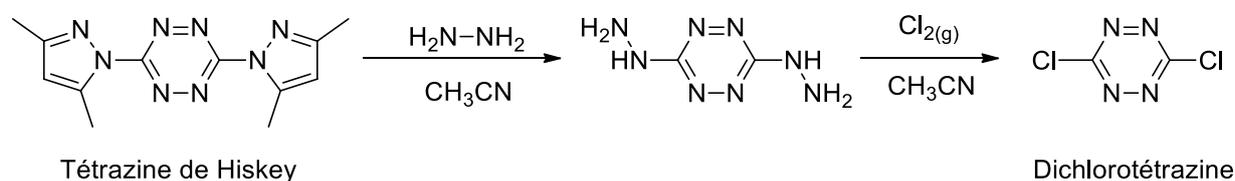


Schéma I.2.7 – Synthèse de la dichlorotétrazine^{43,44}

La dichlorotétrazine est ainsi obtenue en cinq étapes, à partir de la guanidine avec un bon rendement. De plus, cette synthèse ne nécessite aucune étape de purification, à l'exception d'une filtration rapide sur silice en dernière étape. Ainsi, la 3,6-di-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)-s-tétrazine (tétrazine de Hiskey) et la dichloro-s-tétrazine sont deux synthons pouvant être obtenus rapidement, avec de bons rendements et à l'échelle multigramme.

⁴³ Chavez, D. E.; Hiskey, M. A. *J. of Energetical Mat.* **1999**, *17*, 357

⁴⁴ Chavez, D. E.; Hiskey, M. A. *J. of Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 1329-1332

⁴⁵ Helm, M. D.; Plant, A.; Harrity, J. P. A. *Org. & Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4278-4280

ii. Fonctionnalisation du noyau par substitution nucléophile aromatique

La 3,6-di-(3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-*s*-tétrazine (tétrazine de Hiskey)⁴⁶ et la dichloro-*s*-tétrazine⁴⁷ sont des synthons de choix pour l'obtention d'un grand nombre de dérivés de tétrazine par substitution nucléophile aromatique. La présence de deux groupements fortement électroattracteurs (notamment dans le cas de la dichlorotétrazine) augmente l'électrodéficiency du noyau tétrazine, exacerbant sa réactivité vis-à-vis de substitutions nucléophiles aromatiques. De nombreux nucléophiles peuvent être utilisés afin de conduire à un large panel de dérivés tétraziniques. Les conditions opératoires dépendent beaucoup de la nature du nucléophile. Avec des thiols, les conditions opératoires sont plutôt douces que ce soit pour réaliser une monosubstitution (ajout d'un équivalent de thiol) ou une disubstitution (il est d'ailleurs souvent difficile d'isoler le composé monosubstitué). En revanche, avec des amines, il est nécessaire de chauffer au reflux pour additionner deux équivalents d'amines sur le noyau tétrazine.⁴⁸

L'optimisation des conditions opératoires pour une réaction de monosubstitution de la dichlorotétrazine par un alcool a été réalisée au sein du laboratoire, en utilisant le 1,4-butanediol comme réactif nucléophile.³⁶

Réaction de monosubstitution par un alcool

Ainsi, on peut observer que l'utilisation d'un alcoolate, trop réactif, conduit à la dégradation de la tétrazine et donc à un rendement de 25 %. *A contrario*, l'utilisation d'un alcool en tube sous pression permet d'améliorer le rendement à 50 %. Enfin, différentes bases ont été testées : tandis que le 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undéc-7-ène (ou DBU) ou l'hydrogénocarbonate de potassium ne permettent pas d'améliorer l'efficacité de la synthèse, l'utilisation d'un équivalent de 2,4,6-triméthylpyridine (ou collidine) permet l'obtention du dérivé monosubstitué avec un rendement de 91 %.

⁴⁶ (a) Novak, Z.; Bostai, B.; Csékei, M.; Lorincz, K.; Kotschy, A. *Heterocycles* **2003**, *60*, 2653 ; (b) Chavez, E.; Hiskey, M.A.; Gilardi, R.D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2889 ; (c) Farago, J.; Novak, Z.; Schlosser, G.; Csampai, A.; Kotschy, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1991 ; (d) Ishmetova, R.I.; Latosh, N.I.; Ganebnykh, I.N.; Ignatenko, N.K.; Tolshchina, S.G.; Rusinov, G.L. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1102; (e) Tolshchina, S.G.; Ishmetova, R.I.; Ignatenko, N.K.; Korotina, A.V.; Ganebnykh, I.N.; Ol'shevskaya, V.A.; Kalinin, V.N., Rusinov, G.L. *Russ. Chem. Bull.* **2011**, *60*, 985

⁴⁷ (a) Audebert, P.; Miomandre, F.; Clavier, G.; Vernières, M.-C.; Badré, S.; Méallet-Renault, R. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5667 ; (b) Gong, Y.-H.; Audebert, P.; Clavier, G.; Miomandre, F.; Tang, J.; Badré, S.; Méallet-Renault, R.; Naidus, E. *New J. Chem.* **2008**, *32*, 1235 ; (c) Tucker, M.J.; Courter, J.R.; Chen, J.; Atasoylu, O.; Smith, A.B. 3rd; Hochstrasser, R.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3612

⁴⁸ Gong, Y.-H.; Miomandre, F.; Meallet-Renault, R.; Badre, S.; Galmiche, L.; Tang, J.; Audebert, P.; Clavier, G. *European Journal of Organic Chemistry* **2009**, *2009*, 6121-6128

Réaction de disubstitution par un alcool

La réaction de monosubstitution est conduite, de manière générale, à température ambiante, pendant des temps allant de 30 minutes à deux heures. En revanche, la réaction de disubstitution nécessite quant à elle des conditions plus dures : chauffage à reflux voire utilisation d'un tube sous pression, pendant plusieurs jours en présence d'un fort nucléophile (parfois en excès). Il est donc aisé d'adapter les conditions opératoires en fonction du produit souhaité. De plus, il est possible *via* cette méthode d'accéder à des tétrazines symétriques (seconde substitution nucléophile aromatique avec le même nucléophile) ou dissymétriques (seconde substitution réalisée avec un nucléophile différent du premier) (*cf.* schéma I.2.8).⁴⁸

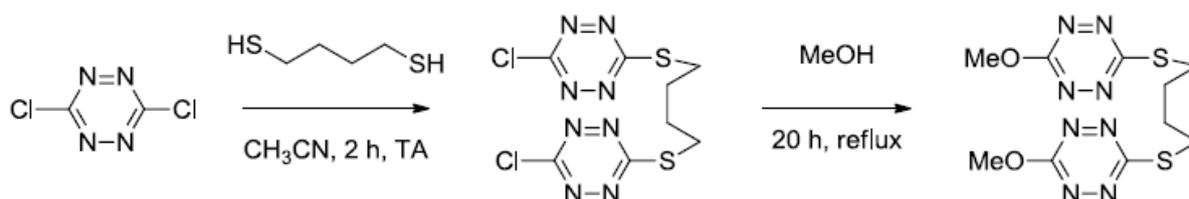


Schéma I.2.8 – Obtention d'une tétrazine dissymétrique par deux substitutions nucléophiles aromatiques successives⁴⁸

Ainsi, de nombreux nouveaux dérivés de tétrazines symétriques et dissymétriques à lien carbone-hétéroatome avec le noyau, ont pu être obtenus avec de bons rendements (*cf.* tableau I.2.1).

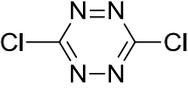
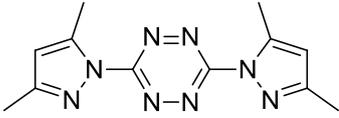
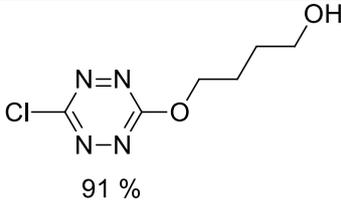
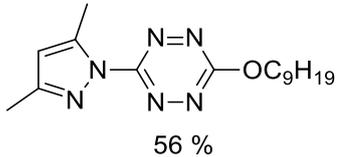
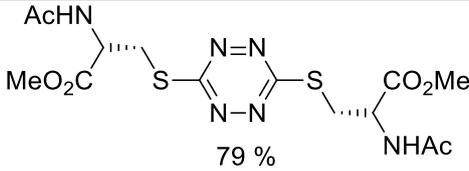
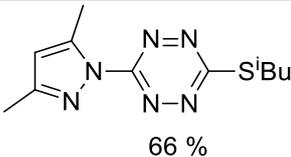
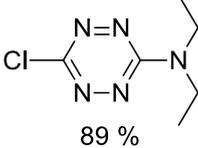
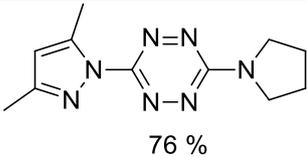
		Synthon utilisé	
			
Nature du nucléophile employé	Alcools (1 éq.)	 91 %	 56 %
	Thiols (1 ou 2 éq.)	 79 %	 66 %
	Amines (1 éq.)	 89 %	 76 %

Tableau I.2.1 – Diverses tétrazines dissymétriques obtenues par substitution nucléophile aromatique ^{36, 46, 47, 48}

3. Propriétés des dérivés de tétrazine

Les nombreux modes opératoires pour la synthèse de *s*-tétrazine permettent de greffer sur le noyau un grand nombre de substituants différents par leur taille, leur caractère électronique (inductif ou mésomère donneur ou attracteur) et leur lien avec le noyau et conduisent ainsi à une potentielle modulation des propriétés électrochimiques et photophysiques du noyau tétrazine.

a. Propriétés électrochimiques

Une des caractéristiques du noyau tétrazine est son électrodéfiance, qui peut notamment s'expliquer par le remplacement de 4 groupements CH par 4 atomes d'azote, plus électronégatifs que l'atome de carbone. Les dérivés de tétrazine sont donc réduits à de relativement hauts potentiels (*cf.* tableau I.2.2).

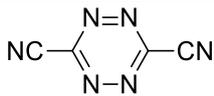
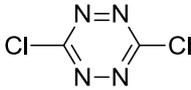
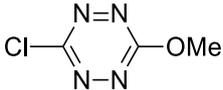
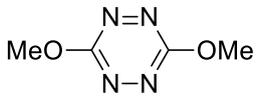
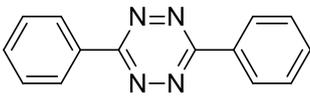
Dérivés de tétrazine	Potentiels de réduction E°(V) vs Fc ⁺ /Fc
	-0,31
	-0,68
	-0,99
	-1,25
	-1,21

Tableau I.2.2 – Potentiels de réduction de dérivés de tétrazine^{26, 47(a), 49}

L'équipe du professeur Audebert a montré que la réduction de dérivés de tétrazine, substitués par des hétéroatomes (oxygène, soufre, azote, chlore) ou par des aryl, dans des solvants organiques, est un phénomène réversible.^{36, 47(a), 49} On forme lors de cette réduction un radical anion d'autant plus stable qu'il est substitué par un groupement attracteur. Il est également possible d'observer la formation, non réversible pour autant (au sens strictement électrochimique du terme), d'un dianion très réactif. Il semble qu'il réagisse lors du balayage retour avec une espèce protique pour redonner la tétrazine de départ après oxydation (*cf.* figure I.2.7).³⁶

⁴⁹ Qing, Z.; Audebert, P.; Clavier, G.; Miomandre, F.; Tang, J.; Vu, T. T.; Meallet-Renault, R. *Journal of Electroanalytical Chemistry* **2009**, 632, 39-44

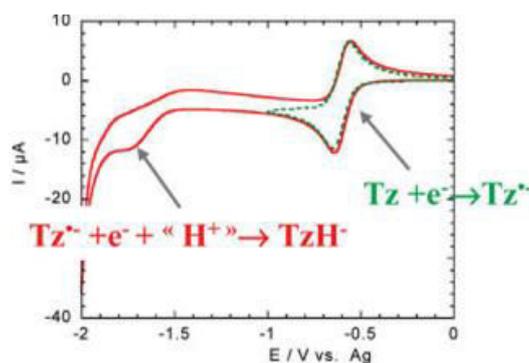


Figure I.2.7 – Cyclovoltammogramme d'un dérivé de tétrazine : formation du monoanion réversible (courbe verte) ; formation du dianion non réversible (courbe rouge)³⁶

Des études faites par l'équipe du professeur Audebert ont également montré que l'encombrement stérique des substituants n'avait aucun effet sur le mécanisme de réduction.⁴⁸

b. Propriétés spectroscopiques des dérivés de *s*-tétrazine

Les spectres d'absorption des dérivés de *s*-tétrazine présentent tous deux bandes d'absorption caractéristiques du noyau tétrazine. La première, dans le domaine du visible vers 530 nm, correspond à la transition $n-\pi^*$ du noyau tétrazine. Elle est responsable de la couleur de ses dérivés (orange-rouge-rose) et possède un faible coefficient d'absorption molaire^{36, 48} (de l'ordre de la centaine de $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$). Des études ont montré que cette bande n'est pas affectée par les divers substituants portés par le noyau. La deuxième bande d'absorption se situe dans le domaine de l'UV et correspond à une transition $\pi-\pi^*$ du noyau tétrazine. Le coefficient d'absorption molaire associé est plus élevé, de l'ordre de 1000 à 5000 $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$. A la différence de la première bande d'absorption, elle dépend énormément des substituants greffés sur le noyau : en effet, plus les substituants sont électroattracteurs, plus le déplacement est hypsochrome.

Les propriétés de fluorescence (présentes ou inexistantes) sont très dépendantes des atomes directement liés au noyau tétrazine. En effet, on constate une extinction de fluorescence pour les molécules présentant un lien tétrazine-carbone. En revanche, les molécules possédant un lien tétrazine-hétéroatome (atome de chlore, oxygène, soufre...) peuvent présenter une large bande d'émission de fluorescence aux alentours de 570 nm. Des calculs de modélisation moléculaire ont permis de mieux comprendre l'influence de l'atome lié au noyau tétrazinique en déterminant la nature des orbitales moléculaires la plus haute occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO).⁴⁸ On détermine ainsi que la LUMO est toujours une orbitale π^* développée uniquement sur le noyau et faiblement dépendante des substituants ; *a contrario*, la HOMO change de nature en fonction de la substitution du noyau : lorsque les substituants présentent un fort caractère mésomère donneur, l'orbitale est de nature π . Elle est de nature n lorsque les substituants ne sont que faiblement mésomères donneurs (ou encore mésomères attracteurs).

On peut ainsi en conclure qu'une émission de fluorescence n'est observée que dans le cas où l'orbitale HOMO est de nature n. Ces propriétés peuvent notamment être appréciées sur la figure I.2.8 représentant les orbitales frontières ainsi que les spectres d'absorption et d'émission de la chlorométhoxytétrazine dans le dichlorométhane.

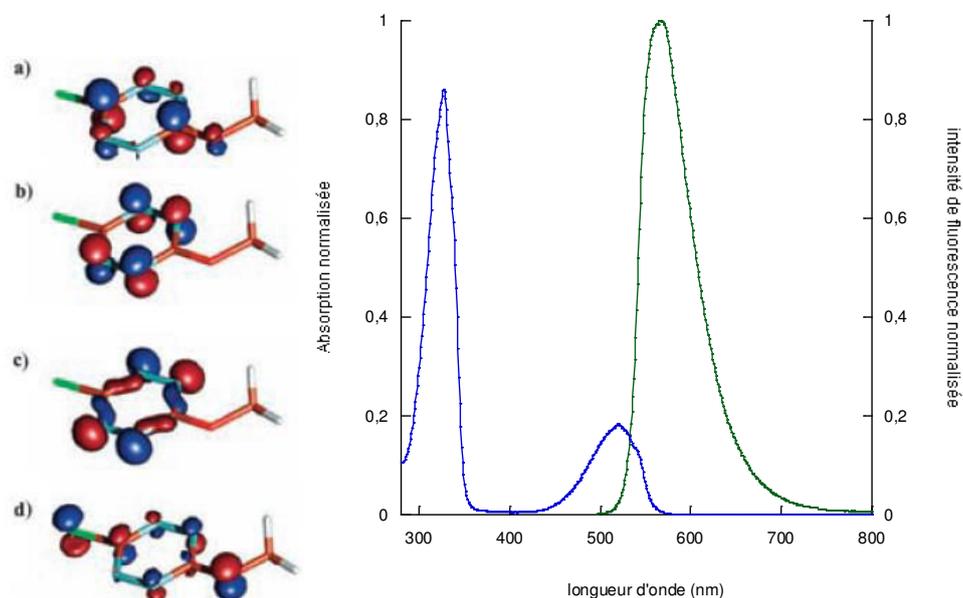


Figure I.2.8 – Orbitales moléculaires (a : LUMO+1, b : LUMO, c : HOMO, d : HOMO-1)^{47(a)} et spectres d'absorption (bleu) et de fluorescence (vert) de la chlorométhoxytétrazine

Un mauvais recouvrement orbitalaire explique la nature « interdite » de cette transition et donc justifie les valeurs des durées de vie calculées. En effet, elles peuvent être de l'ordre de la centaine de nanosecondes, ce qui est long pour une durée de vie de fluorescence (*cf.* tableau I.2.3) et constitue un cas quasi-unique pour une famille de composés organiques.

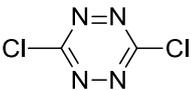
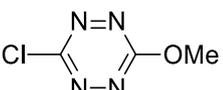
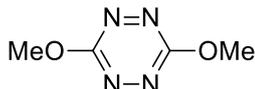
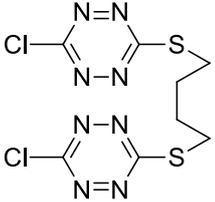
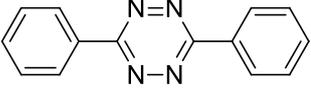
Dérivés de tétrazine	Rendement quantique de fluorescence	Durée de vie de fluorescence (en ns)
	0,14	58
	0,38	160
	0,11	49
	0,025	13
	-	20 ⁵⁰

Tableau I.2.3 – Rendements quantiques (référence : rhodamine 590, $\phi_F = 0,95$ dans l'éthanol) et durées de vie de fluorescence de dérivés de tétrazine en solution dans le dichlorométhane⁴⁸

Ces propriétés de fluorescence peuvent être modulées par :

- l'état redox du composé : on parle alors d'électrofluorochromisme.

En effet, il a été constaté que la chlorométhoxytétrazine, fluorescente sous excitation UV, ne l'est plus sous forme de radical anion.⁵¹ Ainsi, lorsque ce composé est incorporé dans une matrice polymère conductrice et inséré entre deux plaques ITO, on peut observer un effet ON-OFF de la fluorescence en modifiant le potentiel électrique appliqué donc en modifiant l'état redox du composé comme on peut l'observer en figure I.2.9.

⁵⁰ Ghosh, S.; Chowdhury, M. *Chem. Phys. Lett.* **1982**, 85, 233-238

⁵¹ Kim, Y.; Kim, E.; Clavier, G.; Audebert, P. *Chemical Communications* **2006**, 3612-3614

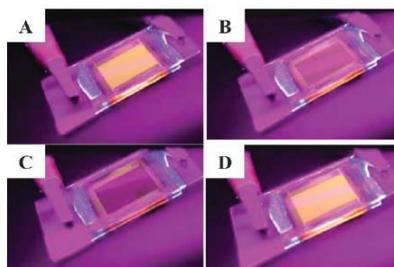


Figure I.2.9 – Emission et inhibition de fluorescence de la chlorométhoxytétrazine en fonction du potentiel électrique appliqué à la cellule : (A) 0V, (B) -1V, (C) -2V, (D) +1V⁵¹

- l'ajout d'une molécule donneuse d'électrons : on parle d'inhibition de fluorescence.

Dans le but d'utiliser les dérivés de *s*-tétrazine comme des capteurs, des études préalablement réalisées au laboratoire^{47(a), 47(b)} ont révélé que la fluorescence des dérivés de tétrazine peut être fortement diminuée en présence d'une molécule riche en électrons comme des molécules aprotiques telles que l'anisole ou les amines tertiaires ou protiques comme le phénol. Ainsi, à une solution de la tritétrazine représentée en figure I.2.10 dans du dichlorométhane ont été ajoutées des quantités croissantes de molécules riches en électrons comme la triphénylamine (TPA) et les résultats sont donnés en figure I.2.11.

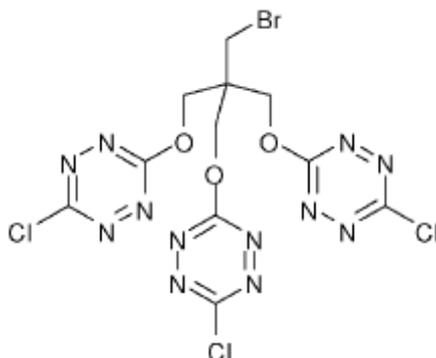


Figure I.2.10 – Tritétrazine synthétisée par l'équipe du professeur Audebert et soumise à des études d'inhibition de fluorescence

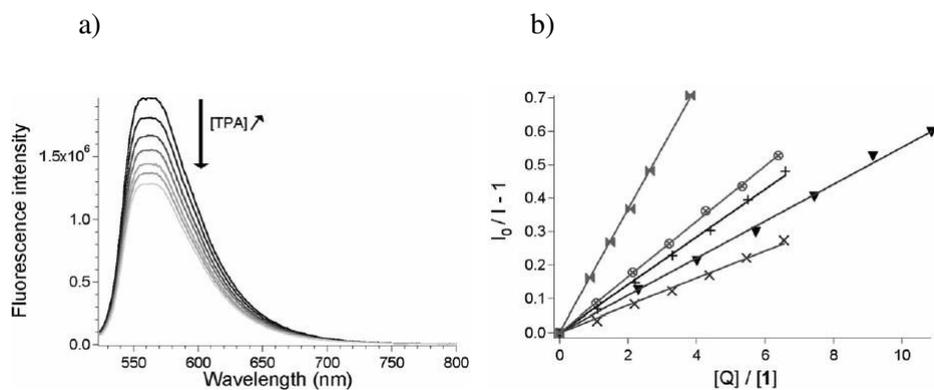


Figure I.2.11- (a) Modification du spectre de fluorescence de la tritétrazine en présence de TPA (de 1 à 6 éq. ajoutés) ; (b) Tracés de Stern-Volmer pour 5 quenchers différents : tétrathiafulvalène (◼), triphénylamine (⊗), tri(4-bromophényl)amine (+), pyrrole (♥) et 1,3,5-triméthoxybenzène (×)^{47(b)}

Pour l'ensemble des quenchers, une corrélation linéaire est obtenue pour le tracé de Stern-Volmer (pour la TPA, $K_{sv} = 1486 \text{ L.mol}^{-1}$) et le quencher le plus riche en électron (le tétrathiafulvalène) conduit à la désactivation la plus efficace.

4. Applications des dérivés de *s*-tétrazine

Les diverses propriétés électrochimiques et photophysiques des dérivés de *s*-tétrazine présentées au paragraphe précédent en font des composés de choix pour de multiples applications.

a. Utilisation de dérivés de *s*-tétrazine pour des réactions de Diels-Alder à demande inverse

La réaction de Diels-Alder oppose en général un diène, riche en électrons, à un diénophile, pauvre en électrons. Les orbitales moléculaires mises en jeu au cours de la réaction sont la HOMO du diène et la LUMO du diénophile (*cf.* figure I.2.12. a).

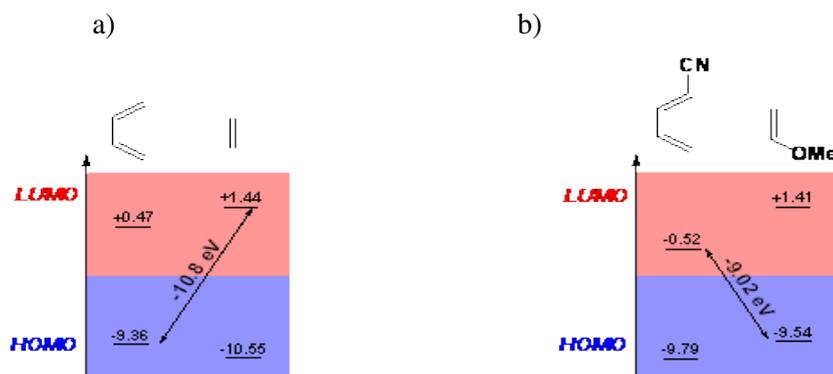


Figure I.2.12 – (a) Interactions orbitales lors de la réaction de Diels-Alder entre (a) le buta-1,4-diène et l'éthène et (b) lors de la réaction de Diels-Alder à demande inverse entre le 1-cyanobuta-1,4-diène et méthoxyéthène⁵²

Lorsque le diène est appauvri en électrons, du fait de la présence de groupements accepteurs, et que le diénophile est enrichi en électrons grâce à la présence de groupements donateurs d'électrons, les orbitales mises en jeu sont la HOMO du diénophile et la LUMO du diène : on parle de réaction de Diels-Alder à demande inverse (cf. figure I.2.12.b).

Le caractère électrodéficient du noyau tétrazine en fait un excellent diène pour les réactions de Diels-Alder à demande inverse car la LUMO est alors basse en énergie. La vitesse de la réaction va dépendre du niveau de la LUMO et donc des groupements greffés sur le noyau tétrazine. La synthèse de composés hétérocycliques à partir de composés tétraziniques *via* une réaction de Diels-Alder a été pour la première fois publiée en 1959, par l'équipe de Carboni et Lindsey.⁵³ Ils ont entre autre étudié la faisabilité d'une réaction entre la tétrazine et des dérivés tels que le styrène, le butadiène, l'acétylène et certains alcènes cycliques. La tétrazine réagit avec le diénophile pour conduire à un composé bicyclique dont les tensions de cycle favorisent l'expulsion d'une molécule de diazote, rendant l'étape irréversible. Après une migration 1,3 de proton, une dihydropyridazine est obtenue.

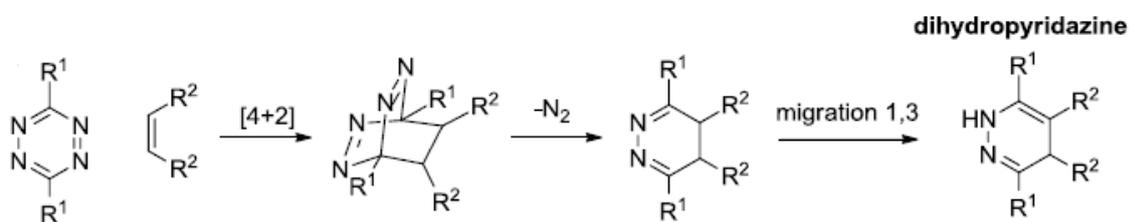


Figure I.2.13 – Obtention d'une dihydropyridazine par réaction de Diels-Alder à demande inverse entre une tétrazine et un dérivé éthylénique⁵³

⁵² Wang B. *et al.*, *Chem. Com.* **2012**, 48, 1736

⁵³ Carboni, R. A.; Lindsey, R. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4342

Depuis, de nombreux articles^{54, 55} ont été dédiés à l'étude de réaction de Diels-Alder à demande inverse impliquant un dérivé de tétrazine. On peut notamment citer les travaux de Chi Wi Ong⁵⁶, qui a utilisé des tétrazines extrêmement électrodéficientes pour réagir avec des diènes complexés par un atome de fer dans le but de former des composés spirocycliques décrits sur le schéma I.2.9.

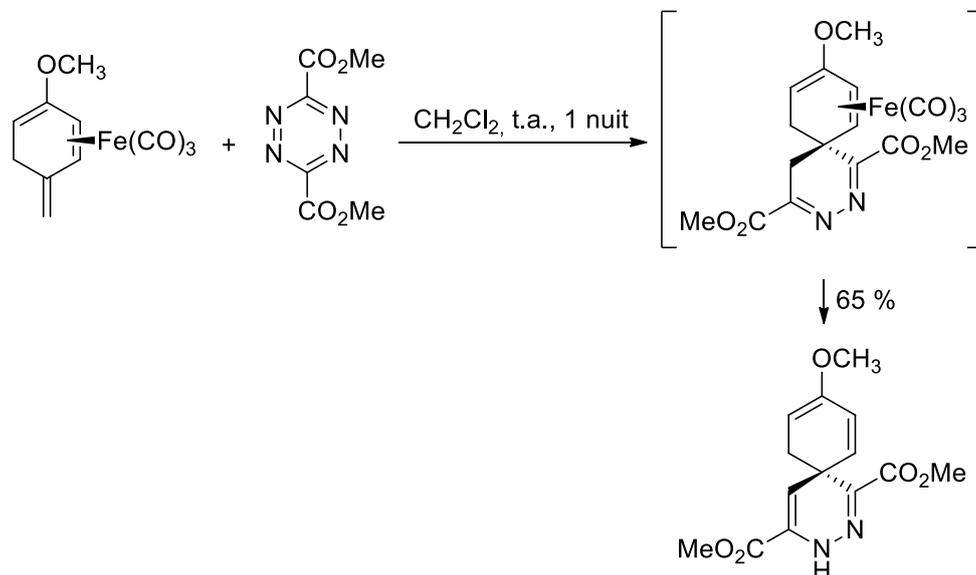


Schéma I.2.9 – Réaction de Diels-Alder à demande inverse⁵⁶

Les résultats de ces études ont révélé une sélectivité de la réaction de Diels-Alder avec des tétrazines très électrodéficientes qui conduisent exclusivement à des composés spirocycliques de type spyro[5,5]undecane avec de bons rendements. La synthèse réalisée avec un groupement 4-méthoxyphényl en remplacement du groupement CO₂Me ne conduit à aucun produit en raison d'un caractère électroattracteur moins prononcé.

Une famille de composés anticancéreux basée sur un noyau phtalazine époxyde⁵⁷, le Ningalin D⁵⁸ et un intermédiaire-clé de la synthèse de Psolarènes⁵⁹, ont été brillamment synthétisés par cette méthode (les structures des produits sont représentées en figure I.2.14).

⁵⁴ Boger, D. L. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2869

⁵⁵ Boger, D. L. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 781

⁵⁶ Han J. L.; Ong, C. W. *Tetrahedron* **2006**, 62, 8169

⁵⁷ Ozer, G.; Saracoglu, N.; Menzek, A.; Balci, M. *Tetrahedron* **2005**, 61, 1545

⁵⁸ Hamasaki, A.; Zimpleman, J. M.; Hwang, I.; Boger, D. L. *J. of the Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10767-10770

⁵⁹ Gonzalez-Gomez, J. C.; Santana, L.; Uriarte, E. *Tetrahedron* **2005**, 61, 4805-4810

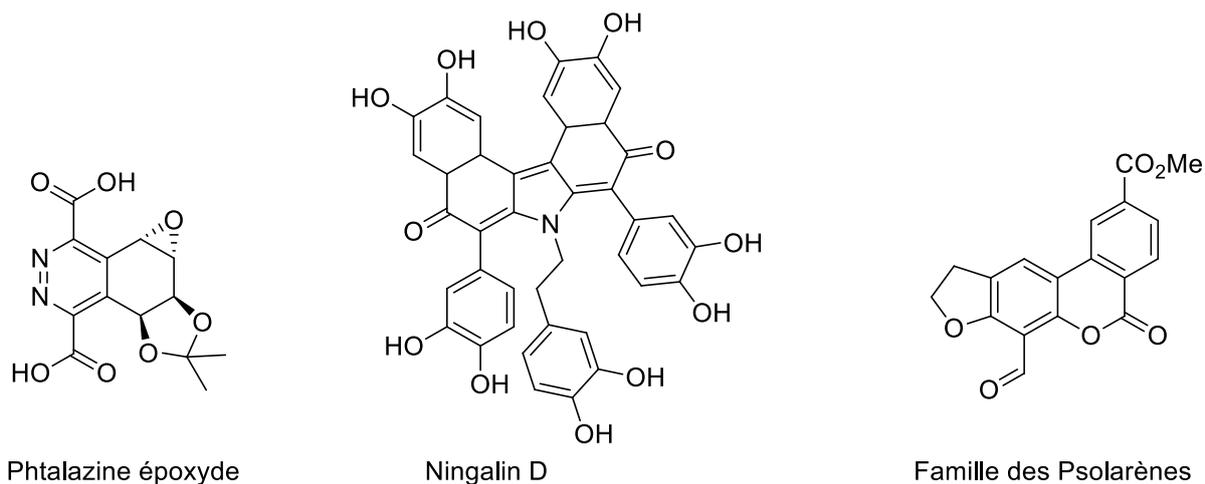


Figure I.2.14 – Structures de produits issus de réactions de Diels-Alder sur des dérivés de tétrazine^{57,58, 59}

b. Utilisation en chimie de coordination

De part la nature π -accepteur et σ -donneur de l'atome d'azote, certaines *s*-tétrazines, lorsqu'elles comportent d'autres sites de coordination, sont de très bons candidats pour la chimie de coordination, (implication d'un phénomène de transfert d'électron et de charge). Ceci est rendu possible par l'existence d'une orbitale π^* sur les atomes d'azote et fait donc de certains dérivés de *s*-tétrazine des molécules de grand intérêt pour la chimie supramoléculaire. Ainsi Kaim²⁴ et *al.* ont étudié la possible coordination de divers métaux comme le ruthénium, l'argent, le cuivre ou encore le zinc, par des dérivés de tétrazine (*cf.* figure I.2.15).

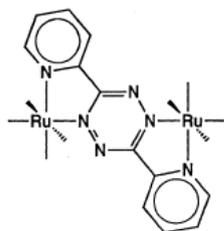


Figure I.2.15 – Exemple d'un composé de coordination à base de tétrazine et de ruthénium²⁴

Ces dérivés de *s*-tétrazine sont ainsi des ligands pontants très intéressants, établissant une connection entre deux métaux et conduisant à des composés présentant une très bonne conductivité électrique.

En 2006, l'équipe de Dunbar⁶⁰ publie des travaux sur des complexes d'argent (I) à base de tétrazine dont la structure dépend d'une part du caractère électrodéficient du ligand central et d'autre part de la sphère externe anionique, conduisant à une interaction non covalente de type anion-système π

⁶⁰ Schottel, B. L.; Chifotides, H. T.; Shatruk, M.; Chouai, A.; Pérez, L. M.; Bacsá, J.; Dunbar, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5895

(cf. figure I.2.16). Le dérivé de *s*-tétrazine, noté bptz, vient complexer des ions Ag(I), dont l'indice de coordination peut énormément varier.

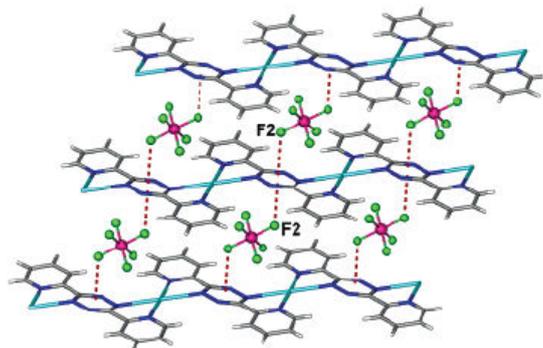


Figure I.2.16 – Complexe {[Ag(bptz)][PF₆]}_∞⁶⁰

Enfin, plus récemment, en 2011, alors que la fluorescence de certains dérivés de tétrazine est due à la transition $n-\pi^*$, l'équipe de Kawai⁶¹ a démontré que la 3,6-bis(5-amino-2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine présente une importante bande d'émission de fluorescence en présence du cation métallique Zn²⁺ (structure donnée en figure I.2.17 (a)), en solution aqueuse, due à une transition $\pi-\pi^*$ du noyau tétrazine, alors qu'elle est non fluorescente en absence de cation comme le montre les spectres de la figure I.2.17 (b).

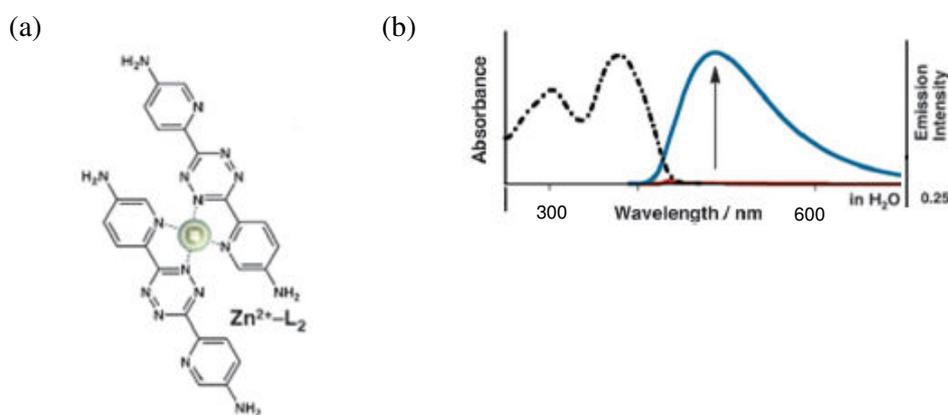


Figure I.2.17 –(a) Complexation d'un cation Zn²⁺ par (PyNH₂)₂Tz ; (b) Spectres d'absorption (pointillé), et d'émission de fluorescence en présence de Zn²⁺ (bleu), en absence de Zn²⁺ (rouge) de (PyNH₂)₂Tz⁶¹

Cela est rendu possible par la présence de liaison hydrogène entre les groupements amino du dérivé de tétrazine et l'eau solvant, ce qui a pour effet d'inverser les niveaux d'énergie ¹($n-\pi^*$) et ¹($\pi-\pi^*$). On note ainsi qu'il est également possible de moduler les propriétés de fluorescence des dérivés de tétrazine par complexation avec un cation métallique.

⁶¹ Yuasa J.; Mitsui, A ; Kawai, T. *Chem. Com.* **2011**, 47, 5807

c. Matériaux à fort potentiel énergétique

Une troisième application des dérivés de tétrazine est l'obtention de matériaux à fort potentiel énergétique. En effet, le noyau tétrazine présente 4 atomes d'azote et deux atomes de carbone donc un ratio azote-carbone de 2. Cela rend possible l'élimination de deux molécules d'azote lors d'une réaction de combustion et donc l'utilisation de nombreuses tétrazines dans le domaine de la pyrotechnie ou des explosifs. L'équipe du Pr. Hiskey^{62, 63} a énormément contribué au développement de ces composés à haut potentiel énergétique. Ils ont notamment réalisé la synthèse de la 3,6-diguanidino-*s*-tétrazine dont le ratio azote-carbone vaut 5/2.

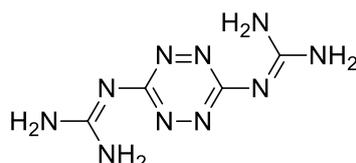


Figure I.2.18 – Structure de la 3,6-diguanidino-*s*-tétrazine^{62, 63}

On peut noter également les travaux de l'équipe de Talawar⁶⁴, qui en 2004, a proposé également des synthèses de tétrazine à haut potentiel énergétique, quelque peu similaires à celles de Hiskey.

d. Domaine du photovoltaïque et de l'optique non linéaire

L'affinité électronique que présente le noyau tétrazine, en raison de sa nature électrodéficiente, est très intéressante dans le domaine du photovoltaïque. L'équipe de Ding^{65, 66} a ainsi montré que des copolymères à base de tétrazine et de cyclopentadithiophène (*cf.* figure I.2.19) sont capables de convertir de la lumière (le rendement de conversion en puissance noté η vaut 5,48 %. Il s'agit du rapport entre l'énergie maximale délivrée par la cellule et l'énergie lumineuse incidente).

⁶² Huynh, M. V.; Hiskey, M. A.; Chavez, D. E.; Naud, D. L.; Gilardi, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1253

⁶³ Chavez, D. E.; Hiskey, M. A.; Gilardi, R. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2889

⁶⁴ Talawar, M. B.; Sivabalan, R.; Senthilkumar, N.; Prabhu, G.; Asthana, S. N. *J. Hazard. Mater. A* **2004**, *113*, 11

⁶⁵ Li, Z.; Ding, J.; Song, N.; Lu, J.; Tao, Y. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 13160-13161

⁶⁶ Zhang, M.; Guo, X.; Wang, X.; Wang, H.; Li, Y. *Chemistry of Materials* **2011**, *23*, 4264-4270

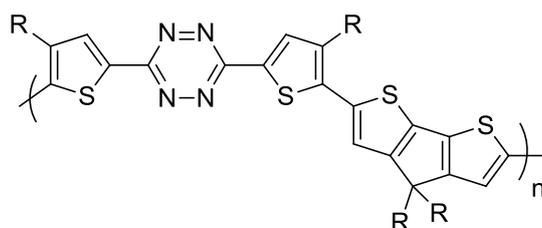


Figure I.2.19 – Structure des copolymères à base de tétrazine et de cyclopentadithiophène^{65,66}

Substitué par des molécules conjuguées *via* des liens C-C, le noyau tétrazine, de part son caractère électrodéficient et de part le caractère réversible de sa réduction en son radical anion, permet l'obtention de composés à transfert de charge électromodulables pour l'optique non linéaire. L'équipe du Pr Audebert⁶⁷ a ainsi conçu deux composés à transfert de charges de type DAD (donneur-accepteur-donneur) à base de ferrocène (*cf.* figure I.2.20).

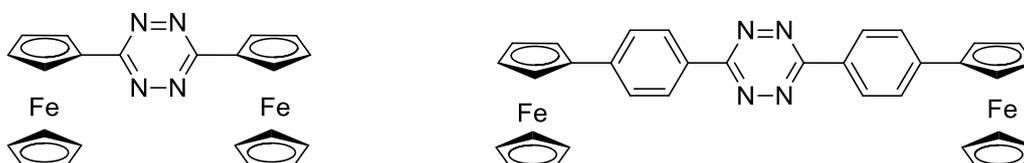


Figure I.2.20 – Composés de type DAD dérivés de tétrazine pour l'optique non linéaire⁶⁷

Les études électrochimiques et spectroscopiques qui ont été menées sur ces molécules révèlent l'existence d'un transfert de charge en solution, d'autant plus conséquent que la molécule ne présente pas d'espaceur entre le noyau tétrazine et le noyau ferrocène. De la même façon, on observe une plus grande influence du noyau tétrazine électrodéficient sur le potentiel d'oxydation de l'unité ferrocène en l'absence d'espaceur. En revanche, la présence du ferrocène dans chacun des deux composés n'a pas de conséquence notable sur le potentiel de réduction du noyau tétrazine. En ce qui concerne les études spectroscopiques conduites, on constate une délocalisation des charges plus importante avec un espaceur de type phényle entre l'unité ferrocène et le noyau. Toutefois, les expériences en optique non linéaire de ces composés ne conduisent pas à une grande optimisation du paramètre γ (hyperpolarisabilité cubique qui quantifie l'efficacité de l'absorption à deux photons).

⁶⁷ Janowska, I.; Miomandre, F.; Clavier, G.; Audebert, P.; Zakrzewski, J.; Thi, K. H.; Ledoux-Rak, I. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 12971

e. Composés à intérêt pharmacologique

Certains dérivés de *s*-tétrazine et/ou leurs formes *n*-dihydro présentent un grand intérêt pharmacologique^{68, 69} grâce notamment à leurs activités antivirales et antitumorales.

La 3-amino-6-aryl-*s*-tétrazine possède ainsi une activité antimalariale⁷⁰, la 1,2,4,5-tétraméthyl-3,6-bis(phényléthynyl)-*s*-tétrazine révèle des propriétés antitumorales^{71, 72} alors que certaines tétrahydro-*s*-tétrazines agissent en tant qu'analgésiques ou antifongiques.⁷³ Devaraj et *al.* ont utilisé la forte réactivité des tétrazines vis-à-vis des réactions de Diels-Alder à demande inverse afin de marquer des biomarqueurs sur des cellules vivantes.^{74, 75, 76} Les principaux avantages de cette méthode sont :

- l'absence de catalyseur
- les valeurs élevées des constantes de vitesse de la réaction bimoléculaire ($>10^3 \text{ mol.L}^{-1}.\text{s}^{-1}$)

⁶⁸ Neunhoeffer, H. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, I*; Katritzky, A. R. Ed. Pergamon, Frankfurt, **1984**, 3, 531

⁶⁹ Sauer, J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, I*; Boulton, A. J. Ed. Elsevier: Oxford **1996**, 6, 901

⁷⁰ Werbel, L. M.; McNamara, D. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, 16, 881

⁷¹ Hu, W.-X.; Rao, G.-W.; Sun, Y.-Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 1177

⁷² Rao, G.-W.; Hu, W.-X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3702

⁷³ Mohan J. *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, 24, 523

⁷⁴ Devaraj, N.K.; Weissleder, R. *Accounts Chem. Res.* **2011**, 44, 816-827

⁷⁵ Devaraj, N.K.; Weissleder, R.; Hilderbrand, S.A. *Bioconjugate Chem.* **2008**, 19, 2297-2299

⁷⁶ Devaraj, N.K.; Upadhyay, R.; Hatin, J.B.; Hilderbrand, S.A.; Weissleder, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7013-7016

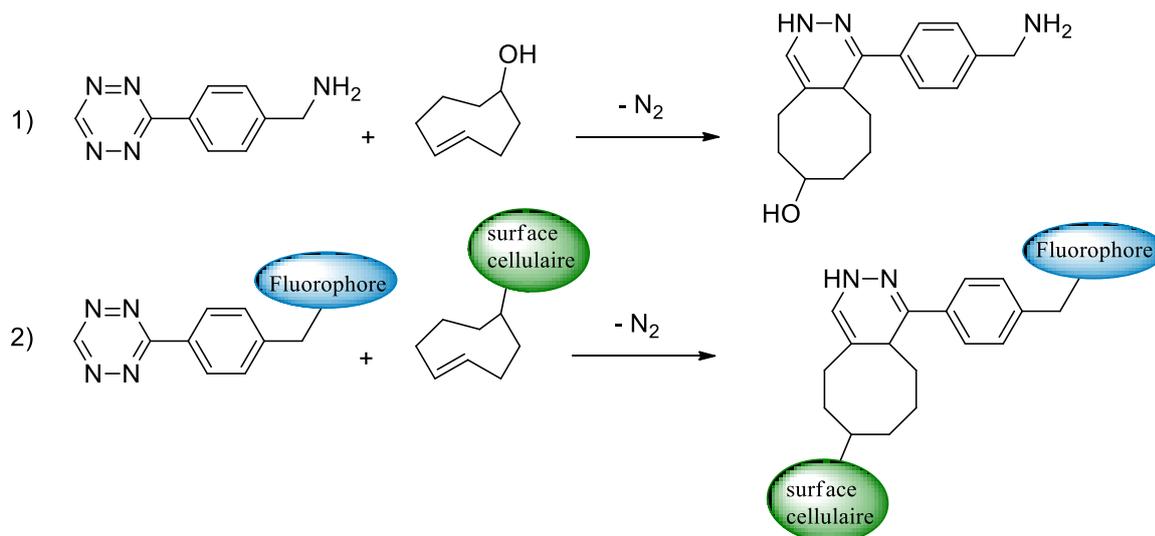


Figure I.2.21 – 1) Réaction entre une amino-*s*-tétrazine et un *trans*-cyclooctanol conduisant à une dihydropyridazine ; 2) Greffage d'une tétrazine fluorescente sur une cellule de carcinome de poumon humain

A549

5. Projet de thèse

Tout au long de ces travaux de thèse, nous avons porté notre intérêt sur le design de systèmes à base de *s*-tétrazine pour des applications encore peu développées que sont l'utilisation de tétrazines en tant que capteurs de molécules riches en électron *via* leurs propriétés de fluorescence et pour l'élaboration de nouvelles nanoparticules émissives.

Ces deux applications nécessitent l'utilisation de dérivés de *s*-tétrazine présentant :

- des propriétés de fluorescence intéressantes
- un potentiel de réduction assez élevé pour accroître l'efficacité de la réaction de désactivation.

C'est pourquoi les dérivés de tétrazine souhaités doivent présenter un lien carbone-hétéroatome avec le noyau. Ainsi, notre choix s'est porté sur la synthèse par substitution nucléophile aromatique de tétrazines substituées par des nucléophiles tels :

- des dérivés soufrés, comme des alkylthiols et des phénylthiols
- des dérivés oxygénés, comme des phénols (pour certains de structure similaire aux phénylthiols afin d'apprécier l'influence de l'hétéroatome sur la modulation des propriétés électrochimiques et photophysiques)
- des dérivés azotés, comme des imidazoles/benzimidazoles et des sulfonamides

Références Bibliographiques :

- ²²Sauer, J., 1,2,4,5-Tetrazines. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Boulton, A. J., Volume Ed.; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. , Eds.; Pergamon Press **1996**, 2, 901-955
- ²³Waluk, J.; Spanget-Larsen, J.; Thulstrup, E. W. *Chem. Phys.* **1995**, 200, 201
- ²⁴Kaim, W. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 230, 127
- ²⁵El Sayed, M. A. *J. Chem. Phys.* **1963**, 38, 2834
- ²⁶Gleiter, R.; Schehlmann, V. ; Spanget-Larsen, J. ; Fischer, H.; Neugebauer, F. A. *J.Org. Chem.* **1988**, 53, 5756
- ²⁷Spanget-Larsen, J.; Thulstrup, E. W.; Waluk, J. *Chem. Phys.* **2000**, 254, 135
- ²⁸Pinner A. *Chem. Ber.* **1897**, 30, 1871 ;
- ²⁹Pinner, A. *Ber.* **1893**, 26, 2128 ;
- ³⁰Pinner, A *Ber.* **1894**, 27, 984
- ³¹Wiley, R.; Jarboe, C.; Jr., Hayes, F. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 835
- ³²Soloducho, J.; Doskocz, J.; Cabaj, J.; Roszak, S. *Tet. Letters* **2003**, 59, 4761-4766
- ³³Abdel-Rahman, M.O.; Kira, M.A.; Tolba, M.N. *Tet. Letters* **1968**, 35, 3871-3872
- ³⁴Audebert, P.; Sadki, S.; Miomandre, F.; Clavier, G.; Vernières, M.-C.; Saoud, M.; Hapiot, P. *New. J. Chem.* **2004**, 28, 387-392 ;
- ³⁵Audebert, P.; Sadki, S.; Miomandre, F.; Clavier, G. *Electrochem. Commun.* **2004**, 6, 144-147
- ³⁶Clavier, G.; Audebert, P. *Chemical Reviews* **2010**, 110, 3299-3314
- ³⁷Thèse de C. Quinton soutenue le 15 Novembre 2013
- ³⁸Yang, J.; Karver, M. R.; Li, W.; Sahu, S.; Devaraj, N. K. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, 51, 5222-5225
- ³⁹Kumar, P.; Narasimhan, B.; Sharma, D.; Judge, V.; Narang, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 1853
- ⁴⁰Liu, D.S.; Tangpeerachaikul, A.; Selvaraj, R.; Taylor, M.T.; Fox, J.M., Ting, A.Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 792
- ⁴¹Stollé, R. *Journal für Praktische Chemie* **1906**, 73, 277
- ⁴²Coburn, M. D.; Buntain, G. A.; Harris, B. W.; Hiskey, M. A.; Lee, K. Y.; Otto, D. G. *J.Heterocyclic Chem.* **1991**, 28, 2049-2050

- ⁴³Chavez, D. E.; Hiskey, M. A. *Journal of Energetical Materials* **1999**, *17*, 357
- ⁴⁴Chavez, D. E.; Hiskey, M. A. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1998**, *35*, 1329-1332
- ⁴⁵Helm, M. D.; Plant, A.; Harrity, J. P. A. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2006**, *4*, 4278-4280
- ⁴⁶(a) Novak, Z.; Bostai, B.; Csékei, M.; Lorincz, K.; Kotschy, A. *Heterocycles* **2003**, *60*, 2653 ; (b) Chavez, E.; Hiskey, M.A.; Gilardi, R.D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2889 ; (c) Farago, J.; Novak, Z.; Schlosser, G.; Csampai, A.; Kotschy, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1991 ; (d) Ishmetova, R.I.; Latosh, N.I.; Ganebnykh, I.N.; Ignatenko, N.K.; Tolshchina, S.G.; Rusinov, G.L. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1102; (e) Tolshchina, S.G.; Ishmetova, R.I.; Ignatenko, N.K.; Korotina, A.V.; Ganebnykh, I.N.; Ol'shevskaya, V.A.; Kalinin, V.N., Rusinov, G.L. *Russ. Chem. Bull.* **2011**, *60*, 985
- ⁴⁷(a) Audebert, P.; Miomandre, F.; Clavier, G.; Vernières, M.-C.; Badré, S.; Méallet-Renault, R. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5667 ; (b) Gong, Y.-H.; Audebert, P.; Clavier, G.; Miomandre, F.; Tang, J.; Badré, S.; Méallet-Renault, R.; Naidus, E. *New J. Chem.* **2008**, *32*, 1235 ; (c) Tucker, M.J.; Courter, J.R.; Chen, J.; Atasoylu, O.; Smith, A.B. 3rd; Hochstrasser, R.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3612
- ⁴⁸Gong, Y.-H.; Miomandre, F.; Meallet-Renault, R.; Badre, S.; Galmiche, L.; Tang, J.; Audebert, P.; Clavier, G. *European Journal of Organic Chemistry* **2009**, *2009*, 6121-6128
- ⁴⁹Qing, Z.; Audebert, P.; Clavier, G.; Miomandre, F.; Tang, J.; Vu, T. T.; Meallet-Renault, R. *Journal of Electroanalytical Chemistry* **2009**, *632*, 39-44
- ⁵⁰Ghosh, S.; Chowdhury, M. *Chem. Phys. Lett.* **1982**, *85*, 233-238
- ⁵¹Kim, Y.; Kim, E.; Clavier, G.; Audebert, P. *Chemical Communications* **2006**, 3612-3614
- ⁵²Wang B. *et al.*, *Chem. Com.* **2012**, *48*, 1736
- ⁵³Carboni, R. A.; Lindsey, R. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4342
- ⁵⁴Boger, D. L. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2869
- ⁵⁵Boger, D. L. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 781
- ⁵⁶Han J. L.; Ong, C. W. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8169
- ⁵⁷Ozer, G.; Saracoglu, N.; Menzek, A.; Balci, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1545
- ⁵⁸Hamasaki, A.; Zimpleman, J. M.; Hwang, I.; Boger, D. L. *J. of the Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10767-10770

- ⁵⁹Gonzalez-Gomez, J. C.; Santana, L.; Uriarte, E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4805-4810
- ⁶⁰Schottel, B. L.; Chifotides, H. T.; Shatruk, M.; Chouai, A.; Pérez, L. M.; Bacsa, J.; Dunbar, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5895
- ⁶¹Yuasa J.; Mitsui, A ; Kawai, T. *Chem. Com.* **2011**, *47*, 5807
- ⁶²Huynh, M. V.; Hiskey, M. A.; Chavez, D. E.; Naud, D. L.; Gilardi, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1253
- ⁶³Chavez, D. E.; Hiskey, M. A.; Gilardi, R. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2889
- ⁶⁴Talawar, M. B.; Sivabalan, R.; Senthilkumar, N.; Prabhu, G.; Asthana, S. N. *J. Hazard. Mater. A* **2004**, *113*, 11
- ⁶⁵Li, Z.; Ding, J.; Song, N.; Lu, J.; Tao, Y. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 13160-13161
- ⁶⁶Zhang, M.; Guo, X.; Wang, X.; Wang, H.; Li, Y. *Chemistry of Materials* **2011**, *23*, 4264-4270
- ⁶⁷Janowska, I.; Miomandre, F.; Clavier, G. ; Audebert, P.; Zakrzewski, J.; Thi, K. H.; Ledoux-Rak, I. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 12971
- ⁶⁸Neunhoeffer, H. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, I*; Katritzky, A. R. Ed. Pergamon, Frankfurt, **1984**, *3*, 531
- ⁶⁹Sauer, J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, I*; Boulton, A. J. Ed. Elsevier: Oxford **1996**, *6*, 901
- ⁷⁰Werbel, L. M.; McNamara, D. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 881
- ⁷¹Hu, W.-X; Rao, G.-W.; Sun, Y.-Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1177
- ⁷²Rao, G.-W.; Hu, W.-X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3702
- ⁷³Mohan J. *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, *24*, 523
- ⁷⁴Devaraj, N.K.; Weissleder, R. *Accounts Chem. Res.* **2011**, *44*, 816-827
- ⁷⁵Devaraj, N.K.; Weissleder, R.; Hilderbrand, S.A. *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 2297-2299
- ⁷⁶Devaraj, N.K.; Upadhyay, R.; Hatin, J.B.; Hilderbrand, S.A.; Weissleder, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7013-7016

- Partie II -

**Design de dérivés de tétrazine à haut potentiel de
réduction**

Chapitre 1
Synthèses et études de dérivés de *s*-tétrazines
présentant un lien C-S

Partie II - Chapitre 1 : Synthèse et études de dérivés de *s*-tétrazine présentant un lien C-S

Le développement de nouveaux capteurs fluorescents connaît un regain d'intérêt depuis quelques années, notamment pour la détection de cations, d'anions, de molécules biologiques ou encore de molécules organiques de petite taille. Les dérivés de *s*-tétrazine représentent des candidats éventuels s'ils possèdent un haut potentiel de réduction et une durée de vie de fluorescence assez longue. Pour cela, il est nécessaire de fonctionnaliser le cœur tétrazine par des substituants adéquats en établissant un lien carbone-hétéroatome avec le cœur. En effet, les tétrazines à lien C-C avec le noyau ne présentent pas, en général, une émission de fluorescence. Un hétéroatome intéressant est l'atome de soufre car il est *a priori* fonctionnalisable en sulfoxyde et en sulfone ce qui améliorerait la réactivité des tétrazines en tant que diènes pour une réaction de Diels-Alder à demande inverse^{77, 78} en abaissant l'énergie de la LUMO. On peut alors espérer que l'oxydation du soufre augmente le potentiel de réduction des tétrazines, alors fortement électrodéficientes. Ainsi, ce chapitre abordera d'une part la fonctionnalisation du cœur tétrazine par des dérivés soufrés comme des alkylthiols et phénylthiols et leurs oxydations ultérieures en sulfoxyde ou en sulfone et d'autre part les études électrochimiques et photophysiques de l'ensemble de ces nouveaux dérivés.

1. Préparation des synthons

La voie de synthèse utilisée pour obtenir l'ensemble de ces nouveaux dérivés tétrazine-thiols a été la substitution nucléophile aromatique de synthons tétrazine présentant de bons groupements nucléofuges. Trois synthons ont été utilisés au cours de ces travaux :

- La 3,6-dichloro-*s*-tétrazine **1**

C'est un synthon de choix pour les SN_{Ar} car l'effet inductif attracteur de l'atome de chlore accentue le caractère électrodéficient du noyau. De plus, l'ion chlorure est un excellent groupe partant car il possède une configuration électronique saturée donc stable.

- La 3-chloro-6-méthoxy-*s*-tétrazine **2**

Bien que très réactive, la 3,6-dichloro-*s*-tétrazine est très sensible à l'hydrolyse, du fait de la présence de deux atomes de chlore sur le noyau. Le remplacement d'un des atomes de chlore par un groupement méthoxy permet de limiter cette sensibilité tout en gardant une bonne réactivité vis-à-vis de SN_{Ar} .

⁷⁷ Seitz, G.; Dietrich, L.; Görge, L.; Richter, J. *Tetrahedron Letters* **1986**, 27, 2747-2750

⁷⁸ Hamasaki, A.; Ducray, R.; Boger, D.L. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 185-193

- La 3-chloro-6-adamantaneméthoxy-*s*-tétrazine **3**

Le remplacement d'un atome de chlore par un groupement adamantane permettrait de faciliter la cristallisation des nouveaux dérivés de *s*-tétrazines.

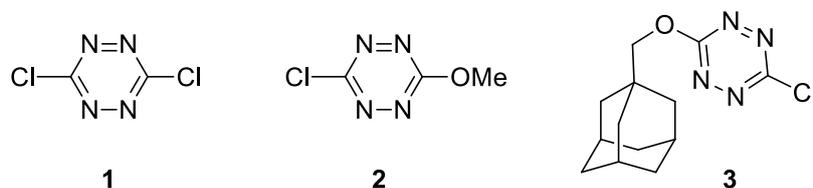


Figure II.1.1 – Synthons utilisés pour les substitutions nucléophiles aromatiques

a. Synthèse de la 3,6-dichloro-*s*-tétrazine **1**

En raison de sa forte réactivité vis-à-vis des nucléophiles de par son caractère très électrodéficient, la 3,6-dichloro-*s*-tétrazine **1** est un réactif de choix pour l'obtention de nombreux dérivés de *s*-tétrazine. De plus, comme précisée au chapitre précédent, elle est obtenue, après une seule étape de purification simple, à l'échelle multigramme, ce qui contribue à en faire un synthon de choix.

La synthèse de la dichlorotétrazine **1** repose sur la voie de synthèse de Hiskey⁷⁹ (schéma II.1.1) :

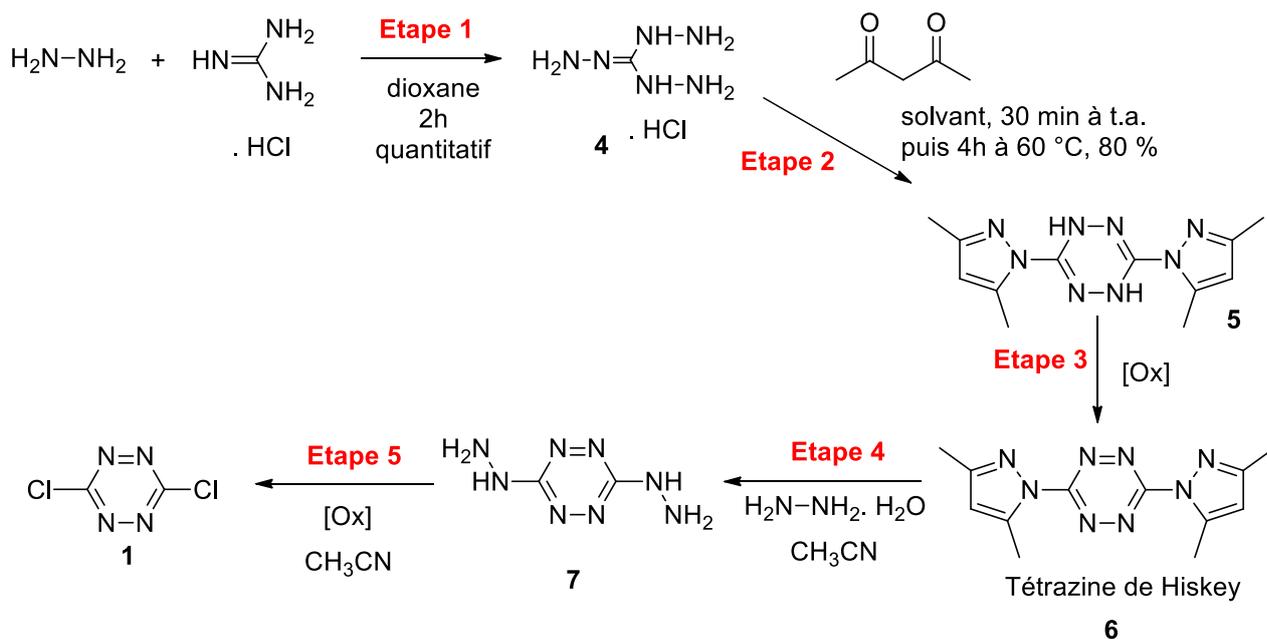


Schéma II.1.1 – Synthèse de la dichlorotétrazine par la méthode de Hiskey⁷⁹

Etape 1 : l'hydrazine monohydrate, dissoute dans du dioxane, est additionnée au chlorhydrate de guanidine. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 2 heures pour conduire, après essorage, au chlorhydrate de triaminoguanidine **4**, avec un rendement quantitatif.

⁷⁹ Chavez, D.E.; Hiskey, M.A. *J. Energ. Mater.* **1999**, *17*, 357

Etape 2 : on additionne ensuite de la 2,4-pentanedione pour donner la 3,6-bis(3,5-diméthylpyrazol-1-yl)-1,2-dihydro-*s*-tétrazine **5** avec un rendement de 80 % (*cf.* schéma II.1.1). Le solvant initialement utilisé lors de cette étape était de l'eau. Au cours de différents essais de solvant, il s'est avéré qu'un mélange eau/éthanol 1/1 conduisait à une meilleure reproductibilité de la réaction.

Etape 3 : l'étape suivante consiste en une étape d'oxydation qui était réalisée au départ avec du nitrite d'isoamyle pour donner la bis-diméthylpyrazolyl-*s*-tétrazine appelée tétrazine de Hiskey **6**. L'inconvénient de ce mode opératoire était la formation de produits secondaires comme des alcools aliphatiques rendant le traitement du milieu réactionnel assez laborieux. Pour remédier à ce problème, l'équipe du Pr. Audebert a développé au sein du laboratoire, un nouveau protocole d'oxydation faisant intervenir du nitrite de sodium, NaNO₂, auquel on associe de l'acide acétique, le tout en milieu aqueux.⁸⁰ Le traitement est alors simple : il consiste en un lavage par une solution de carbonate de potassium à 5 %. La tétrazine de Hiskey **6** est obtenue par cette voie de synthèse avec un rendement global de 50 %.

Etape 4 : l'étape suivante consiste à additionner à la tétrazine de Hiskey **6** de l'hydrazine monohydrate afin d'obtenir la 3,6-dihydrazino-*s*-tétrazine **7**.

Etape 5 : la dernière étape, qui conduit à la 3,6-dichloro-*s*-tétrazine **1**, consiste en une oxydation de la 3,6-dihydrazino-*s*-tétrazine **7** par du dichlore gazeux (ou un réactif impliquant un atome de chlore électrophile). Afin d'obtenir un bon rendement sur cette dernière étape, il est nécessaire d'utiliser la 3,6-dihydrazino-*s*-tétrazine fraîchement synthétisée et d'utiliser un flux important de dichlore gazeux.⁸¹ Cette méthode, bien que probante et conduisant à un rendement de 80 % sur cette étape, reste néanmoins gênante, du fait de l'utilisation du dichlore. Pour remédier à cela, l'équipe de Harrity⁸² a proposé d'utiliser, à la place du dichlore, de l'acide trichloroisocyanurique, dans de l'acétonitrile à 0 °C. Une purification finale par une simple filtration sur silice permet d'obtenir la 3,6-dichloro-*s*-tétrazine **1** avec un rendement de 85 % sur la dernière étape. Ainsi, après 5 étapes de synthèse, elle est isolée à l'échelle multigramme, sous la forme d'un solide orange brillant, avec un rendement global de l'ordre de 30 %. Depuis le début de ces travaux de thèse, la tétrazine de Hiskey **6** a été commercialisée et nous pouvons donc obtenir la dichlorotétrazine **1** en deux étapes seulement (utilisation d'hydrazine monohydrate suivie de l'étape d'oxydation de **7** par l'acide trichloroisocyanurique).

⁸⁰ Clavier, G.; Audebert, P. *Chem. Rev.* **2009**, 110, 3299

⁸¹ Audebert, P.; Miomandre, F.; Clavier, G.; Vernière, M. -C.; Badré, S.; Méallet-Renault, R. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5667

⁸² Helm, M. D.; Plant, A.; Harrity, J. P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 4278

b. Synthèse de la 3-chloro-6-méthoxy-*s*-tétrazine **2**

Le mode opératoire utilisé consiste à dissoudre la dichlorotétrazine **1** dans du méthanol et à placer le mélange réactionnel sous agitation pendant 1 heure (suivi CCM). Le nucléophile étant relativement bon et mis en excès (solvant), il n'est pas nécessaire dans cette synthèse de rajouter de la collidine. La 3-chloro-6-méthoxy-*s*-tétrazine **2** est ensuite purifiée par colonne de chromatographie et obtenue pure avec un rendement de 90 %, sous la forme d'un solide orange.

Le mécanisme de cette substitution nucléophile implique une addition du méthanol *via* un doublet non liant de l'atome d'oxygène, sur un des atomes de carbone du noyau tétrazine, suivie par un départ de l'ion chlorure accompagné d'un départ de proton, l'ensemble conduisant à un dégagement d'acide chlorhydrique (*cf.* schéma II.1.2).

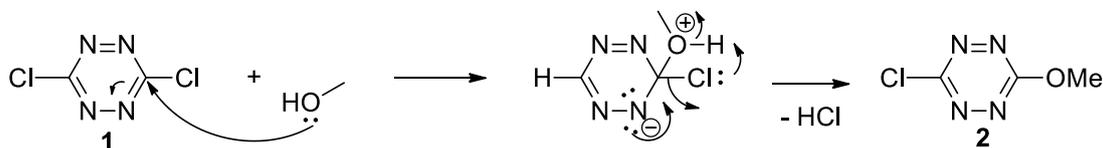


Schéma II.1.2 – Mécanisme de S_NAr , appliqué à la synthèse de la 3-chloro-6-méthoxy-*s*-tétrazine **2**

c. Synthèse de la 3-chloro-6-adamantaneméthoxy-*s*-tétrazine **3**

Une substitution nucléophile aromatique sur la dichloro-*s*-tétrazine **1** par de l'adamantaneméthanol (1 éq.) pendant une demi-journée à température ambiante, conduit au produit souhaité **3**, après colonne de chromatographie, sous la forme d'un solide rose, avec un rendement de 80 %. Il faut utiliser de la collidine en raison de l'encombrement stérique de l'alcool qui abaisse son pouvoir nucléophile et de la stœchiométrie 1/1 (pour la synthèse de la 3-chloro-6-méthoxy-*s*-tétrazine, le méthanol joue le rôle de solvant) (*cf.* schéma II.1.3)

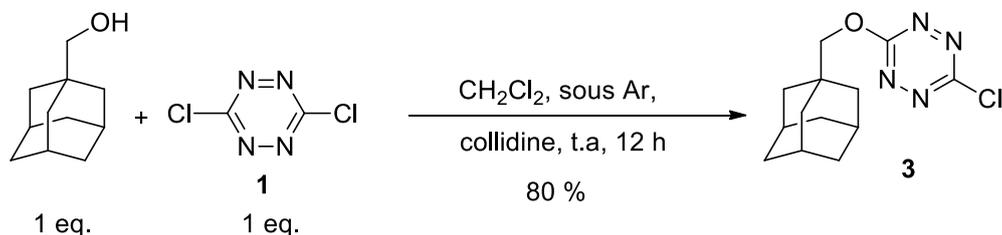


Schéma II.1.3 – Synthèse de la 3-chloro-6-adamantaneméthoxy-*s*-tétrazine **3**

d. Réactivité des différents synthons

Nous avons vu que la 3,6-dichloro-*s*-tétrazine **1** était un réactif de choix pour les S_NAr car elle présente un caractère fortement électrodéficient. Il n'en est pas de même pour les deux autres synthons. En effet, une fois substitué par un atome d'oxygène, ce dernier, grâce à ses doublets non liants délocalisables, présente un fort caractère mésomère donneur qui diminue le caractère électrodéficient du cœur hétérocyclique. De ce fait, les chloroalkoxytétrazines réalisent plus difficilement les S_NAr . C'est la raison pour laquelle les conditions opératoires de S_NAr sont plus drastiques à partir des synthons chloroalkoxytétrazines : lorsqu'on réalise une synthèse avec la dichlorotétrazine **1**, elle se fait à température ambiante durant quelques heures, tandis qu'il faut usuellement chauffer au reflux pendant plusieurs jours avec les deux autres synthons.

Deux raisons justifient l'utilisation de deux autres synthons (**2** et **3**) que la dichlorotétrazine **1**, bien que moins réactifs :

- La présence d'un atome de chlore lié au cœur tétrazine rend les dérivés tétraziniques assez sensibles à l'hydrolyse et les rend donc potentiellement dégradables. En effet, comme il a été précisé précédemment, l'atome de chlore est un très bon groupe partant et de ce fait, son remplacement par un groupement hydroxyle est probable. Ainsi, la présence d'un groupement alkoxy limite cette sensibilité à l'hydrolyse et permet d'améliorer la stabilité des composés.
- L'utilisation du synthon **3**, comportant une sous-structure adamantane, tient dans le souhait de faciliter la cristallisation des nouveaux dérivés de *s*-tétrazine.

2. Synthèse de dérivés de *s*-tétrazine présentant un lien C-S avec le noyau

La famille de composés cibles s'organise autour du noyau tétrazine substitué par un atome de soufre. Une fois la liaison carbone-soufre établie entre le cœur et le substituant, il est envisageable d'oxyder l'atome de soufre en sulfoxyde ou en sulfone ce qui pourrait moduler les propriétés électrochimiques et photophysiques intrinsèques du noyau. En effet, comme expliqué précédemment, l'oxydation d'un atome de soufre *via* des dérivés alkylthiols ou benzénethiols greffés sur la tétrazine permet d'accroître la réactivité vis à vis de réactions de Diels-Alder à demande inverse.^{77, 78} Il est alors intéressant de se demander quels peuvent être les effets de cette oxydation en sulfoxyde et de la suroxydation en sulfone sur les propriétés électrochimiques et photophysiques du noyau tétrazine.

Deux familles de tétrazines substituées par un atome de soufre ont été préparées par substitution nucléophile aromatique : des phénylthiotétrazines et des alkylthiotétrazines. Par la suite, ces dérivés ont été soumis à des conditions d'oxydation de sulfoxyde et de sulfone.

Dérivés phénylthio-tétrazines

Les diverses S_NAr réalisées sur les trois synthons **1**, **2** et **3** précédents ont permis de conduire à la série de phénylthio-tétrazines (familles **8**, **9**, **10** et **11**) présentée sur le schéma II.1.4. Les composés aromatiques soufrés **b**, **c** et **d** présentent tous un substituant attracteur (Cl, NO_2) afin d'améliorer, une fois greffés, les propriétés intrinsèques du cœur tétrazine (potentiel de réduction et émission de fluorescence) qui serviront de référence.

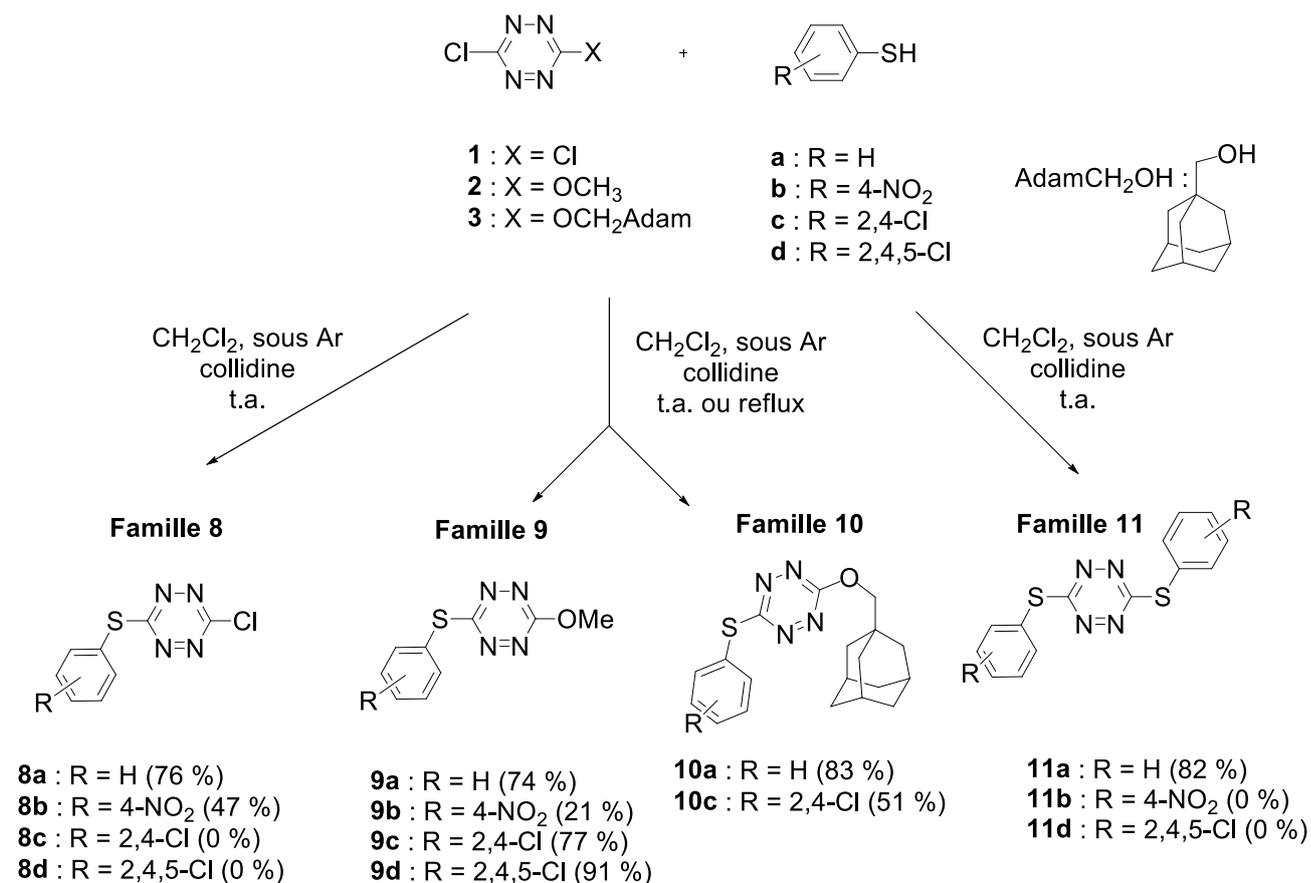


Schéma II.1.4 – Synthèse des tétrazines **8-11** substituées par des dérivés thiophénoliques

Les réactions sont conduites sous atmosphère inerte (argon) en raison de la sensibilité du noyau chlorotétrazine vis-à-vis de l'humidité, dans du dichlorométhane et en présence de collidine (ce qui permet d'augmenter le rendement de conversion dans la plupart des cas).⁸⁰

La température choisie pour la réaction dépend fortement du synthon tétrazine de départ en raison de leurs réactivités différentes. En effet, lorsqu'on part de la 3,6-dichlorotétrazine **1**, très électrodéficiente, la réaction se fait à température ambiante, en quelques heures, avec de bons rendements (47-76 %). On peut toutefois noter ici la difficile purification du composé **8b** qui ne possède pas une grande stabilité sur silice, ce qui conduit à un rendement de 47 %. Le même

phénomène a été observé avec les composés substitués par des chlorophényles (**8c** et **8d**) mais les tétrazines correspondantes n'ont jamais été isolées totalement pures.

En ce qui concerne les deux autres synthons (**2** et **3**) de type 3-chloro-6-alkoxytétrazine, le remplacement d'un atome de chlore par un groupement alkoxy mésomère donneur, diminue le caractère électrodéficitaire du noyau tétrazine conduisant à travailler en général au reflux du solvant pour obtenir le composé souhaité. Cependant, l'atome de soufre, n'étant que faiblement électronégatif, confère aux dérivés soufrés **a**, **b**, **c** et **d** un très grand pouvoir nucléophile. C'est pourquoi les réactions sont conduites également à température ambiante, exception faite des synthèses de **9b** et **10c**.

Pour ce qui est de la synthèse du composé **9b**, la présence en position *para* d'un fort groupement électroattracteur nitro diminue considérablement le pouvoir nucléophile du dérivé thiophénolique : cela conduit à une synthèse au reflux. Pour **10c**, on peut noter que la synthèse de son homologue **9c** ne requiert pas de reflux : cela indique que la chlorométhoxytétrazine **2** est plus réactive que la chloroadamantaneméthoxytétrazine **3** en raison probablement d'une différence d'encombrement stérique.

Une fois l'ensemble de ces composés obtenus, des réactions d'oxydations par du *m*-CPBA ont été réalisées sur les composés les plus stables des familles **9** et **10**, c'est-à-dire ceux ne présentant aucun atome de chlore. En effet, le traitement du milieu réactionnel utilisant un lavage par une solution aqueuse de carbonate de sodium, les essais réalisés avec des composés de la famille chlorée **8** n'ont pas été concluants. La raison est une instabilité due au caractère électrodéficitaire des composés. Toutefois, en partant des composés des familles **9** et **10**, des problèmes de purification notamment lors des lavages et extractions ou de dégradation à l'issue de colonnes de chromatographie sont survenus et n'ont pas toujours permis d'aboutir au produit souhaité.

En effet, seul le composé **10a** a pu être oxydé en sulfoxyde **12a** (*cf.* schéma II.1.5) en utilisant un équivalent de *m*-CPBA (rendement de 27 %). L'oxydation en sulfone (en utilisant 2,5 éq. de *m*-CPBA) correspondante **13a** a été réalisée mais le composé n'a pas pu être isolé (dégradation lors des traitements par colonne de chromatographie ou lors des lavages).

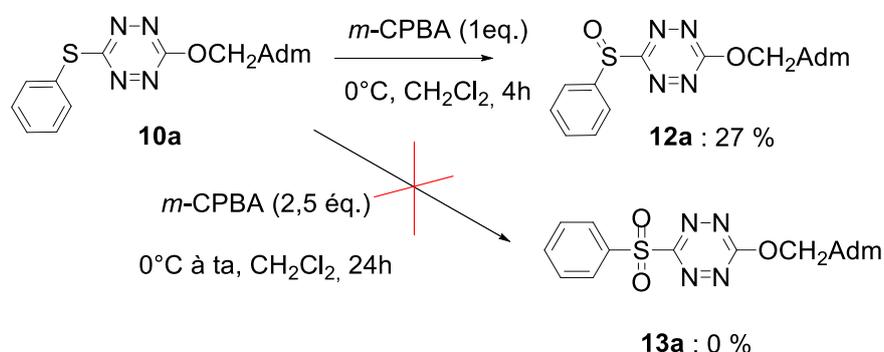


Schéma II.1.5 – Oxydation du composé **10a** en sulfoxyde **13a**

Famille symétrique 11

Les réactions de formation des composés de type **11** ont été conduites à température ambiante pendant des temps allant de 4 à 7 heures. Le composé **11a** a pu être isolé avec un rendement de 82 %. Pour les composés **11b** et **11d**, on observe une précipitation au sein du milieu réactionnel suivie d'une rapide dégradation du milieu, ne nous ayant pas permis d'isoler les produits souhaités. Nous n'avons pas tenté d'oxyder la molécule **11a** en sulfoxyde ou en sulfone, au vu des résultats observés lors de l'oxydation du composé **10a**.

Dérivés alkylthiols

Pour les dérivés alkylthiols, les S_NAr ont toutes été réalisées sur le synthon **3**, la 3-chloro-6-adamantaneméthoxy-*s*-tétrazine afin d'améliorer la cristallisation des dérivés finaux. Les synthèses se sont déroulées à température ambiante, en raison du fort pouvoir nucléophile de l'atome de soufre des alkylthiols **e**, **f** et **g** (*cf.* schéma II.1 6). Trois longueurs de chaînes alkyle ont été utilisées (C8, C12 et C18) pour être greffées sur le noyau tétrazine à travers un atome de soufre. Des études préalables réalisées au laboratoire avec notamment du butanethiol ont montré l'instabilité des dérivés de tétrazine obtenus vis-à-vis de l'humidité et de la température. L'utilisation de grandes chaînes alkyle pourrait ainsi limiter leur sensibilité et augmenter leur stabilité dans le temps. On peut noter que la durée de réactions (1 à 2 jours) excède celles utilisant les dérivés thiophénoliques (quelques heures), en raison d'une déprotonation des thiophénols en thiophénolates (pK_a collidine = 7,4, pK_a thiophénol = 6,6 et pK_a thiol = 10,5). Les alkylthiotétrazines **14e**, **14f** et **14g** ont ainsi pu être synthétisées avec de très bons rendements respectivement de 91, 95 et 96 %.

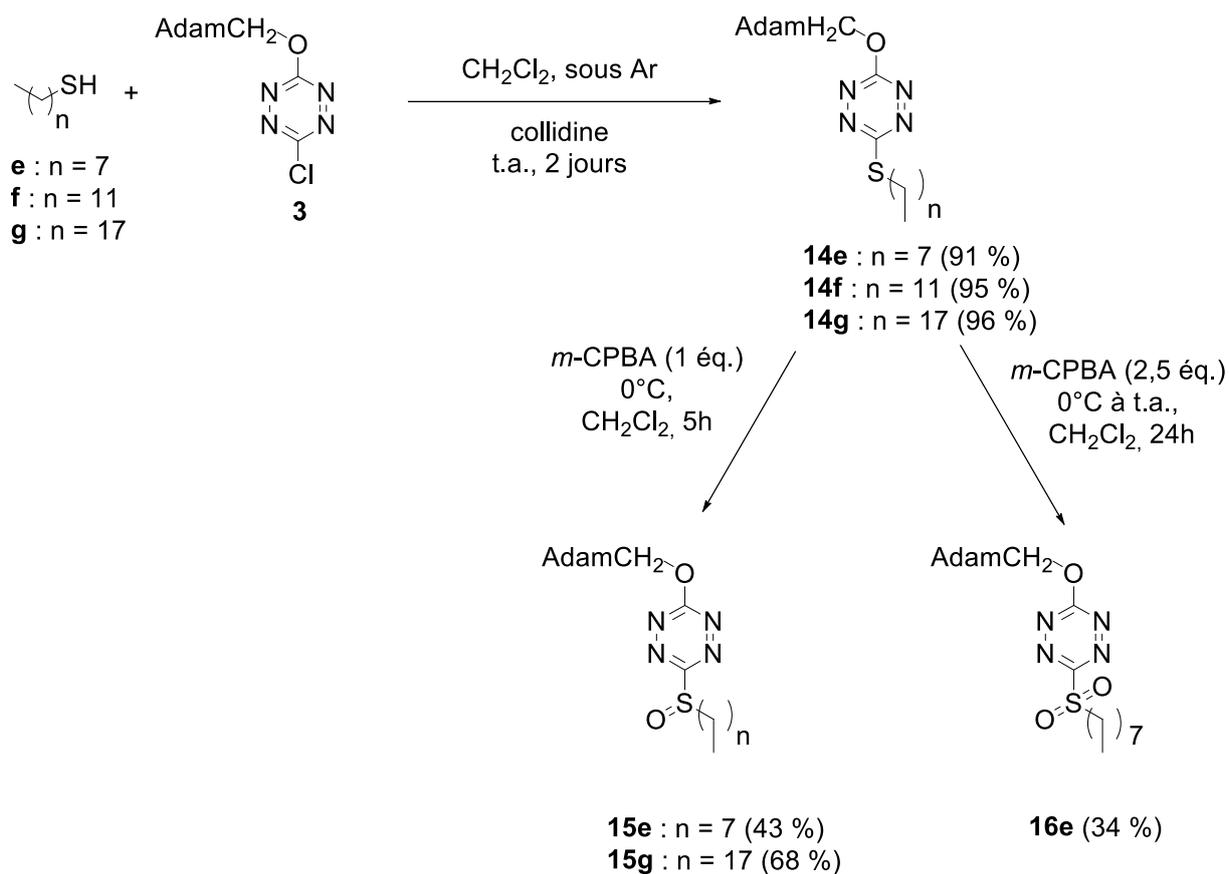


Schéma II.1.6 – Synthèse des tétrazines substituées par des dérivés alkylthiols et oxydées en sulfoxydes **15** ou en sulfone **16**

Les oxydations des sulfures **14e**, **14f** et **14g** ont ensuite été réalisées avec du *m*-CPBA (1 éq. ou 2,5 éq.) et ont conduit aux sulfoxydes **15e** et **15g** et à la sulfone **16e** avec des rendements allant de 34 à 68 %. Le sulfoxyde **15f** a pu être isolé à l'issue de la synthèse, mais s'est dégradé en l'espace de quelques jours. En revanche, les sulfones **16f** et **16g** n'ont pas pu être isolées en raison de problème de dégradation lors de traitements (lavages) ou de purifications (colonne de chromatographie).

L'ensemble des composés des familles **8** à **16** obtenus a été analysé par des études électrochimiques et photophysiques pour :

- Observer les possibles évolutions des propriétés intrinsèques du cœur tétrazine suite à l'établissement d'une liaison carbone-soufre
- Comparer pour un même dérivé soufré greffé l'influence de l'état d'oxydation de l'atome de soufre en sulfoxyde ou en sulfone sur les caractéristiques physico-chimiques du dérivé tétrazine.

3. Etudes électrochimiques

Les cyclovoltamogrammes ont été enregistrés dans le dichlorométhane de qualité spectroscopique en présence de tétra(*n*-butyl)ammonium hexafluorophosphate à une concentration de 0,1 M comme électrolyte support. Les concentrations des composés au sein de la solution étaient de l'ordre de 10 mM et la vitesse de balayage choisie était de 50 mV.s⁻¹.

Tous montrent une réduction du noyau tétrazine Tz en son radical anion réversible Tz^{•-} et les potentiels de réduction sont rassemblés dans le tableau II.1.1.

	$E^{\circ}_{Tz/Tz^{\bullet-}}$		$E^{\circ}_{Tz/Tz^{\bullet-}}$		$E^{\circ}_{Tz/Tz^{\bullet-}}$
8a	-0,99	10a	-1,27	15e	-1,12
8b	-0,88	12a	-1,09	15f	-1,13
9a	-1,18	11a	-1,18	15g	-1,14
9b	-1,15	14e	-1,34	16e	-1,03
9c	-1,18	14f	-1,32		
9d	-1,17	14g	-1,30		

Tableau II.1.1 – Potentiels de réduction des dérivés de tétrazine **8-16** donnés en volts / ferrocène

Influence de l'état d'oxydation de l'atome de soufre : On peut comparer l'influence de l'oxydation du soufre sur le potentiel de réduction du noyau tétrazine en se focalisant sur les dérivés des familles **14, 15** et **16** d'une part (cf. figure II.1.2) et **10a** et **12a** d'autre part.

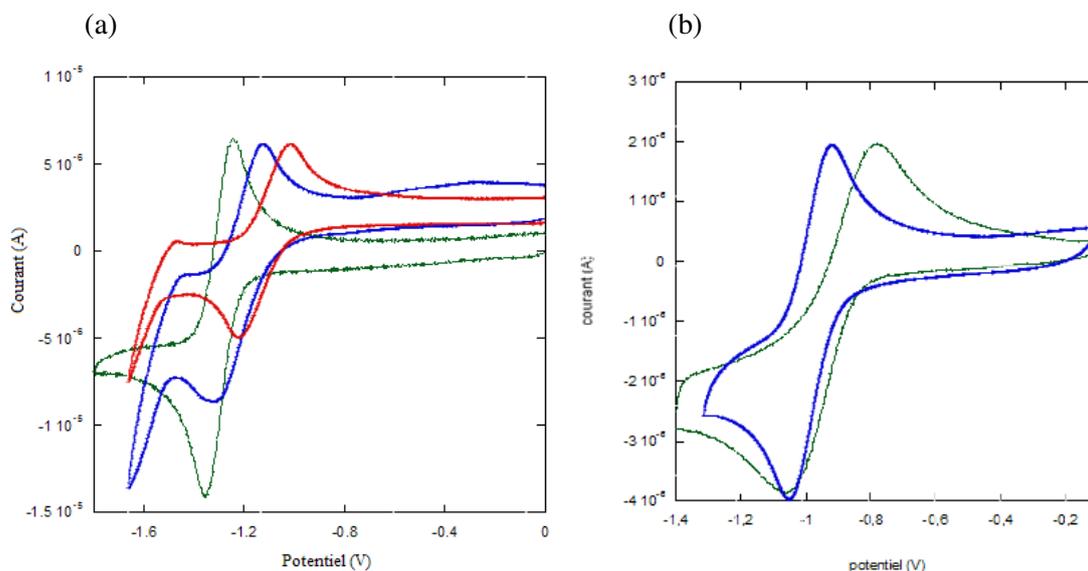


Figure II.1.2 – CVs (a) des alkylthiotétrazines **14e** (vert), **15e** (bleu), **16e** (rouge) et (b) des phénylthiotétrazines **10a** et **12a**, vs Ag⁺/Ag, dans du dichlorométhane (avec 0,1M de TBA PF6 comme électrolyte) sur une électrode de carbone vitreux (vitesse : 0,1 V.s⁻¹). Les concentrations sont de l'ordre de 10 mM.

L'augmentation du nombre d'oxydation de l'atome de soufre qui passe de $-II$ pour **14e** à 0 pour **15e** à $+II$ pour **16e** augmente le potentiel de réduction du noyau tétrazine respectivement de $-1,3$ V à $-1,1$ V à $-1,03$ V. On observe le même phénomène en comparant la tétrazine **10a** ($E^\circ = -1,27$ V/ferrocène) et le sulfoxyde associé **12a** ($E^\circ = -1,09$ V/ferrocène) (cf. figure II.1.2). De manière générale, pour les dérivés alkyls et phényles, la première oxydation en sulfoxyde permet d'accroître le potentiel de $0,15$ à $0,20$ V et la seconde en sulfone de $0,10$ V. La présence d'atomes électronégatifs supplémentaires (atomes d'oxygène) permet de mieux stabiliser le radical anion de la tétrazine et donc d'atteindre des potentiels de réduction plus élevés. Ainsi, le potentiel de réduction du noyau tétrazine est fortement modulable par l'oxydation du soufre greffé en position 6 du noyau. De plus, les variations observées sont du même ordre de grandeur que celles observées en remplaçant, par un groupement méthoxy (composés **9**), un atome de chlore (composés **8**) (augmentation du potentiel de $0,19$ V pour la famille **a** et $0,27$ V pour la famille **b**).

Influence de la substitution du cycle phényl pour les familles 8 et 9 : il est surprenant de constater que l'introduction d'un substituant électroattracteur sur le cycle aromatique en position *para* (familles **b**, **c** et **d**) ne modifie que très peu la valeur du potentiel de réduction pour la famille **9** ($\Delta E^\circ_{\max} = 0,03$ V). L'effet est toutefois un peu plus important pour la famille **8** ($\Delta E^\circ_{\max} = 0,11$ V). Ainsi le potentiel de réduction du noyau tétrazine est fortement influencé par l'atome directement lié à lui et est beaucoup moins affecté par les substituants séparés par plusieurs liaisons du cœur tétrazine.

4. Etudes photophysiques

Toutes les mesures ont été réalisées dans du dichlorométhane et les données relatives aux phénomènes d'absorption et d'émission sont regroupées dans le tableau II.1.2.

	$\lambda_{\max 1}$ (nm)	ε_1 ($M^{-1}.cm^{-1}$)	$\lambda_{\max 2}$ (nm)	ε_2 ($M^{-1}.cm^{-1}$)	$\lambda_{\max 3}$ (nm)	$\varepsilon_3 \times 10^{-3}$ ($M^{-1}.cm^{-1}$)	λ_{em} (nm)	ϕ_F	τ (ns)
8a	524	500	383	700	269	15	-	-	-
8b	522	700	370	1200	262	22	570	0,05	20
9a	530	500	389	1000	256	15	578	0,06	n.d.
9b	529	400	376	1400	252	13	580	0,02	n.d.
9c	527	650	380	1400	248	18	578	0,02	n.d.
9d	527	500	378	1200	239	18	578	0,03	n.d.
10a	531	400	388	900	257	12	-	-	-
10c	529	500	381	1100	249	18	580	0,02	n.d.
12a	527	400	301	2300	236	14	575	0,07	39,9
11a	532	500	388	800	256	22	577	0,002	-
14e	530	500	399	1000	258	16	-	-	-
14f	530	400	399	850	258	16,5	-	-	-
14g	530	500	398	1000	258	18	-	-	-
15e	529	300	301	1500	263	3,5	575	0,09	44,5
15g	529	400	301	1800	264	3,9	576	0,09	43,9
16e	525	400	310	1900	232	11	573	0,06	24,8

Tableau II.1.2 – Propriétés photophysiques des composés **8-16** dans du dichlorométhane : longueurs d'onde d'absorption (λ_{\max} , nm), coefficients d'absorption molaire (ε , $M^{-1}.cm^{-1}$), longueurs d'onde d'émission (λ_{em} , nm), rendement quantique de fluorescence (ϕ_F), durée de vie de fluorescence (τ , ns)

a. Spectroscopie d'absorption

L'ensemble des spectres enregistrés montre trois ou quatre bandes d'absorption ; quelques exemples concernant la famille **9** sont notamment fournis en figure II.1.3.

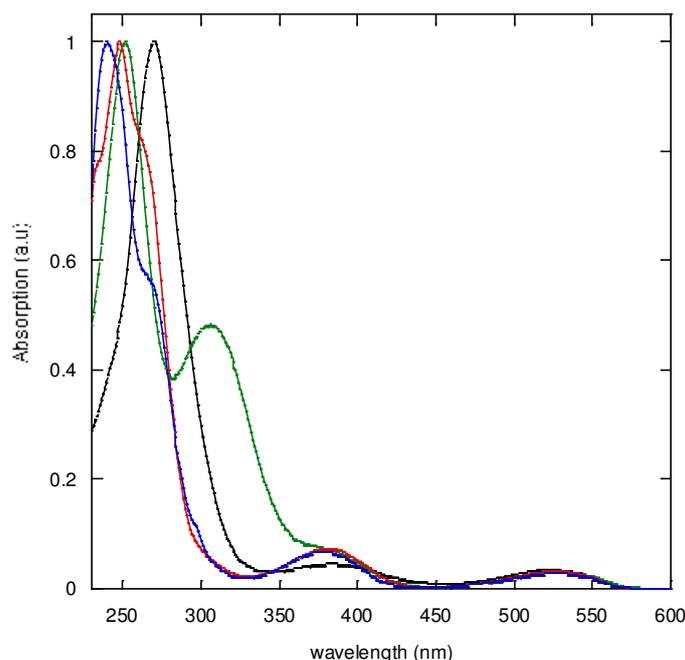


Figure II.1.3 – Spectres d'absorption normalisés des composés **9a** (noir), **9b** (vert), **9c** (rouge), et **9d** (bleu) dans du dichlorométhane

Une première bande est localisée autour de 530 nm et présente un faible coefficient d'absorption molaire ϵ_1 (de l'ordre de $500 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). On attribue cette première bande à une transition $n-\pi^*$ centrée sur le noyau tétrazine, et très peu sensible aux substituants greffés sur le noyau.⁸³ Une seconde bande, vers 380 nm, dans le domaine de l'UV correspondant à une transition $\pi-\pi^*$ encore une fois centrée sur le noyau tétrazine est observée pour l'ensemble des dérivés, en accord avec les résultats préalablement observés au laboratoire^{84, 85}, à l'exception de **8b**, **9b** et **12a** où un épaulement est observé. En revanche, le coefficient d'absorption molaire associé ϵ_2 est pour tous de l'ordre de $1000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, ce qui est plus bas que pour des tétrazines préalablement décrites et qui est probablement dû à la présence de l'atome de soufre.^{84, 85}

L'oxydation de l'atome de soufre a également un effet considérable sur les propriétés photophysiques du noyau tétrazine. En effet, la bande $\pi-\pi^*$ est d'une part décalée vers le bleu, plus précisément à 301 nm pour les sulfoxydes **12a**, **15e** et **15g** (épaulements) et 310 nm pour la sulfone **16e** mais on observe

⁸³ Waluk, J.; Spanget-Larsen, J.; Thulstrup, E.W. *Chem. Phys.* **1995**, *200*, 201

⁸⁴ Gong, Y.-H.; Audebert, P.; Clavier, G.; Miomandre, F.; Tang, J.; Badré, S.; Méallet-Renault, R.; Naidus, E. *New J. Chem* **2008**, *32*, 1235-1242

⁸⁵ Gong, Y.-H.; Audebert, P.; Tang, J.; Miomandre, F.; Clavier, G.; Badré, S.; Méallet-Renault, R.; Marrot, J. *J. Elec. Chem.* **2006**, *592*, 147-152

également une augmentation du coefficient d'absorption molaire ϵ_2 qui atteint des valeurs de l'ordre de $1800 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ pour les sulfoxydes et $2000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ pour la sulfone (cf. figure II.1.4).

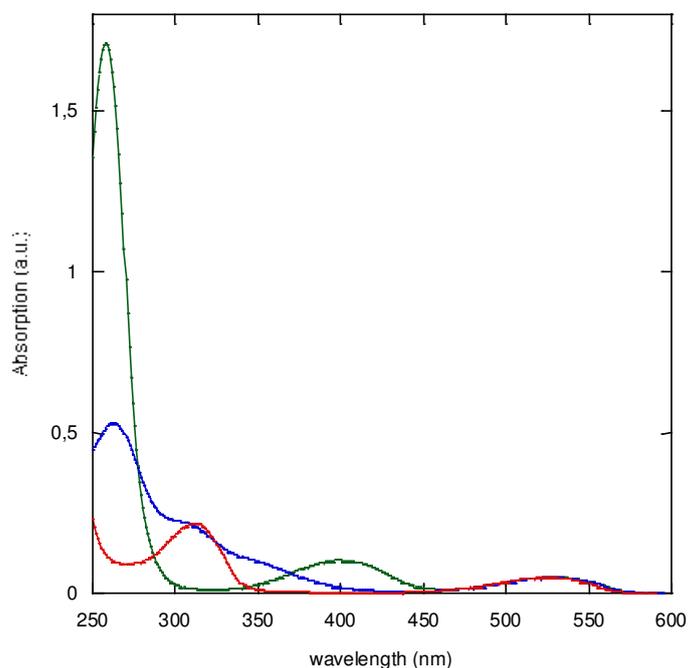


Figure II.1.4 – Spectres d'absorption normalisés des composés **14e** (vert), **15e** (bleu), et **16e** (rouge) dans du DCM.

On peut également observer une autre bande dans la région du proche UV correspondant à un mélange entre une transition $\pi-\pi^*$ du cycle phénylique et la deuxième transition $\pi-\pi^*$ du noyau tétrazine. De ce fait, elle dépend non seulement du substituant greffé sur le cycle en ce qui concerne la valeur du coefficient d'absorption molaire ϵ_3 mais également de l'autre substituant du noyau tétrazine pour ce qui est de la valeur de la longueur d'onde d'absorption λ_3 . En effet pour les composés **8a**, **9a** et **10a**, la longueur d'onde d'absorption décroît de 270 à 250 nm. Une explication pourrait être une augmentation de l'écart énergétique des deux orbitales moléculaires concernées lors de la transition lorsque l'on remplace l'atome de chlore par un groupement méthoxy.

Pour les phénylthiotétrazines **8b** et **9b**, présentant un groupement nitro, une bande de la région de l'UV (à 288 nm pour **8b** et 305 nm pour **9b**) correspond à une transition de type $\pi-\pi^*$ du noyau phényl vers le groupement nitro électroattracteur.⁸⁶

Enfin, les dérivés des alkylthiols (les familles **e** et **g**) présentent une deuxième transition $\pi-\pi^*$ centrée sur le noyau tétrazine qui dépend fortement de l'état d'oxydation du soufre, donc de la densité

⁸⁶ Lutskii, A. E.; Gorokhova, I. *Theoretical and experimental chemistry* **1973**, 6, 399

électronique autour de celui-ci. Elle se situe à 258 nm pour les composés **14e** et **14g**, est décalée à 263 nm pour les sulfoxydes de la famille **15e** et **15f** et descend à 232 nm pour le composé **16e**.

b. Spectroscopie d'émission de fluorescence stationnaire et résolue en temps

L'ensemble des composés, quelques que soient leurs substitutions, émet vers 575 nm (*cf.* tableau II.1.2). On peut ainsi en déduire une très faible voire quasi inexistante influence de la substitution du noyau sur la longueur d'onde d'émission. En revanche, le rendement quantique de fluorescence est quant à lui fortement dépendant des groupements greffés sur le noyau tétrazine.

Dérivés phénylthiotétrazines

En effet, pour les composés **8a**, **9a**, **10a**, le rendement quantique est très faible voire incalculable. Le point commun entre ces divers composés est une absence de groupement électroattracteur sur le noyau phényl ou la présence d'une chaîne alkyle, inductif donneuse. On peut supposer qu'il se produit un phénomène de transfert d'électron photo-induit du noyau phényl vers le noyau tétrazine qui inhibe le phénomène de fluorescence de manière intramoléculaire. Ce phénomène n'est pas observé en présence d'un groupement électroattracteur, conduisant à une fluorescence notable pour les composés **8b**, **9b-9d** et **10c** (*cf.* figure II.1.5) de 2 à 5 %.

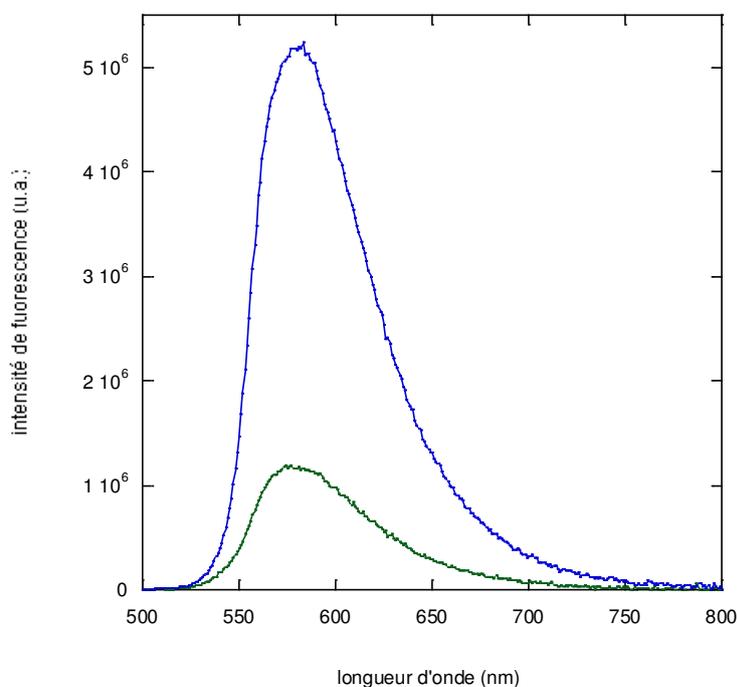


Figure II.1.5 – Spectres d'émission de **9a** (vert) et **9b** (bleu) dans le dichlorométhane pour une absorbance $A = 0,11$

Dérivés alkylthiotétrazines

Les composés **14e**, **14f** et **14g** ne présentent pas de fluorescence notable. Mais lorsqu'on oxyde le soufre au degré d'oxydation 0 (à l'état de sulfoxyde), on observe une augmentation du rendement quantique qui atteint 9 %.

De manière générale, les dérivés de s-tétrazine possèdent une durée de fluorescence plus élevée (de l'ordre de la centaine de ns) que d'autres fluorophores en raison de la nature interdite de la transition qui en est responsable. Les durées de vie de fluorescence obtenues pour ces nouveaux dérivés de s-tétrazines à lien C-S vont de 20 ns (**8b**) à 45 ns (**15e**). L'état d'oxydation du soufre influant sur le rendement quantique, il modifie également les durées de vie de fluorescence. En effet, alors que les sulfures **14e** et **14g** ne présentent pas de fluorescence notable, les sulfoxydes **15e** et **15g** possèdent des durées de vie respectivement de 44,5 et 43,9 ns. Ce phénomène est également observé en étudiant l'émission du composé **12a** (39,9 ns). Pour la sulfone **16e**, on observe une durée de vie de fluorescence plus faible (24,8 ns).

Conclusion du chapitre

Nous avons donc, au cours de ce chapitre, synthétisé et caractérisé de nouveaux dérivés de *s*-tétrazine, présentant un lien carbone-soufre avec le noyau principal. Les S_NAr réalisées, à température ambiante ou au reflux, ont de manière générale conduit au composé souhaité sauf lorsque le dérivé soufré aromatique utilisé n'était pas assez nucléophile. L'oxydation des dérivés sulfure par le *m*-CPBA en dérivés sulfoxyde et sulfone fonctionne. En revanche, de nombreux problèmes lors de traitements par colonne chromatographique ou lors de lavages n'ont pas permis d'isoler tous les produits souhaités.

Les études électrocinétiques ont montré que l'obtention de dérivés de tétrazines à haut potentiel de réduction $E^{\circ}_{Tz/Tz\cdot-}$ nécessite la présence directement sur le noyau tétrazine de groupements électroattracteurs, stabilisant le radical anion tétrazine. En revanche, la substitution du noyau phényl par des groupements électroattracteurs ne modifie que peu le potentiel de réduction du noyau tétrazine.

Toutefois, les composés obtenus ne présentent pas une importante fluorescence, ni des temps de vie de fluorescence grands pour des dérivés de *s*-tétrazine et leurs potentiels de réduction se situent entre -0,88 V et -1,34 V / ferrocène. La conversion singulet-triplet induite par l'atome de soufre plus lourd peut être aussi un facteur de l'abaissement du rendement de fluorescence. C'est pourquoi nous avons alors envisagé de modifier l'hétéroatome lié au noyau tétrazinique par un atome d'oxygène, plus électronégatif que l'atome de soufre.

Références bibliographiques :

- ⁷⁷Seitz, G.; Dietrich, L.; Gorge, L.; Richter, J. *Tetrahedron Letters* **1986**, 27, 2747-2750
- ⁷⁸Hamasaki, A.; Ducray, R.; Boger, D.L. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 185-193
- ⁷⁹Chavez, D. E.; Hiskey, M. A. *J. Energ. Mater.* **1999**, 17, 357
- ⁸⁰Audebert, P.; Miomandre, F.; Clavier, G.; Vernière, M. -C.; Badré, S.; Méallet-Renault, R. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5667
- ⁸¹Helm, M. D.; Plant, A.; Harrity, J. P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 4278
- ⁸²Clavier, G.; Audebert, P. *Chem. Rev.* **2009**, 110, 3299
- ⁸³Waluk, J.; Spanget-Larsen, J.; Thulstrup, E. W. *Chem. Phys.* **1995**, 200, 201
- ⁸⁴Gong, Y.-H.; Audebert, P.; Clavier, G.; Miomandre, F.; Tang, J.; Badré, S.; Méallet-Renault, R.; Naidus, E. *New J. Chem* **2008**, 32, 1235-1242
- ⁸⁵Gong, Y.-H.; Audebert, P.; Tang, J.; Miomandre, F.; Clavier, G.; Badré, S.; Méallet-Renault, R.; Marrot, J. *J. Elec. Chem.* **2006**, 592, 147-152
- ⁸⁶Lutskii, A. E.; Gorokhova, I. *Theoretical and experimental chemistry* **1973**, 6, 399

Chapitre 2
Synthèses et études de dérivés de *s*-tétrazines
présentant un lien C-O

Partie II - Chapitre 2 : Synthèses et études de dérivés de *s*-tétrazine présentant un lien C-O

Dans le chapitre précédent, de nouveaux dérivés de *s*-tétrazine présentant un lien carbone-soufre avec le noyau hétérocyclique ont été synthétisés *via* des substitutions nucléophiles aromatiques de dérivés alkylthiol ou phénylthiol sur trois synthons différents (**1**, **2** et **3**). Les composés ainsi obtenus (familles **8** à **11**) ont par la suite été soumis à des conditions d'oxydation par le *m*-CPBA, ce qui a permis d'isoler trois dérivés sulfoxydes (**12a**, **15e** et **15g**) et un dérivé sulfone (**16e**).

Les études conduites sur ces composés ont montré l'intérêt d'oxyder l'atome de soufre pour atteindre des valeurs de potentiels de réduction plus élevées et des durées de vie de fluorescence plus importantes. Toutefois, les résultats obtenus n'étaient pas aussi concluants que nous l'espérions : les potentiels de réductions sont du même ordre de grandeur et les durées de vie de fluorescence restent nettement plus faibles que ceux des dérivés chloroalkoxytétrazines. De plus, les difficultés rencontrées lors de la purification des composés (limitant la reproductibilité de la synthèse) nous ont conduits à la recherche d'une autre famille pour améliorer les propriétés des composés déjà disponibles. Nous avons changé la nature de l'hétéroatome et utilisé des dérivés phénoliques comme nucléophile. Certains de ces nucléophiles sont des équivalents oxygénés des phénylthiols afin de comparer l'influence de la nature de l'hétéroatome sur les propriétés du cœur tétrazine.

1. Etat de l'art

Développer de nouveaux composés qui présenteraient à la fois des propriétés optiques et électrochimiques est un domaine de recherche toujours très actif, surtout dans le but de synthétiser des capteurs. C'est pourquoi les propriétés de fluorescence et de réversibilité électrochimique semblent particulièrement intéressantes en raison de leur possible inhibition pendant un temps défini.

En 1992, Vogler et *al.*⁸⁷ ont étudié les propriétés spectroscopiques de quelques dérivés de *s*-tétrazine comme **#1**, **#2** et **#3** (*cf.* figure II.2.1), dont quelques-uns sont substitués par un hétéroatome notamment l'oxygène

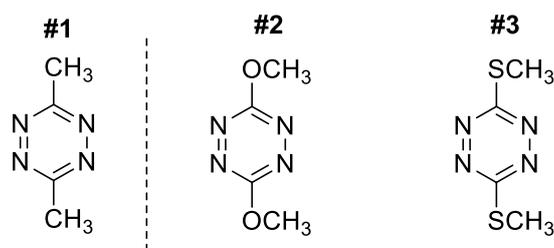


Figure II.2.1 – Tétrazines étudiées par Vogler et *al.*⁸⁷

⁸⁷ Gückel, F.; Maki, A. H.; Neugebauer, F. A.; Schweitzer, D.; Vogler, H. *Chem. Phys.* **1992**, *164*, 217

Les études menées sur les propriétés d'émission de ces molécules ont révélé que, excitées dans la bande S_1-S_0 , les alkyltétrazines telles que **#1** présentent une émission de fluorescence mais ne sont pas photostables tandis que les aryltétrazines le sont mais ne présentent aucune émission de fluorescence notable. Les tétrazines substituées par des hétéroatomes comme **#2** et **#3** présentent une émission de fluorescence et sont généralement photostables.

L'équipe du Pr. Pierre Audebert^{88,89,90} a par la suite étudié les propriétés de fluorescence de dérivés de *s*-tétrazine substitués par des alcools (cf. figure II.2.2) ainsi que leur comportement électrochimique.

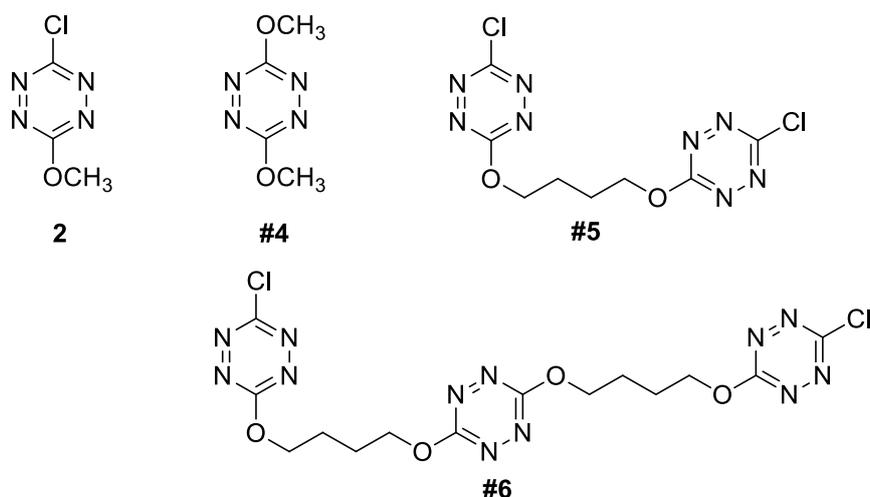


Figure II.2.2 – Exemples de quelques tétrazines substituées par des dérivés alcooliques^{88, 89, 90}

Les analyses électrochimiques réalisées ont eu pour but d'étudier l'éventuelle capacité du radical anion tétrazine à se séparer entre un radical tétrazinyle et un ion chlorure. Tous les composés étudiés ont présenté une réduction réversible, que ce soit dans l'acétonitrile ou dans le dichlorométhane et quels que soient les substituants de type alkoxy liés au noyau.^{88, 89, 90} Ainsi, le noyau tétrazine semble à lui seul être assez électrodéficient pour conduire à un radical tétrazinyle.

La figure II.2.3 montre l'influence de la nature du substituant sur la valeur du potentiel de réduction.

⁸⁸ Audebert, P.; Miomandre, F.; Clavier, G.; Vernières, M. C.; Badré, S.; Méallet-Renaud, R. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5667

⁸⁹ Gong, Y.-H.; Audebert, P.; Tang, J.; Miomandre F.; Clavier, G.; Badré, S.; Méallet-Renaud, R.; Marrot, J. *J. Electroanal. Chem.* **2006**, *592*, 147

⁹⁰ Gong, Y.-H.; Miomandre, F.; Méallet-Renaud, R.; Badré, S.; Galmiche, L.; Tang, J.; Audebert, P.; Clavier, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6121

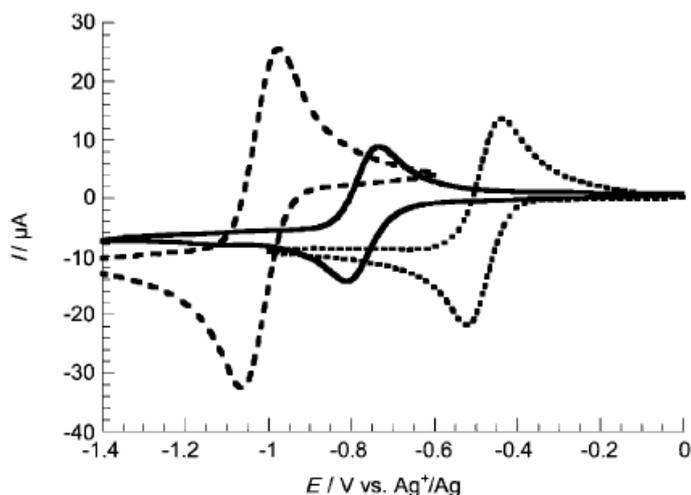


Figure II.2.3 – Cyclovoltamogramme de la dichlorotétrazine **1** (.....), de la chlorométhoxytétrazine **2** (----) et de la diméthoxytétrazine **#2**⁹⁰

On constate que lorsqu'on remplace un atome de chlore par un groupement électrodonneur de type méthoxy, le potentiel de réduction est décalé vers les bas potentiels.

Il est à noter que ces composés, fluorescents à l'état solide, sont certainement les plus petits fluorophores existants. La 3-chloro-6-méthoxy-*s*-tétrazine **2** présente ainsi le plus haut rendement quantique ($\phi_F = 0,38$) de la famille ce qui en fait un des composés les plus attractifs pour la recherche de capteurs. De plus, en comparaison à la dichlorotétrazine **1** et à la 3,6-bisméthoxy-*s*-tétrazine **#4** dont les durées de vie de fluorescence se situent entre 50 et 60 ns, elle possède une durée de vie de fluorescence 3 fois plus grande ($\tau = 160$ ns).

Ainsi, les tétrazines présentant un lien C-O de type alkoxy semblent présenter les propriétés souhaitées (rendement quantique important, durée de vie de fluorescence longue et potentiel standard de réduction élevé) pour être des dérivés très prometteurs pour la détection de polluants riches en électron.

2. Utilisation de dérivés phénoliques

Les études précédentes ayant été conduites avec des dérivés de type alcool, l'utilisation de dérivés phénoliques semblait être une nouvelle voie d'obtention de dérivés de *s*-tétrazine aux propriétés prometteuses et également de natures diverses grâce à l'utilisation de phénols fonctionnalisés que l'on peut diviser en deux familles :

- Phénols présentant un substituant donneur en position *para* ou *mé*ta (familles **p**, **q**)
- Phénols présentant un substituant attracteur en position *para* ou *mé*ta (familles **i**, **j** et **k** et le cas particulier des phénols halogénés **l**, **m** et **n**)

Le phénol **h** servira de référence pour les composés tétraziniques ainsi obtenus. Des phénols substitués en position *ortho* ont également été testés mais nous verrons que des difficultés ont été rencontrées au cours de ces synthèses notamment au niveau de la purification.

Les chlorotétrazines présentent un fort caractère électrophile et sont donc connues pour subir aisément des substitutions nucléophiles aromatiques, mais nous avons tenu à créer trois familles de composés de phénoxytétrazines : les composés monosubstitués chlorophénoxytétrazines (type **22**), les composés disubstitués symétriques (type **24**) et les composés méthoxyphénoxytétrazines (type **23**).

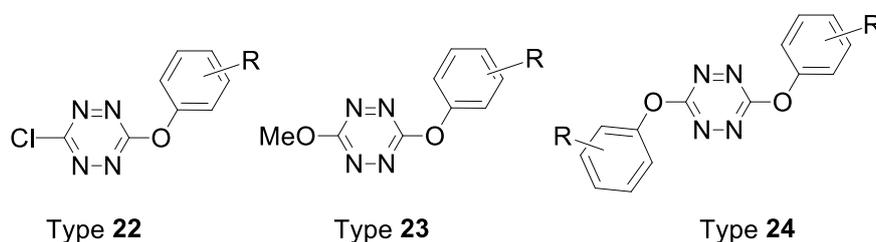


Figure II.2.4 – Différentes familles de tétrazines de type **22**, **23** et **24**

L'intérêt des composés des familles de type **23** et **24** réside dans leur plus grande stabilité vis-à-vis de l'hydrolyse par rapport à la sensibilité de leurs homologues chlorotétrazines de type **22**. En revanche, une différence majeure est leur réactivité électrophile. En effet, l'importante électrodéficiencia que présente la dichlorotétrazine en fait un excellent candidat pour les réactions de S_NAr , qui sont alors conduites dans des conditions douces (température ambiante, temps de réaction courts). A l'inverse, les alkoxytétrazines présentent quant à elles un caractère électrodéficientaire moins marqué (en raison de l'effet mésomère donneur du groupement alkoxy) conduisant à des conditions de S_NAr beaucoup plus dures que ce soit en terme de pression, de température ou de temps de réaction.

Ainsi, les réactions de monosubstitution (*cf.* schéma II.2.1) à partir de la dichlorotétrazine **1**, en utilisant un équivalent de dérivé phénolique et un équivalent de collidine, sont réalisées à température ambiante pendant des temps de manipulation allant de 45 minutes à 3 heures. Les rendements obtenus sont plutôt bons (allant de 57 à 78 %) à l'exception des composés **22i** et **22q** : les suivis CCM des réactions révèlent l'existence d'un produit formé mais des problèmes sont survenus lors des purifications par colonne chromatographique car les composés présentaient une instabilité sur silice. Nous avons également observé une dégradation sur colonne de silice pour le composé **22k**, validée par des CCM 2D. La même réaction a été conduite en utilisant du 3-nitrophénol et nous avons observé le même phénomène.

L'utilisation du 2-hydroxybenzaldéhyde a également conduit à un produit au vu du suivi CCM mais ce composé n'a jamais pu être isolé (dégradation sur silice).

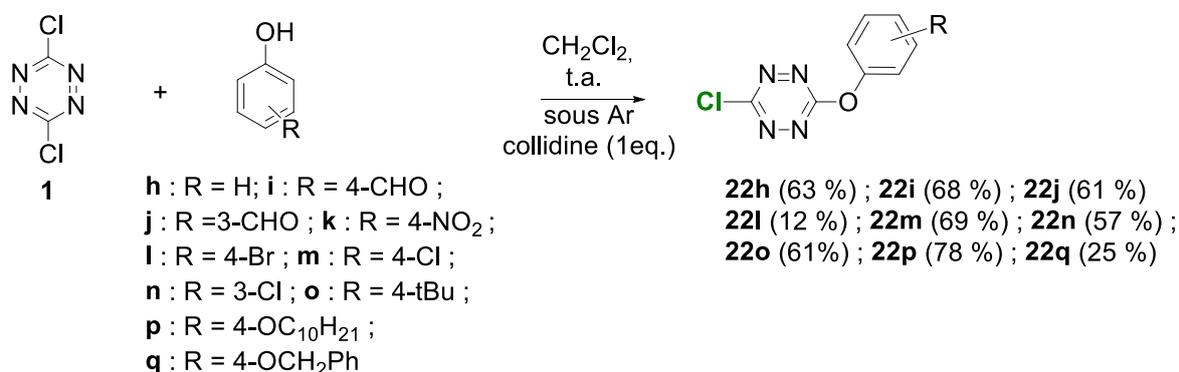


Schéma II.2.1 – Synthèse des chlorotétrazines **22h-q**

La majeure partie des composés disubstitués symétriques de type **24** ont été obtenus (*cf.* schéma II.2.2) à température ambiante (à l'exception des composés **24l** et **24o** dont la synthèse a nécessité la mise au reflux du milieu réactionnel), en utilisant deux équivalents de dérivés phénoliques correspondants **h-o** et deux équivalents de collidine. Ces conditions opératoires restent tout de même beaucoup plus douces que celles nécessaires à la synthèse de composés disubstitués de type dialcoxytétrazines (qui nécessitent un très long reflux voire une mise en tube sous pression). Cette distinction peut s'expliquer par un plus fort pouvoir nucléophile des phénols en comparaison aux alcools aliphatique grâce à l'effet donneur du groupement phényl. Il est à noter que les composés **24k** et **24o** ont précipité au sein du milieu réactionnel et ont été isolés par lavages successifs au dichlorométhane froid suivi d'un essorage prolongé.

Lorsqu'on utilise la chlorométhoxytétrazine **2** comme réactif de départ (obtention de la famille **23**), cela nécessite dans l'ensemble des cas la mise au reflux du milieu réactionnel pendant quelques jours. Les rendements obtenus sont corrects à l'exception des composés **23h**, **23l** et **23m** en raison une nouvelle fois d'instabilité sur colonne de silice.

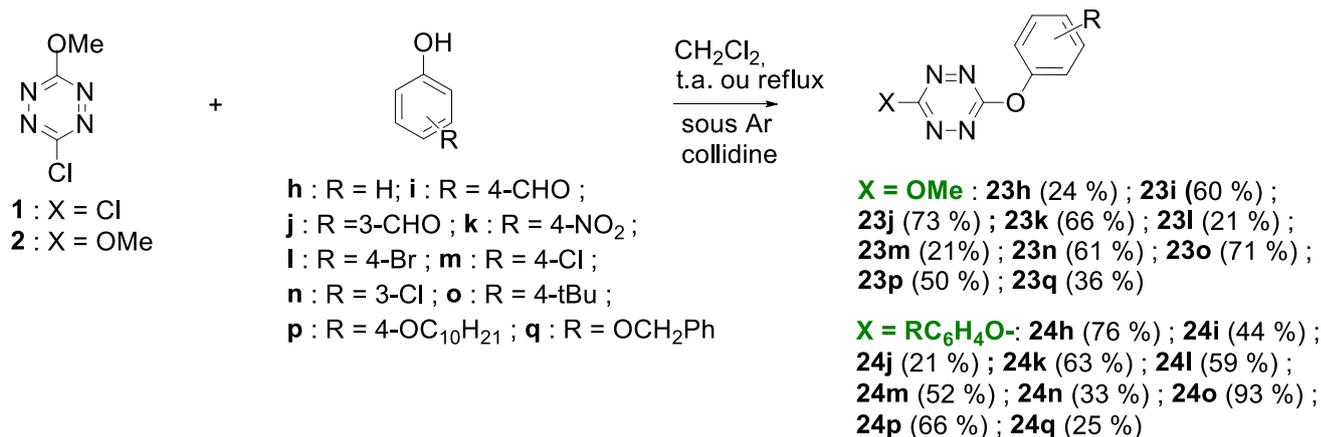


Schéma II.2.2 – Synthèse des phénoxytétrazines **23h-q** et **24h-q**

Phénols polysubstitués avec une substitution en *ortho* :

Alors qu'aucun composé de type **22**, **23** ou **24** n'a pu être isolé avec le 2-hydroxybenzaldéhyde et le 2-nitrophénol, nous avons réussi à isoler les composés suivants (cf. schéma II.2.5) :

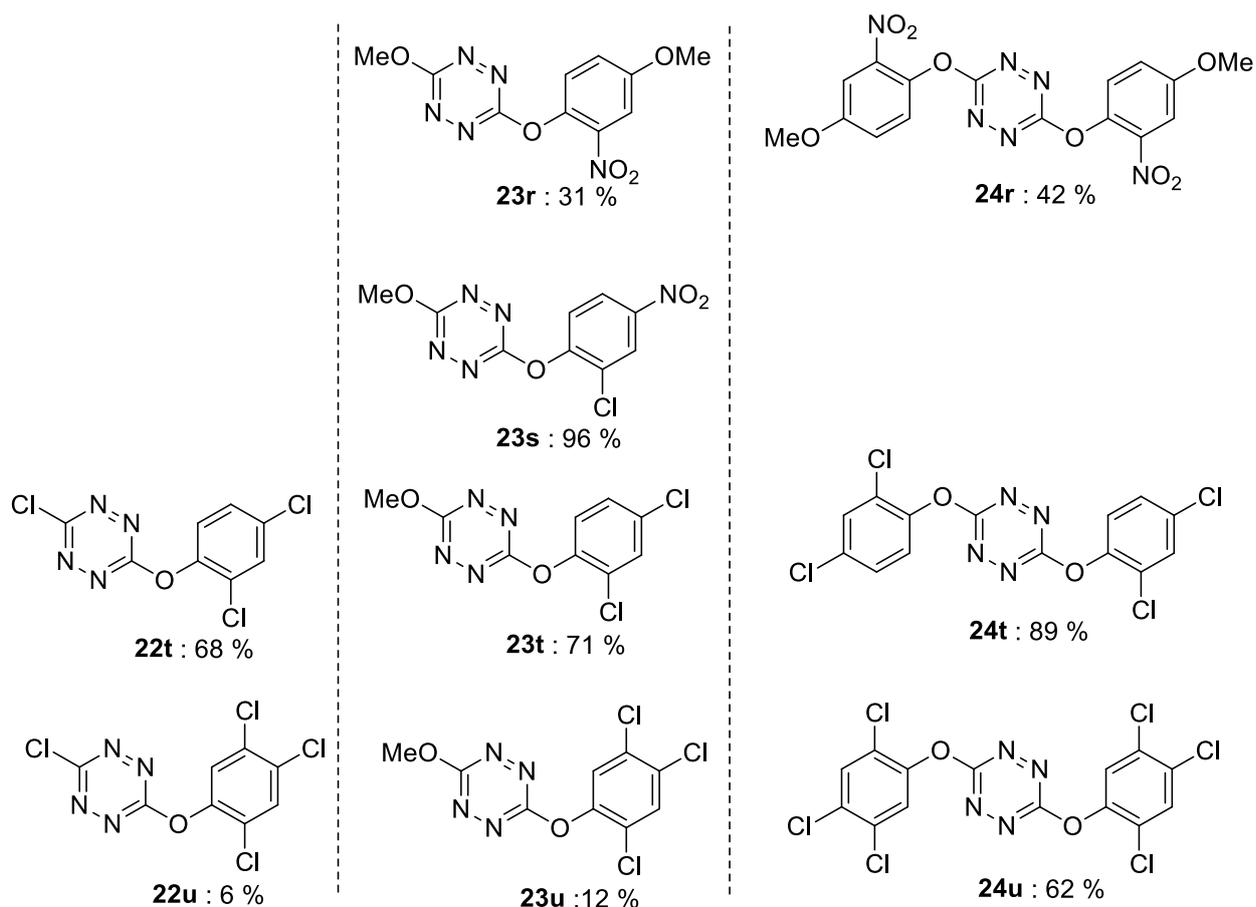


Figure II.2.5 – Dérivés de tétrazines avec des groupements phénols substitués en *ortho*

Le composé de type **22** issu de la réaction entre la dichlorotétrazine et le 4-méthoxy-2-nitrophénol n'a pas pu être obtenu : en effet, la synthèse, réalisée avec des quantités équimolaires de **1** et de phénol **r**, à température ambiante pendant 2 heures, a conduit à l'obtention du composé de type **24**, **24r** avec un rendement de 42 %. Le composé **23u** a été synthétisé en utilisant des conditions opératoires classiques (reflux) puis isolé avec un rendement de 12 % : le suivi CCM de la réaction indique que la réaction n'est pas totale et qu'elle cesse d'évoluer au bout de 72 heures.

Le composé **23s** a été isolé après 4 jours de reflux avec un rendement de 96 %. Il est à noter que le composé de type **22** correspondant n'a pas pu être isolé : bien que le suivi CCM de la réaction indique la présence d'un nouveau produit au bout de 24 heures, ce dernier n'a pu être isolé en raison de dégradation sur colonne de silice, comme l'ensemble des composés de type **22** substitué par un dérivé de nitrophénol.

L'utilisation de 2,4-chlorophénol **t** et de 2,4,5-chlorophénol **u** a conduit à l'ensemble des produits souhaités. Toutefois, les rendements obtenus sont très variables entre composés de même type.

Les composés alors obtenus ont ensuite été analysés par des études électrochimiques et photophysiques pour :

- Observer les possibles évolutions des propriétés intrinsèques du cœur tétrazine suite à l'établissement d'une liaison carbone-oxygène
- Etudier l'influence de la nature électronique (donneur/attracteur) du substituant présent sur le phénol sur les diverses caractéristiques électrochimiques et photophysiques du cœur tétrazine
- Comparer l'influence de la nature de l'hétéroatome en utilisant des dérivés à lien C-S et à lien C-O de structure similaire

3. Evolution du potentiel de réduction

Les études électrochimiques ont été réalisées dans du dichlorométhane de qualité spectroscopique. L'électrolyte support choisi est le tétra(*n*-butyl)ammonium hexafluorophosphate à une concentration de 0,1 M. Les concentrations des composés au sein de la solution sont de l'ordre de 10 mM et la vitesse de balayage choisie est 50 mV.s⁻¹.

L'ensemble des composés présentent un cyclovoltamogramme réversible correspondant à la réduction du noyau tétrazine en son radical anion. Les potentiels de réduction correspondants sont regroupés dans le tableau II.2.1.

Ainsi, en comparant les valeurs obtenues pour les tétrazines de type **22**, **23** et **24** par rapport aux composés de référence **h**, on peut souligner une variation de potentiel allant de 0,22 à 0,31 V lorsque l'on substitue l'atome de chlore sur le noyau Tz (type **22**) par un groupement alkoxy (type **23**) ou phénoxy (type **24**). Ceci s'explique par une meilleure stabilisation du radical anion par l'effet inductif

attracteur de l'atome de chlore (on obtient un potentiel de -0,77 V/ferrocène pour le composé **22i**, -1,04 V/ferrocène pour l'équivalent méthoxy **23i** et -0,88 V/ferrocène pour l'équivalent disubstitué symétrique **24i**).

	$E^0_{\text{fondamental}}$	$E^0_{\text{fondamental}}$	$ \Delta E_{22-23} $	$E^0_{\text{fondamental}}$	$ \Delta E_{22-23} $			
22h	-0,87	23h	-1,09	0,22	24h	-0,96	0,09	Référence
22i	-0,77	23i	-1,04	0,27	24i	-0,88	0,11	Phényl avec R attracteur
22j	-0,80	23j	-1,06	-	24j	-0,93	-	
22k	-0,80	23k	-0,98	0,18	24k	-0,82	0,02	
22l	-0,69	23l	-1,02	0,33	24l	-0,90	0,21	Phényl avec R inductif attracteur et mésomère donneur
22m	-0,76	23m	-1,07	0,31	24m	-0,92	0,16	
22n	-0,78	23n	-1,08	0,30	24n	-0,92	0,14	
22o	-0,82	23o	-1,11	0,29	24o	-0,99	0,17	Phényl avec R donneur
22p	-0,83	23p	-1,09	0,26	24p	-0,99	0,16	
22q	-0,85	23q	-1,11	0,26	24q	-1,09	0,24	

Tableau II.2.1 – Potentiels de réduction des dérivés de tétrazines **22-23-24h-q**

Les résultats montrent également que la présence d'un groupement électroattracteur (**i, j, k, l, m, n**) sur le noyau phényl augmente le potentiel de réduction de la tétrazine (-0,96 V/ferrocène pour le composé de référence **24h** et par exemple -0,88 V/ferrocène pour le composé **24i**) (cf. figure II.2.6). En revanche, la présence d'un groupement électrodonneur (**o, p**) n'a que peu d'effet (-0,99 V/ferrocène pour **24o**). Il est à noter que l'écart observé avec le composé **24q** vaut 0,13 V/ferrocène.

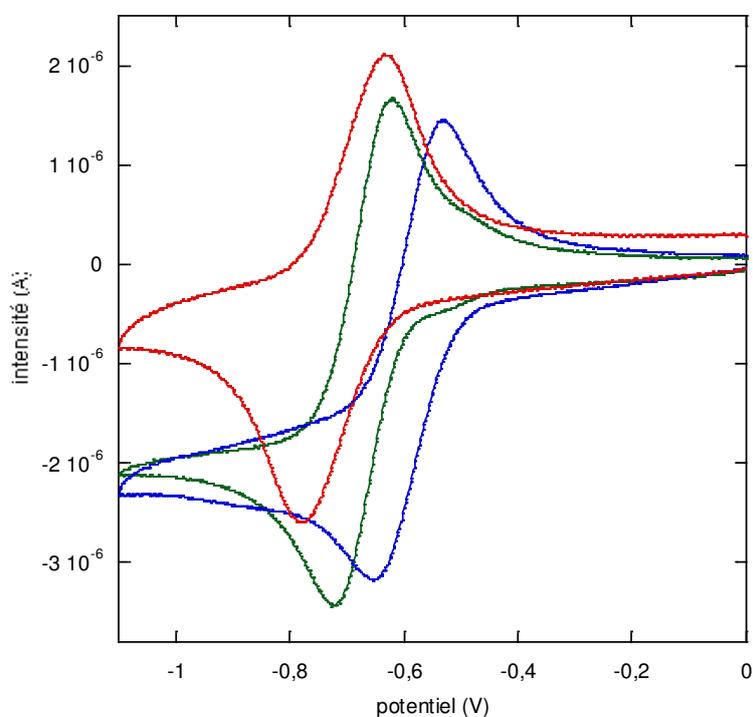


Figure II.2.6 – Voltamétrie cyclique des composés **24h** (vert), **24i** (bleu) et **24o** (rouge) par rapport à Ag^+/Ag dans du dichlorométhane (avec comme électrolyte support une solution de Bu_4NPF_6 à 0,1 M) sur une électrode de carbone.

On observe le même comportement lorsque l'on compare les composés de type **22** comme par exemple **22h** (-0,87 V/ferrocène), **22i** (-0,77 V/ ferrocène) et **22o** (-0,82 V/ferrocène). De manière générale, la présence d'un groupement électroattracteur sur le noyau phényl augmente le potentiel de réduction (vers des valeurs moins négatives) de 0,04 à 0,18 V. Ainsi, cela indique que le potentiel de réduction du noyau tétrazine peut être modulé par la présence d'un groupement sur le noyau phényl, lui-même greffé en position 6 sur le noyau tétrazine. Cependant, cette variation de potentiel reste moins importante que celle observée en substituant directement l'atome de chlore par un groupement alkoxy en position 3 du noyau tétrazine (ΔE^0 allant de 0,18 à 0,33 V).

Un comportement intéressant peut être mis en avant : celui des composés présentant un groupement nitro sur le noyau phényl (en position *para* ou *mé*ta). En effet, pour les composés **23k** et **24k**, on constate un deuxième pic en réduction (*cf.* figure II.2.7) qui traduit la réduction du groupement nitro à des potentiels plus négatifs que celui correspondant au noyau tétrazine (-1,61 V/ferrocène pour **23k** et -1,28 V/ferrocène pour **24k**).

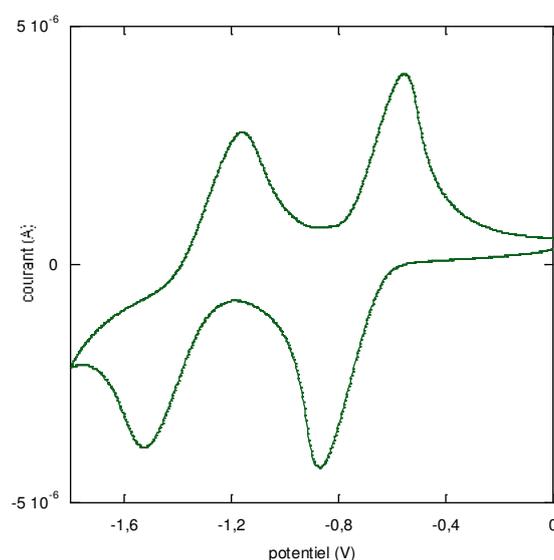


Figure II.2.7 – Voltamétrie cyclique du composé **23k** par rapport à Ag^+/Ag dans du dichlorométhane (avec comme électrolyte support une solution de Bu_4NPF_6 à 0,1 M) sur une électrode de carbone.

On peut également souligner que le potentiel de réduction du composé **24k** est plus haut (valeur moins négative) que celle du composé **23k**, en accord avec la littérature.⁹¹ La hauteur des pics semble également indiquer qu'un seul électron est impliqué dans la 2^{ème} réduction donc qu'un seul groupement nitro est réduit.

Enfin la comparaison des composés des sous-familles **m** et **n** nous conduit à penser que la présence d'un atome de chlore en position *para* ou *mé*ta sur le cycle phényl n'influe pas sur le potentiel de réduction du noyau tétrazine (ΔE^0 de l'ordre de 0,02 V pour les composés des familles **22**, **23** et **24**).

⁹¹ Jung, H.; Shaikh, A. U.; Heflich, R. H.; Fu, P. P. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, **1991**, *17*, 169

Phénols polysubstitués avec une substitution en *ortho* :

Les résultats obtenus pour les phénols substitués en position *ortho* sont regroupés dans le tableau II.2.2 suivant :

	$E^0_{\text{fondamental}}$		$E^0_{\text{fondamental}}$		$E^0_{\text{fondamental}}$
22t	-0,77	23r	-1,05	24r	-0,89
22u	-0,81	23s	-1,23	24t	-0,88
		23t	-1,19	24u	-0,89
		23u	-1,19		

Tableau II.2.2 – Potentiels de réduction des dérivés de tétrazines substitués par des phénols en *ortho*

Il est à noter que les potentiels de réduction calculés sont, pour chaque famille, du même ordre de grandeur que l'ensemble des autres composés. De plus, les composés présentant un groupement nitro (**23r**, **24r**, **23s**) présentent un deuxième pic de potentiel correspondant à la réduction du groupement nitro à respectivement -1,68, -1,65 et 2,00 V/ferrocène.

Toutefois, les potentiels calculés pour ces composés et également pour le composé **22q** ont été réalisés à l'aide d'un ancien potentiostat et d'anciennes électrodes de mesure conduisant à des cyclovoltamogrammes dont les pics n'étaient pas bien définis : ces valeurs sont donc approximatives.

Sur l'ensemble de ces expériences, on peut tirer les conclusions suivantes :

- Le remplacement d'un atome de chlore par un groupement alkoxy ou phenoxy a plus d'impact sur le potentiel de réduction (ΔE^0_{22-23} de 0,18 à 0,33V) que la présence d'un substituant R donneur ou attracteur sur le noyau phényl ($\Delta E^0_{\text{max}} = 0,18$ V)
- Toutefois, on peut noter qu'à la différence des dérivés à lien C-S, la présence d'un groupement attracteur, notamment en position *para*, influe un peu sur le potentiel de réduction du noyau tétrazine.
- Dans le cas des dérivés à lien C-O comme dans ceux à lien C-S, la présence d'un groupement donneur sur le noyau phényl n'a que peu d'effet sur le potentiel
- Enfin, l'existence d'une espèce dianionique a été mise en évidence lors de l'enregistrement des cyclovoltamogrammes des composés présentant un groupement nitro

4. Propriétés photophysiques
 a. Spectroscopie d'absorption UV-visible

Les expériences ont été réalisées dans du dichlorométhane de qualité spectroscopique et les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau II.2.3. Les rendements quantiques de fluorescence ont été calculés avec comme référence la rhodamine 6G dont le rendement quantique dans l'éthanol est tabulé à 0,95.⁹²

	$\lambda_{\max 1}$ (nm)	ϵ_1 (M.cm ⁻¹)	$\lambda_{\max 2}$ (nm)	ϵ_2 (M.cm ⁻¹)	$\lambda_{\max 3}$ (nm)	$\epsilon_3 \times 10^{-3}$ (M.cm ⁻¹)	
22h	522	630	323	2200	234	6,6	
23h	529	800	344	3700	232	8,4	Référence
24h	531	620	343	2300	237	11,5	
22i	521	500	323	1700	253	15,2	
23i	528	620	342	2800	256	20	
24i	530	700	341	2900	256	35	
22j	521	400	322	1500	240	14	Phénol avec R
23j	529	500	343	2600	232	11	attracteur
24j	530	600	340	2600	239	12	
23k	528	600	340	3200	276	10	
24k	528	500	338(sh)	3500	272	20	
22l	522	600	310	2100	231	12	
23l	528	550	343	2400	233	14	
24l	531	600	341	1200	232	25	Phénol avec R
22m	522	600	314	2000	231	10	inductif
23m	529	600	343	2500	233	11	attracteur et
24m	531	600	340	2000	232	21	mésomère
22n	522	600	321	2000	232	7,9	donneur
23n	528	600	343	3000	231	8,3	
24n	530	600	339	2500	235	13	
22o	523	600	311	2100	235	6,5	
23o	530	600	345	2700	231	6,6	
24o	533	500	343	1700	234	17	
22p	524	600	312	2700	232	7,8	
23p	530	550	331	2600	232	9,1	Phénol avec R
24p	535	600	350 (sh)	1500	232	24	donneur
22q*	509	670	307	2600	261	5	
23q	531	555	332	2500	233	13	
24q	521	550	306	2200	262	7	

Tableau II.2.3 – Propriétés photophysiques d'absorption des composés **22-23-24h-q** dans le DCM : longueur d'onde d'absorption (λ_{\max} , nm), coefficient d'absorption molaire (ϵ , L.mol⁻¹.cm⁻¹) (* : manipulation faite dans le DMSO car non soluble dans le dichlorométhane)

Les nouveaux dérivés de *s*-tétrazine présentant un lien C-O avec le noyau ont un spectre d'absorption révélant l'existence de trois bandes d'absorption. La première $\lambda_{\max 1}$, située entre 520 et 530 nm dans le dichlorométhane et caractérisée par un faible coefficient d'absorption molaire $\epsilon_{\max 1}$ (de l'ordre de 600

⁹² Kubin, R. F.; Fletcher, A. N. *J. Luminescence* **1982**, 27, 455

L.mol⁻¹.cm⁻¹), est attribuée à la transition interdite n-π* centrée sur le noyau tétrazine. C'est sa nature interdite qui explique la faible valeur des ε₁ obtenus.

En comparant les différentes valeurs de longueurs d'onde d'absorption λ_{max1} observées, on peut souligner que cette bande d'absorption n'est pas sensible au substituant greffé sur le noyau tétrazine (comparaison des familles **22**, **23** et **24** et des sous-familles), en accord avec la littérature⁹³ : λ_{max1} est de l'ordre de 525 nm.

Une deuxième bande d'absorption λ_{max2}, localisée dans la région du proche UV, correspond à une deuxième transition centrée sur le noyau tétrazine, la transition permise π-π*. Elle est caractérisée par un plus fort coefficient d'absorption molaire ε₂ de l'ordre de 2500 L.mol⁻¹.cm⁻¹, également plus élevé que celui mesuré pour les molécules présentant un lien C-S avec le noyau tétrazine, décrites dans le chapitre précédent (de l'ordre de 1500 L.mol⁻¹.cm⁻¹). Cette différence notable est attribuée à l'atome de soufre⁹³ qui possède des OM plus développées (coefficients CLOA plus importants). La longueur d'onde d'absorption λ_{max2} de cette transition est également sensible au remplacement de l'atome de chlore par un atome d'oxygène.⁹³ En effet on peut observer un déplacement de 20 à 30 nm lorsque l'on compare les composés de type **22** (par exemple 323 nm pour **22h**) et ceux de type **23** (344 nm pour **23h**).

L'interprétation de ce phénomène est que la transition π-π* correspond à une transition d'un niveau b_{2g} à un niveau a_u ou b_{3u}. L'introduction d'un atome donneur va déstabiliser l'orbitale b_{2g} et donc réduire le gap énergétique entre les deux niveaux impliqués dans la transition.

Enfin une troisième bande d'absorption se situant aux alentours de 230 nm est attribuée à une transition π-π* mais centrée sur le noyau phényl et à laquelle est associé un fort coefficient d'absorption molaire ε₃ (de l'ordre de 15000 à 20000 L.mol⁻¹.cm⁻¹). On peut observer pour les composés **22i**, **23i**, **23k**, **24i** et **24k** un déplacement bathochrome (20-40 nm) par rapport à la famille de référence **h** que l'on peut interpréter par l'effet mésomère attracteur des groupements formyl et nitro qui accentue la délocalisation électronique du noyau phényl vers eux-mêmes,⁹⁴ réduisant ainsi le gap énergétique entre les niveaux électroniques responsables de la transition (*cf.* figure II.2.8). On peut noter que cet effet est quasi-inexistant lorsque le groupement attracteur est en position méta (**22j**, **23j** et **24j**).

⁹³ Waluk, J.; Spanget-Larsen, J.; Thulstrup, E. W. *Chem. Phys.* **1995**, *200*, 201

⁹⁴ Lutskii, A. E.; Gorokhova, N. I. *Theoretical and Experimental Chemistry* **1973**, *6*, 399

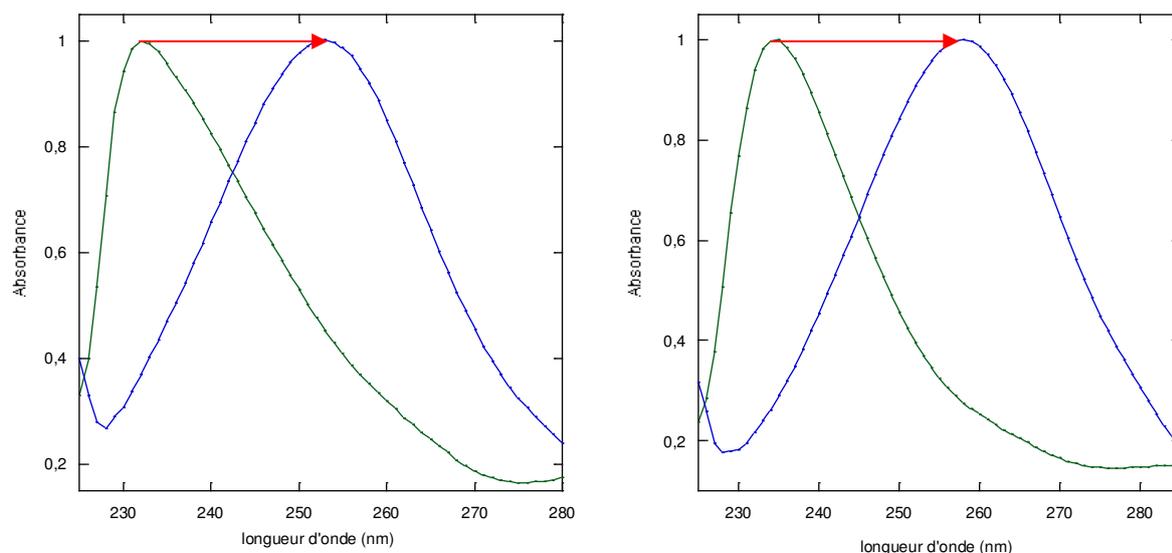


Figure II.2.8 – Déplacement bathochromique de la bande $\pi-\pi^*$ centrée sur le noyau phényl en raison du groupement mésomère attracteur entre les composés **22h-22i** d'une part (gauche) et entre les composés **24h-24i** d'autre part (droite) (spectres enregistrés dans le dichlorométhane)

Phénols polysubstitués avec une substitution en *ortho* :

Les composés **22r-u**, **23r-u** et **24r-u** présentent des caractéristiques spectroscopiques identiques aux composés précédents, regroupés dans le tableau II.3.4 suivant :

	$\lambda_{\max 1}$ (nm)	ϵ_1 ($M.cm^{-1}$)	$\lambda_{\max 2}$ (nm)	ϵ_2 ($M.cm^{-1}$)	$\lambda_{\max 3}$ (nm)	$\epsilon_3 \times 10^{-3}$ ($M.cm^{-1}$)
23r	524	560	337	5600	232	13
24r	520	500	337	6700	262	9,3
23s	524	660	336	4300	230	8
22t	518	550	314	2400	229	7,7
23t	526	640	338	3500	232	7,1
24t	524	660	330	3200	236	11,6
22u	517	600	315	3000	238	7,4
23u	526	800	337	4700	237	12,3
24u	523	600	327	3100	237	18,8

Tableau II.2.4– Propriétés photophysiques d'absorption des **22r-u**, **23r-u** et **24r-u** dans le DCM (sauf * : DMSO) : longueur d'onde d'absorption (λ_{\max} , nm), coefficient d'absorption molaire (ϵ , $L.mol^{-1}.cm^{-1}$)

Il est à noter que la présence de deux ou de trois atomes de chlore sur le cycle phényl (composés **t** et **u**) ne semble pas influencer sur les longueurs d'onde d'absorption maximales ni sur les coefficients d'absorption molaire associés (comparaisons des composés **22t** à **24u**).

b. Spectroscopie d'émission : fluorescences stationnaire et résolue en temps

L'ensemble des composés présente un maximum d'émission de fluorescence aux alentours de 575 nm (à 10 nm près), caractérisé par une bande relativement large. On peut d'ores et déjà conclure sur une non influence des substituants liés au noyau tétrazine sur la longueur d'onde d'émission. En revanche, les calculs de rendement quantiques ϕ_F (rassemblés dans le tableau II.2.5) montrent que ce dernier est grandement modifié par la substitution du noyau tétrazine et en particulier la présence d'un groupement attracteur ou donneur sur le noyau phényl.

	λ_{em} (nm)	ϕ_F	τ (ns)	
22h	565	0,04	-	
23h	575	0,19	80	Référence
24h	577	0,16	95	
22i	566	0,33	155	
23i	574	0,21	100	
24i	577	0,24	140	
22j	566	0,32	160	Phénol avec R
23j	573	0,12	97	attracteur
24j	576	0,23	134	
23k	575	0,28	110	
24k	575	0,36	155	
22l	565	0,013	-	
23l	573	0,21	85	
24l	577	0,12	55	
22m	565	0,018	-	Phénol avec R
23m	576	0,21	85	inductif attracteur
24m	577	0,14	60	et mésomère
22n	571	0,28	130	donneur
23n	575	0,24	95	
24n	578	0,27	130	
22o	564	0,0023	-	
23o	575	0,0020	-	
24o	575	0,005	-	Phénol avec R
22p	566	0,005	-	donneur
23p	575	0,002	-	
24p	576	0,0024	-	

Tableau II.2.5 – Propriétés photophysiques d'émission des composés **22h-p**, **23h-p** et **24h-p** dans le dichlorométhane : longueur d'onde d'émission (λ_{em} , nm), rendement quantique de fluorescence (ϕ_F) et durée de vie de fluorescence (τ , ns)

On observe ainsi que les rendements quantiques obtenus pour les composés des familles **o**, **p** sont extrêmement bas ($< 3.10^{-3}$) et ils ne sont pas mesurables dans le cas de la famille **q**. Or le point commun entre ces diverses molécules est la présence sur le noyau phényl d'un groupement inductif/mésomère donneur (^tBu, OC₁₀H₂₁ ou OCH₂Ph). Il se produit alors un phénomène de transfert

d'électron photo-induit intramoléculaire du noyau phényl vers le noyau tétrazine, dont la conséquence est l'extinction de la fluorescence de la tétrazine.

Pour ce qui est des composés de la famille **h**, famille qui sert de référence car ne portant aucun substituant sur le noyau phényl, le remplacement d'un atome de chlore (molécule **22h**) par un groupement alkoxy (molécule **23h**) ou par un groupement phénoxy (molécule **24h**) permet une augmentation du rendement quantique de fluorescence qui évolue de 0,04 pour la molécule **22h** vers respectivement 0,19 et 0,16 pour les molécules **23h** et **24h** (cf. figure II.2.9).

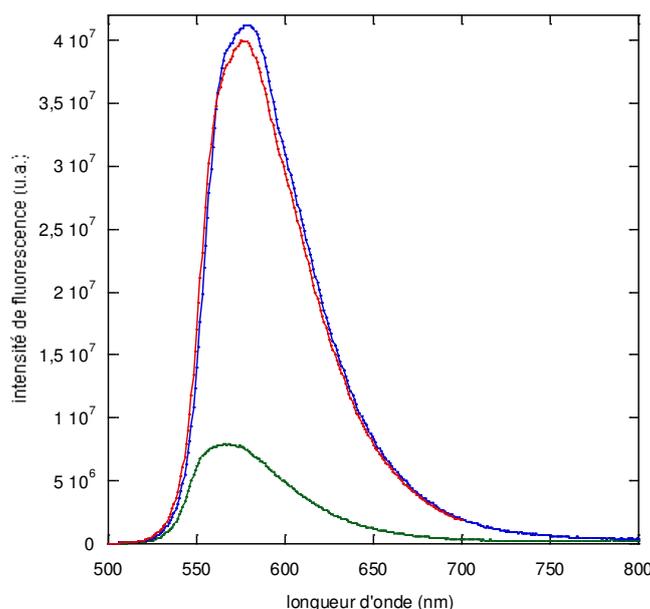


Figure II.2.9 – Spectres d'émission de fluorescence des composés **22h** (vert), **23h** (bleu) et **24h** (rouge) dans le dichlorométhane ($A = 0,105$)

Pour les sous-familles **i**, **j** et **k** présentant un groupement électroattracteur sur le noyau phényl, quel que soit la famille **22**, **23** et **24**, les rendements quantiques sont importants (0,12 à 0,36).

On peut noter une particularité en comparant les composés **22m** et **22n** qui ne diffèrent que par la position d'un atome de chlore sur le groupement phényl. Toutefois ce changement de substitution entre une position *para* et *méta* modifie considérablement l'émission de fluorescence de ces composés. En effet, en position *méta* du cycle phényl (composé **22n**), l'effet inductif attracteur du chlore prévaut sur l'effet mésomère donneur, ce qui conduit à un composé dont le rendement quantique vaut 0,28. En revanche, en position *para* (composé **22m**), l'effet inverse est observé et le caractère mésomère donneur des atomes d'halogène est dominant face au caractère inductif attracteur, conduisant à une inhibition de fluorescence à l'instar des composés des familles **o**, **p** et **q**. Il est à noter que le phénomène d'inhibition de fluorescence en raison d'un halogène en position *para* sur le groupement phényl est également observé pour le composé **22i** dont le rendement quantique de fluorescence vaut

0,013. Ainsi, la nature de l'atome d'halogène en position *para* (4-Br pour **22i** et 4-Cl pour **22m**) sur le groupement phényle ne semble pas influencer sur les propriétés de fluorescence.

En raison de la nature particulière de la transition responsable de l'émission de fluorescence, les composés fluorescents dérivés de *s*-tétrazine présentant un lien C-O avec le cœur hétérocyclique possèdent une durée de vie de fluorescence longue pouvant aller de 55 à 155 ns pour le composé **22i** (l'ensemble des valeurs sont regroupées dans le tableau II.2.5) et modélisable par un profil monoexponentiel (*cf.* figure II.2.10).

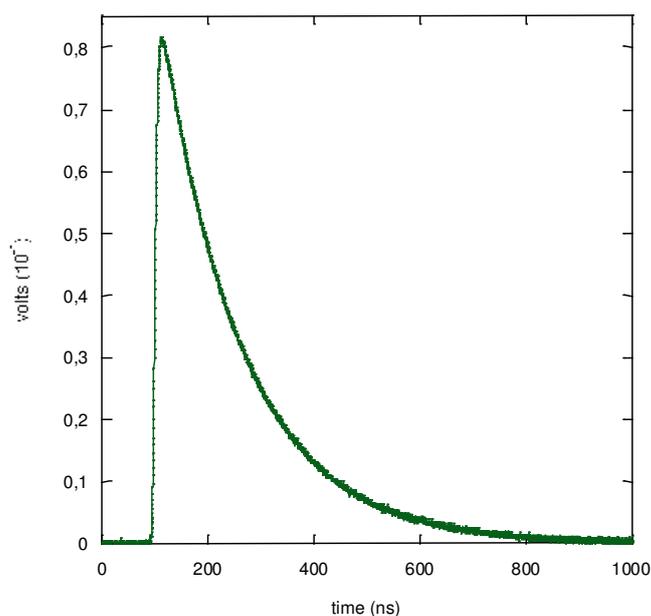


Figure II.2.10 – Déclin de fluorescence monoexponentiel de la molécule **23k** dans le dichlorométhane

Les durées de vie de fluorescence des nouveaux dérivés de *s*-tétrazine de type **22**, **23** et **24** (tableau II.2.5) sont aussi longues que celles observées pour les chloroalkoxytétrazines déjà préparées au laboratoire.

Phénols polysubstitués avec une substitution en *ortho* :

Les caractéristiques d'émission de fluorescence des composés **22r-u**, **23r-u** et **24r-u** sont regroupées dans le tableau II.2.6. Elles sont comparables à celles obtenues pour les autres composés tétrazines-phénols. Il est à noter que le composé **24r** ne présente pas de fluorescence notable, ce qui peut s'expliquer par la présence des deux groupements méthoxy en position *para* du cycle phényle qui contrebalancent l'effet du substituant nitro, voire le surpassent. L'ensemble des composés présentant des atomes de chlore sur le cycle phényle (**22-24t-u**) possède un rendement quantique élevé ainsi que des durées de vie relativement longues, du même ordre de grandeur que celles mesurées pour les composés **22n**, **23n** et **24n**. Il est donc à noter que l'ajout d'un atome de chlore en position méta du

cycle phényl permet d'accroître le rendement quantique de fluorescence ainsi que la durée de vie de fluorescence.

	λ_{em} (nm)	ϕ_F	τ (ns)	
22t	566	0,14	61	Famille 22
22u	565	0,29	127	
23r	572	0,15	Non mesurée	Famille 23
23s	575	0,28	118	
23t	573	0,23	99	
23u	570	0,23	110	
24r	565	0,007	-	Famille 24
24t	567	0,28	125	
24u	567	0,28	144	

Tableau II.2.6 – Propriétés photophysiques d'émission des composés **22r-u**, **23r-u** et **24r-u** dans le dichlorométhane : longueur d'onde d'émission (λ_{em} , nm), rendement quantique de fluorescence (ϕ_F) et durée de vie de fluorescence (τ , ns)

c. Etude de solvatochromisme : sonde de polarité

Nous avons réalisé des études de solvatochromisme sur certains des dérivés de *s*-tétrazine présentant un substituant phénolique et nous observons pour l'ensemble de ces molécules une sensibilité de la bande $n-\pi^*$ (λ_{max1} , ϵ_1) vis-à-vis de la polarité du solvant : en effet, on observe un effet hypsochrome comme l'illustre la figure II.2.11.

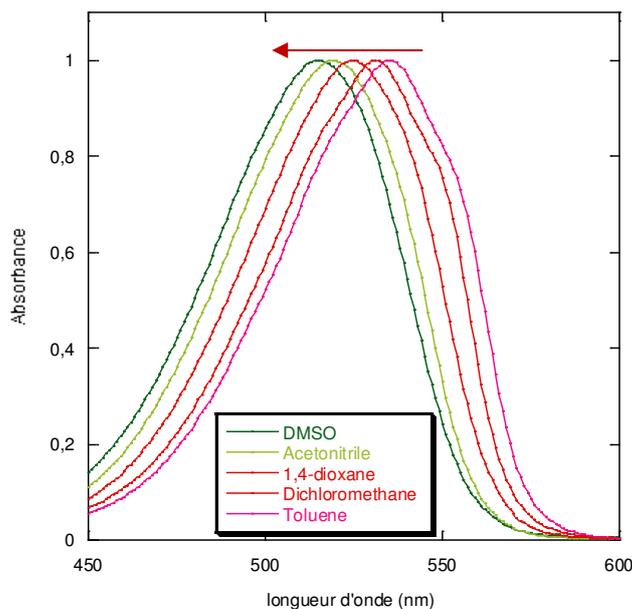


Figure II.2.11 – Effet de solvatochromisme en absorption : Spectre d'absorption normalisé du composé **24I** dans le DMSO, l'acétonitrile, le 1,4-dioxane, le dichlorométhane et le toluène

Dans l'état fondamental, la liaison C-N du noyau tétrazine est polarisée et est donc plus stabilisée dans un solvant polaire en raison d'une interaction de nature électrostatique entre le composé et le solvant. Cela a pour conséquence de nécessiter plus d'énergie pour passer du niveau fondamental à un état excité donc la longueur d'onde d'absorption associée sera plus petite. Les données relatives aux expériences de solvatochromisme sont regroupées dans le tableau II.2.7.

En revanche, ce phénomène n'est pas observé pour la bande $\pi-\pi^*$ ($\lambda_{\max 2}$) qui ne semble pas affectée par la polarité du solvant et ce pour l'ensemble des composés testés.

	$\lambda_{n-\pi^*}$ DMSO	$\lambda_{n-\pi^*}$ CH ₃ CN	$\lambda_{n-\pi^*}$ 1,4-dioxane	$\lambda_{n-\pi^*}$ CH ₂ Cl ₂	$\lambda_{n-\pi^*}$ CHCl ₃	$\lambda_{n-\pi^*}$ Toluène	$\Delta\lambda_{(\text{DMSO-Toluène})}$
22h	507	511	514	522	525	524	17
24h	517	521	525	532	533	536	19
22i	504	509	513	521	523	522	18
23i	514	518	522	528	529	531	17
23k	513	518	522	527	529	530	17
22l	506	510	514	522	524	525	19
23l	516	519	523	529	530	532	16
22m	506	511	515	522	525	524	18
23l	516	519	523	529	530	532	16
24l	515	520	525	531	533	535	20

Tableau II.2.7 - Longueurs d'onde d'absorption de la bande $n-\pi^*$ dans six solvants (DMSO, CH₃CN, 1,4-dioxane, CH₂Cl₂, CHCl₃ et toluène) pour les composés **22h-m**, **23i-l**, **24h** et **24l**

Il est à noter que l'écart $\Delta\lambda$ entre le DMSO et le toluène ne dépend ni de la famille (**22**, **23**, **24**) ni de la sous famille (phénols **h** à **l**). Elle est de l'ordre de 15 à 20 nm pour l'ensemble des composés testés.

Pour ce qui est du solvatochromisme en émission (cf. figure II.2.12), le déplacement de la longueur d'onde d'émission n'est pas aussi net pour tous les composés testés : en effet, alors que certains présenteront d'importantes différences de longueurs d'onde entre l'acétonitrile par exemple et le toluène ($\Delta\lambda = 14$ nm pour le composé **22i** et $\Delta\lambda = 18$ nm pour le composé **24l**), pour d'autres (**22h**, **23k** et **23n**) cette différence sera moins importante sûrement en raison d'une relaxation incomplète de l'état excité (les valeurs sont regroupées dans le tableau II.2.8).

	$\lambda_{n-\pi^*}$ EtOH	$\lambda_{n-\pi^*}$ CH ₃ CN	$\lambda_{n-\pi^*}$ 1,4-dioxane	$\lambda_{n-\pi^*}$ CH ₂ Cl ₂	$\lambda_{n-\pi^*}$ CHCl ₃	$\lambda_{n-\pi^*}$ Toluène	$\Delta\lambda_{(CH_3CN-Toluène)}$
22h	565	560	563	566	566	568	8
22i	565	557	561	567	570	571	14
23k	576	567	574	574	575	577	10
23n	575	566	573	574	577	578	12
24l	-	566	571	575	582	584	18

Tableau II.2.8. Longueurs d'onde d'émission dans six solvants (DMSO, CH₃CN, 1,4-dioxane, CH₂Cl₂, CHCl₃ et toluène) pour les composés **22h-i**, **23k**, **23n** et **24h-l**

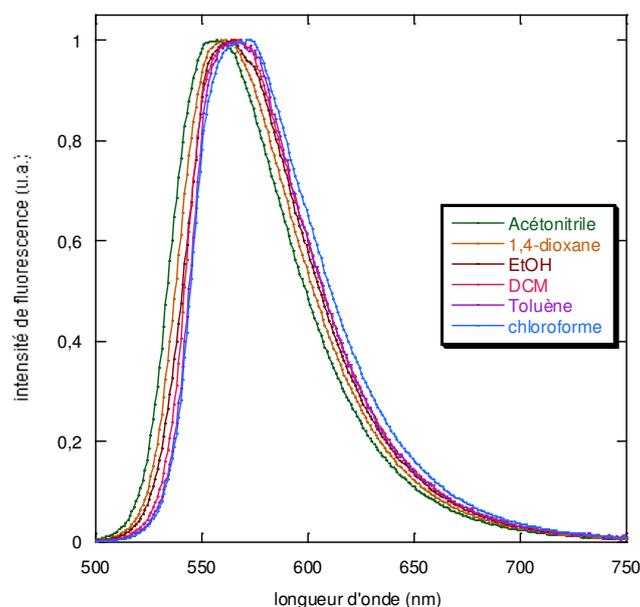


Figure II.2.12 - Effet de solvatochromisme en émission : Spectre d'émission normalisé du composé **22i** dans l'acétonitrile, le 1,4-dioxane, l'éthanol, le dichlorométhane, le toluène et le chloroforme

Il existe une corrélation entre l'absorption d'un chromophore et la polarisabilité orientationnelle Δf du solvant définie par :

$$\Delta f = \frac{\varepsilon - 1}{2\varepsilon + 1} - \frac{n^2 - 1}{2n^2 + 1}$$

Où ε représente la constante diélectrique du solvant (exprimée en C.V⁻¹.m⁻¹) et n l'indice de réfraction du solvant (sans unité).

Ces valeurs de Δf vont de 0,013 dans le toluène à 0,309 dans l'éthanol (cf. tableau II.2.9).

	ε	n	Δf	λ_{abs}	$\lambda_{\text{émi}}$
EtOH	25,07	1,361	0,309	512	565
CH ₃ CN	38,8	1,344	0,306	519	557
DMSO	48,9	1,477	0,265	515	-
CH ₂ Cl ₂	9,08	1,424	0,219	531	567
CH ₃ Cl	4,806	1,446	0,149	523	572
1,4-dioxane	2,22	1,422	0,021	525	561
Toluène	2,38	1,497	0,013	535	568

Tableau II.2.9 – Constante diélectrique ε (à 20 °C), indice de réfraction n (à 20 °C) et polarisabilité fonctionnelle Δf de divers solvants⁹⁵ et longueurs d'onde d'absorption et d'émission du composé **22i**

Les déplacements solvatochromiques, exprimés ci-dessous en nombre d'onde ($\bar{\nu}_a$ pour absorption et $\bar{\nu}_e$ pour émission), peuvent être calculés en considérant les moments dipolaires de l'état relaxé et de l'état de Franck-Condon similaires.

$$\begin{cases} \bar{\nu}_a = -\frac{2}{hc} \times \mu_f \times (\mu_e - \mu_f) \times a^{-3} \times \Delta f + \text{const} \\ \bar{\nu}_e = -\frac{2}{hc} \times \mu_e \times (\mu_e - \mu_f) \times a^{-3} \times \Delta f + \text{const} \end{cases}$$

En soustrayant ces deux équations, on obtient la relation de Lippert-Mataga :

$$\bar{\nu}_a - \bar{\nu}_e = \frac{2}{hc} \times (\mu_e - \mu_f)^2 \times a^{-3} \times \Delta f + \text{const}$$

On a alors accès à la variation de moment dipolaire entre l'état fondamental et l'état excité. Cependant, en traçant le graphe de $\bar{\nu}_a - \bar{\nu}_e$ en fonction de Δf (cf. figure II.2.13), une variation linéaire n'est observée pour aucun des composés car seules les interactions dipôle-dipôle ont été prises en compte et la polarisabilité du soluté a été négligée.

⁹⁵ Valeur, B. In *Molecular Fluorescence*, Wiley-VCH Verlag GmbH: **2001**, 211

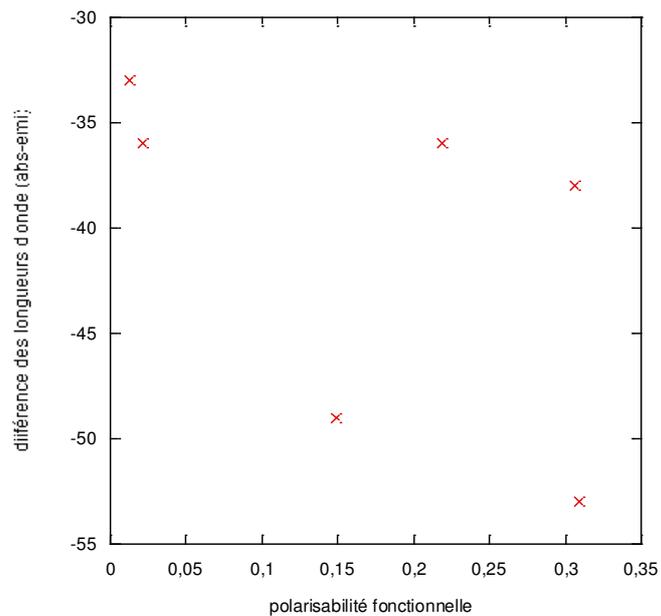


Figure II.2.13 – Tracé de Lippert Mataga pour le composé **22i**

5. Comparaison avec les molécules présentant un lien C-S

Afin de comparer l'influence de la nature de l'hétéroatome (oxygène ou soufre) lié au noyau tétrazine, nous avons synthétisé des composés dont la structure ne se différencie que par la nature de l'hétéroatome de jonction de cycle. On peut ainsi étudier de manière comparative les composés suivants :

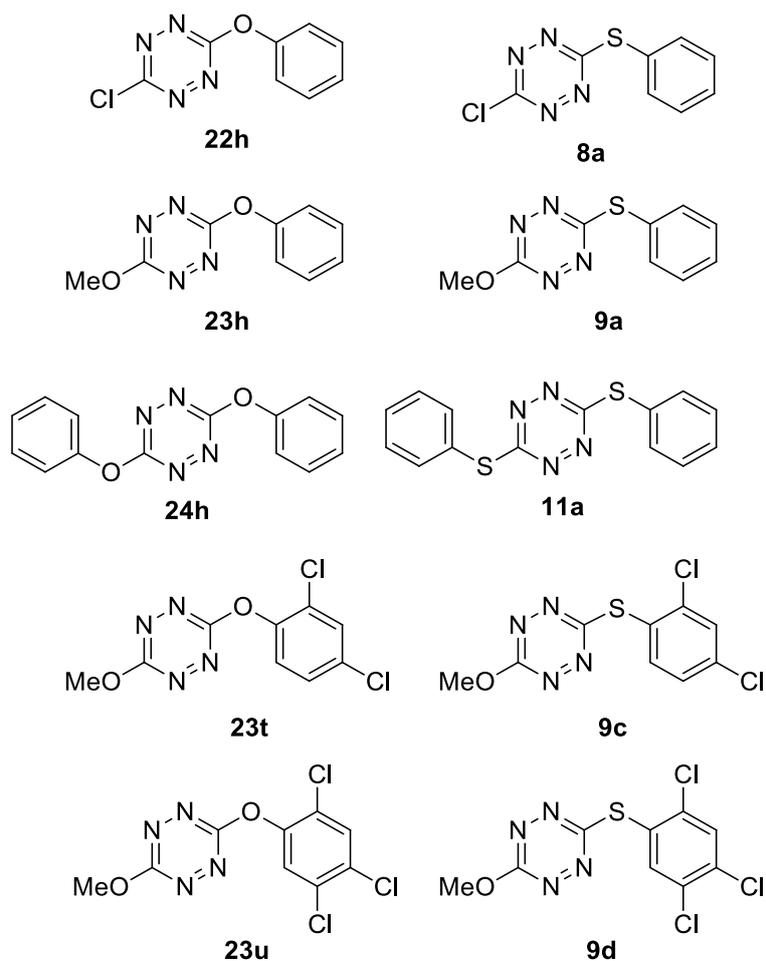


Figure II.2.14 – Molécules différenciées uniquement par la nature de l'hétéroatome (oxygène ou soufre) de jonction de cycle

Tout d'abord d'un point de vue synthétique, les composés soufrés sont obtenus dans des conditions douces (à température ambiante) pendant des temps beaucoup plus courts (allant de 5 heures à quelques jours) alors que leurs homologues oxygénés sont obtenus au bout d'un temps beaucoup plus longs (allant de 3 jours à 14 jours) et au reflux. Cette différence de réactivité peut s'expliquer par un meilleur pouvoir nucléophile du soufre par rapport à l'oxygène car possédant un rayon atomique plus grand et des orbitales plus diffuses, il est moins électronégatif ($EN(S) = 2,58$ et $EN(O) = 3,44$). Ainsi, le soufre a une facilité plus grande à céder ses électrons pour réaliser la substitution nucléophile que l'oxygène.

Intéressons-nous maintenant aux propriétés spectroscopiques et électrochimiques de ces différents dérivés qui sont présentées dans le tableau II.2.10 ci-dessous :

	$\lambda_{\max 1}$ en nm (ϵ_1 en L/mol/cm)	$\lambda_{\max 2}$ en nm (ϵ_2 en L/mol/cm)	ϕ_f	$E^{\circ}_{Tz/Tz\cdot}$ en V/ferrocène
22h	522 (630)	323 (2200)	0,04	-0,87
8a	524 (515)	383 (670)	-	-0,99
23h	529 (800)	344 (3700)	0,19	-1,09
9a	530 (525)	389 (1050)	0,005	-1,18
24h	531 (620)	343 (2300)	0,16	-0,96
11a	531 (400)	388 (900)	-	-1,27
23t	526 (640)	338 (3500)	0,23	-1,07
9c	527 (650)	380 (1400)	0,02	-1,18
23u	526 (800)	337 (4700)	0,23	-1,07
9d	527 (500)	378 (1200)	0,03	-1,17

Tableau II.2.10 – Tableau récapitulatif des données physico-chimiques des composés **8-10a**, **9c-d**, **22-24h** et **23t-u**

On peut alors constater les faits suivants :

- La bande $n-\pi^*$ ($\lambda_{\max 1}$, ϵ_1) n'est pas affectée par la nature de l'hétéroatome. Ceci reste en accord avec les faits déjà observés que cette bande n'est pas sensible aux substituants liés au noyau tétrazine
- En revanche, la bande $\pi-\pi^*$ ($\lambda_{\max 2}$, ϵ_2) est quant à elle fortement dépendante de la nature de l'hétéroatome puisqu'on constate un déplacement de type bathochrome (d'environ 40 nm) et un abaissement du coefficient d'absorption molaire ϵ_2 d'environ 1500 L.mol⁻¹.cm⁻¹ lorsqu'on remplace l'atome d'oxygène par l'atome de soufre comme le montrent les spectres ci-dessous des espèces **9a** et **23h** (cf. figure II.2.15).

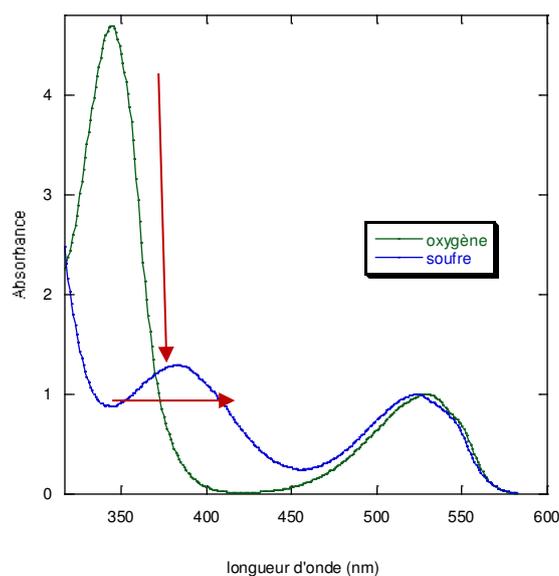


Figure II.2.15 – Superposition des spectres d'absorption des composés **9a** (bleu) et **23h** (vert) enregistrés dans le dichlorométhane

En ce qui concerne les propriétés émissives (*cf.* tableau II.2.10), on observe très clairement que le remplacement de l'atome d'oxygène par l'atome de soufre entraîne une diminution considérable du rendement quantique de fluorescence, comme le montre la figure II.2.16 (spectres de fluorescence enregistrés pour des concentrations identiques des composés **9d** et **23u**, une absorbance $A = 0,11$ et une longueur d'onde d'excitation de 490 nm). Ceci s'explique par la nature de l'orbitale HOMO mise en jeu : en effet, le remplacement de l'oxygène par le soufre provoque une modification de la nature de l'orbitale HOMO qui devient une orbitale de type π . Or il a été précédemment observé que les dérivés de *s*-tétrazine ne sont fluorescents que lorsque l'orbitale HOMO est de type n .³⁶

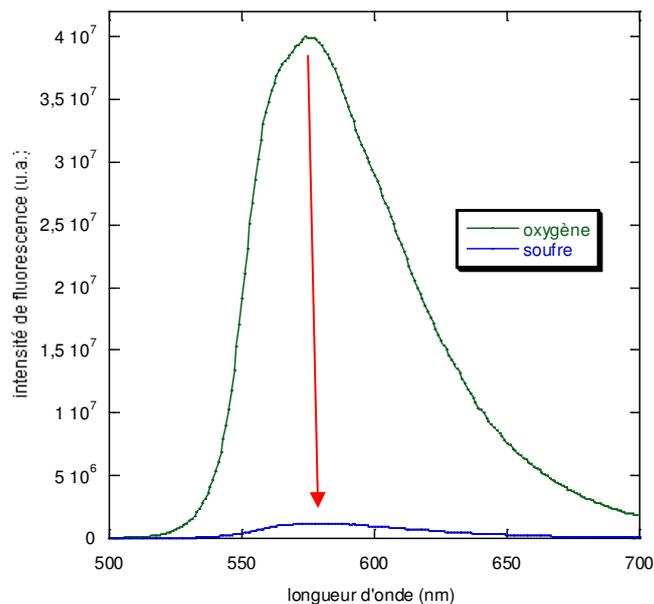


Figure II.2.16 – Superposition des spectres de fluorescence des composés **9d** (bleu) et **23u** (vert) enregistrés dans le dichlorométhane

Enfin, les cyclovoltammogrammes enregistrés de ces composés montrent un décalage d'environ 0,10 V, pour le potentiel standard de réduction du noyau tétrazine, vers de plus haut potentiel en présence d'un lien C-O. L'atome d'oxygène, plus électro-négatif que l'atome de soufre, stabilise mieux le radical anion tétrazine ce qui augmente le potentiel de réduction.

Conclusion du chapitre

Au cours de ce chapitre, d'un point de vue synthétique, nous avons utilisé différentes conditions opératoires pour des réactions de monosubstitution sur la dichlorotétrazine (température ambiante) et sur la chlorométhoxytétrazine (reflux). Des difficultés ont été rencontrées au cours des étapes de purification : en effet, de nombreux composés, notamment ceux présentant un seul substituant en *ortho* sur le cycle phénolique, se dégradent sur colonne de silice. Pour les réactions de disubstitution, les conditions opératoires sont très variables : des synthèses ont été conduites à température ambiante alors que d'autres ont nécessité une mise au reflux et des composés ont précipité au sein de milieu réactionnel tandis qu'une purification par colonne chromatographique a été nécessaire pour d'autres.

Nous avons pu confirmer la nécessité de greffer sur le noyau tétrazinique un substituant fortement attracteur, inductif ou mésomère pour avoir des composés fluorescents. En effet, la présence de groupements donneurs a conduit à une extinction de la fluorescence du noyau par transfert d'électrons intramoléculaire. De plus, nous avons pu, au travers de certains composés, établir une comparaison entre un lien carbone-soufre et un lien carbone-oxygène avec le noyau et conclure qu'un lien C-O permet l'augmentation de la fluorescence du noyau tétrazinique associée à des durées de vie beaucoup plus importantes que les tétrazines à lien C-S et permet également d'atteindre des potentiels de réduction plus élevés. En comparaison à la molécule de référence qu'est la chlorométhoxytétrazine, les propriétés d'émission de fluorescence des phénoxytétrazines présentant les meilleurs rendements quantiques sont équivalentes mais nous avons atteint des potentiels de réduction plus élevés. Ainsi, les molécules à lien C-O, notamment la molécule **22i**, sont des candidats prometteurs pour la détection de molécules riches en électron.

Afin de compléter notre étude sur les dérivés de *s*-tétrazine à lien carbone-hétéroatome avec le noyau principal, il nous a semblé judicieux de synthétiser des dérivés à lien carbone-azote, *via* des hétérocycles azotés comme les imidazoles ou benzimidazoles, éventuellement alkylables par la suite. L'hétérocycle, alors chargé positivement, présente un fort pouvoir électroattracteur.

Références bibliographiques :

- ⁸⁷Gückel, F.; Maki, A. H.; Neugebauer, F. A.; Schweitzer, D.; Vogler, H. *Chem. Phys.* **1992**, *164*, 217
- ⁸⁸Audebert, P.; Miomandre, F.; Clavier, G.; Vernières, M. C.; Badré, S.; Méallet-Renaud, R. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5667
- ⁸⁹Gong, Y.-H.; Audebert, P.; Tang, J.; Miomandre F.; Clavier, G.; Badré, S.; Méallet-Renaud, R.; Marrot, J. *J. Electroanal. Chem.* **2006**, *592*, 147
- ⁹⁰Gong, Y.-H.; Miomandre, F.; Méallet-Renaud, R.; Badré, S.; Galmiche, L.; Tang, J.; Audebert, P.; Clavier, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6121
- ⁹¹Jung, H.; Shaikh, A. U.; Heflich, R. H.; Fu, P. P. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, **1991**, *17*, 169
- ⁹²Kubin, R. F.; Fletcher, A. N. *J. Luminescence* **1982**, *27*, 455
- ⁹³Waluk, J.; Spanget-Larsen, J.; Thulstrup, E. W. *Chem. Phys.* **1995**, *200*, 201
- ⁹⁴Lutskii, A. E.; Gorokhova, N. I. *Theoretical and Experimental Chemistry* **1973**, *6*, 399
- ⁹⁵Valeur, B. *In molecular fluorescence*, Wiley-VCH Verlag GmbH: **2001**, 211

Chapitre 3
Synthèse et études de dérivés de *s*-tétrazines
présentant un lien C-N

Partie II - Chapitre 3 : Synthèse et études de dérivés de *s*-tétrazines présentant un lien C-N

Dans les deux chapitres précédents, nous avons synthétisé et étudié des dérivés de *s*-tétrazines présentant un lien direct soit carbone-soufre (oxydable en sulfoxyde et en sulfone) soit carbone-oxygène. La comparaison entre des composés de structure similaire montre de meilleures propriétés électrochimiques (potentiel de réduction E° plus élevé : $E^\circ = -0,77$ V/ferrocène pour le composé **22i**) et spectroscopiques (rendement quantique de fluorescence plus grand : 0,36 pour le composé **24k** ; durée de vie de fluorescence plus longue : 155 ns pour les composés **22i** et **24k**) pour les composés à lien C-O. Toutefois, pour obtenir des tétrazines permettant la détection de benzène par inhibition de fluorescence, il nous a paru nécessaire d'obtenir des composés présentant un potentiel de réduction encore plus haut (afin que l'écart entre le potentiel de réduction de la tétrazine et le potentiel d'oxydation du polluant soit le plus petit possible) que les tétrazines précédemment élaborées au laboratoire. En effet, les tétrazines publiées présentant les potentiels de réduction les plus élevés sont les diazidotétrazines et les dicyanotétrazines (respectivement de + 0,52 V et -0,31 V/ferrocène) mais qui sont respectivement explosives⁹⁶ et hydrolisables.⁹⁷

Ainsi, une solution envisageable pour augmenter le potentiel de réduction de la tétrazine tout en évitant des groupements cyano ou halogène fortement réactifs, serait de greffer sur le noyau un groupement aromatique cationique. En effet, le radical anion de la tétrazine serait susceptible d'être fortement stabilisé par conjugaison avec cette charge positive. Nous avons donc utilisé comme nucléophiles des dérivés d'imidazole et de benzimidazole alkylables une fois greffés sur le noyau tétrazine.

Une autre possibilité pour établir un lien carbone-azote conduisant à une stabilisation du radical anion de la tétrazine serait l'utilisation de dérivés sulfonamides primaires à fort caractère électroattracteur. Les propriétés acido-basiques des dérivés tétrazine correspondants pourraient de plus moduler les propriétés physico-chimiques du noyau tétrazine.

⁹⁶ Huynh, M.H.V.; Kiskey, M.A.; Chavez, D.E.; Naud, D.L.; Gilardi, R.D. *J. Am. Soc.* **2005**, *127*, 12537

⁹⁷ Gleiter, R.; Schehlmann, J.; Spanglet-Larsen, J.; Fischer, H.; Neugebauer, F.A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5756

1. Tétrazine-imidazolium ou benzimidazolium

Nous avons obtenu une famille de 7 tétrazines monocationiques ou dicationiques représentées sur la figure II.3.1.

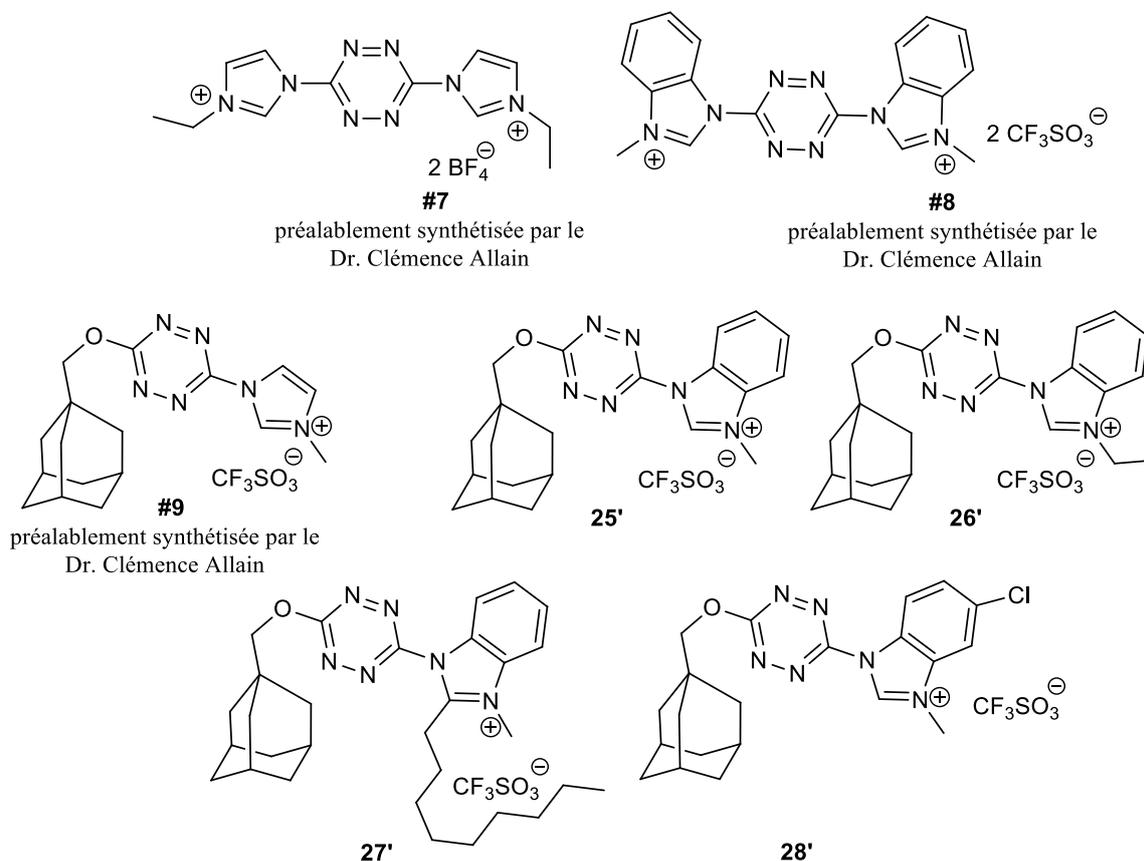


Figure II.3.1 – *s*-Tétrazines **#7-8-9** et **25'** à **28'** substituées par des hétérocycles cationiques

Le design des structures de ces dérivés de tétrazine a été établi pour les raisons suivantes :

- La présence de la sous-structure cristallogène adamantaneméthoxy (facile à introduire par $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ sur la dichlorotétrazine **1**) devrait faciliter la cristallisation des dérivés ioniques
- L'emploi de benzimidazoles commerciaux (plus nombreux que les dérivés imidazole) substitués par des groupements donneur/accepteur pourrait permettre d'observer l'influence des substituants du benzimidazole sur les propriétés du cœur tétrazine
- L'introduction de la longue chaîne alkyle (comme pour le dérivé **27'**) devrait augmenter la solubilité dans le dichlorométhane des tétrazines correspondantes (**#7** et **#8** préalablement synthétisées au laboratoire sont peu solubles dans le dichlorométhane)

a. Synthèse des tétrazines cibles

Obtention des tétrazines symétriques #7 et #8

Les tétrazines symétriques **#7** et **#8** (cf. schéma II.3.1) ont été synthétisées préalablement au laboratoire, en deux étapes avec des rendements globaux (sur deux étapes) de 36 et 60 % à partir de la 3,6-bis-(3,5-diméthylpyrazol-1-yl)-s-tétrazine **6** (tétrazine de Hiskey). Pour cela, la procédure élaborée par l'équipe de Rusinov en 2006⁹⁸ a été utilisée et suivie d'une étape d'alkylation par le trifluorométhanesulfonate de méthyle ou par le triéthylxonium tétrafluoroborate respectivement pour la formation de **#7** et **#8**.

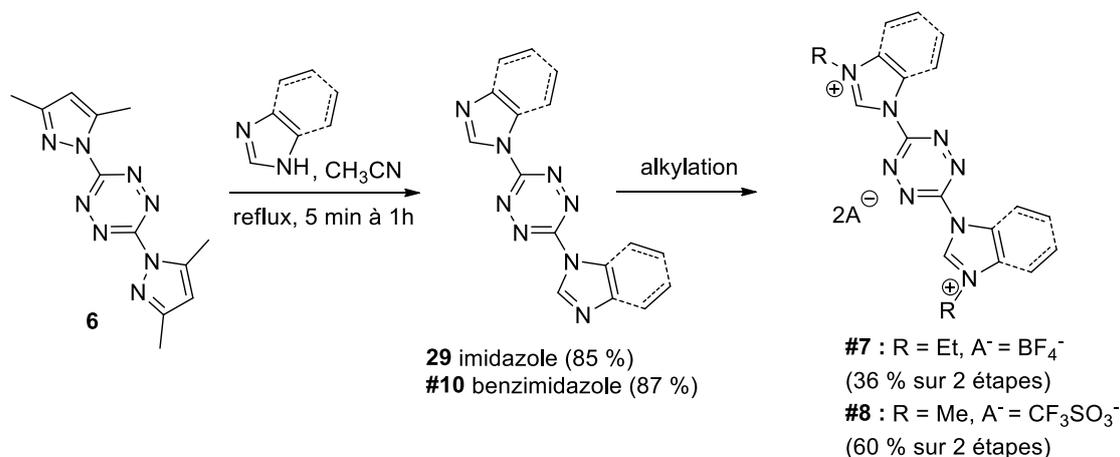


Schéma II.3.1 – Schéma synthétique général pour les composés **29**, **#7**, **#8** et **#10**

Obtention des tétrazines dissymétriques

Afin d'obtenir des tétrazines dissymétriques, nous avons choisi comme réactif de départ la 3-chloro-6-(adamantaneméthoxy)-s-tétrazine **3**, dont la synthèse a préalablement été optimisée au laboratoire⁹⁹ et a été présentée dans le chapitre 1 de la partie II. En effet, la présence du résidu adamantaneméthoxy limite les risques d'hydrolyse des nouveaux composés et est susceptible de favoriser leur cristallisation. Les imidazoliums et benzimidazoliums **#9** et **25'** à **28'** ont pu être obtenus en 2 étapes (cf. schéma II.3.2) : une substitution nucléophile aromatique de **3** par des imidazoles ou benzimidazoles différemment substitués (étape 1) suivie d'une étape d'alkylation (étape 2).

⁹⁸ Rusinov, G.L.; Latosh, N.I.; Ganebnykh, I. I.; Ishmetova, R.I.; Ignatenko, N.K.; Chupakhin, O.N. *J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 757

⁹⁹ Qing, Z.; Audebert, P; Clavier, G.; Miomandre, F.; Tang, J.; Vu, T.T. ; Meallet-Renault, R. *J. Electroanal. Chem.* **2009**, *632*,39

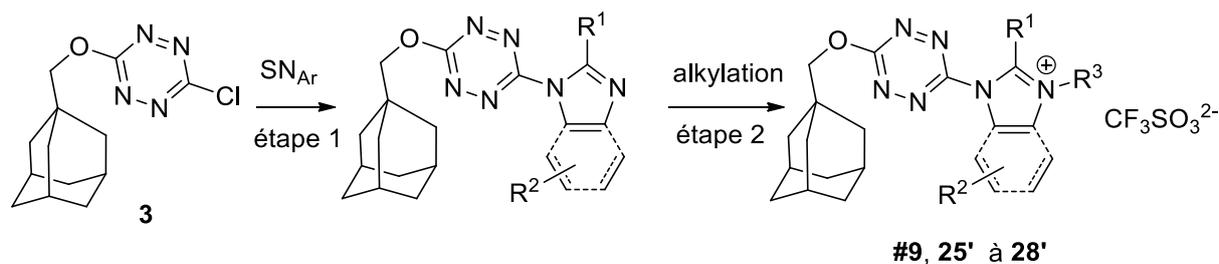


Schéma II.3.2 – Voie de synthèse pour l'obtention de tétrazines dissymétriques

• **Substitution nucléophile aromatique (étape 1)**

Les tétrazines **#11**, **25**, **27** et **30** ont été obtenues suite à la substitution nucléophile de l'atome de chlore de la 3-chloro-6-(adamantaneméthoxy)-s-tétrazine **3** par le (benz)imidazole correspondant *via* le groupement NH (*cf.* schéma II.3.3).

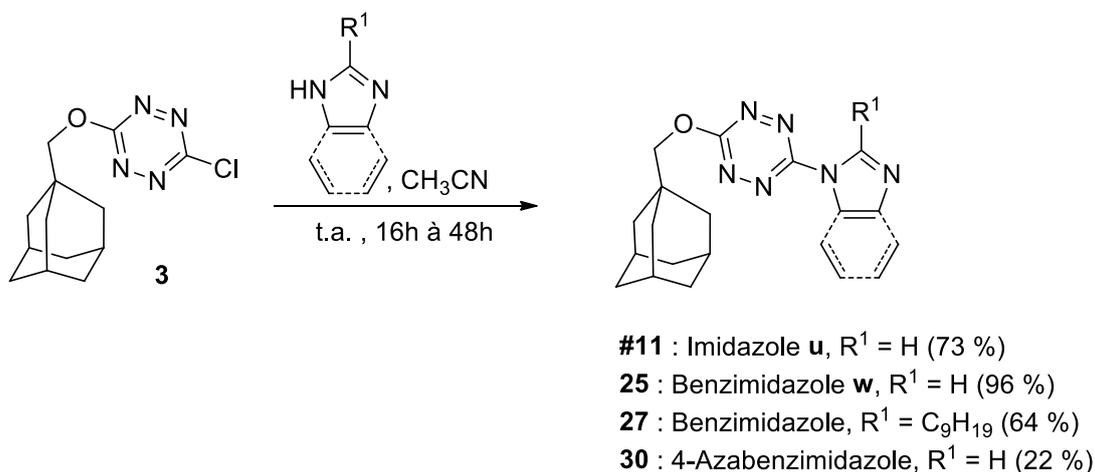


Schéma II.3.3 – Etape de substitution nucléophile pour obtenir les composés **#11**, **25**, **27** et **30**

L'obtention de ces nouveaux composés a nécessité l'emploi d'un excès d'imidazole/benzimidazole (2 à 2,5 éq.), qui joue alors le rôle de nucléophile mais aussi de base. Pour le composé **27**, l'importante gêne stérique occasionnée par la présence de la longue chaîne alkyle a conduit à des temps de réaction longs (48 h pour **27** au lieu de 24 h pour le composé **25** et 16 h pour **#11**) et à des rendements plus faibles (64 % en comparaison de 96 % pour le composé **25**). Le benzimidazole **w** est un plus fort nucléophile que l'imidazole **u** ce qui peut expliquer la différence de rendement entre **#11** et **25** (respectivement 73 % et 96 %). Le composé **30** a été obtenu après 48 h de réaction avec un rendement de 22 % en raison de dégradation lors de la purification par colonne de chromatographie sur silice.

Pour le composé **28**, la moindre nucléophilie du chlorobenzimidazole utilisé comme réactif (en raison de l'effet inductif attracteur de l'atome de chlore qui diminue le pouvoir nucléophile de l'atome d'azote) a nécessité l'utilisation d'une base, l'hydrure de sodium, afin de déprotoner l'atome d'azote pour le rendre plus nucléophile (*cf.* schéma II.3.4). Nous avons ainsi pu obtenir le composé cible **28** avec un rendement de 75 % sous la forme d'un mélange d'isomères de position **A** et **B**, ce qui peut s'expliquer par l'utilisation de la forme basique du benzimidazole. En effet, les spectres RMN ^1H et ^{13}C révèlent que tous les signaux sont dédoublés en proportions quasi identiques (45/55) (*cf.* figures II.3.2.a et b).

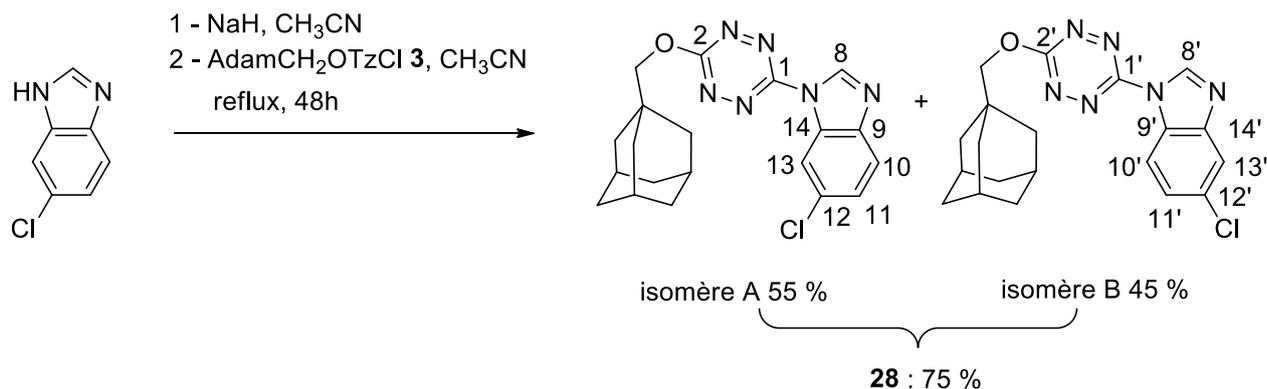


Schéma II.3.4 – Etape de substitution nucléophile pour obtenir le composé **28**

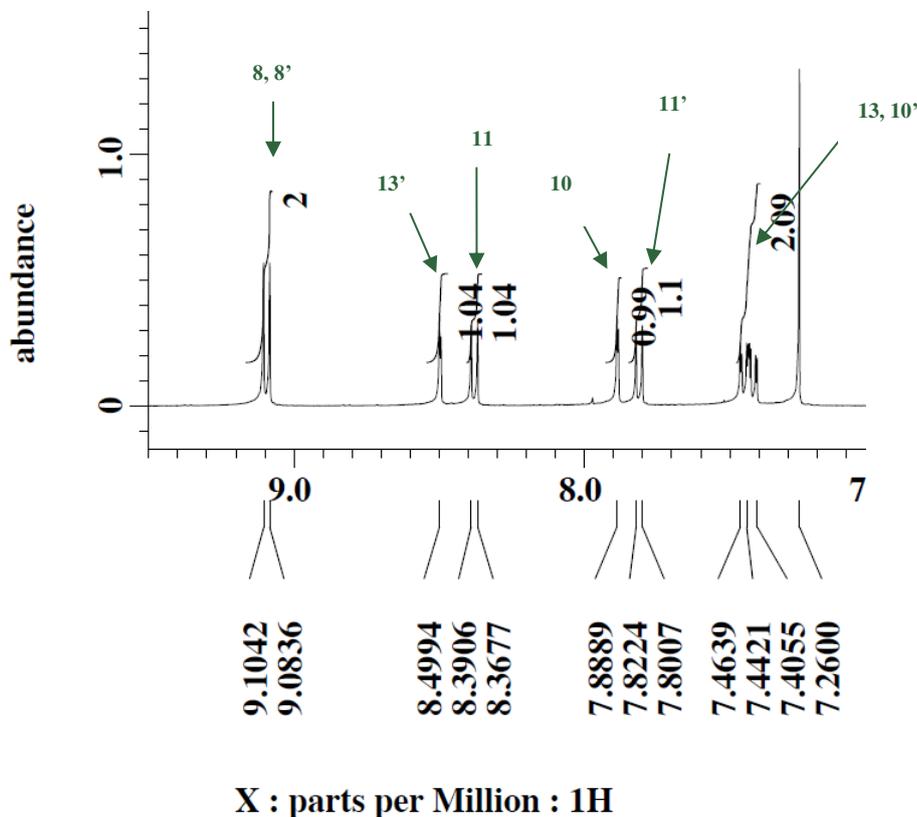


Figure II.3.2 (a) – Spectres RMN ^1H du mélange de **A** et **B**

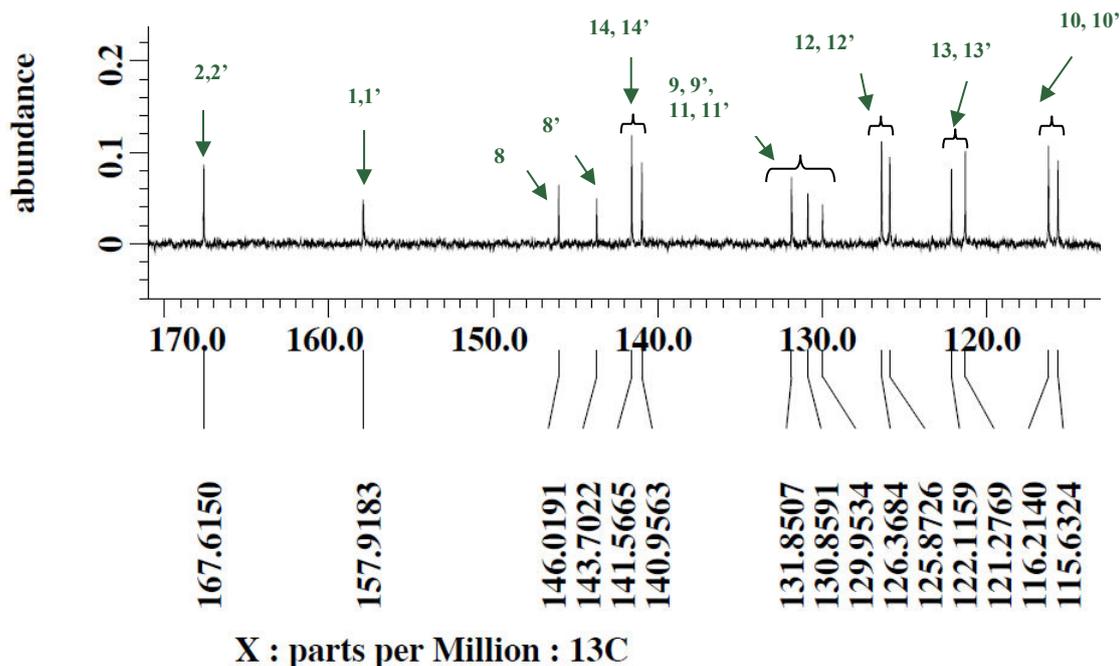


Figure II.3.2(b) – Spectres RMN ^{13}C du mélange de A et B

La tétrazine présentant un système de type quadrupolaire, elle possède un cône de blindage à l'inverse du benzène qui possède un cône de déblindage. Le proton H_{13} de l'isomère A subit cet effet de blindage et possède donc un déplacement chimique plus faible que le proton $\text{H}_{13'}$ de l'isomère B, justifiant ainsi l'attribution des pourcentages de chaque isomère au sein du mélange. Des expériences de RMN 2D (COSY et HMQC) ont permis l'attribution des signaux aux différents protons des deux isomères.

- *Alkylation (étape 2)*

Des essais d'alkylation réalisés préalablement au laboratoire avec des alcanes bromés se sont révélés infructueux et nous ont donc poussés à utiliser des alkylants beaucoup plus forts. Les alkylations des composés neutres (#11, 25, 27 et 30) ont donc été conduites dans l'acétonitrile en présence de trifluorométhanesulfonate ou de tétrafluoroborate d'éthylxonium. La réaction est immédiate : si on irradie le milieu réactionnel sous une lampe à 365 nm, on observe une augmentation de l'intensité de fluorescence (de couleur jaune) de manière qualitative. Le sel précipite soit seul au sein du mélange réactionnel comme pour l'obtention des composés #9 (36 %) et 25' (97 %) ou alors l'addition d'éther diéthylique permet sa précipitation comme pour le composé 26' (92 %). Le composé correspondant est lavé à l'éther diéthylique froid puis essoré et séché sous vide.

En ce qui concerne les composés **27'** et **28'**, une rapide colonne de chromatographie a été nécessaire afin d'isoler les produits propres car ils ne précipitaient pas dans les divers solvants utilisés (éther diéthylique, acétonitrile, dichlorométhane, éther de pétrole, cyclohexane).

Alors que le composé **28** a été utilisé sous forme d'un mélange d'isomères **A** et **B**, les signaux des spectres RMN ^1H et ^{13}C (cf. figures II.3.3.a et b) du composé **28'** n'apparaissent pas dédoublés ce qui indique que **28'** est obtenu sous la forme d'un seul et unique isomère de position, dérivé de l'isomère **A** (cf. schéma II.3.5).

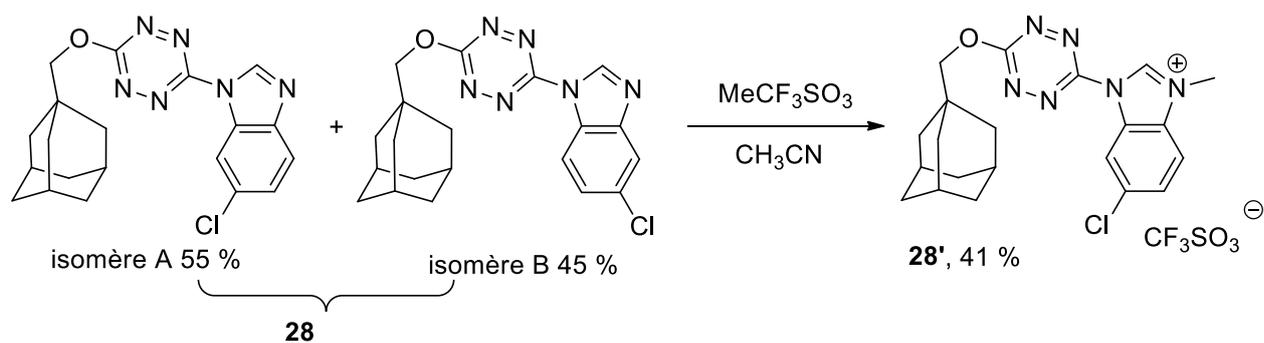


Schéma II.3.5 – Alkylation du mélange d'isomères conduisant à l'isolation d'un seul et unique stéréoisomère **28'**

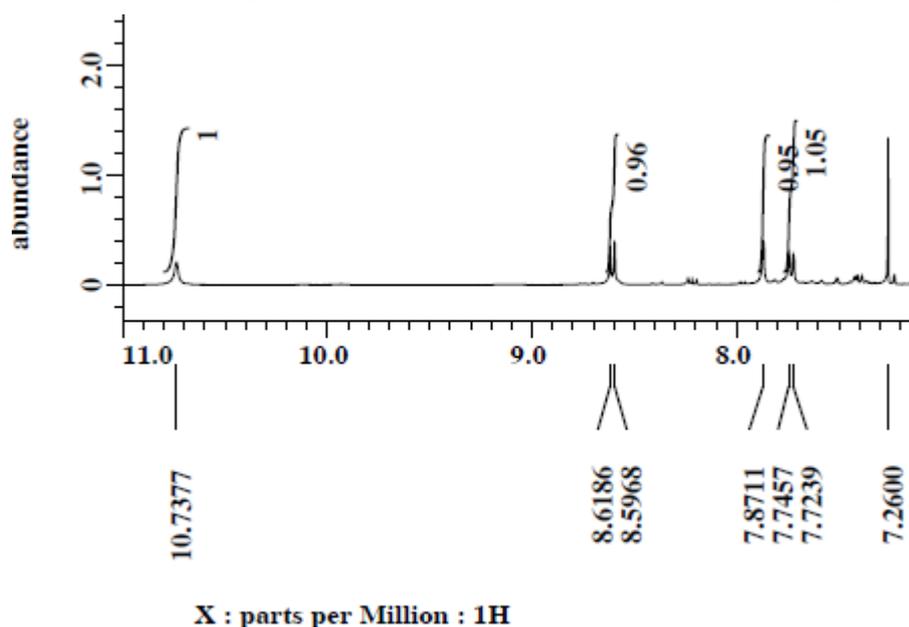


Figure II.3.3 (a) – Spectres RMN ^1H du composé **28'**

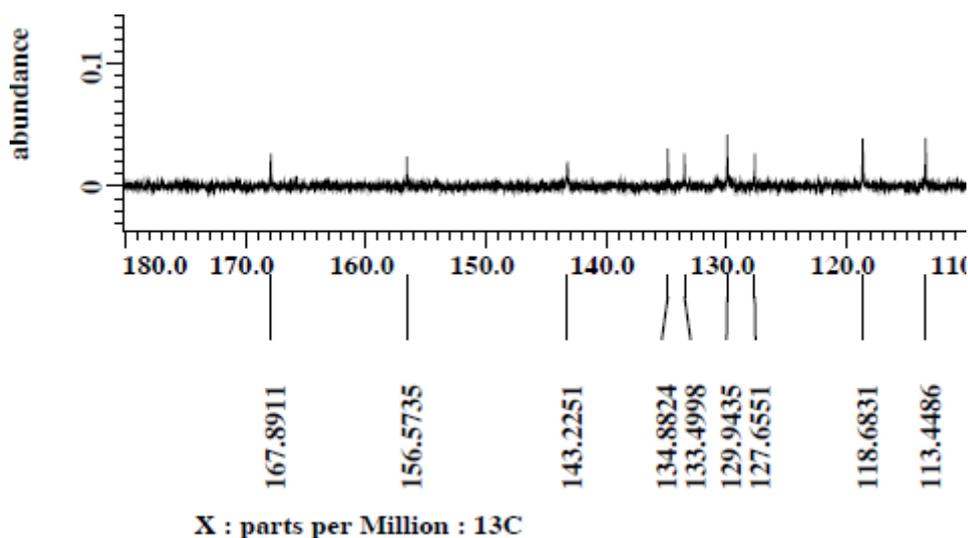


Figure II.3.3 (b) – Spectres RMN ¹³C du composé 28'

Lors de la synthèse, le suivi CCM du milieu réactionnel ne révèle qu'une seule tâche, indiquant la consommation totale du réactif et l'apparition d'un produit fluorescent (couleur jaune). Toutefois, il est possible que l'autre isomère de position de **28'** ait été synthétisé mais que lors de la purification par colonne, il n'ait pas été isolé (pour des raisons de dégradation sur silice par exemple).

L'ensemble des composés synthétisés étant soluble dans le dichlorométhane et l'acétonitrile, il semblerait que la présence du résidu adamantaneméthoxy suffise pour la solubilité et que la chaîne alkyle n'ait que peu d'influence.

Des essais d'alkylation sur le composé **30** dérivé de l'azabenzimidazole ont été réalisés dans du dichlorométhane avec du trifluorométhanesulfonate de méthyle. On observe immédiatement une augmentation de la fluorescence en irradiant le milieu réactionnel sous une lampe à 365 nm toutefois, le produit fluorescent n'a pas pu être isolé, le milieu réactionnel se dégradant très rapidement.

b. Etudes électrochimiques

Les études électrochimiques faites sur ces composés ont été réalisées dans l'acétonitrile ou le dichlorométhane (en fonction de leurs solubilités) par voltamétrie cyclique, en présence d'un électrolyte support (nBu₄N)PF₆ en concentration 0,1 M, le balayage s'effectuant à 100 mV.s⁻¹. Les potentiels standard E⁰_{Tz/Tz•-} sont regroupés dans le tableau II.3.1.

Composés	$E^{\circ}_{Tz/Tz^{\bullet-}}$	Composés	$E^{\circ}_{Tz/Tz^{\bullet-}}$
29	-	#7	-0,29
#10	-	#8	-0,31
#11	-	#9	-0,78
25	-1,09	25'	-0,78
		26'	-0,66
27	-1,05	27'	-0,76
28	-0,95	28'	-0,72

Tableau II.3.1 – Potentiels standard de réduction $E^{\circ}_{Tz/Tz^{\bullet-}}$ calculés pour les composés **#7-8-9-10-11, 25-27-28-29** et **25'-26'-27'-28'** donnés en V/ferrocène

L'ensemble des cyclovoltamogrammes enregistrés révèle une totale réversibilité de la réduction du noyau tétrazine en son radical anion tétrazine.

Influence de l'alkylation

On observe un décalage des potentiels standard vers les hauts potentiels lorsque l'on passe du dérivé **25** aux dérivés alkylés **25'** et **26'** (respectivement -1,09 V pour **25**, -0,78 V pour **25'** et -0,66 V pour **26'** par rapport au ferrocène) (*cf.* figure II.3.4). On observe la même tendance pour l'alkylation des composés **27** et **28** respectivement en **27'** et **28'** : l'alkylation du noyau (benz)imidazole en cation (benz)imidazolium permet ainsi d'augmenter le potentiel de réduction jusqu'à 0,43 V (en valeur absolue par rapport au composé neutre). Il est à noter que les valeurs calculées de potentiels de réduction les plus hautes sont obtenues pour les composés **#7** et **#8** (respectivement -0,29 V et -0,31 V par rapport au ferrocène). En effet, par comparaison au potentiel de réduction de la 3,6-dichloro-*s*-tétrazine **1** ($E^{\circ} = -0,68$ V/ferrocène), le potentiel de réduction est décalé de + 0,4 V et il est décalé d'environ + 0,20 V lorsque l'on compare les composés **#9, 25', 27'** et **28'** et la 3-chloro-6-(adamantaneméthoxy)-*s*-tétrazine **3** ($E^{\circ} = -0,94$ V).¹⁰⁰

¹⁰⁰ Zhou, Q.; Audebert, P.; Clavier, G.; Míomandre, F.; Tang, J.; Truc Vu, T.; Méallet-Renault, R. *J. Electroanal. Chem.* **2009**, 632, 39-44

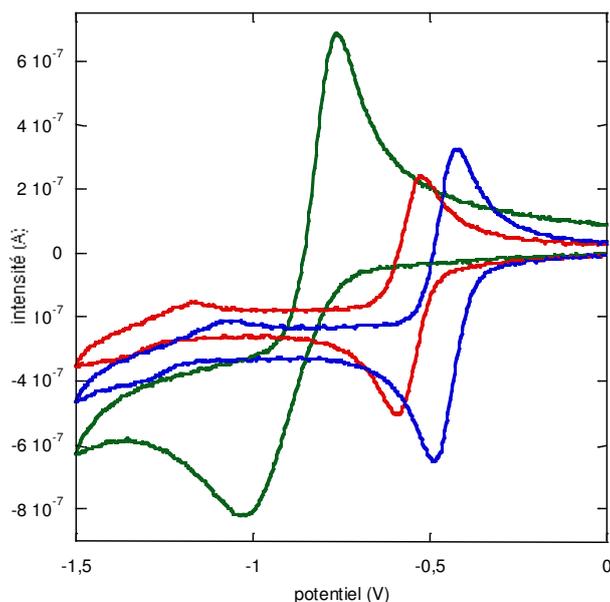


Figure II.3.4 – Cyclovoltammogrammes des composés **25** (vert), **25'** (rouge) et **26'** (bleu) en concentration 1mM dans l'acétonitrile en présence d'électrolyte support $n\text{Bu}_4\text{PF}_6$

La présence d'un substituant de nature cationique relié au noyau tétrazine a ainsi une influence sur le potentiel de réduction encore plus importante que celle de la présence d'un substituant fortement inductif attracteur comme des halogènes : en effet, la difluorotétrazine présente un potentiel de réduction de -0,56 V/ferrocène⁹⁸ et la dichlorotétrazine de -0,68 V/ferrocène (alors que **#7** et **#8** possèdent un potentiel de réduction plus haut).

Influence de la substitution des benzimidazoles sur des positions carbonées

On peut constater la très faible influence des substituants de type R^1 et R^2 greffés sur l'entité benzimidazole sur le potentiel de réduction du noyau tétrazine comme le montre la figure II.3.5.

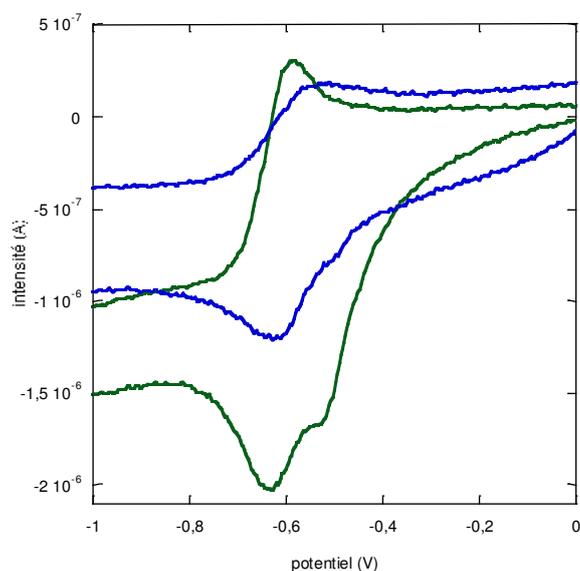


Figure II.3.5 – Cyclovoltammogrammes des composés **27'** (vert) et **28'** (bleu) dans l'acétonitrile

En effet, si l'on compare les valeurs obtenues pour les composés **27'** (présentant une longue chaîne carbonée R¹ à effet inductif donneur) et **28'** (présentant un atome de chlore R² à effet inductif attracteur stabilisant le radical anion tétrazine), les potentiels de réduction obtenus sont de même ordre de grandeur (respectivement de -0,76 V pour **27'** et -0,72 V pour **28'**). Le caractère cationique du substituant imidazole/benzimidazole prime donc largement sur les effets électroniques des substituants.

c. Etudes spectroscopiques

Les propriétés photophysiques des composés ont été étudiées dans deux solvants différents : l'acétonitrile pour les composés **#7**, **#8**, **#9** et **25'** et le dichlorométhane pour les composés **#9**, **25'**, **26'**, **27'** et **28'**. En effet, l'acétonitrile permet de solubiliser les tétrazines bi-cationiques **#7** et **#8**. Les différentes données sont regroupées dans le tableau II.3.2.

Composés	$\lambda_{\max 1}$ [nm] (ϵ_1 [L.mol ⁻¹ cm ⁻¹])	λ_{em} [nm]	Φ ^[b]	τ (ns) ^[c]	
25 ^[d]	528 (740)	576	0,07	-	Précurseurs neutres
27 ^[d]	536 (790)	582	0,005	-	
28 ^[d]	528 (500)	572	0,01	7,5	
#7 ^[a]	494 (650)	539	0,18	108	
#8 ^[a]	501 (580)	541	0,088	41	
#9 ^[a]	509 (600)	555	0,33	156	
#9 ^[d]	518 (500)	565	0,32		Dérivés alkylés
25' ^[a]	512 (550)	559	0,21	125	
25' ^[d]	522 (630)	565	0,28	123	
26' ^[d]	520 (450)	565	0,28	123	
27' ^[d]	525 (630)	574	0,22	121	
28' ^[d]	520 (900)	565	0,19	109	

Tableau II.3.2 – Caractéristiques photophysiques des composés **#7-8-9**, **25-27-28** et **25'-26'-27'-28'**. [a] dans CH₃CN ; [b] référence : rhodamine 6G ; [c] λ_{ex} = 355 nm ; [d] dans CH₂Cl₂

Les spectres d'absorption UV-visible enregistrés pour les composés (cf. figure II.3.6) présentent des caractéristiques classiques des dérivés de *s*-tétrazines soit :

- Une bande vers 500-520 nm, caractéristique de la transition n- π^* du noyau tétrazine et présentant un faible coefficient d'absorption molaire en raison de la nature interdite de cette transition. Un déplacement hypsochrome ($\Delta\lambda \approx 10$ nm) est observé après alkylation.
- Une bande vers 350 nm, caractéristique de la transition π - π^* du noyau tétrazine et présentant un coefficient d'absorption molaire plus important car la transition π - π^* est permise. Pour les composés tétrazine-benzimidazolium, la bande d'absorption du benzimidazolium se superpose

à cette transition. De plus, un déplacement hypsochromique significatif ($\Delta\lambda \approx 40$ nm) est observé après alkylation

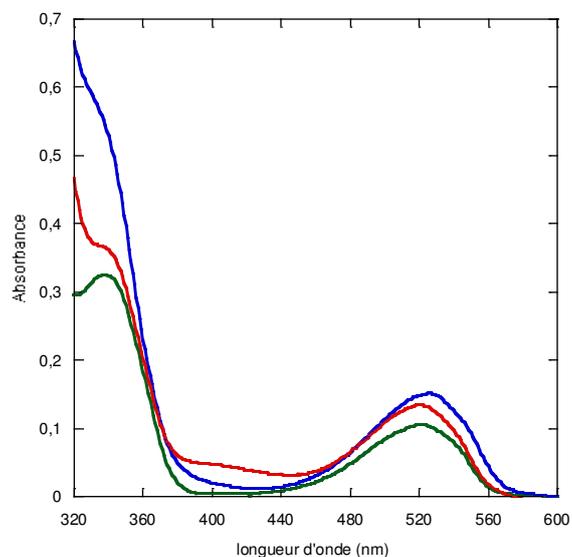


Figure II.3.6 – Spectres d'absorption entre 320 et 600 nm des composés **25'** (vert), **27'** (bleu) et **28'** (rouge)

De plus, pour faire écho aux études de solvatochromisme réalisées sur les dérivés de tétrazine à lien C-O, nous avons comparé les spectres d'absorption enregistrés dans le dichlorométhane et dans l'acétonitrile pour les composés **#9** et **25'** ($\Phi = 0,32$ et $0,28$ respectivement). Dans les deux cas pour la bande d'absorption $n-\pi^*$ de la tétrazine, on observe un déplacement hypsochromique (de 9 à 10 nm) en passant du dichlorométhane à l'acétonitrile plus polaire (cf. figure II.3.7).

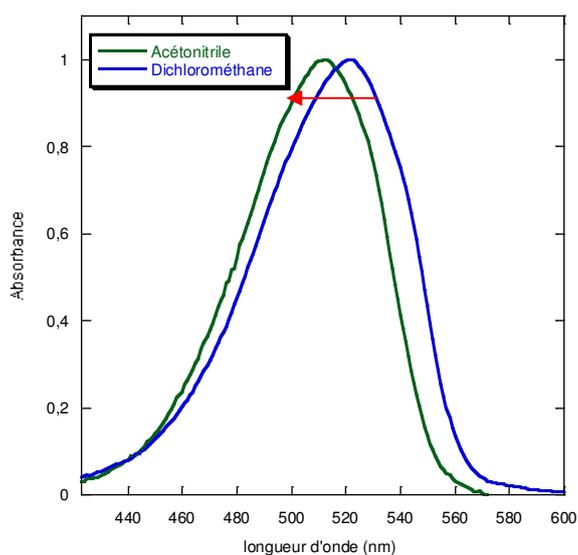


Figure II.3.7 – Déplacement hypsochromique de la bande d'absorption $n-\pi^*$ du noyau tétrazine pour le composé

25'

Les 7 dérivés alkylés présentent tous une émission de fluorescence jaune mais avec des rendements quantiques de fluorescence variables (de 0,09 à 0,33). En effet, on peut observer une augmentation importante de la fluorescence une fois l'atome d'azote alkylé (*cf.* figure II.3.8) : on passe d'un rendement quantique de 0,07 pour **25** à 0,28 pour **25'** dans le dichlorométhane. On constate en revanche une très faible influence du substituant R¹ ou R² sur le noyau benzimidazole sur l'émission de fluorescence. De plus, on observe dans chaque cas un déplacement hypsochrome de la bande d'émission de fluorescence de l'ordre de 10 nm après alkylation de l'atome d'azote.

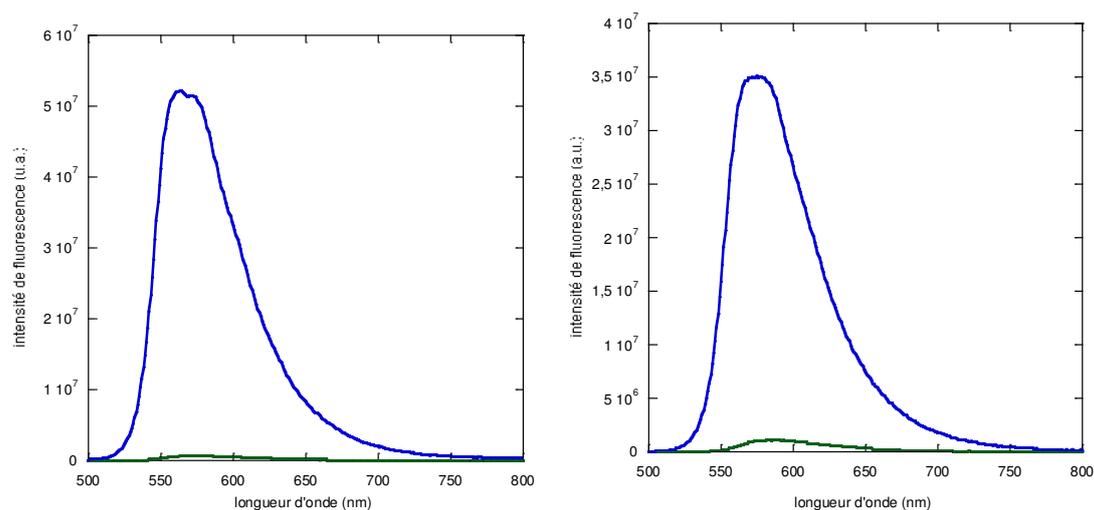


Figure II.3.8 – Spectres de fluorescence des composés **25u** (vert) et **25'** (bleu) d'une part et des composés **27** (vert) et **27'** (bleu) d'autre part

Les spectres d'émission de fluorescence enregistrés dans le dichlorométhane et dans l'acétonitrile pour les composés **27'** et **25'** révèlent également un déplacement hypsochromique en fluorescence comme le montre la figure II.3.9.

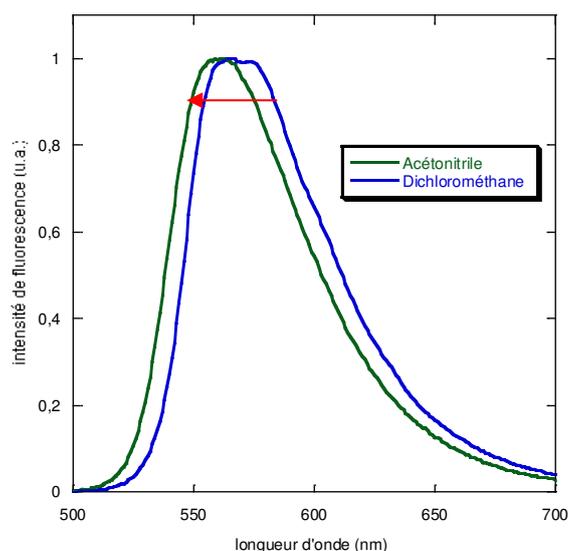


Figure II.3.9 – Déplacement hypsochromique de la bande d'émission $n-\pi^*$ du noyau tétrazine pour le composé **25'** par changement de solvant

Les expériences de fluorescence résolue en temps (*cf.* figure II.3.10 pour le composé **26** par exemple), ont conduit à des temps de vie de fluorescence longs, de l'ordre de la centaine de nanosecondes (les valeurs des durées de vie de fluorescence sont regroupées dans le tableau II.3.2), valeurs usuelles pour des dérivés de *s*-tétrazine.

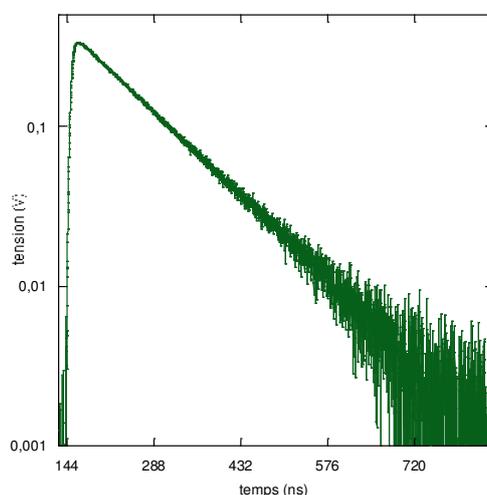


Figure II.3.10 – Durée de vie de fluorescence du composé **26**'

d. Une tétrazine à double emploi

Dans la catégorie des tétrazines à lien carbone-azote, nous avons élaboré la synthèse de deux dernières tétrazines, **31** et **31'** (*cf.* figure II.3.11)

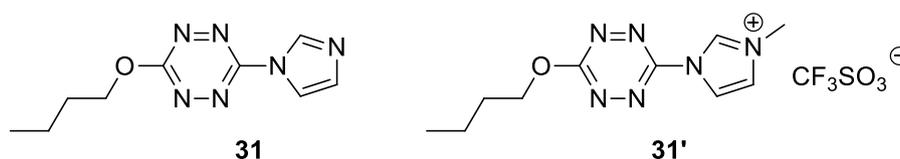


Figure II.3.11 – Structure des composés **31** et **31'**

Parallèlement aux travaux de synthèse de dérivés de *s*-tétrazine à haut potentiel, l'équipe du Pr. Audebert, en étroite collaboration avec l'Université de Princeton, travaille sur la fonctionnalisation de feuillets de graphène par des dérivés de *s*-tétrazines, *via* des réactions de Diels-Alder à demande inverse (*cf.* schéma II.3.6).

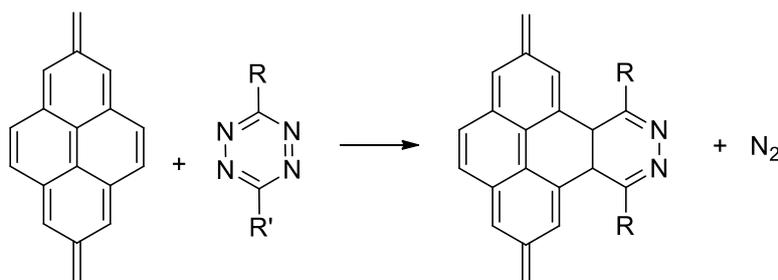


Schéma II.3.6 – Schéma général de la réaction de Diels-Alder à demande inverse entre le graphène et un dérivé de s-tétrazine

Dans le cadre de ce projet, nous avons synthétisé un nouveau composé, **31'**, ayant pour caractéristique de posséder un haut potentiel de réduction et ayant une réactivité adaptée pour fonctionnaliser des feuillets de graphène par réaction de Diels-Alder à demande inverse.

Synthèse des tétrazines **31** et **31'**

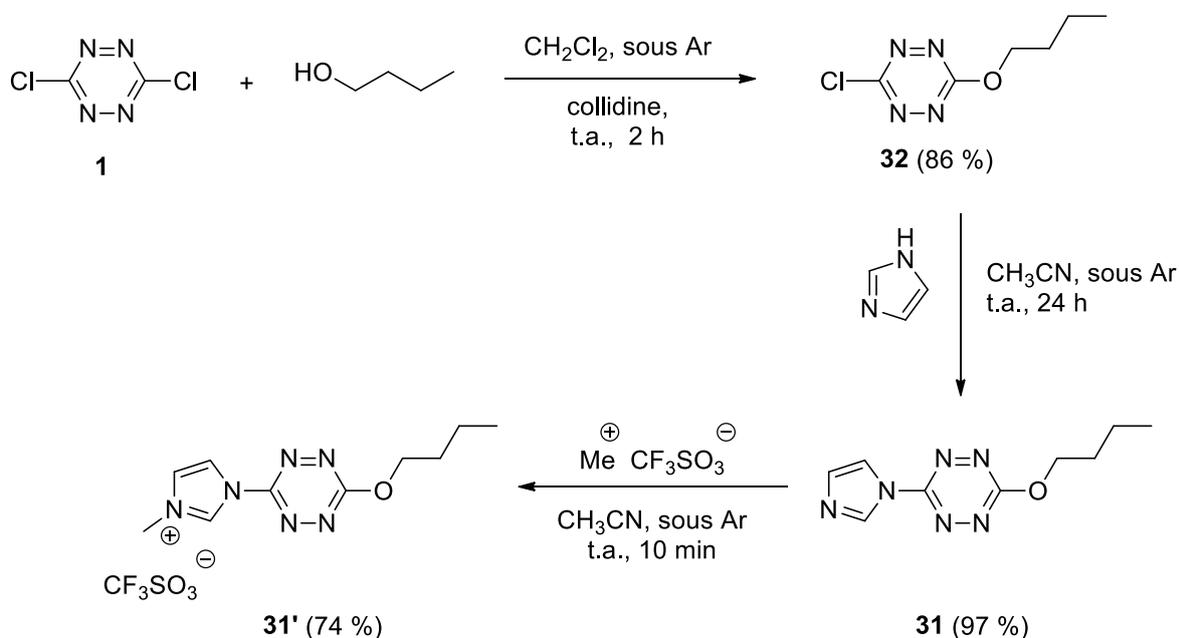


Schéma II.3.7 – Schéma de synthèse du dérivé de tétrazine **31'**

Le composé **31** est obtenu en deux étapes à partir de la dichlorotétrazine **1** avec un rendement global de 83 %. Après ajout de MeCF_3SO_3 , le sel **31'** précipite quasi instantanément au sein du milieu réactionnel et est isolé par essorage avec un rendement de 74 %. Il est à noter que le résidu butoxy semble aider à la précipitation de façon similaire au résidu adamantaneméthoxy.

Analyses photophysiques des composés **31** et **31'**

Les analyses photophysiques et électrochimiques (*cf.* figure II.3.12) faites sur le composé **31'** nous ont conduits à penser qu'il pourrait être un bon capteur de molécules riches en électron. En effet, il présente un rendement quantique de fluorescence élevé de 0,36 et une réduction réversible à un potentiel de -0,77 V/ferrocène (**31** présente également un pic de réduction réversible à un potentiel de -1,02 V/ferrocène et un rendement quantique de fluorescence de 0,09).

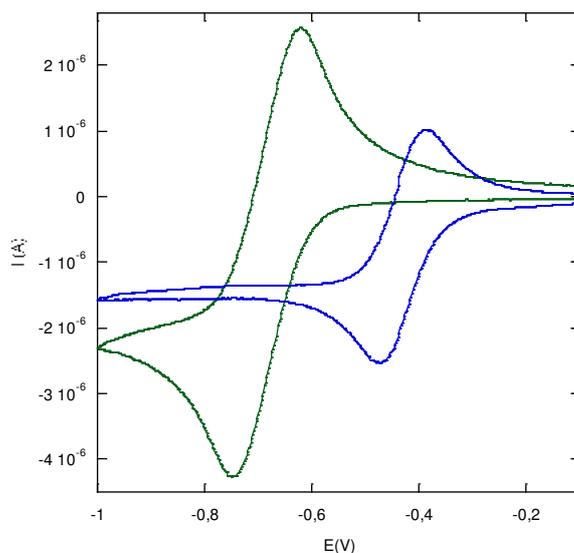


Figure II.3.12 – Cyclovoltammogrammes de **31** (vert) et **31'** (bleu) dans du DCM ($C = 1 \text{ mM}$) sur électrode de platine en présence de TBAF ($C = 0,1 \text{ M}$) enregistrés à une vitesse de 50 mV/s

Ces deux molécules ont été testées par Julia Li (actuellement doctorante dans l'équipe du Pr. Audebert) pour la fonctionnalisation des feuillets de graphène selon le schéma réactionnel suivant :

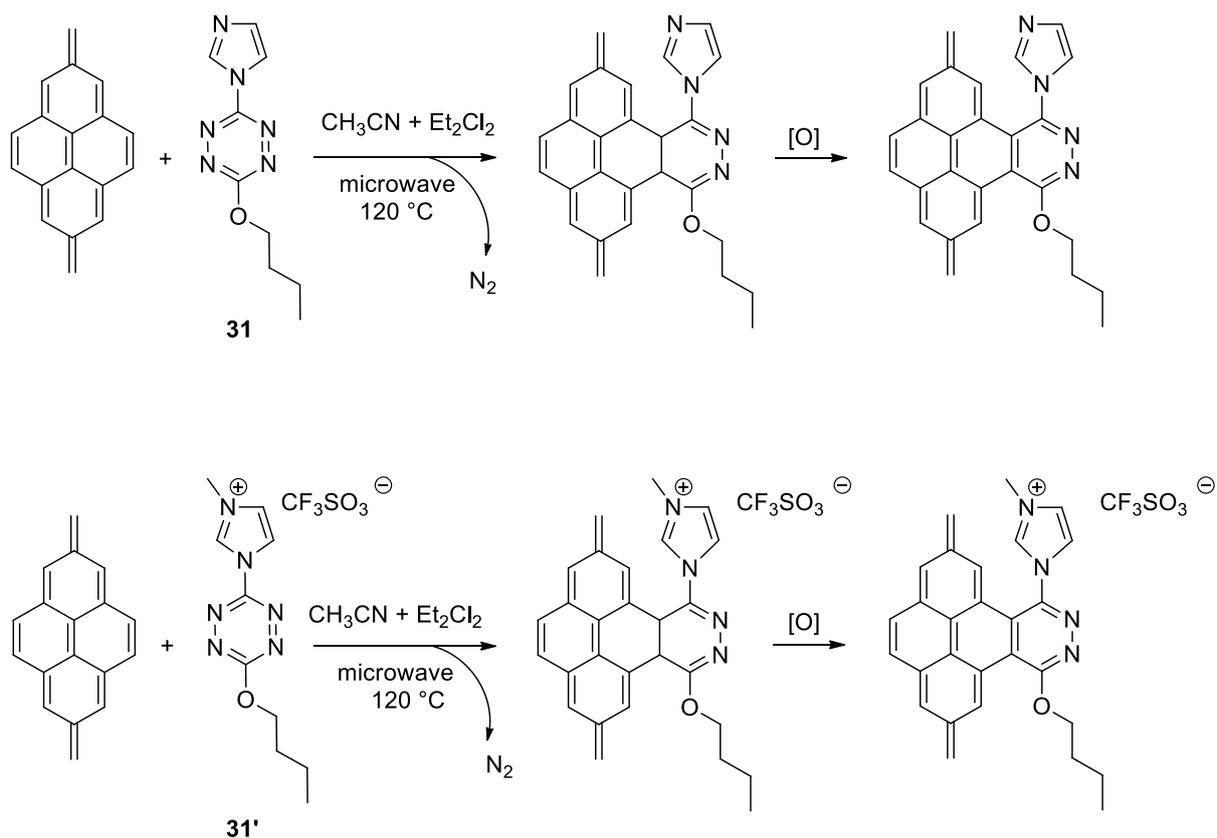
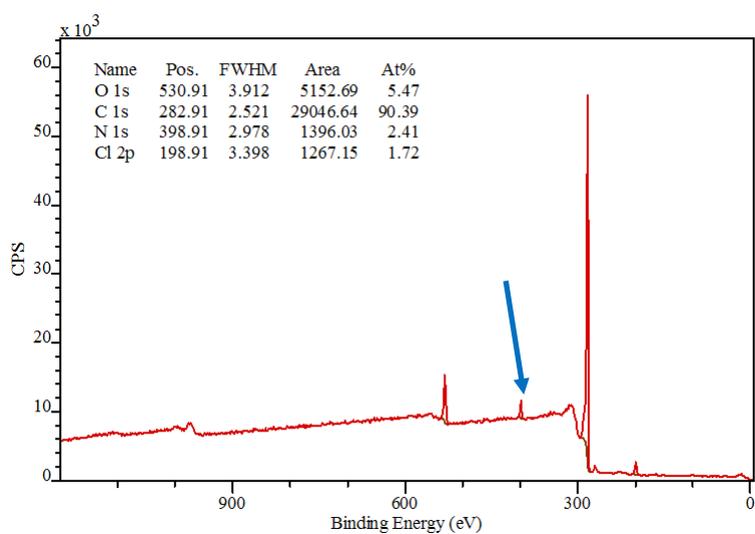


Schéma II.3.8 – Schéma de synthèse de fonctionnalisation de feuillets de graphène par les dérivés de tétrazine **31** et **31'**

Les conditions opératoires ont été choisies après des tests de réactions en micro-onde à une température de 160°C entre le dérivé tétrazine et le cyclohexène modèle mimant le graphène. Le suivi CCM indique qu'au bout d'une heure, la réaction n'évolue plus. Toutefois, lors de la synthèse avec le graphène, une température de 120°C est préférable pour éviter toute dégradation. Ainsi, sous une température de 120°C et en micro-onde, après une première étape libérant du diazote, le dérivé tétrazine **31**, présent en excès au sein du milieu réactionnel, oxyde le dérivé intermédiaire graphène-tétrazine. La réaction est arrêtée au bout d'une heure.

Pour vérifier si le dérivé de tétrazine s'est effectivement greffé sur les feuillets de graphène, des analyses XPS, réalisées à l'Institut des Matériaux Jean Rouxel à Nantes par le professeur Guy Louarn, ont été réalisées et les résultats obtenus sont présentés dans la figure II.3.13 (la faible quantité de tétrazine greffée sur le graphène n'a pas permis aux études électrochimiques d'être concluantes).

a)



b)

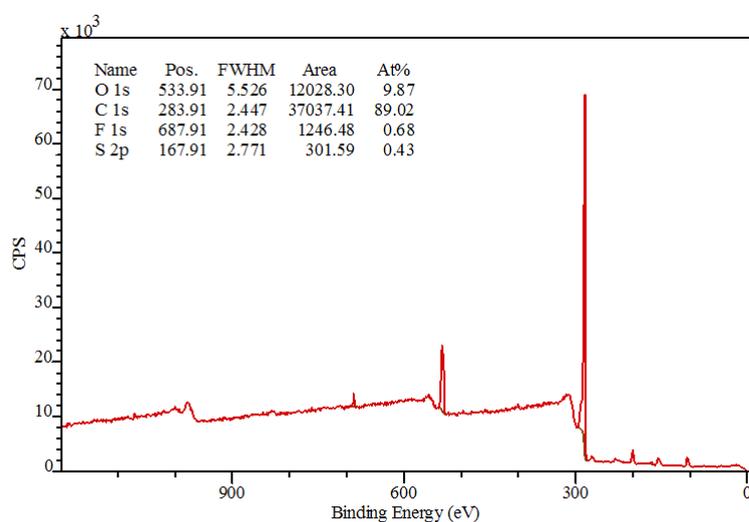


Figure II.3.13 – Résultats XPS obtenus avec les feuillets de graphène fonctionnalisés par a) **31** et par b) **31'**

On constate ainsi, dans le premier spectre, le pic significatif de l'azote situé à 398,91 (eV) indiquant que la tétrazine **31** s'est bien greffée sur le graphène. En revanche, l'absence de pic dans le deuxième spectre indique la non fonctionnalisation des feuillets de graphène par la tétrazine **31'**. Ces résultats semblent surprenants car la tétrazine **31'** est plus électrodéficiente que la tétrazine **31**. Toutefois, les mêmes expériences avaient été réalisées sur les tétrazines **#12** et **#13** (cf. figure II.3.14) et avaient conduit au même résultat.

a. Synthèse

Une solution pour créer un autre type de lien carbone-azote avec le noyau tétrazine est d'envisager une substitution nucléophile aromatique avec des sulfonamides primaires présentant soit un groupement donneur tel un toluyl soit un groupement attracteur tel un trifluorométhyl. Nous avons donc souhaité obtenir des composés dont la structure est donnée à la figure II.3.15 à partir soit de la dichlorotétrazine **1** (obtention d'un composé mono et d'un composé disubstitué) soit de la chlorométhoxytétrazine **2**.

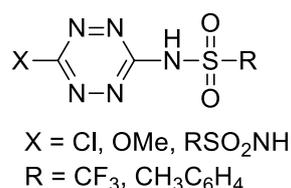


Figure II.3.15 – Structure des dérivés tétrazine-sulfonamide

Une réaction test entre le sulfonamide (1 éq.), la dichlorotétrazine (1 éq.) et la collidine (1 éq.) dans l'acétonitrile n'a pas conduit au composé souhaité : le suivi CCM de la réaction ne révèle l'apparition d'aucun produit et au bout de quelques heures, le milieu se dégrade. Nous avons donc synthétisé le sel de sulfonamide **x** et nous avons pour cela utilisé des conditions opératoires préalablement publiées.¹⁰¹ Le *p*-toluène sulfonamide est dissous dans de l'éthanol avant d'ajouter du *tert*-butoxyde de potassium. Le sel est isolé, après essorage, avec un rendement de 96 %.

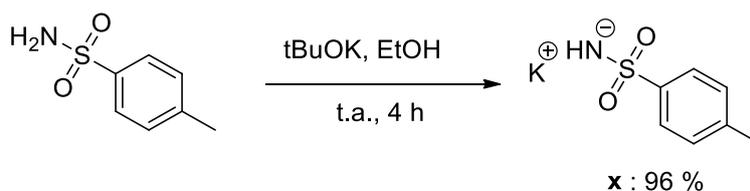


Schéma II.3.9 – Obtention du sel de sulfonamide **y**

L'obtention des composés de *s*-tétrazine souhaités a nécessité une étape de substitution nucléophile, qui peut se produire soit à température ambiante (avec la dichlorotétrazine **1** pour l'obtention du composé monosubstitué) soit au reflux (avec la chlorométhoxytétrazine **2** et pour l'obtention du dérivé symétrique disubstitué) (cf. schéma II.3.10)

¹⁰¹ Breugst, M ; Tokuyasu, T.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5250

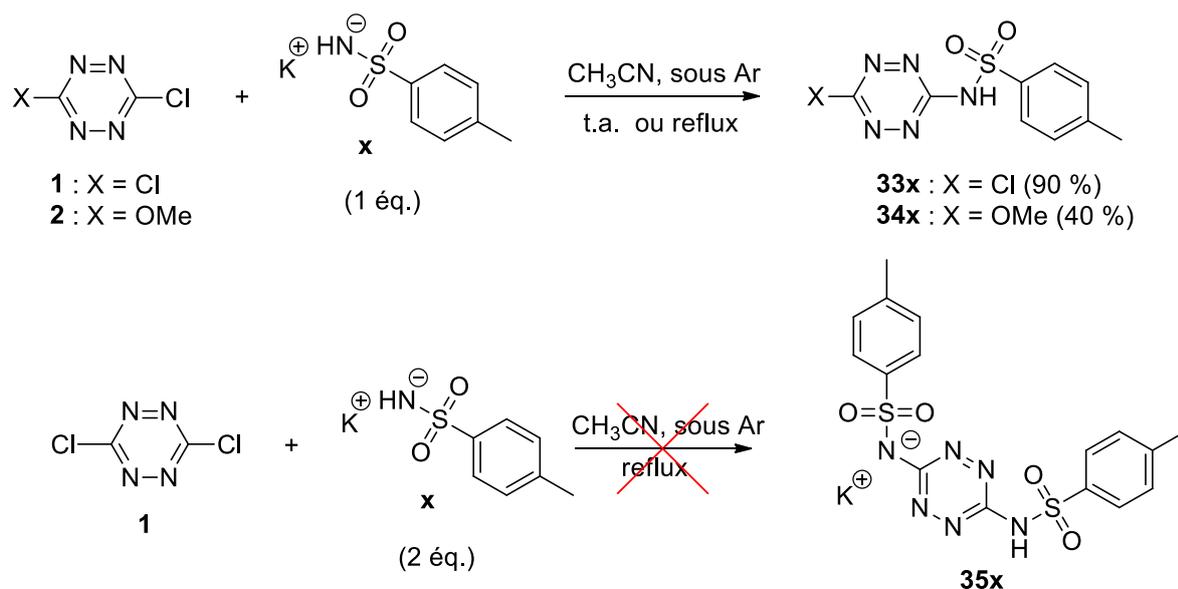


Schéma II.3.10 – Schéma de synthèse pour l'obtention des dérivés de tétrazine-sulfonamide **33x**, **34x** et **35x**

La monosubstitution nucléophile aromatique conduit aux deux composés souhaités **33x** et **34x** avec des rendements respectifs de 90 et 40 %. Les suivis CCM des essais de synthèse de **35x** (avec 2 équivalents ou un excès de nucléophile **x**) révèlent tous l'existence d'un unique produit qui est isolé après une colonne de chromatographie. Toutefois, les analyses par spectrométrie de masse (IE) ont conduit à l'identification du produit de monosubstitution **33x** (pic de base $\pi = 284,0$). La disubstitution ne se produit donc pas. Une explication pourrait être la moindre électrodéficiènce du dérivé **33x** qui serait alors moins réactif vis-à-vis d'une deuxième $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$.

L'état de protonation des composés **33x** et **34x** a été déterminé dans un premier temps par spectroscopie IR : en effet, les spectres IR de **33x** et **34x** présentent deux bandes de vibration d'élongation vers 3260 et 3100 cm^{-1} caractéristiques d'une liaison N-H sulfonamide.¹⁰² Les dosages acido-basiques suivis par spectroscopie d'absorption et d'émission réalisés ensuite ont confirmé cet état de protonation (nous verrons que l'ajout d'acide n'a modifié ni les spectres d'absorption, ni les spectres d'émission).

En ce qui concerne le dérivé de sulfonamide **y**, les conditions opératoires appliquées sur **1** et **2** pour obtenir les dérivés de *s*-tétrazine souhaités sont identiques à celles utilisées pour le dérivé de sulfonamide **x** (cf. schéma II.3.11).

¹⁰² Hanai, K.; Okuda, T.; Uno, T.; Machida, K. *Spectrochimica Acta* **1974**, *31A*, 1217-1225

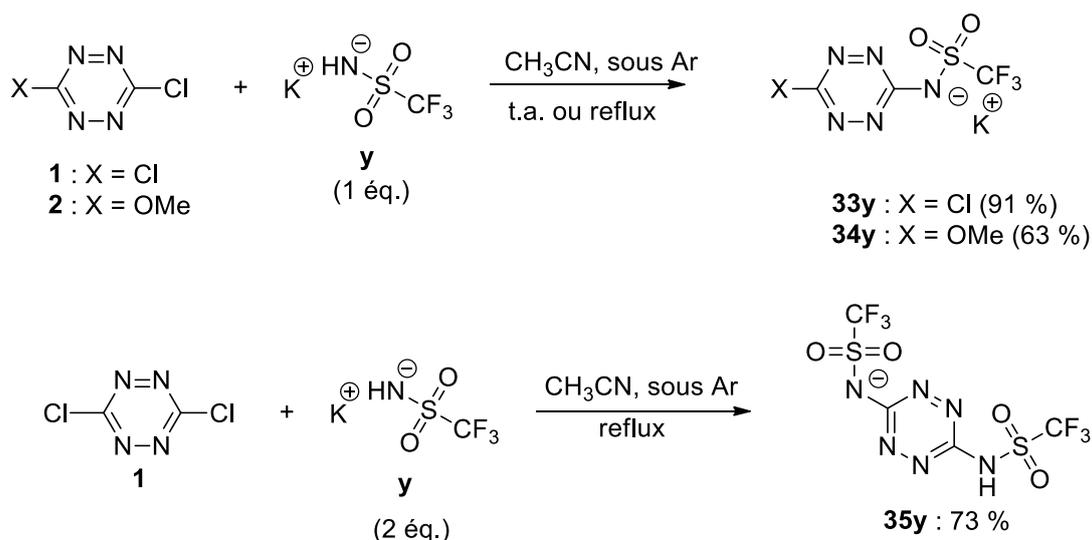


Schéma II.3.11 – Synthèse des dérivés de tétrazine-sulfonamide z

Nous obtenons ainsi les composés monosubstitués dissymétriques **33y** et **34y** avec des rendements respectifs de 91 et 63 %. L'état de protonation des composés **33y** et **34y** a été établi par spectroscopie IR : les spectres obtenus ne présentaient aucune bande de vibration d'élongation vers 3200-3000 cm⁻¹. Lors des essais de disubstitution de **1** par y, le suivi CCM montre l'existence d'un unique produit (dont le rapport frontal égal à 0,5 diffère du composé **33y** égal à 0,2 dans l'AcOEt) qui est isolé après une colonne de chromatographie. De nombreuses analyses ont été réalisées pour identifier ce composé ainsi que son état de protonation :

- Le spectre IR du composé **35y** présente deux bandes de vibration d'élongation à 3200 et 3100 cm⁻¹ caractéristiques de la liaison N-H tandis que le spectre IR du composé **33y** n'en présente pas dans cette gamme de nombres d'onde indiquant son état déprotoné (N⁻).
- Les températures de fusion des composés **33y** et **35y** sont également très différentes (respectivement 54 °C et 94 °C)
- Le spectre RMN du fluor du composé **33y** présente un seul pic à -79,2 ppm tandis que celui du composé **35y** en présente deux, à -79,1 et à -80,4 ppm indiquant l'existence de deux populations d'atomes de fluor différentes.

Ainsi, l'ensemble de ces analyses conduirait à affirmer que le composé **35y** a bien été obtenu. Toutefois, les analyses de spectrométrie de masse (IE) indiquent un pic correspondant au composé monosubstitué **33y** (pic de base π = 261,9), allant à l'encontre de nos analyses.

Des essais de dosages acido-basiques par suivi RMN du composé **35y** ont été réalisés afin de valider son état de protonation. Toutefois, il semblerait qu'en plus des phénomènes de transfert de proton acido-basique, s'ajoutent des équilibres de tautomérie¹⁰³ rendant l'interprétation de ces dosages difficile.

¹⁰³ Braschi, I.; Paul, G.; Gatti, G.; Cossi, M.; Marchese, L. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 7427-7437

b. Etudes photophysiques et électrochimiques

Les composés obtenus présentent la particularité d'avoir des propriétés acido-basiques en raison de l'atome d'hydrogène porté ou non par l'atome d'azote des groupements sulfonamides. Se pose alors la question de savoir si l'ajout de base (triéthylamine, $pK_a = 10,7$) ou d'acide (acide perchlorique, $pK_a = -10$) peut conduire aux composés acido-basiques correspondant et donc potentiellement moduler les propriétés d'absorption, de fluorescence et le potentiel de réduction de la tétrazine. Nous avons, pour répondre à cette question, réalisé des dosages acido-basiques sur l'ensemble des composés obtenus (**33x-y**, **34x-y**, **35y**) et nous avons fait des suivis photophysiques et électrochimiques.

Spectroscopie d'absorption

Sur la figure II.3.16, sont reportés les spectres d'absorption enregistrés à la suite de l'ajout d'acide pour le composé **33y** et de base pour le composé **34x** (des dosages similaires ont été réalisés avec les composés **33x**, **34y** et **35y**). Nous avons ajouté un certain nombre d'équivalents de base ou d'acide jusqu'à ce qu'on n'observe plus d'évolution des spectres d'absorption.

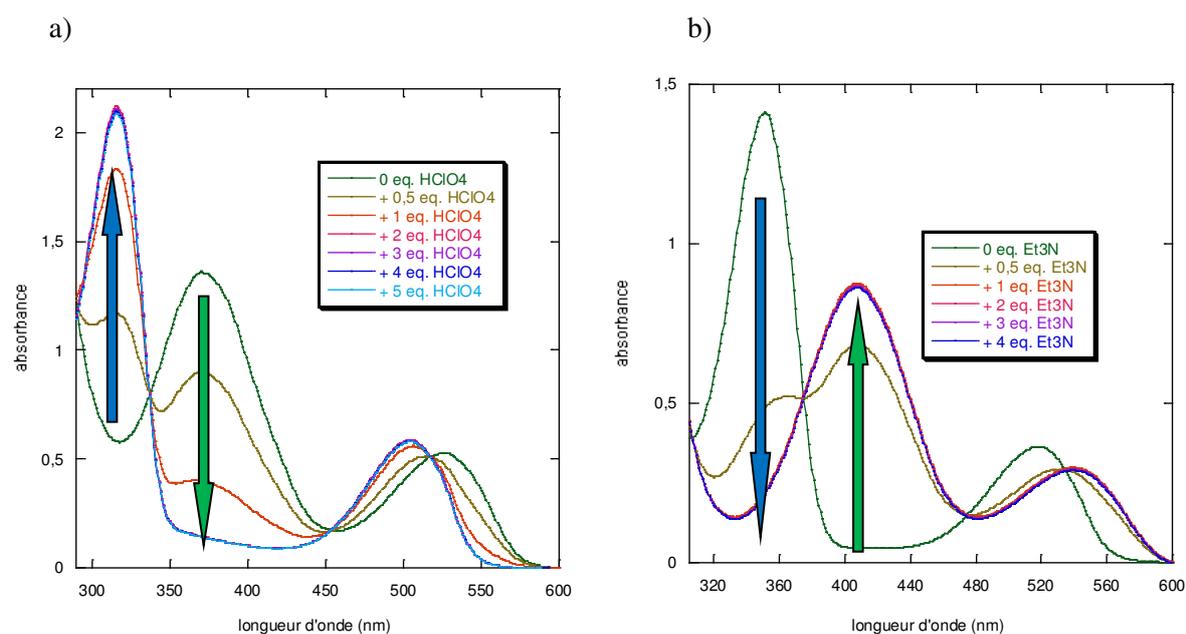


Figure II.3.16- Suivi spectroscopique du dosage des composés **33y** par un acide fort $HClO_4$ (a) et **34x** par une base Et_3N (b) dans CH_3CN ($C_{tétrazine} = 5,5 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$)

On observe dans tous les cas un déplacement des longueurs d'onde d'absorption des bandes $n-\pi^*$ et $\pi-\pi^*$ du noyau tétrazine (bathochrome pour le dosage basique et hypsochrome pour le dosage acide).

On peut en soustraire les informations spectroscopiques suivantes :

	Forme protonée NH	Forme déprotonée N ⁻
λ_1 (bande n- π^*)	<ul style="list-style-type: none"> • 512 et 508 nm (33x-33y) • 518 et 514 nm (34x-34y) • 504 nm (35y) 	<ul style="list-style-type: none"> • 533 et 526 nm (33x-33y) • 540 et 534 nm (34x-34y) • 526 nm (35y)
λ_2 (bande π - π^*)	<ul style="list-style-type: none"> • 340 et 315 nm (33x-33y) • 350 et 330 nm (34x-34y) • 317 nm (35y) 	<ul style="list-style-type: none"> • 400 et 370 nm (33x-33y) • 407 et 375 nm (34x-34y) • 370 nm (35y)

Tableau II.3.3 –Données relatives aux dosages acido-basiques des composés **33-34 x-y** et **35y**

Ceci semble indiquer que la délocalisation électronique est plus importante lorsque le groupement sulfonamide est sous forme déprotonée, abaissant ainsi le gap énergétique entre les deux orbitales n et π^* , favorisant un déplacement bathochrome. Pour la transition π - π^* , on observe également un déplacement bathochrome.

Les variations ainsi observées en spectroscopie d'absorption sont cohérentes avec l'état de protonation attribué par spectroscopie IR et RMN.

Spectroscopie de fluorescence

Les dosages acido-basiques étudiés par spectroscopie de fluorescence donnent des résultats intéressants : en effet, on peut éteindre ou allumer la fluorescence de ces molécules par modulation du pH (ajout d'acide perchlorique ou de triéthylamine). On observe ainsi que lorsque la molécule est sous forme déprotonée (forme N⁻), elle n'émet aucune radiation lorsqu'on l'excite à une longueur d'onde de 450 nm. Le choix de la longueur d'onde d'excitation s'explique ainsi : les spectres d'absorption ont mis en évidence l'existence de points isobestiques, traduisant l'existence d'un équilibre entre les formes protonée (forme NH neutre) et déprotonée (forme N⁻). Nous avons donc choisi d'exciter les molécules à ces longueurs d'onde. Sont regroupés sur les figures II.3.17 a et b, les spectres de fluorescence enregistrés après chaque ajout de base (pour le composé **34x**) ou d'acide (pour le composé **33y**).

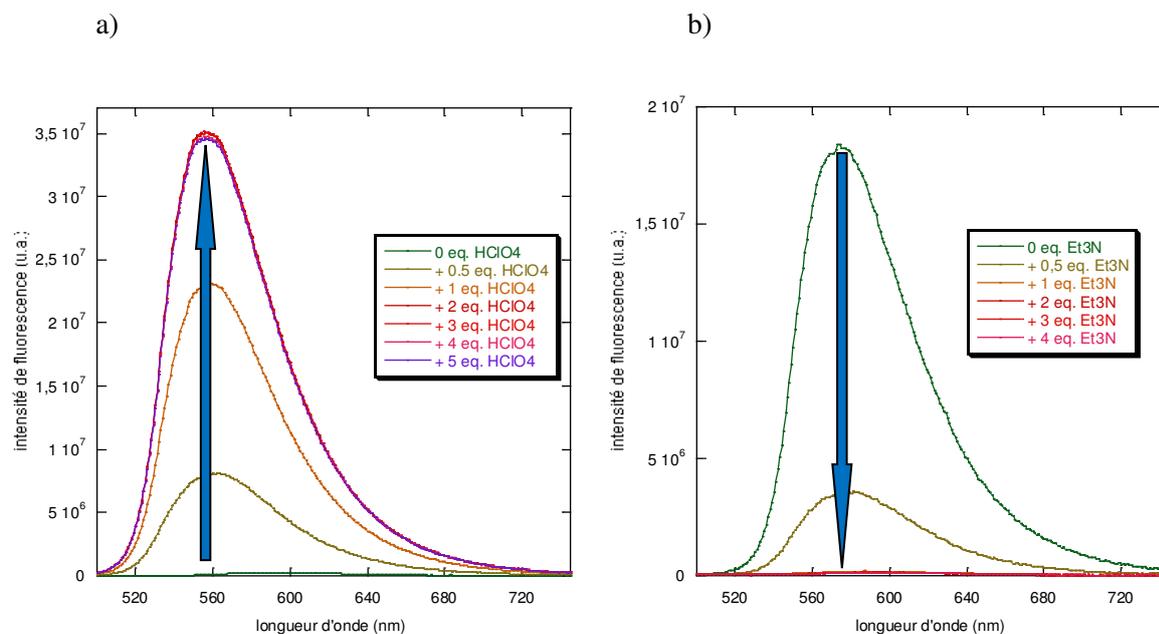


Figure II.3.17 – Suivi par émission de fluorescence du dosage acide de **33y** (a) et du dosage basique de **34x** (b) dans CH_3CN ($C_{\text{tétrazine}} = 5,5 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$)

Nous pouvons ainsi en déduire que la forme protonée (donc acide) présente une émission de fluorescence importante (les rendements quantiques vont jusqu'à atteindre 0,20) tandis que la forme non protonée (forme N^-) ne présentera elle aucune propriété d'émission notable. Ceci indique que dans le cas de la forme protonée (forme NH), l'orbitale HOMO est de nature n tandis qu'elle est de nature π dans le cas de la forme déprotonée (à cause de la charge négative portée par l'atome d'azote). Les résultats sont regroupés dans le tableau II.3.4.

	Forme protonée NH	Forme déprotonée N^-
Rendement quantique ϕ	<ul style="list-style-type: none"> 0,27 (116) et 0,14 (83) (33x-33y) 0,03 et 0,19 (122) (34x-34y) 0,22 (109) (35y) 	<ul style="list-style-type: none"> 0,09 et 0,002 (33x-33y) Non fluorescents (34x-34y) 0,002 (35y)
(durée de vie en ns)		

Tableau II.3.4 – Rendements quantiques relatifs aux dosages acido-basiques des composés **33-34 x-y** et **35y**

Sur la suite de photographies suivantes (cf. figure II.3.18), on peut apprécier l'évolution de la fluorescence du composé **35y** au fur et à mesure du dosage par l'acide perchlorique. Nous avons ajouté un nombre d'équivalent d'acide jusqu'à ne plus observer d'évolution du spectre d'émission de fluorescence.

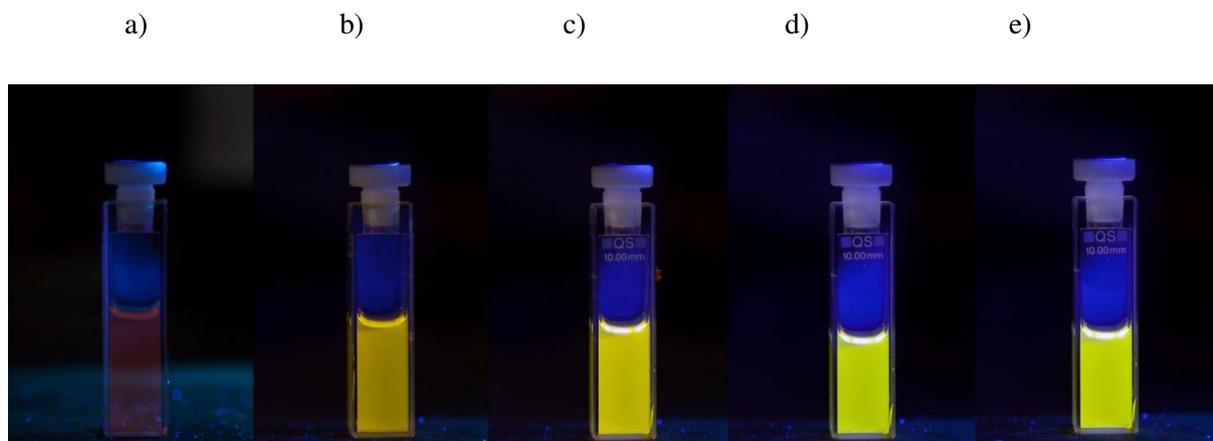


Figure II.3.18 – Evolution de l'intensité de fluorescence du composé **35y** lors de l'ajout de (a) 0,5 éq., (b) 1 éq., (c) 2 éq., (d) 3 éq. Et (e) 4 éq. de HClO_4 dans CH_3CN ($C_{\text{tétrazine}} = 5,3 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$, $\lambda_{\text{exc}} = 450 \text{ nm}$)

Ainsi, les tests de détection de polluants riches en électron seront effectués sur les molécules sous forme protonée présentant une émission de fluorescence intéressante.

Suivi électrochimique

Les résultats obtenus en spectroscopie tendent à supposer une évolution du cyclovoltamogramme en milieu acide ou basique. Nous avons donc enregistré l'évolution du potentiel en fonction du courant lors du dosage par de la triéthylamine ou par de l'acide perchlorique pour nos composés (cf. figure II.3.19). Pour cela, nous avons utilisé du DMSO et une électrode de carbone comme électrode de travail pour limiter la réduction des protons H^+ en dihydrogène au sein de la solution. Les cyclovoltamogrammes sont enregistrés avec une vitesse de 50 mV/s.

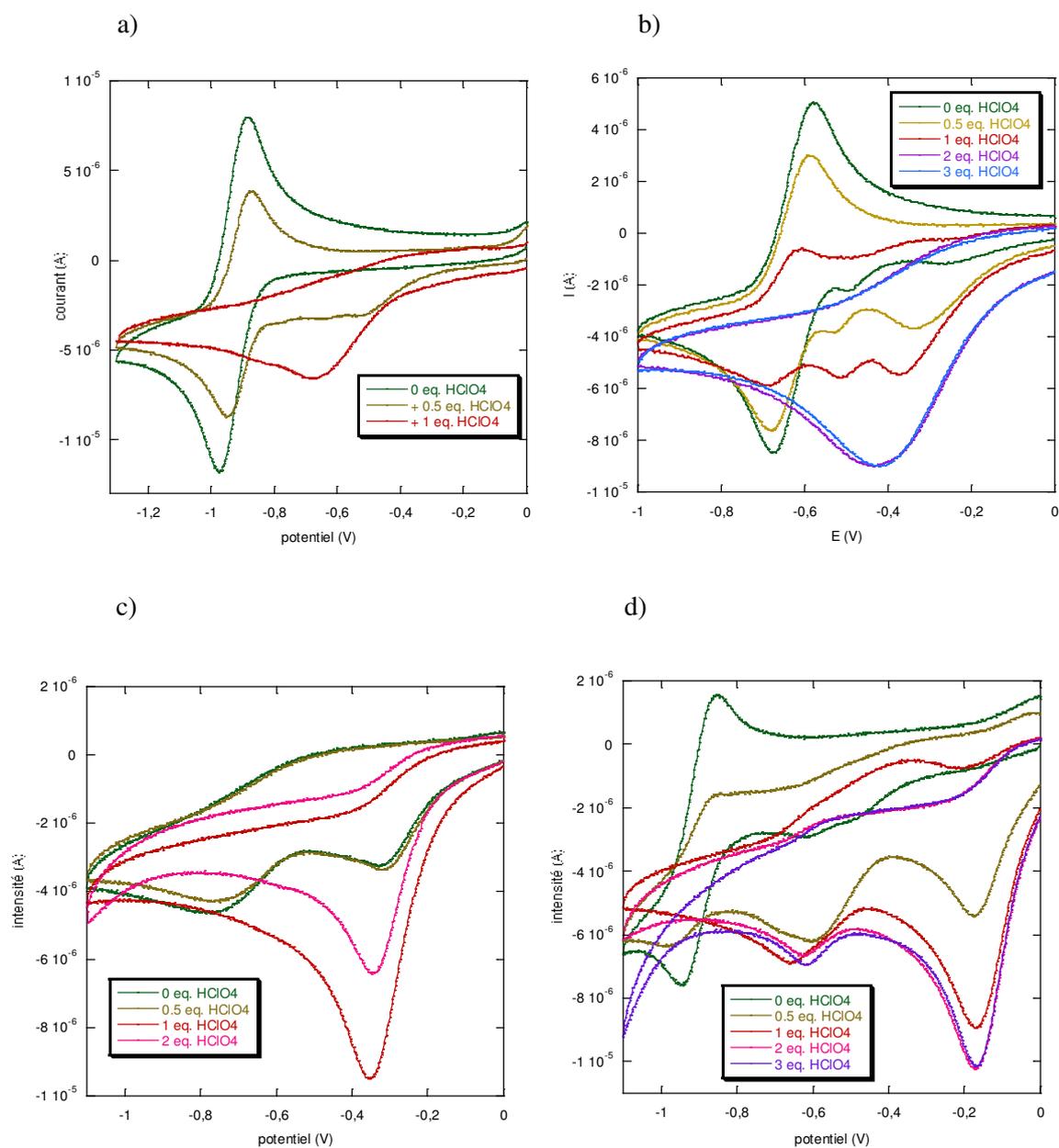


Figure II.3.19 – Suivi du dosage par HClO₄ des composés **34y** (a), **33y** (b), **34x** (c) et **33x** (d) par électrochimie

On observe donc pour la forme déprotonée N⁻ une réduction réversible à des potentiels allant de -0,80 V/ferrocène pour les composés **33** à -1,2 V/ferrocène pour les composés **34**. L'ajout d'acide perchlorique provoque la disparition de ce pic réversible au profit de l'apparition d'un pic non réversible, allant de -0,5 V/ferrocène pour les composés **33** à -0,7 V/ferrocène pour les composés **34** (les valeurs des potentiels standard sont regroupées dans le tableau II.3.5). Ce pic non réversible caractérise donc la forme protonée neutre NH. Le radical formé suite à la réduction est plus stable lorsque l'azote est sous forme protonée neutre NH : en effet, une charge négative sur l'azote entraîne une déstabilisation du radical par effet mésomère donneur et donc une réduction à plus bas potentiel.

	Forme déprotonée (en V/ferrocène)	Forme protonée (en V/ferrocène)
33x	-1,0	-0,6
34x	-1,2	-0,7
33y	-0,8	-0,5
34y	-1,2	-0,9

*Tableau II.3.5 – Valeurs des potentiels standard calculés pour les composés **33-34x** et **33-34x** sous forme protonée neutre NH et déprotonée anionique N⁻*

Les cyclovoltammogrammes enregistrés indiquent que les composés **33x** et **34x** ont été obtenus sous forme d'un mélange de forme protonée et déprotonée, ce que nous n'avions pas observé au préalable lors des analyses spectroscopiques. Toutefois, les manipulations d'électrochimie n'ont pas été réalisées sur les mêmes lots que les analyses spectroscopiques. Il semblerait donc que l'état de protonation des molécules soit très sensible à la purification par colonne de chromatographie (taille de la colonne, temps de réalisation). C'est pourquoi il serait intéressant d'améliorer les conditions de purification afin d'obtenir un état de protonation des molécules reproductible.

Conclusion du chapitre et de la partie II

La synthèse et l'étude physico-chimique de dérivés de *s*-tétrazines présentant des liens carbone-hétéroatome avec le noyau principal nous a permis d'avoir accès à de nouveaux fluorophores. En effet, la fonctionnalisation de la dichlorotétrazine **1**, de la chlorométhoxytétrazine **2** ou de la chloroadamantaneméthoxytétrazine **3** a conduit à des composés présentant des intensités de fluorescence élevées, des temps de vie de fluorescence longs et de hauts potentiels de réduction. Les tétrazines-sulfonamides présentent des caractéristiques intéressantes pour la détection de molécules riches en électron. Toutefois, des améliorations sur la synthèse seraient préférables afin d'obtenir un état de protonation reproductible et également pour mieux comprendre les variations de propriétés suite aux dosages acido-basiques.

Les meilleures caractéristiques physico-chimiques, pour l'application à la détection de molécules riches en électron, ont notamment été obtenues pour les tétrazines fonctionnalisées par des imidazoles alkylés (composé **#7**) ou par des phénols attracteurs (composé **22i**).

Parmi toutes les applications possibles de ces dérivés, nous avons centralisé notre attention sur deux en particulier : la détection de molécules riches en électrons, notamment des composés qualifiés de « polluants » en raison de leurs multiples effets néfastes sur la santé de l'Homme et la fonctionnalisation de nanoparticules de silice par des dérivés de tétrazine dans un souci d'améliorer leur manipulation et de réaliser ainsi des capteurs.

Références bibliographiques :

- ⁹⁶Huynh, M.H.V.; Kiskey, M.A.; Chavez, D.E.; Naud, D.L.; Gilardi, R.D. *J. Am. Soc.* **2005**, *127*, 12537
- ⁹⁷Gleiter, R.; Schehlmann, J.; Spanglet-Larsen, J.; Fischer, H. ; Neugebauer, F.A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5756
- ⁹⁸Rusinov, G.L.; Latosh, N.I.; Ganebnykh, I. I.; Ishmetova, R.I.; Ignatenko, N.K.; Chupakhin, O.N. *J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 757
- ⁹⁹Qing, Z.; Audebert, P.; Clavier, G.; Miomandre, F.; Tang, J.; Vu, T.T.; Meallet-Renault, R. *J. Electroanal. Chem.* **2009**, *632*, 39
- ¹⁰⁰Audebert, P ; Miomandre, F.; Clavier G.; Vernières, M.-C.; Badré, S.; Méallet-Renault, R. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5667
- ¹⁰¹Breugst, M ; Tokuyasu, T.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5250
- ¹⁰²Hanai, K.; Okuda, T.; Uno, T.; Machida, K. *Spectrochimica Acta* **1974**, *31A*, 1217-1225
- ¹⁰³Braschi, I.; Paul, G.; Gatti, G.; Cossi, M.; Marchese, L. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 7427-7437

- Partie III -

**Applications à la détection de polluants par
fluorescence et à l'élaboration de nanomatériaux**

Chapitre 1

Détection de polluants par inhibition de fluorescence

Partie III - Chapitre 1 : Détection de polluants riches en électron

« Au-delà de la chimie moléculaire, fondée sur la liaison covalente, s'étend ainsi un domaine qu'on peut nommer supramoléculaire : la chimie des interactions moléculaires, des associations de deux ou plusieurs espèces chimiques, les complexes, et de la liaison intermoléculaire »

Jean-Marie Lehn

La chimie supramoléculaire est une branche de la chimie qui repose sur des interactions non covalentes entre des entités pour former une entité moléculaire de taille nanométrique, sans création de nouvelles orbitales moléculaires.

Les interactions non covalentes susdites sont de natures diverses :

- Interactions de Van der Waals dont l'énergie est de l'ordre de 1 kJ/mol, non directionnelles
- Liaisons hydrogène de l'ordre de la dizaine de kJ/mol, directionnelles et dépendantes de la distance entre les deux entités interagissant
- Interactions électrostatiques dont l'énergie varie de 15 à 50 kJ/mol, non directionnelles, dépendant de la distance entre les deux entités
- Interaction de type coordination métal/ligand, allant jusqu'à 80 kJ/mol dont la directionnalité dépend du métal et des ligands considérés

La chimie supramoléculaire est fondée sur l'utilisation des « maillons moléculaires » qui, une fois mis en solution ensemble, s'assemblent en édifice plus complexe. Le domaine d'application privilégié est la biologie ou micro-biologie avec le concept clé-récepteur (figure III.1.1).¹⁰⁴

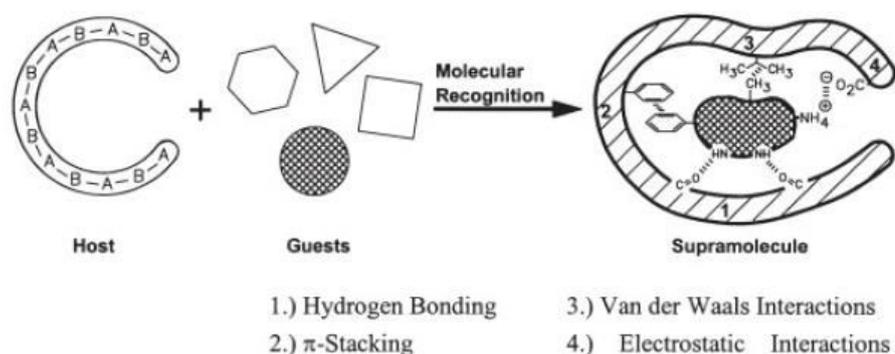


Figure III.1.1 – Concept clé-récepteur¹⁰⁴

¹⁰⁴ Ziegler, C.; Gopel, W.; Hammerle, W.; Hatt, H.; Jung, G.; Laxhuber, L.; Schmidt, H.-L.; Schutz, S.; Votgle, F.; Zell, A. *Biosens. Bioelectron.* **1998**, *13*, 539

L'intérêt d'un tel système est qu'il possède des propriétés que chaque entité le constituant ne possédait pas avant l'assemblage. La grande diversité de cette branche de la chimie la rend extrêmement attractive et permet des applications dans des domaines divers et variés comme la catalyse, la synthèse d'enzymes artificielles (molécules de petites tailles mimant le site actif d'une enzyme)¹⁰⁵ ou encore le développement de nouvelles thérapies dans le domaine médical.

Enfin, l'utilisation de ces nouveaux systèmes dans la détection de molécules chargées ou neutres fait l'objet d'un vif intérêt depuis quelques années. Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés à deux types de polluants, des dérivés du benzène et le bisphénol A.

1. Polluants testés
 - a. Dérivés du benzène

Le benzène a été classé cancérigène en 1982 et a été intégré à la liste des composés cancérigènes de catégorie 1 (c'est-à-dire avérés pour l'Homme) en 1987. Lui-même et ses dérivés homologues principalement le toluène, le xylène et le styrène sont responsables du benzénisme, maladie reconnue comme maladie professionnelle en 1931.

Toluène : Faiblement présent dans le pétrole brut, il est produit par reformage catalytique dans le procédé de fabrication de l'essence. Connu pour avoir longtemps été employé au cours de la Seconde Guerre Mondiale pour la fabrication de TNT, il sert actuellement dans des domaines divers et variés comme le tannage du cuir ou la fabrication d'adhésifs et de colles.

Bien que sa toxicité reste faible, il s'agit tout de même d'un produit nocif, irritant et écotoxique. Bien qu'il ne semble pas cancérigène par inhalation ou contact, son utilisation en tant que solvant peut entraîner une incorporation de produits cancérigènes dans l'organisme.

Pour comprendre sa toxicité, il faut regarder son métabolisme. Sa solubilité dans l'eau étant fortement réduite, il ne peut donc pas quitter l'organisme par les voies naturelles et doit donc être métabolisé pour être évacué. Pour cela, le groupement méthyl doit être oxydé dans le foie et transformé en alcool benzylique. 95 % est bien transformé mais les 5 % restants créent des métabolites toxiques : des époxydes du noyau aromatique qui peuvent alkyler certaines protéines et donc toucher l'ADN.

La limite d'exposition professionnelle du toluène en France s'élève à :

- 20 ppm soit 77 mg.m⁻³ (valeur moyenne d'exposition sur 8 heures)
- 100 ppm soit 384 mg.m⁻³ (pour une exposition de courte durée, soit 15 minutes)

¹⁰⁵ *Artificial Enzymes*, Ed. By Ronald Breslow. Wiley-VCH, Weinheim 2005

Xylène^{106, 107, 108, 109} : Il est produit à partir du pétrole dans l'industrie pétrochimique. Connu pour être l'un des 30 composés les plus produits aux USA, il est couramment impliqué dans l'industrie de l'impression, du caoutchouc, et du cuir. Dans la vie quotidienne, il est notamment utilisé dans certains produits de nettoyage, dans des pesticides ou encore dans des vernis. Les principales voies d'absorption du xylène sont les voies respiratoires et digestives.¹⁰⁷ Or le xylène est très soluble dans le sang. Environ 95 % du xylène est ensuite métabolisé dans le foie, le reste est éliminé sous forme inchangée dans l'air expiré.

Comme tous les dérivés du benzène, il est classé nocif pour le cerveau. En effet, des expositions élevées pendant des temps courts peuvent provoquer des maux de tête et des vertiges. A de très fortes expositions, cela peut occasionner des pertes de conscience voire la mort.

Les valeurs limites d'exposition au xylène en France se montent à :

- 50 ppm soit 221 mg.m⁻³ (valeur moyenne d'exposition sur 8 heures)
- 100 ppm soit 442 mg.m⁻³ (sur une courte durée, soit 15 minutes)

Styrène : Il est également produit industriellement à partir du pétrole. Découvert en 1865 par Eduard Simon suite à la distillation du styrax, une résine également appelée « ambre liquide », c'est en 1866 que Marcellin Berthelot découvre sa capacité à se polymériser. Il est couramment utilisé en tant que monomère pour la synthèse de plastiques, le plus connu étant le polystyrène.¹¹⁰ Toutefois, il intervient également dans des synthèses de copolymérisation, notamment lors de la synthèse du caoutchouc ou de l'acrylonitrile butadiène styrène (autrement appelé ABS). Sa production, tout comme celle du toluène, a connu un essor lors de la Seconde Guerre Mondiale, pour les besoins de l'armée en caoutchouc synthétique.

Le styrène est principalement absorbé par les voies respiratoires. Très soluble dans le sang, il s'y loge rapidement après l'absorption dans l'organisme. Chez l'Homme, seule une faible quantité est éliminée sous forme inchangée, le reste étant métabolisé (principalement par oxydation) et éliminé dans les urines.^{111, 112}

¹⁰⁶ Montelius, J. *Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXVI*. **2005**, 17

¹⁰⁷ Pierce, C.H. et al. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. **1996**, 22, 112-118

¹⁰⁸ Ogata, M. et al. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. **1980**, 46, 12

¹⁰⁹ Riihimäki, V.; Pfäffli, P. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. **1978**, 4, 73

¹¹⁰ Othmer, K. *Encyclopedia of chemical technology 4th Ed.* **1995**, 13, 826

¹¹¹ IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans **2002**, 82, 437

¹¹² Warshawski, D. "Polycyclic and Heterocyclic Aromatic Hydrocarbons, Styrène" In : Bingham E.; Cochrane B.; Powell C. H. (Eds)- *Patty's toxicology. 5th Ed.*, New York : John Wiley and sons **2001**, 4, 304

L'exposition à de fortes concentrations provoque des troubles du système nerveux, (dépression, difficultés de concentration), des nausées ainsi qu'une irritation des yeux, du nez et de la gorge.¹¹⁰

Les valeurs limites d'exposition en France sont de :

- 23,3 ppm soit 100 mg.m⁻³ (valeur moyenne d'exposition sur 8 heures)
- 46,6 ppm soit 200 mg.m⁻³ (sur une courte durée, soit 15 minutes)

b. Bisphénol A, un perturbateur endocrinien

De nombreuses controverses ont été suscitées suite à l'utilisation de bisphénol A et autres phtalates conduisant à l'adoption d'une loi en décembre 2012 interdisant leur utilisation. Un perturbateur endocrinien est défini comme étant une substance exogène susceptible de perturber ou de modifier le système endocrinien d'un individu et de ses descendants. Les pathologies qui en découlent sont diverses mais on peut citer pour le bisphénol A des problèmes d'infertilité, de diabète, d'obésité, de cancer. Deux produits contenant du bisphénol A à l'état de monomère sont particulièrement visés : les polycarbonates qui entrent notamment dans la composition des biberons et des lentilles de contact ainsi que les résines époxy que l'on trouve dans les revêtements des canettes et boîtes de conserve.

Certaines substances xénobiotiques ont un effet non négligeable sur l'ADN, notamment par des méthylations. L'alimentation peut être responsable de la méthylation de l'ADN.¹¹³ Or de nombreuses études ont révélé que l'exposition au bisphénol A provoque une hypométhylation¹¹⁴ de différents gènes et cette modification génétique est conservée au cours de la division cellulaire, provoquant à l'âge adulte des pathologies qualifiées de tardives ainsi qu'une transmission fort probable aux générations futures.¹¹⁵

2. Etat de l'art

L'utilisation d'une molécule en tant que détecteur suppose qu'au contact de la cible, une ou plusieurs de ses propriétés intrinsèques soient modifiées de manière notable. Nous proposons ici quelques exemples de capteurs électrochimiques ou fluorescents ou encore des biocapteurs.

¹¹³ (a) Dossier « Epigénétique », *Science et Santé*, Inserm, **2012**, 11 ; (b) Heard, E., « Epigénétique et mémoire cellulaire », Leçon inaugurale au Collège de France, **2012**

¹¹⁴ Singh, S.; Li, S.S.-L. *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, 13, 10143

¹¹⁵ (a) Skinner, M.K. et al. *Trends. Endocrinol. Metab.* **2010**, 21, 214 ; (b) Baccarelli, A.; Bollati, V. *Curr. Opin. Pediatr.* **2009**, 21, 243

Capteurs électrochimiques et biocapteurs

Le principe de cette catégorie de capteurs repose sur une modification du comportement rédox du capteur, une fois celui-ci en contact (*via* des interactions non covalentes) avec la cible.¹¹⁶ On peut alors suivre l'évolution de la réaction par enregistrement de cyclovoltammogrammes.

Un exemple de ces capteurs électrochimiques est l'utilisation de dérivés de ferrocène qui sont connus pour être de très bons capteurs d'entités ioniques.¹¹⁷

Les études réalisées par l'équipe de Jang sur l'un de ces dérivés de ferrocène (*cf.* figure II.1.2.a) montrent une évolution du cyclovoltammogramme relatif au couple ferrocène (Fc)/ferrocénium (Fc⁺). En effet, en présence d'une quantité croissante d'ions mercure (II), on observe un décalage du cyclovoltammogramme vers les bas potentiels (*cf.* figure III.1.2.b), en raison soit d'une interaction électrostatique soit d'un changement conformationnel induit par la complexation des ions mercure (II) par le dérivé du ferrocène (*via* une interaction entre l'atome de soufre du capteur et les ions mercure). Ainsi, le potentiel d'oxydation du couple Fc/Fc⁺ passe de 0,49 V à 0,19 V lors de l'ajout de 0 à 0,75 éq. d'ions mercure (II). On observe également l'apparition d'un nouveau pic plus on ajoute d'ions mercure (II) au sein de la solution résultant de l'établissement d'une liaison entre le dérivé **6** et les ions mercure (II) : le potentiel de 0,19 V du couple Fc/Fc⁺ libre est progressivement décalé vers 0,33 V lorsque le ferrocène complexe les ions mercure (II). Plus la concentration en ions mercure (II) augmente dans le milieu, plus l'intensité du pic correspondant au couple Fc/Fc⁺ non complexé avec les ions mercure (II) diminue. De plus, ils ont réalisé des études de sélectivité du dérivé de ferrocène envers les ions mercure (II) en enregistrant les cyclovoltammogrammes en présence d'autres cations métalliques comme Zn²⁺ ou encore Mg²⁺. Les résultats obtenus se trouvent sur la figure III.1.2.c. L'ajout de ces différents ions métalliques à une solution du dérivé **6** conduit à une légère évolution du potentiel d'oxydation du couple Fc/Fc⁺ mais identique pour chacun des ions ce qui ne permet pas de faire de distinction entre eux à l'exception des ions mercure (II), prouvant ainsi la sélectivité du dérivé ferrocène pour ces ions.

¹¹⁶ Beer, P. D.; Gale, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 486

¹¹⁷ Bui, N.-N.; Hong, J.-T.; Mho, S.-I.; Jang, H.-Y. *Bull Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 1395

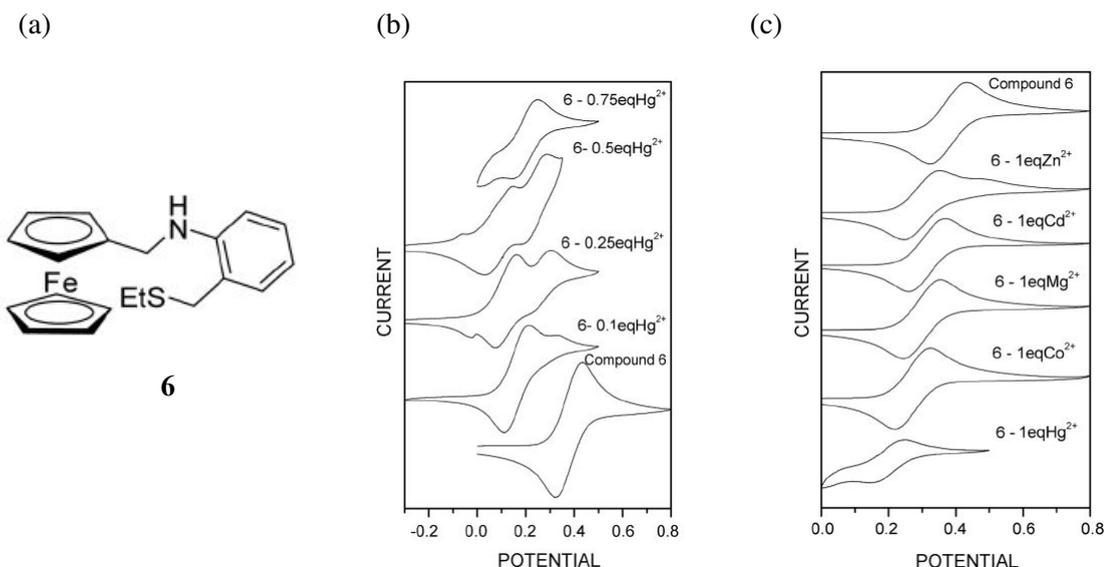


Figure III.1.2 – (a) Dérivé de ferrocène **6** synthétisé pour la détection d'ions mercure (II) ; (b) Cyclovoltammogrammes enregistrés correspondant à l'oxydation réversible du Fc en Fc⁺ en présence d'une quantité croissante d'ions mercure (II) ; (c) Cyclovoltammogrammes du capteur Fc/Fc⁺ en présence d'un équivalent de Zn²⁺, Cd²⁺, Mg²⁺, Co²⁺ ou Hg²⁺¹¹⁷

Pour la détection de molécules neutres, comme les dérivés du benzène, les biocapteurs¹¹⁸ microbiens constituent des dispositifs utilisant comme capteur biologique un microorganisme qui peut reconnaître la cible soit en se liant directement à elle soit en les intégrant dans un système de transduction adapté qui convertira l'information biologique en un signal électronique. Ainsi, la quantité de polluant peut être quantifiée par la capacité d'assimilation du microorganisme donnée sous forme d'activité métabolique.¹¹⁹

Dans la suite de ce manuscrit, nous nous focaliserons sur des méthodes autres que l'utilisation de ces biocapteurs.

Les travaux menés par Sekhar et son équipe¹²⁰ ont conduit à l'élaboration d'un capteur potentiométrique de BTEX à l'état gazeux. Le principe repose sur un montage à trois électrodes, réalisé à partir d'un électrolyte de zirconium, d'une contre-électrode de platine et d'une électrode de mesure d'or ou d'un dérivé de lanthanide La_{1-x}Sr_xCrO₃ (cf. figure III.1.3). Les résultats montrent alors une détection de benzène pouvant atteindre 1 ppm de polluant dans l'air.

¹¹⁸ Lanyon, Y.H.; Marrazza, G.; Tothill, L.E.; Mascini, M.; "Benzene analysis in workplace air using an FIA-based bacterial biosensor" *Biosens. Bioelectron.* **2005**, *20*, 2089.

¹¹⁹ Mulchandani, A.; Rogers, K.R. "Enzyme Biosensors: Techniques and Protocols. Methods in Biotechnology" vol 6. Humana Press Inc. New jersey, USA

¹²⁰ Sekhar, P. K.; Brosha, E. L.; Mukundan, R.; Garzon, F. H. *The electrochemical society 219th ECS Meeting* **2011**

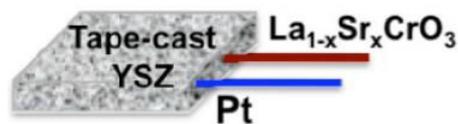


Figure III.1.3 – Configuration du capteur potentiométrique à base d'un dérivé de lanthanide¹²⁰

En 2011, l'équipe de Huang¹²¹ a mis au point un capteur électrochimique à base de polymères à empreintes moléculaires greffés sur des nanoparticules d'or (afin d'agrandir la surface active de détection). Les résultats obtenus montrent une détection sélective de bisphénol A allant jusqu'à 10^{-7} mol/L. On observe en effet une réponse linéaire entre la réponse ampérométrique et la concentration en polluant (cf. figure III.1.4.b). La valeur de 10^{-7} mol/L est, comparativement à d'autres méthodes de détection, la valeur la plus basse détectée jusqu'à alors.^{122, 123}

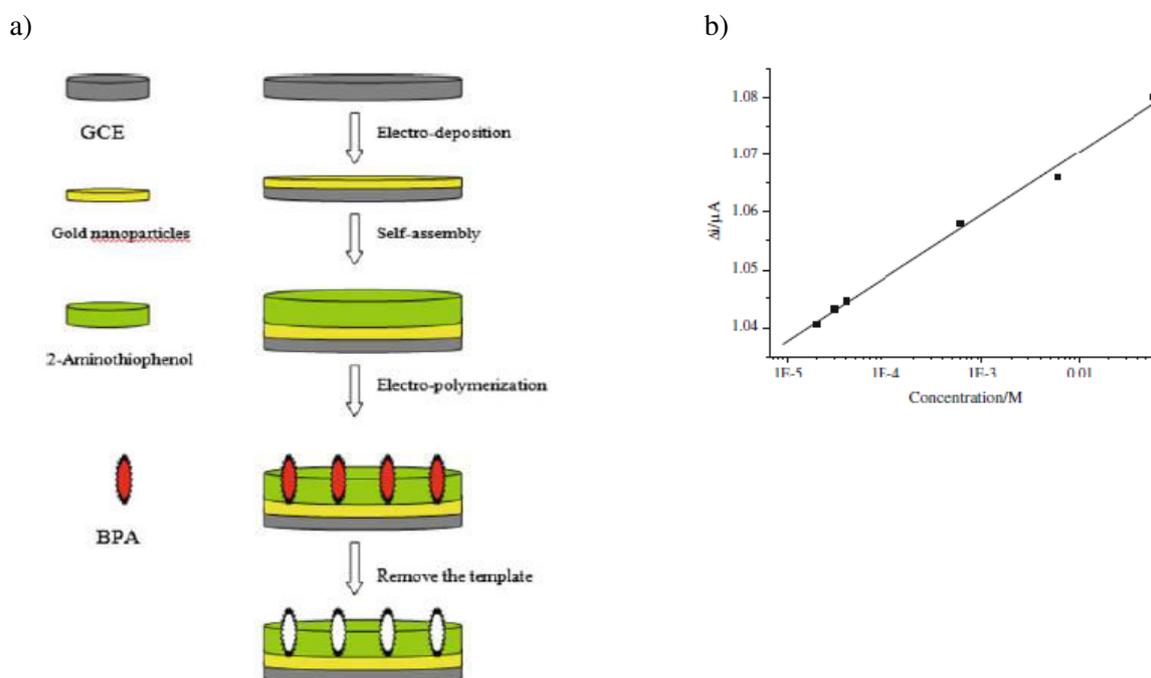


Figure III.1.4 – a) Principe de détection du BPA par le polymère à empreintes moléculaires de nanoparticules d'or ; b) Réponse ampérométrique du capteur en fonction de la concentration en bisphénol A¹²¹

¹²¹ Huang, J.; Zhang, X.; Liu, S.; Lin, Q.; He, X.; Xing, X.; Lian, W. *J. Appl. Electrochem.* **2011**, *41*, 1323

¹²² Modaressi, K.; Taylor, K. E.; Bewtra, J. K. *Water Res.* **2005**, *39*, 4309

¹²³ Notsu, H.; Tatsuma, T.; Fujishima, A. *J. Electroanal. Chem.* **2002**, *523*, 86

Couches minces d'oxyde métallique

En 1982, l'équipe de Persaud et Dodd¹²⁴ a utilisé un capteur à base de SnO₂ sur le principe du système olfactif (cf. figure III.1.5). Le mécanisme de reconnaissance d'un gaz par l'oxyde d'étain repose sur une modification de la résistance (ou de la conductance) du capteur une fois mis en présence du gaz (comparée à celle en présence d'air). Ce changement se produit en raison de réactions de nature irréversible entre le gaz et les dérivés de l'oxygène (O²⁻, O⁻, O₂⁻) adsorbés sur la surface du capteur. L'adsorption des dérivés de l'oxygène crée une couche électronique sur la surface du capteur produisant ainsi un potentiel électrique.

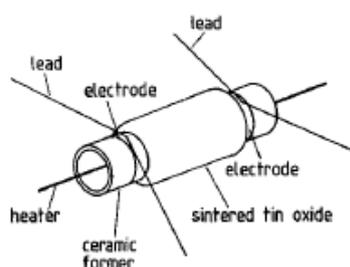


Figure III.1.5 – Capteur commercial à base de dioxyde d'étain¹²⁴

En exposant le capteur à l'air, la concentration en dioxygène est importante et la résistance électrique conséquente ; en revanche, en présence d'un gaz de nature réductrice, on observe une diminution de la résistance suite à la réaction suivante :

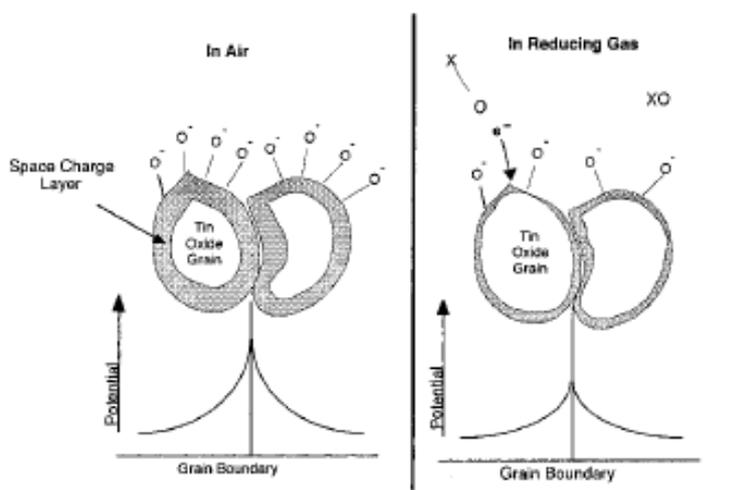
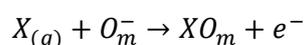


Figure III.1.6 – Barrière de potentiel à la surface du capteur en présence d'air et en présence d'un gaz à propriétés réductrices¹²⁵

¹²⁴ Persaud, K.C.; Dodd, G.H. *Nature* **1982**, 299, 352

¹²⁵ Albert, K.J.; Lewis, N.S.; Schauer, C.L.; Sotzing, G.A.; Stitzel, S.E.; void, T.P.; Walt, D.R. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2595.

A contrario, en présence d'un gaz oxydant, la concentration en dioxygène augmente de même que la résistance électrique.

Les capteurs à base d'oxyde d'étain ont depuis été utilisés pour détecter une quantité très variée de composés dont on peut dégager trois familles majeures :

- Les gaz toxiques^{126, 127}
- Les composés organiques volatiles (VOCs)^{128, 129}
- Les molécules dans l'alimentation^{130, 131}

Les travaux de détection des composés organiques volatils n'ont débuté que lorsque Persaud et Dodd ont utilisé des dérivés comme le méthanol, l'éthanol ou encore l'éther diéthylique pour démontrer qu'une matrice de capteurs pouvait déceler les odeurs sans que la matrice ne soit spécifique de chacune d'elles. L'analyse de mélange de composés dont le benzène a ainsi été conduite. En 1997, l'équipe de Getino¹³² a en effet étudié la détection d'un mélange de composés séparables en 3 familles :

- Le chloroforme
- Les oxygénés : propanal, méthyl éthyl cétone
- Les aromatiques et aliphatiques : benzène, toluène et octane

Ils ont pour cela utilisé une matrice de capteurs formée de couches minces d'oxyde d'étain et ont ainsi montré qu'il était possible (après traitement mathématique du signal du capteur) de distinguer les VOCs chlorés des autres.

¹²⁶ Mishra, V.N.; Agarwal, R.P. *Microelectron. J.* **1998**, 29, 861

¹²⁷ Di Natale, C.; Davide, F.A.M.; Faglia, G.; Nelli, P. *Sens. Actuators B* **1995**, B23, 187

¹²⁸ Gutierrez, J.; Getino, J.; Horrillo, M.C.; Ares, L.; Robla, J.I.; Garcia, C.; Sayago, I. *Thin Solid Films* **1998**, 29, 861

¹²⁹ Doleman, B.J.; Lonergan, M.C.; Severin, E.J.; Vaid, T.P.; Lewis, N.S. *Anal. Chem.* **1998**, 70, 4177

¹³⁰ Corcoran, P.; Lowery, P.; Anglesea, J. *Sens. Actuators B* **1998**, 48, 448

¹³¹ Bednarczyk, D.; DeWeerth, S.P. *Sens. Actuators B* **1995**, 27, 271

¹³² Getino, J.; Horrillo, M.C.; Gutierrez, J.; Ares, L.; Robla, J.I.; Garcia, C.; Sayago, I. *Sens. Actuators B* **1997**, 43, 200

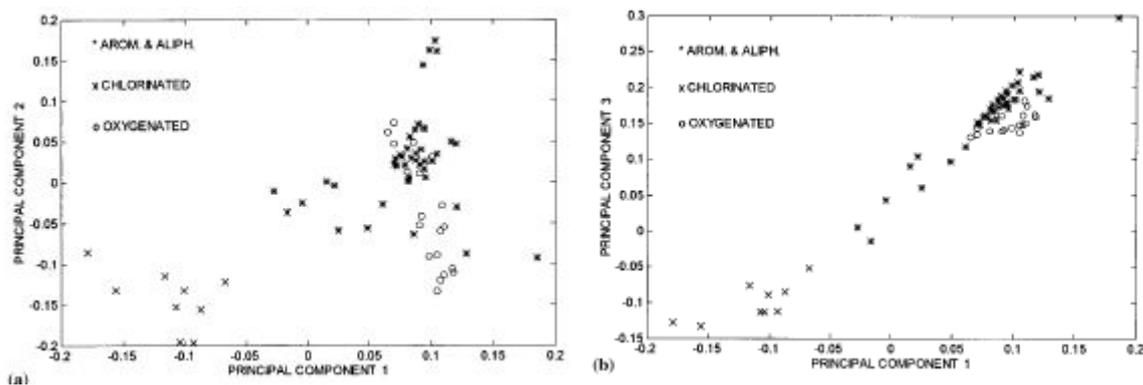


Figure III.1.7 – Résultats obtenus après traitement mathématique du signal de deux matrices contenant un composant majoritaire en présence du mélange de VOCs¹³²

On observe alors dans la figure III.1.7 deux zones distinctes : une première zone en deçà de -0,05 (en ordonnée) au niveau de laquelle on détecte les composés chlorés et une seconde zone au-delà de -0,05 (en ordonnée) qui correspond à la détection simultanée des composés aromatiques, aliphatiques et oxygénés.

Modification du spectre d'absorption UV-visible¹³³

De nature assez polyvalente, les porphyrines voient leurs propriétés physico-chimiques évoluer lorsque l'on modifie la répartition électronique sur la partie aromatique de la molécule. Mises en solution, elles interagissent *via* des interactions de Van der Waals avec d'autres molécules aromatiques ou encore avec des nucléotides¹³⁴ et l'hélice d'ADN¹³⁵ pour former des complexes. Ainsi, l'équipe de Bied-Charreton a étudié l'interaction de deux porphyrines cationiques (*cf.* schéma III.1.1) avec la molécule de benzène.

¹³³ Leray, I.; Vernières, M.-C.; Bied-Charreton, C. *Sens. Actuators B* **1999**, *54*, 243

¹³⁴ Pasternack, R.F.; Gibbs, E.J.; Gaudemer, A.; Antebi, A.; Bassner, S.; De Poy, L.; Turner, D.H.; Williams, A.; Laplace, F.; Lansard, M.H.; Merienne, C.; Perree-Fauvet, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8179

¹³⁵ Pasternack, R.F.; Bustamante, C.; Collings, P.J.; Giannetto, A.; Gibbs, E.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5393

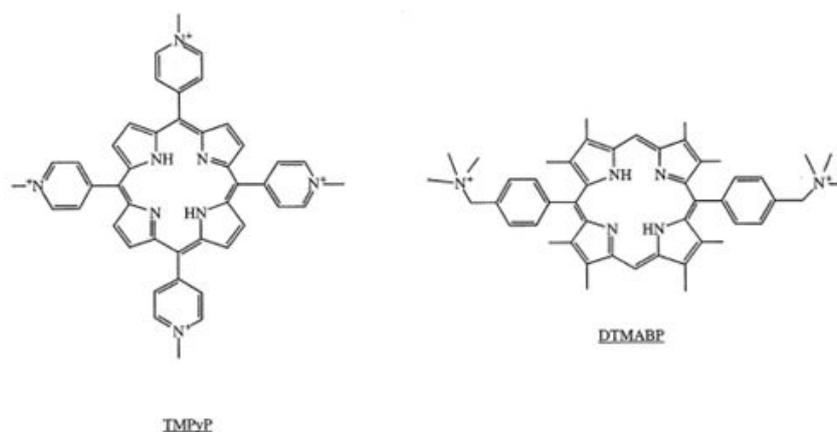


Schéma III.1.1 – Structure des deux porphyrines étudiées : tétrachlorure de tétraméthylpyridinium porphyrine (TMPyP), dichlorure de 2,3,7,8,12,13,17,18-octaméthyl-5,15-bis-(4-triméthylammoniumyl-phényl]porphyrine (DTMAPB)¹³³

Les interactions pour former un complexe porphyrine-benzène ont été suivies par spectrométrie d'absorption UV-visible. Les spectres d'absorption du DTMAPB en solution aqueuse ont été enregistrés en présence d'une quantité croissante de benzène (cf. figure III.1.8.a) et révèlent une diminution du maximum d'absorption à 408 nm.

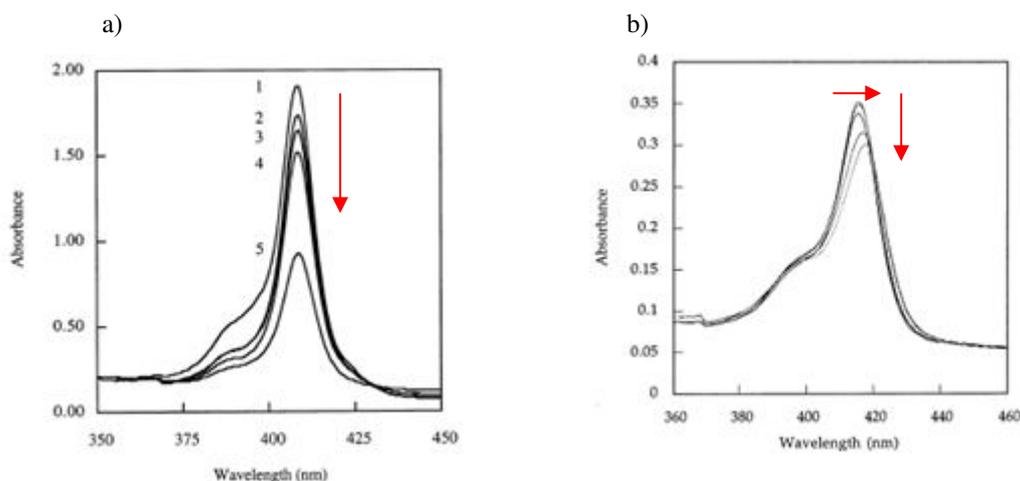


Figure III.1.8 – a) Evolution du spectre d'absorption du DTMAPB dans l'eau (concentration = $1,2 \cdot 10^{-2}$ mmol/L) en présence d'une quantité croissante de benzène : (1) sans benzène, (2) 2,7 mmol/L ; (3) 5,5 mmol/L ; (4) 8 mmol/L ; (5) 39 mmol/L ; b) Modification du spectre d'absorption du film de PVP incorporant le DTMAPB en présence de benzène¹³³

Dans un souci de design de nouveaux capteurs chimiques du benzène, les deux porphyrines ont ensuite été insérées dans de fines couches de polymères comme le polyméthacrylate de méthyle (PMMA) et le polyvinylpyrrolidone (PVP). L'insertion des composés porphyrines au sein de matrices polymères peut modifier dans une certaine mesure les propriétés photophysiques : en effet, on constate un faible déplacement bathochrome de la bande d'absorption suite à l'insertion, fait ayant déjà été relaté

antérieurement.¹³⁶ Les tests de détection de benzène réalisés par la suite ont montré des déplacements bathochrome et hypochrome de la bande d'absorption en présence d'une quantité croissante de benzène comme le montre la figure III.1.8 (b). La comparaison des études réalisées avec le DTMAPB et le TMPyP montre que les résultats obtenus avec la première porphyrine sont meilleurs (limite de détection observée pour une concentration en benzène égale à 100 $\mu\text{g.L}^{-1}$ soit 45 ppm) en raison d'une plus grande stabilité du complexe porphyrine-benzène.

Modification du spectre d'émission de fluorescence

Une demande sans cesse croissante en chimie analytique et environnementale de développer de nouvelles techniques de pointe explique l'essor de cette méthode de détection. De plus, on observe une augmentation permanente du nombre d'espèces détectables par fluorescence que ce soient des espèces ioniques, des molécules neutres ou encore des gaz. Cette technique offre une sensibilité, une sélectivité et surtout un visuel qu'aucune autre technique ne présente. C'est pourquoi la synthèse de fluorophores est d'un intérêt grandissant. On peut classer les fluorophores en divers catégories, selon leur mode de détection pour la cible.¹³⁷

Classe 1	Détection par collision avec la molécule d'intérêt
Classe 2	Détection par création d'un lien réversible avec la molécule d'intérêt modifiant les propriétés de fluorescence du fluorophore
Classe 3	Détection par création d'une liaison covalente avec la molécule, avec ou sans espaceur

Tableau III.1.1 – Classes des différents fluorophores

De nombreux complexes organo-métalliques sont d'une part sensibles à la présence de solvants organiques et d'autre part absorbent dans l'UV ou le proche UV ce qui correspond à la zone d'absorption de nombreux aromatiques comme par exemple le benzène. Se basant sur ces faits, Pang et *al.* ont élaboré en 2001 la synthèse d'un nouveau complexe à base d'ions Zn (II) et de 2,2'-dipyridylamine.¹³⁸ Le principe de cette détection est une interaction de type π - π stacking entre le benzène et les unités phényl du complexe. Le polluant vient se loger au centre d'une unité phényl et entre deux molécules de complexe (*cf.* figure III.1.9).

¹³⁶ Leray, I.; Bied-Charreton, C.; Pansu, R. ; Faure, J. *Thin Solid Films* **1997**, 303, 295

¹³⁷ Valeur, B. « Molecular Fluorescence: Principles and Applications » Wiley-VCH Verlag GmbH **2001**, 274

¹³⁸ Pang, J.; Marcotte, E. J.-P.; Seward, C.; Brown, R. S.; Wang, S. *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4166

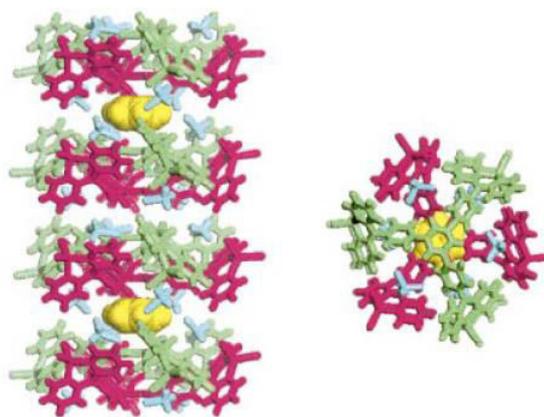


Figure III.1.9 – Arrangement tridimensionnel du complexe $[(\text{ZnCl}_2)_3(1,3,5\text{-tris}(p\text{-}(2,2'\text{-dipyridylamino)phenyl)benzene)]^{138}$

L'émission de fluorescence du complexe est enregistrée en présence d'une quantité croissante de benzène et on observe une extinction de la fluorescence selon une loi cinétique de Stern-Volmer (cf. figure III.1.10).

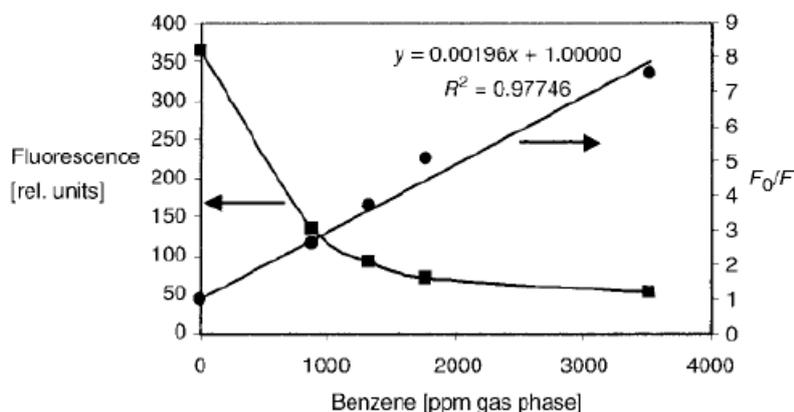


Figure III.1.10 – Extinction de la fluorescence du complexe en présence de benzène et validation par une loi cinétique de Stern-Volmer¹³⁸

En 2003, l'équipe du Pr. Stalke¹³⁹ étudie la détection de toluène par un dérivé d'anthracène. En effet, les dérivés d'anthracène sont connus notamment pour leurs propriétés de luminescence en solution et aussi à l'état solide. Ils ont donc optimisé la synthèse d'un dérivé d'anthracène à base de soufre dont la structure est présentée en figure III.1.11. La particularité de ce composé est son comportement émissif : alors que la majorité des fluorophores émet en solution (et pas à l'état solide) et perd sa fluorescence une fois en contact avec la molécule d'intérêt, ce dérivé émet vers 530 nm à l'état solide, lorsqu'il a emprisonné deux molécules de toluène, tandis qu'il ne présente aucune luminescence en absence de toluène.

¹³⁹ Fei, Z.; Kocher, N; Mohrschlatt, C. J.; Ihmels, H.; Stalke, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 783

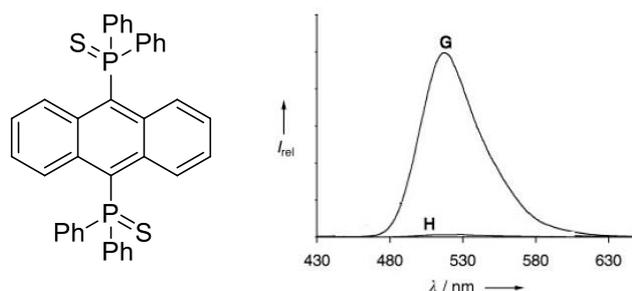


Figure III.1.11 – Structure du dérivé d'anthracène et spectre d'émission de fluorescence du dérivé à l'état solide en présence (G) et en absence (H) de toluène¹³⁹

Une autre méthode de détection consiste à combiner la chromatographie liquide à haute performance avec l'émission de fluorescence. C'est notamment la méthode utilisée par l'équipe de Yoon¹⁴⁰ en 2003 pour la détection de trois composés oestrogéniques dont le bisphénol A. Les résultats montrent alors une limite de détection très basse de 0,88 nM.

En 2009, l'équipe de Mann¹⁴¹ a publié des travaux réalisés sur la conception d'un matériau à base de platine présentant des propriétés de luminescence intéressantes pour la détection du benzène. Un film de $\text{Pt}^{\text{II}}(\text{CN-}i\text{-C}_3\text{H}_7)_2(\text{CN})_2$ a été préparé dans l'acétonitrile et a révélé une fluorescence jaune lorsqu'il est excité sous une lumière UV. L'exposition au benzène provoque des modifications considérables sur le spectre d'absorption UV du film (cf. figure III.1.12.a), qui devient incolore et voit sa fluorescence passer du jaune au bleu (cf. figure III.1.12.b).

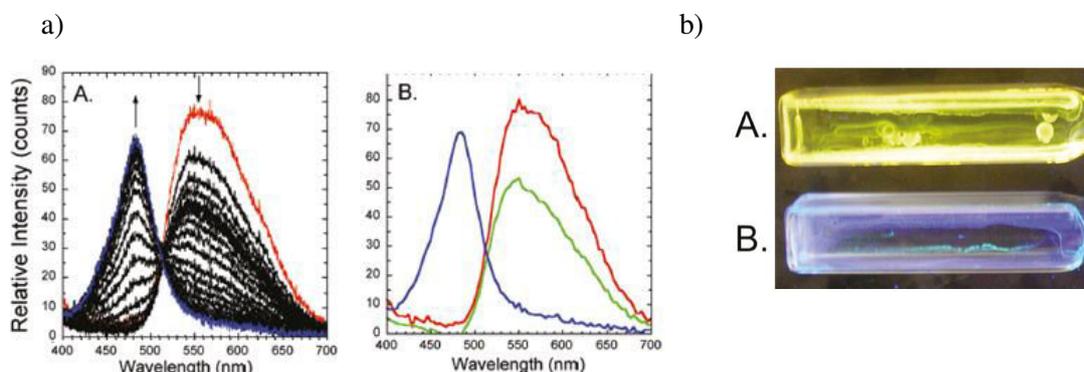


Figure III.1.12 – a) (A) Evolution du spectre de luminescence du film seul (courbe rouge), exposé au benzène (courbes noires) pendant 4,6,8 et 12 minutes puis de 20 à 150 minutes toutes les 10 minutes et enregistré après 158 minutes d'exposition (courbe bleue) et (B) La courbe rouge représente le spectre de luminescence du film seul, la verte une espèce inconnue formée par le film et le benzène et la bleue représente le spectre de luminescence du solvate de benzène du complexe de platine ; b) A) Fluorescence du film en présence d'air et (B) en présence d'air saturé en benzène¹⁴¹

¹⁴⁰ Yoon, Y.; Westerhoff, P.; Snyder, S. A.; Esparza, M. *Water Research* **2003**, 37, 3530

¹⁴¹ Drew, S.M.; Smith, L.I.; McGee, K.A.; Mann, K.R. *Chem. Mater.* **2009**, 21, 3117

De plus, la sélectivité du film pour le benzène a également été prouvée en exposant le film à des mélanges de dérivés de benzène comme le toluène, le xylène ou encore le chlorobenzène et aucune modification n'a été observée.

Dans ces travaux, nous allons nous intéresser à la détection de molécules riches en électron, comme le benzène et ses dérivés (le toluène, le *m*-xylène et le styrène) mais également à la détection de bisphénol A grâce aux nouveaux dérivés de *s*-tétrazine dont la synthèse et les propriétés physico-chimiques ont été étudiées dans la partie II.

3. Capteurs dérivés de *s*-tétrazines

a. Etat de l'art

Le développement de capteurs dérivés de *s*-tétrazine n'est que très récent en dépit des qualités remarquables que possèdent ces composés. En effet, les premiers résultats notables ont été obtenus par l'équipe de Dunbar en 1999¹⁴² puis en 2001.¹⁴³ Ils ont exploité la nature de ligand que possède cet hétérocycle aromatique et sa capacité à transmettre des informations électroniques mais également paramagnétiques. Ils ont ainsi utilisé la 3,6-bis(2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine pour réagir avec $[\text{Ni}(\text{CH}_3\text{CN})_6][\text{BF}_4]$ en proportions équimolaires. On observe alors dans la structure cristalline l'anion BF_4^- « encapsulé » par le ligand tétrazine (cf. figure III.1.13).

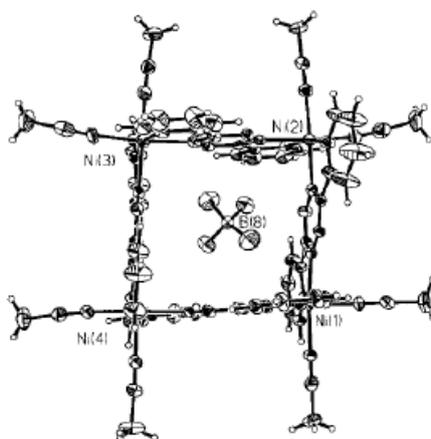


Figure III.1.13 – Structure moléculaire de $[\text{Ni}_4(\text{bptz})_4(\text{CH}_3\text{CN})_8]^{8+}$ ¹⁴²

L'espace vide au centre du ligand fait environ 0,46 nm ce qui permet facilement l'encapsulation de l'anion. On peut alors observer l'orientation prise par l'anion dont chaque extrémité interagit avec un

¹⁴² Campos-Fernandez, C. S.; Clerac, R.; Dunbar, K. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3477

¹⁴³ Campos-Fernandez, C. S.; Clerac, R.; Koomen, J. M.; Russell, D. H.; Dunbar, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 773

noyau tétrazine électrodéficient. Des tests réalisés avec d'autres anions ont montré que la structure de ce dernier est essentielle pour la géométrie prise par le complexe formé.

Ainsi, en 2001, ils ont optimisé la même réaction mais cette fois-ci avec l'anion SbF_6^- ¹⁴³ et ont obtenu une structure de type pentagonale au sein de laquelle chaque noyau tétrazine interagit avec une extrémité de l'anion. On met ainsi en évidence l'interaction entre l'anion encapsulé et le système π du noyau tétrazine. Ce type d'exemple laisse donc à penser que les dérivés de s-tétrazines pourraient constituer des capteurs d'espèces anioniques.

b. Etudes réalisées au préalable au sein de l'équipe du Pr. Audebert

Des études spectroscopiques ont été menées pour tester l'utilisation de tétrazine en tant que possible capteur de molécules riches en électron par inhibition de fluorescence. Des quantités croissantes de molécules aprotiques (anisole, amines tertiaires) ou de molécules protiques (dérivés phénoliques) ont été additionnées à une solution du dérivé de s-tétrazine ci-dessous (cf. figure III.1.14).¹⁴⁴

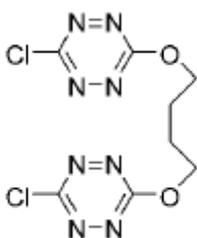


Figure III.1.14 – Dérivé de tétrazine choisi pour les tests de détection par inhibition de fluorescence¹⁴⁴

Les résultats obtenus permettent de valider une loi d'inhibition de type Stern-Volmer en traçant la variation de l'intensité maximale de fluorescence en fonction de la concentration en molécule riche en électrons (cf. figure III.1.15.a). Les valeurs de constante de Stern-Volmer obtenues par régression linéaire sont regroupées dans le tableau présenté en figure III.1.15.b .

¹⁴⁴ Audebert, P.; Miomandre, F.; Clavier, G.; Vernières, M.-C.; Renaud-Méallet, R.; Badré, S. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5667

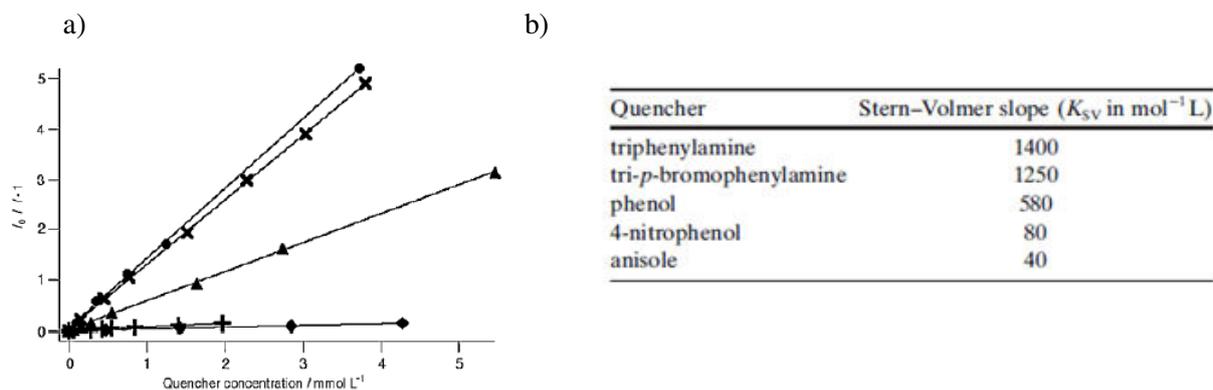


Figure III.1.15 – a) Droites de Stern-Volmer pour la molécule X avec la triphénylamine (●), la tris-*p*-bromophénylamine (×), le phénol (▲), le 4-nitrophénol (+) et l’anisole (◆) ; b) Valeurs des constantes de Stern-Volmer correspondantes¹⁴⁴

Ainsi, les dérivés de *s*-tétrazine semblent être de bons candidats pour la détection de molécules riches en électrons car ils présentent de grandes constantes de Stern-Volmer (40-1400 $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$).

c. Principe de détection par inhibition de fluorescence de molécules riches en électron par des dérivés de *s*-tétrazine

La principale interaction mise en jeu entre un dérivé de *s*-tétrazine et des molécules riches en électron, ici les dérivés du benzène ou le bisphénol A, correspond soit à des interactions de type π -stacking soit à des collisions. Ainsi, il se produit un phénomène de transfert d’électron photo-induit de la molécule riche en électron vers le dérivé de *s*-tétrazine à l’état excité (comme l’explique le schéma III.1.2). La tétrazine se retrouve alors sous forme de radical anion $\text{Tz}^{\cdot-}$ et la molécule riche en électron sous forme de radical cation $\text{P}^{\cdot+}$, ce qui conduit à une extinction de fluorescence.

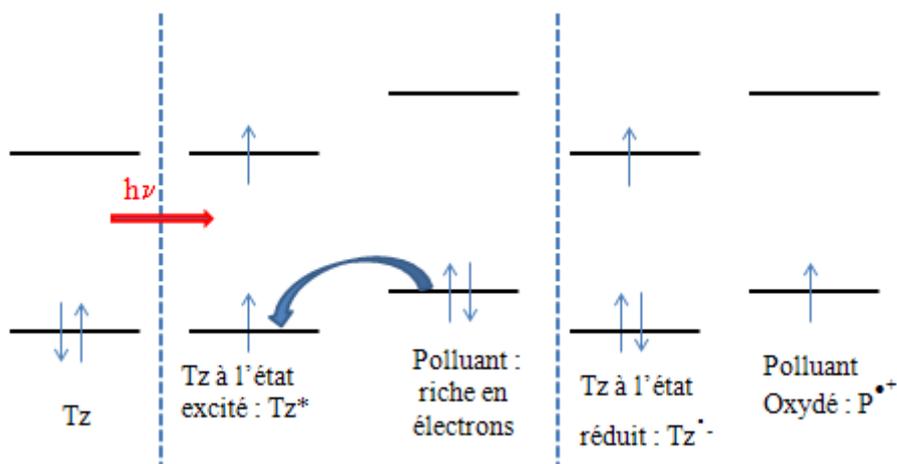


Schéma III.1.2 – Principe du transfert d'électron photo-induit entre la tétrazine Tz et le polluant P riche en électrons

Le grand avantage de ce transfert d'électron photo-induit est qu'en excitant la molécule, on modifie ses propriétés électrochimiques et donc son potentiel de réduction : elle devient meilleur acceptrice d'électron. En effet, l'affinité électronique EA et le potentiel de réduction E_{red} deviennent à l'état excité :

$$\begin{cases} EA^* = EA + E^* \\ E_{red}^* = E_{red} + E^* \end{cases}$$

Où E^* représente l'énergie de l'état excité (qui peut être soit un état singulet soit un état triplet). On peut alors apprécier dans le schéma simplifié suivant (cf. figure III.1.16) la formation favorable des ions radicaux à l'état excité alors que ce n'est pas le cas à l'état fondamental

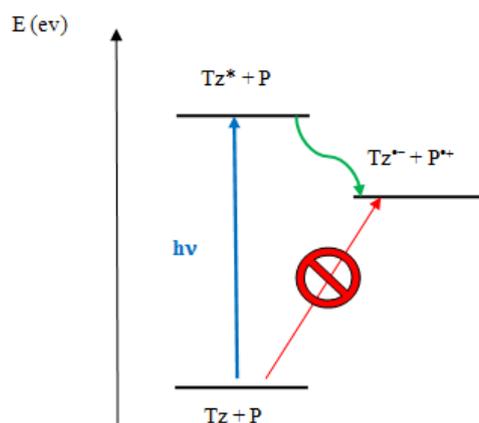


Figure III.1.16 – Réalisation possible ou non d'un transfert d'électron photo-induit

4. Détection des VOCs : molécules dérivés du benzène

a. Tests effectués sur la famille des tétrazines non chargées à lien C-S et C-O

Rappelons tout d'abord la structure des différentes molécules à lien C-S synthétisées présentant une fluorescence notable et un haut potentiel de réduction :

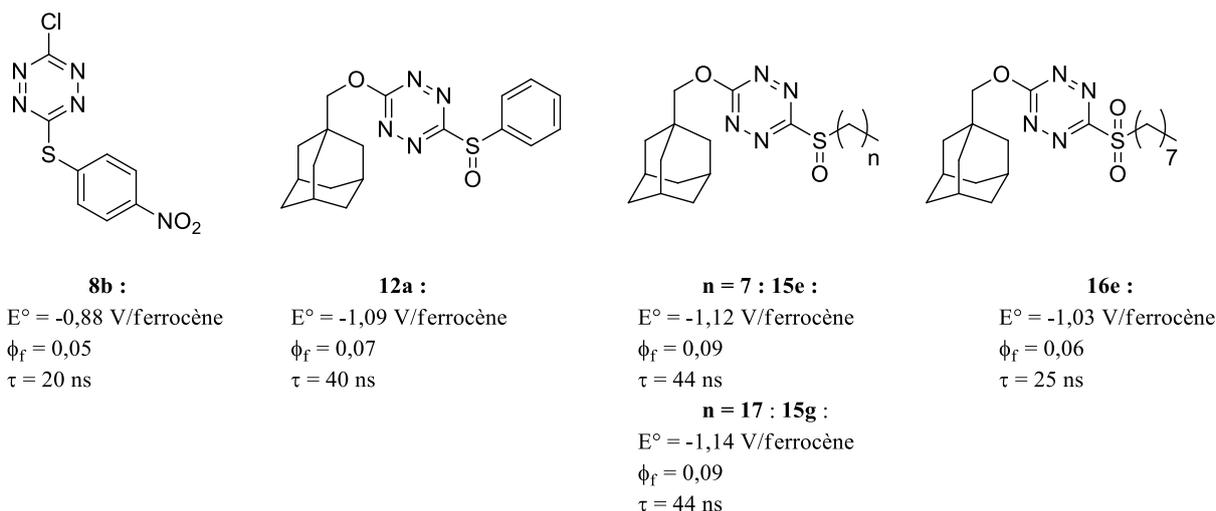


Figure III.1.17 – Structures et caractéristiques des dérivés de *s*-tétrazine à lien C-S testés pour la détection de polluants riches en électron

A une solution de dérivé de tétrazine de concentration de l'ordre de $5 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ dans du dichlorométhane ou de l'acétonitrile est progressivement ajouté une quantité croissante de polluant. Après agitation manuelle, on enregistre les spectres d'absorption, d'émission et de fluorescence résolue en temps après chaque ajout.

La désactivation de fluorescence du dérivé de *s*-tétrazine par le polluant peut être :

- Statique : il y a alors formation d'un complexe supramoléculaire entre la tétrazine à l'état fondamental avec le polluant, non fluorescent ou présentant une fluorescence différente
- Dynamique : il y a alors collision entre la tétrazine à l'état excité et le polluant

Chacun des tests effectués conduit à une diminution de l'intensité de fluorescence (*cf.* figure III.1.18) qui représente l'évolution de l'intensité de fluorescence de **15e** en présence de styrène) suivant une cinétique de Stern-Volmer dont l'équation est rappelée ci-dessous :

$$\frac{I_0}{I} - 1 = K_{sv} \times [Q]$$

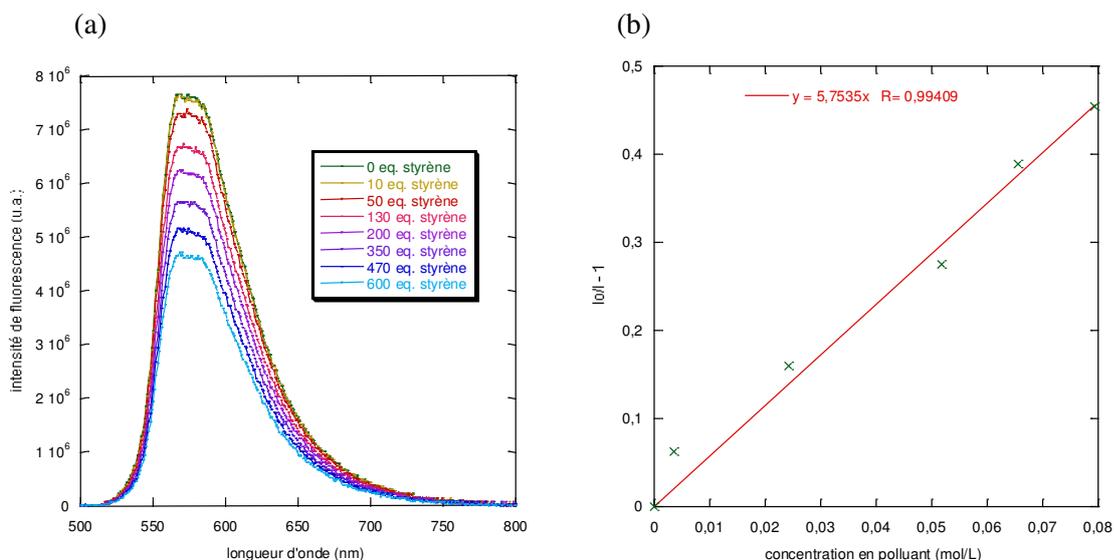


Figure III.1.18 – Evolution du spectre de fluorescence de **15e** ($C = 4.10^{-4} M$) en présence de styrène ($\lambda_{exc} = 490 nm$) ; (b) tracé de Stern-Volmer correspondant

Les tracés de Stern-Volmer réalisés pour l'ensemble des tests conduisent aux différentes constantes regroupées dans le tableau III.1.2 (les valeurs des potentiels de réduction E_{Tz/Tz^-}^0 à l'état excité sont également données dans le tableau) :

K _{SV} en L.mol ⁻¹							
(k _q *10 ⁻⁸ en L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)							
E°*	toluène	ΔE°	m-xylène	ΔE°	styrène	ΔE°	
8b	1,38	1,5 (0,75)	0,48	8,1 (4,1)	0,32	16 (7,9)	0,10
12a	1,16	0,2 (0,04)	0,70	0,8 (0,2)	0,54	2,7 (0,7)	0,32
15e	1,13	-	-	-	-	5,7 (0,6)	0,35
15g	1,11	0,2 (0,03)	0,75	0,7 (0,15)	0,59	2,4 (0,5)	0,37
16e	1,23	0,3 (0,1)	0,63	2,2 (0,9)	0,47	5,4 (2,2)	0,25

Tableau III.1.2 - Données relatives à l'inhibition de fluorescence des composés **8b**, **12a**, **15e**, **15g** et **16e**

On constate ainsi que plus le polluant est riche en électron, plus la constante de Stern-Volmer associée est importante, ce qui coïncide avec une inhibition de fluorescence par transfert d'électron photo-induit. Afin d'en comprendre la nature, des expériences de fluorescence résolue en temps ont été conduites notamment sur le composé **15e** (cf. figures III.1.19) en présence de quantités croissantes de styrène et de toluène.

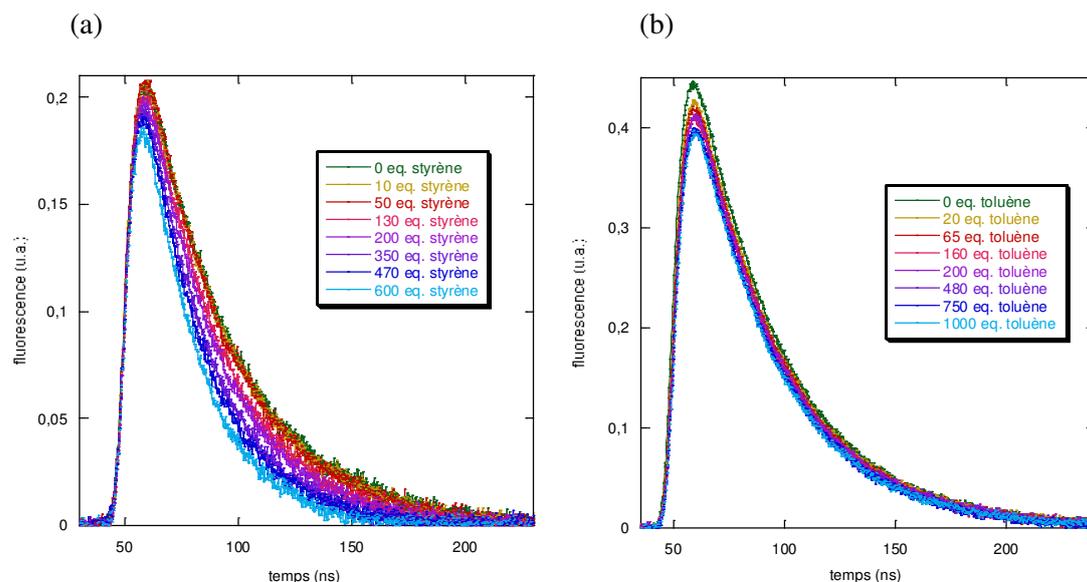


Figure III.1.19 – Evolution des déclin de fluorescence de **15e** ($C = 4.10^{-4} M$) en présence de styrène (a) et de toluène (b)

On observe ici deux cas de figure :

- L'inhibition de fluorescence est essentiellement de nature dynamique pour le styrène et le *m*-xylène : en effet, on observe une diminution de la durée de vie de fluorescence résultant de collision entre le polluant et la tétrazine à l'état excité. Il est alors possible de calculer une constante de vitesse de désactivation, notée k_q (les valeurs sont regroupées dans le tableau III.2.2) qui pourra ensuite être comparée à la constante de vitesse de diffusion k_{diff} (de l'ordre de $2.10^{-10} L.mol^{-1}.s^{-1}$)¹⁴⁵
- Une contribution de nature statique apparaît en présence de toluène. En effet, on n'observe pas sur la figure III.1.19.b de diminution de la durée de fluorescence. En revanche, on observe une diminution de l'intensité de fluorescence résultant d'interactions entre le polluant introduit en large excès et la tétrazine à l'état fondamental

Ceci s'explique en comparant le potentiel de réduction à l'état excité de la tétrazine et les potentiels d'oxydation des différents polluants testés. En effet, alors que le toluène possède un potentiel d'oxydation de 1,86 V par rapport au ferrocène¹⁴⁶, le *m*-xylène de 1,70 V¹⁴⁶, le styrène a un potentiel plus bas de 1,48 V par rapport au ferrocène.¹⁴⁷ Dans chaque cas, la réaction entre la tétrazine à l'état excité et le polluant est endergonique, correspondant à un transfert d'électron lent, dans la région normale de Marcus. Le test avec le toluène conduit au transfert le plus lent. C'est pourquoi de fortes concentrations en toluène ont été ajoutées : le transfert d'électron photo-induit n'est alors plus le

¹⁴⁵ Smoluchovski, M.V.Z. *Phys. Chem.* **1927**, 92, 129

¹⁴⁶ Farid, S.; Dinnocenzo, J.P.; Merkel, P. B.; Young, R.H.; Shukla, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4791

¹⁴⁷ Suga, K.; Ohkubo, K.; Fukuzumi, S. *J. Phys. Chem. A* **2003**, 107, 4339

phénomène prépondérant pour l'inhibition de fluorescence, en accord avec les travaux de Farid et *al.* en 2011.¹⁴⁸ En revanche, le transfert d'électron photo-induit est assez rapide avec le styrène pour être considéré comme le phénomène majoritaire.

Des expériences similaires ont été conduites sur les molécules à lien C-O dont certaines sont présentées en figure III.1.20. Les résultats du traitement mathématique sont regroupés dans le tableau III.1.3.

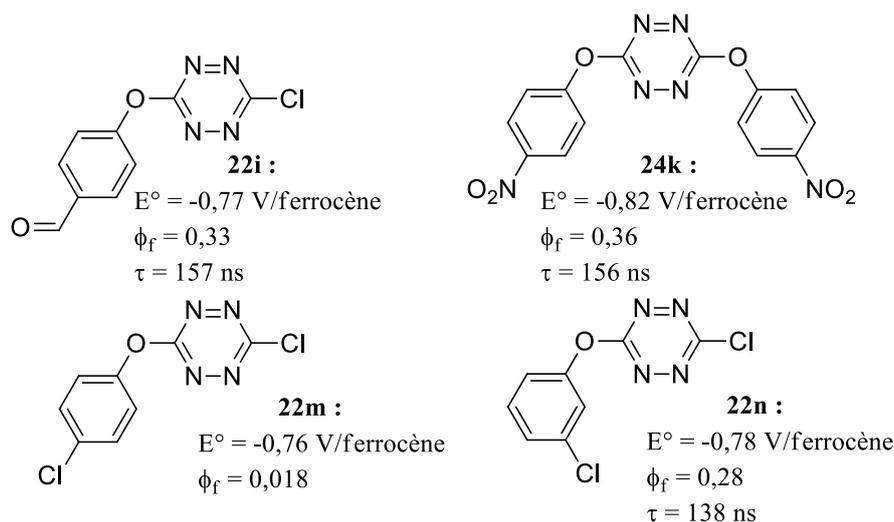


Figure III.1.20 – Structures et caractéristiques des tétrazines à lien C-O pour la détection de polluants

	$E^\circ*$	K_{sv} en $L.mol^{-1}$ ($k_q * 10^{-8}$ en $L.mol^{-1}.s^{-1}$)					
		toluène	ΔE°	<i>m</i> -xylène	ΔE°	styrène	ΔE°
22h	1,41	-		1,4	0,29	5,8	0,07
24h	1,28			0,5	0,42	3,5	0,20
22i	1,51	12 (0,75)	0,35	135 (8,5)	0,19	195 (12)	-0,03
24i	1,36	0,8 (0,06)	0,50	11 (0,8)	0,34	20 (15)	0,12
24k	1,51	3 (0,2)	0,35	38 (2,5)	0,19	60 (4,0)	-0,03
22m	1,52	-	0,34	1,0	0,18	4,0	-0,04
24m	1,32	-	0,54	1,0 (0,2)	0,38	4,2 (0,7)	0,16
22n	1,48	5 (0,4)	0,38	85 (6,0)	0,22	100 (7,1)	0
24n	1,32	0,5 (0,04)	0,54	4 (0,3)	0,38	11 (0,8)	0,16

Tableau III.1.3 - Données relatives aux expériences d'inhibition de fluorescence des composés 22-24h-i-k-m-n

¹⁴⁸ Farid, S.; Dinnocenzo, J.P.; Merkel, P.B.; Young, R. H.; Shukla, Guirado, D.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11580

Les valeurs obtenues pour les constantes de Stern-Volmer sont bien supérieures à celles calculées pour les molécules à lien C-S, en raison d'un potentiel de réduction $E_{Tz/Tz}^{0*}$ à l'état excité plus élevé et d'une durée de vie à l'état excité grande permettant la rencontre entre la tétrazine et le polluant, conduisant à une efficacité plus importante de la réaction de transfert d'électron photo-induit. La désactivation est essentiellement de nature dynamique, même si une nouvelle fois une contribution statique apparaît lors des tests effectués avec le toluène.

Si on compare les composés **24k** et **22m** qui présentent un potentiel de réduction à l'état excité similaire (respectivement 1,51 V et 1,52 V/ferrocène), on constate pourtant que les valeurs de constantes de Stern-Volmer calculées ont des ordres de grandeur différents (respectivement 60 et 4,0 L.mol⁻¹ pour le styrène). Cette différence s'explique en comparant leurs durées de vie de fluorescence : alors que **24k** possède une durée de vie de fluorescence de 156 ns, **22m** possède une durée de vie de fluorescence inférieure à 15 ns.

De manière identique, si on compare **22i** et **24i** dont les durées de vie de fluorescence sont proches (respectivement 157 et 140 ns), les valeurs de constantes de Stern-Volmer ne le sont pas (respectivement 195 et 20 L.mol⁻¹ pour le styrène). Cette différence s'explique par les potentiels de réduction à l'état excité : 1,51 V/ferrocène pour **22i** et 1,36 V/ferrocène pour **24i**.

Ces comparaisons nous amènent à la conclusion suivante : afin d'avoir une désactivation de fluorescence la plus efficace possible, deux conditions doivent être respectées par le dérivé de tétrazine :

- Posséder une durée de vie de fluorescence longue pour que la collision avec le polluant ait le temps de se produire et que la constante de vitesse de désactivation soit importante
- Avoir un potentiel de réduction à l'état excité grand pour que la réaction soit thermodynamiquement favorable (réaction faiblement endergonique ou exergonique)

Ainsi, le composé **22i** présente les meilleures caractéristiques et conduit à la détection de dérivés de benzène la plus efficace parmi les différents composés présentant un lien direct C-O avec le noyau tétrazine.

Certains dérivés de *s*-tétrazine présentant un lien C-N avec le noyau ont été étudiés pour leurs propriétés de capteurs de dérivés de benzène (*cf.* figure III.1.21)

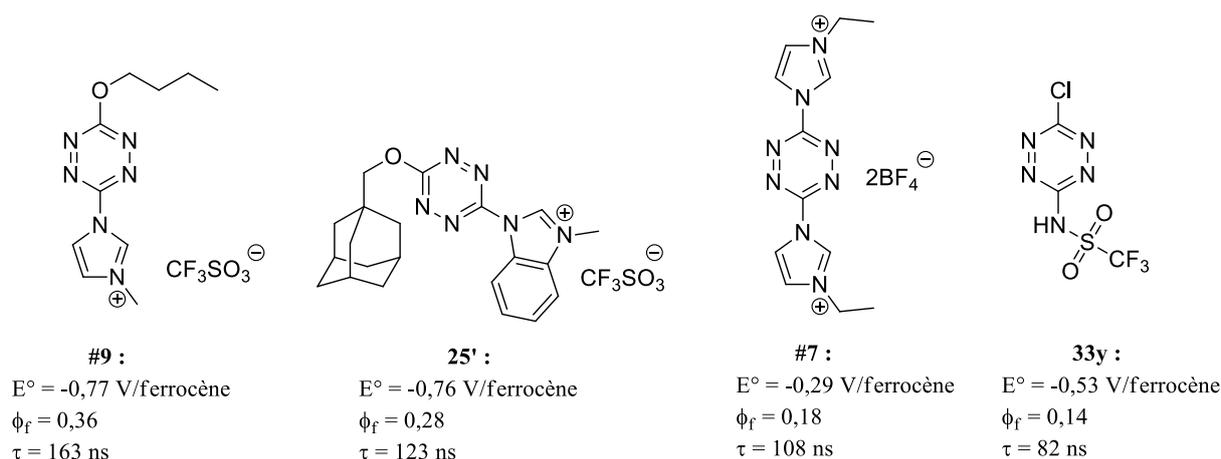


Figure III.1.21 – Structures et caractéristiques des tétrazines à lien C-N pour la détection de polluants

Les expériences d'inhibition de fluorescence conduites sur ces composés ont permis de toujours observer une diminution de la fluorescence (dont le traitement mathématique permet de calculer les constantes de Stern-Volmer) : les résultats montrent toujours une désactivation essentiellement dynamique, avec une composante statique pour les tests effectués avec le toluène.

	$E^{\circ*}$	K_{sv} en $L.mol^{-1}$ ($k_q \cdot 10^{-8}$ en $L.mol^{-1}.s^{-1}$)					ΔE°
		toluène	ΔE°	<i>m</i> -xylène	ΔE°	styrène	
31'	1,57	15 (0,9)	0,29	70 (4,1)	0,13	130 (7,9)	-0,09
25'	1,52	17 (1,3)	0,34	75 (6,1)	0,18	100 (8,0)	-0,04
#7	2,12	589 (55)	-0,26	795 (74)	-0,42	1165 (110)	-0,64
33y	1,80	6 (0,7)	0,06	40 (4,8)	-0,10	60 (7,3)	-0,32

Tableau III.1.4 - Données relatives aux expériences d'inhibition de fluorescence des composés **31'**, **25'**, **#7**, **33y** (ajout de 5 équivalents d'acide pour générer la forme protonée NH) dans l'acétonitrile

Pour la tétrazine **#7**, le transfert d'électron photo-induit devient exergonique et la cinétique du transfert commence à être limitée par le phénomène de diffusion de matière (en effet, $\log(k_q) > 9,5$). Ce composé présente les meilleures constantes de Stern-Volmer pour les dérivés du benzène mais la discrimination entre les trois reste cependant délicate.

Au cours de ces expériences, nous avons pu observer l'évolution de l'efficacité du transfert d'électron photo-induit entre un polluant riche en électrons et un dérivé de *s*-tétrazine électrodéficient présentant avec le noyau un lien C-S, C-O ou C-N. Le transfert, essentiellement de nature dynamique, présente une composante statique lorsqu'il s'effectue entre le dérivé tétrazinique et le toluène. En effet, ce dernier possède le potentiel d'oxydation le plus haut et la réaction se trouve alors être fortement

endergonique et d'une cinétique très lente. Finalement, les expériences réalisées conduisent à la conclusion à laquelle on s'attendait : plus le polluant est riche en électron, plus la constante de Stern-Volmer est importante et meilleure est la détection.

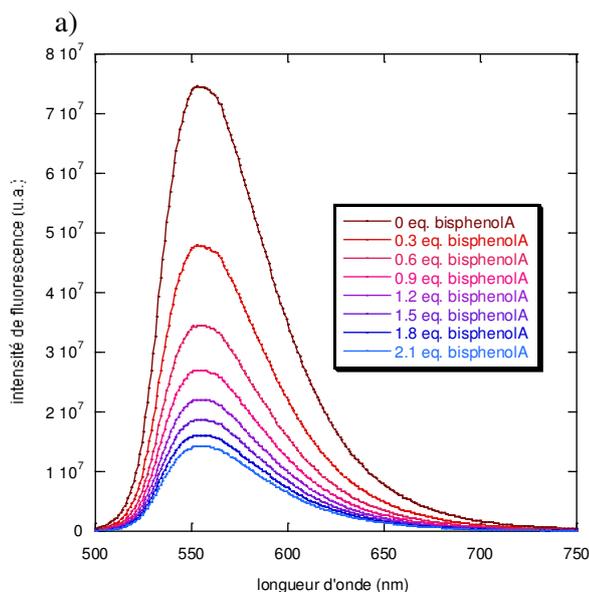
Les derniers dérivés de *s*-tétrazine, notamment la molécule #7, se révèlent être les plus efficaces quant à la détection des VOCs, mais ne permettent pas de faire une distinction entre les différents polluants. Avec les meilleurs dérivés de *s*-tétrazine de concentration de l'ordre de $5 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$, nous arrivons à détecter en solution jusqu'à 10 μL de styrène. Il faudrait optimiser ces résultats et l'une des solutions serait de déposer les dérivés de *s*-tétrazine sur des nanoparticules de silice.

5. Détection de bisphénol A

a. Résultats obtenus avec les nouveaux dérivés de *s*-tétrazine à lien C-hétéroatome

Du fait de la forte densité électronique qui entoure le bisphénol A, les expériences d'inhibition de fluorescence des dérivés de *s*-tétrazine en présence de ce polluant conduisent inévitablement à des constantes de Stern-Volmer beaucoup plus importantes (le potentiel d'oxydation du bisphénol A vaut 0,47 V/ferrocène¹⁴⁹), allant de 60 L.mol^{-1} pour les composés à lien C-S, aux alentours de 1000 L.mol^{-1} pour les composés à lien C-O, et augmentant jusqu'à atteindre 3000 L.mol^{-1} pour les composés à lien C-N (les données sont regroupées dans la figure III.1.22).

¹⁴⁹ Huang, W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, 26, 1560-1564



b)

	K_{sv} bisphénol A en $L \cdot mol^{-1}$ ($k_q \cdot 10^{-8}$ en $L \cdot mol^{-1} \cdot s^{-1}$)	ΔE°
8b	124 (62)	-0,91
16e	107 (43)	-0,76
22i	895 (570)	-1,04
24k	820 (526)	-1,04
22n	885 (640)	-0,99
#9	3150 (2920)	-1,65
31'	3100 (1900)	-1,10

Figure III.1.22 – a) Evolution du spectre de fluorescence de **25'** ($C = 2 \cdot 10^{-4}$ mol/L) en présence de bisphénol A ;
b) Données relatives aux expériences d'inhibition de fluorescence des dérivés de *s*-tétrazine par le bisphénol A

La comparaison entre les composés **22i** et **31'** pose question : en effet, les deux composés ont des potentiels de réduction et des durées de vie de fluorescence quasi identiques et pourtant il y a un facteur 4 entre les valeurs de constante de Stern-Volmer. Ceci s'explique par une désactivation statique non négligeable pour le composé **31'** comme le montre les figures III.1.23.

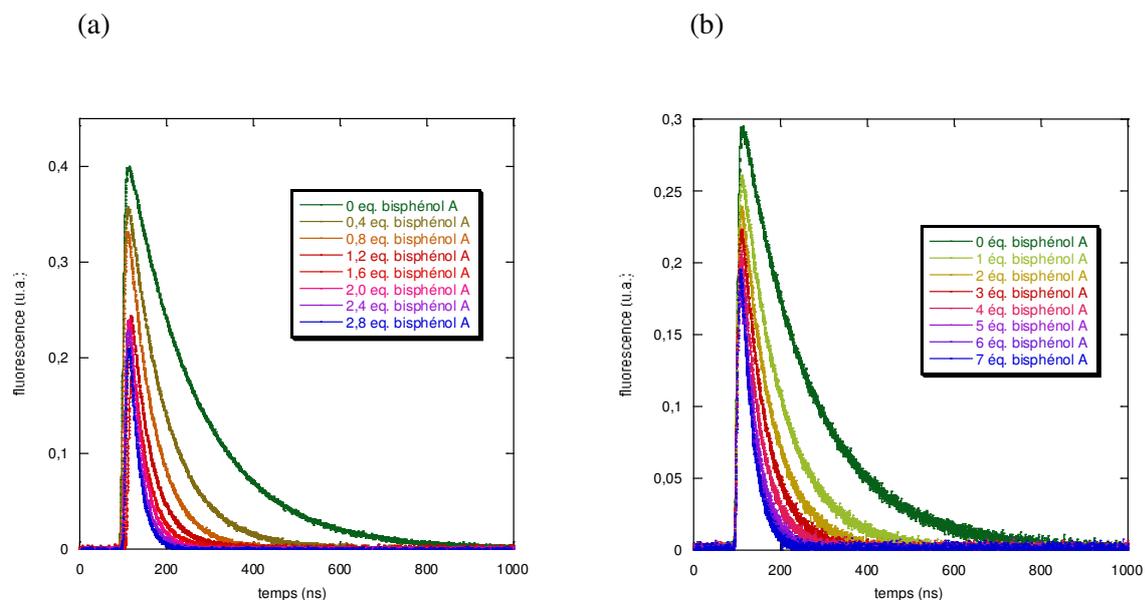


Figure III.1.23 – Evolution du déclin de fluorescence de (a) **31'** ($C = 5.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$) et de (b) **22i** ($C = 3.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$) en présence de bisphénol A

Ceci pourrait s'expliquer par une réaction de substitution nucléophile aromatique du bisphénol A sur l'imidazolium qui constitue un très bon groupe partant, ce qui n'est pas le cas du groupement phénolate du composé **22i**, pour lequel on observe essentiellement une désactivation dynamique. Pour le composé **31'**, la constante de Stern-Volmer obtenue à partir de $\frac{\tau_0}{\tau} - 1 = f([Q])$ est du même ordre de grandeur que celle obtenue par fluorescence stationnaire (5200 L.mol^{-1} pour la méthode résolue en temps et 3100 L.mol^{-1} pour la méthode stationnaire).

De plus, il nous faut comparer les valeurs des constantes de vitesse d'inhibition (calculée grâce à l'équation $k_q = K_{sv} / \tau_0$) qui vont de $6,2.10^9$ à $2,9.10^{10} \text{ L.mol}^{-1}.s^{-1}$, avec la constante de vitesse de diffusion k , donnée par l'équation de Schmoluchowski¹⁴⁵ (vue dans le chapitre 2 de la partie I) de l'ordre de $2.10^{10} \text{ L.mol}^{-1}$.

Ainsi, pour certains dérivés de tétrazine, la constante de vitesse de désactivation surpasse la constante k_q , indiquant que le processus d'inhibition bimoléculaire entre le dérivé tétrazinique et le polluant est limité par la diffusion. Les meilleurs résultats sont obtenus avec les molécules à lien C-N, **#7** et **31'**, qui présentent le meilleur compromis entre un haut potentiel de réduction pour avoir une réaction de nature exergonique (respectivement $-0,29 \text{ V}$ et $-0,77 \text{ V}$ /ferrocène) et une longue durée de vie pour que la rencontre entre les deux molécules puisse avoir lieu (respectivement 108 et 163 ns).

Conclusion du chapitre

Nous venons ainsi de voir dans ce chapitre une des applications possibles des dérivés de *s*-tétrazine, à savoir la possible détection de molécules riches en électron, notamment des dérivés du benzène et le bisphénol A dont les impacts sur la santé de l'Homme sont importants. Nous avons mis en évidence que pour que le transfert d'électron photo-induit se produise du polluant riche en électron vers le dérivé de *s*-tétrazine électrodéficitaire, ce dernier doit présenter un compromis entre :

- un haut potentiel de réduction (le plus proche de 0 V/ferrocène possible) pour conduire à une réaction de transfert de nature exergonique et donc favorable thermodynamiquement
- une longue durée de vie afin que la collision entre les deux entités mises en présence ait le temps de s'établir (avant la désexcitation de la tétrazine)

La sensibilité permise par la détection par fluorescence et les résultats obtenus nous ont conduit au projet de mise en forme de ces molécules par leur insertion dans un matériau. Pour cela, nous avons envisagé la fonctionnalisation de nanoparticules de silice par les dérivés de *s*-tétrazine présentant les meilleurs résultats de détection.

Références bibliographiques :

- ¹⁰⁴Ziegler, C.; Gopel, W.; Hammerle, W.; Hatt, H. ; Jung, G.; Laxhuber, L.; Schmidt, H.-L.; Schutz, S.; Votgle, F.; Zell, A. *Biosens. Bioelectron.* **1998**, *13*, 539
- ¹⁰⁵*Artificial Enzymes*, Ed. By Ronald Breslow. Wiley-VCH, Weinheim 2005
- ¹⁰⁶Montelius, J. *Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXVI.* **2005**, *17*
- ¹⁰⁷Pierce, C.H. et al. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health.* **1996**, *22*, 112-118
- ¹⁰⁸Ogata, M. et al. *International Archives of Occupational and Environmental Health.* **1980**, *46*, 127
- ¹⁰⁹Riihimäki, V.; Pfäffli, P. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health.* **1978**, *4*, 73
- ¹¹⁰Othmer, K. *Encyclopedia of chemical technology 4th Ed.* **1995**, *13*, 826
- ¹¹¹IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans **2002**, *82*, 437
- ¹¹²Warshawski, D. “Polycyclic and Heterocyclic Aromatic Hydrocarbons, Styrène” In : Bingham E.; Cohrssen B.; Powell C. H. (Eds)- Patty’s toxicology. 5th Ed., New York : John Wiley and sons **2001**, *4*, 304
- ¹¹³(a) Dossier « Epigénétique », *Science et Santé*, Inserm, **2012**, *11* ; (b) Heard, E., « Epigénétique et mémoire cellulaire », Leçon inaugurale au Collège de France, **2012**
- ¹¹⁴Singh, S.; Li, S.S.-L. *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, *13*, 10143
- ¹¹⁵(a) Skinner, M.K. et al. *Trends. Endocrinol. Metab.* **2010**, *21*, 214 ; (b) Baccarelli, A.; Bollati, V. *Curr. Opin. Pediatr.* **2009**, *21*, 243
- ¹¹⁶Beer, P. D.; Gale, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 486
- ¹¹⁷Bui, N.-N.; Hong, J.-T.; Mho, S.-I.; Jang, H.-Y. *Bull Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 1395
- ¹¹⁸Lanyon, Y.H.; Marrazza, G.; Tothill, L.E.; Mascini, M.; “Benzene analysis in workplace air using an FIA-based bacterial biosensor” *Biosens. Bioelectron.* **2005**, *20*, 2089.
- ¹¹⁹Mulchandani, A.; Rogers, K.R. “Enzyme Biosensors: Techniques and Protocols. Methods in Biotechnology” vol 6. Humana Press Inc. New jersey, USA
- ¹²⁰Sekhar, P. K.; Brosha, E. L.; Mukundan, R.; Garzon, F. H. *The electrochemical society 219th ECS Meeting* **2011**

- ¹²¹Huang, J.; Zhang, X.; Liu, S.; Lin, Q.; He, X.; Xing, X.; Lian, W. *J. Appl. Electrochem.* **2011**, *41*, 1323
- ¹²²Modaressi, K.; Taylor, K. E.; Bewtra, J. K. *Water Res.* **2005**, *39*, 4309
- ¹²³Notsu, H.; Tatsuma, T.; Fujishima, A. *J. Electroanal. Chem.* **2002**, *523*, 86
- ¹²⁴Persaud, K.C.; Dodd, G.H. *Nature* **1982**, *299*, 352
- ¹²⁵Albert, K.J.; Lewis, N.S.; Schauer, C.L.; Sotzing, G.A.; Stitzel, S.E.; Vaid, T.P.; Walt, D.R. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2595.
- ¹²⁶Mishra, V.N.; Agarwal, R.P. *Microelectron. J.* **1998**, *29*, 861
- ¹²⁷Di Natale, C.; Davide, F.A.M.; Faglia, G.; Nelli, P. *Sens. Actuators B* **1995**, *B23*, 187
- ¹²⁸Gutierrez, J.; Getino, J.; Horrillo, M.C.; Ares, L.; Robla, J.I.; Garcia, C.; Sayago, I. *Thin Solid Films* **1998**, *29*, 861
- ¹²⁹Doleman, B.J.; Lonergan, M.C.; Severin, E.J.; Vaid, T.P.; Lewis, N.S. *Anal. Chem.* **1998**, *70*, 4177
- ¹³⁰Corcoran, P.; Lowery, P.; Anglesea, J. *Sens. Actuators B* **1998**, *48*, 448
- ¹³¹Bednarczyk, D.; DeWeerth, S.P. *Sens. Actuators B* **1995**, *27*, 271
- ¹³²Getino, J.; Horrillo, M.C.; Gutierrez, J.; Ares, L.; Robla, J.I.; Garcia, C.; Sayago, I. *Sens. Actuators B* **1997**, *43*, 200
- ¹³³Leray, I.; Vernières, M.-C.; Bied-Charreton, C. *Sens. Actuators B* **1999**, *54*, 243
- ¹³⁴Pasternack, R.F.; Gibbs, E.J.; Gaudemer, A.; Antebi, A.; Bassner, S.; De Poy, L.; Turner, D.H.; Williams, A.; Laplace, F.; Lansard, M.H.; Merienne, C.; Perree-Fauvet, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8179
- ¹³⁵Pasternack, R.F.; Bustamante, C.; Collings, P.J.; Giannetto, A.; Gibbs, E.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5393
- ¹³⁶Leray, I.; Bied-Charreton, C.; Pansu, R.; Faure, J. *Thin Solid Films* **1997**, *303*, 295
- ¹³⁷Valeur, B. « Molecular Fluorescence: Principles and Applications » Wiley-VCH Verlag GmbH **2001**, 274
- ¹³⁸Pang, J.; Marcotte, E. J.-P.; Seward, C.; Brown, R. S.; Wang, S. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4166
- ¹³⁹Fei, Z.; Kocher, N.; Mohrschladt, C. J.; Ihmels, H.; Stalke, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 783
- ¹⁴⁰Yoon, Y.; Westerhoff, P.; Snyder, S. A.; Esparza, M. *Water Research* **2003**, *37*, 3530

- ¹⁴¹Drew, S.M.; Smith, L.I. ; McGee, K.A.; Mann, K.R. *Chem. Mater.* **2009**, *21*, 3117
- ¹⁴²Campos-Fernandez, C. S.; Clerac, R.; Dunbar, K. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3477
- ¹⁴³Campos-Fernandez, C. S.; Clerac, R.; Koomen, J. M.; Russell, D. H.; Dunbar, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 773
- ¹⁴⁴Audebert, P.; Miomandre, F.; Clavier, G.; Vernières, M.-C.; Renault-Méallet, R.; Badré, S. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5667
- ¹⁴⁵Smoluchovski, M.V.Z. *Phys. Chem.* **1927**, *92*, 129
- ¹⁴⁶Farid, S.; Dinnocenzo, J.P.; Merkel, P. B.; Young, R.H.; Shukla, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4791
- ¹⁴⁷Suga, K.; Ohkubo, K.; Fukuzumi, S. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 4339
- ¹⁴⁸Farid, S.; Dinnocenzo, J.P.; Merkel, P.B.; Young, R. H.; Shukla, Guirado, D.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11580
- ¹⁴⁹Huang, W *Bull. Korean Chem. Soc* **2005**, *26*, 2560

Chapitre 2

Nanoparticules de silice : Présentation et Elaboration

Partie III - Chapitre 2 : Présentation des nanomatériaux de silice

1. Introduction

La silice est la forme naturelle du dioxyde de silicium SiO_2 et entre dans la composition de nombreux minéraux sur Terre. Existant à l'état libre sous différentes formes cristallines ou amorphes, elle peut se combiner à d'autres éléments pour former des silicates qui sont les constituants principaux du manteau et de l'écorce terrestre. Ainsi, la silice représente à elle-seule 60,6 % de la croûte continentale terrestre.¹⁵⁰ En effet, elle est le constituant majoritaire des roches sédimentaires et est également présente dans les roches métamorphiques et magmatiques.¹⁵¹

Le motif de base de la structure tridimensionnelle régulière de la silice est un tétraèdre dont les sommets sont occupés par des atomes d'oxygène et le centre par un atome de silicium. Pour des raisons d'électroneutralité, les atomes d'oxygène sont communs aux tétraèdres voisins (la liaison Si-O fait 0,162 nm), le tout amenant à une structure de formule $(\text{SiO}_2)_n$ (figure III.2.1).

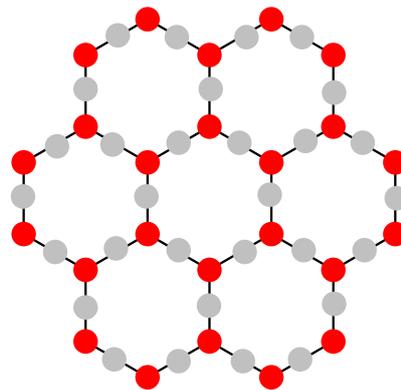


Figure III.2.1 – Structure de la silice cristalline (Si en gris, O en rouge)

Chaque forme cristalline de la silice correspond à un domaine de stabilité thermodynamique. Ainsi, quand on augmente la température, on passe d'une forme allotropique à l'autre, provoquant des changements au niveau des propriétés cristallographiques et de densité notamment. On peut citer notamment le quartz qui est l'un des minéraux les plus abondants de l'écorce terrestre (il représente 12 % de son poids). Composant majeur de roches ignées, métamorphiques ou encore sédimentaires, chauffé vers 870 °C, il se transforme en tridymite puis en cristobalite (à 1470 °C). Ces deux dernières formes sont relativement rares à l'état naturel mais on peut les trouver dans certaines roches volcaniques.¹⁵¹

¹⁵⁰ Rudnick, R. L.; Gao, S. In *Treatise on Geochemistry*, Elsevier, **2005**

¹⁵¹ Pascal, P. In *Nouveau traité de chimie minérale « Silicium »*, Masson, **1965**

Les silices amorphes sont, quant à elles, d'origine uniquement synthétique et ne présentent pas de régularité d'ensemble comme le montre la figure III.2.2.

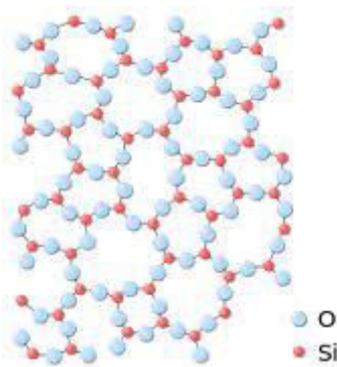


Figure III.2.2 – Structure de la silice amorphe (Si en gris, O en rouge)

La silice est un matériau transparent à la lumière, ce qui lui confère des applications très intéressantes en optique notamment et par ailleurs sa grande abondance naturelle la rend très peu coûteuse. En revanche, bien que la silice amorphe soit relativement peu toxique pour l'organisme (en effet leur relative solubilité dans les liquides biologiques les rend faiblement bio-persistants), la silice cristalline quant à elle se révèle très toxique pour l'Homme, notamment *via* les voies pulmonaires, entraînant des maladies comme la silicose.^{152, 153, 154}

Les nanoparticules de silice sont des particules de silice sphériques, de taille nanométrique possédant des propriétés très intéressantes notamment pour le domaine de l'imagerie médicale¹⁵⁵ (tolérées par le corps, luminescentes donc facilement détectables et se dégradant progressivement dans le corps). Nous nous intéresserons donc dans ce chapitre aux méthodes d'obtention des nanoparticules de silice et aux modèles théoriques associés ainsi qu'aux diverses applications possibles de ces nanoobjets.

¹⁵² Williams, A.O.; Knapton, A.D.; Saffiotti, U. *Occupational and Environmental Hygiene* **1995**, *10*, 1089-1098

¹⁵³ Mulhe, H. et al. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* **1995**, *21*, 27

¹⁵⁴ Hornung, V.; Bauernfeind, F.; Halle, A.; Samastad, E.O.; Kono, H.; Roc, K. L.; Fitzgerald, K. A.; Latz, E. *Nat. Immunol* **2008**, *9*, 847

¹⁵⁵ Lebret, V.; Raehm, L.; Durand, J.O.; Gerardin, C.; Smaïhi, M.; Nerambourg, N. ; Werts, M.H.V. ; Blanchard-Desce, M. *Chem. Mat.* **2008**, *20*, 2174

2. Préparation de nanoparticules de silice : méthode de Stöber

a. Présentation

Il existe de nombreuses techniques pour obtenir des nanoparticules de silice mais le principal mode d'obtention reste un procédé sol-gel hydrolytique. Il s'agit d'une polycondensation hydrolytique au cours de laquelle le groupement nucléofuge lié au métal subit une substitution nucléophile suivie d'une élimination d'un hydroxyde métallique.¹⁵⁶

La présence de groupements silanol sur la surface des nanoparticules ont permis à l'équipe d'Iler de mettre en évidence la grande réactivité de ces nanostructures mais également à la société Du Pont® de les commercialiser sous le nom de Ludox®.^{157, 158} Cependant, l'enjeu majeur dans la synthèse de nanoparticules reste le contrôle de leur taille. En effet, il faut avoir une uniformité de population, autrement dit une population monodisperse.

Ainsi, Stöber *et al.* ont proposé en 1968 et en s'appuyant sur les travaux précédents de l'équipe d'Iler et des recherches de Kolbe¹⁵⁹, une voie de synthèse aboutissant à l'obtention de suspensions colloïdales de silice de forme sphérique, de taille contrôlée pour chaque population et variant de 50 nm à 2 µm.¹⁶⁰

Pour obtenir ces populations monodisperses, la méthode utilisée consiste en une hydrolyse suivie d'une condensation d'alkoxysilanes (plus précisément de tétraéthoxysilane ou TEOS) dans un solvant alcoolique et en présence d'eau et d'ammoniac comme catalyseur basique de la réaction.

¹⁵⁶ Corriu, R. J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1376

¹⁵⁷ Iler, R. K. *The Chemistry Of Silica*; Wiley, **1955**

¹⁵⁸ Iler, R. K. *The Chemistry Of Silica: Solubility, Polymerization, Colloid and Surface Properties, and biochemistry*; Wiley, **1979**

¹⁵⁹ Kolbe, G. "Das komplexchemische Verhalten der Kieselsäure", Dissertation, Jena, **1956**

¹⁶⁰ Stöber, W.; Fink, A. J. *Colloid Interface Sci.* **1968**, *26*, 62

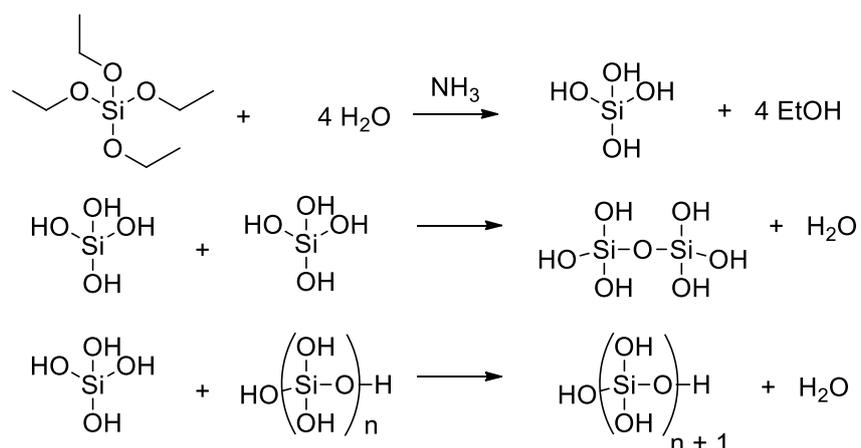


Schéma III.2.1 – Schématisation possible des étapes de synthèse de la méthode de Stöber : hydrolyse-condensation

Le monomère dit actif, $\text{Si}(\text{OH})_4$, est obtenu par l'action simultanée de l'eau et de l'ammoniac sur le tétraéthoxysilane. Par la suite, la propagation par addition d'un monomère sur l'autre permet la croissance d'une chaîne de polymère : il s'agit du phénomène de nucléation-condensation.

Stöber et *al.* ont établi que la nature de l'alkoxysilane et du solvant alcoolique utilisés ont une influence directe sur la taille des nanoparticules obtenues et sur la cinétique de formation du monomère actif. En effet, on observe que plus la longueur de la chaîne alkyle de l'alkoxysilane est importante, plus la cinétique est lente (probablement pour des raisons d'encombrement stérique) et plus les nanoparticules sont grandes. De la même façon, cette taille augmente avec la longueur de la chaîne carbonée du solvant alcoolique utilisé. Un autre facteur entre en compte dans l'obtention de population monodisperse : la température. En effet, les travaux de recherche d'Epstein et *al.*¹⁶¹ ont montré que la taille des particules de silice diminue quand la température du milieu réactionnel augmente. Des études cinétiques avaient également montré au préalable des travaux engagés par Stöber que la réaction dépend fortement de la concentration en base dans le milieu réactionnel.¹⁶²

De nombreuses recherches ont été réalisées pour essayer de comprendre le mécanisme de formation et la cinétique de la formation du monomère actif d'une part et de manière plus générale des nanoparticules d'autre part, mais également pour tenter d'optimiser ce processus de production d'une population monodisperse de particules.

Un procédé en continu a été étudié par Giesche¹⁶³ pour optimiser le mode opératoire. Cela a conduit à des populations monodisperses de nanoparticules dont la taille varie entre chaque population (50 à 100 nm). On peut également citer l'obtention de nanoparticules par un processus sol-gel toujours mais non

¹⁶¹ Tan, C. G.; Bowen, B. D.; Epstein, N. J. *Colloid. Interface Sci.* **1987**, 118, 290

¹⁶² Aelion, R.; Loebel, A.; Eirich, F. J. *Of the American Chem. Soc.* **1950**, 72, 5705.

¹⁶³ Giesche, H. J. *Eur. Ceram. Soc.* **1994**, 14, 205

hydrolytique, à la différence de toutes les recherches préalablement évoquées, par l'équipe de Vioux en 1994.¹⁶⁴ Ce procédé n'a été que très peu étudié, les recherches se concentrant surtout sur le procédé hydrolytique et ce n'est que durant les années 1990 qu'il a été considéré comme un processus intéressant d'obtention de nanoparticules de silice permettant de palier au principal inconvénient du procédé hydrolytique : la très grande rapidité des réactions.¹⁶⁵ Pour contrôler cela, la solution proposée par Vioux est l'emploi d'additifs organiques (tels que les acides carboxyliques, ou les β -dicétones) qui agissent comme des agents chélatants et modifient la réactivité des précurseurs.

b. Mécanisme de formation

Afin de comprendre le processus de formation des nanoparticules de silice et surtout ce qui régit la distribution en taille, de nombreuses équipes de recherche ont étudié les mécanismes mis en jeu et la cinétique de l'hydrolyse et de la condensation. Ainsi, des modèles, parfois contradictoires, ont été proposés.

Modèle de LaMer

Il s'agit du modèle de base, autrement appelé modèle de monomère addition.¹⁶⁶ On considère la formation de noyaux dits primaires par un processus rapide de nucléation spontanée lorsque les monomères de silice atteignent une concentration dite de supersaturation critique.¹⁶⁷ C'est la nature de la croissance des particules qui divise la communauté scientifique.

En effet, Matsoukas et Gulari^{168, 169} considèrent que la croissance des particules se fait par diffusion puis condensation des monomères à la surface des nucléi (*cf.* figure III.2.3).

¹⁶⁴ Vioux, A. *Chem. Mater.* **1997**, 9, 2292

¹⁶⁵ Brinker, C. J.; Scherer, G. W. *Sol-Gel science: The Physics and chemistry of sol-gel process*; Academic Press: San Diego, **1990**

¹⁶⁶ LaMer, V. K.; Dinegar, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 4847

¹⁶⁷ Sugimoto, T. In *Monodispersed particles*; Elsevier, Ed. **2001**, p1-83

¹⁶⁸ Matsoukas, T.; Gulari, E. *J. Colloid Interface Sci.* **1988**, 124, 252

¹⁶⁹ Matsoukas, T.; Gulari, E. *J. Colloid Interface sci.* **1989**, 132, 13

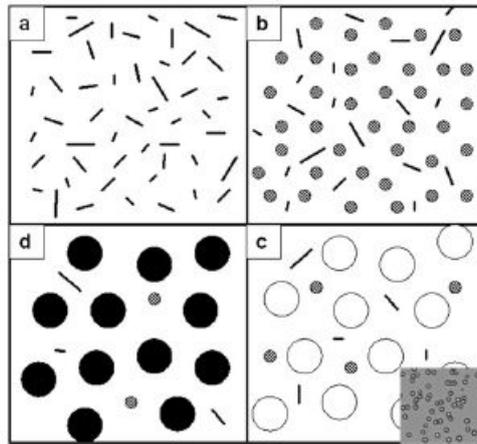


Figure III.2.3 – Différentes étapes de formation de nanoparticules de silice : (a) monomères, dimères et trimères hydrolysés ; (b) espèces hydrolysées et présence de nucléi ; (c) espèces hydrolysées, nucléi et gouttes d'émulsion ; (d) nanoparticules solides, espèces hydrolysées et nucléi résiduels¹⁷⁰

Au cours de ces différentes étapes, la concentration en monomère évolue au sein du milieu réactionnel. En effet, bien que la nucléation soit initiée, on observe une augmentation de la concentration en monomère qui va alors atteindre un nouveau seuil, celui du maximum de supersaturation. A ce stade, l'étape de nucléation devient extrêmement rapide et provoque une diminution considérable de la concentration en monomère jusqu'à repasser en dessous de la valeur de supersaturation critique : l'étape de nucléation est alors achevée.

Se produit alors l'étape de croissance des particules. Matsoukas et Gulari considèrent qu'elle se fait exclusivement par diffusion puis condensation des monomères à la surface des nucléi, précédemment formés. De ce fait, les monomères étant consommés, leur concentration au sein du milieu réactionnel continue de diminuer jusqu'à atteindre le seuil de solubilité du solide : survint alors la précipitation des nanoparticules de silice au sein du milieu réactionnel marquant la fin de la croissance (cf. figure III.2.4).

Ainsi dans ce modèle, la nature monodisperse des nanoparticules repose essentiellement sur l'hydrolyse initiale des monomères.

¹⁷⁰ Vogel, R.; Surawski, P. P. T.; Littleton, B. N.; Miller, C. R.; Lawrie, G. A.; Battersby, B. J.; Trau, M. J. *Colloid Interface Sci.* **2007**, 310, 144

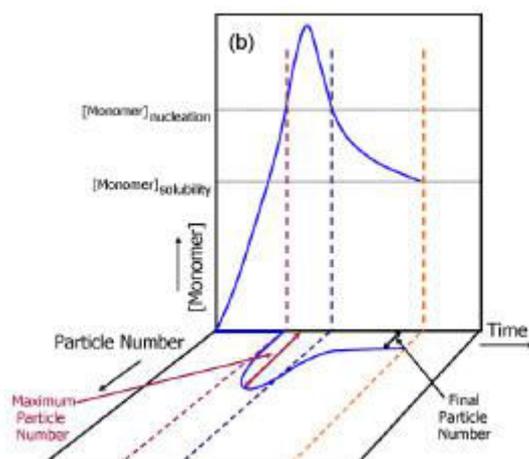


Figure III.2.4 – Evolution de la concentration en monomère $\text{Si}(\text{OH})_4$ au sein du milieu réactionnel au cours des étapes de nucléation et de croissance¹⁷¹

Le principal inconvénient de ce modèle est la non prise en compte du phénomène de diffusion des nanoparticules qui intervient dans la théorie de LaMer lors de l'étape de croissance : les nanoparticules de grosse taille ne peuvent croître aussi vite que celles de petite taille. Un autre modèle a donc alors été proposé en 1991 par Bogush et Zukoski : le modèle d'agrégation contrôlée.

Modèle d'agrégation contrôlée^{172, 173}

Dans ce modèle, on se place dans le cas d'un processus de nucléation en système ouvert. Le phénomène de croissance repose alors sur une coagulation de nucléi élémentaires, formés continuellement, qui conduit à des particules relativement petites mais présentant une taille suffisamment importante pour assurer leur stabilité. Puis le phénomène se poursuit par agrégation de nucléi élémentaires sur la particule préalablement formée. Ainsi, l'étape de nucléation génère des nucléi autrement appelés « embryons » qui, selon leur taille, soit sont dissous soit permettent le processus de croissance. On parle alors de rayon critique de stabilité colloïdale. En dessous de cette valeur seuil, les embryons, trop instables pour des raisons d'interactions électrostatiques, sont dissous. En revanche, dès qu'ils atteignent cette taille, le processus de croissance peut débuter. Par conséquent, les phénomènes de croissance d'une part et de dissolution d'autre part sont tous les deux régis par la théorie du mûrissement d'Ostwald.^{174, 175}

¹⁷¹ Huang, Y.; Pemberton, J. E.; *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* **2010**, 310, 175

¹⁷² Bogush, G. H.; Zukoski Iv, C. F. *J. Colloid Interface Sci.* **1991**, 142 (1), 1

¹⁷³ Bogush, G. H.; Zukoski Iv, C. F. *J. Colloid Interface Sci.* **1991**, 142 (1), 19

¹⁷⁴ Ostwald, W. *Lehrbuch der Allgemeinen Chemie* **1896**, 2

¹⁷⁵ Ostwald, W. *Zeitschrift für physikalische Chemie* **1897**, 22, 289

Etant donné que les embryons sont continuellement formés et construits en tant que nucléi fixes, ils atteindront un état quasi-stationnaire d'équilibre entre leur formation et soit leur dissolution soit leur croissance. Une partie d'entre eux va alors croître jusqu'à atteindre un état de stabilité permettant la formation des particules finales (cf. figure III.2.5).

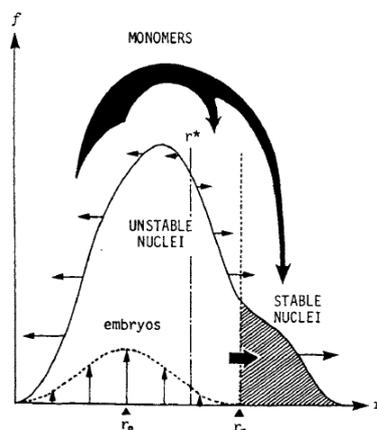


Figure III.2.5 – Modèle du phénomène de nucléation en système ouvert : r^* est le rayon critique de stabilité colloïdale, r_p le rayon maximal que peuvent atteindre les embryons et r_o le rayon moyen des embryons¹⁷⁶

Dans ce modèle, l'impact de l'étape d'hydrolyse sur la taille des nanoparticules est plus faible que dans le précédent.

Apport des technologies de pointe

Les premiers instants de la formation de nanoparticules restent encore un sujet de grand intérêt pour la communauté scientifique. De plus, des études ont permis de mieux comprendre les phénomènes qui se produisent. Ainsi, la microscopie électronique¹⁷⁷ (MET et MEB), la diffusion de la lumière¹⁷⁸ ou encore la spectroscopie par Résonance Magnétique Nucléaire¹⁷⁹ (RMN) ou Raman¹⁸⁰ ont montré que

¹⁷⁶ Sugimoto, T. *J. Colloid Interface Sci.* **1992**, 150, 208

¹⁷⁷ Bailey, J. K.; Mecartney, M. L. *Colloids Surf.* **1992**, 63, 151; Rao, K. S.; El-Hami, K.; Kodaki, T.; Matsushige, K.; Makino, K. *J. Colloid Interface Sci.* **2005**, 289, 125

¹⁷⁸ Boukari, H.; Lin, J. S.; Harris, M. T. *Chem. Mater.* **1997**, 9, 2376; Mengens, M.; van Kats, C. M.; Bösecke, P.; Vos, W. L. *Langmuir* **1997**, 13, 6120; Boukari, H.; Long, G. C.; Harris, M. T. *J. Colloid Interface Sci.* **2000**, 229, 129

¹⁷⁹ Lee, K.; Look, J.-L.; Harris, M. T.; McCormick, A. V. *J. Colloid Interface Sci.* **1997**, 194, 78; Green, D. L.; Jayasundara, S.; Lam, Y.-F.; Harris, M. T. *J. Non-Cryst. Solids* **2003**, 315, 166

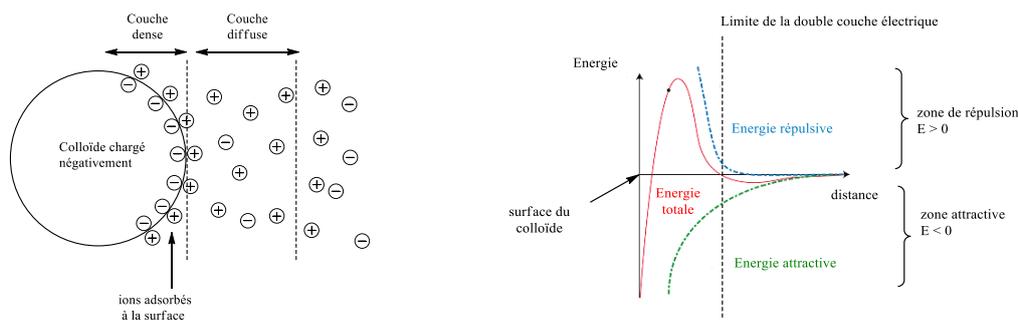
¹⁸⁰ Matsoukas, T.; Gulari, E. *J. Colloid Interface Sci.* **1988**, 124, 252; Matsoukas, T.; Gulari, E. *J. Colloid Interface Sci.* **1989**, 132, 13

les phénomènes de nucléation et de croissance sont fortement dépendants du potentiel de surface de la silice et des forces ioniques qui en découlent.

En ce qui concerne le débat entre les deux modèles, l'équipe de Van Blaaderen¹⁸¹ en 1992 et celle de Lee¹⁸² en 1998 ont permis de valider le modèle d'agrégation contrôlée par des expériences couplées de RMN et de diffusion statique de la lumière ainsi que des mesures de force ionique transitoire. Ainsi, il semblerait donc que ce modèle décrive bien les divers processus et observations faites sur le phénomène de formation de nanoparticules de silice.

c. Stabilité des nanoparticules de silice

L'équilibre entre les interactions attractives et répulsives qui s'exercent sur les nanoparticules assure leur stabilité qui dépend notamment de la température, du pH et des électrolytes dissous. On l'observe directement, au sein du milieu réactionnel, en absence d'agrégation, de floculation ou de sédimentation des nanoparticules. Toutefois, cette stabilité est de nature plus cinétique que thermodynamique¹⁸³ car la sédimentation se produit à plus long terme pour tout colloïde. Derjaguin et Landau¹⁸⁴ d'une part et Verwey et Overbeek¹⁸⁵ d'autre part ont ainsi élaboré une théorie appelée théorie DLVO expliquant la stabilité colloïdale. Le principe est une opposition constante entre des forces d'attraction et de répulsion. Les forces qui régissent l'interaction entre les particules peuvent être des interactions électrostatiques, des forces de Van der Waals ou encore des forces entropiques. Le modèle le plus utilisé qui permet d'illustrer ces phénomènes est celui de Stern (cf. figure III.2.6).¹⁸⁶



¹⁸¹ Van Blaaderen, A.; Van Geest, J.; Vrij, A. *J. Colloid Interface Sci.* **1992**, *154*, 481

¹⁸² Lee, K.; Sathyagal, A.N.; McCormick, A.V. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **1998**, *144*, 115

¹⁸³ Les colloïdes alimentaires, Eric Dickinson, Éditions Masson, **1996**

¹⁸⁴ Derjaguin, B.; Landau, L. *Acta Physico Chemica URSS* **1941**, *14*, 633

¹⁸⁵ Verwey, E. J. W.; Overbeek, J. T. G. *Theory of the stability of lyophobic colloids*. Elsevier: **1948**

¹⁸⁶ Stern, O.Z. *Elektrochem.* **1924**, *30*, 508

Figure III.2.6 – Modèle de la double couche électrique de Stern et évolution de l'énergie d'interaction entre deux particules de colloïde en fonction de la distance

On peut par ailleurs suivre l'évolution de l'énergie d'interaction entre deux particules, qui se trouve être la somme des énergies répulsives et attractives en fonction de la distance.

Selon le mode d'obtention des colloïdes aqueux de silice, ils peuvent présenter ce qu'on appelle une stabilité « anormale »¹⁸⁷ qui se caractérise par une stabilité qui n'existe que lorsque les forces ioniques en jeu sont très élevées ou dans des milieux très acides. Les nanoparticules de silice préparées par la méthode de Stöber présentent une stabilité normale correspondant à la théorie DLVO. En effet, l'utilisation d'une base telle que l'ammoniac permet la pénétration au sein de la particule d'ions ammonium (de petite taille), développant ainsi une grande densité de charge répartie sur l'ensemble du volume de la particule, ce qui joue un rôle essentiel pour l'obtention d'une population de particules sphériques, stables et monodisperses.¹⁸¹

3. Dopage de nanomatériaux par fonctionnalisation

Avec l'évolution de nouvelles technologies de pointe permettant de créer des matériaux de taille nanométrique, on observe un intérêt considérable du monde de la recherche pour les nanomatériaux et en particulier pour les nanoparticules de silice fonctionnelles. Cela a permis de développer de nouvelles propriétés et applications industrielles dans le domaine de l'optique ou encore de la catalyse. De plus, la présence de groupements silanol, très réactifs, permet de fonctionnaliser la surface de la silice par l'insertion de divers groupes fonctionnels.¹⁸⁸ Nous allons voir par la suite la méthode de fonctionnalisation de nanoparticules de silice par des fluorophores de Vrij et Van Blaaderen, basée sur la méthode de Stöber.

a. Méthode de Vrij –Van Blaaderen

Pour obtenir des nanoparticules de silice fonctionnelles présentant des propriétés magnétiques, catalytiques ou encore optiques, il est possible d'élaborer des architectures différentes, selon que l'on modifie la surface ou le cœur des nanoparticules de silice.

- Architecture homogène

¹⁸⁷ Healy, T. W. Stability of Aqueous Silica Sols. In *The Colloid Chemistry of Silica*, American Chemical Society: **1994**; Vol. 234, pp 147-159

¹⁸⁸ Knopp, D.; Tang, D.; Niessner, R. *Anal. Chim. Acta* **2009**, 647, 14

On peut fonctionnaliser des nanoparticules de silice avec un fluorophore uniformément réparti dans la matrice de silice. En 1992, Van Blaaderen et Vrij¹⁸⁹ proposent une fonctionnalisation de nanoparticules de silice par de la fluorescéine. Pour cela, ils ont utilisé un mélange de fluorescéine isothiocyanate (FITC) et de γ -APS (3-aminopropyl triéthoxysilane : un agent de couplage). Ce dernier a pour fonction première d'aider à établir une liaison covalente entre le fluorophore (ici la fluorescéine) et le groupement silanol à la surface de la silice. Ils incorporent ensuite ce mélange au mélange de Stöber et ils obtiennent des nanoparticules de silice au sein desquelles le colorant est réparti de manière homogène.

- Architecture cœur-écorce

Il est également possible de créer une architecture de type « cœur-écorce », c'est-à-dire d'observer un cœur fluorescent enrobé par la matrice de silice. Pour obtenir une telle configuration, Van Blaaderen et Vrij¹⁸⁹ ont utilisé les nanoparticules précédentes qu'ils ont soumises aux conditions de polymérisation de Stöber.

D'autres architectures sont possibles comme le montre la figure III.2.7.

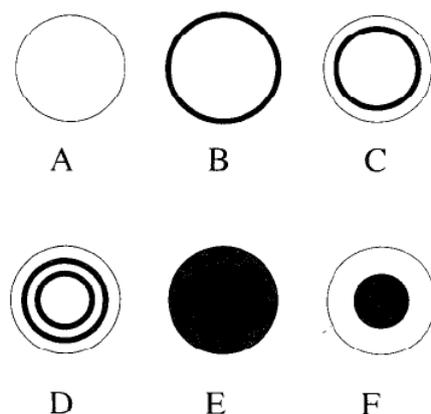


Figure III.2.7 – Différentes architectures possibles : A) Nanoparticules de silice ; B) Fluorophore présent sur la surface de la nanoparticule ; C) et D) Répartition du fluorophore en monocouche ou multicouches par des couches de silice ; E) Répartition dans l'ensemble de la nanoparticule ; F) Présence du fluorophore au cœur de la nanoparticule de silice¹⁸⁹

On peut ainsi obtenir tout un panel de nanoparticules de silice fonctionnalisées par des fluorophores en modifiant l'ordre d'insertion des divers réactifs au sein du milieu réactionnel. Toutefois, cette approche présente comme inconvénient premier l'utilisation d'ammoniac à fort caractère basique limitant ainsi la fonctionnalisation par des molécules stables en milieu basique.

¹⁸⁹ Van Blaaderen, A.; Vrij, A. *Langmuir* **1992**, 8, 2921

b. Influence de la quantité de fluorophore

Pour réellement comprendre les processus mis en jeu lors de l'élaboration de ces nanoparticules de silice émissives et dégager les avantages et inconvénients de cette méthode, il faut attendre 1999 et les travaux de l'équipe d'Imhof¹⁹⁰ sur le couple FITC- γ -APS. En effet, ils ont étudié l'influence de la quantité de fluorophores introduits dans les nanoparticules de silice obtenues par la méthode Stöber-Van Blaaderen sur les diverses propriétés photophysiques (spectre d'absorption, spectre d'émission, durée de vie d'émission). Pour se faire, ils ont préparé huit échantillons de nanoparticules fonctionnalisées selon la méthode de Stöber, parfaitement sphériques, ne se distinguant que par la quantité de FITC- γ -APS introduite. Les études conduites par la suite ont permis de mettre en avant les faits suivants :

- Influence sur la taille des nanoparticules

Ils ont constaté alors que plus la quantité de FITC- γ -APS introduite est importante, plus le rayon moyen des nanoparticules est grand comme le montrent les clichés sur la figure III.2.8. Ceci peut s'expliquer de la façon suivante : lors du processus d'agrégation contrôlée, la croissance des particules lors de l'étape de nucléation se poursuit jusqu'à atteindre une stabilité colloïdale. Or il semblerait que la présence d'APS *via* sa forme acide RNH_3^+ engendre une instabilité qui retarde l'étape de croissance par agrégation et qui donc augmente la taille des nano-objets.

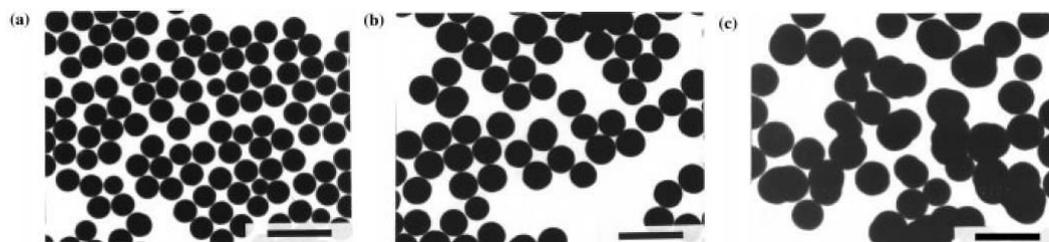


Figure III.2.8 – Evolution de la taille des nanoobjets émissifs en fonction de la quantité de fluorophores introduite : (a) 0,010 mL ; (b) 0,160 mL ; (c) 0,320 mL¹⁹⁰

¹⁹⁰ Imhof, A.; Megens, M.; Engelberts, J.; de Lang, D.; Sprik, R.; Vos, W.L. *The Journal of Physical Chemistry B* **1999**, *103*, 1408

- Influence sur les propriétés d'absorption et d'émission stationnaire

Les spectres d'absorption enregistrés pour les huit échantillons étudiés par l'équipe d'Imhof sont regroupés sur la figure III.2.9.

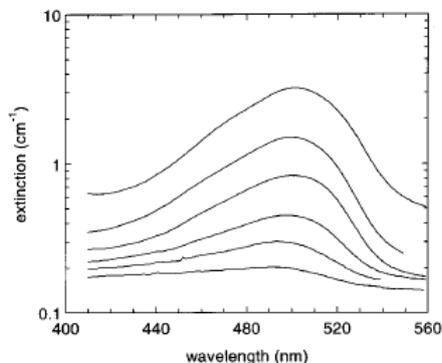


Figure III.2.9 – Evolution des spectres d'absorption des nanoobjets en fonction de la quantité de fluorophores introduite : de 0 (courbe la moins intense) à 0,320 mL (courbe la plus intense)¹⁹⁰

On observe ainsi un léger déplacement bathochrome de la bande d'absorption et également de la bande d'émission en raison d'après les auteurs, d'un environnement de plus en plus polaire au vue de la quantité d'APS introduite. De plus, une augmentation du nombre d'entités fluorescentes conduirait à penser à une augmentation de l'intensité de fluorescence. Or, il a été constaté que le signal de fluorescence augmente avec la quantité d'espèces émissives introduite jusqu'à une certaine valeur, puis il diminue.¹⁹¹ On parle d'extinction de fluorescence par effet de concentration.¹⁹² Présents en quantité trop importante, les fluorophores se retrouvant alors proches les uns des autres, il se produit un transfert d'énergie entre eux : il s'agit d'une désactivation non radiative par transfert résonant.

- Influence sur la durée de vie de fluorescence

Imhof et *al.* ont constaté une importante modification du déclin de fluorescence due à l'incorporation d'une quantité croissante de fluorophores (de 0,010 à 0,640 mL). En effet, d'abord modélisable par une mono-exponentielle (fluorescéine libre), il ne peut être ensuite modélisé que par une double exponentielle (fluorescéine au sein de la nanoparticule : 0,010 à 0,040 mL) : une composante plus courte fait son apparition indiquant ainsi la présence de deux entités émissives. La première composante longue est attribuée, par les auteurs, à la molécule de FITC libre ($\tau = 3,8$ ns) et la seconde semblerait être le résultat d'un transfert d'énergie entre molécules. Cependant, pour des quantités plus

¹⁹¹ Jadhav, A.P.; Kim, C.W.; Cha, H.G.; Pawar, A.U.; Jadhav, N.A.; Pal, U.; Kang, Y.S. *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*(31), 13600

¹⁹² *Luminescence : From Theory to Applications*, Ronda, C. Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA: Weinheim, **2008**

grandes de fluorophores introduites (de 0,080 à 0,640 mL), les auteurs n'ont pas pu modéliser les déclinés révélant ainsi un caractère inhomogène des systèmes.

Il est donc préférable de doper des nanoparticules à un taux relativement bas : les études montrent généralement qu'au-delà de 6 % en masse de fluorophores, le signal diminue.¹⁹³

4. Applications des nanoparticules fluorescentes

Nous aborderons, dans ce paragraphe, diverses applications des nanoparticules de silice fluorescentes mais recentrées sur la thématique de détection d'espèces comme des cations ou de traces de molécules aromatiques, notamment des dérivés du benzène comme le toluène ou le xylène.

a. Utilisation comme détecteurs d'ions métalliques

Ions Cuivre (II)

De manière générale, les détecteurs d'ions métalliques sont constitués de deux entités : une molécule chélatante capable de complexer l'ion de manière sélective et un fluorophore servant de système de visualisation de la complexation. Ces deux entités sont reliées par liaisons covalentes *via* un espaceur, permettant l'interaction entre les deux. De ce fait, l'élaboration de tels détecteurs représente de grands efforts au niveau de la synthèse. Ainsi, un composé qui serait capable de réaliser les deux actions (complexation et émission de fluorescence) constituerait une grande avancée dans la détection d'ions métalliques. C'est dans ce contexte que Song et *al.*¹⁹⁴ ont mis au point un détecteur d'ions cuivre (II) à partir de N-(quinoline-8-yl)-2-(3-triéthoxysilyl-propylamino)-acétamide, autrement nommée Q10Et (figure III.2.10) jouant le rôle de chélatant et de fluorophore, greffé sur des nanoparticules de silice modifiées par des dérivés triéthoxysilane, dont la taille varie entre 60 et 100 nm.

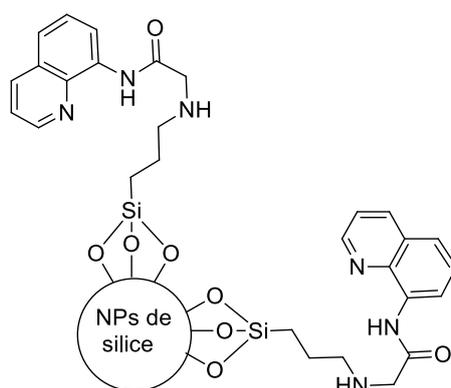


Figure III.2.10 – Schéma des nanoparticules de silice dopées par Q10Et

¹⁹³ Kang, Y.C.; Park, S.B.; Lengorro, I.W.; Okuyama, K. *J. Mater. Res.* **1999**, 14 (6), 2611

¹⁹⁴ Zheng, J.; Xiao, C.; Fei, Q.; Li, M.; Wang, B.; Feng, G.; Yu, H.; Huan, Y.; Song, Z. *Nanotechnology*, **2010**,

Lors de l'ajout d'une quantité croissante d'ions cuivre (II), les auteurs observent une diminution progressive de l'intensité de fluorescence des nanoparticules (cf. figure III.2.11.a)).

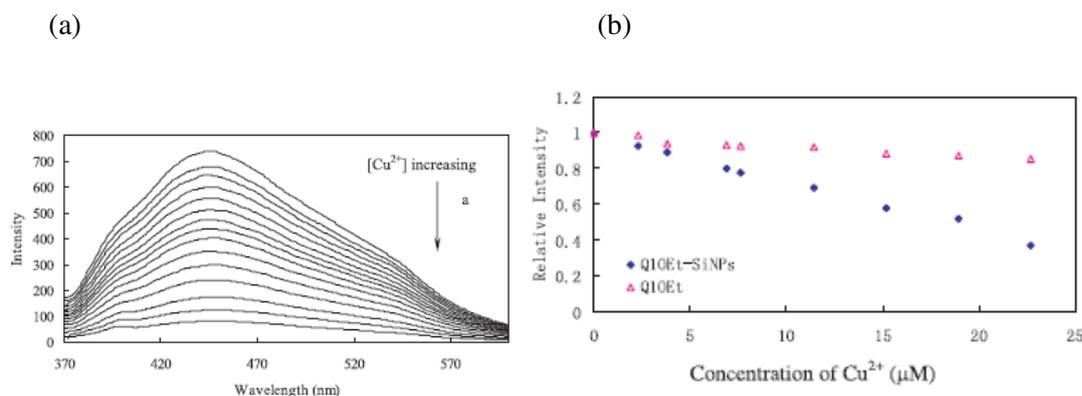


Figure III.2.11 – (a) Evolution de l'intensité de fluorescence des NPs modifiées en présence d'une quantité croissante d'ions cuivre (II) ; (b) Comparaison de l'efficacité de détection entre le fluorophore libre et les NPs fonctionnalisées¹⁹⁴

De plus, les études réalisées montrent que les NPs sont plus sensibles à de faibles concentrations en ions Cu²⁺ (allant de $2,0 \times 10^{-6}$ à $2,0 \times 10^{-5}$ mol/L avec une limite minimale à $3,8 \times 10^{-7}$ mol/L) qu'à de large concentration en Cu²⁺ (au-delà de 100 μmol/L) : à de hautes concentrations, le signal de fluorescence des NPs n'évolue plus. En revanche, il observe une meilleure détection des ions Cu (II) par les NPs fonctionnalisées par Q10Et que par le fluorophore libre en solution (cf. figure III.2.11.b). Enfin, des titrages menés en présence d'une large gamme d'ions métalliques dans lequel les ions cuivre (II) sont en défaut, indiquent une sélectivité notable des NPs modifiées pour les ions cuivre (II) : en présence d'autres ions métalliques, le signal de fluorescence n'est pas modifié tandis qu'un simple ajout de Cu²⁺ provoque une diminution nette de l'intensité de fluorescence.

Ions Zinc (II)

Préalablement, en 2008, Montalti et al¹⁹⁵ avaient réalisé la synthèse d'un détecteur d'ions zinc (II) en greffant sur des nanoparticules de silice (taille 20 nm) du TSQ (structure représentée en figure III.2.12.a), une molécule fluorescente dont la sélectivité vis-à-vis de ces ions métalliques a été largement prouvée.¹⁹⁶

¹⁹⁵ Bonacchi, S.; Rampazzo, E.; Montalti, M.; Prodi, L.; Zaccheroni, N.; Mancin, F.; Teolato, P. *Langmuir* **2008**, *24*, 8387

¹⁹⁶ (a) Fahrni, C.J.; O'Halloran, T.V. *J. AM. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11448; (b) Jiang, P.; Guo, Z. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 205; (c) Xue, G.P.; Bradshaw, J.S.; Dalley, N.K.; Savage, P.B.; Izatt, R.M.; Prodi, L.; Montalti, M.; Zaccheroni, N. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4809

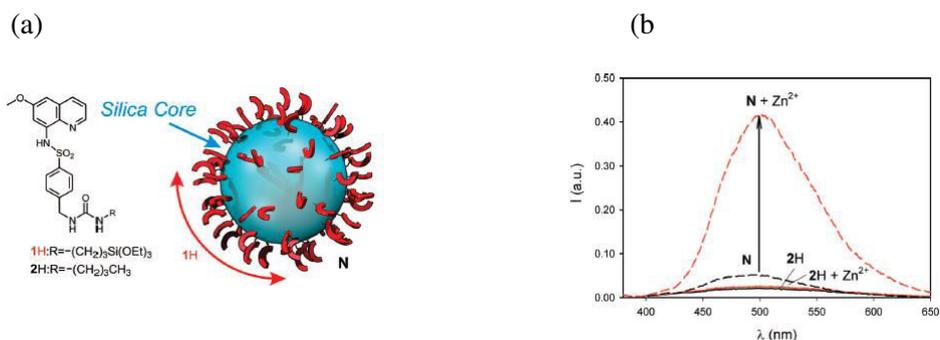


Figure III.2.12 – (a) Structure des NPs fonctionnalisées par des fluorophores TSQ sélectifs des ions zinc (II)⁴⁶ ; (b) Spectres de fluorescence ($\lambda_{exc} = 370 \text{ nm}$) des NPs fonctionnalisées (---) et du fluorophore en solution (–) en absence (noir) et en présence (rouge) d’ions Zn^{2+} ¹⁹⁵

En effet, la présence simultanée de molécules de TSQ et d’ions zinc (II) conduit à la formation d’un complexe de stœchiométrie 2/1 en faveur du TSQ. Lors du titrage d’une solution de nanoparticules de silice fonctionnalisées par TSQ par des ions Zn(II) , les auteurs observent une augmentation de l’intensité de fluorescence de l’ordre de 50 % pour des concentrations faibles en ions métalliques (de l’ordre de 10^{-6} mol/L) alors qu’ils s’attendaient à une augmentation plus importante.

Ils expliquent ce modeste résultat par la valeur du rayon de Förster, estimé à 0,5 nm pour un tel système¹⁹⁷, ce qui limite le phénomène de transfert d’énergie de type Förster entre les molécules de TSQ libres et celles complexées par les ions métalliques. De plus, la figure III.2.12.b indique une meilleure détection des ions Zn(II) par les NPs fonctionnalisées que par le fluorophore libre en solution (l’augmentation du signal de fluorescence est important pour les NPs fonctionnalisées tandis qu’il n’évolue pas pour le fluorophore libre en solution).

b. Utilisation comme détecteurs de molécules neutres organiques

L’utilisation de nanoparticules fluorescentes se présente comme une nouvelle méthode de détection de molécules neutres organiques, notamment pour les dérivés du benzène (autrement appelés BTX, pour Benzène, Toluène, Xylène) comme le montre les récents travaux de Alfimov et *al.* en 2012.¹⁹⁸ Ils rapportent la détection de vapeurs de benzène, toluène et xylène par des nanoparticules de silice dopées par un fluorophore, un dérivé alcoxysilane du DBMBF_2 (dibenzoylmethanatoboron difluoride) représenté sur le schéma III.2.2.

¹⁹⁷ Zhang, S.; Metelev, V.; Tabatadze, D.; Zamecnik, P.C.; Bogdanov, A. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 4156

¹⁹⁸ Alfimov, M.; Sazhnikov, V.; Muzafarov, A. *The 14th International Meeting on Chemical sensors* **2012**

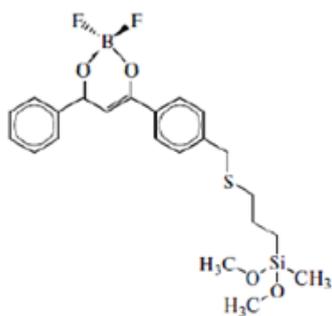


Schéma III.2.2 – Schéma du dérivé alcoxysilane de DBMBF₂¹⁹⁸

L'une des principales caractéristiques de ce type de fluorophore est la formation d'un exciplexe avec les dérivés du benzène.¹⁹⁹ La fluorescence de cet exciplexe dépend alors de la nature du dérivé aromatique utilisé. Les auteurs ont donc décidé d'étudier un système de nanoparticules de silice fonctionnalisées par un dérivé alcoxysilane de ce fluorophore et d'étudier les spectres de fluorescence de ces nanoparticules dopées, excitées à 375 nm. En absence de vapeurs de BTX, ils ont observé une bande d'émission de fluorescence centrée à 425 nm. En revanche, en présence de vapeurs de BTX, cette bande perd en intensité (sauf pour le benzène) et une nouvelle bande d'émission vers 480-500 nm apparaît, mettant en évidence l'existence d'un point isoémissif dont la valeur dépend du dérivé aromatique testé (cf. figure III.2.13).

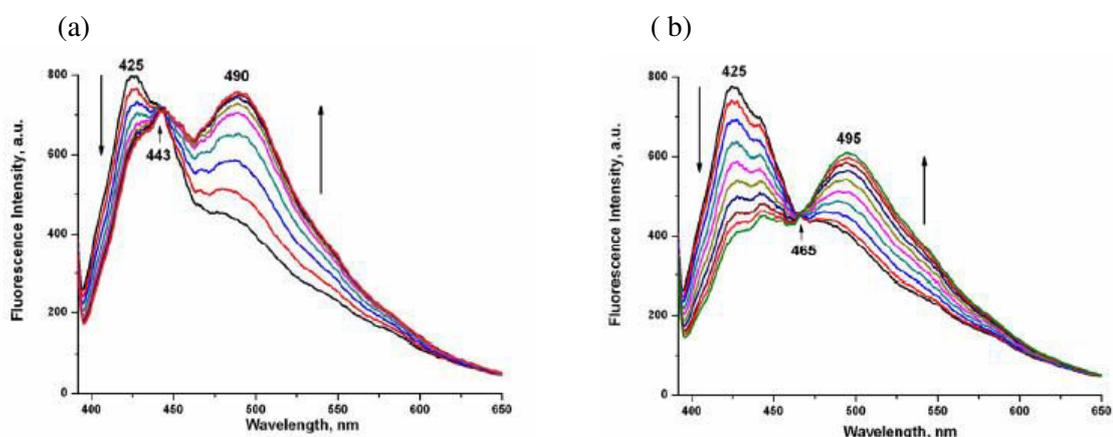


Figure III.2.13 – Evolution des spectres de fluorescence stationnaire des NPs de silice dopées par un dérivé de DBMBF₂ en présence de vapeurs de (a) toluène et (b) m-xylène¹⁹⁸

Ces résultats sont parfaitement en accord avec ceux obtenus avec une solution de dérivé de DBMBF₂ concluant également à l'existence d'un exciplexe fluorescent entre le dérivé de DBMBF₂ et les dérivés du benzène, à la surface des nanoparticules de silice.

¹⁹⁹ Valat, P.; Wintgens, V.; Chow, Y.L.; Kossanyi, J. *Canadian Journal of Chemistry* **1995**, 73, 1902

Afin de vérifier l'éventuelle détection de très faibles concentrations en BTX, des expériences ont été conduites avec 12 ppm d'*o*-xylène et les résultats se trouvent sur la figure III.2.14.

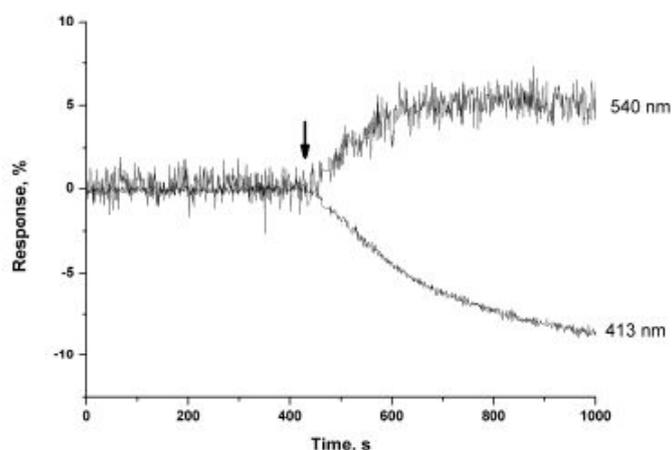


Figure III.2.14 – Evolution de la fluorescence en présence de vapeurs d'*o*-xylène (12 ppm) à deux longueurs d'onde différentes, la flèche indiquant le moment où le polluant est injecté.¹⁹⁹

Ils observent ainsi une modification de la fluorescence aux deux longueurs d'onde qui correspondent à l'émission du dérivé de DBMBF₂ seul et de l'exciplexe formé avec l'*o*-xylène, traduisant la détection de très faibles quantités de ce polluant. Les nanoparticules de silice sont donc ainsi plus adaptées que le fluorophore libre à la détection de vapeurs de BTX.

Ainsi, les nanoparticules de silice fonctionnalisées semblent être des systèmes prometteurs pour la détection de faibles quantités de polluants. Mais le champ d'investigation reste grand et des améliorations sur les limites de détection pourraient être apportées.

Conclusion du chapitre

Nous avons donc pu apprécier au cours de ce chapitre les différentes méthodes d'obtention de nanoparticules fonctionnalisées par des fluorophores et surtout leurs applications, notamment dans le domaine de la détection de molécules à de faibles concentrations, comme des cations métalliques mais également des molécules neutres. De plus, il est possible de moduler les propriétés de ces nanoobjets fluorescents en contrôlant le nombre de fluorophores greffés sur la surface des NPs et également en contrôlant leur taille.

On peut également élargir le champ d'applications de ces nanosystèmes émissifs à la biotechnologie, à l'analyse médicale notamment pour l'imagerie.

Références bibliographiques :

- ¹⁵⁰Rudnick, R. L.; Gao, S. In *Treatise on Geochemistry*, Elsevier, **2005**
- ¹⁵¹Pascal, P. In *Nouveau traité de chimie minérale « Silicium »*, Masson, **1965**
- ¹⁵²Williams, A.O.; Knapton, A.D.; Saffiotti, U. *Occupational and Environmental Hygiene* **1995**, *10*, 1089-1098
- ¹⁵³Mulhe, H. et al. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* **1995**, *21*, 27
- ¹⁵⁴Hornung, V.; Bauernfeind, F.; Halle, A.; Samastad, E.O.; Kono, H.; Roc, K. L.; Fitzgerald, K. A.; Latz, E. *Nat. Immunol* **2008**, *9*, 847
- ¹⁵⁵Lebret, V.; Raehm, L.; Durand, J.O.; Gerardin, C.; Smaïhi, M.; Nerambourg, N. ; Werts, M.H.V. ; Blanchard-Desce, M. *Chem. Mat.* **2008**, *20*, 2174
- ¹⁵⁶Corriu, R. J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1376
- ¹⁵⁷Iler, R. K. *The Chemistry Of Silica*; Wiley, **1955**
- ¹⁵⁸Iler, R. K. *The Chemistry Of Silica: Solubility, Polymerization, Colloid and Surface Properties, and biochemistry*; Wiley, **1979**
- ¹⁵⁹Kolbe, G. “Das komplexchemische Verhalten der Kieselsäure”, Dissertation, Jena, **1956**
- ¹⁶⁰Stöber, W.; Fink, A. *J. Colloid Interface Sci.* **1968**, *26*, 62
- ¹⁶¹Tan, C. G.; Bowen, B. D.; Epstein, N. *J. Colloid. Interface Sci.* **1987**, *118*, 290
- ¹⁶²Aelion, R.; Loebel, A.; Eirich, F. *J. Of the American Chem. Soc.* **1950**, *72*, 5705.
- ¹⁶³Giesche, H. *J. Eur. Ceram. Soc.* **1994**, *14*, 205
- ¹⁶⁴Vioux, A. *Chem. Mater.* **1997**, *9*, 2292
- ¹⁶⁵Brinker, C. J.; Scherer, G. W. *Sol-Gel science: The Physics and chemistry of sol-gel process*; Academic Press: San Diego, **1990**
- ¹⁶⁶LaMer, V. K.; Dinegar, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4847
- ¹⁶⁷Sugimoto, T. In *Monodispersed particles*; Elsevier, Ed. **2001**, p1-83
- ¹⁶⁸Matsoukas, T.; Gulari, E. *J. Colloid Interface Sci.* **1988**, *124*, 252
- ¹⁶⁹Matsoukas, T.; Gulari, E. *J. Colloid Interface sci.* **1989**, *132*, 13
- ¹⁷⁰Vogel, R.; Surawski, P. P. T.; Littleton, B. N.; Miller, C. R.; Lawrie, G. A.; Battersby, B. J.; Trau, M. *J. Colloid Interface Sci.* **2007**, *310*, 144

- ¹⁷¹Huang, Y.; Pemberton, J. E.; *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* **2010**, *310*, 175
- ¹⁷²Bogush, G. H.; Zukoski Iv, C. F. *J. Colloid Interface Sci.* **1991**, *142* (1), 1
- ¹⁷³Bogush, G. H.; Zukoski Iv, C. F. *J. Colloid Interface Sci.* **1991**, *142* (1), 19
- ¹⁷⁴Ostwald, W. *Lehrbuch der Allgemeinen Chemie* **1896**, 2
- ¹⁷⁵Ostwald, W. *Zeitschrift für physikalische Chemie* **1897**, *22*, 289
- ¹⁷⁶Sugimoto, T. *J. Colloid Interface Sci.* **1992**, *150*, 208
- ¹⁷⁷Bailey, J. K.; Mecartney, M. L. *Colloids Surf.* **1992**, *63*, 151; Rao, K. S.; El-Hami, K.; Kodaki, T.; Matsushige, K.; Makino, K. *J. Colloid Interface Sci.* **2005**, *289*, 125
- ¹⁷⁸Boukari, H.; Lin, J. S.; Harris, M. T. *Chem. Mater.* **1997**, *9*, 2376; Mengens, M.; van Kats, C. M.; Bösecke, P.; Vos, W. L. *Langmuir* **1997**, *13*, 6120; Boukari, H.; Long, G. C.; Harris, M. T. *J. Colloid Interface Sci.* **2000**, *229*, 129
- ¹⁷⁹Lee, K.; Look, J.-L.; Harris, M. T.; McCormick, A. V. *J. Colloid Interface Sci.* **1997**, *194*, 78; Green, D. L.; Jayasundara, S.; Lam, Y.-F.; Harris, M. T. *J. Non-Cryst. Solids* **2003**, *315*, 166
- ¹⁸⁰Matsoukas, T.; Gulari, E. *J. Colloid Interface Sci.* **1988**, *124*, 252; Matsoukas, T.; Gulari, E. *J. Colloid Interface Sci.* **1989**, *132*, 13
- ¹⁸¹Van Blaaderen, A.; Van Geest, J.; Vrij, A. *J. Colloid Interface Sci.* **1992**, *154*, 481
- ¹⁸²Lee, K.; Sathyagal, A.N.; McCormick, A.V. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **1998**, *144*, 115
- ¹⁸³Les colloïdes alimentaires, Eric Dickinson, Éditions Masson, **1996**
- ¹⁸⁴Derjaguin, B.; Landau, L. *Acta Physico Chemica URSS* **1941**, *14*, 633
- ¹⁸⁵Verwey, E. J. W.; Overbeek, J. T. G. *Theory of the stability of lyophobic colloids*. Elsevier: **1948**
- ¹⁸⁶Stern, O.Z. *Elektrochem.* **1924**, *30*, 508
- ¹⁸⁷Healy, T. W. Stability of Aqueous Silica Sols. In *The Colloid Chemistry of Silica*, American Chemical Society: **1994**; Vol. 234, pp 147-159
- ¹⁸⁸Knopp, D.; Tang, D.; Niessner, R. *Anal. Chim. Acta* **2009**, *647*, 14
- ¹⁸⁹Van Blaaderen, A.; Vrij, A. *Langmuir* **1992**, *8*, 2921

- ¹⁹⁰Imhof, A.; Megens, M.; Engelberts, J.; de Lang, D.; Sprik, R.; Vos, W.L. *The Journal of Physical Chemistry B* **1999**, *103*, 1408
- ¹⁹¹Jadhav, A.P.; Kim, C.W.; Cha, H.G.; Pawar, A.U.; Jadhav, N.A.; Pal, U.; Kang, Y.S. *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*(31), 13600
- ¹⁹²*Luminescence : From Theory to Applications*, Ronda, C. Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA: Weinheim, **2008**
- ¹⁹³Kang, Y.C.; Park, S.B.; Lengorro, I.W.; Okuyama, K. *J. Mater. Res.* **1999**, *14* (6), 2611
- ¹⁹⁴Zheng, J.; Xiao, C.; Fei, Q.; Li, M.; Wang, B.; Feng, G.; Yu, H.; Huan, Y.; Song, Z. *Nanotechnology*, **2010**, *21*
- ¹⁹⁵Bonacchi, S.; Rampazzo, E.; Montalti, M.; Prodi, L.; Zaccheroni, N.; Mancin, F.; Teolato, P. *Langmuir* **2008**, *24*, 8387
- ¹⁹⁶(a) Fahrni, C.J.; O'Halloran, T.V. *J. AM. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11448; (b) Jiang, P.; Guo, Z. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 205; (c) Xue, G.P.; Bradshaw, J.S.; Dalley, N.K.; Savage, P.B.; Izatt, R.M.; Prodi, L.; Montalti, M.; Zaccheroni, N. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4809
- ¹⁹⁷Zhang, S.; Metelev, V.; Tabatadze, D.; Zamecnik, P.C.; Bogdanov, A. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 4156
- ¹⁹⁸Alfimov, M.; Sazhnikov, V.; Muzafarov, A. *The 14th International Meeting on Chemical sensors* **2012**
- ¹⁹⁹Valat, P.; Wintgens, V.; Chow, Y.L.; Kossanyi, J. *Canadian Journal of Chemistry* **1995**, *73*, 1902

Chapitre 3

Greffage de dérivés de tétrazine sur des nanoparticules de silice

Partie III - Chapitre 3 : Greffage de dérivés de tétrazine sur des nanoparticules de silice

Préalablement au sein de l'équipe du Pr. Audebert et également au cours de ces travaux, de nombreuses recherches ont démontré l'utilité des dérivés de *s*-tétrazines dans le domaine de la détection de molécules riches en électrons. Nous avons ainsi pu observer la diminution de l'intensité de fluorescence suite à l'ajout d'une quantité croissante de polluants. De plus, nous avons expliqué dans le chapitre 1 de la partie III, sur la détection de polluants, l'origine de ce phénomène : il se produit un transfert d'électron photo-induit du polluant riche en électrons vers la tétrazine fortement oxydante à l'état excité. Ce transfert est d'autant plus efficace et rapide que le polluant est riche en électrons et que la tétrazine est fortement électrodéficiente.

Le greffage de dérivés de *s*-tétrazines sur des nanoparticules de silice conserve les propriétés physico-chimiques des tétrazines²⁰⁰ tout en favorisant leur manipulation pour la détection de polluants non plus à l'état liquide mais à l'état gazeux.

Dans ce chapitre, nous étudierons tout d'abord l'obtention de dérivés de tétrazine fonctionnalisés par un groupement silylé greffable sur des nanoparticules de silice et leurs comportements vis-à-vis de polluants riches en électron. Puis nous nous intéresserons à la fonctionnalisation de nanoparticules de silice par ces différents dérivés de tétrazine pour enfin réaliser des études photophysiques des nanoparticules de silice fonctionnalisées en présence de polluants. Des expériences de fluorescence stationnaire et résolue en temps seront détaillées afin de caractériser les phénomènes physico-chimiques mis en jeu.

1. Modes d'obtention des nanoparticules fonctionnalisées

L'enjeu de la fonctionnalisation de nanoparticules de silice par des fluorophores tels que la tétrazine peut être :

- une amplification de la réponse en fluorescence à un analyte
- une meilleure stabilité des systèmes
- une dispersion à l'état solide

Ainsi, ce travail repose sur le greffage des dérivés de *s*-tétrazine sur des nanoparticules de silice et dès lors d'en étudier les propriétés. Au-delà de cela, nous avons pu observer au vu des résultats précédents la capacité que présentent certaines molécules de *s*-tétrazine à détecter des molécules riches en électrons. De ce fait, l'élaboration d'un matériau à base de tétrazine qui conserverait ces remarquables propriétés pourrait grandement faciliter l'exploitation de ces tétrazines comme capteurs fluorescents.

²⁰⁰ Malinge, J.; Allain, C.; Galmiche, L.; Miomandre, F.; Audebert, P. *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 4599

Les voies de synthèse envisagées se fondent donc sur une méthode Stöber/Van Blaaderen²⁰¹ modifiée. Cependant, en dépit de toutes ses intéressantes propriétés, la molécule de *s*-tétrazine présente un défaut majeur : elle n'est pas stable en présence d'eau et à pH basique (en raison du caractère fortement hydrolysable de l'hétérocycle aromatique). C'est pourquoi il nous a fallu envisager le greffage des dérivés de *s*-tétrazine par une catalyse par acide faible.

Nous nous sommes alors appuyés pour cela sur les travaux de Nyffenegger et al²⁰² en 1993. En effet, après la première étape de synthèse du fluorophore qui sera par la suite greffé, ils ont envisagé deux voies de synthèse pour l'obtention de nanoparticules fonctionnalisées par le fluorophore :

- Un greffage homogène par mélange direct entre le fluorophore et le TMOS
- Un greffage « ensemencé » c'est-à-dire un greffage du fluorophore sur des particules petites mais relativement uniformes obtenues à partir de TMOS (tétraméthoxysilane)

Ils obtiennent ainsi par la deuxième méthode des nanoparticules fonctionnalisées de géométrie sphérique, présentant un diamètre inférieur à 100 nm (la première méthode n'a pas conduit à une population monodisperse de la taille souhaitée : des nanoparticules de diamètre d'environ 200 nm sont obtenues en quantité deux fois plus importante que les nanoparticules de taille plus petite). Le cliché en figure III.3.1 montre les nanoparticules fluorescentes obtenues par cette méthode de greffage « ensemencé ».

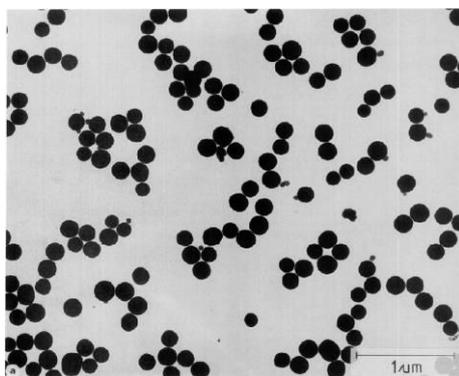


Figure III.3.1 – Cliché de micrographie TEM des nanoparticules de silice fonctionnalisées par le fluorophore obtenues par la méthode de greffage « ensemencé »²⁰²

Nous avons donc décidé d'adopter cette méthode que nous avons réalisée en deux étapes représentées sur le schéma III.3.1 :

²⁰¹ Van Blaaderen, A.; Vrij, A. *Journal of Colloid and Interface Science* **1993**, *156*, 1

²⁰² Nyffenegger, R.; Quellet, C.; Ricka, J. *Journal of Colloid and Interface Science* **1993**, *159*, 150

- Etape 1 : Synthétiser des nanoparticules de silice en utilisant le protocole établi par Stöber d'une part et d'autre part synthétiser un dérivé de *s*-tétrazine fonctionnalisé par un groupement silane *via* une substitution nucléophile aromatique.
- Etape 2 : Greffer le fluorophore silane sur les nanoparticules de silice par catalyse acide faible.

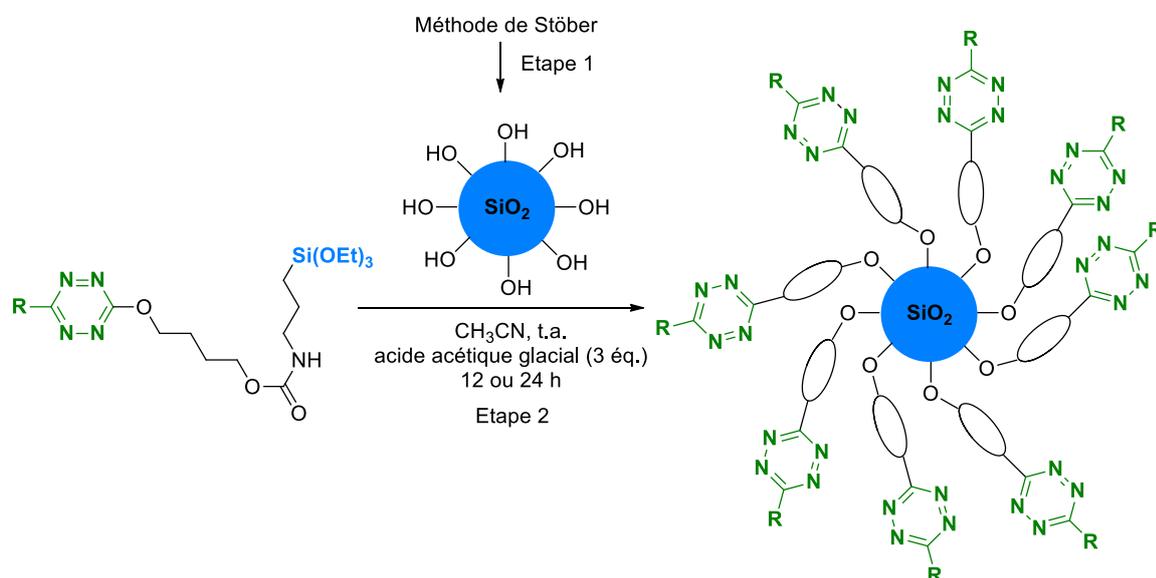


Schéma III.3.1 – Voie de synthèse choisie pour la fonctionnalisation de nanoparticules de silice par des dérivés de *s*-tétrazine (greffage ensemencé)

Les paragraphes qui suivent décrivent les différentes étapes menant à l'obtention des nanoparticules de silice fonctionnalisées par les fluorophores. Commençons par la synthèse des dérivés de *s*-tétrazine fonctionnalisés par un groupement silane.

2. Fonctionnalisation des nanoparticules de silice
 - a. Synthèse des dérivés de tétrazine silylés

Lors de l'élaboration des différents dérivés de *s*-tétrazine à lien carbone-hétéroatome avec le noyau, nous avons pu apprécier les modulations des propriétés intrinsèques du noyau tétrazine en fonction des substituants qui lui sont greffés. Nous avons également réalisé des tests de détection de divers polluants riches en électrons et pu constater que certains dérivés étaient plus efficaces que d'autres, notamment les composés **22i**, **22n**, **31'** et **33y** (*cf.* figure III.3.2).

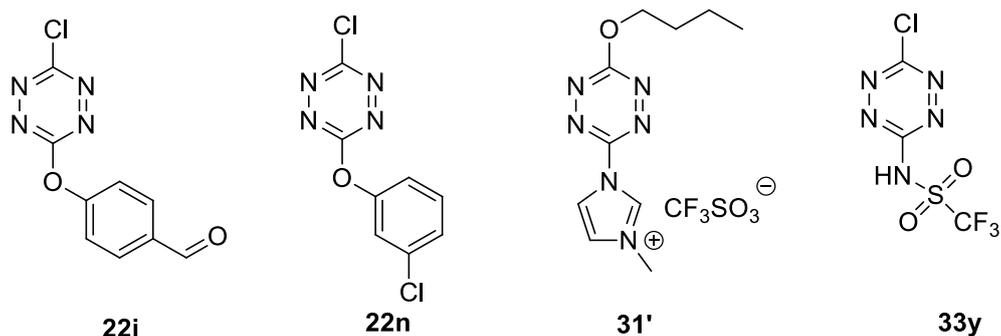


Figure III.3.2 – Dérivés de tétrazines présentant les meilleurs résultats de détection

Le tableau III.3.1 récapitule les données électrochimiques, spectroscopiques et de détection de ces quatre dérivés de tétrazine :

	$E^{\circ*}$	τ (ns)	K_{sv} toluène	K_{sv} <i>m</i> -xylène	K_{sv} styrène	K_{sv} bisphénol A
22i	1,48	130	5	80	100	900
22n	1,51	155	12	130	200	900
31'	1,57	163	15	70	130	3100
33y	1,80	83	7	50	85	2800

Tableau III.3.1 – Récapitulatif des données électrochimiques et spectroscopiques (valeurs de constantes de Stern-Volmer et durée de vie de fluorescence) pour les quatre dérivés de s-tétrazine choisis

Pour pouvoir greffer ces dérivés à la surface des nanoparticules de silice, il est nécessaire de les fonctionnaliser par un groupement silane. Pour cela, notre choix s'est porté sur un espaceur butanediol lié *via* une fonction carbamate à un groupement silane. Nous comparerons les dérivés de tétrazine silylés ainsi préparés au composé de référence **36**, dont la synthèse a été mise au point au laboratoire lors de travaux antérieurs.²⁰⁰ Le schéma rétrosynthétique pour l'obtention de ces dérivés de tétrazine silylés selon deux voies différentes (voie 1 et voie 2) est présenté sur le schéma III.3.2 :

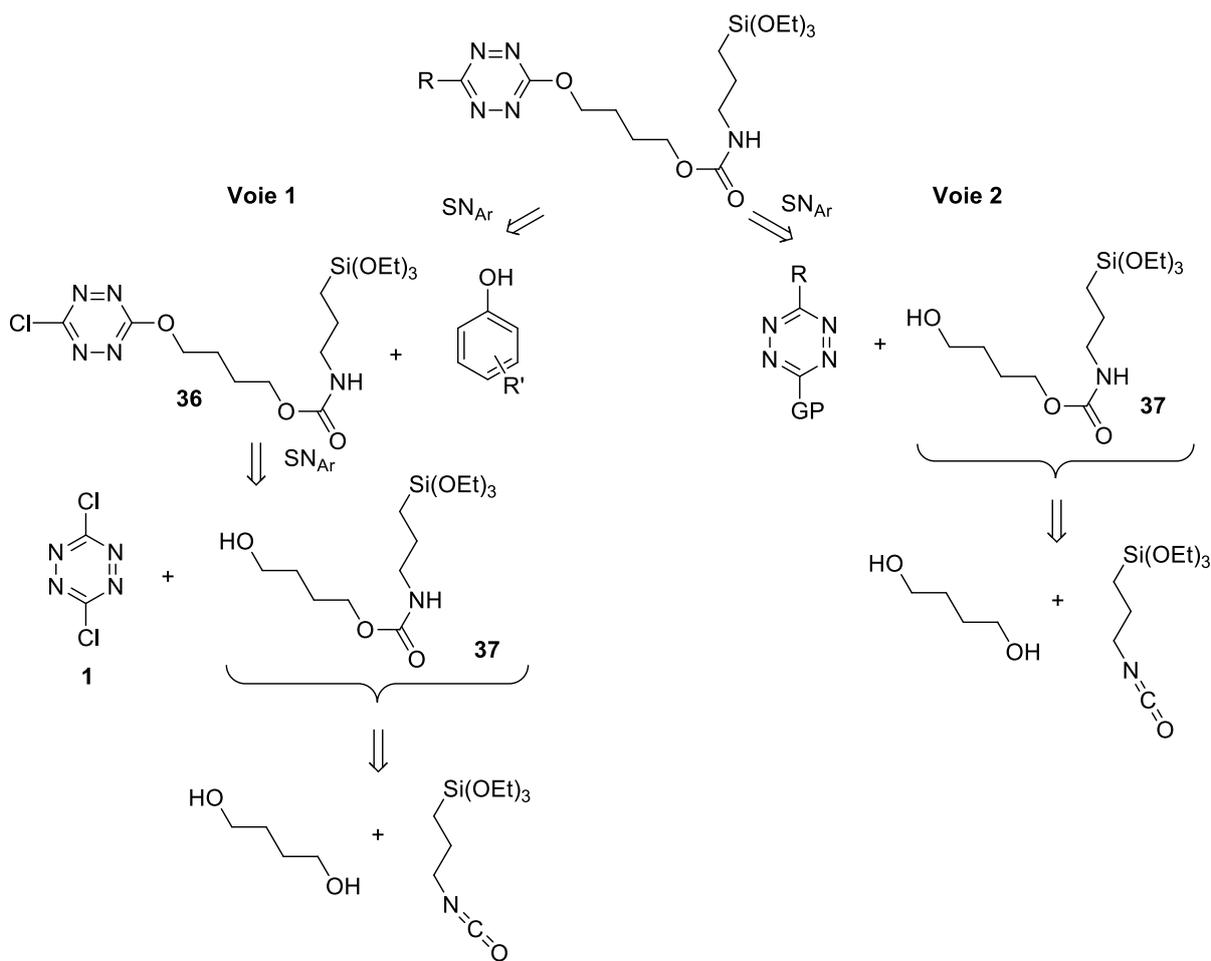


Schéma III.3.2 – Schéma rétrosynthétique pour la préparation des dérivés de tétrazine silylés

Dans les deux voies de synthèse, une réaction entre le dérivé butanediol et le dérivé isocyanate est envisagée en tout premier lieu suivie d'une réaction de substitution nucléophile aromatique avec soit la dichlorotétrazine (voie 1) soit un dérivé de tétrazine substituée par au moins un groupement nucléofuge (atome de chlore ou imidazolium) (voie 2).

La première étape (*cf.* schéma III.3.3) est donc pour les deux voies de synthèse une réaction statistique entre le butanediol (5 éq.) et l'isocyanate (1 éq.) dans du toluène au reflux. Le produit **37** est isolé avec un rendement de 80 %.

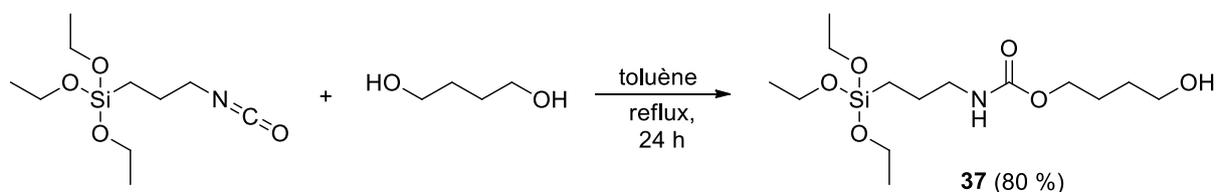


Schéma III.3.3 – Condensation du dérivé butanediol sur l'isocyanate

C'est dans l'étape suivante que les voies de synthèse 1 et 2 envisagées divergent. En effet, la voie 2 implique une substitution nucléophile aromatique entre un dérivé de *s*-tétrazine (substitué soit par un atome de chlore soit par un groupement imidazolium, étant meilleurs nucléofuges qu'un groupement alkoxy) et le dérivé silane **37** tandis que la voie 1 implique une première substitution nucléophile entre le dérivé silane **37** et la dichlorotétrazine **1** puis une deuxième substitution nucléophile avec le groupement R. La substitution nucléophile aromatique entre la dichlorotétrazine **1** et le dérivé silylé **37** conduit au produit souhaité **36** avec un rendement de 57 % (cf. schéma III.3.4). En revanche, la substitution suivante ne permet pas d'isoler le produit **38** souhaité : aucun avancement de la réaction n'est observé, même dans des conditions dures en tube sous pression chauffé à plus de 200 °C. Cette voie de synthèse a donc été abandonnée au profit de la voie de synthèse 2 pour les synthèses des dérivés silylés de **22i**, **22n** et **33y**.

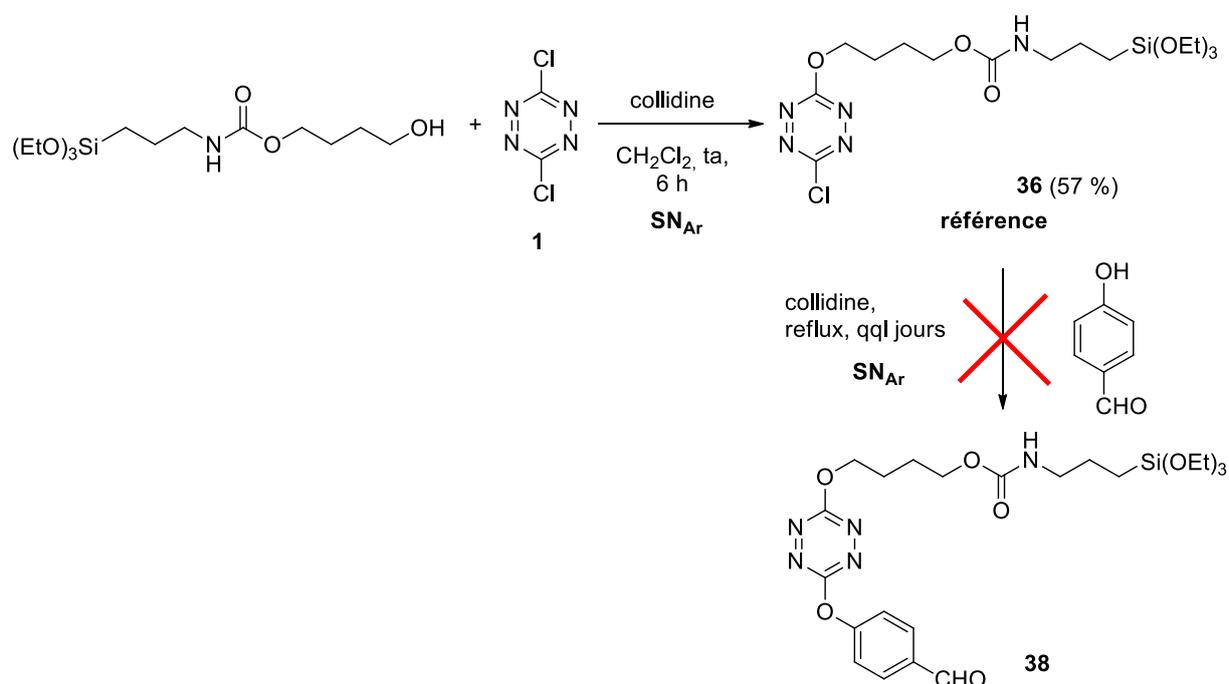


Schéma III.3.4 – Première voie de synthèse envisagée

En suivant la deuxième voie de synthèse (cf. schéma III.3.5) réalisée sur le composé **22i**, on obtient le produit **38** souhaité avec un rendement de 36 %. Toutefois, cette synthèse ne s'est pas révélée reproductible

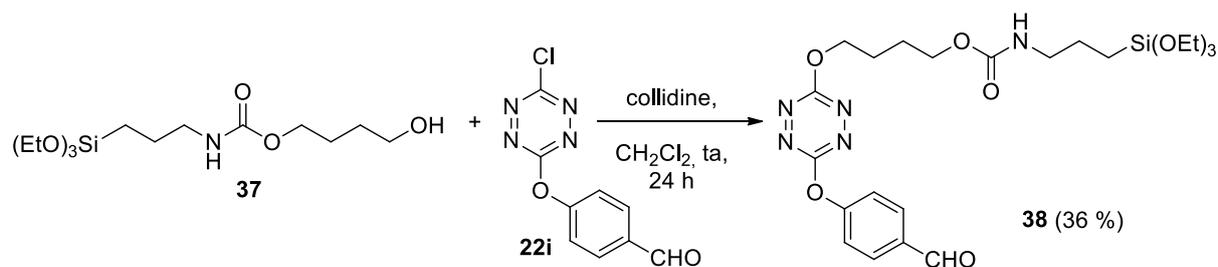


Schéma III.3.5 – Deuxième voie de synthèse envisagée

Trois autres composés **39**, **40** et **41** ont été envisagés en plus du composé de référence **36**, afin d'étudier si les modulations des propriétés photophysiques et électrochimiques (durées de vie de fluorescence importantes, haut potentiel de réduction) dues au substituant greffé sur la tétrazine (sulfoxyde/sulfone, phénol, imidazolium, benzimidazolium, sulfonamide) sont conservées après fixation du groupement silylé (*cf.* figure III.3.3)

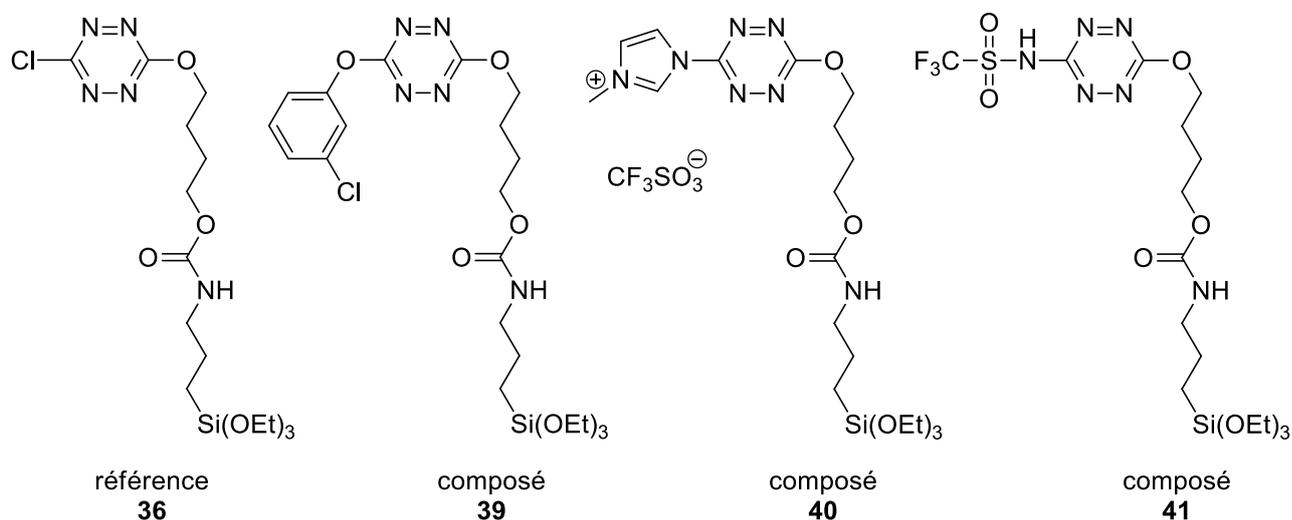


Figure III.3.3 – Structures des quatre composés envisagés

Synthèse du composé **39** :

Le composé **39** a été obtenu à partir de la chlorotétrazine **22n** et de l'alcool **37** selon le schéma réactionnel III.3.6 :

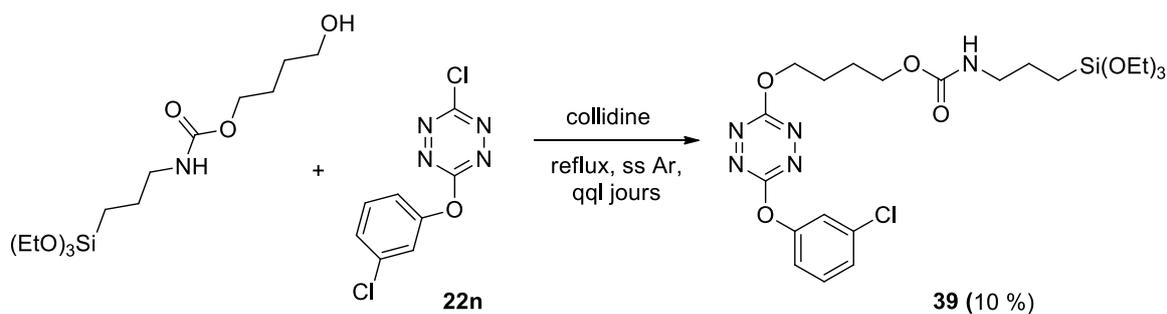


Schéma III.3.6 – Schéma de synthèse du composé **39**

Dans des conditions dures (au reflux pendant plusieurs jours), le composé **39** est ainsi isolé avec un rendement faible de 10 %. En effet, la réaction, bien que conduite au reflux, n'est pas totale : il reste toujours du réactif de départ **22n** à hauteur de 50 % environ. De plus, lors de la purification par colonne chromatographique, le produit se dégrade légèrement sur silice. L'utilisation de solvants d'éluion sec et de silice préalablement placée à l'étuve n'a pas permis d'améliorer ce rendement. Réalisée en tube sous pression pendant 72 heures, la réaction a conduit au produit avec un rendement du même ordre de grandeur.

Synthèse du composé **40** :

Pour réaliser la synthèse du composé **40**, nous avons d'abord souhaité synthétiser la bis-imidazolium-*s*-tétrazine **29**, qui sera utilisée comme réactif de départ pour la SN_{Ar} avec le dérivé silanol **37**. En effet, le groupement imidazolium a un plus fort pouvoir nucléofuge qu'un atome de chlore. Ainsi la SN_{Ar} de la tétrazine de Hiskey **6** par l'imidazole conduit au composé **29** avec 78 % de rendement (*cf.* schéma III.3.7). La méthylation de ce dernier procure **29'** avec 70 % de rendement.

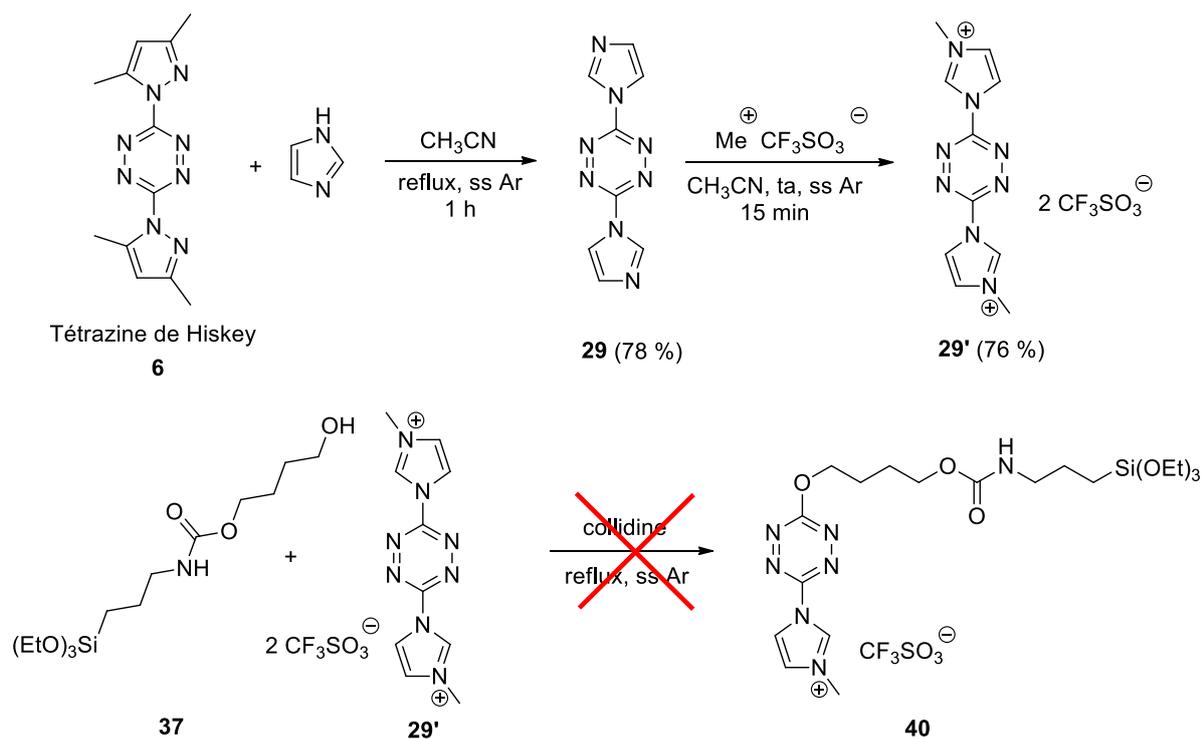


Schéma III.3.7 – Schéma de synthèse du composé **40**

L'isolation du produit **40** s'est cependant révélée impossible, bien que la réaction soit quasi-totale, d'après le suivi CCM de la réaction. En effet, le composé **40** présente un rapport frontal très proche de zéro dans l'acétate d'éthyle et l'ajout d'une certaine quantité de méthanol dans le solvant d'éluion n'a pas permis la migration du produit sur la colonne.

Synthèse du composé **41** :

Enfin, le composé **41** n'a pas pu être isolé, en raison d'un très faible avancement de réaction entre le composé **37** et la chlorotétrazine **33y** dans des conditions opératoires dures (reflux sur plusieurs jours), d'après le suivi CCM de la réaction. Notre étude se fera donc sur les deux composés suivants : le composé de référence **36** et le composé **39**.

Avant d'envisager le greffage de ces deux composés sur les nanoparticules de silice, nous avons étudié leurs propriétés photophysiques et électrochimiques pour voir si elles restent satisfaisantes pour la détection des polluants riches en électrons. La figure III.3.4 donne les spectres d'absorption et de fluorescence (stationnaire) du composé **39** et le tableau III.3.2 regroupe les informations photophysiques (absorption et fluorescence) sur les composés **36** et **39**.

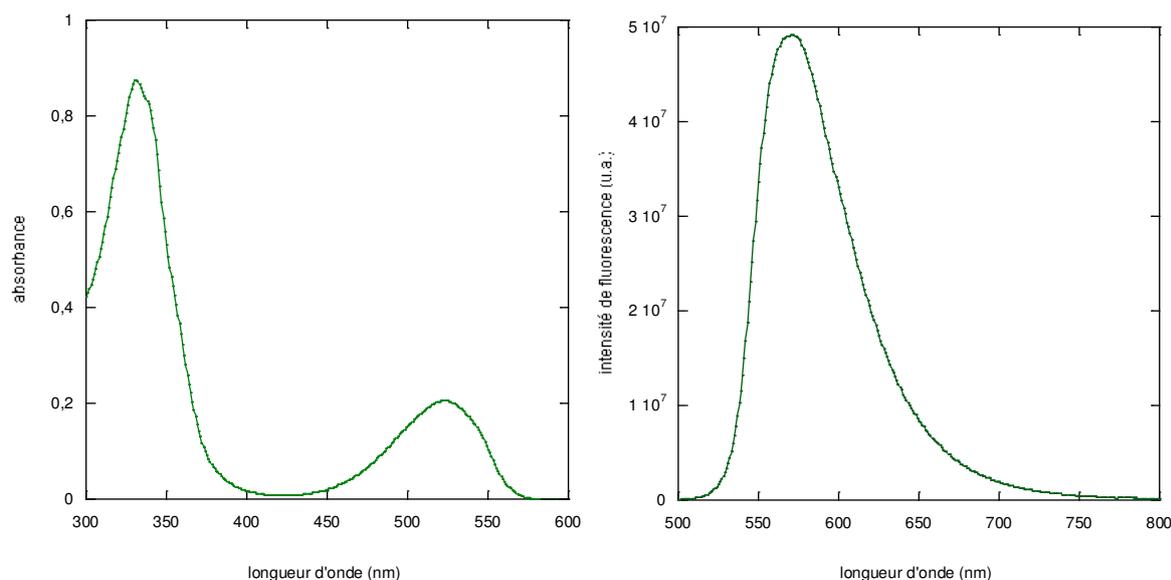


Figure III.3.4 – Spectre d'absorption et d'émission de fluorescence ($\lambda_{exc} = 490$ nm) dans le dichlorométhane du composé **39**

	ϵ_1 ($\lambda \approx 520$ nm) (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)	ϵ_2 ($\lambda \approx 330$ nm) (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)	Φ_f (λ_{exc} max en nm)	τ (ns)
Composé 36	550	2500	0,37	147
Composé 39	870	3700	0,18	70

Tableau III.3.2 – Données photophysiques des composés **36** et **39**

Les cyclovoltammogrammes enregistrés (cf. figure III.3.5) pour les composés **36** et **39** (sur électrode de carbone, $v = 50$ mV/s, électrolyte support Bu₄NPF₆ à 0,1 M) révèlent un phénomène de réduction réversible à des potentiels de réduction cohérents par rapport à ceux des dérivés de *s*-tétrazine non silylés correspondants ($E^\circ = -0,85$ V/ferrocène pour le composé **36** et $-0,92$ V/ferrocène pour le composé **39**).

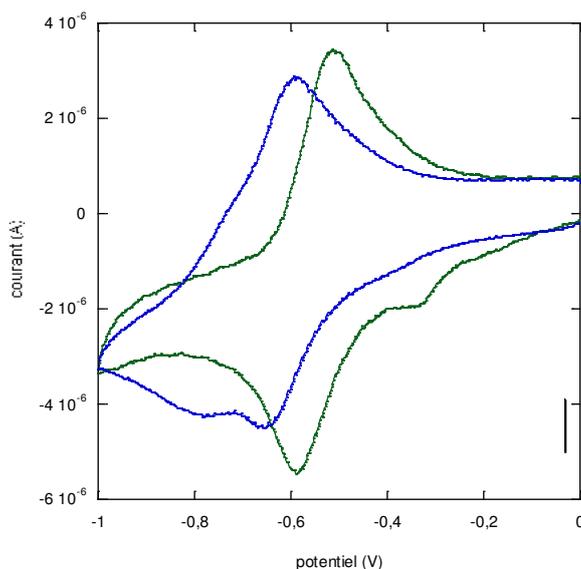


Figure III.3.5 – Cyclovoltammogrammes des composés **36** (vert) et **39** (bleu) dans le dichlorométhane

On constate alors que les deux composés présentent des caractéristiques analogues à celles des chloroalkoxytétrazines, préalablement étudiées dans l'équipe du Pr. Audebert.²⁰³

b. Obtention et caractérisation de nanoparticules de silice non fonctionnalisées

Une fois les dérivés de tétrazine silylés **36** et **39** obtenus, les nanoparticules de silice pures ont été préparées. Le milieu d'abord transparent et homogène est devenu progressivement opaque en raison de la formation d'une suspension colloïdale opalescente indiquant la formation des nanoparticules de silice.

Au bout de 6 heures d'agitation, le milieu réactionnel est centrifugé et lavé par redispersion d'abord dans l'eau (pour éliminer l'ammoniac, et les molécules de TEOS restantes) puis dans l'acétonitrile (pour éliminer les traces d'eau). Les nanoparticules ont ensuite été séchées pendant une nuit à l'air (pilulier recouvert d'un septum percé par une aiguille) et conservées à l'abri de l'humidité. La taille des nanoparticules ainsi obtenues a été déterminée par méthode DLS (diffusion dynamique de la lumière) : on obtient une population monodisperse de nanoparticules de silice de diamètre allant de 130 à 140 nm (tenant compte de la sphère de solvation) avec la présence d'une très faible quantité de dimères (*cf.* figure III.3.6).

²⁰³ Audebert, P.; Miomandre, F.; Clavier, G.; Vernières, M.-C.; Badré, S.; Méallet-Renaud, R. *Chemistry – A European Journal* **2005**, *11*, 5567

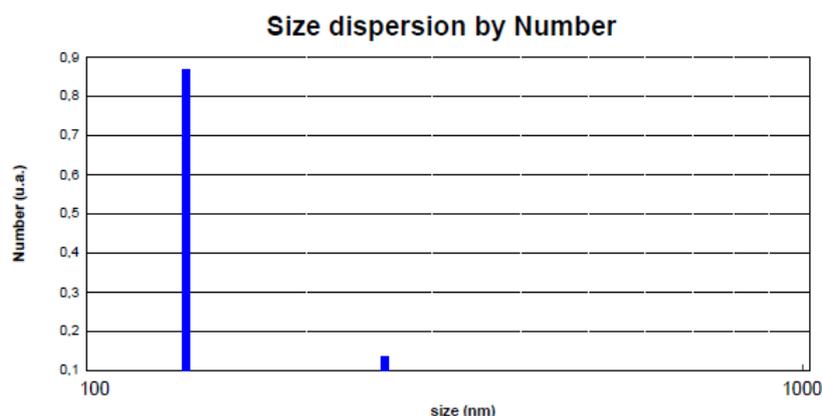


Figure III.3.6 – Mesures par diffusion dynamique de la lumière des nanoparticules de silice

c. Greffage des fluorophores sur les nanoparticules de silice

La méthode employée (ajout d'une solution de dérivé de tétrazine silylé **36** ou **39** dans l'acétonitrile à une suspension de nanoparticules de silice dans l'acétonitrile en présence d'acide acétique glacial) se base sur une réaction de polymérisation engagée entre les groupements silane des dérivés de tétrazine silylés et les groupements silanols présents sur les nanoparticules de silice.

Afin de réaliser au mieux ce greffage, nous nous sommes placés dans un solvant assez dispersant (l'acétonitrile). Des études réalisées au préalable au laboratoire ont montré qu'au-delà d'une durée de réaction de 24 heures²⁰⁰, l'intensité de fluorescence des nanoparticules fonctionnalisées atteint un palier : le nombre de fluorophores pouvant être greffés sur la surface des nanoparticules de silice a donc atteint sa valeur maximale. Ainsi une solution de dérivé de tétrazine silylé (quantité n_0) dans 10 mL d'acétonitrile a été additionnée à une suspension de 600 mg de nanoparticules de silice dans 20 mL d'acétonitrile. 0,45 mL d'acide acétique a été finalement ajouté et le milieu réactionnel a été placé sous agitation à température ambiante, sous argon. Après 24 heures, le milieu réactionnel est lavé par centrifugation et redispersion dans l'acétonitrile 4 fois, ce qui a conduit finalement à des nanoparticules de silice de couleur rose (NPs **36-n₀-24** et **39-n₀-24**). Afin d'étudier l'influence du temps de greffage et de la quantité de fluorophore additionnée, deux autres réactions ont été réalisées avec le composé de référence **36** :

- Greffage d'une quantité n_0 de fluorophore (0,044 mmol pour 200 mg de NPs) pendant 12 heures : NPs **36-n₀-12**
- Greffage d'une quantité $n_0/2$ de fluorophore (0,022 mmol pour 200 mg de NPs) pendant 24 heures : NPs **36-n_{0/2}-24**

Les analyses DLS réalisées sur ces quatre lots de nanoparticules ont révélé l'existence de populations monodisperses de diamètre allant de 160 à 180 nm (*cf.* figure III.3.7.a et b).

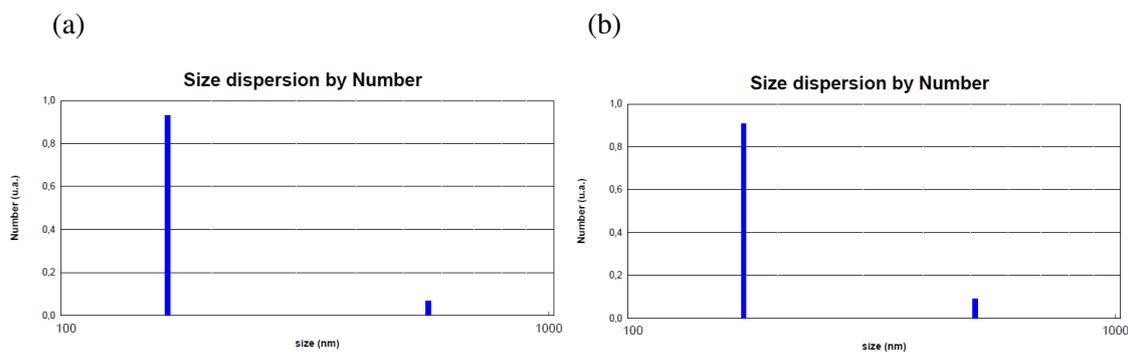


Figure III.3.7 – Mesures par diffusion dynamique de la lumière des nanoparticules de silice fonctionnalisées
 (a) NPs **36-n₀-12** (diamètre = 162 nm) et (b) **36-n₀/2-24** (diamètre = 170 nm)

Ainsi, ni le temps de réaction ni la concentration en fluorophore ne semblent influencer fortement sur la taille des nanoparticules, qui restent monodisperses.

3. Etudes photophysiques des nanoparticules de silice fonctionnalisées par des *s*-tétrazines

a. Fluorescence stationnaire

La taille des nanoparticules obtenues excédant un diamètre de 100 nm, l'obtention d'un spectre d'absorption exploitable est rendu impossible par le phénomène de diffusion de la lumière. Ainsi, dans le souci de vérifier que les propriétés d'absorption de la tétrazine sont conservées au sein des nanoparticules, nous avons enregistré les spectres d'excitation (*cf.* figure III.3.8 pour les NPs **36-n₀-24**).

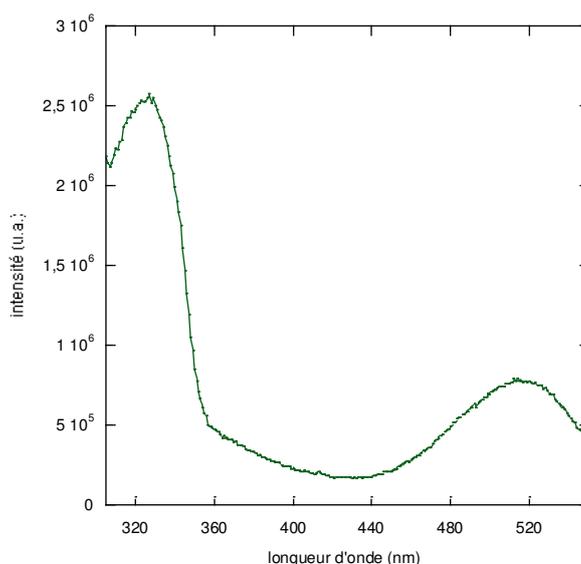


Figure III.3.8 – Spectre d'excitation des nanoparticules de silice fonctionnalisées **36-n₀-24** : suspension dans l'acétonitrile ($\lambda_{\text{émission}} = 520 \text{ nm}$)

On retrouve sur les différents spectres d'excitation les deux bandes caractéristiques du noyau tétrazine : une transition $\pi-\pi^*$ vers 320 nm (le composé **36** absorbe à 328 nm dans le dichlorométhane) présentant une absorbance plus importante que la transition $n-\pi^*$ vers 520 nm (absorption à 520 nm pour le composé **36** dans le dichlorométhane).

Les spectres de fluorescence stationnaire ont alors été enregistrés et on observe une émission de fluorescence centrée vers 563 nm et un pic large caractéristique de l'émission d'un dérivé de *s*-tétrazine (cf. figure III.3.9 pour les NPs **36-n₀-24**) pour l'ensemble des NPs fonctionnalisées.

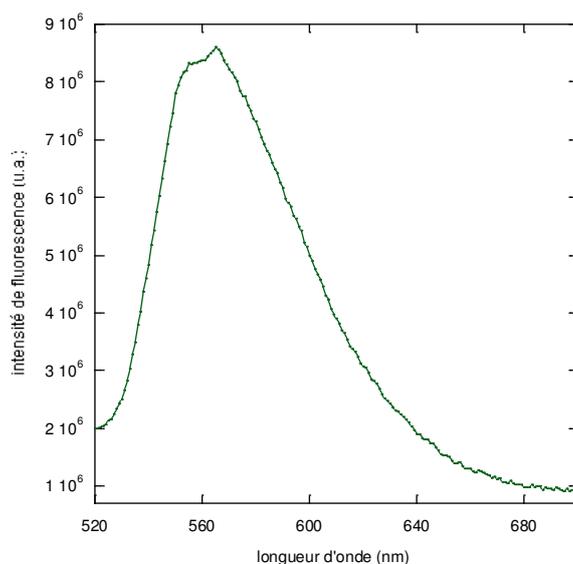


Figure III.3.9 – Spectre d'émission de fluorescence stationnaire des nanoparticules de silice **36-n₀-24** dans l'acétonitrile ($\lambda_{exc} = 490 \text{ nm}$)

Même si le calcul d'un rendement quantique n'a pas été effectué étant donné l'absence de spectre d'absorption, on peut observer de manière qualitative que les NPs fonctionnalisées présentent qualitativement une fluorescence plus faible que celle du composé seul correspondant ($\phi_f = 0,37$ pour **36** et $0,18$ pour le composé **39**). Cette diminution de l'émission de fluorescence peut notamment s'expliquer par une extinction de fluorescence par concentration : les fluorophores, importants en nombre et proches en distance, interagissent entre eux, ce qui peut *in fine* atténuer leur fluorescence. Pour identifier plus précisément les phénomènes responsables de cette chute de fluorescence, des études de fluorescence résolue en temps ont été conduites.

b. Expériences de fluorescence résolue en temps

Les études réalisées sur le composé **36** (cf. figure III.3.10) et sur le composé **39** ont montré un déclin de fluorescence modélisable par une monoexponentielle, ce qui signifie qu'un seul type de molécules ou qu'une seule population est émissive au sein de la solution analysée.

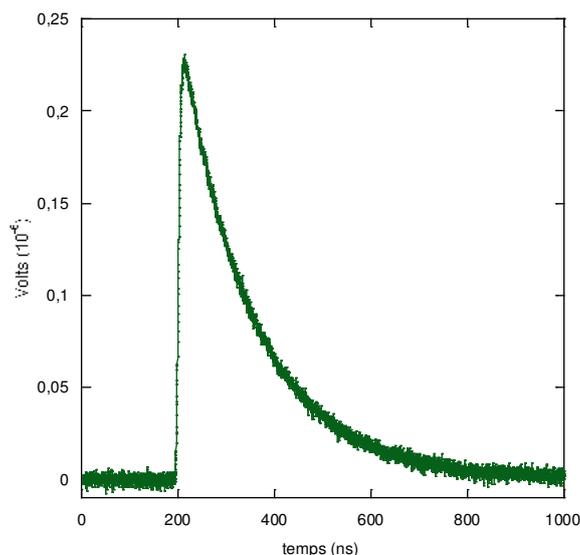


Figure III.3.10 – Durée de vie de fluorescence du composé **36** modélisable par une monoexponentielle de temps de vie $\tau = 147$ ns dans l'acétonitrile

Ce résultat n'est pas observé pour les NPs de silice fonctionnalisées par les composés **36** et **39**. En effet, l'allure des déclin de fluorescence est nettement différente de celle des composés **36** et **39** en solution. Une fois greffés sur les NPs, on observe des déclin multiexponentiels (utilisation d'un laser Ti-Sa pour **36-n₀-24**, **39-n₀-24** et YAG-Nd pour **36-n₀-12** et **36-n₀/2-24** et excitation à 365 nm). Les données relatives au traitement mathématique des déclin de fluorescence des NPs sont regroupées dans le tableau III.3.3 sachant :

$$I(t) = \sum_i a_i \exp\left(-\frac{t}{\tau_i}\right)$$

$$A_i = \frac{a_i}{\sum_i a_i}$$

Système	τ_1 (a_1) en ns	A_1	τ_2 (a_2) en ns	A_2	τ_3 (a_3) en ns	A_3	$\langle\tau\rangle$ en ns	χ^2
NPs fonctionnalisées 36-n₀-24	1,97 (0,89)	34 %	6,90 (1,65)	64 %	66,1 (0,05)	2 %	18,7	1,21
NPs fonctionnalisées 39-n₀-24	1,48 (0,33)	26,5 %	11,7 (0,52)	41,5 %	38,0 (0,40)	32 %	29,9	1,32
NPs fonctionnalisées 36-n₀-12	23,7 (0,164)	16 %	116 (0,181)	84 %	-	-	101,6	0,87
NPs fonctionnalisées 36-n₀/2-24	30,3 (0,06)	11,6 %	134 (0,103)	88,4 %	-	-	122	0,76

Tableau III.3.3 – Données relatives au traitement mathématique des déclin de fluorescences des NPs fonctionnalisées

Le déclin est donc, dans chaque cas, modélisable par trois composantes (pour les deux dernières, le laser utilisé Yg-Nd ne permet pas de détecter des temps trop courts d'où une modélisation par deux exponentielles), ce qui indique qu'il y aurait trois populations différentes émissives au sein du système. Une première explication peut être l'existence d'interactions secondaires entre le composé (**36** ou **39**) et la silice, ce qui provoquerait inévitablement une variation des propriétés émissives de la molécule de tétrazine. Des études réalisées précédemment au laboratoire²⁰⁰ ont en effet confirmé cette hypothèse : une suspension de nanoparticules de silice est préparée dans l'acétonitrile en présence d'une faible quantité de fluorophore. Après une courte période d'agitation, le déclin de fluorescence de cette suspension est enregistré et comparé à celui du composé silylé seul. On constate alors non pas un déclin triexponentiel (comme les NPs fonctionnalisées) ni un déclin monoexponentiel (comme le composé silylé seul) mais un déclin biexponentiel, tendant à confirmer l'existence d'interactions entre la silice et le fluorophore conduisant à une diminution du temps de vie de fluorescence.²⁰⁴ Ceci est en accord avec la modélisation par une biexponentielle des NPs fonctionnalisées **36-n₀/2-24**.

Une deuxième explication peut provenir de la non uniformité de la surface de la silice. En effet, comme indiqué dans le chapitre précédent, les NPs de silice présentent au niveau de la surface des pores dont la taille n'est pas identique. Ceci a pour conséquence une variation au niveau du nombre de fluorophores pouvant s'y loger, entraînant une concentration inhomogène en fluorophores. Ainsi, deux populations peuvent exister : la première, fortement peuplée en fluorophores, subissant l'effet des interactions inter-fluorophores, présente un temps de vie radicalement plus faible que la seconde constituée de fluorophores en moindre quantité.

Nous pouvons donc schématiser ces trois populations de la manière suivante au niveau de la surface des NPs de silice (cf. figure III.3.111) :

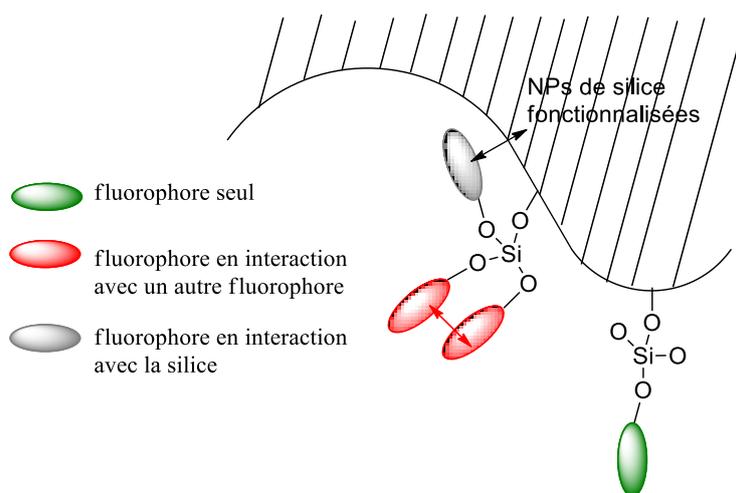


Figure III.3.11 – Différentes populations possibles à la surface des nanoparticules fonctionnalisées

²⁰⁴ Thèse de Jérémy Malinge soutenue le 2 novembre 2012

Si nous comparons maintenant les résultats obtenus pour les NPs **36-n₀-24** et **39-n₀-24**, on constate que les NPs **36-n₀-24** ($\langle\tau\rangle = 18,7$ ns) présentent une durée de vie moyenne plus petite que les NPs **39-n₀-24** ($\langle\tau\rangle = 29,9$ ns). Or le composé seul **36** en solution présente une durée de vie de 147 ns, beaucoup plus élevée que celui du composé **39** de 70 ns. Ce phénomène peut s'expliquer par des considérations stériques. En effet, pour des NPs de silice identiques, le nombre de composé **36** pouvant s'y greffer est plus important (en raison d'une taille plus petite) que celui du composé **39**. Ainsi, les interactions inter-fluorophores sont plus importantes, diminuant significativement la durée de vie moyenne de ces NPs de silice.

Si nous comparons maintenant les résultats obtenus pour les NPs fonctionnalisées par le composé de référence **36-n₀-24** ($\langle\tau\rangle = 18,7$ ns), **36-n₀-12** ($\langle\tau\rangle = 101,6$ ns) et **36-n₀/2-24** ($\langle\tau\rangle = 122$ ns), on constate que les deux dernières séries présentent des durées de vie de l'ordre de celle du composé seul **36** en solution ($\tau = 147$ ns). Ceci s'explique par une diminution des interactions inter-fluorophores en raison d'une quantité de fluorophore greffée moins importante. En effet, des mesures d'analyses thermogravimétriques ont permis de calculer la quantité de fluorophore greffé dans chaque cas (cf. tableau III.3.4) :

Système	Quantité de fluorophore greffé (en mmol.g ⁻¹)
NPs 36-n₀-24	0,113
NPs 39-n₀-24	0,088
NPs 36-n₀-12	0,078
Nps 36-n₀/2-24	0,087

*Tableau III.3.4 – Résultats des analyses thermogravimétriques réalisées sur les 4 populations de NPs fonctionnalisées **36-n₀-24**, **39-n₀-24**, **36-n₀-12**, **36-n₀/2-24***

La quantité de fluorophore déterminée par analyse thermogravimétrique corrèle avec les durées de vie de fluorescence relatives des différentes populations de NPs fonctionnalisées.

Ainsi, le greffage de dérivés de *s*-tétrazine sur des nanoparticules de silice permet de conserver dans une certaine mesure les propriétés spectroscopiques des fluorophores et donc d'envisager leur utilisation comme dispositif de détection de polluants.

4. Nanocapteurs fluorescents pour la détection de polluants riches en électrons

Nous verrons dans ce paragraphe les études réalisées au préalable sur les composés **36** et **39** seuls en solution en présence d'une quantité croissante de polluants. Nous porterons notre intérêt essentiellement sur les polluants les plus riches en électrons : le bisphénol A et le styrène. Puis dans un second temps, nous réaliserons les mêmes expériences mais cette fois-ci en utilisant les NPs de silice fonctionnalisées.

a. Composés **36** et **39** seuls en solution

Le protocole utilisé est le même que celui décrit dans le chapitre 1 de la partie III. Une solution de 2,5 mL de composé (**36** ou **39**) de concentration 5×10^{-4} mol.L⁻¹ dans le dichlorométhane est placée dans une cuve en quartz. Une quantité croissante de polluant (de 0 à 4,9 éq. pour le bisphénol A et de 0 à 350 éq. pour le styrène, quantité ajoutée plus importante car la désactivation est moins efficace) est alors progressivement ajoutée et les spectres de fluorescence sont enregistrés après chaque ajout. Les évolutions des spectres de fluorescence des composés **36** et **39** en présence de bisphénol A sont regroupées dans la figure III.3.12a et b.

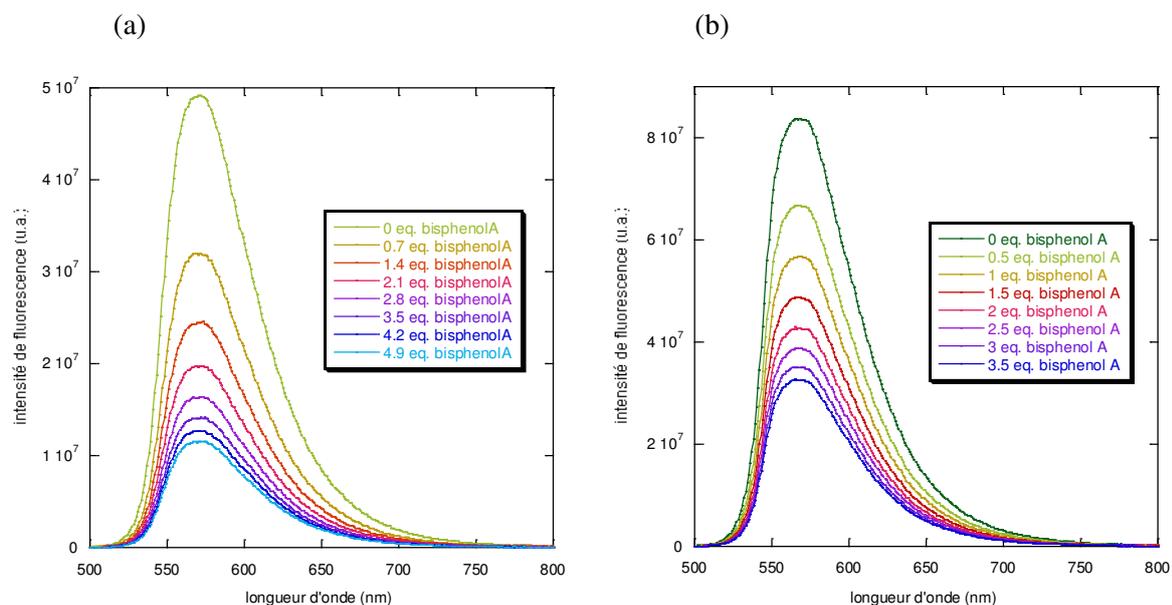


Figure III.3.12 – (a) Evolution du spectre de fluorescence du composé **39** en présence d'une quantité croissante de bisphénol A ; (b) Evolution du spectre de fluorescence du composé **36** en présence d'une quantité croissante de bisphénol A

Le traitement mathématique de ces spectres de fluorescence permet de calculer la constante de Stern-Volmer. Les résultats obtenus pour les deux composés **36** et **39** et pour les deux polluants sont regroupés dans le tableau III.3.5 et les tracés réalisés pour les composé **36** et **39** dans la figure III.3.13.

Système	K_{sv} en $L.mol^{-1}$ Bisphénol A	k_q en $L.mol^{-1}.s^{-1}$ (* 10^9) Bisphénol A	K_{sv} en $L.mol^{-1}$ Styrène	k_q en $L.mol^{-1}.s^{-1}$ (* 10^9) Styrène
composé 36 $\tau = 147$ ns, $E^\circ = -0,85$ V	1170	7,8	16	0,11
composé 39 $\tau = 70$ ns, $E^\circ = -0,92$ V	3033	44,4	9,2	0,14

Tableau III.3.5 – Constantes de Stern-Volmer et constantes de vitesse de désactivation calculées pour les composés **36** et **39** en présence de bisphénol A ou de styrène

Ainsi, on constate que le composé **36** est un meilleur détecteur de styrène. En effet, on observe une constante de vitesse de désactivation quasi-identique pour les deux mais une durée de vie de fluorescence plus importante pour le composé **36**, ce qui explique la plus grande constante de Stern-Volmer : $K_{sv} = 16 L.mol^{-1}$ pour **36** et $9,2 L.mol^{-1}$ pour **39**. Le composé **39** détecte mieux quant à lui le bisphénol A ($K_{sv} = 3033 L.mol^{-1}$ tandis que pour **36**, $K_{sv} = 1170 L.mol^{-1}$). Une sélectivité apparaît donc entre les deux systèmes.

On observe dans les deux cas une réaction exergonique entre les composés **36** et **39** et les polluants. On s'attendrait à ce que la réaction de désactivation soit limitée par la diffusion (ou alors une valeur de k_q proche de celle de k_{diff}) mais ce n'est pas le cas. On peut donc se demander s'il n'existerait pas des interactions spécifiques entre le composé **39** et le bisphénol A (comme des interactions de type π -stacking) mais cela irait en contradiction avec l'obtention d'un tracé de Stern-Volmer linéaire (cf. figure III.3.13 (a))

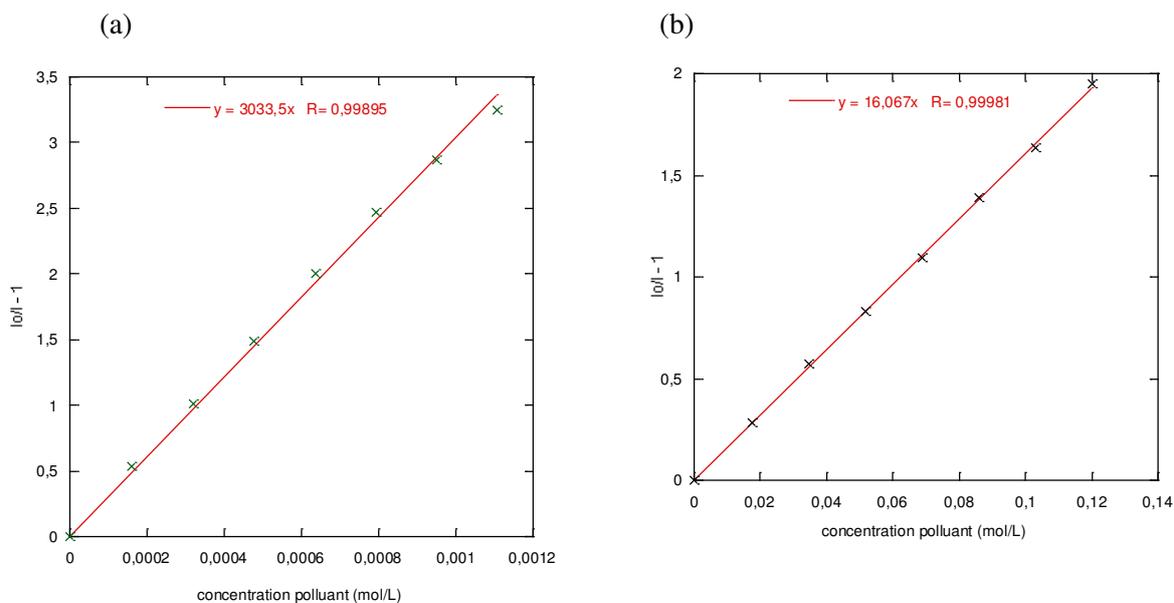


Figure III.3.13 – Tracés de Stern-Volmer pour une solution de composé a) **39** en présence d'une quantité croissante de bisphénol A et (b) **36** en présence d'une quantité croissante de styrène (les solutions sont réalisées dans du DCM)

En ce qui concerne la nature du phénomène d'inhibition, des expériences de fluorescence résolue en temps ont été conduites et les déclinés enregistrés pour les composés **36** et **39** en présence de bisphénol A (cf. figure III.3.14.a et b) et pour le composé **36** en présence de styrène ont été regroupés dans la figure III.3.14.c.

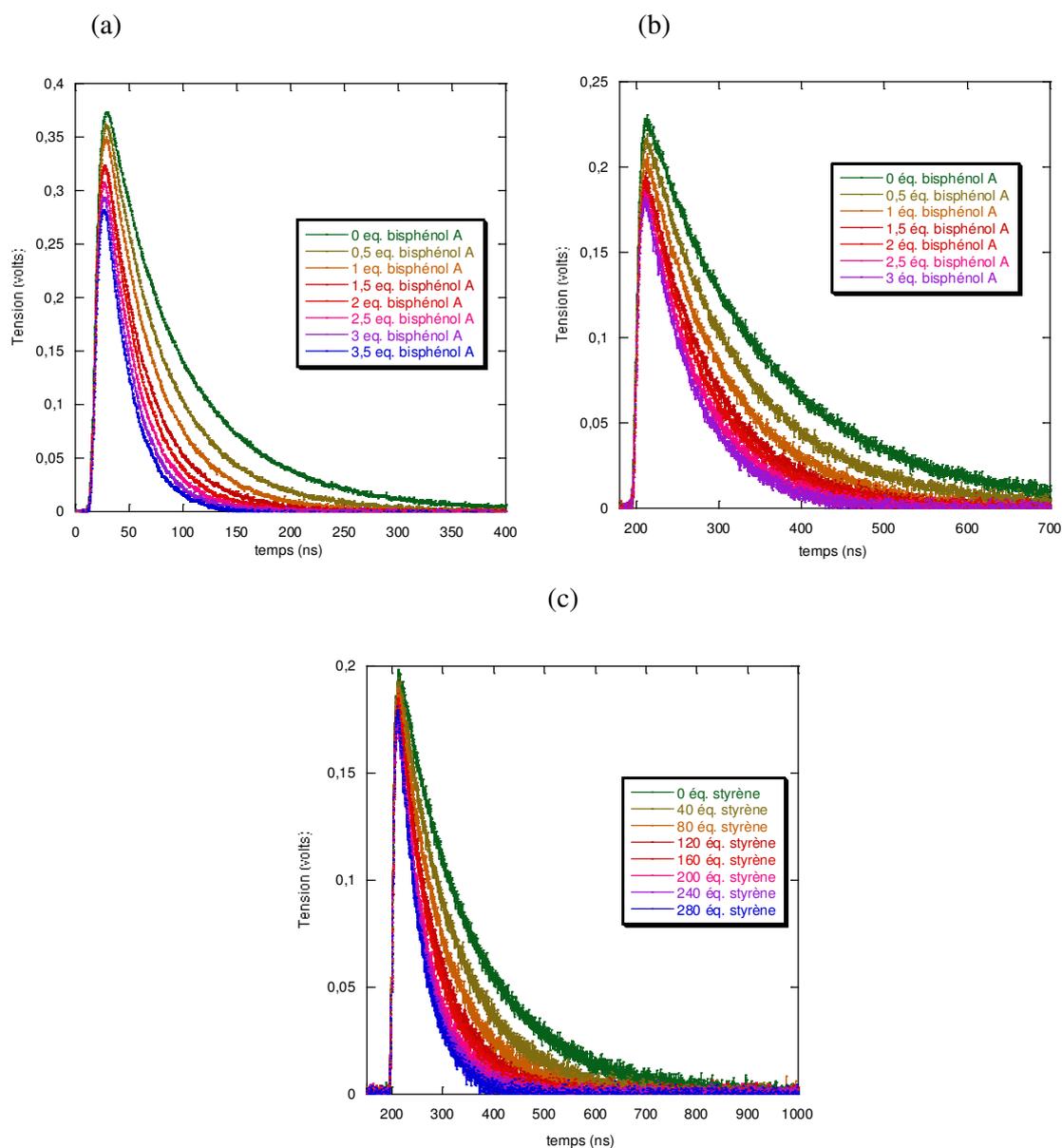


Figure III.3.14 – Evolution des déclin de fluorescence : (a) composé **39** en présence de bisphénol A ; (b) composé **36** en présence de bisphénol A ; (c) composé **36** en présence de styrène

On observe alors dans chacun des cas une diminution de l'intensité de fluorescence initiale ainsi qu'une diminution de la durée de vie de fluorescence, rendant compte d'une désactivation de nature statique (plus important pour le composé **39** que pour le composé **36** avec le bisphénol A) et dynamique.

b. Nanoparticules de silice fonctionnalisées par les composés **36** et **39**

Afin d'observer si les sélectivités, vis-à-vis des polluants, observées par comparaison entre les deux composés en solution sont conservées pour les NPs de silice fonctionnalisées correspondantes (les trois séries dérivées du composé **36** et les NPs **39-n₀-24**), les spectres de fluorescence de suspension de NPs dopées par les tétrazines sont enregistrés en présence d'une quantité croissante de polluants (bisphénol A et styrène). De plus, les mêmes expériences ont été réalisées avec les trois séries de NPs dopées par le composé **36** (**36-n₀-24**, **36-n₀/2-24** et **36-n₀-12**) mais dans des conditions de greffage différentes (temps de réaction divisé par deux ou quantités de fluorophore introduite divisée par 2) afin d'étudier l'influence des paramètres temps de greffage et quantité de fluorophore introduite.

NPs fonctionnalisées par le composé 36 : 36-n₀-24

Pour ce système, on observe une modification significative du spectre de fluorescence lors de l'ajout progressif de styrène mais pas en présence de bisphénol A. Afin de tenter de comprendre l'origine de ce phénomène, l'expérience a été réalisée en présence d'un autre aromatique riche en électrons mais de taille plus petite : la diméthylaniline. Les spectres de fluorescence enregistrés en présence de styrène et de diméthylaniline sont regroupés dans la figure III.3.13.

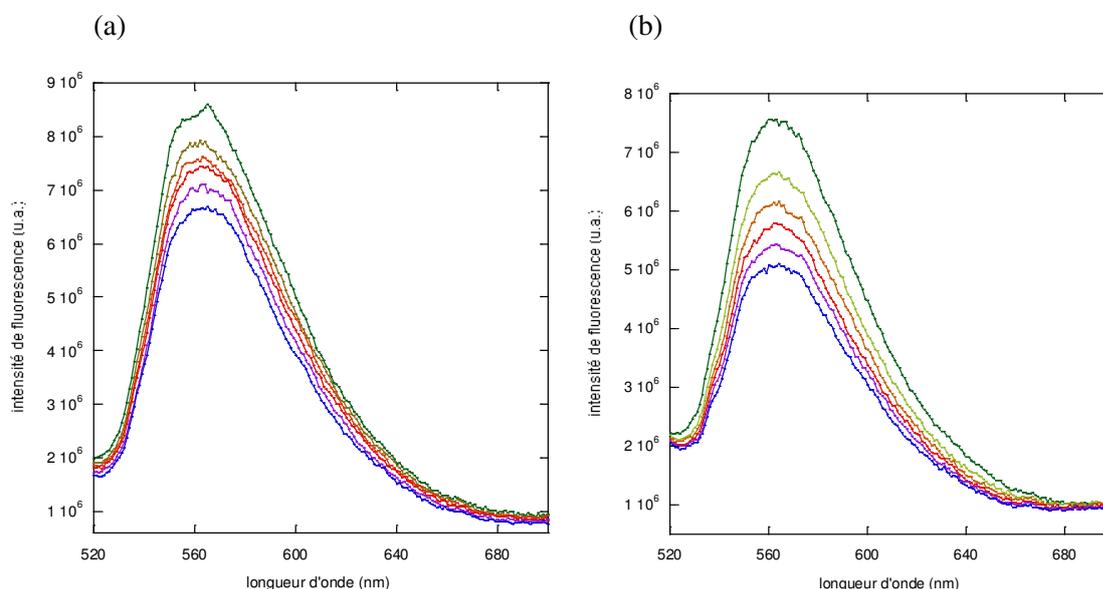


Figure III.3.13 – Evolution du spectre de fluorescence des NPs de silice **36-n₀-24** ($\approx 1\text{g.L}^{-1}$) dans du dichlorométhane ($\lambda_{exc} = 490\text{ nm}$) en présence d'une quantité croissante de : (a) styrène (C allant de $3,5 \cdot 10^{-2}\text{ mol.L}^{-1}$ à $3 \cdot 10^{-1}\text{ mol.L}^{-1}$) ; (b) diméthylaniline (C allant de $8 \cdot 10^{-4}\text{ mol.L}^{-1}$ à $4,2 \cdot 10^{-3}\text{ mol.L}^{-1}$)

Les tracés de Stern-Volmer réalisés pour ces deux polluants conduisent à une constante de Stern-Volmer de 66 L.mol^{-1} pour la diméthylaniline et de 1 L.mol^{-1} pour le styrène. La valeur pour le styrène

est plus faible que celle du composé **36** seul en solution mais la détection reste tout de même notable ce qui n'est plus le cas de celle du bisphénol A. La non détection du bisphénol A peut s'expliquer par des considérations stériques : le bisphénol A, de structure tridimensionnelle plus importante que la diméthylaniline, n'arrive pas à rencontrer les fluorophores, présents en quantité importante au sein du système et interagissant entre eux.

Les expériences de fluorescence résolue en temps ont permis le calcul d'une constante de vitesse de désactivation moyenne $\langle k_q \rangle$ valant $0,4 \cdot 10^9 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ pour le styrène, alors que celle calculée pour le composé **36** en solution vaut $0,11 \cdot 10^9 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, soit un facteur 4 entre les deux. Ceci tendrait à montrer une amplification de la désactivation avec les nanoparticules de silice fonctionnalisées.

NPs fonctionnalisées par le composé **39** : **39-n₀-24**

On observe dans ce cas une modification du spectre de fluorescence pour chacun des polluants testés que ce soit le bisphénol A, le styrène ou la diméthylaniline. Les spectres de fluorescence en présence d'une quantité graduelle de bisphénol A et de diméthylaniline sont regroupés dans la figure III.3.14.

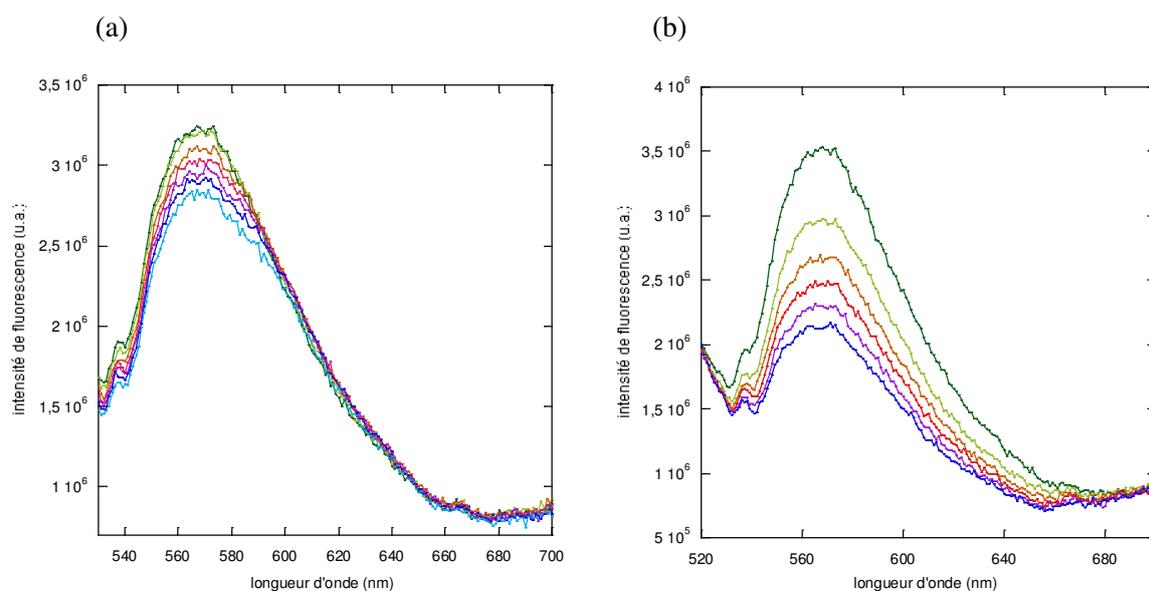


Figure III.3.14 – Evolution du spectre de fluorescence des NPs de silice **39-n₀-24** ($\approx 1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$) dans du dichlorométhane ($\lambda_{exc} = 490 \text{ nm}$) en présence d'une quantité croissante de : (a) bisphénol A (C allant de $6 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ à $7,4 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) ; (b) diméthylaniline (C allant de $8 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ à $4,2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)

Les tracés de Stern-Volmer réalisés conduisent à une constante d'inhibition de $220 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ pour le bisphénol A, de 150 pour la diméthylaniline et de 1 pour le styrène. Les expériences de fluorescence résolue en temps permettent de conclure quant à la nature majoritairement dynamique de la désactivation (une composante statique reste toutefois observée comme pour les composés en solution) et les constantes de vitesse de désactivation moyennes sont de $2,3 \cdot 10^{10} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ pour le bisphénol A (du même ordre de grandeur que celle calculée pour le composé **39** en solution : $4,4 \cdot 10^{10} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) et

de $4,9 \cdot 10^7 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ pour le styrène (du même ordre de grandeur que celle calculée pour le composé **39** en solution : $14 \cdot 10^7 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$).

Ainsi la sélectivité observée pour les composés seuls en solution est conservée : les NPs **39-n₀-24** fonctionnalisées par le composé **39** détectent mieux le bisphénol A que les NPs **36-n₀-24** fonctionnalisées par le composé **36**. En revanche pour le styrène, les valeurs moyennes des constantes de Stern-Volmer ($\langle K_{sv} \rangle = 1 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ pour les deux populations de NPs) ne permettent pas d'établir une sélectivité vis-à-vis du styrène (*cf.* tableau III.3.5)

Système	$\langle K_{sv} \rangle$ en $\text{L} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\langle K_{sv} \rangle$ en $\text{L} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\langle K_{sv} \rangle$ en $\text{L} \cdot \text{mol}^{-1}$
	Bisphénol A	Styrène	diméthylaniline
NPs 36-n₀-24 $\langle \tau \rangle = 18,7 \text{ ns}$	-	1	66
NPs 39-n₀-24 $\langle \tau \rangle = 29,9 \text{ ns}$	220	1	150

Tableau III.3.5 – Tableau récapitulatif des données de désactivation obtenues pour les NPs **36-n₀-24** et **39-n₀-24**

Comparaison des NPs **36-n₀-24**, **36-n₀-12** et **36-n₀/2-24**

Les expériences menées sur les NPs **36-n₀-12** et **36-n₀/2-24** montrent une détection significative de bisphénol A. Les spectres de fluorescence stationnaire enregistrés après des ajouts successifs de bisphénol A sont regroupés dans la figure III.3.15 et les données relatives au phénomène d'inhibition sont regroupées dans le tableau III.3.6.

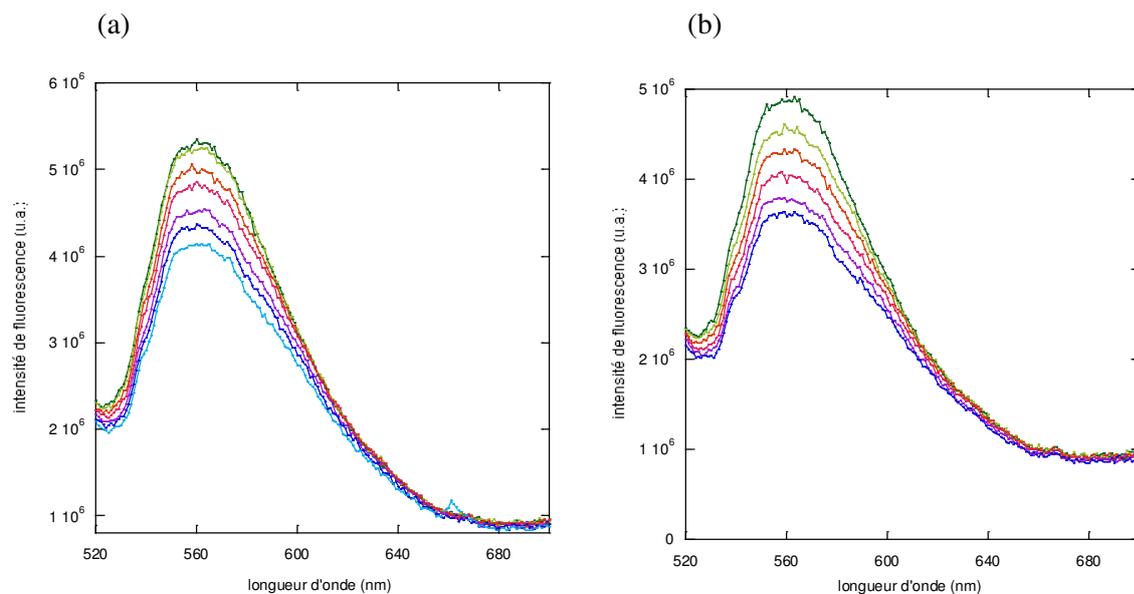


Figure III.3.15 – Evolution du spectre de fluorescence des NPs de silice a) **36-n₀-12** et b) **36-n₀/2-24** ($\approx 1 \text{ g.L}^{-1}$ dans chaque cas) dans du dichlorométhane ($\lambda_{exc} = 490 \text{ nm}$) en présence d'une quantité croissante de bisphénol A (C allant de $6.10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ à $7,4.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$)

Les expériences de fluorescence résolue en temps ont permis de mettre une nouvelle fois en évidence la nature dynamique de la désactivation de fluorescence avec les polluants testés et d'avoir accès à des valeurs moyennes de constantes de Stern-Volmer (obtenues suite à la modélisation par des biexponentielles des déclins de fluorescence et en traçant $\frac{\langle \tau_0 \rangle}{\tau} - 1 = f([Q])$ avec $[Q]$ la concentration en polluant.

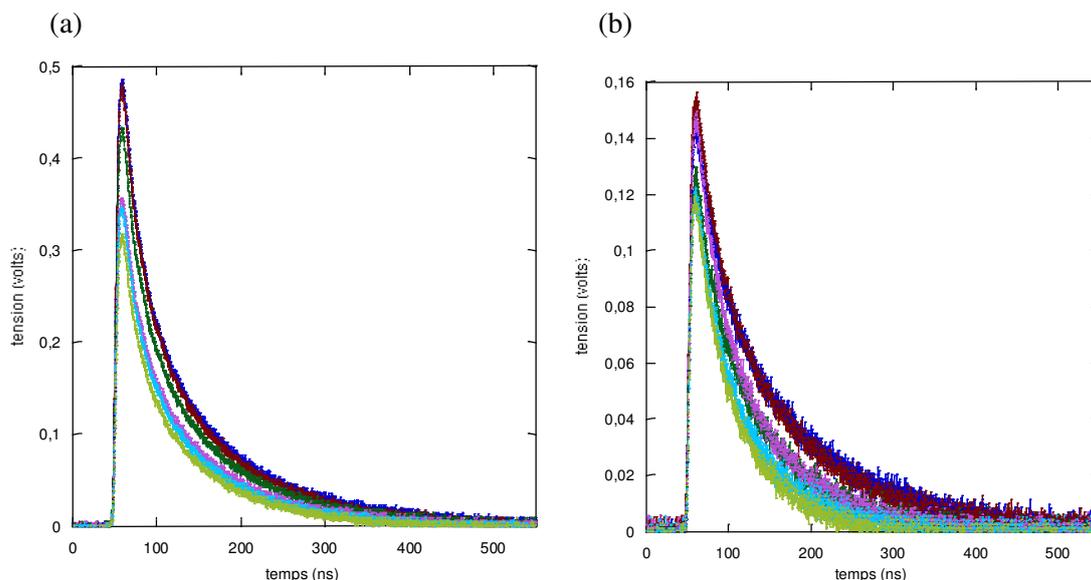


Figure III.3.16 – Evolution des déclins de fluorescence des NPs de silice a) **36-n₀-12** ($\approx 1 \text{ g.L}^{-1}$) dans du dichlorométhane ($\lambda_{exc} = 365 \text{ nm}$) en présence de bisphénol A (C allant de $6.10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ à $7,4.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$) et b) **36-n₀/2-24** ($C = 1 \text{ g.L}^{-1}$) en présence de styrène (C allant de $3,5.10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$ à $3.10^{-1} \text{ mol.L}^{-1}$)

Système	$\langle K_{sv} \rangle$ en L.mol ⁻¹ Bisphénol A (K _{SV} stationnaire)	$\langle k_q \rangle$ en L.mol ⁻¹ .s ⁻¹ (*10 ⁹) Bisphénol A	$\langle K_{sv} \rangle$ en L.mol ⁻¹ Styrène (K _{SV} stationnaire)	$\langle k_q \rangle$ en L.mol ⁻¹ .s ⁻¹ (*10 ⁹) Styrène
Composé 36	(1170)	7,8	(16)	0,11
NPs 36-n₀-24	-	-	1	0,42
NPs 36-n₀-12	348 (540)	3,5	10 (5,4)	0,09
NPs 36-n₀/2-24	474 (760)	3,5	11 (8,9)	0,09

Tableau III.3.6 - Constantes de Stern-Volmer et constantes de vitesse de désactivation calculées pour les NPs **36-n₀-24**, **36-n₀-12** et **36-n₀/2-24** en présence de bisphénol A ou de styrène

Les valeurs obtenues pour **36-n₀-12** et **36-n₀/2-24** sont du même ordre de grandeur que celles obtenues pour le composé **36** seul en solution (et du même ordre de grandeur que celles obtenues en fluorescence stationnaire) : les fluorophores greffés sur les NPs de silice semblent se comporter comme seuls en solution. Pour les nanoparticules **36-n₀-24**, il semblerait qu'il y ait à la fois une amplification de la désactivation ($\langle k_q \rangle$ est 4 fois plus grande que pour le composé **36** seul en solution) par le styrène et une forte désactivation entre tétrazines (importante diminution de $\langle \tau \rangle$) ce qui conduit globalement à une détection moins efficace (K_{sv} plus petit).

La quantité de fluorophore introduite ou le temps de greffage influent donc sur le nombre de fluorophores greffés aux NPs de silice. Les résultats tendent à penser que diminuer le temps de greffage de moitié d'une part ou alors diminuer la quantité de fluorophore introduite d'autre part permet de limiter les interactions fluorophores-fluorophores ou fluorophores-silice et ainsi d'accéder à des systèmes beaucoup plus réactifs vis-à-vis de la détection de polluants riches en électrons par transfert d'électron photo-induit.

Conclusion du chapitre

Les études réalisées ici indiquent que les polluants testés éteignent la fluorescence des nanoparticules de silice fonctionnalisées par des dérivés de *s*-tétrazine. De plus, une sélectivité significative a pu être établie lors de la détection de bisphénol A. Ainsi, cette méthode de dopage de NPs de silice pour la détection de polluants riches en électron a fait ses preuves au cours de ces travaux, bien qu'il reste des améliorations à apporter, notamment quant à la synthèse des dérivés de tétrazine silylés et des analyses à faire notamment le greffage du composé **39** pendant 12 heures ou pendant 24 heures avec une quantité de fluorophores introduite divisée par deux. On pourrait ainsi voir si le comportement observé pour les trois séries de NPs dopées par le composé **36** se retrouve pour celles dopées par le composé **39**. De plus, les résultats obtenus indiquent une meilleure détection du bisphénol A par les NPs dopées par le composé **39** lorsque l'on les compare aux NPs **36-n_o-24**. Si la tendance se confirme avec les trois séries de NPs dopées par **39**, on devrait observer une détection de bisphénol A encore plus efficace.

Pour rendre possible la détection de polluants moins riches en électrons comme les dérivés du benzène, il faudrait optimiser la synthèse des dérivés de tétrazine silylés afin de pouvoir la rendre reproductible à un large panel de dérivés de *s*-tétrazine (nous n'avons notamment pas réussi à isoler les dérivés des tétrazines **31'** et **33y** silylés) mais également d'améliorer le rendement obtenu.

Références bibliographiques :

²⁰⁰Malinge, J.; Allain, C.; Galmiche, L.; Miomandre, F.; Audebert, P. *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 4599

²⁰¹Van Blaaderen, A.; Vrij, A. *Journal of Colloid and Interface Science* **1993**, *156*, 1

²⁰²Nyffenegger, R.; Quillet, C. ; Ricka, J. *Journal of Colloid and Interface Science* **1993**, *159*, 150

²⁰³Audebert, P.; Miomandre, F.; Clavier, G.; Vernières, M.-C.; Badré, S.; Méallet-Renaud, R. *Chemistry – A European Journal* **2005**, *11*, 5567

²⁰⁴Thèse de Jérémy Malinge soutenue le 2 novembre 2012

Conclusions et perspectives

L'objectif de ces travaux était de synthétiser et d'étudier des nouveaux dérivés de *s*-tétrazines possédant un haut potentiel de réduction et un rendement quantique de fluorescence élevé pour la détection de polluants par inhibition de fluorescence. C'est pourquoi, dans un premier temps, nous avons décidé d'élaborer des dérivés de *s*-tétrazines présentant un lien carbone-hétéroatome avec le noyau, sachant que les tétrazines à lien C-C ne présentent pas de fluorescence notable. Pour cela, la voie de synthèse envisagée était la substitution nucléophile aromatique sur des synthons qui sont la dichloro-*s*-tétrazine **1**, la 3-chloro-6-méthoxy-*s*-tétrazine **2** et la 3-chloro-6-adamantaneméthoxy-*s*-tétrazine **3**. Nous avons donc choisi comme quatre nucléophiles différents : des dérivés soufrés (alkylthiols et phénylthiols) oxydables en sulfoxyde et en sulfone, des dérivés phénoliques, des dérivés imidazole/benzimidazole alkylables et des dérivés sulfonamides.

Les études réalisées dans la partie II ont montré que la présence de substituant sur les noyaux phényl ainsi que leur transformation par oxydation ou alkylation pouvait moduler la fluorescence du noyau tétrazine et le potentiel de réduction. Les tests photophysiques d'inhibition de fluorescence par des polluants riches en électron selon un transfert d'électrons photo-induits ont montré une capacité importante des dérivés de *s*-tétrazines les plus électrodéficients (comme les dérivés à lien C-N alkylés et ceux à lien C-O) à détecter les polluants. Cependant, aucune sélectivité n'a pu être mise en évidence à ce stade des manipulations. C'est pourquoi à l'avenir, il serait intéressant de réaliser des expériences sur les meilleurs composés pour déterminer le seuil de détection des différents polluants testés.

L'élaboration de nanoparticules de silice fonctionnalisées par des dérivés de *s*-tétrazine ainsi que leurs études photophysiques ont permis de tirer les conclusions suivantes. Dans un premier temps, on observe ensuite que les propriétés photophysiques des composés **36** et **39** sont conservées une fois greffés à la surface des nanoparticules. Toutefois, différentes interactions notamment entre les fluorophores (proches dans l'espace) et entre les fluorophores et la silice abaissent le rendement quantique de fluorescence ainsi que la durée de vie.

Les études conduites sur les deux populations de NPs de silice fonctionnalisées ont permis de mettre en évidence une sélectivité vis-à-vis des polluants testés : en effet, les NPs de silice fonctionnalisées par le composé **36** ne détectent pas le bisphénol A, ce qui n'est pas le cas de celles fonctionnalisées par le composé **39**.

Mais, des études sur le composé **36** ont alors montré que, pour limiter ces interactions indésirables, un temps de greffage de 12 heures de dérivé de tétrazine sur NPs de silice pures ou un temps de greffage de 24 h de dérivé de tétrazine (quantité divisée par deux) sur des NPs de silice serait favorable. En effet, dans ces conditions, les NPs de silice fonctionnalisées présentent un comportement

photophysique quasi-identique à celui du dérivé de tétrazine seul en solution. Ainsi, ces deux systèmes ont été testés pour la détection de polluants riches en électrons. Les constantes de Stern-Volmer obtenues sont alors de l'ordre de celles obtenues pour le fluorophore libre en solution et la détection de bisphénol A est plutôt satisfaisante. A l'avenir, il serait intéressant de réaliser les deux mêmes systèmes avec le composé **39** afin d'observer si cette tendance se répète. Enfin, il serait intéressant par la suite d'insérer les NPs de silice fonctionnalisées dans des films polymères pour détecter les polluants non plus à l'état liquide mais à l'état de vapeur.

Partie Expérimentale

Généralités

Les solvants, achetés chez SDS, sont tous de qualité synthèse. Tous les réactifs commerciaux ont été utilisés tels que reçus. Les CCM ont été réalisées sur gel de silice déposé sur plaque d'aluminium (épaisseur 0,2 mm, de marque SDS référencée : 60F254). Nous avons purifié les produits par des colonnes chromatographiques de silice qui ont nécessité l'utilisation de gel de silice : 40-63 microns, SDS.

Les spectres RMN ont été enregistrés avec un spectromètre JEOL ECS-400 MHz et référencés avec les signaux de solvants deutériés (^{13}C , ^1H) ou du tétraméthylsilane interne. Les spectres infrarouges ont été enregistrés par technique de réflexion totale atténuée sur un spectromètre NICOLET-AVATAR.

Les spectres d'absorption UV-visible ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Uvikon 942. L'acquisition a été faite tous les nanomètres, avec une vitesse de balayage de $500 \text{ nm}\cdot\text{s}^{-1}$. Les cuves utilisées sont des cuves en quartz de marque Hellma, de trajet optique 1 cm. Les spectres de fluorescence stationnaire ont été enregistrés sur un appareil Fluoromax-3 (JY HORIBA). L'échantillon est éclairé par une lampe à arc à xénon (200-850 nm). Les monochromateurs d'excitation et d'émission sont constitués de réseaux dont les bandes passantes sont ajustables par un système de fentes indépendantes. Le détecteur est un photomultiplicateur et la fluorescence est recueillie à angle droit. Les solvants utilisés sont de qualité spectroscopique (Aldrich, pureté 99,8 %). La référence utilisée a été la rhodamine 590 ($\phi_f = 0,95$ dans l'éthanol).

Les déclins de fluorescence ont été enregistrés à l'aide d'un système optique comportant un système d'excitation et de détection. Pour générer l'excitation, on utilise un Laser Nanoseconde de chez Continuum (modèle : Surelite II-10) qui émet des impulsions à 1064 nm. Un cristal doubleur et un cristal tripleur sont utilisés pour générer le troisième harmonique à 355 nm. La durée de l'impulsion est de 7-8 ns et la cadence de 5 Hz (en mode mesure). Pour la détection, un "Laser Flash photolysis LP920" de chez Edinburgh instrument est utilisé ainsi qu'un système optique de lentilles, un monochromateur et un détecteur rapide. Pour les nanoparticules, les déclins de fluorescence ont été enregistrés à l'aide d'un laser titane-saphir, pompé par un laser à argon ionisé (82 MHz, taux de répétition réduit à 4 grâce à un filtre à l'impulsion, largeur d'impulsion de 1 ps, un cristal doubleur est utilisé pour générer une excitation à 365 nm). Le traitement mathématique des données nécessite l'utilisation du logiciel GLOBALS.

Les études électrochimiques ont été conduites dans de l'acétonitrile, du dichlorométhane ou du DMSO (SDS, anhydre pour analyse), avec du *n*-tétrabutylammonium hexafluorophosphate (Fluka) comme électrolyte support. Les concentrations des solutions analysées étaient de l'ordre de 1 mmol.L⁻¹. L'électrode de travail était selon les cas soit une électrode platine, soit une électrode de carbone, celle de référence une électrode d'argent et un fil de platine a servi de contre électrode. La cellule électrochimique ainsi formée était connecté à un potentiostat, relié à un ordinateur. Avant chaque mesure, toutes les solutions ont été dégazées par un flux d'argon.

Les analyses DLS ont été réalisées à l'aide d'un appareil VASCO-1 de la marque Cordouan Technology. Un faisceau laser à 658 nm (15 mW) est dirigé vers la cellule contenant l'échantillon. L'équation de Stoke-Einstein est utilisée afin de déterminer la distribution en taille des nanoparticules.

Protocoles généraux

Protocole A : protocole de substitution nucléophile aromatique

Dans un ballon monocol, est préparé une solution de dichlorotétrazine ou de 3-chloro-6-adamanthaneméthoxy-*s*-tétrazine ou de 3-chloro-6-méthoxy-*s*-tétrazine et de dérivé nucléophile dans du dichlorométhane ou de l'acétonitrile anhydre, sous atmosphère inerte. La 2,4,6-collidine est alors doucement ajoutée. Le milieu réactionnel est agité à TA, ou au reflux. La réaction est suivie par CCM jusqu'à ce que le système réactionnel n'évolue plus. On évapore ensuite à sec.

Protocole B : protocole d'oxydation

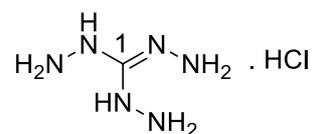
Dans un ballon monocol, du *m*-CPBA est additionné à une solution de 3-(1-adamanthaneméthoxy)-6-(alkylthioxy)-*s*-tétrazine ou de 3-(1-adamanthaneméthoxy)-6-(phénylthioxy)-*s*-tétrazine dans du dichlorométhane, à 0 °C. Le milieu réactionnel est agité pendant quelques heures. 10 mL de dichlorométhane ainsi que 10 mL d'une solution de carbonate de sodium saturée sont additionnées. La phase aqueuse est alors extraite avec du dichlorométhane et les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium anhydre et évaporées à sec.

Protocole de manipulation de désactivation de fluorescence

Une solution de dérivé de *s*-tétrazine de concentration de l'ordre de $5 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$, de volume $V = 2,5 \text{ mL}$ est placée dans une cuve. Des ajouts successifs de polluants par microlitres sont réalisés à l'aide d'un pipetman. La solution est agitée manuellement et les spectres d'absorption, de fluorescence stationnaire et résolue en temps sont alors enregistrés.

Synthèse de la 3,6-dichloro-s-tétrazine 1

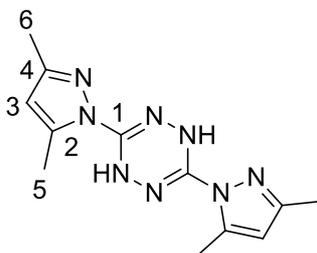
Chlorure d'hydrogène de triaminoguanidine 4



Préparer une solution de chlorure d'hydrogène de guanidine (19,1 g, 0,20 mol) dans du 1,4-dioxane (100 mL). Ajouter de l'hydrazine monohydrate (34,1 g, 0,70 mol) sous agitation. Porter à reflux 2 heures. Après retour à température ambiante, le produit est recueilli par essorage puis lavé avec du 1,4-dioxane et séché. On obtient une masse $m = 27,9 \text{ g}$ (**99 %**) de chlorure d'hydrogène triaminoguanidine ($M = 140,57 \text{ mol.L}^{-1}$) pure, sous forme d'un solide blanc.

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 159,7 (C_1)

3,6-bis(3,5-diméthylpyrazol-1-yl)-1,2-dihydro-s-tétrazine 5



Préparer une solution de chlorure d'hydrogène de triaminoguanidine (7,03 g, 0,05 mol) dans un mélange eau + éthanol (25 + 25 mL). Ajouter goutte à goutte à 25°C et sous agitation la 2,4-pentanedione (10 mL, 0,1 mol). Poursuivre l'agitation 30 min à 25°C puis chauffer à 60°C durant 4 heures.

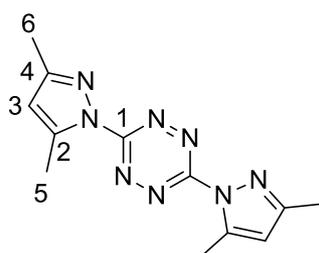
Un solide se forme au cours de la réaction. Laisser revenir à température ambiante puis collecter le solide par essorage qui est ensuite lavé à l'eau et séché. On obtient une masse $m =$

5,5 g (**81 %**) de 3,6-bis(3,5-diméthylpyrazol-1-yl)-1,2-dihydro-*s*-tétrazine pure, sous forme d'un solide orange.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 8,05 (s, 2H, NH) ; 5,95 (s, 2H, H₃) ; 2,47 (s, 6H, H₅) ; 2,19 (s, 6H, H₆)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 150,0 (C₁) ; 145,8 (C₄) ; 142,4 (C₂) ; 110,0 (C₃) ; 13,9 (C₅ ou C₆) ; 13,7 (C₅ ou C₆)

3,6-bis(3,5-diméthylpyrazol-1-yl)-s-tétrazine 6

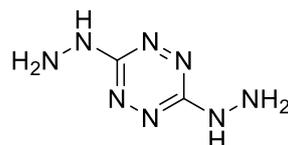


Préparer dans un ballon tricol de 500 mL, une solution de nitrite de sodium (13,8 g, 0,2 mol) dans de l'eau (300 mL) et ajouter du dichlorométhane (30 mL). Ajouter la 3,6-bis(3,5-diméthylpyrazol-1-yl)-1,2-dihydro-*s*-tétrazine (19,5 g, 0,07 mol) sous agitation puis additionner, en goutte à goutte, de l'acide acétique (9,8 mL, 0,17 mol). Poursuivre l'agitation jusqu'à l'arrêt de production de gaz. Séparer la phase organique et extraire à plusieurs reprises la phase aqueuse avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution aqueuse de carbonate de potassium à 5 % et séchées sur sulfate de magnésium anhydre. Filtrer et évaporer le solvant. On obtient une masse $m = 16,2$ g (**86 %**) de 3,6-bis(3,5-diméthylpyrazol-1-yl)-*s*-tétrazine pure, sous forme d'un solide rouge.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 6,18 (s, 2H, H₃) ; 2,69 (s, 6H, H₅) ; 2,37 (s, 6H, H₆)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 159,4 (C₁) ; 154,6 (C₂) ; 143,9 (C₄) ; 112,0 (C₃) ; 14,8 (C₅) ; 14,0 (C₆)

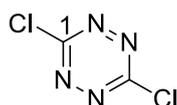
3,6-dihydrazino-s-tétrazine 7



Préparer une suspension de 3,6-bis(3,5-diméthylpyrazol-1-yl)-*s*-tétrazine (21,9 g, 0,08 mol) dans l'acétonitrile (230 mL). Ajouter l'hydrazine monohydrate (8,7 mL, 0,18 mol) en goutte à

goutte à température ambiante. Porter alors le mélange au reflux 20 minutes. Laisser revenir à température ambiante. Recueillir le solide obtenu par essorage qui est ensuite lavé avec de l'acétonitrile. On obtient une masse $m = 8,6$ g (**76 %**) de 3,6-dihydrino-*s*-tétrazine sous forme d'un solide rouge.

*3,6-dichloro-*s*-tétrazine 1*



Préparer une suspension de 3,6-dihydrino-*s*-tétrazine (8,6 g, 0,06 mol) dans l'acétonitrile (300 mL) et la refroidir à 0°C sous agitation. Ajouter goutte à goutte en 30 minutes une solution d'acide trichloroisocyanurique (28,2 g ; 0,12 mol) dans l'acétonitrile (180 mL). Après la fin de l'addition, laisser revenir le mélange réactionnel à température ambiante et poursuivre l'agitation 20 minutes. Le précipité blanc est éliminé par filtration et le filtrat est concentré sous vide. On obtient la 3,6-dichloro-*s*-tétrazine brute sous forme d'un solide orange. On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse $m = 7,8$ g (**84 %**) de 3,6-dichloro-*s*-tétrazine **1**, sous forme de poudre orange brillante.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 168,1 (C₁)

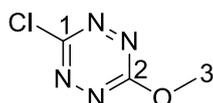
CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,8

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{\max} (ϵ) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 514 nm (740) ; 307 nm (2550) ; 230 nm (2500)

$\lambda_{\text{ém}} = 555$ nm ; $\Phi_f = 0,14$

E° = -0,65 V/ferrocène

*3-chloro-6-méthoxy-*s*-tétrazine 2*



Préparer une suspension de 3,6-dichloro-*s*-tétrazine **1** (4,46 g, 0,03 mol) dans du méthanol (50 mL), sous vive agitation et sous atmosphère inerte. Laisser sous agitation pendant environ 2 heures. Evaporer le solvant. La 3-chloro-6-méthoxy-*s*-tétrazine brute est purifiée par colonne

chromatographique (éluant : CH₂Cl₂/EP (5/5)). On obtient une masse m = 3,5 g (**88 %**) de 3-chloro-6-méthoxy-*s*-tétrazine **2** pure, sous forme de poudre orange brillante.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 4,33 (s, 3H, H₃)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 167,6 (C₁) ; 164,6 (C₂) ; 57,5 (C₃)

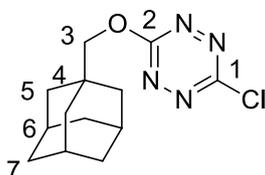
T_f = 65°C ; CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,5

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 519 nm (650) ; 327 nm (3100) ; 230 nm (3550)

Φ_f = 0,35

E° = -0,94 V/ferrocène

3-chloro-6-(1-adamantaneméthoxy)-s-tétrazine 3



On suit le protocole A à TA, pendant 7 heures, avec de la dichlorotétrazine (1,51 g, 10 mmol), de l'adamantaneméthanol (1,83 g, 11 mmol) et de la 2,4,6-collidine (1,45 mL, 11 mmol) dans du dichlorométhane (60 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : EP/CH₂Cl₂ (7/3)). On obtient une masse m = 2,20 g (**78 %**) de 3-chloro-6-(1-adamantaneméthoxy)-*s*-tétrazine pure, sous la forme d'un solide rose vif.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 4,22 (s, 2H, H₃) ; 2,05 (s, 3H, H₆) ; 1,71 (m, 12H, H₅ + H₇)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 167,2 (C₂) ; 164,2 (C₁) ; 80,4 (C₃) ; 39,1 (C₅) ; 36,9 (C₇) ; 33,9 (C₄) ; 28,1 (C₆)

IR (cm⁻¹) : 2897 (C-H aliphatique) ; 1485 (C=N) ; 799 (C-Cl)

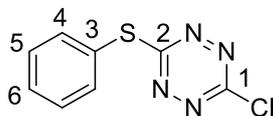
T_f = 122 °C

CCM (EP/ CH₂Cl₂ (7/3)) : R_f = 0,4

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε)[nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 521 nm (600) ; 330 nm (2700) ; 233 nm (4400)

Tétrazines à lien C-S (Partie II-Chapitre 1)

3-chloro-6-benzèthioxy-s-tétrazine 8a



On suit le protocole A à TA, pendant 2 heures, avec de la dichlorotétrazine (150 mg, 0,99 mmol), du thiophénol (0,05 mL, 0,50 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,07 mL, 0,50 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne de chromatographie (éluant : EP/CH₂Cl₂ (5/5)). On obtient une masse m = 169 mg (**76 %**) de 3-chloro-6-(benzèthioxy)-s-tétrazine pure, sous la forme d'un solide rouge mat.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,66 (d, J = 6,8 Hz, 2H, H₄) ; 7,53-7,45 (m, 3H, H₅ + H₆)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 176,8 (C₂) ; 166,2 (C₁) ; 135,7 (C₄) ; 131,0 (C₃) ; 130,2 (C₅) ; 125,0 (C₆)

IR (cm⁻¹) : 2923 (C-H aromatique) ; 1474 (C=C aromatique) ; 1382 (C_{sp3}-H) ; 803 (C-Cl)

T_f = 67 °C

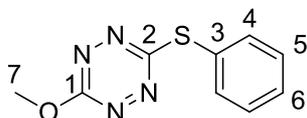
CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,4

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 524 nm (500) ; 383 nm (700) ; 269 nm (15000)

λ_{ém} = 566 nm ; Φ_f = 0,001

E° = -0,99 V/ferrocène

3-méthoxy-6-benzèthioxy-s-tétrazine 9a



On suit le protocole A à TA, pendant 5 heures, avec de la 3-chloro-6-méthoxy-s-tétrazine (100 mg, 0,68 mmol), du thiophénol (0,084 mL, 0,82 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,11 mL, 0,82 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂/EP (5/5)). On obtient une masse m = 111 mg (**74 %**) de 3-méthoxy-6-(benzèthioxy)-s-tétrazine pure, sous la forme d'une huile framboise.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,67 (d, J = 7,3 Hz, 2H, H₄) ; 7,47 (m, 3H, H₅ + H₆) ; 4,22 (s, 3H, H₇)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 178,8 (C_2) ; 167,5 (C_1) ; 135,6 (C_4) ; 130,4 (C_3) ; 129,9 (C_5) ; 129,4 (C_6) ; 56,7 (C_7)

IR (cm^{-1}) : 3010 (C-H aromatique) ; 2948 (C-H aliphatique) ; 1578 (C=N) ; 1488 (C=C aromatique) ; 1348 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$) ;

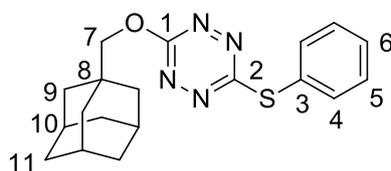
CCM (CH_2Cl_2) : $R_f = 0,6$

UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 530 nm (500) ; 389 nm (1000) ; 256 nm (15000)

$\lambda_{\text{ém}} = 578$ nm ; $\Phi_f = 0,06$

$E^\circ = -1,18$ V/ferrocène

3-(1-adamantaneméthoxy)-6-(benzèthioxy)-s-tétrazine 10a



On suit le protocole A à TA, pendant 1h20, avec de la 3-chloro-6-(1-adamantaneméthoxy)-s-tétrazine (250 mg, 0,90 mmol), du thiophénol (0,18 mL, 1,8 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,23 mL, 1,8 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : EP/ CH_2Cl_2 (5/5)). On obtient une masse $m = 100$ mg (**83 %**) de 3-(1-adamantaneméthoxy)-6-(benzèthioxy)-s-tétrazine pure, sous la forme d'une huile rose-rouge.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 7,66 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, H_4) ; 7,45 (m 3H, $\text{H}_5 + \text{H}_6$) ; 4,12 (s, 2H, H_7) ; 1,74 (s, 3H, H_{10}) ; 1,70 (m, 12H, $\text{H}_9 + \text{H}_{11}$)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 171,9 (C_2) ; 166,6 (C_1) ; 135,5 (C_4) ; 130,3 (C_3) ; 129,8 (C_5) ; 126,9 (C_6) ; 79,4 (C_7) ; 39,1 (C_9) ; 37,0 (C_{11}) ; 33,8 (C_8) ; 28,1 (C_{10})

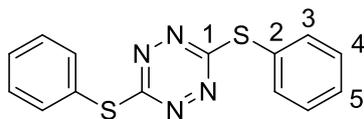
IR (cm^{-1}) : 2918 (C-H aromatique) ; 2849 (C-H aliphatique) ; 1575 (C=N) ; 1479 (C=C aromatique)

CCM (EP/ CH_2Cl_2 (5/5)) : $R_f = 0,5$

UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 531 nm (400) ; 388 nm (900) ; 257 nm (12000)

$E^\circ = -1,27$ V/ferrocène

3,6-dibenzènoéthioxy-s-tétrazine 11a



On suit le protocole A à TA, pendant 7 heures, avec de la dichloroétrazine (150 mg, 0,99 mmol), du thiophénol (0,20 mL, 2,0 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,26 mL, 2,0 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂/EP (5/5)). On obtient une masse m = 244 mg (**82 %**) de 3,6-dibenzéthioxy-s-tétrazine pure, sous la forme d'un solide rouge brillant.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,64 (d, J = 7,3 Hz, 4H, H₃) ; 7,45 (m, 6H, H₄ + H₅)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 174,1 (C₁) ; 135,7 (C₃) ; 130,5 (C₂) ; 129,9 (C₄) ; 125,8 (C₅)

IR (cm⁻¹) : 3065 (C-H aromatique) ; 1575 (C=N) ; 1473 (C=C aromatique) ; 1399 (C_{sp3}-H)

T_f = 138 °C

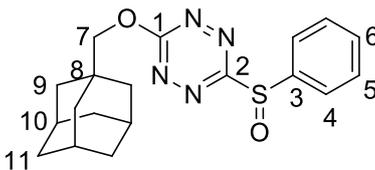
CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,8

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 532 nm (500) ; 388 nm (800) ; 256 nm (22000)

λ_{ém} = 577 nm ; Φ_f = 0,002

E° = -1,18 V/ferrocène

3-(1-adamanthaneméthoxy)-6-(benzylsulfoxyde)-s-tétrazine 12a



On suit le protocole B, pendant 4 heures, avec de la 3-(1-adamanthaneméthoxy)-6-(benzylthioxy)-s-tétrazine (50 mg, 0,14 mmol) dans du dichlorométhane (10 mL) et du *m*CBPA (35 mg, 0,16 mmol, 77 % de pureté). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂/AcOEt (9/1)). On obtient une masse m = 15 mg (**27 %**) de 3-(1-adamanthaneméthoxy)-6-(benzylsulfoxyde)-s-tétrazine pure, sous la forme d'une huile rose.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,91 (d, J = 7,3 Hz, 2H, H₄) ; 7,54-7,52 (m, 3H, H₅ + H₆) ; 4,23 (s, 2H, H₇) ; 2,03 (s, 3H, H₁₀) ; 1,77-1,57 (m, 12H, H₉ + H₁₁)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 172,7 (C_2) ; 167,7 (C_1) ; 141,7 (C_3) ; 132,5 (C_6) ; 129,9 (C_5) ; 125,1 (C_4) ; 80,5 (C_7) ; 39,1 (C_{11}) ; 37,0 (C_9) ; 33,8 (C_8) ; 28,0 (C_{10})

MS (ES+) calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 371,1534 et obtenue : 371,1542

IR (cm^{-1}) : 2847 (C-H aliphatique) ; 1594 (C=N) ; 1056 (S=O sulfoxyde)

CCM ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (9/1)) : $R_f = 0,5$

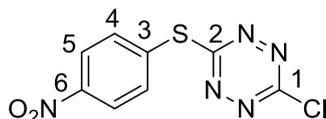
UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 527 nm (400) ; 301 nm (2300) ; 236 nm (14000)

$\lambda_{\text{ém}} = 575$ nm ; $\Phi_f = 0,07$; $\tau = 39,9$ ns

K_{sv} ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$) : 240 (bisphénol A) ; 3 (styrène) ; 0,8 (*m*-xylène) ; 0,2 (toluène)

$E^\circ = -1,09$ V/ferrocène

3-chloro-6-(4-nitrobenzèthioxy)-s-tétrazine 8b



On suit le protocole A à TA, pendant 4 heures, avec de la dichlorotétrazine (150 mg, 0,99 mmol) dans du dichlorométhane (10 mL), du 4-nitrobenzèthiol (77 mg, 0,50 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,07 mL, 0,50 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH_2Cl_2). On obtient une masse $m = 63$ mg (**47 %**) de 3-chloro-6-(4-nitrobenzèthioxy)-s-tétrazine pure, sous la forme d'un solide orange.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 8,33 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H, H_4) ; 7,86 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H, H_5)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 175,3 (C_2) ; 166,8 (C_1) ; 149,2 (C_3) ; 136,1 (C_4) ; 133,2 (C_6) ; 124,9 (C_5)

IR (cm^{-1}) : 3106 (C-H aromatique) ; 1575 (C=N) ; 1524 (C=C aromatique) ; 1510 (N=O) ; 1343 (N=O) ; 790 (C-Cl)

$T_f = 140$ °C

CCM (CH_2Cl_2) : $R_f = 0,7$

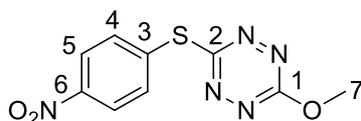
UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 522 nm (700) ; 370 nm (1200) ; 262 nm (22000)

$\lambda_{\text{ém}} = 570$ nm ; $\Phi_f = 0,05$; $\tau = 20$ ns

K_{sv} ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$) : 125 (bisphénol A) ; 15 (styrène) ; 10 (*m*-xylène) ; 1 (toluène)

$E^\circ = -0,88$ V/ferrocène

3-méthoxy-6-(4-nitrobenzèthioxy)-s-tétrazine 9b



On suit le protocole A au reflux, pendant 3 jours, avec de la 3-chloro-6-méthoxy-s-tétrazine (150 mg, 1,02 mmol), du 4-nitrobenzèthiol (191 mg, 1,2 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,16 mL, 1,2 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂/EP (6/4)). On obtient une masse m = 57 mg (**21 %**) de 3-méthoxy-6-(4-nitrobenzèthioxy)-s-tétrazine pure, sous la forme d'un solide rouge-rose brillant.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 8,30 (d, J = 6,8 Hz, 2H, H₄) ; 7,84 (d, J = 6,8 Hz, 2H, H₅) ; 4,26 (s, 3H, H₇)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 170,8 (C₂) ; 166,6 (C₁) ; 148,6 (C₃) ; 135,6 (C₆) ; 135,4 (C₄) ; 124,7 (C₅), 56,9 (C₇)

IR (cm⁻¹) : 2988 (C-H aromatique) ; 2900 (C-H aliphatique) ; 1449 (C=C aromatique)

T_f = 112 °C

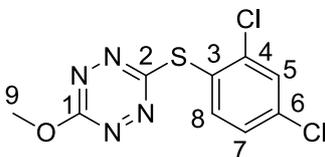
CCM (CH₂Cl₂/EP (6/4)) : R_f = 0,5

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε)[nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 529 nm (400) ; 376 nm (1400) ; 252 nm (13000)

λ_{ém} = 580 nm ; Φ_f = 0,02

E° = -1,15 V/ferrocène

3-méthoxy-6-(2,4-dichlorobenzèthioxy)-s-tétrazine 9c



On suit le protocole A à TA, pendant 3 jours, avec de la 3-chloro-6-méthoxy-s-tétrazine (80 mg, 0,55 mmol), du 2,4-dichlorothiophénol (0,07 mL, 0,55 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,07 mL, 0,55 mmol) dans du dichlorométhane (15 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂/EP (6/4)). On obtient une masse m = 284 mg (**77 %**) de 3-méthoxy-6-(2,4-dichlorobenzèthioxy)-s-tétrazine pure, sous la forme d'un solide rose foncé.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H_7) ; 7,59 (s, 1H, H_5) ; 7,35 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H_8) ; 4,24 (s, 3H, H_9)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 170,7 (C_2) ; 166,6 (C_1) ; 140,8 (C_3) ; 138,8 (C_8) ; 137,9 (C_6) ; 130,8 (C_5) ; 128,4 (C_7) ; 124,8 (C_4) ; 56,8 (C_9)

IR (cm^{-1}) : 3079 (C-H aromatique) ; 2951 (C-H aliphatique) ; 1566 (C=N) ; 1488 (C=C aromatique) ; 1350 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$) ; 812 (C-Cl)

$T_f = 69$ °C

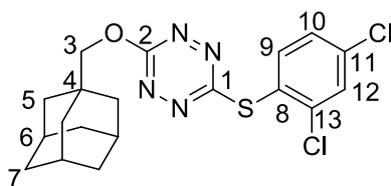
CCM ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EP}$ (6/4)) : $R_f = 0,5$

UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 527 nm (650) ; 380 nm (1400) ; 248 nm (18000)

$\lambda_{\text{ém}} = 578$ nm ; $\Phi_f = 0,02$

$E^\circ = -1,18$ V/ferrocène

3-adamanthaneméthoxy-6-(2,4-dichlorobenzène-thioxy)-s-tétrazine 10c



On suit le protocole A à TA, pendant 7 jours, avec de la 3-chloro-6-(1-adamanthaneméthoxy)-s-tétrazine (150 mg, 0,54 mmol), du 2,4-dichlorothiophénol (0,047 mL, 0,40 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,05 mL, 0,40 mmol) dans du dichlorométhane (15 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : EP/ CH_2Cl_2 (6/4)). On obtient une masse $m = 80$ mg (**51 %**) de 3-adamanthaneméthoxy-6-(2,4-dichlorobenzène-thioxy)-s-tétrazine pure, sous la forme d'un solide rose.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 7,68 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, H_{10}) ; 7,58 (s, 1H, H_{12}) ; 7,34 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, H_9) ; 4,13 (s, 2H, H_3) ; 2,03 (s, 3H, H_6) ; 1,77-1,68 (m, 12H, $\text{H}_5 + \text{H}_7$)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 170,2 (C_1) ; 166,7 (C_2) ; 140,8 (C_8) ; 138,3 (C_{12}) ; 137,8 (C_{13}) ; 130,8 (C_9) ; 128,4 (C_{10}) ; 124,9 (C_{11}) ; 77,5 (C_3) ; 39,2 (C_5) ; 37,0 (C_7) ; 33,8 (C_4) ; 28,1 (C_6)

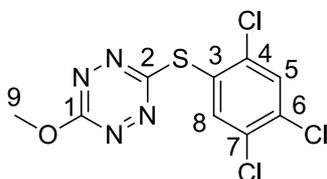
$T_f = 69$ °C

CCM (EP/ CH_2Cl_2 (6/4)) : $R_f = 0,5$

UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 529 nm (500) ; 381 nm (1100) ; 249 nm (18000)

$\lambda_{\text{ém}} = 580 \text{ nm}$; $\Phi_f = 0,02$

3-méthoxy-6-(2,4,5-trichlorobenzènethioxy)-s-tétrazine 9d



On suit le protocole A à TA, pendant 5 heures, avec de la 3-chloro-6-méthoxy-s-tétrazine (80 mg, 0,55 mmol), du 2,4,5-trichlorothiophénol (240 mg, 1,1 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,15 mL, 1,1 mmol) dans du dichlorométhane (15 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EP}$ (6/4)). On obtient une masse $m = 300 \text{ mg}$ (**91 %**) de 3-méthoxy-6-(2,4,5-trichlorobenzènethioxy)-s-tétrazine pure, sous la forme d'un solide rose foncé mat.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 7,87 (s, 1H, H_5) ; 7,68 (s, 1H, H_8) ; 4,25 (s, 3H, H_9)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 170,3 (C_2) ; 166,6 (C_1) ; 138,7 (C_3) ; 138,2 (C_8) ; 136,2 (C_7) ; 132,1 (C_6) ; 132,0 (C_5) ; 126,1 (C_4) ; 56,9 (C_9)

IR (cm^{-1}) : 3106 (C-H aromatique) ; 1495 (C=C aromatique) ; 1397 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$)

$T_f = 112 \text{ }^\circ\text{C}$

CCM ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EP}$ (6/4)) : $R_f = 0,5$

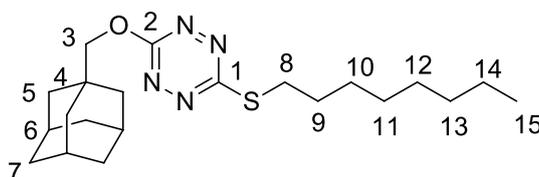
UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 527 nm (500) ; 378 nm (1200) ; 239 nm (18000)

$\lambda_{\text{ém}} = 578 \text{ nm}$; $\Phi_f = 0,03$

K_{sv} ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$) : 70 (bisphénol A) ; 0,5 (styrène) ; 0,1 (*m*-xylène)

$E^\circ = -1,17 \text{ V/ferrocène}$

3-(1-adamanthanéméthoxy)-6-(octylthioxy)-s-tétrazine 14e



On suit le protocole A à TA, pendant 24 heures, avec de la 3-chloro-6-(1-adamanthanéméthoxy)-s-tétrazine (400 mg, 1,4 mmol), de l'octanethiol (0,27 mL, 1,6 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,21 mL, 1,6 mmol) dans du dichlorométhane (30 mL). On purifie le

milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : EP/CH₂Cl₂ (8/2)). On obtient une masse m = 506 mg (**91 %**) de 3-(1-adamantaneméthoxy)-6-(octylthioxy)-s-tétrazine pure, sous la forme d'une huile rouge.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 4,05 (s, 2H, H₃) ; 3,18 (t, J = 7,3 Hz, 2H, H₈) ; 2,57 (tt, J = 7,3 et J = 6,8 Hz, 2H, H₉) ; 1,94 (s, 3H, H₆) ; 1,60 (m, 10H, H₁₀ → H₁₄) ; 1,38 (m, 12H, H₅ + H₇) ; 0,77 (t, J = 6,9 Hz, 3H, H₁₅)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 171,2 (C₂) ; 166,2 (C₁) ; 78,9 (C₃) ; 38,9 (C₅) ; 36,8 (C₇) ; 33,9 (C₄) ; 33,5 (C₈) ; 31,6 (C₉) ; 30,7 (C₁₀) ; 29,0 (C₁₁) ; 28,7 (C₁₂) ; 27,9 (C₁₃) ; 24,5 (C₆) ; 22,5 (C₁₄) ; 13,9 (C₁₅)

IR (cm⁻¹) : 2903 (C-H aliphatique) ; 1480 (C=N)

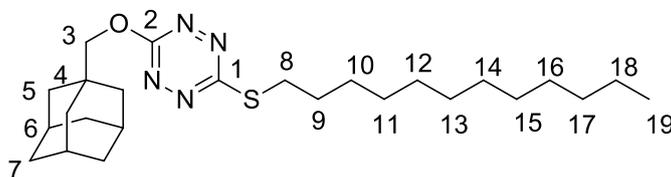
MS (ES+) calculée pour C₂₁H₃₅N₄OS : 391,2532 et obtenue : 391,2532

CCM (EP/ CH₂Cl₂ (8/2)) : R_f = 0,4

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 530 nm (500) ; 399 nm (1000) ; 258 nm (16000)

E° = -1,34 V/ferrocène

3-(1-adamantaneméthoxy)-6-(dodécylthioxy)-s-tétrazine 14f



On suit le protocole A à TA, pendant 24 heures, avec de la 3-chloro-6-(1-adamantaneméthoxy)-s-tétrazine (400 mg, 1,4 mmol), du dodécane-thiol (0,38 mL, 1,6 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,21 mL, 1,6 mmol) dans du dichlorométhane (30 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : EP/CH₂Cl₂ (8/2)). On obtient une masse m = 600 mg (**95 %**) de 3-(1-adamantaneméthoxy)-6-(dodécylthioxy)-s-tétrazine pure, sous la forme d'une huile rouge.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 4,09 (s, 2H, H₃) ; 3,21 (t, J = 7,3 Hz, 2H, H₈) ; 2,57 (tt, J = 7,3 et J = 6,8 Hz, 2H, H₉) ; 1,98 (s, 3H, H₆) ; 1,61 (m, 12H, H₅ + H₇) ; 1,39 (m, 18H, H₁₀ → H₁₈) ; 0,82 (t, J = 6,9 Hz, 3H, H₁₉)

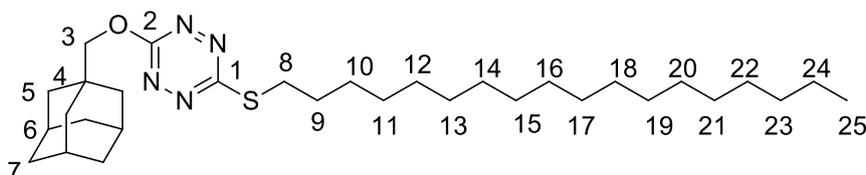
¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 171,4 (C₂) ; 166,3 (C₁) ; 79,1 (C₃) ; 39,1 (C₅) ; 36,9 (C₇) ; 34,1 (C₄) ; 33,7 (C₈) ; 31,9 (C₉) ; 30,9 (C₁₀) ; 29,7 (C₁₁) ; 29,4 (C₁₂) ; 29,1 (C₁₃) ; 28,8 (C₁₄) ; 28,5 (C₁₅) ; 28,4 (C₁₆) ; 28,0 (C₁₇) ; 24,6 (C₆) ; 22,7 (C₁₈) ; 14,1 (C₁₉)

CCM (EP/ CH₂Cl₂ (8/2)) : R_f = 0,3

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 530 nm (400) ; 399 nm (850) ; 258 nm (16500)

E° = -1,32 V/ferrocène

3-(1-adamanthaneméthoxy)-6-(octanedécylthioxy)-s-tétrazine 14g



On suit le protocole A à TA, pendant 4 jours, avec de la 3-chloro-6-(1-adamanthaneméthoxy)-s-tétrazine (400 mg, 1,4 mmol), de l'octanedécane-thiol (446,2 mg, 1,6 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,21 mL, 1,6 mmol) dans du dichlorométhane (30 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : EP/CH₂Cl₂ (8/2)). On obtient une masse m = 715 mg (**96 %**) de 3-(1-adamanthaneméthoxy)-6-(octanedécylthioxy)-s-tétrazine pure, sous la forme d'un solide rouge.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 4,14 (s, 2H, H₃) ; 3,26 (t, J = 7,3 Hz, 2H, H₈) ; 2,03 (s, 3H, H₆) ; 1,75 (m, 12H, H₅ + H₇) ; 1,25 (m, 32H, H₉ → H₂₄) ; 0,87 (t, J = 6,9 Hz, 3H, H₂₅)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 171,6 (C₂) ; 166,5 (C₁) ; 77,5 (C₃) ; 39,2 (C₅) ; 37,0 (C₇) ; 34,1 (C₄) ; 33,8 (C₈) ; 32,1 (C₉) ; 31,1 (C₁₀) ; 29,8 → 28,5 (C₁₁ → C₂₂) ; 28,1 (C₂₃) ; 24,8 (C₆) ; 22,8 (C₂₄) ; 14,3 (C₂₅)

IR (cm⁻¹) : 2915 (C-H aliphatique) ; 1550 (C=N)

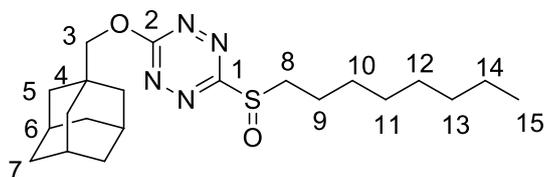
T_f = 56 °C

CCM (EP/ CH₂Cl₂ (8/2)) : R_f = 0,6

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 530 nm (500) ; 398 nm (1000) ; 258 nm (18000)

E° = -1,30 V/ferrocène

3-(1-adamantaneméthoxy)-6-(octylsulfoxyde)-s-tétrazine 15e



On suit le protocole B, pendant 5 heures, avec de la 3-(1-adamantaneméthoxy)-6-(octylthioxy)-s-tétrazine (190 mg, 0,50 mmol) dans du dichlorométhane (10 mL) et du *m*CBPA (120 mg, 0,53 mmol, 77 % de pureté). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂/AcOEt (9/1)). On obtient une masse *m* = 85 mg (**43 %**) de 3-(1-adamantaneméthoxy)-6-(octylsulfoxyde)-s-tétrazine pure, sous la forme d'une huile rouge-rose.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 4,27 (s, 2H, H₃) ; 3,28 (t, J = 7,8 Hz, 2H, H₈) ; 2,03 (s, 3H, H₆) ; 1,70 (m, 12H, H₅ + H₇) ; 1,27 (m, 1H, H₉ → H₁₄) ; 0,87 (t, J = 7,3Hz, 3H, H₁₅)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 171,8 (C₂) ; 167,8 (C₁) ; 80,5 (C₃) ; 54,3 (C₈) ; 39,0 (C₅) ; 36,8 (C₇) ; 33,8 (C₄) ; 31,7 (C₉) ; 29,1 (C₁₀) ; 29,0 (C₁₁) ; 28,6 (C₁₂) ; 27,9 (C₁₃) ; 22,6 (C₆) ; 22,1 (C₁₄) ; 14,1 (C₁₅)

MS (ES⁺) calculée pour C₂₁H₃₅N₄O₂S : 407,2496 et obtenue : 407,2481

IR (cm⁻¹) : 2848 (C-H aliphatique) ; 1605 (C=N) ; 1040 (S=O sulfoxyde)

CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,3

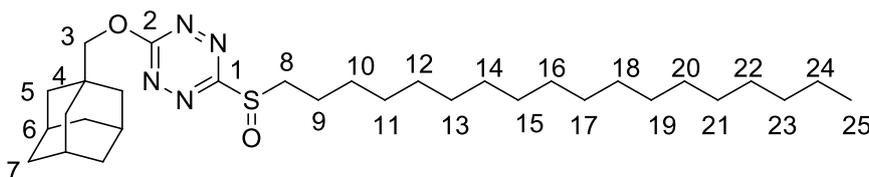
UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 529 nm (300) ; 301 nm (1500) ; 263 nm (3500)

λ_{ém} = 575 nm ; Φ_f = 0,09 ; τ = 44,5 ns

K_{sv} (L.mol⁻¹) : 225 (bisphénol A) ; 3 (styrène)

E° = -1,12 V/ferrocène

3-(1-adamantaneméthoxy)-6-(octanedécylsulfoxyde)-s-tétrazine 15g



On suit le protocole B, pendant 5 heures, avec de la 3-(1-adamantaneméthoxy)-6-(octanedécylthioxy)-s-tétrazine (200 mg, 0,40 mmol) dans du dichlorométhane (15 mL) et du

*m*CBPA (127 mg, 0,56 mmol, 77 % de pureté). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse *m* = 140 mg (**68 %**) de 3-(1-adamantaneméthoxy)-6-(octanedécylsulfoxyde)-*s*-tétrazine pure, sous la forme d'un solide rouge-rose.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 4,31 (s, 2H, H₃) ; 3,31 (t, J = 7,8 Hz, 2H, H₈) ; 2,06 (s, 3H, H₆) ; 1,73 (m, 12H, H₅ + H₇) ; 1,42 (m, 32H, H₉ → H₂₄) ; 0,87 (t, J = 6,9 Hz, 3H, H₂₅)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 171,8 (C₂) ; 167,9 (C₁) ; 80,6 (C₃) ; 54,4 (C₈) ; 39,1 (C₅) ; 36,9 (C₇) ; 33,9 (C₄) ; 32,1 (C₉) ; 29,8 (C₁₀) ; 29,7 → 28,7 (C₁₁ → C₂₂) ; 28,1 (C₂₃) ; 22,8 (C₆) ; 22,1 (C₂₄) ; 14,3 (C₂₅)

IR (cm⁻¹) : 2848 (C-H aliphatique) ; 1606 (C=N) ; 1057 (S=O sulfoxyde)

T_f = 35 °C

CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,3

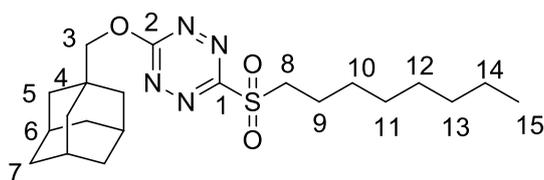
UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 529 nm (400) ; 301 nm (1800) ; 264 nm (3900)

λ_{ém} = 576 nm ; Φ_f = 0,09 ; τ = 43,9 ns

K_{sv} (L.mol⁻¹) : 215 (bisphénol A) ; 2,5 (styrène) ; 0,7 (*m*-xylène) ; 0,2 (toluène)

E° = -1,14 V/ferrocène

3-(1-adamantaneméthoxy)-6-(octylsulfone)-*s*-tétrazine 16e



On suit le protocole B, pendant 24 heures, avec de la de 3-(1-adamantaneméthoxy)-6-(octylthioxy)-*s*-tétrazine (218 mg, 0,56 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL) et du *m*CBPA (276 mg, 1,3 mmol, 77 % de pureté). On obtient une masse *m* = 80 mg (**34 %**) de 3-(1-adamantaneméthoxy)-6-(octylsulfone)-*s*-tétrazine pure, sous la forme d'un solide rouge-rose.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 4,34 (s, 2H, H₃) ; 3,61 (t, J = 7,8 Hz, 2H, H₈) ; 2,06 (s, 3H, H₆) ; 1,78 (m, 12H, H₅ + H₇) ; 1,26 (m, 1H, H₉ → H₁₄) ; 0,86 (t, J = 6,4 Hz, 3H, H₁₅)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 167,3 (C₂) ; 166,5 (C₁) ; 81,1 (C₃) ; 53,5 (C₈) ; 39,1 (C₅) ; 36,9 (C₇) ; 33,9 (C₄) ; 31,8 (C₉) ; 29,1 (C₁₃) ; 29,0 (C₁₀) ; 28,5 (C₁₁) ; 28,0 (C₁₂) ; 22,7 (C₆) ; 22,1 (C₁₄) ; 14,2 (C₁₅)

IR (cm^{-1}) : 2848 (C-H aliphatique) ; 1595 (C=N) ; 1131 (S=O sulfone)

$T_f = 74 \text{ }^\circ\text{C}$

CCM (CH_2Cl_2) : $R_f = 0,8$

UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 525 nm (400) ; 310 nm (1900) ; 232 nm (11000)

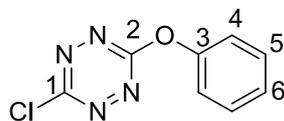
$\lambda_{\text{ém}} = 573 \text{ nm}$; $\Phi_f = 0,06$; $\tau = 24,8 \text{ ns}$

K_{sv} ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$) : 110 (bisphénol A) ; 5,5 (styrène) ; 2 (*m*-xylène) ; 0,3 (toluène)

$E^\circ = -1,03 \text{ V/ferrocène}$

Tétrazines à lien C-O (Partie II-Chapitre 2)

3-chloro-6-phénoxy-s-tétrazine 22h



On suit la procédure A à TA pendant 45 minutes, avec de la dichlorotétrazine **1** (300 mg, 2,0 mmol), du phénol (187 mg, 2,0 mmol), et de la 2,4,6-collidine (0,26 mL, 2,0 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse m = 260 mg (**63 %**) de 3-chloro-6-phénoxy-s-tétrazine pure, sous forme d'une poudre orange.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,50 (dd, J = 7,4 Hz et J = 8,0 Hz, 2H, H₅) ; 7,37 (t, J = 7,4 Hz, 1H, H₆) ; 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 2H, H₄)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 167,7 (C₂) ; 165,4 (C₁) ; 151,9 (C₃) ; 130,4 (C₅) ; 127,2 (C₆) ; 120,9 (C₄)

MS (ES+) calculée pour C₈H₅N₄OCl : 208,0152 et obtenue : 208,0144

IR (cm⁻¹) : 3060 (C-H aromatique) ; 1585 (C=N) ; 1490 (C=C aromatique) ; 775 (C-Cl)

T_f = 130 °C

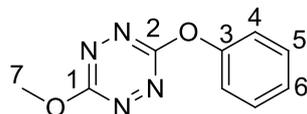
CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,8

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 522 nm (630) ; 323 nm (2200) ; 234 nm (6600)

λ_{ém} = 565 nm ; Φ_f = 0,04

E° = -0,87 V/ferrocène

3-méthoxy-6-phénoxy-s-tétrazine 23h



On suit la procédure A au reflux pendant 3 jours, avec de la 3-chloro-6-méthoxy-s-tétrazine **2** (250 mg, 1,7 mmol), du phénol (160 mg, 1,7 mmol), et de la 2,4,6-collidine (0,23 mL, 1,7 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂/EP (7/3)). On obtient une masse m = 83 mg (**24 %**) de 3-méthoxy-6-phénoxy-s-tétrazine pure, sous forme d'un solide rose foncé.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 7,46 (dd, $J = 7,3$ Hz et 8,2 Hz, 2H, H_5) ; 7,30 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, H_6) ; 7,2 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H_4) ; 4,24 (s, 3H, H_7)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 167,1 (C_1) ; 166,8 (C_2) ; 152,7 (C_3) ; 130,1 (C_5) ; 126,4 (C_6) ; 120,9 (C_4) ; 57,0 (C_7)

MS (ES+) calculée pour $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_2$: 205,0720 et obtenue : 205,0716

IR (cm^{-1}) : 2900 (C-H aromatique) ; 2845 (C-H aliphatique) ; 1590 (C=N) ; 1488 (C=C aromatique)

$T_f = 76$ °C

CCM (CH_2Cl_2) : $R_f = 0,7$

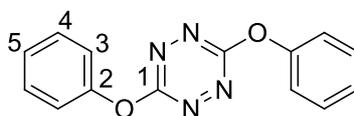
UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 529 nm (800) ; 344 nm (3700) ; 232 nm (8400)

$\lambda_{\text{ém}} = 575$ nm ; $\Phi_f = 0,19$; $\tau = 80$ ns

K_{sv} ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$) : 430 (biphénol A) ; 0,92 (styrène) ; 0,20 (*m*-xylène)

$E^\circ = -1,09$ V/ferrocène

3,6-diphénoxy-s-tétrazine 24h



On suit la procédure A à TA, pendant 2 heures, avec de la dichlorotétrazine (300 mg, 1,9 mmol), du phénol (373 mg, 3,9 mmol), et de la 2,4,6-collidine (0,52 mL, 3,9 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH_2Cl_2). On obtient une masse $m = 403$ mg (**76 %**) de 3,6-diphénoxy-s-tétrazine pure, sous forme d'une poudre rose mate.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 7,44 (dd, $J = 7,8$ Hz et 7,3 Hz, 4H, H_4) ; 7,29 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, H_5) ; 7,25 (d, $J = 7,8$ Hz, 4H, H_3)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 167,5 (C_1) ; 152,5 (C_2) ; 130,2 (C_4) ; 126,5 (C_5) ; 121,0 (C_3)

MS (ES+) calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2$: 267,0877 et obtenue : 267,0871

IR (cm^{-1}) : 3068 (C-H aromatique) ; 1590 (C=N) ; 1495 (C=C aromatique)

$T_f = 173$ °C

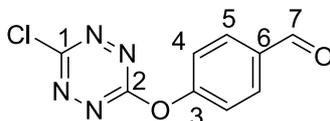
CCM (CH_2Cl_2) : $R_f = 0,9$

UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 531 nm (620) ; 343 nm (2300) ; 237 nm (11500)

$\lambda_{\text{ém}} = 577 \text{ nm}$; $\Phi_{\text{f}} = 0,16$; $\tau = 95 \text{ ns}$

$E^{\circ} = -0,96 \text{ V/ferrocène}$

3-chloro-6-(4-oxophénoxy)-s-tétrazine 22i



On suit la procédure A à TA, pendant 1 heure avec de la dichlorotétrazine **1** (400 mg, 2,7 mmol), du 4-hydroxybenzaldéhyde (323 mg, 2,7 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,34 mL, 2,7 mmol) dans du dichlorométhane (40 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH_2Cl_2 puis $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99/1)). On obtient une masse $m = 500 \text{ mg}$ (**68 %**) de 3-chloro-6-(4-oxophénoxy)-s-tétrazine sous forme d'une poudre orange mate.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 10,06 (s, 1H, H_7) ; 8,05 (d, $J = 8,7 \text{ Hz}$, 2H, H_5) ; 7,45 (d, $J = 8,7 \text{ Hz}$, 2H, H_4)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 190,6 (C_7) ; 167,4 (C_2) ; 165,9 (C_1) ; 156,1 (C_3) ; 135,1 (C_6) ; 132,1 (C_5) ; 121,7 (C_4)

MS (ES+) calculée $\text{C}_9\text{H}_5\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$: 236,0101 et obtenue : 236,0111

IR (cm^{-1}) : 2987 (C-H aromatique) ; 1700 (C=O aldéhyde) ; 1580 (C=N) ; 1425 (C=C aromatique) ; 828 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ para disubstitué)

$T_{\text{f}} = 138 \text{ }^{\circ}\text{C}$

CCM (CH_2Cl_2) : $R_{\text{f}} = 0,4$

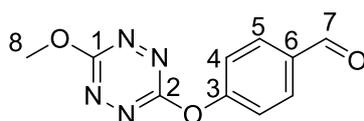
UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 521 nm (500) ; 323 nm (1700) ; 253 nm (15200)

$\lambda_{\text{ém}} = 566 \text{ nm}$; $\Phi_{\text{f}} = 0,33$; $\tau = 155 \text{ ns}$

K_{sv} ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$) : 900 (bisphénol A) ; 200 (styrène) ; 130 (*m*-xylène) ; 20 (toluène)

$E^{\circ} = -0,77 \text{ V/ferrocène}$

3-méthoxy-6-(4-oxophénoxy)-s-tétrazine 23i



On suit la procédure A au reflux, pendant 13 heures avec de la 3-chloro-6-méthoxy-s-tétrazine **2** (400 mg, 3,0 mmol), du 4-hydroxybenzaldéhyde (374 mg, 3,0 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,4 mL, 3,0 mmol) dans du dichlorométhane (30 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse m = 399 mg (**60 %**) de 3-méthoxy-6-(4-oxophénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'une poudre rose mate.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 10,34 (s, 1H, H₇) ; 8,33 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H₅) ; 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H₄) ; 4,61 (s, 3H, H₈)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 190,7 (C₇) ; 167,1 (C₂) ; 166,7 (C₁) ; 157,3 (C₃) ; 134,4 (C₆) ; 131,9 (C₅) ; 121,4 (C₄) ; 57,3 (C₈)

IR (cm⁻¹) : 2987 (C-H aromatique) ; 2900 (C-H aliphatique) ; 1692 (C=O aldéhyde) ; 1590 (C=N) ; 1452 (C=C aromatique) ; 827 (C_{sp2}-H para disubstitué)

T_f = 106 °C

CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,7

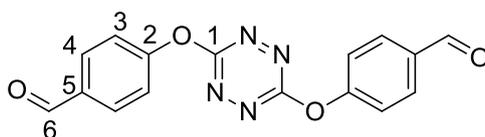
UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 528 nm (620) ; 342 nm (2800) ; 256 nm (20000)

λ_{ém} = 574 nm ; Φ_f = 0,21 ; τ = 100 ns

K_{sv} (L.mol⁻¹) : 650 (bisphénol A) ; 3,2 (styrène) ; 0,8 (*m*-xylène)

E° = -1,04 V/ferrocène

3,6-di-(4-oxophénoxy)-s-tétrazine 24i



On suit la procédure A à TA, pendant 7 heures avec de la dichlorotétrazine **1** (604 mg, 4,0 mmol), du 4-hydroxybenzaldéhyde (976 mg, 8,0 mmol), et de la 2,4,6-collidine (1,2 mL, 8,0 mmol) dans du dichlorométhane (40 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂ puis CH₂Cl₂/AcOEt (95/5)). On obtient une masse m =

420 mg (**44 %**) de 3,6-di-(4-oxophénoxy)-*s*-tétrazine pure, sous forme d'une poudre rose-orangée brillante.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 10,04 (s, 2H, H_6) ; 8,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 4H, H_4) ; 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 4H, H_3)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 190,6 (C_6) ; 167,2 (C_1) ; 156,8 (C_2) ; 134,7 (C_5) ; 132,0 (C_4) ; 121,6 (C_3)

IR (cm^{-1}) : 2987 (C-H aromatique) ; 1690 (C=O aldéhyde) ; 1590 (C=N) ; 1452 (C=C aromatique) ; 826 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ para disubstitué)

$T_f = 207$ °C

CCM (CH_2Cl_2) : $R_f = 0,7$

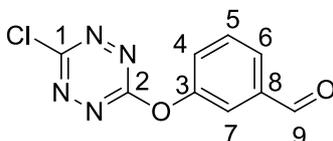
UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 530 nm (700) ; 341 nm (2900) ; 256 nm (35000)

$\lambda_{\text{ém}} = 574$ nm ; $\Phi_f = 0,24$; $\tau = 140$ ns

K_{sv} ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$) : 650 (bisphénol A) ; 21 (styrène) ; 11 (*m*-xylène) ; 0,9 (toluène)

$E^\circ = -0,88$ V/ferrocène

3-chloro-6-(3-oxophénoxy)-*s*-tétrazine 22j



On suit la procédure A à TA, pendant 24 heures, avec de la dichlorotétrazine **1** (604 mg, 4,0 mmol), du 3-hydroxybenzaldéhyde (406 mg, 3,3 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,6 mL, 4,0 mmol) dans du dichlorométhane (40 mL).²⁰⁵ On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH_2Cl_2 puis $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99/1)). On obtient une masse $m = 480$ mg (**61 %**) de 3-chloro-6-(3-oxophénoxy)-*s*-tétrazine pure, sous forme d'une poudre orangée mate.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 10,05 (s, 1H, H_9) ; 7,89 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, H_6) ; 7,80 (s, 1H, H_7) ; 7,70 (dd, $J = 8,2$ Hz et $J = 7,4$ Hz, 1H, H_5) ; 7,56 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H_4)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 190,6 (C_9) ; 167,5 (C_2) ; 165,9 (C_1) ; 152,4 (C_3) ; 138,6 (C_8) ; 131,2 (C_7) ; 128,9 (C_6) ; 126,9 (C_5) ; 121,2 (C_4)

²⁰⁵ Le 3-hydroxybenzaldéhyde a été introduit en défaut car lors du premier essai avec 1 équivalent de chaque réactif, le produit obtenu fut le produit de disubstitution.

IR (cm⁻¹): 2987 (C-H aromatique) ; 1697 (C=O aldéhyde) ; 1588 (C=N) ; 1444 (C=C aromatique) ; 793 (C-Cl)

T_f = 77 °C

CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,7

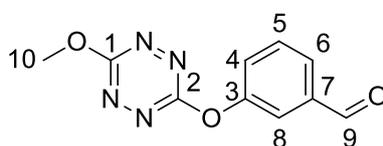
UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 521 nm (400) ; 322 nm (1500) ; 240 nm (14000)

λ_{ém} = 566 nm ; Φ_f = 0,32 ; τ = 160 ns

K_{sv} (L.mol⁻¹) : 1000 (bisphénol A) ; 95 (styrène) ; 80 (*m*-xylène) ; 5 (toluène)

E° = -0,80 V/ferrocène

3-méthoxy-6-(3-oxophénoxy)-s-tétrazine 23j



On suit la procédure A au reflux, pendant deux jours, avec de la 3-chloro-6-méthoxy-*s*-tétrazine **2** (400 mg, 3,0 mmol), du 3-hydroxybenzaldéhyde (374 mg, 3,0 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,4 mL, 3,0 mmol) dans du dichlorométhane (30 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CHCl₃). On obtient une masse m = 483 mg (**73 %**) de 3-méthoxy-6-(3-oxophénoxy)-*s*-tétrazine pure, sous forme d'une poudre rose mate.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 10,00 (s, 1H, H₉) ; 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H₆) ; 7,75 (s, 1H, H₈) ; 7,63 (dd, J = 8,2 Hz et J = 7,8 Hz, 1H, H₅) ; 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H₄) ; 4,25 (s, 3H, H₁₀)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 190,9 (C₉) ; 166,9 (C₁ ou C₂) ; 166,8 (C₁ ou C₂) ; 153,3 (C₃) ; 138,3 (C₇) ; 130,9 (C₅) ; 128,0 (C₄) ; 126,9 (C₆) ; 121,1 (C₈) ; 57,2 (C₁₀)

IR (cm⁻¹) : 2987 (C-H aromatique) ; 2900 (C-H aliphatique) ; 1693 (C=O aldéhyde) ; 1500 (C=N) ; 1440 (C=C aromatique)

T_f = 79 °C

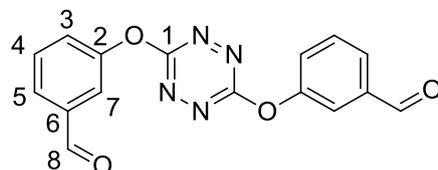
CCM (CHCl₃) : R_f = 0,5

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 529 nm (500) ; 343 nm (2600) ; 232 nm (11000)

λ_{ém} = 573 nm ; Φ_f = 0,12 ; τ = 97 ns

$E^\circ = -1,06$ V/ferrocène

3,6-di-(3-oxophénoxy)-s-tétrazine 24j



On obtient une masse $m = 240$ mg (**21 %**) de 3,6-di-(3-oxophénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'une poudre orangée, légèrement brillante.²⁰⁶

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 10,03 (s, 2H, H_8) ; 7,85 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H_5) ; 7,80 (s, 2H, H_7) ; 7,67 (dd, $J = 8,2$ Hz et $J = 7,7$ Hz, 2H, H_4) ; 7,57 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H_3)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 190,8 (C_8) ; 167,4 (C_1) ; 153,0 (C_2) ; 138,5 (C_6) ; 131,1 (C_7) ; 128,5 (C_5) ; 127,0 (C_4) ; 121,2 (C_3)

IR (cm^{-1}) : 2987 (C-H aromatique) ; 1693 (C=O aldéhyde) ; 1529 (C=N) ; 1458 (C=C aromatique)

$T_f = 173$ °C

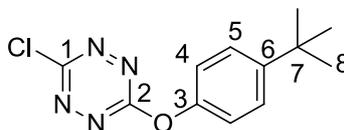
CCM (CH_2Cl_2) : $R_f = 0,7$

UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 530 nm (600) ; 340 nm (2600) ; 239 nm (12000)

$\lambda_{\text{ém}} = 576$ nm ; $\Phi_f = 0,23$; $\tau = 134$ ns

$E^\circ = -0,93$ V/ferrocène

3-chloro-6-(4-tertbutylphénoxy)-s-tétrazine 22o



On suit la procédure A à TA, pendant 2 heures, avec de la dichlorotétrazine (605 mg, 4,0 mmol), du 4-*tert*butylphénol (601 mg, 4,0 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,6 mL, 4,0 mmol) dans du dichlorométhane (40 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne

²⁰⁶ Ce composé a été obtenu lors de la synthèse du composé monosubstitué chloré (3-chloro-6-(3-oxophénoxy)-s-tétrazine) avec 1 équivalent de chaque réactif. Une synthèse spécifique de cette molécule n'a pas été réalisée.

chromatographique (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse m = 840 mg (**61 %**) de 3-chloro-6-(4-*tert*butylphénoxy)-*s*-tétrazine pure, sous forme d'une poudre rose mate.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,49 (J = 8,9 Hz, 2H, H₅) ; 7,19 (d, J = 8,9 Hz, 2H, H₄) ; 1,36 (s, 9H, H₈)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 167,8 (C₂) ; 165,3 (C₁) ; 150,2 (C₆ ou C₃) ; 149,6 (C₃ ou C₆) ; 127,3 (C₄) ; 120,2 (C₅) ; 34,8 (C₇) ; 31,5 (C₈)

IR (cm⁻¹) : 2962 (C-H aromatique) ; 2900 (C-H aliphatique) ; 1580 (C=N) ; 1442 (C=C aromatique) ; 1361 (C_{sp3}-H) ; 796 (C-Cl)

T_f = 53 °C

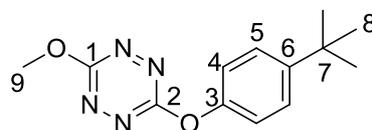
CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,9

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 523 nm (600) ; 311 nm (2100) ; 235 nm (6500)

λ_{ém} = 564 nm ; Φ_f = 0,002

E° = -0,82 V/ferrocène

3-méthoxy-6-(4-*tert*butylphénoxy)-*s*-tétrazine 23o



On suit la procédure A au reflux, pendant deux jours, avec de la 3-chloro-6-méthoxy-*s*-tétrazine (400 mg, 3,0 mmol), du 4-*tert*butylphénol (450 mg, 3,0 mmol), et de la 2,4,6-collidine (0,4 mL, 3,0 mmol) dans du dichlorométhane (30 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CHCl₃/EP (9/1)). On obtient une masse m = 554 mg (**71 %**) de 3-méthoxy-6-(4-*tert*butylphénoxy)-*s*-tétrazine pure, sous forme d'une poudre rose légèrement brillante.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H₅) ; 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H₄) ; 4,25 (s, 3H, H₉) ; 1,34 (s, 9H, H₈)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 167,3 (C₂) ; 166,8 (C₁) ; 150,4 (C₃ ou C₆) ; 149,4 (C₆ ou C₃) ; 127,1 (C₅) ; 120,3 (C₄) ; 57,0 (C₉) ; 34,7 (C₇) ; 31,6 (C₈)

IR (cm⁻¹) : 2959 (C-H aromatique) ; 2900 (C-H aliphatique) ; 1580 (C=N) ; 1441 (C=C aromatique) ; 1361 (C_{sp3}-H)

T_f = 56 °C

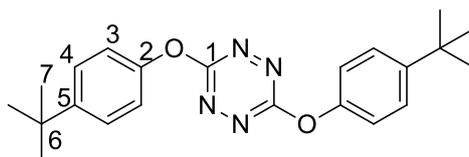
CCM (CHCl₃/EP (9/1)) : R_f = 0,9

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 530 nm (600) ; 345 nm (2700) ; 231 nm (6600)

λ_{ém} = 575 nm ; Φ_f = 0,02

E° = -1,11 V/ferrocène

3,6-di-(4-tertbutylphénoxy)-s-tétrazine 24o



On suit la procédure A, en tube sous pression, pendant 4 jours, avec de la dichlorotétrazine (250 mg, 1,7 mmol), du 4-*tert*butylphénol (743 mg, 4,9 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,7 mL, 4,9 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL).²⁰⁷ Le précipité qui s'est formé est essoré, lavé au CH₂Cl₂ froid et séché. On obtient une masse m = 403 mg (**93 %**) de 3,6-di-(4-*tert*butylphénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'une poudre rose brillant.

¹H (DMSO, 400 MHz), δ (ppm) : 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 4H, H₄) ; 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 4H, H₃) ; 1,33 (s, 18H, H₇)

¹³C (DMSO, 100 MHz), δ (ppm) : 167,5 (C₁) ; 150,2 (C₂ ou C₅) ; 149,6 (C₂ ou C₅) ; 127,1 (C₄) ; 120,4 (C₃) ; 34,7 (C₆) ; 31,5 (C₇)

IR (cm⁻¹) : 2959 (C-H aromatique) ; 2900 (C-H aliphatique) ; 1578 (C=N) ; 1450 (C=C aromatique) ; 1377 (C_{sp3}-H)

T_f = 264 °C

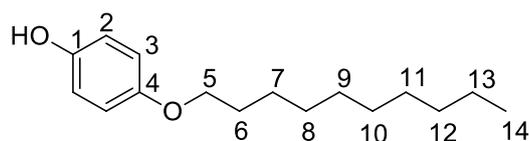
UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 533 nm (500) ; 343 nm (1700) ; 234 nm (17000)

λ_{ém} = 575 nm ; Φ_f = 0,005

E° = -0,99 V/ferrocène

²⁰⁷ Le *tert*butylphénol et la collidine ont été introduits en excès car la dichlorotétrazine était toujours présente au sein du milieu réactionnel tandis que le *tert*butylphénol semblait avoir été consommé. Des réactions secondaires ont probablement dû se produire.

4-décyloxyphénol p



On prépare une solution d'hydroquinone (2 g, 18 mmol), de carbonate de potassium (2,52 g, 18 mmol) dans du DMSO (30 mL) sous argon à laquelle est ajouté le 1-bromodécane (1,9 mL, 9,1 mmol). On chauffe jusqu'à 70°C pendant 48 h. De l'eau et de l'acide chlorhydrique (1 mol.L⁻¹) pour acidifier le milieu sont alors ajoutés. Puis on réalise une extraction de la phase organique et on lave la phase aqueuse avec du dichlorométhane (3*20 mL). Les phases organiques sont réunies et lavées avec de l'eau (3*20 mL). On sèche ensuite la phase organique sur sulfate de magnésium anhydre, puis on filtre et on évapore le solvant. On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse m = 650 mg (29 %) de 4-décyloxyphénol pur, sous forme d'un solide blanc.

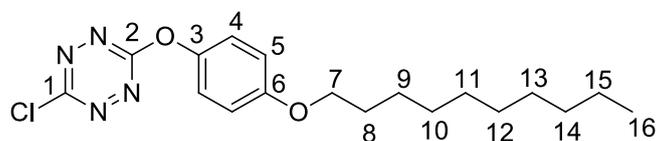
¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 6,78 (m, 4H, H₂ et H₃) ; 4,80 (s, 1H, OH) ; 3,89 (t, J = 6,4 Hz, 2H, H₅) ; 1,75 (m, 2H, H₆) ; 1,62 (m, 14H, H₇ à H₁₃) ; 0,88 (t, J = 6,4 Hz, 3H, H₁₄)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 153,4 (C₄) ; 149,5 (C₁) ; 115,8 (C₂ et C₃) ; 68,9 (C₅) ; 32,0 (C₆) ; 29,7 (C₇+C₈) ; 29,5 (C₉+C₁₀) ; 29,3 (C₁₁) ; 26,2 (C₁₂) ; 22,8 (C₁₃) ; 14,3 (C₁₄)

IR (cm⁻¹) : 3419 (O-H) ; 2954 (C-H aromatique) ; 2870 (C-H aliphatique) ; 1511 (C=C aromatique)

CCM (CHCl₃) : R_f = 0,6

3-chloro-6-(4-décyloxyphénoxy)-s-tétrazine 22p



On suit la procédure A à TA, pendant deux heures, avec de la dichlorotétrazine (183 mg, 1,2 mmol), du 4-décyloxyphénol (300 mg, 1,2 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,16 mL, 1,2 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CHCl₃). On obtient une masse m = 328 mg (78 %) de 3-chloro-6-(4-décyloxyphénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'un solide rose.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 7,17 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H, H_4) ; 6,97 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H, H_5) ; 3,97 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H, H_7) ; 1,79 (m, 2H, H_8) ; 1,30 (m, 14H, H_9 à H_{15}) ; 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, H_{16})

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 168,0 (C_2) ; 165,3 (C_1) ; 157,8 (C_6) ; 145,1 (C_3) ; 121,7 (C_4) ; 115,8 (C_5) ; 68,7 (C_7) ; 32,0 (C_8) ; 29,7 ($\text{C}_9 + \text{C}_{10}$) ; 29,5 (C_{11}) ; 29,4 (C_{12}) ; 29,3 (C_{13}) ; 29,2 (C_{14}) ; 22,8 (C_{15}), 14,28 (C_{16})

IR (cm^{-1}) : 2917 (C-H aromatique) ; 2850 (C-H aliphatique) ; 1580 (C=N) ; 1460 (C=C aromatique) ; 799 (C-Cl)

$T_f = 82$ °C

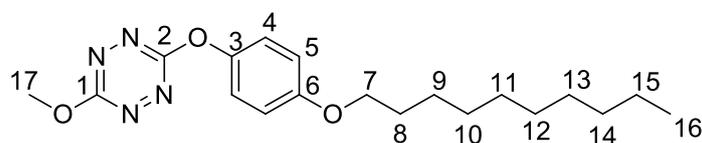
CCM (CHCl_3) : $R_f = 0,7$

UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 524 nm (600) ; 312 nm (2700) ; 232 nm (7800)

$\lambda_{\text{ém}} = 566$ nm ; $\Phi_f = 0,005$

$E^\circ = -0,83$ V/ferrocène

3-méthoxy-6-(4-décyloxyphénoxy)-s-tétrazine 23p



On suit la procédure A au reflux, pendant une journée, avec de la 3-chloro-6-méthoxy-s-tétrazine (85 mg, 0,60 mmol), du 4-décyloxyphénol (144 mg, 0,60 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,07 mL, 0,60 mmol) dans du dichlorométhane (10 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EP}$ (7/3)). On obtient une masse $m = 100$ mg (**50 %**) de 3-méthoxy-6-(4-décyloxyphénoxy)-s-tétrazine pure, sous la forme d'une poudre rose brillante.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 7,16 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H, H_4) ; 6,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H, H_5) ; 4,25 (s, 3H, H_{17}) ; 3,96 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H, H_7) ; 1,79 (m, 2H, H_8), 1,46 (m, 2H, H_9) ; 1,30 (m, 12H, H_{10} à H_{15}) ; 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, H_{16})

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 167,5 (C_1) ; 166,8 (C_2) ; 157,4 (C_6) ; 145,9 (C_3) ; 121,9 (C_4) ; 115,7 (C_5) ; 68,6 (C_7) ; 57,0 (C_{17}) ; 32,0 (C_8) ; 29,7 ($\text{C}_9 + \text{C}_{10}$) ; 29,5 (C_{11}) ; 29,4 (C_{12}) ; 29,3 (C_{13}) ; 26,2 (C_{14}) ; 22,8 (C_{15}) ; 14,3 (C_{16})

IR (cm⁻¹): 2918 (C-H aromatique); 2850 (C-H aliphatique); 1580 (C=N); 1460 (C=C aromatique)

T_f = 49 °C

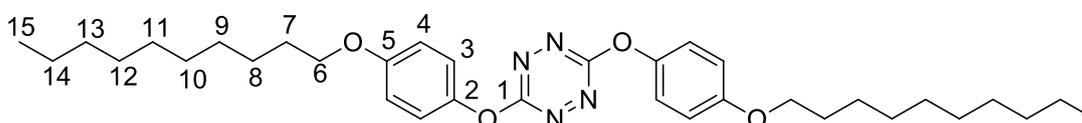
CCM (CH₂Cl₂/EP (7/3)) : R_f = 0,6

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 530 nm (550); 331 nm (2600); 232 nm (9100)

λ_{ém} = 575 nm ; Φ_f = 0,002

E° = -1,09 V/ferrocène

3,6-di-(4-décyloxyphénoxy)-s-tétrazine 24p



On suit la procédure A au reflux, pendant 4 jours, avec de la dichlorotétrazine (46 mg, 0,30 mmol), du 4-décyloxyphénol (150 mg, 0,60 mmol), et de la 2,4,6-collidine (0,08 mL, 0,60 mmol) dans du dichlorométhane (10 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂/EP (7/3)). On obtient une masse m = 111 mg (**66 %**) de 3,6-di-(4-décyloxyphénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'une poudre rose mate.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 4H, H₃) ; 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 4H, H₄) ; 3,95 (t, J = 6,6 Hz, 4H, H₆) ; 1,78 (m, 4H, H₇) ; 1,45 (m, 4H, H₈) ; 1,27 (m, 24H, H₉ à H₁₄) ; 0,88 (t, J = 7,0 Hz, 6H, H₁₅)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 167,7 (C₁) ; 157,4 (C₅) ; 145,8 (C₂) ; 121,9 (C₃) ; 115,6 (C₄), 68,6 (C₆) ; 32,0 (C₇) ; 29,7 (C₈ + C₉) ; 29,5 (C₁₀) ; 29,4 (C₁₁) ; 29,3 (C₁₂) ; 26,2 (C₁₃) ; 22,8 (C₁₄) ; 14,3 (C₁₅)

IR (cm⁻¹): 2953 (C-H aromatique); 2850 (C-H aliphatique); 1580 (C=N); 1470 (C=C aromatique); 1382 (C_{sp3}-H)

T_f = 106 °C

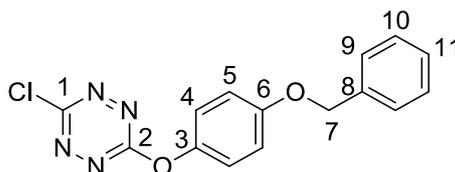
CCM (CHCl₃) : R_f = 0,9

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 535 nm (600); 350 nm (1500); 232 nm (24000)

λ_{ém} = 564 nm ; Φ_f = 0,002

E° = -0,99 V/ferrocène

3-chloro-6-(4-benzyloxyphénoxy)-s-tétrazine 22q



On suit la procédure A à TA, pendant 1 heure, avec de la dichlorotétrazine (250 mg, 1,7 mmol), du 4-benzyloxyphénol (331 mg, 1,7 mmol), et de la 2,4,6-collidine (0,22 mL, 1,7 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On observe dans ce cas la formation d'un précipité qu'on essore, qu'on lave au CH₂Cl₂ et qu'on sèche. On obtient une masse m = 190 mg (25 %) de 3-chloro-6-(4-benzyloxyphénoxy)-s-tétrazine pure, sous la forme d'une poudre orange mate.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H, H₉), 7,37 (m, 5H, H₄ + H₁₀ + H₁₁) ; 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H, H₅) ; 5,14 (s, 2H, H₇)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 167,5 (C₂) ; 163,7 (C₁) ; 156,5 (C₆) ; 145,4 (C₃) ; 136,9 (C₈) ; 128,5 (C₁₀) ; 127,9 (C₁₁) ; 127,8 (C₉) ; 121,9 (C₅) ; 115,9 (C₄) ; 69,7 (C₇)

IR (cm⁻¹) : 2908 (C-H aromatique) ; 2860 (C-H aliphatique) ; 1585 (C=N) ; 1440 (C=C aromatique) ; 697 (C-Cl)

T_f = 172 °C

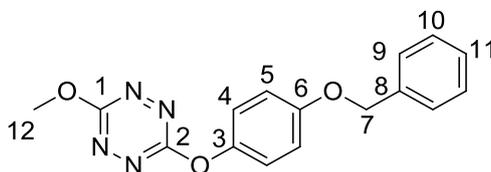
CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,9

UV-vis (DMSO) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 509 nm (670) ; 307 nm (2600) . 261 (5000)

λ_{ém} = 564 nm ; Φ_f = 0,001

E° = -0,85 V/ferrocène

3-méthoxy-6-(4-benzyloxyphénoxy)-s-tétrazine 23q



On suit la procédure A au reflux, pendant 3 jours, avec de la 3-chloro-6-méthoxy-s-tétrazine (200 mg, 1,4 mmol), du 4-benzyloxyphénol (273 mg, 1,4 mmol), et de la 2,4,6-collidine (0,18 mL, 1,4 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂/EP (7/3)). On obtient une masse m = 150 mg

(36 %) de 3-méthoxy-6-(4-benzyloxyphénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'un solide rose mate.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 7,41 (m, 5H, $\text{H}_9 + \text{H}_{10} + \text{H}_{11}$) ; 7,18 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H, H_4) ; 7,04 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H, H_5) ; 5,08 (s, 2H, H_7) ; 4,25 (s, 3H, H_{12})

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 167,4 (C_1) ; 166,8 (C_2) ; 156,9 (C_6) ; 146,3 (C_3) ; 136,7 (C_8) ; 128,8 (C_{10}) ; 128,3 (C_{11}) ; 127,6 (C_9) ; 122,0 (C_5) ; 116,1 (C_4) ; 70,6 (C_7) ; 57,0 (C_{12})

IR (cm^{-1}) : 2953 (C-H aromatique) ; 2865 (C-H aliphatique) ; 1585 (C=N) ; 1440 (C=C aromatique)

$T_f = 144$ °C

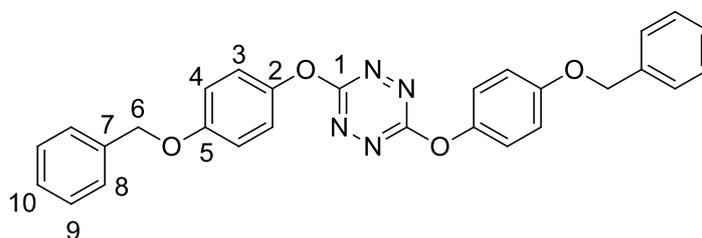
CCM (CH_2Cl_2) : $R_f = 0,9$

UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 531 nm (555) ; 332 nm (2500) ; 233 nm (13000)

$\lambda_{\text{ém}} = 575$ nm ; $\Phi_f = 0,002$

$E^\circ = -1,11$ V/ferrocène

3,6-di-(4-benzyloxyphénoxy)-s-tétrazine 24q



On suit la procédure A à TA, pendant 2 heures, avec de la dichlorotétrazine (250 mg, 1,70 mmol), du 4-benzyloxyphénol (663 mg, 3,3 mmol), et de la 2,4,6-collidine (0,45 mL, 3,3 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). Le précipité qui s'est formé est essoré, lavé au CH_2Cl_2 froid et séché. On obtient une masse $m = 190$ mg (25 %) de 3,6-di-(4-benzyloxyphénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'une poudre rose très brillante.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 7,40 (m, 10H, H_8 , H_9 et H_{10}) ; 7,18 (d, $J = 9,2$ Hz, 4H, H_3) ; 7,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 4H, H_4) ; 5,07 (s, 4H, H_6)

IR (cm^{-1}) : 2987 (C-H aromatique) ; 2892 (C-H aliphatique) ; 1585 (C=N) ; 1418 (C=C aromatique)

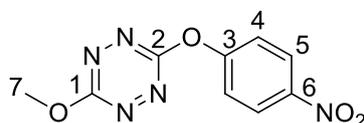
$T_f = 239$ °C

UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 521 nm (550) ; 306 nm (2200) ; 262 nm (7000)

$\lambda_{\text{ém}} = 575 \text{ nm}$; $\Phi_f = 0,001$

$E^\circ = -1,09 \text{ V/ferrocène}$

3-méthoxy-6-(4-nitrophénoxy)-s-tétrazine 23k



On suit la procédure A au reflux, pendant 12 heures, avec de la 3-chloro-6-méthoxy-s-tétrazine (500 mg, 3,3 mmol), du 4-nitrophénol (1,1 g, 7,6 mmol), et de la 2,4,6-collidine (0,75 mL, 5,7 mmol) dans du dichlorométhane (40 mL).²⁰⁸ On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse m = 623 mg (**66 %**) de 3-méthoxy-6-(4-nitrophénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'une poudre rose brillante.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 8,36 (d, J = 9,1 Hz, 2H, H₅) ; 7,46 (d, J = 9,1 Hz, 2H, H₄) ; 4,30 (s, 3H, H₇)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 167,2 (C₁) ; 166,5 (C₂) ; 157,3 (C₃) ; 145,6 (C₆) ; 126,0 (C₅) ; 121,5 (C₄) ; 57,4 (C₇)

MS (ES+) calculée pour C₉H₇N₅O₄ : 249,0498 et obtenue : 249,0514

IR (cm⁻¹) : 3109 (C-H aromatique) ; 2960 (C-H aliphatique) ; 1575 (CN) ; 1500 (N=O) ; 1444 (C=C aromatique) ; 1345 (N=O) ; 836 (C_{sp2}-H para disubstitué)

T_f = 166 °C

CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,7

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ϵ) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 528 nm (600) ; 340 nm (3200) ; 276 nm (10000)

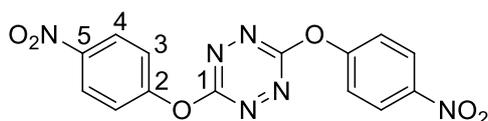
$\lambda_{\text{ém}} = 575 \text{ nm}$; $\Phi_f = 0,28$; $\tau = 110 \text{ ns}$

K_{sv} (L.mol⁻¹) : 700 (biphénol A) ; 5 (styrène) ; 1,5 (*m*-xylène)

$E^\circ_1 = -0,98 \text{ V/ferrocène}$; $E^\circ_2 = -1,61 \text{ V/ferrocène}$

²⁰⁸ L'avancement de la réaction étant faible, le *p*-nitrophénol a été mis en excès pour tenter de consommer la totalité de la 3-chloro-6-méthoxy-s-tétrazine et ainsi que la 2,4,6-collidine pour activer la réaction entre les deux réactifs.

3,6-di-(4-nitrophénoxy)-s-tétrazine 24k



On suit la procédure A à TA, pendant 4 heures, avec de la dichlorotétrazine (500 mg, 3,3 mmol), du 4-nitrophénol (921 mg, 6,6 mmol), et de la 2,4,6-collidine (0,88 mL, 6,6 mmol) dans du dichlorométhane (40 mL). Le précipité qui s'est formé est essoré, lavé au CH₂Cl₂ froid et séché. On obtient une masse m = 740 mg (**63 %**) de 3,6-di-(4-nitrophénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'un solide rose mat.

¹H (DMSO, 400 MHz), δ (ppm) : 8,42 (d, J = 9,2 Hz, 4H, H₄) ; 7,69 (d, J = 9,2 Hz, 4H, H₃)

¹³C (DMSO, 100 MHz), δ (ppm) : 166,6 (C₁) ; 157,3 (C₂) ; 145,1 (C₅) ; 126,3 (C₄) ; 121,6 (C₃)

IR (cm⁻¹) : 3117 (C-H aromatique) ; 1580 (C=N) ; 1514 (N=O) ; 1487 (C=C aromatique) ; 1339 (N=O) ; 850 (C_{sp2}-H para disubstitué)

T_f = 270 °C

CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,7

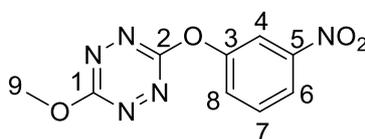
UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 528 nm (500) ; 338 nm (3500-épaulement) ; 272 nm (20000)

λ_{ém} = 575 nm ; Φ_f = 0,36 ; τ = 155 ns

K_{sv} (L.mol⁻¹) : 800 (bisphénol A) ; 60 (styrène) ; 40 (*m*-xylène) ; 3 (toluène)

E°₁ = -0,82 V/ferrocène ; E°₂ = -1,28 V/ferrocène

3-méthoxy-6-(3-nitrophénoxy)-s-tétrazine 23α



On suit la procédure A au reflux, pendant 6 heures, avec de la 3-chloro-6-méthoxy-s-tétrazine (250 mg, 1,7 mmol), du 3-nitrophénol (238 mg, 1,7 mmol), et de la 2,4,6-collidine (0,23 mL, 1,7 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse m = 99 mg (**24 %**) de 3-méthoxy-6-(3-nitrophénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'une poudre rose brillante.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 8,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H_6) ; 8,17 (s, 1H, H_4) ; 7,67 (dd, $J = 8,2$ Hz et 7,8 Hz, 1H, H_7) ; 7,64 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H_8) ; 4,3 (s, 3H, H_9)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 167,2 (C_1) ; 166,7 (C_2) ; 152,9 (C_3) ; 149,3 (C_5) ; 130,9 (C_7) ; 127,3 (C_8) ; 121,4 (C_6) ; 116,7 (C_4) ; 57,2 (C_9)

IR (cm^{-1}) : 3113 (C-H aromatique) ; 2958 (C-H aliphatique) ; 1580 (C=N) ; 1522 (N=O) ; 1445 (C=C aromatique) ; 1349 (N=O)

$T_f = 116$ °C

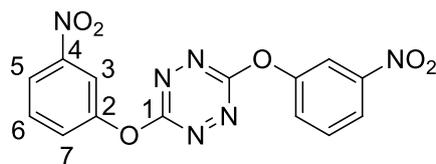
CCM (CH_2Cl_2) : $R_f = 0,5$

UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 528 nm (600) ; 340 nm (3400) ; 260 nm (16000)

$\lambda_{\text{ém}} = 574$ nm ; $\Phi_f = 0,26$; $\tau = 108$ ns

$E^\circ_1 = -0,97$ V/ferrocène ; $E^\circ_2 = -1,29$ V/ferrocène

3,6-di-(3-nitrophénoxy)-s-tétrazine 24 α



On suit la procédure A à TA, pendant 4 heures, avec de la dichlorotétrazine (400 mg, 2,6 mmol), du 3-nitrophénol (921 mg, 6,6 mmol), et de la 2,4,6-collidine (0,9 mL, 6,6 mmol) dans du dichlorométhane (30 mL). Le précipité qui s'est formé est essoré, lavé au CH_2Cl_2 froid et séché. On obtient une masse $m = 740$ mg (**63 %**) de 3,6-di-(3-nitrophénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'un solide rose mat.

^1H (DMSO, 400 MHz), δ (ppm) : 8,33 (s, 2H, H_3) ; 8,22 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H_5) ; 7,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H_7) ; 7,84 (dd, $J = 8,2$ Hz et 8,2 Hz, 2H, H_6)

^{13}C (DMSO, 100 MHz), δ (ppm) : 166,8 (C_1) ; 152,7 (C_2) ; 148,7 (C_4) ; 131,6 (C_6) ; 127,6 (C_7) ; 121,3 (C_5) ; 116,2 (C_3)

IR (cm^{-1}) : 3096 (C-H aromatique) ; 1519 (N=O) ; 1466 (C=C aromatique) ; 1345 (N=O)

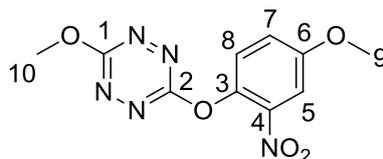
$T_f = 238$ °C

UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 528 nm (600) ; 338 nm (340-épaulement) ; 266 nm (14000)

$\lambda_{\text{ém}} = 575$ nm ; $\Phi_f = 0,36$; $\tau = 154$ ns

$E^\circ_1 = -0,89$ V/ferrocène ; $E^\circ_2 = -1,56$ V/ferrocène

3-méthoxy-6-(4-méthoxy-2-nitrophénoxy)-s-tétrazine 23r



On suit la procédure A au reflux, pendant 24 heures, avec de la 3-chloro-6-méthoxy-s-tétrazine (200 mg, 1,4 mmol), du 4-méthoxy-2-nitrophénol (115 mg, 0,70 mmol), et de la 2,4,6-collidine (0,1 mL, 0,70 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL).²⁰⁹ On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse m= 58 mg (**31 %**) de 3-méthoxy-6-(4-méthoxy-2-nitrophénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'un solide rouge.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,69 (s, 1H, H₅) ; 7,38 (d, J = 8,9 Hz 1H, H₇) ; 7,28 (d, J = 8,9 Hz, 1H, H₈), 4,11 (s, 3H, H₁₀) ; 3,78 (s, 3H, H₉)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 167,1 (C₁ ou C₂) ; 166,9 (C₁ ou C₂) ; 158,1 (C₆) ; 141,5 (C₃) ; 138,9 (C₄) ; 125,9 (C₈) ; 122,1 (C₇) ; 110,5 (C₅) ; 57,2 (C₉) ; 56,4 (C₁₀)

T_f = 97 °C

CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,5

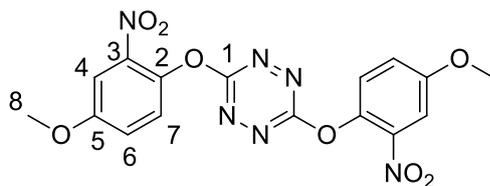
UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 524 nm (560) ; 337 nm (5600) ; 232 nm (13000)

λ_{ém} = 572 nm ; Φ_f = 0,15

E°₁ = -1,05 V/ferrocène ; E°₂ = -1,68 V/ferrocène

²⁰⁹ Le 4-méthoxy-2-nitrophénol est mis en défaut lors d'un essai infructueux pour obtenir le dérivé monosubstitué chloré avec un équivalent de chaque réactif, la dichlorotétrazine était consommée mais il restait encore du 4-méthoxy-2-nitrophénol.

3,6-di-(4-méthoxy-2-nitrophénoxy)-s-tétrazine 24r



On suit la procédure A au reflux, pendant 24 heures, avec de la dichlorotétrazine (250 mg, 1,7 mmol), du 4-méthoxy-2-nitrophénol (560 mg, 3,3 mmol), et de la 2,4,6-collidine (0,44 mL, 3,3 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse m = 287 mg (**42 %**) de 3,6-di-(4-méthoxy-2-nitrophénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'un solide rose-rouge brillant.

¹H (DMSO, 400 MHz), δ (ppm) : 7,75 (s, 2H, H₄) ; 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 2H, H₆) ; 7,51 (d, J = 9,2 Hz, 2H, H₇), 3,90 (s, 3H, H₈)

¹³C (DMSO, 100 MHz), δ (ppm) : 166,9 (C₁) ; 157,6 (C₅) ; 141,5 (C₃) ; 137,6 (C₂) ; 125,9 (C₇) ; 121,9 (C₆) ; 110,3 (C₄) ; 56,4 (C₈)

IR (cm⁻¹) : 2937 (C-H aromatique) ; 2831 (C-H aliphatique) ; 1528 (N=O) ; 1492 (C=C aromatique) ; 1382 (N=O) ; 1308 (C_{sp3}-H)

T_f = 230 °C

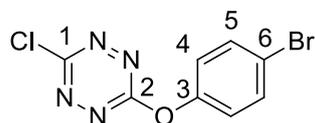
CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,5

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 520 nm (500) ; 337 nm (6700) ; 262 nm (9300)

λ_{ém} = 565 nm ; Φ_f = 0,007

E°₁ = -0,89 V/ferrocène ; E°₂ = -1,65 V/ferrocène

3-chloro-6-(4-bromophénoxy)-s-tétrazine 22l



On suit la procédure A à TA, pendant 1 heure, avec de la dichlorotétrazine (250 mg, 1,6 mmol), du 4-bromophénol (143 mg, 0,82 mmol), et de la 2,4,6-collidine (0,11 mL, 0,82

mmol) dans du dichlorométhane (20 mL).²¹⁰ On purifie le milieu réactionnel par une première colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂/EP (5/5)) puis une deuxième (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse m = 29 mg (**12 %**) de 3-chloro-6-(4-bromophénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'une poudre orange mate.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,62 (d, J = 9,3 Hz, 2H, H₅) ; 7,18 (d, J = 9,3 Hz, 2H, H₄)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 167,5 (C₂) ; 165,7 (C₁) ; 150,8 (C₃) ; 133,5 (C₅) ; 122,7 (C₄) ; 120,5 (C₆)

IR (cm⁻¹) : 2974 (C-H aromatique) ; 1482 (C=C aromatique) ; 693 (C-Br)

T_f = 148 °C

CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,9

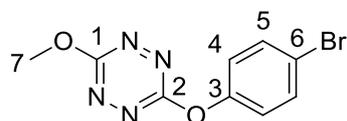
UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 522 nm (600) ; 310 nm (2100) ; 231 nm (12000)

λ_{ém} = 565 nm ; Φ_f = 0,013

K_{sv} (L.mol⁻¹) : 64 (bisphénol A) ; 2 (styrène) ; 1 (*m*-xylène)

E° = -0,69 V/ferrocène

3-méthoxy-6-(4-bromophénoxy)-s-tétrazine 23l



On suit la procédure A au reflux, pendant 2 jours, avec de la 3-chloro-6-méthoxy-s-tétrazine (250 mg, 1,7 mmol), du 4-bromophénol (295 mg, 1,7 mmol), et de la 2,4,6-collidine (0,23 mL, 1,7 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse m = 97 mg (**21 %**) de 3-méthoxy-6-(4-bromophénoxy)-s-tétrazine pure, sous la forme d'une poudre orange légèrement brillante

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H₅) ; 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H₄) ; 4,27 (s, 3H, H₇)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 166,9 (C₂ + C₁) ; 151,7 (C₃) ; 133,2 (C₅) ; 122,8 (C₄) ; 119,6 (C₆) ; 51,2 (C₇)

²¹⁰ Le 4-bromophénol est mis en défaut car lors d'un premier essai avec un équivalent de chaque réactif, nous avons majoritairement obtenu le composé disubstitué.

IR (cm⁻¹) : 2941 (C-H aromatique) ; 1482 (C=C aromatique) ; 1324 (C_{sp3}-H) ; 711 (C-Br)

T_f = 98 °C

CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,7

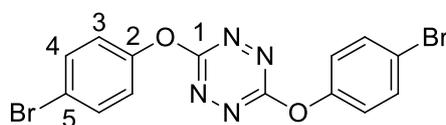
UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 528 nm (550) ; 343 nm (2400) ; 233 nm (14000)

λ_{ém} = 573 nm ; Φ_f = 0,21 ; τ = 85 ns

K_{sv} (L.mol⁻¹) : 500 (bisphénol A) ; 2 (styrène) ; 0,6 (*m*-xylène)

E° = -1,02 V/ferrocène

3, 6-di-(4-bromophénoxy)-s-tétrazine 24l



On suit la procédure A au reflux, pendant 5 heures, avec de la dichlorotétrazine (250 mg, 1,7 mmol), du 4-bromophénol (429 mg, 2,5 mmol), et de la 2,4,6-collidine (0,33 mL, 2,5 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL).²¹¹ On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂/EP (7/3)). On obtient une masse m = 424 mg (**59 %**) de 3,6-di-(4-bromophénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'une poudre rose brillante.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,58 (d, J = 6,8 Hz, 4H, H₄) ; 7,17 (d, J = 6,8 Hz, 4H, H₃)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 167,3 (C₁) ; 151,4 (C₂) ; 133,3 (C₄) ; 122,8 (C₃) ; 119,9 (C₅)

IR (cm⁻¹) : 2982 (C-H aromatique) ; 2357 (C=N) ; 1484 (C=C aromatique) ; 707 (C-Br)

T_f = 186 °C

CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,9

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 531 nm (600) ; 341 nm (1200) ; 232 nm (25000)

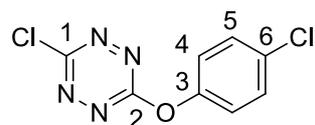
λ_{ém} = 577 nm ; Φ_f = 0,12 ; τ = 55 ns

K_{sv} (L.mol⁻¹) : 300 (bisphénol A) ; 3,5 (styrène) ; 0,9 (*m*-xylène) ; 0,1 (toluène)

E° = -0,90 V/ferrocène

²¹¹ Le phénol est mis en défaut car lors de la synthèse du monosubstitué chloré, nous avons obtenu majoritairement le composé disubstitué.

3-chloro-6-(4-chlorophénoxy)-s-tétrazine 22m



On suit la procédure A à TA, pendant 1 heure, avec de la dichlorotétrazine (250 mg, 1,7 mmol), du 4-chlorophénol (213 mg, 1,7 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,22 mL, 1,7 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse m = 278 mg (**69 %**) de 3-chloro-6-(4-chlorophénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'une poudre orange brillante.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,47 (d, J = 9,7 Hz, 2H, H₄) ; 7,23 (d, J = 9,7 Hz, 2H, H₅)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 167,6 (C₂) ; 165,7 (C₁) ; 150,2 (C₃) ; 132,7 (C₅) ; 130,5 (C₆) ; 122,4 (C₄)

IR (cm⁻¹) : 3105 (C-H aromatique) ; 1485 (C=C aromatique) ; 703 (C-Cl)

T_f = 140 °C

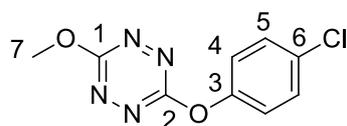
CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,8

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 522 nm (600) ; 314 nm (2000) ; 231 nm (10000)

λ_{ém} = 565 nm ; Φ_f = 0,018

E° = -0,76 V/ferrocène

3-méthoxy-6-(4-chlorophénoxy)-s-tétrazine 23m



On suit la procédure A au reflux, pendant 2 jours, avec de la 3-chloro-6-méthoxy-s-tétrazine (250 mg, 1,7 mmol), du 4-chlorophénol (218 mg, 1,7 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,22 mL, 1,7 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par deux colonnes chromatographiques (éluant : CH₂Cl₂/EP (7/3), puis 6/4). On obtient une masse m = 87 mg (**21 %**) de 3-méthoxy-6-(4-chlorophénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'une poudre rose mate.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 7,43 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H, H_4) ; 7,21 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H, H_5) ; 4,27 (s, 3H, H_7)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 167,0 (C_1 ou C_2), 166,9 (C_2 ou C_1), 151,1 (C_3), 131,9 (C_6), 130,2 (C_5), 122,4 (C_4), 57,2 (C_7)

IR (cm^{-1}) : 3060 (C-H aromatique) ; 2950 (C-H aliphatique) ; 1487 (C=C aromatique) ; 719 (C-Cl)

$T_f = 98$ °C

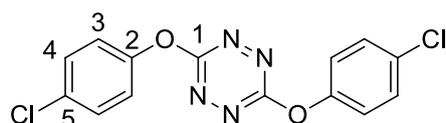
CCM (CH_2Cl_2) : $R_f = 0,8$

UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 529 nm (600) ; 343 nm (2500) ; 233 nm (11000)

$\lambda_{\text{ém}} = 576$ nm ; $\Phi_f = 0,21$; $\tau = 85$ ns

$E^\circ = -1,07$ V/ferrocène

3, 6-di-(4-chlorophénoxy)-s-tétrazine 24m



On suit la procédure A au reflux, pendant 2 jours, avec de la dichlorotétrazine (250 mg, 1,6 mmol), du 4-chlorophénol (426 mg, 3,3 mmol), et de la 2,4,6-collidine (0,44 mL, 3,3 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH_2Cl_2). On obtient une masse $m = 287$ mg (**52 %**) de 3,6-di-(4-chlorophénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'une poudre rose légèrement brillante.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 7,43 (d, $J = 8,9$ Hz, 4H, H_3) ; 7,22 (d, $J = 8,9$ Hz, 4H, H_4)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 167,4 (C_1) ; 150,8 (C_2) ; 132,2 (C_5) ; 130,3 (C_4) ; 122,4 (C_3)

IR (cm^{-1}) : 3088 (C-H aromatique) ; 1484 (C=C aromatique) ; 708 (C-Cl)

$T_f = 166$ °C

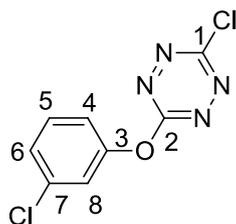
CCM (CH_2Cl_2) : $R_f = 0,9$

UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 531 nm (600) ; 340 nm (2000) ; 232 nm (21000)

$\lambda_{\text{ém}} = 577$ nm ; $\Phi_f = 0,14$; $\tau = 60$ ns

$E^\circ = -0,92$ V/ferrocène

3-chloro-6-(3-chlorophénoxy)-s-tétrazine 22n



On suit le protocole A à TA, pendant 4 heures, avec de la dichlorotétrazine (150 mg, 0,99 mmol), du 3-chlorophénol (141 mg, 1,1 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,15 mL, 1,1 mmol) dans du dichlorométhane (15 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse m = 137 mg (**57 %**) de 3-chloro-6-(3-chlorophénoxy)-s-tétrazine pure, sous la forme d'un solide.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,42 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, H₅) ; 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H₆) ; 7,31 (s, 1H, H₈) ; 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H₄)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 167,5 (C₁) ; 165,7 (C₂) ; 152,1 (C₃) ; 135,7 (C₇) ; 131,1 (C₈) ; 127,6 (C₆) ; 121,7 (C₅) ; 119,3 (C₄)

IR (cm⁻¹) : 3069 (C-H aromatique) ; 1587 (C=N) ; 1436 (C=C aromatique) ; 792 (C-Cl)

T_{fus} = 77 °C

CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,7

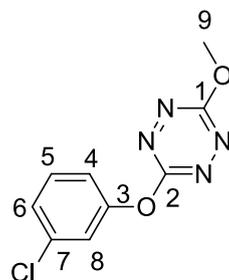
UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 522 nm (600) ; 321 nm (2000) ; 232 nm (7900)

λ_{ém} = 571 nm ; Φ_f = 0,28 ; τ = 130 ns

K_{sv} (L.mol⁻¹) : 890 (bisphénol A) ; 100 (styrène) ; 83 (*m*-xylène) ; 5 (toluène)

E° = -0,78 V/ferrocène

3-méthoxy-6-(3-chlorophénoxy)-s-tétrazine 23n



On suit le protocole A au reflux, pendant 6 jours, avec de la 3-chloro-6-méthoxy-s-tétrazine (80 mg, 0,55 mmol) du 3-chlorophénol (84 mg, 0,65 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,09 mL,

0,65 mmol) dans du dichlorométhane (15 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse m = 79 mg (**61 %**) de 3-méthoxy-6-(3-chlorophénoxy)-s-tétrazine pure, sous la forme d'une huile rouge-rosée.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,37 (dd, J = 8,7 et 8,1 Hz, 1H, H₅) ; 7,28-7,24 (m, 2H, H₈ + H₆) ; 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H₄) ; 4,24 (s, 3H, H₉)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 166,9 (C₁ ou C₂) ; 166,8 (C₂ ou C₁) ; 153,1 (C₃) ; 135,4 (C₇) ; 130,9 (C₅) ; 126,7 (C₆) ; 121,6 (C₈) ; 119,2 (C₄) ; 57,1 (C₉)

IR (cm⁻¹) : 3089 (C-H aromatique) ; 2954 (C-H aliphatique) ; 1587 (C=N) ; 1448 (C=C aromatique) ; 782 (C-Cl)

T_f = 62 °C

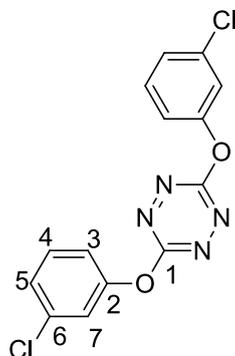
CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,6

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 528 nm (600) ; 343 nm (3000) ; 231 nm (8300)

λ_{ém} = 575 nm ; Φ_f = 0,24 ; τ = 95 ns

E° = -1,07 V/ferrocène

3,6-di-(3-chlorophénoxy)-s-tétrazine 24n



On suit le protocole A à TA, pendant 4 heures, avec de la dichlorotétrazine (150 mg, 0,99 mmol), du 3-chlorophénol (141 mg, 1,1 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,15 mL, 1,1 mmol) dans du dichlorométhane (15 mL).²¹² On purifie le brut réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse m = 110 mg (**33 %**) de 3,6-di-(3-chlorophénoxy)-s-tétrazine pure, sous la forme d'un solide rose.

²¹² Les quantités utilisées étaient destinées à l'obtention du composé monosubstitué. Mais les analyses ont révélées l'obtention du composé disubstitué.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 7,42 (s, 2H, H_7) ; 7,39 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H_5) ; 7,31 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2H, H_4) ; 7,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H_3)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 167,3 (C_1) ; 152,7 (C_2) ; 135,6 (C_6) ; 131,0 (C_7) ; 127,1 (C_5) ; 121,7 (C_4) ; 119,3 (C_3)

IR (cm^{-1}) : 3093 (C-H aromatique) ; 1590 (C=N) ; 1470 (C=C aromatique) ; 1375 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$) ; 798 (C-Cl)

$T_{\text{fus}} = 128$ °C

CCM (CH_2Cl_2) : $R_f = 0,9$

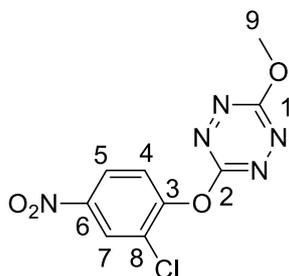
UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 530 nm (600) ; 339 nm (2500) ; 235 nm (13000)

$\lambda_{\text{ém}} = 578$ nm ; $\Phi_f = 0,27$; $\tau = 130$ ns

K_{sv} ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$) : 780 (bisphénol A) ; 10 (styrène) ; 4 (*m*-xylène) ; 0,5 (toluène)

$E^\circ = -0,92$ V/ferrocène

3-méthoxy-6-(2-chloro-4-nitrophénoxy)-s-tétrazine 23s



On suit le protocole A au reflux, pendant 6 jours, avec de la 3-chloro-6-méthoxy-s-tétrazine (100 mg, 0,70 mmol), du 2-chloro-4-nitrophénol (248 mg, 1,4 mmol) et de la 2,4,6-collidine (3,3 mL, 2,5 mmol) dans du dichlorométhane (15 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH_2Cl_2). On obtient une masse $m = 185$ mg (**96 %**) de 3-méthoxy-6-(2-chloro-4-nitrophénoxy)-s-tétrazine pure, sous la forme d'un solide rose.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 8,44 (s, 1H, H_7) ; 8,28 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, H_5) ; 7,58 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, H_4) ; 4,30 (s, 3H, H_9)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 167,3 (C_1) ; 166,1 (C_2) ; 153,3 (C_3) ; 146,2 (C_6) ; 128,3 (C_8) ; 126,8 (C_7) ; 123,9 (C_5) ; 123,8 (C_4) ; 57,4 (C_9)

IR (cm^{-1}) : 2961 (C-H aromatique) ; 2960 (C-H aliphatique) ; 1582 (C=N) ; 1507 (N=O) ; 1505 (C=C aromatique) ; 1350 (N=O) ; 802 (C-Cl)

$T_{\text{fus}} = 132$ °C

CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,6

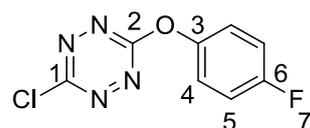
UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 524 nm (660) ; 336 nm (4300) ; 230 nm (8000)

λ_{ém} = 575 nm ; Φ_f = 0,28 ; τ = 118 ns

K_{sv} (L.mol⁻¹) : 10 (styrène) ; 3 (*m*-xylène) ; 0,8 (toluène)

E°₁ = -1,23 V/ferrocène ; E°₂ = -2,01V/ferrocène

3-chloro-6-(4-fluorophénoxy)-s-tétrazine 22β



On suit le protocole A à TA, pendant 24 heures, avec de la dichlorotétrazine (150 mg, 1,0 mmol), du 4-fluorophénol (224 mg, 2,0 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,26 mL, 2,0 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par deux petites colonnes chromatographiques (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse m = 170 mg (**76 %**) de 3-chloro-6-(4-fluorophénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'une poudre rose brillante.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 2H, H₄) ; 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 2H, H₅)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 167,5 (C₂) ; 161,9 (C₁) ; 159,5 (C₆) ; 148,2 (C₃) ; 122,6 (C₄) ; 117,0 (C₅)

¹⁹F (CDCl₃, 376,17 MHz), δ (ppm) : -115,3

IR (cm⁻¹) : 3064 (C-H aromatique) ; 1499 (C=C aromatique) ; 1066 (C-F)

T_f = 173 °C

CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,9

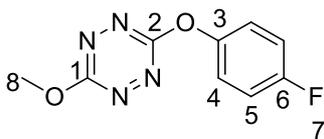
UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 531 nm (400) ; 341 nm (1400) ; 232 nm (8400)

λ_{ém} = 580 nm ; Φ_f = 0,13 ; τ = 70 ns

K_{sv} (L.mol⁻¹) : 330 (biphénol A) ; 22 (styrène) ; 0,8 (*m*-xylène) ; 0,2 (toluène)

E° = -0,98 V/ferrocène

3-méthoxy-6-(4-fluorophénoxy)-s-tétrazine 23β



On suit le protocole A au reflux, pendant 10 jours, avec de la 3-chloro-6-méthoxy-*s*-tétrazine (150 mg, 1,0 mmol), du 4-fluorophénol (110 mg, 0,97 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,13 mL, 1,0 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par deux petites colonnes chromatographiques (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse $m = 20$ mg (**9 %**) de 3-(4-fluorophénoxy)-6-méthoxy-*s*-tétrazine pure, sous forme d'une poudre rose brillante.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,25 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, H₅) ; 7,14 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, H₄) ; 4,26 (s, 1H, H₈)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 167,2 (C₂) ; 161,8 (C₁) ; 159,3 (C₆) ; 148,5 (C₃) ; 122,6 (C₄) ; 116,9 (C₅) ; 57,1 (C₈)

¹⁹F (CDCl₃, 376,17 MHz), δ (ppm) : -115,8 (F₇)

IR (cm⁻¹) : 3074 (C-H aromatique) ; 2934 (C-H aliphatique) ; 1505 (C=N aromatique) ; 1479 (C=C aromatique) ; 1091 (C-F)

T_f = 78 °C

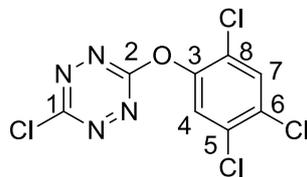
CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,8

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{\max} (ϵ) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 529 nm (600) ; 343 nm (2700) ; 231 nm (6500)

$\lambda_{\text{ém}} = 577$ nm ; $\Phi_f = 0,17$; $\tau = 80$ ns

E° = -1,14 V/ferrocène

3-chloro-6-(2,4,5-trichlorophénoxy)-s-tétrazine 22u



On suit le protocole A à TA, pendant 15 minutes, avec de la dichlorotétrazine (300 mg, 2,0 mmol), du 2,4,5-trichlorophénol (391 mg, 2,0 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,26 mL, 2,0 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par filtration sur silice (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse $m = 36$ mg (**6 %**) de 3-chloro-6-(2,4,5-

trichlorophénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'une poudre rose brillante.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 7,49 (s, 1H, H_4) ; 7,64 (s, 1H, H_7)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 166,8 (C_2) ; 166,3 (C_1) ; 146,4 (C_3) ; 132,6 (C_7) ; 132,3 (C_5) ; 131,9 (C_6) ; 125,8 (C_8) ; 124,7 (C_4)

IR (cm^{-1}) : 3087 (C-H aromatique) ; 1441 (C=C aromatique) ; 764 (C-Cl)

$T_f = 147\text{ }^\circ\text{C}$

CCM (CH_2Cl_2) : $R_f = 0,9$

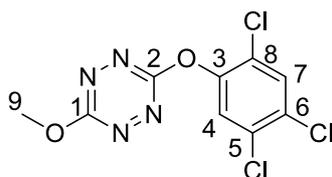
UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 517 nm (600) ; 315 nm (3000) ; 238 nm (7400)

$\lambda_{\text{ém}} = 565\text{ nm}$; $\Phi_f = 0,29$; $\tau = 127\text{ ns}$

K_{sv} ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$) : 630 (bisphénol A) ; 120 (styrène) ; 80 (*m*-xylène) ; 16 (toluène)

$E^\circ = -0,81\text{ V/ferrocène}$

3-méthoxy-6-(2,4,5-trichlorophénoxy)-s-tétrazine 23u



On suit le protocole A au reflux, pendant deux semaines, avec de la 3-chloro-6-méthoxy-s-tétrazine (150 mg, 1,0 mmol), du 2,4,5-trichlorophénol (196 mg, 1,0 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,13 mL, 1,0 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par quatre petites colonnes chromatographiques sur la fraction la plus pure à l'issue de la première colonne (éluant : CH_2Cl_2). On obtient une masse $m = 37\text{ mg}$ (**12 %**) de 3-méthoxy-6-(2,4,5-trichlorophénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'une poudre rouge.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 7,61 (s, 1H, H_4 ou H_7) ; 7,47 (s, 1H, H_4 ou H_7) ; 4,27 (s, 3H, H_9)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 167,2 (C_2) ; 166,1 (C_1) ; 147,3 (C_3) ; 132,3 (C_7) ; 131,8 (C_5) ; 131,5 (C_6) ; 126,1 (C_8) ; 124,9 (C_4) ; 57,3 (C_9)

IR (cm^{-1}) : 3083 (C-H aromatique) ; 2956 (C-H aliphatique) ; 1499 (C=N) ; 1443 (C=C aromatique) ; 799 (C-Cl)

$T_f = 120\text{ }^\circ\text{C}$

CCM (CH_2Cl_2) : $R_f = 0,9$

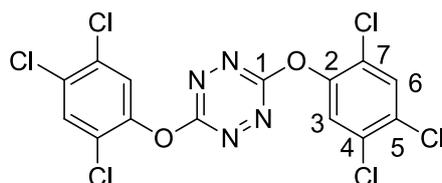
UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{\max} (ϵ) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 526 nm (800) ; 337 nm (4700) ; 237 nm (12300)

$\lambda_{\text{ém}} = 570$ nm ; $\Phi_f = 0,23$; $\tau = 110$ ns

K_{sv} (L.mol⁻¹) : 570 (bisphénol A) ; 7,5 (styrène) ; 1,7 (*m*-xylène) ; 0,3 (toluène)

$E^\circ = -1,19$ V/ferrocène

3,6-di-(2,4,5-trichlorophénoxy)-s-tétrazine 24u



On suit le protocole A au reflux, pendant 24 heures, avec de la dichlorotétrazine (150 mg, 1,0 mmol), du 2,4,5-trichlorophénol (391 mg, 2,0 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,26 mL, 2,0 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par une petite colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse $m = 292$ mg (**62 %**) de 3,6-di-(2,4,5-trichlorophénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'une poudre rose mat.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,64 (s, 2H, H₃) ; 7,51 (s, 2H, H₆)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 166,8 (C₁) ; 147,0 (C₂) ; 132,4 (C₄) ; 131,8 (C₅) ; 132,0 (C₆) ; 124,8 (C₃) ; 126,0 (C₇)

IR (cm⁻¹) : 3086 (C-H aromatique) ; 1463 (C=C aromatique) ; 677 (C-Cl)

$T_f = 162$ °C

CCM (CH₂Cl₂) : $R_f = 0,9$

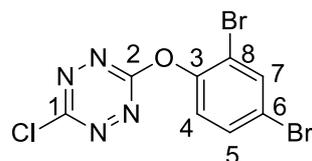
UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{\max} (ϵ) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 523 nm (600) ; 327 nm (3100) ; 237 nm (18800)

$\lambda_{\text{ém}} = 567$ nm ; $\Phi_f = 0,28$; $\tau = 144$ ns

K_{sv} (L.mol⁻¹) : 640 (bisphénol A) ; 65 (styrène) ; 60 (*m*-xylène) ; 5,5 (toluène)

$E^\circ = -0,89$ V/ferrocène

3-chloro-6-(2,4-dibromophénoxy)-s-tétrazine 22 γ



On suit le protocole A à TA, pendant 24 heures, avec de la dichlorotétrazine (150 mg, 1,0 mmol), du 2,4-dibromophénol (125 mg, 0,50 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,075 mL, 0,50 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par deux petites colonnes chromatographiques sur la fraction la plus pure à l'issue de la première colonne (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse $m = 8$ mg (2 %) de 3-chloro-6-(2,4-dibromophénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'une poudre rose brillante.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,86 (s, 1H, H₇) ; 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H₅) ; 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H₄)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 166,9 (C₂) ; 166,0 (C₁) ; 149,0 (C₃) ; 136,6 (C₇) ; 132,5 (C₅) ; 124,3 (C₄) ; 121,1 (C₆) ; 116,7 (C₈)

IR (cm⁻¹) : 3084 (C-H aromatique) ; 1470 (C=C aromatique) ; 672 (C-Cl)

T_f = 122 °C

CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,9

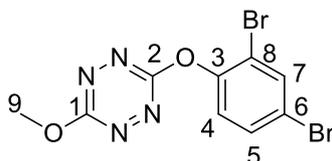
UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{\max} (ϵ) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 518 nm (850) ; 315 nm (3800) ; 232 nm (16200)

$\lambda_{\text{ém}} = 569$ nm ; $\Phi_f = 0,09$; $\tau = 42$ ns

K_{sv} (L.mol⁻¹) : 360 (bisphénol A) ; 36 (styrène) ; 20 (*m*-xylène) ; 3 (toluène)

E° = -0,81 V/ferrocène

3-(2,4-dibromophénoxy)-6-méthoxy-s-tétrazine 23 γ



On suit le protocole A au reflux, pendant une semaine, avec de la 3-chloro-6-méthoxy-s-tétrazine (150 mg, 1,0 mmol), du 2,4-dibromophénol (250 mg, 1,0 mmol) et de la 2,4,5-collidine (0,13 mL, 1,0 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par trois petites colonnes chromatographiques réalisées sur le produit le plus pur à

l'issue de chaque colonne (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse m = 14 mg (**4 %**) de 3-(2,4-dibromophénoxy)-6-méthoxy-s-tétrazine pure, sous forme d'une poudre rose.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,82 (s, 1H, H₇) ; 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H₅) ; 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H₄) ; 4,82 (s, 3H, H₉)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 167,1 (C₁) ; 166,3 (C₂) ; 149,0 (C₃) ; 136,5 (C₇) ; 132,4 (C₅) ; 124,5 (C₄) ; 120,4 (C₆) ; 117,1 (C₈) ; 57,2 (C₉)

IR (cm⁻¹) : 3083 (C-H aromatique) ; 2927 (C-H aliphatique) ; 1573 (C=N) ; 1463 (C=C aromatique)

T_f = 110 °C

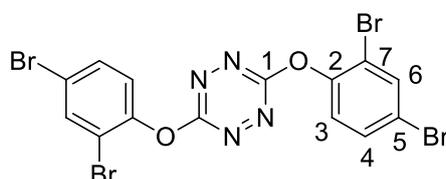
CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,9

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 526 nm (700) ; 338 nm (4000) ; 236 nm (13000)

λ_{ém} = 573 nm , Φ_f = 0,18 ; τ = 95 ns

E° = -1,09 V/ferrocène

3,6-di-(2,4-dibromophénoxy)-s-tétrazine 24γ



On suit le protocole A au reflux, pendant 24 heures, avec de la dichlorotétrazine (150 mg, 1,0 mmol), du 2,4-dibromophénol (498 mg, 2,0 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,26 mL, 2,0 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par une petite colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse m = 73 mg (**13 %**) de 3,6-di-(2,4-dibromophénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'une poudre rose.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,83 (s, 2H, H₆) ; 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H₄) ; 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H₃)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 166,8 (C₁) ; 148,8 (C₂) ; 136,6 (C₆) ; 132,5 (C₄) ; 120,6 (C₅) ; 124,4 (C₃) ; 116,9 (C₇)

IR (cm⁻¹) : 3083 (C-H aromatique) ; 1572 (C=N) ; 1464 (C=C aromatique)

T_f = 200 °C

CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,8

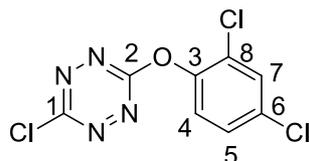
UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{\max} (ϵ) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 535 nm (530) ; 328 nm (2700) ; 237 nm (17000)

$\lambda_{\text{ém}} = 572$ nm ; $\Phi_f = 0,19$; $\tau = 103$ ns

K_{sv} (L.mol⁻¹) : 470 (bisphénol A) ; 30 (styrène) ; 10 (*m*-xylène) ; 1 (toluène)

$E^\circ = -0,97$ V/ferrocène

3-chloro-6-(2,4-dichlorophénoxy)-s-tétrazine 22t



On suit le protocole A à TA, pendant 1 heure, avec de la dichlorotétrazine (150 mg, 0,99 mmol), du dichlorophénol (80 mg, 0,50 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,06 mL, 0,50 mmol) dans du dichlorométhane (15 mL). On purifie le milieu réactionnel par une colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂). On obtient $m = 94$ mg (**68 %**) de 3-chloro-6-(2,4-dichlorophénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'un solide orange.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,55 (s, 1H, H₇) ; 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H, H₅) ; 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 1H, H₄)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 167,0 (C₂) ; 166,1 (C₁) ; 146,5 (C₆) ; 133,6 (C₃) ; 131,0 (C₇) ; 128,9 (C₅) ; 127,6 (C₈) ; 123,9 (C₄)

IR (cm⁻¹) : 3090 (C-H aromatique) ; 1581 (C=N) ; 1477 (C=C aromatique) ; 671 (C-Cl)

$T_f = 90$ °C

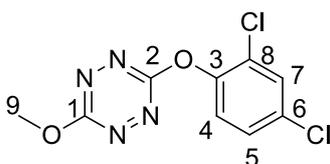
CCM (CH₂Cl₂) : $R_f = 0,6$

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{\max} (ϵ) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 518 nm (550) ; 314 nm (2400) ; 229 nm (7700)

$\lambda_{\text{ém}} = 566$ nm ; $\Phi_f = 0,14$; $\tau = 61$ ns

$E^\circ = -0,77$ V/ferrocène

3-méthoxy-6-(2,4-dichlorophénoxy)-s-tétrazine 23t



On suit le protocole A au reflux, pendant 8 jours, avec de la 3-chloro-6-méthoxy-s-tétrazine (150 mg, 1,02 mmol), du dichlorophénol (166 mg, 1,02 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,14 mL, 1,02 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par deux colonnes chromatographiques (éluant : CH₂Cl₂/EP (7/3)). On obtient une masse m = 205 mg (71 %) de 3-méthoxy-6-(2,4-dichlorophénoxy)-s-tétrazine pure, sous forme d'un solide orange.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,53 (s, 1H, H₇) ; 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 1H, H₅) ; 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H, H₄) ; 4,28 (s, 3H, H₉)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 167,1 (C₂) ; 166,3 (C₁) ; 147,2 (C₃) ; 132,8 (C₆) ; 130,9 (C₇) ; 128,7 (C₅) ; 127,8 (C₈) ; 124,2 (C₄) ; 57,2 (C₉)

IR (cm⁻¹) : 3090 (C-H aromatique) ; 2958 (C-H aliphatique) ; 1467 (C=C aromatique) ; 671 (C-Cl)

T_f = 86 °C

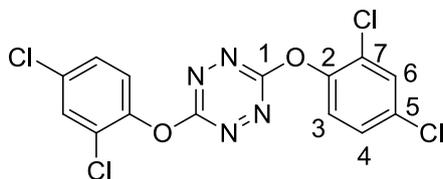
CCM (CH₂Cl₂/EP (7/3)) : R_f = 0,5

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 526 nm (640) ; 338 nm (3500) ; 232 nm (7100)

λ_{ém} = 573 nm ; Φ_f = 0,23 ; τ = 99 ns

E° = -1,19 V/ferrocène

3,6-di-(2,4-dichlorophénoxy)-s-tétrazine 24t



On suit le protocole A à TA, pendant 6 heures, avec de la dichlorotétrazine (150 mg, 0,99 mmol), du dichlorophénol (322 mg, 2,0 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,26 mL, 2,0 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par une colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse m = 354 mg (89 %) de 3,6-di-

(2,4-dichlorophénoxy)-*s*-tétrazine pure, sous forme d'un solide orange.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 7,52 (s, 2H, H_6) ; 7,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H_4) ; 7,30 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H_3)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 166,9 (C_1) ; 147,0 (C_2) ; 132,8 (C_5) ; 130,9 (C_6) ; 128,7 (C_4) ; 127,8 (C_7) ; 124,2 (C_3)

IR (cm^{-1}) : 3086 (C-H aromatique) ; 1473 (C=C aromatique) ; 671 (C-Cl)

$T_f = 183^\circ\text{C}$

CCM (CH_2Cl_2) : $R_f = 0,9$

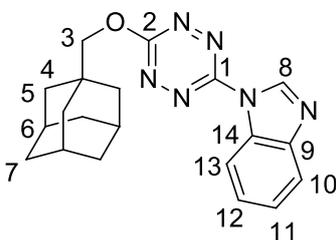
UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 524 nm (660) ; 330 nm (3200) ; 236 nm (11600)

$\lambda_{\text{ém}} = 567$ nm ; $\Phi_f = 0,28$; $\tau = 125$ ns

$E^\circ = -0,88$ V/ferrocène

Tétrazines à lien C-N (Partie II-Chapitre 3)

6-(méthoxyadamantan-1-yl)-3-(1-benzimidazolyl)-s-tétrazine 25



On prépare une solution de 3-chloro-6-(1-adamantaneméthoxy)-s-tétrazine (300 mg, 1,1 mmol) et de benzimidazole (316 mg, 2,7 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant 24 heures puis concentré à l'évaporateur rotatif. On purifie ensuite le brut réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse m = 371 mg (**96 %**) de 6-(méthoxyadamantan-1-yl)-3-(1-benzimidazolyl)-s-tétrazine pure, sous la forme d'un solide orange brillant.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 9,09(s, 1H, H₈) ; 8,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H₁₀) ; 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H, H₁₃) ; 7,45 (m, 2H, H₁₁ + H₁₂) ; 4,29 (s, 2H, H₃) ; 2,05 (s, 3H, H₆) ; 1,75 (m, 12H ; H₅ + H₇)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 167,2 (C₂) ; 157,9 (C₁) ; 144,8 (C₈) ; 140,2 (C₁₄) ; 131,1 (C₉) ; 125,7 (C₁₁) ; 124,9 (C₁₂) ; 121,1 (C₁₃) ; 115,1 (C₁₀) ; 80,2 (C₃) ; 39,2 (C₆) ; 36,9 (C₅) ; 33,9 (C₄) ; 28,1 (C₇)

IR (cm⁻¹) : 2988 (C-H aromatique) ; 2900 (C-H aliphatique) ; 1512 (C=N) ; 1476 (C=C aromatique)

T_f = 244 °C

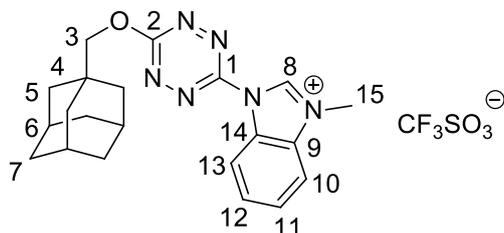
CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,2

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 528 nm (740) ; 379 nm (1400) ; 289 nm (15700)

λ_{ém} = 576 nm ; Φ_f = 0,07

E° = -1,09 V/ferrocène

6-(méthoxyadamantan-1-yl)-3-(1-N-méthyl-benzimidazolium)-s-tétrazine trifluorométhanesulfonate 25'



Dans un ballon de 50 mL, on additionne la 6-(méthoxyadamantan-1-yl)-3-(1-benzimidazolyl)-s-tétrazine (200 mg, 0,55 mmol) et le méthyltrifluorométhanesulfonate (0,1 mL, 0,83 mmol) dans un minimum de dichlorométhane (5 mL). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures. On observe la formation d'un précipité qui est essoré puis lavé à l'éther de pétrole froid. On obtient une masse $m = 282$ mg (**97 %**) de 6-(méthoxyadamantan-1-yl)-3-(1-N-méthyl-benzimidazolium)-s-tétrazine trifluorométhanesulfonate pure, sous la forme d'un solide orange pâle.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 10,07 (s, 1H, H_8) ; 8,60 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H, H_{10}) ; 8,04 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H, H_{13}) ; 7,87 (m, 2H, $\text{H}_{11} + \text{H}_{12}$) ; 4,38 (s, 2H, H_3) ; 4,25 (s, 3H, H_{15}) ; 2,06 (s, 3H, H_6) ; 1,80 (m, 12H ; $\text{H}_5 + \text{H}_7$)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 169,1 (C_2) ; 157,8 (C_1) ; 141,1 (C_8) ; 133,8 (C_{14}) ; 130,3 (C_9) ; 129,9 (C_{11}) ; 124,4 (C_{12}) ; 117,5 (C_{13}) ; 115,2 (C_{10}) ; 81,3 (C_3) ; 39,6 (C_6) ; 37,5 (C_5) ; 35,4 (C_{15}) ; 34,6 (C_4) ; 29,0 (C_7)

ESI-MS: 377,2 ($[\text{M}^+]$, 100%), HRMS: calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}$: 377,2090 et obtenue :

377,2104 (3,7 ppm)

IR (cm^{-1}) : 3107 (C-H aromatique) ; 2901 (C-H aliphatique) ; 1565 (C=N) ; 1484 (C=C aromatique)

$T_f = 235$ °C

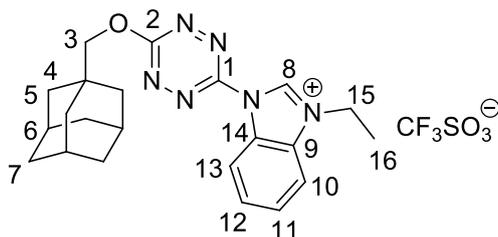
UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 522 nm (630) ; 338 nm (2000) ; 269 nm (15700)

$\lambda_{\text{ém}} = 565$ nm ; $\Phi_f = 0,28$; $\tau = 123$ ns

K_{sv} ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$) : 2000 (bisphénol A) ; 100 (styrène) ; 75 (*m*-xylène) ; 17 (toluène)

$E^\circ = -0,78$ V/ferrocène

**6-(méthoxyadamantan-1-yl)-3-(1-N-éthyl-benzimidazolium)-s-tétrazine
trifluorométhanesulfonate 26'**



Dans un ballon de 50 mL, on additionne la 6-(méthoxyadamantan-1-yl)-3-(1-benzimidazolyl)-s-tétrazine (100 mg, 0,3 mmol) et l'éthyltrifluorométhane sulfonate (0,11 mL, 0,4 mmol) dans un minimum de dichlorométhane (5 mL). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 heures. L'ajout de quelques gouttes d'éther de pétrole permet la précipitation du produit au sein du milieu réactionnel. Le précipité est essoré puis lavé à l'éther de pétrole froid. On obtient une masse $m = 137$ mg (**92 %**) de 6-(méthoxyadamantan-1-yl)-3-(1-N-éthyl-benzimidazolium)-s-tétrazine trifluorométhanesulfonate pure, sous la forme d'un solide orange légèrement brillant.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 10,67 (s, 1H, H_8) ; 8,68 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H, H_{10}) ; 7,89 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, H_{13}) ; 7,77 (q, 2H, $\text{H}_{11} + \text{H}_{12}$) ; 4,87 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H, H_{15}) ; 4,24 (s, 2H, H_3) ; 1,83 (s, 3H, H_6) ; 1,70 (m, 15H ; $\text{H}_5 + \text{H}_7 + \text{H}_{16}$)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 167,9 (C_2) ; 156,7 (C_1) ; 141,3 (C_8) ; 131,7 (C_{14}) ; 129,4 (C_9) ; 129,3 (C_{11}) ; 128,4 (C_{12}) ; 117,8 (C_{13}) ; 113,4 (C_{10}) ; 100,1 (CF_3SO_3^-) ; 80,8 (C_3) ; 44,5 (C_{15}) ; 39,1 (C_6) ; 36,9 (C_5) ; 33,8 (C_4) ; 28,1 (C_7) ; 14,4 (C_{16})

IR (cm^{-1}) : 3144 (C-H aromatique) ; 2902 (C-H aliphatique) ; 1557 (C=N) ; 1486 (C=C aromatique)

$T_f = 198$ °C

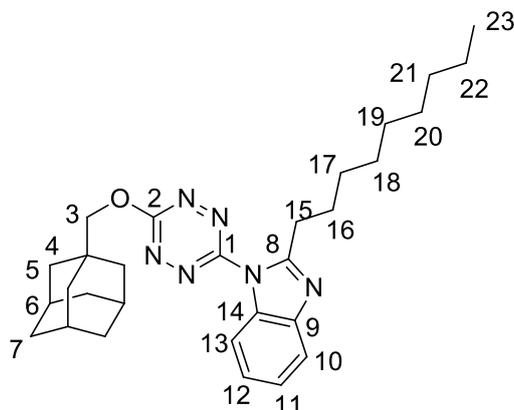
UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 520 nm (450) ; 336 nm (1500) ; 269 nm (12000)

$\lambda_{\text{ém}} = 565$ nm ; $\Phi_f = 0,28$; $\tau = 123$ ns

K_{sv} ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$) : 2200 (bisphénol A) ; 200 (styrène) ; 110 (*m*-xylène) ; 15 (toluène)

$E^\circ = -0,66$ V/ferrocène

6-(méthoxyadamantan-1-yl)-3-(1-(2-nonyl)benzimidazolyl)-s-tétrazine 27



On prépare une solution de 3-chloro-6-(1-adamantaneméthox-y)-s-tétrazine (600 mg, 2,1 mmol) et de 2-nonyl-benzimidazole (1,0 g, 4,1 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). Le milieu réactionnel est agité au reflux pendant 48 heures puis concentré à l'évaporateur rotatif. On purifie ensuite le brut réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse $m = 670$ mg (**64** %) de 6-(méthoxyadamantan-1-yl)-3-(1-(2-nonyl)benzimidazolyl)-s-tétrazine pure, sous la forme d'un solide rouge.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H₁₀) ; 7,79 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, H₁₃) ; 7,34 (m, 2H, H₁₁ + H₁₂) ; 4,30 (s, 2H, H₃) ; 3,23 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, H₁₅) ; 2,08 (s, 3H, H₆) ; 1,84 (m, 12H ; H₅ + H₇) ; 1,45 (m, 14H, H₁₆ \rightarrow H₂₂) ; 0,86 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H, H₂₃)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 166,5 (C₂) ; 158,9 (C₁) ; 155,5 (C₈) ; 143,1 (C₁₄) ; 133,6 (C₉) ; 124,3 (C₁₁) ; 124,3 (C₁₂) ; 119,8 (C₁₃) ; 113,0 (C₁₀) ; 80,2 (C₃) ; 39,2 (C₆) ; 37,3 (C₁₅) ; 36,9 (C₅) ; 33,9 (C₄) ; 32,0 (C₁₆) ; 30,3 (C₁₇) ; 29,6 (C₁₈) ; 29,4 (C₁₉) ; 28,3 (C₂₀) ; 28,1 (C₇) ; 27,9 (C₂₁) ; 22,8 (C₂₂) ; 14,2 (C₂₃)

IR (cm⁻¹) : 2897 (C-H aromatique) ; 2848 (C-H aliphatique) ; 1538 (C=N) ; 1463 (C=C aromatique)

T_f = 114 °C

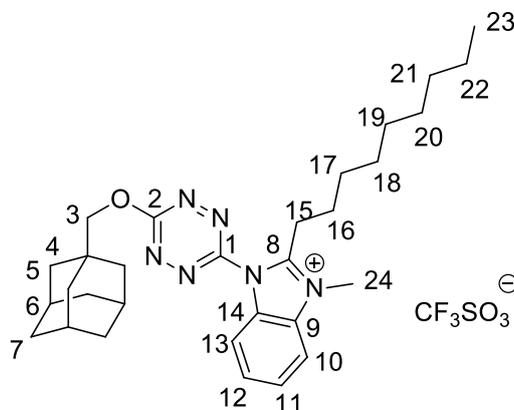
CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,5

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{\max} (ϵ) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 536 nm (790) ; 377 nm (1330) ; 256 nm (40000)

$\lambda_{\text{ém}}$ = 582 nm ; Φ_f = 0,005

E° = -1,05 V/ferrocène

6-(méthoxyadamantan-1-yl)-3-(1-(2-nonyl)-N-méthyl-benzimidazolium)-s-tétrazine trifluoromethanesulfonate 27'



Dans un ballon de 50 mL, on additionne la 6-(méthoxyadamantan-1-yl)-3-(1-(2-nonyl)benzimidazolyl)-s-tétrazine (276 mg, 0,6 mmol) et le méthyltrifluorométhane sulfonate (0,20 mL, 1,7 mmol) dans un minimum de dichlorométhane (3 mL). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant 20 minutes puis concentré à l'évaporateur rotatif et purifié par une colonne de chromatographie rapide (éluant : AcOEt). On obtient une masse $m = 190$ mg (**51 %**) de 6-(méthoxyadamantan-1-yl)-3-(1-(2-nonyl)-N-méthyl-benzimidazolium)-s-tétrazine trifluorométhanesulfonate pure, sous la forme d'un solide jaune-orange légèrement brillant.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 8,02 (d, $J=8,2$ Hz, 1H, H_{10}), 7,82 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, H_{13}), 7,59 (m, 2H, $\text{H}_{11} + \text{H}_{12}$), 4,34 (s, 2H, H_3), 4,14 (s, 3H, H_{24}), 3,38 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H, H_{15}), 2,06 (s, 3H, H_6), 1,79-1,66 (m, 12H, $\text{H}_5 + \text{H}_7$), 1,31-1,20 (m, 14H, $\text{H}_{16} \rightarrow \text{H}_{22}$), 0,85 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, H_{23});

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 167,3 (C_2), 156,9 (C_1), 155,9 (C_8), 131,8 (C_{14}), 129,6 (C_9), 128,4 (C_{11}), 128,0 (C_{12}), 120,0 (C_{13}), 115,3 (CF_3SO_3^-), 113,2 (C_{10}), 80,9 (C_3), 39,0 (C_6), 36,9 (C_5), 33,7 (C_4), 32,8 (C_{15}), 31,9 (C_{24}), 29,5 (C_{16}), 29,2 (C_{17}), 28,9 (C_{18}), 28,5 (C_{19}), 28,2 (C_7), 27,7 (C_{20}), 26,2 (C_{21}), 22,7 (C_{22}), 14,1 (C_{23})

IR (cm^{-1}) : 2903 (C-H aromatique) ; 2849 (C-H aliphatique) ; 1553 (C=N) ; 1476 (C=C aromatique)

ESI-MS: 503,4 ($[\text{M}^+]$, 100 %), HRMS: calculé pour $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_6\text{O}$ 503,3498 obtenu 503,3503 (1,0 ppm)

$T_f = 84$ °C

CCM (AcOEt) : $R_f = 0,1$

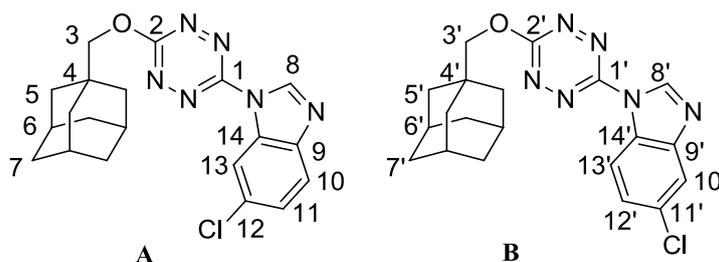
UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{\max} (ϵ) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 525 nm (630) ; 340 nm (2200) ; 261 nm (18000)

$\lambda_{\text{ém}}$ = 574 nm ; Φ_f = 0,22 ; τ = 121 ns

K_{sv} (L.mol⁻¹) : 2000 (bisphénol A) ; 110 (styrène) ; 50 (*m*-xylène) ; 10 (toluène)

E° = -0,76 V/ferrocène

6-(méthoxyadamantan-1-yl)-3-(1-(5-chloro)benzimidazolyl)-s-tétrazine 28



On prépare une solution de 3-chloro-6-(1-adamantaneméthoxy)-s-tétrazine (400 mg, 1,4 mmol), de 5-chloro-benzimidazole (216,5 mg, 1,4 mmol) et d'hydrure de sodium (100 mg, 4,2 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). Le milieu réactionnel est agité au reflux pendant 48 heures puis concentré à l'évaporateur rotatif. On purifie ensuite le brut réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂). On obtient une masse $m = 425\text{mg}$ (**75 %**) de 6-(méthoxyadamantan-1-yl)-3-(1-(5-chloro)benzimidazolyl)-s-tétrazine sous la forme d'un solide rouge et d'un mélange de deux isomères.

Isomère A : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 9,10 (s, 1H, H₈), 8,37 (d, J = 9,2 Hz, 1H, H₁₁), 7,88 (s, 1H, H₁₀), 7,45 (d, J = 9,2 Hz, 1H, H₁₃), 4,29 (s, 2H, H₃), 2,08 (s, 3H, H₆), 1,81-1,71 (m, 12H, H₅ + H₇);

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 167,3 (C₂), 157,6 (C₁), 145,7 (C₈), 141,3 (C₁₄), 131,6 (C₉), 130,6 (C₁₁), 126,1 (C₁₂), 121,8 (C₁₃), 115,9 (C₁₀), 80,3 (C₃), 39,2 (C₆), 37,3 (C₅), 34,6 (C₄), 28,3 (C₇).

Isomère B: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 9,08 (s, 1H, H_{8'}), 8,49 (s, 1H, H_{10'}), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H, H_{12'}), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H, H_{13'}), 4,30 (s, 2H, H_{3'}), 1,99 (s, 3H, H_{6'}), 1,81-1,71 (m, 12H, H_{5'} + H_{7'});

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 167,3 (C_{2'}), 157,6 (C_{1'}), 143,4 (C_{8'}), 140,7 (C_{14'}), 130,6 (C_{9'}), 129,7 (C_{11'}), 125,6 (C_{12'}), 121,0 (C_{13'}), 115,4 (C_{10'}), 74,0 (C_{3'}), 39,2 (C_{6'}), 36,9 (C_{5'}), 33,9 (C_{4'}), 28,1 (C_{7'})

IR (cm⁻¹): 2897 (C-H aromatique); 2846 (C-H aliphatique); 1610 (C=N); 1448 (C=C aromatique)

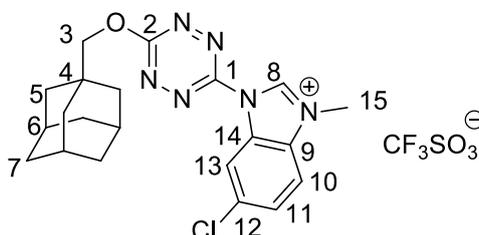
CCM (CH₂Cl₂) : R_f = 0,3

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 528 nm (500); 374 nm (1000); 258 nm (28000)

λ_{ém} = 572 nm ; Φ_f = 0,01; τ = 7,5 ns

E° = -0,95 V/ferrocène

6-(méthoxyadamantan-1-yl)-3-(1-(5-chloro)benzimidazolium)-s-tétrazine trifluorométhanesulfonate 28'



Dans un ballon de 50 mL, on additionne la 6-(méthoxyadamantan-1-yl)-3-(1-(5-chloro)benzimidazolyl)-s-tétrazine (296 mg, 0,75 mmol) obtenue sous forme d'un mélange d'isomères et le méthyltrifluorométhane sulfonate (0,22 mL, 1,9 mmol) dans un minimum de dichlorométhane (5 mL). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant 20 minutes puis concentré à l'évaporateur rotatif et purifié par une colonne de chromatographie rapide (éluant : AcOEt). On obtient une masse m = 170 mg (**41 %**) de 6-(méthoxyadamantan-1-yl)-3-(1-(5-chloro)-N-méthyl-benzimidazolium)-s-tétrazine trifluorométhanesulfonate pure, sous la forme d'un solide rose-orange brillant et d'un seul isomère.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 10,74 (s, 1H, H₈), 8,60 (d, J = 8,7 Hz, 1H, H₁₁), 7,87 (s, 1H, H₁₀), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H, H₁₃), 4,42 (s, 3H, H₁₅), 4,22 (s, 2H, H₃), 2,06 (s, 3H, H₆), 1,80-1,69 (m, 12H, H₅ + H₇)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 167,9 (C₂), 156,6 (C₁), 143,2 (C₈), 134,9 (C₁₄), 133,5 (C₉), 129,9 (C₁₁), 127,6 (C₁₂), 118,7 (C₁₃), 113,4 (C₁₀), 80,9 (C₃), 39,2 (C₆), 36,9 (C₅), 35,0 (C₁₅), 33,8 (C₄), 28,1 (C₇)

ESI-MS: 411,2 ([M⁺], 100 %), HRMS : calculé pour C₂₁H₂₄N₆OCl 411,1700 obtenue 411,1707 (1,7 ppm)

IR (cm⁻¹): 2903 (C-H aromatique); 2849 (C-H aliphatique); 1585 (C=N); 1452 (C=C aromatique)

CCM (AcOEt) : $R_f = 0,1$

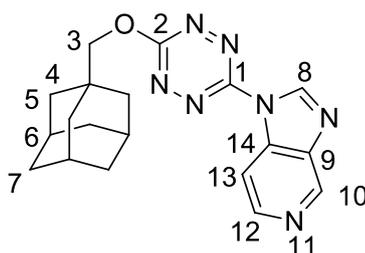
UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 520 nm (900) ; 338 nm (2600) ; 261 nm (22000)

$\lambda_{\text{ém}} = 565$ nm ; $\Phi_f = 0,19$; $\tau = 109$ ns

K_{sv} ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$) : 2100 (bisphténol A) ; 140 (styrène) ; 50 (*m*-xylène) ; 20 (toluène)

$E^\circ = -0,72$ V/ferrocène

6-(méthoxyadamantan-1-yl)-3-(azabenzimidazolium)-s-tétrazine 30



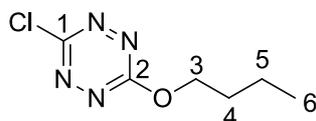
Dans un ballon de 50 mL, on prépare une solution de 3-chloro-6-(1-adamantaneméthoxy)-s-tétrazine (205 mg, 0,73 mmol), de 4-azabenzimidazole (100 mg, 0,84 mmol) et d'hydrure de sodium (50 mg, 1,26 mmol, 60 % de pureté) dans du dichlorométhane (20 mL). Le milieu réactionnel est placé sous atmosphère inerte et agité à TA pendant 24 heures. Le milieu est ensuite concentré à l'évaporateur rotatif et purifié par une colonne de chromatographie (éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$: 6/4). On obtient une masse $m = 116$ mg (44 %) de 6-(méthoxyadamantan-1-yl)-3-(azabenzimidazolium)-s-tétrazine pure, sous la forme d'un solide orange.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 9,34 (s, 1H, H₈), 8,72 (m, 2H, H₁₁ + H₁₃), 7,44 (t, $J = 8,2$ Hz, H₁₂), 4,30 (s, 2H, H₃), 2,08 (s, 3H, H₆), 1,78-1,59 (m, 12H, H₇ + H₅)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 167,5 (C₂), 157,4 (C₁), 157,1 (C₁₄), 147,1 (C₈), 142,2 (C₁₁), 124,0 (C₉), 123,5 (C₁₂), 120,6 (C₁₃), 80,4 (C₃), 39,3 (C₆), 36,9 (C₅), 34,0 (C₄), 28,1 (C₇)

CCM (CH_2Cl_2) : $R_f = 0,4$

3-chloro-6-butoxy-s-tétrazine 32



On suit le protocole A à TA, pendant 2 heures, avec de la dichlorotétrazine (500 mg, 3,3 mmol), du butan-1-ol (0,34 mL, 3,6 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,5 mL, 3,6 mmol) dans

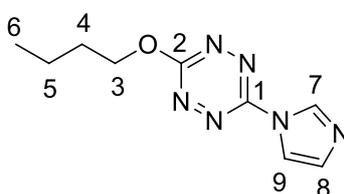
du dichlorométhane (40 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : EP/CH₂Cl₂ (3/1)). On obtient une masse m = **535 mg (86 %)** de 3-chloro-6-butoxy-s-tétrazine pure sous la forme d'un solide rose-rouge.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 4,65 (t, J = 6,4 Hz, 2H, H₃) ; 1,92 (tt, J = 6,4 et 7,3 Hz, 2H, H₄) ; 1,54 (tt, J = 7,3 et 7,7 Hz, 2H, H₅) ; 1,00 (t, J = 7,8 Hz, 3H, H₆)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 166,8 (C₂) ; 164,3 (C₁) ; 70,9 (C₃) ; 30,6 (C₄) ; 19,0 (C₅) ; 13,8 (C₆)

CCM (EP/CH₂Cl₂ (3/1)) : R_f = 0,6

6-butoxy-3-(1-imidazolyl)-s-tétrazine 31



On prépare une solution de 3-chloro-6-butoxy-s-tétrazine (484 mg, 2,6 mmol), et d'imidazole (437 mg, 6,4 mmol) dans de l'acétonitrile (30 mL). Le milieu réactionnel est agité pendant 24 heures à TA puis concentré à l'évaporateur rotatif. On purifie ensuite le brut réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂ puis CH₂Cl₂/AcOEt (9/1)). On obtient une masse m = 550 mg (**97 %**) de 6-butoxy-3-(1-imidazolyl)-s-tétrazine pure, sous forme d'un solide rose-orange.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 8,68 (s, 1H, H₇) ; 7,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H, H₉) ; 7,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H, H₈) ; 4,68 (t, J = 6,4 Hz, 2H, H₃) ; 1,94 (tt, J = 6,4 et 7,8 Hz, 2H, H₄) ; 1,55 (tt, J = 7,3 et 7,8 Hz, 2H, H₅) ; 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H₆)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 167,4 (C₂) ; 156,3 (C₁) ; 135,4 (C₇) ; 132,0 (C₉) ; 116,1 (C₈) ; 70,7 (C₃) ; 30,6 (C₄) ; 19,1 (C₅) ; 13,8 (C₆)

IR (cm⁻¹) : 3127 (C-H aromatique) ; 2862 (C-H aliphatique) ; 1527 (C=N) ; 1482 (C=C aromatique)

T_f = 78 °C

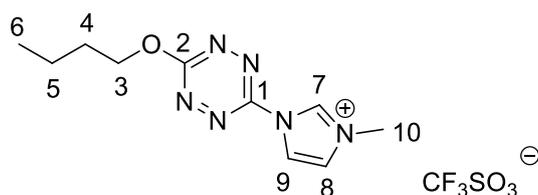
UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ε) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 522 nm (690) ; 345 nm (1880) ; 245 nm (16160)

λ_{ém} = 565 nm ; Φ_f = 0,09

CCM (EP/CH₂Cl₂ (3/1)) : R_f = 0,3

E° = -1,02 V/ferrocène

6-butoxy-3-(1-N-méthyl-imidazolium)-s-tétrazine 31'



Dans un ballon de 50 mL, on additionne la 6-butoxy-3-(1-imidazolyl)-s-tétrazine (300 mg, 1,36 mmol) et le méthyltrifluorométhanesulfonate (0,23 mL, 2,05 mmol) dans un minimum d'acétonitrile (3 mL). Au bout de 10 minutes, l'ajout d'éther diéthylique entraîne la précipitation du composé qui est filtré, lavé à l'éther et essoré. On obtient une masse $m = 390$ mg (**74 %**) de 6-butoxy-3-(1-N-méthyl-imidazolium)-s-tétrazine pure, sous la forme d'un solide orange clair brillant.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 9,60 (s, 1H, H₇) ; 8,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H₉) ; 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H, H₈) ; 4,72 (t, J = 6,9 Hz, 2H, H₃) ; 4,01 (s, 3H, H₁₀) ; 1,90 (tt, J = 6,8 et 6,9 Hz, 2H, H₄) ; 1,54 (tt, J = 6,7 et 7,8 Hz, 2H, H₅) ; 0,98 (t, J = 7,8 Hz, 2H, H₆)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 169,2(C₂) ; 155,9 (C₁) ; 136,3 (C₇) ; 126,7 (C₉) ; 119,9 (C₈) ; 72,1 (C₃) ; 37,9 (C₁₀) ; 31,0 (C₄) ; 19,5 (C₅) ; 13,8 (C₆)

IR (cm⁻¹) : 3107 (C-H aromatique) ; 2848 (C-H aliphatique) ; 1585 (C=N) ; 1494 (C=C aromatique)

T_f = 116 °C

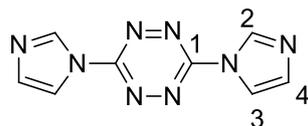
UV-vis (CH₃CN) : λ_{\max} (ϵ) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 508 nm (680) ; 330 nm (2600) ; 240 nm (20000)

$\lambda_{\text{ém}}$ = 553 nm ; Φ_f = 0,36 ; τ = 163 ns

K_{sv} (L.mol⁻¹) : 3100 (bisphénolA) ; 130 (styrène) ; 70 (xylène) ; 15 (toluène)

E° = -0,77 V/ferrocène

3,6-bis-(1 imidazolyl) s tétrazine 29

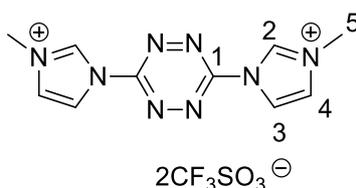


A une solution de tétrazine de Hiskey (4 g, 14,8 mmol, 1 éq.) dans de l'acétonitrile (70 mL) est additionné de l'imidazole (3 g, 44,4 mmol, 3 éq.). Le milieu, placé sous atmosphère inerte, est agité au reflux pendant 1 heure. Le précipité formé au cours de la réaction est essoré, lavé

à l'acétonitrile puis séché. On obtient une masse $m = 2,64$ g (**78 %**) de 3,6-bis-(1-imidazolyl)-*s*-tétrazine pure, sous la forme d'un solide orange.

^1H (DMSO, 400 MHz), δ (ppm) : 8,88 (s, 1H, H₂) ; 8,18 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H, H₃) ; 7,37 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H, H₄)

3,6-bis-(1-N-méthyl-imidazolium)-s-tétrazine trifluorométhanesulfonate 29'

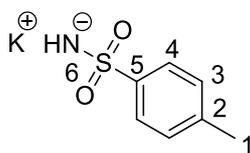


A une solution de 3,6-bis-(1-imidazolyl)-*s*-tétrazine préalablement synthétisée (500 mg, 2,17 mmol, 1 éq.) dans de l'acétonitrile (4 mL) est additionné du trifluorométhanesulfonate (0,73 mL, 6,5 mmol, 3 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 minutes puis de l'éther diéthylique est ajouté pour faire précipiter le composé. Le précipité est alors essoré, lavé à l'acétonitrile et séché. On obtient une masse $m = 930$ mg (**76 %**) de 3,6-bis-(1-N-méthyl-imidazolium)-*s*-tétrazine trifluorométhanesulfonate pur, sous la forme d'un solide jaune.

^1H (CH₃CN, 400 MHz), δ (ppm) : 9,85 (s, 1H, H₂) ; 8,48 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H, H₃) ; 7,78 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H, H₄) ; 4,09 (s, 3H, H₅)

^{13}C (CH₃CN, 100 MHz), δ (ppm) : 158,9 (C₁) ; 137,8 (C₂) ; 127,5 (C₃) ; 120,4 (C₄) ; 38,4 (C₅)

Tosylamide de potassium x

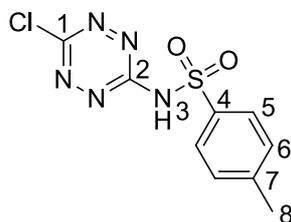


Dans un ballon de 100 mL, est dissout le 4-méthylbenzènesulfonamide (2,00 g, 11,7 mmol) dans de l'éthanol sec (50 mL). Est additionné ensuite le *tert*butoxyde de potassium (1,28 g, 11,4 mmol). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 heures puis concentré. Le solide blanc obtenu est lavé plusieurs fois avec du diéthyléther. On obtient une masse $m = 2,3$ g (**96 %**) de tosylamide de potassium pur, sous la forme d'un solide blanc.

^1H (DMSO, 400 MHz), δ (ppm) : 7,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H₄) ; 6,63 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H₃) ; 2,92 (s, 1H, H₆) ; 2,28 (s, 3H, H₁)

^{13}C (DMSO, 100 MHz), δ (ppm) : 149,9 (C₅) ; 136,9 (C₂) ; 127,9 (C₃) ; 125,0 (C₄) ; 20,7 (C₁)

3-chloro-6-(4-méthylbenzènesulfonamide)-s-tétrazine 33x



On prépare une solution de dichlorotétrazine (100 mg, 0,66 mmol) et de 4-méthylbenzènesulfonamide de potassium (162 mg, 0,85 mmol) dans l'acétonitrile (30 mL). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant 4 heures puis concentré à l'évaporateur rotatif. On purifie ensuite le brut réactionnel par colonne chromatographique (éluant : AcOEt). On obtient une masse $m = 148$ mg (**90 %**) de 3-chloro-6-(4-méthylbenzènesulfonamide)-s-tétrazine pure, sous forme de poudre rouge.

^1H (CD₃CN, 400 MHz), δ (ppm) : 7,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H₅) ; 7,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, H₆) ; 4,35 (s large, 1H, H₃) ; 2,37 (s, 3H, H₈)

^{13}C (CD₃CN, 100 MHz), δ (ppm) : 162,8 (C₁) ; 161,7 (C₂) ; 144,8 (C₄) ; 138,8 (C₇) ; 130,2 (C₅) ; 128,7 (C₆) ; 21,5 (C₈)

ESI-MS: 284,0 ([M⁺], 100 %), HRMS : calculée pour C₉H₇N₅O₂SCl 284,0009 et obtenue : 284,0020 (3,9 ppm)

IR (cm⁻¹) : 3335 (N-H) ; 3118 (C-H aromatique) ; 2971 (C-H aliphatique) ; 1596 (C=N) ; 1463 (C=C aromatique) ; 1370 (S=O sulfone) ; 1169 (S=O sulfone)

T_f = 194 °C

CCM (AcOEt) : R_f = 0,1

Forme protonée NH :

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ϵ) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 512 nm (600) ; 340 nm (1600) ; 264 nm (5800-épaulement)

$\lambda_{\text{ém}}$ = 562 nm ; Φ_{f} = 0,27 ; τ = 116 ns

K_{sv} (L.mol⁻¹) : 600 (bisphénol A) ; 15 (styrène) ; 5 (*m*-xylène) ; 0,3 (toluène)

E° = -0,60 V/ferrocène (pic irréversible)

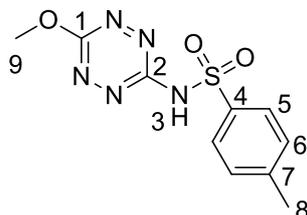
Forme déprotonée N⁻ :

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (nm) : 533 nm ; 400 nm

Φ_{f} = 0,09

E° = -1,00 V/ferrocène (pic réversible)

3-méthoxy-6-(4-méthylbenzènesulfonamide)-s-tétrazine 34x



On prépare une solution de 3-chloro-6-méthoxy-s-tétrazine (150 mg, 1,02 mmol) et de tosylamide de potassium (175,3 mg, 1,02 mmol) dans l'acétonitrile (30 mL). Le milieu réactionnel est agité au reflux pendant 24 heures puis concentré à l'évaporateur rotatif. On purifie ensuite le brut réactionnel par colonne chromatographique (éluant : AcOEt). On obtient une masse $m = 66$ mg (**40 %**) de 3-méthoxy-6-(4-méthylbenzènesulfonamide)-s-tétrazine pure, sous forme d'un solide rouge-orangé.

^1H (CD_3CN , 400 MHz), δ (ppm) : 7,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H_5) ; 7,40 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H_6) ; 4,13 (s, 3H, H_9) ; 2,40 (s, 3H, H_8)

^{13}C (CD_3CN , 100 MHz), δ (ppm) : 167,3 (C_1) ; 159,1 (C_2) ; 146,0 (C_4) ; 137,3 (C_7) ; 130,6 (C_5) ; 128,9 (C_6) ; 57,2 (C_9) ; 21,5 (C_8)

ESI-MS: 282,1 ($[\text{M}^+]$, 100 %), HRMS : calculée pour $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 284,0505 et obtenue : 280,0504 (0,4 ppm)

IR (cm^{-1}) : 3350 (N-H) ; 3143 (C-H aromatique) ; 2848 (C-H aliphatique) ; 1597 (C=N) ; 1474 (C=C aromatique) ; 1380 (S=O sulfone) ; 1161 (S=O sulfone)

$T_f = 136$ °C

CCM (AcOEt) : $R_f = 0,4$

Forme protonée NH :

UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 518 nm (400) ; 350 nm (1450) ; 261 nm (2500-épaulement)

$\lambda_{\text{ém}} = 573$ nm ; $\Phi_f = 0,03$

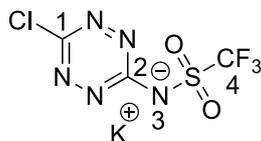
$E^\circ = -0,70$ V/ferrocène (pic irréversible)

Forme déprotonée N^- :

UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (nm) : 540 nm ; 407 nm ; 261

$E^\circ = -1,20$ V/ferrocène (pic réversible)

3-chloro-6-(trifluorométhanesulfonamide)-s-tétrazine de potassium 33y



On prépare une solution de dichlorotétrazine (150 mg, 0,99 mmol) et de trifluorométhanesulfonamide de potassium (266 mg, 1,42 mmol) dans l'acétonitrile (30 mL).²¹³ Le milieu réactionnel est agité à TA pendant 3 heures puis concentré à l'évaporateur rotatif. On purifie ensuite le brut réactionnel par colonne chromatographique (éluant : AcOEt). On obtient une masse $m = 215$ mg (**91 %**) de 3-chloro-6-(p-trifluorométhanesulfonamide)-s-tétrazine de potassium pure, sous forme de solide rouge.

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 165,5 (C₂) ; 161,2 (C₁) ; 123,1-119,9 (J = 320 Hz, C₄)

¹⁹F (CDCl₃), δ (ppm) : -79,2 (F₄)

IR (cm⁻¹) : 1647 (C=N) ; 1389 (S=O sulfone) ; 1176 (S=O sulfone)

T_f = 54 °C

CCM (AcOEt) : R_f = 0,2

Forme protonée NH :

UV-vis (CH₃CN) : λ_{\max} : 508 nm ; 315 nm ; 254 nm

$\lambda_{\text{ém}} = 559$ nm ; $\Phi_f = 0,14$; $\tau = 83$ ns

K_{sv} (L.mol⁻¹) : 2000 (bisphénol A) ; 79 (styrène) ; 59 (*m*-xylène) ; 8,4 (toluène) ; 0,8 (benzène)

E° = -0,53 V (pic irréversible)

Forme déprotonée N⁻ :

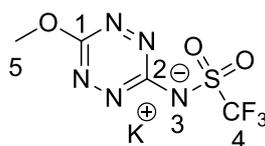
UV-vis (CH₃CN) : λ_{\max} (ϵ) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 526 nm (340) ; 370 nm (830) ; 254 nm (12000)

$\Phi_f = 0,002$

E° = -0,80 V/ferrocène (pic réversible)

²¹³ Le trifluorométhanesulfonamide de potassium a été introduit en excès afin de consommer la totalité de la dichlorotétrazine du milieu réactionnel.

3-méthoxy-6-(trifluorométhanesulfonamide)-s-tétrazine de potassium 34y



On suit le protocole A au reflux, pendant 24 heures, avec de la 3-chloro-6-méthoxy-s-tétrazine (150 mg, 1,02 mmol) et du trifluorométhanesulfonamide de potassium (192 mg, 1,02 mmol) dans l'acétonitrile (30 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : AcOEt). On obtient une masse $m = 168$ mg (**63** %) de 3-méthoxy-6-(trifluorométhanesulfonamide)-s-tétrazine pure, sous forme de solide rouge-orangé.

^1H (CD_3CN , 400 MHz), δ (ppm) : 4,10 (s, 3H, H_5)

^{13}C (CD_3CN , 100 MHz), δ (ppm) : 165,6 (C_1 ou C_2) ; 165,5 (C_1 ou C_2) ; 122,4 (C_4 , q, $J = 324$ Hz) ; 56,4 (C_5)

^{19}F (CD_3CN), δ (ppm) : -78,3 (F_4)

ESI-MS: 258,0 ($[\text{M}^+]$, 100 %), HRMS : calculée pour $\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{F}_3\text{S}$ 257,9909 et obtenue : 257,9904 (-1,9 ppm)

IR (cm^{-1}) : 2971 (C-H aliphatique) ; 1509 (C=N) ; 1392 (S=O sulfone) ; 1164 (S=O sulfone)

$T_f = 262$ °C

CCM (AcOEt) : $R_f = 0,2$

Forme protonée NH :

UV-vis (CH_3CN) : λ_{max} : 514 nm ; 330 nm ; 239 nm

$\lambda_{\text{ém}} = 566$ nm ; $\Phi_f = 0,19$; $\tau = 122$ ns

K_{sv} ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$) : 300 (bisphénol A) ; 2 (styrène)

$E^\circ = -0,90$ V/ferrocène (pic irréversible)

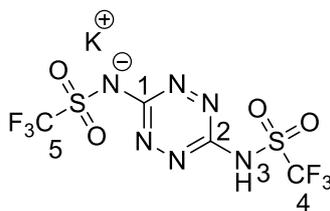
Forme déprotonée N^- :

UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 534 nm (400) ; 375 nm (1400) ; 239 nm (14000)

$\lambda_{\text{ém}} = 585$ nm ; $\Phi_f = 0,0007$

$E^\circ = -1,20$ V/ferrocène (pic réversible)

3,6-di(trifluorométhanesulfonamide)-s-tétrazine de potassium 35y



On suit le protocole A au reflux pendant 7 heures avec de la 3,6-dichloro-*s*-tétrazine (150 mg, 0,993 mmol), du trifluorométhanesulfonamide de potassium (408 mg, 2,34 mmol) dans l'acétonitrile (40 mL). Le milieu réactionnel est purifié par colonne de chromatographie (AcOEt). On obtient $m = 300$ mg (73 %) de 3,6-di(trifluorosulfonamide)-*s*-tétrazine de potassium pur, sous forme de poudre rouge.

^1H (CD₃CN, 400 MHz), δ (ppm) : 6,37 (s, 1H, H₃)

^{13}C (CD₃CN, 100 MHz), δ (ppm) : 165,5 (C₁) ; 161,1 (C₂) ; 123,1 (C₅) ; 122,1 (C₄).

^{19}F (CD₃CN), δ (ppm) : -80,4 (F₅) ; -79,1 (F₄)

IR (cm⁻¹) : 2982 (C-H aliphatique) ; 1513 (C=N) ; 1398 (S=O sulfone) ; 1160 (S=O sulfone)

T_{fus} : 94°C

CCM (AcOEt) : R_f = 0,40

Forme zwitterionique (N⁻/NH): UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{max} (ϵ) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 526 nm (520) ; 370 nm (1300) ; 256 nm (15600)

$\lambda_{\text{ém}}$ = 587 nm ; Φ_f = 0,002

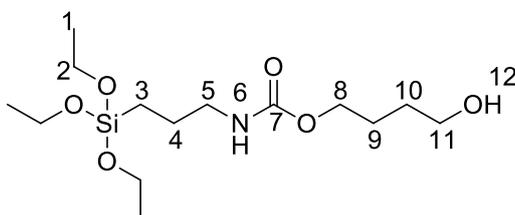
E° = -1,22 V/ferrocène (pic irréversible)

Forme protonée (NH/NH): UV-vis (CH₃CN) : λ_{max} : 504 nm ; 317 nm ; 256 nm

$\lambda_{\text{ém}}$ = 558 nm ; Φ_f = 0,20 ; τ = 109 ns

E° = -0,50 V/ferrocène (pic irréversible)

4-(3-(triéthoxysilyl)propylcarbamoyl)butan-1-ol 37



Dans un ballon de 500 mL, est additionné le triéthoxy(3-isocyanatopropyl)silane (2,7 mL, 11 mmol) et le 1,4-butanediol (4,9 mL, 55,5 mmol) dans du toluène (100 mL). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 24 heures puis concentré. On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : EP / AcOEt (50/50)). On obtient une masse $m = 2,83$ g (**68 %**) de 4-(3-(triéthoxysilyl)propylcarbamoyl)butan-1-ol pur, sous la forme d'une huile incolore.

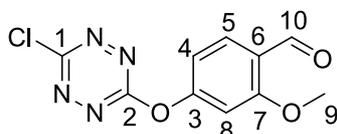
^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 5,15 (s, 1H, H_6) ; 3,99 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H, H_8) ; 3,73 (q, $J = 7,1$ Hz, 6H, H_2) ; 3,55 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H, H_{11}) ; 3,06 (m, 2H, H_5) ; 2,74 (s, 1H, H_{12}) ; 1,54 (m, 6H, $\text{H}_4 + \text{H}_9 + \text{H}_{10}$) ; 1,14 (t,

$J = 7,1$ Hz, 9H, H_1) ; 0,54 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H, H_3)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 156,9 (C_7) ; 64,5 (C_8) ; 62,0 (C_{11}) ; 58,4 (C_2) ; 43,3 (C_5) ; 29,0 (C_{10}) ; 25,5 (C_4) ; 23,2 (C_9) ; 18,2 (C_1) ; 7,5 (C_3)

IR (cm^{-1}) : 3334 (O-H alcool et N-H amide) ; 2879 (C-H aliphatique) ; 1695 (C=O ester) ; 1245 et 1100 (C-O ester)

3-chloro-6-(3-méthoxy-4-oxophénoxy)-s-tétrazine 22 δ



On suit le protocole A à TA, pendant 1 heure, avec de la dichlorotétrazine (150 mg, 0,99 mmol), du 4-hydroxy-2-méthoxybenzaldéhyde (151 mg, 0,99 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,13 mL, 0,99 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH_2Cl_2). On obtient une masse $m = 205$ mg (**77 %**) de 3-chloro-6-(3-méthoxy-4-oxophénoxy)-s-tétrazine pure, sous la forme d'un solide orange brillant.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 10,42 (s, 1H, H_{10}) ; 7,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, H_4) ; 6,93 (m, 2H, $\text{H}_5 + \text{H}_8$) ; 3,84 (s, 3H, H_9)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 188,4 (C_{10}) ; 167,4 (C_2) ; 165,9 (C_1) ; 163,4 (C_3) ; 157,3 (C_7) ; 130,8 (C_5) ; 132,6 (C_8) ; 113,1 (C_6) ; 104,9 (C_4) ; 56,2 (C_9)

IR (cm^{-1}) : 3084 (C-H aromatique) ; 2871 (C-H aliphatique) ; 1687 (C=O aldéhyde) ; 1585 (C=N)

$T_f = 132$ °C

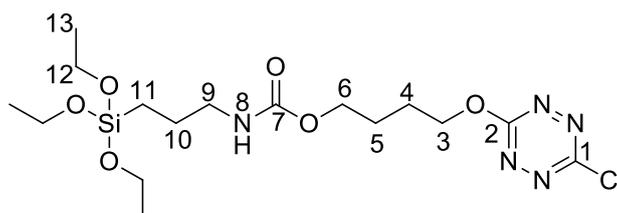
CCM (CH_2Cl_2) : $R_f = 0,4$

UV-vis (CH_2Cl_2) : λ_{max} (ϵ) [nm ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] : 521 nm (560) ; 313 nm (7500) ; 256 nm (14200)

$\Phi_f = 0,01$ (rhodamine 490) ; $\tau = 30$ ns

K_{sv} ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$) : 300 (bisphénol A) ; 5 (styrène) ; 2 (*m*-xylène) ; 0,2 (toluène)

3-chloro-6-(4-(3-(triéthoxysilyl)propyl-carbamoyl-oxy)butoxy)-s-tétrazine 36



On suit le protocole A à TA, pendant 3 heures, avec de la dichlorotétrazine (165 mg, 1,09 mmol), du 4-(3-(triéthoxysilyl)propylcarbamoyl)butan-1-ol (368 mg, 1,09 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,14 mL, 1,09 mmol) dans du dichlorométhane sec (50 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : EP/AcOEt (4/6)). On obtient une masse $m = 280$ mg (**57 %**) de 3-chloro-6-(4-(3-(triéthoxysilyl)propyl-carbamoyl-oxy)butoxy)-s-tétrazine pure, sous la forme d'une huile couleur framboise.

^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm) : 4,94 (s, 1H, H_8) ; 4,67 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H, H_6) ; 4,11 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, H_3) ; 3,80 (q, $J = 6,9$ Hz, 6H, H_{12}) ; 3,15 (m, 2H, H_9) ; 2,00 (m, 2H, H_4) ; 1,83 (m, 2H, H_{10}) ; 1,60 (m, 2H, H_5) ; 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 9H, H_{13}) ; 0,61 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H, H_{11})

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm) : 166,7 (C_2) ; 164,4 (C_1) ; 156,6 (C_7) ; 70,5 (C_6) ; 63,9 (C_3) ; 58,6 (C_{12}) ; 43,5 (C_9) ; 25,6 (C_4) ; 25,3 (C_{10}) ; 23,4 (C_5) ; 18,4 (C_{13}) ; 7,7 (C_{11})

IR (cm^{-1}) : 3275 (N-H amide) ; 2848 (C-H aliphatique) ; 1695 (C=O ester) ; 1551 (C=N) ; 1260 et 1070 (C-O ester)

CCM (EP/AcOEt (4/6)) : $R_f = 0,45$

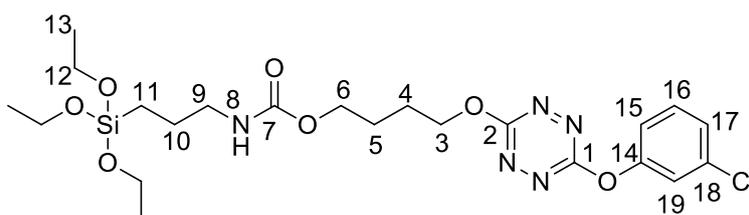
UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{\max} (ϵ) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 520 nm (550) ; 328 nm (2500) ; 230 nm (4100)

$\Phi_f = 0,37$; $\tau = 147$ ns

K_{sv} (L.mol⁻¹) : 1150 (bisphénol A) ; 15 (styrène) ; 5 (*m*-xylène) ; 0,7 (toluène)

$E^\circ = -0,85$ V/ferrocène

3-(3-chlorophénoxy)-6-(4-(3-(triéthoxysilyl)propyl-carbamoyl-oxy)butoxy)-s-tétrazine 39



On suit le protocole A au reflux, pendant 5 jours, avec de la 3-chloro-6-(3-chlorophénoxy)-s-tétrazine (435 mg, 1,79 mmol), du 4-(3-(triéthoxysilyl)propylcarbamoyl)butan-1-ol (605 mg, 1,79 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,25 mL, 1,79 mmol) dans du dichlorométhane (35 mL). On purifie le milieu réactionnel par deux colonnes chromatographiques (éluant : EP/AcOEt (6/4) puis EP/AcOEt (5/5)). On obtient une masse $m = 132$ mg (**14 %**) de 3-(3-chlorophénoxy)-6-(4-(3-(triéthoxysilyl)propyl-carbamoyl-oxy)butoxy)-s-tétrazine pure, sous la forme d'un solide rouge framboise.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 7,40 (dd, $J = 8,2$ Hz, 1H, H₁₆) ; 7,28 (m, 2H, H₁₉ + H₁₇) ; 7,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H₁₅) ; 4,96 (s, 1H, H₈) ; 4,65 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H, H₆) ; 4,13 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H, H₃) ; 3,82 (q, $J = 7,3$ Hz, 6H, H₁₂) ; 3,16 (m, 2H, H₉) ; 2,01 (m, 2H, H₄) ; 1,85 (m, 2H, H₁₀) ; 1,62 (m, 2H, H₅) ; 1,22 (t, $J = 6,4$ Hz, 9H, H₁₃) ; 0,62 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H, H₁₁)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 166,6 (C₁), 164,4 (C₂) , 156,7 (C₇), 153,1 (C₁₄), 135,4 (C₁₈), 130,9 (C₁₉), 126,8 (C₁₇), 121,6 (C₁₆), 119,2 (C₁₅), 70,5 (C₆), 64,0 (C₃), 58,6 (C₁₂), 43,5 (C₉), 29,8 (C₄), 25,4 (C₁₀), 23,3 (C₅), 18,4 (C₁₃), 7,7 (C₁₁)

CCM (EP/AcOEt (6/4)) : $R_f = 0,25$

UV-vis (CH₂Cl₂) : λ_{\max} (ϵ) [nm (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 523 nm (870) ; 331 nm (3700) ; 230 nm (8500)

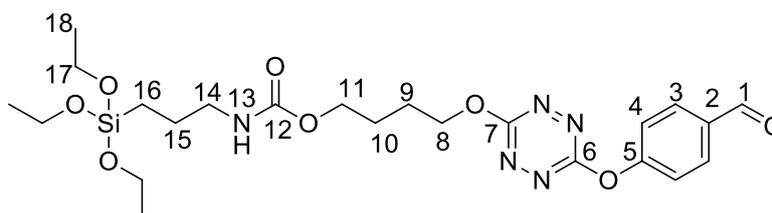
$\Phi_f = 0,18$; $\tau = 70$ ns

K_{sv} (L.mol⁻¹) : 3000 (bisphénol A) ; 10 (styrène) ; 4 (*m*-xylène) ; 0,5 (toluène)

$E^\circ = -0,92$ V/ferrocène

3-(4-oxophénoxy)-6-(4-(3-(triéthoxysilyl)propyl-carbamoyl-oxy)butoxy)-s-tétrazine

38



On suit le protocole A à TA, pendant 3 heures, avec de la 3-chloro-6-(4-oxophénoxy)-s-tétrazine (200,3 mg, 0,848 mmol), du 4-(3-(triéthoxysilyl)propylcarbamoyl)but-1-ol (318 mg, 0,943 mmol) et de la 2,4,6-collidine (0,13 mL, 0,943 mmol) dans du dichlorométhane sec (35 mL). On purifie le milieu réactionnel par colonne chromatographique (éluant : CH₂Cl₂ puis CH₂Cl₂/AcOEt (6/4)). On obtient m = 165 mg (36 %) de 3-(4-oxophénoxy)-6-(4-(3-(triéthoxysilyl)propyl-carbamoyl-oxy)butoxy)-s-tétrazine pure, sous la forme d'une huile framboise.

¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 4,94 (s, 1H, H₈) ; 4,67 (t, J = 6,4 Hz, 2H, H₆) ; 4,11 (t, J = 6,2 Hz, 2H, H₃) ; 3,80 (q, J = 6,9 Hz, 6H, H₁₂) ; 3,15 (m, 2H, H₉) ; 2,00 (m, 2H, H₄) ; 1,83 (m, 2H, H₁₀) ; 1,60 (m, 2H, H₅) ; 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 9H, H₁₃) ; 0,61 (t, J = 8,0 Hz, 2H, H₁₁)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 166,7 (C₂) ; 164,4 (C₁) ; 156,6 (C₇) ; 70,5 (C₆) ; 63,9 (C₃) ; 58,6 (C₁₂) ; 43,5 (C₉) ; 25,6 (C₄) ; 25,3 (C₁₀) ; 23,4 (C₅) ; 18,4 (C₁₃) ; 7,7 (C₁₁)

Préparation des nanoparticules

Nanoparticules de silice

Les nanoparticules de silice sont préparées selon la méthode de Stöber. Une solution de TEOS (14,5 mL, 64,9 mmol) et de l'eau dionisée (0,8 mL) dans de l'éthanol absolu (65,7 mL) est placée dans un bain thermostaté. Après 20 minutes d'agitation à 40 °C, de l'ammoniac (4,9 mL, 28 % dans l'eau) est additionnée rapidement et le mélange réactionnel est agité pendant 6h. Des centrifugations successives (6000 tours pendant 30 minutes) suivies de redispersion dans l'eau (3 fois) et dans l'acétonitrile (3 fois également) permettent d'éliminer le TEOS et l'ammoniac résiduels. Les nanoparticules de silice ainsi obtenues sont séchées et stockées sous forme de poudre.

Fonctionnalisation des nanoparticules de silice par des dérivés de s-tétrazines

A une suspension de nanoparticules de silice (0,6 g) dans l'acétonitrile (20 mL) obtenue après 15 minutes de sonication est additionnée une solution de tétrazine (0,15 mmol ou 0,075 mmol) dans l'acétonitrile (10 mL) et de l'acide acétique glacial (0,45 mmol, 3 éq.). La réaction de greffage se poursuit pendant 12 ou 24 heures. Des centrifugations successives (6000 tours pendant 30 minutes) suivies de redispersion dans l'acétonitrile (5 fois) permettent d'éliminer les dérivés de tétrazine restants. Les nanoparticules de silice fonctionnalisées par des dérivés de tétrazine ainsi obtenues sont séchées et stockées sous forme d'une poudre rose.

Les travaux de cette thèse portent sur le design et l'étude de nouveaux dérivés de *s*-tétrazine, présentant un haut potentiel de réduction, pour la détection de polluants par inhibition de fluorescence.

Le premier chapitre de ce manuscrit détaille les différents phénomènes physico-chimiques et électrochimiques qui ont été observés sur les nouveaux composés, dérivés du noyau *s*-tétrazine, dont les propriétés sont présentées dans le chapitre 2 de la première partie.

La deuxième partie présente l'influence des substituants portés par le noyau tétrazine sur ses propriétés intrinsèques au travers d'une part de la synthèse de nouveaux dérivés de tétrazine, dont les substituants présentent un lien C-S, C-O et C-N avec le noyau, et d'autre part des études spectroscopiques et électrochimiques.

La troisième partie du manuscrit s'intéresse aux applications des dérivés de tétrazine notamment la détection de polluants riches en électron, comme les dérivés du benzène et le bisphénol A, par inhibition de fluorescence. De plus, des dérivés de tétrazine ont été greffés à la surface de nanoparticules de silice de taille monodisperse, préalablement synthétisées par la méthode de Stöber. Des études physico-chimiques ont permis d'optimiser la capacité que possède le noyau tétrazine de conserver ses propriétés une fois immobilisé à la surface de la nanoparticule. Cela pourrait permettre de concevoir un dispositif solide capable de détecter des polluants riches en électron.

This Ph-D work focuses on the design and study of novel *s*- tetrazine derivatives, with a high reduction potential for pollutant detection by fluorescence quenching. The first part of this thesis describes the different physico -chemical and electrochemical phenomena that have been studied during these three years, reported on new compounds derived from *s*- tetrazine core, whose properties are presented in Chapter 2 of the first part. The second part presents the influence of substituents on the intrinsic properties of *s*-tetrazine through the synthesis of new tetrazine derivatives functionalized by sulfur, oxygen and nitrogen substituents and electrochemical and spectroscopic studies.

Applications of tetrazine derivatives are developed in the last part especially the detection of electron rich pollutants, such as benzene derivatives and bisphenol A, by fluorescence quenching. Furthermore, *s*-tetrazine derivatives have been grafted on the surface of silica nanoparticles of monodisperse size, previously synthesized by the Stöber method. The ability of the tetrazine ring to keep its properties once immobilized on the surface of the nanoparticle have been studied and optimized. This may allow the design of a solid sensing device capable of detecting electron rich pollutants.