Interactions π–anion et liaisons hydrogène : un outil au service de la reconnaissance moléculaire et de la catalyse

Romain Plais

▶ **To cite this version:**

Romain Plais. Interactions π–anion et liaisons hydrogène : un outil au service de la reconnaissance moléculaire et de la catalyse. Catalyse. Université Paris-Saclay, 2021. Français. NNT : 2021UP-ASF042 . tel-04332679

HAL Id: tel-04332679

https://theses.hal.science/tel-04332679

Submitted on 9 Dec 2023

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.

université PARIS-SACLAY

Interactions π-anion et liaisons hydrogène : un outil au service de la reconnaissance moléculaire et de la catalyse

Anion-π interaction and Hydrogen Bonding : a new tool for Molecular Recognition and Catalysis

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°571, Sciences chimiques : Molécules, Matériaux, Instrumentation et Biosystèmes (2MIB)
Spécialité de doctorat: Chimie

Unité de recherche : Université Paris-Saclay, UVSQ, CNRS, Institut Lavoisier de Versailles, 78000 Versailles
Référent : Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines

Thèse présentée et soutenue à Versailles, le 07/12/2021, par

Romain PLAIS

Composition du Jury

Claire SMADJA Professeure, Université Paris-Saclay	Présidente
Sami LAKHDAR Chargé de recherche (HDR), Université de Toulouse	Rapporteur & Examinateur
Olivier SIRI Directeur de recherche, Aix-Marseille Université	Rapporteur & Examinateur
Isabelle GOSSE Professeure, ENSCPB	Examinatrice

Direction de la thèse

Damien PRIM Professeur, Université Paris-Saclay	Directeur de thèse
Anne GAUCHER Maîtresse de conférences, Université Paris-Saclay	Co-encadrante

Gilles CLAVIER Directeur de recherche, ENS Paris-Saclay	Invité
Jean-Yves SALPIN Directeur de recherche, Université d'Evry Val d'Essonne	Invité

Thèse de doctorat

NNT : 2021UPASF042

À Mamie Beauté,
disparue peu avant le début de ce travail

Remerciements

Cette thèse a été portée par de nombreuses institutions. A ce titre, je remercie l'UVSQ, le Ministère Français de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche au travers de l'ED 2MIB pour le financement, le CNRS ainsi que la société GENCI et l'ENS Paris-Saclay pour la mise à disposition de nombreuses heures de calculs sur le calculateur Occigen et le mésocentre Fusion, qui ont permis de mener à bien ce projet.

Ma thèse a été une aventure humaine autant que scientifique. Ainsi, je souhaiterais remercier l'ensemble des personnes que j'ai pu côtoyer durant ces trois années.

Dans un premier temps, je nommerais mon directeur de thèse, le Pr. Damien PRIM. Damien, je te remercie pour m'avoir offert la possibilité de travailler avec toi, pour m'avoir fourni l'autonomie que je désirais pour mener à bien ce projet, pour ta gentillesse et ta bienveillance, ta confiance accordée et ta disponibilité constante durant ces trois années. Tu m'as fourni les clés pour évoluer avec confiance et prudence dans le milieu de la recherche. Je remercie également ma co-encadrante, le Dr. Anne GAUCHER. Anne, qui a toujours été là quand le moral n'était pas bon, qui m'a soutenu, proposé des pistes et des conseils judicieux et accordé ta confiance dans l'encadrement et l'accompagnement de l'ensemble des étudiants avec lesquels j'ai eu la chance de travailler.

Dans un deuxième temps, je souhaiterais remercier nos deux principaux collaborateurs sans lesquels ce projet n'aurait pu voir le jour, le Dr. Gilles CLAVIER et le Dr. Jean-Yves SALPIN. Gilles, tu m'as accueilli dès le stage de fin d'études ingénieur et durant ces trois années et demie tu m'as appris énormément de choses dans des domaines aussi divers que la modélisation moléculaire, la photophysique et la chimie supramoléculaire en général. Jean-Yves, tu as toujours répondu présent lors de mes (nombreuses) sollicitations, tes avis et conseils m'ont été précieux. Merci pour tout.

Je souhaiterais également remercier l'ensemble des membres de mon jury d'avoir accepté d'examiner et de juger mon travail, le Pr. Claire SMADJA, pour avoir présidé avec bienveillance mon jury de thèse, le Dr. Sami LAKHDAR, mon premier rapporteur, que j'ai eu la chance d'avoir successivement comme enseignant à l'ENSICaen, co-encadrant de projet en laboratoire et rapporteur de ma thèse. Je remercie également le Dr. Olivier SIRI, mon second rapporteur, pour votre disponibilité et le Pr. Isabelle GOSSE d'avoir acceptée notre invitation à participer à ce jury. Merci à vous deux pour les échanges extrêmement intéressants lors de ma soutenance. J'en garderai un excellent souvenir.

Je remercie également les autres collaborateurs avec qui j'ai eu la chance de pouvoir travailler au cours de ces trois années, le Dr. Géraldine MASSON pour son intérêt dans nos thématiques et les résultats préliminaires contenus dans ce manuscrit et générés par son équipe ainsi que nos collaborateurs au CEA Saclay, le Dr. Grégory PIETERS et le Dr. Marie-Pierre HECK. Greg, toi qui m'as mis en relation avec celui qui allait devenir mon (futur) directeur de thèse à l'époque, ta disponibilité et tes conseils judicieux m'ont grandement aidé dans mes choix de poursuite de carrière. Marie-Pierre, merci pour ta gentillesse et ton intérêt dans nos projets. Je vous souhaite une collaboration fructueuse avec Anne sur cette thématique prometteuse que sont les récepteurs d'anions.

Je suis reconnaissant à feu le Pr. François COUTY et au Dr. Emmanuel MAGNIER, directeurs successifs de l'Institut Lavoisier de Versailles, pour leurs accueils chaleureux et bienveillants au sein du laboratoire où j'ai effectué ce travail.

Ce projet a également été mené en collaboration avec différents étudiants que j'ai eu grand plaisir à accompagner au cours de ces trois années : Guy, Vanessa, Olfa, Laurie et Minh. Guy, merci pour cet apprentissage à double-sens : moi, les manipulations au laboratoire et la modélisation moléculaire et toi, les bases sur la pharmacocinétique, pour les moments partagés autour d'un verre et pour une mémorable soutenance de thèse de pharmacie à Rouen (Eh oui tu as été docteur avant moi 😊). Vanessa, merci de m'avoir supporté avec mes conseils parfois lourds, et de ne pas m'en tenir rigueur. Olfa, j'ai eu grand plaisir à faire évoluer ce projet en ta compagnie. Je te lègue le labo et le projet, fais-en bon usage 😉. Je vous souhaite à tous les trois beaucoup de réussite dans vos thèses respectives. Je remercie enfin Laurie pour sa persévérance et son sérieux ainsi que Minh.

Je remercie mes collègues doctorants et post-doctorants de l'ILV. Priorité aux anciens : Benjo (qui m'a appris tant de choses au début de ma thèse et de m'avoir intégré au sein de la communauté des doctorants de l'ILV), Anne-Sophie, Anne-Laure, Tanguy (pour nos nombreuses discussions sur la photophysique), Yohan (pour les soirées chez toi), Marina T., Jad, Arcadie, Flo ou aussi bien nommé Dr. Le Guern (toujours présent quand la soif se fait sentir), Somia et Safa (toujours souriante). Puis, mes collègues moins anciens : Thibault et Manon (mes voisins versaillais), Melvin (mon autre voisin versaillais), Youven, Mathis, Sasa, Fernanda, Abdelilah, Armando, Ana-Karen, Mamour, Camille, Cédric, Marina B., Ali, Fa, Mai, Cendra, Arpan, Vincent, Sarra, Diana, Maxence et Augustin.

Je remercie les permanents de l'ILV en commençant par le service d'analyse : Flavien (pour les TRÈS nombreux créneaux réquisitionnés sur le 300 pour les « dosages RMN »), Aurélie (pour mes nombreuses sollicitations sur des spectres de masse divers et variés), Jérôme (pour les structures RX décrites dans ce volume) et Mohamed (pour nous avoir héberger, Olfa et moi, sur le 400 quand c'était nécessaire). Je suis reconnaissant à l'ensemble des permanents de l'Institut, Xavier (dit « Monsieur Moreau » ou « monsieur le directeur adjoint de l'ED », répondant toujours présent pour les pots d'équipe), Dominique (merci pour les moments partagés en enseignement et ta gentillesse), Elsa, Guillaume, Bruce, Sylvain, Patoche, Christine, Olivier D., Bruno, Karen, David, Emmanuel A., Hélène, Michel, Laurence, Sébastien, Isabelle, Nathalie, Marc, Carine, Pierre, Olivier O., Clémence, Corine, Anne V., Anne-Marie et Bettino. Je remercie également l'équipe de gestion de l'ILV, toujours disponible quand nécessaire : Lise, Catherine, Sandra et Stéphanie, ainsi que le département de chimie de l'UVSQ, en particulier Frédérique et Françoise.

J'ai eu l'occasion de côtoyer de nombreux permanents au PPSM/ENS Paris-Saclay : à ce titre, merci à Arnaud (pour tes nombreux réglages du laser de spectro), Elise (toujours souriante), Laurent, Isabelle, Fabien, Pierre, Clémence, Rémi et Stéphane ; ainsi que les doctorants : Céline, Nicolas, Jonathan, Benjamin et Ayedah. Je remercie également Violette et Amélie au LAMBE à Evry d'avoir réalisé certaines expériences de spectrométrie de masse détaillées dans ce manuscrit.

Durant ces quelques lignes, je souhaitais saluer quelques personnes qui ont marqué mon cursus d'élève-ingénieur à l'ENSICaen : Annie-Claude, Saloua, Jacques, Olivier, Thierry, Bernhard et Carole, Jean-Luc, Stéphane, Emmanuel, mes collègues d'ENSICaen Alumni (sans oublier Catherine), ainsi qu'à l'Ecole Polytechnique, Denis et Olivier, qui m'ont permis de faire des choix décisifs pour ma carrière scientifique.

Je remercie mes amis de prépa pour, entre autres, les soirées en visio partagées ensemble pendant les périodes de confinement de l'année dernière, Gabi (merci d'être venu à ma soutenance avec François et Sylvie, ça m'a fait extrêmement plaisir, courage pour ta soutenance) et Juliette (bientôt le Nature chez nos voisins allemands ? 😉) Mathieu et Florian. J'adresse également mon affection à mes amis de l'école d'ingé, Zeyu et Sylvain, et mes potes depuis la primaire, Vincent, Rémi, Thibaut, Philemon et Paul, ainsi que Bruno qui a participé à la relecture de ce manuscrit et était également présent à ma soutenance.

Enfin, je vous remercie tous les trois, Papa, Maman et Anthony, de m'avoir porté et soutenu durant ces années d'étude qui aboutissent aujourd'hui à la production de ce manuscrit.

Table des matières

Liste des abréviations 14
AVANT-PROPOS 17
CHAPITRE 1 : ÉLÉMENTS BIBLIOGRAPHIQUES ET ENJEUX DU PROJET 21
1.1 Reconnaissance moléculaire des anions : concepts et défis 22
1.1.1 La géométrie sphérique 23
1.1.2 La géométrie linéaire 23
1.1.3 La géométrie trigonale 24
1.1.4 La géométrie pyramidale à base triangulaire 24
1.1.5 La géométrie tétraédrique 24
1.1.6 La géométrie octaédrique 25
1.1.7 Autres géométries 26
1.1.8 Série de Hofmeister et reconnaissance d'anions 26
1.1.9 Problèmes et défis 26
1.2 Introduction aux interactions non-covalentes : la liaison hydrogène et l'interaction π-anion… 27
1.2.1 La liaison hydrogène 27
1.2.2 L'interaction π-anion 28
1.2.3 Défis 29
1.3 Donneurs de liaisons hydrogène : synthèse, force et directionnalité des liaisons, applications en reconnaissance moléculaire 30
1.3.1 Amines, pyrroles, indoles et dérivés 30
1.3.2 Urées et dérivés 32
1.3.3 Squaramides et dérivés 35
1.3.4 Introduction de groupements électroattracteurs 37
1.3.5 Conclusion 39
1.4 Donneurs d'interactions π-anion : applications en reconnaissance moléculaire, de la théorie à la pratique 39
1.4.1 Fluoroarènes 40
1.4.2 Azines 41
1.4.3 Cas de la tétrazine 44
1.4.4 Cas des borazines, boroxines et phosphinines 46
1.4.5 Composés polyaromatiques/π-slides 47
1.4.6 Conclusion 48
1.5 La catalyse par piégeage d'anions 48
1.5.1 L'abstraction chirale d'anion 49
1.5.2 La catalyse par transfert de phase 49
1.5.3 La catalyse par un acide de Brönsted 50

1.5.4 Conclusion 50
1.6 Vers la combinaison des interactions π-anion et des liaisons hydrogène : notion de coopérativité 51
1.6.1 Notions de coopérativité 51
1.6.2 Coopérativité entre les interactions π-anion et les liaisons hydrogène : premiers exemples avec les fluoroarènes 51
1.6.3 Coopérativité entre les interactions π-anion et les liaisons hydrogène : le cas des calixpyrroles 54
1.6.4 Coopérativité entre les liaisons hydrogène et les interactions π-anion : cas des cylindrophanes et des cyclophanes 55
1.6.5 Coopérativité des liaisons hydrogène et des interactions π-anion de type azine 56
1.6.6 Coopérativité entre les liaisons hydrogène et les interactions π-anion de type polyaromatique/π-slides : 58
1.6.7 Conclusion 59
1.7 Conclusion et objectifs de la thèse 59
CHAPITRE 2 : VARIATION DU DONNEUR DE LIAISONS HYDROGÈNE ET PREUVE DE CONCEPT DE LA COOPÉRATIVITÉ 63
2.1 Introduction 64
2.2 Synthèse du récepteur **1** 65
2.2.1 Synthèse de la dichlorotétrazine **2** 65
2.2.2 Synthèse du récepteur **1** 65
2.3 Piégeage des ions chlorure par le récepteur 1 et coopérativité 67
2.3.1 Approche théorique de la complexation des anions chlorure 67
2.3.2 Caractérisation de la complexation des ions chlorure en phase gazeuse 70
2.3.3 Caractérisation de la complexation des ions chlorure en solution par spectroscopie RMN 73
2.3.4 Caractérisation de la complexation des ions chlorure en solution par suivi des propriétés photophysiques 74
2.4 Extension à la complexation d'autres anions 79
2.4.1 Mise en évidence expérimentale de la complexation en phase gazeuse 79
2.4.2 Mise en évidence expérimentale de la complexation par suivi des propriétés photophysiques 81
2.4.3 Quantification expérimentale de la complexation en solution 82
2.4.4 Caractérisation des géométries et calcul des énergies d'interaction : vers l'établissement d'un modèle prédictif 83
2.4.5 Application du modèle théorique à d'autres géométries d'anion 88
2.5 Cas particulier de l'anion fluorure 90
2.5.1 Modélisation et hypothèses de travail 90
2.5.2 RMN : Mise en évidence et caractérisation des assemblages supramoléculaires 91

2.5.3 Photophysique et modélisation moléculaire 95
2.6 Variation du donneur de liaison hydrogène : application du modèle prédictif et essais de synthèse 99
2.6.1 Introduction 99
2.6.2 Apport de la thiourée au modèle de base : cas du récepteur **9** 100
2.6.3 Extension aux récepteurs **10**-**13** : influence de la taille du cycle sur les propriétés de reconnaissance moléculaire 105
2.6.4 Extension aux récepteurs **14**-**16** : influence de la sulfuration et de la sélénation sur les propriétés de reconnaissance moléculaire 109
2.6.5 Essais de synthèse 113
2.7 Conclusion 117
CHAPITRE 3 : VARIATION DU BRAS ESPACEUR ET DU GROUPEMENT ÉLECTROATTRACTEUR : TENTATIVES DE MODULATION DE LA FORCE D'INTERACTION 119
3.1 Introduction 120
3.2 Synthèse des récepteurs **25**-**28** 121
3.2.1 Intérêts et essais de synthèse de **25** 121
3.2.2 Synthèse des récepteurs **26**-**28** 123
3.3 Étude du composé **26** : modulation de la taille du bras espaceur, vers un meilleur piégeage des « gros » anions ? 124
3.3.1 Étude théorique du récepteur **26** 124
3.3.2 Études expérimentales en solution du récepteur **26** et corrélation aux valeurs théoriques 127
3.3.3 Mise en évidence des complexes **26**-X en phase gazeuse 130
3.3.4 Études photophysiques du récepteur **26** 132
3.3.5 Conclusion 135
3.4 Étude du composé **27** : substitution par un pentafluorophényle, vers un meilleur piégeage des anions ? 136
3.4.1 Étude théorique du récepteur **27** 136
3.4.2 Études en solution du récepteur **27** : spectroscopies RMN ^{1}H et ^{19}F 139
3.4.3 Études en solution du récepteur **27** : études photophysiques 140
3.4.4 Études en phase gazeuse du récepteur **27** 143
3.4.5 Conclusion 144
3.5 Étude du composé **28** : substitution par un *para*nitrophényle, vers une reconnaissance colorimétrique ? 144
3.5.1 Étude théorique du récepteur **28** 144
3.5.2 Études en solution du récepteur **28** 147
3.5.3 Études en phase gazeuse du récepteur **28** 151
3.5.4 Conclusion 152

3.6 Conclusion générale 152
CHAPITRE 4 : INTRODUCTION DE NOUVEAUX DONNEURS D'INTERACTION π-ANION 155
4.1 Introduction 156
4.2 Synthèse des récepteurs **34**-**40** 157
4.2.1 Essais de synthèse des récepteurs **34**, **35** et **36** 157
4.2.2 Synthèse des récepteurs **37** et **38** 158
4.2.3 Synthèse des récepteurs **39** et **40** 159
4.3 Étude des récepteurs **37** et **38** : application des phtalonitriles fluorés comme donneurs d'interaction π-anion 160
4.3.1 Étude préliminaire par modélisation moléculaire 160
4.3.2 Études photophysiques du récepteur **37** et comparaison au récepteur **8** 166
4.3.3 Études photophysiques du récepteur **38** 168
4.3.4 Étude de la complexation en solution par suivi RMN de la molécule **37** et comparaison au récepteur **8** 170
4.4 Étude des récepteurs **39** et **40** : les dérivés de pyridine : des donneurs d'interaction π-anion sous-estimés 173
4.4.1 Étude préliminaire par modélisation moléculaire : impact de la rigidité sur le piégeage des halogénures 173
4.4.2 Étude des propriétés de reconnaissance moléculaire de la molécule **39** : études photophysiques 177
4.4.3 Étude des propriétés de reconnaissance moléculaire de la molécule **39** : études par spectroscopie RMN 179
4.5 Conclusion 181
CHAPITRE 5 : MULTIPLICITÉ DES BRAS ESPACEURS, VERS UN MEILLEUR PIÉGEAGE ? 183
5.1 Introduction 184
5.2 Synthèse des récepteurs **42**-**46** 185
5.2.1 Synthèse des récepteurs symétriques **42**-**45** 185
5.2.2 Synthèse du récepteur dissymétrique **46** 186
5.3 Étude du récepteur **42** et mise en évidence du phénomène d'anti-coopérativité 186
5.3.1 Étude théorique du récepteur **42** 186
5.3.2 Étude en phase gaz du récepteur **42** 190
5.3.3 Dosages RMN : étude en solution à l'état fondamental du récepteur **42** 194
5.3.4 Analyses photophysiques : études en solution à l'état excité du récepteur **42** 196
5.3.5 Conclusion 199
5.4 Étude du récepteur **43** : influence de la modification du groupement électroattracteur 200
5.4.1 Étude théorique du récepteur **43** 200

5.4.2 Étude en phase gazeuse du récepteur **43** 203
5.4.3 Études en solution du récepteur **43** 206
5.4.4 Conclusion 208
5.5 Étude des récepteurs 45 et 46 : influences de la taille du bras et de la dissymétrie 209
5.5.1 Étude théorique des récepteurs **45** et **46** 209
5.5.2 Étude en solution des récepteurs **45** et **46** 212
5.5.3 Conclusion 217
5.6 Conclusion générale 217
CHAPITRE 6 : DÉVELOPPEMENT DE NOUVEAUX CATALYSEURS ET RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES DE CATALYSE PAR PIÉGEAGE D'ANIONS 219
6.1 Introduction 220
6.2 Remplacement du groupement électrodéficient par un motif chiral 221
6.2.1 Design et modélisation moléculaire préliminaire 221
6.2.2 Synthèse et caractérisation du récepteur **48** 222
6.3 Introduction d'un espaceur chiral 223
6.3.1 Emploi d'un amino-alcool 223
6.3.2 Emploi du motif cyclohexyle : design et essais de synthèse 224
6.4 Double substitution de la tétrazine : vers des catalyseurs plus robustes 226
6.4.1 Introduction de copules chirales sur la tétrazine 226
6.4.2 Substitution par une chaîne butanol et introduction de chiralité sur l'espaceur 230
6.5 Applications à la catalyse par piégeage d'anion : résultats préliminaires 235
6.5.1 Réaction d'acyl-Pictet Spengler 235
6.5.2 Synthèse énantiosélective des β-fluoroamines 236
6.6 Conclusion générale 237
CONCLUSION ET PERSPECTIVES 239
PARTIE EXPÉRIMENTALE 245
7.1 General experimental procedures and Materials 246
7.2 Instrumentation and Mass Spectrometry practical analysis 246
7.3 Molecular modelling and software 247
7.4 Practical analysis procedure for NMR titration 247
7.5 General practical analysis procedure for photophysical experiments 248
7.6 General synthetic procedures 249
7.7 Synthetic procedures and characterisation 250
ANNEXES 279
BIBLIOGRAPHIE 373

Liste des abréviations

ACN	Acétonitrile
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
Boc	*Tert*-butoxycarbonyle
Boc_2O	Di-*tert*-butylcarbonate
BSSE	Basis Set Superposition Error
BTC	Triphosgène ou carbonate de bistrichlorométhyle
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CDBT	*N,N'*-carbonyldibenzotriazole
CDI	*N,N'*-carbonyldiimidazole
CPA	Catalyse par piégeage d'anion
Cplx	Complexe
Δδ	Différence de déplacements chimiques
DCM	Dichlorométhane
DFT	Théorie de la Fonctionnelle de Densité
DMAP	Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxide
EE	État excité
EF	État fondamental
ESI	Ionisation par électronébuliseur
ESP	Surface de potentiel électronique
EtOAc	Acétate d'éthyle
HCl	Acide chlorhydrique
HOMO	Orbitale moléculaire la plus haute occupée
(HR)MS	Spectrométrie de masse (haute résolution)
IGMplot	Independant Gradient Model plot
K_A	Constante d'association
LUMO	Orbitale moléculaire la plus basse inoccupée
M	Molaire
MeOH	Méthanol
mg	Milligramme
$MgSO_4$	Sulfate de Magnésium
mM	Millimolaire
NCIplot	Diagramme des interactions non covalentes
NEt_4Cl	Chlorure de tétraéthylammonium
nm	Nanomètre
NTO	Natural Transition Orbitals
ppm	Partie par million
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
rt	Room temperature/température ambiante
SEGWE	Estimation de Stokes-Einstein Gierer-Wirtz
S_N2	Substitution Nucléophile d'ordre 2
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium

TBACl/NBu_4Cl	Chlorure de tétrabutylammonium
TBABr/NBu_4Br	Bromure de tétrabutylammonium
TBAI/NBu_4I	Iodure de tétrabutylammonium
TBASCN/ NBu_4SCN	Thiocyanate de tétrabutylammonium
TD-DFT	Time Dependent DFT
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
Troc	2,2,2-Trichloroéthoxycarbonyle
u	Unité arbitraire
UV	Ultraviolet
ZPE	Énergie du point zéro

AVANT-PROPOS

La reconnaissance moléculaire est un concept de chimie supramoléculaire qui résulte de l'association entre un récepteur ou molécule hôte et un substrat (ou molécule invitée) conduisant à un complexe moléculaire. [1,2] Elle implique une complémentarité de formes, de charges et de tailles entre le récepteur et le substrat.

Une des stratégies dans l'élaboration de nouvelles molécules organiques comme récepteurs d'ions et catalyseurs s'appuie sur la formation et la combinaison de plusieurs interactions non covalentes. En dépit d'efforts continus de la communauté scientifique, la prédiction, la compréhension de leur mécanisme d'action, la détermination de la nature de l'entité tridimensionnelle mise en jeu, la caractérisation complète de ces édifices et les applications potentielles de ces complexes moléculaires dans des domaines variés tels que l'extraction sélective, le transport transmembranaire ou encore la catalyse restent des défis.

Ces interactions faibles contribuent individuellement à la structuration et aux propriétés d'édifices moléculaires tridimensionnels complexes, mais associées au sein d'une même plateforme moléculaire polyfonctionnelle, une combinaison de plusieurs interactions faibles est susceptible de générer des liaisons plus fortes et plus sélectives et de ce fait de moduler des propriétés existantes ou d'en engendrer des nouvelles. [3]

L'idée majeure de ce projet est la combinaison des expertises de différentes équipes de l'Université Paris Saclay afin de faire émerger des concepts novateurs.

Notre équipe « Synthèse Organique (SORG) » à l'Institut Lavoisier de Versailles (Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines) s'est spécialisée ces dernières années dans la synthèse d'architectures moléculaires à destination de la catalyse asymétrique. [4–7] Plus récemment, nous nous sommes intéressés à des structures tridimensionnelles. [8,9] Certaines de ces architectures ont permis de mettre en évidence des phénomènes de complexation sélective de cations résultant de l'association coopérative de liaisons faibles de différentes natures (π-cation, interactions avec S et C=O).[8]

En parallèle, l'équipe « ENSEMBLE » du laboratoire de Photophysique et de Photochimie Supramoléculaire et Macromoléculaires (École Normale Supérieure Paris Saclay) a acquis une spécialisation dans le domaine des molécules fluorescentes et de la modulation électrochimique de la fluorescence, notamment concernant la chimie des tétrazines. En effet, ces hétérocycles azotés électrodéficients possèdent une fluorescence très particulière et des propriétés électroniques extrêmement intéressantes pour des applications de matériaux moléculaires ou encore de matériaux énergétiques. [10–13]

Enfin, l'équipe « structure-réactivité de biomolécules : complexes organométalliques et macromoléculaires » du laboratoire Analyse et Modélisation pour la Biologie et l'Environnement (Université d'Évry Val d'Essonne) est experte dans le domaine de la réactivité

en phase gazeuse pour la caractérisation des paramètres structuraux de biomolécules, notamment dans l'étude de l'interaction entre métaux et biomolécules par spectrométrie de masse. [14–18]

Basé sur nos expertises respectives, mon projet cible l'utilisation conjointe de motifs de type urée capables de générer des liaisons hydrogène avec des donneurs d'interactions π-anion (la tétrazine par exemple) afin d'accéder à de nouvelles plateformes moléculaires capables de piéger les anions (*Figure 0*).

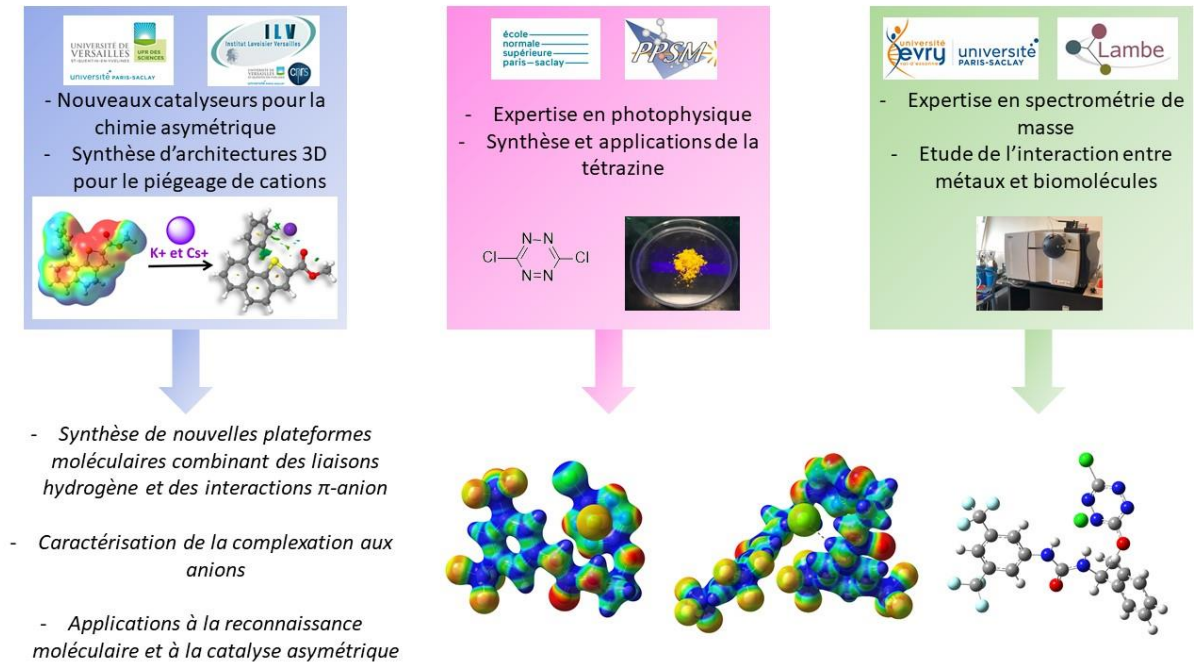


Figure 0 : Expertises des partenaires et objectifs du projet

Ce document sera articulé autour de plusieurs axes.

Le premier permettra de donner quelques éléments bibliographiques contextualisant cette étude. Après avoir examiné les principaux domaines d'applications des anions déclinés en différentes géométries, l'introduction de deux interactions non-covalentes au cœur de cette étude sera abordée : la liaison hydrogène et l'interaction π-anion. Par la suite, les principaux motifs permettant de générer ces deux interactions non-covalentes seront décrits. L'application à la catalyse par piégeage d'anions et la coopérativité entre les deux interactions précédemment définies concluront ce chapitre.

Après l'étude du design d'un composé modèle, nous aborderons successivement plusieurs variations de ce design permettant de moduler différentes propriétés du récepteur. L'introduction d'éléments de chiralité au sein du design et les premières applications à la catalyse seront décrits.

Ce manuscrit sera ponctué de quelques perspectives et d'une section expérimentale.

CHAPITRE 1 :

ÉLÉMENTS BIBLIOGRAPHIQUES ET ENJEUX DU PROJET

Ce chapitre est dédié aux principales tendances de la littérature en reconnaissance moléculaire des anions par des interactions non-covalentes telles que les liaisons hydrogène et les interactions π-anion tout en se focalisant au fur et à mesure sur les défis à relever pour répondre aux problématiques de mon projet de thèse. Cette revue bibliographique ne se veut pas exhaustive et représente une sélection d'exemples les plus pertinents.

1.1 Reconnaissance moléculaire des anions : concepts et défis

La reconnaissance moléculaire des anions joue un rôle important aujourd'hui en chimie supramoléculaire. [19,20] En effet, les anions sont primordiaux pour de nombreuses applications en biologie, [21–23] environnement, [24,25] ou encore en catalyse asymétrique. [21] En effet, la reconnaissance moléculaire peut être vue comme un prolongement de la catalyse enzymatique observée en milieu biologique par exemple. [21] Ce domaine s'est développé sous la dénomination de « chimie biomimétique ». [26,27]

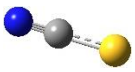
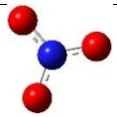
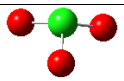
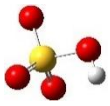
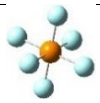
Géométries	Illustration	Exemples	
Sphérique		Fluorure (F^-) Chlorure (Cl^-)	Bromure (Br^-) Iodure (I^-)
Linéaire		Cyanure (CN^-) Cyanate (OCN^-)	Thiocyanate (SCN^-) Hypochlorite (ClO^-) Hydrogénosulfure (HS^-)
Trigonale		Nitrate (NO_3^-) Formiate (HCO_2^-) Carbonate (CO_3^{2-})	
Pyramidale à base triangulaire		Chlorate (ClO_3^-) Bromate (BrO_3^-)	Hydrogénosulfite (HSO_3^-) Sulfite (SO_3^{2-})
Tétraédrique		Sulfate (SO_4^{2-}) Hydrogénosulfate (HSO_4^-) Thiosulfate ($S_2O_3^{2-}$) Phosphate (PO_4^{3-}) Hydrogénophosphate (HPO_4^{2-}) Arséniate (AsO_4^-)	Dihydrogénophosphate ($H_2PO_4^-$) Permanganate (MnO_4^-) Pertechnate (TcO_4^-) Perrhenate (ReO_4^-) Perchlorate (ClO_4^-) Tétrafluoroborate (BF_4^-)
Octaédrique		Hexafluorophosphate(PF_6^-) Hexafluorosilicate (SiF_6^{2-})	Ferrocyanures ($Fe(CN_6)^{3-}$) Ferricyanures ($Fe(CN_6)^{2-}$)
Autres		Acétate (CH_3COO^-)	

Tableau 1.1 Principales géométries d'anions et quelques exemples pertinents pour la reconnaissance moléculaire

Un anion est un atome ou une molécule ayant gagné un ou plusieurs électrons. Par comparaison avec les cations, les charges anioniques sont plus diffuses. [19] Leur piégeage au sein d'une structure supramoléculaire s'avère donc plus délicat. Les anions peuvent être

classés en plusieurs géométries principales (*Tableau 1.1*). Les différentes géométries d'anions et leurs rôles respectifs dans les différents domaines d'applications énoncés précédemment seront décrits. Nous nous concentrerons uniquement sur les anions effectivement observés en solution. Nous choisissons également de ne pas évoquer les anions organiques dans la suite de ce manuscrit.

1.1.1 *La géométrie sphérique*

La géométrie sphérique des anions est la plus simple parmi les anions. Parmi les plus classiques se trouvent les halogénures monochargés. Le fluorure (F^-) est le plus petit de tous. Il est notamment présent dans les produits dentaires comme agent préventif dans l'apparition de caries dentaires. [28] Cependant, à forte dose, le fluorure peut être toxique et est susceptible d'entraîner des problèmes de santé comme des calculs de la vessie, des maux d'estomac, des maladies rénales ou encore des maladies dentaires. [29,30] La contamination des eaux par les ions fluorures (notamment dans les eaux souterraines en Asie et en Afrique du Nord) est un enjeu sanitaire majeur car il peut mener à des fluoroses dentaires ou squelettiques. [31] Des fluorures sont également libérés lors de l'hydrolyse de nombreuses armes chimiques comme le sarin, un puissant agent neurotoxique. [32] La détection des fluorures dans le sang pourrait donc servir à savoir si la population a été exposée à des agents neurotoxiques lors d'attaques terroristes ou en zone de guerre. [33]

L'ion chlorure (Cl^-) agit dans le contrôle de l'influx nerveux en assurant la régulation des potentiels de membrane. [34,35] Une dérégulation de sa concentration est à l'origine de maladies telles que le syndrome de Bartter, la maladie de Dent ou encore la mucoviscidose. [22,36] Cette dérégulation peut également être utilisée comme méthode thérapeutique afin d'induire l'apoptose de la cellule, c'est-à-dire la mort programmée de la cellule, comme traitement potentiel du cancer. [23,37] L'anion bromure fut quant à lui utilisé comme agent sédatif au XX^{ème} siècle pour inhiber le système nerveux central. [38] L'ion iodure est essentiel dans la biosynthèse des hormones par la glande thyroïde. [39] Une dérégulation de la concentration en iodure est susceptible de conduire à l'apparition d'un goitre, pouvant entraîner à son tour une hyperthyroïdie. [38]

1.1.2 *La géométrie linéaire*

Parmi les anions linéaires, on trouve tout d'abord les dérivés cyanés tels que le cyanure (CN^-), le cyanate (OCN^-), ou encore le rhodanide aussi nommé le thioisocyanate (SCN^-). Le cyanure est connu pour être l'une des plus dangereuses toxines pour les organismes vivants. [29] Il inhibe le cytochrome *c* oxydase, empêchant la chaîne de transport électronique, et conduit à la mort de la cellule, cette dernière n'étant plus en mesure de produire de l'Adénosine TriPhosphate (ATP). [19,29,40,41] Cependant, malgré ces inconvénients, il est toujours utilisé dans de nombreux procédés industriels comme l'extraction de l'or. [42] Le cyanate et son analogue soufré, le thioisocyanate, présentent eux des toxicités plus faibles que les

cyanures. Les cyanates sont employés en chimie organique pour former des isocyanates par substitution nucléophile. Les thioisocyanates sont largement présents dans le vivant, notamment dans les plantes [43] ou même dans le corps humain, dont la carence est susceptible d'entraîner des pathologies comme la mucoviscidose. [44]

Parmi les autres anions linéaires, on dénombre l'ion hypochlorite (ClO^-), principal composant de l'eau de Javel, et l'ion hydrogénosulfure (HS^-), étudié pour ses propriétés thérapeutiques comme agent de signalisation. Cependant, à forte concentration, il se révèle toxique. [45]

1.1.3 *La géométrie trigonale*

Le plus connu des anions trigonaux est l'ion nitrate (NO_3^-). Cet anion présente de nombreuses applications, notamment dans la propulsion aérospatiale (KNO_3 ou « *nitrate-ester based propellants* »), [46] dans les films photographiques du début du XX^{ème} siècle ($AgNO_3$), [47] ou encore dans la fabrication d'engrais ($NaNO_3$). [48] Depuis trente ans, ces engrais sont connus pour ruisseler dans les cours d'eau, qui les transportent vers la mer où ils sont à l'origine de la prolifération des algues vertes, notamment en Bretagne. Leur décomposition conduit à la libération de plusieurs gaz toxiques tels que le sulfure d'hydrogène (H_2S), le méthylmercaptan (CH_3SH) ou encore le dioxyde de soufre (SO_2). [49,50] Ces composés sont susceptibles d'être présents en grande quantité et entraîner la mort des êtres vivants mis à leur contact. Les nitrates jouent un rôle en biologie comme source majeure d'azote. L'assimilation des nitrates est un processus clé indispensable à la vie des plantes. Ils agissent également dans la régulation de leur biosynthèse des acides organiques.[51–53]

On trouve également l'ion formiate (HCO_2^-), utilisé dans les teintures de tissus ou encore des équivalents dichargés tels que le carbonate (CO_3^{2-}), principal constituant des coquillages ($CaCO_3$).

1.1.4 *La géométrie pyramidale à base triangulaire*

Dans cette catégorie, on trouve les dérivés halogénés parmi lesquels le chlorate (ClO_3^-), sous-produit de la désinfection de l'eau, ou encore le bromate (BrO_3^-), un cancérogène probable chez l'homme, dont la présence dans l'eau potable la rend impropre à la consommation. [54] De plus, les anions de la famille des sulfites, l'hydrogénosulfite (HSO_3^-) et le sulfite (SO_3^{2-}), sont les résultats de la conversion du dioxyde de soufre dans l'eau, qui conduit à des dommages neuronaux, à des maladies du poumon ou encore des maladies cardiovasculaires. [29,55]

1.1.5 *La géométrie tétraédrique*

La géométrie tétraédrique est certainement celle présentant la plus grande diversité d'anions. L'ion sulfate (SO_4^{2-}), quatrième anion le plus abondant dans le plasma humain, [56]

est particulièrement dangereux pour l'environnement. Il s'agit du constituant principal des pluies acides. [19] Son impact sur différentes industries est également à noter. Il est le principal contaminant des déchets radioactifs, qui empêche le processus de vitrification lors du recyclage des déchets. [45,57] De plus, les sulfates sont présents dans l'eau de mer. Celle-ci est utilisée dans les processus d'injection d'eau nécessaires à l'extraction du pétrole. Une concentration excessive en ions sulfate induit des dépôts difficiles à éliminer qui obstruent les tuyaux d'injection, provoquant des dommages irréversibles et l'interruption de la production. [58–60] On trouve également ses dérivés, l'ion hydrogénosulfate (HSO_4^-), utilisé comme régulateur de pH dans les piscines ($NaHSO_4$) [61] et le thiosulfate ($S_2O_3^{2-}$), substance régulant certaines fonctions métaboliques dont la carence peut conduire à l'apparition de cancers ou de certains virus. [56,62]

L'ion phosphate (PO_4^{3-}) et ses dérivés, l'hydrogénophosphate (HPO_4^{2-}), le dihydrogénophosphate ($H_2PO_4^-$), sont des résidus de l'agriculture et d'autres activités industrielles, tout comme les nitrates, qui entraînent la prolifération d'algues vertes toxiques et l'eutrophisation des cours d'eau. [19] Les phosphates interviennent aussi dans la construction d'architectures biologiques comme l'ADN, l'ARN ou les membranes lipidiques. [33] Les ions phosphates en interaction avec des protéines sont également associés à la régulation du cycle cellulaire, mais aussi à la contraction musculaire ou à la transduction du signal. [33,41] L'arséniate (AsO_4^-) constitue un problème de santé publique au Bangladesh où l'arsenic contenu dans les sols se retrouve oxydé dans les eaux souterraines utilisées massivement par la population pour l'alimentation ou encore l'agriculture.[45,63] En effet, l'arséniate est un ion extrêmement toxique et cancérigène. [64]

Parmi les autres ions monochargés, on retrouve le permanganate (MnO_4^-), utilisé comme désinfectant [65] ou en chimie comme agent de titrage ($KMnO_4$), le pertechnate (TcO_4^-), anion radioactif sous-produit du traitement des déchets nucléaires[19,66] mais également en diagnostic médical [33] ainsi que son potentiel substituant, le perrhénate (ReO_4^-) [67] mais également le perchlorate (ClO_4^-), substance suspectée d'être bioaccumulable, employée comme additif dans les carburants de fusée qui a conduit à des contaminations des points d'eaux situés à proximité des bases militaires terrestres aux Etats-Unis (Cap Cod). [19,45] Sa présence massive sur la planète Mars est également une preuve de l'existence passée de bactéries mais nécessitera une dépollution colossale pour terraformer cette planète en vue d'une colonisation humaine. [45] Enfin, le tétrafluoroborate (BF_4^-) est couramment utilisé comme catalyseur sous forme de sel ($AgBF_4$) ou comme agent de fluoration ($NaBF_4$). [68]

1.1.6 *La géométrie octaédrique*

L'ion hexafluorophosphate (PF_6^-) est un ion couramment utilisé comme électrolyte en électrochimie non aqueuse (NBu_4PF_6). Son analogue silylé, l'hexafluorosilicate (SiF_6^{2-}), est un sous-produit de la synthèse d'acide fluorhydrique utilisé dans de nombreuses applications telles que la production de porcelaines (K_2SiF_6) ou pour la fluoration de l'eau de boisson

(Na_2SiF_6). Enfin, les ions ferrocyanures ($Fe(CN_6)^{3-}$) et ferricyanures ($Fe(CN_6)^{2-}$) sont employés comme sondes biologiques pour l'étude de réactions d'oxydoréduction des cellules.

1.1.7 *Autres géométries*

On note en particulier l'ion acétate (CH_3COO^-), employé par exemple en tant que fongicide ou colorant textile. [69]

1.1.8 *Série de Hofmeister et reconnaissance d'anions*

L'effet des ions sur les processus biologiques ou chimiques dépend souvent de l'anion considéré. La série de Hofmeister est une classification des anions selon leur capacité à faire précipiter les protéines en milieu aqueux ou à promouvoir leurs interactions hydrophobes.[70]

$$F^- > SO_4^{2-} > PO_4^{3-} > Cl^- > NO_3^- > Br^- > I^- > ClO_4^- > SCN^-$$

Ainsi, les anions F^- et SO_4^{2-}, appelés « cosmotropes », auront tendance à faire précipiter les protéines et stabiliser leur structure, tandis que les anions ClO_4^- et SCN^-, les « chaotropes », auront tendance à déstabiliser la structure quaternaire des protéines, les rendant ainsi solubles en milieu aqueux.

Cette capacité est donc liée à l'interaction des ions avec les macromolécules et se retrouve dans de nombreux phénomènes physico-chimiques tels que la viscosité ou la tension de surface. De plus, l'effet Hofmeister a également été étudié en reconnaissance anionique en milieu aqueux, notamment par l'équipe du Pr. Gibb.[67,70–74] Ce phénomène est aujourd'hui largement utilisé afin de rationaliser la sélectivité du piégeage des anions par des structures supramoléculaires en milieu aqueux.

1.1.9 *Problèmes et défis*

Dès lors, certains défis émergent de la diversité des domaines dans lesquels interviennent ces différents anions. En effet, de nombreux anions sont présents en milieu aqueux, ce qui nécessite des forces d'interaction importantes pour pouvoir les piéger. [41] Pour les anions ayant un impact négatif sur l'environnement, il devient nécessaire de développer des méthodes de détection, de quantification et d'extraction de ces ions du milieu dans lequel ils se trouvent (milieu aqueux, milieu biologique, déchets radioactifs…) afin de mieux contrôler les phénomènes qu'ils induisent (pollution, maladies, difficulté de recyclage…). L'extraction sélective est une approche prometteuse pour répondre à ces besoins. [75] Elle permet le retrait d'anions potentiellement dangereux pour l'environnement du milieu dans lequel ils se trouvent. Plusieurs méthodes ont ainsi été développées ces dernières années : l'extraction liquide-liquide et l'extraction liquide-solide (par absorption, cristallisation ou précipitation sélective). [33,76,77] Cependant, la sélectivité est un défi dans la reconnaissance des anions. En effet, de nombreux ions de formes et de géométries différentes peuvent coexister dans un même milieu.

Afin de pouvoir reconnaître les anions dans le but de les complexer sélectivement, il est nécessaire de générer des interactions non-covalentes les plus adéquates. Une multitude d'interactions non-covalentes peuvent être utilisées en reconnaissance d'anions telles que les liaisons hydrogène, les interactions π-anion, les interactions métal-ligand ou encore les liaisons halogène et chalcogène, par exemple. La suite de ce document sera dédiée aux deux premières interactions.

1.2 Introduction aux interactions non-covalentes : la liaison hydrogène et l'interaction π-anion

1.2.1 *La liaison hydrogène*

La liaison hydrogène est une interaction électrostatique ayant une force intermédiaire entre l'interaction covalente et l'interaction de Van der Waals. Elle a été décrite pour la première fois par Hantsch en 1915. [78,79]

Cette interaction a été définie en 2011 par l'IUPAC selon les termes suivants : « la liaison hydrogène est une interaction attractive entre un atome d'hydrogène d'une molécule ou d'un fragment moléculaire X-H où X est plus électronégatif que H, et un atome ou un groupe d'atomes dans la même ou une molécule différente, où il y a la preuve de la formation d'une liaison ». [80,81] Cette liaison met donc en jeu une interaction entre une base faible (B), l'accepteur de liaison hydrogène, avec un acide faible (A-H), le donneur de liaison hydrogène, selon le schéma : [82]

A-H···B

La liaison hydrogène est une composante primordiale de nombreuses structures supramoléculaires où elle assure la cohésion de structures vivantes telles que le bois, la soie des araignées ou encore plusieurs des propriétés physiques de l'eau telles que la tension de surface ou ses points d'ébullition et de fusion élevés. [82] On la retrouve dans les sciences du vivant dans lesquelles elle joue un rôle majeur dans le maintien de la structure tridimensionnelle des protéines ou de l'ADN.

Il s'agit de la liaison non covalente la plus utilisée dans la reconnaissance des anions par analogie avec le milieu biologique. Récemment, l'implication des liaisons hydrogène dans les mécanismes de transport transmembranaire a pu être mise en évidence par la découverte d'une molécule naturelle, la prodigiosine issue d'une souche bactérienne de *Serratia*. Celle-ci, une fois protonée, permet le passage des ions chlorure à travers les membranes cellulaires. [83–85]

1.2.2 *L'interaction π-anion*

L'interaction π-anion a été mise en évidence pour la première fois par Hiraoka et Yamabe en 1987 en étudiant l'interaction électrostatique s'établissant entre les halogénures et l'hexafluorobenzène. [86] Cette étude met en évidence un comportement différent de l'ion fluorure qui interagit de manière covalente avec le cycle électrodéficient (*Figure 1.1*, c) tandis que les anions chlorure, bromure et iodure interagissent de manière plus électrostatique (*Figure 1.1*, a). Par la suite, une situation intermédiaire sera rajoutée ; celle où l'anion interagit avec la périphérie du système π (*Figure 1.1*, b). [87] Le concept d'hapticité est ainsi étendu aux interactions π-anion afin de prendre en compte les différents types d'interaction. On note η^x, une interaction π-anion où x est le nombre d'atomes du système π impliqués dans cette interaction. Ainsi, le cas **a** sera une interaction π-anion de type η^6 tandis que le cas **b** sera du type η^1, par exemple.

Figure 1.1 Différents types d'interactions entre un anion et système π (a) π-anion, (b) anion donneur- π-accepteur et (c) interaction fortement covalente σ aussi appelée complexe de Meisenheimer[87]

L'ensemble de ces observations permet de définir cette interaction comme un type particulier de liaison de Van der Waals (20-70 kJ/mol) dans laquelle une interaction s'établit entre un anion et un groupement aromatique électrodéficient. [88]

Deux paramètres permettent de moduler une interaction π-anion et illustrent la capacité d'un noyau aromatique à interagir avec des ions : [87,88]

(i) Le moment quadripolaire permanent (Q_{zz}) : Celui-ci est lié aux forces électrostatiques et montre la répartition électronique autour du noyau aromatique. $Q_{zz}>0$ signifiera que ce noyau possède une charge positive de chaque côté du plan et interagira préférentiellement avec les anions. Inversement, les noyaux possédant un $Q_{zz}<0$ présentent une charge négative de chaque côté du plan et interagiront préférentiellement avec les cations.

(ii) La polarisabilité moléculaire ($\alpha_{\parallel}$) : Elle concerne la déformation du nuage électronique. Elle est liée aux effets de polarisation induits par la présence d'un ion à proximité du cycle aromatique. Plus le coefficient sera élevé, plus la densité électronique du système sera affectée.

La force d'une interaction π-anion est donc régie par une balance entre ces deux effets. Un bon donneur d'interaction π-anion sera donc caractérisé par un Q_{zz} et/ou un $\alpha_{\parallel}$ élevés. [89]

Il est à noter que lors de l'établissement d'une interaction π-anion, l'aromaticité du cycle électrodéficient impliqué augmente. [90]

De plus, l'additivité des interactions π-anion a également été vérifiée théoriquement, notamment par l'équipe de Deyà.[89,91,92] Le rôle du solvant est aussi à prendre en compte : les solvants polaires (acétonitrile, eau) favorisent la contribution entropique à l'énergie de stabilisation du complexe lors de la formation de la liaison.[93]

Cette interaction est communément admise dans la communauté scientifique. [87,88,91,94,95] Toutefois, l'interaction π-anion fait encore l'objet aujourd'hui de nombreuses spéculations concernant sa nature. [96,97] Ainsi, le rôle des électrons σ et π n'est pas encore clairement établi dans chaque famille de donneurs. [97]

1.2.3 *Défis*

Quelques exemples de donneurs de liaisons hydrogène et d'interactions π-anion seront tout d'abord évoqués de manière séparée puis en combinaison l'un avec l'autre.

Toutefois, la comparaison directe des différents donneurs est difficile la plupart du temps. Dans les publications de la littérature, un nombre limité de donneurs est examiné à chaque fois. De plus, ces études ont lieu au sein « d'une même famille de donneurs ». L'établissement d'un modèle universel permettant la comparaison de tous les donneurs de liaisons hydrogène n'est pas disponible à ce jour.

Les parallèles entre théorie et expérimentation sont peu nombreux dans la littérature. Ce facteur rend difficile la rationalisation de la force des interactions en solution et est un défi pour la conception de nouveaux récepteurs d'anions.

Enfin, la combinaison de plusieurs interactions non-covalentes conduit à des effets de coopérativité/anti-coopérativité nécessitant une approche théorique également utile dans le développement de futurs récepteurs d'anions.

1.3 Donneurs de liaisons hydrogène : synthèse, force et directionnalité des liaisons, applications en reconnaissance moléculaire

Une diversité assez importante de motifs comportant des liaisons hydrogène a été décrite dans la littérature *(Figure 1.2)*.

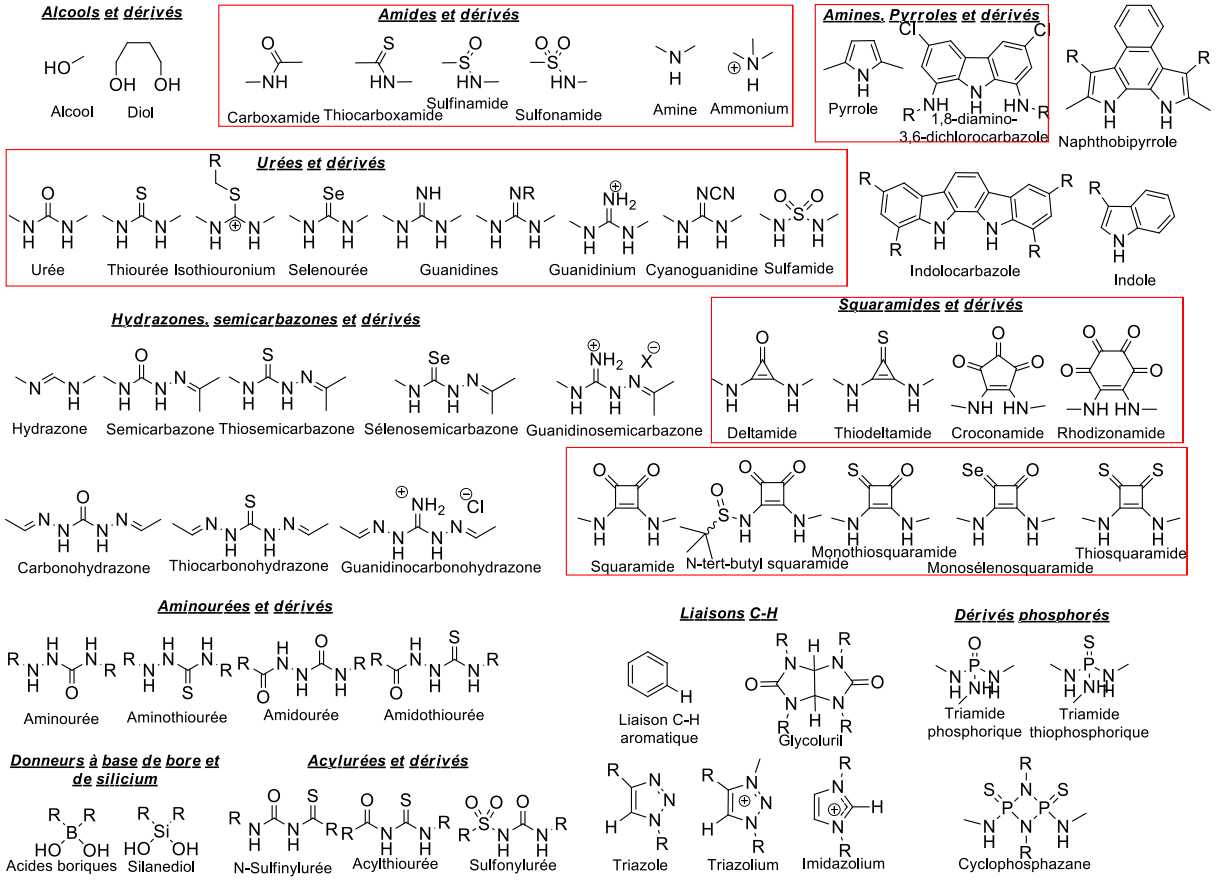


Figure 1.2 Diversité des donneurs de liaisons hydrogène

Plusieurs familles sont ainsi distinguées : les alcools, les amides, les amines, pyrroles et indoles, les urées, les hydrazones et semicarbazones, les squaramides, les aminourées, les boroniques et silylés, les acylurées, les C-H aromatiques et les dérivés phosphorés.

Dans la suite, nous nous concentrerons uniquement sur *(i)* les amides, les pyrroles, les indoles et leurs dérivés, *(ii)* les urées et dérivés et *(iii)* les squaramides et dérivés.

1.3.1 *Amines, pyrroles, indoles et dérivés*

La famille de donneurs de liaisons hydrogène la plus simple est basée sur les dérivés d'amines. La protonation des amines permet de former les ions ammoniums (*Figure 1.3*, voir la revue de Bowman-James *et coll.*). [98]

L'un des premiers exemples de récepteurs d'anions **I** est basé sur des ammoniums et a été introduit en 1968 par Park et Simmons. [99] D'autres macrocycles monocycliques tels que **II** ou même polycycliques ont également été étudiés, notamment par le groupe de Lehn. [2,98,100]

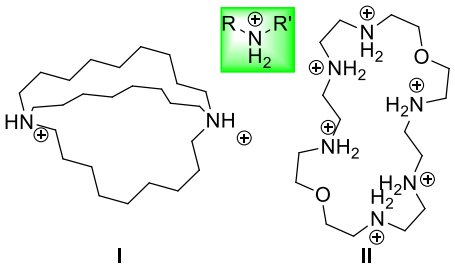


Figure 1.3 Quelques exemples de récepteurs à base d'ammoniums utilisés en reconnaissance moléculaire des anions

Les dérivés d'amides sont également utilisés comme donneurs de liaisons hydrogène (*Figure 1.4)*. Ainsi, lors de dosages dans l'acétonitrile avec différents anions, l'isophtalamide **III** a montré un fort potentiel de piégeage des anions dans l'acétonitrile (log(K)~3.5-6.5). [101] De plus, l'utilisation des sulfinamides en reconnaissance moléculaire comme dans **IV** a été décrite récemment. Une faible capacité de donneur de liaisons hydrogène est cependant notée. [102]

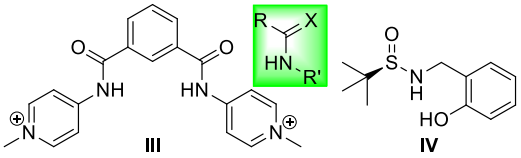


Figure 1.4 Quelques exemples de structures moléculaires à base d'amides utilisés en reconnaissance des anions

Toutefois, l'utilisation de pyrroles et de ses dérivés semble beaucoup plus courante. Cette approche a été développée principalement par le groupe de Sessler (*Figure 1.5*). [41,103]

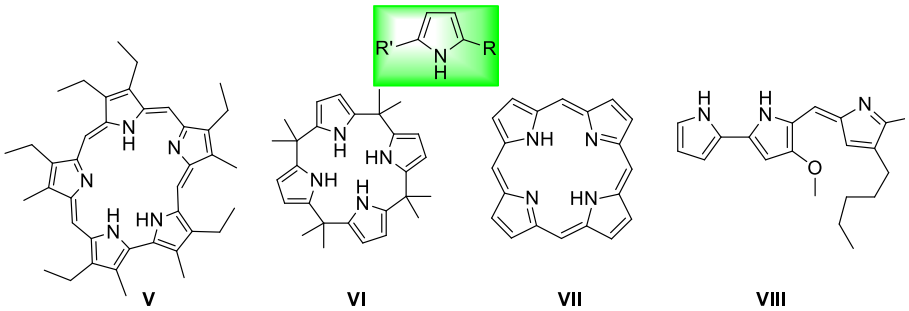


Figure 1.5 Exemples de structures moléculaires à base de pyrroles utilisées en reconnaissance des anions

La sapphyrine **V** est la première molécule à base de pyrrole employée comme récepteur de fluorure sous sa forme déprotonée. [103–105] Le calix[4]pyrrole **VI** est un macrocycle à la base de nombreuses structures supramoléculaires utilisées en reconnaissance d'anions. [52,106,107] Un autre macrocycle important formé d'une association de motifs pyrrole est la porphyrine **VII**, possédant cependant une faible capacité de complexation des anions. [108] On peut enfin citer la prodigiosine **VIII**, molécule naturelle aux nombreuses propriétés

(immunosuppressives, [109] antimalariales, [110] antimicrobiennes et anticancéreuses[111], par exemple).

De plus, les indoles et leurs dérivés constituent une classe importante de récepteurs d'anions (voir la revue de Bao *et coll.*[112]). L'existence d'un noyau aromatique au sein de l'indole (pKa=20.9) permet d'en augmenter l'acidité par-rapport au pyrrole (pKa=23.0). De même, la présence de deux noyaux aromatiques dans le carbazole induit une diminution de pKa par-rapport à l'indole (pKa=19.9). [113] Ceci s'explique par une meilleure stabilisation de la base conjuguée du carbazole due à une délocalisation plus importante de la charge négative le long des cycles aromatiques *(Figure 1.6)*. [114]

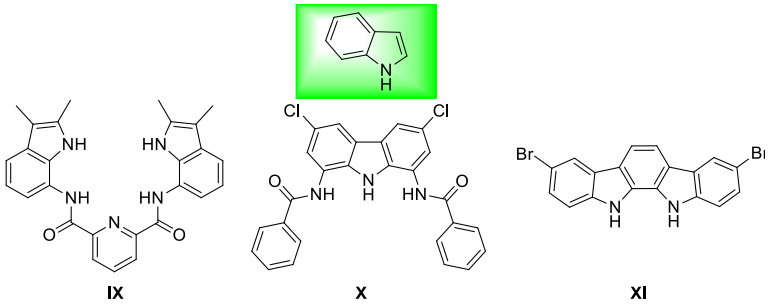


Figure 1.6 Récepteurs moléculaires à base d'indoles, de carbazoles et d'indolocarbazoles utilisés en reconnaissance des anions

Le récepteur **IX** à base d'indole est à l'origine d'un piégeage sélectif des ions fluorures. [115] La molécule **X** représente un élément prometteur pour de futures études de reconnaissance moléculaire. [114] L'équipe de Beer a également décrit l'emploi d'indolocarbazoles **XI** dans ce contexte. [116]

1.3.2 *Urées et dérivés*

L'intérêt pour l'urée en chimie supramoléculaire a été mis en évidence au début des années 1990 par les deux équipes de Wilcox [117] et Hamilton [118] *(Figure 1.7)*. En effet, le groupement urée permet d'établir deux liaisons hydrogène relativement fortes avec les anions. Wilcox a été le premier à mettre en évidence la présence d'une interaction entre le dérivé **XII** et des anions phosphonates, sulfates et carboxylates, formant ainsi les premiers complexes anioniques. Un an plus tard, Hamilton décrit plusieurs complexes donc un complexe 1:1 diméthylurée-acétate **XIII** dans le DMSO avec une constante d'association K_a= 45 M^{-1} et un complexe 1:1 diurée-glutarate **XIV** dans le DMSO avec une constante d'association de K_a= 6,4.10^2 M^{-1}.

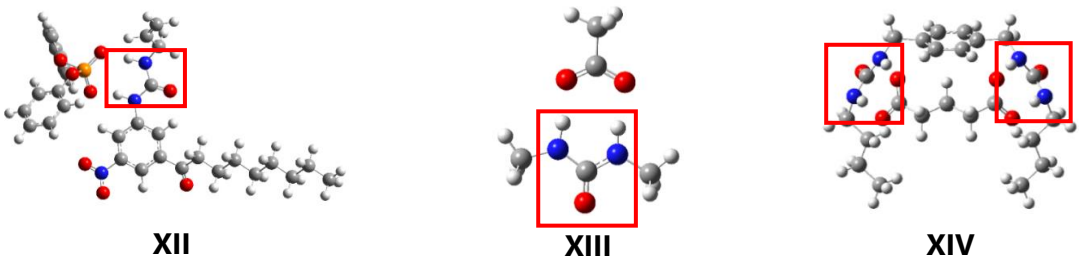


Figure 1.7 Premiers exemples de reconnaissance moléculaire par les urées de Wilcox et Hamilton (Niveau PM6).

L'urée présente la particularité de donner deux liaisons hydrogène parallèles, permettant de former des complexes aux géométries complémentaires (*Figure 1.7*). [119] Dès lors, son application en reconnaissance moléculaire des anions a fait l'objet d'un nombre important de publications. Quelques exemples pertinents de structures capables de piéger des anions sont représentées en *Figure 1.8*. On y retrouve notamment le catalyseur de Schreiner **XV** et son dérivé portant un groupement paranitrophényle **XVI**. Des combinaisons de plusieurs urées sont également décrites comme dans les récepteurs **XVII**, **XVIII** et **XIX**. Enfin, des structures plus complexes sont envisagées comme le dérivé de cholapode **XX**.

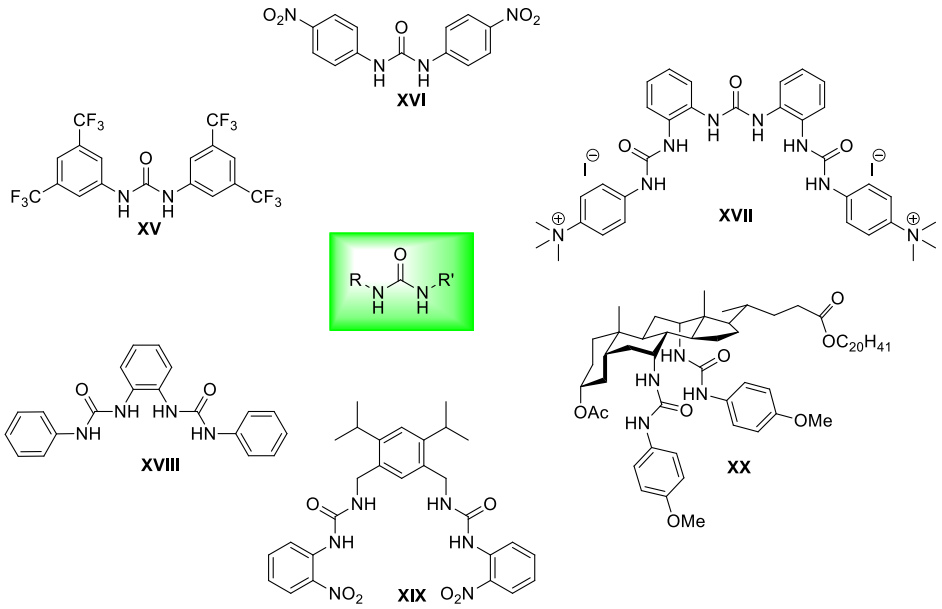


Figure 1.8 Exemples de structures moléculaires à base d'urées utilisées en reconnaissance des anions

En vue d'améliorer les propriétés de complexation de l'urée, son équivalent soufré, la thiourée, a fait également l'objet de nombreuses études de reconnaissance moléculaire. En effet, la relative acidité de ses NH est corrélée avec son fort potentiel de donneur de liaisons hydrogène. [120] Néanmoins, ses NH plus acides rendent la déprotonation par des anions basiques plus aisée, notamment avec les anions fluorures.[121]

De plus, les conformations préférentielles de ces deux donneurs dans différents solvants ont été étudiées récemment. [122] Tandis que l'urée préfère une conformation *anti-anti* favorable au piégeage des anions en solution, la thiourée montre, quant à elle, des conformations *syn-anti* ou *anti-anti* selon les substituants envisagés (*Figure 1.9*). Cet effet conformationnel peut conduire à une meilleure affinité des urées par rapport aux thiourées, du fait d'une préorganisation spatiale du récepteur et de l'énergie importante nécessaire à la réorganisation du récepteur en *anti-anti*.[122]

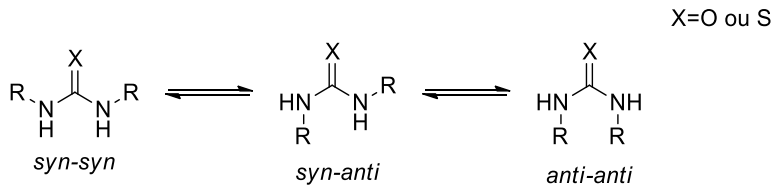


Figure 1.9 Différentes conformations des donneurs de liaisons hydrogène envisageables

Quelques exemples de thiourées appliquées à la reconnaissance moléculaire des anions sont décrits en *Figure 1.10*. [120,123]

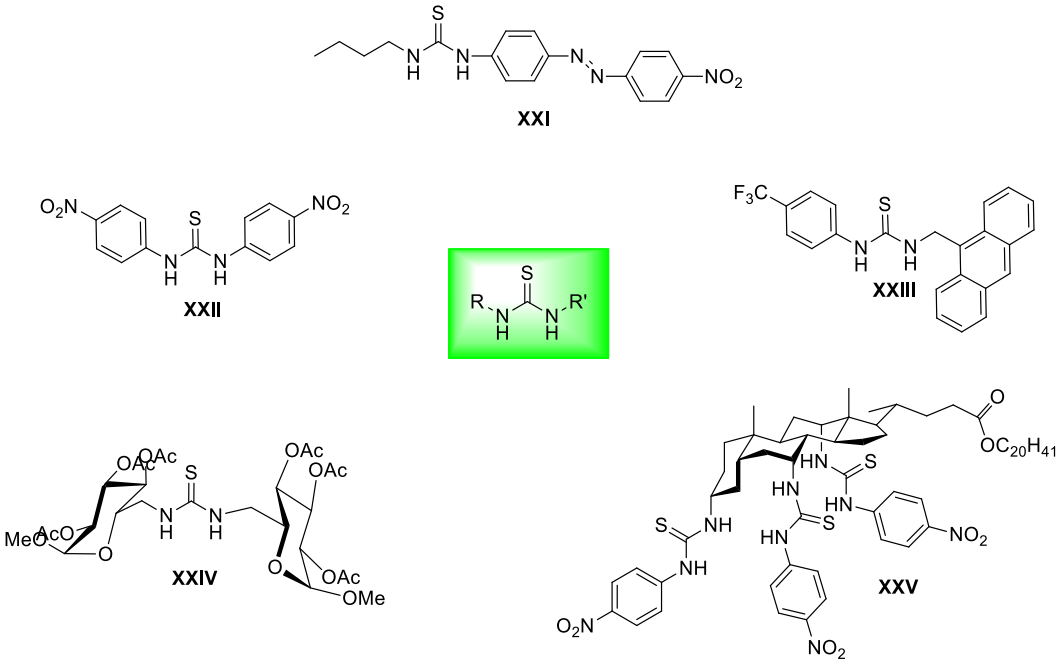


Figure 1.10 Quelques exemples de structures moléculaires à base de thiourées utilisées en reconnaissance des anions

Le récepteur thiourée **XXI**, comparé à son analogue incluant une fonction urée, a démontré une plus grande efficacité dans le piégeage des anions. [124] Des récepteurs aromatiques tels que **XXII** et **XXIII** permettent de piéger sélectivement les petits anions. [123,125] Il en est de même pour les structures à base de sucres **XXIV** [120] ou de stéroïdes **XXV,** [126] ce dernier présentant des propriétés de piégeage remarquables (K_a=2.10^{11} M^{-1} pour NEt_4Cl dans le chloroforme).

La sélénothiourée a fait l'objet de plusieurs études récentes par le groupe de Caltagirone. [127,128] Par comparaison avec l'urée, la présence de l'atome de sélénium permet une délocalisation plus importante de la densité électronique et une acidité accrue des N-H, pouvant entraîner des déprotonations avec les anions basiques. [128] Le récepteur **XXVI** possèdent la particularité d'interagir via mono- et/ou une bi-coordination selon la géométrie de l'anion considéré et la gêne stérique des substituants (*Figure 1.11*).[127] Les bis-sélénourées comme **XXVII** présentent quant à eux un mélange de conformations en solution.

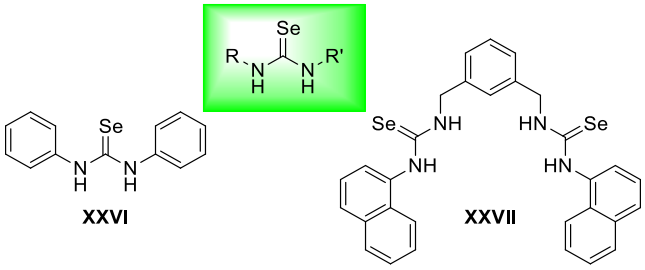


Figure 1.11 Exemples de sélénothiourées introduites pour la reconnaissance moléculaire des anions

Enfin, des isostères azotés de la thiourée ont également été envisagés tels que les dérivés de guanidine (voir la revue de Kubik [41]), de cyanoguanidine, ou encore ou le 3-amino-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxide, étudiés récemment par l'équipe de Gale. [129]

1.3.3 *Squaramides et dérivés*

En vue d'améliorer les capacités de complexation des urées, d'autres types de donneurs de liaisons hydrogène bidentates ont été envisagés. Une rigidification du donneur pourrait ainsi permettre d'améliorer la directionnalité et de diminuer le pKa, permettant d'améliorer la force et la sélectivité du récepteur. Dans cette optique, plusieurs récepteurs ont été développés : les deltamides, les squaramides, les croconamides ou encore les rhodizonamides.

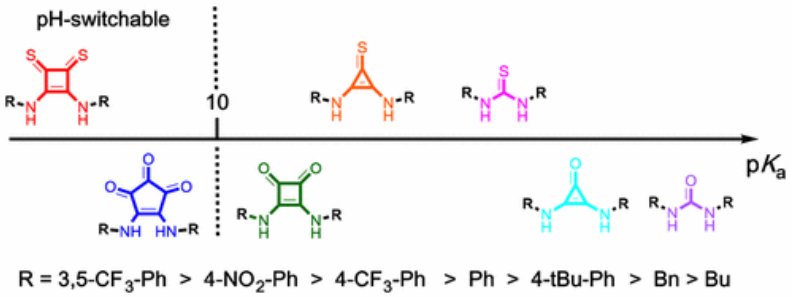


Figure 1.12 pKa de plusieurs familles de récepteurs d'anions[130]

L'équipe de Jolliffe a estimé le pKa de plusieurs familles de ces nouveaux donneurs par calculs théoriques *(Figure 1.12)*. [130] Deux tendances majeures sont dégagées de ce diagramme : *(i)* plus la taille du cycle augmente, plus l'acidité du donneur est importante, *(ii)* l'équivalent sulfuré des donneurs est plus acide que le donneur oxygéné.

De plus, l'introduction d'un donneur cyclique contraint une orientation convergente des N-H, non observée dans les dérivés de l'urée *(Figure 1.13)*. [131] Ainsi, les délocalisations au sein de ces cycles rigides rendent les motifs carbonyles et amines coplanaires. Cependant, alors que les squaramides favorisent majoritairement la conformation préférentielle *anti-anti* en solution dans le DMSO, les croconamides et quelques thiosquaramides ont une conformation préférentielle *syn-syn* délétère au piégeage. Ainsi, le pouvoir de donation de liaison hydrogène plus important est contrebalancé par le coût énergétique induit par la réorganisation spatiale du récepteur en *anti-anti*, ce dernier étant compris entre 2 et 17 kJ.mol^{-1} (*Figure 1.9*).[122]

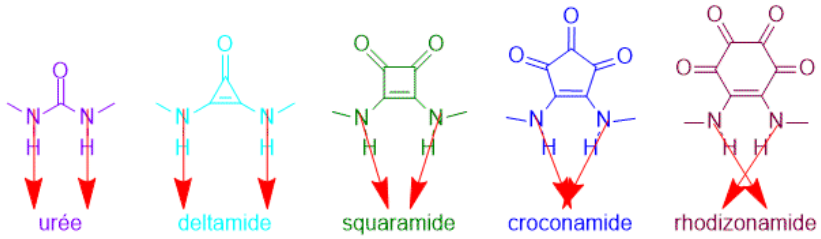


Figure 1.13 Directionnalités des donneurs de liaisons hydrogène

Depuis sa première description, le squaramide s'est imposé comme un donneur de liaisons hydrogène de choix dans la reconnaissance moléculaire des anions *(Figure 1.14)*.

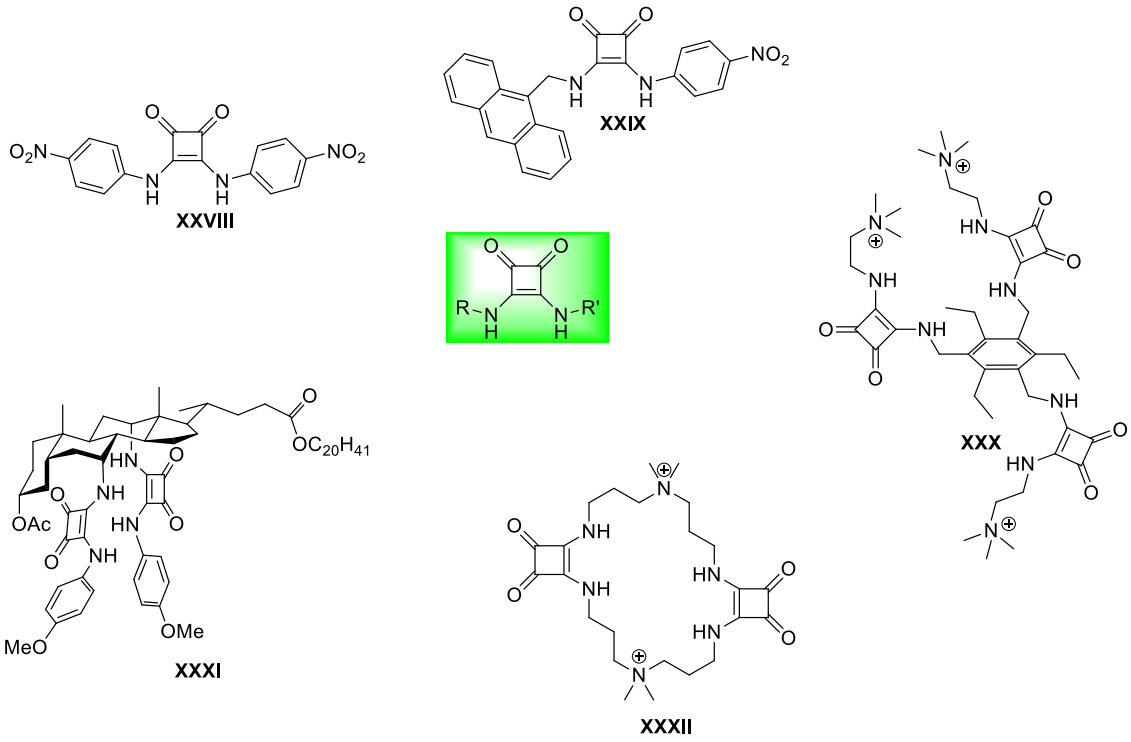


Figure 1.14 Exemples d'utilisations de la fonction squaramide en reconnaissance moléculaire des anions

Les molécules **XXVIII** et **XXXI** ont été étudiées en comparaison de leurs analogues portant une fonction urée. Les constantes d'association obtenues sont supérieures à celles constatées avec l'urée (par exemple, $\log(K_{Cl^-})_{\mathbf{XXVIII}}=6.05$ vs. $\log(K_{Cl^-})_{\mathbf{XVI}}=4.55$). [132,133] L'acidité du groupement squaramide en fait également un bon candidat pour des applications en reconnaissance colorimétrique des anions (**XXVIII** et **XXIX**). [134] La molécule **XXX** est utilisée dans la reconnaissance moléculaire des sels de tricarboxylates en milieu aqueux. [135] Une version cyclique **XXXII** est également proposée pour la reconnaissance moléculaire des ions sulfates dans l'eau. [136,137]

Des calculs théoriques ont démontré que l'équivalent soufré du squaramide, le thiosquaramide, pouvait former des complexes plus forts que le squaramide, la thiourée ou encore l'urée. [138] En solution, les thiosquaramides se révèlent ainsi plus acides et plus lipophiles que leurs analogues oxygénés. [139]

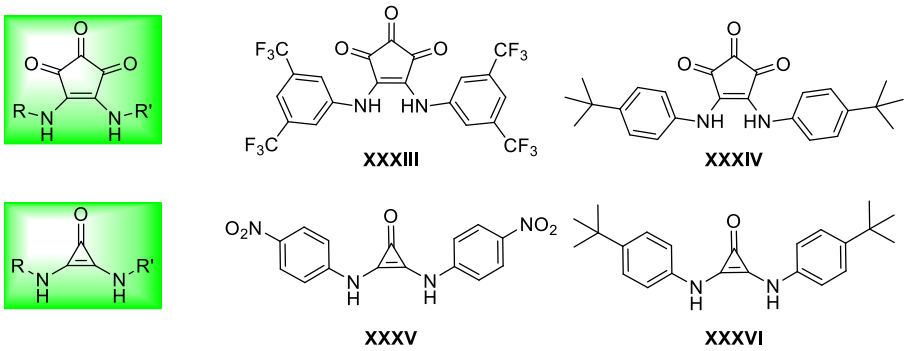


Figure 1.15 Quelques exemples de croconamide et de deltamide décrits pour la reconnaissance moléculaire des anions

La synthèse et l'emploi en reconnaissance moléculaire d'autres donneurs de liaisons hydrogène cycliques ont également été récemment envisagés par les groupes de Jolliffe [130,140] et de Pittelkow. [141] Les croconamides **XXXIII** et **XXXVI** présentent une plus grande acidité que les squaramides (*Figure 1.15*). Les deltamides **XXXV** et **XXXVI** ont une acidité intermédiaire entre l'urée et le squaramide. Leur affinité envers les anions est équivalente à celle des urées.

1.3.4 *Introduction de groupements électroattracteurs*

Comme nous l'avons vu précédemment, l'introduction de groupements électroattracteurs à proximité des donneurs de liaisons hydrogène permet de renforcer la capacité de piégeage des donneurs de liaisons hydrogène. [142] Dans cette optique, une des stratégies les plus employées est la substitution par des groupements aromatiques portant différents substituants selon les effets recherchés.

Dans un premier temps, cela permet de moduler les effets électroniques et de ce fait l'acidité des donneurs de liaisons hydrogène. [123] Wilcox *et coll.* ont ainsi démontré l'existence d'une corrélation entre le paramètre de Hammett et les capacités de reconnaissance moléculaire (*Figure 1.16*) en étudiant la famille de molécules **XXXVII-XXXXI**. [143]

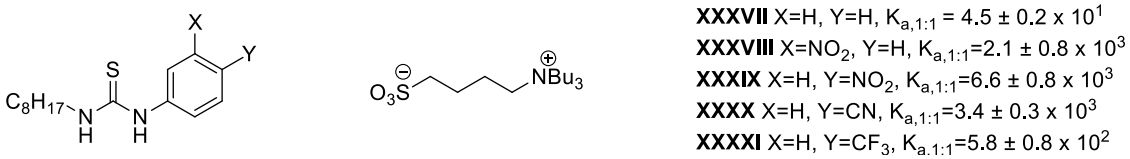


Figure 1.16 Corrélation entre le paramètre de Hammett et la constante d'association

En effet, l'augmentation de la valeur du paramètre de Hammett est parfaitement corrélée à l'augmentation de la constante d'association du zwitterion. A l'origine, le paramètre de Hammett σ permettait de quantifier l'influence d'un substituant X sur le pKa de l'acide benzoïque correspondant. [144] Les valeurs de coefficients de Hammett de différents substituants sont rassemblées dans le *Tableau 1.2*.

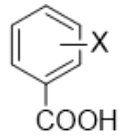
	X	-NO_2	-CN	-SF_5	-CF_3	-SCF_3	-OCF_3	Br
	σ_{meta}	0.73	0.62	0.61	0.44	0.40	0.39	0.40
	σ_{para}	0.78	0.67	0.69	0.53	0.50	0.36	0.23

Tableau 1.2 Coefficients de Hammett en positions meta et para de différents substituants

Un coefficient de Hammett positif indique un substituant électroattracteur. Il devient alors possible d'identifier des groupements pertinents tels que le nitro ou le cyanate.

Dans un deuxième temps, dans le cadre d'applications en milieu biologique, il est important d'examiner la lipophilie des composés synthétisés, nécessaire au passage des molécules à travers les membranes biologiques. Celle-ci peut être évaluée par le paramètre de Hansch π (*Tableau 1.3*).

X	-SCF_3	-SF_5	-OCF_3	-CF_3	Br	-NO_2	-CN
π	1.44	1.23	1.04	0.88	0.86	-0.28	-0.57

Tableau 1.3 Coefficients de Hansch de différents substituants

Un paramètre de Hansch négatif induit une forte hydrophilie. Ainsi, des groupements très électroattracteurs comme le nitro ou le cyanate se trouveront être hydrophiles.

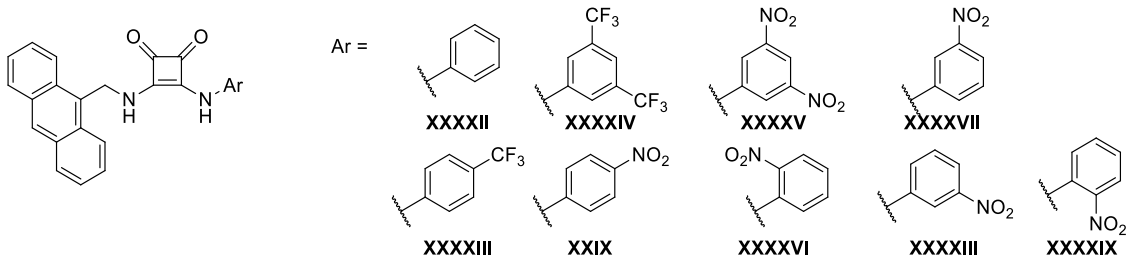


Figure 1.17 Famille de squaramides étudiée par l'équipe de Pareira et Orenha

Récemment, Orenha, Pareira *et coll.* se sont intéressés aux molécules **XXXXII-XXXXIX** dans une étude théorique (*Figure 1.17*). Ces molécules dérivées de **XXIX** font varier le nombre, la nature et la position de substituants sur le groupement aromatique électrodéficient du squaramide. [145] Toutes ces molécules interagissent favorablement avec les anions Cl^-, Br^-, et NO_3^-. Une interaction plus faible est notée pour les complexes formés avec l'ion nitrate. Plus le groupement est électroattracteur, plus l'énergie d'interaction augmente ($\Delta E_{int,\ \mathbf{XXXXIII}\text{-}Cl}$ = -60.12 kcal.mol^{-1}, $\Delta E_{int,\ \mathbf{XXIX}\text{-}Cl}$ = -63.53 kcal.mol^{-1}). De plus, le passage d'un groupement électrodéficient dans **XXXXIII** et **XXIX** à deux groupements électrodéficients dans **XXXXIV** et **XXXXV** conduit à une augmentation de l'énergie d'interaction ($\Delta E_{int,\ \mathbf{XXXXIV}\text{-}Cl}$ = -62.60 kcal.mol^{-1}, $\Delta E_{int,\ \mathbf{XXXXV}\text{-}Cl}$ = -65.42 kcal.mol^{-1}). Cela est due à la polarisation croissante de la liaison hydrogène.

1.3.5 *Conclusion*

De nombreux donneurs de liaisons hydrogène ont été étudiés en reconnaissance moléculaire au cours des dernières décennies, permettant d'étendre la diversité de ce champ de recherches. Ces études ont permis de dégager différents paramètres influençant la liaison hydrogène :

(i) la force de cette liaison, pouvant être adaptée par l'introduction d'hétéroatomes ou de groupements électroattracteurs à proximité des donneurs. Ces groupements permettent également de moduler la balance hydrophilie/lipophilie

(ii) la directionnalité de cette liaison, contrôlée par la rigidité des structures cycliques introduites ou la présence d'hétéroatomes

(iii) la multiplicité et la coopérativité de ces liaisons permettant d'atteindre des complexations plus efficaces

1.4 Donneurs d'interactions π-anion : applications en reconnaissance moléculaire, de la théorie à la pratique

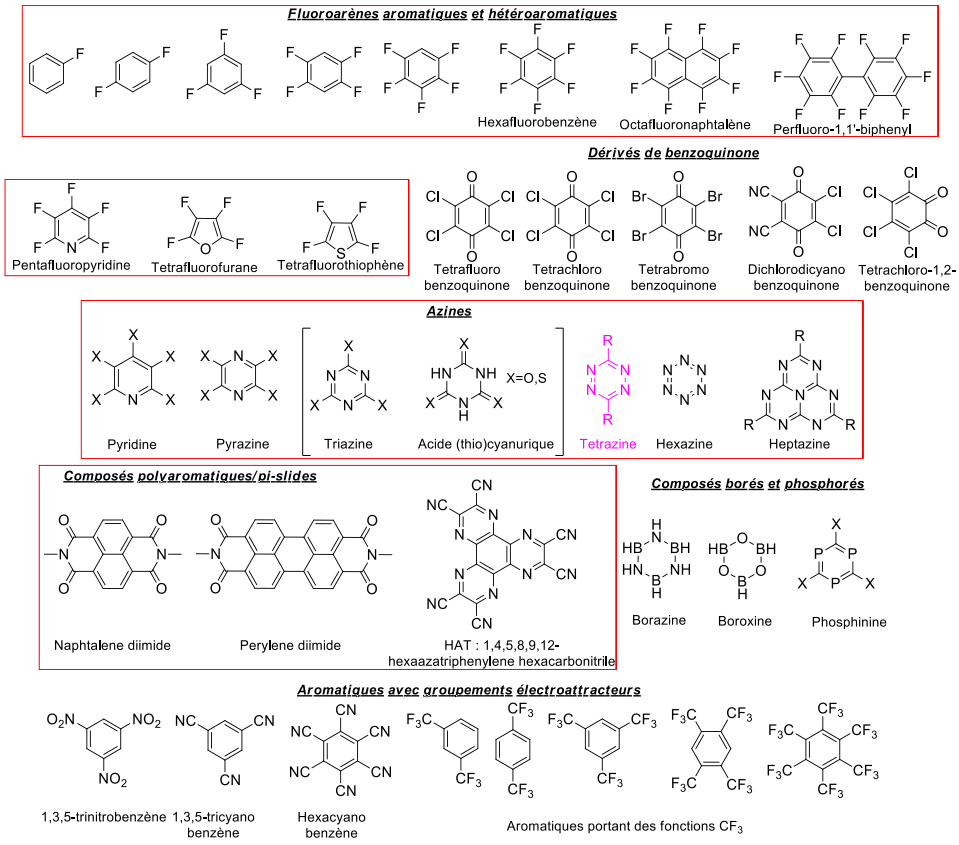


Figure 1.18 Aperçu des donneurs d'interactions π-anion

La *Figure 1.18* récapitule les principaux donneurs d'interactions π-anion présents dans la littérature. Nous avons classé ces structures en différentes familles : les fluoroarènes

aromatiques et hétéroaromatiques, les azines, les composés polyaromatiques appelés aussi π-slides, les dérivés de benzoquinone, les composés borés et phosphorés et les aromatiques portant des groupements électroattracteurs. Dans la suite, nous développerons uniquement les trois premières familles.

1.4.1 *Fluoroarènes*

Les fluoroarènes ont été les premiers donneurs d'interactions π-anion étudiés théoriquement et expérimentalement. En 2002, Deyà *et coll*. confirment les résultats de l'étude pionnière d'Hiraoka et Yamabe (cf. §1.2.2) par une étude théorique et cristallographique établissant la possibilité d'interactions π-anion favorables entre l'hexafluorobenzène et différents anions (H^-, F^-, Cl^-, Br^-, CN^-, NO_3^-, CO_3^{2-}). [91,96]

Par la suite, le 1,3,5-trifluorobenzène a été étudié théoriquement par Deyà et Frontera.[146] Cette étude démontre l'existence d'un moment quadripolaire très faible (Q_{zz}=0.57 B) contrebalancé par une polarisabilité moléculaire forte ($\alpha_{\parallel}$=38.79 u.a.). Ces deux effets permettent la génération d'un complexe avec l'anion fluorure avec une énergie d'interaction de -7.77 kcal.mol^{-1} dans le vide (MP2/6-31++G** avec correction du BSSE).[146]

La même année, Alkorta *et coll.* étudient de manière théorique l'interaction des noyaux hétéroaromatiques fluorés avec différents anions. [91,147,148] Les énergies d'interaction avec l'ion chlorure sont rassemblées dans le *Tableau 1.4*. Les valeurs des énergies d'interaction pour les dérivés pyridine et naphtalène sont comparables à celle de l'hexafluorobenzène. Les cycles aromatiques à cinq chaînons induisent des énergies d'interaction plus faibles. La distance au centroïde reste dans l'intervalle 3.0-3.3 Å pour tous les fluoroarènes étudiés.

Noyau aromatique	Énergie d'interaction (kcal/mol)	Distance au centroïde (Å)
Hexafluorobenzène	-12.76	3.159
Pentafluoropyridine	-14.08	3.092
Tetrafluorofurane	-9.04	3.106
Tetrafluorothiophène	-8.06	3.252
Octafluoronaphtalène	-17.31	3.056

*Tableau 1.4 Énergies d'interaction (MP2/6-31++G**) et distances au centroïde calculées pour différents noyaux fluorés*

L'influence du degré de fluoration sur l'existence d'une interaction π-anion a été étudiée expérimentalement par Weber *et coll.* [149] En phase gaz, l'interaction π-anion est présente uniquement avec le composé perfluoré tandis que les degrés de fluoration inférieurs conduisent à des interactions C-H···anion. Albrecht, Rissanen *et coll.* (cf. §1.6.2)[94,150] ont étudié ce phénomène de façon théorique avec les composés modèles **L** et **LI** (*Figure 1.19*). Ainsi, l'attraction de type π-anion, exercée avec les penta- et tetrafluorobenzènes se transforme en répulsion quand le degré de fluoration diminue. Cette répulsion favorise

l'établissement de liaisons C-H···anion avec les hydrogènes en *ortho* du cycle aromatique électrodéficient (*Tableau 1.5*).

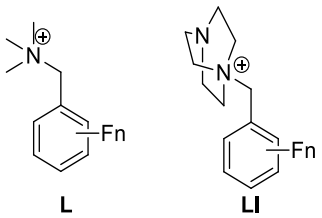


*Figure 1.19 Composés **L** et **LI***

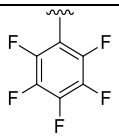
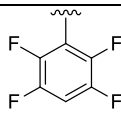
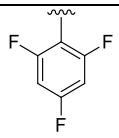
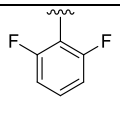
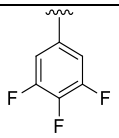
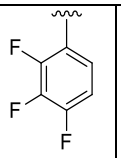
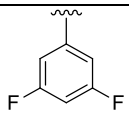
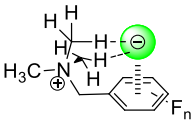
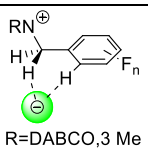
Géométrie de complexation / F_n							
	☑	☑	☑	☑	X	X	X
 R=DABCO,3 Me	X	X	X	X	☑	☑	☑

Tableau 1.5 Influence du degré de fluoration sur le mode de coordination à l'anion bromure

Ces premiers éléments ont été ensuite complétés par une autre étude théorique du même groupe afin d'examiner la position de l'anion au-dessus du cycle perfluoré en fonction du degré de fluoration du cycle. [151] Il a ainsi démontré qu'une interaction π-anion nécessite au moins trois atomes de fluor. De plus, la distance entre l'aromatique et l'anion augmente quand le degré de fluoration diminue.

1.4.2 *Azines*

Le remplacement des atomes de carbone du benzène par des atomes d'azote entraîne les phénomènes suivants : une électrodéficience marquée, un moment quadripolaire positif et une polarisabilité moléculaire importante. [93] L'origine du moment quadripolaire positif, permettant la génération d'interactions π-anion avec les azines, est liée à la distribution de la densité électronique des électrons σ, les électrons π n'ayant qu'un rôle mineur dans la polarisation de la densité électronique. (*Figure 1.20*) [152,153] Les interactions π-anion existent ainsi car l'attraction du noyau est plus forte que l'interaction répulsive de l'anion avec l'aromatique. [154]

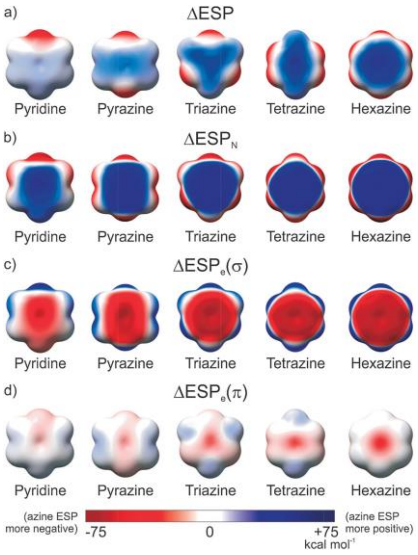


Figure 1.20 (a) Différences dans les ESP des azines relativement à l'ESP du benzène ; Contributions (b) des noyaux (ΔESPN), (c) des électrons σ (ΔESPσ) et (d) des électrons π (ΔESPπ) à l'ESP. Tous sont tracés sur la même surface d'isodensité [152]

Ainsi, par exemple, l'interaction de la pyridine avec l'ion chlorure n'est pas favorable (+2 kcal/mol). En effet, la pyridine n'est pas assez π-déficiente pour permettre la génération d'une interaction π-anion stable.

La dichloropyrazine possède, quant à elle, un moment quadripolaire faible (Q_{zz} = 1.47 B) accompagné d'une polarisabilité moléculaire forte ($\alpha_{\parallel}$=44.32 u.a.), permettant théoriquement la formation d'interactions π-anion. [146] Cependant, ce noyau a été peu étudié en solution à ce jour.[155]

Les triazines ont été largement étudiées en reconnaissance moléculaire. L'intérêt pour cette famille remonte à 2002 quand Mascal *et coll.* publient une étude de l'interaction théorique entre deux triazines modèles, la 1,3,5-triazine (Q_{zz}=0.90 B et $\alpha_{\parallel}$=30.34 u.a.[146]) et la 1,3,5-trifluorotriazine (*Figure 1.21*), avec une série d'anions (F^-, Cl^-, N_3^-). [156] Des interactions de piégeage fortes et favorables sont mises en évidence, ouvrant la voie à l'exploration d'un nouveau motif donneur d'interactions π-anion. [156] La trichlorotriazine est une brique moléculaire très employée dans la littérature (*Figure 1.21*) : les trois positions chlorées permettant des substitutions nucléophiles afin d'accéder à des structures macrocycliques dont plusieurs familles ont été largement étudiées (voir les revues de Gamez[148] et de Dunbar[91]).

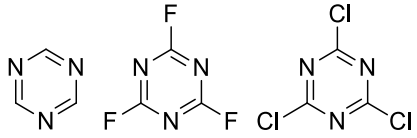


Figure 1.21 Structures de la triazine, de la trifluorotriazine et de la trichlorotriazine

Par exemple, l'équipe de Wang s'est intéressée au piégeage de différents anions par les oxacalix[2]arène[2]triazines par calculs théoriques mais également par cristallographie, en

phase gazeuse et en solution. [157,158] Dans tous les cas, des complexes 1:1 sont formés avec des constantes d'association en solution de l'ordre de 10^2-10^4 M^{-1} dans l'acétonitrile. [157] Une tendance similaire a été trouvée en phase gazeuse. [158] Plus récemment, l'équipe de Wang s'est focalisée sur la synthèse de macrocycles contenant plusieurs cavités, les « supermacrocycles », dans laquelle une balance rigidité/flexibilité est introduite. [159–161] Cette balance est particulièrement importante pour les propriétés de complexation des récepteurs moléculaires. [2] Après avoir étudié la preuve de concept de piégeage des carboxylates en phase cristalline, une étude en spectrométrie de masse a permis de démontrer le piégeage d'une grande diversité d'anions en phase gaz (ClO_4^-, $H_2PO_4^-$, HSO_4^-, SO_4^{2-}, PF_6^-). Néanmoins, une absence de complexation est observée en solution.

L'équipe de Stoddart s'est intéressée à la synthèse d'un cyclophane macrocyclique à base de triazines substituées par des pyridiniums **LII**, générant une cavité électrodéficiente permettant le piégeage d'anions et d'arènes polycycliques (*Figure 1.22*). [162]

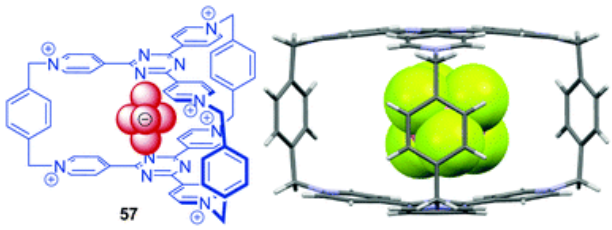


*Figure 1.22 Cyclophane macrocyclique de Stoddart **LII** à base de triazine*[162]

Les dérivés de l'acide cyanurique sont des tautomères des triazines. Les dérivés réunis en *Figure 1.23* ont été étudiés théoriquement et cristallographiquement par Frontera, Deyà *et coll.*[94,163] La substitution par un atome de soufre conduit à une diminution du moment quadripolaire ainsi que de l'augmentation de la polarisabilité moléculaire.

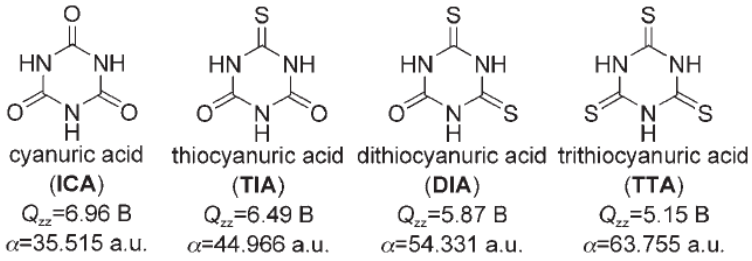


Figure 1.23 Dérivés de l'acide cyanurique, moments quadripolaires et polarisabilité moléculaire[94,163]

La tétrazine sera développée dans le paragraphe suivant.

Les heptazines font partie d'une famille d'aromatiques polyazotés en plein essor. [164–166] L'intérêt théorique de ces structures dans la génération d'interactions π-anion a été mis en évidence par l'équipe de Kim. [167] Dans ce composé, le carbone central, entouré de trois atomes d'azote, possède une charge positive forte (q=0.65 u.a.). Les complexes formés avec les halogénures possèdent des énergies d'interaction fortes (F^- -86.1 kcal/mol et Cl^- -50.2 kcal/mol, MP2/CBS).[167]

1.4.3 *Cas de la tétrazine*

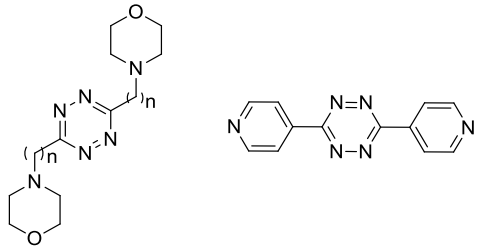
La tétrazine est un hétérocycle de formule brute $C_2H_2N_4$. Dans la suite, nous nous concentrerons sur l'isomère 1,2,4,5-tétrazine (*s*-tétrazine) le plus étudié. Par souci de simplicité, cet isomère sera appelé « tétrazine » dans la suite de ce manuscrit.

La tétrazine est un hétérocyclique possédant des propriétés photophysiques extensivement étudiées par l'équipe du Pr. Audebert. [11,168] Ainsi, les tétrazines sont des composés qui manifestent des couleurs marquées allant du violet à l'orange voir au rouge, à cause d'une bande de transition n→π* dans le visible.[10,169] Le maximum d'absorption varie entre 510 et 530 nm avec un coefficient d'extinction molaire faible de l'ordre de 1000 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$. La position de cette bande est peu affectée par le substituant. A l'inverse, une seconde bande intense apparaît dans l'UV, dû à une transition π→π*, dont la position est affectée par le substituant.

De nombreux dérivés de *s*-tétrazine sont fluorescents avec un temps de vie long (10-180 ns) dépendant des substituants. [170] La substitution de la tétrazine avec des atomes très électronégatifs (S, O, Cl) est nécessaire à la fluorescence. Si la tétrazine est substituée par des groupements donneurs, le caractère fluorescent disparait.[12] En solution, la bande d'émission de fluorescence est large avec un maximum centré autour de 550 à 590 nm.[10]

Enfin, il a été démontré que dans le premier état excité, la tétrazine possède un pouvoir d'oxydation fort.[10] L'extinction de la fluorescence peut ainsi être observée lors de la mise en présence de donneurs d'électrons avec la tétrazine, permettant d'envisager son usage potentiel en tant que capteur colorimétrique.

Dans un deuxième temps, les équipes de Frontera et Deyà ont mis en évidence par calculs théoriques le potentiel de la tétrazine comme donneur d'interactions π-anion. Ils notent le caractère électrodéficient marqué de la tétrazine (Q_{zz}= +2.5 B) ainsi que sa haute polarisabilité moléculaire ($\alpha_{\perp}$=58.7 au), cette dernière contribuant majoritairement à la formation d'interactions π-anion.[93] Des complexes calculés avec les halogénures possèdent des énergies d'interaction de -18.8 kcal/mol pour F^-, -10.9 kcal/mol pour Cl^- et -10.3 kcal/mol pour I^- (niveau MP2/6-311+G** avec correction du BSSE). [171]



LIII, n=1
LIV, n=2
LV, n=3
LVI, n=4

LVII

Figure 1.24 Ligands étudiés par Bianchi et Melguizo

Basées sur ces deux propriétés, plusieurs familles de récepteurs d'anions fluorescents à base de tétrazine ont ainsi été successivement décrites dans la littérature. [93]

Récemment, l'équipe de Bianchi et de Melguizo s'est intéressée aux propriétés de reconnaissance anionique de deux ligands **LIII** et **LIV** composés d'une tétrazine reliée à deux morpholines par des bras espaceurs de tailles différentes (*Figure 1.24*). [93,172–178] Des complexes 1:1 sont décrits avec ces deux ligands à l'état solide et en solution avec les anions F^-, Cl^-, Br^-, I^-, NO_3^-, PF_6^-, ClO_4^-, SO_4^{2-}, I_3^-, SCN^-, et HO^-.[172–174,176] L'influence de la longueur du bras ainsi que de la rigidité sur le piégeage des anions a également été mise en évidence dans **LV, LVI** et **LVII**.[175,178] Ainsi, l'augmentation de la longueur du bras espaceur induit une association plus faible et la formation de complexes possédant différentes stœchiométries tandis que des complexes non définis sont constatés avec une rigidité accrue.

De son côté, l'équipe de Wang s'est spécialisée dans l'étude des corona*[n]*arène*[n]*tétrazines, de structure générale présentée en *Figure 1.25*. [161,179,180] Cette famille de macrocycles permet la formation de cavités électrodéficientes favorables au piégeage des anions. [181] L'équipe de Wang s'est particulièrement intéressée à la famille des corona[3]arène[3]tétrazines comme **LVIII**.[179] Cette structure forme un complexe ligand:anion 1:3 en présence d'ions chlorure.[161,179]

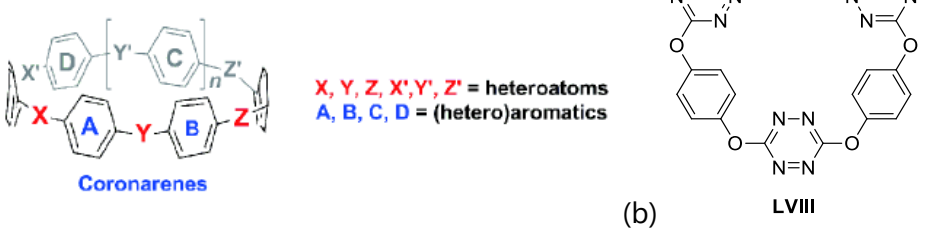


Figure 1.25 (a) Structure générale des coronarènes[180] (b) Exemple de corona[3]arène[3]tétrazine

Par la suite, l'étude de plusieurs molécules analogues **LIX-LXII**, a été publiée par la même équipe (*Figure 1.26*).[93,180] La forme cyclique de ces récepteurs induit une sélectivité sur les anions linéaires N_3^- et SCN^-. L'interaction avec le thiocyanate est dépendante de la structure (**LIX** (202 ± 1 $L.mol^{-1}$) > **LXI** (136 ± 2 $L.mol^{-1}$) > **LXII** (134 ± 4 $L.mol^{-1}$) > **LX** (102 ± 1 $L.mol^{-1}$)).[182] Des structures rigidifiées telles que **LXIII** ont été envisagées, permettant la complexation en phase gazeuse mais pas en solution.[183] La structure **LXIV** récemment étudiée possède une sélectivité remarquable pour l'ion SCN^-. [184]

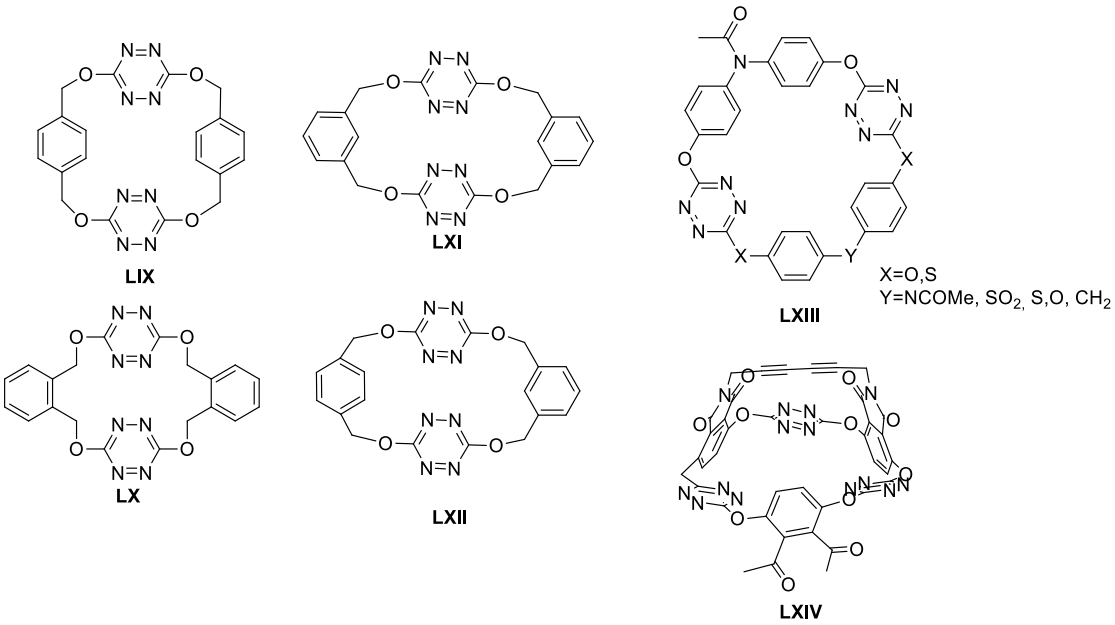


Figure 1.26 Isomères de coronarènes étudiés par l'équipe de Wang

Enfin, un exemple récemment publié par l'équipe de Stoddart, la « *TetrazineBox* » **LXV**, a attiré notre attention. Ce composé possède en effet un grand intérêt pour le design de futures machines moléculaires (*Figure 1.27*).[185]

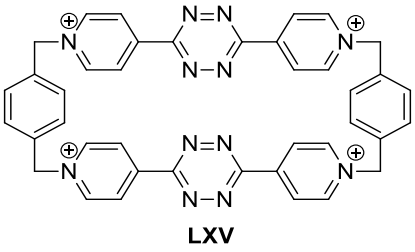


Figure 1.27 TetrazineBox de Stoddart

1.4.4 *Cas des borazines, boroxines et phosphinines*

La borazine possède un moment quadripolaire négatif (Q_{zz}= -3.18 B) mais une polarisabilité moléculaire élevée ($\alpha_{\parallel}$=+41.1 u.a.). [97,186] La B-trifluoroborazine, quant à elle, possède un moment quadripolaire positif (Q_{zz}= +3.10 B) et une polarisabilité moléculaire forte ($\alpha_{\parallel}$=+38.0 u.a.). Cette famille permet donc la génération d'interactions π-anion avec des énergies d'interaction favorables. Par exemple, la B-trifluoroborazine possède des énergies d'interaction de -15.5 kcal/mol pour F^- à -5.7 kcal/mol pour Br^- au niveau B3LYP/6-311+G** corrigé par le BSSE).

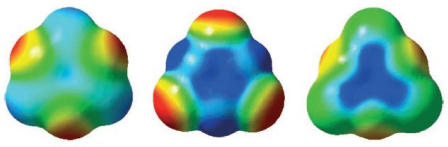


Figure 1.28 ESP (niveau : HF/6-31+G(d,p)) de la s-triazine (gauche), de l'acide cyanurique (milieu) et de la boroxine (droite) [187]

De plus, le noyau boroxine a été étudié théoriquement.[187] Une région fortement électrodéficiente localisée au centre du cycle aromatique est détectée par comparaison à la triazine et l'acide cyanurique (*Figure 1.28*).[187]

L'analogue phosphoré de l'acide cyanurique, la triphosphinine, a récemment été étudiée en solution. [188] Ce noyau électrodéficient, d'aromaticité comparable à celui du benzène, présente un fort potentiel de donneur d'interactions π-anion.

1.4.5 *Composés polyaromatiques/π-slides*

L'unité *N,N*-naphtalènediimide possède un fort caractère électrodéficient au centre de la molécule ainsi qu'un moment quadripolaire positif (Q_{zz}= +19.4 B).[91] L'équipe de Matile s'est intéressée à la quantification des interactions π-anion établies avec différents dérivés de cette famille par spectrométrie de masse. [189] Par la suite, l'équipe de Saha a mis en évidence la détection colorimétrique des ions fluorures par ces composés par génération de radicaux anioniques liés à des transferts électroniques lors de la complexation. [94,190]

Par la suite, des édifices supramoléculaires plus imposants ont été élaborés pour des applications biomimétiques. Matile *et coll.* ont décrits des canaux moléculaires à base d'oligo-(*p*-phénylène)-*N,N*-naphtalènediimides (O-NDI) pour une utilisation en transport transmembranaire des anions (*Figure 1.29*).[89,148] Ils ont montré une sélectivité spéciale ([F^-]>[Cl^-]>[Br^-]>[I^-]) due à la compensation de la désolvatation des ions par les interactions π-anion. [91]

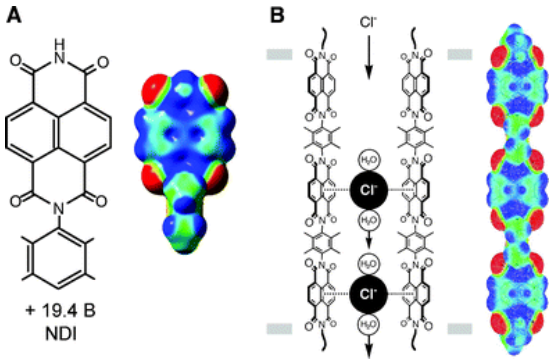


Figure 1.29 Structures et ESP (A) de l'unité NDI (B) du canal transmembranaire[91]

Stoddart *et coll.* ont exposé un prisme triangulaire à base de NDI **LXVI** (*Figure 1.30*). Le piégeage de l'anion I_3^- induit un auto-assemblage de l'édifice supramoléculaire.[95,191]

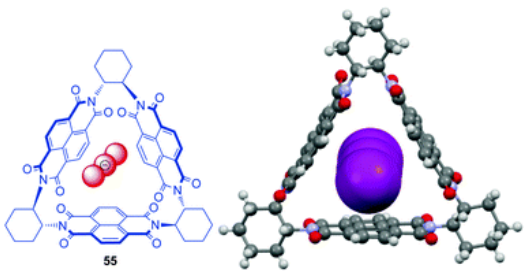


Figure 1.30 Prisme triangulaire à base de NDI de Stoddart ***LXVI*** [94]

Le benzènetriimide ou triimide méllitique a été introduit comme structure aromatique électrodéficiente permettant la génération d'interactions π-anion. [192] Son fort moment quadrupolaire (Q_{zz}= +14.5 B) en fait un donneur d'interactions π-anion de choix. [193]

La molécule de 1,4,5,8,9,12-hexaazatriphénylène (HAT) **LXVII** a été étudiée théoriquement par les groupes de Frontera et Ballester. La molécule d'HAT, malgré un moment quadripolaire négatif (Q_{zz}=-8.53 B), est capable de former des complexes stables avec les anions. Cela est dû à sa forte polarisabilité moléculaire ($\alpha_{\perp}$=54.03 u.a.). [194,195] Une extension de ce composé par des groupements cyano, le 2,3,6,7,10,11-hexacyano-1,4,5,8,9,12-hexaazatriphenylène (HAT-$(CN)_6$, *Figure 1.31*) a été étudiée de façon théorique par les équipes de Frontera et Deyà et a permis d'établir une interaction π-anion favorable avec $CF_3CO_3^-$.[194] En solution, des complexes 2:3 à transfert de charge sont observés avec Cl^-, Br^- et I^-, aboutissant à l'apparition de nouvelles bandes d'absorption dans le visible. [87,196–198]

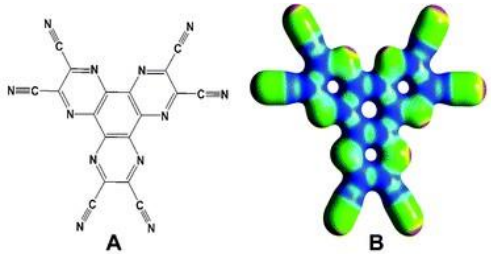


Figure 1.31 (A) Structure et (B) ESP de HAT-(CN)6 ***LXVII*** [91]

1.4.6 *Conclusion*

Une diversité importante de donneurs d'interactions π-anion a ainsi été décrite à ce jour. Cependant, ce domaine de recherche se retrouve souvent limité à des études théoriques sans corrélation avec des observations expérimentales. Ces études théoriques permettent néanmoins la mise en évidence de deux paramètres clés : la polarisabilité moléculaire et le moment quadripolaire, permettant l'évaluation rapide du potentiel de nouveaux donneurs d'interactions π-anion. Enfin, quelques systèmes fonctionnels introduits récemment par les équipes de Stoddart et de Matile notamment, laissent entrevoir des applications à ce type d'interaction dans un futur proche.

1.5 La catalyse par piégeage d'anions

Depuis peu et inspirés par des processus naturels, les chimistes portent un intérêt croissant à une nouvelle forme de catalyse basée sur le piégeage d'anions par des interactions non-covalentes (*CPA*).[85,199] Ainsi, dans le but de contrôler la stéréosélectivité d'un processus catalytique impliquant un intermédiaire réactionnel cationique, un environnement stéréo différencié peut être créé autour de ce dernier grâce à l'introduction d'un donneur de liaisons hydrogène, capable de piéger le contre-ion formé *(Figure 1.32)*. [200] Ce piégeage est susceptible d'intervenir à différentes étapes clés des transformations accessibles par *CPA*. Parmi la multitude de groupes fonctionnels capables de générer des

liaisons hydrogène et utilisés en *CPA*, les systèmes catalytiques les plus développés impliquent à l'heure actuelle principalement les motifs urée ou thiourée. Sous certains de ses aspects, la CPA peut s'apparenter à de l'organocatalyse puisque la plupart des étapes clés des processus impliquent des espèces organiques et un mode d'activation non métallique. Les *Figure 1.32 à 1.34* illustrent les concepts les plus importants en CPA, impliquant l'abstraction chirale d'anion à partir d'une paire d'ions, l'approche par transfert de phase et la catalyse par un acide de Brønsted.

1.5.1 *L'abstraction chirale d'anion*

La *Figure 1.32* illustre la première approche développée par le Pr. Jacobsen. Elle est basée sur l'abstraction d'un halogénure d'une paire d'ions par interaction avec une thiourée fonctionnalisée. Dans les deux cas, l'abstraction de l'anion permet l'activation d'un ion iminium dans un environnement non racémique. Cet iminium peut être généré *in situ* (*Figure 1.32a*) ou préformé (*Figure 1.32b*). Dans le premier cas, l'addition de Troc-Cl sur l'hétérocycle, génère la formation d'un chlorure d'iminium. Ce dernier subit l'addition d'un équivalent d'énolate en présence d'une thiourée fonctionnalisée pour conduire aux motifs dihydroisoquinoléines selon une réaction de type acyl-Mannich. Cette stratégie s'est également montrée efficace dans des réactions de Pictet-Spengler par exemple. [200,201] La *Figure 1.32b* illustre une réaction de Povarov catalysée par un ligand combinant une thiourée et un groupement sulfinamide. L'interaction entre la thiourée et l'anion accompagnée d'un réseau d'interactions secondaires spécifiques générées par la présence du motif sulfinamide sont responsables de l'énantiosélectivité observée lors de l'étape de cycloaddition permettant la construction de l'hétérocycle. [202]

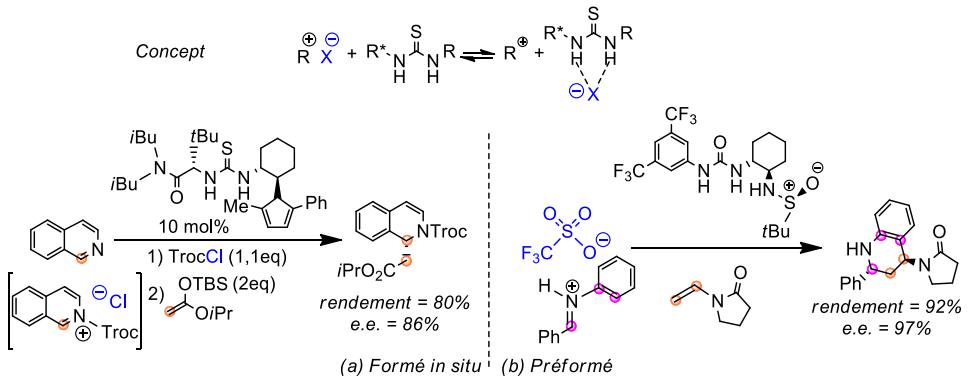


Figure 1.32 CPA par abstraction chirale d'anion à partir d'une paire d'ions générée (a) in situ ou (b) (pré)formée

1.5.2 *La catalyse par transfert de phase*

Développée récemment par le Pr. Gouverneur, cette approche combine à la fois, la catalyse par piégeage d'anion et le concept de catalyse par transfert de phase *(Figure 1.33)*. En effet, l'objectif est une réaction de fluoration en utilisant des agents de fluoration faiblement solubles dans des solvants organiques comme KF ou CsF. Le piégeage du fluorure par de multiples liaisons hydrogène des deux fragments urée du catalyseur génère un

fluorure « soluble en milieu organique ». Dès lors ce dernier peut s'additionner sur l'aziridinium et former la liaison C-F. [203]

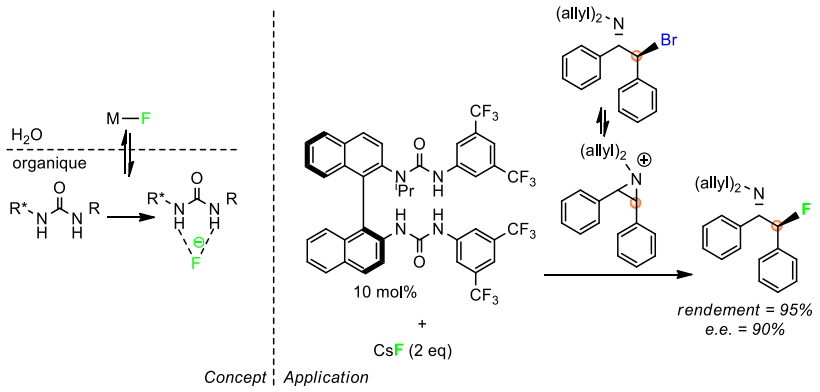


Figure 1.33 CPA et transfert de phase

1.5.3 *La catalyse par un acide de Brönsted*

Cette approche, dérivée du concept BBA (Brønsted acid-assisted Brønsted acid catalysis), [204] associe au sein du même catalyseur un site acide (acide carboxylique) et une urée, liés de manière covalente. Comme montré récemment par le Pr. Seidel, une longueur de bras appropriée entre ces deux fragments, permet la stabilisation optimale de la base conjuguée (carboxylate) par le motif urée puis conjointement l'augmentation de l'acidité du catalyseur, la rigidification de l'édifice supramoléculaire et l'activation d'un substrat. Ce mode d'activation-catalyse est illustré par la formation de β-carbolines par réaction de Pictet-Spengler *(Figure 1.34)*. La première étape clé comprend la formation acido-catalysée d'une imine puis d'un ion iminium générés *in situ* à partir d'un benzaldéhyde et de la tryptamine. Ce concept a été appliqué à une variété importante de transformations chimiques en versions intra- et intermoléculaires. [205]

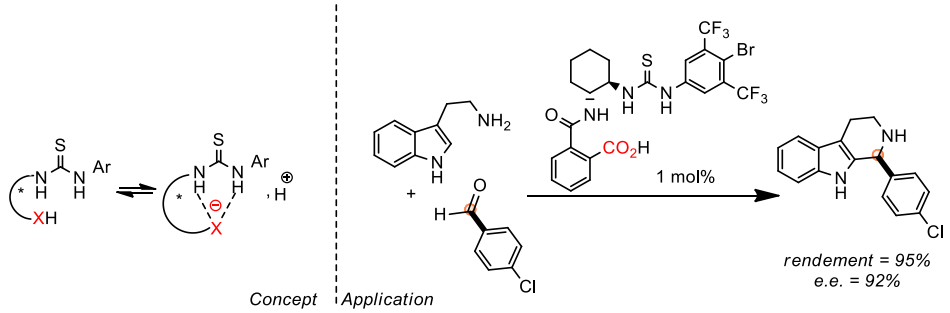


Figure 1.34 Abstraction chirale d'anion et catalyse par un acide de Brønsted

1.5.4 *Conclusion*

A ce jour, les principaux concepts liés à la *CPA* ont été résumés dans ce paragraphe. Cette approche bioinspirée permet d'atteindre d'excellentes sélectivités. Basée sur des concepts de chimie supramoléculaire, l'avènement de la *CPA* constitue une avancée notable, [206] promise à un essor rapide et diversifié. Les travaux récents du Pr. Feringa (Prix Nobel de chimie - 2016) illustrent l'utilisation récente de machines moléculaires en *CPA* offrant ainsi une dimension nouvelle à ce domaine. [207,208]

1.6 Vers la combinaison des interactions π-anion et des liaisons hydrogène : notion de coopérativité

1.6.1 *Notions de coopérativité*

La coopérativité dépend de la nature et du nombre d'interactions non-covalentes agissant simultanément au cours d'un phénomène de complexation.[3] Ainsi, lorsque les différentes interactions se renforcent mutuellement, on parle de « coopérativité », de « coopérativité positive » ou encore de « synergie ». Cela implique que la somme des différentes interactions mises en commun est supérieure à la simple addition des interactions prisent séparément. D'un autre côté, lorsque la somme des différentes interactions mises en commun est équivalente à la simple addition des interactions prises séparément, on parle de « non-coopérativité ». Enfin, lorsque les différentes interactions entrent en compétition dans la complexation et que la somme des interactions est inférieure aux différentes interactions prises séparément, on parle « d'anti-coopérativité » ou de « coopérativité négative ». [3]

La compréhension des effets de coopérativité entre interactions non-covalentes est l'un des défis les plus importants de la chimie supramoléculaire. En effet, la compréhension et la rationalisation de ces effets devraient permettre à terme de pourvoir les maximiser afin d'obtenir des systèmes toujours plus performants.

Dès lors, l'agencement respectif des fragments à l'origine de la complexation devient prépondérant au sein du récepteur et ce fait son design également. Dans cette section, nous rassemblons les principaux designs de récepteurs combinant des liaisons hydrogène et des interactions π-anion.

1.6.2 *Coopérativité entre les interactions π-anion et les liaisons hydrogène : premiers exemples avec les fluoroarènes*

L'équipe de Johnson s'est intéressée particulièrement à la combinaison de donneurs d'interactions π-anion et de liaisons hydrogène uniques ou multiples *(Figure 1.35)*. [209]

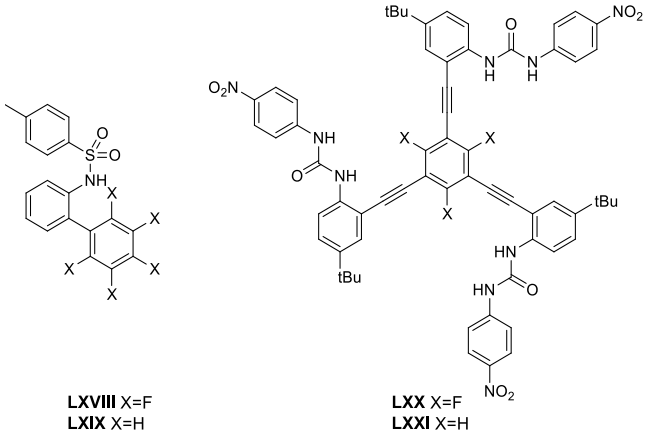


Figure 1.35 Récepteurs proposés par l'équipe de Johnson

Le récepteur **LXVIII** se compose ainsi d'un sulfonamide relié par un noyau aromatique à un groupement pentafluorophényle. Ce récepteur possède ainsi une affinité modeste pour les halogénures (30±3 M^{-1} pour Cl^-, 20±2 M^{-1} pour Br^- et 34±6 M^{-1} pour I^- dans $CDCl_3$) avec une stœchiométrie 1:1. De plus, l'affinité pour **LXIX** n'est pas mesurable en solution car trop faible. La complexation anionique en solution est donc due à une combinaison des deux interactions non covalentes comme mis en évidence par calculs théoriques. Par la suite, la même équipe publie le récepteur **LXX** combinant cette fois-ci trois urées électrodéficientes avec un noyau aromatique fluoré trisubstitué. [210] Ce récepteur possède ainsi la caractéristique d'être sélectif des ions nitrates par-rapport aux ions chlorures en solution dans des solvants compétitifs tels que l'acétone-[D_6] ou le 10% DMSO-[D_6]/$CDCl_3$ (24100±1050 M^{-1} pour NO_3^- et 12200±934 M^{-1} pour Cl^-). Une sélectivité inverse est constatée pour **LXXI** (11800±1570 M^{-1} pour NO_3^- et 63700±814 M^{-1} pour Cl^-).

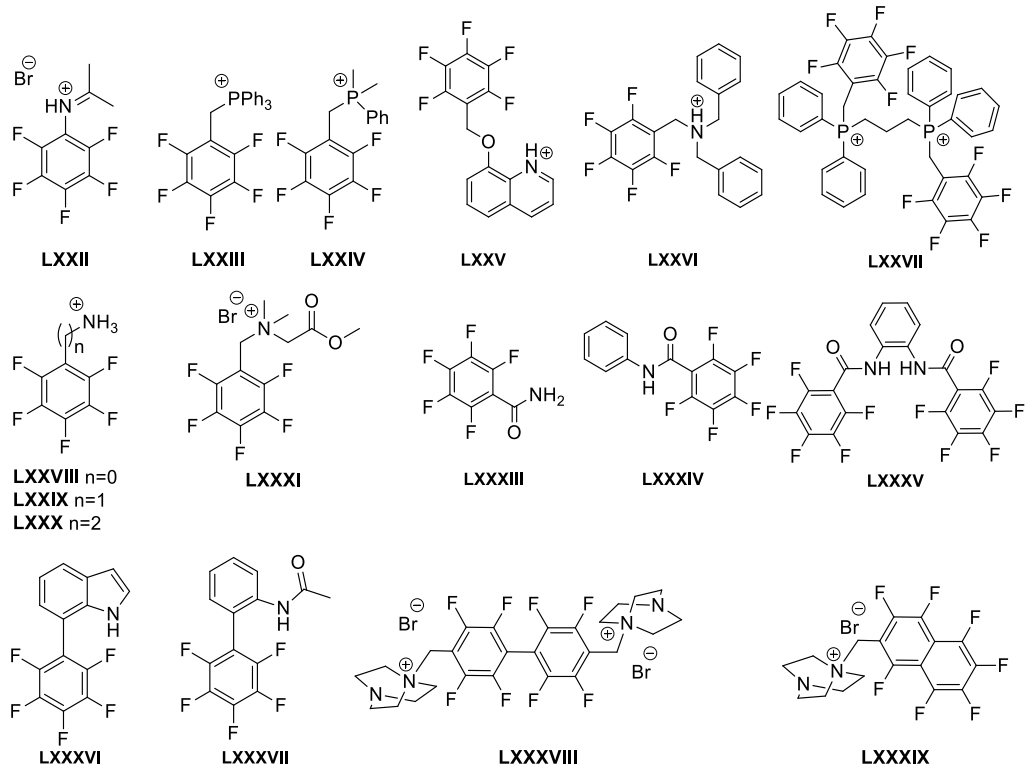


Figure 1.36 Quelques récepteurs étudiés par l'équipe de Rissanen

L'équipe de Rissanen et Albrecht s'est également intéressée à une grande diversité de combinaisons de ces deux interactions avec le pentafluorophényle dont quelques exemples sont présentés en *Figure 1.36.* [211]

En 2008, elle publie plusieurs récepteurs **LXXII-LXXIV** afin d'étudier leurs interactions avec différents halogènes. [212,213] Une combinaison de liaisons hydrogène et d'interactions π-anion est mise en évidence à l'état solide. Une grande diversité d'hapticités (cf *§1.2.2*) est ainsi obtenue : η^1 pour **LXXII**, η^2 pour **LXXIII** et η^1 ou η^3 pour **LXXIV**. Cependant, l'interaction π-anion, supposée faible, n'a pu être mise en évidence en solution. [213] Dans la suite, la

combinaison d'interactions a été étendue aux composés **LXXV-LXXVII** à l'état solide. Ces structures ont permis la stabilisation d'anions exotiques tels que Br_3^-, I_3^- ou I_4^{2-}.

L'influence de la taille du bras espaceur sur la position de l'anion a également été étudiée avec la famille **LXXVIII-LXXX.** [214] Cette étude a révélé la formation de la liaison hydrogène et la participation de l'interaction π-anion uniquement dans le cas **LXXX** où le bras espaceur est suffisamment long et flexible pour permettre un repliement de la structure. [214] Une hapticité η^6 est observée avec **LXXX** et **LXXXI**. [215] L'étude est alors étendue aux composés **LXXXIII-LXXXV** en solution et à l'état solide où des complexes 1:1 ont pu être mis en évidence avec différents anions (Cl^-, Br^-, I^-, BF_4^-, PF_6^-).[216] Le cas **LXXXV** est intéressant à discuter. Différentes conformations faisant intervenir plusieurs combinaisons d'interactions différentes ont été envisagées (*Figure 1.37*). La conformation B est la plus stable obtenue. Elle confirme la présence de deux liaisons hydrogène et deux interactions π-anion stabilisantes intervenant dans la complexation.

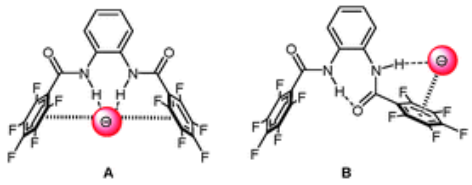


*Figure 1.37 Différentes conformations A et B envisagées avec le récepteur **LXXXV**[216]*

Cette même équipe a enfin publié plusieurs récepteurs **LXXXVI-LXXXVII**. [217,218] Des constantes d'association faibles sont obtenues (K_{a,Cl^-} = 46 M^{-1} et K_{a,Cl^-} = 52 M^{-1} dans l'acétonitrile pour **LXXXVI** et **LXXXVII**, respectivement). L'interaction de différents halogénures avec **LXXXVIII** et **LXXXIX** est également mise en évidence en solution et en phase solide, avec une hapticité η^4. [219]

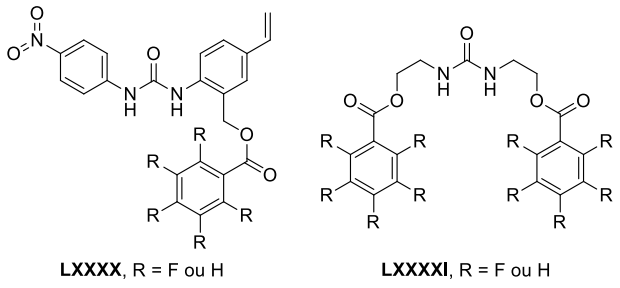


Figure 1.38 Récepteurs étudiés théoriquement par l'équipe de Liu

L'équipe de Liu s'est intéressée ces dernières années à deux familles de récepteurs d'anions **LXXXX** et **LXXXXI** en faisant varier théoriquement le degré de fluoration sur le donneur d'interactions π-anion (*Figure 1.38*). [220–223] La substitution par un groupement pentafluorophényle conduit à un piégeage coopératif et sélectif de l'ion fluorure. [220] La variation du degré de fluoration dans **LXXXX** permet l'identification de trois critères géométriques établissant la présence d'une interaction π-anion, différents de ceux établis par Weber (*Tableau 1.5*). [221] Dans **LXXXXI**, la substitution par deux pentafluorophényles permet

la complexation théorique d'une grande diversité d'anions. [222] La substitution du design **LXXXXI** par des monofluorophényles permet toutefois la formation de complexes anioniques, malgré le faible degré de fluoration.[223]

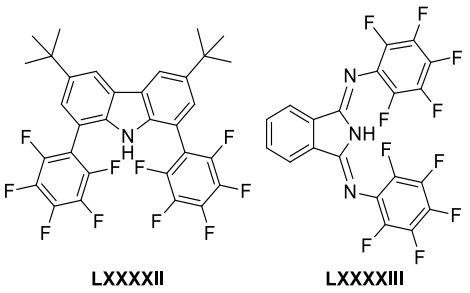


Figure 1.39 Récepteurs de Mata et Meyer

Mata, Meyer *et coll.* ont publiés deux récepteurs d'anions préorganisés **LXXXXII** et **LXXXXIII** (*Figure 1.39*). [217] La coopérativité des interactions dans le piégeage de différents anions est démontrée par le suivi des signaux RMN du proton et du fluor. Les constantes d'association déterminées avec **LXXXXII** sont relativement faibles (K_a=12.0 M^{-1} pour Cl^- et 6.6 M^{-1} pour Br^-). La flexibilité de **LXXXXIII** induit, à l'état solide, la formation d'un complexe 1:1 avec Cl^- et 2:1 avec Br^-.

1.6.3 *Coopérativité entre les interactions π-anion et les liaisons hydrogène : le cas des calixpyrroles*

Le greffage de multiples donneurs d'interactions π-anion sur des calixpyrroles a été décrit dans plusieurs articles par le groupe de Ballester (*Figure 1.40*).[19,90,224,225]

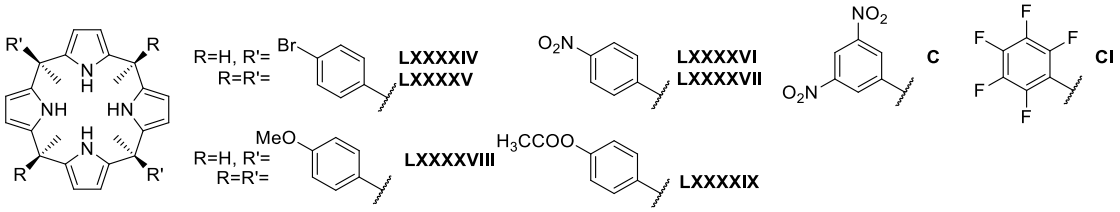


Figure 1.40 Quelques exemples de calix[4]pyrroles substitués synthétisés par Ballester

Avec l'anion chlorure dans l'acétonitrile, en prenant comme référence le calix[4]pyrrole **VI** ($K_{a,\mathbf{VI}\text{-}Cl}$=1,08.$10^5$ M^{-1}, *Figure 1.5*), une diminution de la constante d'association a été observée dans le composé **LXXXXVIII** ($K_{a,\mathbf{LXXXXVIII}\text{-}Cl}$=1.06.$10^4$ M^{-1}) portant des aromatiques substitués par des groupements donneurs. De même, une hausse de cette constante est notée avec des aromatiques substitués par des groupements accepteurs ($K_{a,\mathbf{LXXXXIV}\text{-}Cl}$=6.78.$10^5$ M^{-1}, $K_{a,\mathbf{LXXXXVI}\text{-}Cl}$ =2.77.10^5 M^{-1}, $K_{a,\mathbf{C}\text{-}Cl}$=1.79.$10^6$ M^{-1} et $K_{a,\mathbf{Cl}\text{-}Cl}$=5.53.$10^5$ M^{-1}). Des tendances similaires sont constatées avec les composés tétrasubstitués **LXXXXV**, **LXXXXVII** et **LXXXXIX**.

La coopérativité a également été examinée avec d'autres types de substitution. [90,226–229] Ces configurations permettent l'accès à deux isomères *cis* (R_1,R_3) et *trans* (R_2,R_3). Une large diversité de substituants a ainsi été étudiée (*Figure 1.41*).

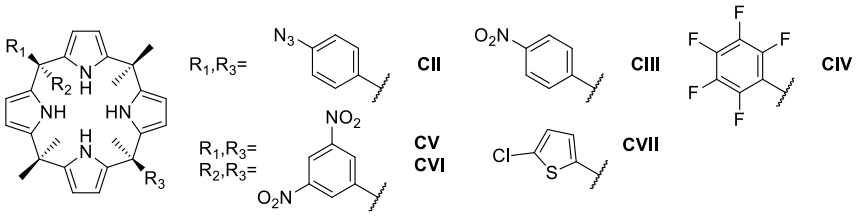


Figure 1.41 Exemples de calixpyrroles à deux substituants

L'influence de deux groupements aromatiques dans les structures **CII-CV** a été explorée. [227] En effet, la présence de deux groupements au lieu de quatre sur le calixpyrroles permet de minimiser les répulsions stériques entre substituants. [228] La présence de groupements électrodéficients sur le cycle aromatique améliore l'affinité du récepteur pour l'anion chlorure dans l'acétonitrile (par exemple, $K_{a,Cl^-,\mathbf{cv}}$ = 1550 M^{-1}). Un piégeage sélectif de F^- est observé en solution avec les calixpyrroles substitués par des thiophènes **CVII**. [228] L'influence des conformations *cis* et *trans* dans les isomères du calix[4]pyrrole à deux substituants a également été étudiée en comparant **CV** et **CVI**. [90,226,227]

D'autres études plus anecdotiques discutent de la substitution de calix[4]pyrroles par des groupes cyclohexyles. [230] On note enfin une étude de Sessler évoquant un calixpyrrole surmonté d'une couronne contenant deux pyrroles potentiellement donneurs d'interactions π-anion et d'un fluorophore. [231]

1.6.4 *Coopérativité entre les liaisons hydrogène et les interactions π-anion : cas des cylindrophanes et des cyclophanes*

Inspiré par les travaux de Deyà, Mascal mène, dans un premier temps, une étude théorique permettant l'évaluation de cylindrophanes portant divers groupements électrodéficients (triazine **CVIII**, acide cyanurique **CIX** et boroxine **CX**, *Figure 1.42*).[187]

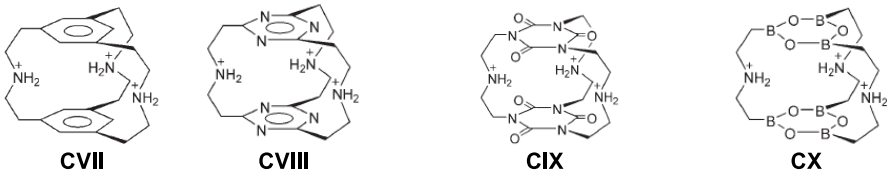


Figure 1.42 Cylindrophanes étudiés théoriquement par Mascal

Tandis que la répulsion électronique engendrée dans **CVII** ne permet pas la complexation des anions, des complexes **CVII**-F et **CVII**-Cl favorables sont prédits avec un ordre d'affinité **CVIII**<**CIX**<**CX**<**CVII**. Une cage moléculaire dérivée de **CIX** a révélé un piégeage sélectif des fluorures en phase gazeuse et à l'état solide.[232]

En collaboration avec le groupe de Caramori, le groupe de Mascal s'est intéressé théoriquement aux dérivations du design **CVII-CIX** en faisant varier la nature de l'aromatique électrodéficient et la nature du lien L (L=CH_2, NH, NH_2^+) afin d'optimiser le piégeage de l'ion fluorure précédemment décrit. [232,233]

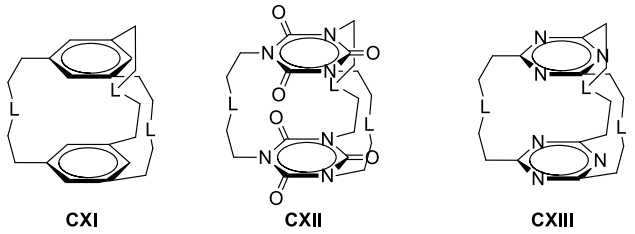


Figure 1.43 Cylindrophanes étudiés par Mascal et Caramori

Cela leur a permis d'accéder aux molécules **CXI-CXIII** (*Figure 1.43*). [234] La nature du lien L est importante car le complexe est stabilisé par des liaisons hydrogène. La longueur de la liaison H…F^- diminue lorsque L passe de CH_2>NH>NH_2^+, significatif d'une liaison hydrogène plus forte avec un degré de covalence pour NH_2^+. Enfin, le groupe de Caramori a étudié sur le même principe la reconnaissance moléculaire des dérivés de cyclophanes **CXIV-CXVI** (*Figure 1.44*). [233,235] Cependant, la taille réduite de la cavité ne permet pas l'inclusion de l'anion.

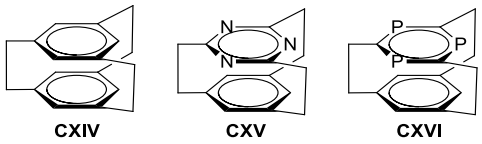


Figure 1.44 Cyclophanes étudiés par Caramori

1.6.5 *Coopérativité des liaisons hydrogène et des interactions π-anion de type azine*

Inspiré par les travaux de Wang (cf. *§1.4.2*), l'équipe de Caramori a modélisé et étudié théoriquement plusieurs familles de récepteurs de type calixarènetriazine (*Figure 1.45a*).[236,237]

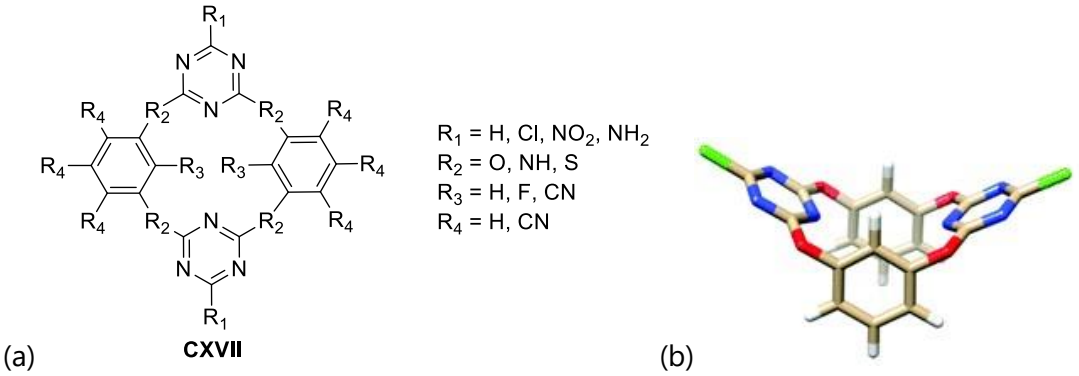


Figure 1.45 (a) Structure générale des calixarènes modélisés par Caramori (b) Conformation 1,3-alternée dans un exemple de structure reportée

En prenant comme référence le Cl-oxacalix[2]arène[2]triazine, l'influence de l'hétéroatome reliant les différents cycles aromatiques a été étudiée. [236] Une étude conformationnelle montre que la forme 1,3-alternée est la plus stable et conduit à une région électrodéficiente préorganisée favorable au piégeage anionique (*Figure 1.45b*). L'analyse des NCIplots met en évidence une combinaison de liaisons hydrogène et d'interactions π-anion. Par la suite, la présence d'atomes d'hydrogène de groupements électrodéficients en position R_3 a

également été évaluée. [237] Une stabilisation du complexe formé est constatée lorsque des groupements électrodéficients sont ajoutés. On note l'application de ces macrocycles à la formation d'auto-assemblages à l'état solide. [161]

Wu *et coll.* apportent en 2007 une étude théorique prédisant le piégeage de F^- en phase gaz (E_{int}=-80.5 kcal/mol) par une cavité de taille optimale basée sur les oxa-bicyclocalixarènes. [238] Malgré un intérêt certain pour ce type de structure, à ce jour aucune synthèse de ce composé n'a été proposée.

L'équipe de Wang, après avoir été pionnière dans la synthèse des macrocycles oxacalix[2]arène[2]triazines et coronarènes, s'est intéressée récemment à la coopérativité apportée par des liaisons hydrogène dans ces macrocycles (*Figure 1.46 et 1.47*).[239–241]

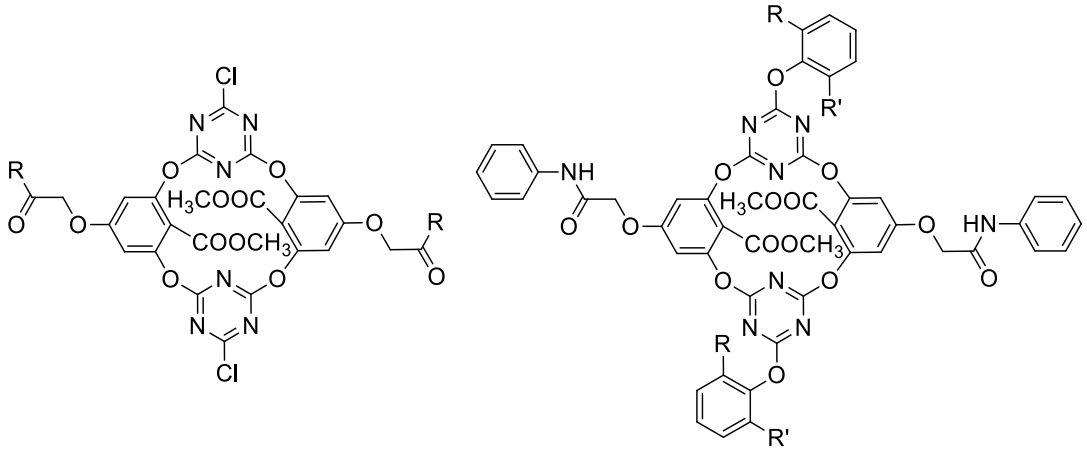
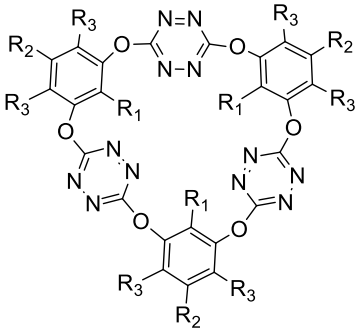


Figure 1.46 Macrocycles à base d'oxacalix[2]arène[2]triazine combinant des liaisons hydrogène et des interactions π-anion de Wang

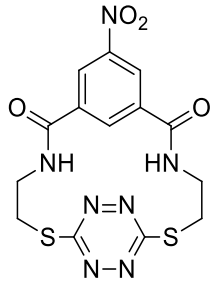
Dans l'acétonitrile, le récepteur **CXVIII** s'est avéré sélectif pour le piégeage de l'ion $H_2PO_4^-$ (K_a=8.14.10^2 M^{-1}) par-rapport aux ions Cl^-, Br^-, NO_3^-, HSO_4^-, SCN^-, BF_4^- et PF_6^-. Lors de l'introduction de deux donneurs de liaisons hydrogène comme dans **CXIX**, la même sélectivité est observée ainsi qu'une augmentation de la constante d'association (K_a=7.98.10^3 M^{-1}).[239] En se basant sur ce design, la même équipe a greffé sur les positions chlorées des groupements aromatiques possédant des donneurs de liaisons halogène permettant d'obtenir les récepteurs **CXX-CXXIII**. Dans ce cas, une forte affinité pour les halogènes est constatée sans sélectivité.[240,242]



CXXIV $R_1=R_2=R_3=R_4=H$
CXXV $R_1=NO_2$, $R_2=R_3=R_4=H$
CXXVI $R_1=OBn$, $R_2=R_3=R_4=H$
CXXVII $R_2=OBn$, $R_1=R_3=R_4=H$
CXXVIII $R_2=CN$, $R_1=R_3=R_4=H$
CXXIX $R_1=OBn$, $R_2=CO_2Me$, $R_3=R_4=H$
CXXX $R_1=R_2=R_3=R_4=F$

Figure 1.47 Macrocycles à base de coronarènes combinant des liaisons hydrogène et des interactions π-anion de Wang

Récemment, afin de rendre plus sélectif le récepteur **LVIII**, une nouvelle famille de coronarènes **CXXIV**-**CXXX** a été synthétisée (*Figure 1.47*). [241] Elle combine des liaisons hydrogène et des interactions π-anion. La formation de complexes en spectrométrie de masse est constatée avec **CXXIV** et les ions Cl^-, Br^-, I^-, SCN^-, NO_3^-, BF_4^-et ClO_4^- tandis que les ions carbonates et carboxylates ne sont pas piégés. Dans l'acétone, des complexes 1:1 sont observés en solution avec des constantes d'association importantes en RMN et en UV (K_a=2.25.10^3 M^{-1} pour NO_3^-, 1.01.10^3 M^{-1} pour Br^-) tandis que les ions ReO_4^-, PF_6^- et $CF_3SO_3^-$ ne sont pas piégés. L'effet coopératif des deux interactions a été vérifié et l'installation de groupements électroattracteurs à proximité du donneur de liaisons hydrogène comme dans **CXXVIII** conduit à une augmentation de la constante d'association lors du piégeage de NO_3^- (K_a=2.22.10^5 M^{-1} pour NO_3^-).



CXXXI

Figure 1.48 Macrocycle de Li

Un dernier exemple a attiré notre attention. Li *et coll.* ont proposé un design de récepteur cyclique **CXXXI** à base de tétrazine et d'amide pour le piégeage sélectif des anions F^- (*Figure 1.48*). [243] Cette sonde colorimétrique sélective voit sa couleur évoluer du rose au vert en présence de fluorure, permettant de caractériser la présence d'un radical anion tétrazine lié au transfert de charge induit entre le fluorure et la tétrazine.

1.6.6 *Coopérativité entre les liaisons hydrogène et les interactions π-anion de type polyaromatique/π-slides :*

Le cylindrophane **CXXXII** combinant deux unités benzène triimide reliées par trois bras donneurs de liaisons hydrogène a été décrit par l'équipe de Wang (*Figure 1.49*). [90,161,193] Ce design permet l'établissement de deux interactions π-anion coopératives fortes

($d_{anion-plane}$ = 2.7 Å), accompagnées d'un transfert de charge. Un piégeage des anions volumineux a été constaté (N_3^-, SCN^-, I^-) avec une sélectivité prononcée pour N_3^- (Ka = 11098 ± 46 M^{-1} dans le DCM, *Figure 1.49*), respectivement 150 et 250 fois plus grande qu'avec SCN^- et I^-. La présence de liaisons hydrogène faibles est mise en évidence par dosage RMN.

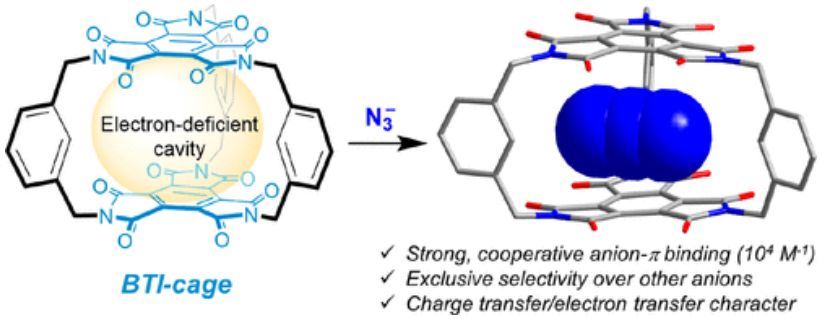


*Figure 1.49 Cage **CXXXII** à base de benzène triimide sélective de N_3^-* [193]

1.6.7 *Conclusion*

La combinaison de liaisons hydrogène et d'interactions π-anion est un sujet d'étude récent. Le défi est de distinguer la non-coopérativité et la coopérativité positive. En effet, la majorité des études en solution ne montre que le composé synergique et le composé portant uniquement des liaisons hydrogène. La non-évaluation de l'influence de l'interaction π-anion ou le manque d'informations sur les conditions opératoires (température par exemple) ne permettent souvent pas de caractériser l'effet de coopérativité impliqué.

1.7 Conclusion et objectifs de la thèse

La chimie des récepteurs d'anions a connu un essor important ces dernières années lié à l'avènement de certaines interactions non-covalentes telles que la liaison hydrogène ou l'interaction π-anion. Elles ont été employées dans un premier temps séparément en reconnaissance d'anions ainsi que dans la catalyse asymétrique. Toutefois, ces dernières années ont vu les combinaisons d'interactions non-covalentes émerger, s'accompagnant de phénomènes de coopérativité dont la rationalisation reste encore un défi aujourd'hui.

Dans ce contexte, mon travail de doctorat s'intéresse à la combinaison de deux interactions non-covalentes : la liaison hydrogène et l'interaction π-anion, dans un design inédit. Ce design est composé des éléments suivants (*Figure 1.50*) :

- un donneur de liaisons hydrogène, permettant l'établissement de liaisons hydrogène avec l'anion.

- un groupement électrodéficient substituant le donneur de liaisons hydrogène, permettant de renforcer celles-ci.

- un bras espaceur permettant de contrôler la balance flexibilité/rigidité.

- un donneur d'interaction π-anion possédant une ou plusieurs positions halogénées, permettant d'envisager de multiples substitutions.

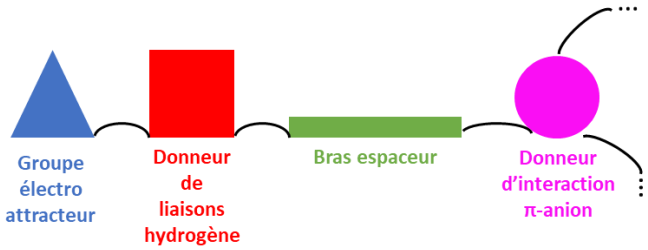


Figure 1.50 Design de récepteur d'anions

Plusieurs questions émergent de ce design :

- Quel type de coopérativité interviendra dans la combinaison de ces deux interactions ?

- Quels paramètres pourront permettre d'optimiser chaque élément du design afin d'accéder à un récepteur plus efficace ?

- Peut-on prédire les propriétés de reconnaissance moléculaire de ces récepteurs ?

- La présence de plusieurs bras améliore-t-elle les propriétés de piégeage ?

- L'introduction d'un motif asymétrique permet-il de générer de l'énantiosélectivité lors d'une application en catalyse ?

Pour répondre à ces questions, une double approche sera développée dans ce manuscrit.

La première est une approche théorique basée sur la modélisation du comportement des différents récepteurs dans le vide puis en solution à l'aide des outils de modélisation moléculaire. La caractérisation théorique des interactions non-covalentes induites sera générée par l'examen d'outils qualitatifs tels que le NCIplot ou l'ESP. Des paramètres géométriques caractéristiques de la complexation plus quantitatifs tels que les longueurs des liaisons N-H…X ou de différents angles de liaisons permettront une caractérisation fine de la complexation.

Dans un deuxième temps, une approche expérimentale sera basée sur la synthèse des cibles les plus prometteuses. Dès lors, l'évaluation de leurs propriétés de complexation sera envisagée. La spectrométrie de masse, effectuée en collaboration avec l'équipe du Dr. Jean-Yves Salpin (LAMBE, Université Paris-Saclay), permettra de mettre en évidence les complexes formés en phase gazeuse. La spectroscopie RMN permettra d'observer le comportement de différents atomes d'hydrogène ou de fluor lors de la complexation. En particulier, la mise en évidence de la formation de liaisons hydrogène avec les différents anions sera ainsi possible.

La spectroscopie UV-Visible servira à caractériser les transitions électroniques les plus affectées par la présence de l'anion à l'état fondamental. Enfin, les spectroscopies de fluorescences stationnaire et résolue en temps examineront l'interaction de la tétrazine avec les différents anions à l'état excité.

Ainsi, afin de répondre à ces différentes interrogations, une première molécule servant de preuve de concept sera synthétisée. Mon travail se déclinera ensuite en quatre volets successifs permettant des modulations de chaque élément dans le but d'optimiser les propriétés des récepteurs étudiés. Dès lors, nous introduirons de la chiralité dans le design afin de générer potentiellement de l'énantiosélectivité dans des réactions de catalyse asymétrique.

CHAPITRE 2 :

VARIATION DU DONNEUR DE LIAISONS HYDROGÈNE ET PREUVE DE CONCEPT DE LA COOPÉRATIVITÉ

2.1 Introduction

Ce chapitre est dédié au design d'un récepteur modèle et la modélisation des propriétés de récepteur d'anions. L'objectif est de démontrer la coopérativité de deux interactions faibles.

Basée sur l'étude bibliographique développée dans le chapitre précédent, notre étude se focalise dans un premier temps sur le fragment électroattracteur 3,5-(bis-trifluorométhyl)phényle et la tétrazine comme donneuse d'interaction π-anion, mais également comme sonde fluorescente. Un fragment éthoxy servira de bras espaceur reliant le donneur de liaisons hydrogène et le donneur d'interaction π-anion (*Schéma 2.1*).

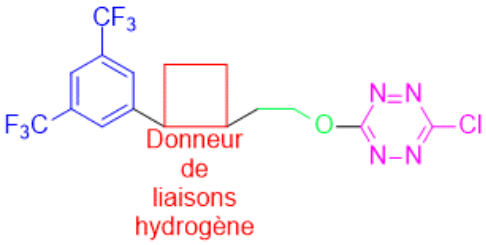


Schéma 2.1 Variation du donneur de liaisons hydrogène

Le récepteur modèle **1** dont nous allons développer les propriétés est représenté en *Schéma 2.2*. Le fragment donneur de liaisons hydrogène sélectionné est l'urée. La combinaison de l'urée et de la tétrazine devrait permettre la reconnaissance des anions et la caractérisation de ses propriétés par une combinaison de méthodes expérimentales. Une approche rétrosynthétique (*Schéma 2.2*) nous permet d'identifier la dichlorotétrazine **2** comme un précurseur de choix dans la synthèse de la cible voulue.

Ainsi, la synthèse de la dichlorotétrazine sera abordée dans un premier temps à partir de données de la littérature. Le récepteur **1** sera dès lors synthétisé et évalué expérimentalement dans la complexation de l'anion chlorure. Ensuite, ce design sera employé dans la complexation d'anions de géométries multiples. Le cas particulier de la complexation de l'anion fluorure sera également abordé. Enfin, une approche théorique sera développée afin de faire varier le donneur de liaisons hydrogène suivie des premiers éléments expérimentaux.

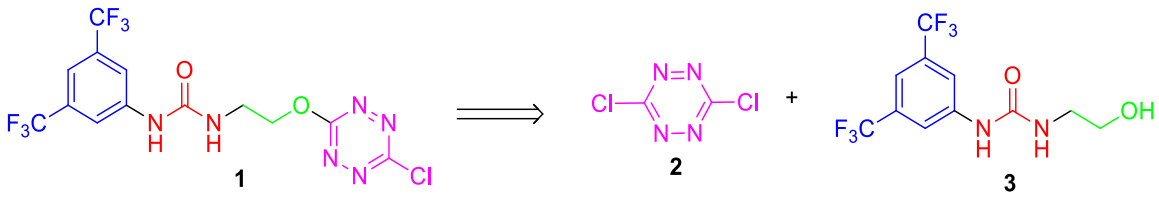


*Schéma 2.2 Approche rétrosynthétique du récepteur **1***

2.2 Synthèse du récepteur 1

2.2.1 *Synthèse de la dichlorotétrazine 2*

Afin d'accéder rapidement au récepteur **1**, la stratégie de synthèse envisagée repose sur la fonctionnalisation du fragment dichlorotétrazine **2**. Ce dernier a été synthétisé en cinq étapes en s'appuyant sur la synthèse modifiée de Coburn et Harrity (*Schéma 2.3*).[12,244–246]

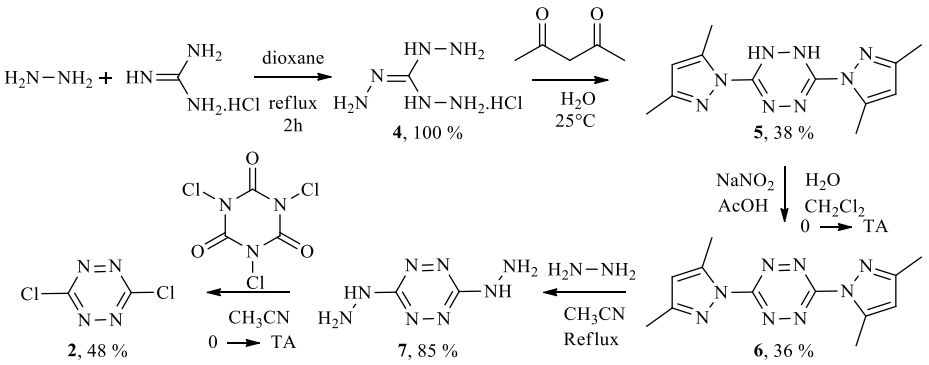


Schéma 2.3 Synthèse de la dichlorotétrazine d'après la synthèse modifiée de Coburn et Harrity[12,244–246]

Le chlorure de guanidinium a été mis au reflux avec l'hydrazine pour former l'hydrochlorure de triaminoguanidine **4** quantitativement. Celui-ci est condensé avec la 2,4-pentanedione pour former la 3,6-bis(3,5-diméthylpyrazol-1-yl)-1,2-dihydro-1,2,4,5-tétrazine **5** avec un rendement modeste de 38 %. Une étape d'oxydation permet de générer la 3,6-dipyrazolyl-*s*-tétrazine **6** avec un rendement de 36 %. Un reflux dans l'acétonitrile en présence d'hydrazine permet de générer la 3,6-dihydrazine-*s*-tétrazine **7** à 85 %. Enfin, le traitement à l'acide trichloroisocyanurique conduit à la 3,6-dichloro-*s*-tétrazine **2** avec un rendement de 48%.

2.2.2 *Synthèse du récepteur 1*

L'analyse rétrosynthétique du récepteur **1** met en évidence la formation d'un groupement urée dans l'intermédiaire **3**. Ainsi, les principales méthodes de synthèse des urées sont représentées en *Schéma 2.5*. [119] Le phosgène (X=X'=Cl) est le plus simple des réactifs pour leur synthèse (10^9 kg produits chaque année). Néanmoins, sa manipulation sous forme de gaz et sa haute toxicité limitent son utilisation en laboratoire de recherche. Des substituts ont ainsi été développés, parmi lesquels, le triphosgène ou carbonate de bistrichlorométhyle BTC (X=X'=$OCCl_3$), le di-*tert*-butylcarbonate Boc_2O (X=X'=Boc), le *N,N'*-carbonyldiimidazole CDI (X=X'=imidazole) et le *N,N'*-carbonyldibenzotriazole CDBT (X=X'=benzotriazole), induisant une manipulation plus aisée (*Schéma 2.4*).[119]

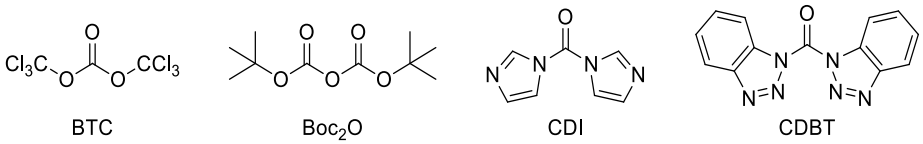


Schéma 2.4 Substituts du phosgène

La synthèse usuelle des urées est basée sur deux étapes : (i) réaction du dérivé carbonylé avec un équivalent d'amine pour donner l'intermédiaire carbamoyle ; (ii) réaction du carbamoyle avec un équivalent d'amine pour former l'urée désirée. Le carbamoyle peut également se réarranger selon l'étape (iii) pour former l'intermédiaire isocyanate capable de réagir avec un équivalent d'amine pour former l'urée désirée (*Schéma 2.5*).

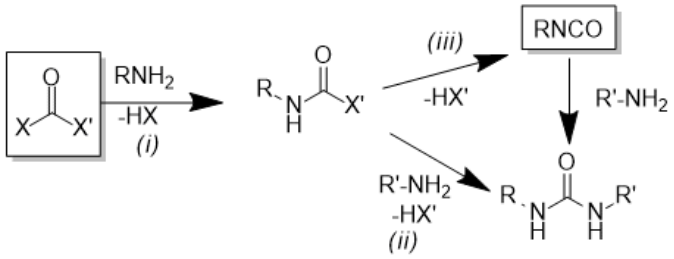


Schéma 2.5 Principales méthodes de synthèse des urées

Dans notre cas, la disponibilité commerciale de l'isocyanate de 3,5-bis(trifluoromethyl)phényle permet un accès rapide en deux étapes au récepteur **1** (*Schéma 2.6*). Dans un premier temps, la condensation de l'éthanolamine sur l'isocyanate de 3,5-bis(trifluoromethyl)phényle est réalisée, permettant la formation du groupement urée de la molécule **3** avec un rendement de 89 %.[247] Dans un deuxième temps, la formation de la liaison C-O est réalisée par substitution nucléophile aromatique de la dichlorotétrazine en présence de collidine pour aboutir au récepteur **1**, avec un rendement de 63 %.[10,248]

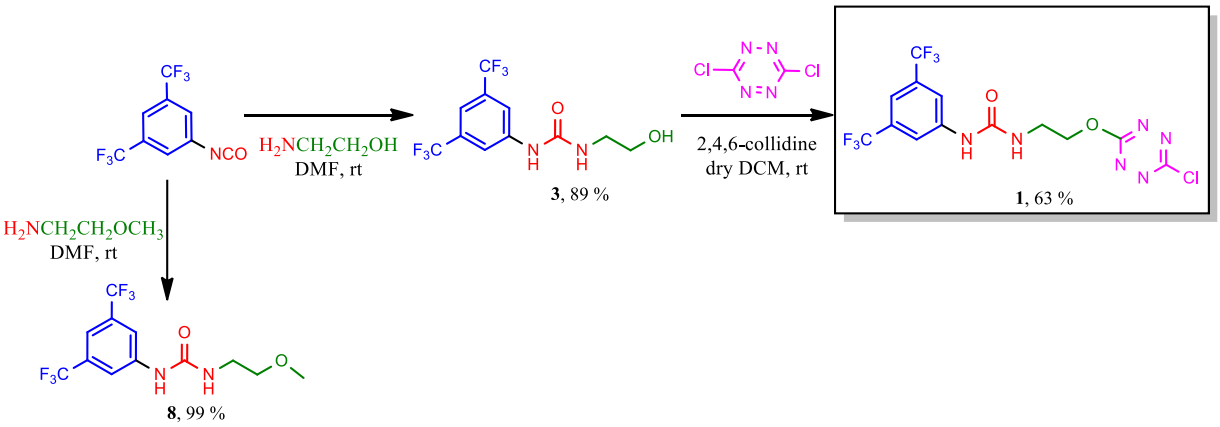


*Schéma 2.6 Synthèse des récepteurs **1** et **8***

Afin de pouvoir évaluer l'impact de la tétrazine sur les propriétés de complexation, l'analogue **8** sans donneur d'interaction π-anion a été synthétisé par condensation du 2-methoxyéthylamine sur l'isocyanate de 3,5-bis-(trifluorométhyl)phényle avec un rendement de 99 % (*Schéma 2.6*).

2.3 Piégeage des ions chlorure par le récepteur 1 et coopérativité

2.3.1 *Approche théorique de la complexation des anions chlorure*

Afin d'évaluer les propriétés potentielles de piégeage de l'anion chlorure par le récepteur **1**, une approche théorique basée sur l'emploi de calculs DFT utilisant le logiciel Gaussian 09[249] a été réalisée.

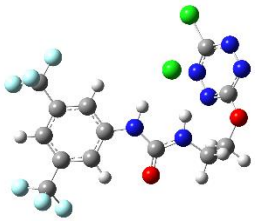
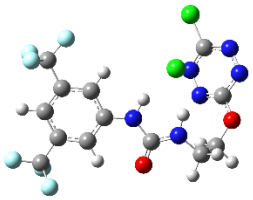
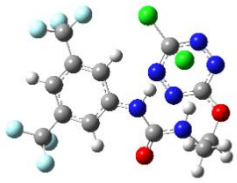
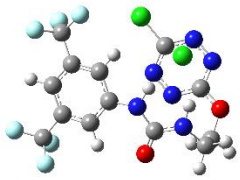
Entrée	*Niveau de calcul*	*Structure obtenue*	*Avantages*	*Inconvénients*
1	**B3LYP/ 6-31G**		- Meilleur que les méthodes semi-empiriques	- Pas d'orbitale de valence - Fonctionnelle non adaptée pour les interactions à longue distance - Pas de prise en compte de l'effet de solvatation sur la complexation
2	**B3LYP/ 6-31G+(d,p)**		- Prise en compte des orbitales de valence	- Fonctionnelle non adaptée pour les interactions à longue distance - Pas de prise en compte de l'effet de solvatation sur la complexation
3	**APFD/ 6-31G+(d,p) vide**		- Prise en compte des orbitales de valence - Fonctionnelle adaptée : Modélisation plus précise des interactions à longue distance	- Pas de prise en compte de l'effet de solvatation sur la complexation
4	**APFD/ 6-31G+(d,p) IEFPCM acétonitrile**		- Prise en compte des orbitales de valence - Fonctionnelle adaptée : Modélisation plus précise des interactions à longue distance - Prise en compte de l'effet de solvatation sur la complexation	

Tableau 2.1 Détermination du niveau de calcul optimal pour l'étude structurale des complexes anioniques

La première étape de cette étude est la détermination du niveau de calcul optimal pour l'étude de nos récepteurs en utilisant les outils de la chimie quantique. Les propriétés que nous souhaitons examiner dans la suite de ce manuscrit sont les paramètres géométriques, les diagrammes des interactions non-covalentes (NCIplot) et les surfaces de potentiel

électronique (ESP). L'optimisation du niveau de calcul présentant la structure ainsi que les avantages et les inconvénients de chaque niveau de calcul sont présentés en *Tableau 2.1.*

Après avoir envisagé des pré-optimisations sur des niveaux semi-empiriques, nous nous sommes penchés sur la fonctionnelle de densité B3LYP, couramment utilisée en modélisation moléculaire.[250–252] Le premier niveau de calcul employé est 6-31G (*Tableau 2.1, Entrée 1*). Malgré des performances améliorées par rapport aux méthodes semi-empiriques, il se révèle insuffisant pour observer les orbitales de valence et les interactions à longue distance. Le premier point est solutionné en ajoutant des orbitales de valence ainsi que des orbitales diffuses (*Tableau 2.1, Entrée 2*). L'emploi de la fonctionnelle APFD permet, quant à lui, une meilleure modélisation des interactions à longue distance en phase gaz, notamment les liaisons hydrogène (*Tableau 2.1, Entrée 3*).[253] Enfin, un modèle de solvant impliquant le solvant utilisé dans la suite des analyses (acétonitrile) permet d'avoir une idée assez précise de la géométrie des complexes en solution (*Tableau 2.1, Entrée 4*). On peut dès lors remarquer que l'ajout du modèle de solvatation ne modifie pas considérablement la géométrie du complexe final. Dans la suite de ce manuscrit, nous utiliserons donc le niveau de calcul **APFD/6-31+G(d,p)** pour la description des complexes formés.

A partir de cette structure optimisée, les calculs de l'ESP et du NCIplot ont été réalisés (*Figure 2.2*) et comparés à la molécule sans anion (*Figure 2.1*). Ainsi, la molécule adopte une conformation où la tétrazine se retrouve quasiment orthogonale au donneur de liaisons hydrogène, minimisant ainsi les répulsions stériques entre la tétrazine et l'urée. De plus, la conformation du récepteur **1** est contrôlée par plusieurs interactions faibles telles que *(i)* une liaison hydrogène entre les protons en position *ortho* du groupement aromatique et le carbonyle de l'urée (flèche sur le NCIplot, *Figure 2.1*), *(ii)* des interactions faibles entre les protons de l'espaceur aliphatique et le carbonyle de l'urée dans un premier temps et avec les atomes d'azote de la tétrazine (*Figure 2.1*).

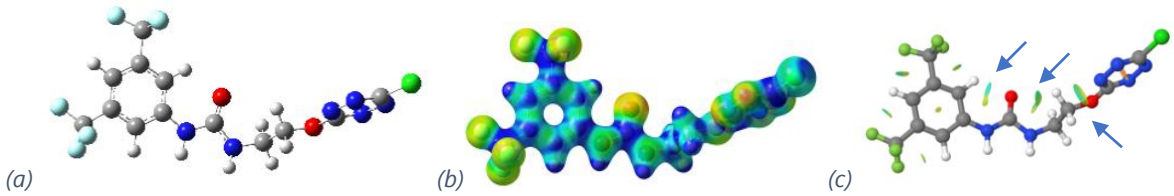


*Figure 2.1 (a) Géométrie optimisée, (b) ESP et (c) NCIplot de la molécule **1** au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

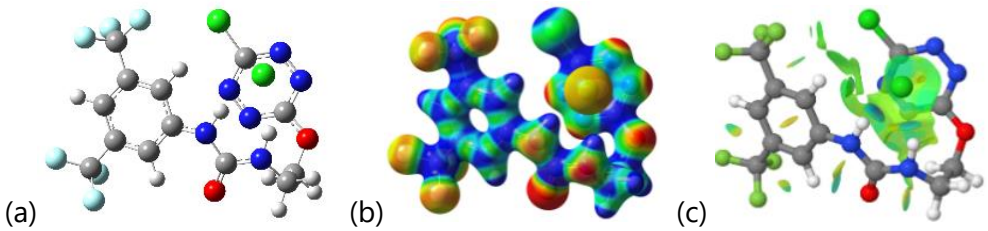


*Figure 2.2 (a) Géométrie optimisée, (b) ESP et (c) NCIplot du complexe **1**-Cl au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

La présence de l'anion influence de manière conséquente la géométrie du complexe formé en permettant le repliement du récepteur autour de l'anion (*Figure 2.2a)*, maximisant ainsi les interactions entre l'anion, l'urée et la tétrazine, respectivement (*Figure 2.2b et c)*. Le NCIplot permet la mise en évidence de deux surfaces d'interaction bleues en forme de disque, caractéristiques d'interactions attractives de type liaison hydrogène. Une autre surface d'interaction entre l'atome d'oxygène de l'urée et l'atome d'hydrogène aromatique en *ortho* de l'urée nous laisse envisager la formation d'une liaison hydrogène avec cet atome également. Dans un deuxième temps, la présence d'une large surface verte au-dessus du plan de la tétrazine permet de caractériser la présence d'une interaction π-anion.

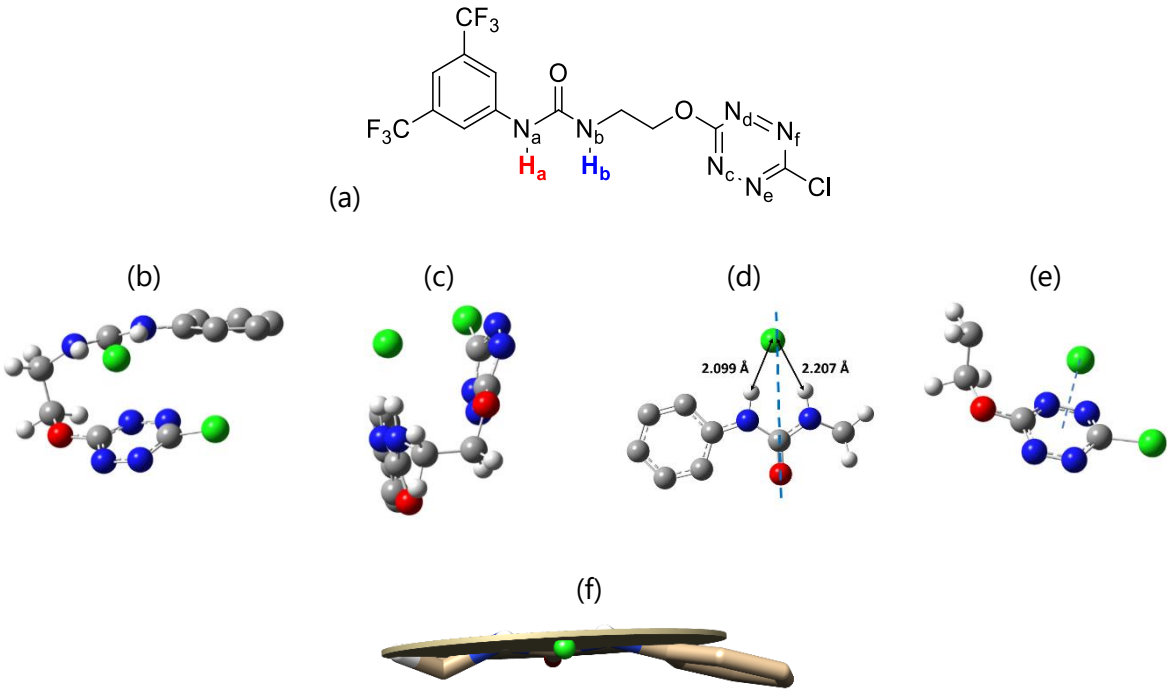


*Figure 2.3 a) Structure chimique du récepteur et vues sélectionnées du complexe **1**-Cl (les groupements CF3 sont omis par souci de clarté ; b) et c) Vues de face et latérale de l'arrangement cofacial entre le plan formé par l'urée/Cl⁻ et le plan de la tétrazine ; d) Position de l'anion Cl⁻ par-rapport à l'axe médian de l'urée ; e) Distance entre Cl⁻et le centroïde de la tétrazine ; f) visualisation du plan formé entre l'urée et l'anion*

La topologie du complexe est influencée par la présence de l'anion en son sein (*Figure 2.3*). Ainsi, la topologie 3D est contrôlée par deux éléments principaux :

(i) Une interaction forte entre les protons de l'urée **H_a** et **H_b** et l'anion, contribuant ainsi à la formation d'un plan composé des atomes H, O et C de l'urée et de l'anion (*Figure 2.3f*).

(ii) Une interaction π-anion dans lequel le plan défini précédemment s'oriente parallèlement au plan formé par la tétrazine.

2.3.2 *Caractérisation de la complexation des ions chlorure en phase gazeuse*

La suite de notre démarche comprend l'étude expérimentale du complexe formé avec l'anion chlorure en solution et en phase gaz.[254] Afin de déterminer la nature des complexes générés par l'association du récepteur **1** avec l'anion chlorure, nous avons réalisé une série d'expériences de spectrométrie de masse en tandem en utilisant un piège à ions 3D (*Figure 2.4*). Cela permet de confirmer la présence d'interactions entre **1** et l'anion chlorure et de déterminer la structure des complexes en phase gazeuse.

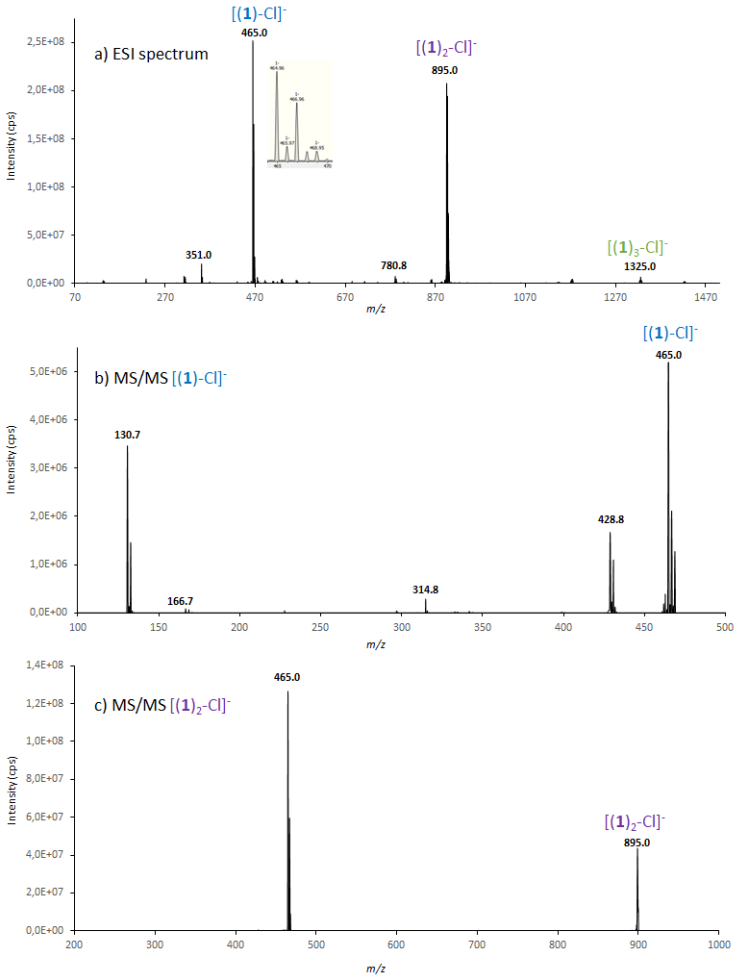


*Figure 2.4 a) Spectre de masse ESI d'un mélange équimolaire (10^{-4} M) de **1**/TBACl (90/10 Acétonitrile/eau) (b) Spectre MS/MS de l'ion [**1**-Cl]⁻ (m/z 465) (c) Spectre MS/MS de l'ion [(**1**)$_2$-Cl]⁻ (m/z 895)*

Les complexes sont générés en phase gaz par ionisation de mélanges équimolaires de **1**/TBACl grâce à un électronébuliseur (ESI). A partir de solutions mères à 10^{-1} M de **1** et de TBACl préparées respectivement dans l'acétonitrile et dans l'eau purifiée, des mélanges **1**/TBACl (90/10 ACN/H_2O) sont introduits dans la source d'ionisation. Par souci de simplicité, les valeurs de *m/z* évoquées correspondent aux pics mono-isotopiques.

Un spectre ESI typique observé pour le complexe **1**-Cl est présenté en *Figure 2.4*. Celui-ci met en évidence la formation de deux complexes très intenses de formule générale $[(\mathbf{1})_1\text{-Cl}]^-$ (*m/z* 465.0) et $[(\mathbf{1})_2\text{-Cl}]^-$ (*m/z* 895.0). Dans les conditions expérimentales utilisées pour cette mesure, le $[(\mathbf{1})_3\text{-Cl}]^-$ est également constaté mais en très faible abondance (ici *m/z* 1325.0). Nous n'observons pas de complexe formé entre le récepteur **1** et des molécules de solvant résiduelles.

La composition des complexes est confirmée par l'examen des distributions isotopiques du complexe $[(\mathbf{1})\text{-Cl}]^-$ (*Figure 2.5*). En effet, une excellente corrélation entre les distributions isotopiques théoriques et calculées est notée. Ainsi, la formation de ces ions monochargés se révèle être extrêmement favorable. De plus, l'absence de détection d'ions doublement chargés est significative de l'absence d'interaction entre **1** et deux anions chlorure.

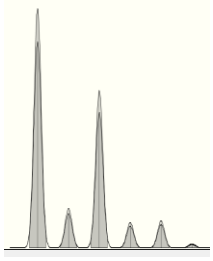


Figure 2.5 Distributions isotopiques expérimentales (en blanc) et théoriques (en gris) du signal m/z 465 du complexe $[(\mathbf{1})\text{-Cl}]^-$

Afin d'obtenir plus d'informations structurales sur les deux complexes majoritaires, une série de mesures de spectres MS/MS a été réalisée. Le spectre MS/MS du complexe $[(\mathbf{1})_2\text{-Cl}]^-$ correspond à l'élimination d'une molécule de récepteur **1** intacte, conduisant à la formation du complexe $[(\mathbf{1})\text{-Cl}]^-$. Dès lors, plusieurs fragmentations ont été observées par dissociation induite par collision (*Figure 2.4a*).

La première fragmentation observable est la déprotonation de **1** (*m/z* 429, *Schéma 2.7*). Cette déprotonation implique vraisemblablement le départ du proton de l'urée. On peut raisonnablement en déduire que le départ du proton $\mathbf{H_a}$ est favorisé. En effet, l'anion formé dans ce cas sera stabilisé par un effet mésomère impliquant le noyau aromatique.

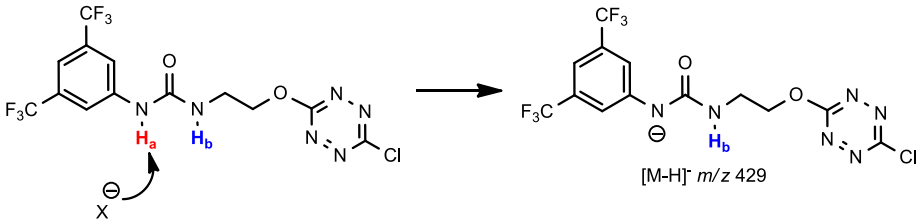


Schéma 2.7 Mécanisme postulé de fragmentation associé à l'ion m/z 429

Une autre fragmentation caractéristique est l'anion $[C_2N_4OCl]^-$ (*m/z* 131, *Schéma 2.8*). Cette fragmentation implique indéniablement le fragment tétrazine et est associée à

l'élimination de $[C_2HN_4OCl]$ neutre. Ce fragment pourrait correspondre à un mécanisme de type S_N2 conduisant au clivage de la liaison $C(H_2)$-O et à la création d'un intermédiaire ion/complexe neutre, évoluant ensuite spontanément vers la formation de l'ion *m/z* 131, soit conduisant, après un transfert de proton interne, à l'élimination de 132 u. L'interaction initiale de l'urée par liaison hydrogène pourrait permettre un positionnement favorable de l'anion Cl^- pour ce mécanisme de S_N2.

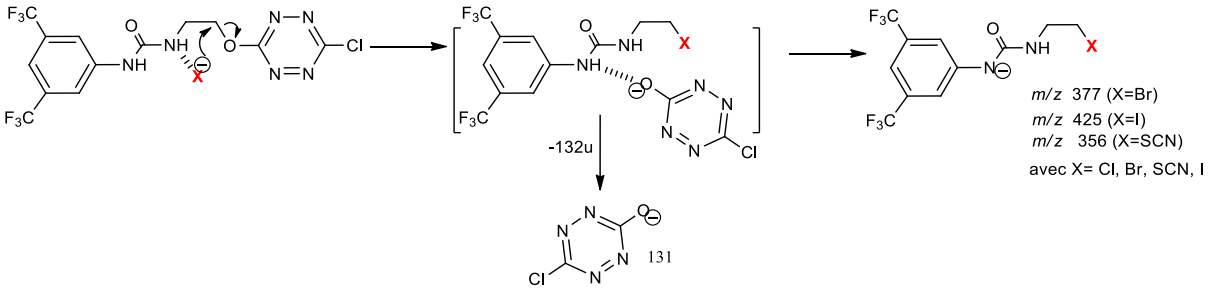


Schéma 2.8 Mécanisme postulé de fragmentation associé à l'ion m/z 131

La troisième fragmentation identifiable est la formation de l'anion $[C_2HN_4OCl_2]^-$ (*m/z* 167). Ce fragment est généré par l'attaque nucléophile directe de l'anion chlorure sur la tétrazine. Deux mécanismes *(a)* et *(b)* sont postulés pour cette fragmentation, dans lesquels l'anion réagit sur chacun des deux atomes de carbone de la tétrazine (*Schéma 2.9*). Dès lors, un réarrangement intramoléculaire conduit à la formation de l'anion souhaité.

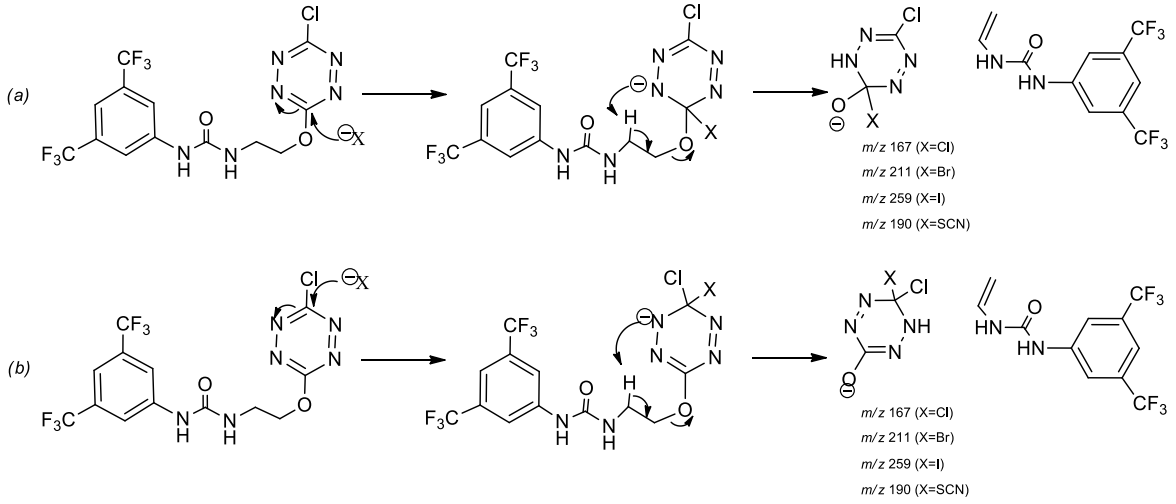


Schéma 2.9 Mécanismes postulés de fragmentation associés à l'ion m/z 167

En conclusion, les différentes fragmentations suggèrent qu'en phase gaz, l'anion interagit aussi bien avec l'urée qu'avec la tétrazine, confirmant ainsi les données issues de la modélisation moléculaire.

2.3.3 *Caractérisation de la complexation des ions chlorure en solution par spectroscopie RMN*

Dans un premier temps, nous avons étudié la complexation en solution par la spectroscopie RMN ^{1}H. En effet, cette technique permet de mettre en évidence des variations de déplacements chimiques des protons impliqués lors de l'ajout de l'anion et ainsi de caractériser la présence d'interactions faibles, comme les liaisons hydrogène. Nous verrons qu'il est également possible de déterminer la stœchiométrie du complexe formé en solution par application de modèles mathématiques.

Pour ce faire, nous avons préparé une solution de récepteur **1** à 3.5 mM. Une partie de cette solution a été utilisée pour mesurer le spectre initial. Une autre est mélangée avec une quantité définie de sel. Ici, la concentration en sel de la solution ajoutée est de 0.14M. Nous avons choisi de travailler avec le TBACl, permettant de limiter les interactions potentielles entre le récepteur **1** et le contre-ion très encombré stériquement.

La superposition des spectres mesurés dans l'acétonitrile après chaque ajout de la solution **1**/TBACl à la solution initiale de **1** est représentée en *Figure 2.6*. Dans un premier temps, le spectre de la molécule laisse apparaître la présence de plusieurs signaux caractéristiques. La présence des deux protons mobiles de l'urée est visible à 7.81 ppm et 5.82 ppm, respectivement H_a et H_b. De plus, la présence de deux singulets à 7.54 ppm et 7.99 ppm est significative des protons aromatiques H_d et H_c, respectivement. Enfin, les deux multiplets situés à 4.73 ppm et 3.72 ppm sont attribués aux protons de la chaîne aliphatique, le premier étant attribué aux protons H_e.

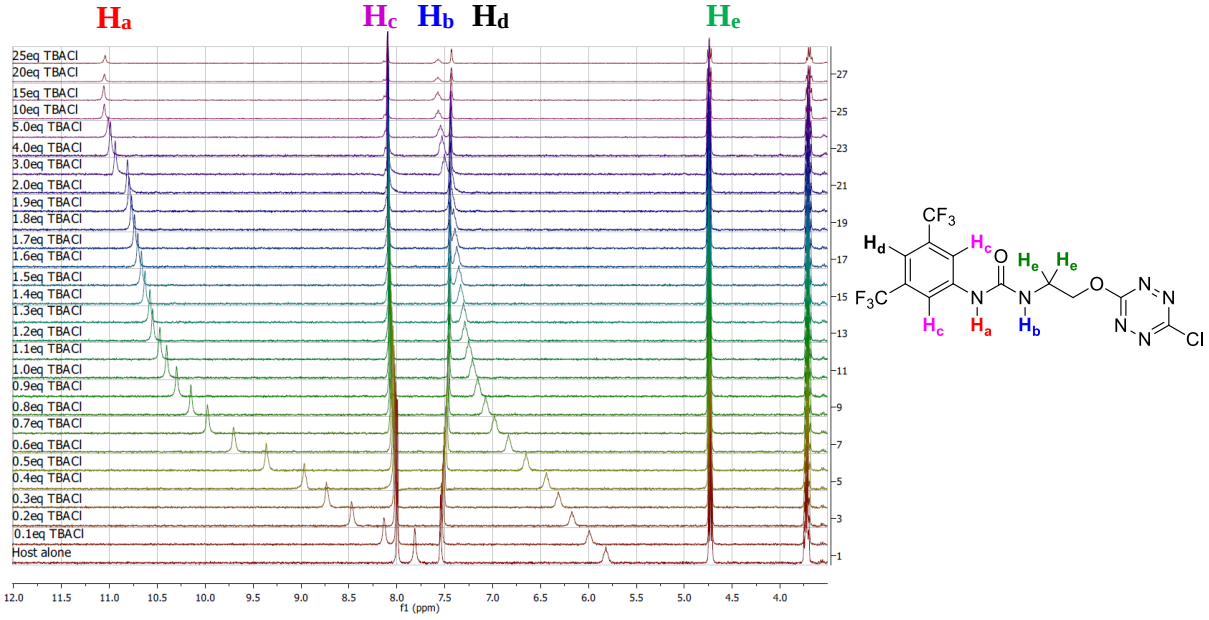


*Figure 2.6 Dosage RMN du récepteur **1** par l'anion chlorure (0 à 25 équivalents) et attribution des protons*

L'ajout itératif d'anions chlorure conduit à une modification significative des déplacements chimiques des principaux protons de la molécule étudiée (*Figure 2.6*). En particulier, un

déblindage important des protons de l'urée est constaté. Toutefois, leur comportement respectif est différent. $\mathbf{H_a}$ voit son déplacement chimique évoluer de 7.81 à 11.04 ppm ($\Delta\delta_{c,\mathbf{Ha}}$=3.23 ppm) tandis de $\mathbf{H_b}$ subit une évolution de 5.82 à 7.57 ppm ($\Delta\delta_{c,\mathbf{Hb}}$=1.75 ppm). Cette différence provient vraisemblablement de l'effet électroattracteur du groupement 3,5-bis(trifluorométhyle) situé à proximité immédiate de $\mathbf{H_a}$. Ces déblindages importants mettent de ce fait en évidence une interaction forte entre l'anion chlorure et le récepteur. Les protons aromatiques $\mathbf{H_d}$ et $\mathbf{H_c}$ sont eux, faiblement affectés par l'ajout progressif de l'anion ($\Delta\delta_{c,\mathbf{Hc}}$=0.16 ppm, par exemple).

Afin de déterminer la stœchiométrie du complexe formé et la valeur de sa constante d'association, deux méthodes ont été employées : une méthode prenant en compte un seul proton développée par Tardajos et González-Gaitano[255] et une méthode globale prenant en compte plusieurs protons en même temps et employant le logiciel SPECFIT.[256]

La méthode de Tardajos et González-Gaitano est détaillée en *Annexe 2*. [255] Le logiciel SPECFIT, quant à lui, permet une analyse globale des équilibres avec un procédé d'algèbre linéaire appelé décomposition en valeurs singulières et régression non linéaire selon l'algorithme de Levenberg-Marquardt. [256,257]

Ainsi, l'application de ces deux modèles a permis de déterminer les valeurs de constantes d'association présentes dans le *Tableau 2.2* (*Annexe 3).* Les valeurs obtenues par les deux méthodes sont globalement similaires.

[a] Les constantes d'association sont exprimées en L/mol

Entrée		$K_{A,\ \mathbf{Ha}}$[a]	$K_{A,\ \mathbf{Hb}}$[a]	$K_{A,\ \mathbf{Hc}}$[a]	$K_{A,\ SPECFIT}$[a]
1	**1**-Cl	5893	5700	5000	4892 ± 1 (0.6%)
2	**8**-Cl	1804	1811	1764	1757 ± 1 (0.1%)

Tableau 2.2 Constantes d'association calculées à l'aide des dosages RMN avec le modèle de Tardajos et Gonzalez-Gaitano et avec le logiciel SPECFIT

Afin de confirmer l'influence de la tétrazine sur la complexation de l'anion chlorure, un dosage similaire a été réalisé en considérant cette fois-ci le complexe formé entre la molécule **8** portant uniquement une urée et l'anion chlorure (*Annexe 3)*. Comme attendu, la valeur de K_A(**1**-Cl) est supérieure à K_A(**8**-Cl). Cela démontre une diminution importante de la constante d'association avec le complexe **8**-Cl. Ceci est significatif de la participation de la tétrazine à la complexation et cette participation est bénéfique à la complexation de l'anion chlorure.

2.3.4 *Caractérisation de la complexation des ions chlorure en solution par suivi des propriétés photophysiques*

Le récepteur **1**, comme exposé dans l'introduction, possède un noyau tétrazine fluorescent. Il devient dès lors possible d'étudier les propriétés photophysiques du récepteur synthétisé puis l'influence de la présence de l'anion afin de mettre en évidence des indices

structuraux sur le complexe étudié. Pour ce faire, nous avons préparé une solution mère contenant le récepteur **1** à 1.10^{-3} M dans l'acétonitrile. Cette solution **S1** a ensuite été diluée à 2.10^{-4} M, concentration usuelle pour des mesures photophysiques. Une deuxième solution **S2** de 10mL a été préparée à 2.10^{-4} M de **1** et 135mg de TBACl ont été ajoutés. Des portions de **S2** sont progressivement ajoutés à **S1**, permettant de garder constante la concentration de **1** tout en augmentant la concentration de TBACl. Nous allons nous intéresser à l'évolution des spectres d'absorption UV-Visible et de fluorescence stationnaire et résolue en temps.

Dans un premier temps, le spectre d'absorption de **1** a été enregistré dans l'acétonitrile et montre la présence de 4 maxima d'absorption à 511, 324, 295 et 246 nm (*Figure 2.7*). Un calcul TD-DFT du spectre UV-Visible théorique au niveau PBE0/6-311+G(d,p) a permis d'attribuer les différentes transitions électroniques aux bandes d'absorption correspondantes. Nous observons une concordance entre les spectres expérimentaux et théoriques puisque l'écart moyen entre les valeurs calculées et expérimentales est de 7%. Les transitions centrées autour de 511 et 324 nm sont respectivement attribuées aux transitions n->π* et π->π* de la tétrazine. Les transitions autour de 295 et 246 nm correspondent à deux transitions de type π->π* du fragment phénylurée (*Figure 2.7*).

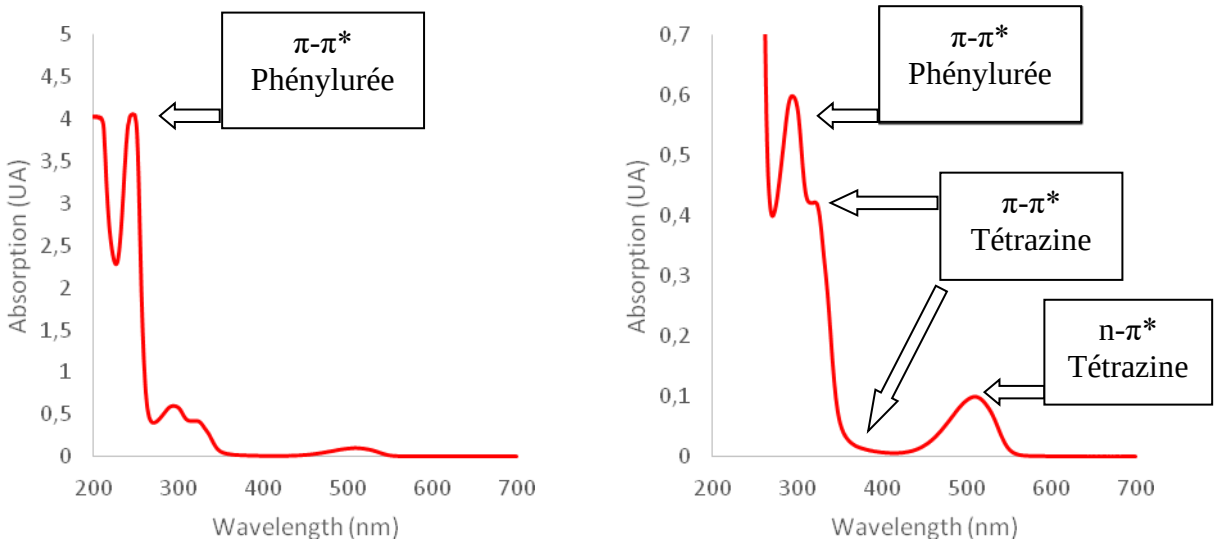


*Figure 2.7 Spectre UV-Visible expérimental de **1** et attribution des différentes bandes d'absorption*

Le spectre de fluorescence de **1** a également été enregistré dans le même solvant et montre une bande typique de l'émission de la tétrazine avec un maximum à 561 nm (*Figure 2.9*).[12] Dès lors, nous avons pu déterminer la valeur du rendement quantique. Sa définition apparaît en *Annexe 8*. Cette propriété importante va faciliter la caractérisation des complexes formés comme il a été montré que l'interaction d'une tétrazine avec une espèce riche en électrons conduit à une extinction de fluorescence.[248]

Ainsi, un rendement quantique de fluorescence de 39% a été mesuré en utilisant la Rhodamine-6G comme référence de rendement quantique connu.[258] Cette valeur est assez importante et en accord avec la littérature.[12]

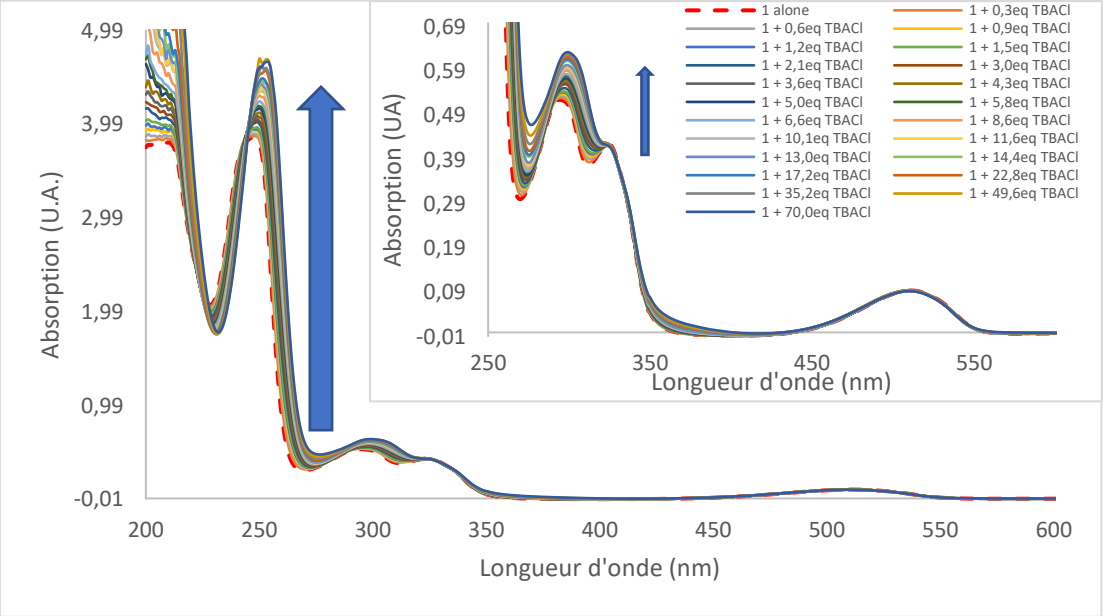


*Figure 2.8 Spectres d'absorption mesurés durant le dosage de **1** par le chlorure de tétrabutylammonium (de 0 à 70 équivalents) : spectre total et zoom*

Les spectres d'absorption mesurés durant le dosage de **1** avec l'ion chlorure sont disposés en *Figure 2.8*. Des déplacements hyperchromes et bathochromes des bandes associées au fragment phénylurée sont observés. Concernant la tétrazine, une variation plus faible est notée avec les bandes π->π* tandis que la bande n->π* n'est pratiquement pas affectée par l'ajout de l'anion. Nous pouvons donc en conclure que l'interaction prépondérante impliquée dans la complexation de l'anion chlorure avec **1** à l'état fondamental est la liaison hydrogène avec l'urée.

La constante d'association pour une stœchiométrie 1:1 a été déterminée à l'aide du logiciel SPECFIT (*Tableau 2.3*). Toutefois, due à la variation relativement faible des spectres d'absorption lors de l'ajout de l'anion, la valeur de la constante d'association est obtenue avec une marge d'erreur importante, ce qui ne permet pas une interprétation aisée.

Entrée		$K_{A,\ abs,\ SPECFIT}$[a]	$K_{A,\ fluo}$[a]	$K_{A,\ fluo\ SPECFIT}$ [a]	$K_{A,\ decay,\ 65ns}$[a]
1	**1**-Cl	108 ± 1 (10%)	1763	1875 ± 1 (1%)	1461

[a] Les constantes d'association sont exprimées en L/mol

Tableau 2.3 Constantes d'association calculées lors des dosages photophysiques

Notre attention s'est ensuite portée sur la spectroscopie de fluorescence. En *Figure 2.9* sont proposés les spectres de fluorescence mesurés lors du dosage de **1** par l'anion chlorure. Comme attendu, nous remarquons une extinction de fluorescence importante lors de l'ajout de l'anion. Toutefois, nous pouvons observer que malgré le large excès de sel ajouté, une

extinction complète de la fluorescence n'est pas constatée. Ce comportement nous indique que le complexe formé entre **1** et l'anion chlorure possède une fluorescence résiduelle.

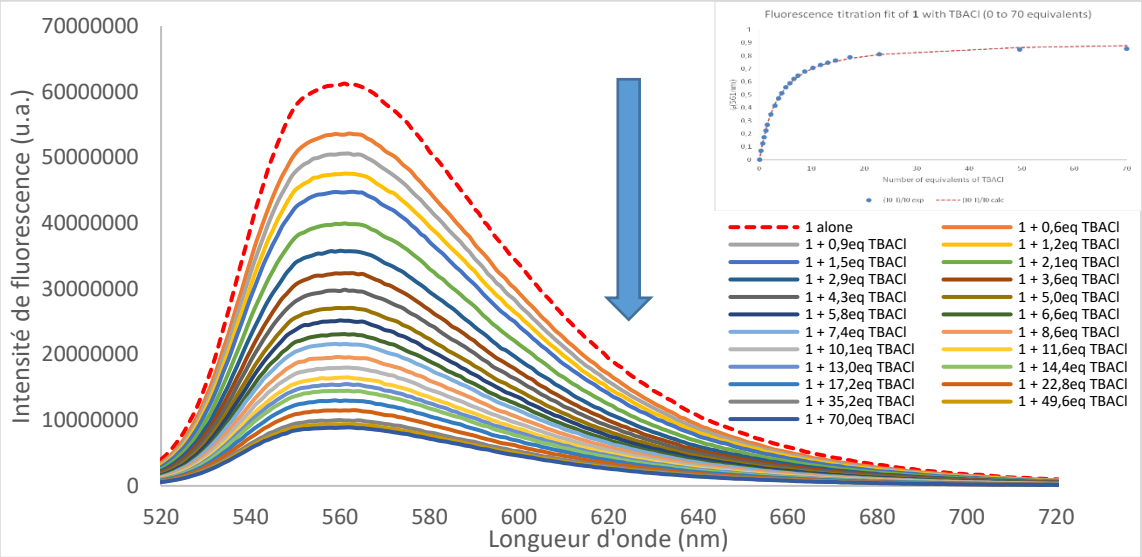


*Figure 2.9 Spectres de fluorescence mesurés durant le dosage de **1** par le chlorure de tétrabutylammonium (de 0 à 70 équivalents) – insert : détermination de la constante d'association*

Nous avons voulu déterminer la constante d'association en employant deux méthodes publiées dans la littérature : une méthode prenant en compte une seule longueur d'onde, développée par Valeur[259] et une méthode globale employant selon le même principe que précédemment le logiciel SPECFIT (cf *General practical analysis procedure for photophysical experiments*).

Les valeurs de constantes d'association obtenues sont insérées en *Tableau 2.3*. Les deux approches conduisent à des résultats similaires de constantes d'association et une constante d'association forte.

Afin de tenter d'expliquer la fluorescence résiduelle constatée en *Figure 2.9* et d'obtenir des informations sur le comportement du récepteur à l'état excité, nous avons également effectué des mesures de déclins de fluorescence durant le dosage de l'anion chlorure. En effet, la fluorescence résolue en temps nous donne des informations sur le mécanisme d'extinction (« quenching ») de fluorescence et donc sur le mécanisme de complexation. Deux cas limites peuvent être envisagés : [259]

1) Le temps de vie de fluorescence diminue tandis que l'intensité initiale du déclin reste inchangée, on parle de *quenching dynamique*. Dans ce cas, le complexe anionique sera généré après excitation du récepteur, conduisant à une intensité initiale inchangée due au récepteur sans anion. Une diminution du temps de vie est ensuite observée. Celle-ci met en évidence la complexation de l'anion lorsque le récepteur se trouve à l'état excité.

2) Le temps de vie reste inchangé tandis que l'intensité initiale du déclin diminue. On parle dans ce cas de *quenching statique*. Ici, le complexe anionique est généré à l'état fondamental, impliquant ainsi une diminution de l'intensité initiale liée à la diminution de la quantité de récepteur libre en solution lors de l'ajout de l'anion.

Des situations intermédiaires peuvent également être envisagées où un mélange des deux types d'extinction est constaté. Les mesures de déclins de fluorescence enregistrées lors du dosage du récepteur **1** par l'anion chlorure sont fournies en *Figure 2.10*. Ainsi, une diminution de la pente du déclin corrélée à une diminution du temps de vie est visible et accompagnée d'une intensité initiale subissant une faible diminution, témoignant d'un mélange de quenching statique (minoritaire) et dynamique (majoritaire).

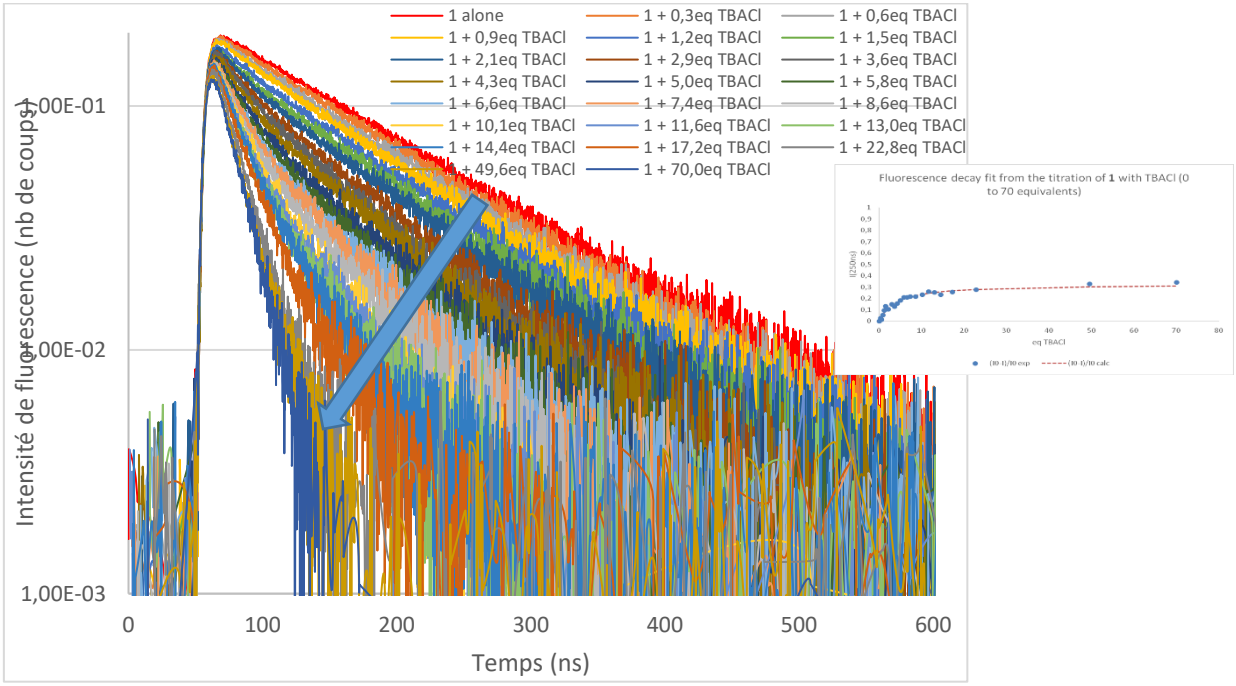


*Figure 2.10 Spectres de déclins de fluorescence mesurés durant le dosage de **1** par le chlorure de tétrabutylammonium (de 0 à 70 équivalents) – Echelle logarithmique – insert : détermination de la constante d'association*

Chaque courbe de déclin est ensuite traitée à l'aide d'un ajustement mathématique sous forme d'une exponentielle ou d'une somme de deux exponentielles permettant de déterminer la(les) constante(s) de temps correspondant ici à des temps de vie de fluorescence, chacun pondéré par un coefficient proportionnel à son poids relatif dans la somme globale. Ceci décrit la quantité relative des différentes espèces en solution. Enfin, la qualité de l'ajustement mathématique peut être évaluée par un paramètre X^2 implémenté dans le logiciel utilisé. Un ajustement de bonne qualité devrait se trouver dans l'intervalle $0.8 < X^2 < 1.2$.

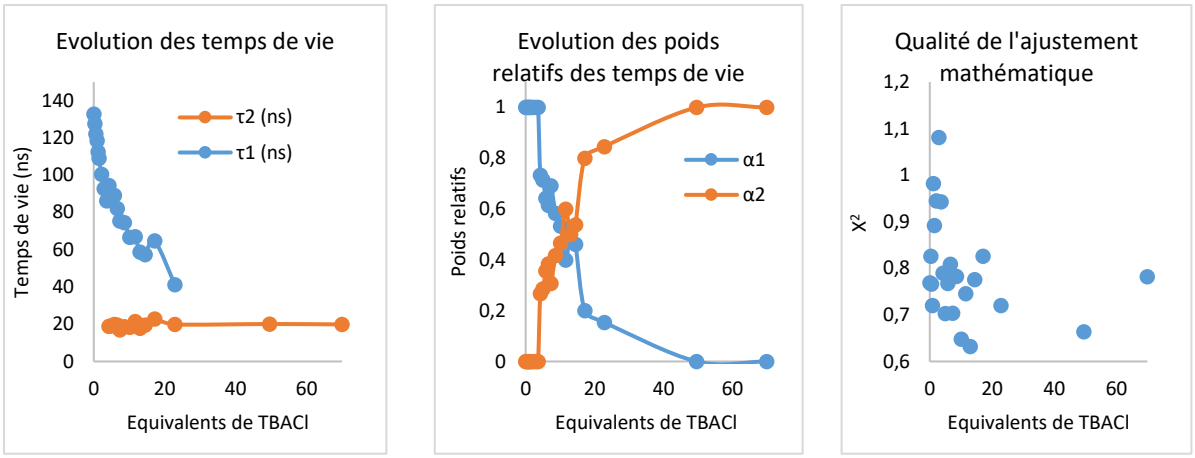


*Figure 2.11 Analyses des temps de vie issus de la mesure des déclins de fluorescence lors du dosage de **1** avec TBACl*

L'analyse des temps de vie issus des courbes de déclins de fluorescence mesurées durant le dosage du récepteur **1** par l'ion chlorure est représentée en *Figure 2.11*. Le traitement mathématique montre la présence de trois régimes distincts : dans un premier temps, une seule exponentielle est nécessaire à l'ajustement avec un temps de vie de fluorescence de 133 ns correspondant à la tétrazine sans extinction de fluorescence. Après l'ajout de quatre équivalents d'anion, afin de conserver un ajustement de bonne qualité, il devient nécessaire d'ajouter un deuxième temps de vie. Ce dernier est faible (20 ns). Finalement, à cinquante équivalents, les déclins redeviennent mono-exponentiels et le temps de vie long ne contribue plus du tout à la fluorescence globale de la solution. Le complexe **1**-Cl est ainsi faiblement fluorescent et le quenching est majoritairement dynamique dans ce cas.

2.4 Extension à la complexation d'autres anions

Après l'anion chlorure, nous allons nous intéresser à d'autres anions afin d'étudier l'influence de la taille (Br^-, I^-) et de la géométrie (SCN^-, PF_6^-) de l'anion considéré sur les propriétés de complexation du récepteur. Ceci nous permettra non seulement de proposer un modèle théorique prédictif applicable à d'autres géométries d'anions (NO_3^-, HSO_4^-, AcO^-), mais aussi d'accéder à une vision globale du comportement de ce récepteur sur les principales géométries d'anions présentes dans la littérature. Enfin, du fait de son caractère particulier, le cas de l'anion fluorure sera traité de manière distincte dans le paragraphe suivant.

2.4.1 *Mise en évidence expérimentale de la complexation en phase gazeuse*

Dans un premier temps, la mise en évidence d'interactions entre les différents anions et le récepteur **1** a été proposée par des expériences de spectrométrie de masse.

Dès lors, les spectres ESI des complexes **1**-Br (*Annexe 4*), **1**-I (*Annexe 5*), **1**-SCN (*Annexe 6*) et **1**-PF_6 (*Annexe 7*) ont été mesurés. Deux massifs isotopiques majoritaires sont observés dans

ces spectres correspondant respectivement aux complexes [(**1**)-X]$^-$ et [(**1**)$_2$-X]$^-$. Toutefois, le complexe [(**1**)$_3$-X]$^-$ n'a pu être noté dans ce cas.

Les complexes majoritaires présents ont ensuite été étudiés séparément par acquisition de leurs spectres MS/MS respectifs. Comme dans le cas du chlorure, l'unique fragmentation observée dans le spectre MS/MS du [(**1**)$_2$-X]$^-$ (X= Br$^-$ [*m/z* 509], I$^-$ [*m/z* 557], SCN$^-$ [*m/z* 488] et PF_6^- [*m/z* 575]) correspond à l'élimination d'une molécule de récepteur intacte, menant à la formation du complexe [(**1**)-X]$^-$.

Toutefois, différents mécanismes de fragmentation sont constatés par-rapport au complexe modèle **1**-Cl. Le schéma de dissociation récapitulatif est proposé en *Schéma 2.10*.

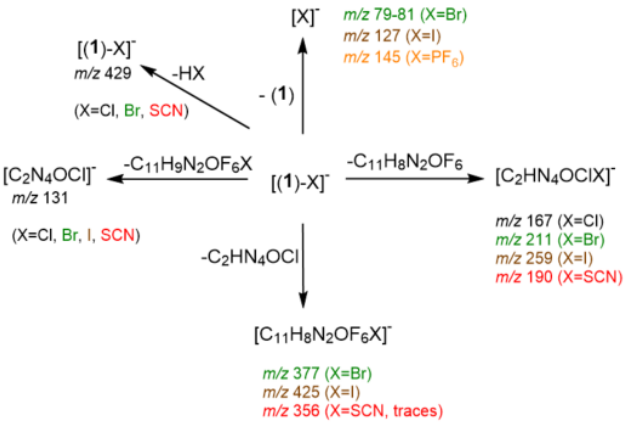


*Schéma 2.10 Schéma de dissociation des complexes [(**1**)-X]$^-$ sous dissociation induite par collision*

L'élimination de HX selon le mécanisme présenté en *Schéma 2.7* est également notée avec les anions Br et SCN (*m/z* 429). Toutefois, dans le cas de **1**-I et **1**-PF_6, cette déprotonation n'est pas observée. L'intensité du pic résultant de cette fragmentation peut ainsi être corrélée à l'acidité en phase gaz de HX. [260] Le pic de *m/z* 429 est en effet très intense avec Cl$^-$ et SCN$^-$ ($\Delta H°_{acid}$(HCl)= 1395 kJ/mol ; $\Delta H°_{acid}$(HSCN)= 1361 kJ/mol), faiblement intense avec Br$^-$ ($\Delta H°_{acid}$(HBr)= 1353 kJ/mol) et non remarqué avec I$^-$ ($\Delta H°_{acid}$(HI)= 1315 kJ/mol).

L'élimination de **1** et la formation de l'anion X$^-$, non observées avec les anions Cl$^-$ et SCN$^-$, peuvent être mises en évidence avec les anions Br$^-$ (*m/z* 79-81), I$^-$ (*m/z* 127) et PF_6^- (*m/z* 145). Cependant, dans ce dernier cas, cette fragmentation est uniquement notée, témoignant ainsi d'une interaction particulièrement faible en phase gaz. Cette observation est corrélée avec la faible énergie d'interaction calculée en phase gaz (*Figure 2.14*). Ceci est également en accord avec les résultats observés en solution par RMN, UV ou fluorescence indiquant que l'anion PF_6^- n'interagit pas avec le récepteur en solution. De plus, l'anion Br$^-$ peut être détecté en faible quantité (*Annexe 4*). Il est toutefois à noter que la formation de X$^-$ devrait être associée à une faible énergie d'interaction, et ainsi son abondance devrait diminuer quand son énergie d'interaction augmente. Ainsi, I$^-$ et PF_6^- sont constatés avec des abondances significatives (*Annexe 5*).

Enfin, le fragment anionique caractéristique $[C_2N_4OCl]^-$, issu d'un mécanisme de première étape de « S_N2-like » (*Schéma 2.8*), est également observé avec Br^-, I^- et SCN^- (*m/z* 131). De même, le fragment anionique $[C_2HN_4OClX]^-$, issu de l'attaque nucléophile de l'anion sur la tétrazine (*Schéma 2.9*), est également remarqué avec Br^- (*m/z* 211), I^- (*m/z* 259) et SCN^- (*m/z* 190).

2.4.2 *Mise en évidence expérimentale de la complexation par suivi des propriétés photophysiques*

Des suivis des propriétés photophysiques ont également été réalisés avec les anions Br^-, I^-, SCN^- et PF_6^- selon la méthode développée dans le paragraphe précédent.

Dans un premier temps, l'ajout de deux équivalents de PF_6^- à la solution contenant le récepteur **1** n'entraîne aucune extinction de fluorescence. Ceci est significatif d'une absence d'interactions entre **1** et l'anion PF_6^-.

Les autres anions ont tout d'abord été étudiés par spectroscopie UV-Visible (Br^- [*Annexe 8]*, I^- [*Annexe 9]* et SCN^- [*Annexe 10]*). Des observations similaires à celles constatées avec l'anion chlorure peuvent être effectuées dans un premier temps : des déplacements hyperchromiques et bathochromiques des bandes associées à la phénylurée. Une petite variation de la bande π->π* autour de 330 nm de la tétrazine est également visible alors que la bande n->π* centrée autour de 530 nm ne semble, elle, pas affectée. L'iodure et le thiocyanate entraînent la formation d'une bande d'absorption à 360 nm, d'origine indéterminée (*Annexes 9 et 10)*. L'hypothèse d'une bande de transfert de charge a été avancée, comme observé par Rosokha *et coll.*[155] Cependant, un tel transfert de charge n'a, à notre connaissance, jamais été mis en évidence avec la tétrazine.

Les constantes d'association ont été déterminées avec les anions étudiés (*Tableau 2.4*). Les valeurs obtenues pour tous les halogénures sont du même ordre de grandeur et cette valeur diminue avec l'ion thiocyanate. Cependant, du fait de la faible variation observée sur les spectres, les données obtenues possèdent une marge d'erreur conséquente et ne peuvent donc être interprétées de manière claire et précise.

Entrée		$K_{A,\ abs,\ SPECFIT}$[a]	$K_{A,\ fluo}$[a]	$K_{A,\ fluo\ SPECFIT}$ [a]	$K_{A,\ decay,\ 65ns}$[a]
2	**1**-Br	810 ± 1 (11%)	1176	1217 ± 1 (3%)	478
3	**1**-I	980 ± 1 (14%)	1479	1390 ± 1 (1%)	532
4	**1**-SCN	26 ± 1 (1%)	1386	1341 ± 1 (1%)	163

[a] Constantes d'association en L/mol

Tableau 2.4 Constantes d'association déterminées par les mesures photophysiques en utilisant les équations mathématiques et avec le logiciel SPECFIT

De plus, des extinctions de fluorescence similaires à celle visible avec l'ion chlorure sont observées avec Br^-, I^- et SCN^- (*Annexe 9 à 10*). Les constantes d'association obtenues dans ce cas sont globalement similaires.

Enfin, l'examen des dosages en déclins de fluorescence nous donne quelques indices supplémentaires sur le comportement à l'état excité du récepteur en fonction de l'anion. Le cas de l'anion Br^- (*Annexe 8)* est assez similaire à celui du chlorure avec un complexe de fluorescence plus faible avec un temps de vie réduit à environ 7 ns. Dans le cas de l'iodure et du thiocyanate *(Annexe 9)*, le comportement est différent. En effet, une baisse beaucoup plus importante de l'intensité initiale accompagnée d'une diminution du temps de vie est notée. Le quenching observé dans ce cas est donc majoritairement dynamique.

En conclusion, pour les petits anions (Cl^-, Br^-), le quenching dynamique est plus prononcé que le quenching statique et les complexes formés sont faiblement fluorescents. A l'inverse, les gros anions (I^- et SCN^-) voient leur quenching être majoritairement statique. Ceci est en accord avec une plus forte interaction anion-tétrazine dans le cas d'anions aisément polarisables, comme attendu avec une interaction π-anion. Ceci conduit à un quenching statique plus prononcé. Cependant, quand la molécule passe à l'état excité, la tétrazine exerce alors un fort effet électroattracteur et interagit alors avec l'ensemble des anions, conduisant à un quenching dynamique.

2.4.3 *Quantification expérimentale de la complexation en solution*

Afin de discriminer plus précisément les différents anions en solution, l'affinité des différents anions avec le récepteur **1** a été évaluée par des dosages de RMN du proton.

Ainsi, les dosages du récepteur **1** par TBABr et TBAI ont été réalisés. La superposition des spectres RMN correspondant montre une évolution similaire au cas du chlorure (*Annexe 11*). De même que précédemment, $\Delta\delta_{Br\text{-}Ha}$ (2.69 ppm) et $\Delta\delta_{I\text{-}Ha}$ (1.64 ppm) sont plus importants que les différences de déplacements chimiques correspondants au proton H_b.

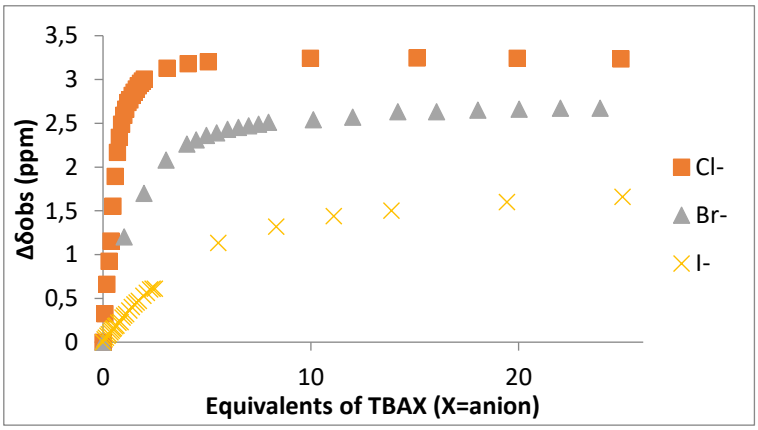


Figure 2.12 $\Delta\delta_{Ha}$ calculés en fonction du nombre d'équivalents de TBAX (X=Cl, Br, et I) ajouté

Comme noté en *Figure 2.12*, la comparaison des $\Delta\delta_{Ha}$ pour les trois halogénures et le nombre d'équivalents d'anions nécessaire pour atteindre un plateau suggèrent une interaction plus forte entre le chlorure et **1** qu'avec les anions bromure et iodure, dans cet ordre.

L'extension du dosage de **1** à un anion de géométrie linéaire (l'ion thiocyanate) montre des caractéristiques similaires aux anions précédemment décrits (*Annexe 11)*. Les signaux des deux protons mobiles $\mathbf{H_a}$ et $\mathbf{H_b}$ subissent également un déblindage lors de l'ajout de l'anion thiocyanate, caractérisé par un $\Delta\delta_{SCN\text{-}Ha}$ = 1.69 ppm et $\Delta\delta_{SCN\text{-}Hb}$ = 0.76 ppm, suggérant ainsi une interaction plus modeste entre **1** et l'anion thiocyanate qu'avec les halogénures. Finalement, dans le cas de l'hexafluorophosphate, aucun déblindage n'est observé à la suite de l'ajout de 20 équivalents de l'anion. Bien que l'hypothèse d'une complexation très faible ne puisse être complètement écartée, l'interaction entre **1** et PF_6^- n'a pu être mise en évidence.

Dès lors, la diminution marquée de $\Delta\delta_{X\text{-}Ha}$ et $\Delta\delta_{X\text{-}Hb}$ en allant de Cl^- à SCN^- semble être un indicateur de l'affinité générale du récepteur **1** pour les différents anions. Afin de vérifier cette tendance, les constantes d'association avec les anions Br^-, I^-, SCN^- et PF_6^- ont été déterminées selon les deux méthodes décrites précédemment et affichées dans le *Tableau 2.5*.

Entrée		$K_{A,\ Ha}$[a]	$K_{A,\ Hb}$[a]	$K_{A,\ Hc}$[a]	$K_{A,\ SPECFIT}$[a]
1	**1**-Br	375	371	452	375 ± 1 (0.1%)
2	**1**-I	64	67	77	70 ± 1 (0.2%)
3	**1**-SCN	37	37	59	37 ± 1 (0.4%)
4	**1**-PF_6	--[b]	--[b]	--[b]	--[b]

[a] Constantes d'association en L/mol [b] Aucun complexation n'est observée dans ce cas

Tableau 2.5 Constantes d'association calculées à l'aide des dosages RMN avec le modèle de Tardajos et Gonzalez-Gaitano et avec le logiciel SPECFIT

Ainsi, par comparaison avec le chlorure, une forte diminution est constatée pour le complexe **1**-Br (375 L/mol), suivi du **1**-I (70 L/mol) et du **1**-SCN (37 L/mol). Aucune constante d'association n'a pu être calculée pour le complexe **1**-PF_6.

2.4.4 *Caractérisation des géométries et calcul des énergies d'interaction : vers l'établissement d'un modèle prédictif*

L'objectif suivant de mon travail est de corréler les valeurs d'énergies d'interaction obtenues expérimentalement par les dosages RMN avec des valeurs déterminées théoriquement. Pour ce faire, nous avons commencé par modéliser les géométries, les ESP et les NCIplot des complexes formés avec les anions Br^-, I^-, SCN^- et PF_6^- dans le vide et dans l'acétonitrile. Les résultats de cette étude théorique dans le vide sont regroupés dans le *Tableau 2.6*.

De même que dans le cas de l'anion chlorure, l'application d'un modèle de solvatation IEFPCM avec l'acétonitrile n'a pas changé significativement la forme des complexes étudiés (*Annexe 1*). Les paramètres structuraux seront donc discutés avec les structures optimisées dans le vide.

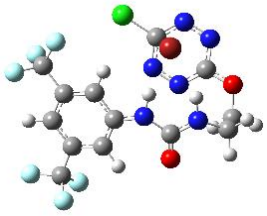
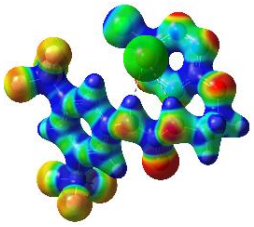
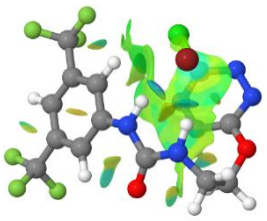
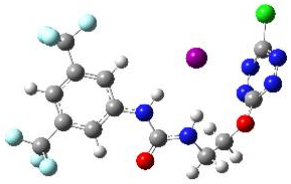
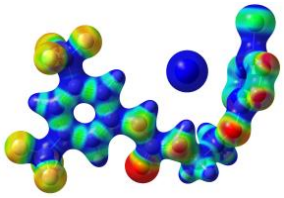
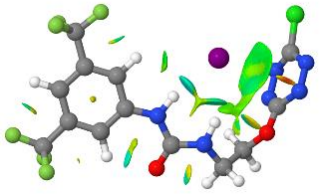
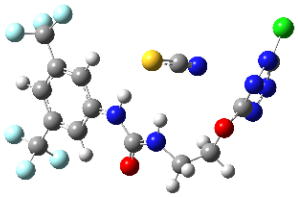
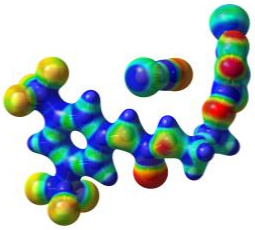
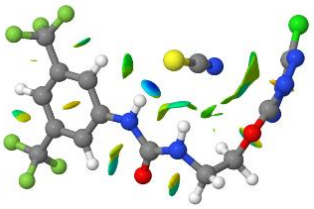
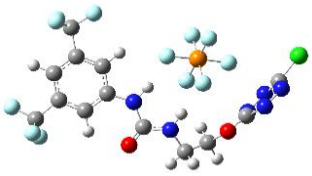
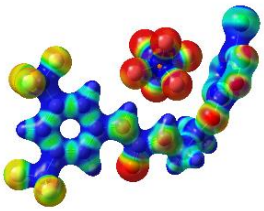
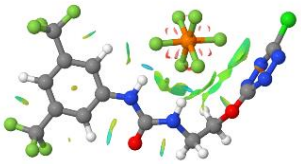
Entrée		Géométries optimisées	ESP	NCIplot
1	**1**-Br			
2	**1**-I			
3	**1**-SCN			
4	**1**-PF_6			

*Tableau 2.6 Géométries optimisées, ESP et NCIplot du récepteur **1** et les complexes formés avec différents anions au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

Dans un premier temps, avec l'ensemble des anions étudiés, la formation des différents complexes anioniques modifie de manière conséquente la géométrie du récepteur. Ainsi, un repliement du récepteur autour de l'anion permet de maximiser les interactions entre l'anion et le récepteur. Ce repliement est fonction de la polarisabilité et de la géométrie de l'anion considéré. L'ensemble des NCIplot confirme la formation de deux liaisons hydrogène avec l'urée matérialisées par deux disques bleus, d'une interaction avec l'un des deux hydrogènes aromatiques situés en *ortho* de l'urée, et de larges surfaces vertes en forme d'assiette, confirmant la formation de l'interaction π-anion dans l'ensemble des cas considérés. L'étendue importante de la surface avec l'ion Br^- suggère une interaction π-anion forte, de manière similaire à Cl^-. Toutefois, les complexes **1**-I, **1**-SCN et **1**-PF_6 semblent montrer des surfaces plus petites, indicatrices d'interactions π-anion plus faibles.

Comme énoncé précédemment, la polarisabilité et la géométrie de l'anion influent sur la topologie des complexes **1**-X. En considérant uniquement la géométrie sphérique, des variations importantes sont observées dans l'orientation relative de l'urée, de l'anion et de la tétrazine. La topologie 3D des complexes **1**-Br et **1-**I est régie par les deux éléments structuraux définis précédemment (*cf. §2.3*). La force de la liaison hydrogène et de l'interaction π-anion est clairement dépendante de la taille et des propriétés de l'anion, qui peut ainsi impacter l'orientation relative du triptyque urée/anion/tétrazine au sein de la série étudiée.

Entrée	Liaison[a]	**1**	**1**-Cl	**1**-Br	**1**-I
1	$\mathbf{N_a}$-$\mathbf{H_a}$	1.011	1.037	1.036	1.029
2	$\mathbf{N_b}$-$\mathbf{H_b}$	1.011	1.030	1.026	1.024
3	$\mathbf{H_a}$-X	--	2.084	2.182	2.601
4	$\mathbf{H_b}$-X	--	2.188	2.398	2.717
5	X-centroïde	--	3.12	3.15	3.49
6	$\mathbf{N_c}$-X	--	3.492	3.517	4.200
7	$\mathbf{N_d}$-X	--	3.501	3.584	4.090
8	$\mathbf{N_e}$-X	--	3.413	3.393	4.400
9	$\mathbf{N_f}$-X	--	3.405	3.439	4.294

[a] distances en Å

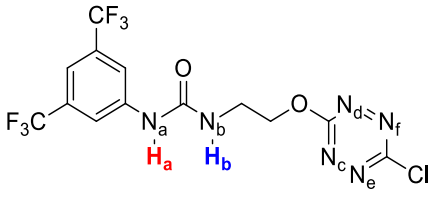


*Tableau 2.7 Paramètres structuraux clés des topologies des complexes **1**-X calculés au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

Afin de caractériser complètement les complexes, quelques paramètres structuraux caractéristiques sont comparés sur la série des halogénures présentés en *Tableau 2.7*. Les longueurs N-$\mathbf{H_a}$/$\mathbf{H_b}$ et distances $\mathbf{H_a}$/$\mathbf{H_b}$-X sont des paramètres privilégiés pour étudier la complexation par le motif urée. De plus, les distances entre l'anion X et le centroïde de la tétrazine, mais également toutes les distances entre X et les atomes d'azote $\mathbf{N_d}$/$\mathbf{N_e}$/$\mathbf{N_f}$/$\mathbf{N_g}$ de la tétrazine sont autant d'indices de la localisation précise de l'anion et de la directionnalité de l'interaction π-anion.

Si le récepteur **1** possède des distances $\mathbf{N_a}$-$\mathbf{H_a}$ et $\mathbf{N_b}$-$\mathbf{H_b}$ identiques, ces dernières augmentent de façon continue lors du passage de **1**-Cl, **1**-Br et **1**-I avec la formation de liaisons hydrogène. De manière intéressante, la liaison hydrogène permet de discriminer les distances $\mathbf{N_a}$-$\mathbf{H_a}$ et $\mathbf{N_b}$-$\mathbf{H_b}$. En effet, dans l'ensemble des cas étudiés, l'effet électroattracteur de l'aromatique proximal à $\mathbf{H_a}$ renforce son caractère de donneur de liaison hydrogène, induisant une augmentation de la liaison $\mathbf{N_a}$-$\mathbf{H_a}$ de manière plus importante que la liaison $\mathbf{N_b}$-$\mathbf{H_b}$. De plus, suivant la nature de l'anion, la distance entre l'anion et $\mathbf{H_a}$ et $\mathbf{H_b}$ est également impactée. Une interaction forte conduit à des distances plus faibles comme observé par l'augmentation de la longueur des liaisons $\mathbf{H_a}$-X et $\mathbf{H_b}$-X en passant de Cl^- à I^- (entrées 3 et 4, *Tableau 2.7*). De même que précédemment, les distances $\mathbf{H_a}$-X et $\mathbf{H_b}$-X sont différentes, la liaison $\mathbf{H_a}$-X étant la plus petite et reflétant ainsi une interaction plus forte.

L'interaction π-anion avec le fragment tétrazine induit des modifications de la géométrie globale du complexe en fonction de l'anion considéré. Comme attendu, la distance entre le centroïde de la tétrazine et l'anion considéré est plus faible pour Cl^- et Br^- mais augmente considérablement avec I^- (entrée 5, *Tableau 2.7*). Le fait que les distances $\mathbf{N_a}$-$\mathbf{H_a}$ et $\mathbf{N_b}$-$\mathbf{H_b}$ mais également $\mathbf{H_a}$-X et $\mathbf{H_b}$-X soient discriminantes dans les complexes **1**-Cl, **1**-Br et **1**-I impactent également l'orientation relative au plan formé par la tétrazine. En effet, dans **1**-Cl, $\mathbf{N_c}$-X et $\mathbf{N_d}$-X d'un côté et $\mathbf{N_e}$-X et $\mathbf{N_f}$-X de l'autre, montrent des distances très proches, significatives d'un arrangement cofacial de la tétrazine par rapport au plan formé par l'urée et le chlorure (*Figure 2.13a*). Par opposition, dans **1**-Br et **1**-I, les distances $\mathbf{N_c}$-X et $\mathbf{N_d}$-X mais également $\mathbf{N_e}$-X et $\mathbf{N_f}$-X diffèrent l'une de l'autre, induisant un « twist » de la tétrazine par-rapport au cas **1**-Cl. (*Figure 2.13b*). Cette déformation pourrait être expliquée par la taille croissante de l'anion liée à la diminution conjointe de la force de la liaison hydrogène et le renforcement de l'interaction π-anion.

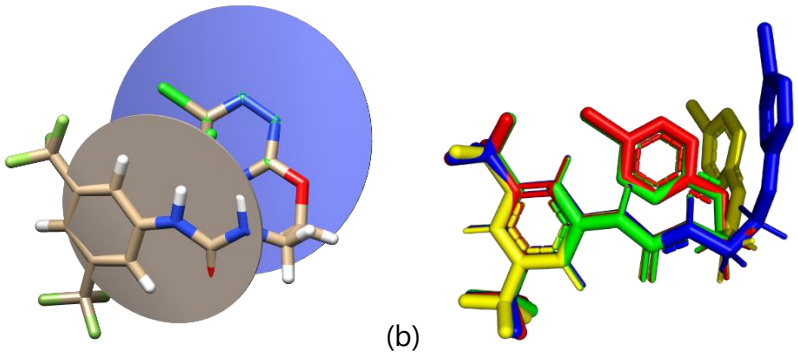


*Figure 2.13 (a) Arrangement cofacial de la tétrazine par rapport au plan formé par l'urée et le chlorure (b) Superposition des complexes anioniques formés entre **1** et les anions Cl^- (rouge), Br^- (vert), I^- (bleu) et SCN^- (jaune). (Par souci de simplication, les anions ont été omis dans cette représentation)*

L'anion linéaire thiocyanate adopte, quant à lui, une conformation quasiment orthogonale à l'urée. Par conséquent, la forme globale du complexe **1**-SCN paraît plus évasée que les complexes formés avec des anions de géométrie sphérique. L'atome de soufre polarisable induit une forte interaction avec l'urée (*Tableau 2.6*, entrée 3). De plus, les atomes de carbone et d'azote interagissent avec la tétrazine comme le montre la surface en forme d'assiette, caractéristique d'une interaction π-anion.

L'anion hexagonal PF_6^- agit de manière similaire aux autres anions en interaction avec l'urée. Cependant, les distances entre l'anion et l'urée ainsi que celles entre l'anion et la tétrazine augmentent, conduisant à une quasi-perte de l'interaction π-anion comparativement aux géométries précédentes.

Après avoir caractérisé les géométries des complexes formés, nous allons nous intéresser à la détermination de l'énergie d'interaction au sein de ces complexes. Pour ce faire, notre objectif est de déterminer une méthode de calcul capable de modéliser avec précision l'énergie d'interaction des complexes formés. L'histogramme d'optimisation de cette étude théorique est représenté en *Figure 2.14*.

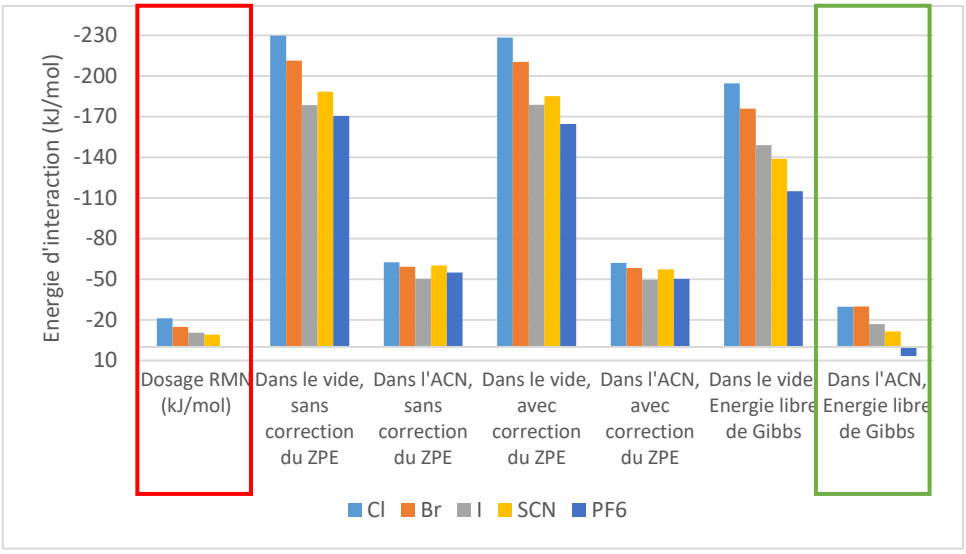


Figure 2.14 Optimisation de la méthode de calcul des énergies d'interaction (en rouge : les énergies déterminées par les dosages RMN, en vert : l'optimum reproduisant au mieux les valeurs expérimentales, ACN = acétonitrile)

Nous avons débuté cette étude en calculant les énergies dans le vide en utilisant une base triple-zéta de type APFD/aug-cc-pvtz. En effet, cette base devrait nous permettre d'obtenir une estimation suffisamment précise de l'énergie d'interaction du système d'étude. Cependant, nous pouvons remarquer que les calculs d'énergie d'interaction entraînent une forte surestimation de l'énergie d'interaction, due à l'absence de considération des interactions compétitives avec le solvant (notamment la solvatation des ions et du récepteur). Nous pouvons également remarquer que la suppression de l'énergie du point zéro (ZPE) ne conduit pas à une différence significative dans la valeur finale de l'énergie calculée.

L'application d'un modèle de solvant IEFPCM de l'acétonitrile au calcul des énergies a permis de diminuer drastiquement l'énergie d'interaction du système. Cependant, celle-ci reste surestimée. Afin d'atteindre une corrélation entre l'énergie calculée et celle déterminée expérimentalement, nous avons calculé des énergies d'interaction à partir des énergies libres de Gibbs. Cela nous permet de reproduire assez fidèlement l'ordre de grandeur des valeurs expérimentales.

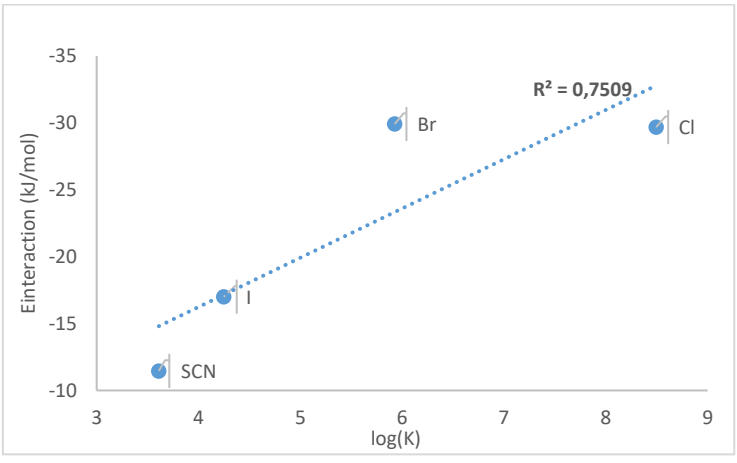


Figure 2.15 Corrélation entre les valeurs expérimentales et théoriques

Enfin, une régression linéaire nous a permis d'asseoir la pertinence de notre modèle théorique dans la prédiction des valeurs expérimentales *(Figure 2.15)*. Cependant, dans ce cas, le coefficient de détermination reste modéré (R^2 = 0.75), principalement en raison de la valeur de l'énergie d'interaction avec l'ion bromure un peu surestimée.

2.4.5 *Application du modèle théorique à d'autres géométries d'anion*

En prenant appui sur le modèle précédemment décrit, nous avons étendu notre étude théorique à une série d'anions non testés en solution afin d'avoir un aperçu des propriétés de reconnaissance du récepteur **1** sur un panel d'anions. Nous nous sommes concentrés sur la série d'anions suivante : acétate (AcO^-), nitrate (NO_3^-) et hydrogénosulfate (HSO_4^-). Le cas du fluorure (F^-) sera traité à part.

Nous avons donc optimisé les géométries au niveau APFD/6-31+G(d,p) selon la méthode décrite précédemment. Les géométries optimisées, les ESP et les NCIplot des complexes correspondants sont décrites en *Tableau 2.8*.

De même qu'observé précédemment, la proximité des anions conduit à un changement de géométrie important du récepteur **1**, qui se replie autour de l'anion afin de maximiser l'intensité des interactions faibles induites (*Tableau 2.8)*. Les calculs des structures dans le vide et avec un modèle de solvatation ne modifient pas significativement la structure tridimensionnelle du complexe (*Annexe 1*).

Ainsi, la géométrie visible dans le cas de l'anion tétraédrique (HSO_4^-, *Tableau 2.8*, Entrée 1) est proche de celle constatée pour PF_6^-. En effet, la tétrazine, du fait de la présence d'un anion volumineux, s'oriente orthogonalement à l'urée et conduit à une interaction π-anion d'intensité modérée. Dans chaque cas, la présence d'une surface d'interaction entre l'un des deux atomes d'hydrogène aromatiques situés en position *ortho* relativement à l'urée est significative d'une liaison hydrogène avec l'anion. De plus, l'orientation d'un atome d'oxygène de l'anion vers le motif urée, conduit potentiellement à des liaisons hydrogène d'intensités modérées (NCIplot). L'interaction entre la tétrazine et l'anion possède deux contributions visualisables sous la forme de deux surfaces d'interaction orientées vers les deux atomes d'oxygène de l'anion.

Dans le cas des anions de géométries trigonale plane (NO_3^-) ou coplanaire (AcO^-), la proximité de l'anion conduit à une coplanarité de ce dernier avec le motif urée, comme observé avec les anions sphériques (*Tableau 2.8*, Entrées 2 et 3). De plus, les deux atomes d'oxygène s'orientent vers les deux N-H de l'urée, permettant de maximiser leurs interactions. Cependant, dans le cas de l'acétate, la présence de deux anneaux bleus est significative de deux liaisons hydrogène très fortes et dont le caractère covalent est fortement diminué. Pour confirmer cette observation, nous avons comparé les distances entre le donneur de liaison hydrogène et les deux anions plans (*Figure 2.16*). Ainsi, une augmentation de la longueur

des deux liaisons hydrogène en passant de **1**-AcO à **1**-NO_3 est notée, ce qui confirme l'interaction plus importante dans le premier cas.

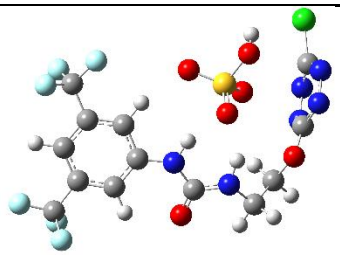
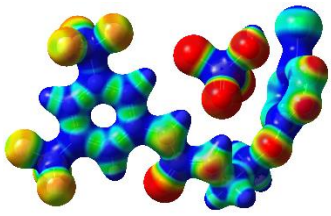
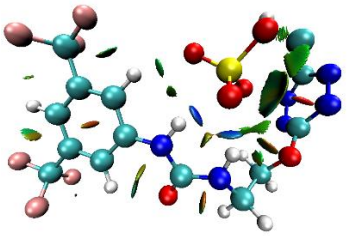
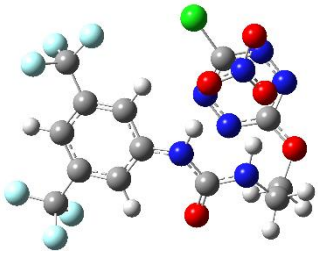
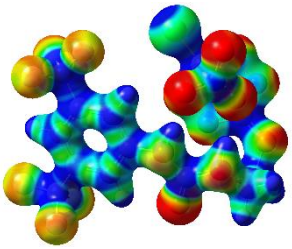
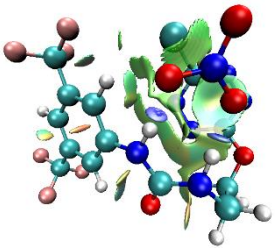
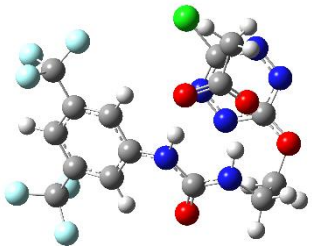
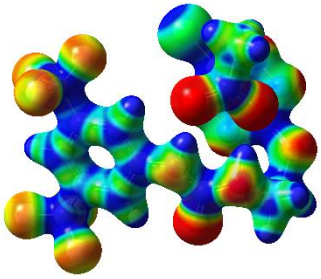
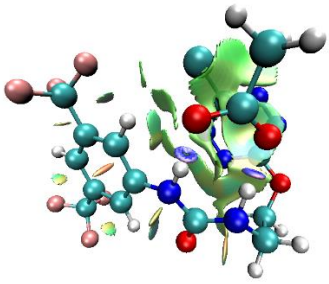
Entrée		Géométries optimisées	ESP	NCIplot
1	**1**-HSO_4			
2	**1**-NO_3			
3	**1**-AcO			

*Tableau 2.8 Géométries optimisées, ESP et NCIplot du récepteur **1** et les complexes formés avec différents anions au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

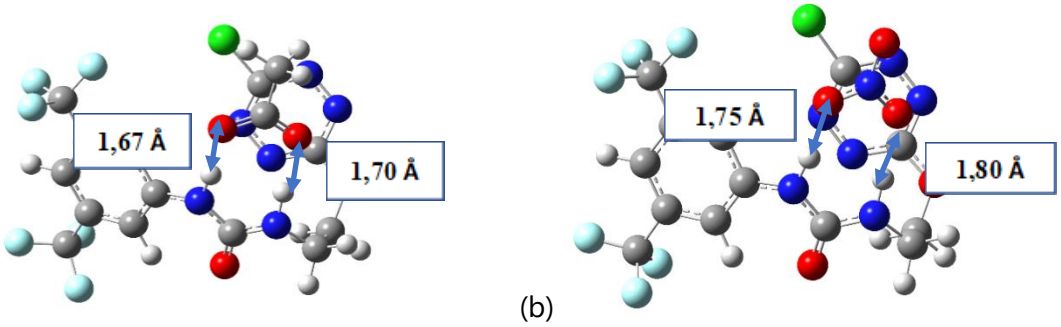


*Figure 2.16 Comparaison des longueurs des liaisons hydrogène dans les complexes (a) **1**-AcO et (b) **1**-NO_3*

Afin de quantifier cette interaction, les énergies d'interaction des trois complexes étudiés ont été calculées et comparées à celles précédemment obtenues avec les autres anions. Les valeurs sont rassemblées dans la *Figure 2.17*.

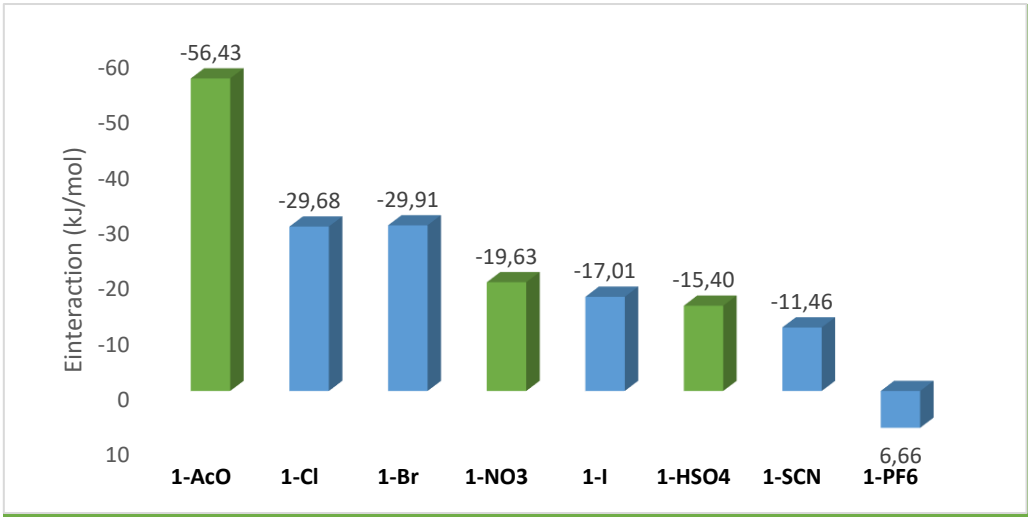


*Figure 2.17 Energies d'interaction des complexes **1**-X calculées avec les énergies libres de Gibbs dans l'acétonitrile au niveau APFD/aug-cc-pvtz (les complexes développés dans ce paragraphe sont en vert)*

Ce graphique nous permet de mettre en avant plusieurs points. Ainsi, le récepteur **1** semble avoir une certaine sélectivité pour l'anion acétate, confirmant les observations qualitatives faites auparavant. De plus, les anions nitrate et hydrogénosulfate ont, quant à eux, une affinité modérée du même ordre de grandeur que celle observée avec l'iodure. Par ailleurs, seule l'interaction avec l'anion hexafluorophosphate semble défavorable dans l'acétonitrile.

2.5 Cas particulier de l'anion fluorure

Dans ce paragraphe, nous allons traiter de manière spécifique le cas du fluorure.

2.5.1 *Modélisation et hypothèses de travail*

La géométrie du complexe **1**-F a été optimisée au niveau APFD/6-31+G(d,p) dans le vide et dans l'acétonitrile. Les géométries calculées dans les deux cas sont équivalentes (*Annexe 1*). La géométrie optimisée dans le vide, l'ESP et le NCIplot du complexe correspondant sont rassemblés dans le *Tableau 2.9*.

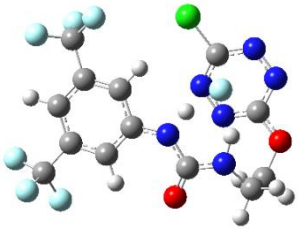
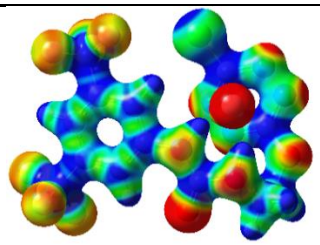
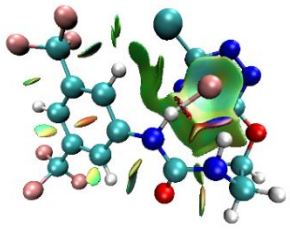
Entrée		Géométrie optimisée	ESP	NCIplot
1	**1**-F			

*Tableau 2.9 Géométrie optimisée, ESP et NCIplot du complexe **1**-F au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

De manière similaire aux autres cas, nous observons un repliement de la structure autour de l'anion. Il est à noter que l'interaction entre l'anion et l'atome d'hydrogène aromatique en

position *ortho* de l'urée n'est pas observée. Ceci est probablement dû à la plus faible taille de l'anion fluorure. La structure optimisée nous indique la diminution du caractère covalent de la liaison N-H située à proximité de l'aromatique, matérialisée par une absence de liaison entre l'atome d'azote et l'atome d'hydrogène (*Tableau 2.9* , Géométrie optimisée, Entrée 1). Ceci est confirmé par la mesure des longueurs des deux liaisons N-H (respectivement, 1.076 Å et 1.038 Å). Ainsi, l'augmentation de la liaison N-H proximale à l'aromatique est d'environ 5%. Une telle dissymétrie avec l'ion fluorure a déjà été constatée dans la littérature.[221] Enfin, le NCIplot montre la présence d'un anneau rouge-bleu entre l'anion et cet hydrogène, significatif d'une forte liaison hydrogène avec un caractère partiellement covalent.

Afin de confirmer cette forte interaction, nous avons calculé l'énergie d'interaction du complexe **1**-F au niveau APFD/aug-cc-pvtz selon la méthode décrite précédemment. Nous avons obtenu une énergie d'interaction forte de -82.18 kJ/mol, la plus forte décrite avec le récepteur **1**, confirmant l'affinité du récepteur **1** pour l'ion fluorure.

2.5.2 *RMN : Mise en évidence et caractérisation des assemblages supramoléculaires*

Afin d'observer son comportement en solution, nous avons dosé le récepteur **1** avec du TBAF.[261] Afin de limiter la quantité d'eau présente au sein du sel, ce dernier a été stocké au dessicateur sous vide avant utilisation. Les spectres RMN du proton du dosage du récepteur **1** par le sel de fluorure de 0 à 12 équivalents de sel apparaît en *Figure 2.18*.

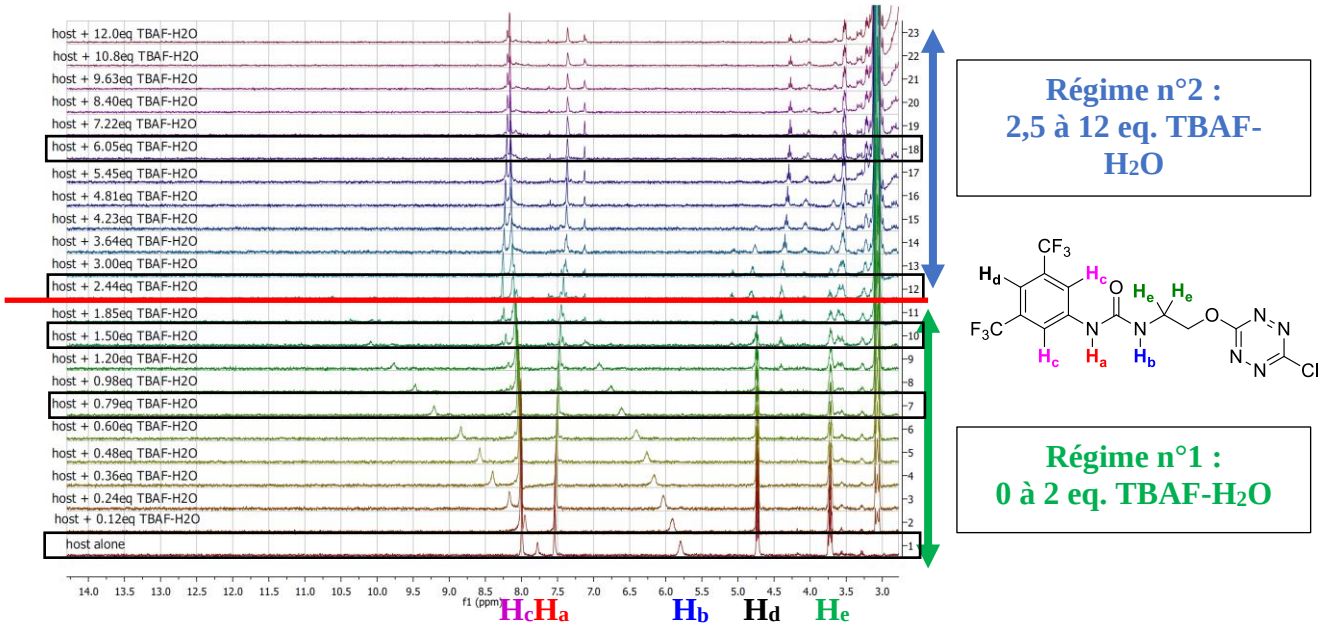


*Figure 2.18 Dosage RMN du ^{1}H du récepteur **1** par l'anion fluorure (0 à 12 équivalents) et attribution des protons*

L'ajout du sel de fluorure conduit à des modifications importantes des spectres RMN. Deux régimes principaux peuvent être distingués : entre 0 et 2 équivalents de TBAF-H_2O et

après 2 équivalents où les ajouts croissants de sel ne semblent plus avoir d'influence sur les principaux déplacements chimiques observés (*Figure 2.18)*.

Le premier régime est caractérisé par un déblindage très important des protons H_a et H_b de l'urée. Ainsi, H_a voit son déplacement chimique évoluer de 7.78 ppm à 10 ppm ($\Delta\delta_{Ha}$=2.22 ppm) et H_b passe de 5.80 ppm à 7.12 ppm ($\Delta\delta_{Hb}$=1.32 ppm). Les signaux s'élargissent progressivement, ce qui conduit à une perte de ces derniers, attribuée à des interactions fortes avec l'atome de fluorure. La disparition du signal peut résulter de la déprotonation du proton H_a. Un dédoublement du proton H_c semble significatif de l'apparition d'une autre espèce en solution, de structure proche du récepteur **1**. Enfin, la disparition progressive des signaux attribués aux protons H_d et H_e semble confirmer l'apparition de nouvelles espèces en solution.

Le deuxième régime est caractérisé par la disparition du proton H_a et la stabilisation du proton H_b autour de 7.12 ppm, qui semble donc être significatif de l'apparition d'une nouvelle espèce chimique peu affectée par l'ajout de l'anion. Nous faisons donc l'hypothèse que cette nouvelle espèce n'interagit pas avec l'anion fluorure. Le déboublement du proton H_c se confirme également dans ce régime. La disparition totale des protons H_d et H_e à partir de 4.8 équivalents s'accompagne de l'apparition de deux signaux (respectivement, 4-4.4 ppm et 3.6-3.5 ppm) plus blindés que les signaux de départ.

Nous avons ensuite essayé de déterminer les valeurs de constantes d'association de l'équilibre associé. Malheureusement, la disparition totale des signaux des protons mobiles ne nous a pas permis d'avoir une estimation précise de ces valeurs.

Afin de gagner des informations sur les espèces fluorées en solution, nous avons effectué des dosages en RMN du ^{19}F comme précédemment. La *Figure 2.19* montre les deux régions où des modifications substantielles du spectre sont observées (-61.7ppm à -62.7ppm et -150.2ppm à -150.7ppm).

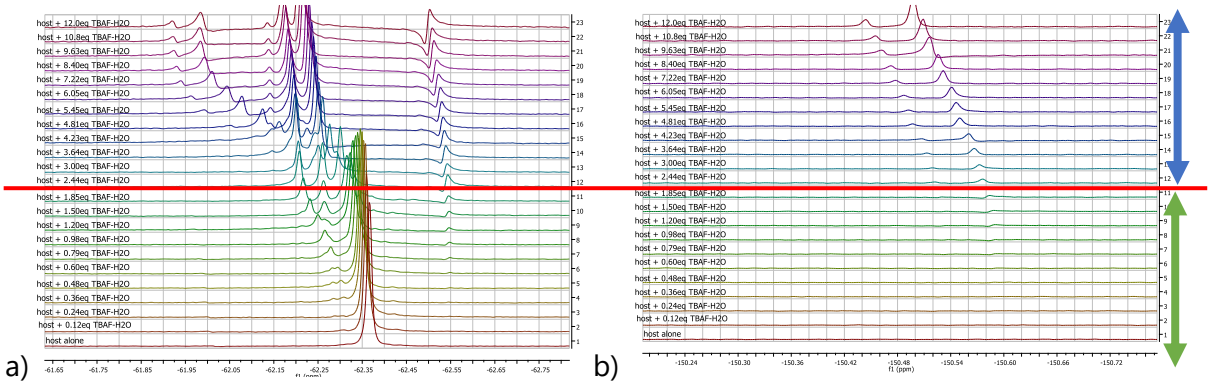


*Figure 2.19 Dosage RMN du ^{19}F du récepteur **1** par l'anion fluorure (0 à 12 équivalents)*

Le premier régime est caractérisé par un déblindage progressif du signal attribué au groupement trifluorométhyle accompagné d'un élargissement du pic, qui semble donc

affecté par la présence de l'anion (*Figure 2.19a*). De plus, l'apparition de deux signaux autour de deux équivalents à -62.23 ppm et -62.26 ppm est constatée. Ces trois caractéristiques sont cohérentes avec un phénomène d'assemblage supramoléculaire ou d'agrégation en solution. [262]

Au-delà de deux équivalents, l'apparition de plusieurs signaux peut être observée. Il est intéressant de noter l'apparition de deux signaux dans la région de -150ppm, non notés à faible concentration en TBAF (*Figure 2.19b*). Ces deux signaux sont attribués à la résonance du fluorure de tétrabutylammonium en excès en solution.

Afin d'interpréter quantitativement la nature des assemblages visibles en solution, nous nous sommes tournés vers des expériences de DOSY (Diffusion-Ordered SpectroscopY). Cette méthode permet d'obtenir des informations sur l'agrégation de la molécule ou son auto-assemblage avec d'autres espèces en solution. La masse de molécules/assemblages en mélange en solution peut ainsi être estimée selon la méthode développée par Evans *et al.*[263]

Pour ces mesures, nous nous sommes placés dans le DMSO, solvant avec une viscosité suffisante pour s'affranchir de la convection dans le tube RMN, rendant la technique DOSY inexploitable.[263] Une concentration plus importante en récepteur (0.03 mol/L) a été employée afin de limiter le temps d'acquisition. Cependant, cette concentration plus importante pourrait favoriser la formation d'agrégats en solution. Nous avons choisi de nous concentrer sur plusieurs points-clé du dosage : 0 équivalent, 0.8 équivalents, 1.5 équivalents et 6.0 équivalents de fluorure de tétrabutylammonium. L'estimation de la masse des espèces formées en solution est calculée par la méthode de l'estimation de Stokes-Einstein Gierer-Wirtz (SEGWE).[263] La majorité des masses molaires prédites sont déterminées avec une erreur de l'ordre de 25%.[263] Les résultats de cette étude sont présentés en *Annexe 12*.

Entrée	Coefficient de diffusion ($\mu m^2/s$)	Masse molaire prédite (g/mol)	Masse molaire réelle (g/mol)	Attribution
1	1654	12 ± 3	18	H_2O
2	529,6	71 ± 18	83	DMSO
3	186,97	558 ± 140	430	**1**

*Tableau 2.10 Analyse du spectre DOSY de la molécule **1** en solution dans le DMSO*

Entrée	Coefficient de diffusion ($\mu m^2/s$)	Masse molaire prédite (g/mol)	Masse molaire réelle (g/mol)	Attribution
1	547,12	80 ± 20	83	DMSO
2	212,96	514 ± 129	261	TBAF

Tableau 2.11 Analyse du spectre DOSY du fluorure de tétrabutylammonium en solution dans le DMSO

Dans un premier temps, le spectre DOSY du récepteur **1** (*Tableau 2.10*) et du TBAF (*Tableau 2.11*) ont été mesurés dans le DMSO afin d'extraire les valeurs de coefficients de diffusion permettant d'estimer, respectivement, les masses molaires du récepteur, du solvant, de l'eau d'un côté et du fluorure de tétrabutylammonium de l'autre. Cela nous permettra de

distinguer les espèces individuelles en solution des auto-assemblages formés. L'extraction des spectres RMN de chaque assemblage et l'estimation de leurs masses molaires respectives nous permettront enfin d'émettre des hypothèses sur la nature des espèces supramoléculaires formées. Une limite de cette méthode est l'intégration incertaine des spectres extraits.

Entrée	Coefficient de diffusion ($\mu m^2/s$)	Masse molaire prédite (g/mol)	Masse molaire réelle (g/mol)	Attribution
1	687,06	53 ± 13	18	H_2O
2	565,21	75 ± 19	83	DMSO
3	212,96	514 ± 129	261	TBAF
4	193,15	635 ± 159	*691*	*(**1**-TBAF)*
5	158,89	978 ± 245	*879*	$[(\mathbf{1})_2\text{-}F]^-$

*Tableau 2.12 Analyse du spectre DOSY du mélange de **1** et de 0.8 équivalents de fluorure de tétrabutylammonium en solution dans le DMSO*

L'ajout de 0.8 équivalents de fluorure de tétrabutylammonium permet l'identification de deux nouveaux agrégats en solution (*Tableau 2.12*, Entrées 4 et 5). L'entrée 4 propose un assemblage (**1**-TBAF) de coefficient de diffusion 193.15 $\mu m^2/s$, attribué à la combinaison d'une molécule de **1** et une molécule de TBAF. Le deuxième agrégat $[(\mathbf{1})_2\text{-}F]^-$, de coefficient de diffusion 158.89 $\mu m^2/s$, est potentiellement formé de deux molécules **1** et d'un ion fluorure (*Tableau 2.12, Entrée 5)*. La molécule **1** n'est pas détectée dans ce cas, ce qui implique ainsi que toutes ces molécules interagissent avec l'anion fluorure.

Entrée	Coefficient de diffusion ($\mu m^2/s$)	Masse molaire prédite (g/mol)	Masse molaire réelle (g/mol)	Attribution
1	665,07	56 ± 14	18	H2O
2	565,21	75 ± 19	83	DMSO
3	206,14	552 ± 138	261	TBAF
4	193,15	635 ± 159	*691*	*(**1**-TBAF)*
5	148,88	1134 ± 284	*~1347*	$[(\mathbf{1})_3\text{-}F_n]^{n-}$ *(n~3)*
6	122,48	1783 ± 446	*~1796*	$[(\mathbf{1})_4\text{-}F_m]^{m-}$ *(m~4)*
7	107,53	2432 ± 608	*~2245*	$[(\mathbf{1})_5\text{-}F_o]^{o-}$ *(o~5)*

*Tableau 2.13 Analyse du spectre DOSY du mélange de **1** et de 1.5 équivalents de fluorure de tétrabutylammonium en solution dans le DMSO*

L'ajout de 1.5 équivalents de fluorure de tétrabutylammonium permet l'identification de quatre nouveaux assemblages en solution (*Tableau 2.13*, Entrées 4 à 7). La présence de 1.5 équivalents et l'observation du TBAF non complexé nous permet d'envisager des complexes 1:1 auto-assemblés en solution. Le premier assemblage (**1**-TBAF), de coefficient de diffusion 193.15 $\mu m^2/s$, est formé d'une molécule de **1** et une molécule de TBAF (*Tableau 2.13, Entrée 4)*. D'autres associations sont également observées, de coefficients de diffusion respectifs 148.88, 122.48 et 107.53 $\mu m^2/s$, respectivement attribuées à des assemblages $[(\mathbf{1})_3\text{-}F_n]^{n-}$, $[(\mathbf{1})_4\text{-}F_m]^{m-}$ et $[(\mathbf{1})_5\text{-}F_o]^{o-}$, composées de 3, 4 et 5 molécules **1** avec un nombre de fluorures non déterminé (*Tableau 2.13, Entrées 5 à 7)*.

Entrée	Coefficient de diffusion (µm²/s)	Masse molaire prédite (g/mol)	Masse molaire réelle (g/mol)	Attribution
1	496,24	95 ± 24	83	DMSO
2	186,97	682 ± 171	261	TBAF
3	158,9	978 ± 245	*914*	*[**1**-(TBA)$_2$]$^{x+}$*
4	135,04	1419 ± 355	*1532*	*[(**1**)$_3$-TBA]$^{x-}$*

*Tableau 2.14 Analyse du spectre DOSY du mélange de **1** et de 6.0 équivalents de fluorure de tétrabutylammonium en solution dans le DMSO*

Enfin, un excès de fluorure de tétrabutylammonium conduit à de multiples déprotonations sur le récepteur **1**. En particulier, le spectre DOSY ne permet pas d'observer les corrélations des deux hydrogènes de l'urée, permettant d'envisager une double déprotonation. Dès lors, les récepteurs sous forme déprotonée peuvent interagir avec le cation tétrabutylammonium, en fort excès en solution. Dans ce cas, deux nouveaux auto-assemblages peuvent être mis en évidence en solution (*Tableau 2.14, Entrées 3 et 4*). La détermination de la stœchiométrie des différentes espèces est difficile dans ce cas. Néanmoins, nous proposons les hypothèses suivantes : une association [**1**-(TBA)$_2$]$^{x+}$ composée d'une molécule **1** (multiplement déprotonée) et de plusieurs cations tétrabutylammonium (probablement deux) avec un coefficient de diffusion de 158.9 µm²/s et une association [(**1**)$_3$-TBA]$^{x-}$ de plusieurs molécules **1** (trois proposées ici) et d'un cation tétrabutylammonium, de coefficient de diffusion de 135.04 µm²/s.

2.5.3 *Photophysique et modélisation moléculaire*

Afin de caractériser les stœchiométries des assemblages en solution et leurs fluorescences respectives, nous avons effectué un dosage en fluorescence. La *Figure 2.20* montre les spectres issus du dosage du récepteur **1** par TBAF-H_2O.

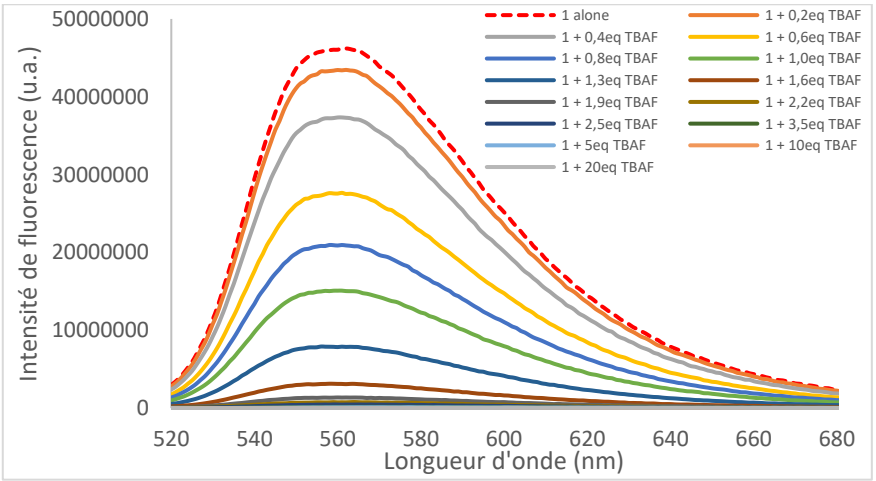


*Figure 2.20 Spectres de fluorescence mesurés durant le dosage de **1** par le fluorure de tétrabutylammonium (de 0 à 20 équivalents)*

Ce graphique nous montre une extinction de fluorescence totale lors de l'ajout de l'anion fluorure à une solution contenant le récepteur. L'extinction complète est obtenue dès l'ajout de deux équivalents de l'anion à la solution. Cela nous permet d'affirmer que seul le

récepteur est fluorescent et que les espèces formées (complexe ou espèces déprotonées) ne sont pas fluorescentes en solution. La détermination de la constante d'association n'a pas été concluante dans ce cas, due à la diversité des espèces en solution. Des expériences de déclins de fluorescence ont également été réalisées. Cependant, ces dernières ne nous ont pas permis d'obtenir des informations supplémentaires sur le comportement en solution.

Afin de caractériser plus précisément les espèces déprotonées en solution mais également de voir l'influence du fluorure sur la tétrazine, nous nous sommes intéressés à la spectroscopie UV-Visible (*Figure 2.21*). Ainsi, l'ajout de l'anion conduit à des modifications substantielles du spectre UV-Visible et des différentes bandes d'absorption.

Premièrement, les bandes de l'urée sont fortement affectées. Ainsi, la bande π->π* centrée autour de 250 nm subit tout d'abord un déplacement hyperchrome entre 0 et 2 équivalents puis un déplacement hypochrome et bathochrome de 15 nm environ. La bande π->π* centrée autour de 295 nm subit quant à elle un déplacement hyperchrome entre 0 et 2 équivalents avant d'être confondue avec la bande large à 250 nm.

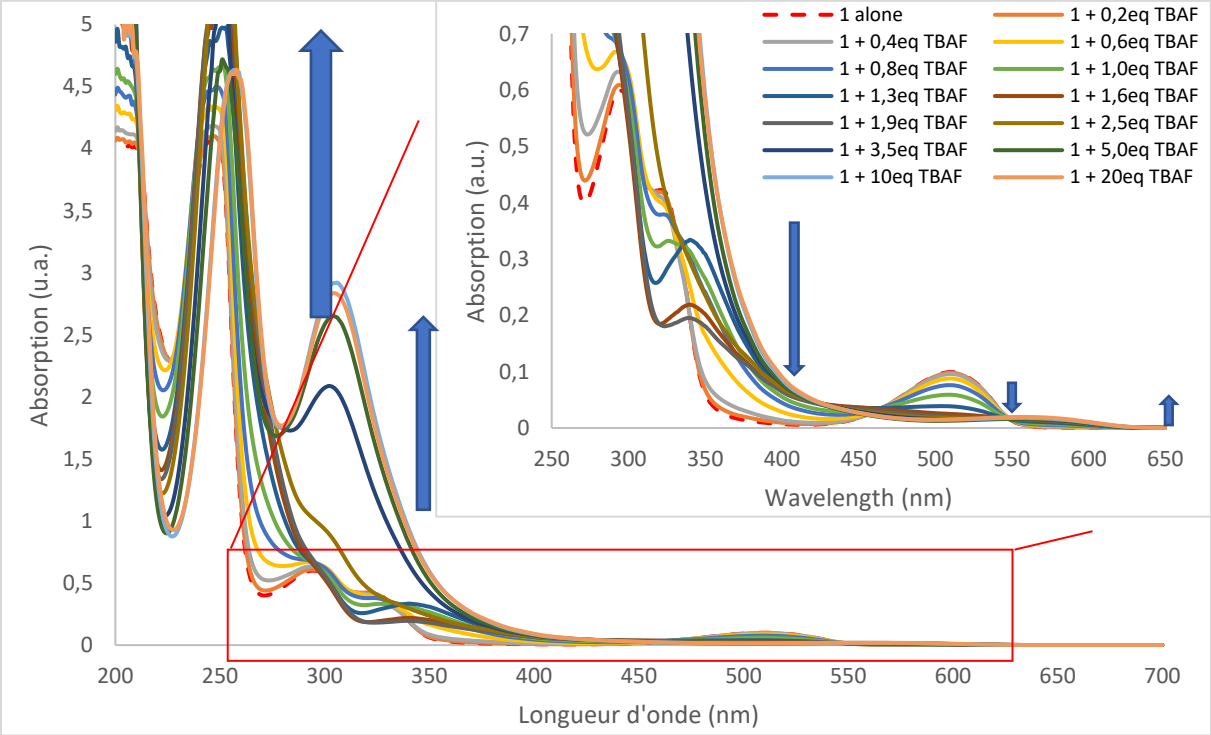


*Figure 2.21 Spectres d'absorption mesurés pendant le dosage de **1** par TBAF-H2O (0 à 20 équivalents de TBAF) : Spectre total et zoom*

De plus, les bandes de la tétrazine subissent également des modifications importantes. La bande π->π* autour de 320 nm de la tétrazine subit tout d'abord un déplacement hypochrome et légèrement bathochrome jusqu'à deux équivalents. L'apparition d'une nouvelle bande avec un effet hyperchrome conséquent qui semble se stabiliser autour de 20 équivalents est observée vers 305nm. Enfin, la transition n->π* centrée autour de 520 nm subit un effet hypochrome entre 0 et 2 équivalents. L'apparition d'une transition large autour

de 550-600 nm est également à noter. L'intensité de cette dernière reste malgré tout relativement modeste. Les effets constatés sur les deux dernières bandes évoquées sont à l'origine des changements de couleur importants notés en solution, passant ainsi du rose sans anion au vert à 20 équivalents de fluorure.

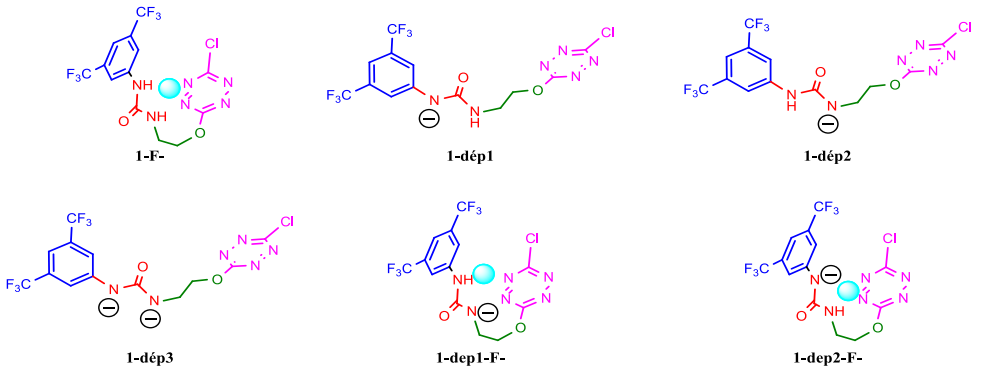


*Figure 2.22 Hypothèses sur les espèces présentes en solution au cours du dosage du récepteur **1** par TBAF-H_2O*

Afin d'expliquer les changements spectraux observés et en se basant sur les résultats précédemment obtenus en RMN et par modélisation moléculaire, nous avons fait l'hypothèse d'un mélange de plusieurs espèces en solution (*Figure 2.22*). En effet, nous faisons l'hypothèse qu'une déprotonation induite par l'anion pourrait se produire en solution. Plusieurs espèces ont ainsi été envisagées en solution : le complexe **1-F-**, mais également les espèces monodéprotonées **1-dép1** et **1-dép2**. La disparition des deux protons mobiles en RMN nous amène à envisager la présence de la molécule doublement déprotonée **1-dép3**. Enfin, nous avons fait l'hypothèse que les espèces monodéprotonées **1-dép1** et **1-dép2** peuvent éventuellement encore piéger un anion fluorure pour former les espèces **1-dép1-F-** et **1-dép2-F-**, respectivement.

Dans ce cadre, nous avons donc calculé les spectres UV-Visible en solution au niveau PBE0/6-311+G(d,p)//APFD/3-61+G(d,p) avec un modèle de solvant IEFPCM de l'acétonitrile de l'ensemble de ces espèces (*Figure 2.23*).

L'ajout de 1.6 équivalents permet l'observation de plusieurs bandes d'absorption à 250 nm et 500 nm ainsi que l'apparition d'une nouvelle bande à 320 nm. La superposition des spectres UV nous a permis d'identifier la présence du complexe fluoré **1-F$^-$** avec une bande π->π* centrée sur la tétrazine et montrant un faible transfert de charge. Des bandes similaires sont observées à 1.9 équivalents, significatives de la présence majoritaire du complexe **1-F$^-$** à cette concentration en ions fluorure.

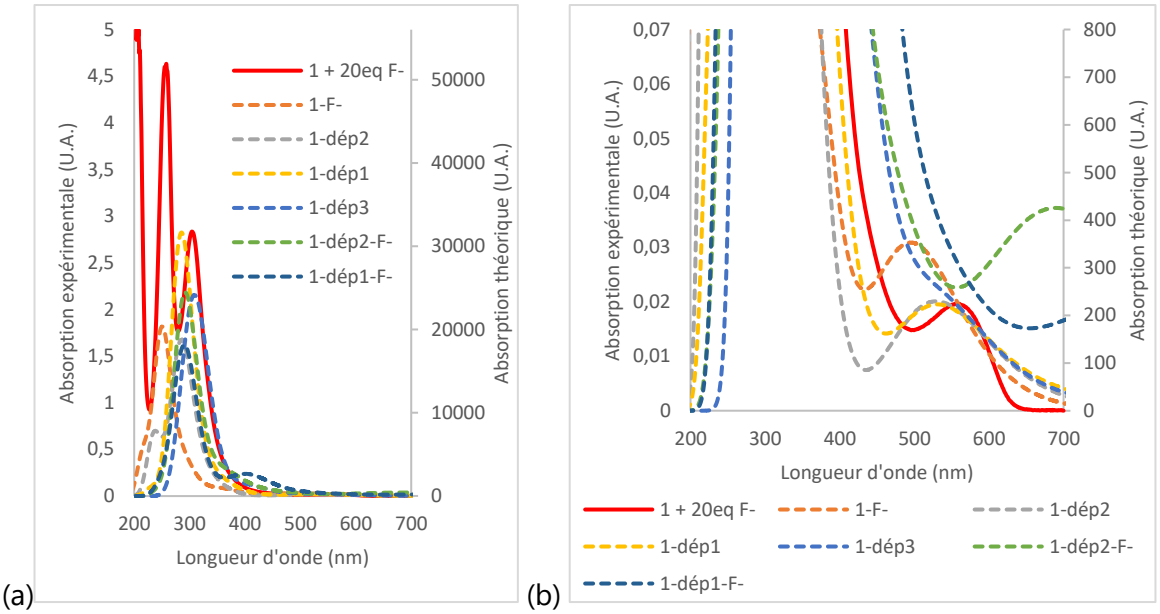


*Figure 2.23 Superposition des spectres UV-Visible expérimental d'un mélange de **1** et de 20 équivalents de fluorure et théoriques calculés des différentes espèces envisagées : (a) Spectre total (b) zoom*

A vingt équivalents, l'apparition d'une nouvelle bande à 310 nm nous a permis de discriminer l'absence d'observation des espèces **1-dép3**, **1-dép1-F$^-$** et **1-dép2-F$^-$.** Cependant, cette bande ne suffit pas à discriminer la présence de **1-dép1** et **1-dép2**. Un zoom sur le pied de bande noté autour de 560 nm ne nous permet pas de conclure car les deux spectres reproduisent fidèlement cette bande. Or, il est assez facile de montrer que le proton de l'urée le plus labile est proximal du noyau aromatique. Cela nous permet d'en déduire que l'espèce constatée la plus probable en solution est l'espèce **1-dép1**. Enfin, les deux bandes majoritaires observées à 310 nm et 560 nm sont donc attribuées respectivement aux transitions π->π* de la phénylurée et n-> π* de la tétrazine.

Ces observations nous permettent de proposer un mécanisme réactionnel expliquant la formation d'espèces déprotonées lors de ce dosage (*Figure 2.24*).

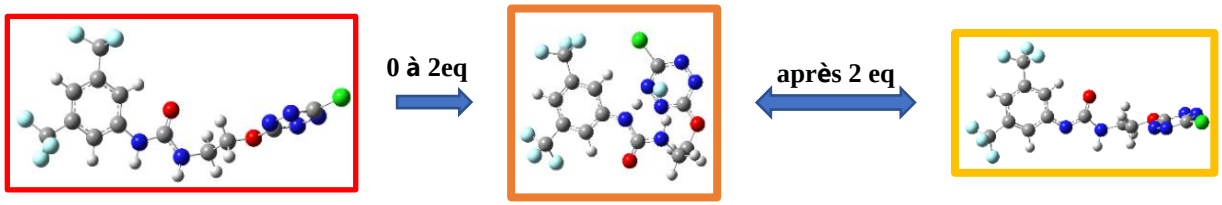


*Figure 2.24 Mécanisme proposé de la formation d'espèces déprotonées lors du dosage du récepteur **1** par TBAF*

2.6 Variation du donneur de liaisons hydrogène : application du modèle prédictif et essais de synthèse

2.6.1 *Introduction*

En prenant appui sur le modèle théorique développé précédemment qui montre une bonne corrélation entre les valeurs expérimentales et théoriques, nous avons cherché à examiner l'influence du donneur de liaisons hydrogène sur les propriétés de reconnaissance moléculaire des anions. Avec cet objectif, huit donneurs de liaisons hydrogène ont été sélectionnés afin de les comparer à l'urée de référence (*Figure 2.25*).

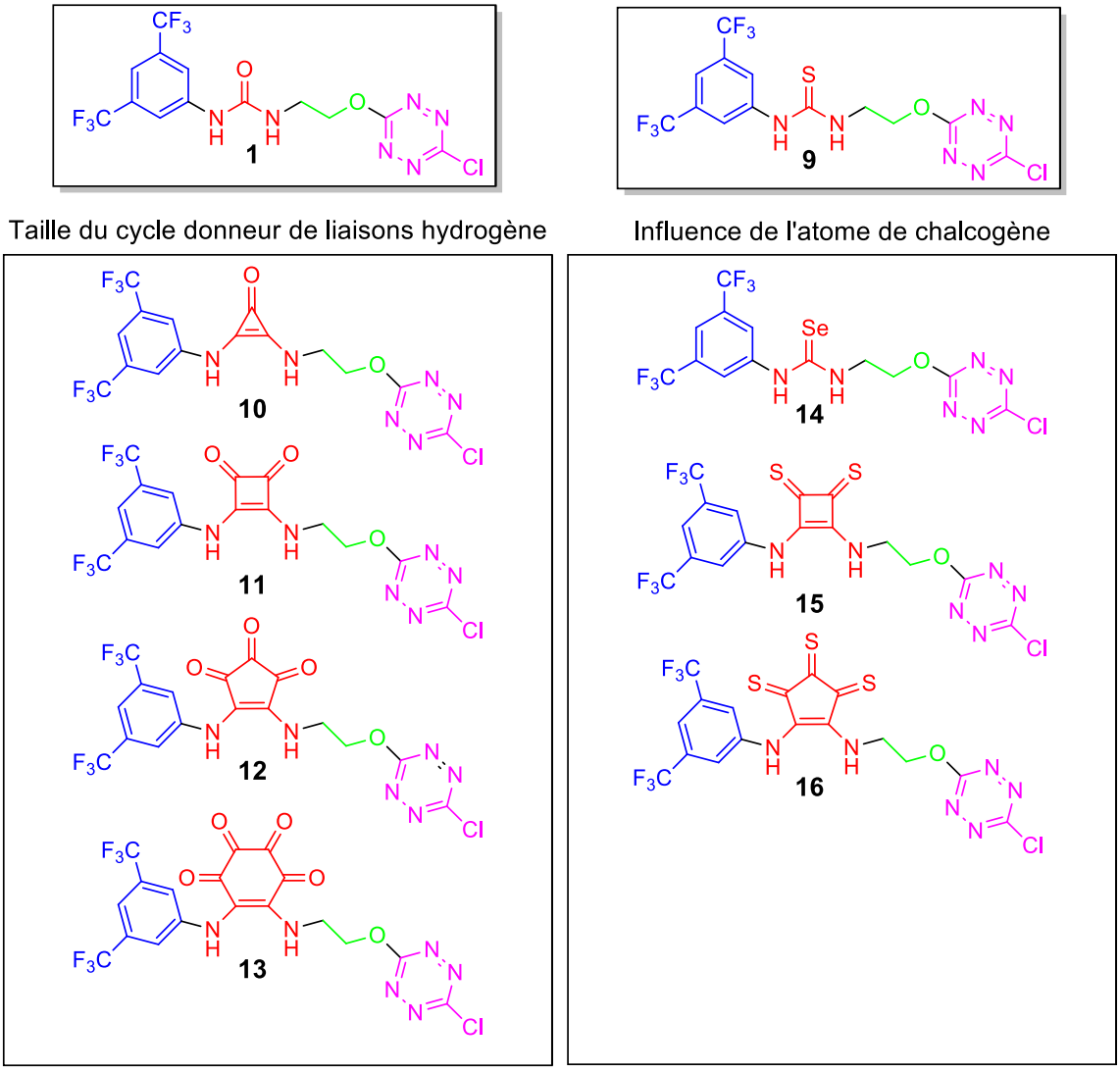


Figure 2.25 Scope des donneurs de liaisons hydrogène examinés dans cette étude

Ainsi, dans un premier temps, nous étudierons l'influence d'un atome de chalcogène en examinant le cas de la thiourée **9** sur les anions développés précédemment (Cl^-, Br^-, I^-, SCN^-, PF_6^-, AcO^-, HSO_4^-, NO_3^-) au niveau APFD/6-311++G(d,p). En effet, la forte polarisabilité de l'atome de soufre par rapport à l'oxygène impose la sélection d'un modèle prenant en compte les orbitales de valence de cet atome. Puis, nous évaluerons l'influence de la taille du

cycle en comparant **1**, **10**, **11**, **12** et **13** avec les atomes d'halogénures (F^-, Cl^-, Br^-, I^-) au niveau APFD/6-31+G(d,p). Puis, nous terminerons avec l'influence de la nature de l'atome de chalcogène en comparant **9**, **14**, **15** et **16** avec les atomes d'halogénures (F^-, Cl^-, Br^-, I^-) au niveau APFD/6-311++G(d,p).

Enfin, les premiers éléments de la synthèse des composés **9** et **11** seront présentés.

2.6.2 *Apport de la thiourée au modèle de base : cas du récepteur 9*

Les structures du récepteur **9** et de ses complexes formés avec les anions ont été optimisés dans le vide et dans l'acétonitrile au niveau APFD/6-311++G(d,p). En effet, cette base nous permet de prendre en compte la polarisabilité et la diffusion des charges de l'atome de soufre. Une faible différence de géométries a été observée avant et après application d'un modèle de solvatation (*Annexe 1)*.

Les structures optimisées, les ESP et les NCIplot de la structure **9** et des complexes formés avec les quatre halogénures sont rassemblés en *Tableau 2.15* dans le vide.

Par comparaison avec la structure **1** précédente, l'atome de soufre plus volumineux conduit à une répulsion stérique avec l'atome d'hydrogène en position *ortho* de la thiourée sur l'aromatique électrodéficient. Ainsi, la thiourée se retrouve non coplanaire à l'aromatique électrodéficient. Comme précédemment, la tétrazine se positionne de manière orthogonale à la thiourée (*Tableau 2.15*, Entrée 1).

L'interaction avec des atomes d'halogénures influe de manière importante sur la géométrie du complexe formé. En effet, le repliement visible dans chaque cas tend à maximiser les interactions observées, permettant l'orientation de régions électrodéficientes en direction de l'anion, comme le montre les ESP (*Tableau 2.15*). La présence de trois surfaces significatives de liaisons hydrogène intermoléculaires avec les deux atomes d'hydrogène de l'urée mais également avec l'un des deux atomes d'hydrogène aromatique situés en position *ortho* par rapport à la thiourée est notée. Dans le cas du fluorure, de même que pour l'urée, une liaison partiellement covalente entre l'anion fluorure et l'atome d'hydrogène de l'urée proximal à l'aromatique électrodéficient est visible. Dans chaque cas, la présence d'une large surface verte entre l'anion et la tétrazine nous permet de visualiser la présence d'une interaction π-anion (*Tableau 2.15*, NCIplot).

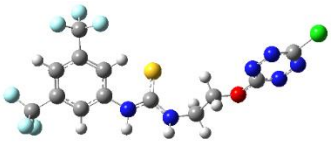
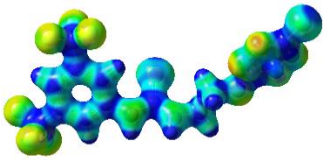
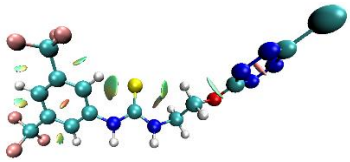
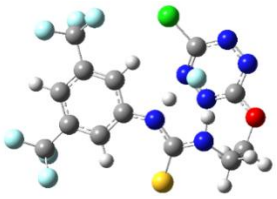
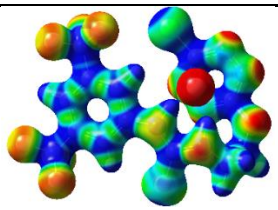
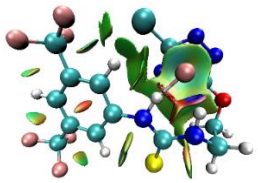
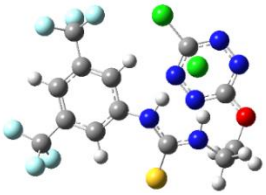
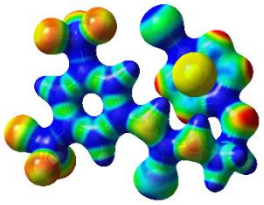
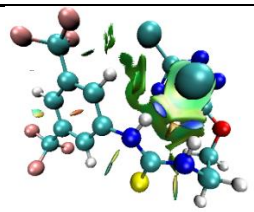
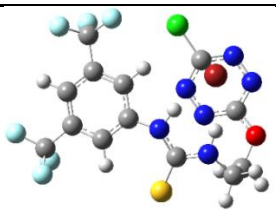
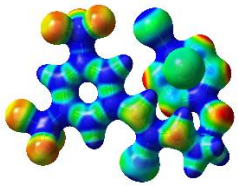
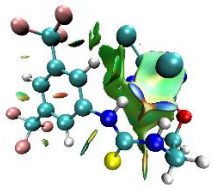
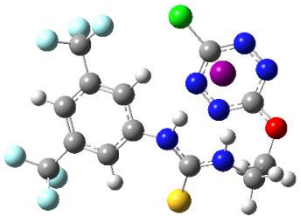
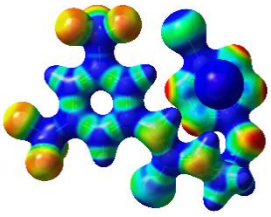
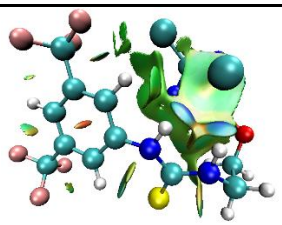
Entrée		Géométries optimisées	ESP	NCIplot
1	**9**			
2	**9**-F			
3	**9**-Cl			
4	**9**-Br			
4	**9**-I			

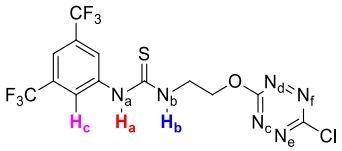
*Tableau 2.15 Géométries optimisées, NCIplot et ESP du récepteur **9** et des complexes **9**-halogénures*

Afin de caractériser plus précisément les géométries des complexes formés, nous nous sommes intéressés aux propriétés géométriques. Une sélection des longueurs de liaisons les plus significatives est présentée en *Tableau 2.16*.

Dans un premier temps, l'aromatique électrodéficient conduit à une légère dissymétrie des deux liaisons N-H de l'urée sans anion (*Tableau 2.16,* Entrées 1 et 2). La comparaison aux formes complexées conduit à une forte augmentation de la longueur de liaison proportionnelle à la taille de l'anion considéré. Ainsi, la longueur de la liaison $\mathbf{N_a}$-$\mathbf{H_a}$ augmente de 1.011 Å sans anion à 1.081, 1.040, 1.037 et 1.032 Å pour les complexes **1**-F, **1**-

Cl, **1**-Br et **1**-I, respectivement (*Tableau 2.16*). Des évolutions similaires sont observées avec la liaison **N_b**-**H_b**. La forte augmentation de la longueur de la liaison **N_a**-**H_a** dans le complexe fluoré est significative de la perte de covalence de cette liaison lors de la complexation avec l'anion fluorure. Une légère augmentation de la longueur de la liaison **C**-**H_c** lors de la complexation est significative de la participation de l'atome d'hydrogène aromatique à la complexation de l'anion (*Tableau 2.16,* Entrée 3). Par comparaison avec le récepteur **1**, une légère augmentation globale de la longueur des liaisons est notée (entre 0.2 et 0.6%), significative du renforcement de la liaison hydrogène.

Entrée	Liaison[a]	**9**	**9**-F	**9**-Cl	**9**-Br	**9**-I
1	**N_a**-**H_a**	1.011	1.081	1.040	1.037	1.032
2	**N_b**-**H_b**	1.010	1.040	1.033	1.033	1.029
3	**C**-**H_c**	1.085	1.085	1.086	1.086	1.087
4	**H_a**-X	--	1.444	2.061	2.231	2.500
5	**H_b**-X	--	1.680	2.140	2.278	2.523
6	**H_c**-X	--	2.761	2.968	3.059	3.249
7	X-centroïde	--	2.20	3.11	3.23	3.48
8	**N_c**-X	--	2.969	3.477	3.607	3.848
9	**N_d**-X	--	3.000	3.483	3.582	3.815
10	**N_e**-X	--	2.897	3.402	3.529	3.761
11	**N_f**-X	--	2.914	3.394	3.492	3.716



[a] distances en Å

*Tableau 2.16 Paramètres structuraux clés des topologies des complexes **9**-X calculés au niveau APFD/6-311++G(d,p)*

Les longueurs des liaisons hydrogène intermoléculaires sont également affectées par la nature de l'anion complexé (*Tableau 2.16,* Entrées 4 à 6). La longueur de ces liaisons augmente avec la polarisabilité de l'anion, ce qui est en accord complet avec les données analytiques collectées avec le récepteur **1**. Cette fois-ci la différence avec le récepteur **1** est plus importante (entre 1 et 9%), aboutissant à des longueurs de liaisons globalement plus faibles.

Enfin, les distances entre l'anion et les différents atomes de la tétrazine augmentent avec la polarisabilité de l'anion, en complet accord avec les observations précédentes (*Tableau 2.16*, Entrées 7 à 11). Par comparaison avec la structure **1**, les différences sont relativement faibles, sauf dans le cas du **9**-Br.

Nous avons ensuite cherché à étendre cette étude à d'autres géométries d'anion. Les géométries des complexes formés, les ESP et les NCIplot sont fournies en *Tableau 2.17*.

Comme observé dans le cas de **1**, nous pouvons remarquer que la présence de l'anion induit un repliement de la structure. Ainsi dans toutes les structures examinées, nous observons une orientation de plusieurs régions électrodéficientes en direction de l'anion (*Tableau 2.17*, ESP).

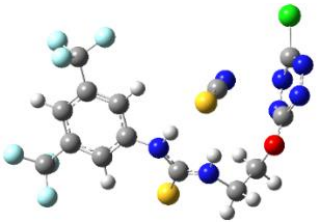
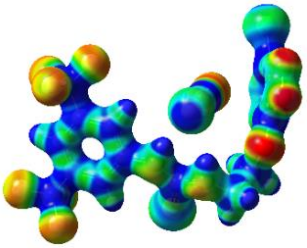
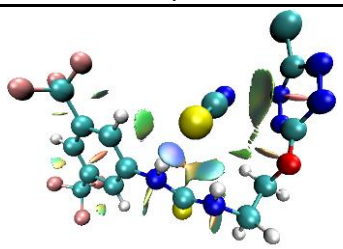
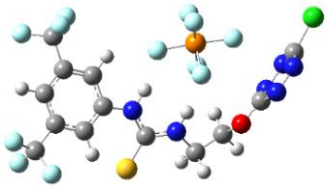
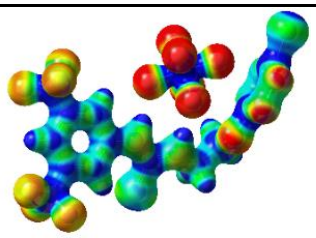
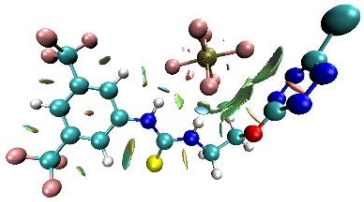
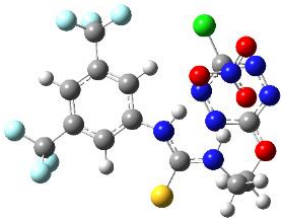
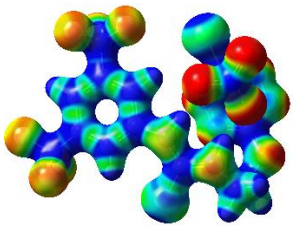
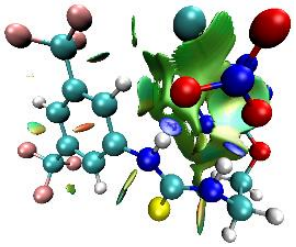
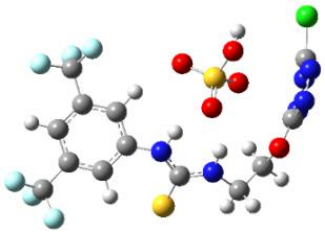
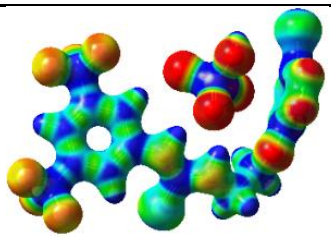
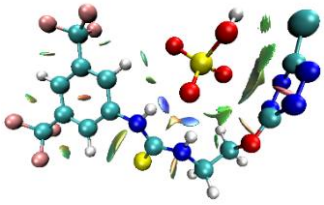
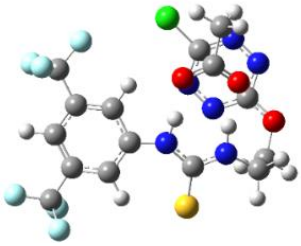
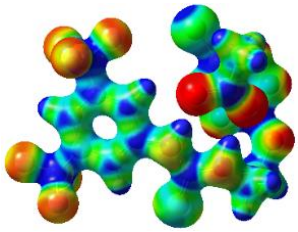
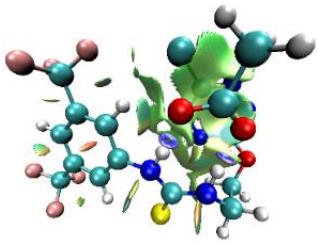
Entrée		Géométries optimisées	ESP	NCIplot
1	**9**-SCN			
2	**9**-PF_6			
3	**9**-NO_3			
4	**9**-HSO_4			
5	**9**-AcO			

*Tableau 2.17 Géométries optimisées, NCIplot et ESP des complexes **9**-anions avec diverses géométries*

De plus, plusieurs interactions faibles sont mises en évidence (*Tableau 2.17*, NCIplot) : (i) deux sphères bleues situées entre chacun des deux atomes d'hydrogène de l'urée et les anions, significatives de deux liaisons hydrogène intermoléculaires, (ii) une interaction entre l'un des deux atomes d'hydrogène aromatique situés en position *ortho* par rapport à la thiourée, significative d'une liaison hydrogène intermoléculaire, (iii) une large sphère verte significative de la formation d'une interaction π-anion.

Comme constaté dans le cas de **1**, la conformation adoptée par le récepteur varie en fonction des différents complexes observés.

Ainsi, dans le complexe **9**-SCN, les deux liaisons hydrogène de la thiourée sont orientées en direction de l'atome de soufre, tandis que l'atome d'azote interagit avec le nuage électronique de la tétrazine (*Tableau 2.17*, Entrée 1).

Dans le cas du complexe **9**-PF_6, la taille importante de l'anion induit une orientation plus évasée du récepteur. Les deux atomes d'hydrogène de la thiourée interagissent alors avec deux atomes de fluor de l'anion (*Tableau 2.17*, Entrée 2). De plus, la tétrazine interagit avec trois atomes de fluor de l'anion, induisant l'observation de trois surfaces d'interaction distinctes sur le NCIplot *(Tableau 2.17, Entrée 2, NCIplot)*.

Une conformation similaire est notée avec le complexe **9**-HSO_4 (*Tableau 2.17,* Entrée 4). Les conformations adoptées par **9**-NO_3 et **9**-AcO sont équivalentes à celles constatées avec le récepteur **1**. Dans ces structures, la tétrazine se situe dans un plan orthogonal par rapport à celui formé par l'anion et la thiourée (*Tableau 2.17*, Entrées 3 et 5).

Nous avons ensuite déterminé les énergies d'interaction des complexes formés avec les différents anions en *Figure 2.26*. A titre de comparaison, les énergies d'interactions obtenues avec le récepteur **1** apparaissent en bleu.

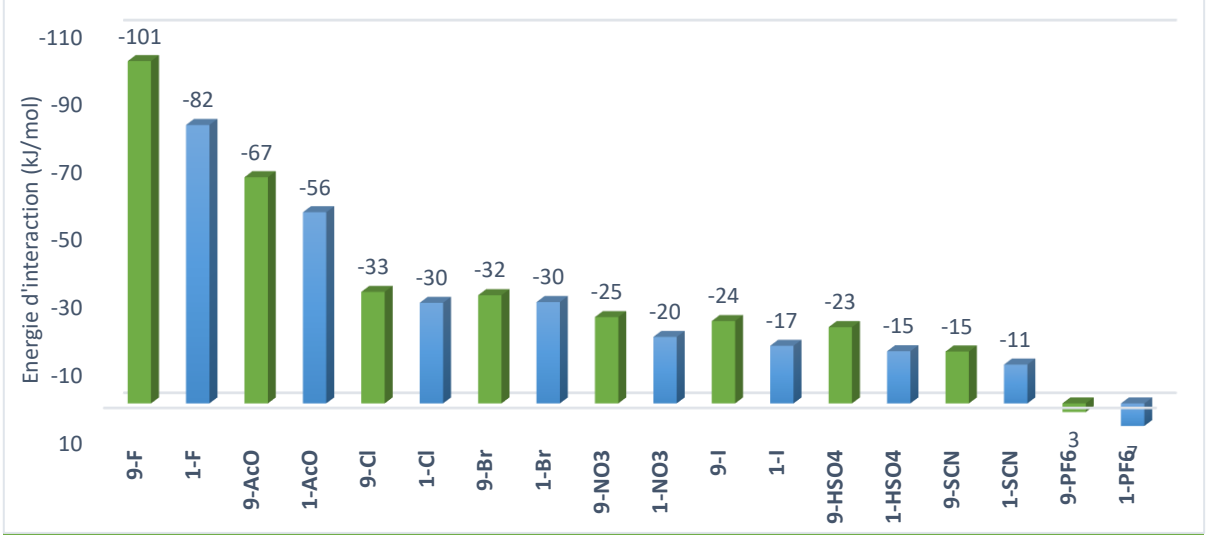


*Figure 2.26 Energies d'interaction des complexes **9**-X calculées avec les énergies libres de Gibbs dans l'acétonitrile au niveau APFD/aug-cc-pvtz (à titre de comparaison, les complexes **1**-X apparaissent en bleu)*

Dans un premier temps, l'ordre de la sélectivité est identique à celui observée avec le récepteur **1** : **9**-F > **9**-AcO > **9**-Cl > **9**-Br > **9**-NO_3 > **9**-I > **9**-HSO_4 > **9**-SCN > **9**-PF_6 (*Figure 2.26)*. Une énergie positive, significative d'une interaction non favorisée dans l'acétonitrile est constatée avec le complexe **9**-PF_6. La comparaison entre les récepteurs **1** et **9** complexant des anions similaires permet de noter une augmentation de l'énergie d'interaction de **1** à **9**. Ces données nous autorisent à en déduire que le récepteur **9** devrait être un meilleur récepteur d'anion que le récepteur **1** précédemment décrit.

2.6.3 *Extension aux récepteurs 10-13 : influence de la taille du cycle sur les propriétés de reconnaissance moléculaire*

Après avoir étudié l'influence de la présence du soufre dans le récepteur **9**, nous allons nous intéresser à l'influence de donneurs de liaisons hydrogène cycliques et de la taille de ceux-ci sur la complexation des anions halogénures. Pour cette étude, nous avons sélectionné différents donneurs de liaisons hydrogène cycliques : deltamide (**10**), squaramide (**11**), croconamide (**12**) et rhodizonamide (**13**). Les structures optimisées, les ESP et les NCIplot des molécules calculées dans le vide au niveau APFD/6-31+G(d,p) sont présentés en *Annexe 13*.

Les structures calculées, les ESP et les NCIplot des récepteurs et des complexes formés avec l'anion chlorure sont inclus en *Tableau 2.18*. Les autres complexes anioniques sont présentés en *Annexe 16*. Peu de différences de géométries sont observées entre les structures optimisées dans le vide et leurs analogues en solution dans l'acétonitrile (*Annexe 13*). Une différence est à noter : la conformation adoptée par le récepteur **13** dans le vide n'est pas celle qui favorise la pré-organisation des interactions. Cela peut être dû à la répulsion stérique engendrée par le donneur de liaison hydrogène volumineux. Cependant, dans l'acétonitrile, celui-ci semble adopter une conformation similaire à celles constatées avec les autres donneurs.

Les récepteurs adoptent ainsi des conformations dont certaines caractéristiques sont similaires à celles notées avec le récepteur **1** (*Annexe 15*). La présence de liaisons hydrogène intramoléculaires entre la tétrazine et les atomes d'hydrogène de la chaîne carbonée stabilise la structure du récepteur. La présence de liaisons hydrogène intramoléculaires entre les atomes d'oxygène du donneur de liaisons hydrogène et d'autres fragments de la molécule dépend de la nature du donneur. Le repliement induit par la présence de l'anion chlorure provoque des conformations de récepteur équivalentes à celle observée avec le récepteur **1** (*Tableau 2.18, Géométries optimisées*). Ainsi, les récepteurs orientent leurs régions électrodéficientes en direction de l'anion (*Tableau 2.18, ESP*). De plus, ces récepteurs s'orientent de manière à maximiser les interactions non-covalentes au sein du complexe (*Tableau 2.18, NCIplot*).

Le deltamide sera caractérisé par une liaison hydrogène intramoléculaire avec l'atome d'hydrogène aromatique situé en position *ortho* de ce dernier, permettant la coplanarité entre le deltamide et l'aromatique électrodéficient, favorable à la délocalisation électronique et donc à un renforcement de la liaison hydrogène (*Figure 2.27b*). Cette coplanarité est conservée lors de la complexation des anions (*Tableau 2.18*, Entrée 1).

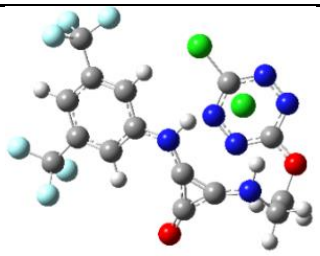
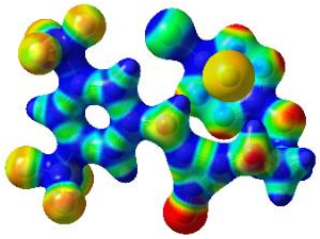
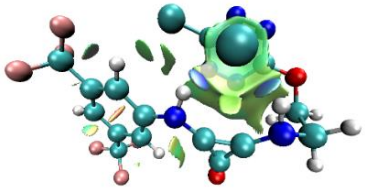
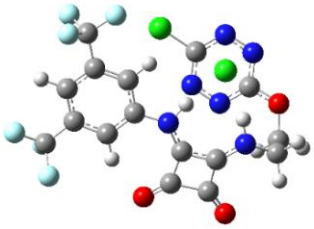
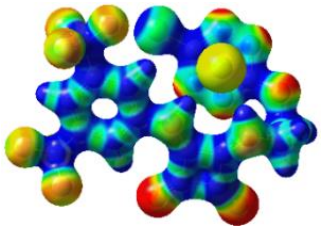
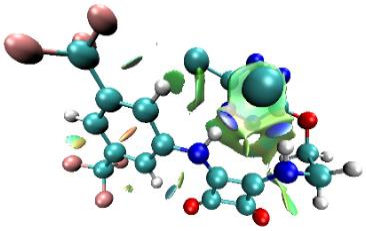
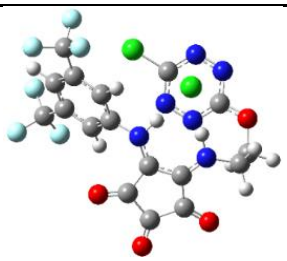
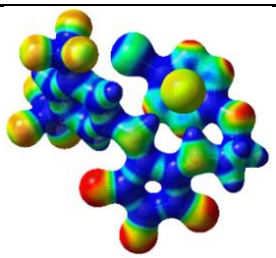
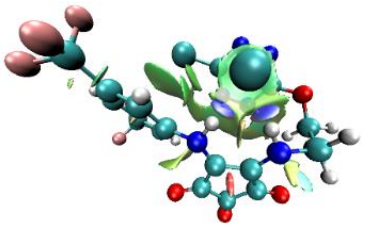
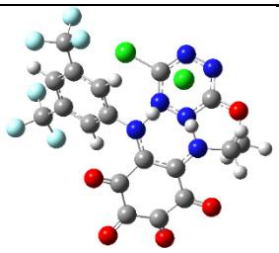
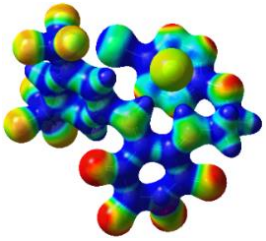
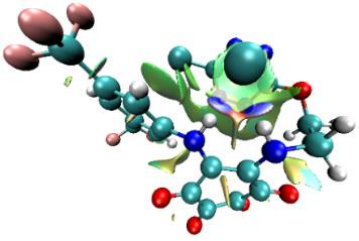
Entrée		Géométries optimisées	ESP	NCIplot
1	**10**-Cl			
2	**11**-Cl			
3	**12**-Cl			
4	**13**-Cl			

*Tableau 2.18 Géométries optimisées, NCIplot et ESP des complexes **10-13** avec l'anion chlorure*

Dans le cas de **11**, le squaramide conserve la coplanarité avec l'aromatique (*Figure 2.27c*). De plus, une liaison hydrogène entre l'un des deux atomes d'oxygène du squaramide et un hydrogène du bras espaceur permet la stabilisation du ligand mais également des complexes formés avec les différents anions (*Tableau 2.18*, Entrée 2).

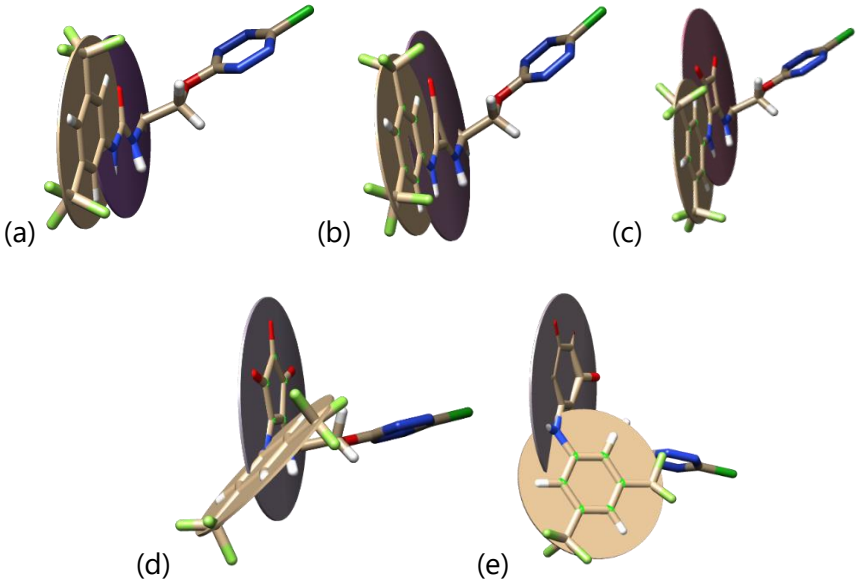


*Figure 2.27 Vues de l'orientation relative du donneur de liaisons hydrogène et de l'aromatique adjacent : (a) récepteur **1** (b) récepteur **10** (c) récepteur **11** (d) récepteur **12** et (e) récepteur **13***

La présence d'un cycle à cinq chaînons dans le croconamide induit une gêne stérique conduisant à la perte de la coplanarité entre le croconamide et l'aromatique électrodéficient (*Figure 2.27d*). Toutefois, une liaison hydrogène intramoléculaire de faible intensité entre un hydrogène de l'aromatique et un atome d'oxygène du croconamide est observée dans le ligand et les complexes correspondants (*Tableau 2.18*, Entrée 3). Un comportement similaire est constaté avec le rhodizonamide (*Figure 2.27e*). Dans ce cas, la tension de cycle induite dans le rhodizonamide déforme le cycle carboné lors de la complexation avec l'anion (*Tableau 2.18*, Entrée 4).

Entrée	Liaison[a]	***1**-Cl*	**10**-Cl	**11**-Cl	**12**-Cl	**13**-Cl
1	$\mathbf{N_a}$-$\mathbf{H_a}$	*1.037*	1.039	1.043	1.045	1.043
2	$\mathbf{N_b}$-$\mathbf{H_b}$	*1.030*	1.032	1.036	1.039	1.037
3	**C**-$\mathbf{H_c}$	*1.087*	1.085	1.087	1.085	1.085
4	$\mathbf{H_a}$-X	*2.099*	2.219	2.041	2.019	2.012
5	$\mathbf{H_b}$-X	*2.207*	2.219	2.100	2.041	2.035
6	$\mathbf{H_c}$-X	*3.179*	3.816	3.012	3.145	3.022
7	X-centroïde	*3.124*	3.119	3.142	3.179	3.119
8	$\mathbf{N_c}$-X	*3.491*	3.510	3.500	3.509	3.473
9	$\mathbf{N_d}$-X	*3.500*	3.477	3.484	3.476	3.467
10	$\mathbf{N_e}$-X	*3.411*	3.426	3.458	3.536	3.564
11	$\mathbf{N_f}$-X	*3.403*	3.382	3.429	3.486	3.539

[a] distances en Å

*Tableau 2.19 Paramètres structuraux clés des topologies des complexes **10**-Cl, **11**-Cl, **12**-Cl et **13**-Cl calculés au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

Nous avons ensuite caractérisé les paramètres géométriques significatifs des interactions considérées dans le but d'obtenir des premiers indices sur la force d'interaction dans les différents complexes formés.

Dans un premier temps, les longueurs des liaisons **N_a**-**H_a** et **N_b**-**H_b** des donneurs cycliques sont supérieures à celles observées avec l'urée (*Tableau 2.19*, Entrées 1 et 2). Il est à noter que celles du rhodizonamide sont équivalentes à celles du squaramide. De plus, les longueurs des liaisons **H_a**-X et **H_b**-X sont supérieures pour le deltamide **10** par comparaison avec l'urée **1** (*Tableau 2.19*, Entrées 4 et 5). Néanmoins, les autres donneurs induisent des longueurs de liaisons inférieures. Ces observations nous permettent de conclure que les liaisons hydrogène semblent plus fortes avec des donneurs cycliques. Les mêmes observations sont faites avec les autres halogénures (*Annexe 19).* La faible variation de la longueur de la liaison **C-H_c** montre que le proton **H_c** est impliqué dans une liaison hydrogène de très faible intensité (*Tableau 2.19,* Entrées 3 et 6), ce qui est confirmé par les surfaces vertes constatées sur les NCIplot (*Tableau 2.18*, NCIplot).

Dans un deuxième temps, nous allons étudier les paramètres géométriques caractéristiques de l'interaction π-anion (*Tableau 2.19*, Entrées 7 à 11). Globalement, les distances au centroïde sont équivalentes entre **1**-Cl, **10**-Cl et **13**-Cl. Ces distances augmentent dans les complexes **11**-Cl et **12**-Cl, ce qui est donc significatif d'interactions π-anion moins fortes dans ces deux derniers cas. Avec les autres halogénures, une taille du cycle du donneur de liaisons hydrogène croissante entraîne globalement une augmentation de la distance à la tétrazine, significative d'une interaction plus faible avec cette dernière (*Annexe 19*).

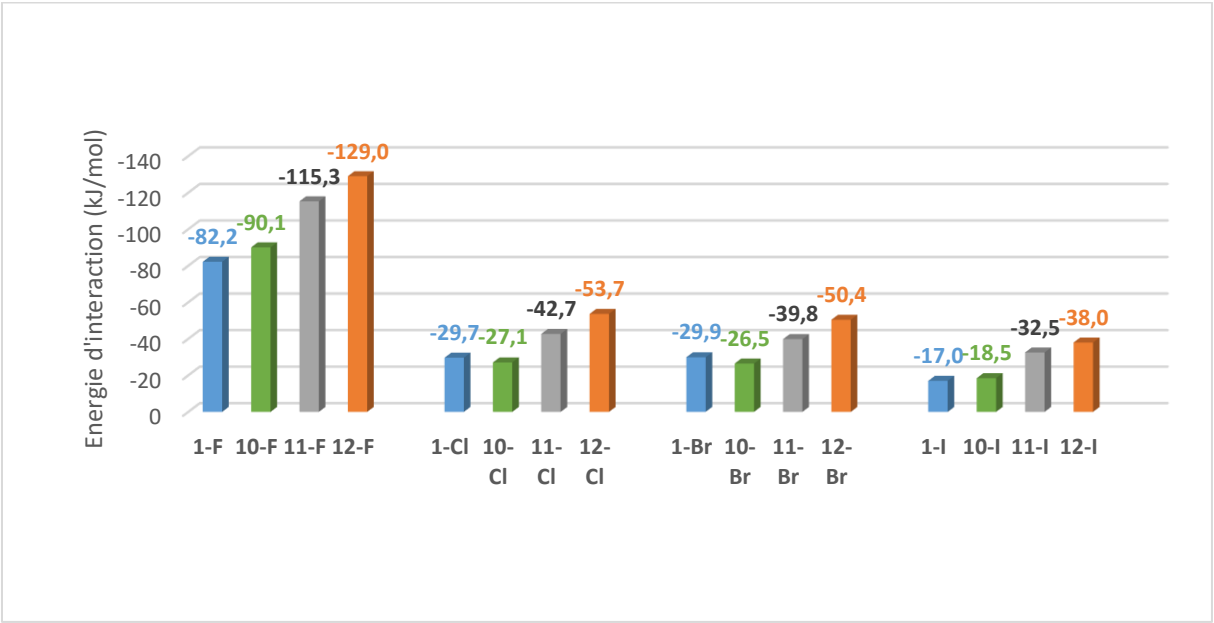


*Figure 2.28 Energies d'interaction des complexes **10**-X à **13**-X calculées avec les énergies libres de Gibbs dans l'acétonitrile au niveau APFD/aug-cc-pvtz (à titre de comparaison, les complexes **1**-X sont présentés en bleu)*

Enfin, afin de déterminer le meilleur récepteur de la série, nous avons entrepris de calculer les énergies d'interaction des complexes formés au niveau APFD/aug-cc-pvtz, défini précédemment comme le niveau permettant l'estimation la plus précise de l'énergie d'interaction.

Ainsi, l'évolution de l'urée vers le deltamide conduit globalement à une légère augmentation de l'énergie d'interaction (*Figure 2.28*). Cependant, deux exceptions sont à noter dans les complexes **10**-Cl et **10**-Br (-27.1 kJ/mol et -26.5 kJ/mol, respectivement), qui affichent des interactions légèrement inférieures à leurs analogues **1**-Cl et **1**-Br (-29.7 kJ/mol et -29.9 kJ/mol, respectivement). Nous en déduisons que le passage de l'urée au deltamide ne produit globalement pas de différences importantes dans la force d'interaction (*Figure 2.28*).

Cependant, l'emploi de donneurs de liaisons hydrogène cycliques plus volumineux (squaramide et croconamide) permet d'augmenter sensiblement la force d'interaction du complexe obtenu. Ainsi, lors du passage de l'urée **1** au croconamide **12**, les énergies d'interaction ont augmenté de 46%, 80%, 34% et 123% pour les anions F^-, Cl^-, Br^-, et I^-, respectivement. Ce phénomène est intéressant à noter dans la mesure où l'augmentation relative est la plus importante avec l'anion le plus polarisable. Ce phénomène est assez singulier du fait que la taille croissante du cycle du donneur de liaisons hydrogène devrait favoriser la complexation des anions les moins polarisables. Cependant, en valeurs absolues, les plus fortes interactions sont obtenues avec les « petits » anions (F^- et Cl^-).

Dans le cas du rhodizonamide, nous n'avons pas pu déterminer les énergies d'interaction du fait de limitations du cluster de calcul dans les calculs de fréquences au niveau APFD/aug-cc-pvtz.

2.6.4 *Extension aux récepteurs 14-16 : influence de la sulfuration et de la sélénation sur les propriétés de reconnaissance moléculaire*

Pour finir, nous avons étudié l'influence de la présence d'une sélénourée, d'un thiosquaramide et d'un thiocroconamide comme ultimes variations du modèle de base **1**. De manière analogue au récepteur **9**, les géométries optimisées au niveau APFD/6-311++G(d,p), les ESP et les NCIplot dans le vide avec l'anion chlorure avec les récepteurs **14-16** sont disposés en *Tableau 2.20*. Les complexes formés avec les autres anions sont présentés en *Annexes 16 à 18*.

Comme dans les cas précédents, un repliement des structures autour des différents anions est observé (*Tableau 2.20*, Géométries). Ce repliement permet l'orientation de certaines régions électrodéficientes en direction de l'anion (*Tableau 2.20*, ESP).

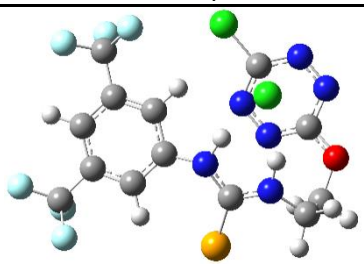
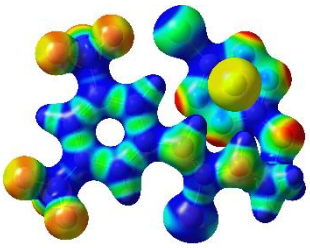
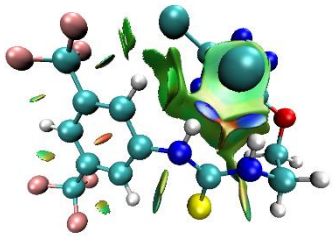
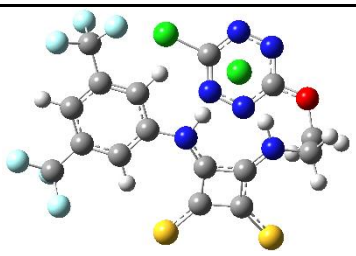
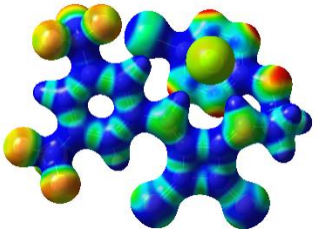
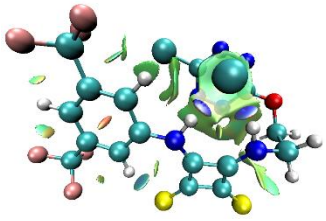
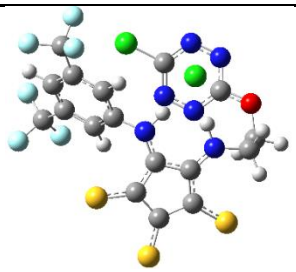
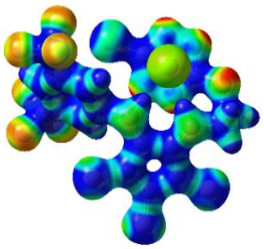
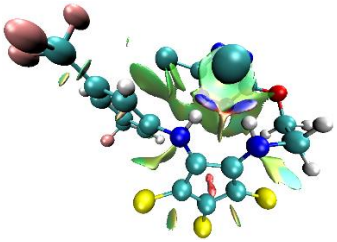
Entrée		Géométries optimisées	ESP	NCIplot
1	**14**-Cl			
2	**15**-Cl			
3	**16**-Cl			

*Tableau 2.20 Géométries optimisées, NCIplot et ESP des complexes **14-16** avec l'anion chlorure*

Entrée	Liaison[a]	***9**-Cl*	**14**-Cl	**15**-Cl	**16**-Cl
1	$\mathbf{N_a}$-$\mathbf{H_a}$	*1.040*	1.042	1.045	1.047
2	$\mathbf{N_b}$-$\mathbf{H_b}$	*1.033*	1.035	1.039	1.040
3	**C**-$\mathbf{H_c}$	*1.086*	1.086	1.086	1.084
4	$\mathbf{H_a}$-X	*2.061*	2.056	2.029	1.990
5	$\mathbf{H_b}$-X	*2.140*	2.127	2.062	2.025
6	$\mathbf{H_c}$-X	*2.968*	2.996	2.820	3.184
7	X-centroïde	*3.11*	3.109	3.139	3.158
8	$\mathbf{N_c}$-X	*3.477*	3.468	3.466	3.458
9	$\mathbf{N_d}$-X	*3.483*	3.491	3.494	3.467
10	$\mathbf{N_e}$-X	*3.402*	3.392	3.438	3.505
11	$\mathbf{N_f}$-X	*3.394*	3.402	3.450	3.494

[a] distances en Å

*Tableau 2.21 Paramètres structuraux clés des topologies des complexes **14**-Cl, **15**-Cl et **16**-Cl calculés au niveau APFD/6-311++G(d,p)*

L'établissement de deux liaisons hydrogène entre les deux protons du donneur de liaisons hydrogène et l'anion est mis en évidence, ainsi qu'une interaction π-anion entre l'anion et la tétrazine (*Tableau 2.20*, NCIplot), non présentes dans le récepteur sans anion (*Annexe 15*). Des géométries similaires sont obtenues avec les autres halogénures (*Annexes 16 à 18*).

Nous avons ensuite rassemblé les principaux paramètres structuraux observés afin de caractériser les complexes formés avec l'anion chlorure (*Tableau 2.21*).

Nous avons dans un premier temps comparé la thiourée **9** aux récepteurs **14, 15** et **16**. Les longueurs des liaisons $\mathbf{N_a}$-$\mathbf{H_a}$ et $\mathbf{N_b}$-$\mathbf{H_b}$ augmentent ainsi selon l'ordre suivant : ***9***-*Cl* < **14**-Cl < **15**-Cl < **16**-Cl (*Tableau 2.21*, Entrées 1 et 2). Les liaisons **C-**$\mathbf{H_c}$ sont, quant à elles, peu affectées. Le passage de la thiourée, à la sélénourée, au thiosquaramide et au thiocroconamide améliore l'effet donneur de liaisons hydrogène dans le complexe. Cette tendance est confirmée par l'observation des longueurs de liaison $\mathbf{H_a}$-X et $\mathbf{H_b}$-X qui diminuent considérablement selon le même ordre **9**, **14**, **15**, **16** (*Tableau 2.21*, Entrées 4 et 5). L'interaction π-anion semble, quant à elle, globalement diminuer d'intensité avec la taille croissante du cycle du donneur sulfuré. Des tendances similaires sont notées avec les autres halogénures (*Annexe 20*).

Les analogues oxygénés et soufrés ont été comparés à partir des données concernant les récepteurs **11** et **15** ainsi que **12** et **16** (*Tableau 2.19* et *Tableau 2.21*). Ainsi, un renforcement consécutif des liaisons hydrogène et des interactions π-anion, caractérisé par une diminution des longueurs des liaisons $\mathbf{N_a}$-$\mathbf{H_a}$ et $\mathbf{N_b}$-$\mathbf{H_b}$, une augmentation des longueurs des liaisons $\mathbf{H_a}$-X et $\mathbf{H_b}$-X ainsi qu'une diminution globale des distances entre l'anion et la tétrazine est constatée. Avec les autres halogénures, la tendance est moins marquée. Cependant, nous pouvons mettre en évidence une diminution globale des distances entre l'anion et la tétrazine en comparant les analogues oxygénés et soufrés, significatifs d'un renforcement de l'interaction π-anion dans ce cas.

Dans un dernier temps, nous avons déterminé les énergies d'interaction des complexes associés et déduit le meilleur récepteur de la série étudiée.

Nous avons ainsi considéré l'influence du chalcogène présent dans le donneur de liaisons hydrogène sur la force d'interaction (*Figure 2.29*). Ainsi, dans le cas du fluorure, le passage de l'urée (**1**-F) à la thiourée (**9**-F) conduit à une augmentation importante de 23% de la valeur de la constante d'association. Cependant, le passage à la sélénourée (**14**-F) augmente de manière plus faible la constante d'association. La différence entre urée et thiourée est moins marquée avec les anions chlorure et bromure (11% et 7% d'augmentation, respectivement). Enfin, le cas de l'iodure est à discuter. En effet, une augmentation importante de 43% de la constante d'association lors du passage de l'urée à la thiourée (**9**-I) est notée. Cependant,

dans le cas de la sélénourée (**14**-I), la constante d'association est équivalente à celle observée pour **1**-I.

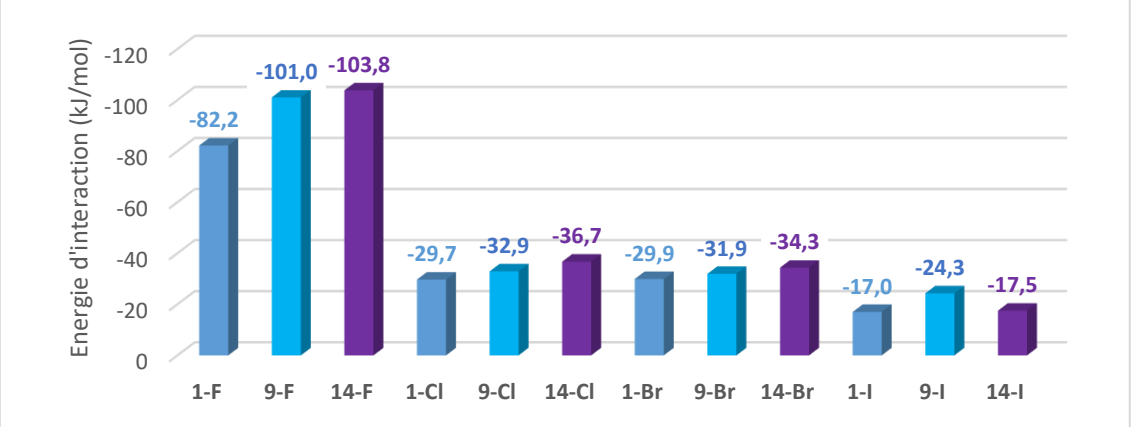


*Figure 2.29 Energies d'interaction des complexes **9**-X et **14**-X calculées avec les énergies libres de Gibbs dans l'acétonitrile au niveau APFD/aug-cc-pvtz (à titre de comparaison, les complexes **1**-X sont colorés en bleu)*

Nous avons enfin envisagé de comparer le squaramide et le thiosquaramide, ainsi que le croconamide et le thiocroconamide (*Figure 2.30*). Ainsi, l'évolution du squaramide au thiosquaramide, ainsi que du croconamide au thiocroconamide, conduisent à des augmentations des constantes d'association comprises entre 11% et 24%, démontrant l'intérêt de la sulfuration dans l'amélioration des propriétés des récepteurs. Cependant, la hausse de cette énergie d'interaction dépend de l'anion considéré. Ainsi, avec l'anion chlorure, la sulfuration du récepteur conduit aux augmentations les plus importantes de la constante d'association, montrant ainsi un gain de sélectivité avec les anions de faible taille. Cette observation justifie pleinement l'emploi de ce type de composé pour le piégeage sélectif des anions chlorure.

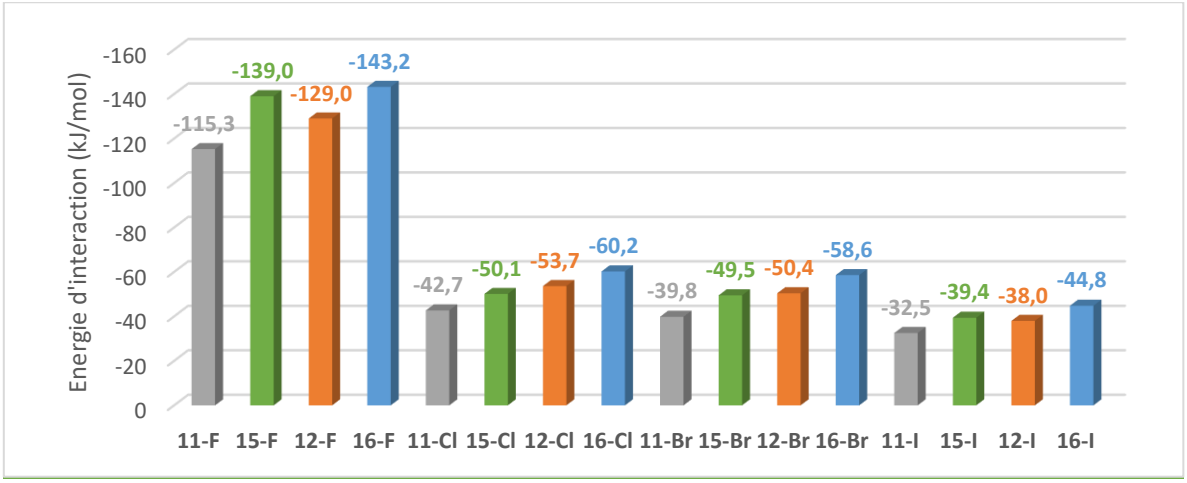


*Figure 2.30 Energies d'interaction des complexes **15**-X et **16**-X calculées avec les énergies libres de Gibbs dans l'acétonitrile au niveau APFD/aug-cc-pvtz (à titre de comparaison, les complexes **11**-X et **12**-X sont présentés en bleu)*

2.6.5 *Essais de synthèse*

L'étude théorique précédente nous a permis de mettre en évidence plusieurs donneurs de liaisons hydrogène potentiellement intéressants. Nous avons donc tenté de synthétiser les récepteurs **9** et **11** à partir de méthodes de la littérature, dans le but d'en étudier les propriétés en solution et en phase gazeuse.

Dans un premier temps, nous nous sommes attachés à la synthèse du récepteur **9** comprenant une thiourée. Une revue de la littérature nous a permis d'identifier deux voies de synthèse principales des thiourées (*Figure 2.31*). Une première méthode consiste en (i) la réaction du thioisocyanate avec un équivalent d'amine pour former le dérivé thiourée voulu. Une seconde méthode (ii) consiste en la sulfuration de l'urée préalablement formée en utilisant un réactif de sulfuration comme le réactif de Lawesson.

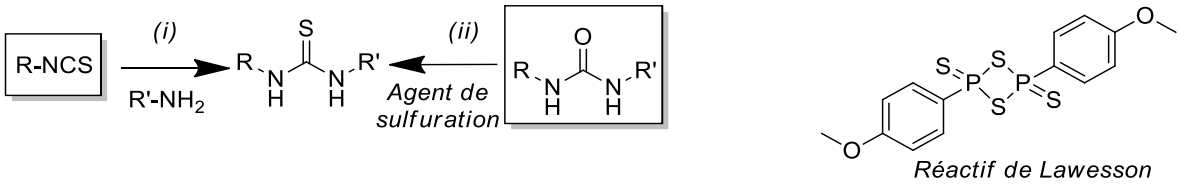


Figure 2.31 Principales méthodes de synthèse des thiourées de la littérature

Nous nous sommes concentrés sur la première voie de synthèse en suivant deux stratégies résumées en *Figures 2.32 et 2.34*.

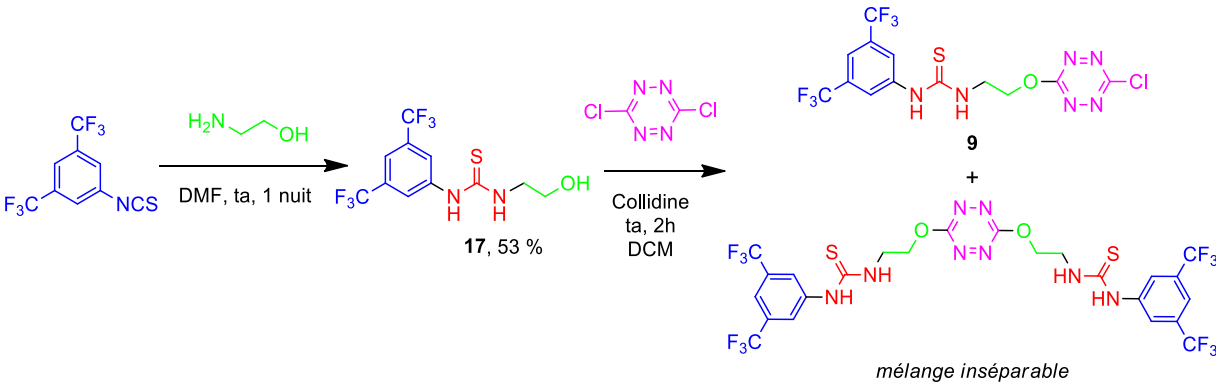


*Figure 2.32 Première voie de synthèse du récepteur **9***

La première voie de synthèse que nous avons envisagée débute par une condensation de l'éthanolamine sur le thioisocyanate de 3,5-bis(trifluorométhyl)phényle, permettant la formation du composé **17** avec un rendement de 53% (*Figure 2.32*). Dès lors, la deuxième étape envisagée est une substitution nucléophile aromatique de la dichlorotétrazine pour accéder à **9**. La réaction dans le dichlorométhane à température ambiante en utilisant la collidine comme base a généré le produit voulu en mélange avec le produit symétrique disubstitué. Pour le moment, en dépit de trois purifications successives sur SiO_2, nous n'avons

pas réussi à séparer complétement les deux produits formés. De plus, les essais de purifications successives ont montré une dégradation continue de la cible.

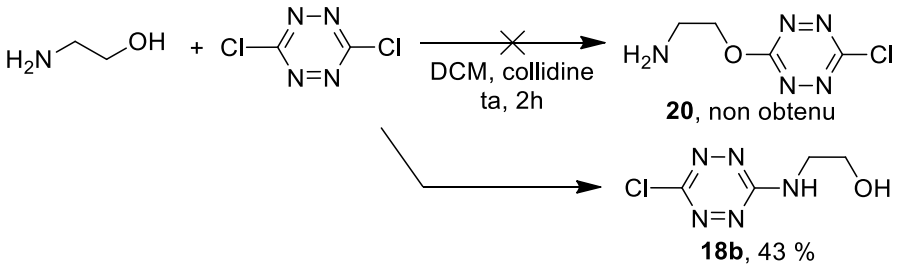


Figure 2.33 Réaction de la dichlorotétrazine avec la 2-aminoéthanol

Pour essayer de contourner le problème de mélange des composés mono- et disubstitués, nous avons envisagé la réaction préalable de l'aminoéthanol et de la dichlorotétrazine, pour ensuite former le récepteur **9** par réaction de l'amine avec le thioisocyanate. Cependant, un essai préliminaire de substitution de la dichlorotétrazine avec le 2-aminoéthanol n'a pas conduit au produit souhaité **20** (*Figure 2.33*). En effet, seul **18b** issu de la formation de la liaison C-N avec l'aminoéthanol est obtenu avec un rendement de 43%.

Pour contrôler le problème lié à la plus faible nucléophilie de l'atome d'oxygène par rapport à l'atome d'azote de l'aminoéthanol, nous avons proposé une nouvelle voie de synthèse selon une stratégie de protection-déprotection employant un groupement protecteur des amines : le *tert*-butoxycarbonyle (Boc) (*Figure 2.34*). Une réaction en deux étapes permet de protéger l'amine par un groupement Boc (**19a**) et de substituer un atome de chlore de la tétrazine par un alcool afin de former le produit **19b**. Une déprotection avec du TFA permet de générer le produit **20**. La réaction du produit **20** avec le thioisocyanate conduit au produit attendu en faible quantité et une dégradation est observée au cours de la purification, témoignant de la faible stabilité du produit final. Nous avons donc choisi de nous orienter vers un autre récepteur.

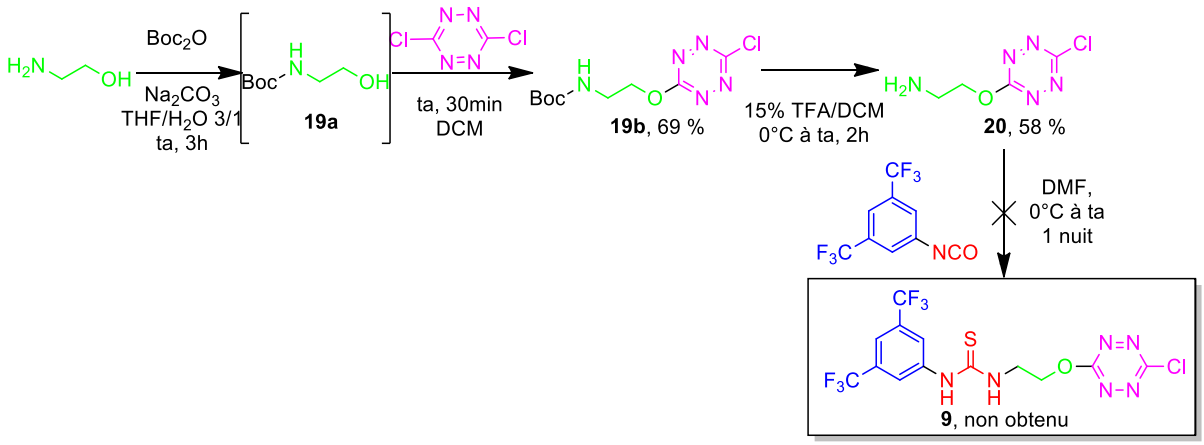


*Figure 2.34 Deuxième voie de synthèse testée du récepteur **9***

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à la synthèse du squaramide dissymétrique **11**. Diverses méthodologies de synthèse des squaramides ont été employées

dans la littérature. La première a été décrite par Rawal en 2008. [264] La synthèse des squaramides se déroule généralement en deux étapes de substitution nucléophile aromatique successives à partir du diméthyl- ou du diéthylsquarate, permettant d'obtenir une grande variété de squaramides diversement fonctionnalisés *(Figure 2.35)*.

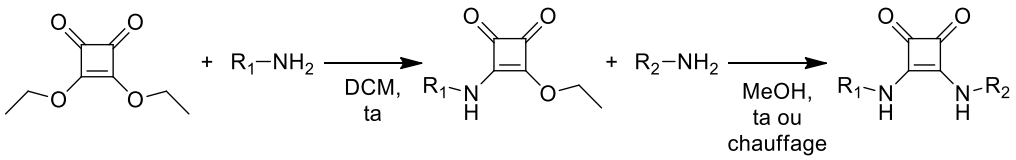


Figure 2.35 Première synthèse des squaramides développée par Rawal

Toutefois, lors de la réaction avec des amines aromatiques, la formation d'une grande quantité de sous-produits non désirés est observée *(Figure 2.36)*, constituant un inconvénient majeur à cette voie de synthèse. [134]

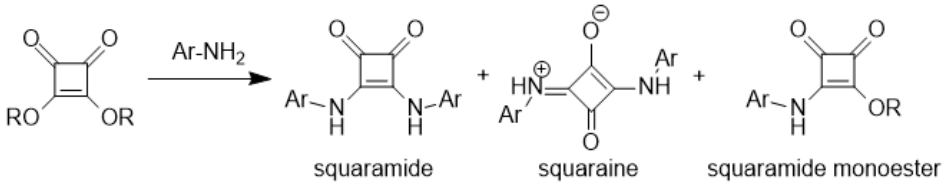


Figure 2.36 Sous-produits obtenus lors de la réaction du diethylsquarate avec une amine

Cette synthèse a, par la suite, été améliorée par Taylor *et coll.* en ajoutant un acide de Lewis, le triflate de zinc, pour catalyser la réaction de substitution nucléophile dans l'éthanol, limitant ainsi la formation des sous-produits *(Figure 2.37)*. La deuxième substitution nécessite parfois un solvant différent et un chauffage pour accéder au squaramide désiré. [134,265]

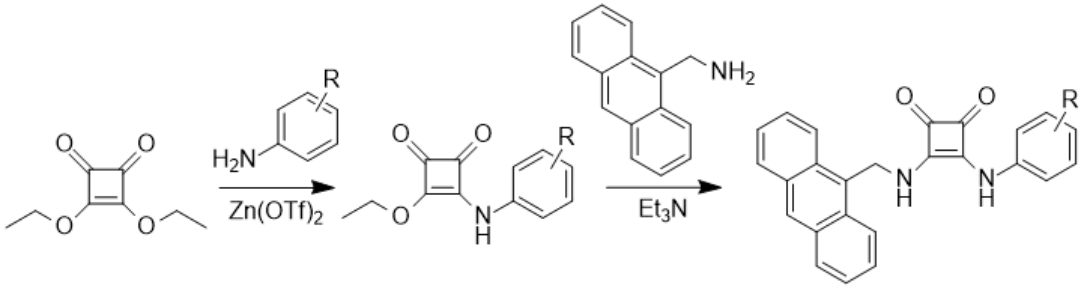


Figure 2.37 Synthèse des squaramides selon la méthode développée par Taylor

En se basant sur ces méthodologies, nous avons donc testé trois voies de synthèse à partir du diéthylsquarate afin d'arriver au composé final désiré **11** (*Figure 2.38*).

Dans un premier temps, nous avons employé le triflate de zinc afin de substituer le diéthylsquarate par un dérivé d'aniline électrodéficient et de former le squaramide monoester **21** avec un rendement de 88%.[134] Dès lors, en présence d'une base (triéthylamine), il a été possible de former le squaramide **22** par substitution avec de l'éthanolamine avec un rendement de 88%. Cependant, l'application d'une méthodologie similaire à la synthèse de **1** employant le dichlorométhane en présence de collidine n'a pas permis d'obtenir le produit souhaité **11**.[12] Un screening de solvants anhydres a été effectué

(diéthyléther, acétonitrile, DMF, toluène) sans succès.[266] Nous avons enfin essayé d'employer une base forte (NaH/diéthyléther) mais la formation du produit souhaité n'a pas été observée.

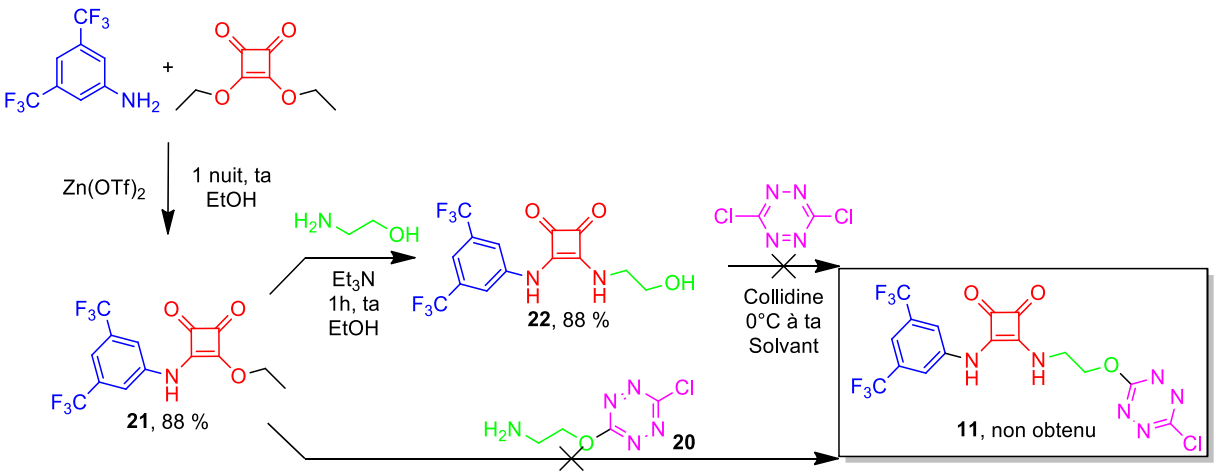


*Figure 2.38 Première voie de synthèse testée du récepteur **9***

Afin de contourner cette absence de réactivité, nous avons essayé de faire réagir la tétrazine **20** préalablement fonctionnalisée avec le dérivé **21** (*Figure 2.39*).

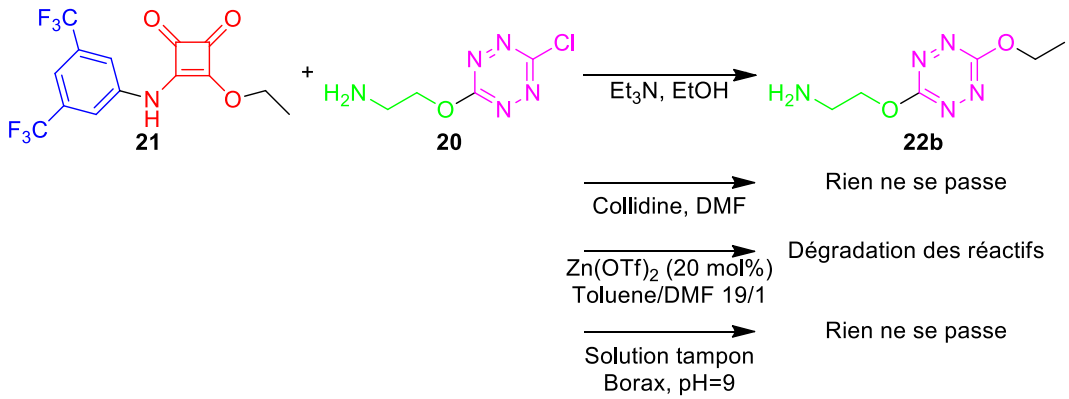


*Figure 2.39 Essais de réaction entre **19** et **21***

La réaction entre **20** et **21** dans l'éthanol en présence de triéthylamine a conduit à l'obtention du produit non souhaité **22b**, issu de la substitution nucléophile de l'éthanol utilisé comme solvant de réaction sur le réactif **20**.[267] Un changement de solvant a permis d'éviter la formation de **22** mais aucun produit n'est constaté dans ce cas. L'utilisation de triflate de zinc en présence d'une solution tampon a conduit, respectivement, à la dégradation des réactifs et à une absence de réactivité dans le second cas.[134,267]

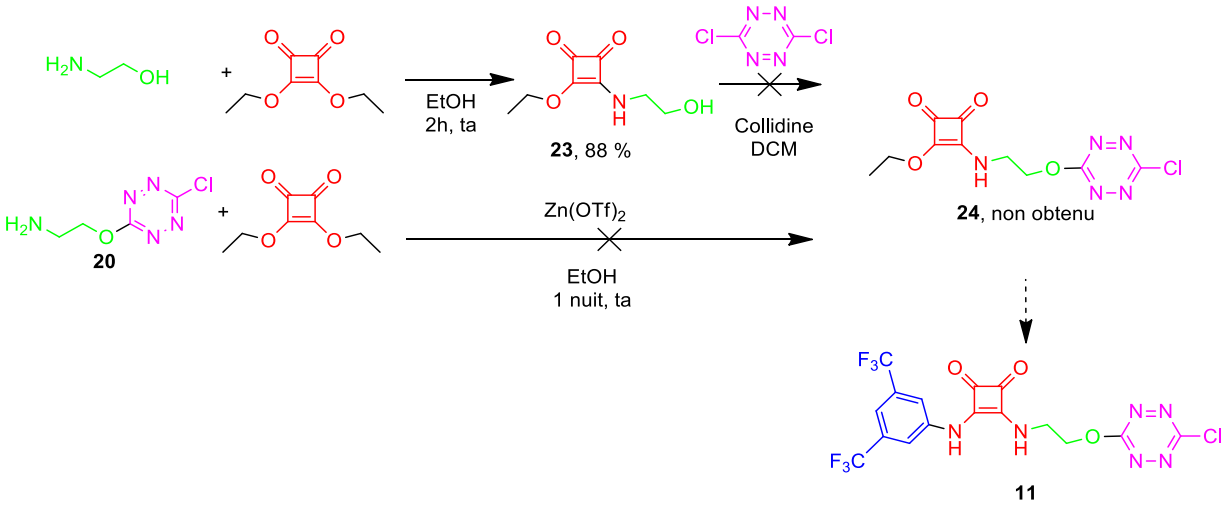


*Figure 2.40 Deuxième stratégie de synthèse développée pour le récepteur **11***

Dans un dernier temps, nous avons envisagé de substituer le diéthylsquarate avec l'éthanolamine, conduisant à la formation du produit **23** avec un rendement de 88% (*Figure 2.40*). Cependant, la mise en réaction de **23** et de la tétrazine en présence de collidine n'a pas permis d'obtenir l'intermédiaire **24**, de même que la réaction de **20** avec le diéthylsquarate.

2.7 Conclusion

En conclusion, dans ce chapitre, nous avons décrit la synthèse d'un récepteur modèle **1**. Celui-ci a été employé dans une double étude théorique et expérimentale afin d'examiner son comportement en phase gazeuse et en solution, de même qu'à l'état fondamental et à l'état excité. Cette étude a été menée avec un large panel d'anions de tailles et de géométries différentes (Cl^-, Br^-, I^-, SCN^-, PF_6^-). La spectrométrie de masse en tandem nous permet de mettre en évidence les rôles conjoints de la tétrazine et de l'urée dans la complexation. Les constantes d'association ont été déterminées par spectroscopie RMN et confirment la tendance observée par calculs théoriques (K_a[**1**-Cl]>K_a[**1**-Br]>K_a[**1**-I]>K_a[**1**-SCN]). Nous avons également pu mettre en évidence la coopérativité des deux interactions faibles par comparaison avec le récepteur **8** ne possédant pas de donneur d'interaction π-anion. Les études photophysiques confirment la tendance mise en évidence par RMN. De plus, des études de fluorescence résolue en temps montrent une combinaison d'extinctions de fluorescence statique et dynamique importantes lors de la complexation des anions. La contribution de chaque mode de quenching est dépendante de l'anion et facilite l'observation du phénomène de complexation en solution. Un quenching dynamique semble majoritaire avec les petits anions (Cl^-, Br^-) tandis qu'un quenching statique est majoritaire avec les gros anions (I^-, SCN^-).

Le cas particulier de l'interaction du récepteur **1** avec l'anion fluorure a été étudié. Une combinaison d'expériences de dosages, de RMN 2D et de calculs de spectres UV-Visible

théoriques nous a permis de proposer un mécanisme expliquant la déprotonation du récepteur **2** lors de l'ajout de l'anion et de proposer des structures potentielles.

La corrélation entre valeurs théoriques et expérimentales a conduit à l'établissement d'un modèle théorique prédictif. Ce dernier a été appliqué à différents anions avec le récepteur **1** puis étendu au récepteur **9** portant une thiourée, confirmant ainsi une affinité légèrement supérieure à son analogue oxygéné. L'étude théorique d'une large famille de récepteurs **10-16** nous a permis de déterminer le donneur de liaisons hydrogène optimal de cette série dans ce design. Enfin, des premiers essais de synthèse des récepteurs **9** et **11** ont été réalisés. Ces derniers seront réexaminés ultérieurement.

Après avoir mis en évidence la coopérativité des deux interactions dans ce modèle simple, il convient de considérer l'impact des autres motifs constitutifs de ce design. Nous allons donc nous attacher dans le chapitre suivant à faire varier la longueur et la nature du bras espaceur reliant les deux donneurs d'interactions faibles dans le but d'étudier leurs impacts respectifs sur la force d'interaction et la sélectivité du récepteur.

CHAPITRE 3 :

VARIATION DU BRAS ESPACEUR ET DU GROUPEMENT ÉLECTROATTRACTEUR : TENTATIVES DE MODULATION DE LA FORCE D'INTERACTION

3.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous allons aborder plusieurs modifications structurales du récepteur modèle **1** : *(i)* la *rigidification* du bras espaceur *(ii)* la *longueur* du bras espaceur et *(iii)* la *nature du groupement électroattracteur* (*Schéma 3.1*). Nous nous attacherons ainsi à montrer l'influence de ces différentes modifications structurales sur la force d'interaction.

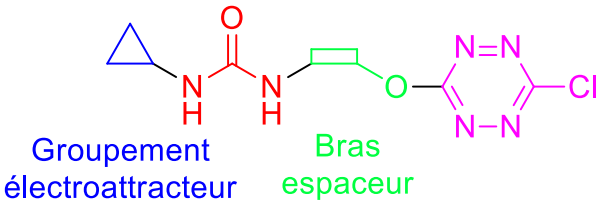


Schéma 3.1 Variation de la nature du bras espaceur et du groupement électroattracteur

Afin d'évaluer ces différents paramètres, une nouvelle série de récepteurs **25-28** a été envisagée (*Schéma 3.2*). Nous avons ainsi fait varier *(i)* la *rigidité* du bras espaceur en incorporant un bras aryloxy (**25**) ou *(ii)* la *longueur* de celui-ci avec un propyloxy (**26**). La *nature du groupement électroattracteur (iii)* a été examinée à l'aide des groupements pentafluorophényle (**27**) et *para*nitrophényle (**28**). Nous avons conservé dans ce chapitre la tétrazine comme donneuse d'interaction π-anion.

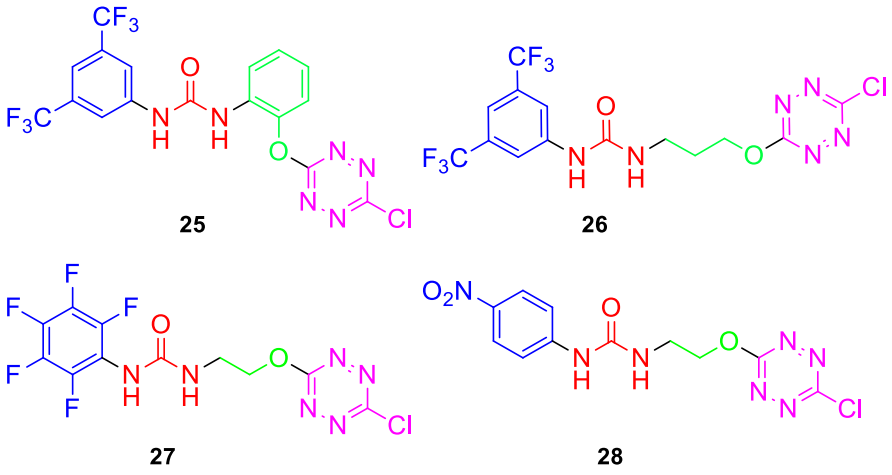


Schéma 3.2 Scope des récepteurs étudiés dans ce chapitre

Dans un premier temps, les structures **25-28** seront synthétisées et caractérisées. Dans un second temps, leur potentiel de complexation d'anion sera évalué. Les évolutions observées étant similaires à celles constatées dans le chapitre précédent, nous nous attacherons donc uniquement aux différences mettant en lumière les particularités de chaque design.

3.2 Synthèse des récepteurs 25-28

3.2.1 *Intérêts et essais de synthèse de 25*

En préambule de la synthèse de ce composé, une modélisation moléculaire au niveau APFD/6-31+G(d,p) dans le vide a été effectuée. Cette modélisation met en évidence la préorganisation spatiale du récepteur **25** induite par la rigidité du bras espaceur, potentiellement intéressante pour le piégeage des anions en solution (*Figure 3.1*). En effet, la présence du cycle aromatique permet de figer une conformation limitant le coût énergétique nécessaire à la réorganisation spatiale du récepteur lors de la complexation.

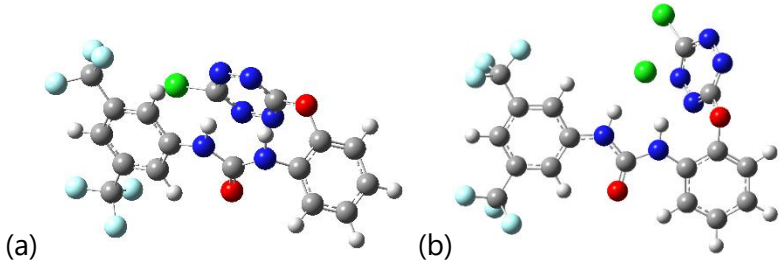


*Figure 3.1 Structures de (a) la molécule **25** et (b) du complexe **25**-Cl dans le vide (niveau : APFD/6-31+G(d,p))*

La première voie de synthèse envisagée est similaire à celle utilisée pour le récepteur **1** et est illustrée en *Schéma 3.3*.

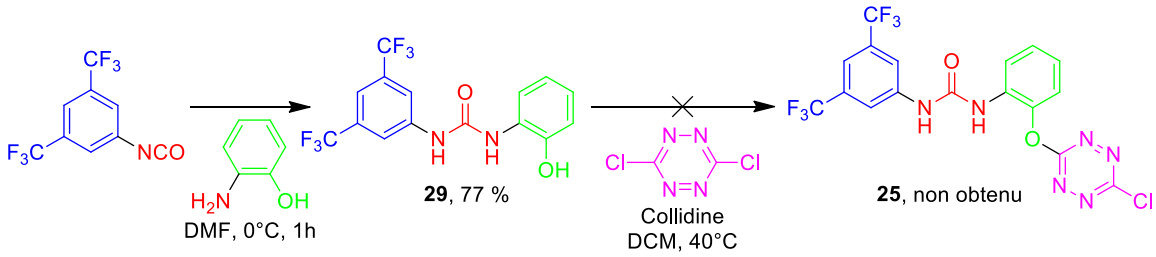


*Schéma 3.3 Première voie de synthèse envisagée pour le récepteur **25***

Ainsi, l'addition de 2-aminophénol à une solution d'isocyanate de 3,5-bis(trifluorométhyl)phényle dans la DMF permet de générer le produit **29** avec un rendement de 77%. Toutefois, ni les modifications de température, de solvant ou de la base employée nous ont permis l'obtention de **25**.

Nous avons de ce fait envisagé d'inverser la voie de synthèse en faisant réagir l'alcool du 2-aminophénol avec la tétrazine. Or, nous avons vu dans le chapitre précédent que la réaction d'un aminoalcool avec la tétrazine conduisait à la substitution d'un des deux atomes de chlore de la tétrazine par l'amine libre plus nucléophile que l'alcool. Nous avons donc envisagé comme précédemment une stratégie de protection-déprotection basée sur l'emploi du groupe protecteur Boc (*Schéma 3.4*).

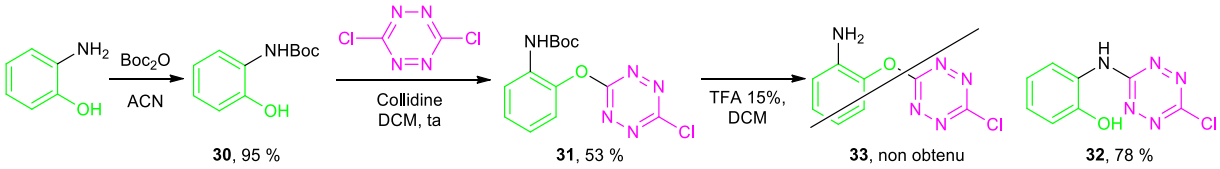


*Schéma 3.4 Deuxième stratégie de synthèse envisagée pour le récepteur **25***

A partir du 2-aminophénol, nous avons obtenu facilement le produit protégé par une fonction Boc **30** avec un rendement de 95%. Dès lors, la protection de l'amine permet la substitution de la tétrazine par la fonction alcool libre afin de former **31** avec un rendement de 53%. Cependant, l'étape de déprotection en milieu acide (TFA 15%/DCM) n'a pas conduit au produit souhaité **33**.

En effet, seul le composé **32** est isolé. La structure de **32** a été confirmée par des expériences de RMN de corrélation hétéronucléaire proton/azote. Les spectres montrent très clairement une seule corrélation entre un atome d'azote et un atome d'hydrogène. La formation de **32** peut être expliquée selon la séquence suivante qui comprend *(i)* la protonation des deux atomes d'oxygène de la fonction éther oxyde et oxycarbonyle, *(ii)* la libération de 2-méthylpropène et de CO_2 et *(iii)* l'attaque nucléophile du doublet de l'atome d'azote sur le carbone *ipso* de l'oxonium (*Schéma 3.5*).[268]

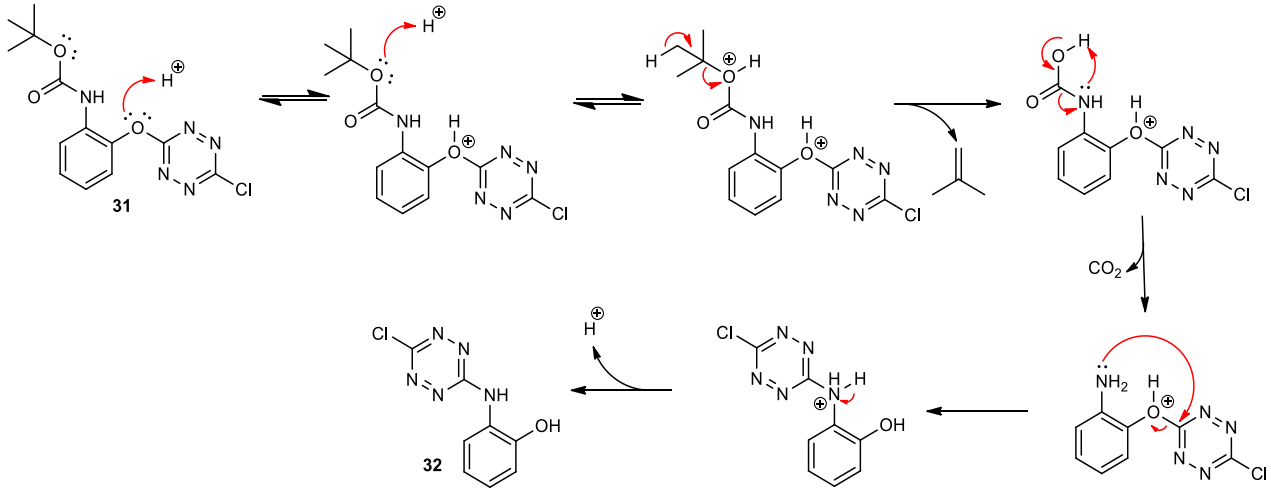


*Schéma 3.5 Mécanisme postulé du réarrangement du produit **31** sous conditions acides*

Devant ces difficultés de synthèse, nous nous sommes concentrés sur la préparation des cibles suivantes.

3.2.2 *Synthèse des récepteurs 26-28*

La voie de synthèse employée pour la synthèse des récepteurs **26-28** se déroule en deux étapes et est similaire à celle employée pour le récepteur **1** développé dans le chapitre précédent (*Schéma 3.6*).

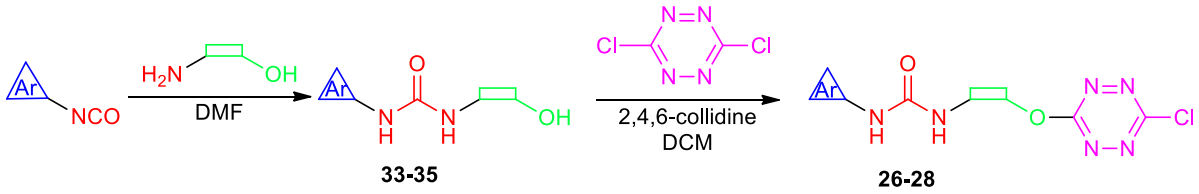


*Schéma 3.6 Voie de synthèse des récepteurs **26-28***

La première étape consiste en l'addition nucléophile de l'amine sur l'isocyanate pour former les urées **33-35** avec des rendements compris entre 66% et 77% (*Schéma 3.7*). Les composés ont été entièrement caractérisés (*cf. Synthetic procedures and characterisation*).

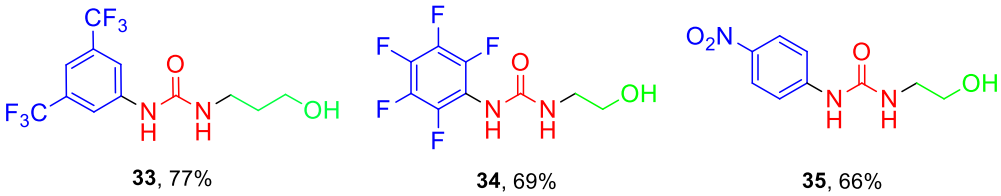


*Schéma 3.7 Composés **33-35** et rendement de leurs synthèses respectives*

L'évaporation lente d'une solution saturée de l'urée **34** dans l'acétone a permis l'obtention de cristaux qui ont été analysés par diffraction des rayons X (*Figure 3.2a*). La structure du composé **34** a ainsi été confirmée à l'état solide (*Figure 3.2b*). L'arrangement tridimensionnel est caractérisé par une interaction π-π intermoléculaire (*Figure 3.2c*).

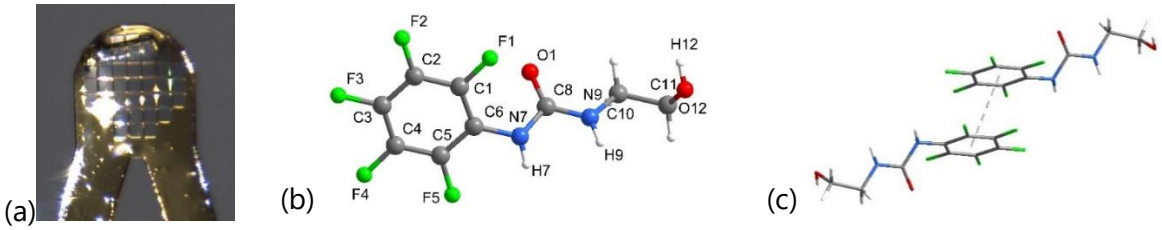
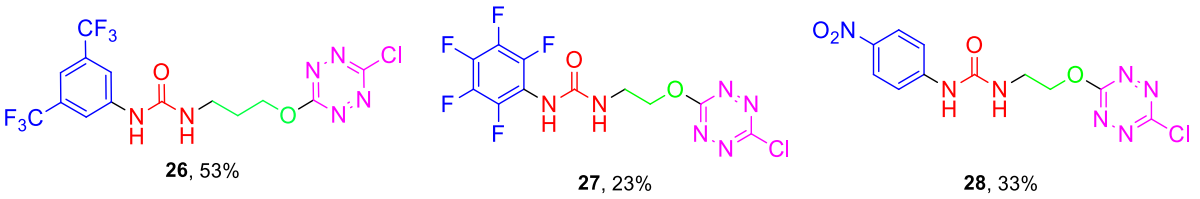


*Figure 3.2 (a) Cristal du composé **34** monté sur le dispositif de diffraction (b) Structure RX et (c) arrangement tridimensionnel du composé **34** à l'état solide*

La deuxième étape est la substitution nucléophile aromatique d'un atome de chlore de la dichlorotétrazine afin d'accéder aux récepteurs **26-28** avec des rendements compris entre 23 et 53% (*Schéma 3.8*). Les composés ont été entièrement caractérisés (*cf. Synthetic procedures and characterisation*).



26, 53% **27**, 23% **28**, 33%

*Schéma 3.8 Composés **26-28** et rendement de leurs synthèses respectives*

De même que précédemment, l'évaporation lente d'une solution saturée du composé **27** dans l'acétone a permis de générer des cristaux qui ont été analysés par diffraction des rayons X (*Figure 3.3*a). Cette analyse a permis de confirmer la structure du composé synthétisé **27** à l'état solide (*Figure 3.3*b). L'arrangement tridimensionnel se caractérise par l'absence d'interaction π-π mais également par l'apparition d'une liaison hydrogène intermoléculaire entre l'atome d'hydrogène relié à N7 d'une première molécule et l'atome O1 d'une seconde (*Figure 3.3*c).

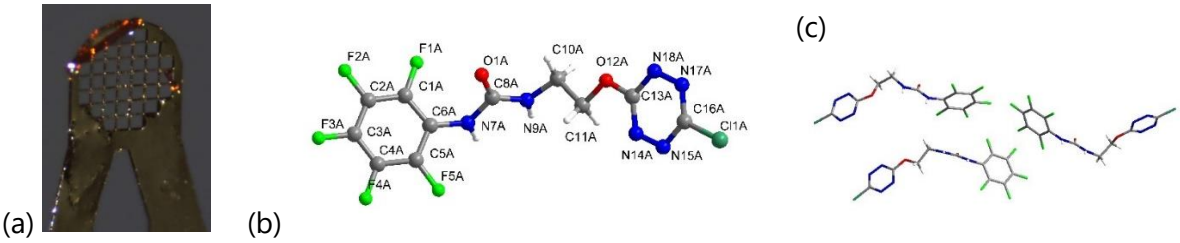


*Figure 3.3 (a) Cristal du composé **27** monté sur le dispositif de diffraction, (b) Structure RX et (c) arrangement tridimensionnel du composé **27** à l'état solide*

L'aptitude au piégeage des trois nouveaux récepteurs sera évaluée dans la suite de ce chapitre.

3.3 Étude du composé 26 : modulation de la taille du bras espaceur, vers un meilleur piégeage des « gros » anions ?

Le récepteur **26** est étudié en premier. Il permettra de vérifier l'impact de la taille et de la flexibilité du bras espaceur entre le motif urée et la tétrazine.

3.3.1 *Étude théorique du récepteur 26*

Nous avons donc initié cette analyse par une étude théorique de la complexation du récepteur dans le vide et dans l'acétonitrile au niveau APFD/6-31+G(d,p). Les géométries optimisées, les ESP et les NCIplot du récepteur **26** et des complexes formés avec cinq anions différents sont présentés dans le *Tableau 3.1*.

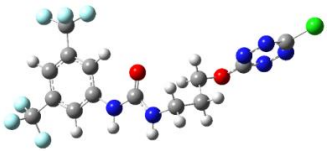
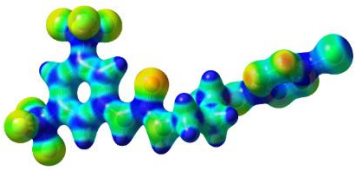
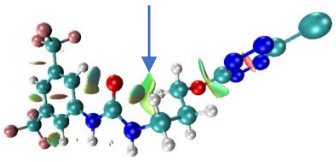
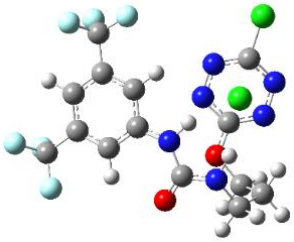
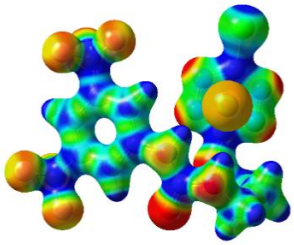
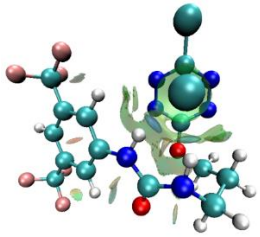
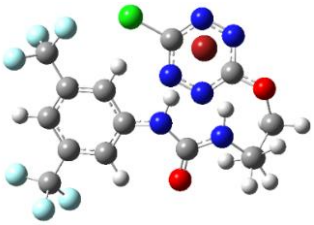
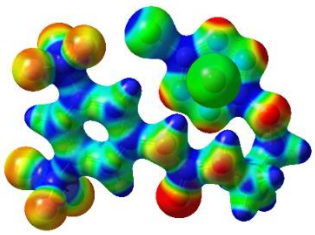
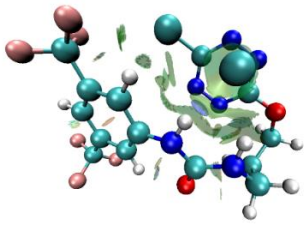
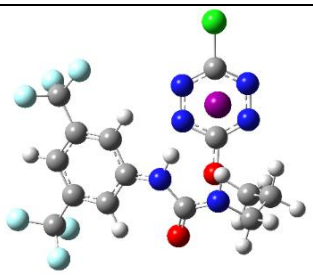
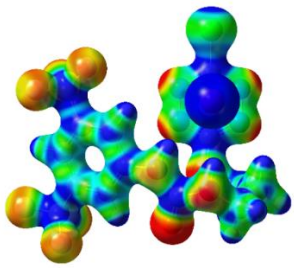
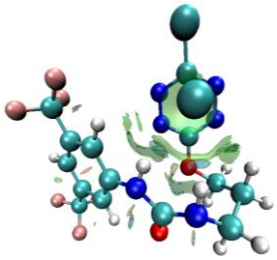
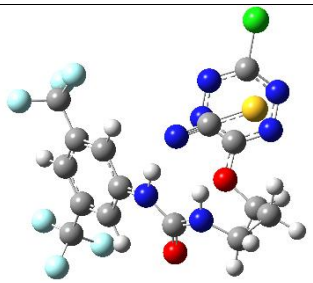
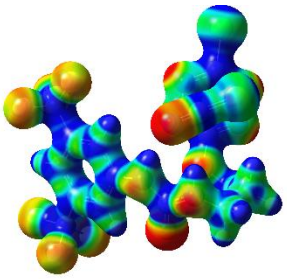
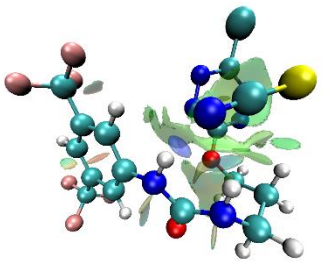
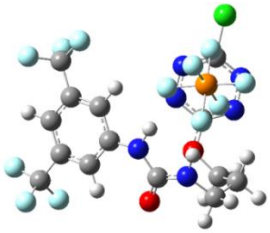
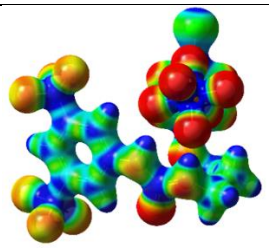
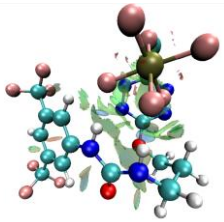
Entrée		Géométries optimisées	ESP	NCIplot
1	**26**			
2	**26**-Cl			
3	**26**-Br			
4	**26**-I			
5	**26**-SCN			
6	**26**-PF_6			

*Tableau 3.1 Géométries optimisées, ESP et NCIplot du récepteur **26** et les complexes formés avec différents anions au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

*Figure 3.4 Comparaison des structures **26**-Br calculées (a) dans le vide et (b) dans l'acétonitrile*

L'application d'un modèle de solvatation ne modifie généralement pas les géométries des complexes observés (*Annexe 21*). Une exception est tout de même à noter. Le complexe **26**-Br dans le vide voit des orientations similaires de la tétrazine et de l'urée par rapport au complexe **1**-Br (*Tableau 3.1, Entrée 3*).[254] Cependant, la flexibilité du bras et l'application d'un modèle de solvatation induisent une nouvelle conformation dans l'acétonitrile. La comparaison entre les conformations dans le vide et dans l'acétonitrile montre une rotation relative de la tétrazine de 57° par-rapport à l'urée (*Figure 3.4*).

Le récepteur **26** adopte une conformation linéaire similaire à **1** (*Tableau 3.1, Entrée 1*). Cependant, la chaîne propyle plus longue permet l'établissement d'une nouvelle liaison hydrogène intramoléculaire entre l'un des hydrogènes porté par l'atome de carbone de la chaîne propyle adjacent à la tétrazine et l'atome d'oxygène de l'urée (*Tableau 3.1, Entrée 1, voir flèche sur le NCIplot*).

La complexation des anions induit un repliement substantiel de la structure autour des différents halogénures (*Tableau 3.1, Entrées 2 à 4*). Les NCIplot confirment *(i)* la formation de deux sphères bleues responsables de l'établissement de deux liaisons hydrogène entre l'urée et les différents anions *(ii)* la formation d'une surface verte entre le noyau π-déficient et l'anion et *(iii)* une liaison hydrogène est constatée entre l'hydrogène aromatique situé en *ortho* de l'urée et l'anion.

*Figure 3.5 Comparaison des structures (a) **1**-SCN et (b) **26**-SCN calculées dans le vide*

Des différences de géométries importantes sont notées avec les complexes **26-**SCN et **26-**PF_6 par rapport au complexes **1**-SCN et **1**-PF_6 (*Tableau 3.1, Entrées 5 et 6 et Figure 3.5*). En effet, la chaîne propyle plus longue permet un repliement plus important caractérisé par deux plans quasi parallèles, le premier étant formé par la tétrazine et le second par l'urée reliée à l'aromatique électrodéficient. Dans le cas de **26-**SCN, l'atome d'azote de l'anion semble interagir avec les atomes d'hydrogène de l'urée (*Tableau 3.1, Entrée 5*). L'interaction de la

tétrazine semble concentrée sur l'atome de soufre du thiocyanate. Enfin, de même que dans le cas du thiocyanate, l'interaction avec l'hexafluorophosphate conduit à un repliement plus important avec le récepteur **26** qu'avec le récepteur **1** (*Tableau 3.1, Entrée 6*).

De plus, les distances caractéristiques dans les complexes **26**-Cl, **26**-Br et **26**-I, par comparaison avec le récepteur **1**, permettent une première estimation des forces d'interaction mises en jeu (*Tableau 3.2*).

Entrée	Liaison[a]	**26**	**26**-Cl	**26**-Br	**26**-I
1	$\mathbf{N_a}$-$\mathbf{H_a}$	1.009	1.035	1.037	1.027
2	$\mathbf{N_b}$-$\mathbf{H_b}$	1.009	1.030	1.025	1.026
3	**C**-$\mathbf{H_c}$	1.087	1.086	1.087	1.087
4	$\mathbf{H_a}$-X	--	2.130	2.192	2.581
5	$\mathbf{H_b}$-X	--	2.175	2.408	2.565
6	$\mathbf{H_c}$-X	--	3.320	3.200	3.558
7	X-centroïde	--	3.094	3.231	3.472
8	$\mathbf{N_c}$-X	--	3.407	3.703	3.764
9	$\mathbf{N_d}$-X	--	3.504	3.425	3.853
10	$\mathbf{N_e}$-X	--	3.333	3.673	3.678
11	$\mathbf{N_f}$-X	--	3.445	3.400	3.785

[a] distances en Å

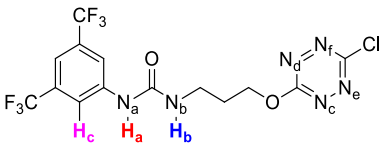


*Tableau 3.2 Paramètres structuraux clés des topologies des complexes **26**-X calculés au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

Ainsi, les distances $\mathbf{N_a}$-$\mathbf{H_a}$ et $\mathbf{N_b}$-$\mathbf{H_b}$, s'allongent après complexation, mais témoignent d'interactions affaiblies avec la polarisabilité croissante des anions (*Tableau 3.2*, Entrées 1 et 2). Par rapport au récepteur **1**, les différences de longueurs de liaisons sont minimes et ne permettent pas d'établir une tendance dans ce cas. De même, les longueurs des liaisons $\mathbf{H_a}$-X et $\mathbf{H_b}$-X ainsi que les distances entre l'anion et la tétrazine augmentent en allant de **26**-Cl à **26**-I (*Tableau 3.2*, Entrées 4 à 11).

Afin de corréler les structures calculées avec les données expérimentales, nous allons nous intéresser aux propriétés du récepteur **26** en solution et à la comparaison à des données issues d'une étude théorique.

3.3.2 *Études expérimentales en solution du récepteur 26 et corrélation aux valeurs théoriques*

Afin d'examiner la corrélation entre les structures calculées et les valeurs expérimentales, nous nous sommes intéressés aux dosages du récepteur par des sels de tétrabutylammonium suivis par spectroscopie RMN ^{1}H. Nous avons choisi de présenter les spectres obtenus dans le cas du chlorure (*Figure 3.6*), ceux des autres anions étant rassemblés en *Annexe 22*. Les

signaux caractéristiques des deux protons mobiles **H_a** et **H_b** de l'urée sont observés à 7.70 ppm et 5.58 ppm, respectivement tandis que les deux protons aromatiques **H_c** et **H_d** sont respectivement positionnés à 7.99 ppm et 7.53 ppm. Enfin, un des signaux des protons aliphatiques situé à 4.72 ppm est attribué aux protons **H_e** (*Figure 3.6*).

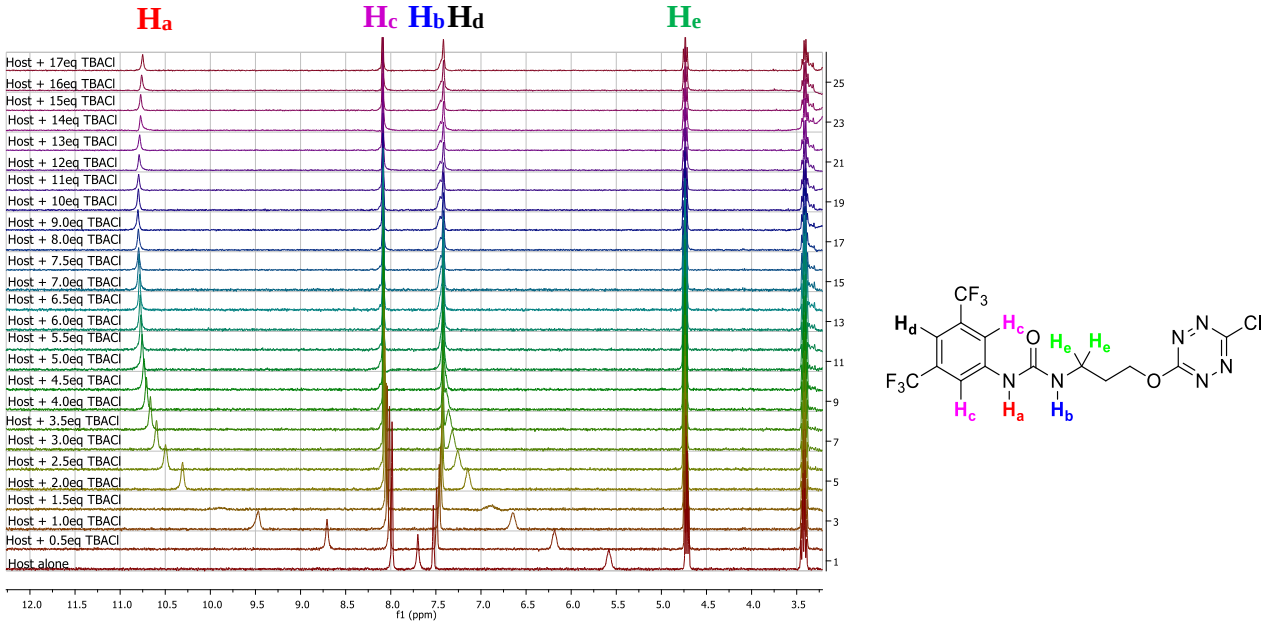


*Figure 3.6 Dosage RMN du récepteur **26** par l'anion chlorure (0 à 17 équivalents) et attribution des protons*

L'ajout itératif d'anions chlorure conduit à plusieurs modifications substantielles des déplacements chimiques des différents protons (*Figure 3.6*). Le proton **H_a** est plus affecté dans la structure **26** que dans la structure **1**. Son déplacement chimique passe de 7.70 ppm à 10.75 ppm ($\Delta\delta_{c,Ha}$=3.05 ppm). La tendance inverse est constatée avec **H_b**. Celui-ci passe de 5.58 ppm à 7.44 ppm ($\Delta\delta_{c,Hb}$=1.86 ppm). Cette tendance est cohérente avec les longueurs de liaisons **H_a**-X et **H_b**-X observées théoriquement. Les protons **H_c**, **H_d** et **H_e** subissent, quant à eux, de faibles évolutions de 0.10 ppm, 0.11 ppm et 0.02 ppm, respectivement.

Sur le même principe, des dosages du récepteur **26** ont été réalisés avec les sels de TBABr et de TBAI (*Annexe 22)*. Les évolutions des déplacements chimiques notés par suite de l'ajout de l'anion sont globalement similaires à celles notées avec l'anion chlorure. L'évolution est moins marquée pour TBABr ($\Delta\delta_{c,Ha}$=2.53 ppm) et TBAI ($\Delta\delta_{c,Ha}$=1.85 ppm), témoignant d'une interaction moins forte avec ces anions qu'avec l'anion chlorure. Enfin, pour l'anion thiocyanate, le déblindage du proton mobile **H_a** est encore diminué avec un déplacement chimique limité à $\Delta\delta_{c,Ha}$=1.63 ppm (*Annexe 22)*.

Les constantes d'association des équilibres de complexation pour un modèle de complexation ligand:hôte 1:1 sont disposées en *Tableau 3.3.* [255,256]

Comme anticipé par l'analyse des spectres RMN, le complexe **26**-Cl possède la plus forte affinité (982 L/mol). L'interaction diminue ainsi progressivement en passant au **26**-Br (595 L/mol), **26**-I (60 L/mol) et **26**-SCN (19 L/mol). Aucune constante d'association n'a pu être

mise en évidence avec le complexe **26**-PF_6 (*Tableau 3.3, Entrée 5*). Une interaction plus forte est obtenue avec **1**-Cl comparé à **26**-Cl. Les autres interactions obtenues sont globalement du même ordre de grandeur qu'avec le récepteur **1**.

Entrée		$K_{A,\ Ha}$[a]	$K_{A,\ Hb}$[a]	$K_{A,\ Hc}$[a]	$K_{A,\ SPECFIT}$[a]
1	**26**-Cl	946	905	579	982 ± 1 (0.5%)
2	**26**-Br	602	598	698	595 ± 1 (0.1%)
3	**26**-I	62	66	62	60 ± 1 (0.4%)
4	**26**-SCN	18	19	27	19 ± 1 (0.1%)
5	**26**-PF_6	--	--	--	--

[a] Constantes d'association en L/mol [b] Pas de complexation observée

Tableau 3.3 Constantes d'association calculées à l'aide des dosages RMN avec la méthode de Tardajos et Gonzalez-Gaitano et avec le logiciel SPECFIT

Dans un dernier temps, nous avons tenté de corréler les valeurs expérimentales avec les valeurs d'énergie d'interaction déterminées théoriquement. Pour ce faire, nous avons déterminé les énergies d'interaction des complexes **26**-X (X=Cl, Br, I, SCN) au niveau APFD/aug-cc-pvtz. La pertinence du modèle théorique a été vérifiée par régression linéaire (*Annexe 23*, R^2 = 0.98*)*. Les énergies d'interaction obtenues théoriquement sont globalement du même ordre de grandeur mais légèrement inférieures à celles obtenues avec **1** (*Figure 3.7*). Cette tendance témoigne de l'impact délétère de l'augmentation de la longueur et de la flexibilité du bras sur la complexation. Une exception est à noter avec **26**-SCN qui montre une meilleure constante d'association théorique. Cette observation n'est cependant pas confirmée expérimentalement (*Tableau 3.3*).

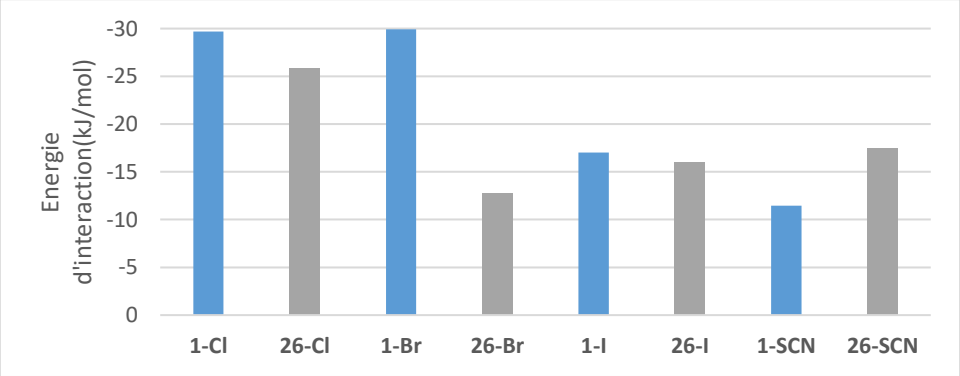


*Figure 3.7 Energies d'interaction calculées pour les composés **1** et **27** au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

Dans le cas du complexe **26**-PF_6, l'absence de convergence du calcul de fréquences au niveau APFD/aug-cc-pvtz dans le délai de calcul maximal imparti n'a pas permis d'évaluer l'énergie d'interaction à ce niveau de calcul. Nous nous sommes donc rabattus sur des niveaux inférieurs. Nous avons de ce fait calculé l'énergie d'interaction aux niveaux APFD/aug-cc-pvdz (-5.96 kJ/mol) et APFD/6-311++G(2d,2p) (-4.01 kJ/mol). En effet, ces énergies, bien que faibles, sont négatives et donc significatives de la présence d'interactions faibles mais favorisées en solution, ne permettent pas de modéliser fidèlement le comportement en solution.

3.3.3 *Mise en évidence des complexes 26-X en phase gazeuse*

Le comportement en phase gazeuse est étudié par les spectres ESI des complexes **26**-Cl, **26**-Br (*Figure 3.8*), **26**-I, **26**-SCN et **26**-PF_6 (*Annexe 24*). [269]

Quel que soit l'anion étudié, les spectres ESI montrent la formation d'un complexe très intense de formule $[(\mathbf{26})+X]^-$ (voir par exemple *Figure 3.8a*), en accord complet avec les calculs théoriques et les dosages RMN. La corrélation entre les distributions isotopiques expérimentales et théoriques est excellente (voir insert, *Figure 3.8a*).

Les ions $[(\mathbf{26})_2+X]^-$ sont également observés mais en intensité nettement plus faible (*Annexe 24*). Deux exceptions sont à noter : l'ion $[(\mathbf{26})_2+Br]^-$, qui est très intense (*Figure 3.8b*) et l'ion $[(\mathbf{26})_2+PF_6]^-$ qui est, quant à lui, inexistant (*Annexe 24*). Selon les conditions expérimentales employées, il est possible d'observer la présence du complexe $[(\mathbf{26})_3+Cl]^-$. Aucun anion doublement chargé n'est noté.

Nous avons ensuite tenté d'obtenir un supplément d'informations structurales sur les complexes formés en enregistrant leurs spectres MS/MS. Dans l'ensemble des cas étudiés, les spectres MS/MS des dimères $[(\mathbf{26})_2-X]^-$ mettent en évidence l'élimination d'une molécule de récepteur **26** intacte, conduisant la formation des ions $[MX]^-$. Nous nous sommes donc par la suite concentrés sur l'étude des complexes 1:1. Le schéma récapitulatif des fragmentations constatées avec les anions $[(\mathbf{26})+X]^-$ est introduit en *Schéma 3.9*.

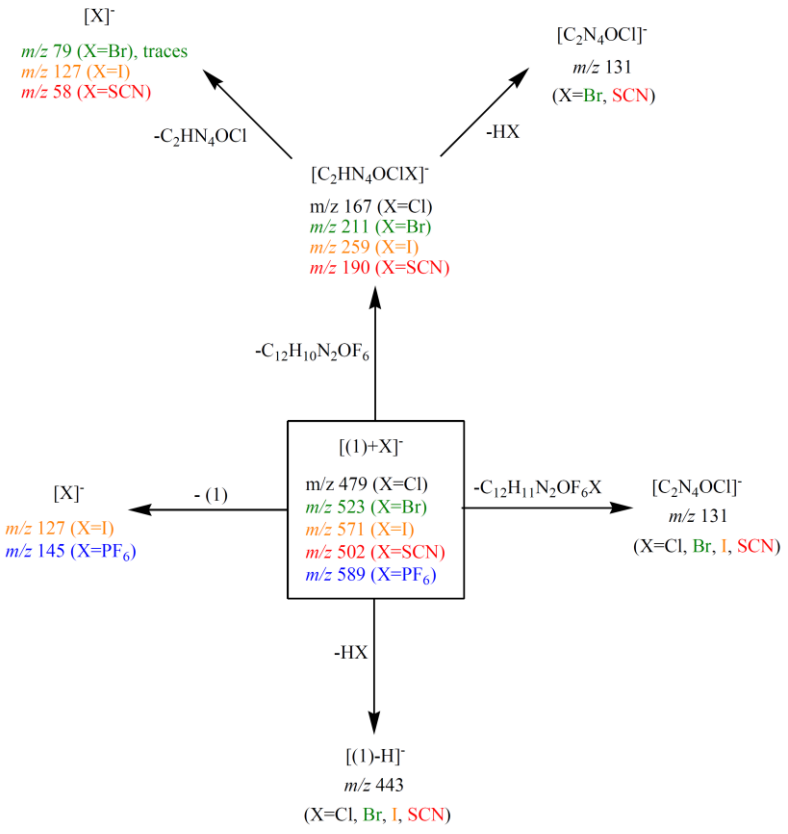


*Schéma 3.9 Schéma général de dissociation du complexe $[(\mathbf{26})+X]^-$ sous CID (ici 1 correspond à la molécule **26**)*

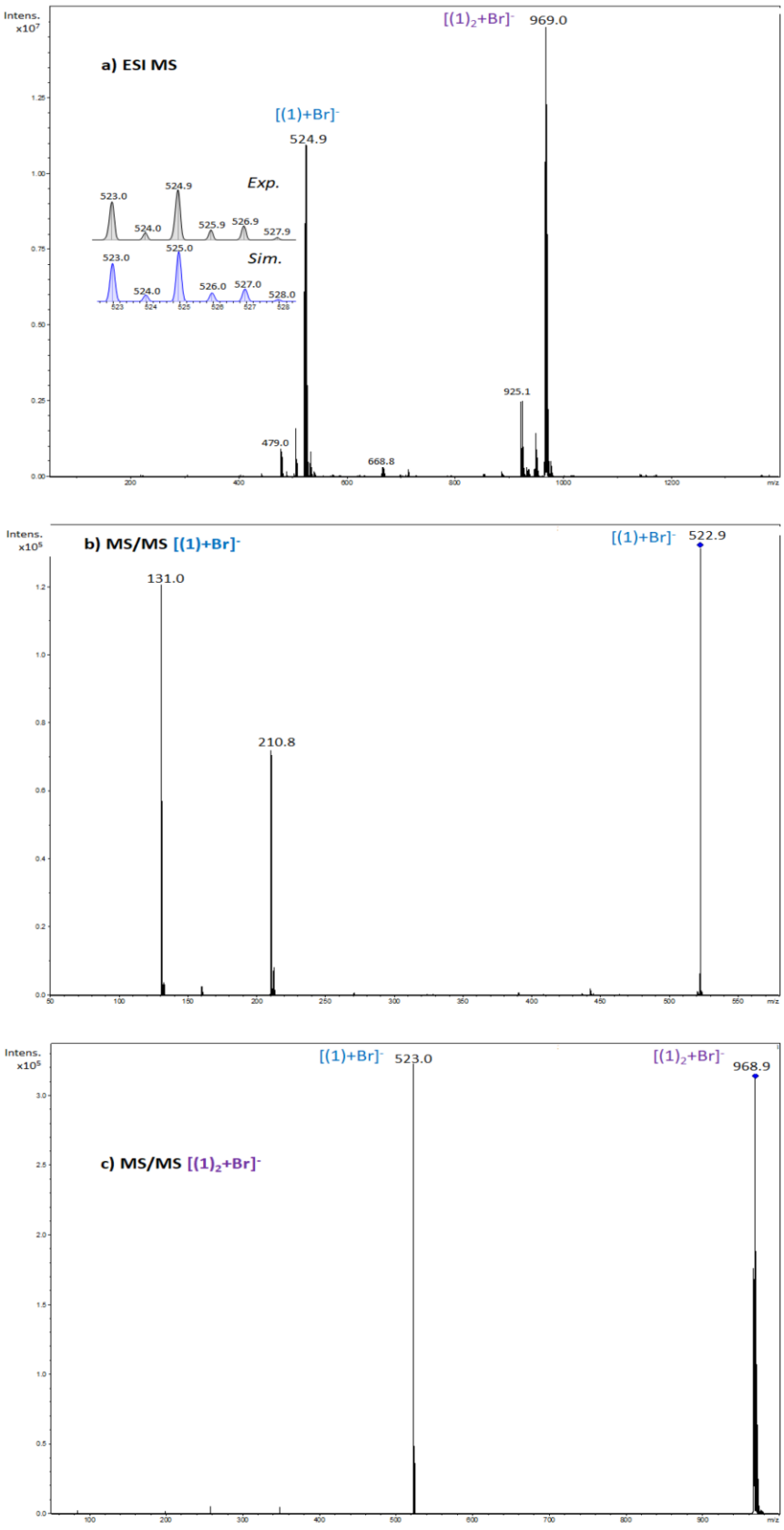


Figure 3.8 Spectres électrospray obtenus pour le mélange 1 :1 ***26****/TBABr (a) Spectre de masse électrospray d'un mélange équimolaire (10^{-5} M) de* ***26****/TBABr (90/10 acétonitrile/eau) (b) Spectre MS/MS de l'ion [(****26****)+Br]$^-$ (c) Spectre MS/MS de l'ion [(****26****)$_2$+Br]$^-$ (ici* ***1*** *correspond à la molécule* ***26****)*

Dans le cas du [(**26**)-PF_6]$^-$, la seule fragmentation observée est l'élimination d'une molécule **26** intacte et la formation de l'anion PF_6^- (*m/z* 145). Cette fragmentation témoigne de la faible interaction du récepteur **26** avec cet anion en phase gazeuse. Il est à noter que cette fragmentation est également constatée en abondance significative dans le cas du [(**26**)-I]$^-$. Dans certains cas (Cl^-, Br^-, SCN^-), la formation des ions X^- correspond à des valeurs *m/z* inférieures au seuil de faible masse du piège à ions. Avec un risque de perte du signal, le seuil de faible masse a été abaissé au maximum dans le but de détecter X^-. Dès lors, Cl^- et SCN^- n'ont pas été détectés dans la trappe, bien que leur formation ne puisse pas être rigoureusement écartée. L'ion Br^-, quant à lui, est détecté en faible quantité.

Avec les anions [MX]$^-$ (X=Cl, Br, I, SCN), des dissociations impliquant des clivages de liaisons covalentes, suggérant des interactions modérées à fortes avec le récepteur, sont notées.

La première fragmentation observée avec ces quatre anions est la déprotonation du N-H proximal à l'aromatique du récepteur **26** et l'élimination de HX (*Schéma 3.9*, *m/z* 443). L'intensité de cette fragmentation est directement corrélée à l'acidité en phase gazeuse de HX (ou basicité de X^-), comme constaté précédemment. Cette fragmentation nous permet de déduire une forte interaction entre l'urée et les différents anions.

Le deuxième ion caractéristique formé est l'ion [C_2N_4OCl]$^-$ de *m/z* 131. Cette fragmentation, associée à l'élimination du fragment [$C_{12}H_{11}N_2OF_6X$] neutre, implique le fragment tétrazine. Comme précédemment, il induit un mécanisme de type S_N2, précédemment détaillé (*Schéma 2.8*). La dernière fragmentation caractéristique est la formation de l'anion [C_2HN_4OClX]$^-$. Cet ion fragment peut être formé par l'attaque de l'anion X^- sur la tétrazine (*Schéma 2.9)*.

Les interactions notées mettent donc en évidence des interactions fortes entre le récepteur **26** et les anions Cl^-, Br^-, I^- et SCN^-.

3.3.4 *Études photophysiques du récepteur 26*

Dans un premier temps, l'examen du spectre d'absorption nous permet de mettre en évidence cinq bandes d'absorption situées respectivement à 212 nm (π->π* tétrazine), 249 nm (π->π* phénylurée), 297 nm (π->π* phénylurée), 324 nm (π->π* tétrazine) et 511 nm (n->π* tétrazine, *Figure 3.9)*. Un calcul TD-DFT du spectre UV-Visible théorique au niveau PBE0/6-311+G(d,p) nous a permis d'attribuer les différentes bandes du spectres d'absorption. Une faible bande de transfert de charge est prédite autour de 400 nm, mais n'est pas observée expérimentalement. Enfin, le spectre de fluorescence de **26** montre une bande de fluorescence large centrée autour de 560 nm (*Figure 3.10*). Le rendement quantique mesuré de **26** est de 42% (référence : Rhodamine-6G). Ces observations sont globalement similaires au cas **1** et aux résultats précédemment publiés. [12,254]

Les spectres d'absorption obtenus lors du dosage de **26** par les sels de chlorure de tétrabutylammonium sont disposés ci-contre (*Figure 3.9*). Les spectres obtenus avec les autres anions sont présentés en *Annexe 25*. Les évolutions constatées sont similaires à celles observées avec le composé **1** et confirment la contribution majoritaire de l'urée à la complexation des différents anions. Le dosage avec l'anion iodure conduit également à l'apparition d'une nouvelle bande d'absorption autour de 360 nm (*Annexe 26)*.[254] Toutefois, cette bande n'est pas visible en présence de SCN^-, contrairement à **1** (*Annexe 27)*.

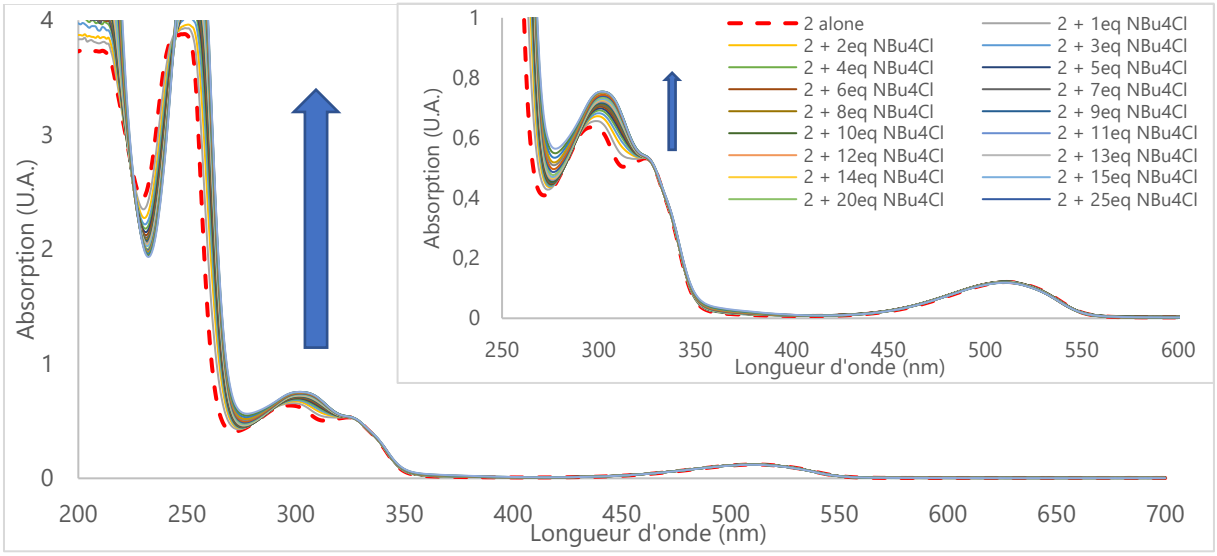


*Figure 3.9 Spectres d'absorption mesurés durant le dosage de **26** par le chlorure de tétrabutylammonium (de 0 à 70 équivalents) : spectre total et zoom (ici 2 correspond au composé **26**)*

La mesure des spectres de fluorescence pour un nombre croissant d'équivalents d'anions nous a permis d'observer comme précédemment une extinction importante de la fluorescence du récepteur *(Figure 3.10 et Annexe 25)*.[254]

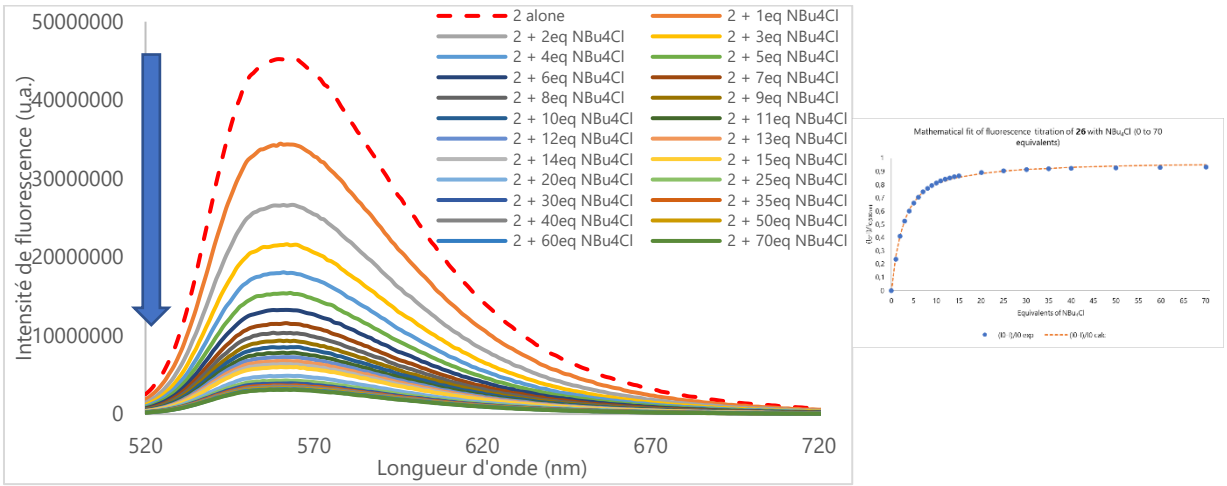


*Figure 3.10 Spectres de fluorescence mesurés lors du dosage de **26** par le chlorure de tétrabutylammonium (0 à 70 équivalents) (ici 2 correspond au composé **26**) – insert : détermination de la constante d'association*

Cependant, l'extinction dépend de la nature de l'anion considéré : tandis qu'une extinction partielle est observée avec les anions chlorure et bromure, une extinction totale de la

fluorescence est obtenue avec les anions iodure et thiocyanate. Les complexes **26**-Cl et **26**-Br sont donc faiblement fluorescent.

Comme précédemment, nous avons ensuite déterminé les valeurs des constantes d'association pour une stœchiométrie 1:1 (*Tableau 3.4)*.

Entrée		$K_{A,\ abs,\ SPECFIT}$[a]	$K_{A,\ fluo}$[a]	$K_{A,\ fluo\ SPECFIT}$ [a]	$K_{A,\ decay,\ 70ns}$[a]
1	**26**-Cl	22 ± 2 (13%)	2479	2575 ± 1 (3%)	3072
2	**26**-Br	1162 ± 1 (2%)	1012	1041 ± 1 (5%)	763
3	**26**-I	257 ± 1 (6%)	1063	1107 ± 1 (1%)	608
4	**26**-SCN	626 ± 1 (3%)	1062	1034 ± 1 (1%)	583

[a] Constantes d'association en L/mol

*Tableau 3.4 Constantes d'association déterminées par les mesures photophysiques pour le récepteur **26***

La constante d'association apparaît plus importante avec l'anion chlorure (2575 L/mol). Cette valeur est même supérieure à celle observée avec le récepteur **1** (1875 L/mol).[254] Pour les autres anions étudiés, les valeurs obtenues sont de l'ordre de 1050 L/mol et sont légèrement inférieures à celles obtenues avec le récepteur **1**. Le récepteur **26** semble ainsi montrer une affinité à l'état excité légèrement supérieure à celle obtenue avec **1** avec l'anion chlorure, malgré l'hypothèse d'une plus grande flexibilité et d'une moindre efficacité à la complexation.

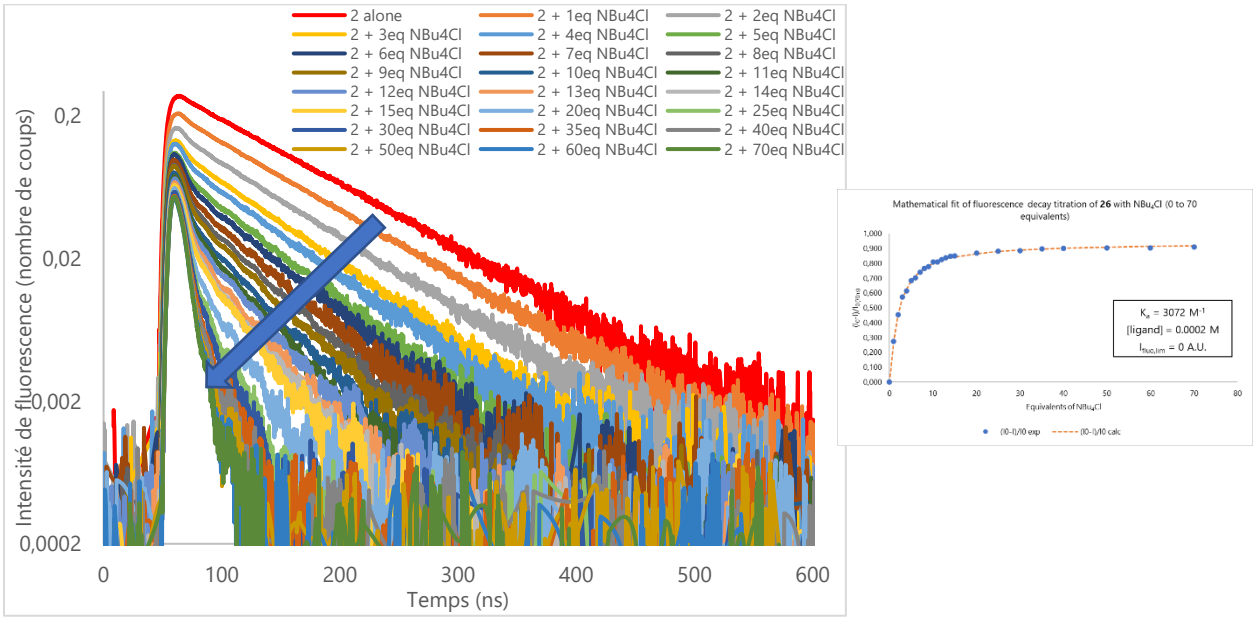


*Figure 3.11 Spectres de déclins de fluorescence de **26** (ici noté **2**) avec le chlorure de tétrabutylammonium – Echelle logarithmique* – insert : détermination de la constante d'association

Afin d'obtenir des informations supplémentaires sur le comportement du récepteur **26** à l'état excité, nous avons mesuré les déclins de fluorescence associés durant le dosage des différents anions (*Figure 3.11 et Annexe 25)*. Dans le cas du chlorure, un quenching majoritairement dynamique est observé : l'intensité initiale du déclin diminue un peu tandis

que la pente du déclin diminue très fortement (*Figure 3.11)*. Le temps de vie du récepteur libre diminue de 97 ns à environ 10 ns *(Figure 3.12)*. De ce fait, son poids relatif dans le mélange récepteur/complexe diminue et s'accompagne de l'apparition croissante d'un deuxième temps de vie inférieur à 10 ns *(Figure 3.12)*. Le complexe **26**-Cl est donc faiblement fluorescent. Un comportement similaire est noté avec le complexe **26**-Br *(Annexe 25)*. L'interaction entre ces anions et la tétrazine se fait donc majoritairement à l'état excité (*Schéma 3.10*).

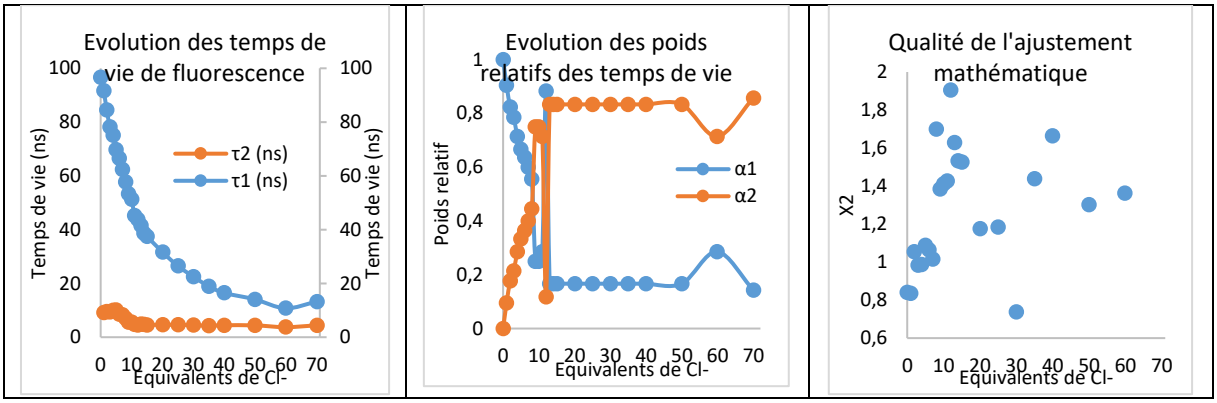


*Figure 3.12 Analyses des temps de vie issus de la mesure des déclins de fluorescence lors du dosage de **26** avec TBACl*

Cependant, avec les anions iodure et thiocyanate, un comportement différent est constaté. Le quenching statique est plus important et un seul temps de vie est observé avec un poids significatif (*Annexe 26)*. Les complexes formés avec ces anions ne sont donc pas fluorescents et la polarisabilité des anions rend possible l'interaction avec la tétrazine à l'état fondamental (*Schéma 3.10*).

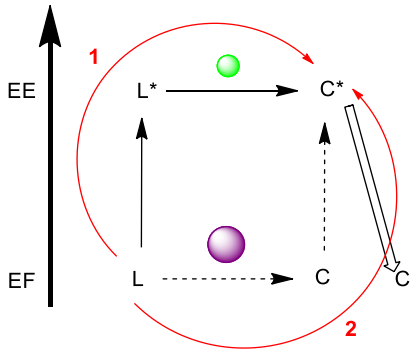


Schéma 3.10 Mécanismes de quenching (1) statique et (2) dynamique (C=complexe, L=ligand)

3.3.5 *Conclusion*

En conclusion, une longueur plus importante du bras espaceur conduit à de faibles différences par rapport au récepteur **1**. Globalement, une légère diminution des constantes d'association est obtenue à l'état fondamental. Cette modulation n'améliore pas, de ce fait, la complexation des anions.

3.4 Étude du composé 27 : substitution par un pentafluorophényle, vers un meilleur piégeage des anions ?

Dans ce paragraphe, nous allons tenter de voir si la substitution de l'urée par un fragment pentafluorophényle permet d'améliorer les propriétés de complexation des anions.

3.4.1 *Étude théorique du récepteur 27*

Nous avons calculé les structures du récepteur **27** et en combinaison avec cinq anions (Cl^-, Br^-, I^-, SCN^- et PF_6^-) au niveau APFD/6-31+G(d,p) dans le vide et dans l'acétonitrile *(Annexe 21)*. Les géométries optimisées dans le vide, les ESP et les NCIplot sont disposées en *Tableau 3.5*.

Le récepteur **27** adopte une conformation linéaire avec une tétrazine orthogonale à l'urée, équivalente aux récepteurs précédents (*Tableau 3.5, Entrée 1)*. Une différence est à noter : le fragment pentafluorophényle et l'urée ne sont pas coplanaires dans ce cas. Le passage de **1** à **27** induit la perte de la liaison hydrogène intramoléculaire, qui est à l'origine de la perte de coplanarité (*Schéma 3.11)*.

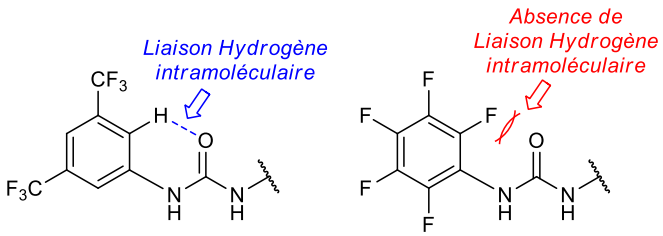


*Schéma 3.11 Différence principale entre les récepteurs **1** et **27***

Les complexes **27**-Cl, **27**-Br et **27**-I sont caractérisés par une conformation où l'urée et la tétrazine se retrouvent pratiquement parallèles entre elles (*Tableau 3.5, Entrées 2 à 4)*. L'évolution vers des anions de géométries linéaire et hexagonale conduit à une forme plus évasée. La tétrazine et l'urée sont, cette fois-ci, pratiquement orthogonales (*Tableau 3.5, Entrées 5 et 6)*. Dans la structure **27**-SCN, l'atome de soufre polarisable interagit avec les deux hydrogènes de l'urée (*Tableau 3.5, Entrée 5, NCIplot)*. Les atomes de carbone et d'azote de l'anion, interagissent eux avec la tétrazine. Dans la structure **27**-PF_6, l'urée interagit avec deux atomes de fluor et la tétrazine avec un troisième, conduisant à des interactions plus faibles (*Tableau 3.5, Entrée 6)*. Ces observations sont cohérentes avec celles constatées avec le récepteur **1**.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la comparaison des distances caractéristiques dans les différents complexes avec les halogénures par rapport aux complexes précédemment étudiés. Ces mesures sont rassemblées dans le *Tableau 3.6*. Comme observé précédemment, l'augmentation de la polarisabilité de l'anion conduit à une diminution des longueurs de liaisons $\mathbf{N_a}$-$\mathbf{H_a}$ et $\mathbf{N_b}$-$\mathbf{H_b}$ et une augmentation des longueurs de liaisons $\mathbf{H_a}$-X et $\mathbf{H_b}$-X (*Tableau 3.6, Entrées 1 à 4*). De même, les distances entre l'anion et la tétrazine augmentent avec la polarisabilité croissante de l'anion (*Tableau 3.6, Entrées 5 à 9*).

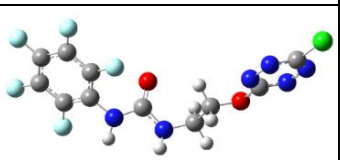
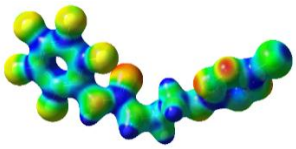
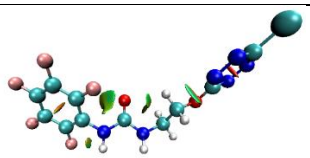
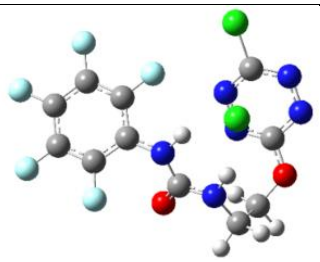
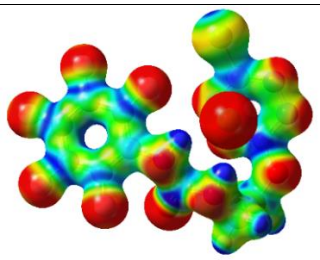
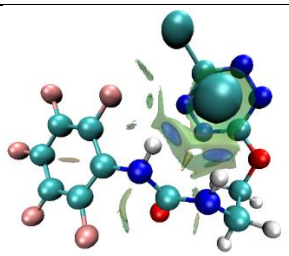
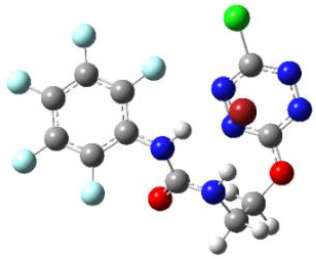
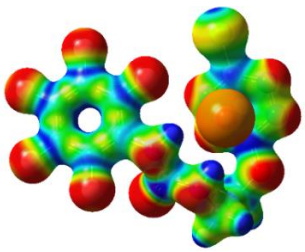
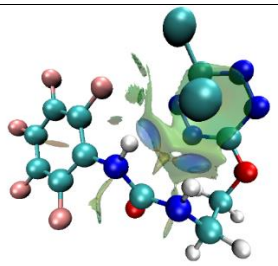
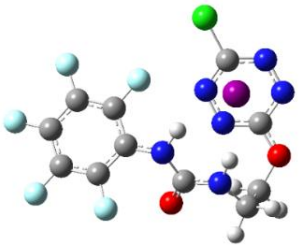
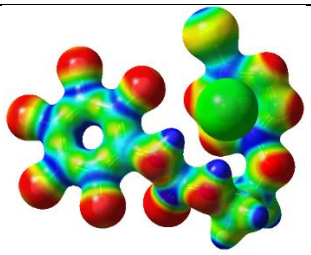
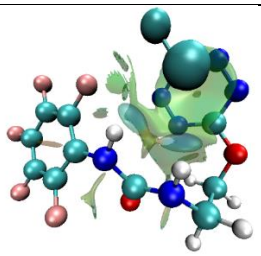
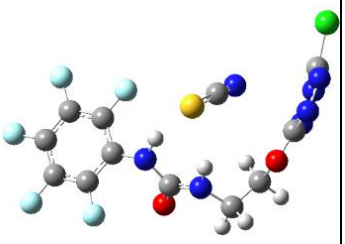
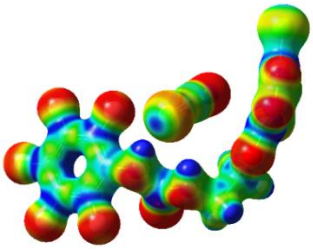
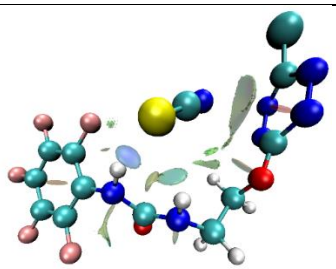
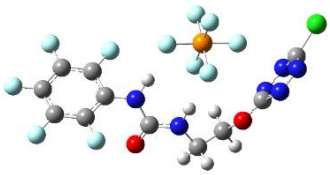
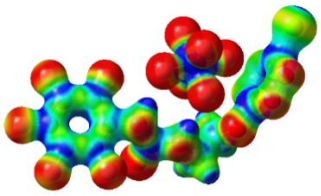
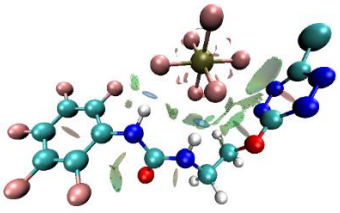
Entrée		Géométrie optimisée	ESP	NCIplot
1	**27**			
2	**27**-Cl			
3	**27**-Br			
4	**27**-I			
5	**27**-SCN			
6	**27**-PF_6			

*Tableau 3.5 Géométries optimisées, ESP et NCIplot du récepteur **27** et les complexes formés avec différents anions au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

Entrée	Liaison[a]	**27**	**27**-Cl	**27**-Br	**27**-I
1	$\mathbf{N_a}$-$\mathbf{H_a}$	1.011	1.039	1.037	1.031
2	$\mathbf{N_b}$-$\mathbf{H_b}$	1.010	1.032	1.031	1.028
3	$\mathbf{H_a}$-X	--	2.138	2.293	2.589
4	$\mathbf{H_b}$-X	--	2.142	2.284	2.517
5	X-centroïde	--	3.127	3.249	3.501
6	$\mathbf{N_c}$-X	--	3.470	3.608	3.851
7	$\mathbf{N_d}$-X	--	3.505	3.599	3.812
8	$\mathbf{N_e}$-X	--	3.419	3.549	3.801
9	$\mathbf{N_f}$-X	--	3.423	3.514	3.736

[a] distances en Å

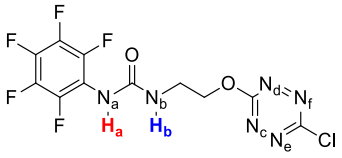


*Tableau 3.6 Paramètres structuraux clés des topologies des complexes **27**-X calculés au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

La comparaison des longueurs au sein de **27**-X à celles des complexes **26**-X n'a pas été très informative. En effet, les différences de structure sont importantes entre les deux composés **26** et **27**. La comparaison aux complexes **1**-X s'est révélée plus pertinente. Le passage de **1** à **27** provoque ainsi une augmentation des longueurs de liaisons $\mathbf{N_a}$-$\mathbf{H_a}$ et $\mathbf{N_b}$-$\mathbf{H_b}$ et une augmentation de longueurs de liaisons $\mathbf{H_a}$-X et $\mathbf{H_b}$-X. De même, les distances entre l'anion et la tétrazine augmentent. On en déduit ainsi des interactions plus faibles avec **27** par comparaison avec **1**.

Afin de clarifier et de quantifier cette tendance, nous avons calculé les énergies d'interaction au sein des complexes **27**-X au niveau APFD/aug-cc-pvtz. Les valeurs obtenues sont ajoutées dans un histogramme et comparées avec celles obtenues avec le composé **1** (*Figure 3.13*).

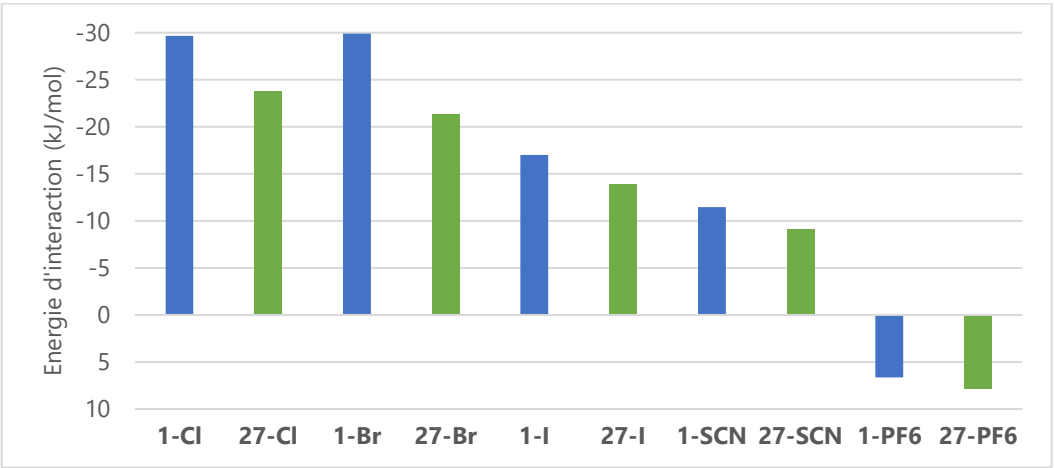


*Figure 3.13 Energies d'interaction calculées pour les composés **1** et **27** au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

Ainsi, nous observons une nette diminution des énergies d'interaction en évoluant de **1** à **27**. Ces observations sont bien en cohérence avec les paramètres géométriques. Le complexe **27**-PF_6 montre une interaction défavorable en solution, nous nous limiterons donc dans la suite à l'étude des quatre anions Cl^-, Br^-, I^- et SCN^- en solution.

3.4.2 *Études en solution du récepteur 27 : spectroscopies RMN ^{1}H et ^{19}F*

La présence d'atomes de fluor sur l'aromatique dans le récepteur **27** nous permet un suivi des déplacements chimiques en RMN du ^{1}H et du ^{19}F, ainsi que la détermination des constantes d'association correspondantes. Dans un premier temps, nous allons examiner le dosage du récepteur **27** par TBACl (*Figure 3.14*).

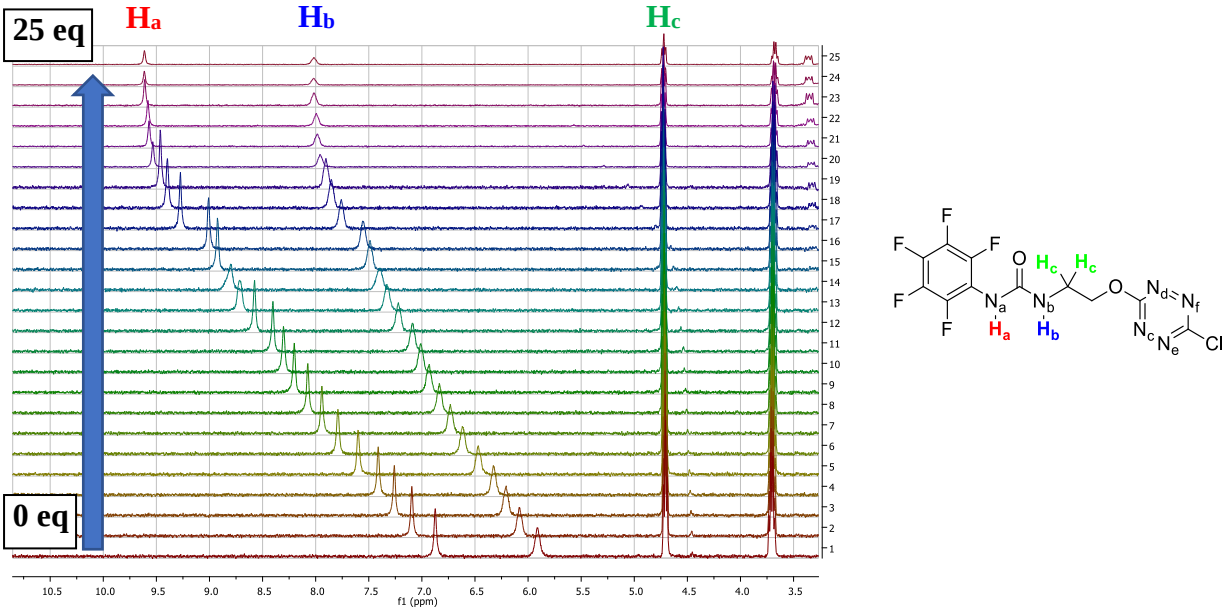


*Figure 3.14 Spectres ^{1}H obtenus lors du dosage RMN de **27** par TBACl (0 à 25 équivalents) et attribution des protons*

Un déblindage important des protons de l'urée **H_a** et **H_b** est caractérisé par une évolution de 6.87 ppm à 9.61 ppm pour **H_a** ($\Delta\delta_{Ha,Cl}$ = 2.74 ppm), tandis que **H_b** évolue de 5.91 ppm à 8.02 ppm ($\Delta\delta_{Hb,Cl}$ = 2.11 ppm). Il est à noter que le déblindage de **H_a** est inférieur à celui observé avec le récepteur **1** mais le déblindage de **H_b** est supérieur, ce qui ne permet pas de conclure sur l'affinité comparée des deux récepteurs. Les protons du bras éthyle (4.71 ppm pour **H_c** et 3.70 ppm) sont peu affectés par l'ajout de l'anion.

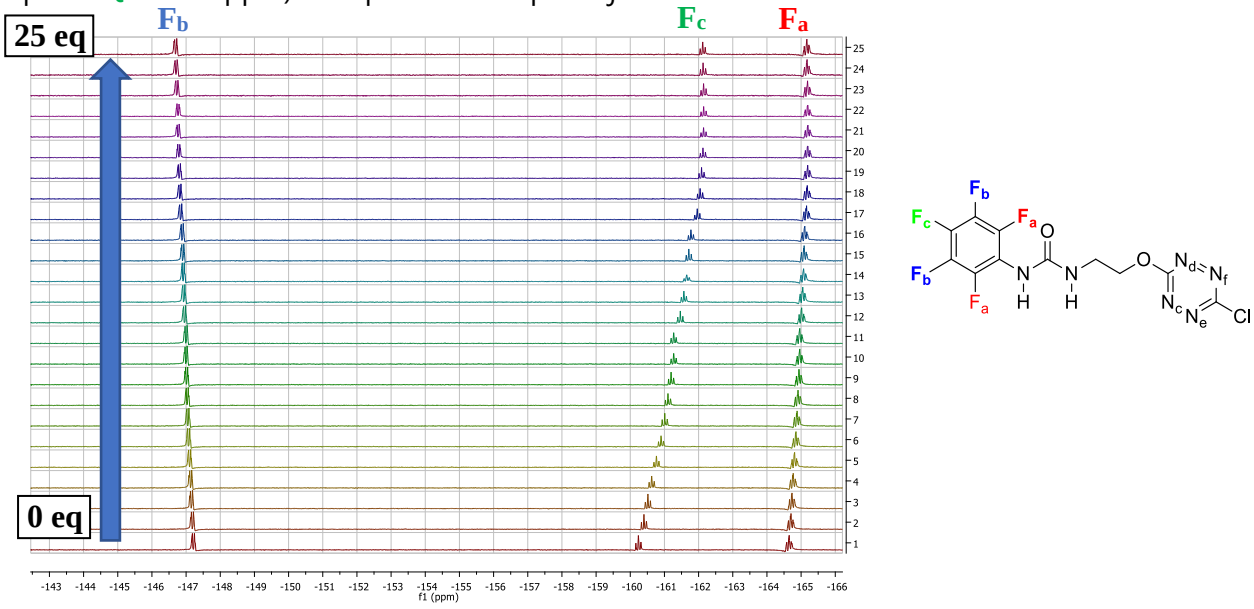


*Figure 3.15 Spectres ^{19}F obtenus lors du dosage RMN de **27** par TBACl et attribution des fluors*

Les trois signaux des fluors du récepteur **27** situés à -147.2 ppm, -160.2 ppm et -164.7 ppm ont été attribués aux fluors en *méta* (F_b), *para* (F_c) et *ortho* (F_a) de l'urée, respectivement (*Figure 3.15*). Ainsi les fluors F_a ($\Delta\delta_{Fa,Cl}$ = 0.52 ppm) et F_c ($\Delta\delta_{Fc,Cl}$ = 1.88 ppm) se blindent au cours du dosage, avec une intensité plus importante pour le fluor en *para*. Le fluor F_b se déblinde faiblement au cours du dosage ($\Delta\delta_{Fb,Cl}$ = 0.49 ppm). Les constantes d'association ont par la suite été déterminées (*Tableau 3.7*). Les constantes d'association obtenues avec l'anion chlorure (758 L/mol) sont plus faibles que celles décrites avec **1** et **26**.

Les dosages des anions bromure et iodure montrent des évolutions similaires. Toutefois, les déblindages des signaux sont fonction de la polarisabilité croissante de l'anion (*Annexe 28*). Ainsi, l'anion Br^- affiche des $\Delta\delta_{Ha,Br}$ = 2.05 ppm et $\Delta\delta_{Hb,Br}$ = 1.69 ppm tandis que l'anion I^- induit des déblindages plus faibles avec $\Delta\delta_{Ha,I}$ = 1.29 ppm et $\Delta\delta_{Hb,I}$ = 1.18 ppm. La même tendance est observée avec les signaux fluorés (pour l'anion bromure, $\Delta\delta_{Fa,Br}$ = 0.33 ppm, $\Delta\delta_{Fc,Cl}$ = 1.36 ppm et $\Delta\delta_{Fb,Cl}$ = 0.61 ppm). L'anion iodure induit des effets différents avec les fluors F_a et F_c.

Un comportement similaire est constaté avec l'anion thiocyanate avec des déblindages équivalents des protons H_a et H_b ($\Delta\delta_{Ha,SCN}$ = 1.44 ppm et $\Delta\delta_{Hb,SCN}$ = 0.85 ppm, *Annexe 28)*. Les atomes F_a et F_c se comportent également différemment.

Entrée		$K_{A,Ha}$ [a]	$K_{A,Hb}$ [a]	$K_{A,Fb}$ [a]	$K_{A,Fc}$ [a]	$K_{A,Fa}$ [a]	$K_{A,SPECFIT}$ [a]
1	**27**-Cl	728	728	450	832	1001	758 ± 1 (0.01 %)
2	**27**-Br	174	175	110	209	321	178 ± 1 (0.01 %)
3	**27**-I	14	15	7	21	44	13 ± 1 (0.03 %)
4	**27**-SCN	10	10	2	14	21	10 ± 1 (0.05 %)

[a] Constantes d'association en L/mol

Tableau 3.7 Constantes d'association calculées à l'aide des dosages RMN avec la méthode de Tardajos et Gonzalez-Gaitano et avec le logiciel SPECFIT

Pour finir, nous avons déterminé les constantes d'association des équilibres de complexation associés (*Tableau 3.7*). Comme précédemment, la polarisabilité croissante de l'anion conduit à la diminution des constantes d'association (178 L/mol [**27**-Br], 13 L/mol [**27**-I] et 10 L/mol [**27**-SCN]). Les constantes d'association calculées sont inférieures à celles des récepteurs **1** et **26**, en accord avec les observations théoriques. La corrélation avec les valeurs théoriques est excellente (*Annexe 23*, R^2 = 0.93).

3.4.3 *Études en solution du récepteur 27 : études photophysiques*

Les propriétés photophysiques du récepteur **27** complexant la série d'anions étudiée dans le paragraphe précédent (Cl^-, Br^-, I^- et SCN^-) ont été étudiées. Le rendement quantique mesuré du récepteur **27** est de 49%. [12,254] Le dosage avec suivi des propriétés de spectroscopie UV-Visible et de fluorescences stationnaire et résolue en temps a été réalisé avec le chlorure de tétrabutylammonium (*Figure 3.16*).

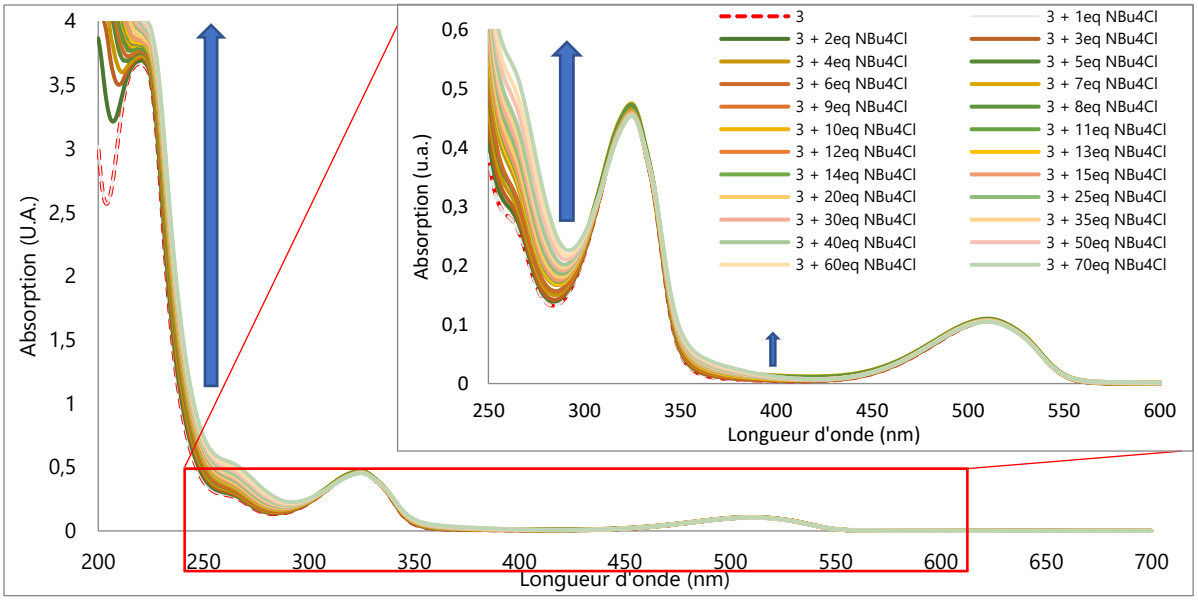


*Figure 3.16 Spectres d'absorption mesurés durant le dosage de **27** (ici noté 3) par le chlorure de tétrabutylammonium (de 0 à 70 équivalents) : spectre total et zoom*

La présence du fragment pentafluorophényle induit des modifications du spectre UV-Visible (*Figure 3.16*). Les bandes n->π* et π->π* de la tétrazine sont observées à 530 nm ainsi que 324 nm et 220 nm, respectivement. Une transition π->π* de la pentafluorophénylurée est notée à 265 nm. Une analyse NTO (Natural Transition Orbitals) de la bande à 200 nm permet l'identification d'une transition π->π* de la pentafluorophénylurée.[270] Une faible bande de transfert de charge est prédite par modélisation autour de 310 nm, mais non visible.

Les ajouts des anions chlorure et bromure induisent des déplacements hyperchromes des transitions π->π* de la pentafluorophénylurée (*Figure 3.16 et Annexe 29*). Toutefois, les bandes d'absorption de la tétrazine sont peu affectées.

Les anions iodure et thiocyanate impliquent des modifications plus importantes. Une hyperchromie très importante de la bande située à 265 nm, l'apparition de trois bandes hyperchromes à 300, 365 et 385 nm sont observées dans le cas de l'iodure (*Annexe 30)*. Le thiocyanate, quant à lui, conduit à une hyperchromie accompagnée d'une légère hypsochromie de la bande π->π* située à 310 nm (*Annexe 31*).

Le spectre de fluorescence a ensuite été enregistré et a montré un maximum autour de 560 nm (*Figure 3.17)*. L'ajout des sels de tétrabutylammonium conduit à des extinctions de fluorescence (*Annexe 31)*. Cependant, malgré le large nombre d'équivalents ajouté, nous pouvons remarquer que l'extinction obtenue est partielle avec les anions chlorure et bromure. Des extinctions complètes de la fluorescence sont constatées avec les anions iodure et thiocyanate. Ces observations sont corrélées avec les autres récepteurs.

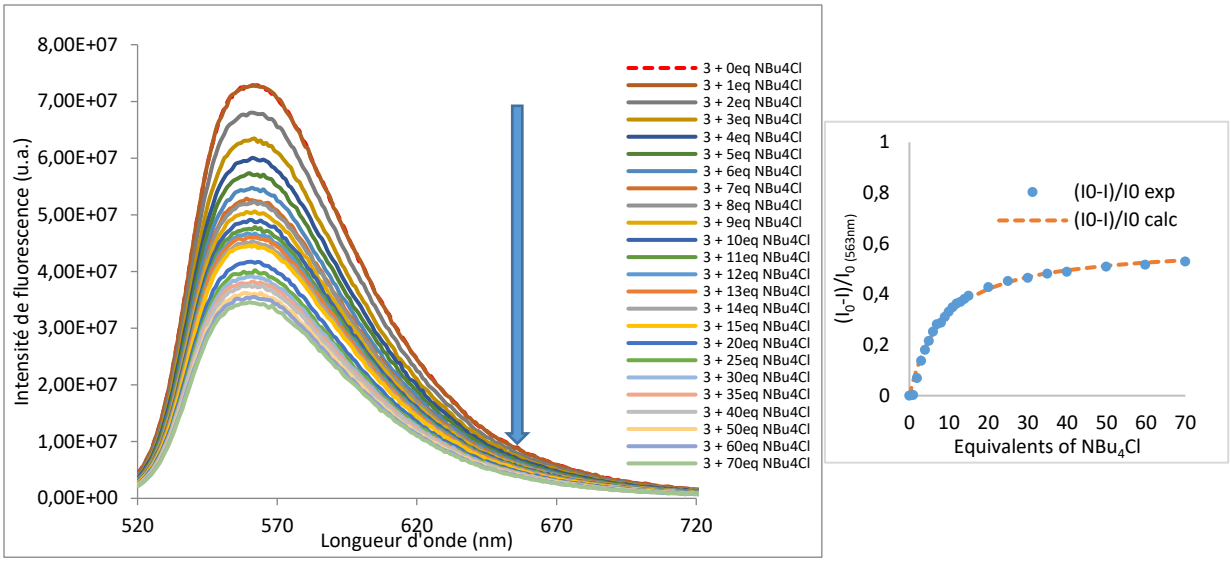


*Figure 3.17 Spectres de fluorescence mesurés lors du dosage de **27** par le chlorure de tétrabutylammonium (0 à 70 équivalents) (ici 3 correspond au composé **27**) – insert : détermination de la constante d'association*

La détermination des constantes d'association montre une augmentation de celles-ci avec la polarisabilité croissante de l'anion (*Tableau 3.8*). Cette tendance est assez particulière et probablement due au renforcement de l'interaction π-anion à l'état excité. En effet, par comparaison avec les récepteurs **1** et **26**, l'interaction est plus faible avec les « petits » anions (Cl^-, Br^-) mais équivalente voire plus importante pour les anions plus volumineux (I^-, SCN^-).

Entrée		$K_{A,\ abs,\ SPECFIT}$[a]	$K_{A,\ fluo}$[a]	$K_{A,\ fluo\ SPECFIT}$ [a]	$K_{A,\ decay,\ 250ns}$[a]
1	**27**-Cl	983 ± 1 (2%)	629	759 ± 1 (2%)	4258
2	**27**-Br	286 ± 1 (8%)	718	792 ± 1 (6%)	450
3	**27**-I	1041 ± 1 (11%)	1420	1462 ± 1 (8%)	340
4	**27**-SCN	231 ± 1 (8%)	1445	1473 ± 1 (2%)	112

[a] Constantes d'association en L/mol

*Tableau 3.8 Constantes d'association déterminées par les mesures photophysiques pour le récepteur **27***

Afin de clarifier ce comportement, nous avons étudié le comportement du récepteur **27** par fluorescence résolue en temps (*Figure 3.18*).

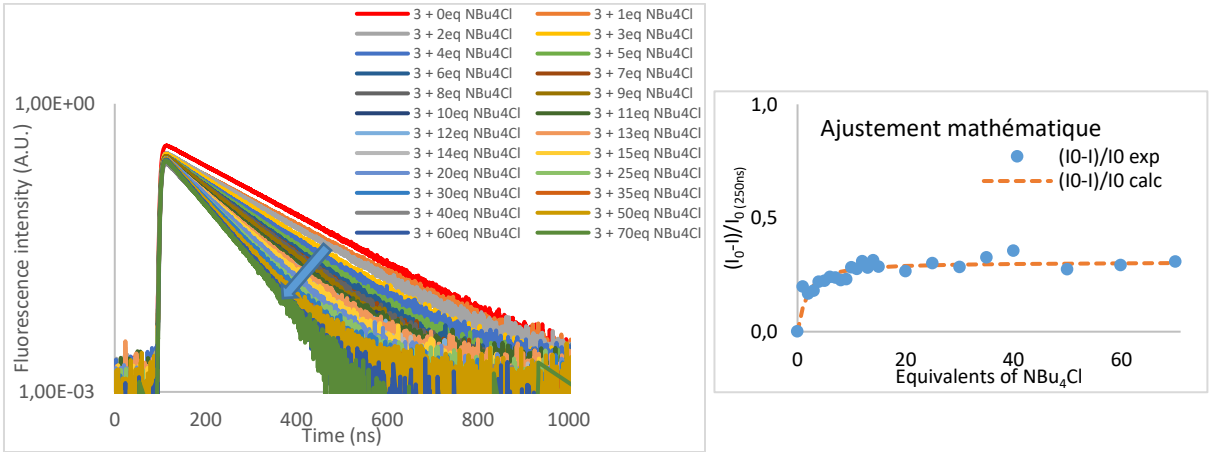


*Figure 3.18 Spectres de déclins de fluorescence de **27** (ici noté **3**) avec le chlorure de tétrabutylammonium – Echelle logarithmique* – insert : détermination de la constante d'association

Lors de l'ajout des différents anions, nous observons une diminution du temps de vie de l'état excité situé initialement à 170 ns (*Figure 3.18 et Annexe 31).* Des extinctions de fluorescence partielles sont observées avec les anions chlorure et bromure, associées à l'apparition d'un deuxième temps de vie (20 ns pour Cl^- et 3 ns pour Br^-). Ces temps de vie correspondent à la formation de complexes anioniques faiblement fluorescents et une extinction dynamique majoritaire. Dans les cas des anions iodure et thiocyanate, une extinction statique majoritaire est corrélée à la formation de complexes non fluorescents.

3.4.4 *Études en phase gazeuse du récepteur 27*

Le comportement du récepteur **27** avec différents anions (Cl^-, Br^-, I^- et SCN^-) en phase gazeuse a été étudié par spectrométrie de masse. Un exemple de spectre obtenu avec l'anion thiocyanate est présenté en *Annexe 32*.[269]

Les spectres électrospray obtenus montrent comme précédemment la présence majoritaire de l'ion $[(\mathbf{27})+X]^-$ de stœchiométrie 1:1. La présence systématique de l'ion $[(\mathbf{27})_2+X]^-$ est également visible dans l'ensemble des cas (voir par exemple *Annexe 32a)*.

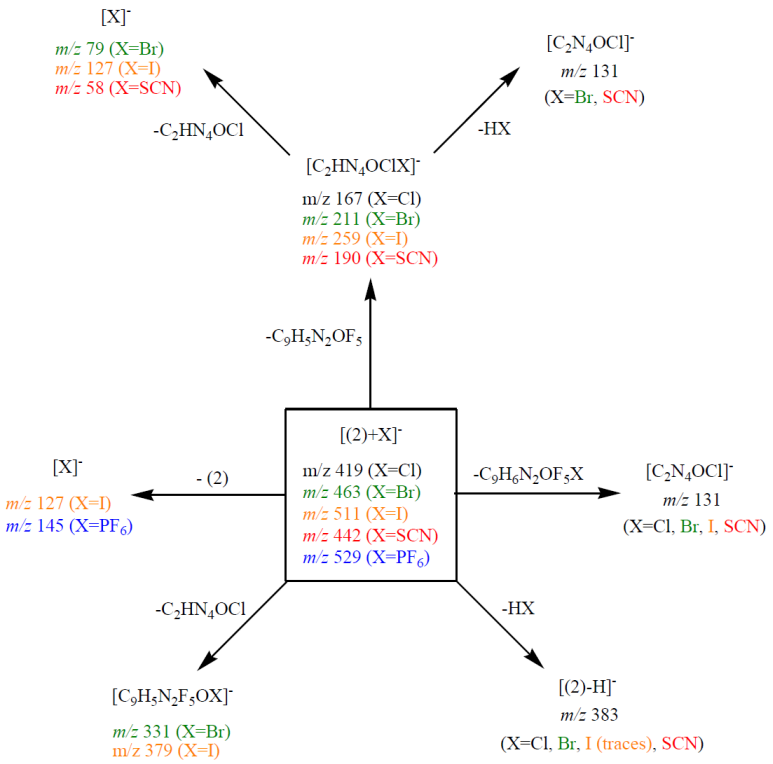


*Schéma 3.12 Schéma général de dissociation du complexe $[(\mathbf{27})+X]^-$ sous CID (ici **27** est noté 2)*

Les spectres MS/MS ont ensuite été enregistrés afin d'obtenir des informations structurales sur les différents complexes formés. Les spectres MS/MS des dimères $[(\mathbf{27})_2+X]^-$ montrent systématiquement l'élimination d'une molécule intacte de récepteur **27**, conduisant à la formation de l'ion $[(\mathbf{27})+X]^-$ (*Annexe 32c).* Nous nous sommes par la suite concentrés sur les complexes 1:1. Il est à noter que le spectre MS/MS de $[(\mathbf{27})+SCN]^-$ a été enregistré avec un spectromètre de masse de type ESI-QTOF (Waters Xevo G2-S QTof) car un mélange d'ions

inexploitables se formait dans la trappe (*Annexe 32b)*. Les dissociations observées dans ce cas impliquent des clivages de liaisons covalentes, suggérant des interactions fortes entre l'anion et le récepteur. Le schéma récapitulatif des fragmentations notées avec le récepteur **27** est proposé en *Schéma 3.12*.

Avec ce composé, un certain nombre de fragmentations déjà constatées avec le récepteur **26** sont retrouvées telles que : la perte d'une molécule **27** et l'observation de l'anion au-dessus du seuil de coupure pour les « gros » anions (*m/z* 127 pour I^-), la perte d'une molécule HX et l'observation d'une molécule $[(\mathbf{27})\text{-H}]^-$ (*m/z* 383), les deux fragmentations impliquant la tétrazine observées avec les quatre anions formant les ions $[C_2N_4OCl]^-$ et $[C_2HN_4OClX]^-$.

Une différence visible dans ce cas avec les ions bromure et iodure est la possibilité d'une perte de C_2HN_4OCl directement à partir du récepteur **27**, conduisant à la formation de l'ion $[C_9H_5N_2F_5OX]^-$ de *m/z* 331 $[Br^-]$ et 379 $[I^-]$.

3.4.5 *Conclusion*

Au sein du récepteur **27**, la perte d'une liaison hydrogène intramoléculaire due à la présence du groupement pentafluorophényle induit une absence de coplanarité avec l'urée. Celle-ci défavorise la délocalisation électronique et mène à l'affaiblissement des liaisons hydrogène formées avec les anions. Les énergies d'interaction calculées sont plus faibles que dans le cas de **1**. L'examen en solution montre des constantes d'association plus faibles à l'état fondamental. L'examen du récepteur à l'état excité montre une sélectivité inverse aux récepteurs précédents tout en conservant des interactions globalement plus faibles. Enfin, la spectrométrie de masse permet de confirmer la visualisation des ions déjà constatée précédemment. Cette modification structurale ne permet donc pas d'améliorer les propriétés du récepteur.

3.5 Étude du composé 28 : substitution par un *para*nitrophényle, vers une reconnaissance colorimétrique ?

Dans ce paragraphe, nous allons substituer l'urée par un fragment *para*nitrophényle. Un double objectif est visé par cette modulation : *(i)* une amélioration des propriétés du récepteur modèle **1**, le fragment *para*nitrophényle étant connu pour renforcer les propriétés de donneur de liaisons hydrogène de l'urée [145] ; *(ii)* une application en tant que sonde colorimétrique, le fragment *para*nitrophényle étant capable de reconnaître certains anions en solution. [271–275]

3.5.1 *Étude théorique du récepteur 28*

Les structures du récepteur **28** et des complexes anioniques ont été calculées au niveau APFD/6-31+G(d,p) dans le vide et dans l'acétonitrile (*Tableau 3.9 et Annexe 21*).

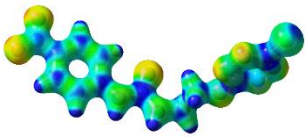
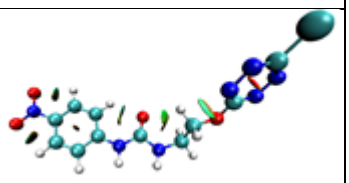
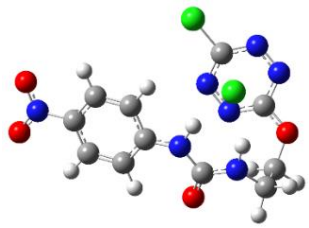
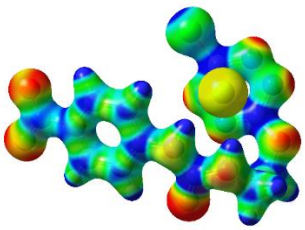
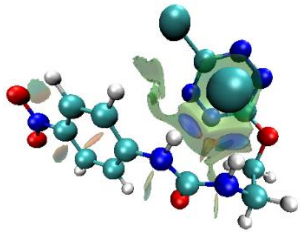
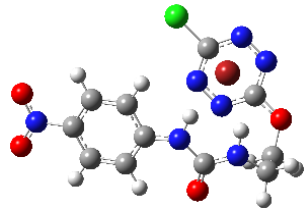
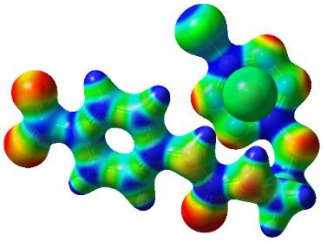
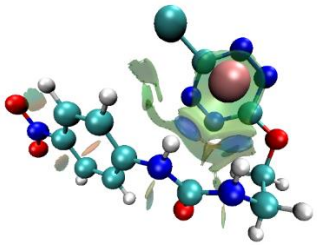
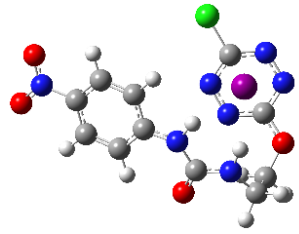
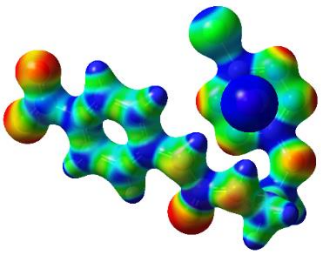
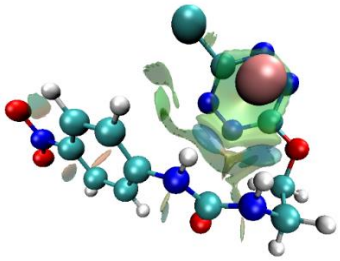
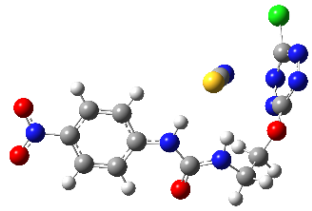
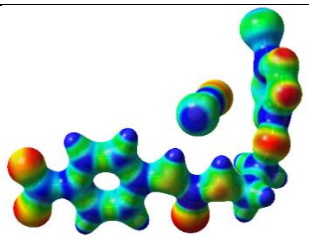
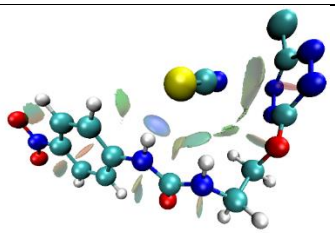
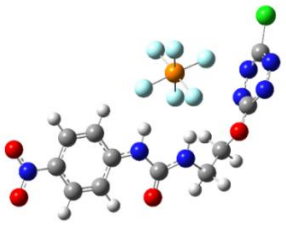
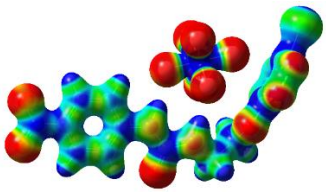
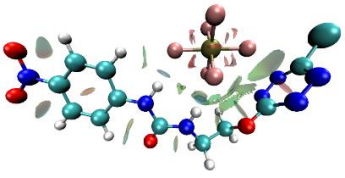
Entrée		Géométrie optimisée	ESP	NCIplot
1	**28**			
2	**28**-Cl			
3	**28**-Br			
4	**28**-I			
5	**28**-SCN			
6	**28**-PF6			

*Tableau 3.9 Géométries optimisées, ESP et NCIplot du récepteur **28** et les complexes formés avec différents anions au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

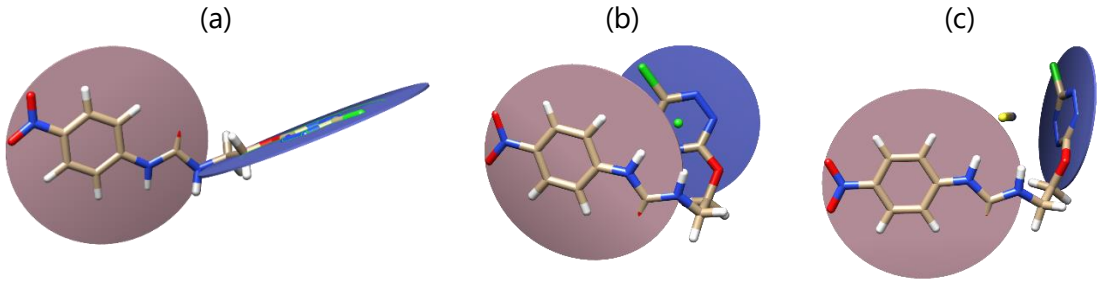


*Figure 3.19 Plans relatifs dans (a) le récepteur **28**, (b) le complexe **28**-Cl et (c) le complexe **28**-SCN*

Le récepteur **28** adopte une conformation linéaire composée de deux plans principaux : un premier plan contenant la *para*nitrophénylurée et un deuxième contenant la tétrazine (*Figure 3.19a*). La présence de différentes régions électrodéficientes est à noter sur les hydrogènes de l'urée, le centre du noyau tétrazine et sur l'aromatique portant le groupement nitro *(Tableau 3.9*, Entrée 1). Le premier plan est maintenu par la présence de trois liaisons hydrogène intramoléculaires : deux entre le fragment -NO_2 et les deux hydrogènes en *ortho* et une entre l'oxygène de l'urée et l'hydrogène en *ortho* sur le cycle aromatique. Le deuxième plan, formant un angle de 72° avec le premier, contient le noyau aromatique tétrazine.

L'ajout des différents anions conduit à des repliements du récepteur autour des anions ainsi qu'un maintien des interactions non covalentes du plan de l'urée *(Tableau 3.9*, Entrées 2 à 6*)*. Dans le cas des halogénures, le plan de la tétrazine se positionne de manière quasi parallèle à celui formé par la *para*nitrophénylurée *(Figure 3.19b)*. La présence de deux liaisons hydrogène avec l'urée et une interaction π-anion avec la tétrazine sont mises en évidence dans chaque cas (*Tableau 3.9*, Entrées 2 à 4*)*.

En présence des anions thiocyanate et hexafluorophosphate, la géométrie du récepteur devient plus évasée *(Tableau 3.9*, Entrées 5 et 6*)*. Dans le cas du SCN^-, le plan de la tétrazine forme un angle de 76° à celui de l'urée *(Figure 3.19c)*. Les deux hydrogènes de l'urée forment deux liaisons hydrogène avec l'atome de soufre. L'atome d'azote forme une interaction π-anion d'intensité modérée avec la tétrazine. Dans le cas du PF_6^-, deux liaisons hydrogène d'intensités modérées sont formées avec deux atomes de fluor de l'anion et une interaction π-anion avec un atome de fluor de l'anion (*Tableau 3.9*, Entrée 6).

Les distances caractéristiques au sein des différents complexes montrent des variations modestes par rapport à **1** et sont globalement peu informatives (*Annexe 33*).

Enfin, les valeurs des énergies d'interaction ont été calculées et comparées aux complexes précédemment étudiés (*Figure 3.20*). Une légère augmentation de la force d'interaction de **28**-Cl par-rapport à **1**-Cl est notée, de même que **28**-SCN par-rapport à **1**-SCN. Dans le cas **28**-Br, nous observons la tendance **1**-Br > **28**-Br > **27**-Br. Une tendance différente est observée avec l'anion iodure avec **1**-I > **27**-I > **28**-I. La complexation de PF_6^- n'est pas favorisée thermodynamiquement et ne sera donc pas étudiée en solution. En conclusion, le

récepteur **28** semble donc apporter une légère amélioration des propriétés de complexation avec les anions Cl^- et SCN^-.

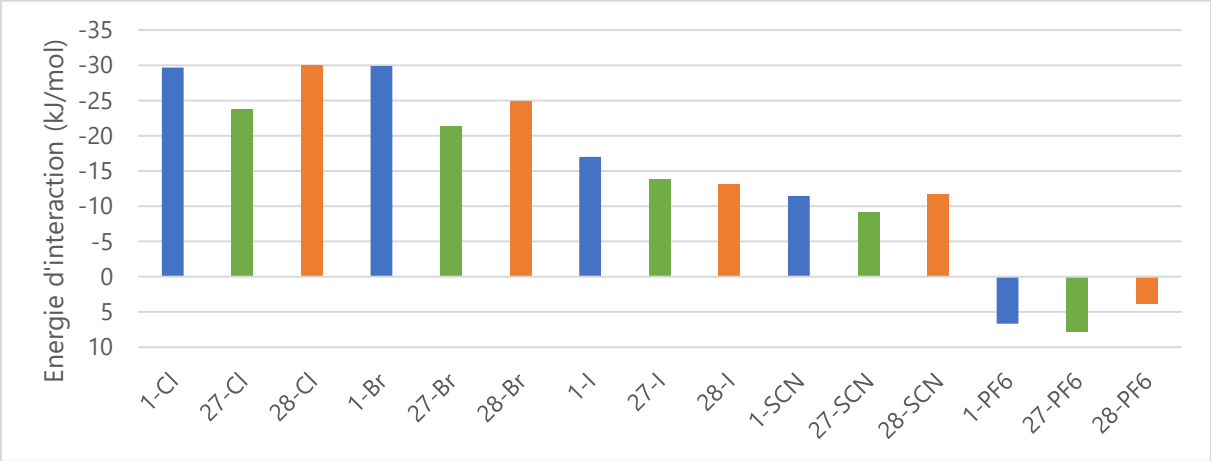


*Figure 3.20 Energies d'interaction calculées avec les complexes **28**-X et comparaison à **1**-X et **27**-X (niveau APFD/6-31+G(d,p))*

3.5.2 *Études en solution du récepteur 28*

Dans un premier temps, nous allons examiner le dosage du récepteur **28** par le sel de chlorure de tétrabutylammonium (*Figure 3.21*). Le récepteur possède deux singulets larges à 7.84 ppm et 5.77 ppm, attribués respectivement aux protons mobiles H_a et H_b. L'ajout de l'anion conduit à des déblindages importants de ces deux signaux, qui atteignent des plateaux à 25 équivalents avec des déplacements de 11.00 ppm ($\Delta\delta_{Ha,Cl}$ = 3.16 ppm) et 7.76 ppm ($\Delta\delta_{Hb,Cl}$ = 1.99 ppm), respectivement. Le proton H_c subit également un déblindage du déplacement chimique mais ce dernier est moins marqué ($\Delta\delta_{Hc,Cl}$ = 0.09 ppm). Les différences de déplacements chimiques sont globalement équivalentes aux récepteurs **1** et **27**.

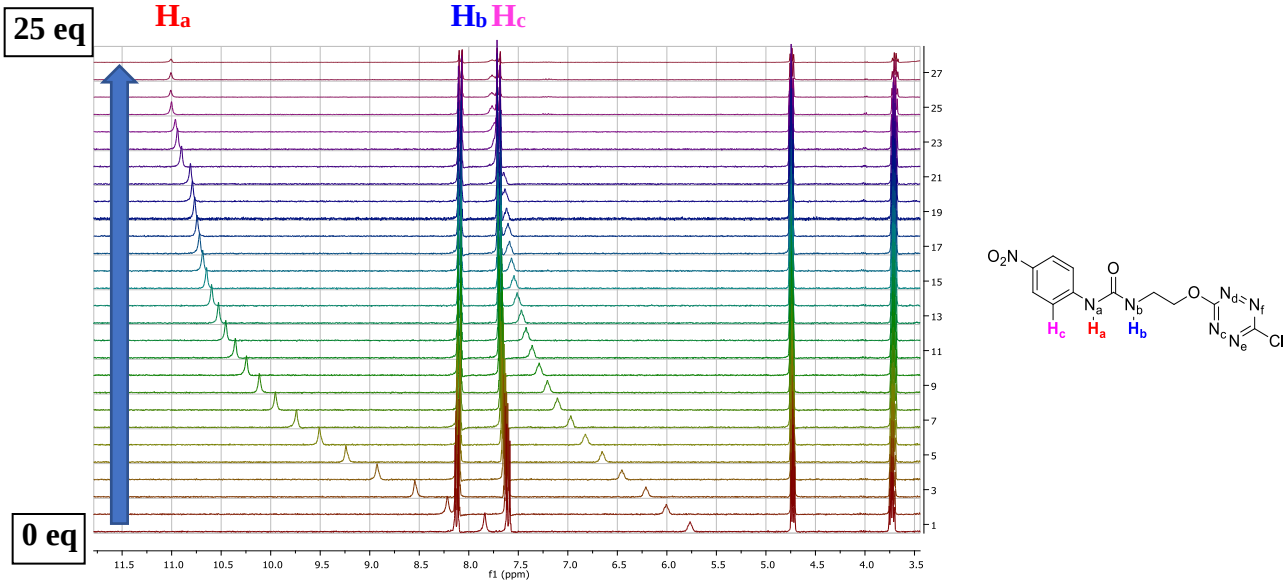


*Figure 3.21 Spectres ^1H obtenus lors du dosage RMN de **28** par TBACl (0 à 25 équivalents) et attribution des protons*

Les dosages ont été étendus par la suite aux anions bromure, iodure et thiocyanate (*Annexe 34*). Des déblindages moins importants des signaux des protons mobiles sont observés (par exemple, $\Delta\delta_{Ha,Br}$ = 2.53 ppm, $\Delta\delta_{Ha,I}$ =1.79 ppm et $\Delta\delta_{Ha,SCN}$ =1.71 ppm).

Les constantes d'association obtenues entre **28** et les différents anions ont été mesurées (*Tableau 3.10*). Les constantes d'association obtenues sont : forte avec l'anion chlorure (4971 L/mol), modérée avec l'anion bromure (471 L/mol) et faibles avec l'iodure (44 L/mol) et le thiocyanate (22 L/mol). La corrélation entre les valeurs expérimentales et théoriques est excellente (R^2=0.97, *Annexe 23*). Les tendances prédites théoriquement sont bien constatées expérimentalement.

Entrée		$K_{A,\ Ha}$[a]	$K_{A,\ Hb}$[a]	$K_{A,\ Hc}$[a]	$K_{A,\ SPECFIT}$[a]
1	**28**-Cl	6015	6237	6000	4971 ± 1 (0.5%)
2	**28**-Br	470	480	500	471 ± 1 (0.1%)
3	**28**-I	43	45	2	44 ± 1 (0.1%)
4	**28**-SCN	22	23	7	22 ± 1 (0.1%)

[a] Constantes d'association en L/mol

*Tableau 3.10 Constantes d'association calculées avec le récepteur **28** à l'aide des dosages RMN avec la méthode de Tardajos et Gonzalez-Gaitano et avec le logiciel SPECFIT*

Dans un deuxième temps, le potentiel de **28** comme récepteur colorimétrique des anions a été évalué grâce à l'évolution des propriétés photophysiques lors de la complexation de différents anions. Le spectre UV-Visible possède trois bandes d'absorption situées à 510 nm, 329 nm et 219 nm, attribuées respectivement à des transitions n->π* de la tétrazine, π->π* de la phénylurée et un transfert de charge intramoléculaire (*Figure 3.22*).

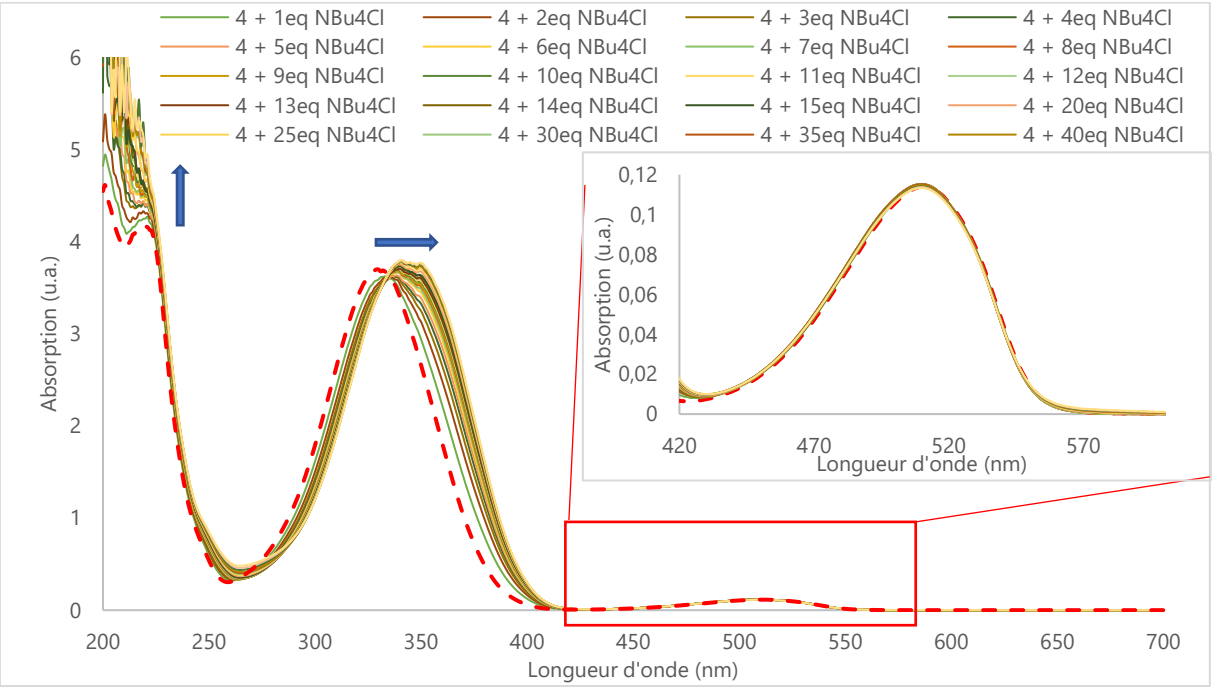


*Figure 3.22 Spectres d'absorption mesurés durant le dosage de **28** (ici noté 4) par le chlorure de tétrabutylammonium (de 0 à 70 équivalents)*

L'ajout de l'anion chlorure conduit à un déplacement hyperchrome de la bande de transfert de charge située à 220 nm ainsi qu'un déplacement bathochrome de la bande d'absorption de la phénylurée (*Figure 3.22*). La bande n->π* de la tétrazine est peu affectée. Le fragment phénylurée est le plus affecté par l'ajout de l'anion et la liaison hydrogène constitue donc l'interaction majoritaire en solution. Un comportement similaire est observé avec l'anion bromure (*Annexe 35*).

Des différences sont visibles avec les anions iodure (*Annexe 36*) et thiocyanate (*Annexe 37*). Un déplacement hyperchrome de la bande n->π* de la tétrazine ainsi qu'un large déplacement hyperchrome d'une bande située autour de 240 nm attribuée à une transition π->π* de la phénylurée sont visibles, confirmant la participation accrue de la tétrazine dans la complexation des anions polarisables.

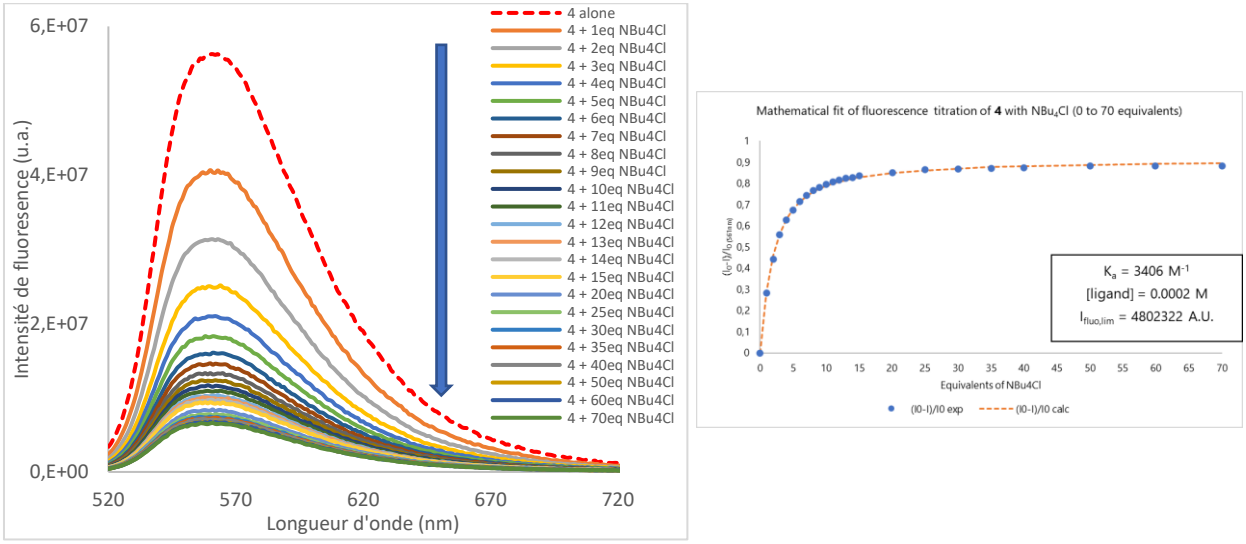


*Figure 3.23 Spectres de fluorescence mesurés lors du dosage de **28** (ici noté 4) par le chlorure de tétrabutylammonium (0 à 70 équivalents) – insert : détermination de la constante d'association*

La spectroscopie de fluorescence montre des extinctions de fluorescence partielles avec Cl^- et Br^- et totales avec I^- et SCN^- (*Figure 3.23)*. Une constante d'association forte est obtenue avec l'anion chlorure (3475 L/mol, *Tableau 3.11*). Les anions bromure (1231 L/mol), iodure (1139 L/mol) et thiocyanate (937 L/mol) montrent des affinités plus modérées. Par comparaison avec **1** et **27**, l'affinité pour les anions peu polarisables est plus forte tandis que les anions plus polarisables entraînent des affinités moins fortes. Une certaine sélectivité pour les anions chlorure et bromure à l'état excité est ainsi mise en évidence.

Entrée		$K_{A,\ abs,\ SPECFIT}$[a]	$K_{A,\ fluo}$[a]	$K_{A,\ fluo\ SPECFIT}$ [a]	$K_{A,\ decay,\ 75ns}$[a]
1	**28**-Cl	2108 ± 1 (9%)	3406	3475 ± 1 (2%)	4190
2	**28**-Br	353 ± 1 (11%)	1170	1231 ± 1 (3%)	2405
3	**28**-I	1131 ± 1 (10%)	1174	1139 ± 1 (1%)	1686
4	**28**-SCN	373 ± 1 (14%)	919	937 ± 1 (5%)	136

[a] Constantes d'association en L/mol

*Tableau 3.11 Constantes d'association déterminées par les mesures photophysiques pour le récepteur **28***

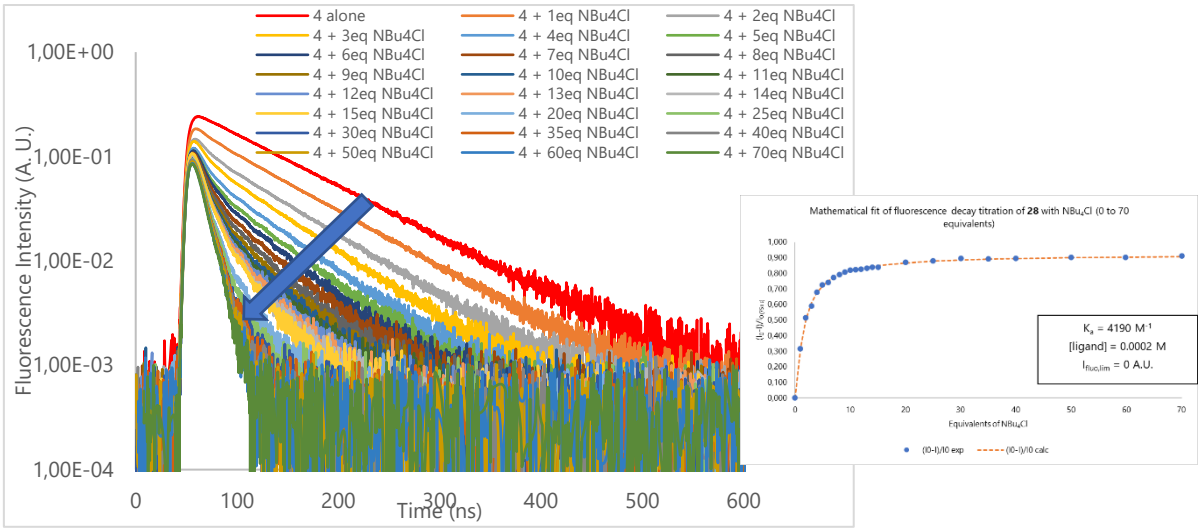


*Figure 3.24 Spectres de déclins de fluorescence de **28** (ici noté **4**) avec le chlorure de tétrabutylammonium – Echelle logarithmique* – insert : détermination de la constante d'association

La spectroscopie de fluorescence résolue en temps révèle un quenching dynamique est visible dans le cas **28**-Cl, accompagné de deux temps de vie observés dès l'ajout d'un équivalent d'anion (*Figure 3.24, Annexe 35* et *Figure 3.25*). Un temps de vie long (90 ns) diminue en valeur et en poids relatif tandis qu'un temps de vie court (13 ns) voit son poids relatif augmenter. Le premier est attribué à la disparition du récepteur non-complexé tandis que le second est attribué à l'apparition du complexe **28**-Cl faiblement fluorescent. Une constante d'association forte de 4190 L/mol est obtenue dans ce cas (*Tableau 3.11*), confirmant la sélectivité de l'état excité dans ce cas.

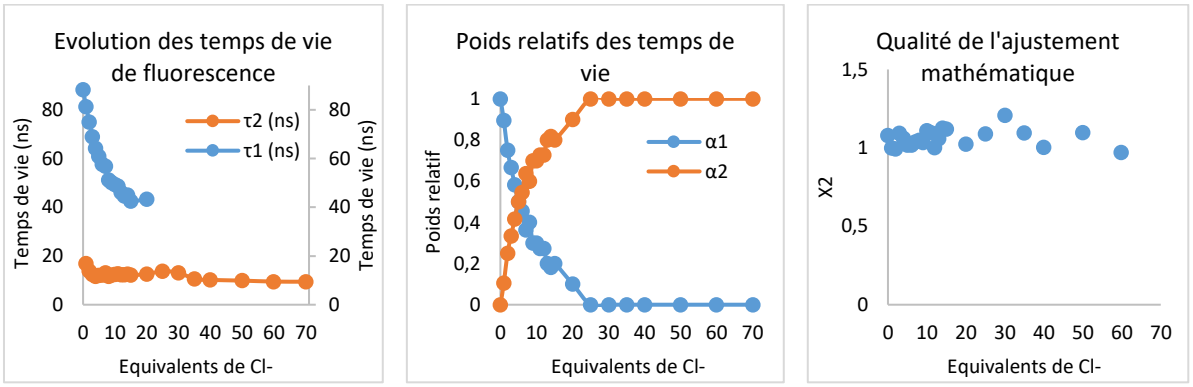


*Figure 3.25 Analyse des temps de vie mesurés lors du dosage de **28** avec TBACl*

Un comportement similaire est visible avec l'anion bromure (*Annexe 35*). Le complexe **28**-Br possède une fluorescence résiduelle de 6 ns et une constante d'association de 2405 L/mol. Deux temps de vie sont détectés avec le complexe **28**-I, qui possède ainsi une fluorescence quasi nulle (<3 ns, *Annexe 36*). Le quenching statique est plus prononcé ici et une constante d'association de 1686 L/mol est obtenue dans ce cas (*Tableau 3.11*). Enfin, le cas du thiocyanate montre la présence d'un seul temps de vie (*Annexe 37*). En conclusion, le comportement du récepteur **28** montre une sélectivité pour les anions chlorure et bromure à l'état excité.

3.5.3 *Études en phase gazeuse du récepteur 28*

Le comportement en phase gazeuse du récepteur **28** a été étudié par des expériences de spectrométrie de masse en présence de différents anions (Cl^-, Br^-, I^- et SCN^-). Un exemple de spectre électrospray obtenu avec l'anion iodure est inséré en *Annexe 38*.[269] La présence de l'ion [(**28**)+X]$^-$ est majoritaire et l'ion [(**28**)$_2$+X]$^-$ est visible dans l'ensemble des complexes (voir par exemple *Annexe 38a)*.

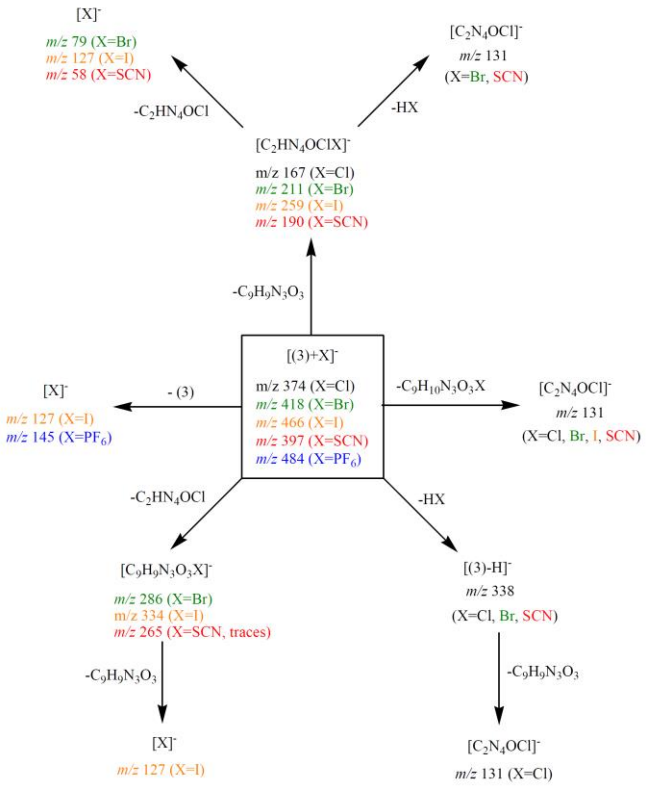


*Schéma 3.13 Schéma général de dissociation du complexe [(**28**)+X]$^-$ sous CID (ici **28** est noté 3)*

Les spectres MS/MS ont ensuite été enregistrés et le schéma récapitulatif des fragmentations observées avec le récepteur **28** apparaît en *Schéma 3.13*. Des fragmentations similaires aux cas précédents sont notées : *(i)* l'élimination d'une molécule **28** intacte permet l'observation des ions [X^-] polarisables (I-, PF_6^-) au-dessus du seuil de coupure, *(ii)* l'observation d'une molécule [(**28**)-H]$^-$ par perte d'un proton (dans le cas du chlorure, cette dissociation peut conduire à la perte de $C_9H_9N_3O_3$ et la formation de l'ion $[C_2N_4OCl]^-$ de *m/z* 131), *(iii)* la formation de l'ion $[C_2N_4OCl]^-$ de *m/z* 131, *(iv)* la formation de l'ion $[C_9H_9N_3O_3X]^-$ formé par la perte de 132 unités C_2HN_4OCl avec Br^-, I^- et SCN^-. Dans le cas de l'iodure, l'observation de l'ion $[I]^-$ de *m/z* 127 est possible par perte de $C_9H_9N_3O_3$. Enfin, l'attaque nucléophile de l'anion X^- sur le fragment tétrazine conduit à la formation de l'ion $[C_2HN_4OClX]^-$ avec tous les anions sauf PF_6^-. Cet ion peut subir une fragmentation induisant la perte de HX pour former l'ion $[C_2N_4OCl]^-$ de *m/z* 131 avec Br et SCN. Une autre fragmentation constatée est la perte de C_2HN_4OCl, qui conduit comme précédemment à l'observation des

« gros » anions au-dessus du seuil de coupure pour Br, I et SCN. Ces fragmentations sont globalement similaires aux cas précédents.

3.5.4 *Conclusion*

Dans ce paragraphe, nous avons étudié l'influence du groupement paranitrophényle sur les propriétés de complexation. Le calcul des énergies d'interaction met en évidence une légère amélioration des propriétés de complexation avec les ions chlorure. Un déplacement bathochrome de la bande d'absorption met en évidence la capacité du récepteur à agir comme sonde colorimétrique. Cependant, le changement n'est pas visible à l'œil nu du fait de la présence de la tétrazine. L'étude des propriétés à l'état excité met en évidence une sélectivité pour les anions chlorure et bromure. Enfin, la spectrométrie de masse montre des dissociations globalement similaires à celles observées dans les cas précédemment, confirmant la forte interaction du récepteur avec les différents anions sauf PF_6^-.

3.6 Conclusion générale

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à l'influence de plusieurs modifications structurales du récepteur modèle **1** sur les propriétés de complexation des anions.

Dans un premier temps, la rigidification du bras espaceur dans le composé **25** semble conduire à une préorganisation spatiale du récepteur potentiellement bénéfique au piégeage anionique. Cependant, des difficultés de synthèse ne nous ont pas permis d'évaluer les propriétés de ce récepteur en solution.

Nous avons ensuite augmenté la longueur du bras espaceur dans le composé **26** dans le but de favoriser le piégeage des anions polarisables (*Figure 3.26*). Cependant, nous avons constaté une diminution de l'interaction avec les petits anions et un comportement similaire avec les gros anions, ce qui ne conduit pas à l'amélioration attendue.

Par la suite, nous avons envisagé plusieurs modifications du groupement électroattracteur. La première est la substitution de l'urée par un groupement pentafluorophényle. Celle-ci a permis la synthèse du récepteur **27** dont la structure a été confirmée par diffraction des rayons X. Des interactions plus faibles avec les différents anions sont mises en évidence, aussi bien théoriquement qu'expérimentalement. Ceci semble corrélé avec la perte de coplanarité entre l'urée et l'aromatique adjacent mise en évidence théoriquement et diminuant l'effet électroattracteur sur l'urée. Une sélectivité inverse est mise en évidence à l'état excité, ce qui constitue un cas particulier. Les propriétés de complexation ne sont donc pas améliorées dans ce cas également.

Enfin, la substitution de l'urée par un groupement *para*nitrophényle permet l'accès au récepteur **28**. Un déplacement bathochrome de la bande d'absorption du *para*nitrophénylurée confirme le caractère de sonde colorimétrique du récepteur **28**. Cependant, les faibles variations colorimétriques à l'œil nu limitent le potentiel applicatif de cette structure.

On se propose de positionner sur la *Figure 3.26* les différents composés afin de dégager une tendance générale. Le récepteur **28** permet une légère amélioration des propriétés de complexation des anions chlorure et bromure par rapport au récepteur **1**, tandis que les récepteurs **26** et **27** sont moins efficaces.

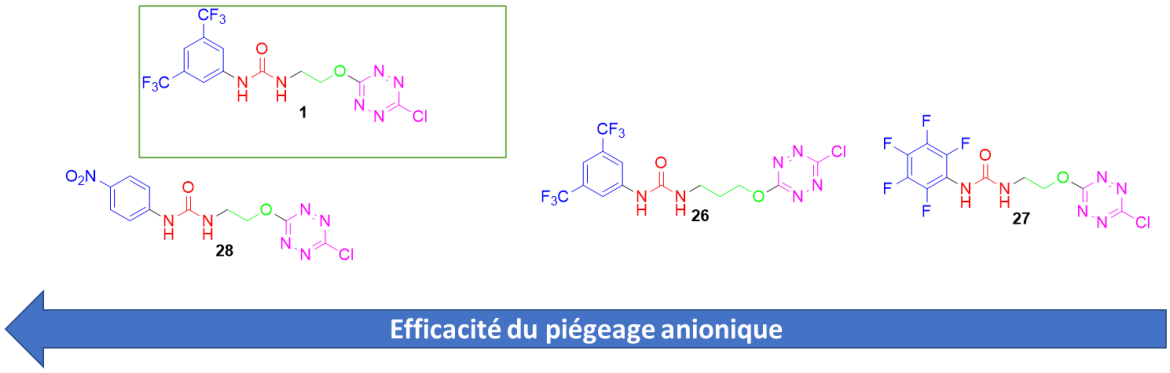


Figure 3.26 Bilan des modulations apportées sur la force d'interaction des récepteurs

Le chapitre suivant est dédié à l'introduction de nouveaux donneurs d'interaction π-anion dans le design de base afin d'essayer d'améliorer les propriétés de piégeage d'anion du récepteur initial **1**.

CHAPITRE 4 :

INTRODUCTION DE NOUVEAUX DONNEURS D'INTERACTION π-ANION

4.1 Introduction

Ce chapitre sera dédié à l'introduction de nouveaux donneurs d'interaction π-anion dans le design de base développé précédemment (*Schéma 4.1*).

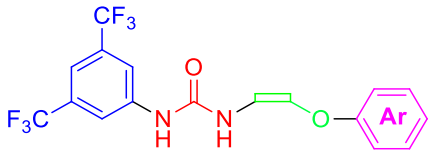


Schéma 4.1 Variation de la nature du bras espaceur de liaisons hydrogène

En prenant appui sur l'étude bibliographique du chapitre introductif, nous avons sélectionné plusieurs molécules aromatiques commerciales compatibles avec notre design : la 3,6-dichloropyrazine **29**, l'hexafluorobenzène **30**, l'octafluoronaphtalène **31**, le 2,3,5,6-tetrafluorophtalonitrile **32** et la pentafluoropyridine **33** (*Schéma 4.2*). La séquence réactionnelle mise au point est une stratégie de fonctionnalisation par réaction de substitution nucléophile aromatique.

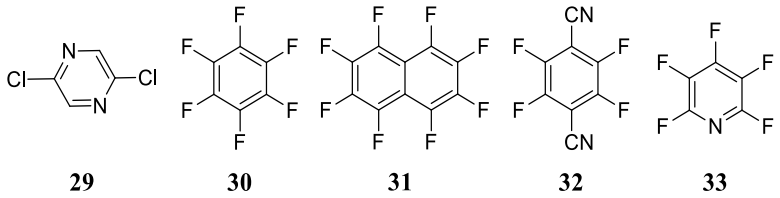


Schéma 4.2 Réactifs utilisés dans la synthèse des récepteurs anioniques développés dans ce chapitre

Tandis que le motif pentafluorophényle a été largement étudié dans la littérature (voir par exemple[211]), les autres structures n'ont, à notre connaissance, jamais ou très peu été décrites pour la reconnaissance des anions. La majorité des études réalisées avec ces composés se limitent à une approche purement théorique.[147,148]

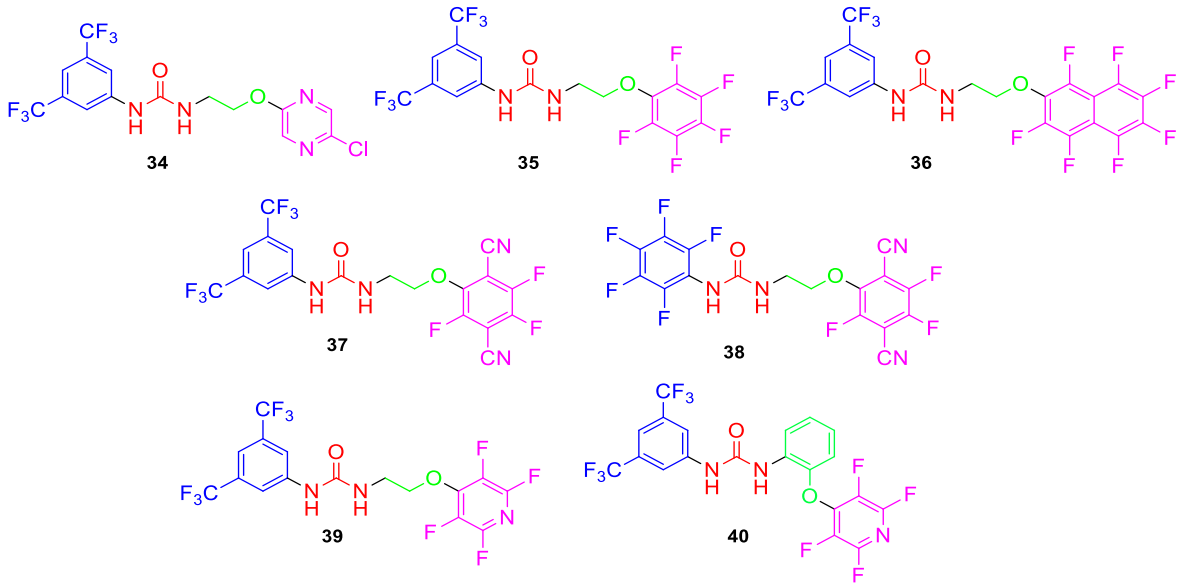


Schéma 4.3 Sélection des récepteurs étudiés dans ce chapitre

Ces donneurs sont intégrés au design de huit nouveaux récepteurs d'anions **34-40** dont nous développerons dans un premier temps la synthèse (*Schéma 4.3*). Dans un deuxième temps, les récepteurs facilement accessibles avec un bon rendement par une voie de synthèse courte et efficace seront appliqués à la reconnaissance moléculaire des anions chlorure, bromure et iodure.

4.2 Synthèse des récepteurs 34-40

4.2.1 *Essais de synthèse des récepteurs 34, 35 et 36*

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la substitution nucléophile aromatique de la 2,5-dichloropyrazine **29** pour laquelle aucune réaction de ce type n'a été décrite dans la littérature à notre connaissance avec cet isomère (*Schéma 4.4*). Nous nous sommes inspirés de la méthodologie développée avec la dichlorotétrazine en faisant réagir **29** avec l'urée **3.** Après deux heures de réaction à température ambiante, le produit souhaité est obtenu sous forme de traces en mélange avec le réactif. Ceci illustre la faible réactivité de ce réactif à température ambiante vis-à-vis de la réaction de S_NAr.

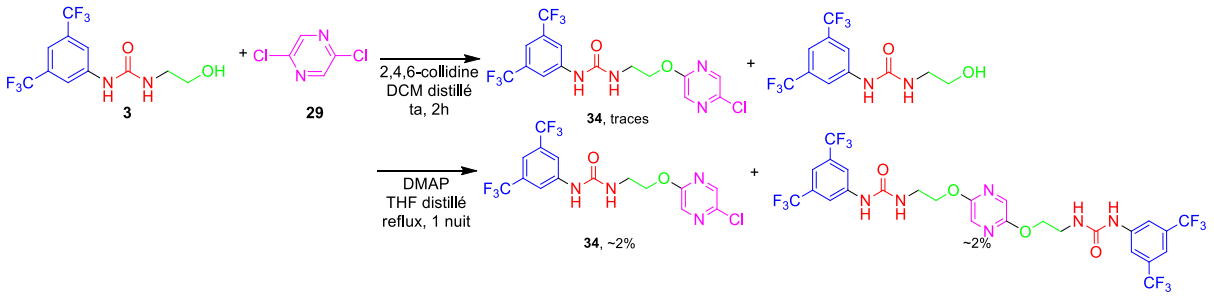


*Schéma 4.4 Essais de synthèse de la molécule **34***

En effet, une revue rapide de la littérature avec d'autres isomères de la dichloropyrazine met en évidence des temps de réaction de l'ordre d'une nuit et des températures de réaction élevées. [276,277] Nous avons donc employé ces conditions. Cette fois-ci, dans le THF à reflux pendant une nuit, le produit souhaité est obtenu en mélange inséparable avec le produit disubstitué (*Schéma 4.4*).

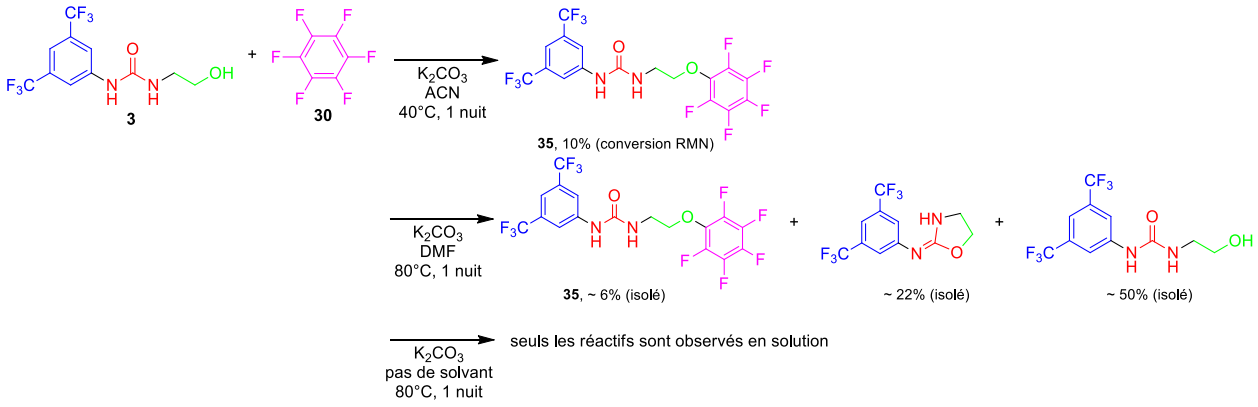


*Schéma 4.5 Essais de synthèse de la molécule **35***

Au vu de ces résultats, nous nous sommes intéressés à la substitution du perfluorobenzène **30** (*Schéma 4.5*). La réaction de **3** et de **30** en présence de carbonate de potassium dans l'acétonitrile pendant une nuit à 40°C conduit au produit attendu avec une conversion RMN de 10%. Dans la DMF à 80°C pendant une nuit, le produit souhaité **35** est isolé avec un rendement faible de 6% environ (*Annexe 39)*. La conversion reste faible car 50% du réactif **3** sont récupérés. De même, un troisième produit issu d'une réaction intramoléculaire du réactif **3** est également noté avec un rendement de 22% environ (*Annexe 39)*. Nous en avons donc déduit que le processus intramoléculaire était favorisé par rapport au processus intermoléculaire. Afin d'essayer de favoriser le processus intermoléculaire, nous avons recommencé la réaction sans solvant. Dans ces conditions, aucune conversion n'est constatée et seuls les réactifs sont présents dans le milieu à l'issue de la réaction.

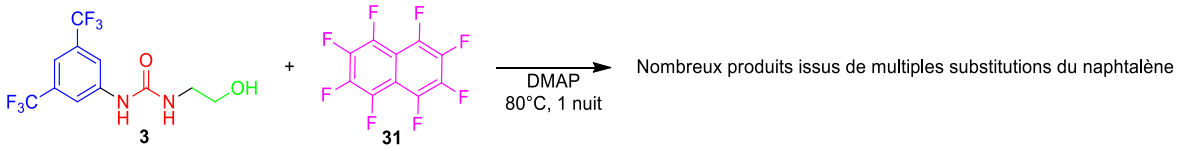


*Schéma 4.6 Essais de synthèse de la molécule **36***

Dans un dernier temps, inspiré par une publication des groupes d'Albrecht et de Rissanen,[219] nous nous sommes intéressés au perfluoronaphtalène **31**. Cependant, la méthodologie développée par ce groupe n'est pas directement applicable à notre cas. Une rapide recherche bibliographique nous a permis d'identifier une méthodologie sélective de la position 2 du naphtalène dont l'application à notre structure s'est malheureusement avérée être infructueuse.[278] Cette méthodologie a conduit à la formation d'un mélange de produits inséparables par chromatographie sur colonne et dont les structures n'ont pu être déterminées avec précision. La réactivité intrinsèque et la symétrie du naphtalène permettent des substitutions multiples sur les deux cycles aromatiques qui conduisent potentiellement à de multiples produits en présence de DMAP (*Schéma 4.6*).

4.2.2 *Synthèse des récepteurs 37 et 38*

Les noyaux tétrafluorophtalonitriles sont des molécules électrodéficientes traditionnellement utilisées dans la synthèse de systèmes donneurs-accepteurs permettant d'obtenir des propriétés de fluorescence retardée (TADF, Thermally activated delayed fluorescence). [279–283] Elles sont également employées dans la synthèse de phtalocyanines.[284] Le 2,3,5,6-tétrafluorophtalonitrile sera le seul isomère étudié dans la suite de ce chapitre.

Afin de confirmer son intérêt en reconnaissance moléculaire des anions, nous avons commencé par calculer son moment quadrupolaire. Celui-ci a été estimé à +14.67 B au niveau MP2/6-311G**.[285] Ce moment quadrupolaire positif confirme la capacité du 2,3,5,6-tétrafluorophtalonitrile à agir comme un noyau donneur d'interaction π-anion.

Nous avons ainsi fait réagir le 2,3,5,6-tétrafluorophtalonitrile **32** avec le réactif **3** en présence de carbonate de potassium dans l'acétonitrile à température ambiante pendant une nuit (*Schéma 4.7*).[282] Le récepteur **37** désiré est obtenu avec un rendement de 35% (*cf Synthetic procedures and characterisation*).

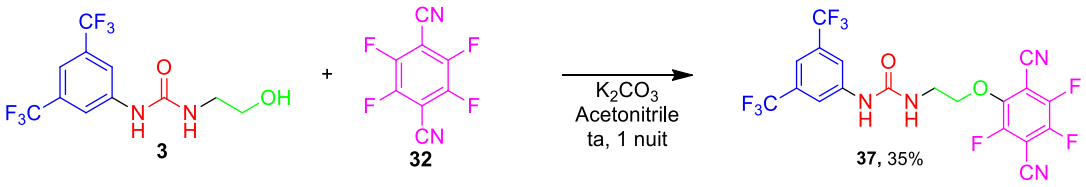


*Schéma 4.7 Synthèse de la molécule **37***

De manière similaire, nous avons synthétisé le récepteur **38** avec un rendement de 12% (*Schéma 4.8*). Celui-ci a également été complètement caractérisé (*cf Synthetic procedures and characterisation*). Si l'analyse du spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel permet de conclure à une conversion importante du réactif **34**, de nombreuses purifications ont été nécessaires à l'obtention du récepteur **38**, ce qui conduit à un rendement affaibli.

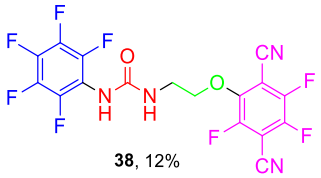


*Schéma 4.8 Schéma de la molécule **38***

4.2.3 *Synthèse des récepteurs 39 et 40*

L'application de la méthodologie développée sur le noyau tétrazine lors de la synthèse du récepteur **39** à la pentafluoropyridine s'est révélée infructueuse. Toutefois, une revue de la littérature nous a permis d'identifier une méthodologie simple permettant la fonctionnalisation régiosélective en position 4 de la pentafluoropyridine.[286,287] Cette régiosélectivité a été expliquée récemment grâce à l'électronégativité de l'atome d'azote. Ainsi, l'effet inductif apporté par cet atome entraîne la formation d'un dipôle permanent avec l'azote. Ce dipôle diminue le niveau de la HOMO de la pentafluoropyridine et induit une stabilisation accrue de l'intermédiaire de Meisenheimer formé dans le cas d'une substitution en position 4.[288] L'application de cette méthodologie nous a permis de synthétiser et de caractériser le récepteur **39** souhaité avec un rendement de 72% (*Schéma 4.9*).

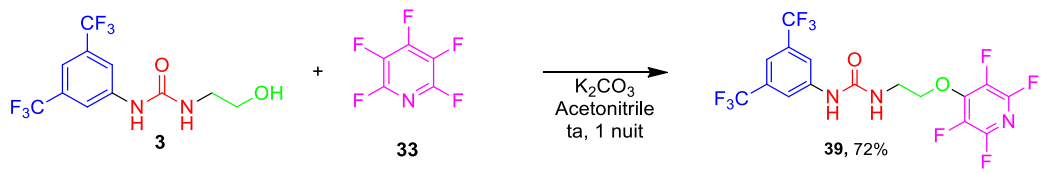


*Schéma 4.9 Synthèse de la molécule **39***

Une chimiosélectivité complète de la fonctionnalisation de l'alcool par rapport à l'amine est également mise en évidence par l'article de Brittain et Cobb.[286] Fort de cette observation, nous avons essayé d'appliquer cette méthodologie au 2-aminophénol précédemment testé sans succès avec la tétrazine. Dans ce cas, le produit intermédiaire **41** est obtenu avec un rendement de 86%. Dès lors, la réaction avec l'isocyanate de 3,5-bis(trifluorométhyl)phénylе dans le DMF à température ambiante pendant 1 nuit nous a permis d'obtenir le produit souhaité **40** avec un rendement de 75% (*Schéma 4.10*).

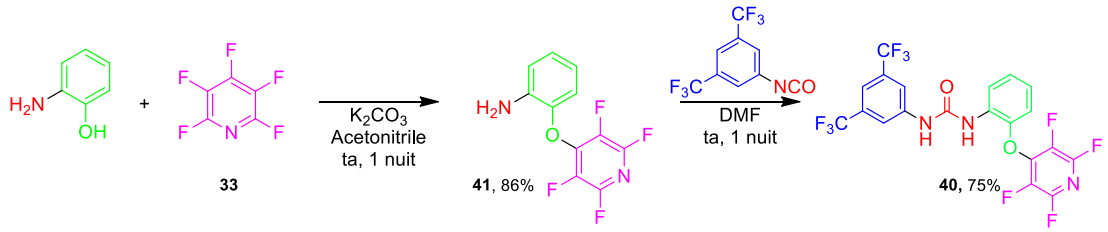


*Schéma 4.10 Synthèse de la molécule **40***

4.3 Étude des récepteurs 37 et 38 : application des phtalonitriles fluorés comme donneurs d'interaction π-anion

4.3.1 *Étude préliminaire par modélisation moléculaire*

Le potentiel de piégeage des halogénures des récepteurs **37** et **38** a été étudié par une méthode similaire aux cas précédents (*Annexe 40*). La dissymétrie de la substitution du 2,3,5,6-tétrafluorophtalonitrile pourrait conduire à la formation de deux isomères de conformation A et B, différant par la « face » du phtalonitrile induite dans l'interaction π-anion (*Figure 4.1*). Les structures calculées, les ESP et les NCIplot pour les structures **37** et **38** sont rassemblés dans les *Tableau 4.1*, respectivement.

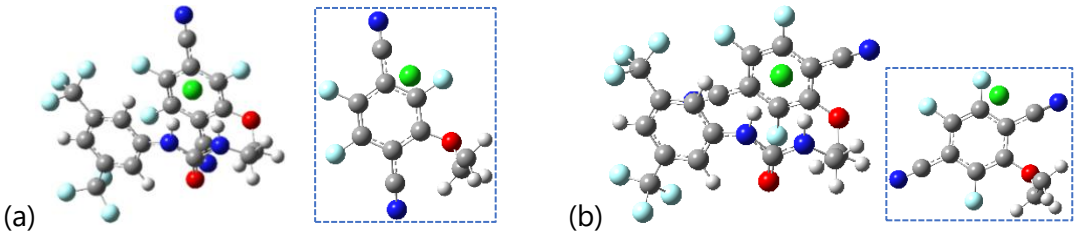


*Figure 4.1 (a) Conformère A et (b) conformère B obtenus avec le complexe **37**-Cl (une vue simplifiée de l'arrangement de l'anion par rapport au phtalonitrile est proposée en insert)*

Dans un premier temps, le récepteur **37** possède une conformation linéaire dans laquelle le phtalonitrile est pratiquement orthogonal à l'urée (*Tableau 4.1*, Entrée 1). Comme précédemment, l'ESP met en évidence plusieurs régions électrodéficientes: *(i)* sur les deux hydrogènes de l'urée *(ii)* au centre du noyau phtalonitrile *(iii)* au centre du noyau 3,5-bis-(trifluorométhyl)phényle, correspondant à autant de sites d'interaction potentiels avec l'anion.

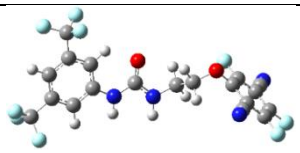
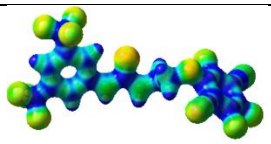
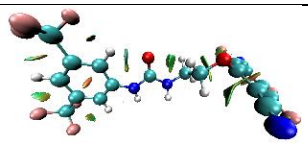
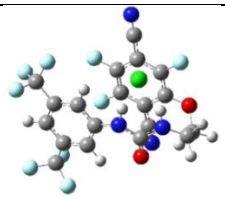
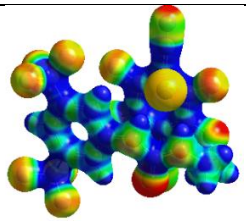
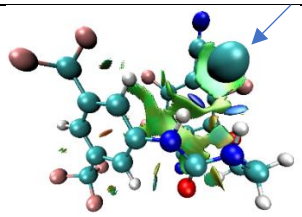
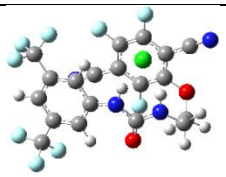
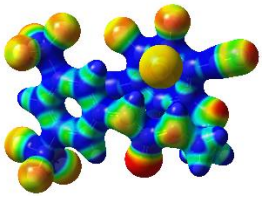
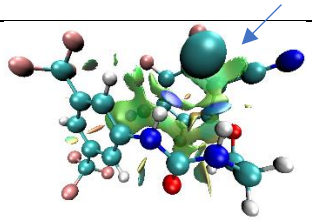
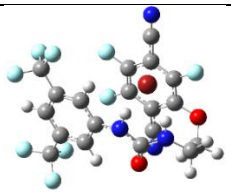
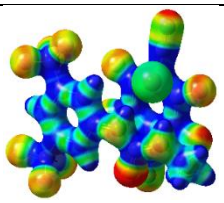
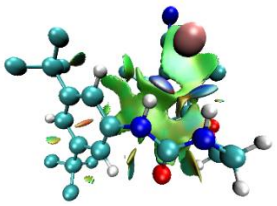
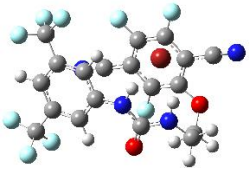
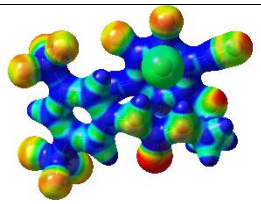
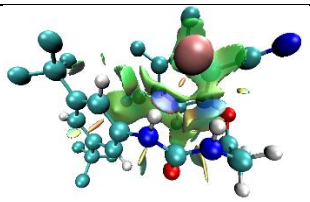
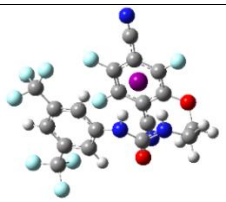
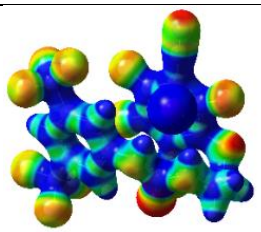
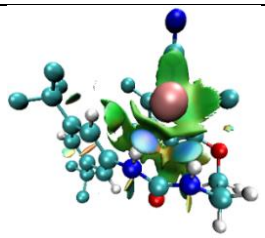
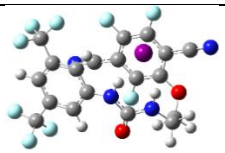
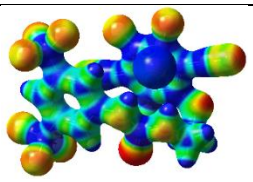
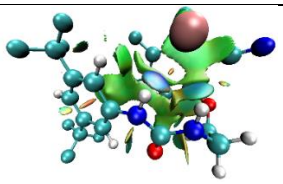
Entrée		Géométries optimisées	ESP	NCIplot
1	**37**			
2	**37**-Cl-A	 Energie : -2456.298783 Hartree		
3	**37**-Cl-B	 Energie : -2456.300367 Hartree		
4	**37**-Br-A	 Energie: -2413.094706 Hartree		
5	**37**-Br-B	 Energie: -2413.096367 Hartree		
6	**37**-I-A	 Energie : -2291.982309 Hartree		
7	**37**-I-B	 Energie : -2291.983874 Hartree		

*Tableau 4.1 Géométries optimisées, ESP et NCIplot du récepteur **37** et les complexes formés avec différents anions au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

L'ajout des halogénures conduit au repliement de la structure autour des différents anions (*Tableau 4.1*, Entrées 2 à 7). Les halogénures se placent ainsi comme précédemment dans le prolongement des deux hydrogènes de l'urée, permettant l'établissement dans l'ensemble des cas de deux liaisons hydrogène. Cependant, les conformations adoptées dans ce cas présentent des différences par rapport à celles obtenues avec le récepteur **1**. Ainsi, le calcul des ESP montre la présence de régions électrodéficientes au centre du noyau aromatique mais également en périphérie de celui-ci (voir ESP, *Tableau 4.1*). En effet, la présence des fonctions nitriles semble appauvrir de façon plus significative les atomes de carbone aromatique 1 et 4.

Quel que soit l'isomère considéré, les NCIplot confirment cette observation en mettant en évidence une interaction π-anion de type η^2 comprenant également un atome de fluor adjacent et une fonction nitrile adjacente (voir flèches sur le NCIplot, *Tableau 4.1*, Entrées 2 et 3). Ce type d'interaction π-anion a déjà été observé précédemment, notamment par le groupe d'Albrecht avec le pentafluorophényle et par le groupe de Hay avec différents tétracyanoarènes. [212,289] L'interaction π-anion résultante sera donc logiquement plus faible que celle obtenue avec la tétrazine. La polarisabilité croissante de l'anion augmente graduellement l'étendue de la surface verte significative de l'interaction π-anion. L'interaction π-anion se renforce donc avec la polarisabilité croissante de l'anion.

Les quatre autres atomes de carbone du noyau phtalonitrile interagissent également avec l'urée, renforçant ainsi probablement le caractère électrodéficient de celle-ci. L'isomère **B** est légèrement plus stable que l'isomère **A** (voir les énergies des géométries optimisées, *Tableau 4.1*, Entrées 2 à 7). Cependant, la faible différence d'énergies entre les deux isomères ne nous permet pas d'évaluer la contribution de chaque isomère en solution.

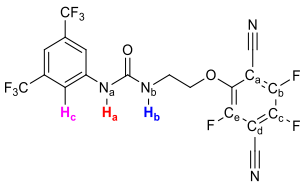
Lors du passage de l'anion chlorure à l'anion iodure, des augmentations des longueurs de liaisons hydrogène intermoléculaires et vis-à-vis du noyau donneur d'interaction π-anion sont visualisables sur les géométries optimisées (*Tableau 4.1*, Entrées 2 à 7). Afin de clarifier cette tendance, nous avons indiqué dans le *Tableau 4.2* les distances caractéristiques mesurées avec le récepteur **37** et les différents complexes calculés dans le vide.

Dans un premier temps, nous avons caractérisé les liaisons hydrogène formées avec les différents halogénures (*Tableau 4.2,* Entrées 1 à 6). Nous remarquons une augmentation des longueurs des liaisons $\mathbf{N_a}$-$\mathbf{H_a}$ et $\mathbf{N_b}$-$\mathbf{H_b}$ lors de la complexation des différents anions, significative de la formation de liaisons hydrogène intermoléculaires (*Tableau 4.2*, Entrées 1 et 2). Ces élongations de liaisons sont légèrement plus importantes avec l'isomère **A** qu'avec l'isomère **B**, pouvant signifier ainsi une interaction légèrement favorisée dans le cas de l'isomère **A**. La liaison **C**-$\mathbf{H_c}$ est, quant à elle, peu affectée par la complexation des anions (*Tableau 4.2*, Entrée 3). De plus, les longueurs $\mathbf{H_a}$-X et $\mathbf{H_b}$-X augmentent globalement avec la polarisabilité de l'anion considéré (*Tableau 4.2*, Entrées 4 et 5). Les distances $\mathbf{H_c}$-X

augmentent également avec la polarisabilité de l'anion (*Tableau 4.2*, Entrée 6) et sont caractéristiques de la formation d'une liaison hydrogène. Par comparaison avec le récepteur **1**, une légère augmentation des longueurs de liaisons **N_a**-**H_a** est notée, tandis que les longueurs **N_b**-**H_b** restent équivalentes (*Tableau 4.2*, *Entrées 1 et 2*). Ces observations semblent indiquer une liaison hydrogène légèrement plus forte dans la molécule **37**.

Entrée	Liaison[a]	**37**	**37**-Cl	**37**-Cl-2	**37**-Br	**37**-Br-2	**37**-I	**37**-I-2
1	**N_a**-**H_a**	1.009	1.043	1.043	1.041	1.041	1.035	1.035
2	**N_b**-**H_b**	1.009	1.031	1.030	1.030	1.027	1.027	1.025
3	**C**-**H_c**	1.087	1.087	1.087	1.087	1.088	1.088	1.088
4	**H_a**-X	--	2.028	2.026	2.179	2.174	2.428	2.424
5	**H_b**-X	--	2.184	2.212	2.331	2.395	2.584	2.633
6	**H_c**-X	--	3.165	3.171	3.230	3.200	3.359	3.334
7	X-centroïde	--	3.165[b]	3.141[b]	3.284[b]	3.267[b]	3.543[b]	3.515[b]
8	**C_a**-X	--	4.884	3.362	5.042	3.516	5.347	3.772
9	**C_b**-X	--	4.830	3.264	4.985	3.367	5.284	3.599
10	**C_c**-X	--	4.146	3.912	4.278	3.996	4.565	4.195
11	**C_d**-X	--	3.372	4.580	3.495	4.693	3.770	4.895
12	**C_e**-X	--	3.410	4.655	3.550	4.806	3.815	5.034

[a] distances en Å [b] le centroïde a été défini selon Hay [289]



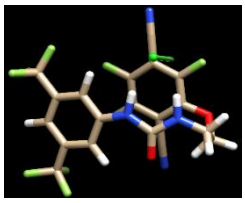


*Tableau 4.2 Paramètres structuraux clés des topologies des complexes **37**-X calculés au niveau APFD/6-31+G(d,p) et mesure de la distance au centroïde défini par une interaction π-anion de type η^2 dans le complexe **37**-Cl*

Dans un second temps, nous avons caractérisé la formation de l'interaction π-anion. Les distances entre le centroïde et l'anion augmentent avec la polarisabilité croissante de l'anion (*Tableau 4.2*, Entrée 7). [289] Une légère diminution de ces distances est constatée en comparant les isomères **A** et **B**. Ainsi, dans le cas de l'isomère **B**, l'interaction π-anion semble favorisée. Cependant, ces distances restent supérieures à celles observées avec le récepteur **1**.

Afin de confirmer la nature η^2 de l'interaction π-anion, nous avons mesuré les distances entre les différents atomes de carbone aromatique et l'anion (*Tableau 4.2*, Entrées 8 à 12). Ainsi, les distances **C_d**-X et **C_e**-X pour **A** ainsi que **C_a**-X et **C_b**-X pour **B**, sont plus faibles que les autres longueurs **C**-X. La formation d'une interaction π-anion de plus faible intensité est mise en évidence avec le phtalonitrile fluoré, par comparaison avec la tétrazine.

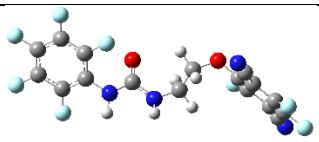
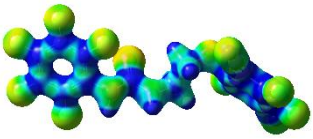
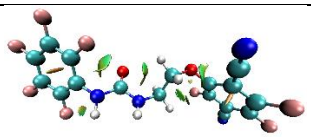
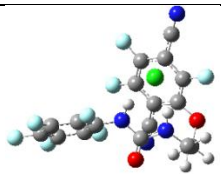
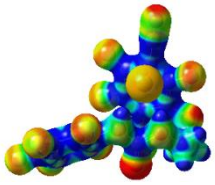
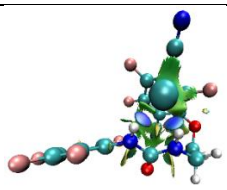
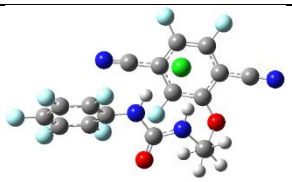
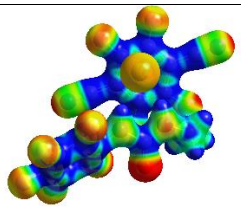
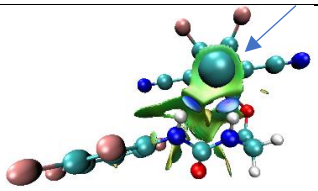
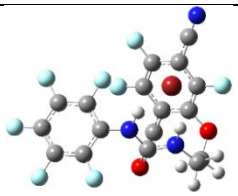
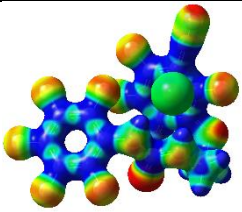
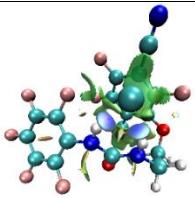
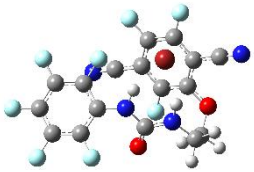
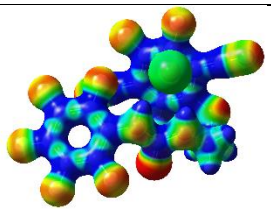
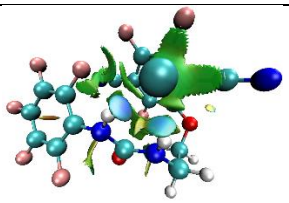
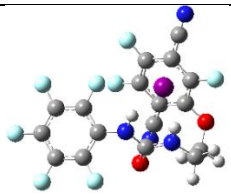
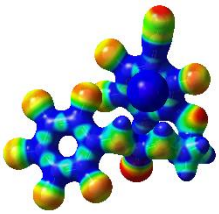
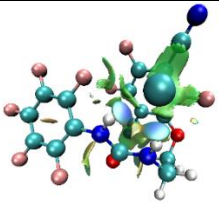
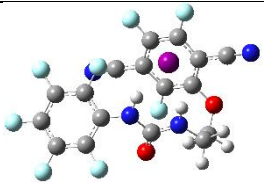
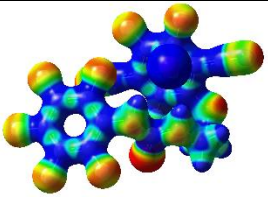
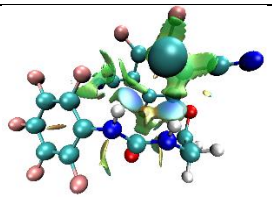
Entrée		Géométries optimisées	ESP	NCIplot
1	**38**			
2	**38**-Cl-A	 Energy : -2278.457334 Hartree		
3	**38**-Cl-B	 Energie : -2278.461015 Hartree		
4	**38**-Br-A	 Energie : -2235.255925 Hartree		
5	**38**-Br-B	 Energie : -2235.330269 Hartree		
6	**38**-I-A	 Energie : -2114.143829 Hartree		
7	**38**-I-B	 Energie : -2114.146001 Hartree		

Tableau 4.3 Géométries optimisées, ESP et NCIplot du récepteur 38 et les complexes formés avec différents anions au niveau APFD/6-31+G(d,p)

Après avoir examiné le comportement du récepteur **37**, nous nous sommes intéressés à son analogue **38** substitué par un groupement pentafluorophényle. Les géométries optimisées, les ESP et les NCIplot des récepteurs et des complexes sont présentés en *Tableau 4.3*. La conformation obtenue avec **38** est similaire au cas précédent. La perte de coplanarité défavorable à la complexation est notée lors du passage de **37** à **38**, de manière similaire à celle mise en évidence lors du passage de **1** à **27**.

De même, deux isomères **A** et **B** ont été calculés. Dans tous les cas, l'établissement de deux liaisons hydrogène intermoléculaires et d'une interaction π-anion est visible (*Tableau 4.3*, Entrées 2 à 7). L'étude des NCIplot révèle plusieurs différences entre les deux isomères observés et permet de caractériser plus précisément les différents types d'interactions π-anion formées (*Tableau 4.3*, Entrées 2 à 7). La majorité des isomères présente une interaction π-anion de type η^2 comme dans le cas de **37**. Une exception est à noter : l'isomère **38**-Cl-**B** semble adopter une interaction π-anion de type η^6 similaire à celle notée avec le récepteur **27** (*Tableau 4.3, Entrée 3, flèche bleue)*.

Entrée	Liaison[a]	**38**	**38**-Cl	**38**-Cl-2	**38**-Br	**38**-Br-2	**38**-I	**38**-I-2
1	$\mathbf{N_a}$-$\mathbf{H_a}$	1.011	1.043	1.039	1.041	1.040	1.035	1.035
2	$\mathbf{N_b}$-$\mathbf{H_b}$	1.010	1.033	1.034	1.031	1.031	1.028	1.027
3	$\mathbf{H_a}$-X	--	2.080	2.127	2.228	2.235	2.496	2.499
4	$\mathbf{H_b}$-X	--	2.137	2.119	2.290	2.295	2.536	2.549
5	X-centroïde	--	3.196	3.337[b]	3.325	3.320	3.573	3.560
6	$\mathbf{C_a}$-X	--	4.776	3.643	4.865	3.524	5.153	3.790
7	$\mathbf{C_b}$-X	--	4.617	3.335	4.732	3.364	5.004	3.618
8	$\mathbf{C_c}$-X	--	3.926	3.285	4.083	3.893	4.332	4.163
9	$\mathbf{C_d}$-X	--	3.286	3.578	3.437	4.513	3.687	4.816
10	$\mathbf{C_e}$-X	--	3.460	3.898	2.560	4.648	3.826	4.966

[a] distances en Å [b] centroïde défini par-rapport aux 6 atomes du cycle aromatique

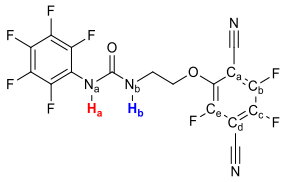


*Tableau 4.4 Paramètres structuraux clés des topologies des complexes **37**-X calculés au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

Nous avons ensuite mesuré les principaux paramètres géométriques des complexes formés dans le *Tableau 4.4*.

Ainsi, des augmentations des longueurs des liaisons $\mathbf{N_a}$-$\mathbf{H_a}$ et $\mathbf{N_b}$-$\mathbf{H_b}$ sont visibles lors de la complexation et équivalentes à celles obtenues avec le récepteur **37** (*Tableau 4.4*, Entrées 1 et 2). Par comparaison avec **27**, une légère augmentation des longueurs des liaisons est constatée, significative d'une liaison hydrogène intermoléculaire légèrement favorisée. Une

élongation des longueurs H_a-X et H_b-X avec la polarisabilité croissante des anions est notée (*Tableau 4.4*, Entrées 3 et 4). Cependant, les longueurs H_a-X observées sont supérieures par comparaison aux récepteurs **37** et **27**. Inversement, les longueurs H_b-X sont plus faibles que dans les cas de **37** et **27**. Les distances au centroïde augmentent avec la polarisabilité croissante de l'anion (*Tableau 4.4*, Entrée 5). Ces distances sont plus importantes que dans les cas de **37** et **27**, mettant ainsi en évidence des interactions π-anion d'intensités plus faibles dans le cas de **38**. De plus, le caractère η^2 de l'interaction π-anion formée dans l'ensemble des cas est démontré. Seule exception, le complexe **38**-Cl-2 montre une interaction π-anion de type η^6 confirmée par l'analyse des distances **C**-X (*Tableau 4.4*, Entrées 6 à 10).

4.3.2 *Études photophysiques du récepteur 37 et comparaison au récepteur 8*

Les propriétés photophysiques du récepteur **37** ont été étudiées. Un rendement quantique de 0.8% a été mesuré avec la molécule **37**. Celui-ci est similaire à celui de la molécule **8** sans phtalonitrile (3.3%). Son potentiel en tant que sonde fluorescente pour la reconnaissance des anions halogénures semble donc très limité.

Des transitions π->π* associées au fragment phtalonitrile (322 et 239 nm) ainsi qu'au fragment phénylurée (213, 239 et 302 nm) ont été attribuées lors de la mesure du spectre UV-Visible de la molécule **37**, par comparaison avec le spectre calculé.

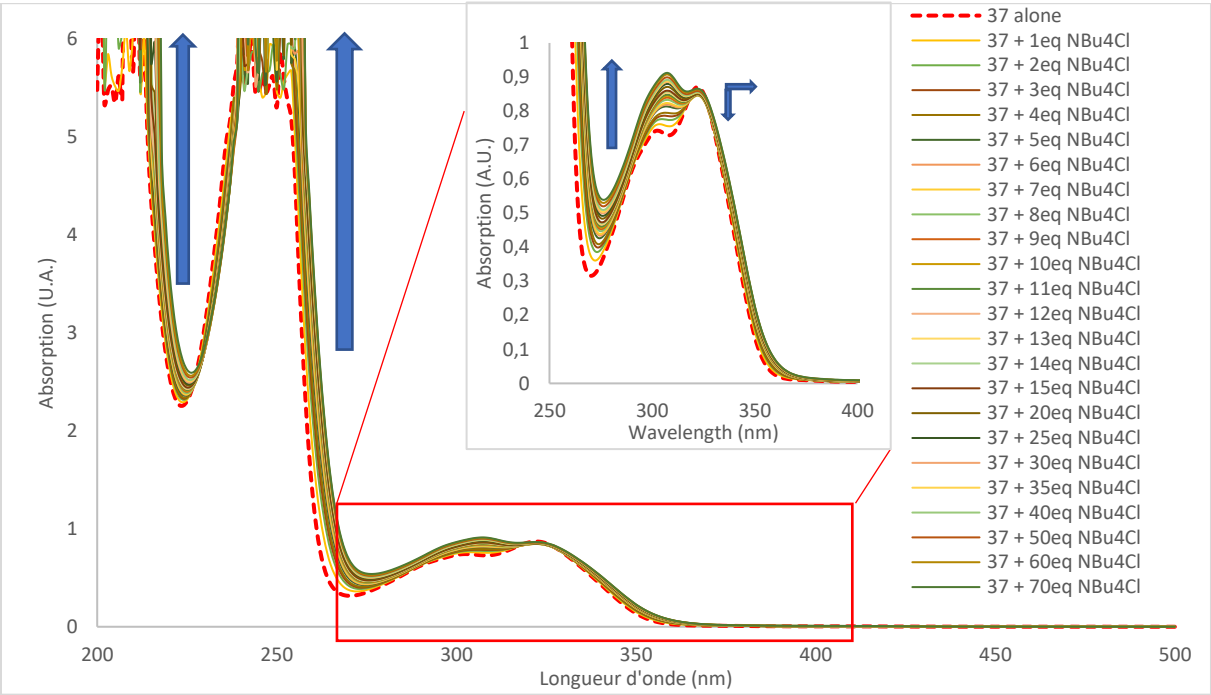


*Figure 4.2 Spectres d'absorption mesurés durant le dosage de **37** par le chlorure de tétrabutylammonium (de 0 à 70 équivalents)*

Les spectres enregistrés après des ajouts successifs de sel de TBACl montrent des déplacements hyperchromes importants des bandes associées au fragment phénylurée, significatifs d'une interaction préférentielle de ce fragment (*Figure 4.2*). Dans le même temps, de faibles déplacements hypochromes et bathochromes de la bande centrée autour de 322 nm sont observés. Un comportement similaire est obtenu avec l'anion bromure (*Annexe 43*).

Dans le cas de l'iodure, le comportement du fragment phtalonitrile semble différent (*Annexe 44 et Figure 4.3*). Un déplacement hyperchrome et bathochrome de la bande centrée autour de 322 nm est observé et une nouvelle bande d'absorption apparaît comme dans les cas précédents autour de 370 nm. Cette dernière a été attribuée à l'absorption de l'iodure de tétrabutylammonium, visible en cas d'excès de l'anion en solution (*Annexe 44*).

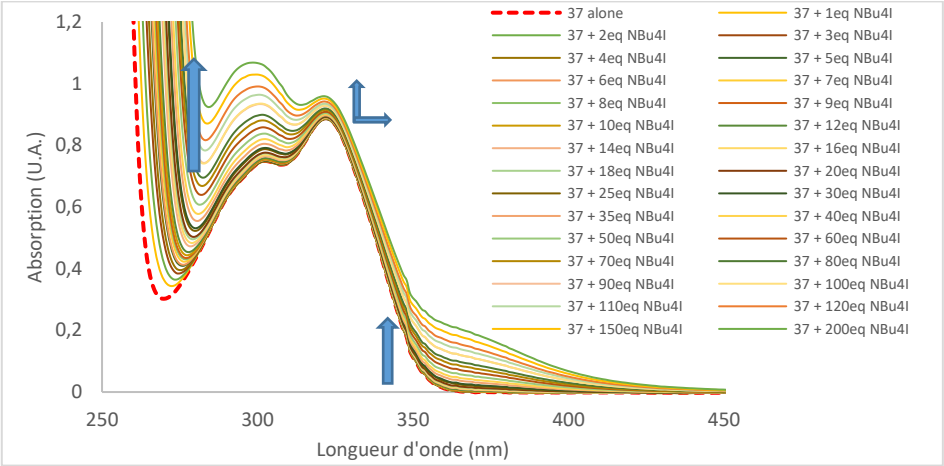


*Figure 4.3 Spectres d'absorption mesurés durant le dosage de **37** par l'iodure de tétrabutylammonium (de 0 à 200 équivalents) : zoom*

Nous avons également mesuré les constantes d'association obtenues lors des différents dosages à l'aide du logiciel SPECFIT (*Tableau 4.5*). Dans ce cas, une constante modérée est obtenue avec un modèle 1:1 pour le complexe **37**-Cl (1111 L/mol). Par souci de comparaison, nous avons effectué des mesures de spectres d'absorption avec le récepteur **8** dosé par le chlorure de tétrabutylammonium (*Annexe 42*). A première vue, le comportement obtenu est similaire. Cependant, la constante d'association résultante est plus faible dans le cas **8**-Cl que dans le cas **37**-Cl (*Tableau 4.5*, Entrées 1 et 2). Cela nous permet de confirmer expérimentalement l'implication du motif phtalonitrile dans la complexation de l'anion chlorure.

La molécule **37**, bien que faiblement fluorescente, produit une bande de fluorescence dont le maximum est situé à 376 nm (*Figure 4.4*). Les propriétés de fluorescence du récepteur **37** ont été exploitées lors de dosages en fluorescence. Le récepteur **8** possède, quant à lui, un maximum de fluorescence à 330 nm (*Annexe 42*). L'ajout de l'anion chlorure conduit à une extinction de la fluorescence liée à la complexation. Cette extinction importante est moins marquée dans le cas du récepteur **8**. Ainsi, le fragment phtalonitrile est

impliqué dans la complexation ainsi que dans la fluorescence du récepteur **37**. Cependant, malgré l'excès important d'anion ajouté, seule une extinction partielle est obtenue. Des comportements similaires sont observés avec les anions bromure (*Annexe 43*) et iodure *(Annexe 44*).

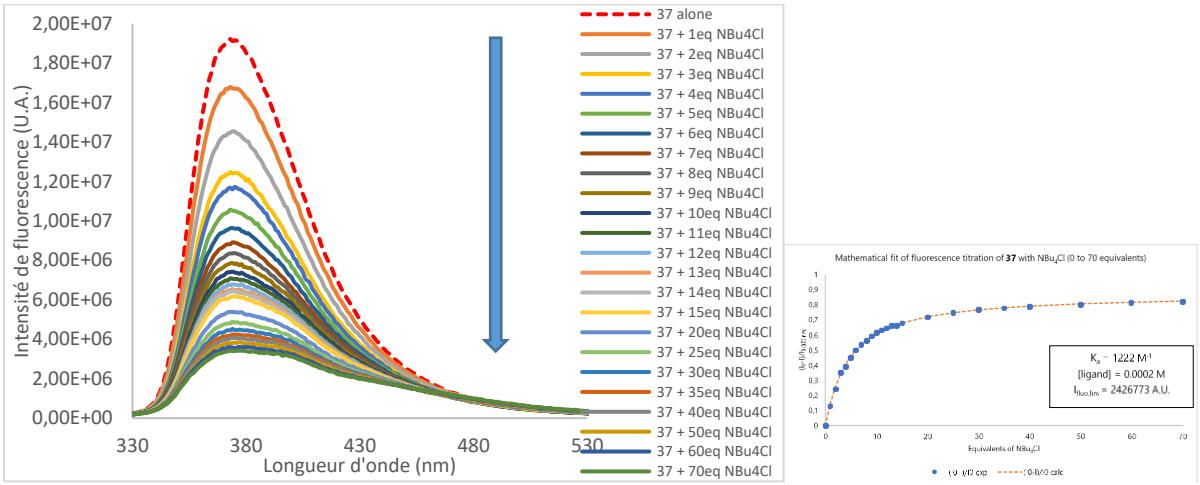


*Figure 4.4 Spectres de fluorescence mesurés durant le dosage de **37** par le chlorure de tétrabutylammonium (de 0 à 70 équivalents) – insert : détermination de la constante d'association*

L'application d'un modèle 1:1 permet de déterminer les constantes d'association des équilibres associés (*Tableau 4.5*). Des constantes d'association équivalentes sont obtenues avec les complexes **37**-Cl et **8**-Cl (1263 et 1260 L/mol, respectivement, *Tableau 4.5,* Entrées 1 et 2). Les anions plus polarisables conduisent à des constantes d'association plus faibles (275 L/mol [Br^-] et 49 L/mol [I^-], *Tableau 4.5,* Entrées 3 et 4).

Entrée		$K_{A,\ abs,\ SPECFIT}$[a]	$K_{A,\ fluo}$[a]	$K_{A,\ fluo\ SPECFIT}$ [a]
1	**37**-Cl	1111 ± 1 (1%)	1222	1263 ± 1 (1%)
2	**8**-Cl	666 ± 1 (3%)	1286	1260 ± 1 (2%)
3	**37**-Br	327 ± 1 (0.3%)	277	275 ± 1 (1%)
4	**37**-I	494 ± 1 (6%)	47	49 ± 1 (2%)

[a] Constantes d'association en L/mol

*Tableau 4.5 Constantes d'association déterminées par les mesures photophysiques pour le récepteur **37***

Enfin, les constantes d'association obtenues dans ce cas sont inférieures à celles obtenues avec le récepteur **1** comportant le motif tétrazine. Dans ce design, l'interaction π-anion est plus faible dans le cas du trifluorophtalonitrile qu'avec la tétrazine.

4.3.3 *Études photophysiques du récepteur 38*

Pour le récepteur **38**, un rendement quantique de 1.4% a été mesuré dans l'acétonitrile. Quatre bandes d'absorption sont observées et attribuées par modélisation moléculaire : des transitions π->π* centrées autour de 323 nm et 250 nm sont donc attribuées au phtalonitrile tandis que celles en-dessous de 240 nm sont attribuées au fragment phénylurée (*Figure 4.5*).

L'ajout du sel de chlorure de tétrabutylammonium induit des déplacements hyperchromes des bandes attribuées au fragment phénylurée (*Figure 4.5*). De plus, la bande observable à 323 nm subit de légers déplacements hypochrome et bathochrome tandis que la bande située à 250 nm ne semble pas affectée. On en déduit que le fragment phtalonitrile est moins affecté par la présence de l'anion.

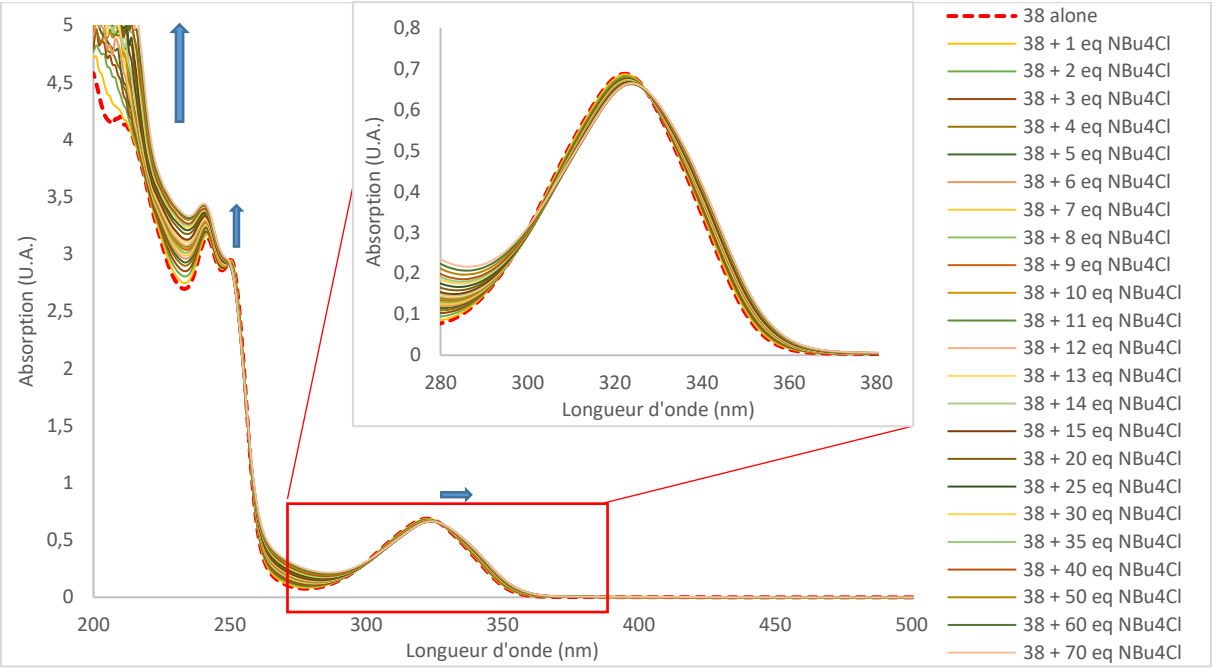


*Figure 4.5 Spectres d'absorption mesurés lors du dosage de **38** par le chlorure de tétrabutylammonium*

Nous avons, par la suite, étendu cette étude au sel de bromure de tétrabutylammonium (*Annexe 45*). Les bandes attribuées au fragment phénylurée montrent des comportements similaires au cas du chlorure. Cependant, les deux bandes attribuées au fragment phtalonitrile subissent des déplacements hyperchromes importants. Ceux-ci sont significatifs d'interactions π-anion plus fortes dans ce cas. Cette tendance est également confirmée et amplifiée dans le cas de l'iodure (*Annexe 46*).

Les constantes d'association ont été mesurées pour les trois complexes halogénés (389 L/mol [Cl^-], 99 L/mol [Br^-] et 7 L/mol [I^-], *Tableau 4.6*). Ces constantes sont plus faibles que celles obtenues avec les récepteurs **37** et **27**.

Entrée		$K_{A,\ abs,\ SPECFIT}$[a]	$K_{A,\ fluo}$[a]	$K_{A,\ fluo\ SPECFIT}$ [a]
1	**38**-Cl	389 ± 1 (0.5%)	460	520 ± 1 (1%)
2	**38**-Br	99 ± 1 (0.8%)	104	125 ± 1 (3%)
3	**38**-I	7 ± 2 (3%)	36	37 ± 1 (1%)

[a] Constantes d'association en L/mol

*Tableau 4.6 Constantes d'association déterminées par les mesures photophysiques pour le récepteur **38***

Enfin, nous nous sommes intéressés à la spectroscopie de fluorescence. La bande de fluorescence du récepteur **38** en solution dans l'acétonitrile culmine vers 375 nm (*Figure 4.6*).

L'ajout de portions de sel de chlorure de tétrabutylammonium conduit à une extinction de fluorescence importante mais partielle.

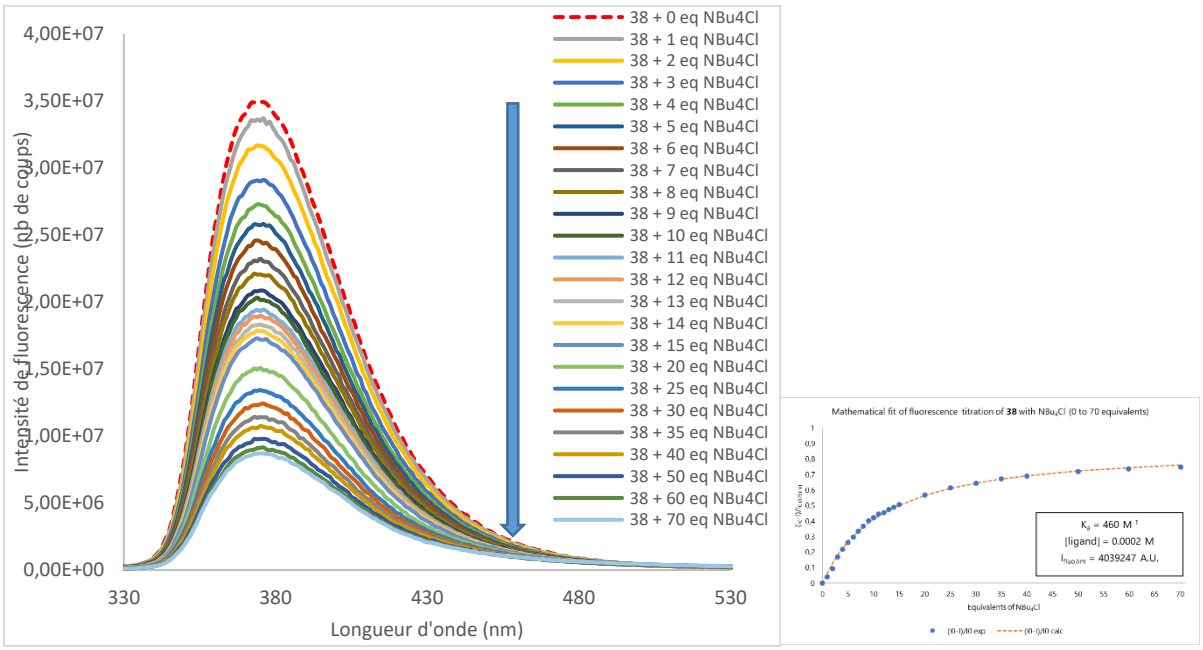


*Figure 4.6 Spectres de fluorescence mesurés durant le dosage de **38** par le chlorure de tétrabutylammonium (de 0 à 70 équivalents) – insert : détermination de la constante d'association*

Des comportements similaires sont obtenus avec les anions bromure (*Annexe 45*) et iodure (*Annexe 46*). Des constantes d'association de 520, 125 et 37 L/mol ont été déterminées pour les anions chlorure, bromure et iodure, respectivement (*Tableau 4.6*). Ces constantes sont plus faibles que celles obtenues avec les récepteurs **37** et **27**.

La plus faible capacité de piégeage d'anion de **38** nous incite à concentrer la suite de nos travaux sur l'étude du récepteur **37**.

4.3.4 *Étude de la complexation en solution par suivi RMN de la molécule 37 et comparaison au récepteur 8*

Des dosages avec suivi des déplacements chimiques en spectroscopie RMN du ^{1}H et ^{19}F du récepteur **37** et différents anions ont été effectués (*Figure 4.7* et *Annexe 47*).

En premier lieu, le récepteur **37** est dosé par le sel de chlorure de tétrabutylammonium. La superposition des spectres RMN du proton obtenus durant le dosage de cet anion a été ajoutée en *Figure 4.7*. Deux singulets larges situés à 7.77 et 5.70 ppm sont attribués respectivement aux deux protons mobiles **H_a** et **H_b**. Deux signaux de protons aromatiques sont également visibles à 8.00 et 7.55 ppm, dont le premier est attribué aux protons **H_c**. Enfin, deux signaux situés à 4.47 et 3.60 ppm correspondent aux protons de la chaîne aliphatique. Ces derniers sont peu affectés par l'ajout de l'anion et ne seront pas discutés dans la suite.

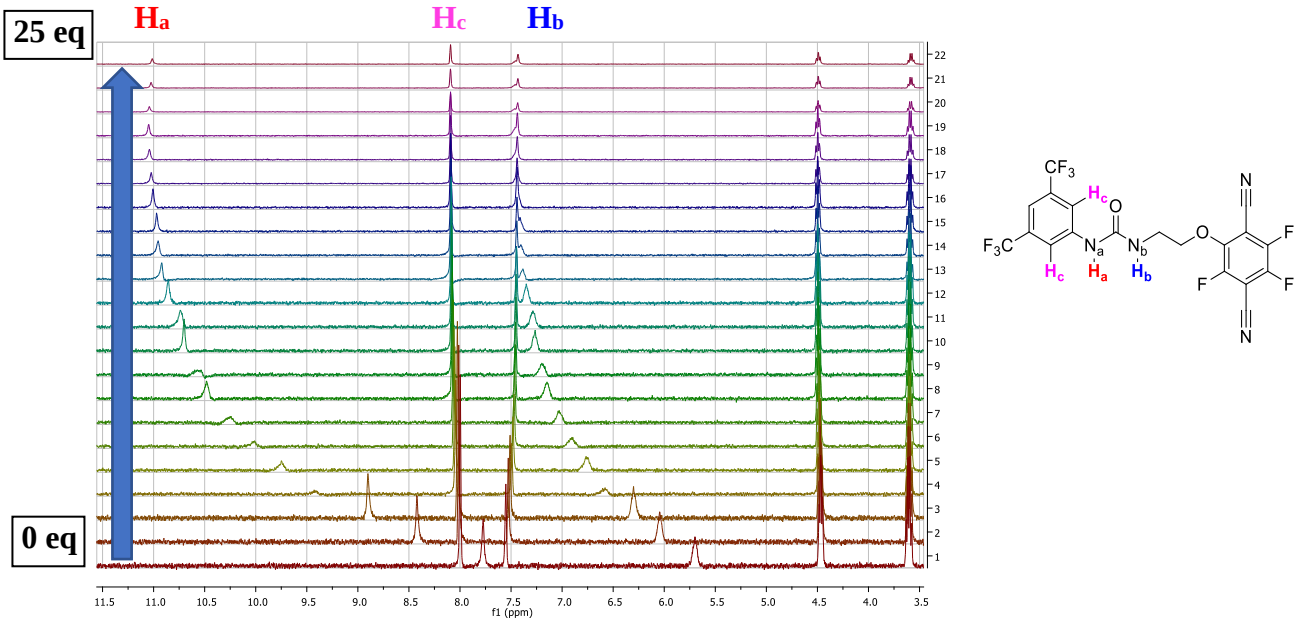
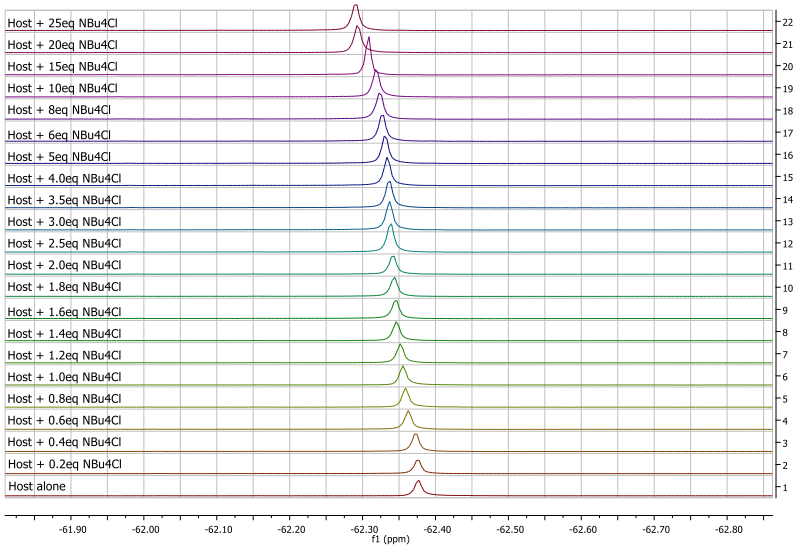


*Figure 4.7 Spectres ^{1}H obtenus lors du dosage RMN de **37** par TBACl (0 à 25 équivalents) et attribution des protons*

La superposition des spectres de RMN du fluor offre également des informations intéressantes *(Figure 4.8)*. Le signal situé à -62.38 ppm et attribué aux CF_3 est peu affecté et ne sera donc pas discuté dans la suite. De plus, trois signaux situés à -123.68, -132.20 et -134.62 ppm sont attribués aux trois fluors du phtalonitrile et notés respectivement **F_a**, **F_b** et **F_c** dans la suite de la discussion. Cependant, une attribution précise et non ambiguë des trois signaux fluorés est difficile.

L'ajout de l'anion conduit à des modifications substantielles des signaux du spectre RMN du proton (*Figure 4.7*). L'allure est globalement équivalente à celles obtenues avec les autres récepteurs. Ainsi, des déblindages importants des protons **H_a** et **H_b** sont visibles, atteignant des plateaux à 11.04 ppm ($\Delta\delta_{Ha,Cl}$ = 3.27 ppm) et 7.46 ppm ($\Delta\delta_{Hb,Cl}$ = 1.76 ppm), respectivement. Le proton **H_c** subit quant à lui un déblindage moindre de son signal ($\Delta\delta_{Hc,Cl}$ = 0.10 ppm).



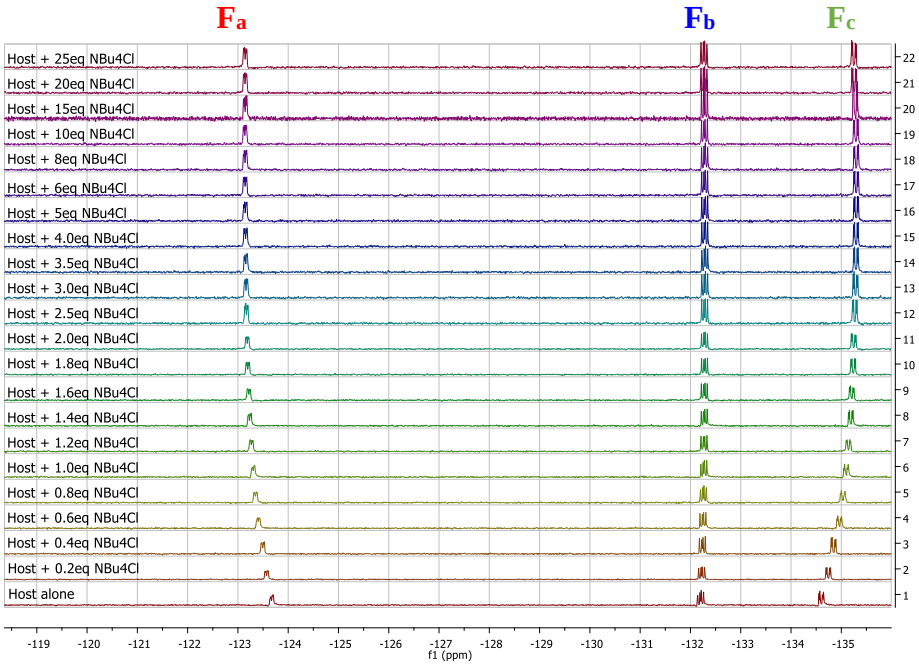


*Figure 4.8 Spectres ^{19}F obtenus lors du dosage RMN de **37** par TBACl (0 à 25 équivalents) : zoom*

Les signaux des trois atomes de fluor du phtalonitrile subissent des modifications modérées lors de l'ajout de l'anion *(Figure 4.8)*. Le signal F_a se déblinde ($\Delta\delta_{Fa,Cl}$ = 0.52 ppm) tandis que les signaux F_b et F_c se blindent ($\Delta\delta_{Fb,Cl}$ = -0.09 ppm et $\Delta\delta_{Fc,Cl}$ = -0.65 ppm).

Dans un deuxième temps, les dosages ont été étendus aux anions bromure (*Annexe 47*) et iodure *(Annexe 48)*. Des déblindages des protons mobiles sont également observés mais moins importants que dans le cas du chlorure (par exemple, $\Delta\delta_{Ha,Br}$ = 2.72 ppm et $\Delta\delta_{Ha,I}$ =1.88 ppm). Pour la RMN du fluor, différents comportements sont notés. Ainsi, le fluor F_a subit des blindages plus modérés ($\Delta\delta_{Fa,Br}$ = 0.50 ppm et $\Delta\delta_{Fa,I}$ = 0.46 ppm). De plus, le fluor F_b subit dans ce cas, des blindages modérés ($\Delta\delta_{Fb,Br}$ = 0.08 ppm et $\Delta\delta_{Fb,I}$ = 0.37 ppm). Ce changement de comportement du fluor F_b est important et pourrait souligner l'implication croissante du phtalonitrile dans la complexation des anions polarisables. Le fluor F_c est moins affecté quand la polarisabilité de l'anion diminue ($\Delta\delta_{Fc,Br}$ = -0.48 ppm et $\Delta\delta_{Fc,I}$ = -0.05 ppm).

Entrée		$K_{A,Ha}$ [a]	$K_{A,Hb}$ [a]	$K_{A,Hc}$ [a]	$K_{A,Fa}$ [a]	$K_{A,Fb}$ [a]	$K_{A,Fc}$ [a]	$K_{A,SPECFIT}$ [a]
1	**37**-Cl	2060	1958	1439	2035	2500	2831	2000 ± 1 (0.02%)
2	**8**-Cl	1804	1811	1764	--[b]	--[b]	--[b]	1757 ± 1 (0.1%)
3	**37**-Br	229	317	467	305	21	524	205 ± 1 (0.1%)
4	**37**-I	23	24	30	19	3	45	23 ± 1 (0.04%)

[a] Constantes d'association en L/mol [b] Pas de donneur π-anion sur la molécule **8**

*Tableau 4.7 Constantes d'association calculées pour la molécule **37** à l'aide des dosages RMN*

Par la suite, les constantes d'association des différents équilibres de complexation ont été déterminées (*Tableau 4.7)*. Une augmentation de la constante d'association est observée en comparant les récepteurs **37** et **8** (2000 L/mol et 1757 L/mol pour les complexes **37**-Cl et **8**-Cl, respectivement). Le phtalonitrile agit donc de façon synergique avec l'urée dans la

complexation de l'anion à l'état fondamental. Cette constante diminue logiquement avec la polarisabilité croissante de l'anion. Les valeurs obtenues sont plus faibles que celles du récepteur **1**, mettant ainsi en évidence un pouvoir de donation d'interaction π-anion du phtalonitrile plus faible que la tétrazine.

4.4 Étude des récepteurs 39 et 40 : les dérivés de pyridine : des donneurs d'interaction π-anion sous-estimés

4.4.1 *Étude préliminaire par modélisation moléculaire : impact de la rigidité sur le piégeage des halogénures*

L'intérêt pour l'étude de la pentafluoropyridine a émergé de la lecture de plusieurs articles des équipes d'Alkorta, de Gamez et de Reedijk.[147,148] Cependant, à notre connaissance, aucune étude en solution n'a été proposée à ce jour avec ce composé. Une étude théorique de la complexation de plusieurs halogénures avec le récepteur **39** a été menée au niveau APFD/6-31+G(d,p) (*Annexe 41*). Les géométries optimisées, les ESP et les NCIplot de ces différentes combinaisons sont disposés dans le *Tableau 4.8*.

Ainsi, le récepteur **39** est caractérisé par un premier plan comprenant le motif 3,5-bis(trifluorométhyl)phénylurée (*Tableau 4.8*, Entrée 1, NCIplot). De son côté, la pyridine se positionne de manière quasi orthogonale au plan défini précédemment (*Tableau 4.8*, Entrée 1, Géométries optimisées). L'un des atomes de fluor de la pyridine interagit de manière favorable avec un atome de carbone de l'espaceur aliphatique, contribuant ainsi à la cohésion de la structure 3D (voir flèche sur le NCIplot, *Tableau 4.8, Entrée 1*). L'étude de l'ESP permet de mettre en évidence une région électrodéficiente au centre de la pentafluoropyridine (voir la flèche sur l'ESP, *Tableau 4.8, Entrée 1*).

L'ajout des halogénures conduit à un repliement du récepteur autour de l'anion considéré (*Tableau 4.8*, Entrées 2 à 4). Les ESP indiquent que les deux atomes d'hydrogène de l'urée ainsi que le centre de la pyridine électrodéficiente s'orientent en direction de l'anion. Les NCIplots montrent la présence d'une liaison hydrogène bidentate avec l'urée et d'une interaction π-anion de type η^6 avec le centre de la pentafluoropyridine. Une liaison hydrogène intermoléculaire faible est visible avec l'un des hydrogènes aromatiques **H_c** en position *ortho* de l'urée et les anions.

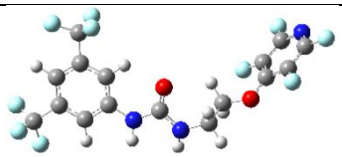
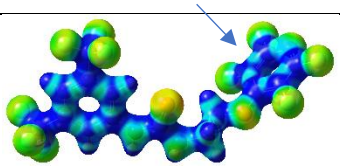
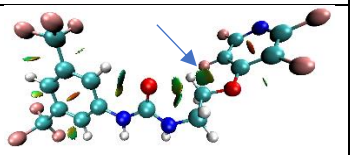
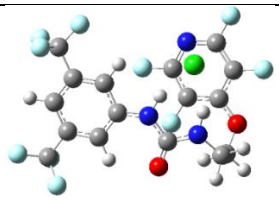
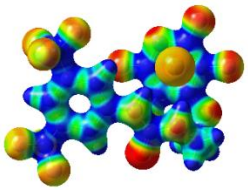
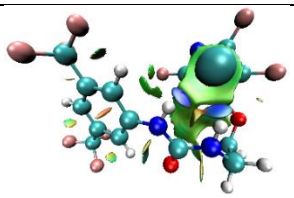
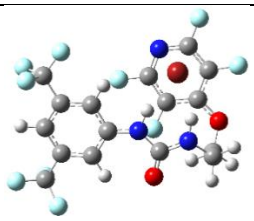
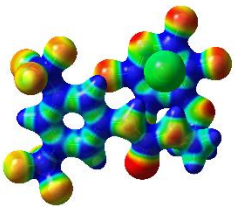
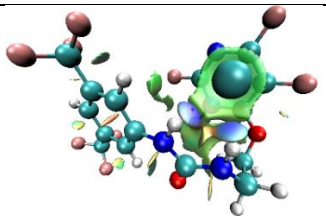
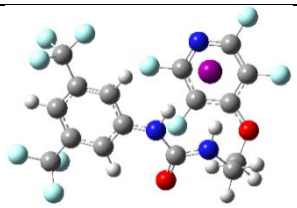
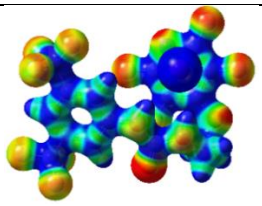
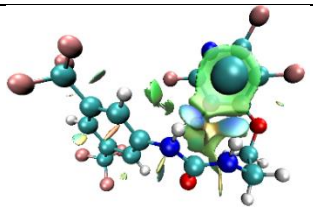
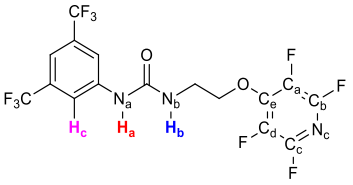
Entrée		Géométries optimisées	ESP	NCIplot
1	**39**			
2	**39**-Cl			
3	**39**-Br			
4	**39**-I			

*Tableau 4.8 Géométries optimisées, ESP et NCIplot du récepteur **39** et les complexes formés avec différents anions au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

Entrée	Liaison[a]	**39**	**39**-Cl	**39**-Br	**39**-I
1	$\mathbf{N_a}$-$\mathbf{H_a}$	1.009	1.042	1.039	1.033
2	$\mathbf{N_b}$-$\mathbf{H_b}$	1.009	1.033	1.032	1.028
3	**C**-$\mathbf{H_c}$	1.087	1.087	1.087	1.087
4	$\mathbf{H_a}$-X	--	2.059	2.216	2.490
5	$\mathbf{H_b}$-X	--	2.152	2.297	2.541
6	$\mathbf{H_c}$-X	--	3.297	3.350	3.506
7	X-centroïde	--	3.389	3.501	3.746
8	$\mathbf{C_a}$-X	--	3.896	3.979	4.208
9	$\mathbf{C_b}$-X	--	3.768	3.844	4.057
10	$\mathbf{N_c}$-X	--	3.591	3.686	3.897
11	$\mathbf{C_c}$-X	--	3.404	3.531	3.763
12	$\mathbf{C_d}$-X	--	3.488	3.622	3.869
13	$\mathbf{C_e}$-X	--	3.754	3.867	4.112



[a] distances en Å [b] centroïde défini par-rapport aux 6 atomes du cycle aromatique

*Tableau 4.9 Paramètres structuraux clés des topologies des complexes **39**-X calculés au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

Afin de confirmer ces observations qualitatives, le *Tableau 4.9* reprend les distances caractéristiques au sein du récepteur **39** et des différents complexes **39**-Cl, **39**-Br et **39**-I. Lors de la complexation des différents anions, l'augmentation significative des longueurs des liaisons $\mathbf{N_a}$-$\mathbf{H_a}$ et $\mathbf{N_b}$-$\mathbf{H_b}$ est caractéristique de la formation de liaisons hydrogène intermoléculaires (*Tableau 4.9*, Entrées 1 et 2). La liaison **C**-$\mathbf{H_c}$ est peu affectée (*Tableau 4.9*, Entrée 3). De plus, la polarisabilité croissante de l'anion conduit à des augmentations des longueurs des liaisons $\mathbf{H_a}$-X, $\mathbf{H_b}$-X et $\mathbf{H_c}$-X (*Tableau 4.9*, Entrées 4 à 6). Par comparaison au récepteur **1**, des augmentations des longueurs de liaisons $\mathbf{N_a}$-$\mathbf{H_a}$ et $\mathbf{N_b}$-$\mathbf{H_b}$ accompagnées d'une diminution globale des longueurs de liaisons $\mathbf{H_a}$-X et $\mathbf{H_b}$-X sont observées et significatives d'un renforcement de ces interactions faibles dans **39**. Lors du passage de **39** à **37**, les longueurs des liaisons $\mathbf{N_b}$-$\mathbf{H_b}$ et $\mathbf{H_a}$-X augmentent, tandis que $\mathbf{N_a}$-$\mathbf{H_a}$ et $\mathbf{H_b}$-X diminuent, conduisant au renforcement de la liaison hydrogène avec $\mathbf{H_b}$ et à l'affaiblissement de celle établie avec $\mathbf{H_a}$ avec **37**.

Une augmentation de la distance au centroïde est notée avec la polarisabilité croissante de l'anion, passant de 3.39 Å pour **39**-Cl à 3.75 Å pour **39**-I (*Tableau 4.9*, Entrée 7). De même, les distances **C**-X se retrouvent dans l'intervalle [3.4-3.9] Å pour **39**-Cl puis [3.8-4.2] Å pour **39**-I (*Tableau 4.9*, Entrées 8 à 13). Une large augmentation des distances au centroïde est notée par comparaison au récepteur **1**, soulignant des interactions π-anion plus faibles avec la pyridine fluorée qu'avec la tétrazine. La comparaison avec le phtalonitrile est plus difficile à établir, la nature des interactions π-anion η^2 et η^6 étant différente.

Afin d'évaluer théoriquement l'impact de la rigidité du bras espaceur sur les propriétés de complexation anionique, le récepteur **40** ainsi que les complexes **40**-Cl, **40**-Br et **40**-I ont été modélisés au niveau APFD/6-31+G(d,p) (*Annexe 41*).

Le *Tableau 4.10* rassemble les géométries optimisées, les ESP et les NCIplot du ligand et des différents complexes halogénés calculés. La rigidification du bras espaceur conduit à une préorganisation spatiale (*Tableau 4.10*, Géométries optimisées). En effet, de faibles différences de géométries sont observées lors de l'ajout des différents anions par rapport à la géométrie du récepteur. Différentes régions électrodéficientes (hydrogènes de l'urée, centre de la pyridine) se retrouvent donc dans une conformation limitant fortement la réorganisation spatiale du récepteur lors de la complexation (*Tableau 4.10*, ESP). Les liaisons hydrogène intermoléculaires et l'interaction π-anion déjà constatées avec le récepteur **39** sont également retrouvées dans ce cas (*Tableau 4.10*, NCIplot).

De manière intéressante, l'interaction π-anion est caractérisée par une hapticité η^2, par différence avec celle η^6 du récepteur **39**. De ce fait, cette interaction plus faible devrait engendrer une forte limitation de l'apport de la pyridine à l'interaction globale lors de la complexation avec le récepteur **40**, conformément aux données réunies avec les molécules **37** et **38**.

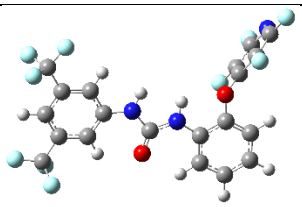
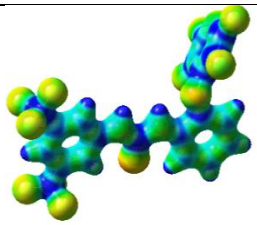
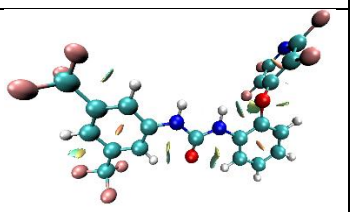
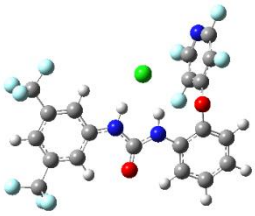
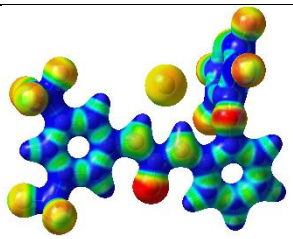
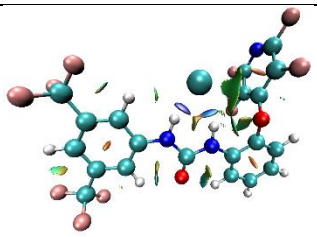
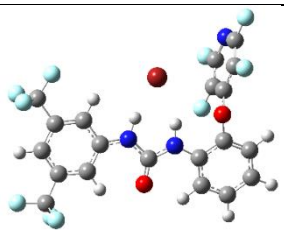
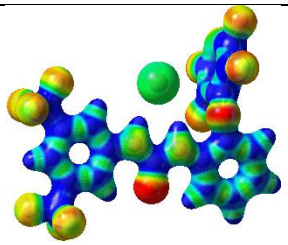
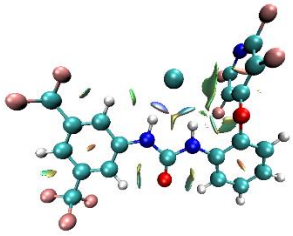
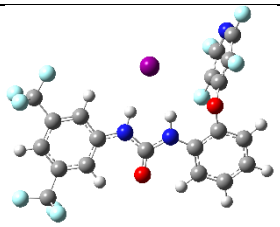
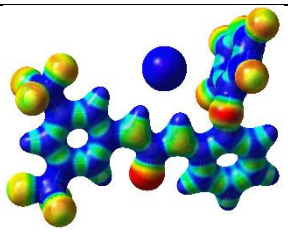
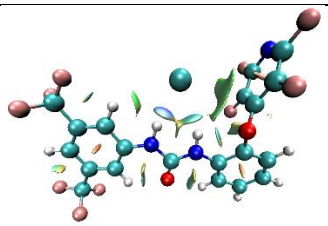
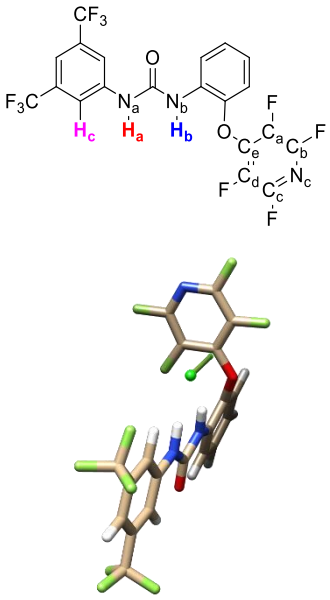
Entrée		Géométries optimisées	ESP	NCIplot
1	**40**			
2	**40**-Cl			
3	**40**-Br			
4	**40**-I			

*Tableau 4.10 Géométries optimisées, ESP et NCIplot du récepteur **40** et les complexes formés avec différents anions au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

Afin de confirmer ces observations qualitatives, nous avons mesuré les paramètres géométriques caractéristiques des différents complexes formés afin de les comparer aux molécules précédemment étudiées (*Tableau 4.11*).

La complexation conduit à une augmentation des longueurs des liaisons $\mathbf{N_a}$-$\mathbf{H_a}$ et $\mathbf{N_b}$-$\mathbf{H_b}$ corrélée à la formation de liaisons hydrogène intermoléculaires (*Tableau 4.11*, Entrées 1 et 2). De même, les longueurs des liaisons $\mathbf{H_a}$-X, $\mathbf{H_b}$-X et $\mathbf{H_c}$-X augmentent avec la polarisabilité de l'anion, témoignant d'une diminution de la force de ces interactions avec la polarisabilité croissante de l'anion considéré (*Tableau 4.11*, Entrées 4 à 6). La comparaison au récepteur **39** ne se révèle par très informative car un renforcement de la liaison hydrogène formée avec le proton $\mathbf{H_a}$ et une diminution de celle formée avec le proton $\mathbf{H_b}$.

Entrée	Liaison[a]	**40**	**40**-Cl	**40**-Br	**40**-I
1	$\mathbf{N_a}$-$\mathbf{H_a}$	1.009	1.044	1.042	1.037
2	$\mathbf{N_b}$-$\mathbf{H_b}$	1.010	1.035	1.031	1.028
3	**C**-$\mathbf{H_c}$	1.087	1.087	1.087	1.088
4	$\mathbf{H_a}$-X	--	2.028	2.176	2.422
5	$\mathbf{H_b}$-X	--	2.190	2.388	2.668
6	$\mathbf{H_c}$-X	--	3.211	3.235	3.329
7	X-centroïde[b]	--	3.242	3.366	3.576
8	$\mathbf{C_a}$-X	--	3.534	3.627	3.828
9	$\mathbf{C_b}$-X	--	4.082	4.147	4.334
10	$\mathbf{N_c}$-X	--	4.380	4.445	4.625
11	$\mathbf{C_c}$-X	--	4.125	4.217	4.405
12	$\mathbf{C_d}$-X	--	3.593	3.719	3.922
13	$\mathbf{C_e}$-X	--	3.248	3.379	3.595



[a] distances en Å [b] centroïde défini par-rapport aux 2 atomes du cycle aromatique et à l'atome d'oxygène adjacent au cycle

*Tableau 4.11 Paramètres structuraux clés des topologies des complexes **40**-X calculés au niveau APFD/6-31+G(d,p) et mesure du centroïde dans le cas du complexe **40**-Cl*

Les interactions π-anion présentes sont caractérisées par des distances au centroïde de la pyridine de 3.24 Å pour **40**-Cl, 3.37 Å pour **40**-Br et 3.58 Å pour **40**-I (*Tableau 4.11*, Entrée 7). Le caractère η^2 de l'interaction π-anion est observé pour tous les complexes (*Tableau 4.11*, Entrées 8 à 13). Ces observations qualitatives conduisent à la diminution de la force de l'interaction π-anion avec la pyridine dans les complexes issus de **40**, limitant son intérêt pratique dans la complexation des halogénures. Le récepteur **40** ne sera donc pas étudié en solution dans la suite de ce chapitre.

4.4.2 *Étude des propriétés de reconnaissance moléculaire de la molécule 39 : études photophysiques*

Le rendement quantique du récepteur **39** est de 3.2% dans l'acétonitrile. Ce rendement quantique est très proche de celui du récepteur **8**, indiquant une faible fluorescence du motif tétrafluoropyridine.

La mesure du spectre UV-visible et la modélisation moléculaire ont permis l'attribution des bandes observées (*Figure 4.9*). Trois bandes d'absorption centrées autour de 209, 248 et 291 nm correspondent ainsi à des transitions de type π->π* centrées sur le fragment bis(trifluorophényl)urée. En effet, le calcul théorique montre que les transitions de la pentafluoropyridine se situent majoritairement en-dessous du « cut-off » du solvant, ce qui ne nous permet pas de les observer dans l'acétonitrile.

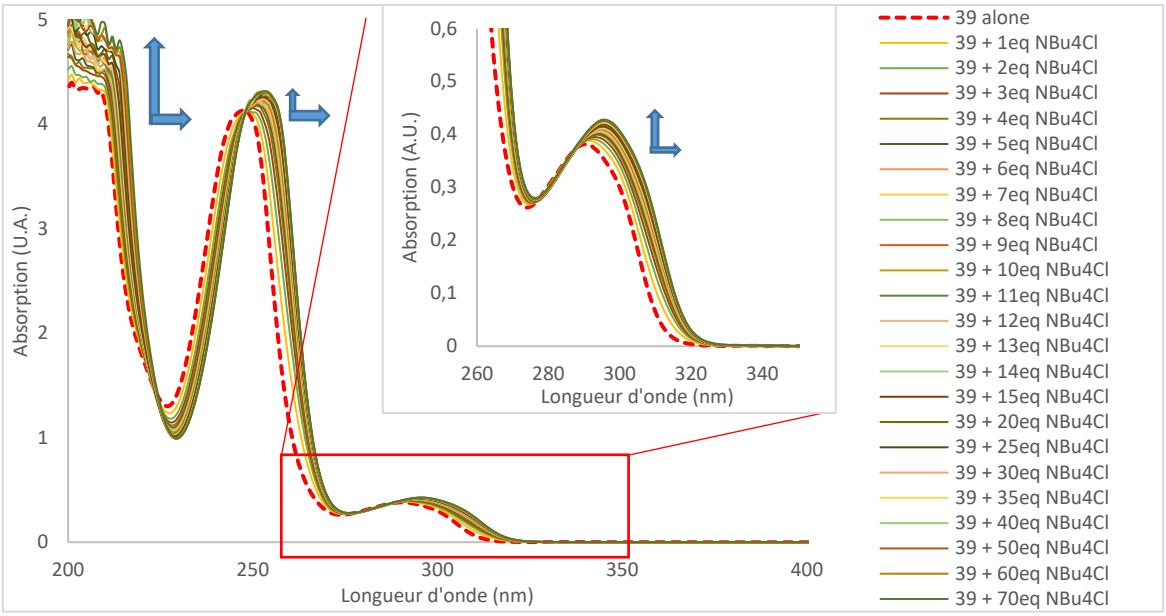


*Figure 4.9 Spectres d'absorption mesurés durant le dosage de **39** par le chlorure de tétrabutylammonium (de 0 à 70 équivalents)*

L'ajout du chlorure de tétrabutylammonium entraîne des déplacements hyperchrome et bathochrome importants des bandes d'absorption (*Figure 4.9*), justifiant la participation du fragment phénylurée à la complexation. Cependant, les données en absorption ne permettent pas d'extraire des indices sur la participation de la pyridine à la complexation. Un comportement similaire avec des évolutions plus marquées est constaté avec l'anion bromure (*Annexe 49*). Le cas du dosage de **39** par l'iodure montre quelques différences par rapport aux cas précédents (*Annexe 50)*. Les bandes centrées autour de 209, 248 et 291 nm subissent des déplacements bathochromes et hyperchromes plus importants que les deux cas précédents.

Entrée		$K_{A,\ abs,\ SPECFIT}$[a]	$K_{A,\ fluo}$[a]	$K_{A,\ fluo\ SPECFIT}$ [a]
1	**39**-Cl	2327 ± 1 (1%)	1917	2010 ± 1 (1%)
2	**8**-Cl	666 ± 1 (3%)	1286	1260 ± 1 (2%)
3	**39**-Br	271 ± 1 (2%)	308	336 ± 1 (0.4%)
4	**39**-I	1704 ± 1 (6%)	62	40 ± 1 (1%)

[a] Constantes d'association en L/mol

*Tableau 4.12 Constantes d'association déterminées par les mesures photophysiques pour le récepteur **39***

La spectroscopie de fluorescence montre la présence d'une bande de fluorescence dont le maximum se situe à 328 nm avec le récepteur **39** (*Figure 4.10*). Le suivi des propriétés de fluorescence lors de l'ajout de l'anion a été réalisé de manière similaire aux récepteurs précédents (*Figure 4.10*).

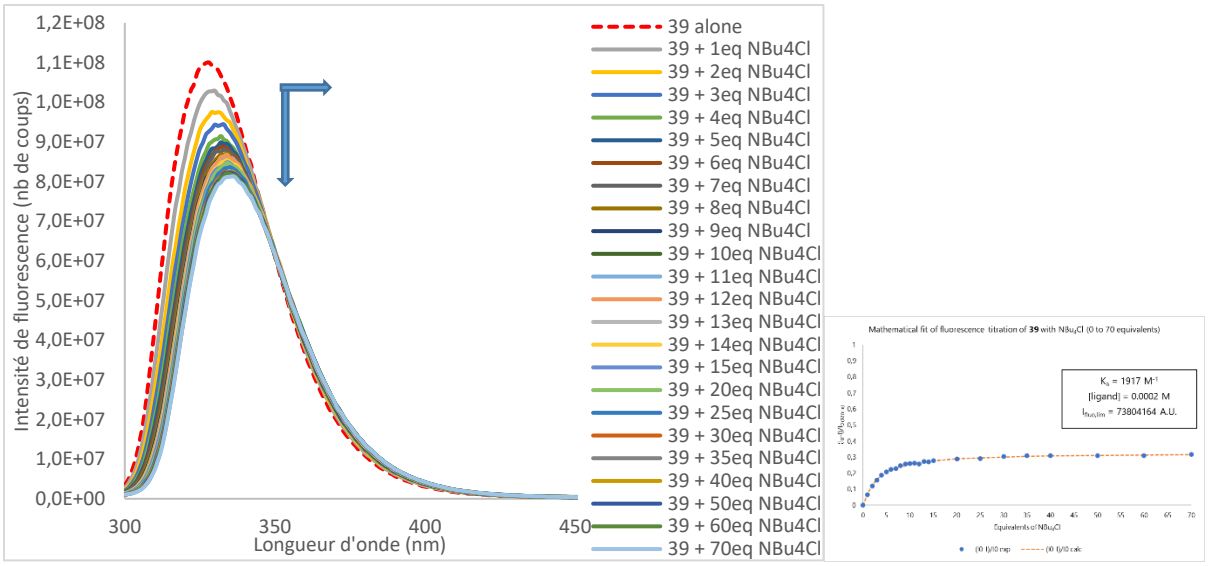


*Figure 4.10 Spectres de fluorescence mesurés durant le dosage de **39** par le chlorure de tétrabutylammonium (de 0 à 70 équivalents) – insert : détermination de la constante d'association*

Une extinction de fluorescence relativement limitée et accompagnée d'un déplacement bathochrome du maximum d'émission est observée. Ce comportement particulier se rapproche de celui observé avec le récepteur **8** (*Annexe 42*), ce qui ne nous permet pas de conclure à la participation de la pyridine dans la complexation. Ce comportement est également noté avec les anions bromure (*Annexe 49*) et iodure (*Annexe 50*). Cependant, il est à noter que l'extinction de fluorescence partielle est néanmoins plus importante lorsque la polarisabilité de l'anion augmente.

La mesure des constantes d'association des équilibres de complexation associés montre une augmentation de la constante d'association avec le récepteur **39** (2010 L/mol pour **39**-Cl) par comparaison au récepteur **8** (1260 L/mol pour **8**-Cl, *Tableau 4.12*). Les données semblent montrer un impact bénéfique de la présence du motif pyridine sur la complexation à l'état excité. Des constantes plus faibles sont obtenues avec les complexes **39**-Br (336 L/mol) et **39**-I (40 L/mol). Cependant, celles-ci sont légèrement supérieures à celles obtenues avec **37**.

La tétrafluoropyridine s'avère donc être un meilleur fragment donneur d'interaction π-anion dans ce design à l'état excité que le motif trifluorophtalonitrile. L'objectif suivant sera de déterminer si ce bénéfice est conservé à l'état fondamental en étudiant la reconnaissance moléculaire par spectroscopie RMN.

4.4.3 *Étude des propriétés de reconnaissance moléculaire de la molécule 39 : études par spectroscopie RMN*

Le spectre RMN du récepteur **39** montre les signaux caractéristiques des deux protons mobiles **H_a** et **H_b** à 7.78 et 5.73 ppm, respectivement (*Figure 4.11*). De plus, les signaux aromatiques sont observés à 7.55 et 8.00 ppm, ce dernier étant attribué aux protons **H_c**. Enfin, les protons de l'espaceur aliphatique se retrouvent à 3.61 et 4.61 ppm, respectivement.

L'ajout itératif d'ions chlorure conduit à des modifications du spectre RMN du proton (*Figure 4.11*). Le proton **H_a** se déblinde de 7.78 à 11.16 ppm à 25 équivalents d'ion chlorure ($\Delta\delta_{Ha,Cl}$=3.38 ppm). De plus, le proton **H_b** se déblinde de 5.73 ppm à 7.53 ppm ($\Delta\delta_{Hb,Cl}$=1.80 ppm). Un déblindage plus limité est remarqué avec le proton **H_c** ($\Delta\delta_{Hc,Cl}$=0.12 ppm).

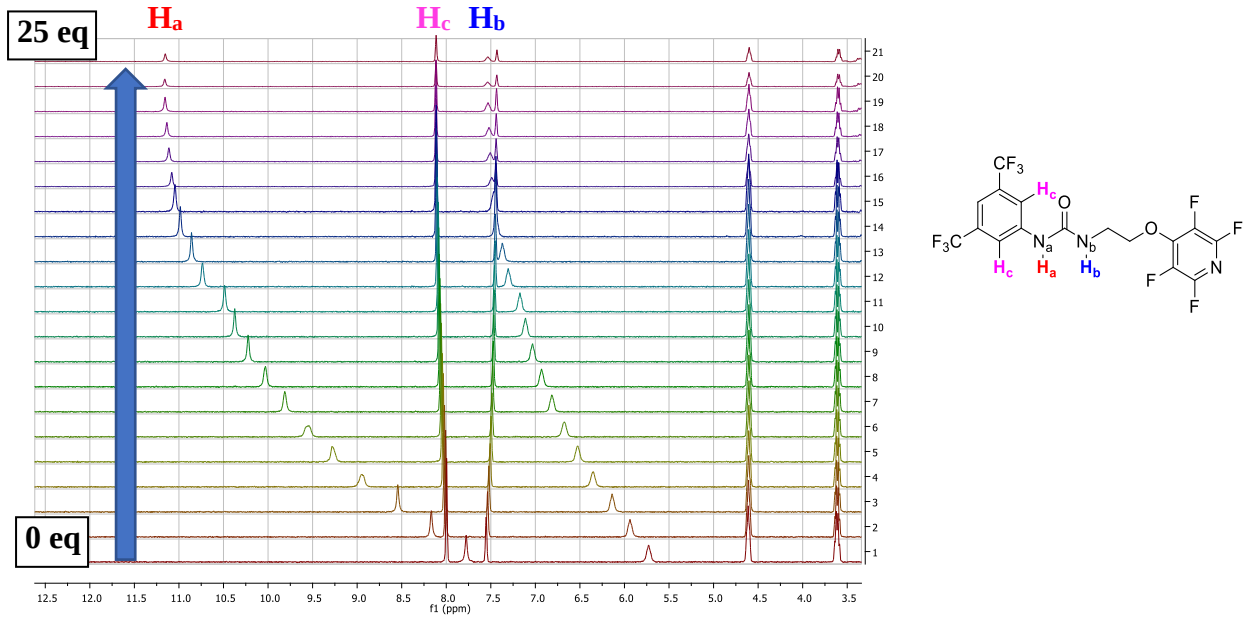


*Figure 4.11 Spectres ^{1}H obtenus lors du dosage RMN de **39** par TBACl (0 à 25 équivalents) et attribution des protons*

De plus, les signaux mesurés en RMN du fluor sont également largement affectés par l'ajout de l'anion (*Figure 4.12*). Le récepteur possède donc trois signaux situés à -62.34, -92.59 et -158.73 ppm, respectivement. Tandis que le premier signal est attribué aux groupements trifluorométhyles, les deux autres signaux sont attribués chacun à deux fluors de la pyridine et seront notés **F_a** et **F_b** dans la suite. Nous nous intéresserons plus particulièrement à ces deux derniers signaux. Ainsi, le signal des fluors **F_a** subit un blindage ($\Delta\delta_{Fa,Cl}$= -0.17 ppm) alors que le signal attribué aux fluors **F_b** subit un déblindage ($\Delta\delta_{Fb,Cl}$= 0.31 ppm, *Figure 4.12*). Ces modifications importantes mettent en évidence la participation de la pyridine dans la complexation des halogénures.

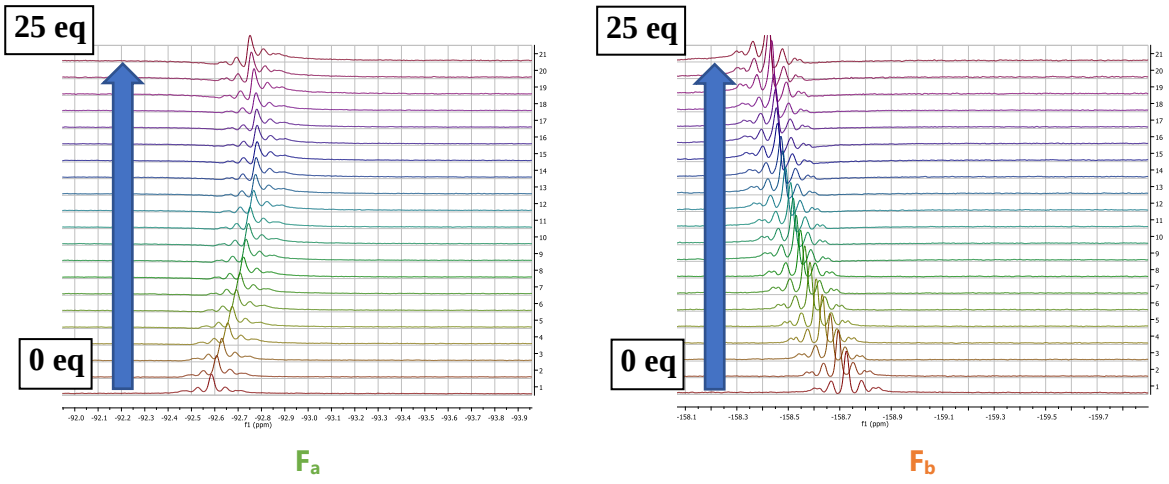


*Figure 4.12 Spectres ^{1}H obtenus lors du dosage RMN de **39** par TBACl (0 à 25 équivalents)*

Dans un deuxième temps, nous avons étendu ces dosages aux sels de bromure de tétrabutylammonium (*Annexe 51*) et d'iodure de tétrabutylammonium (*Annexe 52*).

Ainsi, dans le cas du bromure, des évolutions similaires au cas du chlorure sont à noter avec des déblindages des protons mobiles $\mathbf{H_a}$ et $\mathbf{H_b}$ plus faibles, témoignant d'une interaction plus faible (par exemple, $\Delta\delta_{Ha,Br}$=2.72 ppm et $\Delta\delta_{Hb,Br}$=1.44 ppm).

Enfin, dans le cas de l'iodure, les protons mobiles sont moins affectés par la présence de l'anion que dans les cas précédents (par exemple, $\Delta\delta_{Ha,I}$=1.95 ppm et $\Delta\delta_{Hb,I}$=1.09 ppm, *Annexe 52*). L'examen des spectres de RMN du fluor montre un comportement similaire au cas du bromure. Une légère différence est à noter avec le fluor $\mathbf{F_a}$ où un léger blindage suivi d'un déblindage à partir de 20 équivalents sont observés.

Entrée		$K_{A,Ha}$ [a]	$K_{A,Hb}$ [a]	$K_{A,Hc}$ [a]	$K_{A,Fa}$ [a]	$K_{A,Fb}$ [a]	$K_{A,SPECFIT}$ [a]
1	**39**-Cl	672	670	550	1071	487	744 ± 1 (0.04%)
2	**8**-Cl	1804	1811	1764	--[b]	--[b]	1757 ± 1 (0.1%)
3	**39**-Br	288	292	356	766	165	290 ± 1 (0.02%)
4	**39**-I	28	29	41	69	11	26 ± 1 (0.04%)

[a] Constantes d'association en L/mol [b] Pas de donneur π-anion sur la molécule **8**

*Tableau 4.13 Constantes d'association calculées pour la molécule **37** à l'aide des dosages RMN avec la méthode de Tardajos et Gonzalez-Gaitano et avec le logiciel SPECFIT*

Les constantes d'association ont été déterminées et sont rassemblées dans le *Tableau 4.13*. Ainsi, le complexe **39**-Cl affiche la meilleure constante d'association de la série (744 L/mol), qui reste cependant bien inférieure à celle obtenue avec le complexe **8**-Cl (1757 L/mol). La pyridine fluorée conduit donc à un phénomène d'anti-coopérativité entre les deux types d'interactions faibles présentes dans le complexe formé avec l'anion chlorure.[3,290] Des constantes plus faibles sont obtenues avec les complexes **39**-Br (290 L/mol) et **39**-I (26 L/mol). Ces valeurs sont inférieures à celles obtenues avec **1**.[254] De plus, l'analyse des données met en évidence une complexation équivalente pour **37**-Br et **39**-Br. Enfin, une légère amélioration de l'affinité de **39** pour l'anion iodure comparé à **37** est notée. L'ensemble des données semble indiquer une interaction favorisée avec le fragment pyridine vis-à-vis des ions polarisables à l'état fondamental.

4.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons sélectionné cinq fragments commerciaux potentiellement incorporables au design de nos récepteurs. Parmi ces fragments, deux ont été introduits avec succès, donnant accès à quatre nouveaux récepteurs synthétisés et caractérisés (*Figure 4.13*).

Ainsi, l'emploi du 2,3,5,6-tétrafluorophtalonitrile conduit à l'obtention de deux nouveaux récepteurs d'anions. L'étude théorique de ces récepteurs a montré que la dissymétrie induite

par la monosubstitution du phtalonitrile permettait d'envisager deux conformations différentes en solution lors de la complexation de chaque anion. Chacune de ces conformations se distingue par la face du phtalonitrile impliquée dans la complexation. Les niveaux d'énergie de ces deux conformations sont équivalents. Le phtalonitrile forme ainsi des interactions π-anion de type η^2. L'étude des propriétés d'absorption en solution met en évidence l'implication du phtalonitrile dans la complexation. Des rendements quantiques faibles ont été mesurés. Cependant, de fortes extinctions de fluorescence sont notées. L'augmentation de la constante d'association en présence du phtalonitrile confirme son apport à la complexation. Le passage du bis(trifluorométhyl)phénylurée à la pentafluorophénylurée conduit à une diminution des constantes d'association, en accord avec les résultats obtenus dans le chapitre précédent. La spectroscopie RMN montre des évolutions importantes des déplacements chimiques des protons et des atomes de fluor. L'augmentation de la constante d'association lors de l'ajout du phtalonitrile est en accord avec un effet coopératif du phtalonitrile.

De plus, nous avons introduit le fragment tétrafluoropyridine dans deux nouveaux récepteurs synthétisés et caractérisés. L'étude théorique du récepteur comportant un espaceur rigide aromatique conduit à une préorganisation spatiale établissant une interaction π-anion faible de type η^2. Par ailleurs, un espaceur aliphatique a permis de démontrer la formation d'une interaction π-anion de type η^6. L'étude qualitative des propriétés photophysiques de ce dernier ne nous a pas permis de conclure sur la participation à la complexation en solution de la pyridine. Cependant, quantitativement, la détermination de la constante d'association met en évidence un apport bénéfique faible à la complexation à l'état excité. Enfin, à l'état fondamental, une diminution drastique de la constante d'association par rapport au récepteur sans donneur d'interaction π-anion est caractéristique du phénomène d'anti-coopérativité entre les interactions faibles présentes après complexation de l'anion chlorure.

La *Figure 4.13* dresse un bilan de l'efficacité relative des différentes structures étudiées dans ce chapitre pour le piégeage anionique. Les nouveaux récepteurs ont donc des affinités plus faibles que **1** selon l'ordre : **37** > **39** > **40** > **38**.

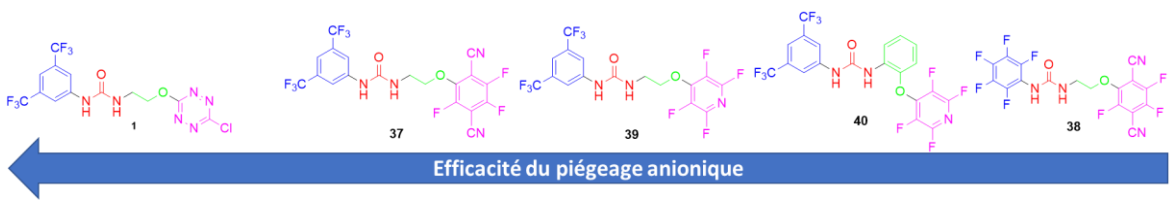


Figure 4.13 Bilan des modulations apportées sur la force d'interaction des récepteurs

En conclusion, la tétrazine reste le meilleur donneur d'interaction π-anion utilisé jusqu'à présent. Dans le chapitre suivant, nous allons examiner l'impact de la double-substitution de la tétrazine sur la complexation des anions.

CHAPITRE 5 :

MULTIPLICITÉ DES BRAS ESPACEURS, VERS UN MEILLEUR PIÉGEAGE ?

5.1 Introduction

L'objectif de ce chapitre sera l'évolution du design des récepteurs vers une double substitution de la tétrazine, permettant l'accès à une nouvelle famille de pinces moléculaires fluorescentes. En effet, l'examen du récepteur modèle **1** permet de mettre en évidence la présence d'un deuxième atome de chlore sur la tétrazine, permettant d'envisager l'installation d'un motif urée supplémentaire et de donner accès au récepteur **42** inédit (*Schéma 5.1*). [291]

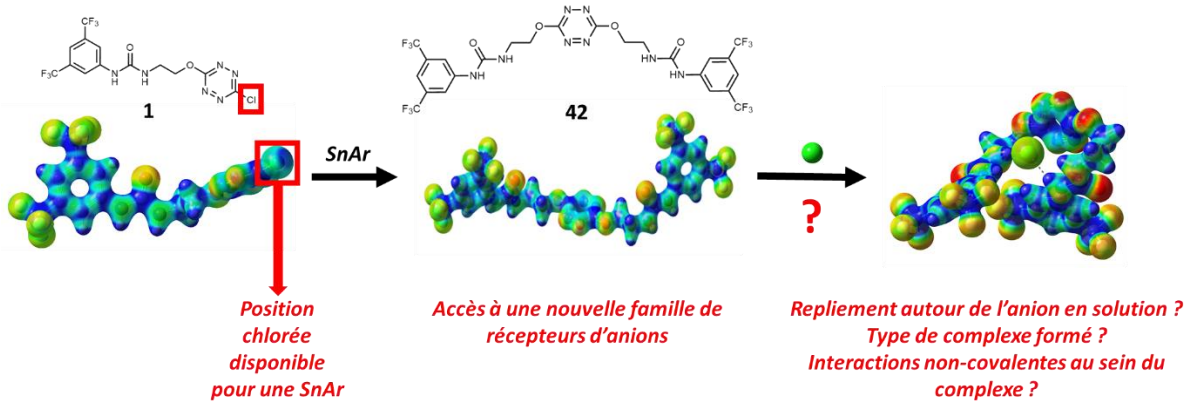


Schéma 5.1 Stratégie et design de la nouvelle famille de récepteurs

Dans cette optique, plusieurs questions émergent de ce design : *(i)* le repliement peut-il être effectif en solution ? *(ii)* Quel type de complexe sera formé ? *(iii)* Quelles interactions faibles seront présentes dans les complexes formés ? *(iv)* Combien d'interactions seront formées lors de la complexation ?

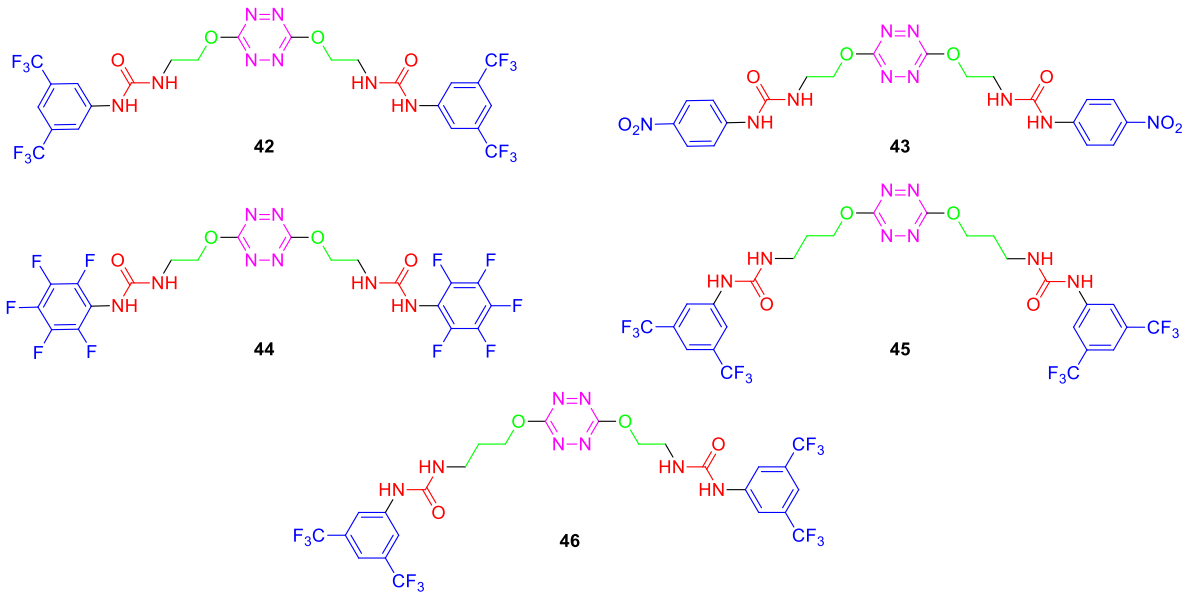


Schéma 5.2 Récepteurs étudiés dans ce chapitre

Pour répondre à ces questions, nous allons nous intéresser à la synthèse des récepteurs **42-46** (*Schéma 5.2*). Ainsi, afin de pouvoir mesurer l'impact de cette disubstitution, les récepteurs **42-45** sont inspirés des récepteurs **26-28** étudiés dans le *Chapitre 3*. Afin de mesurer l'impact de la dissymétrie sur les propriétés de reconnaissance moléculaire, le récepteur **46** possédant un bras éthyle et un bras propyle a également été envisagé.

Dans un premier temps, nous aborderons la synthèse et les caractérisations de ces récepteurs. Les cibles obtenues seront employées dans des études de reconnaissance moléculaire théorique. Enfin, nous évaluerons les propriétés des récepteurs obtenus par une combinaison de méthodes expérimentales en phase gazeuse et en solution.

5.2 Synthèse des récepteurs 42-46

5.2.1 *Synthèse des récepteurs symétriques 42-45*

La synthèse des récepteurs **42-45** requiert le greffage de deux bras urées sur le noyau tétrazine. Cette synthèse a donc été effectuée à l'aide d'une double substitution nucléophile « one-pot » en une étape, à partir des intermédiaires **3**, **33**, **34** et **35**. [291,292] La séquence implique tout d'abord l'utilisation de 2.05 équivalents de collidine et de 2 équivalents de précurseur **3** pour obtenir **1**. Ce dernier n'est pas isolé, le suivi réactionnel étant effectué par CCM. A l'issue de la disparition de la dichlorotétrazine, quatre équivalents de DMAP sont ajoutés au milieu réactionnel pour générer l'obtention de **42** avec un rendement de 38%. [292] De manière similaire, les composés **43** et **45** sont obtenus avec des rendements de 10% et 20%, respectivement (*Schéma 5.3*).

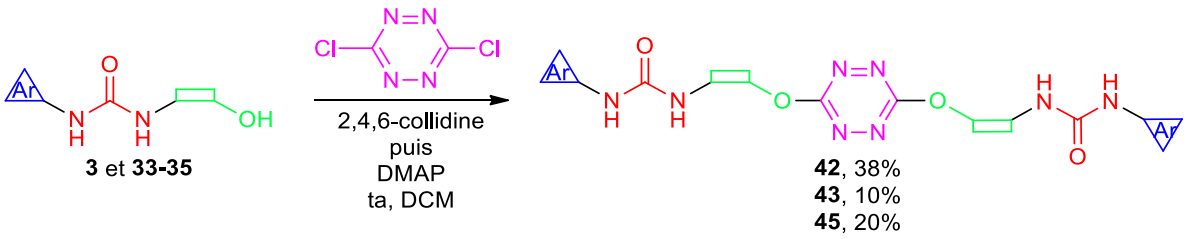


*Schéma 5.3 Synthèse des récepteurs **42-45***

Si **42**, **43** et **45** ont pu être isolés par chromatographie sur gel de silice, il n'a pas été possible d'isoler **44**. Si **44** figure dans l'empreinte RMN du produit brut réactionnel, il n'a pas été possible de l'isoler malgré plusieurs tentatives successives. Les récepteurs **42**, **43** et **45** ont été caractérisés par des méthodes spectroscopiques et analytiques (*cf Synthetic procedures and characterisation*).

5.2.2 Synthèse du récepteur dissymétrique 46

Le récepteur dissymétrique **46** a été obtenu en une seule étape de substitution nucléophile aromatique à partir du récepteur **26** isolé dans le *chapitre 3* et l'intermédiaire **2** décrit dans le *chapitre 2 (Schéma 5.4)*.

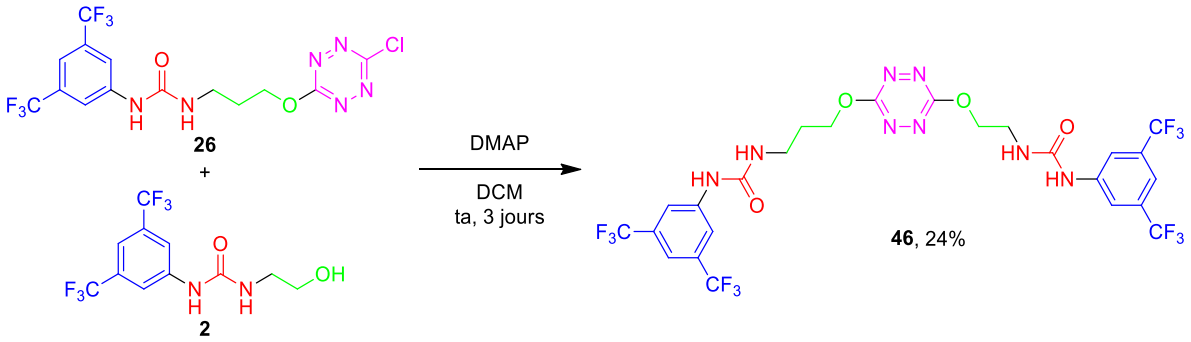


*Schéma 5.4 Synthèse du récepteur **46***

La réaction de ces deux réactifs en présence de 1,2 équivalents de DMAP permet de générer le récepteur **46** avec un rendement de 24%. Ce produit a également été caractérisé par des méthodes spectroscopiques et analytiques (*cf Synthetic procedures and characterisation*).

5.3 Étude du récepteur 42 et mise en évidence du phénomène d'anti-coopérativité

L'étude du récepteur **42** en solution et en phase gazeuse, dans un premier temps, devrait nous permettre de caractériser la complexation.

5.3.1 Étude théorique du récepteur 42

Avant de déterminer les propriétés de complexation de ce ligand, nous avons évalué le piégeage et les préférences conformationnelles avec cinq anions différents par calculs DFT. Des complexes ligand-hôte 1:1 ont été obtenus par optimisation de géométries et calcul de fréquences au niveau APFD/6-31+G(d,p) avec et sans effet de solvant (*Annexe 53*). Le tableau récapitulatif des structures optimisées, des ESP et des NCIplot est inséré en *Tableau 5.1*.

Le récepteur **42** adopte une conformation linéaire dans laquelle chaque bras est pratiquement orthogonal à la tétrazine (*Tableau 5.1, Entrée 1*). Cette conformation linéaire peut être due en partie à *(i)* la minimisation des interactions répulsives entre la tétrazine et chacun des deux bras, et *(ii)* la conformation *anti* de chacun des deux bras portant les urées par rapport à la tétrazine (*Tableau 5.1, Entrée 1, NCIplot*). La géométrie globale est maintenue par différentes interactions faibles comme : *(i)* l'interaction entre les protons de l'espaceur aliphatique et les atomes d'azote de la tétrazine et d'oxygène de l'urée, respectivement, *(ii)* l'interaction entre les protons en *ortho* du noyau aromatique terminal avec l'atome d'oxygène de l'urée, favorisant une conformation linéaire entre l'urée et le noyau aromatique.

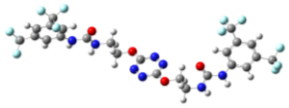
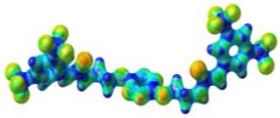
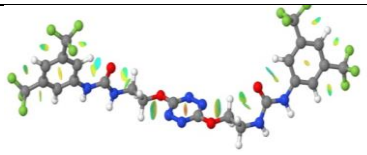
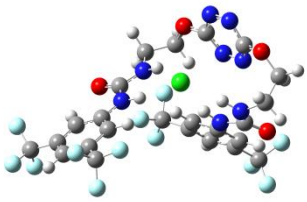
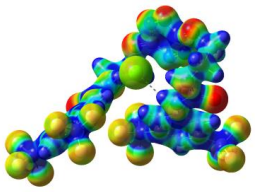
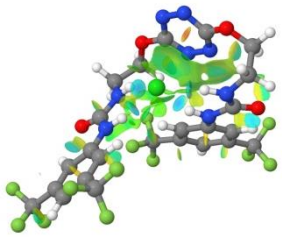
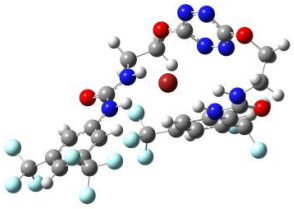
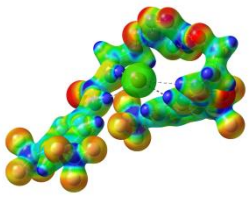
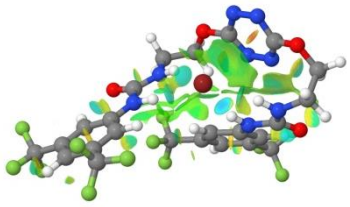
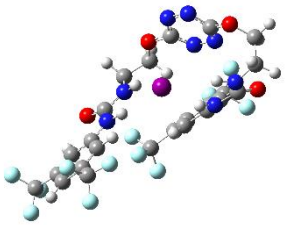
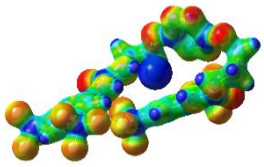
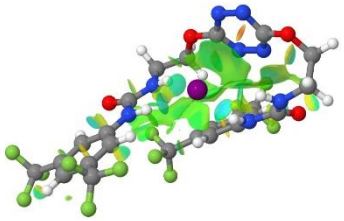
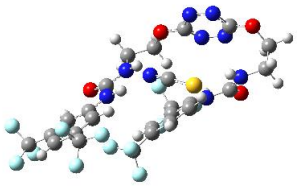
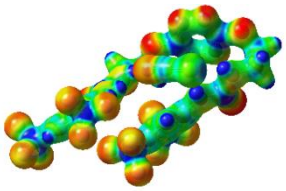
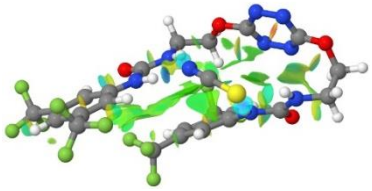
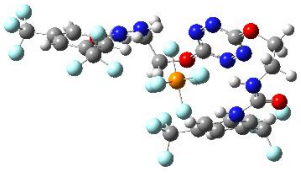
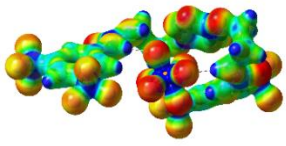
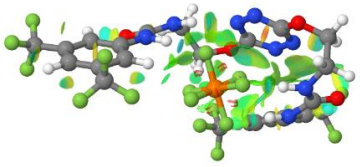
Entrée		Géométrie optimisée	ESP	NCIplot
1	**42**			
2	**42**-Cl			
3	**42**-Br			
4	**42**-I			
5	**42**-SCN			
6	**42**-PF_6			

*Tableau 5.1 Géométries optimisées, ESP et NCIplot du récepteur **42** et des complexes anioniques au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

Différentes régions montrent un déficit d'électrons (en bleu sur l'ESP) autour du centre de la tétrazine, sur les N-H donneurs de liaisons hydrogène et le substituant aromatique de l'urée, soulignant ainsi autant de sites de piégeage potentiels pour les anions (*Tableau 5.1, Entrée 1, ESP*).

Les géométries optimisées des complexes **42**-X (X=Cl, Br, I, SCN et PF_6) sont caractérisées par un repliement marqué du récepteur autour des différents anions (*Tableau 5.1, Entrées 2 à 6*). De larges surfaces vertes en forme d'assiette entre la tétrazine et les anions Cl^-, Br^- et I^- sont observées et caractéristiques d'interactions π-anion. Cependant, dans le cas **42**-SCN, le NCIplot ne met en évidence aucune surface d'interaction, significative d'une interaction faible entre la tétrazine et l'anion, ce qui marque un changement important par rapport à **1**-SCN. En effet, dans le cas **1**-SCN, l'atome d'azote s'oriente vers le centre de la tétrazine, permettant l'établissement d'une interaction π-anion (*Figure 5.1*). Dans **42**-SCN, l'atome d'azote du thiocyanate s'oriente dès lors vers la seconde urée. De plus, le complexe **42**-PF_6 montre uniquement une faible interaction π-anion avec l'anion hexafluorophosphate dans laquelle un seul atome de fluor est impliqué.

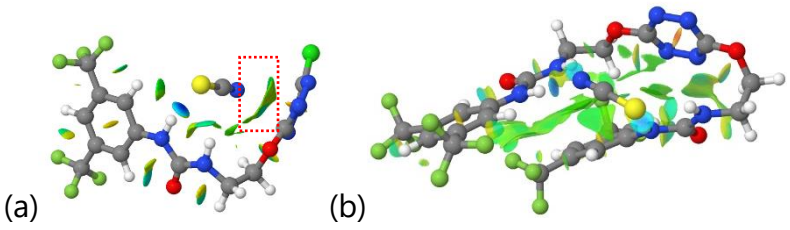
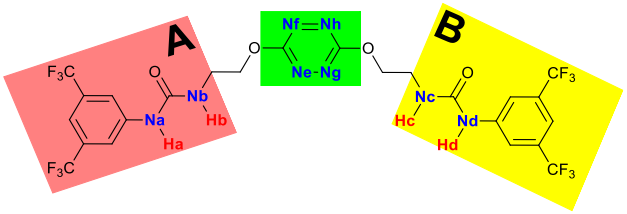


*Figure 5.1 NCIplot des complexes (a) **1**-SCN et (b) **42**-SCN*

De plus, dans l'ensemble des complexes étudiés, quatre petits disques bleus indiquent la formation de quatre liaisons hydrogène entre les hydrogènes des urées et les anions (*Tableau 5.1, NCIplot, Entrées 2 à 6*).



Entrée	Angles[a]	**42**	**42**-Cl	**42**-Br	**42**-I	**42**-SCN	**42**-PF_6
1	Plan A/Plan B	30.9	63.3	50.4	28.2	18.0	31.7
2	Plan A/Tétrazine	74.7	88.1	90.0	79.3	62.2	51.0
3	Plan B/Tétrazine	74.4	29.0	41.1	52.7	46.4	33.2

[a] angles mesurés en degrés

*Tableau 5.2 Angles caractéristiques des géométries des complexes **42**-X calculées au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

Afin de caractériser plus précisément les repliements, les angles entre les éléments structuraux clés ont été mesurés à l'aide du logiciel Chiméra (*Tableau 5.2*).[293] Les conformations des complexes sont fortement impactées par la géométrie de l'anion. Le récepteur peut ainsi être défini par trois plans principaux reliés ensemble par des unités O-CH_2-CH_2 flexibles : deux plans A et B composés d'un fragment arylurée de chaque bras et un plan correspondant à la tétrazine. Dans le récepteur **42**, la structure en « U » montre que les deux bras forment un angle de 31° (*Tableau 5.2, Entrée 1* et *Figure 5.2a*) dans lequel chaque urée pointe vers l'extérieur de la cavité.

(a)

(b)

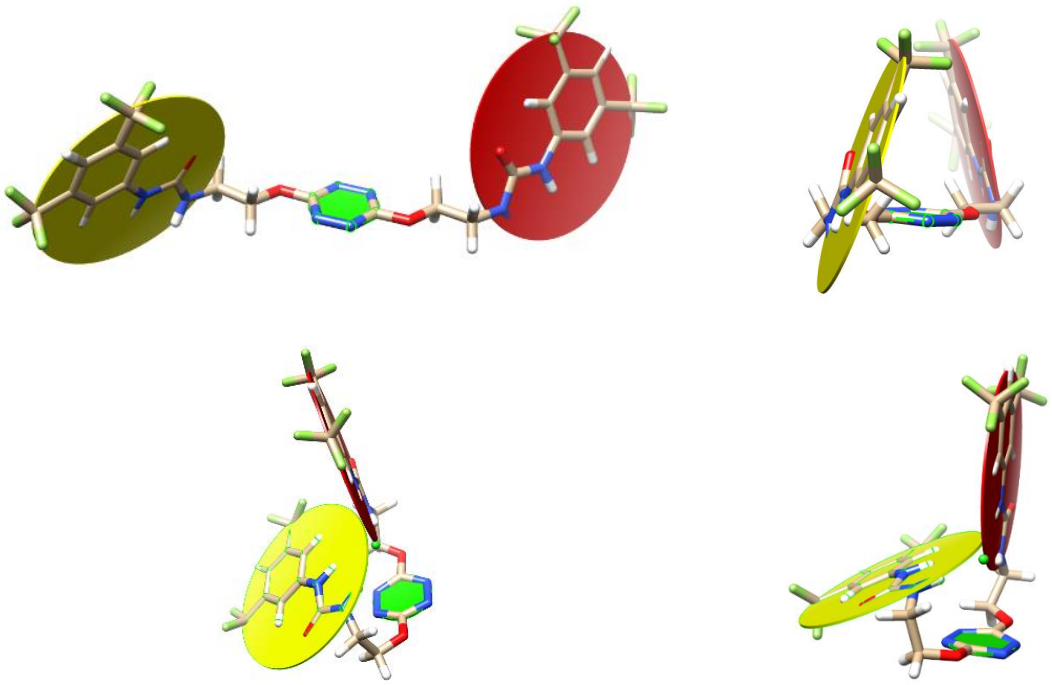


*Figure 5.2 Vues de l'orientation relative des bras urées dans (a) le récepteur **42** et (b) le complexe **42**-Cl*

En présence d'anions sphériques, dans **42**-Cl, **42**-Br et **42**-I, les conformations permettent d'observer une intersection des plans formés par les deux urées (*Figure 5.2b et Annexe 54*). Un angle de 63° est mesuré entre les deux plans A et B pour **42**-Cl. Avec la polarisabilité croissante de l'anion, cette valeur diminue (*Tableau 5.2, Entrée 1*). Le passage d'un anion sphérique à linéaire (SCN) et hexagonal (PF_6) impacte également la structure tridimensionnelle des complexes correspondants. L'orientation des plans arylurées par rapport à la tétrazine sont caractéristiques de l'architecture moléculaire des complexes. Le bras A est quasiment orthogonal à la tétrazine dans **42**-Cl et **42**-Br. L'angle plan A/tétrazine formé s'aplatit avec la polarisabilité croissante de l'anion (*Tableau 5.2, Entrée 2*). Le bras B contribue à la conformation globale en adoptant des angles plan B/tétrazine plus faibles (*Tableau 5.2, Entrée 3*). Dans le cas **42**-SCN, les deux bras sont pratiquement parallèles. En effet, dans ce cas, le NCIplot montre une interaction favorable entre le noyau aromatique électrodéficient d'un bras et l'urée de l'autre bras (*Tableau 5.1, Entrée 5, NCIplot*).

Les distances caractéristiques ont également été mesurées dans le but de voir l'influence du piégeage d'anion sur les géométries des complexes (*Tableau 5.3*). Le récepteur **42** montre quatre longueurs de liaisons N-H équivalentes. La complexation des anions conduit à une augmentation des longueurs de liaisons N-H par rapport au récepteur sans anion, caractéristique du phénomène de complexation (*Tableau 5.3, Entrées 1 à 4*). Cependant, une augmentation de la taille et de la polarisabilité de l'anion conduit à une diminution des longueurs de liaisons N-H (*Tableau 5.3, Entrées 1 à 4*) et une élongation des distances H-X (*Tableau 5.3, Entrées 5 à 8*), caractéristiques d'une diminution de la force des liaisons hydrogène intermoléculaires. L'influence de la proximité d'un groupement électrodéficient

sur les distances H-X est observée (*Tableau 5.3, Entrées 5 à 8*). Ainsi, la polarisabilité croissante de l'anion entraîne une augmentation des longueurs H-X. La proximité du groupement bis(trifluorométhyl)phényle induit un raccourcissement des distances H_a-X et H_d-X, comparativement à H_b-X et H_c-X. Ainsi, une large diminution des longueurs de liaison N-H par comparaison avec **1** est constatée (par exemple, 1.030 à 1.037 Å pour **1**-Cl vs. 1.022 à 1.027 Å pour **42**-Cl).[254]

Entrée	Liaison[a]	**42**	**42**-Cl	**42**-Br	**42**-I
1	N_a-H_a	1.009	1.026	1.026	1.023
2	N_b-H_b	1.009	1.023	1.022	1.020
3	N_c-H_c	1.008	1.022	1.020	1.020
4	N_d-H_d	1.010	1.027	1.027	1.026
5	H_a-X	---	2.190	2.343	2.617
6	H_b-X	---	2.256	2.440	2.702
7	H_c-X	---	2.243	2.464	2.745
8	H_d-X	---	2.223	2.310	2.533
9	X-centroïde	---	3.313	3.421	3.785
10	N_e-X	---	3.494	3.761	4.109
11	N_f-X	---	3.664	3.753	3.877
12	N_g-X	---	3.561	3.851	4.223
13	N_h-X	---	3.736	3.854	4.017

[a] distances en Å

*Tableau 5.3 Longueurs caractéristiques des complexes **42**-X calculés au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

Les distances entre l'anion et le centroïde de la tétrazine ont été mesurées (*Tableau 5.3, Entrée 9*). Ces distances sont proches pour **42**-Cl (3.31 Å) et **42**-Br (3.42 Å). Une augmentation marquée est notée pour **42**-I (3.79 Å). Ces distances augmentent par rapport aux complexes formés avec le récepteur **1** (3.12 Å pour **1**-Cl). Il existe donc une forte diminution des interactions au sein des complexes **42**-X par rapport aux complexes **1**-X. L'orientation de la tétrazine par rapport aux halogénures est impactée par la présence des deux urées. En effet, dans **42**-Br, des distances N_e-X, N_f-X, N_g-X et N_h-X équivalentes sont observées, représentatives d'un arrangement cofacial de la tétrazine et du plan urée/Br (*Tableau 5.3, Entrées 10 à 13*). Toutefois, dans **42**-Cl et **42**-I, les distances N_e-X, N_f-X, N_g-X et N_h-X sont différentes les unes des autres, significatives d'une rotation de la tétrazine par rapport au cas **42**-Br.

5.3.2 *Étude en phase gaz du récepteur 42*

Afin de déterminer la structure des complexes **42**-X formés en phase gazeuse, une série d'expériences MS et MS^n a été réalisée. Les spectres électrospray obtenus avec les différents anions sont globalement assez similaires. Un spectre ESI typique est présenté en *Figure 5.3a* pour TBACl.

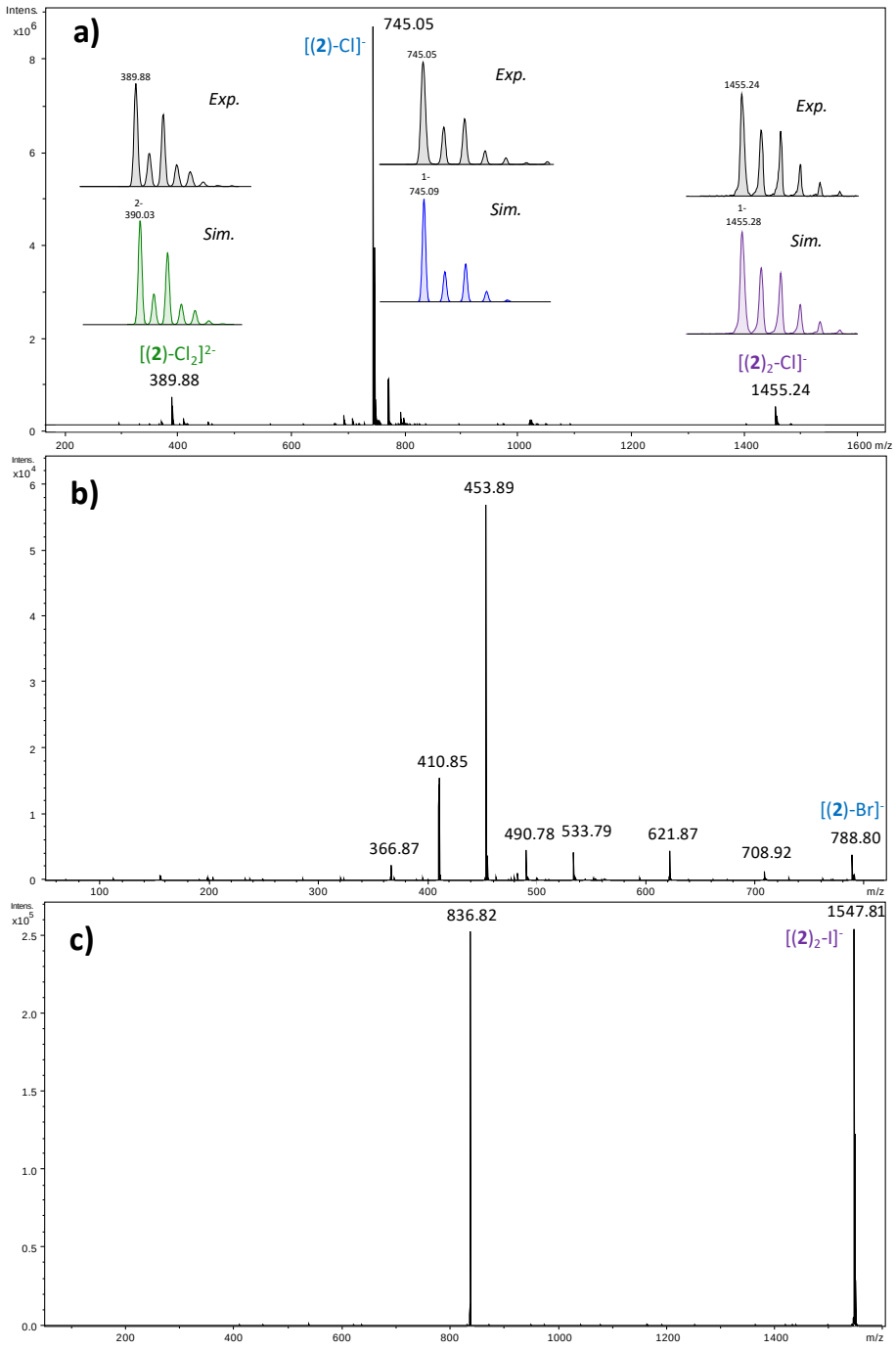


*Figure 5.3 (a) Spectre ESI obtenu avec un mélange équimolaire de **42**/NBu_4Cl (en insert sont présentés la comparaison entre les distributions isotopiques expérimentales et théoriques des différents massifs) - (b) Spectre MS/MS de l'ion $[(\mathbf{42})\text{-Br}]^-$ (m/z 789) – (c) Spectre MS/MS de l'ion $[(\mathbf{42})_2\text{-I}]^-$ (m/z 1548) (ici **2** correspond à **42**).*

Les distributions isotopiques permettent de caractériser aussi bien la composition et la stœchiométrie des complexes formés en phase gazeuse (voir inserts de la *Figure 5.3a* par exemple). Par souci de simplicité, les valeurs *m/z* discutées dans la suite de ce paragraphe correspondent au pic monoisotopique.

Quel que soit l'anion considéré, le spectre ESI est caractérisé par un anion $[(\mathbf{42})\text{-X}]^-$ très intense. Les ions $[(\mathbf{42})_2\text{-X}]^-$ sont systématiquement remarqués mais leur intensité est bien plus

faible. Selon les conditions expérimentales employées, les ions $[(\mathbf{42})_3\text{-X}]^-$ peuvent également être notés mais généralement en très faible abondance. Le complexe le plus intense montre donc une stœchiométrie 1:1 et les distributions isotopiques expérimentales indiquent que les complexes $[(\mathbf{42})_n\text{-X}_n]^{n-}$ avec $n>1$ ne sont pas observés. D'un autre côté, la longueur plutôt importante du récepteur **42** permet l'incorporation d'un deuxième anion et la formation des ions $[(\mathbf{42})\text{-X}_2]^{2-}$ (X=Cl, Br, I) comme le confirment les distributions isotopiques avec des pics séparés de 0.5 Da (*Figure 5.3a*). Ainsi, les complexes doublement chargés ne sont pas observés avec le récepteur **1** de taille plus modeste.[254]

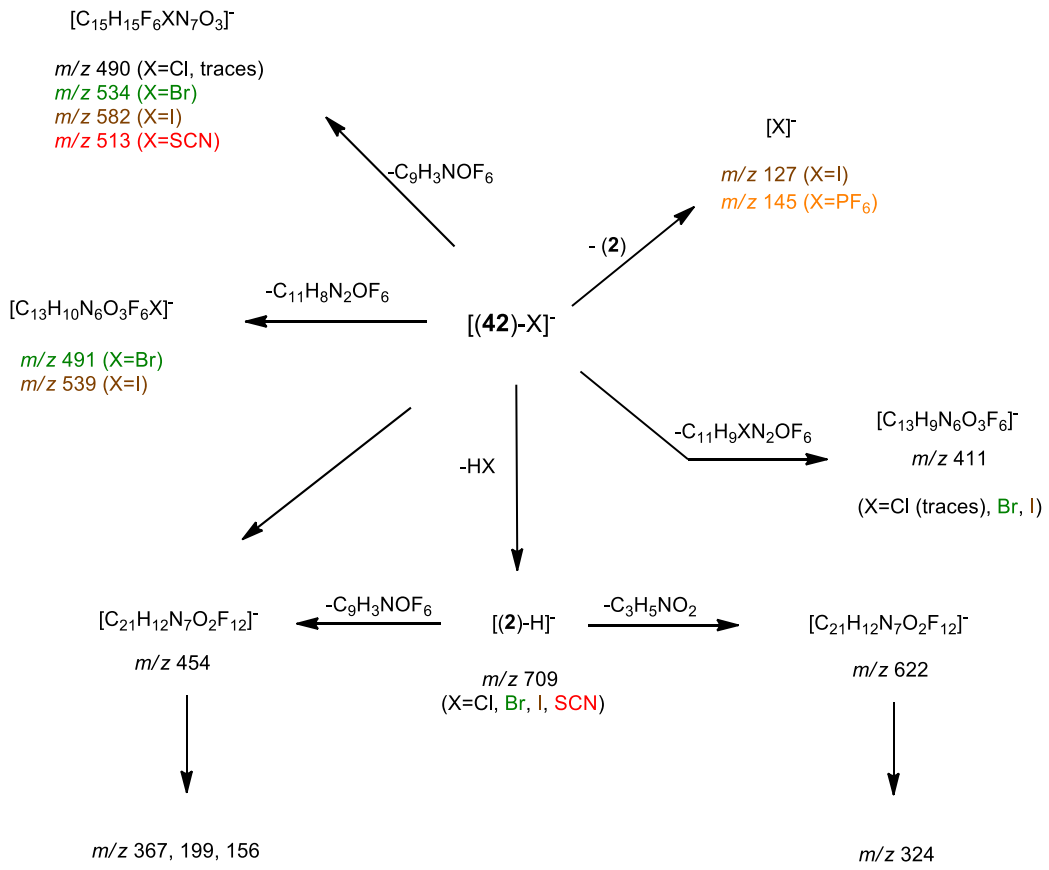


*Schéma 5.5 Schéma général des dissociations induites par collision dans les complexes [(**42**)-X]⁻*

Des informations structurales ont été déduites sur les anions $[(\mathbf{42})_n\text{-X}]^-$. Les espèces $[(\mathbf{42})_2\text{-X}]^-$ sont uniquement caractérisées par l'élimination d'une molécule **42** intacte (voir *Figure 5.3c*). Le cas de l'anion chlorure est différent : dans ce cas, on observe l'élimination d'une molécule de HCl (*Annexe 55*). Par la suite, nous nous sommes concentrés sur les complexes $[(\mathbf{42})\text{-X}]^-$ de stœchiométrie 1:1. Nous avons réalisé une série de spectres MS^n (n = 2-4), les fragmentations examinées sont récapitulées en *Schéma 5.5* (*Annexe 56*).

Le processus de fragmentation global dépend fortement de la nature de X. Comme dans le cas de **1**, la seule fragmentation notée en présence de PF_6^- est la formation de PF_6^-, suggérant ainsi une très faible interaction en phase gazeuse avec cet anion. Pour les quatre autres anions, plusieurs fragmentations similaires sont constatées, et notamment l'élimination

de HX, donnant lieu au récepteur déprotoné [(**42**)-H]$^-$ (*m/z* 709). Comme pour le récepteur **1**, l'intensité de cette déprotonation et la formation concomitante de HX est corrélée à l'acidité en phase gaz de HX (ou basicité de X$^-$).[260] Cela correspond à la principale fragmentation avec Cl$^-$ et SCN$^-$ ($\Delta H°_{acide}$(HCl)= 1395 kJ.mol^{-1} et $\Delta H°_{acide}$(HSCN)= 1361 kJ.mol^{-1}), plus basiques en phase gazeuse que Br$^-$ et I$^-$. Cette intensité diminue ainsi avec Br$^-$ ($\Delta H°_{acide}$(HBr)= 1353 kJ.mol^{-1}) et est encore plus faible avec I$^-$ ($\Delta H°_{acide}$(HI)= 1315 kJ.mol^{-1}). De plus, les expériences MS^3 montrent les fragmentations *m/z* 622 et 454, observées dans les spectres des ions [(**42**)-SCN]$^-$ et [(**42**)-Cl]$^-$, qui peuvent provenir de la dissociation de [(**42**)-H]$^-$ *(Annexe 56)*. Conformément aux données MS^4, l'ion *m/z* 622 peut se dissocier pour donner l'ion de *m/z* 324. De plus, l'ion de *m/z* 454 se dissocie à son tour pour donner lieu aux ions de *m/z* 367, 199 et 156. Ainsi, pour les anions Cl$^-$ et SCN$^-$, la majorité des fragments notés implique la formation préliminaire de récepteur déprotoné (*m/z* 709). La formation de cet ion implique vraisemblablement le départ d'un atome d'hydrogène des urées. Nous pouvons ainsi affirmer que le départ de H_a ou H_d devrait être plus favorable du fait de la stabilisation de la charge ionique par mésomérie avec le noyau aromatique. L'élimination de H_a est également corrélée avec l'élongation des liaisons N_a-H_a et N_d-H_d, plus importante que dans les liaisons N_b-H_b et N_c-H_c, comme mis en évidence par les calculs théoriques. L'observation de la déprotonation avec l'ensemble des anions étudiés à l'exception de PF_6^- indique dès lors une interaction plus faible de cet anion avec l'urée, comme le soulignent les paramètres géométriques issus de l'étude théorique.

Les fragmentations induites par des processus primaires alternatifs deviennent significatives avec les anions bromure et iodure, comme la formation de [(**42**)-H]$^-$, qui diminue avec la basicité plus faible de X$^-$. Ceci est visible en *Figure 5.3b*, avec la présence des fragmentations *m/z* 534, 491 et 411. Les deux premiers ions se retrouvent alors à *m/z* 582 et 539 avec l'iodure *(Annexe 55)*. Ceci est en accord avec une implication de l'anion dans les fragments générés. En effet, la formation de $[C_{15}H_{15}F_6XN_7O_3]^-$ peut être rationalisée par une attaque nucléophile directe de l'anion sur la tétrazine dans un premier temps, suivie de l'élimination du fragment $C_9H_3NOF_6$ *(Schéma 5.5* et *Annexe 56)*. Ainsi, ce mécanisme suggère une interaction de X$^-$ avec la tétrazine, accompagnée de la formation de $[C_{13}H_{10}N_6O_3F_6X]^-$ avant la dissociation.

Enfin, nous avons étudié la fragmentation des complexes [(**42**)-X_2]$^{2-}$ doublement chargés, observés avec les halogénures. Leur schéma de fragmentation est caractérisé par un mécanisme de séparation de charges conduisant à l'élimination de X$^-$ et la formation de l'ion [(**42**)-X]$^-$ précédemment étudié.

5.3.3 *Dosages RMN : étude en solution à l'état fondamental du récepteur 42*

L'affinité de **42** envers les anions Cl, Br, I, SCN et PF_6 a été étudiée par dosage RMN du proton dans l'acétonitrile. Le cas des anions sphériques sera discuté en premier. Les anions linéaires et hexaédriques seront discutés dans un deuxième temps.

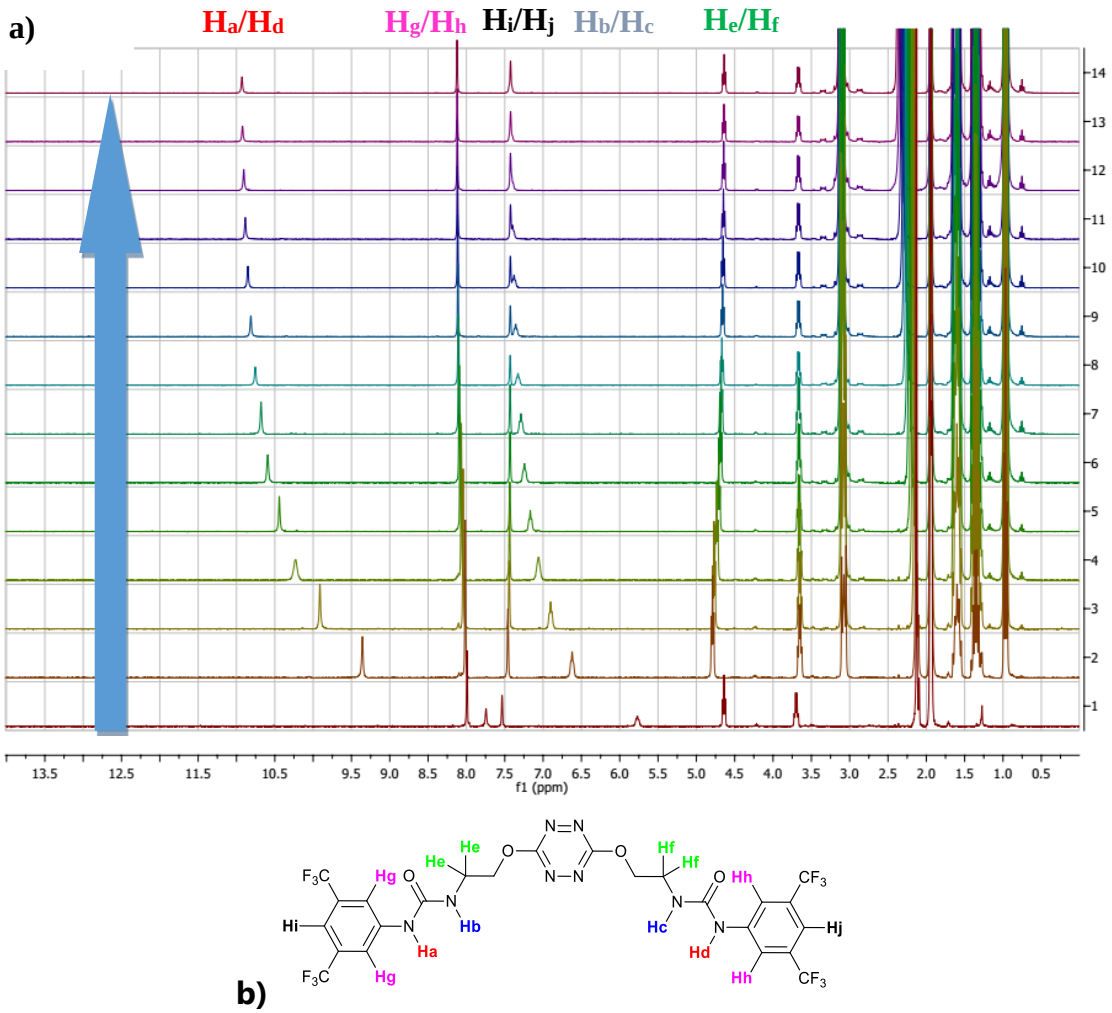


*Figure 5.4 (a) Dosage RMN du récepteur d'anion **42** par l'anion chlorure (0 à 13 équivalents) (b) attribution des protons*

La superposition des spectres RMN issus du dosage du récepteur **42** par l'anion chlorure est proposée en *Figure 5.4*. L'addition itérative de l'anion chlorure au récepteur conduit à des modifications importantes du spectre RMN. Ainsi, un déblindage important des signaux des deux protons mobiles de chaque urée est observé. D'après les études théoriques et les expériences de spectrométrie de masse précédentes, un piégeage coopératif des deux urées avec des contributions similaires est constaté. Cependant, si les quatre protons sont déblindés, chacun des deux signaux est impacté différemment. **H_a/H_d** subissent un déblindage de 7.74 à 10.93 ppm ($\Delta\delta_{Cl\text{-}Ha/Hd}$ = 3.19 ppm) et H_b/H_c évoluent de 5.77 à 7.43 ppm ($\Delta\delta_{Cl\text{-}Hb/Hc}$ = 1.66 ppm). Cette différence provient de la position du fragment aromatique électrodéficient proximal à **H_a/H_d**. Ces évolutions sont cohérentes avec celles obtenues dans

le cas du composé monosubstitué **1**. [254] Ainsi, à un équivalent de TBACl ajouté, **H_a/H_d** se déblindent de 1.61 ppm avec **42** tandis que **H_a** se déblinde de 2.59 ppm avec **1**. L'interaction dans **42** partagée entre les deux urées induit un déblindage moins important de chaque urée.

Les dosages ont été étendus aux autres anions sphériques (*Annexe 57)*. La même tendance a été remarquée avec Br ($\Delta\delta_{Br\text{-}Ha/Hd}$ = 2.74 ppm à 50 équivalents). Avec I, le déblindage des protons de l'urée augmente comparativement à **1** ($\Delta\delta_{I\text{-}Ha/Hd}$ = 1.96 ppm à 150 équivalents). De même, les déblindages de **H_a/H_d** sont supérieurs à ceux des protons **H_b/H_c**. La comparaison des différences de déplacements chimiques en fonction du nombre d'équivalents de sel ajouté est tracée en *Figure 5.5*. Le plateau observé pour chaque anion diminue avec la polarisabilité croissante de l'anion, indiquant ainsi une interaction plus importante entre Cl et **42** qu'entre Br ou I avec **42**.

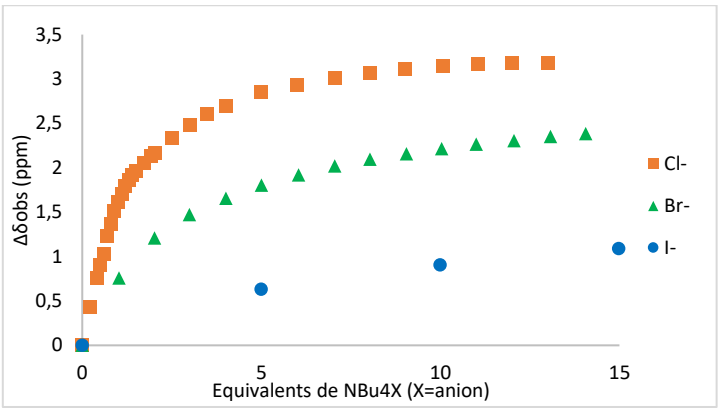


Figure 5.5$\Delta\delta_{Ha/Hd}$ tracée en fonction du nombre d'équivalents de NBu_4X (X = Cl, Br et I) ajouté pour les protons H_a/H_d

Le dosage a ensuite été réalisé avec l'anion linéaire thiocyanate. La même approche conduit à une allure similaire aux dosages précédents (*Annexe 57*). Les signaux des protons **H_a/H_d** et **H_b/H_c** se déblindent lors de l'ajout progressif de SCN^- avec $\Delta\delta_{SCN\text{-}Ha/Hd}$ = 1.81 ppm et $\Delta\delta_{SCN\text{-}Hb/Hc}$ = 0.80 ppm. Ces derniers suggèrent une interaction plus faible avec l'anion thiocyanate. Finalement, dans le cas de PF_6^-, aucune modification des déplacements chimiques n'est visible après l'addition de 5 équivalents d'anion, impliquant une absence d'interaction entre **42** et PF_6^-.

Comme observé précédemment, une diminution importante de $\Delta\delta_{X\text{-}Ha/Hd}$ et $\Delta\delta_{X\text{-}Hb/Hc}$ en passant de Cl^- à SCN^- est indicatrice de l'affinité générale de **42** avec les différents anions. Afin de clarifier et de confirmer cette tendance, nous avons déterminé les constantes d'association (*Tableau 5.4*).

Comme noté sur les spectres RMN, tous les complexes semblent être corrélés à un modèle ligand:hôte 1:1, ce qui est cohérent avec l'hypothèse d'un repliement en solution. **42**-Cl montre l'affinité la plus forte de la série étudiée (424 $L.mol^{-1}$). De plus, une diminution est constatée avec **42**-Br (296 $L.mol^{-1}$), **42**-I (20 $L.mol^{-1}$) et **42**-SCN (11 $L.mol^{-1}$). Aucune constante d'association n'a pu être déterminée avec **42**-PF_6.

Entrée		$K_{A,\ Ha/Hd}$[a]	$K_{A,\ Hb/Hc}$[a]	$K_{A,\ Hg/Hh}$[a]	$K_{A,\ SPECFIT}$[a]
1	**42**-Cl	459	487	61	424 ± 1 (0.4%)
2	**42**-Br	114	116	93	296 ± 1 (1.3%)
3	**42**-I	21	22	33	20 ± 1 (0.2%)
4	**42**-SCN	11	12	17	11 ± 1 (0.1%)
5	**42**-PF_6	--[b]	--[b]	--[b]	--[b]

[a] Constantes d'association en L/mol. [b] Aucun piégeage n'est observé.

Tableau 5.4 Constantes d'association déterminées des études RMN en utilisant les équations mathématiques et le logiciel SPECFIT

Une corrélation entre valeurs théoriques et expérimentales a été envisagée comme dans les chapitres précédents. Cependant, par suite de limitations du cluster de calculs, le niveau de précision maximal a été obtenu par un calcul d'énergie au niveau APFD/aug-cc-pvtz, générant une corrélation avec un faible coefficient de détermination (R^2 = 0.53). Dans la suite de ce chapitre, nous ne calculerons donc pas les énergies d'interaction des complexes étudiés.

5.3.4 *Analyses photophysiques : études en solution à l'état excité du récepteur 42*

En s'appuyant sur ses propriétés photophysiques, l'affinité de **42** pour les anions Cl, Br, I et SCN a été mesurée par spectroscopie UV-Visible et spectroscopies de fluorescences stationnaire et résolue en temps dans l'acétonitrile. Les cas des anions chlorure et bromure seront discutés en premier lieu. Dans un second temps, les comportements de I^- et SCN^- seront décrits.

Le spectre d'absorption de **42** montre la présence de quatre maxima d'absorption à 520, 343, 290 et approximativement 235 nm (*Figure 5.6*). Un calcul TD-DFT (PBE0/6-311+G(d,p)) a permis l'attribution des bandes. Les deux premières sont attribuées à des transitions n->π* et π->π* de la tétrazine, respectivement, tandis que les deux dernières sont attribuées à des transitions π->π* de la phénylurée. Le spectre de fluorescence montre une émission typique de la tétrazine substituée par deux oxygènes avec un maximum à 572 nm (*Figure 5.7*). Un rendement quantique de fluorescence de 8.5% a été mesuré. Une large diminution du rendement quantique comparé à **1** est observée, en accord avec nos résultats précédents.[12,254]

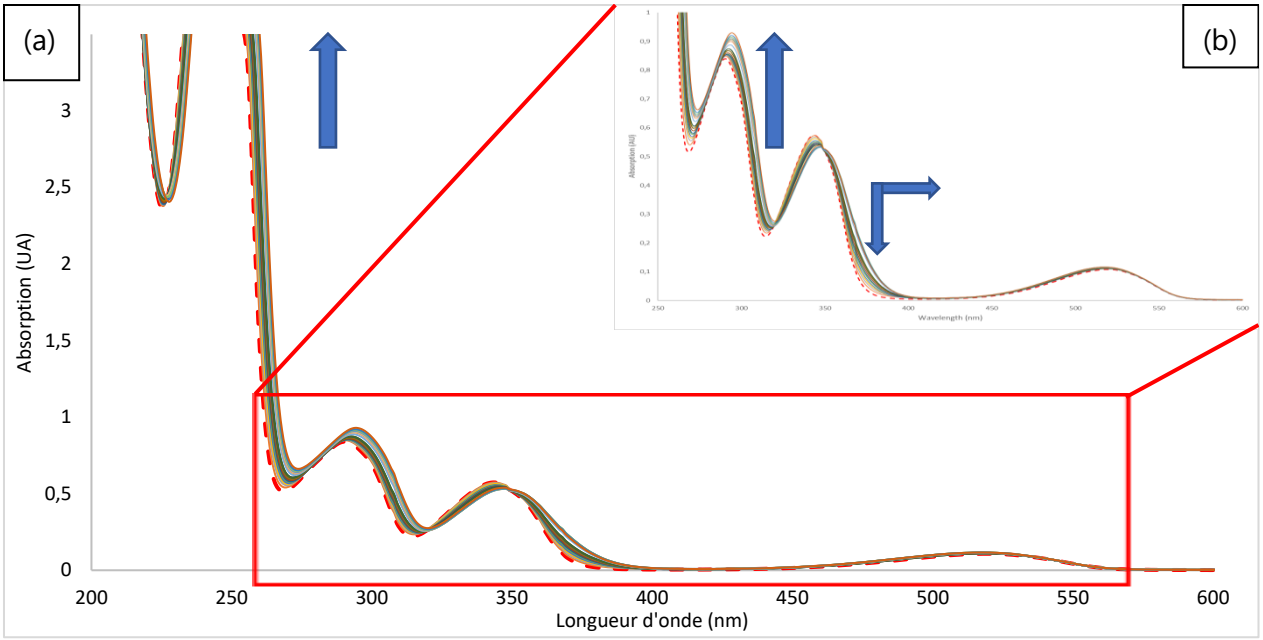


*Figure 5.6 Spectres d'absorption mesurés durant le dosage de **42** par le chlorure de tétrabutylammonium (0 à 11 équivalents de NBu_4Cl) : (a) spectre total, (b) zoom*

Les spectres UV-Visible mesurés pendant le dosage de **42** avec l'anion chlorure sont présentés en *Figure 5.6*. Des déplacements bathochromes et hyperchromes des transitions π->π* de la phénylurée sont observés. Les bandes π->π* de la tétrazine montrent un comportement différent avec des déplacements bathochromes et hypochromes, ainsi que l'apparition d'un point isobestique à 349 nm. Ce point isobestique est également constaté dans le cas de l'anion bromure (*Annexe 58)*. Enfin, la transition n->π* est peu affectée par l'ajout de l'anion. La constante d'association obtenue pour l'anion chlorure est bien plus importante qu'avec les autres anions, ce qui semble indiquer une certaine sélectivité du récepteur **42** pour l'anion chlorure (*Tableau 5.5*).

Entrée		$K_{A,\ abs,\ SPECFIT}$[a]	$K_{A,\ fluo}$[a]	$K_{A,\ fluo,\ SPECFIT}$[a]	$K_{A,\ déclins}$[a]
1	**42**-Cl	11990 ± 1 (1%)	27141	27886 ± 1 (1%)	30000
2	**42**-Br	196 ± 1 (2.1%)	1325	1267 ± 1 (1.0%)	1300
3	**42**-I	8 ± 1 (0.5%)	564	514 ± 1 (1.7%)	237
4	**42**-SCN	18 ± 1 (0.6%)	491	499 ± 1 (2.5%)	899
5	**42**-PF_6	--[b]	--[b]	--[b]	--[b]

[a] Constantes d'association en L/mol [b] aucun piégeage n'est observé

*Tableau 5.5 Constantes d'association calculées par les études photophysiques pour le récepteur **42***

Dans les cas des ions iodure et thiocyanate, les dosages UV-Visible montrent des faibles déplacements hyperchromes des bandes π->π* de la phénylurée (*Annexes 59 et 60)*. Aucun point isobestique et aucune modification des bandes π->π* et n->π* de la tétrazine ne sont notés dans ce cas. Ainsi, l'interaction prépondérante dans la complexation des anions est la liaison hydrogène.

L'extinction de fluorescence est également dépendante de l'anion considéré (*Figure 5.7*). Dans les cas du chlorure et du bromure (*Figure 5.7a [Cl] et Annexe 58 [Br]*), une extinction de fluorescence partielle est observée. Une faible interaction de la tétrazine est ainsi mise en évidence à l'origine de la formation d'une interaction π-anion. Cette propriété a déjà été utilisée pour mettre en évidence les interactions π-anion avec la tétrazine par d'autres équipes.[182] Malgré le large excès de sel ajouté, une extinction totale n'est pas notée dans ces deux cas. Ce comportement indique que les complexes formés entre **42** et les anions chlorure et bromure, respectivement, possèdent une fluorescence résiduelle. Ce phénomène sera étudié plus en détails par fluorescence résolue en temps.

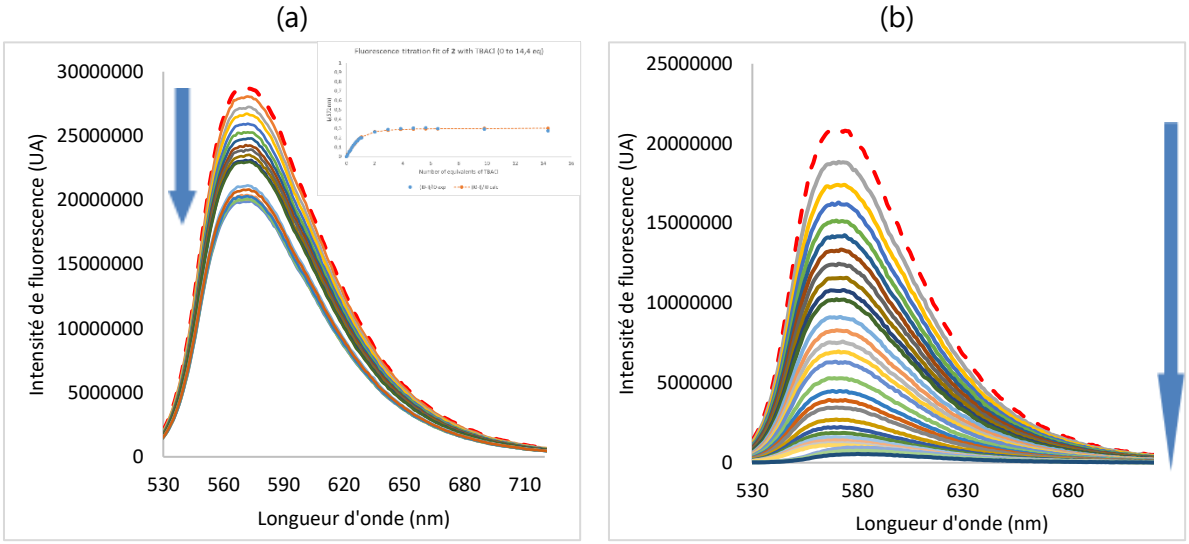


*Figure 5.7 Spectres de fluorescence mesurés durant le dosage de **42** par (a) le chlorure de tétrabutylammonium (0 à 11 équivalents de NBu_4Cl) – insert : détermination de la constante d'association et (b) l'iodure de tétrabutylammonium (0 à 200 équivalents de NBu_4I)*

Dans les cas de l'iodure et du thiocyanate (*Figure 5.7b [I] et Annexe 60 [SCN]*), l'addition d'un large excès d'anion induit une extinction totale de la fluorescence, caractéristique d'une interaction π-anion plus forte avec les anions polarisables à l'état fondamental.

L'exploitation de ces données a permis la détermination de nouvelles constantes d'association (*Tableau 5.5*). De même que précédemment, le modèle 1:1 est compatible avec l'ensemble des complexes étudiés. Une valeur importante est obtenue avec l'anion chlorure (27886 $L.mol^{-1}$), suivie de l'anion bromure (1267 $L.mol^{-1}$). L'iodure (514 $L.mol^{-1}$) et le thiocyanate (499 $L.mol^{-1}$) montrent des constantes d'association équivalentes. Aucune constante d'association n'a pu être obtenue avec PF_6^-, confirmant ainsi l'absence d'interaction en solution. Cet anion ne sera donc pas étudié en solution dans la suite de ce chapitre.

Une différence importante des constantes d'association est visible dans les expériences de RMN et de photophysique, en cohérence avec des études précédemment publiées (*Annexe 61*).[20,294] Plusieurs hypothèses ont ainsi été avancées pour expliquer les différences observées entre les constantes d'association déterminées par différentes méthodes analytiques, comme

le rôle des processus d'autoassemblage à haute concentration,[20] ou des phénomènes photoinduits à l'état excité.[294]

Des indices supplémentaires sur le comportement à l'état excité ont été déterminés par l'enregistrement des déclins de fluorescence durant le dosage des différents anions. Les déclins de fluorescence de **42** enregistrés pendant le dosage du TBACl sont présentés en *Figure 5.8*. Lors de l'addition du TBACl, l'intensité initiale de fluorescence est peu affectée, tandis que le temps de vie diminue de 43 à 25 ns à un équivalent d'anion. Après un équivalent, le temps de vie de fluorescence reste quasiment constant. Une seconde exponentielle avec un temps de vie long (~60 ns) apparaît lors de l'ajustement mathématique. La contribution de ce deuxième temps de vie reste minoritaire durant toute la durée du dosage. Cette donnée permet de conclure à une extinction de fluorescence majoritairement dynamique pour **42**-Cl, générant un complexe avec une faible fluorescence. Le passage à l'ion bromure (*Annexe 58*) conduit à un temps de vie unique attribué à la formation d'un complexe fluorescent avec un temps de vie résiduel de 22 ns. Ainsi, les petits anions induisent une interaction π-anion faible, et un équilibre entre les formes complexées et non complexées de la tétrazine est proposé, conduisant à une extinction dynamique.

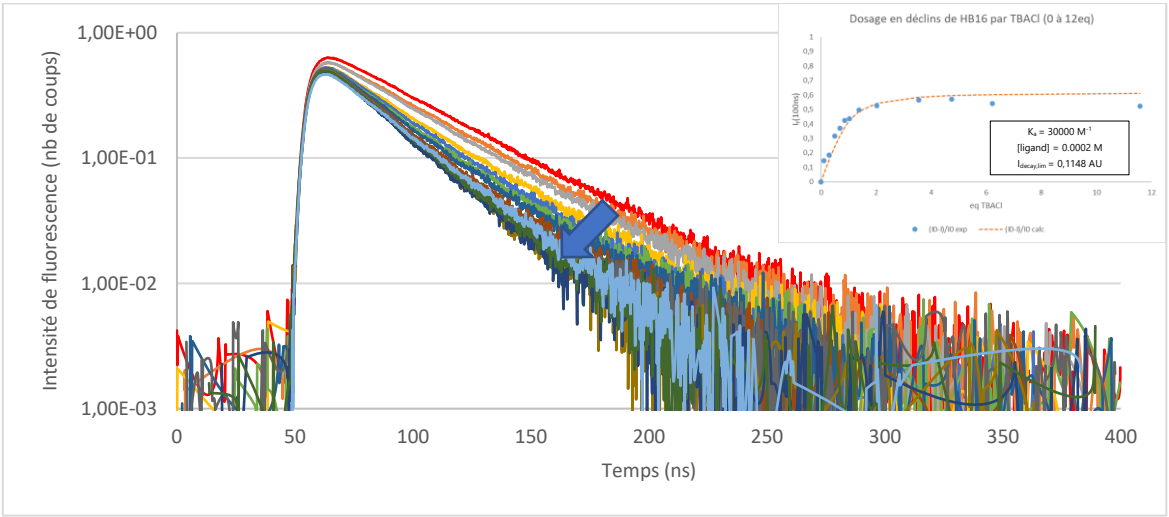


*Figure 5.8 Déclins de fluorescence mesurés durant le dosage de **42** par le chlorure de tétrabutylammonium (0 à 11 équivalents de NBu_4Cl), échelle logarithmique* – insert : détermination de la constante d'association

Dans le cas de l'iodure (*Annexe 59*) et du thiocyanate (*Annexe 60*), le comportement est sensiblement différent. Une forte diminution de l'intensité de fluorescence initiale est visible et accompagnée d'un raccourcissement du déclin. L'extinction est donc majoritairement statique dans ce cas. L'interaction avec les anions polarisables est donc constatée à l'état fondamental avant l'excitation.

5.3.5 *Conclusion*

Globalement, des tendances identiques sont observées dans les expériences de RMN et de photophysique avec les anions iodure et thiocyanate, à la faveur de meilleures propriétés de

piégeage de **1** par rapport à **42**. Cependant, les cas du chlorure et du bromure méritent une attention particulière. En effet, des valeurs similaires sont constatées pour les complexes **1**-Br et **42**-Br, mettant en évidence un changement de sélectivité lorsque la taille et la polarisabilité de l'anion diminuent. D'après les expériences de photophysique, une sélectivité pour l'ion chlorure est visible avec **1** et encore plus marquée pour **42**-Cl. Cependant, cette sélectivité est inversée lors de la comparaison des dosages RMN de **1**-Cl et **42**-Cl. Comme décrit par Albrecht, ce comportement peut résulter d'un phénomène d'auto-agrégation à concentration élevée de récepteur et d'anion comme lors des expériences de RMN.[20]

Les différences entre **1** et **42** peuvent, quant à elles, s'expliquer par un effet d'anti-coopérativité entre les cinq interactions non-covalentes.[3] Ainsi, les différentes interactions entrent en compétition, ce qui conduit à une diminution globale de la force d'interaction au sein du complexe.

5.4 Étude du récepteur 43 : influence de la modification du groupement électroattracteur

L'évolution suivante du design envisagée est la substitution des deux urées par deux groupements paranitrophényles. Nous explorerons donc les comportements en phase gazeuse et en solution de ce nouveau récepteur par comparaison à son analogue monosubstitué **28** et au récepteur **42** précédemment étudiés.

5.4.1 *Étude théorique du récepteur 43*

Comme précédemment, nous avons calculé les structures géométriques, les NCIplot et les ESP des complexes formés avec les cinq anions (*Tableau 5.6 et Annexe 62*).

Le récepteur **42** adopte ainsi un conformation linéaire similaire à celle observée avec le récepteur **41**, dans laquelle les deux bras urées se retrouvent pratiquement orthogonaux à la tétrazine (*Tableau 5.6, Entrée 1, Géométrie optimisée*). Cette conformation montre plusieurs interactions intramoléculaires constitutives comme : *(i)* des liaisons hydrogène intramoléculaires entre les atomes d'oxygène du -NO_2 et l'aromatique adjacent, *(ii)* des liaisons hydrogène entre l'oxygène de l'urée et l'hydrogène de l'aromatique d'un côté et un atome d'oxygène de l'espaceur aliphatique de l'autre et *(iii)* une liaison hydrogène entre un hydrogène de l'espaceur aliphatique et un atome d'azote de la tétrazine (*Tableau 5.6, Entrée 1, NCIplot*).

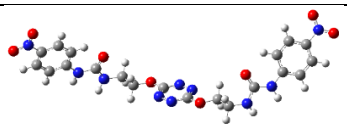
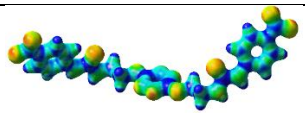
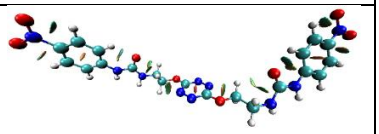
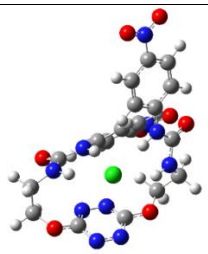
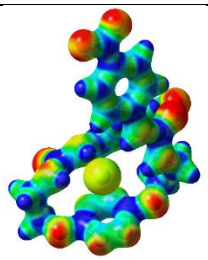
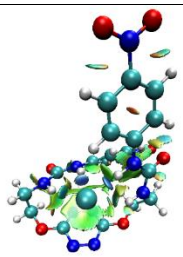
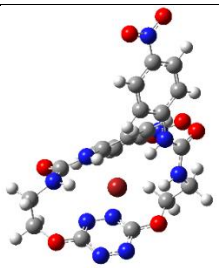
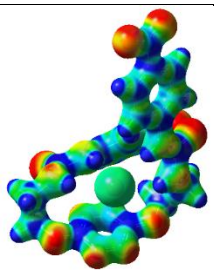
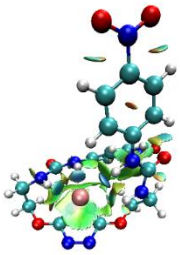
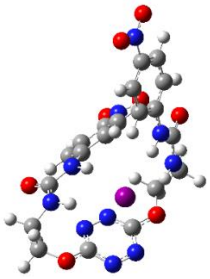
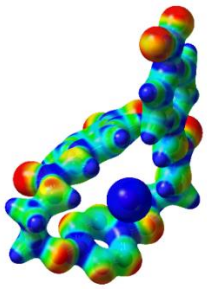
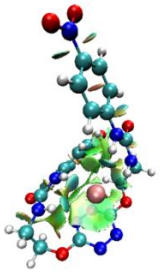
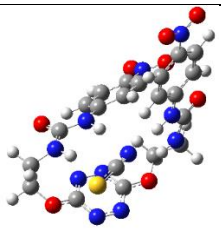
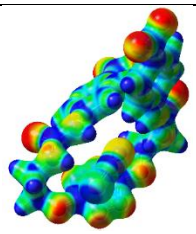
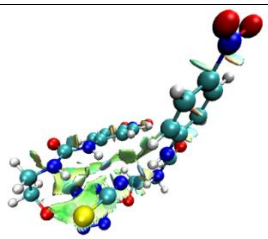
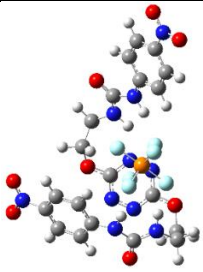
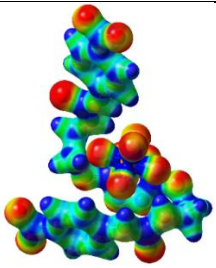
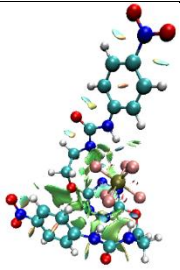
Entrée		Géométries optimisées	ESP	NCIplot
1	**43**			
2	**43**-Cl			
3	**43**-Br			
4	**43**-I			
5	**43**-SCN			
6	**43**-PF_6			

*Tableau 5.6 Géométries optimisées, ESP et NCIplot du récepteur **43** et des complexes anioniques au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

La présence des halogénures conduit à un repliement de la structure autour des anions, similaire aux cas observés avec **42** (*Tableau 5.6, Entrées 2 à 4, Géométries optimisées*). Ce repliement permet l'établissement de quatre liaisons hydrogène intermoléculaires avec les quatre atomes d'hydrogène des urées. Une large surface verte entre la tétrazine et l'anion est significative de la formation d'une interaction π-anion (*Tableau 5.6, Entrées 2 à 4, NCIplot*).

Le cas de l'anion thiocyanate montre une différence marquée entre **42**-SCN et **43**-SCN (*Figure 5.9*). Ainsi, alors que nous avons précédemment évoqué l'absence d'interaction entre l'ion thiocyanate et la tétrazine, la structure du complexe **43**-SCN montre une large surface d'interaction entre la tétrazine et les trois atomes de l'anion, significative de la formation de l'interaction π-anion dans ce cas. De même que dans le cas des halogénures, on observe la formation de quatre liaisons hydrogène intermoléculaires (*Tableau 5.6, Entrée 5, NCIplot*).

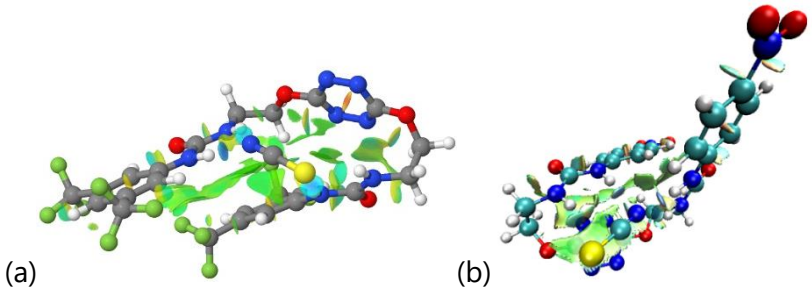


*Figure 5.9 NCIplot des complexes (a) **42**-SCN et (b) **43**-SCN*

Dans le cas du **43**-PF_6, le récepteur adopte une conformation en forme de S similaire à celle constatée dans le cas **42**-PF_6 (*Tableau 5.6, Entrée 6*).

Afin de pouvoir comparer plus précisément les différences de géométries entre les complexes **42**-X et **43**-X, nous avons mesuré les angles entre les motifs clés de la structure (*Tableau 5.7*). Les conformations adoptées par **43** et **43**-PF_6 sont assez proches de celles de **42** et **42**-PF_6, respectivement (différences entre les angles <10°, *Tableau 5.7*). De faibles différences sont notées avec les complexes **43**-Cl, **43**-Br et **43**-I, témoignant de la faible adaptation de la structure globale à la géométrie de l'anion par rapport à **42**. La différence de conformation la plus importante est visible entre **42**-SCN et **43**-SCN, conformément aux observations précédentes (différences entre les angles >20° pour les angles Plan A/Plan B et Plan A/Tétrazine, *Tableau 5.7*).

Entrée	Angles[a]	**43**	**43**-Cl	**43**-Br	**43**-I	**43**-SCN	**43**-PF_6
1	Plan A/Plan B	34.5	57.5	59.9	61.5	52.8	23.8
2	Plan A/Tétrazine	72.7	72.3	69.0	66.2	81.3	41.0
3	Plan B/Tétrazine	72.7	50.4	51.6	53.8	45.9	34.8

[a] angles mesurés en degrés

*Tableau 5.7 Angles caractéristiques des géométries des complexes **43**-X calculées au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

De même, nous avons comparé les longueurs des liaisons caractéristiques (*Tableau 5.8*). Des élongations des distances N-H et H-X lors de la complexation des différents halogénures

sont visibles et globalement équivalentes à celles obtenues avec **42** (*Tableau 5.8, Entrées 1 à 8*). La distance entre l'anion et le centroïde de la tétrazine augmente avec la polarisabilité de l'anion (*Tableau 5.8, Entrée 9*). Les distances dans **43**-Cl et **43**-Br sont supérieures à celles de **42**-Cl et **42**-Br, significatives de la probable diminution de l'interaction π-anion (*Tableau 5.8, Entrées 9 à 13*). La tendance inverse est notée lors de la comparaison entre **42**-I et **43**-I (*Tableau 5.8, Entrées 9 à 13*).

Entrée	Liaison[a]	**43**	**43**-Cl	**43**-Br	**43**-I
1	N_a-H_a	1.009	1.027	1.025	1.023
2	N_b-H_b	1.009	1.021	1.021	1.020
3	N_c-H_c	1.009	1.018	1.019	1.019
4	N_d-H_d	1.009	1.030	1.029	1.026
5	H_a-X	---	2.196	2.400	2.662
6	H_b-X	---	2.321	2.459	2.655
7	H_c-X	---	2.481	2.580	2.788
8	H_d-X	---	2.149	2.294	2.535
9	X-centroïde	---	3.385	3.474	3.655
10	N_e-X	---	3.594	3.653	3.814
11	N_f-X	---	3.670	3.780	3.973
12	N_g-X	---	3.713	3.769	3.915
13	N_h-X	---	3.770	3.875	4.052

[a] distances en Å

*Tableau 5.8 Longueurs caractéristiques des complexes **43**-X calculés au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

Comme observé précédemment lors de la comparaison de **1** et **42**, les longueurs caractéristiques augmentent globalement en comparant les récepteurs **28** et **43**. Elles sont donc significatives d'une interaction plus faible avec les anions dans le composé disubstitué.

5.4.2 *Étude en phase gazeuse du récepteur 43*

L'étude en phase gazeuse a débuté par l'enregistrement des spectres ESI de la molécule **43** avec cinq anions Cl, Br, I, SCN et PF_6.[269] Le spectre obtenu avec l'anion chlorure est présenté en *Figure 5.10a*.

De même que précédemment, dans l'ensemble des cas, la présence du complexe [(**43**)+X]$^-$ très intense avec une bonne corrélation entre les distributions isotopiques expérimentales et simulées est constatée, confirmant la stœchiométrie impliquée. Le complexe [(**43**)$_2$+X]$^-$ est également visible.

Afin d'obtenir des indices structuraux sur les complexes formés, les spectres MS/MS des dimères [(**43**)$_2$+X]$^-$ impliqués ont été mesurés (*Figure 5.10c)*. Ceux-ci montrent, comme précédemment, l'élimination d'une molécule **43** intacte conduisant à la formation de l'anion [(**43**)+X]$^-$.

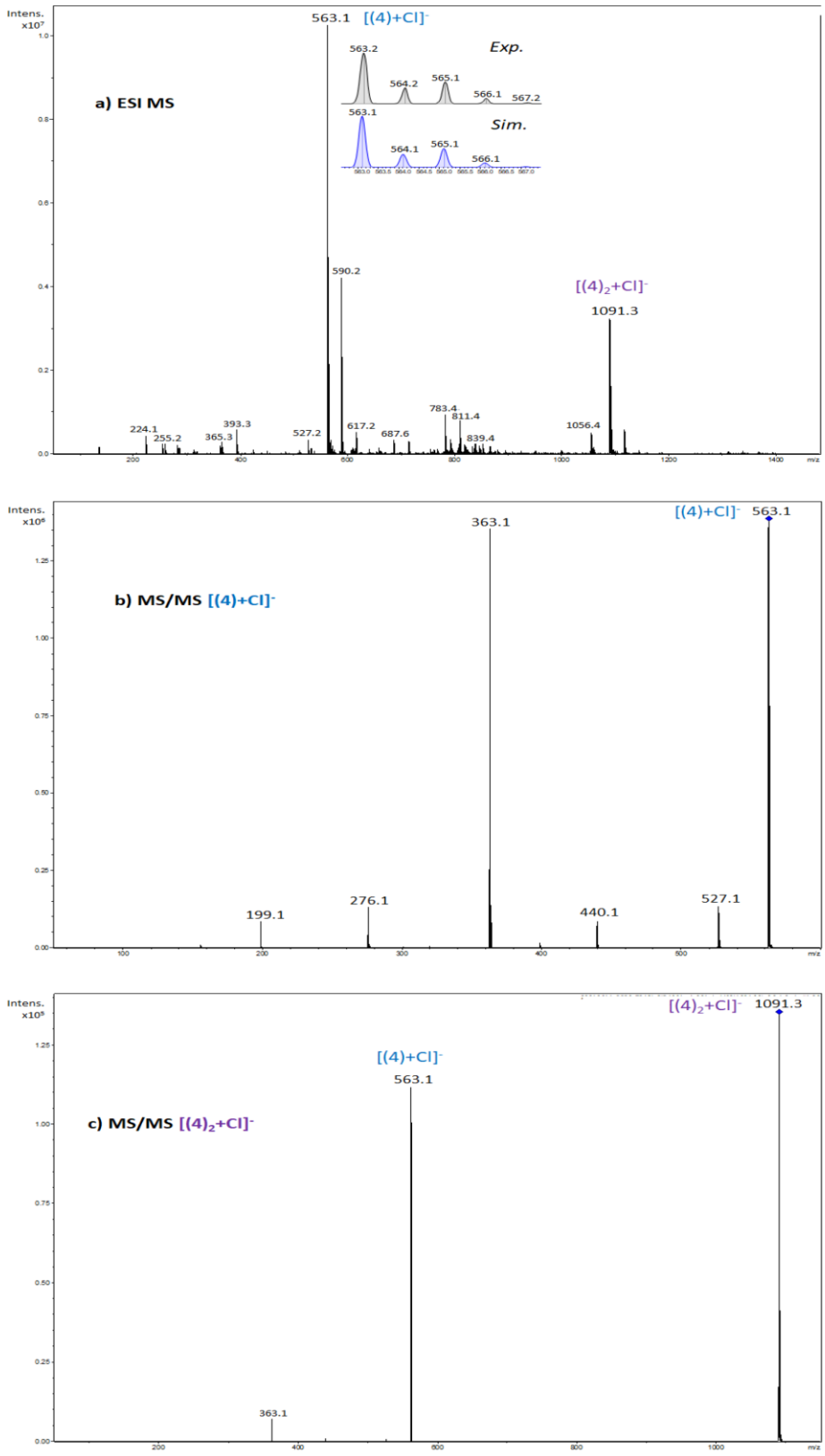


*Figure 5.10 (a) Spectre ESI obtenu avec un mélange équimolaire de **43**/NBu_4Cl (en insert sont présentés la comparaison entre les distributions isotopiques expérimentales et théoriques des différents massifs) - (b) Spectre MS/MS de l'ion [(**43**)-Cl]⁻ – (c) Spectre MS/MS de l'ion [(**43**)$_2$-Cl]⁻ (ici **4** correspond au composé **43**).*

Nous nous sommes concentrés sur les complexes 1:1, à savoir les ions [(**43**)+X]$^-$. Le schéma général des dissociations observées est disposé en *Schéma 5.6*.

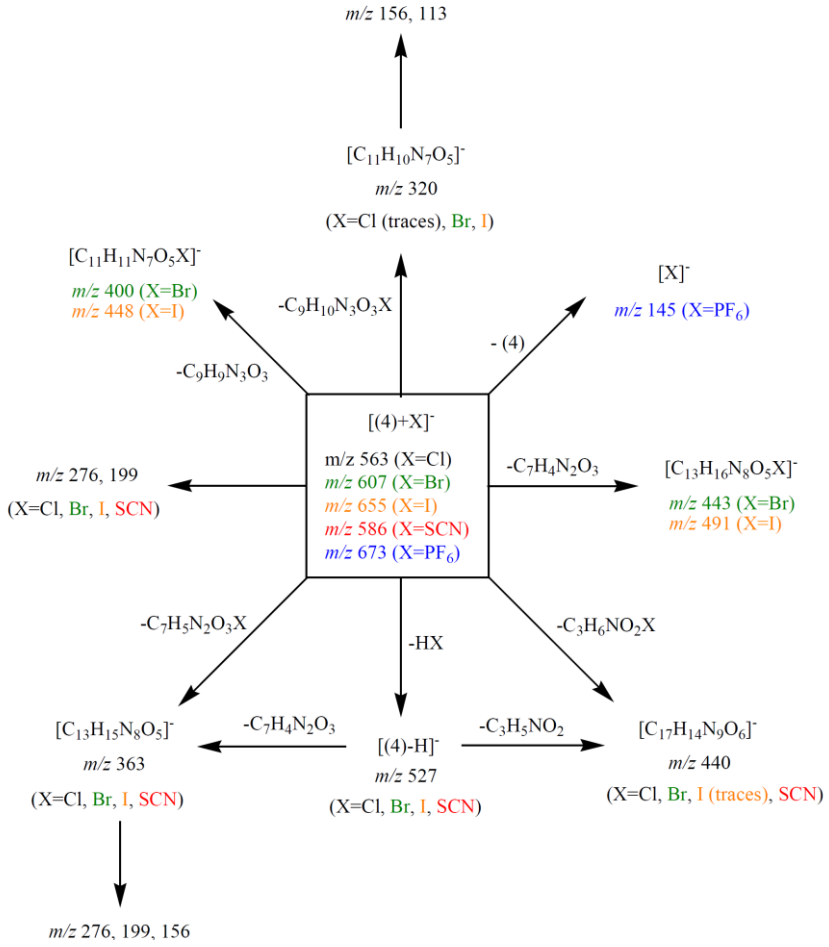


*Schéma 5.6 Schéma général des dissociations induites par collision dans les complexes[(**43**)-X]$^-$(ici **4** correspond à**43**)*

Plusieurs dissociations sont communes aux composés **42** et **43** (*Schéma 5.6*) :

(i) L'élimination d'une molécule **43** intacte et la formation de l'anion X$^-$, constatée uniquement avec PF_6^- (*m/z* 145) et témoignant de la faible interaction du récepteur **43** avec cet anion.

(ii) La formation des ions *m/z* 440 et 363, issus de la dissociation de [(**43**)-H]$^-$ ou de [(**43**)+X]$^-$ directement. L'ion *m/z* 363 est très intense et se dissocie pour former les ions *m/z* 276, 199 et 156.

(iii) La formation de [(**43**)-H]$^-$ est corrélée à la basicité de X$^-$. Ainsi, des ions provenant de processus primaires alternatifs deviennent significatifs avec les anions bromure et iodure. C'est le cas des ions de *m/z* 443 (resp. 491), 400 (resp. 448) et 320 pour l'anion bromure (resp. iodure). Les deux premiers processus impliquent l'halogénure comme détaillé précédemment. La dernière fragmentation induit elle-même la formation des ions *m/z* 156 et 113 (non remarqués dans le cas de **42**).

L'analyse des fragmentations permet donc d'en déduire que l'anion interagit à la fois avec le motif urée et la tétrazine.

5.4.3 *Études en solution du récepteur 43*

De la même manière que précédemment, nous avons évalué les propriétés de reconnaissance moléculaire du récepteur **43** à l'état fondamental par le suivi des déplacements chimiques lors du dosage du récepteur **43** par différents sels de tétrabutylammonium. La superposition des spectres obtenus dans le cas du chlorure de tétrabutylammonium est présentée en *Figure 5.11*. Les cas du bromure, de l'iodure et du thiocyanate sont présentés en *Annexe 63*.

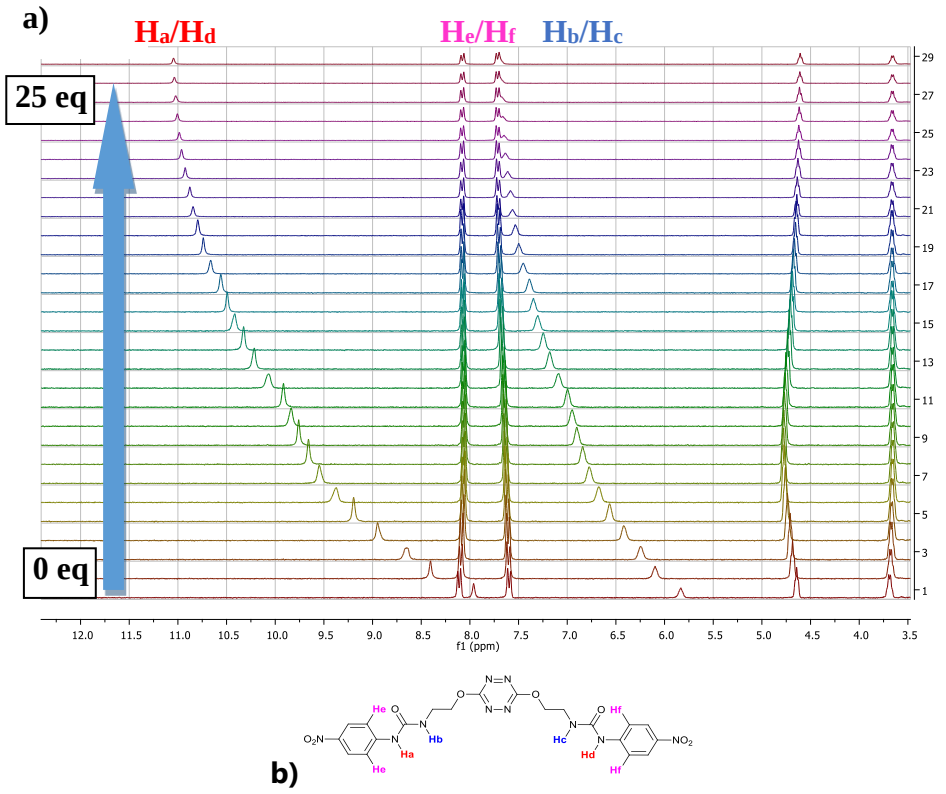


*Figure 5.11 (a) Dosage RMN du récepteur d'anion **43** par l'anion chlorure (0 à 13 équivalents) (b) attribution des protons*

Les allures générales des superpositions obtenues sont très proches de celles obtenues avec les récepteurs **28** et **42** et sont marquées par des déblindages importants des deux protons mobiles de l'urée. L'intensité de ces déblindages est fonction de la polarisabilité de l'anion (par exemple, $\Delta\delta_{\mathbf{Ha/Hd}\text{-Cl}}$ = 3.08 ppm, $\Delta\delta_{\mathbf{Ha/Hd}\text{-Br}}$ = 2.51 ppm, $\Delta\delta_{\mathbf{Ha/Hd}\text{-I}}$ = 1.68 ppm et $\Delta\delta_{\mathbf{Ha/Hd}\text{-SCN}}$ = 1.61 ppm). Les déblindages sont moins importants que dans le cas de **28**. Cependant, par comparaison avec la structure **42**, un déblindage plus important avec les anions chlorure et bromure est observé, potentiellement significatif d'une sélectivité pour les anions faiblement polarisables à l'état fondamental.

Afin de clarifier ce comportement, nous avons déterminé les constantes d'association des complexes étudiés avec le récepteur **43** (*Tableau 5.9*).

Entrée		$K_{A,\ Ha/Hd}$[a]	$K_{A,\ Hb/Hc}$[a]	$K_{A,\ He/Hf}$[a]	$K_{A,\ SPECFIT}$[a]
1	**43**-Cl	358	346	127	315 ± 1 (0.4%)
2	**43**-Br	145	137	147	108 ± 1 (0.7%)
3	**43**-I	22	22	39	22 ± 1 (0.2%)
4	**43**-SCN	14	15	17	13 ± 1 (0.2%)

[a] Constantes d'association en L/mol.

Tableau 5.9 Constantes d'association déterminées des études RMN en utilisant les équations mathématiques et le logiciel SPECFIT

Des constantes modérées sont ainsi obtenues avec les complexes **43**-Cl (315 $L.mol^{-1}$) et **43**-Br (108 $L.mol^{-1}$). Des constantes faibles sont observées avec **43**-I (22 $L.mol^{-1}$) et **43**-SCN (13 $L.mol^{-1}$). La sélectivité postulée pour les anions chlorure et bromure après l'examen qualitatif des spectres n'est pas vérifiée par les valeurs obtenues. Par comparaison avec **42**, les valeurs obtenues sont légèrement inférieures avec les ions chlorure et bromure et équivalentes avec les anions plus gros. De plus, ces valeurs sont très inférieures à celles obtenues avec le récepteur **28**, en cohérence avec les observations faites précédemment.

Dans un deuxième temps, l'étude des propriétés photophysiques du récepteur **43** a été abordée. Un rendement quantique de 8% a été mesuré pour **43**.

Le spectre UV de ce récepteur est caractérisé par trois bandes d'absorption situées à 519 (transition n->π* de la tétrazine), 330 (π->π* de la phénylurée et de la tétrazine) et 220 nm (π->π* de la phénylurée, *Figure 5.12*), attribuées par un calcul théorique et à l'aide des transitions calculées précédemment avec le récepteur monosubstitué **28**.

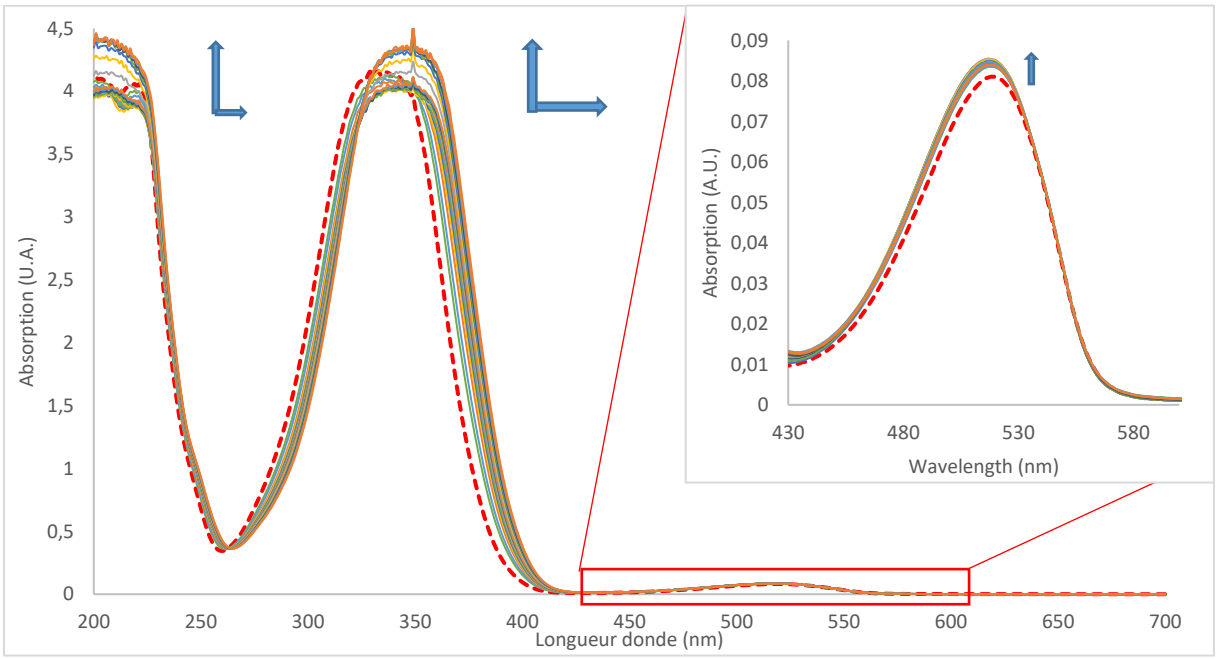


*Figure 5.12 Spectres d'absorption mesurés durant le dosage de **43** par le chlorure de tétrabutylammonium (0 à 11 équivalents de NBu_4Cl) : (a) spectre total, (b) zoom*

L'ajout de l'anion conduit à des déplacements hyperchromes de l'ensemble des bandes du spectre. Les transitions π->π* de la phénylurée subissent également des légers déplacements bathochromes, cohérents avec les observations faites sur le composé **28**. L'extension aux autres anions (*Annexes 65 à 67*) conduit à des comportements globalement similaires.

Entrée		$K_{A,\ abs,\ SPECFIT}$[a]	$K_{A,\ fluo}$[a]	$K_{A,\ fluo,\ SPECFIT}$[a]	$K_{A,\ déclins}$[a]
1	**43**-Cl	721 ± 1 (2.3%)	6659	35573 ± 2 (7%)	16766
2	**43**-Br	227 ± 1 (2.1%)	901	1269 ± 1 (1%)	3610
3	**43**-I	---[b]	623	656 ± 1 (2.8%)	16233
4	**43**-SCN	94 ± 1 (4.7%)	447	455 ± 1 (1.6%)	1223

[a] Constantes d'association en L/mol [b] erreur de l'ajustement >15%

*Tableau 5.10 Constantes d'association calculées par les études photophysiques pour le récepteur **42***

Nous avons ensuite étudié la complexation par spectroscopie de fluorescence avec les quatre anions (*Annexe 67)*. Des comportements similaires au cas de **42** sont constatés avec des extinctions de fluorescence partielles avec Cl^- et Br^- et totales avec I^- et SCN^-. La mesure des constantes d'association confirme la sélectivité notée avec l'anion chlorure (35573 $L.mol^{-1}$ pour **43**-Cl) avec le récepteur **42** (*Tableau 5.10*). Les autres anions affichent des constantes d'association modérées (1269 $L.mol^{-1}$ pour **43**-Br, 656 $L.mol^{-1}$ pour **43**-I et 455 $L.mol^{-1}$ pour **43**-SCN, *Tableau 5.10*). Ces constantes sont globalement équivalentes à celles obtenues avec le récepteur **42** mais inférieures à celles obtenues avec le récepteur **28**. Ces résultats sont en cohérence avec ceux observés avec **1**.

Dans un dernier temps, nous avons étudié le comportement de **43** à l'état excité à l'aide de la spectroscopie de fluorescence résolue en temps (*Annexes 64 à 67*). Le temps de vie de l'état excité de **43** est de 43 ns. Celui-ci est globalement équivalent à celui du récepteur **42**. Les comportements notés lors des dosages de **43** avec les différents anions sont similaires à ceux remarqués avec le récepteur **42**. Ainsi, l'extinction dynamique est majoritaire avec **43**-Cl et **43**-Br, tandis que l'extinction est majoritairement statique avec **43**-I et **43**-SCN. Les constantes d'association déterminées soulignent la sélectivité de la complexation de l'ion chlorure à l'état excité (*Tableau 5.10*). Les autres constantes d'association avec **43**-Br, **43**-I et **43**-SCN sont légèrement supérieures à celles obtenues avec le récepteur **42**, soulignant un légère amélioration des propriétés de complexation à l'état excité.

5.4.4 *Conclusion*

Le récepteur **43** comportant deux *para*nitrophénylurées et une tétrazine montre ainsi un comportement équivalent à celui du récepteur **42**, avec une très légère amélioration de la complexation à l'état excité.

5.5 Étude des récepteurs 45 et 46 : influences de la taille du bras et de la dissymétrie

Pour terminer, nous allons étudier les deux derniers récepteurs **45** et **46** par une étude théorique suivie d'une évaluation des propriétés de piégeage en solution.

5.5.1 *Étude théorique des récepteurs 45 et 46*

En *Tableau 5.11* ainsi qu'en *Annexes 68 et 69* sont présentés les géométries optimisées, les ESP et les NCIplot obtenus avec les récepteurs **45** et **46**, seuls et en combinaison avec cinq anions (Cl, Br, I, SCN et PF_6).

Les récepteurs **45** et **46** possèdent des conformations linéaires similaires à celle du récepteur **42** (*Tableau 5.12, Entrée 1)*. Chaque bras est caractérisé par un plan qui s'oriente pratiquement orthogonalement à la tétrazine. Ce plan est maintenu par des liaisons hydrogène entre l'oxygène de l'urée et les hydrogènes de l'aromatique électrodéficient et de l'espaceur aliphatique. Comme précédemment, une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'espaceur aliphatique de chaque bras et la tétrazine est observée.

La complexation des halogénures conduit à des repliements similaires à ceux constatés dans les paragraphes précédents (*Tableau 5.12, Entrées 2 à 4)*. Cependant, les espaceurs aliphatiques de tailles supérieures dans **45** et **46** semblent être délétères à la formation de l'interaction π-anion. En effet, la géométrie globale des différents complexes semble gouvernée par l'établissement des quatre liaisons hydrogène intermoléculaires entre les deux urées et les différents anions. Ainsi, la longueur croissante de l'espaceur conduit à une rotation de la tétrazine, dont le centre n'est plus orienté en direction de l'anion, conduisant à la diminution de l'interaction π-anion dans **44**-Br (*Figure 5.13b*). Cet impact est encore accentué dans **45**-Br (*Figure 5.13c*).

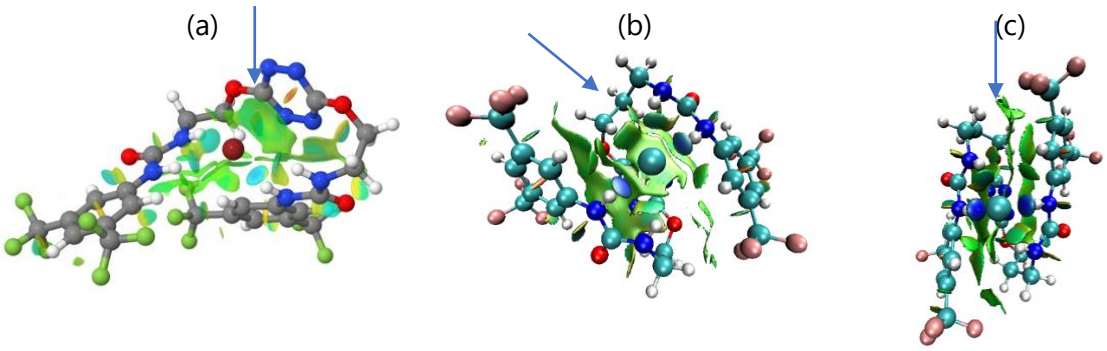


*Figure 5.13 Comparaison des NCIplots : (a) **42**-Br (b) **44**-Br et (c) **45**-Br*

Cette diminution de l'intensité de l'interaction π-anion semble moins marquée lors du passage de **42** à **44** et **45** avec des anions de géométries linéaire et hexaédrique (*Tableau 5.12, Entrées 5 et 6)*.

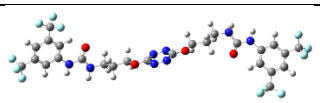
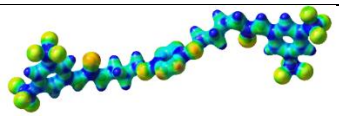
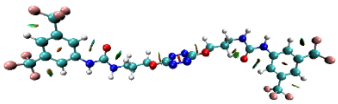
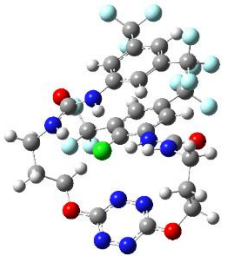
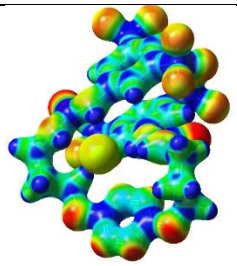
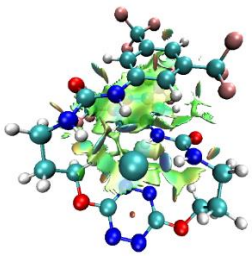
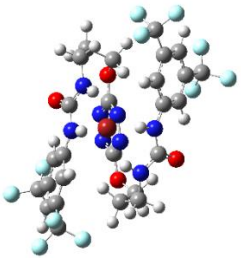
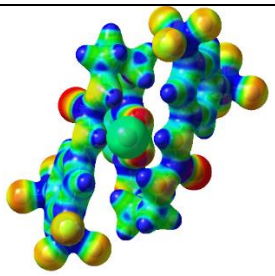
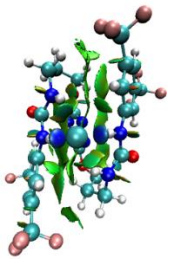
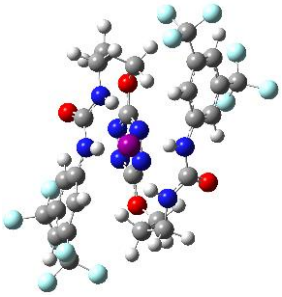
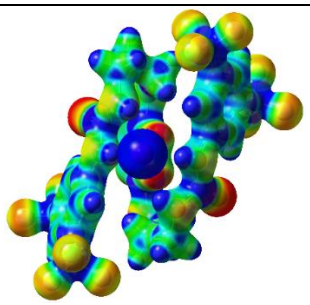
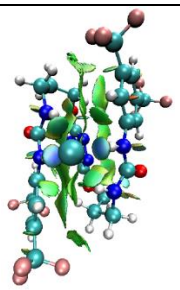
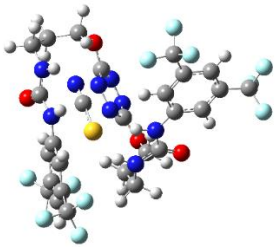
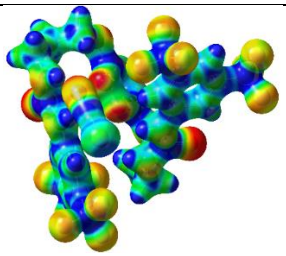
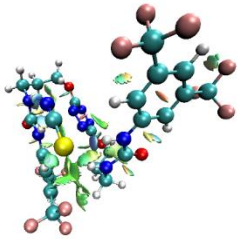
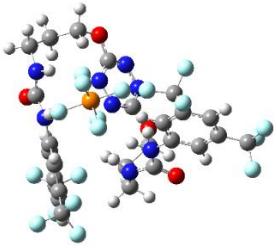
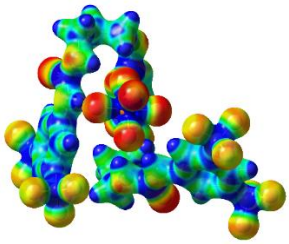
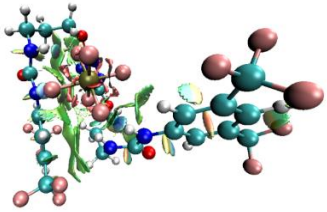
Entrée		Géométries optimisées	ESP	NCIplot
1	**45**			
2	**45**-Cl			
3	**45**-Br			
4	**45**-I			
5	**45**-SCN			
6	**45**-PF_6			

*Tableau 5.11 Géométries optimisées, ESP et NCIplot du récepteur **45** et des complexes anioniques au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

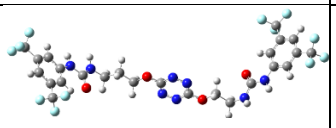
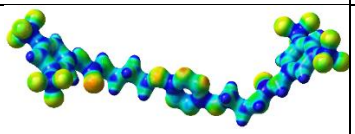
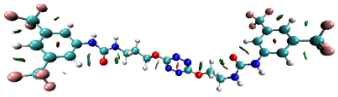
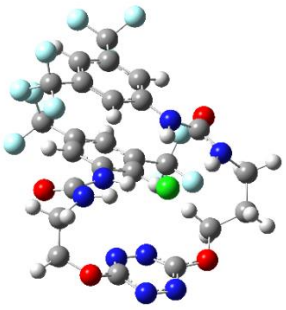
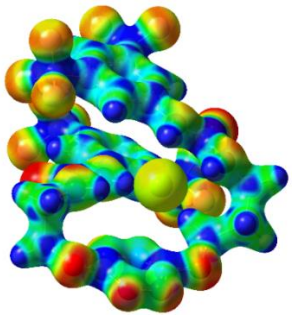
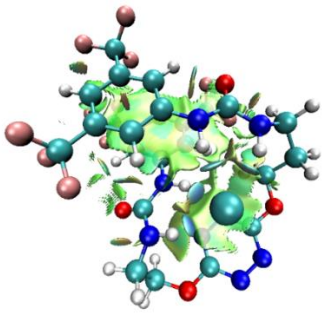
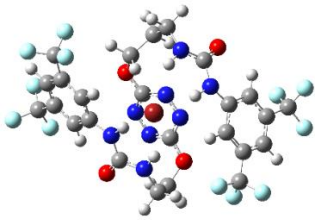
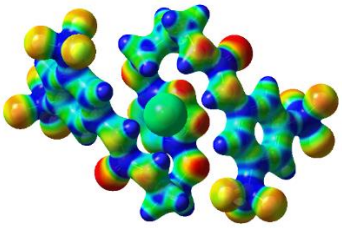
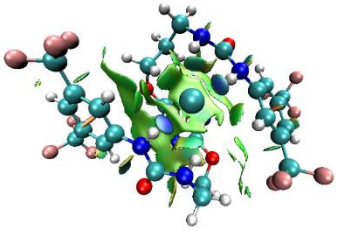
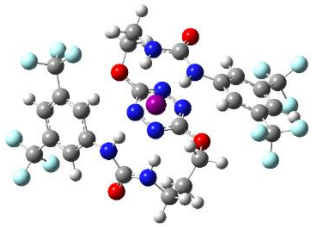
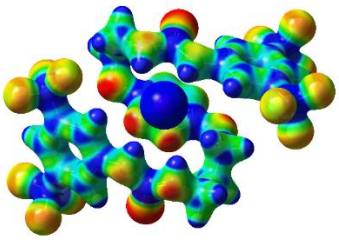
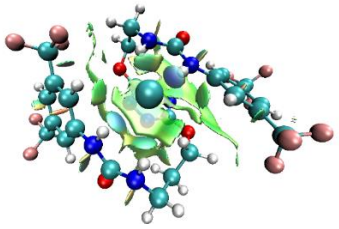
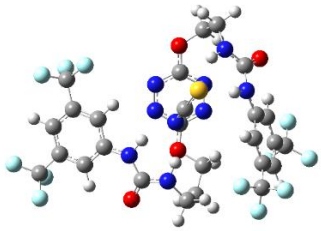
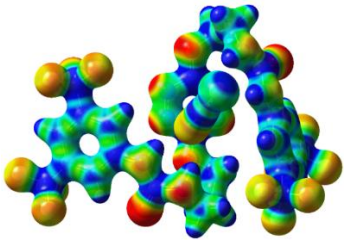
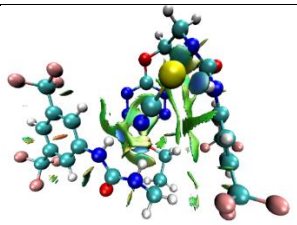
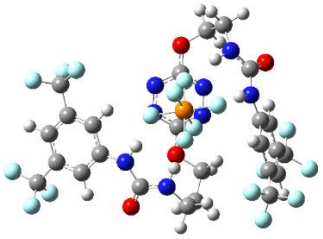
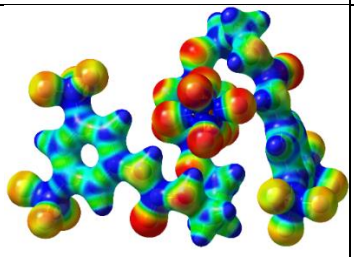
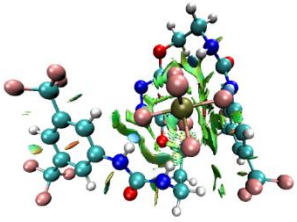
Entrée		Géométries optimisées	ESP	NCIplot
1	**46**			
2	**46**-Cl			
3	**46**-Br			
4	**46**-I			
5	**46**-SCN			
6	**46**-PF6			

*Tableau 5.12 Géométries optimisées, ESP et NCIplot du récepteur **46** et des complexes anioniques au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

Nous nous sommes intéressés aux paramètres géométriques clés de ces structures (*Annexes 70 et 71*). L'option choisie dans la suite est de définir le centroïde de la tétrazine par rapport aux six atomes de la tétrazine afin de pouvoir comparer directement les différentes structures étudiées.

Les angles caractéristiques des deux structures donnent des premiers indices sur les conformations préférentielles déterminées par modélisation moléculaire (*Annexe 71*). Ainsi, l'augmentation globale des angles entre les deux urées témoigne d'une adaptation de la structure aux anions complexées et d'une ouverture de la pince moléculaire avec les anions plus volumineux. Il est intéressant de noter que les deux bras ont des comportements différents. Ainsi, le bras A (le plus petit dans la structure **46**) possède les angles plan A/tétrazine les plus faibles, significatif du repliement en deux temps impliquant d'abord le bras A le plus court suivi du bras B le plus long avec un angle plus important.

Comme dans les cas précédents, l'examen des longueurs caractéristiques montre l'établissement de liaisons hydrogène intermoléculaires avec l'élongation des liaisons N-H et des liaisons H-X dépendantes de la taille de l'anion (*Annexes 70 et 71*). La comparaison entre les structures **43**, **45** et **46** n'est pas très informative. Une augmentation globale des distances au centroïde est notée en passant de **43** (3.39 Å pour **43**-Cl) à **46** (3.45 Å pour **46**-Cl) puis **45** (3.88 Å pour **45**-Cl), confirmant la perte de l'interaction π-anion avec la taille croissante de l'espaceur aliphatique. Cette dernière semble de ce fait influer sur l'évolution de l'interaction π-anion, d'un type η^6 dans **43** (*Figure 5.14a*) à un type η^2 dans **46** (*Figure 5.14b*) et une quasi-perte de l'interaction dans **45** (*Figure 5.14c*).

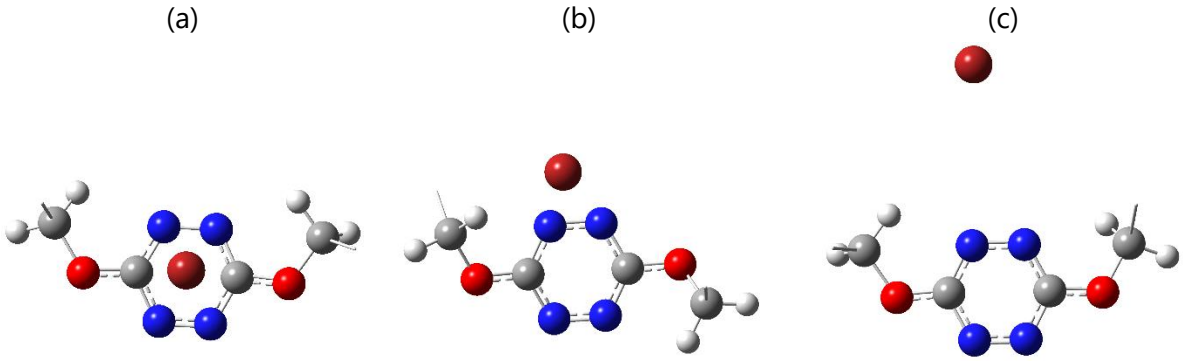


*Figure 5.14 Vues de l'arrangement spatiale de Br par rapport à la tétrazine dans (a) **42**-Br, (b) **46**-Br et (c) **45**-Br (par souci de simplification des vues, les atomes des bras portant les urées ont été omis)*

5.5.2 *Étude en solution des récepteurs 45 et 46*

L'affinité des récepteurs **45** et **46** envers une série de quatre anions (Cl^-, Br^-, I^- et SCN^-) a été étudiée afin de pouvoir la comparer à celles des autres récepteurs préalablement synthétisés.

L'évolution des propriétés photophysiques a été étudiée dans un premier temps. Les rendements quantiques de ces deux récepteurs sont de 7% et 8%, respectivement. Les spectres UV-Visible et de fluorescence de **45** et **46** montrent des allures similaires au récepteur **42** précédemment étudié. Les bandes du spectre UV-Visible ont été attribuées par modélisation moléculaire. Les interactions π->π* des deux bras dissymétriques dans la structure **46** sont distinguées par calcul théorique mais confondues lors de la mesure expérimentale.

Comme précédemment, l'ajout des différents anions conduit à des modifications substantielles des spectres UV-Visible (*Figure 5.15 et Annexes 76 à 79*). Des déplacements hyperchromes et bathochromes des bandes associées aux transitions π->π* de la phénylurée sont visibles. Les bandes de la tétrazine sont plus légèrement affectées avec un déplacement hypochrome de la bande π->π* et un faible déplacement hypsochrome de la bande n->π*. Ces observations confirment l'influence de l'anion sur les deux motifs urée et tétrazine, avec une complexation majoritairement due aux urées dans l'ensemble des cas.

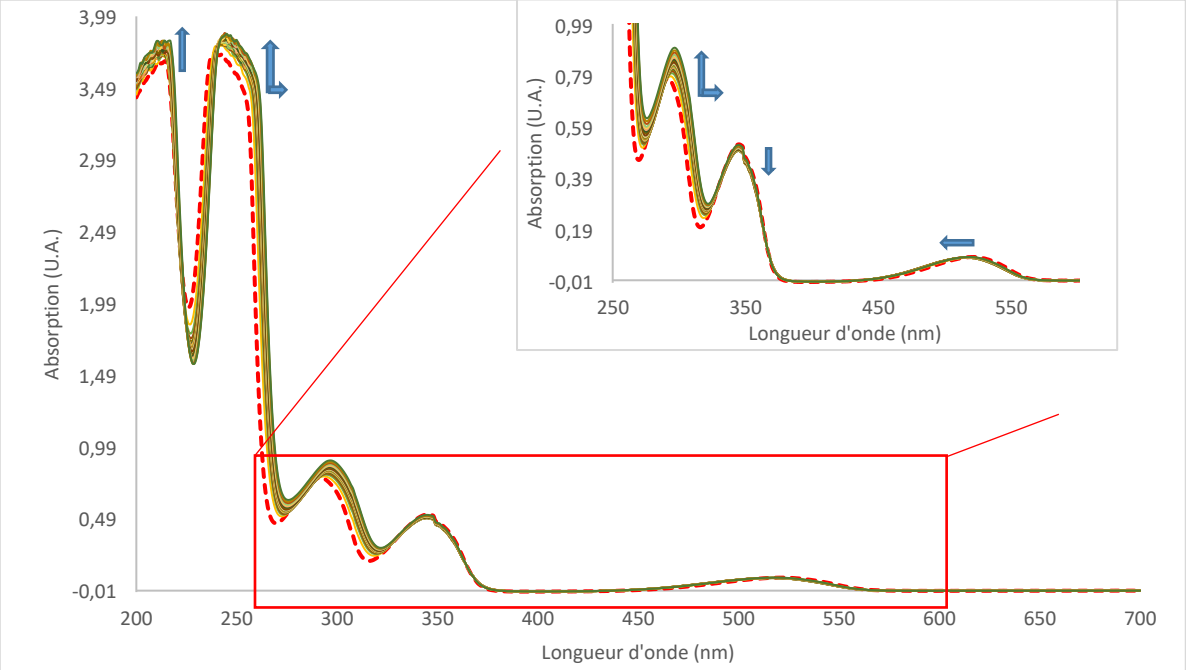


*Figure 5.15 Spectres d'absorption mesurés durant le dosage de **45** par le chlorure de tétrabutylammonium (0 à 70 équivalents de NBu_4Cl) : (a) spectre total, (b) zoom*

La présence de la bande d'absorption du sel lors du dosage par l'anion iodure est notée (*Annexe 74 et Annexe 78)*. Les constantes d'association déterminées par cette méthode montrent qualitativement une affinité supérieure des récepteurs **45** et **46** pour les anions Cl^- et Br^- (*Tableau 5.13*).

Entrée		$K_{A,\ abs,\ SPECFIT}$[a]	$K_{A,\ fluo}$[a]	$K_{A,\ fluo,\ SPECFIT}$[a]	$K_{A,\ déclins}$[a]
1	**45**-Cl	1409 ± 1 (2%)	32999	66714 ± 1 (1%)	39129
2	**46**-Cl	896 ± 1 (2.2%)	22540	23838 ± 1 (1.4%)	19271
3	**45**-Br	3138 ± 1 (2.8%)	1240	1285 ± 1 (0.6%)	3000
4	**46**-Br	2210 ± 1 (3.6%)	1296	1277 ± 1 (1.1%)	3431
5	**45**-I	26 ± 1 (2.9%)	475	512 ± 1 (2.7%)	1079
6	**46**-I	30 ± 1 (3.8%)	543	581 ± 1 (3.8%)	952
7	**45**-SCN	47 ± 1 (2.3%)	277	337 ± 1 (1.5%)	758
8	**46**-SCN	127 ± 1 (3.5%)	406	425 ± 1 (1.6%)	866

[a] Constantes d'association en L/mol

*Tableau 5.13 Constantes d'association calculées par les études photophysiques pour le récepteur **45** et **46***

L'examen des spectres de fluorescence montre des émissions typiques de la tétrazine avec des maxima centrés autour de 575 nm environ. Lors de l'ajout des différents anions, comme dans les cas précédents, des extinctions de fluorescence partielles avec les anions chlorure et bromure sont observées, ainsi que des extinctions totales de fluorescence avec les anions iodure et thiocyanate (*Figure 5.16a et Annexes 72 à 79)* peu informatives quantitativement par rapport aux cas précédents. L'étude des déclins de fluorescence conduit aux mêmes conclusions que dans le cas de **42** (*Figure 5.16b et Annexes 72 à 79).* Il y a donc des extinctions majoritairement dynamiques avec Cl^- et Br^-, significatives d'interactions faibles entre ces anions et la tétrazine à l'état fondamental. Ces interactions se renforcent à l'état fondamental dans le cas des anions I^- et SCN^- où l'extinction statique devient prédominante.

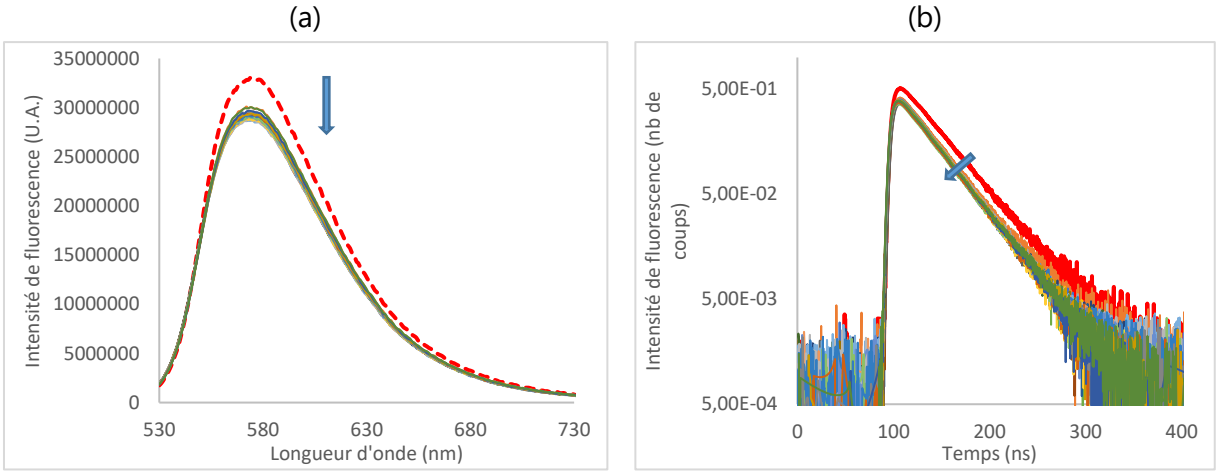


*Figure 5.16 Exemples de spectres obtenus lors de la complexation de l'ion chlorure par le récepteur **45** (a) spectres de fluorescence (b) spectres de déclins de fluorescence*

La détermination des constantes d'association est plus informative, nous permettant de discriminer les différentes structures étudiées (*Tableau 5.13*). L'affinité est ainsi très forte avec les complexes chlorés dans l'ensemble des cas. Les affinités visibles avec l'anion chlorure sont : **45**-Cl (66714 $L.mol^{-1}$) > **43**-Cl (27886 $L.mol^{-1}$) > **46**-Cl (23838 $L.mol^{-1}$). Ceci peut être expliqué par la précision limitée des valeurs des constantes d'association. En effet, avec de grandes constantes d'association, les différences dans les courbes (I0-I)/I0 en fonction du

nombre d'équivalents d'anion sont très faibles. Des anions plus polarisables conduisent logiquement à une diminution de la constante d'association. Les constantes d'association obtenues semblent être le reflet d'une tendance générale de diminution de l'affinité de la structure lorsque la taille et la flexibilité du bras espaceur augmentent. Cette tendance est bien marquée dans le cas du thiocyanate avec la sélectivité **43**-SCN (499 $L.mol^{-1}$) > **46**-SCN (425 $L.mol^{-1}$) > **45**-SCN (337 $L.mol^{-1}$). Cette tendance est moins marquée avec les autres anions du fait de valeurs de constantes d'association obtenues relativement proches.

Afin de confirmer cette tendance à l'état fondamental, nous avons terminé cette étude par des dosages avec le suivi des déplacements chimiques par RMN du ^{1}H lors de l'ajout des différents anions.

Les spectres issus des dosages du récepteur **45** ont des allures similaires à ceux obtenus avec le récepteur **42** (*Annexe 80*). A l'instar des cas précédents, les protons mobiles (7.66 et 5.56 ppm pour H_a/H_d et H_b/H_c, respectivement) sont les plus affectés par l'ajout de l'anion. Les déblindages observés sont fonction de la polarisabilité de l'anion considéré (par exemple, $\Delta\delta_{Ha/Hd\text{-}Cl}$ = 3.10 ppm, $\Delta\delta_{Ha/Hd\text{-}Br}$ = 1.58 ppm, $\Delta\delta_{Ha/Hd\text{-}I}$ = 1.89 ppm et $\Delta\delta_{Ha/Hd\text{-}SCN}$ = 1.74 ppm). Les déblindages constatés sont légèrement inférieurs à ceux du récepteur **42**. Ils sont potentiellement significatifs d'interactions plus faibles dans le récepteur **45**.

Cette observation est confirmée en partie par les constantes d'association obtenues (*Tableau 5.14*). Ainsi, des constantes d'association plus faibles sont obtenues avec les anions chlorure et bromure (334 $L.mol^{-1}$ pour **45**-Cl vs. 424 $L.mol^{-1}$ pour **42**-Cl, *Tableau 5.14, Entrées 1 et 3*). Dans les cas des anions iodure et thiocyanate, les différences sont moins marquées et nous en concluons une affinité similaire des récepteurs **42** et **45** pour ces deux anions (*Tableau 5.14, Entrées 5 et 7*).

Entrée		$K_{A,\ Ha/Hd}$[a]		$K_{A,\ Hb/Hc}$[a]		$K_{A,\ He/Hf}$[a]		$K_{A,\ SPECFIT}$[a]
1	**45**-Cl	338		285		30		334 ± 1 (0.4%)
2	**46**-Cl	319	359	338	298	73	27	332 ± 1 (0.5%)
3	**45**-Br	219		193		189		229 ± 1 (0.9%)
4	**46**-Br	112	130	110	136	93	76	106 ± 1 (0.5%)
5	**45**-I	34		35		46		25 ± 1 (0.2%)
6	**46**-I	18	23	19	25	26	33	19 ± 1 (0.3%)
7	**45**-SCN	14		15		19		14 ± 1 (0.1%)
8	**46**-SCN	11	12	13	14	18	33	11 ± 1 (0.2%)

[a] Constantes d'association en L/mol.

*Tableau 5.14 Constantes d'association déterminées des études RMN pour les récepteurs **45** et **46** en utilisant les équations mathématiques et le logiciel SPECFIT*

La dissymétrie induite dans le récepteur **46** provoque des modifications intéressantes du spectre RMN (*Figure 5.17*). Ainsi, en l'absence d'anion, quatre signaux correspondants aux

quatre protons mobiles **H_a/H_d** et H_b/H_c de l'urée sont ainsi observés à 7.75, 7.69, 5.77 et 5.58 ppm, respectivement. Les protons des aromatiques électrodéficients **H_g/H_h** et **H_i/H_j** proximaux aux fonctions urée ne sont, eux, pas dédoublés, et apparaissent à 7.99 et 7.53 ppm. Enfin, les protons aliphatiques se présentent sous la forme de trois signaux situés à 4.60, 3.69 et 3.41 ppm, intégrant respectivement pour 4, 4 et 2 protons. Le premier de ces signaux est attribué aux protons **H_e/H_f**.

Les signaux les plus affectés par la présence de l'anion sont les protons mobiles (*Figure 5.17*, $\Delta\delta_{Ha/Hd\text{-}Cl}$ = 3.15 et 3.02 ppm et $\Delta\delta_{Hb/Hc\text{-}Cl}$ = 1.62 et 1.78 ppm). De plus, un déboublement accompagné d'un déblindage des signaux des protons aromatiques **H_g/H_h** est noté. Le signal attribué aux protons **H_i/H_j** subit également un déboublement accompagné d'un blindage. Enfin, le signal **H_e/H_f** montre un comportement particulier. Ainsi, un dédoublement du signal est constaté entre 0.2 et 12 équivalents de chlorure. Après 12 équivalents, les deux signaux se retrouvent à nouveau confondus entre eux. Ce comportement n'est pas expliqué. Les signaux des autres protons aliphatiques sont peu affectés.

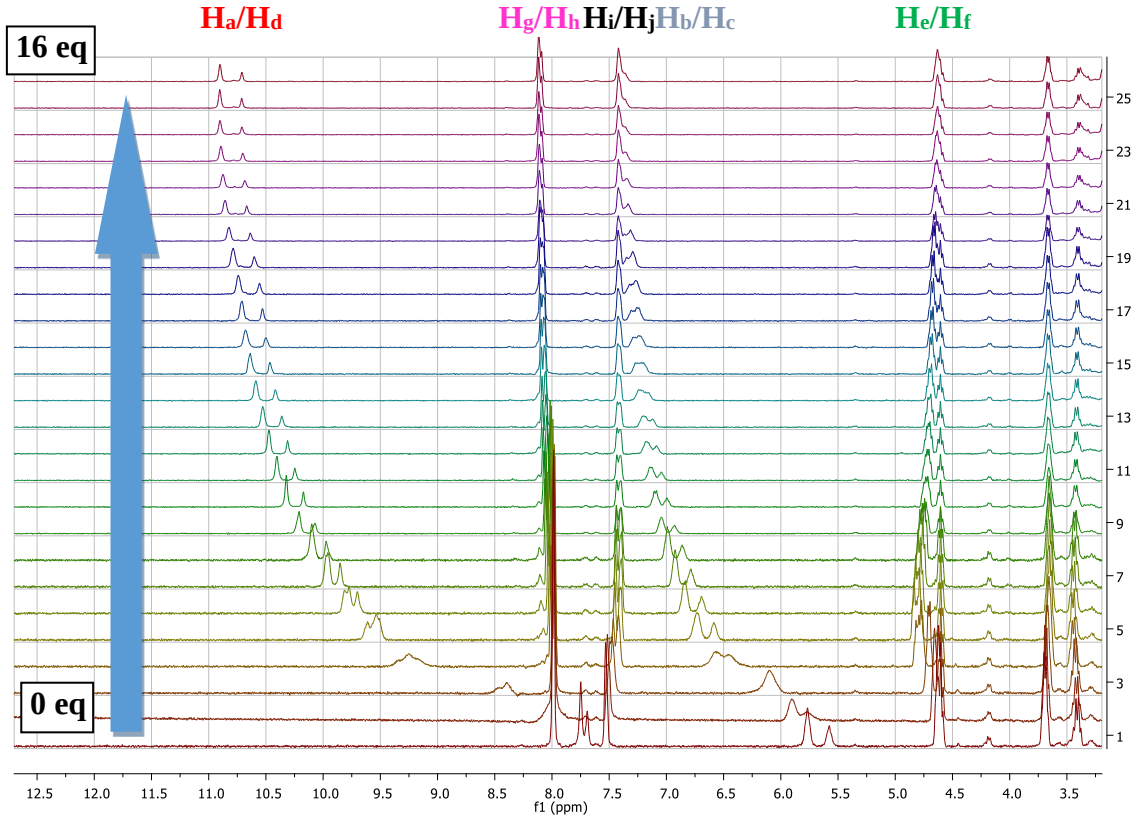


*Figure 5.17 (a) Dosage RMN du récepteur d'anion **46** par l'anion chlorure (0 à 16 équivalents) (b) attribution des protons*

Nous avons ensuite procédé aux dosages avec les anions bromure, iodure et thiocyanate (*Annexe 81*). L'ensemble des signaux des protons étudiés montre un comportement similaire au cas du chlorure ($\Delta\delta_{Ha/Hd\text{-}Br}$ = 2.69 et 2.58 ppm, $\Delta\delta_{Ha/Hd\text{-}I}$ = 1.95 et 1.89 ppm et $\Delta\delta_{Ha/Hd\text{-}SCN}$ =

1.79 et 1.71 ppm, par exemple). Ces observations sont cohérentes avec celles faites pour les récepteurs précédents.

Dans un dernier temps, nous avons déterminé les constantes d'association des équilibres de complexation associés au récepteur **46** (*Tableau 5.14*). Des affinités modérées sont observées avec les anions chlorure et bromure (332 $L.mol^{-1}$ [Cl], 106 $L.mol^{-1}$ [Br]) et faibles avec les anions iodure et thiocyanate (19 $L.mol^{-1}$ [I], 11 $L.mol^{-1}$ [SCN]). L'affinité visible avec l'anion chlorure est équivalente à celle du récepteur **45**. Les affinités notées avec les autres anions sont inférieures à celles constatées avec le récepteur **45**.

5.5.3 *Conclusion*

Les deux récepteurs montrent une sélectivité importante à l'état excité pour l'anion chlorure. L'augmentation de la longueur du bras conduit à une diminution de l'interaction globale avec les différents anions corrélée à une diminution de l'intensité de l'interaction π-anion. Les constantes d'association déterminées sont inférieures pour le composé **45** par rapport à **42** et **43**. La dissymétrie induite dans **46** diminue encore plus les valeurs des constantes d'association obtenues.

5.6 Conclusion générale

Dans ce chapitre, nous avons étudié la double substitution de la tétrazine, permettant l'accès à une nouvelle famille de récepteurs d'anions. Quatre récepteurs ont ainsi été synthétisés et caractérisés en faisant varier la taille des bras espaceurs et le motif électrodéficient proximal à l'urée.

Des calculs DFT montrent un repliement significatif de la structure **42** autour des différents anions complexés. Ce repliement est dépendant de l'anion considéré. La spectrométrie de masse a montré la formation prédominante de complexes 1:1. Les fragmentations induites confirment les interactions conjointes des deux urées et de la tétrazine avec l'anion. Une très faible interaction entre le récepteur **42** et l'anion hexafluorophosphate est également mise en évidence. Les dosages RMN et photophysique confirment la stœchiométrie observée en phase gazeuse. Les constantes d'association ont été déterminées. Leurs valeurs montrent une sélectivité pour l'anion chlorure. Comme dans les récepteurs monosubstitués, une extinction dynamique avec les anions chlorure et bromure est constatée alors que les anions thiocyanate et iodure montrent une extinction statique principalement. Enfin, l'examen des constantes d'association a permis de conclure à l'anti-coopérativité des interactions faibles formées.

La modification du groupement électroattracteur du récepteur **44** modifie peu les géométries des complexes formés, excepté dans le cas de l'anion thiocyanate, où une interaction π-anion est visible dans ce cas. Les comportements en phase gazeuse et en

solution sont similaires aux récepteurs précédents. En solution, les constantes d'association mesurées sont légèrement inférieures avec les anions chlorure et bromure et équivalentes avec les anions iodure et thiocyanate. Une légère amélioration des propriétés de complexation est notée à l'état excité.

L'extension des espaceurs aliphatiques dans **45** et **46** diminue l'intensité de l'interaction π-anion en induisant le passage d'une interaction η^6 à une interaction η^2.

Globalement, la complexation des anions est favorisée avec la structure **43**, suivie de la structure **45** et enfin de la structure dissymétrique **46** (*Figure 5.18*). L'étude de la double-substitution a ainsi révélé que les composés monosubstitués induisaient une meilleure complexation des anions. Nous allons donc nous concentrer sur l'introduction de motifs chiraux dans les composés monosubstitués dans le chapitre suivant.

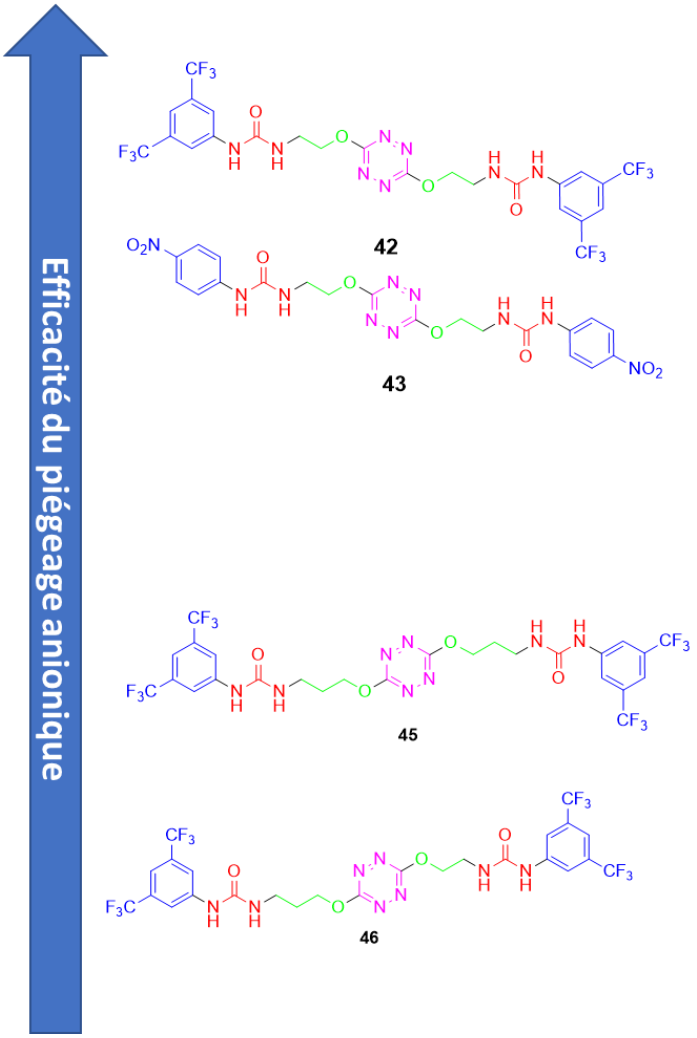


Figure 5.18 Bilan des modulations apportées sur la force d'interaction des récepteurs

CHAPITRE 6 :

DÉVELOPPEMENT DE NOUVEAUX CATALYSEURS ET RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES DE CATALYSE PAR PIÉGEAGE D'ANIONS

6.1 Introduction

Ce dernier chapitre est consacré à la synthèse de nouveaux catalyseurs chiraux et leur application en catalyse asymétrique par piégeage d'anion.

Le concept de catalyse par piégeage d'anion est en émergence depuis plusieurs années. L'objectif ultime est de contrôler la stéréosélectivité d'un processus impliquant un intermédiaire réactionnel cationique au sein d'une paire d'ions. Le piégeage de l'anion permet d'une part d'exacerber la réactivité du cation associé et d'autre part, de créer un environnement non racémique au plus proche du site réactionnel.

Dans le contexte de ce projet, le premier objectif sera donc de faire évoluer le design général pour introduire des éléments structuraux porteurs de l'information chirale.

Les études des *chapitres 2 à 5* nous ont permis de mettre en évidence le potentiel prometteur de la structure **1** pour le piégeage des anions. Cependant, celle-ci ne contient pas de motif chiral.

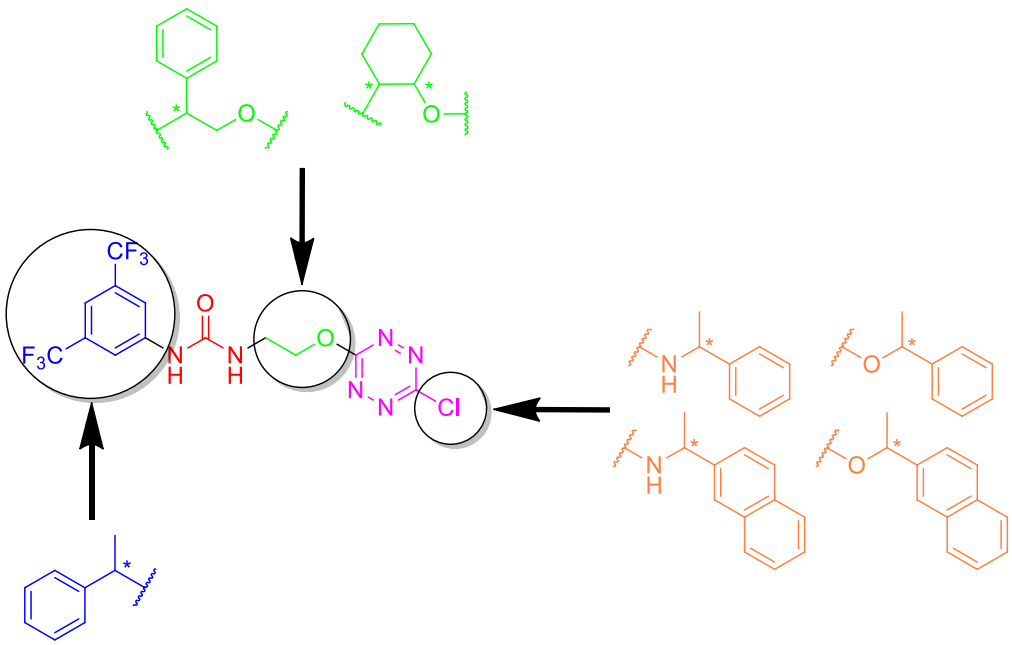


Schéma 6.1 Mise en évidence des sites d'introduction de la chiralité et motifs chiraux envisagés

L'examen attentif du design révèle l'existence de trois sites principaux d'introduction de la chiralité (*Schéma 6.1*) : *(i)* le remplacement du groupement électrodéficient par un motif chiral *(ii)* l'introduction de la chiralité sur le bras espaceur *(iii)* la substitution de la position chlorée de la tétrazine afin d'y introduire un motif chiral. Les trois stratégies seront développées successivement dans la suite de ce chapitre.

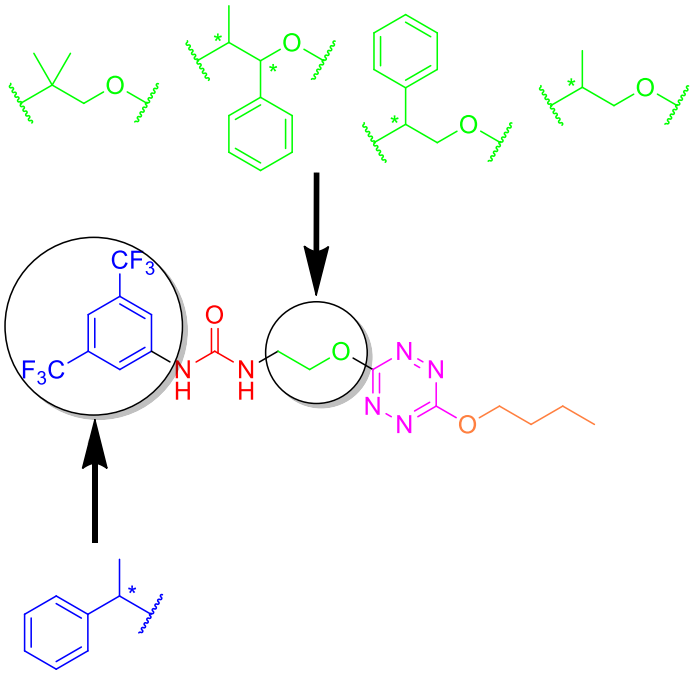


Schéma 6.2 Deuxième stratégie employée et motifs chiraux envisagés

La présence d'un atome de chlore résiduel entraîne potentiellement une réactivité vis-à-vis de nucléophiles. Nous avons donc envisagé l'installation d'un motif butanol afin de limiter les réactions parasites lors de l'emploi de ces structures en catalyse (*Schéma 6.2*).

Dans cette optique d'application à la catalyse, nous examinerons le potentiel de piégeage de l'anion chlorure ainsi que la proximité spatiale de l'inducteur chiral par l'examen des NCIplots issus de la modélisation moléculaire (niveau : APFD/6-31+G(d,p)). En effet, la proximité spatiale du motif chiral est une condition importante pour le transfert de chiralité en catalyse asymétrique. Pour finir, les nouveaux catalyseurs les plus prometteurs seront employés dans des études préliminaires de catalyse par piégeage d'anion.

Dans la suite de ce chapitre, nous nous intéresserons uniquement à l'isomère *R* de chaque catalyseur. La pureté optique des différentes structures synthétisées n'a pas été vérifiée par manque de temps.

6.2 Remplacement du groupement électrodéficient par un motif chiral

6.2.1 *Design et modélisation moléculaire préliminaire*

Le premier design envisagé consiste en la substitution de l'urée par un fragment méthylbenzyle permettant l'accès au récepteur **48** *(Figure 6.1)*.

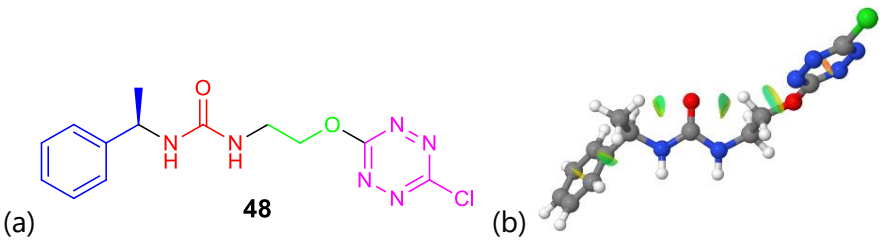


*Figure 6.1 (a) Structure et (b) NCIplot calculé dans le vide du récepteur **48***

Afin d'examiner la proximité de l'inducteur chiral aux sites de piégeage d'anion, nous avons effectué une modélisation moléculaire préliminaire (*Figure 6.2*).

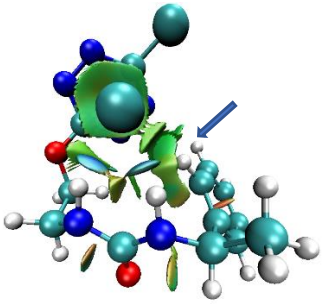


*Figure 6.2 NCIplot du complexe **48**-Cl*

L'élément de chiralité positionné à proximité de l'urée induit une conformation contrôlée par une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'oxygène de l'urée et l'un des hydrogènes aromatiques (*flèche sur le NCIplot, Figure 6.2*). La proximité du centre chiral à l'anion confirme l'intérêt de cette structure et une induction chirale potentielle lors du piégeage anionique.

6.2.2 *Synthèse et caractérisation du récepteur 48*

Une voie de synthèse similaire à celle développée pour le récepteur **1** a été employée. La réaction de l'isocyanate de *(R)-(+)-α*-méthylbenzyle commercial et le 2-aminoéthanol dans la DMF pendant une nuit a permis l'obtention de l'intermédiaire **47** avec un rendement de 53% *(Schéma 6.3)*.

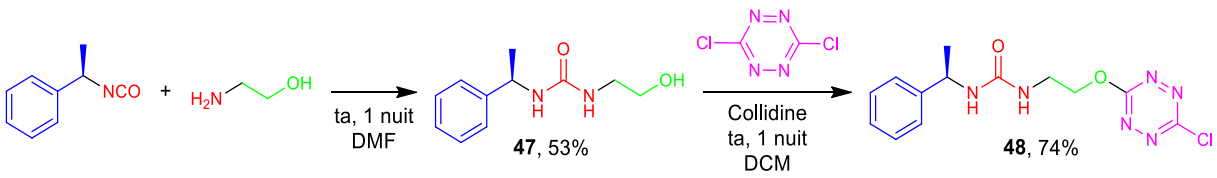


*Schéma 6.3 Synthèse du récepteur **48***

Celui-ci a ensuite été mis en présence de collidine et de dichlorotétrazine dans le DCM, permettant l'accès au récepteur final **48** avec un rendement de 74% *(Schéma 6.3)*.

L'examen du spectre RMN du proton de cette molécule montre un dédoublement de certains signaux (*Figure 6.3*). Ainsi, deux massifs attribués aux protons aromatiques sont observés avec des déplacements chimiques de 7.35-7.26 ppm et 7.22-7.16 ppm. Les signaux des protons aliphatiques situés à 4.70 et 3.70 ppm possèdent également des raies satellites, également caractéristiques de rotations restreintes en solution. Ce spectre est cohérent avec l'hypothèse d'un mélange de deux conformations en solution de rapport 1:2. La présence de ces deux conformères peut être liée à une rotation restreinte autour de la liaison C-N, due à la liaison hydrogène intramoléculaire formée entre l'hydrogène du méthyle et l'oxygène de l'urée (*Figure 6.1b*). Afin de confirmer la présence de deux conformères en solution, un suivi RMN en température pourrait être effectué. Cette expérience n'a pas été menée par manque de temps.

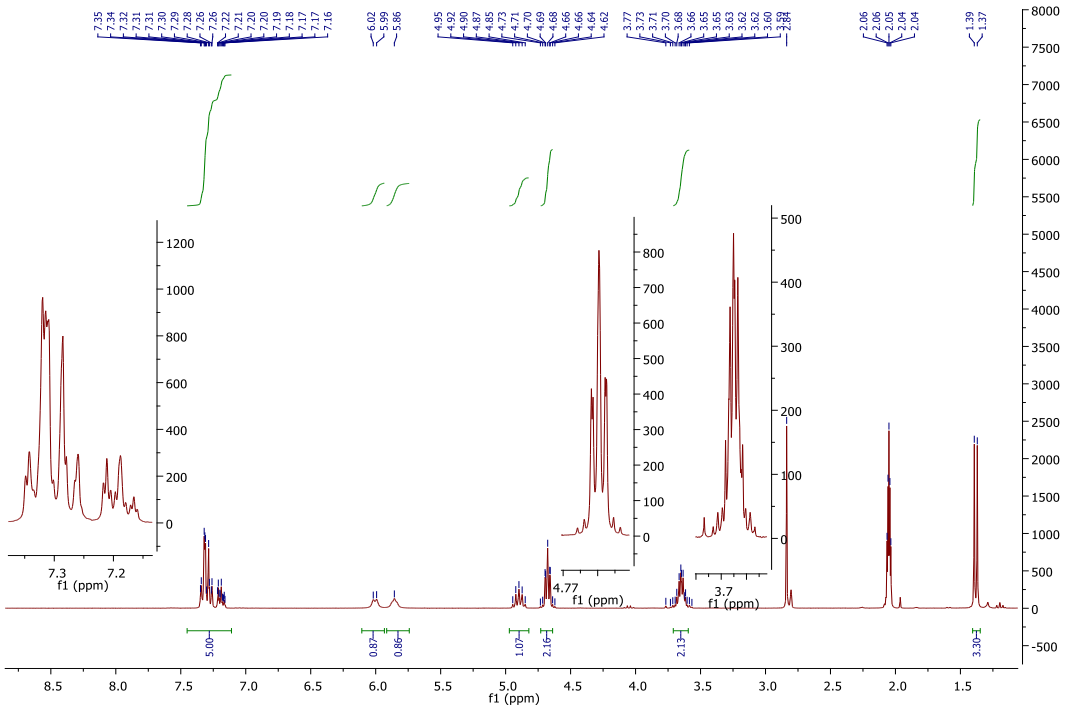


*Figure 6.3 Spectre RMN du proton de la molécule **48***

6.3 Introduction d'un espaceur chiral

6.3.1 *Emploi d'un amino-alcool*

Notre prochaine stratégie consiste en l'emploi du *(R)*-(-)-2-phénylglycinol afin d'introduire de la chiralité sur le bras espaceur (*Figure 6.4*).

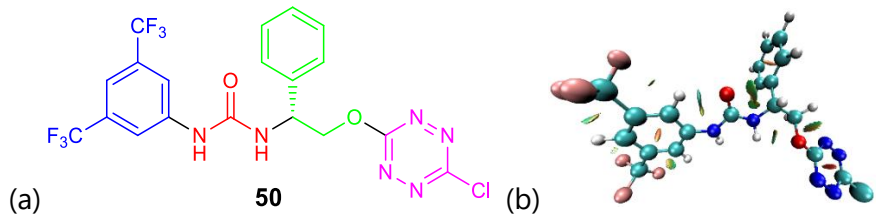


*Figure 6.4 (a) Structure et (b) NCIplot du récepteur **50***

La stratégie de synthèse implique deux étapes. Ainsi, la substitution de l'aminoalcool par l'isocyanate de 3,5-bis(trifluorométhyl)phényle permet la formation du produit **49** avec un rendement de 76% (*Figure 6.4*). Ce dernier est installé sur le motif tétrazine par S_NAr. Dès lors, il est possible de substituer la dichlorotétrazine pour obtenir la molécule **50** avec un rendement de 87% (*Schéma 6.4*). Ce produit a été entièrement caractérisé (cf. *Synthetic procedures and characterisation*) et possède notamment les deux carbones caractéristiques de la tétrazine à 165.0 et 167.9 ppm ainsi que le carbone de l'urée à 155.1 ppm.

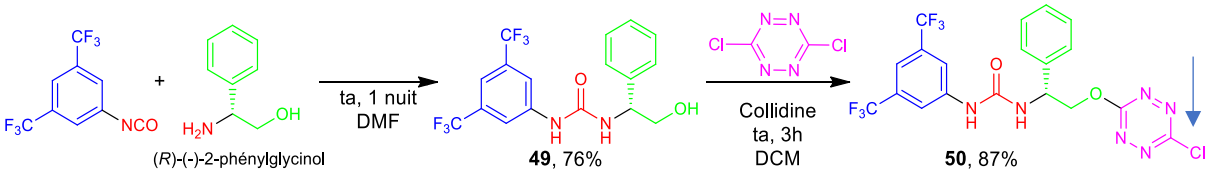


*Schéma 6.4 Synthèse du catalyseur **50***

Une modélisation moléculaire préliminaire a permis de mettre en évidence la structure du complexe anionique formé avec l'anion chlorure. L'introduction du motif chiral sur le bras espaceur permet également de conserver la proximité spatiale de celui-ci avec l'anion lors de la complexation (*Figure 6.5*).

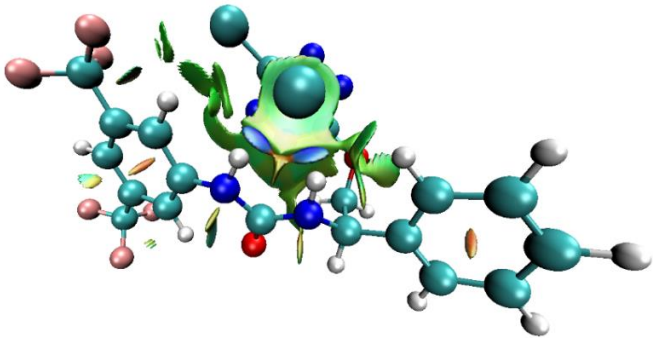


*Figure 6.5 NCIplot du complexe **50**-Cl*

6.3.2 *Emploi du motif cyclohexyle : design et essais de synthèse*

Notre choix suivant s'est porté sur le fragment cyclohexyle, inducteur chiral permettant dans le même temps de moduler la rigidité du récepteur, et déjà employé précédemment par notre équipe dans la synthèse de plateformes catalytiques pour l'addition de Michael.[5]

Une modélisation moléculaire préliminaire de la complexation de l'anion chlorure par la molécule **52** montre une conformation similaire aux cas précédents permettant l'établissement de deux liaisons hydrogène intermoléculaires et d'une interaction π-anion (*Figure 6.6a*). La proximité spatiale entre l'anion et l'inducteur chiral est très clairement observée (*Figure 6.6b*).

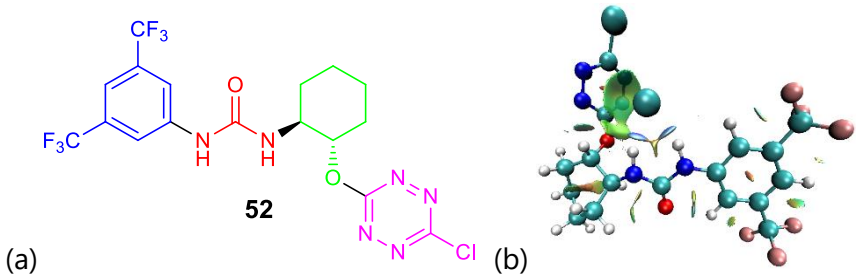


*Figure 6.6 (a) Structure et (b) complexation de l'anion chlorure par le récepteur **52***

La première voie de synthèse est similaire aux cas précédents. Elle implique la réaction de l'isocyanate de 3,5-bis(trifluorométhyl)phényle avec le (*R*)-2-aminocyclohexanol, permettant l'obtention du produit **51** avec un rendement de 41% (*Schéma 6.5*).

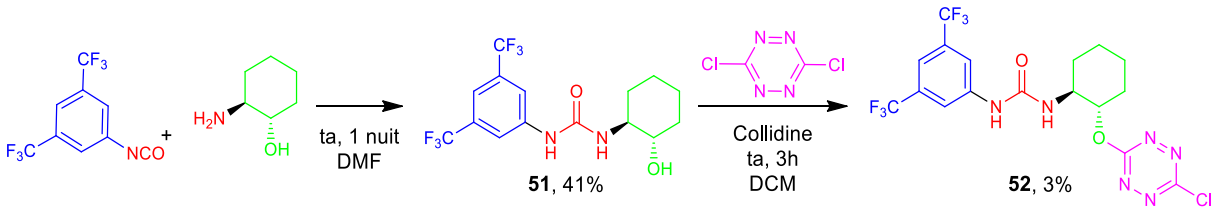


*Schéma 6.5 Première voie de synthèse développée du récepteur **52***

L'étape de substitution nucléophile aromatique a conduit à la formation du produit **52** voulu avec un très faible rendement de 3%, ne permettant pas la mise en place d'une série de tests catalytiques (*Schéma 6.5*).

Devant ce résultat, nous avons inversé la voie de synthèse selon une stratégie de protection-déprotection similaire à celle employée pour la synthèse du récepteur **25**, dans l'espoir d'augmenter le rendement final (*Schéma 6.6*).

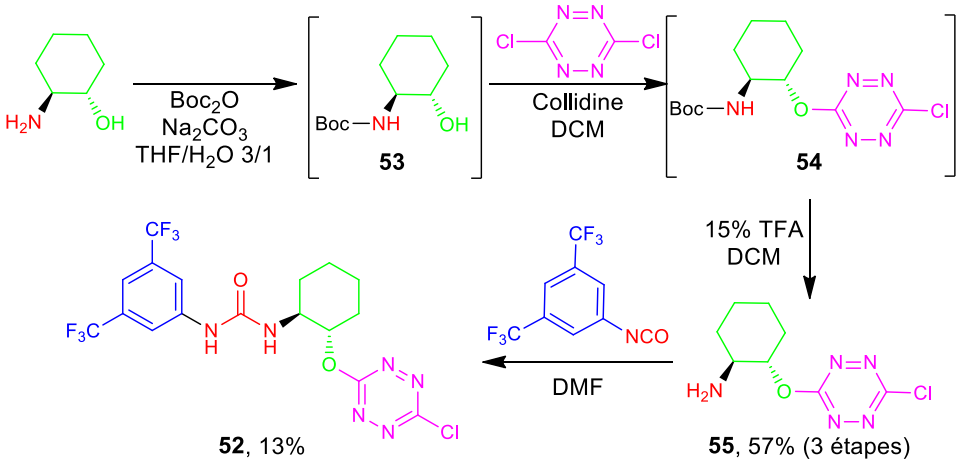


*Schéma 6.6 Deuxième voie de synthèse développée du récepteur **52***

Dans un premier temps, nous avons protégé la fonction amine du 2-aminocyclohexanol avec Boc_2O, permettant la formation du composé intermédiaire **53**. Ce dernier réagit avec la dichlorotétrazine pour conduire à **54**. Malgré une dégradation partielle observée en RMN,

l'intermédiaire **54** a été mis en présence de TFA. Cette étape de déprotection conduit à **55** qui est isolé avec un bon rendement de 57% pour trois étapes. L'analyse par RMN du carbone ne montre pas de formation de diastéréoisomères de **55**. Cependant, une dégradation continue est constatée au cours du temps. La dernière étape de la séquence a permis la construction du motif urée et l'obtention du récepteur **52** avec un rendement modéré d'environ 13%. La présence de deux singulets larges situés à 6.15 et 6.89 ppm dans le $CDCl_3$ est caractéristique de la présence des deux protons mobiles de l'urée et est en accord avec la structure obtenue. De plus, nous n'observons pas la formation de diastéréoisomères par RMN.

Cependant, les problèmes de dégradation rencontrés, les faibles rendements obtenus durant cette synthèse et la faible stabilité de **50**, limitent son utilisation potentielle en catalyse.

6.4 Double substitution de la tétrazine : vers des catalyseurs plus robustes

Les molécules **48** et **50** préalablement synthétisées possèdent un atome de chlore résiduel sur le cycle tétrazine (voir flèche sur *Schéma 6.4*), ce qui représente un inconvénient pour la catalyse asymétrique. En effet, cette position est propice à des réactions de substitution nucléophile aromatique parasites pouvant survenir en parallèle de la réaction catalysée.

Afin de nous prémunir de cet inconvénient, nous avons synthétisé des catalyseurs avec une double substitution de la tétrazine.

6.4.1 *Introduction de copules chirales sur la tétrazine*

La stratégie la plus simple et la plus rapide est la fonctionnalisation directe de la molécule modèle **1** avec différentes copules chirales. En effet, le positionnement du motif chiral à l'extrémité de la molécule n'est pas un inconvénient, du fait de son repliement lors de la complexation, conduisant à une proximité spatiale entre l'anion et le centre chiral. Plusieurs copules chirales commerciales ont été sélectionnées : *(i)* le (*R*)-(+)-méthylbenzylamine, *(ii)* le (*R*)-(+)-1-(2-naphthyl)éthylamine, *(iii)* le (*R*)-1-phényléthanol et *(iv)* le (*R*)-(+)-méthyl-2-naphtalèneméthanol (*Schéma 6.7*).

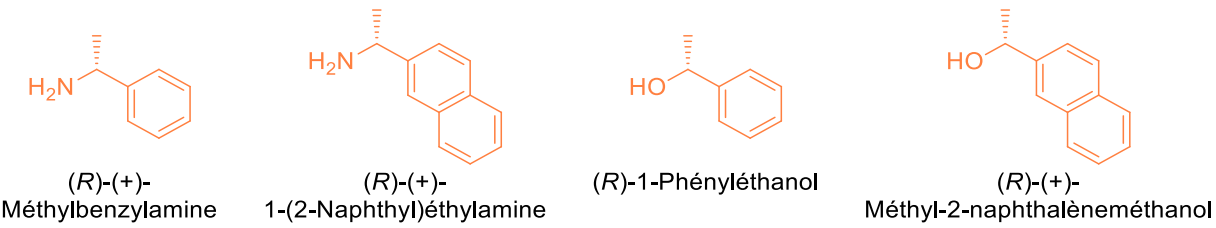


Schéma 6.7 Copules chirales sélectionnées pour la synthèse des catalyseurs

Dans un premier temps, nous avons tenté de substituer directement la molécule **1** à l'aide du (*R*)-(+)-méthylbenzylamine pour former le produit **58** (*Schéma 6.8*).

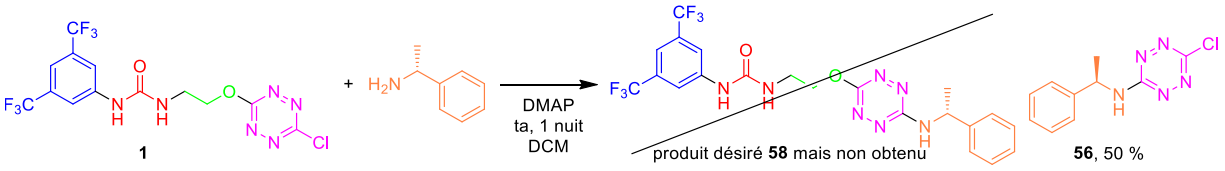


Schéma 6.8 Première tentative d'introduction d'une copule chirale sur la tétrazine

Cette réaction n'a pas conduit au produit désiré avec une tétrazine disubstituée mais à la molécule **56** monosubstituée avec un rendement de 50 %. La structure du produit **56** a été confirmée par les données RMN et la spectrométrie de masse (*Annexe 82)*.

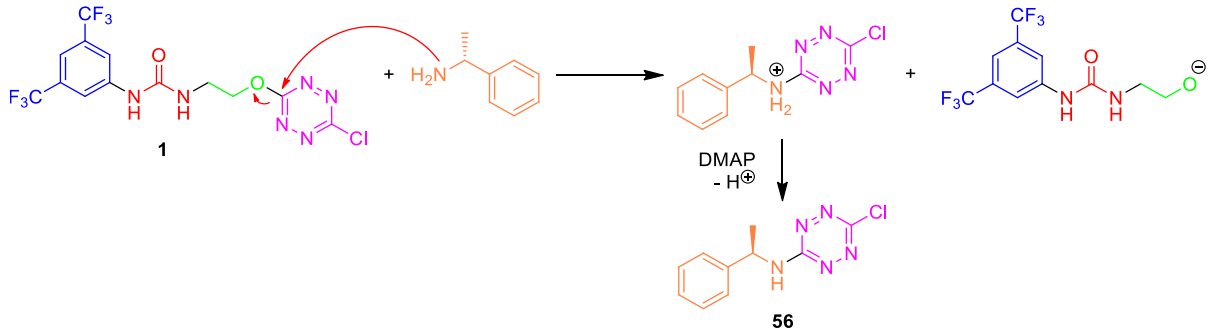


*Schéma 6.9 Mécanisme postulé de formation du produit **56***

Le mécanisme postulé est présenté en *Schéma 6.9*. Celui-ci consiste en la substitution nucléophile aromatique de la fonction étheroxy de la tétrazine par l'atome d'azote du nucléophile conduisant, après élimination d'un proton, à la formation du produit non désiré **56**. Afin de contourner ce problème de chimiosélectivité, nous avons inversé la voie de synthèse du récepteur **58** (*Schéma 6.10*).

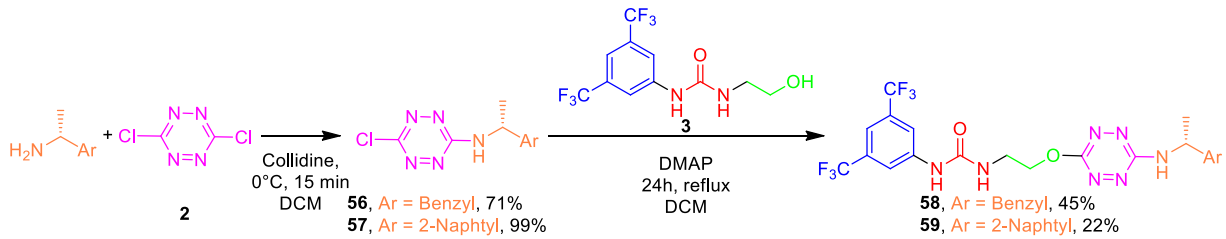


*Schéma 6.10 Inversion de la voie de synthèse du récepteur **58***

Cette synthèse débute par la substitution de la dichlorotétrazine avec la (*R*)-(+)-méthylbenzylamine et la (*R*)-(+)-1-(2-naphthyl)éthylamine, permettant l'accès aux intermédiaires **56** et **57** avec des bons rendements de 71% et 99%, respectivement. La mise en réaction avec le composé **3** a permis l'obtention des produits finaux **58** et **59** avec des rendements de 45% et 22%, respectivement. Ces rendements s'expliquent par la faible

stabilité des produits comprenant des tétrazines disubstituées par un azote et un alcool à l'air libre et lors de la purification sur colonne chromatographique.

La mesure du spectre RMN du composé **59** une semaine puis deux mois après la purification confirme la dégradation progressive du récepteur **59**, qui la rend inapte à une utilisation en tant que catalyseur asymétrique (*Figure 6.7*).

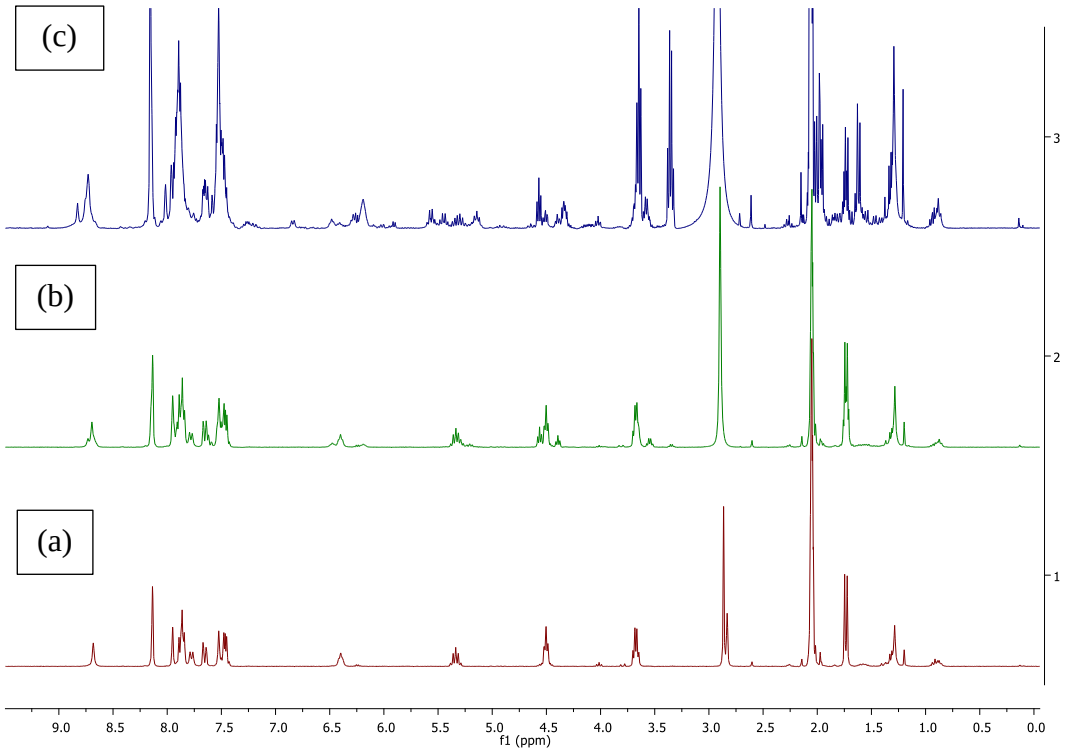


*Figure 6.7 Spectre RMN du ^{1}H du produit **59** (a) juste après purification (b) une semaine après purification et (c) deux mois après purification*

Dans un dernier temps, nous avons décidé de remplacer les amines par les copules chirales contenant des fonctions alcools afin de générer des catalyseurs plus stables. Pour ce faire, nous avons employé une voie de synthèse similaire avec les alcools présentés en *Schéma 6.11*.

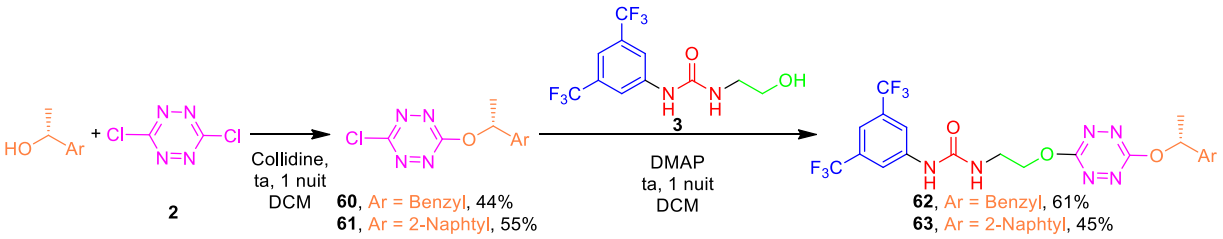


*Schéma 6.11 Voie de synthèse des récepteurs **62** et **63***

Cette voie de synthèse se décompose en deux étapes (*Schéma 6.11*). Elle se caractérise par des conditions plus douces que celles employées dans la synthèse des récepteurs **58** et **59**. Ainsi, la substitution nucléophile de la dichlorotétrazine par un alcool chiral permet la

génération des produits **60** et **61**. Ces réactions s'effectuent à température ambiante et les produits sont obtenus avec des rendements de 44% et 55%, respectivement. Ces produits ont été caractérisés mais non détectés par HRMS (cf. *Synthetic procedures and characterisation*).

Dès lors, la substitution nucléophile aromatique de ces intermédiaires avec le réactif **3** permet la génération des deux produits **62** et **63**, avec des rendements de 61% et 45%, respectivement. Ces produits ont été entièrement caractérisés (cf. *Synthetic procedures and characterisation*). On observe ainsi la présence des deux protons mobiles de l'urée à 6.50 et 8.84 ppm ainsi que 6.43 et 8.71 ppm pour **62** et **63**, respectivement. Ces rendements modérés s'expliquent par la présence de plusieurs sous-produits (*Schéma 6.12*). Ces derniers ont été isolés, quantifiés et caractérisés, ce qui nous permet de proposer un mécanisme.

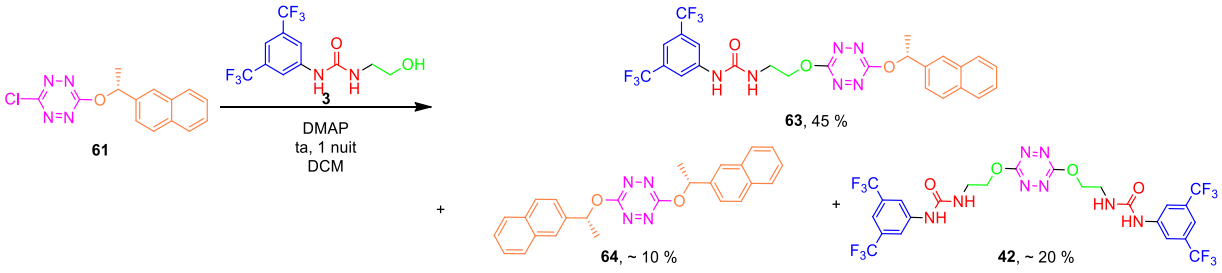


*Schéma 6.12 Sous-produits formés lors de la synthèse du récepteur **63***

Ainsi, le produit **63** désiré se retrouve en mélange avec le dimère symétrique **42**. Celui-ci est formé à hauteur de 20% environ et issu de la double substitution de l'intermédiaire **61** par deux équivalents de réactif **3** (*Schéma 6.13*).

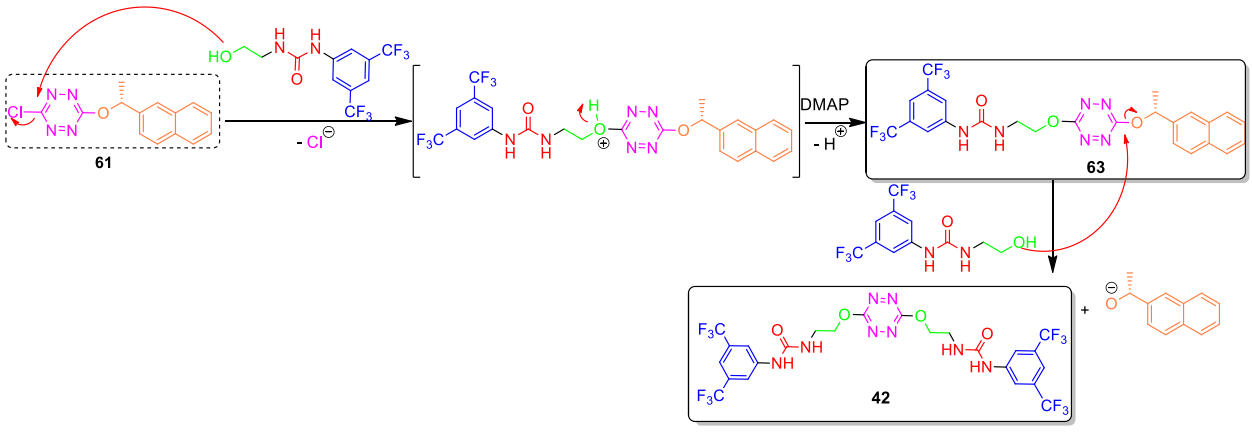


*Schéma 6.13 Mécanisme réactionnel proposé afin d'expliquer la formation du sous-produit **42***

Le fragment Naphthyl-CH(Me)O$^-$ nucléophile libéré réagit alors avec **61** pour conduire au produit symétrique **64** avec un rendement de 10% environ (*Schéma 6.14*).

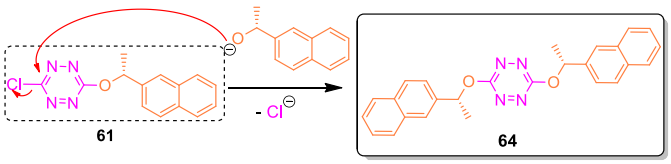


*Schéma 6.14 Mécanisme réactionnel proposé afin d'expliquer la formation du sous-produit **64***

Pour finir, nous avons modélisé le comportement des récepteurs **62** et **63** lors de la complexation de l'anion chlorure dans le vide au niveau APFD/6-31+G(d,p). Les NCIplot des récepteurs et des complexes formés avec l'anion chlorure sont visibles en *Tableau 6.1*.

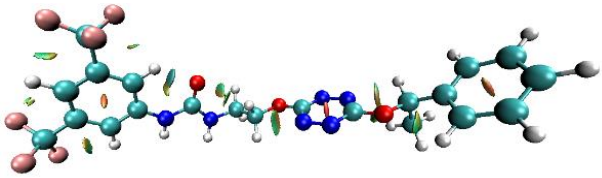
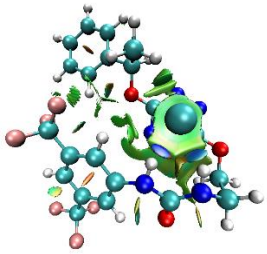
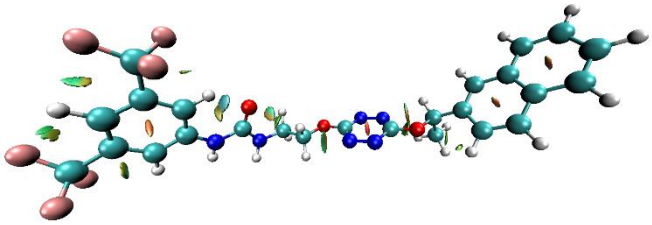
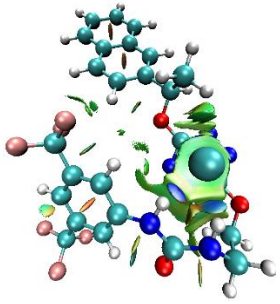
Entrée		Molécule	Complexe formé avec Cl^-
1	**62**		
2	**63**		

*Tableau 6.1 NCIplot des molécules **62** et **63** ainsi que des complexes formés avec l'anion chlorure associés*

La présence de la copule chirale générant de l'encombrement stérique ne semble pas empêcher le repliement de la structure autour de l'anion. Ce repliement s'accompagne de la formation d'une interaction π-anion avec la tétrazine et de deux liaisons hydrogène intermoléculaires avec l'urée.

6.4.2 *Substitution par une chaîne butanol et introduction de chiralité sur l'espaceur*

Notre prochaine stratégie consiste en l'emploi d'aminoalcools commerciaux dans la synthèse de nos catalyseurs. Trois aminoalcools chiraux commerciaux ont ainsi été sélectionnés comme candidats potentiels : *(i)* le *(R)*-(-)-2-phénylglycinol (utilisé précédemment dans le *paragraphe 6.3.2*), *(ii)* le (*1R,2S*)-(-)-noréphédrine et *(iii)* le *(R)*-(-)-2-amino-1-propanol (*Schéma 6.15*). Un autre amino-alcool non chiral a également été sélectionné, le 2-amino-2-méthyl-1-propanol (*Schéma 6.15*). Le choix de ce dernier est dicté

par la potentielle implication du motif *gem*-diméthyle dans la génération d'une conformation privilégiée.

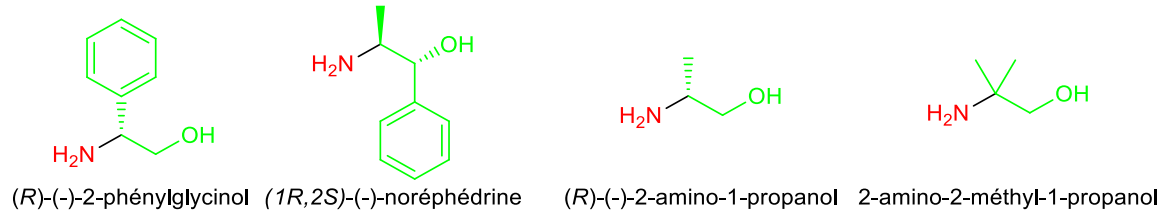


Schéma 6.15 Aminoalcools sélectionnés pour la synthèse de catalyseurs

Deux séquences ont été testées pour introduire successivement le motif butanol et le fragment comprenant l'urée, ou inversement. Le *Schéma 6.16* décrit les essais d'installation de la chaîne butanol dans la seconde étape.

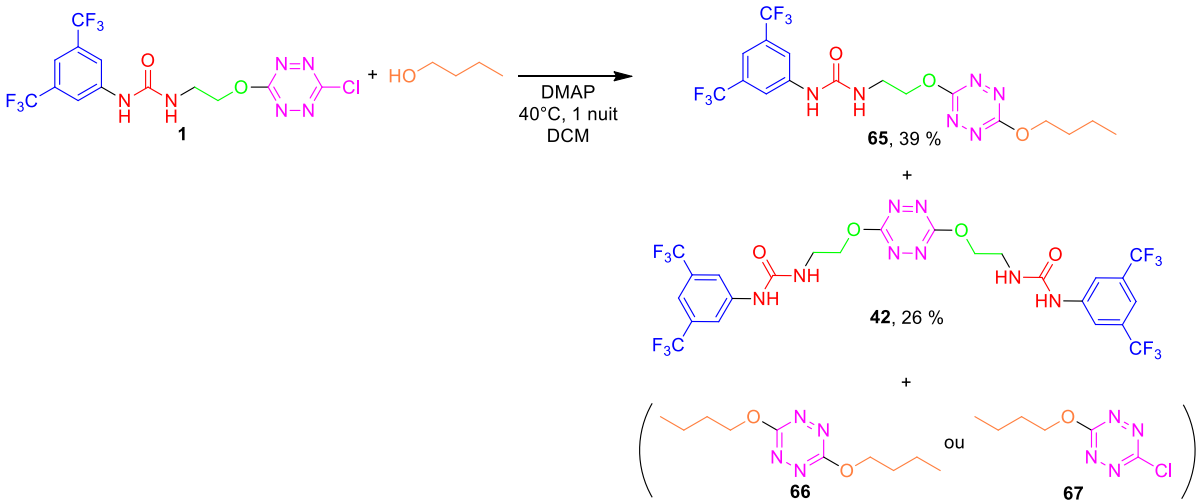


*Schéma 6.16 Première voie de synthèse envisagée pour le récepteur **65***

La réaction d'un équivalent de réactif **1** avec 1.1 équivalents de butanol a conduit à l'obtention d'un mélange de trois produits (*Schéma 6.16*). Après purification, le produit souhaité **65** est isolé avec un rendement modéré de 39%. Celui-ci est caractérisé par la présence de deux singulets larges situés à 6.49 et 8.72 ppm dans l'acétone correspondant aux deux protons mobiles de l'urée. Le sous-produit disubstitué **42** est également obtenus avec un rendement de 26%. La présence d'un sous-produit additionnel est également observée dans le produit brut par RMN pouvant correspondre à **66** ou **67**, sans qu'il soit possible de discriminer le produit monosubstitué du produit disubstitué.

Le rendement modéré de 39% nous a amené à envisager l'inversion de la voie de synthèse du composé **65** (*Schéma 6.17*).

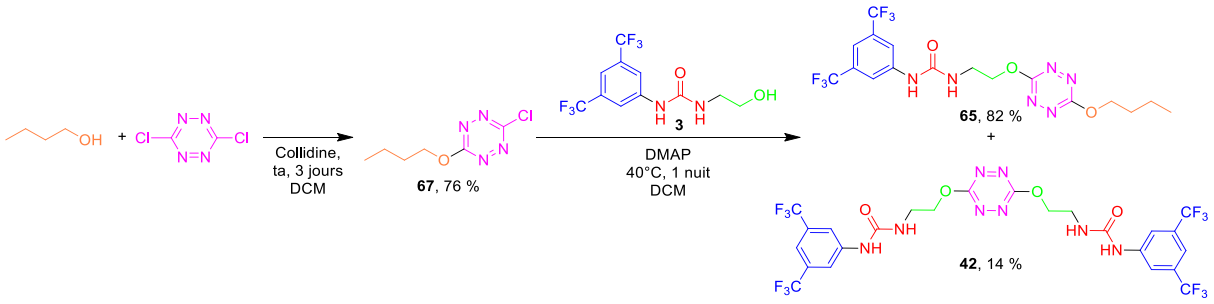


*Schéma 6.17 Deuxième voie de synthèse envisagée pour le récepteur **65***

Dans cette synthèse, la première étape consiste en la mono-substitution de la dichlorotétrazine par le butanol en présence de collidine, conduisant à l'obtention du produit **67** avec un rendement de 76%. La réaction de cet intermédiaire avec le composé **3** précédemment synthétisé a conduit à l'obtention d'un mélange du produit **65** voulu avec un rendement de 82% et un seul produit secondaire **42** avec un faible rendement de 14%. En effet, le produit **66** n'est pas constaté dans ce cas.

Nous avons donc dans la suite, étendu cette deuxième séquence à la synthèse d'analogues structuraux de **65**. Les cibles que nous avons choisies d'étudier sont présentées en *Schéma 6.18*. Elles résultent de la réaction de différents amino-alcools avec l'isocyanate de 3,5-bis(trifluorométhyl)phényle. Les produits **68-70** ont été isolés avec des rendements compris entre 49% et 92%.

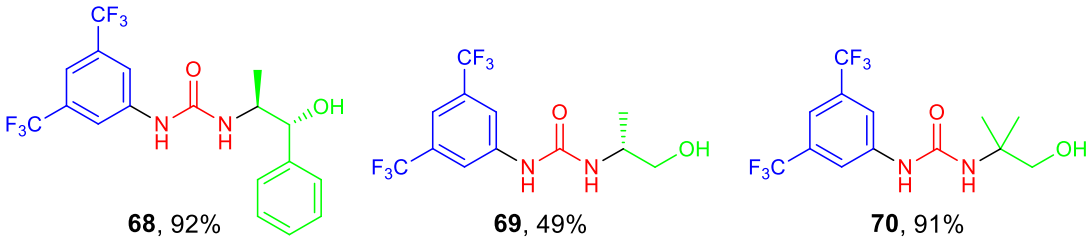


*Schéma 6.18 Structures et rendements des produits synthétisés **68-70***

La substitution de la butyloxytétrazine **67** par les alcools **47**, **54**, **68**, **69** et **70** a permis la synthèse d'une famille de cinq catalyseurs potentiels **71-75** avec des rendements compris entre 66% et 89% (*Schéma 6.19*). Ces composés ont été entièrement caractérisés (cf. *Synthetic procedures and characterisation*). Le composé **71** possède ainsi deux protons mobiles situés à 5.85 et 6.02 ppm. La substitution par un 3,5-bis(trifluorométhyl)phényle pour les analogues **72-75** induit des modifications des déplacements chimiques de ces protons mobiles, se retrouvant ainsi dans les intervalles 6.2-7.0 et 8.5-8.8 ppm, respectivement.

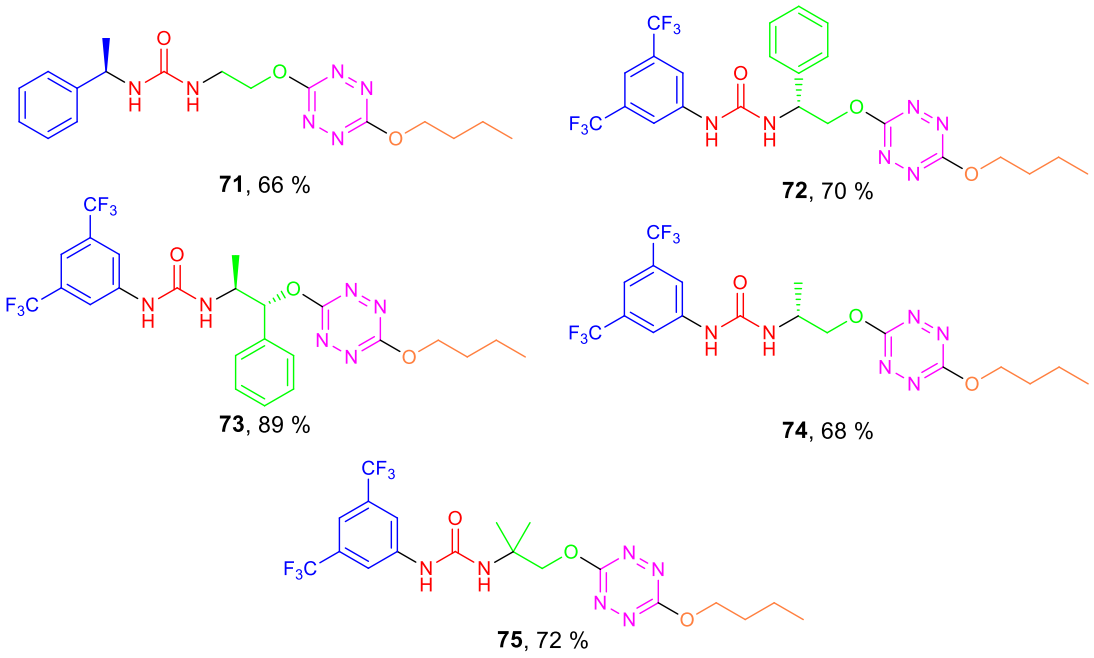


Schéma 6.19 Structures et rendements des produits synthétisés ***70-74***

L'étape suivante de cette démarche consiste en l'évaluation de la complexation de l'anion chlorure par modélisation moléculaire (*Tableau 6.2*). Ainsi, l'ensemble des catalyseurs modélisés semblent adopter des conformations linéaires similaires à celle observée avec le récepteur **1** (*Tableau 6.2, Molécules*). En présence de l'anion chlorure, on observe un repliement des structures autour des anions et la formation des deux interactions faibles détaillées auparavant. La présence de la chaîne butyle ne semble pas affecter la capacité des récepteurs à piéger les anions (*Tableau 6.2, Complexes formés avec* Cl^-).

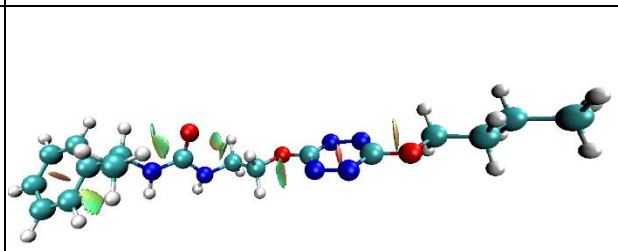
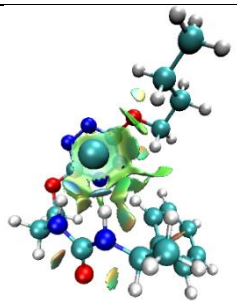
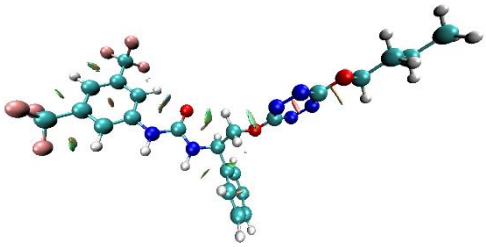
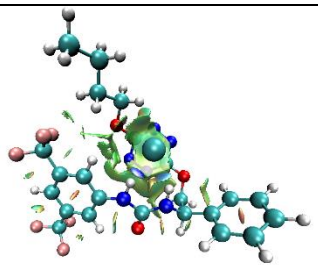
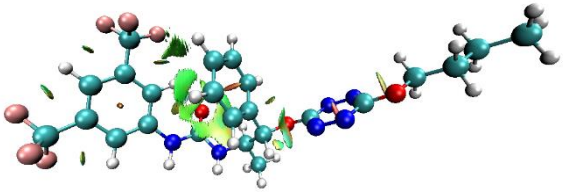
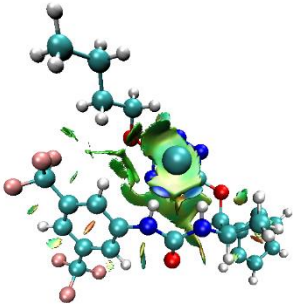
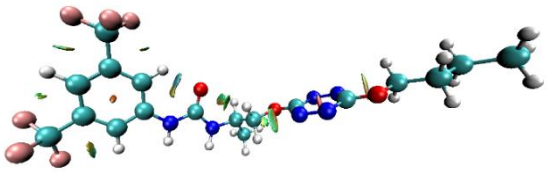
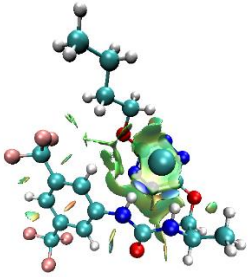
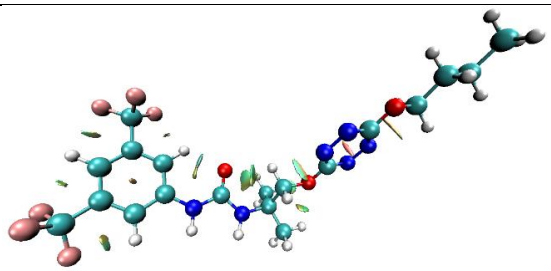
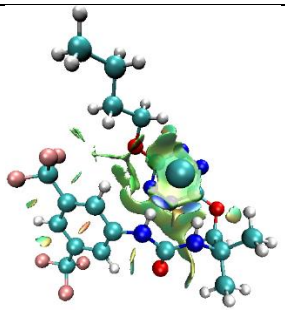
Entrée		Molécule	Complexe formé avec Cl^-
1	**71**		
2	**72**		
3	**73**		
4	**74**		
5	**75**		

*Tableau 6.2 NCIplot des molécules **71-75** ainsi que des complexes formés avec l'anion chlorure associés*

6.5 Applications à la catalyse par piégeage d'anion : résultats préliminaires

6.5.1 *Réaction d'acyl-Pictet Spengler*

Afin de vérifier l'absence d'inhibition de nos récepteurs anioniques, nous avons effectué quelques essais préliminaires sur la réaction d'Acyl-Pictet Spengler développée par le Pr. Jacobsen (*Schéma 6.20*).[295] Cette réaction se déroule en deux étapes. La première étape consiste en la formation de l'imine **76** par réaction de l'hexanal avec la tryptamine. Après isolement de l'imine intermédiaire, l'ajout de chlorure d'acétyle et de 2,6-lutidine conduit à la formation du cation acyliminium électrophile qui génère la formation du composé tricyclique **77**. La présence d'un catalyseur chiral dans cette seconde étape permet de créer un environnement non racémique du site électrophile dans l'étape de cyclisation.

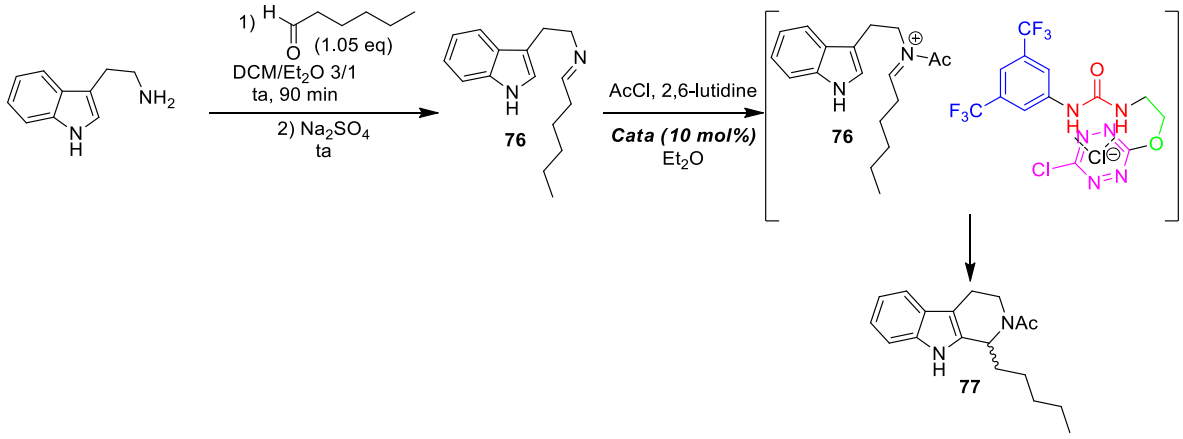


Schéma 6.20 Réaction d'Acyl-Pictet Spengler développée par le Pr. Jacobsen

Entrée	Catalyseur	Rendement
1	-	21%
2	**1**	25%

Tableau 6.3 Résultats préliminaires sur la réaction d'Acyl-Pictet Spengler

Nous avons commencé par effectuer la réaction sans catalyseur (*Tableau 6.3, Entrée 1*). Dans ces conditions, le produit **77** est obtenu avec un rendement de 21% dans les conditions de Jacobsen.

La même réaction menée en présence du catalyseur achiral **1** conduit à la cible **77** avec un rendement de 25% (*Tableau 6.3, Entrée 2*). Les deux rendements restent faibles et nécessitent une optimisation ultérieure. La présence du récepteur **1** n'accélère que peu la vitesse de la transformation mais ne l'inhibe pas. La version non racémique n'a pas été développée pour le moment.

6.5.2 *Synthèse énantiosélective des β-fluoroamines*

Nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse énantiosélective des β-fluoroamines décrite récemment par le Pr. Gouverneur (*Schéma 6.21*). [203] Dans cette réaction, le piégeage d'un anion fluorure issu de fluorure de potassium insoluble en milieu organique permet de générer un fluorure « organique » soluble. Dès lors, ce fluorure peut venir s'additionner sur l'intermédiaire aziridinium, permettant de générer la β-fluoroamine **78**.

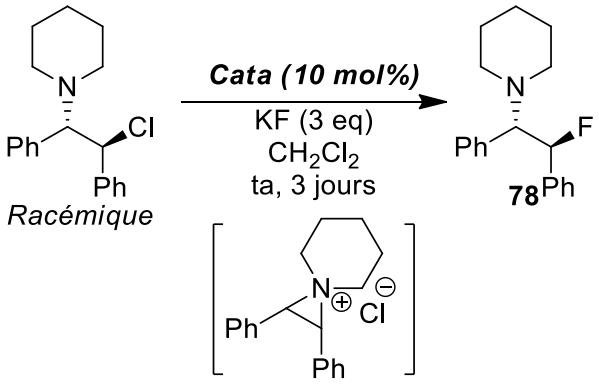


Schéma 6.21 Synthèse énantiosélective des β-fluoroamines développée par le Pr. Gouverneur

Les résultats préliminaires de cette section sont issus d'une collaboration avec l'équipe du Dr. Masson (ICSN, Université Paris-Saclay).

Ainsi, la réaction avec 10 mol% de catalyseur achiral **65** a conduit à la formation du produit attendu **78** avec un rendement de 28% (*Tableau 6.4, Entrée 1*). Ce résultat nous permet de confirmer la participation du récepteur dans la transformation chimique. En effet, l'insolubilité du réactif KF ne permet pas la formation du produit final **78** sans la présence d'un récepteur.

Entrée	Catalyseur	Rendement	Excès énantiomérique (%)
1	**65**	28%	0%
2	**72**	25%	0%

Tableau 6.4 Résultats préliminaires sur la synthèse des β-fluoroamines

Cependant, aucun des deux essais préliminaires effectués n'a permis la mise en évidence d'un transfert de l'information chirale (*Tableau 6.4, Entrées 1 et 2*).

6.6 Conclusion générale

Dans ce chapitre, nous nous sommes donc intéressés, dans un premier temps, à l'introduction de la chiralité sur le récepteur modèle **1** et à la modélisation moléculaire des complexes formés avec l'anion chlorure.

Ainsi, l'introduction de la chiralité au niveau de l'aromatique électrodéficient a permis la génération d'un nouveau récepteur **48**. Cependant, l'introduction de la chiralité au niveau du bras espaceur s'est avérée plus délicate. La substitution par un 2-aminocyclohexanol a conduit à de faibles rendements et une faible stabilité du produit final **52**. La substitution par le *(R)*-(-)-2-phénylglycinol permet la génération du récepteur **50**.

Nous avons également substitué les deux positions chlorées de la tétrazine. La première stratégie a été l'emploi d'amines et d'alcools chiraux permettant de substituer l'atome de chlore résiduel de la tétrazine sur la structure **1**. L'utilisation de dérivés aminés a conduit à des structures peu stables. Les analogues oxygénés se sont révélés beaucoup plus stables et potentiellement utilisables pour des applications en catalyse (*Schéma 6.22*).

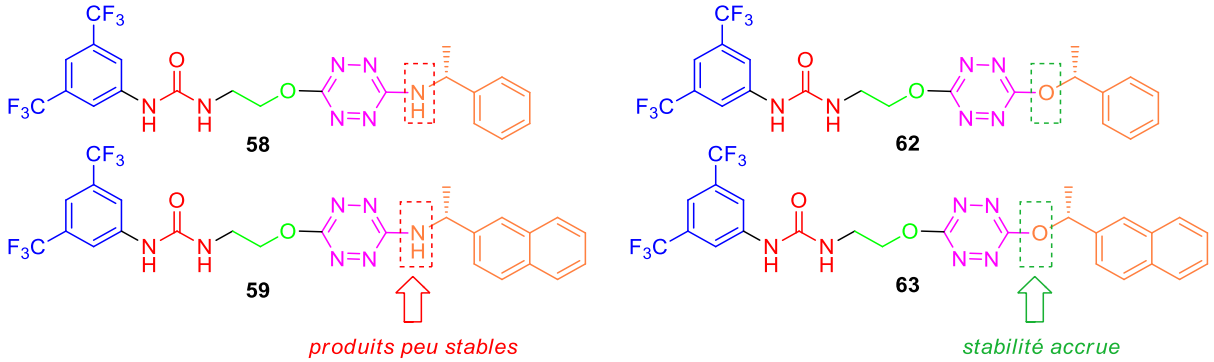


Schéma 6.22 Stabilité relative des structures synthétisées en fonction de la substitution de la tétrazine

Enfin, le développement d'une voie de synthèse robuste a permis la substitution de la tétrazine par une chaîne butanol puis par différents fragments porteurs de chiralité. Il a ainsi été possible d'accéder à une famille de cinq composés **71-75** avec des bons rendements.

Enfin, des essais préliminaires de catalyse par piégeage d'anions ont été menés. L'emploi de nos catalyseurs dans la réaction d'acyl-Pictet Spengler et dans la synthèse des β-fluoroamines reste peu concluante. Si nos récepteurs sont capables de prendre en charge un ion fluorure « inorganique » insoluble en milieu organique et donc de promouvoir son transfert vers un substrat en phase organique, nous n'avons pour l'instant pas constaté de transfert de chiralité des ligands utilisés.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les objectifs de mon projet de doctorat étaient l'étude d'un design inédit de nouveaux récepteurs combinant deux interactions non-covalentes, la liaison hydrogène et l'interaction π-anion, pour des applications en reconnaissance moléculaire des anions et en catalyse par piégeage d'anions.

L'approche systématique que nous avons adoptée comprend un volet théorique et plusieurs volets expérimentaux. Le design des familles de récepteurs cibles est basé sur l'emploi d'un donneur de liaisons hydrogène de type urée substitué par un groupement électrodéficient, relié par un bras espaceur à un donneur d'interaction π-anion.

La présence de descripteurs de chaque interaction non-covalente permet la caractérisation théorique et expérimentale du comportement des différents récepteurs à l'état fondamental ainsi qu'à l'état excité, accompagnée de la détermination des constantes d'association des équilibres de complexation.

La mise au point de différentes voies de synthèse a permis l'accès à des composés monosubstitués, disubstitués symétriques et non-symétriques. L'évolution des éléments constitutifs du récepteur nous a permis de moduler différents paramètres tels que les effets électroniques induits, la balance rigidité/flexibilité ou encore l'introduction d'éléments structuraux porteurs de l'information chirale.

Les calculs théoriques effectués majoritairement sur le calculateur OCCIGEN à l'aide des ressources mises à disposition par GENCI, nous ont permis d'anticiper les résultats expérimentaux et d'apporter, dans certains cas, des éléments de compréhension des phénomènes mis en jeu. Ils nous ont également permis de bâtir un modèle théorique prédictif qui a été appliqué avec succès à l'optimisation de certains éléments du design initial.

Les approches expérimentales complémentaires envisagées se sont déclinées en plusieurs volets. Des expériences de spectrométrie de masse ont donné accès aux complexes majoritaires présents et les interactions mises en jeu en phase gazeuse. La spectroscopie RMN nous a permis de quantifier l'interaction en solution et de déterminer les protons les plus affectés par la présence des différents anions. Des expériences de RMN par diffusion ont caractérisé, dans certains cas, certains phénomènes complexes d'agrégation supramoléculaire en solution. La spectroscopie UV-Visible met en évidence les transitions électroniques les plus affectées lors de la complexation. Enfin, les spectroscopies de fluorescences stationnaire et résolue en temps nous ont enfin donné une vision complète du comportement à l'état excité du récepteur et son influence sur le mécanisme de complexation.

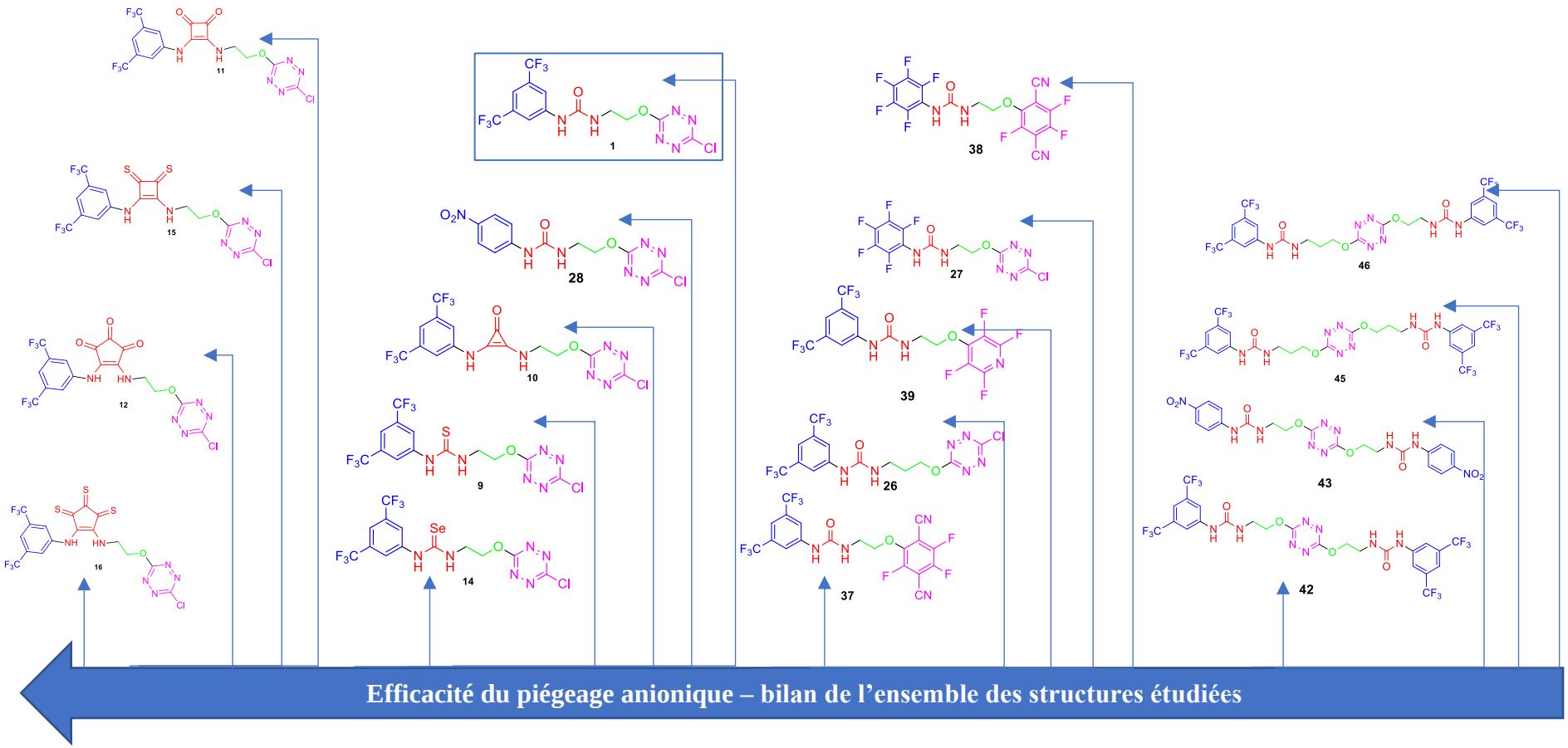


Schéma 7.1 Schéma bilan récapitulatif de l'efficacité du piégeage anionique sur l'ensemble des structures étudiées

L'introduction d'éléments de chiralité au sein du design a conduit à l'obtention d'une diversité structurale importante, très prometteuse pour la modulation future des propriétés catalytiques de ces catalyseurs potentiels. Les essais préliminaires en catalyse montrent l'implication de nos récepteurs dans les transformations chimiques ciblées comme la réaction d'acyl-Pictet Spengler et la synthèse des β-fluoroamines. Toutefois, le transfert d'information chirale à partir d'un récepteur non racémique reste à mettre au point.

En définitive, nous avons mis en évidence l'influence de plusieurs paramètres sur la complexation comme la taille ou la géométrie de l'anion comme du récepteur. L'augmentation de la taille de l'anion complexé a entraîné une diminution globale de l'énergie d'interaction générée.

Sur un récepteur donné, nous avons été en mesure de classer les interactions selon les anions employés. Nous proposons dès lors une échelle générale tenant compte des différents designs et permettant d'envisager une tendance générale (*Schéma 7.1*). Ainsi, la supériorité du modèle monosubstitué sur le modèle disubstitué est clairement démontrée. La structure optimale déterminée pour le piégeage anionique est donc la structure **16**.

A la suite de ces travaux, plusieurs perspectives peuvent être proposées.

Si la synthèse de l'optimum déterminé reste un objectif à venir, la prédiction des effets de coopérativité entre interactions faibles reste un défi important pour évaluer rapidement le potentiel de nouveaux designs sans avoir à employer des synthèses longues et difficiles. Ainsi, l'application de la méthode des IGMplot (Independant Gradient Model), développée par l'équipe du Pr. Hénon (ICMR, Reims) pourrait permettre d'apporter une analyse complémentaire sur la quantification des interactions. En effet, la méthode des NCIplot utilisée dans ce manuscrit se limite à une observation qualitative.[296–298]

De plus, la rationalisation des interactions faibles induites dans la complexation des anions pourrait également être étudiée par la méthode développée par le Pr. Deyà (UIB, Iles Baléares). [299,300] L'application de son modèle nécessiterait ainsi la décomposition de notre récepteur **1**, par exemple, en plusieurs fragments présentés ci-contre (*Schéma 7.2*).

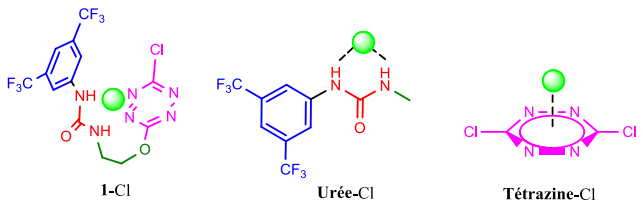


Schéma 7.2 Définition des fragments employés pour la détermination de l'effet de coopérativité

A partir des fragments évoqués ici, nous pourrions être en mesure d'appliquer la formule *(i)*, permettant la détermination de « l'énergie synergistique » E_{syn} selon la dénomination employée par Deyà [299] :

$$(i)\ E_{syn} = E_{\mathbf{1}\text{-}Cl} - E_{\mathbf{Urée}\text{-}Cl} - E_{\mathbf{Tétrazine}\text{-}Cl}$$

Où $E_{\mathbf{1}\text{-}Cl}$ est l'énergie libre de Gibbs du complexe **1**-Cl, $E_{\mathbf{Urée}\text{-}Cl}$ est celle du complexe **Urée**-Cl et $E_{\mathbf{Tétrazine}\text{-}Cl}$ celle du complexe **Tétrazine**-Cl. La quantification de cette énergie synergistique nous permettrait ainsi de confirmer le type de coopérativité induite.

Au-delà des méthodologies permettant de quantifier théoriquement les interactions non-covalentes et les effets de coopérativité, nous avons également envisagé plusieurs évolutions des structures précédemment décrites.

Ainsi, une polysubstitution des phtalonitriles pourrait permettre l'accès aux récepteurs **81-83**, possédant des phtalonitriles di-, tri- et tétrasubstitués, potentiellement intéressants pour la complexation d'anions volumineux (*Schéma 7.3*).

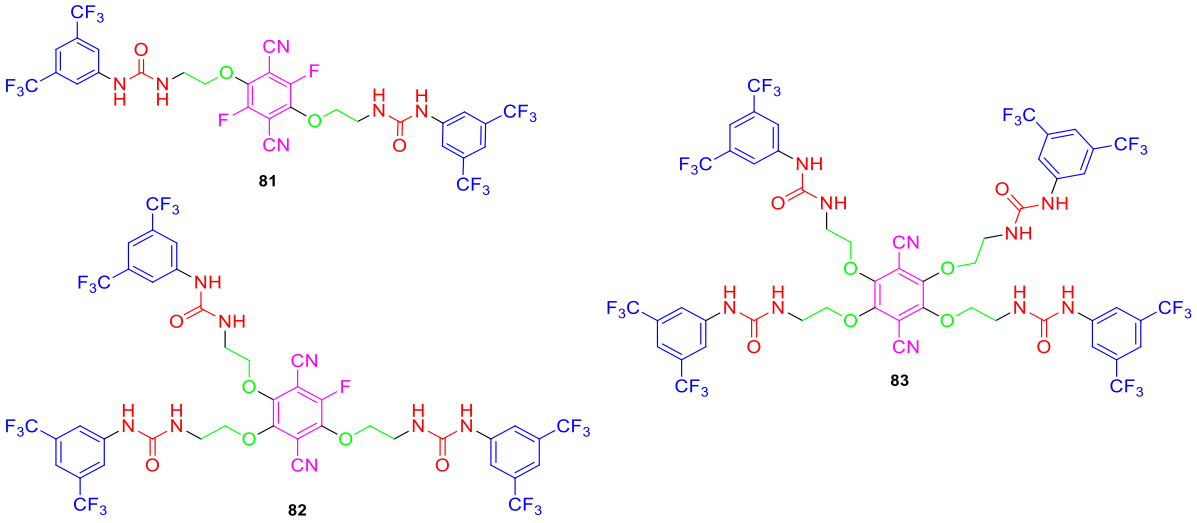


Schéma 7.3 Polysubstitution du noyau tétrafluorophtalonitrile

L'emploi de structures cycliques comme le composé **84** pourrait permettre de gagner en sélectivité et d'améliorer les constantes d'association obtenues (*Schéma 7.4*).[243]

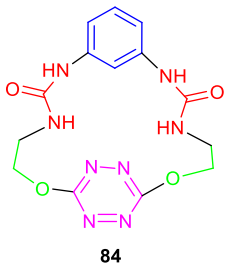


*Schéma 7.4 Structure du récepteur cyclique **85***

Enfin, les essais préliminaires effectués en catalyse devront être repris et complétés par l'étude de nouvelles réactions comme, par exemple, la réaction d'acyl-Mannich, l'addition de Michael voir même de la polymérisation par ouverture de cycle avec les lactones (*Schéma 7.5*).[201,301–303]

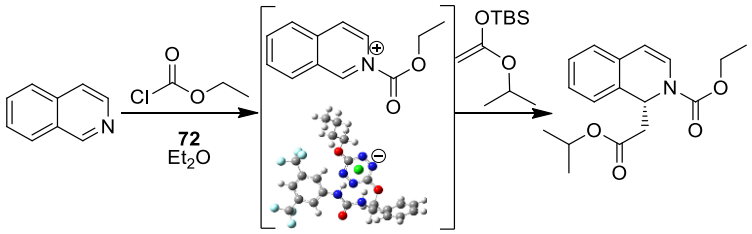


Schéma 7.5 Exemple d'une réaction d'acyl-Mannich potentiellement catalysée par le récepteur ***72***

PARTIE EXPÉRIMENTALE

7.1 General experimental procedures and Materials

Unless otherwise noted, all starting materials were obtained from commercial suppliers and used without purification. N,N-Dimethylformamide (100mL, Anhydrous, 99.8%) was purchased at Sigma-Aldrich. Dichloromethane was distilled over Sodium and under argon. For NMR titrations, deuterated acetonitrile (99.80% D) was purchased in 0.75mL precoated bulbs from Eurisotop®. For photophysical analysis, acetonitrile RS –SPECTROSOL – For optical spectroscopy was purchased from Carlo Erba®.

Reaction progress was carried out using pre-coated TLC sheets ALUGRAM® Xtra SIL G/UV_{254} (0.20mm) from Macherey-Nagel® and visualized under 254 and 365 nm UV lamp from Fisher Bioblock Scientific®. Flash chromatography were proceeded using Silica 60M (0.04-0.063mm) for column chromatography silica gel from Macherey-Nagel®.

Crystals suitable for X-ray analysis were obtained by slow evaporation in an NMR tube of a saturated solution of the desired compound in deuterated acetone.

7.2 Instrumentation and Mass Spectrometry practical analysis

^{1}H NMR spectra were recorded with Bruker AV-I 300MHz or a Bruker AV-IMHz spectrometer at 298K, referenced to TMS signal and were calibrated using residual proton in Acetone d6 (δ=2.05ppm) or Acetonitrile d3 (δ=1.94ppm), according to the literature. [304] ^{19}F NMR spectra were recorded with Bruker AV-I 300MHz spectrometer at 282MHz and 298K and were generally not calibrated. In some cases, spectra were calibrated using $CFCl_3$ as internal reference (δ = 0.00 ppm). ^{13}C NMR spectra were recorded with a Bruker AV-I 300MHz spectrometer at 75MHz and 298 K and were calibrated using Acetone d6 (δ = 30.60 ppm). [304] ^{1}H NMR spectroscopic data are reported as follow: chemical shift δ [parts per million] (multiplicity, coupling constants in Hertz, integration). Multiplicities are reported as follow: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, quint = quintuplet, sext = sextuplet, hept = heptuplet, dd = doublet of doublet, td = triplet of doublet, tt = triplet of triplet, ddd = doublet of doublet of doublet, m = multiplet. ^{13}C NMR spectroscopic data are reported in terms of chemical shifts δ [ppm] and when it is necessary multiplicity and coupling constant in Hertz.

To check the structure of the product obtained during the synthesis, high resolution mass spectra (HRMS) were obtained with a Waters Xevo QTOF instrument fitted with an electrospray ionization source (ESI+), using Leucine Enkephaline solution as internal calibrant.

Interactions of **receptors** with the various anions occurring in the gas phase were studied with a 3D ion trap instrument (Bruker Amazon Speed ETD). Complexes were generated in the gas phase by electrospray. To this end, equimolar mixtures of **receptors**/NBu_4X were prepared. Starting from 5.10^{-2} M stock solutions of **receptors** and NBu_4X solubilized in acetonitrile (ACN) and purified water, respectively, 10^{-4} M mixtures of **receptors**/ NBu_4X (90/10 ACN/H_2O) were introduced in the electrospray source by a syringe pump (3 µL/min). Typical experimental conditions were as followed: Capillary voltage: - 4000 V; End plate offset : -550 V; Dry gas: 5 L/min / Dry gas temperature: 200 °C, Nebuliser gas : 7.3 PSI ; Cap exit: -140 V; Trap Drive 49.5.

All spectra were recorded in the “Maximum Resolution mode”
MS analysis : ICC mode : “on” and acquisition time : auto.
MS^n analysis : ICC mode off / accumulation time 1 to 5 ms / Isolation window 6 to 10 Da / Fragmentation delay 40 ms/ amplitude of fragmentation : 0.20-1.0 depending on the ions.

UV-Visible spectra were recorded at 25°C on a Cary 400 (Agilent) double-beam spectrometer using a 10 mm path quartz cell. Emission spectra were measured on a Fluoromax-3 (Horiba) or a Fluorolog-3 (Horiba) spectrofluorometer. An angle configuration of 90° was used. Optical density of the samples was checked to be less than 0.1 to avoid reabsorption artifacts. Fluorescence decay curves were obtained using an Edinburgh instrument LP920 laser flash photolysis spectrometer combined with an Nd:YAG laser (Continuum) doubled at 530 nm via non linear crystals. This second harmonic is optimized to pump an OPO. The fluorescence photons were detected at 90° through a long pass filter (GG385 SCHOTT) and a monochromator by means of a Hamamatsu R928 photomultiplier. The Levenberg-Marquardt algorithm was used for non-linear least square fit (tail fit) as implemented in the L900 software (Edinburgh instrument). In order to estimate the quality of the fit, the weighted residuals were calculated.

7.3 Molecular modelling and software

All calculations were carried out using Gaussian 09® program:

Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.

Computed structures were preoptimized with a MM2 forcefield using Chem3D®. Then, optimizations were calculated at APFD/6-31G+(d,p) calculation level using Gaussian® software without any solvent correction. For the complex including bromide and iodide ions, a double basis set composed of APFD/6-31G+(d,p) for carbon, nitrogen, hydrogen, fluoride, oxygen, chloride and APFD/aug-cc-pvtz for bromide or iodine, respectively, was used. These basis sets for bromide and iodide were downloaded on basissetexchange.org. Stationary points were verified by a harmonic vibrational frequencies calculation. None of the predicated geometry has any imaginary frequency implying that the optimized geometry of each of the molecules under study lay at a minimum local point on the potential energy surface.

Effect of solvent (acetonitrile) on geometries was evaluated by proceeding optimization calculations at APFD/6-31G+(d,p) by adding the Polarizable Continuum Model (PCM) using the integral equation formalism variant (IEFPCM). For bromide and iodide, a double basis set composed of APFD/6-31G+(d,p) for carbon, nitrogen, hydrogen, fluoride, oxygen, chloride and APFD/aug-cc-pvtz for bromide and iodide, respectively, was used. Once again, stationary points were checked by a harmonic vibrational frequencies' calculation. None of the predicated geometry has any imaginary frequency implying that the optimized geometry of each of the molecules under study lay at a minimum local point on the potential energy surface. Unless precised, no significant differences of geometries were observed between geometries in vacuum and in acetonitrile.

Gibbs Free Energies including solvent effect (acetonitrile) were evaluated by generating frequencies calculations from optimized structures of complexes with and without anions using the triple zeta basis set APFD/aug-cc-pvtz level of calculation. Basis sets of bromide and iodide atoms at aug-cc-pvtz level of calculation were downloaded on basissetexchange.org. From these data were determined the interaction energies (see below).

Theoretical UV-Visible spectra were calculated on optimized geometries structures by an energy calculation using time dependant DFT calculation at TD PBE0/6-311+g(d,p)//APFD/6-31+g(d,p) level and solving on 24 first singlet states. A standard solvation model (IEFPCM) for acetonitrile was used. Electrostatic Potentials Surfaces (ESP) were thus calculated using Gaussview® software from optimized structures using a fine grid for Total Density and a medium grid of ESP. NCIplots were generated using the NCI method [305] implemented into the MultiWfn Software using a fine grid. [306] Visualization of NCIplots was performed using the Visual Molecular Dynamics VMD Software. [307]

Distances were measured using Gaussview software on structures optimized without any solvent correction. Distances between anion-π donor centroid (as defined in the discussion for each donor) and anions were measured using UCSF Chimera software. [293] Angles were measured using UCSF Chimera software. [293] Plans A and B were defined considering atoms of phenylurea (7C, 2N, 1O, 5H) and excluding $-CF_3$ or $-NO_2$ groups. Plan of tetrazine ring was defined considering the six atoms of the tetrazine ring.

Energies reported, unless noted, are expressed in Hartree.

7.4 Practical analysis procedure for NMR titration

Previously to each analysis, anion salts were solubilized into acetone and precipitated by addition of diethylether to remove water. Salts were then dried to remove residual solvents and stored in the dessicator until use.

2mL of a solution containing the anion receptor was prepared (3.5mmol/L). 500µL were placed into a new NMR tube. 1mL of stock solution was taken and desired amount of anionic guest as the tetrabutylammonium (NBu_4^+) salt was added.

NMR titrations were performed by adding aliquots of a solution containing the anionic guest and the receptor (3.5mM) in MeCN-d_3 to the NMR tube. After each addition, a ^1H NMR and eventually a ^{19}F spectrum were recorded.

^{1}H NMR spectra were calibrated to the residual proton solvent peak in MeCN-d_3 (δ = 1.94ppm) at 300 K. Plot stackings were made using MestReNova Version 6.0. Non-linear least-square curve fitting of the titration data were double checked to be a 1:1 binding model using a reported procedure [255] on Excel software and SPECFIT software.

For DOSY experiments, 10mg of receptor **1** were mixed with the corresponding quantity of NBu_4F-H_2O in 0.75mL of deuterated DMSO.

7.5 General practical analysis procedure for photophysical experiments

Previously to each analysis, anion salts were solubilized into acetone and precipitated by addition of diethylether to remove water. Salts were then dried to remove residual solvents and stored in the dessicator until use.

10mL of a stock solution of the anion receptor were prepared (10^{-3}mol/L) in acetonitrile. 2mL of this solution was taken and diluted at 2.10^{-4} mol/L. 2mL of this solution at 2.10^{-4} mol/L were introduced into a quartz cuvette. 2mL of the stock solution was taken, desired amount of salt was added (for instance, 135mg for TBACl, 330mg for TBABr, 600mg for TBAI and 600mg for TBASCN) and diluted at 2.10^{-4}mol/L.

2.5mL of solution were added to a 1cm quartz glass cuvette. Aliquots of the solution containing the anion and the receptor are subsequently added to the sample cuvette for each measurement.

After blank subtraction, absorbance spectra were measured from 200 to 700nm. From the absorbance spectra were determined the absorbance maximum (510nm for tetrazine containing compounds), that corresponds to the excitation wavelength for the emission spectra.

Emission spectra were measured from 520 nm ($\lambda_{abs,max}$+10) to 700nm (for tetrazine containing compounds) using the wavelength determined before as excitation wavelength. All experiments were proceeded in temperature-controlled room at 300K.

Fluorescence decay data were analyzed using the Globals software package developed at the Laboratory for Fluorescence Dynamics at the University of Illinois at Urbana-Champaign, which includes reconvolution analysis and global non-linear least-squares minimization method.

Experimental measurements were plotted using Excel software. Determination of binding constants was done using a method developed by Valeur *et al.* [259] using non-linear least-squares minimization method.

$$Y = Y_0 + \frac{Y_{lim} - Y_0}{2}\left\{1 + \frac{c_M}{c_L} + \frac{1}{K_s c_L} - \left[\left(1 + \frac{c_M}{c_L} + \frac{1}{K_s c_L}\right)^2 - 4\frac{c_M}{c_L}\right]^{1/2}\right\}$$

Where :

Y : Measured intensity at fluorescence maximum

Y_0 : Measured intensity when no salt was added

Y_{lim} : Calculated intensity when an infinity of equivalents of salts are added

c_M : Anion concentration

c_L : Receptor concentration

K_s : Association constant of receptor/anion complex

Binding constants were also determined using SPECFIT/32 ™ Global Analysis System software [256,257]. This software allows global analysis of equilibrium and kinetic systems with Expanded SVD and nonlinear regression modeling by the Levenberg-Marquardt method.

7.6 General synthetic procedures

General procedure A :

Inspired by our previously published procedure.[254]

Solids (if any) and a magnetic stirrer were added to a round bottom flask under argon atmosphere, followed by dry N,N-dimethylformamide (DMF). Then, liquid reagents were added dropwise to the solution cooled down to 0°C using an ice-bath. Mixture was stirred for a night. Then, the mixture was diluted with water and HCl 1M solution, followed by extraction using ethyl acetate. Organic layers were gathered, dried over $MgSO_4$ and volatiles were evaporated. The crude product was directly purified by flash chromatography.

General procedure B :

Inspired by our previously published procedure.[254]

Compound **26-28** (1.0eq), dichlorotetrazine (1.0eq) and a magnetic stirrer were added to a round bottom flask under argon atmosphere. Distilled dichloromethane was added to the flask, followed by 2,4,6-collidine (1.05eq). The mixture was stirred at rt. Volatiles was evaporated and the crude product was directly purified by flash chromatography.

General procedure C

Inspired by our previously published procedure.[291]

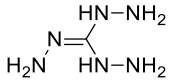
Compound **S** (2.0eq), dichlorotetrazine (1.0eq) and a magnetic stirrer were added to a round bottom flask under argon atmosphere. Distilled dichloromethane was added to the flask, followed by 2,4,6-collidine (1.05eq). Mixture was heated and stirred for a certain time (see below). DMAP was added to the flask and the mixture was heated and stirred for an extra time. Volatiles was evaporated and the crude product was directly purified by flash chromatography, followed by preparative chromatography when necessary.

General procedure D :

Urea, compound **67** and DMAP were added to a flask under argon, diluted with DCM and stirred at rt for a night. The mixture was diluted with an aqueous solution of HCl 1M. Aqueous phase was extracted with EtOAc until colorless. Organic phases were gathered, dried over $MgSO_4$ and solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography.

7.7 Synthetic procedures and characterisation

Triaminoguanidine hydrochloride 4



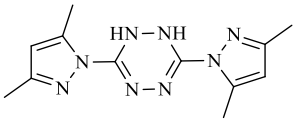
Synthesized according to a published procedure.[12] Data in accordance with literature.

Guanidine hydrochloride (5.6g, 0.06mol, 1.0eq) was added to a round bottom flask, followed by dioxane (30mL). Under stirring, hydrazine hydrate (10g, 0.20mol, 3.4eq) was added dropwise. The mixture was stirred under reflux for two hours. Reaction mixture was then cooled down to 0°C and solvent was collected with a Pasteur Pipette. Solid obtained was washed with dioxane and dried to get around 6g of desired triaminoguanidine hydrochloride as a white solid. Yield : 6g, quantitative.

^{13}C NMR (75 MHz, D_2O, 25°C) δ 160.8 (s, 1C).

---

*3,6-bis(3,5-dimethyl1h-pyrazol-1-yl)-1,2-dihydro-s-tetrazine **5***



Synthesized according to a published procedure.[12] Data in accordance with literature.

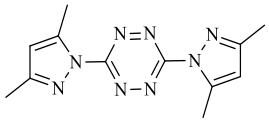
4 (6g, 0.06mol, 1.0eq) and water (60mL) were added to a round bottom flask. 2,4-pentanedione (11.7mL, 0.12mol, 2.0eq) was added dropwise to the solution under stirring. The mixture was then heated at 70°C during 4 hours, from time a solid precipitated in the flask. The solution was cooled down to 0°C and filtered over Büchner. Solid was washed with water. Solid was diluted with dichloromethane and evaporated to get 6g of desired 3,6-bis(3,5-dimethyl1h-pyrazol-1-yl)-1,2-dihydro-s-tetrazine as a brown solid. Yield : 6g, 38%.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS) δ 8.04 (s, 2H), 5.94 (s, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.20 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS) δ 149.9 (s, 2C), 145.8 (s, 2C), 142.33 (s, 2C), 109.9 (s, 2C), 13.9 (s, 2C), 13.5 (s, 2C).

---

*3,6-bis(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-s-tetrazine **6***



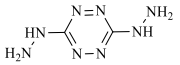
Synthesized according to a published procedure.[12] Data in accordance with literature.

To a stirring solution of **5** (6.1g, 0.022mol, 1.0eq) in dichloromethane (8.5mL), a solution of sodium nitrite (4.3g, 0.050mol, 2.4eq) in water (97mL) was added dropwise at 0°C, followed by acetic acid (3.03mL, 0.053mol, 2.4eq). Ice bath was removed, and the mixture was stirred at rt for 2h30. Organic layer was separated. Aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x100mL). Organic layers were gathered and washed with 5% aqueous K_2CO_3 solution (100mL), dried over $MgSO_4$ and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was washed with diethylether to get 2.2g of desired 3,6-bis(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-s-tetrazine **6** as a dark red solid. Yield : 2.2g, 36%.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS) δ 6.20 (s, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.39 (s, 6H).

---

*3,6-dihydrazinyl-s-tetrazine **7***

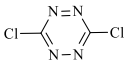


Synthesized according to a published procedure.[12] Data in accordance with literature.

To a flask containing **6** (2.2g, 0.008mol, 1.0eq), acetonitrile (13mL) was added, followed by hydrazine monohydrate added dropwise (0.78mL, 0.016mol, 2eq). The mixture was stirred for 40 minutes at reflux. The mixture was cooled down to room temperature from time a solid precipitated. Solid was filtered over Büchner and washed with acetonitrile to give 950mg of 3,6-dihydrazinyl-s-tetrazine as a red solid. Yield : 950mg, 85%.

---

*3,6-dichloro-s-tetrazine **2***



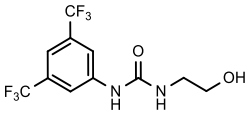
Synthesized according to a published procedure.[12] Data in accordance with literature.

To a solution of **7** (950mg, 0.007mol, 1.0eq) in acetonitrile (27mL) at 0°C, a solution of trichloroisocyanuric acid (3.2g, 0.014mol, 2.05eq) in acetonitrile (19mL) was added dropwise under stirring. After completion of the addition, the mixture was stirred at rt for 20 minutes. A white precipitate was removed by filtration. Volatiles were evaporated to get the crude product, which was passed through a small column chromatography, eluting with a mixture of cyclohexane and dichloromethane (1:1) to afford 487mg of desired 3,6-dichloro-*s*-tetrazine **2** as a pink fluorescent solid. Yield : 487mg, 48%.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS) δ 168.1 (s, 2C).

---

*1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-hydroxyethyl)urea **3***



Inspired from a published procedure[247].

N,N-Dimethylformamide (3.6mL) was added to a round bottom flask. Ethanolamine (96µL, 1.64mmol, 1.04eq) and then 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isocyanate (272µL, 1.56mmol, 1eq) were added dropwise to the solution. The mixture was stirred at room temperature for 75 minutes. The mixture was cooled down in an ice bath, diluted with water (5mL) and HCl 1M solution (5mL). The mixture was then extracted four times with ethyl acetate. Organic phases were gathered and washed with water and brine. The mixture was purified by flash chromatography on silica gel eluting with a mixture of dichloromethane/methanol (95:5) to give 441 mg of 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-hydroxyethyl)urea **3** as bright white solid crystals. Yield : 441 mg, 89%

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD, 25°C, TMS) δ 7.98 (s, 2H, Ar-*H*), 7.45 (s, 1H, Ar-*H*), 3.63 (t, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, 2H, C*H*$_2$-N), 3.32 (t, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, 2H, C*H*$_2$-O).

^{13}C NMR (75 MHz, MeOD, 25°C, TMS) δ 157.6 (s, 1C, *C*=O), 143.5 (s, 1C, $C_{arom,\ quat}$), 133.2 (q, 2C, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 33 Hz, *C*-CF_3), 124.9 (q, 2C, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 270 Hz, *C*F_3), 118.9 (multiplet, 1C, $C_{arom,\ para}$), 115.4 (quint, 2C, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 4 Hz, C_{arom}), 62.0 (s, 1C, *C*H_2-OH), 43.2 (s, 1C, *C*H_2-NH).

^{19}F NMR (282 MHz, MeOD, 25°C) δ (not calibrated) -64.68 (s, 6F, -C*F*$_3$).

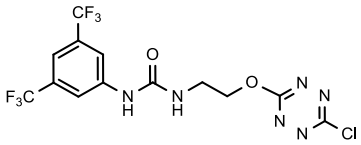
HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]*$^+$ calculated for $C_{11}H_{11}O_2N_2F_6$: 317.0719, found 317.0716.

Rf 0.23 in dichloromethane/methanol (95:5).

Melting Point 146°C.

---

*1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-((6-chloro-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)ethyl)urea **1***



Inspired from a published procedure[308].

1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-hydroxyethyl)urea **3** (417mg, 1.32mmol, 1eq) and dichlorotetrazine (200 mg, 1.32mmol, 1eq) were added to a round bottom flask equipped with a magnetic stirrer and dissolved with distilled dichloromethane (34mL) under inert atmosphere. A solution of 2,4,6-collidine (183µL, 1.39mmol, 1.05eq) diluted into dry dichloromethane (10mL) was added dropwise to the flask. The mixture was stirred at room temperature for two hours. The solvent was evaporated. The crude product was purified by two iterative flash chromatographies on silica gel eluting with a gradient of petroleum ether/ethyl acetate (90:10 to 60:40 and 80:20 to 60:40, respectively). 355 mg of 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-((6-chloro-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)ethyl)urea **1** were obtained as a pink fluorescent solid. Yield : 355 mg, 63%

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD, 25°C, TMS) δ 7.87 (s, 2H, Ar-*H*), 7.38 (s, 1H, Ar-*H*), 4.63 (t, 2H, $^{3}J_{H-H}$ = 5 Hz, C*H*$_2$-O), 3.64 (t, 2H, $^{3}J_{H-H}$ = 5 Hz, C*H*$_2$-*N*).

^{13}C NMR (75 MHz, MeOD, 25°C, TMS) δ 168.4 (s, 1C, O-*C*$_{Tz}$), 165.5 (s, 1C, Cl-*C*$_{Tz}$), 157.4 (s, 1C, *C*=O), 143.3 (s, 1C, *C*$_{arom}$-N), 133.8-132.5 (q, 2C, $^{2}J_{C-F}$ = 31 Hz, *C*-CF$_3$), 130.2-119.5 (q, 2C, $^{1}J_{C-F}$ = 270 Hz, *C*F$_3$), 119.1 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 115.7 (quint, 2C, $^{3}J_{C-F}$ = 4 Hz, *C*$_{arom}$), 70.6 (s, 1C, *C*H$_2$-O), 39.7 (s, 1C, *C*H$_2$-N).

^{19}F NMR (282 MHz, MeOD, 25°C) δ (not calibrated) -64.6 (6F).

UV/Visible (Acetonitrile) λ_{max} (ε)= 294 nm (0.50 AU), 326 nm (0.41 AU), 511 nm (0.07 AU).

Fluorescence (Acetonitrile) λ_{exc}= 511 nm, λ_{em}= 561 nm.

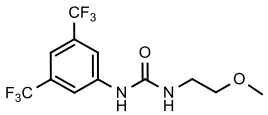
HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+Na]*$^+$ calculated for $C_{13}H_9ClF_6N_6NaO_2$: 453,03, found 453,0277.

Rf 0.28 in petroleum ether/ethyl acetate (7:3).

Melting Point 180-184°C.

---

*1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-methoxyethyl)urea **8***



Receptor **8** was synthesized from a similar protocol to **7** using 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isocyanate (136µL, 0.78mmol, 1eq) and 3-methoxyethylamine (71µL, 0.78mmol, 1eq). The crude product was purified by flash chromatography eluting with a mixture of cyclohexane and ethyl acetate (70/30). Yield : 255 mg, 99%. Aspect : white crystals.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone d6, 25°C, TMS) δ 8.62 (s, 1H, Ar-N*H*), 8.15 (s, 2H, Ar-H), 7.52 (s, 1H, Ar-*H*), 6.12 (s, 1H, CH$_2$-N*H*), 3.47-3.39 (m, 4H, C*H*$_2$-C*H*$_2$), 3.31 (s, 3H, C*H*$_3$-O).

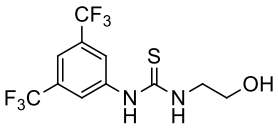
^{13}C NMR (75 MHz, MeOD, 25°C, TMS) δ 155.6 (s, 1C, *C*=O), 143.7 (s, 1C, *C*$_{arom, quat}$), 133.4 (q, 2C, $^{2}J_{C-F}$ = 33 Hz, *C*-CF$_3$), 130.0-119.1 (q, 2C, $^{1}J_{C-F}$ = 270 Hz, *C*F$_3$), 118.3 (m, 1C, *C*$_{arom}$-NH), 114.7 (quint, 2C, $^{3}J_{C-F}$ = 4 Hz, *C*F$_3$), 72.2 (s, 1C, -*C*H$_3$), 58.9 (s, 1C, *C*H$_2$-OH), 40.3 (s, 1C, *C*H$_2$-NH).

^{19}F NMR (282 MHz, MeOD, 25°C) δ (not calibrated) 113.8 (s, 6F, -C*F*$_3$).

HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]*$^+$ calculated for $C_{12}H_{12}O_2N_2F_6$: 331.0881, found 317.0882.

---

*1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-hydroxyethyl)thiourea **17***



Molecule **17** was synthesized from a similar protocol to **3** using 3,5(bistrifluoromethyl)phenyl thioisocyanate (570µL, 3.12mmol, 1.0eq), ethanolamine (192µL, 3.28mmol, 1.04eq) and DMF (7.2mL). The crude product was purified by flash chromatography (eluent : DCM/methanol 98/2) to afford the desired product **17.** Yield : 548mg, 1.64mmol, 53%. Aspect : white crystals.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD, 25°C, TMS) δ 8.21 (s, 2H, Ar-*H*), 7.62 (s, 1H, Ar-*H*), 3.75 (large s, 4H, -C*H*$_2$-C*H*$_2$-).

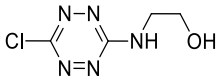
^{13}C NMR (75 MHz, MeOD, 25°C, TMS) δ 183.1 (s, 1C, *C*=S), 143.2 (s, 1C, $C_{arom,\ quat}$), 133.4-132.0 (q, 2C, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 31 Hz, *C*-CF$_3$), 130.1-119.3 (q, 2C, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 270 Hz, *C*F$_3$), 123.6 (large s, 2C, C_{arom}), 117.8 (large s, 1C, C_{arom}), 61.1 (s, 1C, -CH$_2$-), 47.6 (s, 1C, -CH$_2$-).

^{19}F NMR (282 MHz, MeOD, 25°C) δ (not calibrated) -64.5 (s, 6F, -C*F*$_3$).

HRMS (ESI^{+}-TOF) *m/z [M+Na]*$^{+}$ calculated for $C_{11}H_{10}ON_2F_6S$: 355.0316, found 355.0307.

---

*2-((6-chloro-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)amino)ethanol **18b***



2-Aminoethanol (50mg, 0.82mmol, 1eq) was added to a flask and diluted with 10mL of distilled DCM. Collidine (104mg, 0.86mmol,1.05eq), diluted with 6mL of DCM was added dropwise to the mixture at rt. Dichlorotetrazine (124mg, 0.82mmol, 1.0eq) was added dropwise to the mixture. *An exothermic behavior was observed*. The mixture was stirred for one hour, from which all starting materials were consumed. Mixture was washed twice with HCl 1M, once with brine and dried over $MgSO_4$. Solvent were evaporated and a flash chromatography was performed (eluent dichloromethane/methanol 95/5) and allowed the 2-((6-chloro-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)amino)ethanol **18b** to be isolated. Yield : 62mg, 43%. Aspect : dark-red liquid.

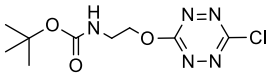
^{1}H NMR (300 MHz, Acetone d6, 25°C, TMS) δ 5.63 (s, 1H, -N*H*-), 3.80 (t, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H*$_2$-), 3.69 (t, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H*$_2$-), 2.10 (s, 1H, -O*H*).

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone d6, 25°C, TMS) δ 163,1 (s, 1C, $C_{Tetrazine}$), 160.6 (s, 1C, $C_{Tetrazine}$), 60.3 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 44.5 (s, 1C, -*C*H$_2$-).

HRMS (ESI^{-} -TOF) *m/z [M-H]*$^{-}$ calculated for $C_4H_5ON_5Cl$: 174.0183, found 174.0189.

---

*tert-butyl-(2-((6-chloro-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)ethyl)carbamate **19b***



Inspired from published procedures.[309,310]

Step 1 : Boc-protection

2-Aminoethanol (31 mg, 0.50mmol, 1eq) was added to a flask, followed by a THF/H_2O mixture (1.5/0.5mL). After cooling at 0°C, Na_2CO_3 (106mg, 1mmol, 2eq) was added, followed by Boc_2O (130mg, 0.60mmol, 1.2eq) diluted into 0.5mL of THF. Mixture was stirred at rt for 3h, washed with H_2O and extracted with DCM. Solvent was evaporated.

Step 2 : Substitution of dichlorotetrazine

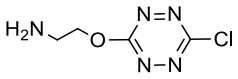
Crude product was added to a flask and diluted with 15mL of distilled DCM under argon at 0°C, followed by dichlorotetrazine (107mg, 0.71mmol, 1.2eq) diluted into 5mL of distilled DCM. Collidine (75mg, 0.62mmol, 1.05eq) was added dropwise and the mixture was stirred for a night at rt. The product was washed with HCl 0.5M, extracted with

DCM, dried over $MgSO_4$ and solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (eluent : Petroleum ether/Ethyl Acetate 9/1) to get 94mg of desired product **19b**. Yield : 94mg, 68%. Aspect : Red liquid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS) δ 4.71 (t, 2H, $^3J_{H-H}$ = 9Hz, -C*H*$_2$-), 3.69 (q, 2H, $^3J_{H-H}$ = 9Hz, -C*H*$_2$-), 1.44 (s, 9H, -C*H*$_3$).

---

*2-((6-chloro-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)ethanamine **20***



Inspired from published procedures. [311,312]

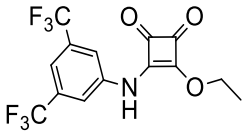
Product **18** was added to a flask, followed by 5 mL of distilled DCM at 0°C. Trifluoroacetic acid (1mL) was added dropwise to the mixture. Mixture was stirred 45min at 0°C and 15min at rt. Solvent was evaporated. Product was diluted into DCM, washed with an aqueous mixture of saturated $NaHCO_3$. Aqueous phase was extracted with DCM and EtOAc. Organic phass were gathered, dried over $MgSO_4$ and solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography with a gradient of petroleum ether and ethyl acetate (9/1 to 6/4) to afford the desired product **19**. Yield : 50mg, 58% over two steps. Aspect : red liquid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS) δ 6.42 (large s, 2H, -N*H*$_2$), 3.93 (t, 2H, $^3J_{H-H}$ = 6Hz, -C*H*$_2$-), 3.78 (q, 2H, $^3J_{H-H}$ = 6 Hz, -C*H*$_2$-).

HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]*$^+$ calculated for $C_4H_7ON_5Cl$: 176.0339, found 176.0342.

---

*3-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione **21***



Inspired from a published procedure.[134]

Zinc triflate (16mg, 10mol%) was dissolved into dry ethanol (1.3mL) under argon. 3,5-bis(trifluoromethyl)aniline (68µL, 0.44mmol, 1.0eq) and diethylsquarate (77µL, 0.52mmol, 1.2eq) were added dropwise to the mixture. The mixture was stirred for a night, from which a white precipitate formed. The mixture was decanted, and the supernatant was separated. The solid obtained was washed with ethanol. The crude product was purified by flash chromatography (eluent : DCM/MeOH 99/1) to obtain 137mg of desired 3-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione **21**. Yield : 137mg, 88%. Aspect : yellow powder.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone d6, 25°C, TMS) δ 10.01 (large s, 1H, -N*H*-), 8.16 (s, 2H, Ar-*H*), 7.75 (s, 1H, Ar-*H*), 4.88 (q, 2H, $^3J_{H-H}$ = 9 Hz, -C*H*$_2$-), 1.49 (t, 3H, $^3J_{H-H}$ = 9 Hz, -C*H*$_3$).

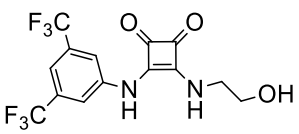
^{13}C NMR (75 MHz, Acetone d6, 25°C, TMS) δ 188.0 (s, 1C, *C*=O), 185.7 (s, 1C, *C*=O), 180.5 (s, 1C, *C*-O), 170.2 (s, 1C, *C*-N), 141.4 (s, 1C, C_{quat}), 133.7-132.4 (q, 2C, $^2J_{C-F}$ = 33 Hz, *C*-CF_3), 129.7-118.8 (q, 2C, $^1J_{C-F}$ = 271 Hz, *C*F_3), 120.2 (m, 2C, C_{Arom}), 117.3 (quint, 1C, $^3J_{C-F}$ = 15 Hz, C_{Arom}), 71.2 (s, 1C, -*C*H_2-), 15.9 (s, 1C, -*C*H_3).

^{19}F NMR (282 MHz, Acetone d6, 25°C) δ (not calibrated) 113.8 (s, 6F, -CF_3).

HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]*$^+$ calculated for $C_{14}H_{10}NO_3F_6$: 354.0565, found 354.0567.

---

*3-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-((2-hydroxyethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione **22***



Inspired from a published procedure.[267]

21 (88mg, 0.25mmol, 1eq) was diluted into dry ethanol (1.25mL). Triethylamine (174µL, 1.25mmol, 5eq) and ethanolamine (18µL, 0.3mmol, 1.2eq) were added dropwise to the mixture and stirred at rt for an hour. The solvent was evaporated and the crude product was directly purified by flash chromatography (eluent : Petroleum Ether/DCM/MeOH 8/2/1) to obtain 81mg of desired product **22**. Yield : 81mg, 88%. Aspect : yellow powder.

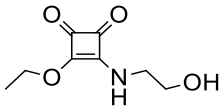
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD, 25°C, TMS) δ 8.09 (s, 2H, H_{Arom}), 7.56 (s, 1H, H_{Arom}), 3.85-3.75 (m, 4H, -C*H*$_2$-C*H*$_2$-).

^{13}C NMR (75 MHz, MeOD, 25°C, TMS) δ 186.0 (s, 1C, *C*=O), 182.4 (s, 1C, *C*=O), 171.7 (s, 1C, *C*-N*H*), 164.0 (s, 1C, *C*-NH), 142.5 (s, 1C, C_{quat}), 134.6-133.2 (q, 2C, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 34 Hz, *C*-CF_3), 130.1-119.4 (q, 2C, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 271 Hz, *C*F_3), 119.2 (m, 2C, C_{Arom}), 116.5 (q, 1C, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 5 Hz, *C*$_{Arom}$), 79.3 (s, 1C, -*C*H_2-), 62.4 (s, 1C, -*C*H_2-).

^{19}F NMR (282 MHz, MeOD, 25°C) δ (not calibrated) -64.6 (s, 6F, -CF_3).

HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]*$^+$ calculated for $C_{14}H_{11}N_2O_3F_6$: 369.0674, found 369.0688.

3-ethoxy-4-((2-hydroxyethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ***23***

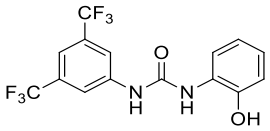


Inspired from a published procedure.[267]

Ethanolamine (50mg, 0.82mmol, 1.1eq), dry ethanol (2.6mL) and diethylsquarate (110µL, 0.75mmol, 1eq) were added to a flask and stirred for a night at rt. Solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (eluent : DCM/Petroleum Ether/Ethanol 10/1/1) to afford 122mg of desired product **23**. Yield : 122mg, 88%. Aspect : yellow powder.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS) δ 4.78 (q, 2H, -C*H*$_2$-), 3.84 (m, 4H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz, -C*H*$_2$-C*H*$_2$-), 1.47 (t, 3H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz, -C*H*$_3$).

1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-hydroxyphenyl)urea ***29***



2-Aminophenol (200mg, 1.83mmol, 1.04eq) was diluted into 3.6mL of dry DMF. After cooling the flask at 0°C, 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isocyanate (305µL, 1.76mmol, 1.0eq) diluted into 0.4mL of DMF was added dropwise to the mixture under stirring. The mixture was stirred at 0°C for an hour. The reaction was quenched with water and a HCl 1M solution. Product was then extracted using ethyl acetate, dried over $MgSO_4$ and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was washed with diethylether and pentane three times. Residual DMF was removed by dilution into ethyl acetate and washed five times with water, dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure to get desired 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-hydroxyphenyl)urea **29**. Yield : 491mg, 1.35mmol, 77%. Aspect : yellow powder.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD, 25°C, TMS) δ 8.07 (s, 2H, Ar-*H*), 7.95 (d, 1H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8 Hz, Ar-*H*), 7.52 (s, 1H, Ar-*H*), (m, 3H, Ar-*H*).

^{13}C NMR (75 MHz, MeOD, 25°C, TMS) δ 154.6 (s, 1C, *C*=O), 147.8 (s, 1C, C_{arom}-OH), 143.3 (s, 1C, C_{quat}), 133.2 (q, 2C, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 25 Hz, *C*-CF_3), 130.3-119.5 (q, 2C, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 270Hz, -*C*F_3) 128.0 (s, 1C, C_{arom}), 124.4 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 121.0 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 120.7 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 119.0 (m, 2C, *C*$_{arom}$), 115.5 (s, 1C, *C*$_{arom}$).

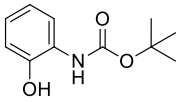
^{19}F NMR (282 MHz, MeOD, 25°C) δ (not calibrated) -64.7 (s, 6F).

HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]*$^+$ calculated for $C_{15}H_{11}N_2O_2F_6$ 365.0725, found 365.0725.

Rf 0.16 in dichloromethane/methanol (99:1).

---

*Tert-butyl-(2-hydroxyphenyl)carbamate **30***



Inspired from a published procedure.[313]

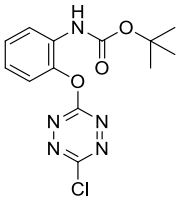
Ortho-aminophenol (200mg, 1.8mmol, 1eq) was added to a round bottom flask equipped with a magnetic stirrer and dissolved into acetonitrile (18mL) under inert atmosphere. Di-*tert*-butyl dicarbonate (628mg, 3.5mmol, 1.7eq) was added to the flask. The mixture was stirred at rt for 5 hours. Solvent was evaporated. The crude product was dissolved into EtOAc and washed twice with water. Organic layers were collected, dried over $MgSO_4$ and solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography, eluting with a gradient mixture of Petroleum Ether/EtOAc 90/10 to 80/20, leading to 357mg of the desired product **30**. Yield : 357mg, 95%. Aspect : Yellow powder.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS) δ 8.19 (br s, 1H, -N*H*), 7.12-6.83 (m, 4H, Ar-*H*), 6.71 (br s, 1H, -O*H*), 1.52 (s, 9H, -C(CH_3)$_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS) δ 155.2 (s, 1C, *C*=O), 147.6 (s, 1C, C_{quat}-NH), 125.8 (s, 1C, C_{arom}), 121.5 (s, 1C, C_{arom}), 120.9 (s, 1C, C_{arom}), 118.9 (s, 1C, C_{arom}), 82.3 (s, 1C, C_{quat}), 77.4 (s, 1C, C_{quat}), 28,5 (s, 1C, -C(CH_3)$_3$).

---

*Tert-butyl-(2-((6-chloro-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)phenyl)carbamate **31***



Tert-butyl-(2-hydroxyphenyl)carbamate **30** (200mg, 0.94mmol, 1eq) was added to a round bottom flask with a magnetic stirrer and dissolved with distilled DCM (20 mL) under inert atmosphere. Collidine (120mg, 1mmol, 1.05eq) was added dropwise to the flask. *s*-Tetrazine (156.8mg, 1.04mmol, 1.1eq) was dissolved into dry DCM (4mL) and added dropwise to the flask. The mixture was stirred at rt for 48h. Mixture was diluted with DCM and washed with a HCl 0.5M solution, water, aqueous $NaHCO_3$ 5% solution and then water. Organic layers were collected, dried over $MgSO_4$ and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (eluent : Petroleum ether/EtOAc 90/10) leading to 163mg of desired *tert*-butyl-(2-((6-chloro-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)phenyl)carbamate **31**. Yield : 163mg, 0.50mmol, 53%. Aspect : Red powder.

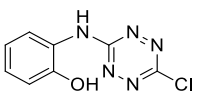
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS) δ 8.21 (d, 1H, $^3J_{H-H}$= 7.9 Hz, Ar-*H*), 7.95 (broad s, 1H, -N-*H*), 7,38-7.18 (m, 4H, Ar-*H*), 1,57 (s, 9H, -C(CH_3)$_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS) δ 162.1 (s, 1C, $C_{Tetrazine}$), 160.6 (s, 1C, $C_{Tetrazine}$), 150.9 (s, 1C, *C*=O), 141.6 (s, 1C, C_{Arom}), 128.5 (s, 1C, C_{Arom}), 126.6 (s, 1C, C_{Arom}), 125.5 (s, 1C, C_{Arom}), 122.4 (s, 1C, C_{Arom}), 122.0 (s, 1C, C_{Arom}), 85.2 (s, 1C, C_{quat}), 27.8 (s, 1C, -C(CH_3)$_3$).

HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M-H]$^+$* calculated for $C_9H_7ClN_5O_3$: 268,02, found 268,0237 => *Not the desired product, we hypothesized the cleavage of the O-C(CH$_3$) bond to form the alcohol function in the mass spectrometer.*

---

*2-((6-chloro-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)amino)phenol **32***



Tert-butyl-(2-((6-chloro-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)phenyl)carbamate **31** (189mg, 0.58mmol, 1eq) was added to a round bottom flask followed by a magnetic stirrer and distilled DCM (10mL). The mixture was cooled to 0°C under inert atmosphere. Trifluoroacetic acid (2 mL) was added dropwise. The mixture was stirred at 0°C for 30 minutes then at rt for another 30 minutes. The organic layer was washed with aqueous $NaHCO_3$. The resulting aqueous layer was extracted with DCM and EtOAc. Organic layers were collected, dried over $MgSO_4$ and the solvent was evaporated. The crude product was purified by two subsequent flash chromatographies (eluent 1 : Petroleum ether/EtOAc 90/10 with 1%

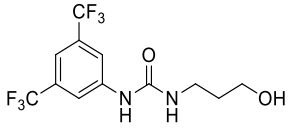
of triethylamine and eluent 2 : gradient of Petroleum ether/EtOAc 80/20 to 50/50), leading to 119mg of the desired 2-((6-chloro-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)amino)phenol **32**. Yield : 101mg, 0.45mmol, 78%. Aspect : Red powder.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3CN, 25°C, TMS) δ 8.36 (broad s, 1H, -N*H*-), 7.74 (dd, 1H, $^{3}J_{H-H}$ = 8Hz ; $^{4}J_{H-H}$ = 2Hz, H_{Arom}), 7.44 (s, 1H, -O*H*), 7.12 (td, 1H, $^{3}J_{H-H}$ = 8Hz ; $^{4}J_{H-H}$ = 2Hz, H_{Arom}), 6.99 (dd, 1H, $^{3}J_{H-H}$ = 9Hz ; $^{4}J_{H-H}$ = 1Hz, H_{Arom}), 6.95 (td, 1H, $^{3}J_{H-H}$ = 8Hz ; $^{4}J_{H-H}$ = 2Hz, H_{arom}).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3CN, 25°C, TMS) δ 162.2 (s, 1C, $C_{Tetrazine}$), 161.8 (s, 1C, $C_{Tetrazine}$), 149.9 (s, 1C, C_{Arom}), 127.5 (s, 1C, C_{Arom}), 125.3 (s, 1C, C_{Arom}), 124.3 (s, 1C, C_{Arom}), 121.3 (s, 1C, C_{Arom}), 116.7 (s, 1C, C_{Arom}).

---

*1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(3-hydroxypropyle)urea **33***



General procedure A was applied using 1.36mL (7.84mmol, 1.0eq) of (3,5)-bistrifluoromethylphenyl isocyanate, 18mL of dry DMF, 623µL of 3-aminopropanol (8.15mmol, 1.04eq) that were stirred at rt for a night. The product was eluted by a dichloromethane/methanol (95:5) mixture to afford 2g of desired 1,(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(3-hydroxypropyle)urea **33**. Yield: 2g, 77%. Aspect : white solid.

^{1}H NMR (300MHz, MeOD, 25°C, TMS) δ 8.00 (s, 2H, Ar-*H*), 7.46 (s, 1H, Ar-*H*), 3.66 (t, 2H, $^{3}J_{H-H}$ = 6 Hz, -CH_2-), 3.33 (t, 2H, $^{3}J_{H-H}$ = 7 Hz, -CH_2-), 1.76 (quint, $^{3}J_{H-H}$ = 6 Hz, -CH_2-).

^{13}C NMR (75MHz, MeOD, 25°C, TMS) δ 157.6 (s, 1C, *C*=O), 143.5 (s, 1C, $C_{arom,\ quat}$), 132.5-133.8 (q, 2*C*, $^{2}J_{C-F}$ = 33 Hz, *C*-CF_3), 119.4-133.3 (q, 2*C*, $^{1}J_{C-F}$ = 269 Hz, -*C*F_3), 118.9 (multiplet, 1C, $C_{arom,para}$), 115.4 (quint, 2C, $^{3}J_{C-F}$ = 4 Hz, C_{arom}), 60.5 (s, 1C, -*C*H_2-), 38.1 (s, 1C, -*C*H_2-), 33.7 (s, 1C, -*C*H_2-).

^{19}F NMR (282MHz, MeOD, 25°C) δ (not calibrated) -64.6 (s, 6F, -C*F*$_3$).

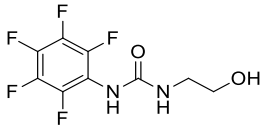
HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]*$^+$ calculated for $C_{12}H_{13}F_6O_2N_2$ 331.0881, found 331.0887.

Rf 0.17 (eluent : DCM/MeOH 5%).

Melting point 106-110°C.

---

*1-(2-hydroxyethyl)-3-(perfluorophenyl)urea **34***



General procedure A was applied using 5.6mL of dry DMF, 312µL of pentafluorophenylisocyanate (2.39mmol, 1.0eq) and 151µL of ethanolamine (2.49mmol, 1.04eq), that were stirred at rt for a night. The product was eluted by a Cyclohexane/EtOAc 3/7 mixture to afford 447mg of desired 1-(2-hydroxyethyl)-3-(perfluorophenyl)urea **34**. Yield: 447mg, 69%. Aspect : white solid.

^{1}H NMR (300MHz, Acetone d6, 25°C, TMS) δ 7.83 (broad s, 1H, -N-*H*), 6.36 (broad s, 1H, -N-*H*), 4.03 (broad s, 1H, -O-*H*), 3.62 (q, 2H, $^{3}J_{H-H}$= 5Hz, -CH_2-), 3.32 (q, 2H, $^{3}J_{H-H}$= 6Hz, -CH_2-).

^{13}C NMR (75MHz, Acetone d6, 25°C, TMS) δ 155.70 (s, 1C, *C*=O), 144.2 (large d, m, $^{1}J_{C-F}$ = 243 Hz, C_{arom}-F), 139.5 (large d, m, $^{1}J_{C-F}$ = 247 Hz, C_{arom}-F), 138.6 (large d, m, $^{1}J_{C-F}$ = 249 Hz, C_{arom}-F), 115.9 (t, m, $^{2}J_{C-F}$ = 17 Hz, $C_{arom,quaternary}$), 62.2 (s, -*C*H_2-), 43.8 (s, -*C*H_2-).

^{19}F NMR (282MHz, MeOD, 25°C, $CFCl_3$) δ -147.3 (dd, 2F), -161.8 (t, 1F, $^{3}J_{F-F}$= 20Hz), -165.5 (td, 2F).

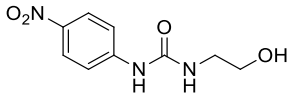
HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]*$^+$ calculated for $C_9H_7F_5O_2N_2$ 271.0505, found 271.0506.

Rf 0.17 (eluent : Cyclohexane/EtOAc 3/7).

Melting point 173-173.5°C.

---

*1-(2-hydroxyethyl)-3-(4-nitrophenyl)urea **35***



General procedure A was applied. 1g of 4-nitrophenylisocyanate (6.09mmol, 1.0eq), 15mL of dry DMF and 372mg of ethanolamine (6.09mmol, 1.0eq) were stirred at 40°C for a night. The product was eluted by a dichloromethane/methanol (95:5) mixture to afford 900mg of desired **35**. Yield: 900mg, 66%. Aspect : yellow solid.

^{1}H NMR (300MHz, MeOD, 25°C, TMS) δ 8.16 (d, 2H, $^{3}J_{H-H}$= 9Hz, *H$_{arom}$*), 7.60 (d, 2H, $^{3}J_{H-H}$= 9Hz, *H$_{arom}$*), 3.65 (t, 2H, $^{3}J_{H-H}$= 5 Hz, -C*H$_2$*-), 3.35 (t, 2H, $^{3}J_{H-H}$= 5 Hz, -C*H$_2$*-).

^{13}C NMR (75MHz, MeOD, 25°C, TMS) δ 157.3 (s, 1C, *C*=O), 147.8 (s, 1C, NO_2-*C$_{quat}$*), 143.1 (s, 1C, *C$_{quat}$*), 126.0 (s, 1C, *C*-H$_{arom}$), 118.5 (s, 1C, *C*-H$_{arom}$), 62.0 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 43.2 (s, 1C, -*C*H$_2$-).

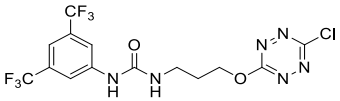
HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]$^+$* calculated for $C_9H_{12}N_3O_4$ 226.0828, found 226.0818.

Rf 0.6 (eluent DCM/MeOH : 95/5).

Melting point 170.5-171.5°C.

---

*1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(3-((6-chloro-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)propyle)urea **26***



General procedure B was applied using 300mg of **33** (0.91mmol, 1.0eq), 137mg of dichlorotetrazine (0.91mmol, 1.0eq), 30mL of distilled DCM and 118µL of 2,4,6-collidine (0.96mmol, 1.05eq). The mixture was stirred at rt for 2 hours and purified by flash chromatography, eluting with a gradient of Cyclohexane/EtOAc 8/2 to 6/4 to afford 215mg of **26**. Yield: 53%. Aspect : pink fluorescent solid.

^{1}H NMR (300MHz, Acetonitrile d3, 25°C, TMS) δ 7.98 (s, 2H, *H$_{arom}$*), 7.72 (broad s, 1H, N-*H*), 7.52 (s, 1H, H$_{arom}$), 5.60 (broad s, 1H, N-*H*), 4.71 (t, 2H, $^{3}J_{H-H}$= 6 Hz, -C*H$_2$*-), 3.42 (q, 2H, $^{3}J_{H-H}$= 6 Hz, -C*H$_2$*-), 2.12 (quint, 2H, $^{3}J_{H-H}$= 6 Hz, -C*H$_2$*-).

^{13}C NMR (75MHz, Acetone d6, 25°C, TMS) δ 168.0 (s, 1C, *C$_{Tetrazine}$*), 164.7 (s, 1C, *C$_{Tetrazine}$*), 155.8 (s, 1C, *C*=O), 143.6 (s, 1C, *C$_{quat}$*), 133.0-131.7 (q, 2C, $^{2}J_{C-F}$ = 33 Hz, *C*-CF_3), 129.9-119.1 (q, 2*C*, $^{1}J_{C-F}$ = 270 Hz, -*C*F_3), 118.4 (s, 2C, *C$_{arom}$*), 114,8 (2C, *C$_{arom}$*), 69.2 (1C, -*C*H$_2$-), 37.2 (1C, -*C*H$_2$-), 30.1 (1C, -*C*H$_2$-).

^{19}F NMR (282MHz, MeOD, 25°C) (not calibrated) δ 113.9 (6F, -C*F$_3$*).

UV-Visible (Acetonitrile) λ_{max} (ε)= 212 nm (3.72 AU), 249 nm (3.46 AU), 297 nm (0.64 AU), 324 nm (0.53 AU), 511 nm (0.12 AU).

Fluorescence (Acetonitrile) λ_{exc}= 511 nm, λ_{exc}= 560 nm.

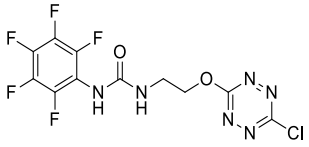
HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]$^+$* calculated for $C_{14}H_{12}N_6O_2F_6Cl$ 445.0627, found 445.0614.

Rf 0.17 (eluent: Cyclohexane/EtOAc 3/7).

Melting point 131.5-133°C.

---

*1-(2-((6-chloro-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)ethyl)-3-(perfluorophenyl)urea **27***



General procedure B was applied using 100mg of **34** (0.37mmol, 1.0eq), 56mg of dichlorotetrazine (0.37mmo, 1.0eql), 12mL of distilled DCM and 51µL of 2,4,6-collidine (0.39mmol, 1.05eq). The mixture was stirred at rt for a night and purified by flash chromatography, eluting with a mixture of Cyclohexane/EtOAc 8/2 to afford 32mg of **27**. Yield: 23%. Aspect : pink fluorescent solid.

^{1}H NMR (300MHz, Acetone d6, 25°C, TMS) δ 7.86 (broad s, 1H, -N-*H*), 6.66 (broad s, 1H, -N-*H*), 4.77 (t, 2H, $^{3}J_{H-H}$=6Hz), 3.79 (q, 2H, $^{3}J_{H-H}$=6Hz).

^{13}C NMR (75MHz, Acetone d6, 25°C, TMS) δ 167.9 (s, 1C, *C*$_{Tetrazine}$), 164.8 (s, 1C, *C*$_{Tetrazine}$), 155.4 (s, 1C, *C*=O), 144.2 (large d, m, $^{1}J_{C-F}$ = 173 Hz, *C*$_{arom}$-F), 139.7 (large d, m, $^{1}J_{C-F}$ = 248 Hz, *C*$_{arom}$-F), 138.5 (large d, m, $^{1}J_{C-F}$ = 248 Hz, *C*$_{arom}$-F), 115.4 (t, m, $^{2}J_{C-F}$ = 14 Hz, *C*$_{arom}$-F), 70.3 (s, -*C*H$_2$-), 39.7 (s, -*C*H$_2$-).

^{19}F NMR (282MHz, MeOD, 25°C) (not calibrated) δ 29.4-29.3 (m, 2F), 15.1 (t, 1F, $^{2}J_{C-F}$ = 23 Hz), 11.2-11.0 (m, 2F).

UV-Visible (Acetonitrile) λ_{max} (ε)= 220 nm (3.67 AU), 265 nm (0.25 AU), 324 nm (0.47 AU), 511 nm (0.11 AU).

Fluorescence (Acetonitrile) λ_{exc}= 511 nm, $\lambda_{em,max}$= 563 nm.

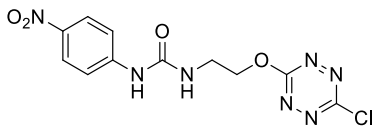
HRMS (ESI^{+}-TOF) *m/z [M+H]*$^{+}$ calculated for $C_{11}H_7N_6O_2F_5Cl$ 385.0239, found 385.0232.

Rf 0.57 (eluent: Cyclohexane/EtOAc 1:1).

Melting point 171.5-172.5°C.

---

*1-(2-((6-chloro-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)ethyl)-3-(4-nitrophenyl)urea **28***



General procedure B was applied using 100mg of **35** (0.44mmol, 1.0eq), 66mg of dichlorotetrazine (0.44mmol, 1.0eq), 15mL of distilled DCM and 56µL of 2,4,6-collidine (0.46mmol, 1.05eq). The mixture was stirred at 40°C for a night and purified by flash chromatography, eluting with a gradient of Cyclohexane/EtOAc 6/4 to 4/6 to afford 50mg of **28**. Yield: 33%. Aspect : pink fluorescent solid.

^{1}H NMR (300MHz, Acetone d6, 25°C, TMS) δ 8.76 (broad s, 1H, N-*H*), 8.15 (d, 2H, $^{3}J_{H-H}$= 9 Hz, -C-*H*$_{arom}$), 7.72 (d, 2H, $^{3}J_{H-H}$= 9 Hz, -C-*H*$_{arom}$), 6.48 (broad s, 1H, -N-*H*), 4.80 (t, 2H, $^{3}J_{H-H}$= 5 Hz, -C*H*$_2$-), 3.81 (q, 2H, $^{3}J_{H-H}$= 5 Hz, -C*H*$_2$-).

^{13}C NMR (75MHz, Acetone d6, 25°C, TMS) δ 168.0 (s, 1C, C$_{Tétrazine}$), 164.8 (s, 1C, C$_{Tétrazine}$), 155.5 (s, 1C, *C*=O), 147.8 (s, 1C, *C*$_{arom}$-NO$_2$), 142.4 (s, 1C, NH-*C*$_{arom}$), 125.7 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 118.1 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 70.4 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 39.4 (s, 1C, -*C*H$_2$-).

UV-Visible (Acetonitrile) λ_{max} (ε)= 510 nm (0.12 A.U.), 329 nm (3.70 A.U.), 219 nm (4.17 A.U.).

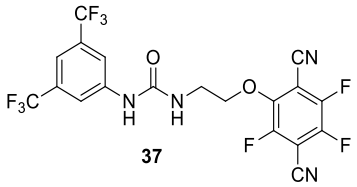
Fluorescence (Acetonitrile) λ_{exc}= 510 nm, $\lambda_{em,max}$= 561 nm.

HRMS (ESI⁺-TOF) *m/z [M+NO₃]⁻* calculated for $C_{11}H_{10}ClN_8O_7$ 401.0361, found 401.0358.

Rf 0.26 (eluent: Cyclohexane/EtOAc 6/4).

Melting point 149.5-150°C.

1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-(2,5-dicyano-3,4,6-trifluorophenoxy)ethyl)urea) ***37***



37

Inspired from a published procedure.[282]

2,3,5,6-Tetrafluorophtalonitrile (100mg, 0.53mol, 1eq), 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-hydroxyethyl)urea (158mg, 0.5mmol, 1eq) and dry K_2CO_3 (69mg, 0.5mmol, 1eq) were added to a dry flask with a magnetic stirrer. 2.5mL of dry acetonitrile were added under argon atmosphere. The mixture was stirred at room temperature. After no more evolution of the reaction followed by thin layer chromatography(15 hours), the mixture was diluted with methylene chloride and quenched with water at 0°C. Aqueous layers were extracted with DCM three times. Organic layers were collected, washed with brine and dried over $MgSO_4$. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc 70/30) affording 86 mg of the desired 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-(2,5-dicyano-3,4,6-trifluorophenoxy)ethyl)urea) **37** as a white powder. Yield : 86mg, 35%.

^{1}H NMR (200 MHz, Acetone d6, TMS): *δ* (ppm) 8.76 (s, 1H, -N*H*), 8.13 (s, 2H, *H$_{arom}$*), 7.54 (s, 1H, *H$_{arom}$*) 6.42 (s, 1H, -N*H*), 4.58 (td, 2H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, $^4J_{H\text{-}H}$ = 2 Hz, -C*H$_2$*-) 3.71 (q, 2H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_2$*-).

^{19}F NMR (282 MHz, Acetone d6, $CFCl_3$): *δ* (ppm) -62.6 (s, 6F, -C*F$_3$*), -124.3 (dd, 1F, $^3J_{C\text{-}F}$ = 17 Hz, $^3J_{C\text{-}F}$ = 8 Hz, *F$_{arom}$*), -132.2 (dd, 1F, $^2J_{C\text{-}F}$ = 31 Hz, $^3J_{C\text{-}F}$ = 20 Hz, *F$_{arom}$*), -134.7 (dd, 1F, $^2J_{C\text{-}F}$ = 28 Hz, $^3J_{C\text{-}F}$ = 6 Hz, *F$_{arom}$*).

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone d6, TMS): *δ* (ppm) 155.7 (s, 1C, *C*=O), 150.5 (d, m, 1C, $^1J_{C\text{-}F}$ = 257 Hz, *C$_{arom}$*-F), 150.1 (m, 1C, *C$_{arom}$*), 147.7 (d, m, 1C, $^1J_{C\text{-}F}$ = 134 Hz, *C$_{arom}$*-F), 145.9 (d, m, 1C, $^1J_{C\text{-}F}$ = 120 Hz, *C$_{arom}$*-F), 143.4 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 132.4 (q, 2C, $^2J_{C\text{-}F}$ = 33 Hz, *C*-CF_3), 124.5 (q, 2C, $^1J_{C\text{-}F}$ = 270 Hz, -*C*F_3), 119.1 (m, 1C, *C$_{arom}$*), 115.1 (m, 2C, *C$_{arom}$*), 109.6 (t, 1C, $^1J_{C\text{-}N}$= 4 Hz, *C*≡N), 108.1 (d, 1C, $^1J_{C\text{-}N}$= 4 Hz, *C*≡N), 104.1 (m, 1C, *C$_{arom}$*), 99.9 (m, 1C, *C$_{arom}$*), 76.2 (s, 1C, -*C*H_2-), 40.8 (s, 1C, -*C*H_2-).

UV-Visible (Acetonitrile) λ_{max} (ε)= 213 nm (3.85 AU), 239 nm (3.85 AU), 302 nm (0.78 AU), 322 nm (0.90 AU).

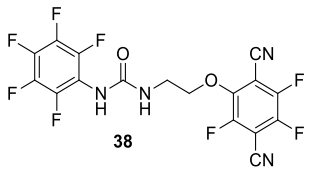
Fluorescence (Acetonitrile) λ_{exc}= 325 nm, $\lambda_{em,max}$= 376 nm.

HRMS (ESI⁺- TOF) m/z [M+H]⁺: calculated for $C_{19}H_{10}F_9N_4O_2$ 496.0660, found 496.0655.

Melting point: 154 – 156 °C.

Rf 0.70 in Cyclohexane/EtOAc (30:70).

1-(2-(2,5-dicyano-3,4,6-trifluorophenoxy)ethyl)-3-(perfluorophenyl)urea ***38***



38

Inspired from a published procedure.[282]

2,3,5,6-Tetrafluorophtalonitrile (100mg, 0.5mmol, 1eq), 1-(2-hydroxyethyl)-3-perfluorophenyl)urea (270mg, 0.5mmol, 1eq) and dry K_2CO_3 (69mg, 0.5mmol, 1eq) were added into a dry flask with a magnetic stirrer. 2.5mL of dry acetonitrile were added under argon atmosphere. The mixture was stirred at room temperature for 15 hours. After no more evolution of the reaction followed by thin layer chromatography, the mixture was diluted with ethyl acetate and quenched with

water at 0°C. Aqueous layers were extracted with ethyl acetate. The organic layers were gathered, washed with brine and dried over $MgSO_4$. The crude product was purified by two subsequent column chromatographies on silica gel eluting with a gradient of solvents (eluent : Cyclohexane/ethyl acetate 70/30 then 60/40). Finally, the product was washed three times with pentane and diethylether, affording 25 mg of the desired 1-(2-(2,5-dicyano-3,4,6-trifluorophenoxy)ethyl)-3-(perfluorophenyl)urea **38** as a slightly pink powder. Yield : 25 mg, 12%.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone d6, TMS): δ (ppm) 7.84 (s, 1H, -N*H*-), 6.55 (s, 1H, -N*H*-), 4.57 (td, 2H, $^3J_{H-H}$= 9 Hz, $^1J_{H-H}$= 3 Hz, -C*H*$_2$-), 3.68 (q, 2H, $^3J_{H-H}$= 9 Hz, -C*H*$_2$-).

^{19}F NMR (282 MHz, Acetone d6, $CFCl_3$): δ (ppm) -124.2 (dd, 1F, $^3J_{C-F}$ = 20 Hz, $^3J_{C-F}$ = 6 Hz, *F*$_{arom}$), -132.9 (dd, 1F, $^2J_{C-F}$ = 31 Hz, $^3J_{C-F}$ = 20 Hz, *F*$_{arom}$), -135.2 (dd, 1F, $^2J_{C-F}$ = 31 Hz, $^3J_{C-F}$ = 8 Hz, *F*$_{arom}$), -147.0 (dd, 2F, $^2J_{C-F}$ = 34 Hz,$^3J_{C-F}$ = 8 Hz, *F*$_{arom}$), -161.1 (t, 1F, $^2J_{C-F}$ = 31 Hz, *F*$_{arom}$), -165.21 (t, m, 2F, $^2J_{C-F}$ = 34 Hz , *F*$_{arom}$).

UV-Visible (Acetonitrile) λ_{max} (ε)= 210 nm (4.20 AU), 242 nm (3.14 AU), 250 nm (2.95 AU), 323 nm (0.69 AU).

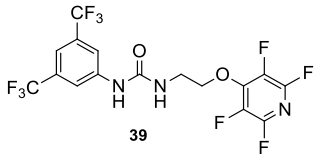
Fluorescence (Acetonitrile) λ_{exc}= 325 nm, $\lambda_{em,max}$= 375 nm.

HRMS (ESI$^+$- TOF) m/z [M+H]$^+$: calculated for $C_{17}H_7F_8N_4O_2$ 451.0441, found 451.0437.

Melting point: 132.2 – 132.8 °C.

---

*1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-((perfluoropyridin-4-yl)oxy)ethyl)urea **39***



39

Inspired from a published procedure.[286]

1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-hydroxyethyl)urea (100mg, 0.32mmol, 1.0eq) and dry K_2CO_3 (47mg, 0.34mmol, 1.05eq) were added to a flask with a magnetic stirrer. 3.5mL of dry acetonitrile were added, and the mixture was stirred for 15 minutes at rt. Pentafluoropyridine (37µL, 0.34mmol, 1.05eq) was added dropwise. The mixture was stirred at rt for a night, from time a white precipitate of KF formed. The reaction was quenched with water and extracted with ethyl acetate three times, dried over $MgSO_4$ and solvent was evaporated. The crude product was purified by a flash chromatography, eluting with a gradient of solvents (Cyclohexane/EtOAc 8/2 to 0/100), giving access to the desired 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-((perfluoropyridin-4-yl)oxy)ethyl)urea **39** as a white powder. Yield : 108mg, 72%.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone d6, TMS): δ (ppm) 8.89 (s, 1H, -N*H*-), 8.13 (s, 2H, *H*$_{arom}$), 7.53 (s, 1H, *H*$_{arom}$), 4.72 (t, 2H, $^3J_{HH}$ = 11 Hz, -CH$_2$-), (q, 2H, $^3J_{HH}$ = 5 Hz, -CH$_2$-).

^{19}F NMR (282 MHz, Acetone d6, $CFCl_3$): δ (ppm) -62.6 (s, 6F, -C*F*$_3$), -92.6 to -92.8 (m, 2F, *F*$_{arom}$), -158.9 to -159.2 (m, 2F, *F*$_{arom}$).

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone d6, TMS): δ (ppm) 155.8 (s, 1C, *C*=O), 148.5-148.2 (m, 1C, *C*$_{arom}$), 146.7-143.1 (large d, m, 2C, $^1J_{C-F}$ = 234 Hz, *C*$_{arom}$-F), 143.4 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 138.1-134.3 (large d, m, 2C, $^1J_{C-F}$ = 254 Hz, *C*$_{arom}$-F), 133.1-131.8 (q, 2C, $^2J_{C-F}$ = 32 Hz, *C*$_{arom}$), 129.9-119.1 (q, 2C, $^1J_{C-F}$ = 270 Hz, *CF*$_3$), 118.5 (m, 2C, *C*$_{arom}$), 115.1-114.9 (quint, 1C, $^2J_{C-F}$ = 4 Hz, *C*$_{arom}$), 74.7 (t, 1C $^4J_{C-F}$ = 5 Hz, -*C*H$_2$-), 40.6 (s, 1C, -*C*H$_2$-).

UV-Visible (Acetonitrile) λ_{max} (ε)= 209 nm (4.31 AU), 248 nm (4.14 AU), 291 nm (0.38 AU).

Fluorescence (Acetonitrile) λ_{exc}= 325 nm, $\lambda_{em,max}$= 375 nm.

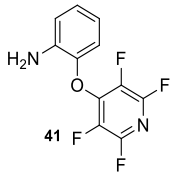
HRMS (ESI$^+$- TOF) m/z [M+H]$^+$: calculated for $C_{16}H_{10}N_3O_2F_{10}$ 466.0613, found 466.0621.

Melting point: 142-142.5°C.

Rf 0.15 in Cyclohexane/EtOAc (8:2).

---

*2-((perfluoropyridin-4-yl)oxy)aniline **41***



Inspired from a published procedure.[286]

2-aminophenol (250mg, 2.29mmol, 1.0eq) and dry K_2CO_3 (333mg, 2.41mmol, 1.05eq) were added to a round bottom flask with a magnetic stirrer, followed by 23mL of dry acetonitrile. Mixture was stirred for 15 minutes at rt, from time pentafluoropyridine (265µL, 2.41mmol, 1.05eq) was added dropwise to the mixture. Mixture was stirred at rt for a night. The mixture was diluted with water and extracted three times with ethyl acetate. Organic layers were gathered, dried over $MgSO_4$ and solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (eluent : Cyclohexane/Ethyl acetate 95/5) affording 510mg of the desired 2-((perfluoropyridin-4-yl)oxy)aniline **41** as an orange liquid. Yield : 510mg, 86%.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone d6, TMS): *δ* (ppm) 7.02-6.89 (m, 3H, H_{arom}), 6.59 (t, m, 1H, $^3J_{H-H}$ = 6 Hz), 4.92 (large s, 2H, $-NH_2$).

^{19}F NMR (282 MHz, Acetone d6, $CFCl_3$): *δ* (ppm) -91.5 to -91.7 (m, 2F, *F$_{arom}$*), -157.0 to -157.2 (m, 2F, *F$_{arom}$*).

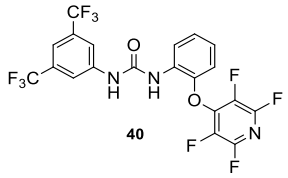
^{13}C NMR (75 MHz, Acetone d6, TMS): *δ* (ppm) 146.8-146.4 (m, 1C, *C$_{arom}$*), 146.8-143.0 (large d, m, 2C, $^1J_{C-F}$ = 222 Hz, *C$_{arom}$*), 144.1 (s, 1C, C_{arom}), 139.7 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 138.9-135.0 (large d, m, 2C, $^1J_{C-F}$ = 257 Hz, *C$_{arom}$*), 127.0 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 117.8 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 117.7 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 117.2 (s, 1C, *C$_{arom}$*).

HRMS (ESI$^+$- TOF) m/z [M+H]$^+$: calculated for $C_{11}H_7N_2OF_4$ 259.0495, found 259.0493.

Rf 0.16 in Cyclohexane/EtOAc (95:5).

---

*1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-((perfluoropyridin-4-yl)oxy)phenyl)urea **40***



Inspired from our published procedure.[254]

2-((perfluoropyridin-4-yl)oxy)aniline **41** (106mg, 0.41mmol, 1.04eq) and 1 mL of dry DMF were added to a flask under nitrogen atmosphere. 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isocyanate (68µL, 0.39mmol, 1.0eq) was added dropwise. The mixture was stirred for a night at rt. Water was added and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. Organic layers were gathered, washed with a NaCl saturated solution, dried over $MgSO_4$ and filtered. The crude product was purified by two subsequent flash Chromatographies (eluent 1 : Cyclohexane/ethyl acetate 9/1 and eluent 2 : gradient Cyclohexane/ethyl acetate 98/2 to 9/1) to afford 158 mg of desired 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-((perfluoropyridin-4-yl)oxy)phenyl)urea **40** as a white solid. Yield : 158mg, 75%.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone d6, TMS): *δ* (ppm) 9.11 (s, 1H, Ar-*H*), 8.49 (s, 1H, Ar-*H*), 8.35 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 6 Hz, Ar-*H*), 8.19 (s, 2H, Ar-*H*), 7.62 (s, 1H, Ar-*H*), 7.25 (t, 1H, $^3J_{H-H}$ = 9 Hz, Ar-*H*), 7.20 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 9 Hz, Ar-*H*), 7.06 (t, 1H, $^3J_{H-H}$ = 9 Hz, Ar-*H*).

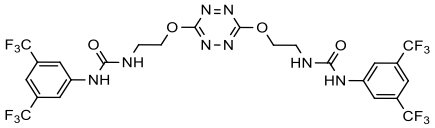
^{19}F NMR (282 MHz, Acetone d6, $CFCl_3$): *δ* (ppm) -62.5 (s, 6F, -C*F$_3$*), -90.1 to -90.3 (m, 2F, Pyr-*F*), -155.5 to 155.8 (m, 2F, Pyr-*F*).

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone d6, TMS): *δ* (ppm) 153.0 (s, 1C, *C*=O), 146.5 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 146.8-143.2 (large d, t, m, 2C, $^1J_{C-F}$ = 254 Hz, $^2J_{C-F}$ = 17 Hz, *C$_{pyr}$*), 145.2 (hept, 1C, $^2J_{C-F}$ = 5 Hz, *C$_{pyr}$*), 142.6 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 139.3-135.3 (large d, m, 2C, $^1J_{C-F}$ = 259 Hz, *C$_{pyr}$*), 133.2-131.9 (q, 2C, $^2J_{C-F}$ = 32 Hz, *C$_{arom}$*), 130.2 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 129.8-120.4 (q, 2C, $^1J_{C-F}$ = 271 Hz, -*C*F_3), 126.5 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 124.2 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 122.3 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 119.2-119.1 (m, 2C, *C$_{arom}$*), 116.8 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 115.9 (q, 1C, *C$_{arom}$*).

Rf 0.23 in Cyclohexane/EtOAc (95:5).

Melting point: 172-174°C.

1,1'-(((1,2,4,5-tetrazine-3,6-diyl)bis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl))bis(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)urea) ***42***



Inspired from a published procedure. [292,308]

1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-hydroxyethyl)urea (200mg, 0.63mmol, 2.0eq) was added to a round bottom flask equipped with a magnetic stirrer and distilled dichloromethane (7mL) were added under inert atmosphere. A solution of 2,4,6-collidine (87µL, 0.66mmol, 2.05eq) diluted into dry dichloromethane (1mL) was added dropwise to the flask. Dichlorotetrazine diluted into dry dichloromethane (1.4mL) was added to the flask dropwise. The mixture was stirred for two hours at room temperature. After checking that intermediate was formed on TLC, 4-dimethylaminopyridine (160mg, 1.31 mmol, 4.1eq) was added to the flask and the mixture was stirred for two extra hours. The solvent was evaporated. The crude product was purified by a flash chromatography on silica gel using a solvent gradient (petroleum ether/ethyl acetate 1/1 to 4/6) followed by a washing of obtained solid with pentane. 88 mg of 1,1'-(((1,2,4,5-tetrazine-3,6-diyl)bis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl))bis(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)urea) **2** were obtained as a pink fluorescent solid. Yield 88mg, 38%

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone d6, 25°C, TMS) δ 8.76 (s, 2H, 2 Ar-N-*H*), 8.14 (s, 4H, Ar-*H*), 7.53 (s, 2H, Ar-*H*), 6.51 (s, 2H, 2 CH_2-N-*H*), 4.67 (t, 4H, 2 C*H*$_2$-O), 3.77 (q, 4H, 2 C*H*$_2$-N).

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone d6, 25°C, TMS) δ 167.2 (s, 2C, O-*C*$_{Tz}$), 155.8 (s, 2C, *C*=O), 143.4 (s, 2C, *C*$_{arom}$-N), 133.0-131.7 (q, 4C, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 33 Hz), 129.9-122.7 (q, 4C, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 270 Hz, *C*$_{arom}$), 118.5 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 115.0 (quint, 4*C*, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 4 Hz, *C*F_3), 69.4 (s, 1C, *C*H_2-O), 39.6 (s, 1C, *C*H_2-N).

^{19}F NMR (282 MHz, Acetone d6, 25°C) (not calibrated) δ 113.9 (s,12F).

IR (cm^{-1}) 3347, 3086, 1648, 1577, 1472, 1428, 1269.

UV/Visible (Acetonitrile) λ_{max} (ε)= 237 nm (4.00 AU), 290 nm (0.84 AU), 343 nm (0.57 AU), 520 nm (0.11 AU).

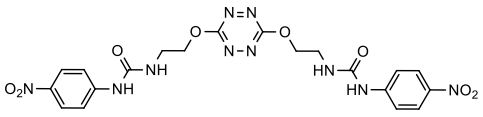
Fluorescence (Acetonitrile) λ_{exc}= 520 nm, λ_{em}= 572 nm.

HRMS (ESI^{+}-TOF) *m/z [M+Na]*$^{+}$ calculated for $C_{24}H_{18}F_{12}N_8NaO_4$ 733.1158, found 733.1157.

Rf 0.32 in petroleum ether/ethyl acetate (4:6).

Melting Point 206-210°C.

1,1'-(((1,2,4,5-tetrazine-3,6-diyl)bis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl))bis(3-(4-nitrophenyl)urea) ***43***



General procedure C was applied using **35** (176mg, 0.78mmol, 2.0eq), dichlorotetrazine (58.9mg, 0.39mmol, 1.0eq), distilled DCM (13mL) and collidine (106µL, 0.80mmol, 2.05eq). The mixture was stirred at 40°C for 2h. DMAP (196mg, 1.60mmol, 4.10eq) was added and the mixture was stirred at 40°C for 2 extra hours. The mixture was washed with HCl 1M solution and extracted with DCM and EtOAc and dried over $MgSO_4$. The crude product was purified by flash chromatography (eluant : DCM/MeOH 95:5 to 90:10). The product was washed with pentane and ether and two consecutive preparative chromatographies (eluent : EtOAc) afforded the desired product **43** as a pink fluorescent solid. Yield: 42 mg, 10%.

^{1}H NMR (300MHz, Acetone d6, 25°C, TMS) δ 8.89 (broad s, 2H, -N-*H*), 8.14 (d, 4H, $^{3}J_{H\text{-}H}$=9 Hz, C-*H*$_{arom}$), 7.73 (d, 4H, $^{3}J_{H\text{-}H}$=10 Hz, C-*H*$_{arom}$), 6.57 (broad s, 2H, -N-*H*), 4.70 (t, 4H, $^{3}J_{H\text{-}H}$=5 Hz, -C*H*$_2$-), 3.75 (q, 4H, $^{3}J_{H\text{-}H}$=5 Hz, -C*H*$_2$-).

^{13}C NMR (75MHz, Acetone d6, 25°C, TMS) δ 167.2 (s, 2C, $C_{Tetrazine}$), 155.6 (s, 2C, *C*=O), 148.0 (s, 2C, C_{arom}-NO_2), 142.2 (s, 2C, C_{arom}-NH), 125.7 (s, 4C, C_{arom}), 118.0 (s, 4C, C_{arom}), 69.2 (s, 2C, -CH_2-), 39.6 (s, 2C, -CH_2-).

UV-Visible (Acetonitrile) λ_{max} (ε)= 519 nm (0.09 A.U.), ~330 nm (~4 A.U.), ~220 nm (~4 A.U.).

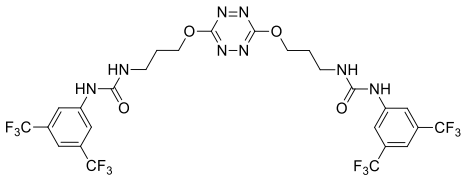
Fluorescence (Acetonitrile) λ_{exc}= 520 nm, $\lambda_{em,max}$= 571 nm.

HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z* $[M+NO_3]^-$ calculated for $C_{20}H_{20}N_{11}O_{11}$ 590.1344, found 590.1332.

Rf 0.37 (eluent : DCM/MeOH 95/5).

Melting point 163-164°C.

1,1'-(((1,2,4,5-tetrazine-3,6-diyl)bis(oxy))bis(propane-3,1-diyl))bis(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)urea) ***45***



General procedure C was applied using 100mg of **33** (0.30mmol, 2.0eq), 23mg of dichlorotetrazine (0.15mmol, 1.0eq), 12mL of distilled DCM and 75mg of 2,4,6-collidine (0.62mmol, 2.05eq). The mixture was stirred at 30°C for a night. 150mg of DMAP (1.23mmol, 4.10eq) were added to the flask. The mixture was stirred for 3 days at 30°C, extracted with DCM and washed with HCl 1M. The crude product was purified by flash chromatography (eluant : Petroleum ether/Ethyl acetate 40/60) to afford **45** as a pink fluorescent solid. Yield: 43mg, 20%.

^{1}H NMR (300MHz, Acetone d6, 25°C, TMS) δ 8.66 (broad s, 2H, N-*H*), 8.14 (s, 4H, C-H_{arom}), 7.52 (s, 2H, C-H_{arom}), 6.29 (broad s, 2H, N-*H*), 4.64 (t, 4H, $^3J_{H-H}$=6 Hz), 3.49 (q, 4H, $^3J_{H-H}$=6 Hz), 2.14 (quint, 4H, $^3J_{H-H}$=6 Hz).

^{13}C NMR (75MHz, Acetone d6, 25°C, TMS) δ 167.2 (s, 2C, $C_{tetrazine}$), 155.8 (s, 2C, *C*=*O*), 143.7 (s, 2C, C_{arom}), 131.7-133.0 (q, 4C, $^2J_{C-F}$= 32 Hz, *C*-CF_3), 129.9-119.1 (q, 4C, $^1J_{C-F}$= 269 Hz, -CF_3), 118.4 (m, 4C, C_{arom}), 114.7 (quint, 2C, $^3J_{C-F}$= 3 Hz, *C*-C-CF_3), 68.1 (s, 2C, -CH_2-), 37.4 (s, 2C, -CH_2-), 30.1 (s, 2C, -CH_2-).

^{19}F NMR (282MHz, Acetone d6, 25°C) (not calibrated) δ 113.9 (s, 12F).

UV-Visible (Acetonitrile) λ_{max} (ε)= 520 nm (0.09 A.U.), 345 nm (0.53 A.U.), 292 nm (0.79 A.U.), ~250 nm (4 A.U.).

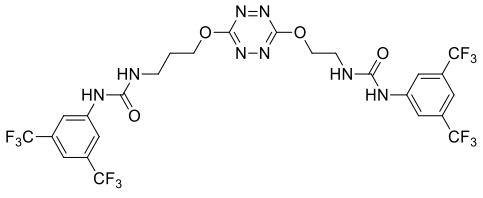
Fluorescence (Acetonitrile) λ_{exc}= 520 nm, $\lambda_{em,max}$= 574 nm.

HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z* $[M+H]^+$ calculated for $C_{26}H_{23}F_{12}N_8O_4$ 739.1651, found 739.1652.

Rf 0.50 (eluent: Petroleum Ether/EtOAc 4/6).

Melting point 217-221°C.

1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-((6-(3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)ureido)propoxy)-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)ethyl)urea ***46***



33 (151mg, 0.48mmol) and DMAP (71mg, 0.58 mmol) were added to a flask. **2** (215mg, 0.48mmol) was diluted into 16mL of distilled DCM and added dropwise to the mixture previously cooled down to 0°C. The mixture was stirred for three days with an ice-bath (0°C to rt). HCl 1M (10mL) was added to the flask and the mixture was extracted three times with DCM. The solution was dried over $MgSO_4$ and solvent was evaporated. The crude product was purified by two subsequent flash Chromatographies (eluent : Cyclohexane/EtOAc 7/3) to afford the desired 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-((6-(3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)ureido)propoxy)-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)ethyl)urea **46** as a pink fluorescent solid. Yield : 84mg, 24%.

^{1}H NMR (300MHz, Acetone d6, 25°C, TMS) δ 8.61 (broad s, 1H, -N-*H*), 8.54 (broad s, 1H, -N-*H*), 8.01 (s, 4H, *H*$_{arom}$), 7.40 (s, 1H, *H*$_{arom}$), 7.38 (s, 1H, *H*$_{arom}$), 6.35 (broad s, 1H, -N-*H*), 6.16 (broad s, 1H, -N-*H*), 4.53 (q, 4H, $^3J_{H-H}$ = 5Hz, -C*H*$_2$-), 3.64 (q, 2H, $^3J_{H-H}$ = 5Hz, -C*H*$_2$-), 3.35 (q, 2H, $^3J_{H-H}$ = 6Hz, -C*H*$_2$-), 2.01 (quint, 2H, $^3J_{H-H}$ = 7Hz, -C*H*$_2$-).

^{13}C NMR (75MHz, Acetone d6, 25°C, TMS) δ 167.3 (s, 1C, *C*$_{tetrazine}$), 167.2 (s, 1C, *C*$_{tetrazine}$), 155.7 (s, 1C, C=*O*), 155.7 (s, 1C, *C*=O),143.7 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 143.5 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 133.0-131.7 (q, 4C, $^2J_{C-F}$ = 38Hz, *C*-CF_3), 132.0-131.7 (q, 4C, $^2J_{C-F}$ = 38Hz, *C*-CF_3), 129.8-119.1 (q, 4C, $^1J_{C-F}$ = 259Hz, -*C*F_3), 118.6-118.3 (m, 2C, *C*-C-CF_3), 69.3 (s, 1C, -*C*H_2-), 68.2 (s, 1C, -*C*H_2-), 39.6 (s, 1C, -*C*H_2-), 37.4 (s, 1C, -*C*H_2-), 30.2 (s, 1C, -*C*H_2-).

^{19}F NMR (282MHz, Acetone d6, 25°C) δ -62.6 (s, 12F).

UV-Visible (Acetonitrile) λ_{max} (ε)= 522 nm (0.09 A.U.), 344 nm (0.50 A.U.), 291 nm (0.78 A.U.), ~250 nm (~4 A.U.).

Fluorescence (Acetonitrile) λ_{exc}= 520 nm, $\lambda_{em,max}$= 576 nm.

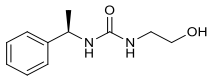
HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]*$^+$ calculated for $C_{25}H_{21}N_8O_4N_{12}$ 725.1494, found 725.1495.

Rf 0.31 (eluent: Petroleum Ether/EtOAc 4/6).

Melting point 170-174°C.

---

*(R)-1-(2-hydroxyethyl)-3-(1-phenylethyl)urea **47***



General procedure A was applied using 4mL of dry DMF, 239µL of (*R*)-(+)-α-methylbenzyl isocyanate (250mg, 1.70mmol, 1.0eq), 107µL of 2-aminoethanol (108mg, 1.77mmol, 1.05eq). The crude product was purified by flash chromatography, eluting with pure ethyl acetate to afford 188mg of desired (*R*)-1-(2-hydroxyethyl)-3-(1-phenylethyl)urea **47**. Yield : 188mg, 53%. Aspect : White solid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS) δ 7.31-7.18 (m, 5H, Ar-*H*), 4.75 (q, 1H, $^3J_{H-H}$ = 6 Hz, -C(CH_3)*H*-), 3.52 (t, 2H, $^3J_{H-H}$ = 6 Hz, -C*H*$_2$-), 3.17 (m, 2H, -C*H*$_2$-), 1.38 (d, 3H, $^3J_{H-H}$ = 9 Hz, -C*H*$_3$).

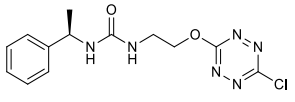
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS) δ 159.1 (s, 1C, *C*=O), 144.1 (s, 1C, *C*$_{arom,quat}$), 128.7 (s, 2C, *C*$_{arom}$), 127.3 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 125.9 (s, 2C, *C*$_{arom}$), 63.0 (s, 1C, -*C*H_2-), 50.3 (s, 1C, -*C*H(CH_3)-), 43.2 (s, 1C, -*C*H_2-), 23.3 (s, 1C, -*C*H_3).

Rf 0.14 (eluent : EtOAc pure).

Melting point 92.5-93°C.

---

*(R)-1-(2-((6-chloro-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)ethyl)-3-(1-phenylethyl)urea **48***



General procedure B was applied using 188mg of **47** (0.90mmol, 1.0eq), 136mg of dichlorotetrazine (0.90mmol, 1.0eq), 30mL of distilled DCM and 126µL of 2,4,6-collidine (0.95mmol, 1.05eq). The crude product was washed with a HCl 1M solution and extracted with EtOAc until aqueous phase was colorless. The crude product was purified by flash chromatography, eluting with a Cyclohexane/EtOAc 1:1 mixture to afford the desired (*R*)-1-(2-((6-chloro-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)ethyl)-3-(1-phenylethyl)urea **48** as a pink solid. Yield : 215mg, 74%.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone d6, 25°C, TMS) δ 7.35-7.16 (m, 5H, Ar-*H*), 6.01 (large s, 1H, N*H*), 5.86 (large s, 1H, N*H*), 4.90 (quint, 1H, $^{3}J_{H-H}$ = 9 Hz, -C(CH$_3$)*H*-), 4.73-4.62 (td, 2H, $^{3}J_{H-H}$ = 6 Hz, $^{1}J_{H-H}$ = 1 Hz, -C*H$_2$*-), 3.77-3.59 (m, 2H, -C*H$_2$*-), 1.38 (d, 3H, $^{3}J_{H-H}$ = 6 Hz, -C*H$_3$*).

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone d6, 25°C, TMS) δ 168.0 (s, 1C, *C$_{Tetrazine}$*), 164.7 (s, 1C, *C$_{Tetrazine}$*), 158.1 (s, 1C, *C*=O), 146.5 (s, 1C, *C$_{arom,quat}$*), 129.1 (s, 2C, *C$_{arom}$*), 127.4 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 126.8 (s, 2C, *C$_{arom}$*), 71.0 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 50.0 (s, 1C, -*C*H(CH$_3$)-), 39.4 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 23.5 (s, 1C, -*C*H$_3$).

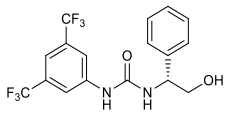
HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+Na]$^+$* calculated for $C_{13}H_{15}N_6O_2ClNa$ 345.0843, found 345.0845.

Rf 0.24 (Cyclohexane/EtOAc 1/1).

Melting point 141.5-142.5°C.

---

*(R)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-hydroxy-1-phenylethyl)urea **49***



General procedure A was applied using 271µL of 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isocyanate (1.57mmol, 1.0eq), 224mg of (*R*)-2-phenylglycinol (1.63mmol, 1.04eq) and 3.7mL of dry DMF. The mixture was stirred at rt for 2h30. The reaction was quenched with a HCl 1M solution and water and extracted with EtOAc. Organic phase was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$ and solvent was evaporated. The crude product was purified by a flash chromatography, eluting with a gradient of cyclohexane and EtOAc (8/2 to 1/1) to afford the desired (*R*)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-hydroxy-1-phenylethyl)urea **49**. Yield : 469mg, 76%. Aspect : white solid.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 8.77 (s, 1H, -N*H*-), 8.13 (s, 2H, *H$_{arom}$*), 7.52 (s, 1H, *H$_{arom}$*), 7.21-7.42 (m, 5H, *H$_{arom}$*), 6.65 (d, 1H, $^{3}J_{H-H}$ = 6 Hz, -N*H*-), 4.98 (q, 1H, $^{3}J_{H-H}$ = 6 Hz, *H$_{aliph}$*), 4.18 (t, 1H, $^{3}J_{H-H}$ = 6 Hz, -O*H*), 3.76-3.90 (m, 2H, -C*H$_2$*-).

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 155.3 (s, 1C, *C*=O), 143.5 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 142.3 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 131.7-133.0 (q, 2C, $^{2}J_{C-F}$ = 33 Hz, *C*-CF$_3$), 119.1-129.9 (large q, 2C, $^{1}J_{C-F}$ = 271 Hz, -*C*F$_3$), 129.1 (s, 2C, *C$_{arom}$*), 127.8 (s, 2C, *C$_{arom}$*), 127.7 (s, 2C, *C$_{arom}$*), 118.3 (d, 1C, $^{4}J_{C-F}$ = 3 Hz, *C$_{arom,quat}$*), 114.8 (quint, 1C, $^{3}J_{C-F}$ = 3 Hz, *C$_{arom}$*), 66.4 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 56.7 (s, 1C, -*C*H$_{aliph}$-).

^{19}F NMR (282 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C) δ (not calibrated) 113.9 (s, 6F).

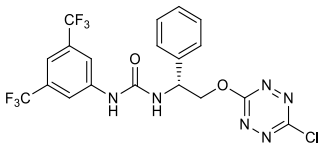
Rf 0.40 (eluent : Cyclohexane/EtOAc 1/1).

HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]$^+$* calculated for $C_{17}H_{15}N_2O_2F_6$ 393.1038, found 393.1031.

Melting point 139-139.5°C.

---

*(R)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-((6-chloro-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)-1-phenylethyl)urea **50***



General procedure B was applied using 200mg of **49** (0.51 mmol, 1.0 eq), 77mg of dichlorotetrazine (0.51mmol, 1.0eq), 71µL of collidine (0.54mmol, 1.05eq) and 17mL of distilled DCM. The mixture was stirred at rt for 4 hours. Solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (eluent : Cyclohexane/EtOAc 8/2) to afford the desired (*R*)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-((6-chloro-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)-1-phenylethyl)urea **50**. Yield : 225mg, 87%. Aspect : Pink fluorescent solid.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 8.12 (s, 2H, *H$_{arom}$*), 7.29-7.59 (m, 6H, *H$_{arom}$*), 5.58 (t, 1H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, *H$_{aliph}$*), 4.95-5.07 (m, 2H, -C*H$_2$*-).

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 167.9 (s, 1C, *C$_{Tetrazine}$*), 165.0 (s, 1C, *C$_{Tetrazine}$*), 155.1 (s, 1C, *C*=O), 143.1 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 140.0 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 131.8-133.1 (q, 2C, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 33 Hz, *C*-CF$_3$), 119.1-129.9 (large q, 2C, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 270 Hz, -*C*F$_3$), 129.6 (s, 2C, *C$_{arom}$*), 128.7 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 128.0 (s, 2C, *C$_{arom}$*), 118.5 (d, 2C, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 3 Hz, *C$_{arom}$*), 115.1 (quint, 1C, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 4 Hz, *C$_{arom}$*), 73.0 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 53.3 (s, 1C, -*C*H$_{aliph}$-).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl$_3$, 25°C) δ (not calibrated) 113.9 (s, 6F, -C*F$_3$*).

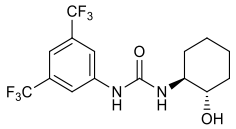
Rf 0.33 (eluent : Cyclohexane/EtOAc).

HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]$^+$* calculated for $C_{19}H_{14}N_6O_2ClF_6$ 507.0771, found 507.0771.

Melting point 161-161.5°C.

---

*1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((1S,2S)-2-hydroxycyclohexyl)urea **51***



General procedure A was applied using 200mg of *trans*-2-aminocyclohexanol (1.74mmol, 1.04eq), 290µL of 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isocyanate (1.67mmol, 1.0eq) and 3.8mL of dry DMF. The mixture was stirred at rt for a night. The mixture was diluted into a HCl 1M solution and extracted with EtOAc, dried over $MgSO_4$ and solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (eluent : DCM/MeOH 98/2), affording the desired 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((*1S*,*2S*)-2-hydroxycyclohexyl)urea **49**. Yield : 256mg, 41%. Aspect : white flakes.

^{1}H NMR (200 MHz, Acetone d6, 25°C, TMS) δ 8.61 (large s, 1H, -N*H*-), 8.12 (s, 2H, *H$_{arom}$*), 7.51 (s, 1H, *H$_{arom}$*), 6.01 (large s, 1H, -N*H*-), 4.09 (d, 1H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 4 Hz, *H$_{cyclohexyle}$*), 3.58-3.26 (m, 2H, *H$_{cyclohexyle}$*), 1.94 (large s, 1H, -O*H*), 1.80-1.00 (m, 7H, *H$_{cyclohexyle}$*).

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone d6, 25°C, TMS) δ 156.2 (s, 1C, *C*=O), 143.5 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 131.7-133.0 (q, 2C, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 32 Hz, *C*-CF$_3$), 119.1-129.9 (large q, 2C, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 270 Hz, -*C*F$_3$), 118.5 (d, 1C, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 3 Hz, *C$_{arom,quat}$*), 74.3 (s, 1C, *C*-O), 56.8 (s, 1C, *C*-NH), 35.2 (s, 1C, *C$_{Cyclohexyle}$*), 32.5 (s, 1C, *C$_{Cyclohexyle}$*), 25.4 (s, 1C, *C$_{Cyclohexyle}$*), 24.9 (s, 1C, *C$_{Cyclohexyle}$*).

^{19}F NMR (282 MHz, Acetone d6, 25°C) δ *(not calibrated)* 113.9 (s, 6F, -C*F$_3$*).

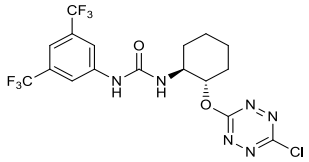
HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]$^+$* calculated for $C_{15}H_{17}N_2O_2F_6$ 371.1194, found 371.1185.

Rf 0.18 (Petroleum Ether/EtOAc 7/3).

Melting point 179-179.5°C.

---

*1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((1S,2S)-2-((6-chloro-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)cyclohexyl)urea **52***



Test n°1 : General procedure B was applied using 100 mg of **51** (0.27mmol, 1.0eq), 41mg of dichlorotetrazine (0.27mmol, 1.0eq), 34mg of collidine (0.28mmol, 1.05eq) and 9mL of distilled DCM. Mixture was stirred at rt for 3 hours. Product was purified by flash chromatography (eluent : petroleum ether/EtOAc 8/2) followed by a preparative chromatography (eluent : petroleum ether/EtOAc 8/2), affording the desired product 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((*1S,2S*)-2-((6-chloro-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)cyclohexyl)urea **52**. Yield : 4 mg, 3%. Aspect : Orange oil.

Test n°2 : General procedure A was applied using **55** (60mg, 0.26mmol, 1.04eq), 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isocyanate (43µL, 0.25mmol, 1.0eq) and 0.54mL of dry DMF. Mixture was stirred at rt for 3 days. The product was purified over flash chromatography, eluting with a gradient of petroleum ether/DCM 2/8 to pure DCM and DCM/MeOH 1% to afford the desired 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((1S,2S)-2-((6-chloro-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)cyclohexyl)urea **52**. Yield : 16mg, 13%. Aspect : orange oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS) δ 7.83 (s, 2H, H_{arom}), 7.56 (s, 1H, H_{arom}), 6.89 (large s, 1H, -N*H*-), 6.15 (large s, 1H, -N*H*-), 4.89 (td, 1H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz, $H_{cyclohexyle}$), 4.24-4.08 (m, 1H, $H_{cyclohexyle}$), 2.40-0.7 (m, 8H, $H_{cyclohexyle}$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS) δ 161.6 (s, 1C, $C_{Tetrazine}$), 161.0 (s, 1C, $C_{Tetrazine}$), 153.3 (s, 1C, *C*=O), 139.0 (s, 1C, C_{arom}), 133.4-132.1 (q, 2C, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 34 Hz, *C*-CF_3), 128.4-117.6 (q, 2C, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 272 Hz, -CF_3), 118.4 (m, 1C, C_{arom}), 117.2 (m, 2C, C_{arom}), 77.4 (s, 1C, *C*-O), 55.2 (s, 1C, C_{aliph}), 31.5 (s, 1C, C_{aliph}), 31.4 (s, 1C, C_{aliph}), 29.9 (s, 1C, C_{aliph}), 24.1 (s, 1C, C_{aliph}).

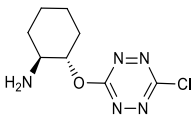
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$, 25°C, $CFCl_3$) δ -63.56 (s, 6F).

Rf 0.36 (eluent : petroleum ether/EtOAc).

HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]*$^+$ calculated for $C_{17}H_{16}N_6O_2ClF_6$ 485.0927, found 485.0941.

---

*(1S,2S)-2-((6-chloro-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)cyclohexylamine **55***



Inspired from published procedures.[309,310]

Step 1 : Protection of the amine and formation of **53** : (*1S,2S*)-2-Aminocyclohexanol (230mg, 2mmol, 1eq) was added to a flask, followed by 8mL of a mixture of THF/H_2O 3/1. The mixture was cooled down to 0°C and Na_2CO_3 (424mg, 2.4mmol, 1.2eq) was added to the mixture. Boc_2O (524mg, 4mmol, 2eq) diluted into 1mL of THF was added dropwise. The ice bath was removed, and the mixture was stirred at rt for 3h. The mixture was diluted into 5mL of water, extracted with DCM three times and dried over $MgSO_4$ and solvent as evaporated to get the desired tert-butyl ((*1S,2S*)-2-hydroxycyclohexyl)carbamate **53** as a colorless liquid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS) δ 4.74 (large s, 1H, -N*H*), 3.41 (large s, 1H, -O*H*), 3.26 (m, 2H, $H_{cyclohexyl}$), 1.96 (t, 2H, $^{3}J_{H-H}$ = 15 Hz, $H_{cyclohexyl}$), 1.66 (t, 2H, $^{3}J_{H-H}$ = 12 Hz, $H_{cyclohexyl}$), 1.41 (s, 9H, -C(CH_3)$_3$), 1.30-1.00 (m, 4H, $H_{cyclohexyl}$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS) δ 157.1 (s, 1C, *C*=O), 79.8 (s, 1C, C_{quat}), 75.0 (s, 1C, *C*-O), 56.6 (s, 1C, *C*-NH), 34.1 (s, 1C, $C_{Cyclohexyl}$), 31.8 (s, 1C, $C_{Cyclohexyl}$), 28.4 (s, 3C, *C*H$_3$), 24.7 (s, 1C, $C_{Cyclohexyl}$), 24.1 (s, 1C, $C_{Cyclohexyl}$).

Step 2 : Tetrazine substitution and formation of **54** : **53** (~220mg, ~1mmol, 1.0eq) and distilled DCM (33mL) were added to a flask. Collidine (127mg, 1.05mmol, 1.05eq) and tetrazine (181mg, 1.2mmol, 1.2eq) were added to the flask. The mixture was stirred for a night at rt. Mixture was washed with water and extracted with ethyl acetate and DCM until colorless. Organic phases were gathered, dried over $MgSO_4$ and solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (eluent : petroleum ether/EtOAc 85/15) to afford ~200mg of desired product **54** as a red oil.

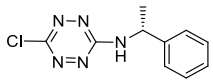
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS) δ 5.20 (td, 1H, $^{3}J_{H-H}$ = 6 Hz, $^{3}J_{H-H}$ = 12 Hz, $H_{cyclohexyle}$), 4.51 (m, 1H, $H_{cyclohexyle}$), 3.88 (large s, 1H, -N*H*-), 2.27-0.87 (m, 17H, $H_{cyclohexyle}$ *and* C(CH_3)$_3$).

Step 3 : Boc deprotection and formation of **55** : **54** (~200mg, ~0.61mmol) was diluted into DCM (10mL). The mixture was cooled down to 0°C. TFA (2mL) was added dropwise, and the mixture was stirred at rt for 45 minutes. The mixture was extracted with EtOAc, dried over $MgSO_4$ and solvent were evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (eluent : petroleum ether/EtOAc 8/2) to afford the desired (*1S,2S*)-2-((6-chloro-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)cyclohexylamine **55** as a red oil. Yield : 130mg, 57% (over three steps). Aspect : orange oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS) δ 6.07 (large s, 1H, -NH_2), 3.96 (q, 1H, $^{3}J_{H-H}$ = 12 Hz, $H_{cyclohexyle}$), 3.60 (td, 1H, $^{3}J_{H-H}$ = 3 Hz, $^{3}J_{H-H}$ = 9 Hz, $H_{cyclohexyle}$), 2.30-0.93 (m, 8H, $H_{cyclohexyle}$).

---

*(R)-6-chloro-N-(1-phenylethyl)-1,2,4,5-tetrazin-3-amine **56***



Dichlorotetrazine (100mg, 0.66mmol, 1.1eq) and distilled DCM (22mL) were added to a flask. After cooling at 0°C, collidine (84mg, 0.69mmol, 1.2eq) were added dropwise, followed by (*R*)-(+)-methylbenzylamine (75µL, 0.59mmol, 1.0eq) diluted into 7mL of DCM. The mixture as stirred at 0°C for 15 min. The mixture was then diluted into water and a HCl 1M solution. The product was extracted with EtOAc and organic phases were washed with brine. After evaporation of solvent, the crude product was purified by flash chromatography (eluent : Petroleum ether/EtOAc 9/1) to afford the desired (*R*)-6-chloro-N-(1-phenylethyl)-1,2,4,5-tetrazin-3-amine **56**. Yield : 99mg, 71%. Aspect : dark orange liquid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS) δ 7.28-7.41 (m, 5H, H_{arom}), 6.45 (d, 1H, $^{3}J_{H-H}$ = 9 Hz, -N*H*-), 5.26 (quint, 1H, $^{3}J_{H-H}$ = 9 Hz, -CH_{aliph}-), 1.69 (d, 3H, $^{3}J_{H-H}$ = 6 Hz, -CH_3).

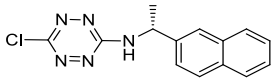
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS) δ 160.8 (s, 1C, $C_{Tetrazine}$), 160.8 (s, 1C, $C_{Tetrazine}$), 142.0 (s, 1C, C_{arom}), 129.0 (s, 2C, C_{arom}), 128.1 (s, 1C, C_{arom}), 126.3 (s, 2C, C_{arom}), 51.6 (s, 1C, $C_{aliph,quat}$), 22.5 (s, 1C, -*C*H$_3$).

Rf 0.51 (eluent : Petroleum Ether/EtOAc 9/1).

HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]*$^+$ calculated for $C_{10}H_{11}N_5Cl$ 236.0703, found 236.0699.

---

*(R)-6-chloro-N-(1-(naphthalen-2-yl)ethyl)-1,2,4,5-tetrazin-3-amine **57***



Dichlorotetrazine (200mg, 1.32mmol, 1.1eq) and distilled DCM (30mL) were added to a flask. After cooling at 0°C, of collidine (175mg, 1.44mmol, 1.2eq) were added dropwise, followed by (*R*)-(+)-1-(2-naphtyl)ethylamine (205mg, 1.20mmol, 1.0eq) diluted into 10mL of DCM. The mixture as stirred at 0°C for 15min. The mixture was then diluted into water and a HCl 1M solution. The product was extracted with EtOAc and organic phases were washed with brine. After evaporation of solvent, the crude product was purified by flash chromatography (eluent : Cyclohexane/EtOAc 8/2 to 6/4) to afford the desired (*R*)-6-chloro-N-(1-(naphthalen-2-yl)ethyl)-1,2,4,5-tetrazin-3-amine **57**. Yield : 340mg, 99%. Aspect : dark orange liquid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS) δ 7.80-7.86 (m, 4H, *H$_{arom}$*), 7.47-7.51 (m, 3H, *H$_{arom}$*), 6.68 (d, 1H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz, -N*H*-), 5.42 (quint, 1H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz, C*H$_{aliph}$*), 1.77 (d, 3H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_3$*).

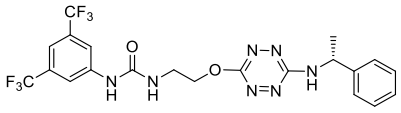
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS) δ 160.8 (s, 1C, *C$_{Tetrazine}$*),160.8 (s, 1C, *C$_{Tetrazine}$*), 139.3 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 133.4 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 133.0 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 129.0 (s, 1C, *C$_{arom}$*) 128.0 (s, 1C, *C$_{arom}$*) 127.8 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 126.6 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 126.3 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 125.1 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 124.2 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 51.7 (s, 1C, *C$_{aliph,quat}$*), 22.5 (s, 1C, -*C*CH_3).

Rf 0.27 (eluent : Cyclohexane/EtOAc 9/1).

HRMS (ESI$^-$-TOF) *m/z [M-H]$^-$* calculated for $C_{14}H_{11}N_5Cl$ 284.0703, found 284.0703.

---

*(R)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-((6-((1-phenylethyl)amino)-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)ethyl)urea **58***



DMAP (44mg, 0.36mmol, 1.2eq) and of **3** (76mg, 0.30mmol, 1.0eq) were added to a flask, followed by (*R*)-6-chloro-N-(1-phenylethyl)-1,2,4,5-tetrazin-3-amine **56** (70mg, 0.30mmol, 1.0eq) diluted into 10mL of distilled DCM. The mixture was stirred at reflux of DCM for 24h. The mixture was cooled down to rt, washed with water and extracted with EtOAc. Organic phases were gathered, and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (eluent : Cyclohexane/EtOAc 6/4) to get the desired (*R*)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-((6-((1-phenylethyl)amino)-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)ethyl)urea **58** partially degraded. Yield : 70mg, 45%. Aspect : Orange liquid.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d_6, 25°C, TMS) δ 8.70 (s, 1H, -N*H$_{urea}$*-), 8.15 (s, 2H, *H$_{arom}$*), 7.65 (d, 1H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz, -N*H*-), 7.53 (s, 1H, *H$_{arom}$*), 7.47 (d, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, *H$_{arom}$*), 7.31 (t, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz, *H$_{arom}$*), 7.22 (t, 1H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, *H$_{arom}$*), 6.42 (s, 1H, -N*H$_{urea}$*-), 5.16 (quint, 1H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, *H$_{aliph}$*), 4.52 (t, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_2$*-), 3.69 (q, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_2$*-), 1.64 (d, 3H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz, -C*H$_3$*).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS) δ 164.4 (s, 1C, *C$_{Tetrazine}$*), 161.3 (s, 1C, *C$_{Tetrazine}$*), 154.9 (s, 1C, *C*=O), 142.8 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 140.8 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 131.6-132.9 (q, 2C, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 33 Hz, *C*-CF_3), 129.0 (s, 2C, *C$_{arom}$*), 117.9-128.8 (large q, 2C, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 272 Hz, -*C*F_3), 127.9 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 126.1 (s, 2C, *C$_{arom}$*), 118.6 (d, 2C, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 4 Hz, *C$_{arom}$*), 115.9 (quint, 1C, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 5 Hz, *C$_{arom}$*), 68.7 (s, 1C, -*C*H_2-), 51.8 (s, 1C, *C$_{aliph,quat}$*), 39.4 (s, 1C, -*C*H_2-), 22.9 (s, 1C, -*C*CH_3).

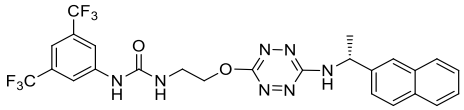
^{19}F NMR (282 MHz, Acetone-d_6, 25°C, $CFCl_3$) δ -63.5 (s, 6F, -C*F$_3$*).

Rf 0.48 (eluent : Cyclohexane/EtOAc 6/4).

HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+Na]$^+$* calculated for $C_{21}H_{19}N_7O_2F_6Na$ 538.1402, found 538.1390.

---

*(R)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-((6-((1-(naphthalen-2-yl)ethyl)amino)-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)ethyl)urea **59***



of **3** (111mg, 0.35mmol, 1.0eq) and of **57** (100mg, 0.35mmol, 1.0eq) diluted into 12mL of distilled DCM were added to a flask. DMAP (51mg, 0.42mmol, 1.2eq) were added to the flask. The mixture was stirred at reflux of DCM for 24h. The mixture was diluted into water and extracted with ethyl acetate. Organic phases were gathered, washed with brine, dried over $MgSO_4$ and solvent was evaporated. The crude product was purified by two subsequent chromatographies (eluent 1 : Cyclohexane/EtOAc 6/4 and eluent 2 : Cyclohexane/EtOAc 75/25) to afford the desired (*R*)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-((6-((1-(naphthalen-2-yl)ethyl)amino)-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)ethyl)urea **59**. Yield : 44mg, 22%. Aspect : Orange liquid.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 8.68 (s, 1H, -N*H$_{urea}$*-), 8.14 (s, 2H, *H$_{arom}$*), 7.95 (s, 1H, *H$_{arom}$*), 7.84-7.89 (m, 3H, *H$_{arom}$*), 7.78 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz, *H$_{arom}$*), 7.65 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz, *H$_{arom}$*), 7.45-7.52 (m, 3H, *H$_{arom}$*), 6.40 (large t, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -N*H$_{urea}$*-), 5.34 (quint, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, C*H$_{aliph}$*), 4.50 (t, 2H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_2$*-), 3.67 (q, 2H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_2$*-), 1.74 (d, 3H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz, -C*H$_3$*).

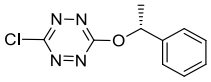
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl$_3$, 25°C, TMS) δ 165.7 (s, 1C, *C$_{tetrazine}$*), 162.6 (s, 1C, *C$_{tetrazine}$*), 155.6 (s, 1C, *C*=O), 143.5 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 142.8 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 134.4 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 133.7 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 131.7-133.0 (large q, 2C, $^2J_{C\text{-}F}$ = 32 Hz, *C*-CF$_3$), 119.1-130.5 (large q, 2C, $^1J_{C\text{-}F}$ = 270 Hz, -*C*F$_3$), 129.1 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 128.6 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 128.4 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 126.9 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 126.5 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 125.6 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 125.5 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 118.4 (d, 2C, $^4J_{C\text{-}F}$ = 3 Hz, *C$_{arom}$*), 114.9 (quint, 1C, $^3J_{C\text{-}F}$ = 4 Hz, *C$_{arom}$*), 68.3 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 52.2 (s, 1C, *C$_{aliph,quat}$*), 39.7 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 23.3 (s, 1C, -*C*H$_3$).

Rf 0.60 (eluent : Cyclohexane/EtOAc 1/1).

HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]$^+$* calculated for $C_{25}H_{22}N_7O_2F_6$ 566.1739, found 566.1733.

---

*(R)-3-chloro-6-(1-phenylethoxy)-1,2,4,5-tetrazine **60***



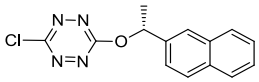
Dichlorotetrazine (200mg, 1.32mmol, 1eq) and 44 mL of distilled DCM were added, followed by (*R*)-1-phenylethanol (161mg, 1.32mmol, 1eq) and collidine (183µL, 1.39mmol, 1.05eq) added dropwise. The mixture was stirred at rt for a night. The mixture was diluted with a HCl 1M solution and a saturated aqueous solution of NaCl. The product was extracted with EtOAc until aqueous phase was colorless. Organic phases were gathered, dried over $MgSO_4$ and solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 98/2) to afford the desired (*R*)-3-chloro-6-(1-phenylethoxy)-1,2,4,5-tetrazine **60**. Yield : 137mg, 44%. Aspect : Orange liquid.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 7.56 (d, 2H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, *H$_{arom}$*), 7.31-7.43 (m, 3H, *H$_{arom}$*), 6.39 (q, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, C*H$_{aliph}$*), 1.81 (d, 3H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_3$*).

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 167.5 (s, 1C, *C$_{tetrazine}$*), 164.7 (s, 1C, *C$_{tetrazine}$*), 141.3 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 129.5 (s, 2C, *C$_{arom}$*), 129.2 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 127.2 (s, 2C, *C$_{arom}$*), 79.6 (s, 1C, *C*H$_{aliph}$), 22.7 (s, 1C, -*C*H$_3$).

---

*(R)-3-chloro-6-(1-(naphthalen-2-yl)ethoxy)-1,2,4,5-tetrazine **61***



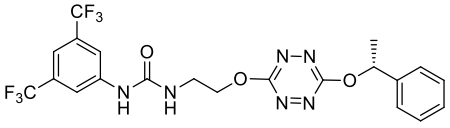
(*R*)-(+)-methyl-2-naphtalenemethanol (227mg, 1.32mmol, 1.0eq) and dichlorotetrazine (200mg, 1.32mmol, 1.0eq) were added to a flask, followed by 44 mL of distilled DCM and collidine (183µL, 1.39mmol, 1.05eq). The mixture was stirred at rt for a week-end. A HCl 1M solution was added and the mixture was extracted with EtOAc until aqueous phase was colorless. Organic phases were gathered, dried over $MgSO_4$ and solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (eluent : Cyclohexane/EtOAc 98/2) to afford the desired (*R*)-3-chloro-6-(1-(naphthalen-2-yl)ethoxy)-1,2,4,5-tetrazine **61**. Yield : 208mg, 55%. Aspect : Orange liquid.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 8.07 (s, 1H, *H$_{arom}$*), 7.90-7.97 (m, 3H, *H$_{arom}$*), 7.72 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz, 1H, *H$_{arom}$*), 7.51-7.54 (m, 4H, *H$_{arom}$*), 6.56 (q, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, *H$_{aliph}$*), 1.91 (d, 3H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz, -C*H$_3$*).

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 167.5 (s, 1C, *C$_{tetrazine}$*), 164.7 (s, 1C, *C$_{tetrazine}$*), 138.7 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 134.2 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 134.1 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 129.4 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 129.0 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 128.5 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 127.3 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 126.4 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 125.0 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 79.7 (s, 1C, (s, 1C, *C*H$_{aliph}$), 22.7 (s, 1C, -*C*H$_3$).

---

*(R)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-((6-(1-phenylethoxy)-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)ethyl)urea **62***



60 (83mg, 0.35mmol, 1.0eq), **3** (111mg, 0.35mmol, 1.0eq) and DMAP (51mg, 0.42mmol, 1.2eq) were added to a flask under nitrogen and diluted into 12mL of distilled DCM. The mixture was stirred at rt for a night. The mixture was then diluted with a HCl 1M aqueous solution and extracted with EtOAc. Organic phases were gathered, dried over $MgSO_4$ and solvent was evaporated. The crude product was purified by two subsequent flash chromatographies (eluent 1 : gradient Cyclohexane/EtOAc 7/3 to 3/7 and eluent 2 : Cyclohexane/EtOAc 8/2) to afford the desired (*R*)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-((6-(1-phenylethoxy)-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)ethyl)urea **62**. Yield : 110mg, 61%. Aspect : Pink fluorescent solid.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 8.84 (s, 1H, -N*H$_{urea}$*-), 8.14 (s, 2H, *H$_{arom}$*), 7.52 (m, 3H, *H$_{arom}$*), 7.27-7.37 (m, 3H, *H$_{arom}$*), 6.50 (t, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -N*H$_{urea}$*-), 6.25 (q, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, C*H$_{aliph}$*), 4.64 (t, 2H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_2$*-), 3.74 (q, 2H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_2$*-), 1.75 (d, 3H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_3$*).

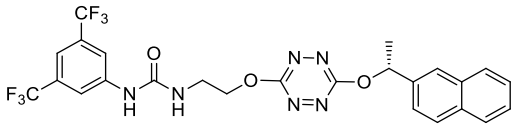
^{13}C NMR (75 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 167.0 (s, 1C, *C$_{tetrazine}$*), 166.7 (s, 1C, *C$_{tetrazine}$*), 155.8 (s, 1C, *C*=O), 143.5 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 142.1 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 131.7-133.0 (q, 2C, $^2J_{C\text{-}F}$ = 32 Hz, *C*-CF$_3$), 119.1-129.9 (large q, 2C, $^1J_{C\text{-}F}$ = 271 Hz, -*C*F$_3$), 129.4 (s, 2C, *C$_{arom}$*), 128.9 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 127.0 (s, 2C, *C$_{arom}$*), 118.4 (d, 2C, $^4J_{C\text{-}F}$ = 4 Hz, *C$_{arom}$*), 114.9 (quint, 1C, $^4J_{C\text{-}F}$ = 4 Hz, *C$_{arom}$*), 78.2 (s, 1C, *C*H$_{aliph}$), 69.2 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 39.5 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 23.1 (s, 1C, -*C*H$_3$).

^{19}F NMR (282 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, CFCl$_3$) δ -62.5 (s, 6F, -C*F$_3$*).

HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]$^+$* calculated for $C_{21}H_{19}N_6O_3F_6$ 517.1423, found 517.1422.

---

*(R)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-((6-(1-(naphthalen-2-yl)ethoxy)-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)ethyl)urea **63***



63 was synthesized from a similar procedure to the one used for **62** using **61** (100mg, 0.35mmol, 1.0eq), **3** (110mg, 0.35mmol, 1.0eq), DMAP (51mg, 0.42mmol, 1.2eq) and 12 mL of distilled DCM. The crude product was purified by flash chromatography, eluting with a gradient of cyclohexane and EtOAc (8/2 to 1/1), affording the desired (*R*)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-((6-(1-(naphthalen-2-yl)ethoxy)-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)ethyl)urea **63**. Yield : 90mg, 45%. Aspect : pink powder.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 8.71 (s, 1H, -N*H*$_{urea}$-), 8.13 (s, 2H, *H*$_{arom}$), 8.03 (s, 1H, *H*$_{arom}$), 7.88-8.03 (3, 3H, *H*$_{arom}$), 7.68 (d, 1H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz, *H*$_{arom}$), 7.49-7.52 (m, 3H, *H*$_{arom}$), 6.43 (quint, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H*$_{aliph}$- and -N*H*$_{urea}$-), 4.62 (t, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H*$_2$-), 3.72 (q, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H*$_2$-), 1.85 (d, 3H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H*$_3$).

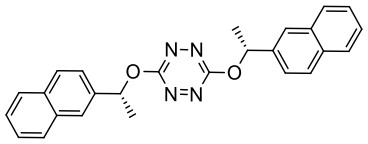
^{13}C NMR (75 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 167.0 (s, 1C, *C*$_{tetrazine}$), 166.8 (s, 1C, *C*$_{tetrazine}$), 155.7 (s, 1C, *C*=O), 143.5 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 139.6 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 134.2 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 134.2 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 131.7-133.0 (large q, 2C, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 33 Hz, *C*-CF$_3$), 118.5-129.9 (large q, 2C, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 271 Hz, -*C*F$_3$), 129.3 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 128.9 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 128.5 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 127.2 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 127.1 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 126.2 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 125.0 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 118.5 (d, 2C, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 4 Hz, *C*$_{arom}$), 114.9 (quint, 1C, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 4 Hz, *C*$_{arom}$), 78.4 (s, 1C, *C*H$_{aliph}$), 69.3 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 39.5 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 23.1 (s, 1C, -*C*H$_3$).

^{19}F NMR (282 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C) δ *(not calibrated)* 113.89 (s, 6F, -C*F*$_3$).

HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]*$^+$ calculated for $C_{25}H_{21}N_6O_3F_6$ 567.1579, found 567.1568.

---

*3,6-bis((R)-1-(naphthalen-2-yl)ethoxy))-1,2,4,5-tetrazine **64***

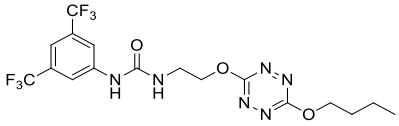


This by-product was formed during the synthesis of **63**. Yield : 15mg, 10%.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 7.98 (s, 2H, *H*$_{arom}$), 7.87-7.92 (m, 6H, *H*$_{arom}$), 7.63 (d, m, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz, *H*$_{arom}$), 7.48-7.51 (m, 4H, *H*$_{arom}$), 6.35 (q, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H*$_{aliph}$-), 1.79 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H*$_3$).

---

*1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-((6-butoxy-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)ethyl)urea **65***



Test n°1 : **1** (100mg, 0.23mmol, 1.0eq), DMAP (34mg, 0.28mmol, 1.2eq) and 8 mL of distilled DCM were added to a flask. Butanol (23µL, 0.25mmol, 1.1eq) were added to the flask and the mixture was stirred for a night at 40°C. The mixture was diluted with a HCl 1M solution and extracted with DCM and EtOAc until aqueous phase was colorless. Organic phases were gathered, dried over $MgSO_4$ and solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography, eluting with a gradient of Cyclohexane/EtOAc 9/1 to 1/1 to afford the desired 1-(3,5-

bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-((6-butoxy-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)ethyl)urea **65**. Yield : 42mg, 39%. Aspect : Pink fluorescent powder.

Test n°2 : **3** (150mg, 0.47mmol, 1.0eq), **67** (88mg, 0.47mmol, 1.0eq) and DMAP (68mg, 0.56mmol, 1.2eq) were added to a flask, followed by 16 mL of dry DCM under argon atmosphere. The mixture was stirred for a night at rt. The mixture was diluted with a HCl 1M solution and extracted with EtOAc until aqueous phase was colorless. The mixture was dried over $MgSO_4$ and the solvent was evaporated to get the desired 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-((6-butoxy-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)ethyl)urea **65**. Yield : 180mg, 82%. Aspect : Pink fluorescent powder.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 8.72 (s, 1H, -N*H*$_{urea}$-), 8.14 (s, 2H, *H*$_{arom}$), 7.53 (s, 1H, *H*$_{arom}$), 6.49 (t, 1H, $^3J_{H-H}$ = 5 Hz, -N*H*$_{urea}$-), 4.68 (t, 2H, $^3J_{H-H}$ = 6 Hz, -C*H*$_2$-), 4.54 (t, 2H, $^3J_{H-H}$ = 6 Hz, -C*H*$_2$-), 3.75 (q, 2H, $^3J_{H-H}$ = 6 Hz, -C*H*$_2$-), 1.86 (quint, 2H, $^3J_{H-H}$ = 6 Hz, -C*H*$_2$-), 1.53 (sext, 2H, $^3J_{H-H}$ = 6 Hz, -C*H*$_2$-), 0.98 (t, 3H, $^3J_{H-H}$ = 9 Hz, -C*H*$_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 167.3 (s, 1C, *C*$_{tetrazine}$), 167.1 (s, 1C, *C*$_{tetrazine}$), 155.8 (s, 1C, *C*=O), 143.5 (s, 1C, *C*$_{arom}$), 131.7-133.0 (large q, 2C, $^2J_{C-F}$ = 32 Hz, *C*-CF$_3$), 119.1-129.9 (large q, 2C, $^1J_{C-F}$ = 271 Hz, -*C*F$_3$), 118.5 (d, 2C, $^4J_{C-F}$ = 4 Hz, *C*$_{arom}$), 115.0 (quint, 1C, $^4J_{C-F}$ = 4 Hz, *C*$_{arom}$), 70.0 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 69.3 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 39.6 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 31.4 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 19.7 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 14.0 (s, 1C, -*C*H$_3$).

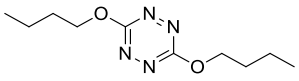
^{19}F NMR (282 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C) δ *(not calibrated)* 114.0 (s, 6F, -C*F*$_3$).

HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]*$^+$ calculated for $C_{17}H_{19}N_6O_3F_6$ 469.1423, found 469.1422.

Melting point 164-165 °C.

---

*3,6-dibutoxy-1,2,4,5-tetrazine **66***

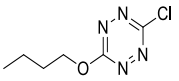


This compound was obtained as a by-product from the reaction between **1** and butanol.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 4.54 (t, 4H, -C*H*$_2$-), 1.87 (quint, 4H, -C*H*$_2$-), 1.51 (sext, 4H, -C*H*$_2$-), 0.99 (t, 6H, -C*H*$_3$).

---

*3-butoxy-6-chloro-1,2,4,5-tetrazine **67***



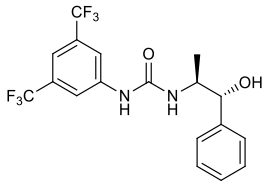
Dichlorotetrazine (200mg, 1.32mmol, 1.0eq) were diluted into 44 mL of distilled DCM. Collidine (184µL, 1.39mmol, 1.05eq) and butanol (121µL, 1.32mmol, 1.0eq) were added dropwise. The mixture was stirred at rt for 3 days. Solvent was evaporated and the solid was diluted with EtOAc, washed with a HCl 1M solution and a NaCl saturated aqueous solution. Aqueous phases were gathered and extracted with EtOAc until colorless. Organic phases were gathered, dried over $MgSO_4$ and solvent was evaporated. The product was purified by flash chromatography (eluent : Cyclohexane) to afford the desired 3-butoxy-6-chloro-1,2,4,5-tetrazine **67**. Yield : 190mg, 76%. Aspect : orange liquid.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 4.65 (t, 2H, $^3J_{H-H}$ = 6 Hz, -C*H*$_2$-), 1.91 (quint, 2H, $^3J_{H-H}$ = 6 Hz, -C*H*$_2$-), 1.56 (sext, 2H, $^3J_{H-H}$ = 6 Hz, -C*H*$_2$-), 1.00 (t, 3H, $^3J_{H-H}$ = 6 Hz, -C*H*$_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 168.0 (s, 1C, *C*$_{tetrazine}$), 164.6 (s, 1C, *C*$_{tetrazine}$), 71.0 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 31.2 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 19.6 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 13.9 (s, 1C, -*C*H$_3$).

---

*1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((1R,2S)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)urea **68***



General procedure A was applied using (1*R*,2*S*)-(-)-norephedrine (200mg, 1.32mmol, 1.04eq), 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isocyanate (219µL, 1.27mmol, 1.0eq) and 3mL of dry DMF. The crude product was purified by flash chromatography (eluent : Cyclohexane/EtOAc 8/2) to afford the desired 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((1R,2S)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)urea **68**. Yield : 512mg, 92%. Aspect : white solid.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 8.74 (s, 1H, -N*H$_{urea}$*-), 8.14 (s, 2H, *H$_{arom}$*), 7.52 (s, 1H, *H$_{arom}$*), 7.44 (d, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, *H$_{arom}$*), 7.33 (t, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz, *H$_{arom}$*), 7.23 (t, 1H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, *H$_{arom}$*), 6.17 (d, 1H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz, -N*H$_{urea}$*-), 4.94 (d, 1H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 3 Hz, *H$_{aliph}$*), 4.82 (large s, 1H, -O*H*), 4.10-4.21 (m, 1H, *H$_{aliph}$*), 1.00 (d, 3H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_3$*).

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 155.4 (s, 1C, *C*=O), 143.6 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 143.5 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 131.8-133.1 (large q, 2C, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 32 Hz, *C*-CF$_3$), 119.1-129.9 (large q, 2C, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 271 Hz, -*C*F$_3$), 128.8 (s, 2C, *C$_{arom}$*), 127.8 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 127.0 (s, 2C, *C$_{arom}$*), 118.4 (d, 2C, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 4 Hz, *C$_{arom}$*), 114.7 (quint, 1C, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 5 Hz, *C$_{arom}$*), 76.0 (s, 1C, *C*H$_{aliph}$), 52.2 (s, 1C, -*CH$_2$*-), 14.3 (s, 1C, -*CH$_3$*).

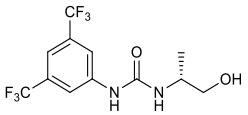
^{19}F NMR (282 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C) δ *(not calibrated)* 113.9 (s, 6F, -C*F$_3$*).

HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]$^+$* calculated for $C_{18}H_{17}N_2O_2F_6$ 407.1194, found 407.1194.

Melting point 137.5-138°C.

---

*(R)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(1-hydroxypropan-2-yl)urea **69***



General procedure A was applied using (*R*)-(-)-2-amino-1-propanol (160µL, 2.04mmol, 1.04eq), 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isocyanate (339µL, 1.96mmol, 1.0eq) and 4.6 mL of dry DMF. The crude product was purified by flash chromatography, eluting with a gradient of Cyclohexane and EtOAc (8/2 to 1/1) to afford the desired (*R*)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(1-hydroxypropan-2-yl)urea **69**. Yield : 320mg, 49%. Aspect : White powder.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 8.71 (s, 1H, -N*H$_{urea}$*-), 8.16 (s, 2H, *H$_{arom}$*), 7.53 (s, 1H, *H$_{arom}$*), 6.16 (s, 1H, -N*H$_{urea}$*-), 4.00 (s, 1H, -O*H*), 3.82-3.94 (m, 1H, *H$_{aliph}$*), 3.32-3.40 (m, 1H, *H$_{aliph}$*), 3.06-3.14 (m, 1H, *H$_{aliph}$*), 1.15 (d, 3H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_3$*).

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 155.9 (s, 1C, *C*=O), 143.7 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 131.7-133.0 (large q, 2C, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 32 Hz, *C*-CF$_3$), 119.1-129.9 (large q, 2C, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 270 Hz, -*C*F$_3$), 118.3 (d, 2C, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 5 Hz, *C$_{arom}$*), 114.7 (quint, 1C, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 5 Hz, *C$_{arom}$*), 67.2 (s, 1C, *C*H$_{aliph}$), 48.0 (s, 1C, -*CH$_2$*-), 21.2 (s, 1C, -*CH$_3$*).

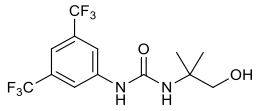
^{19}F NMR (282 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C) δ *(not calibrated)* 113.9 (s, 6F, -C*F$_3$*).

HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]$^+$* calculated for $C_{12}H_{13}N_2O_2F_6$ 331.0881, found 331.0870.

Melting point 110-110.5°C.

---

*1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)urea **70***



General procedure A was applied using 2-amino-2-methyl-1-propanol (211µL, 2.24mmol, 1.04eq), 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isocyanate (373µL, 2.16mmol, 1.0eq) and 5mL of dry DMF. The crude product was purified by two subsequent flash chromatographies (eluent 1 : Cyclohexane/EtOAc 6/4 and eluent 2 : Cyclohexane/EtOAc 8/2) to afford the desired 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)urea **70**. Yield : 680mg, 91%. Aspect : white powder.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 8.58 (s, 1H, -N*H$_{urea}$*-), 8.10 (s, 2H, *H$_{arom}$*), 7.51 (s, 1H, *H$_{arom}$*), 5.88 (s, 1H, -N*H$_{urea}$*-), 4.34 (t, 1H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -O*H*), 3.55 (d, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_2$*-), 1.33 (s, 6H, -C*H$_3$*).

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 155.3 (s, 1C, *C*=O), 143.7 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 131.7-133.0 (large q, 2C, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 33 Hz, *C*-CF$_3$), 119.1-129.9 (large q, 2C, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 271 Hz, -*C*F$_3$), 118.3 (d, 2C, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 3 Hz, *C$_{arom}$*), 114.6 (quint, 1C, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 4 Hz, *C$_{arom}$*), 69.9 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 55.1 (s, 1C, *C$_{quat}$*), 24.2 (s, 1C, -*C*H$_3$).

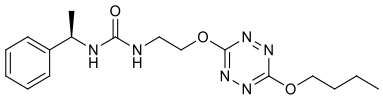
^{19}F NMR (282 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C) δ 113.9 (s, 6F, -C*F$_3$*).

HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]$^+$* calculated for $C_{13}H_{15}N_2O_2F_6$ 345.1038, found 435.1039.

Melting point 163.5-164°C.

---

*(R)-1-(2-((6-butoxy-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)ethyl)-3-(1-phenylethyl)urea **71***



General procedure D was applied using **47** (87mg, 0.42mmol, 1.0eq), **67** (80mg, 0.42mmol, 1.0eq), DMAP (61mg, 0.50 mmol, 1.2 eq) and 14 mL of distilled DCM. The crude product was purified by flash chromatography, eluting with a gradient of cyclohexane and EtOAc (7/3 to pure EtOAc) to afford the desired (*R*)-1-(2-((6-butoxy-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)ethyl)-3-(1-phenylethyl)urea **71**. Yield : 99mg, 66%. Aspect : Pink fluorescent powder.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 7.16-7.34 (m, 5H, *H$_{arom}$*), 6.02 (d, 1H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz, -N*H$_{urea}$*-), 5.85 (t, 1H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -N*H$_{urea}$*-), 4.91 (quint, 1H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, *H$_{aliph}$*), 4.52-4.59 (m, 4H, -C*H$_2$*-), 3.62 (quint, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_2$*-), 1.87 (quint, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_2$*-), 1.54 (sext, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_2$*-), 1.38 (d, 3H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_3$*), 0.99 (t, 3H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_3$*).

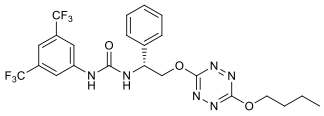
^{13}C NMR (75 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 167.3 (s, 1C, *C$_{tetrazine}$*), 167.2 (s, 1C, *C$_{tetrazine}$*), 158.1 (s, 1C, *C*=O), 146.6 (s, 1C, *C$_{arom,quat}$*), 129.1 (s, 2C, *C$_{arom}$*), 127.4 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 126.8 (s, 2C, *C$_{arom}$*), 70.0 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 69.9 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 50.1 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 39.6 (s, 1C, *C$_{quat}$*), 31.4 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 23.5 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 19.7 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 14.0 (s, 1C, -*C*H$_3$).

HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]$^+$* calculated for $C_{17}H_{25}N_6O_3$ 361.1988, found 361.1985.

Melting point 96-97°C.

---

*(R)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-((6-butoxy-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)-1-phenylethyl)urea **72***



General procedure D was applied using **54** (152mg, 0.39mmol, 1.0eq), **67** (74mg, 0.39mmol, 1.0eq) DMAP (59mg, 0.48mmol, 1.2eq) and 13mL of distilled DCM. The crude product was purified by two subsequent flash chromatographies, eluent 1 : gradient of Cyclohexane and EtOAc 8/2 to 6/4 ; eluent 2 : Cyclohexane/EtOAc 7/3), affording the desired (*R*)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-((6-butoxy-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)-1-phenylethyl)urea **72**. Yield : 148mg, 70%. Aspect : Pink fluorescent liquid.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 8.80 (s, 1H, -N*H$_{urea}$*-), 8.12 (s, 2H, *H$_{arom}$*), 7.55 (t, 3H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz, *H$_{arom}$*), 7.39 (t, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz, *H$_{arom}$*), 7.30 (t, 1H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 9 Hz, *H$_{arom}$*), 7.01 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -N*H$_{urea}$*-), 5.55 (q, 1H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_{aliph}$*-), 4.90 (t, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_2$*-), 4.54 (t, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_2$*-), 1.85 (quint, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_2$*-), 1.52 (sext, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_2$*-), 0.97 (t, 3H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_3$*).

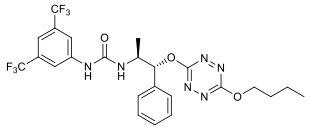
^{13}C NMR (75 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 167.4 (s, 1C, *C$_{tetrazine}$*), 167.1 (s, 1C, *C$_{tetrazine}$*), 155.2 (s, 1C, *C*=O), 143.3 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 140.4 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 131.8-133.1 (large q, 2C, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 33 Hz, *C*-CF$_3$), 119.1-129.9 (large q, 2C, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 271 Hz, -*C*F$_3$), 129.4 (s, 2C, *C$_{arom}$*), 128.6 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 127.9 (s, 2C, *C$_{arom}$*), 118.6 (d, 2C, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 4 Hz, *C$_{arom}$*), 115.1 (quint, 1C, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 4 Hz, *C$_{arom}$*), 72.2 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 70.1 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 53.6 (s, 1C, -*C*H$_{aliph}$-), 31.4 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 19.7 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 14.0 (s, 1C, -*C*H$_3$).

^{19}F NMR (282 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, CFCl$_3$) δ -62.6 (s, 6F, -C*F$_3$*).

HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]$^+$* calculated for $C_{23}H_{23}N_6O_3F_6$ 545.1736, found 545.1738.

---

*1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((1R,2S)-1-((6-butoxy-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)-1-phenylpropan-2-yl)urea **73***



General procedure D was applied using **68** (171mg, 0.42mmol, 1.0eq), **67** (80mg, 0.42mmol, 1.0eq), DMAP (61mg, 0.50mmol, 1.2eq) and 14mL of distilled DCM. The crude product was purified by two subsequent flash chromatographies (eluent 1 and 2 : Cyclohexane/EtOAc 8/2) to afford the desired 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((1R,2S)-1-((6-butoxy-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)-1-phenylpropan-2-yl)urea **73**. Yield : 210mg, 89%. Aspect : pink fluorescent oil.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 8.56 (s, 1H, -N*H$_{urea}$*-), 8.10 (s, 2H, *H$_{arom}$*), 7.52 (d, 3H, *H$_{arom}$*), 7.38 (t, 2H, *H$_{arom}$*), 7.34 (q, 1H, *H$_{arom}$*), 6.35-6.40 (m, 2H, -N*H$_{urea}$*- and *H$_{aliph}$*), 4.50 (m, 1H, *H$_{aliph}$*), 4.47 (t, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz), 1.81 (quint, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_2$*-), 1.49 (sext, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_2$*-), 1.28 (d, 3H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_3$*), 0.95 (t, 3H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6 Hz, -C*H$_3$*).

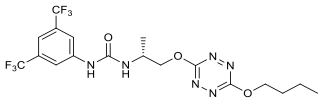
^{13}C NMR (75 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 167.3 (s, 1C, *C$_{tetrazine}$*), 167.0 (s, 1C, *C$_{tetrazine}$*), 155.1 (s, 1C, *C*=O), 143.3 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 138.0 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 131.7-133.0 (large q, 2C, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 32 Hz, *C*-CF$_3$), 119.1-129.9 (large q, 2C, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 271 Hz, -*C*F$_3$), 129.3 (s, 2C, *C$_{arom}$*), 129.0 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 127.4 (s, 2C, *C$_{arom}$*), 118.5 (d, 2C, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 4 Hz, *C$_{arom}$*), 115.0 (quint, 1C, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 4 Hz, *C$_{arom}$*), 83.2 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 70.1 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 50.7 (s, 1C, -*C*H$_{aliph}$-), 31.3 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 19.6 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 15.0 (s, 1C, -*C*H$_3$), 14.0 (s, 1C, -*C*H$_3$).

^{19}F NMR (282 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, CFCl$_3$) δ -62.6 (s, 6F, -C*F$_3$*).

HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+Na]$^+$* calculated for $C_{24}H_{24}N_6O_3F_6Na$ 581.1712, found 581.1719.

---

*(R)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(1-((6-butoxy-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)propan-2-yl)urea **74***



General procedure D was applied using **69** (139mg, 0.42mmol, 1.0eq), **67** (80mg, 0.42mmol, 1.0eq), DMAP (61mg, 0.50mmol, 1.2eq) and 14mL of distilled DCM. The crude product was purified by a flash chromatography, eluting with a gradient of Cyclohexane/EtOAc 9/1 to 1/1, affording the desired (*R*)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(1-((6-butoxy-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)propan-2-yl)urea **74**. Yield : 138mg, 68%. Aspect : Pink fluorescent solid.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 8.65 (s, 1H, -N*H$_{urea}$*-), 8.12 (s, 2H, *H$_{arom}$*), 7.52 (s, 1H, *H$_{arom}$*), 6.44 (t, 1H, $^{3}J_{H-H}$ = 6 Hz, -N*H$_{urea}$*-), 5.45 (m, 1H, -C*H$_{aliph}$*-), 4.52 (t, 2H, $^{3}J_{H-H}$ = 6 Hz, -C*H$_2$*-), 3.72-3.81 (m, 1H, *H$_{aliph}$*), 3.52-3.61 (m, 1H, *H$_{aliph}$*), 1.85 (quint, 2H, $^{3}J_{H-H}$ = 6 Hz, -C*H$_2$*-), 1.52 (sext, 2H, $^{3}J_{H-H}$ = 6 Hz, -C*H$_2$*-), 1.47 (d, 3H, $^{3}J_{H-H}$ = 6 Hz, -C*H$_3$*), 0.98 (t, 3H, $^{3}J_{H-H}$ = 6 Hz, -C*H$_3$*).

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 167.2 (s, 1C, *C$_{tetrazine}$*), 167.0 (s, 1C, *C$_{tetrazine}$*), 155.8 (s, 1C, *C*=O), 143.5 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 131.7-133.0 (large q, 2C, $^{2}J_{C-F}$ = 33 Hz, *C*-CF$_3$), 119.1-129.9 (large q, 2C, $^{1}J_{C-F}$ = 270 Hz, -*C*F$_3$), 118.5 (d, 2C, $^{4}J_{C-F}$ = 3 Hz, *C$_{arom}$*), 114.9 (quint, 1C, $^{4}J_{C-F}$ = 4 Hz, *C$_{arom}$*), 76.3 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 70.0 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 44.7 (s, 1C, -*C*H$_{aliph}$-), 31.4 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 19.7 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 17.3 (s, 1C, -*C*H$_3$), 14.0 (s, 1C, -*C*H$_3$).

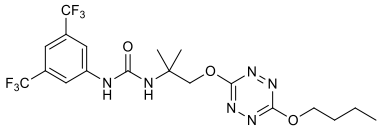
^{19}F NMR (282 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, CFCl$_3$) δ -62.6 (s, 6F, -C*F$_3$*).

HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]$^+$* calculated for $C_{18}H_{21}N_6O_3F_6$ 483.1579, found 483.1570.

Melting point 126-128°C.

---

*1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(1-((6-butoxy-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)-2-methylpropan-2-yl)urea **75***



General procedure D was applied using **70** (145mg, 0.42mmol, 1.0eq), **67** (80mg, 0.42mmol, 1.0eq), 61mg of DMAP (0.50mmol, 1.2eq) and 14mL of distilled DCM. The crude product was purified by a flash chromatography, eluting with a gradient of Cyclohexane/EtOAc 8/2 to 7/3, affording the desired 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(1-((6-butoxy-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxy)-2-methylpropan-2-yl)urea **75**. Yield : 143 mg, 72%. Aspect : pink fluorescent powder.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 8.52 (s, 1H, -N*H$_{urea}$*-), 8.10 (s, 2H, *H$_{arom}$*), 7.52 (s, 1H, *H$_{arom}$*), 6.17 (s, 1H, -N*H$_{urea}$*-), 4.75 (s, 2H, -C*H$_2$*-), 4.52 (t, 2H, $^{3}J_{H-H}$ = 6 Hz, -C*H$_2$*-), 1.85 (quint, 2H, $^{3}J_{H-H}$ = 6 Hz, -C*H$_2$*-), 1.45-1.58 (m, 8H, -C*H$_2$*- and 2 -C*H$_3$*), 0.97 (t, 3H, $^{3}J_{H-H}$ = 12 Hz, -C*H$_3$*).

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, TMS) δ 167.4 (s, 2C, *C$_{tetrazine}$*), 154.9 (s, 1C, *C*=O), 143.4 (s, 1C, *C$_{arom}$*), 131.7-133.0 (large q, 2C, $^{2}J_{C-F}$ = 33 Hz, *C*-CF$_3$), 119.1-129.9 (large q, 2C, $^{1}J_{C-F}$ = 271 Hz, -*C*F$_3$), 118.4 (d, 2C, $^{4}J_{C-F}$ = 3 Hz, *C$_{arom}$*), 114.8 (quint, 1C, $^{4}J_{C-F}$ = 5 Hz, *C$_{arom}$*), 74.1 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 70.0 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 53.6 (s, 1C, *C$_{quat}$*), 31.4 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 24.8 (s, 2C, -*C*H$_3$), 19.6 (s, 1C, -*C*H$_2$-), 14.0 (s, 1C, -*C*H$_3$).

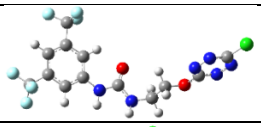
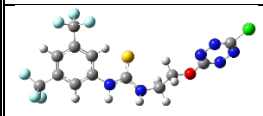
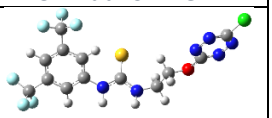
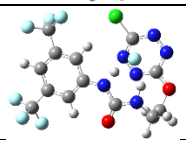
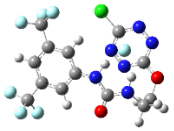
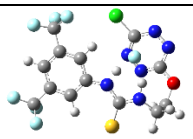
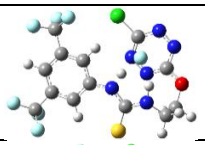
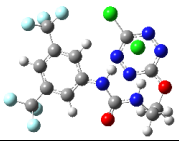
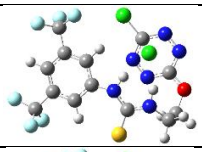
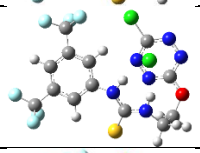
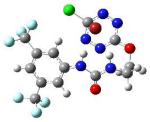
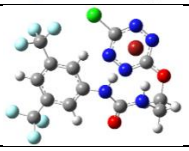
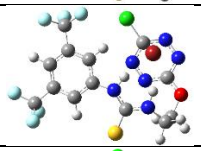
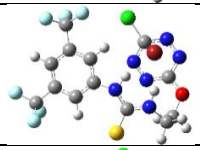
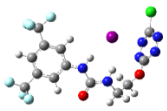
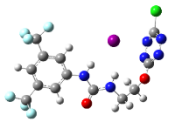
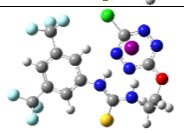
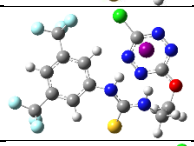
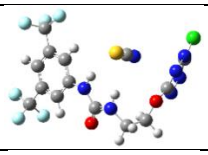
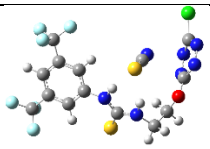
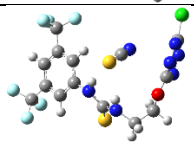
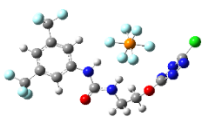
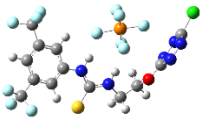
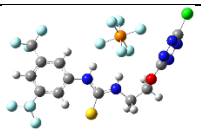
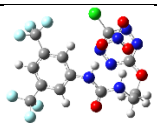
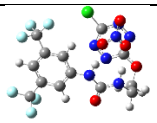
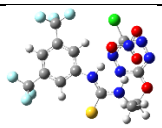
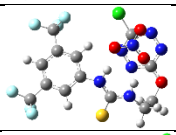
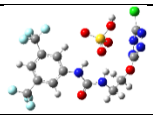
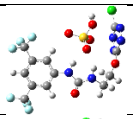
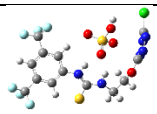
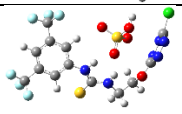
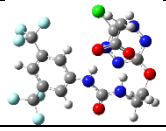
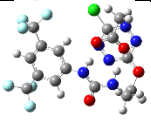
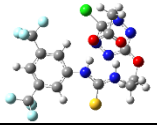
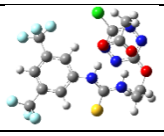
^{19}F NMR (282 MHz, Acetone-d$_6$, 25°C, CFCl$_3$) δ 113.9 (s, 6F, -C*F$_3$*).

HRMS (ESI$^+$-TOF) *m/z [M+H]$^+$* calculated for $C_{19}H_{23}N_6O_3F_6$ 497.1736, found 497.1740.

Melting point 163-165°C

ANNEXES

*Annexe 1 Comparaisons des structures calculées dans le vide et dans l'acétonitrile avec **1** et **9** ainsi que les différents complexes **1**-X et **9**-X (X=anion) (niveau : APFD/6-31+G(d,p)*

Entrée		1-**X** dans le vide	1-**X** dans l'ACN	9-**X** dans le vide	9-**X** dans l'ACN
1	Seul				
2	Cplx F				
3	Cplx Cl				
4	Cplx Br				
5	Cplx I				
6	Cplx SCN				
7	Cplx PF_6				
8	Cplx NO_3				
9	Cplx HSO_4				
10	Cplx AcO				

Annexe 2 Méthode de Tardajos et Gonzalez-Gaitano

La méthode de Tardajos et González-Gaitano permet de décrire les équilibres chimiques supramoléculaires par RMN en s'appuyant sur un modèle d'interaction cyclodextrine-anion.[255,268] En effet, la complexation est un équilibre chimique conduisant à l'apparition de deux espèces en solution aux environnements magnétiquement non équivalents. Le déplacement chimique observé sera alors une moyenne pondérée par le poids de chaque espèce en solution, permettant de mesurer le déplacement de l'équilibre. Le déplacement chimique global peut ainsi être exprimé comme la somme des contributions du déplacement chimique du complexe δ_{cx} et du récepteur (ou de l'anion) δ_i, pondérées par leurs fractions molaires respectives χ_i et χ_{cx} :

$$(\mathrm{i}) : \delta = \chi_i \delta_i + \chi_{cx} \delta_{cx}$$

Ici, on considère le récepteur soit $\delta_i = \delta_L$. Si la concentration en ligand $[L]_0$ est maintenue constante, l'équation devient :

$$(\mathrm{ii}) : \delta = \left(1 - \frac{[\mathrm{L{:}\,H}]}{[\mathrm{L}]_0}\right)\delta_L + \frac{[\mathrm{L{:}\,H}]}{[\mathrm{L}]_0}\delta_{cx} = \delta_L + \frac{[\mathrm{L{:}\,H}]}{[\mathrm{L}]_0}(\delta_{cx} - \delta_L)$$

Où [L:H] est la concentration en complexe.

On définit alors Δδ comme la différence entre le déplacement chimique du récepteur et celui mesuré après chaque ajout d'hôte à la solution de récepteur. L'équation (i) devient :

$$(\mathrm{iii}) : \Delta\delta = \frac{[\mathrm{L{:}\,H}]}{[\mathrm{L}]_0}\Delta\delta_0$$

L'application de la loi d'action de masse permet de définir la constante d'association K_a comme suit :

$$(\mathrm{iv}) : K_a = \frac{[\mathrm{L{:}\,H}]}{[\mathrm{L}][\mathrm{H}]} = \frac{[\mathrm{L{:}\,H}]}{([\mathrm{L}]_0 - [\mathrm{L{:}\,H}])([\mathrm{H}]_0 - [\mathrm{L{:}\,H}])}$$

En développant l'équation et en exprimant [L:H] en fonction de K_a puis en factorisant l'équation résultante et en exprimant le rapport molaire R comme $R = [L]_0/[H]_0$, on obtient l'équation :

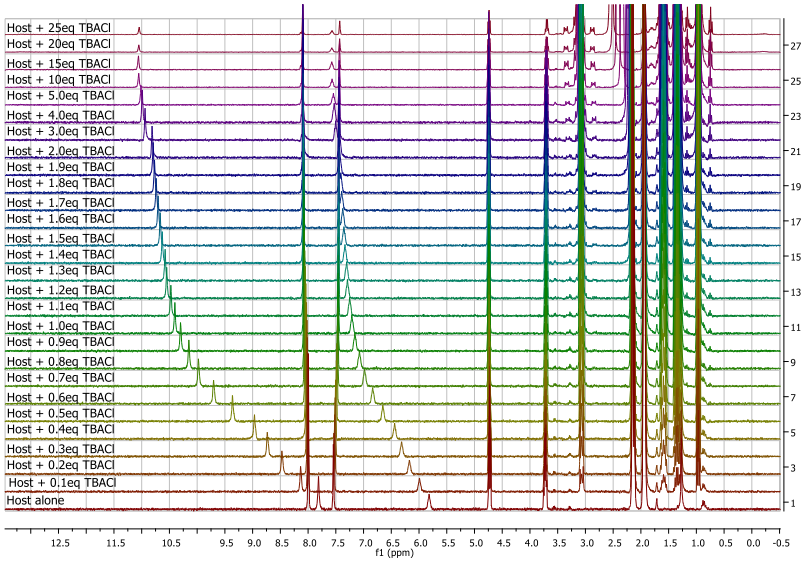
$$(v) : [L{:}\,H] = \frac{1}{2}[L]_0\left(1 + R + \frac{1}{[L]_0 K_a} \pm \sqrt{\left(1 + R + \frac{1}{[L]_0 K_a}\right)^2 - 4R}\right)$$

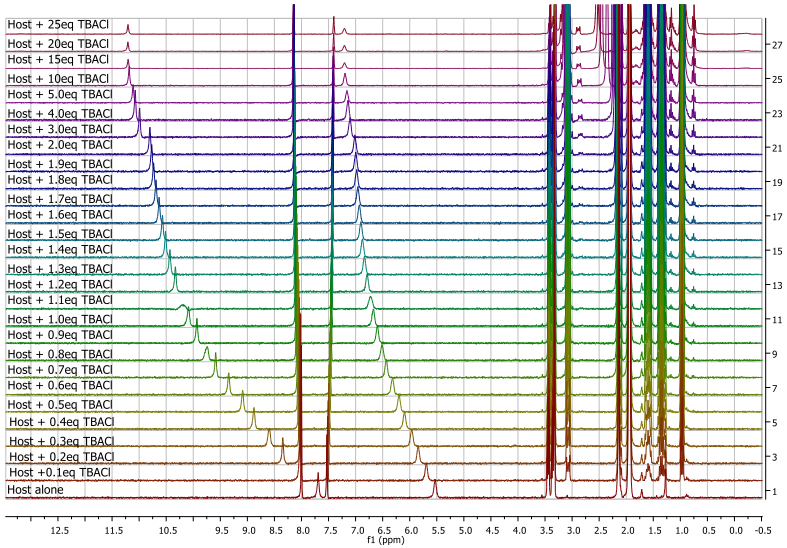
Cette équation *(v)* comporte deux solutions, une seule ayant une signification physique. Pour une série de R, en réinjectant l'équation *(v)* dans l'équation *(i)* de départ, il devient alors possible de déterminer le déplacement chimique calculé.

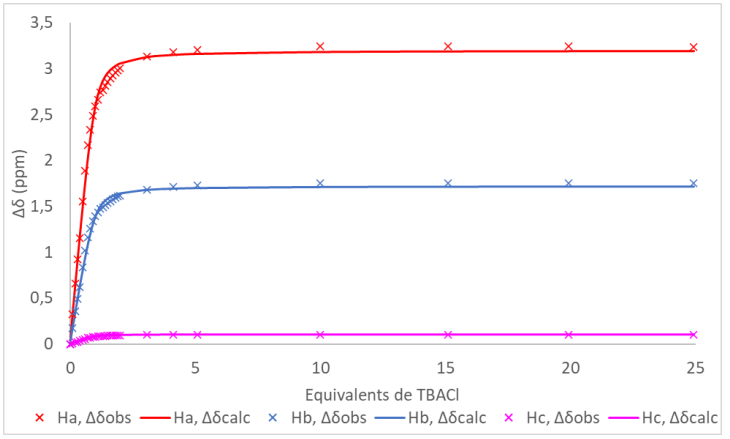
Un traitement mathématique classique minimisant la somme des différences quadratiques E permet de générer le vecteur $(K, \Delta\delta_0)$, déterminant ainsi la valeur de la constante d'association :

$$(\mathrm{vi}) : E = \sum_{i=1}^{n} (\delta_i - \delta_{calc})^2$$

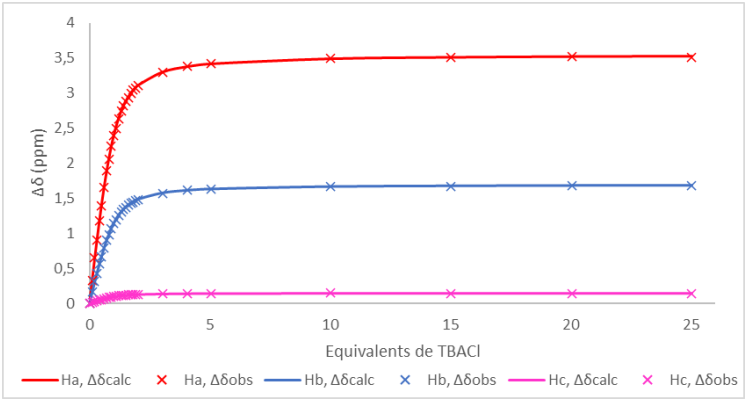
*Annexe 3 Détermination des constantes d'association de **1** avec TBACl et **8** avec TBACl et détermination des K_a*





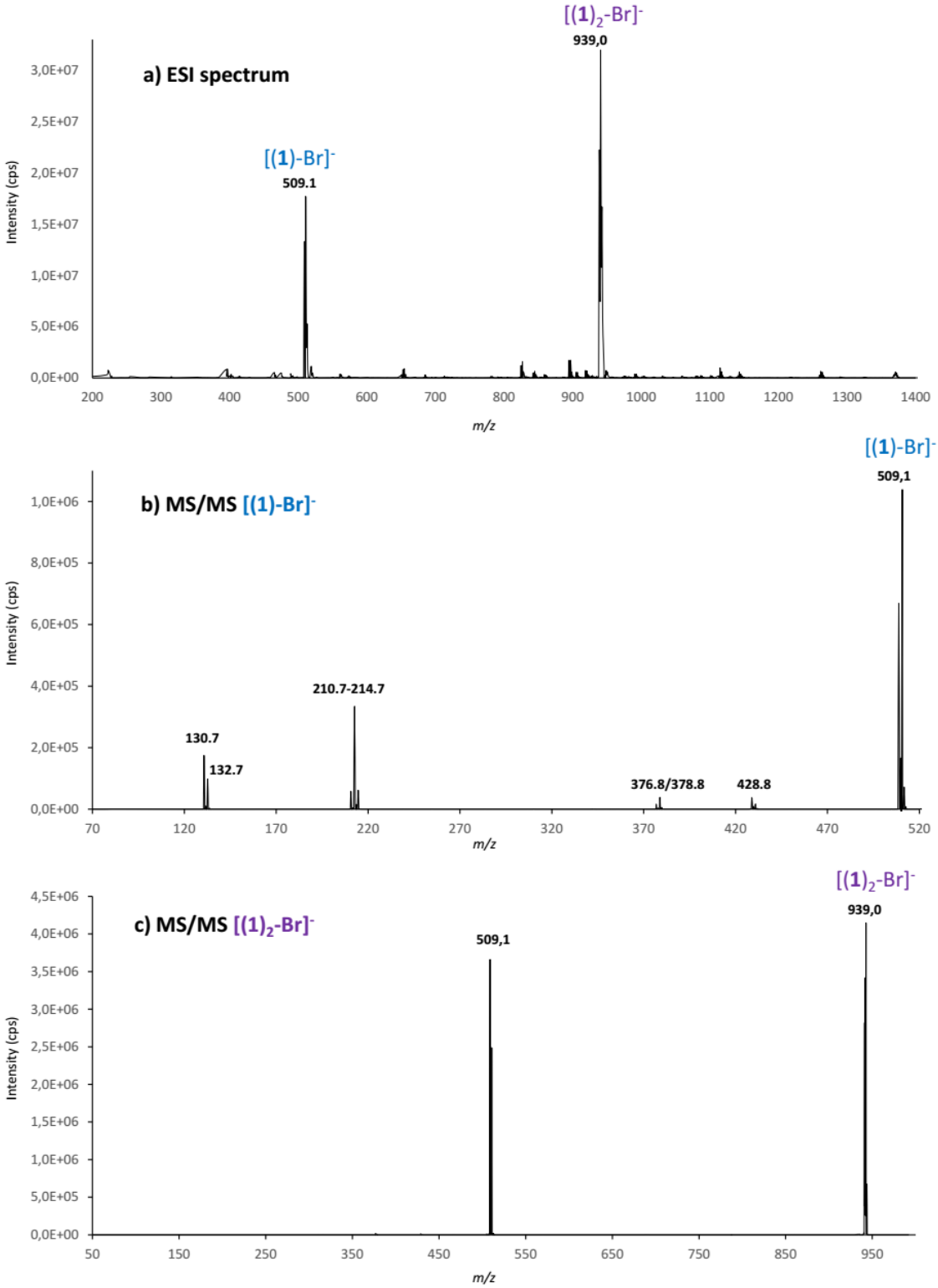


*Dosage RMN 1H **1** + TBACl*



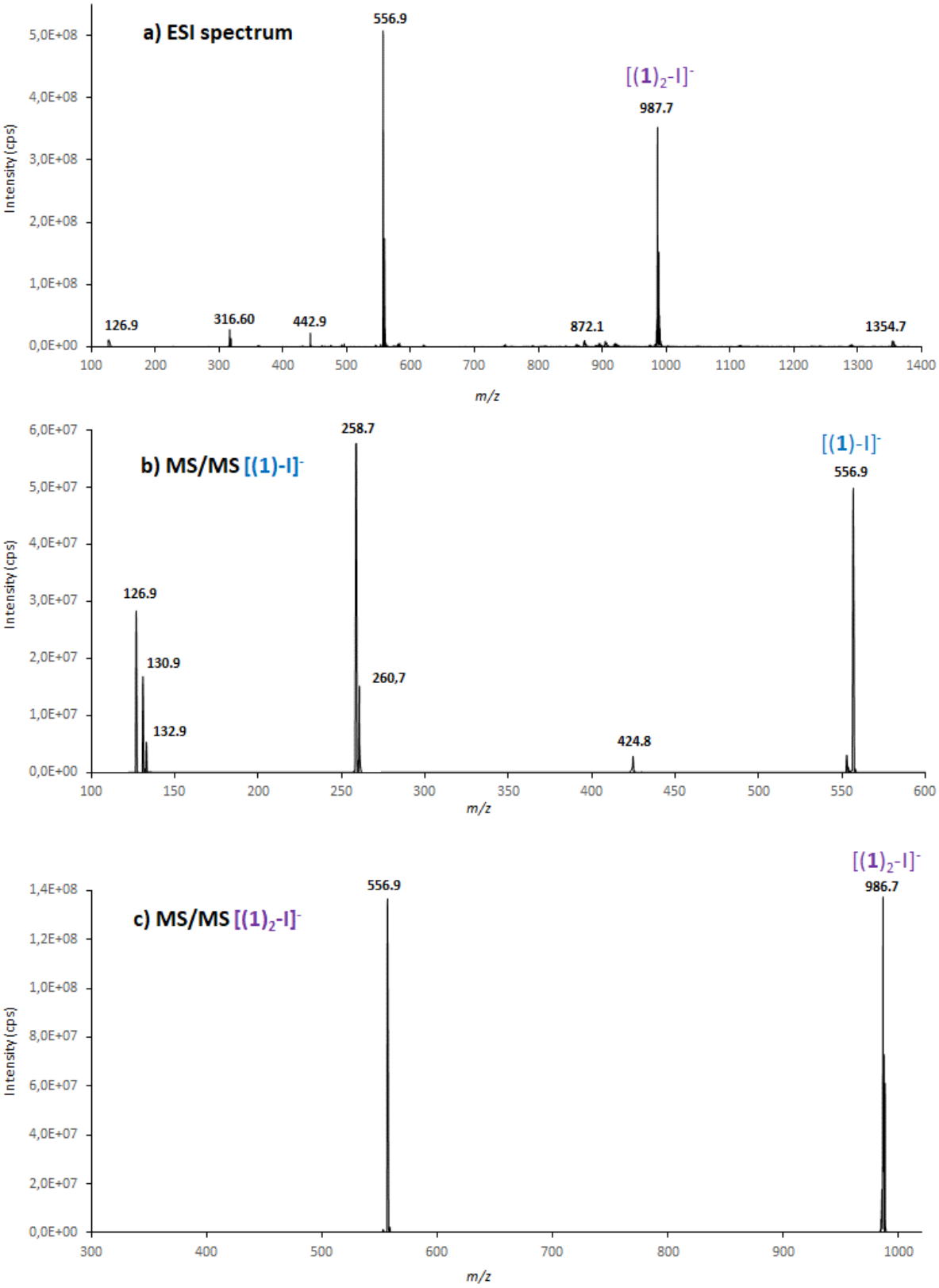
*Dosage RMN 1H **8** + TBACl*

*Annexe 4 Expériences de spectrométrie de masse avec le mélange **1**/TBABr*



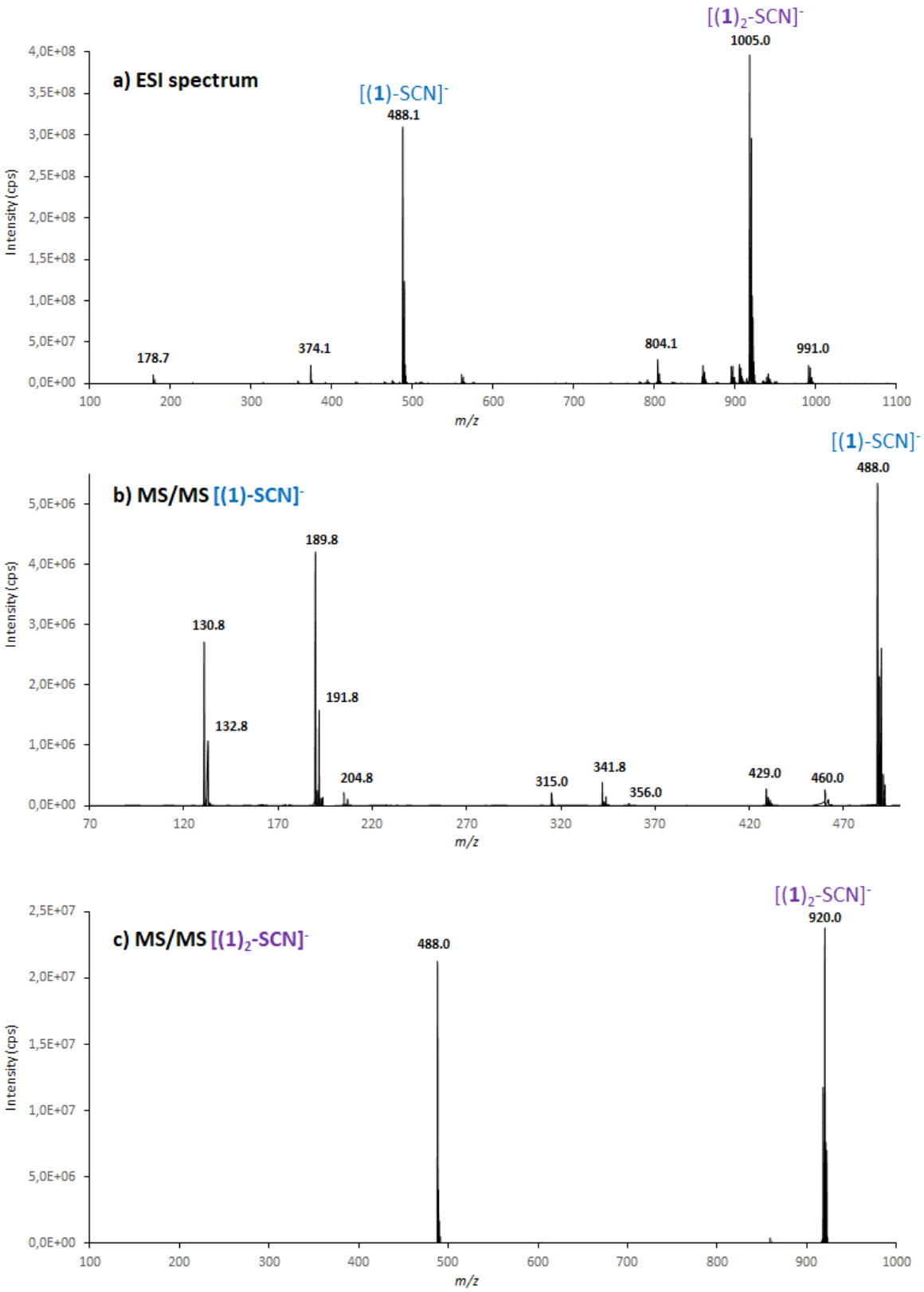
*Typical electrospray spectra obtained for the 1:1 **1**/TBABr mixture*
*a) Electrospray mass spectrum of an equimolar (10^{-4} M) mixture of **1**/TBABr (90/10 acetonitrile/water) b) MS/MS spectrum of the [(**1**)-Br]$^-$ ion– c) MS/MS spectrum of the [(**1**)$_2$-Br]$^-$ ion*

*Annexe 5 Expériences de spectrométrie de masse avec le mélange **1**/TBAI*



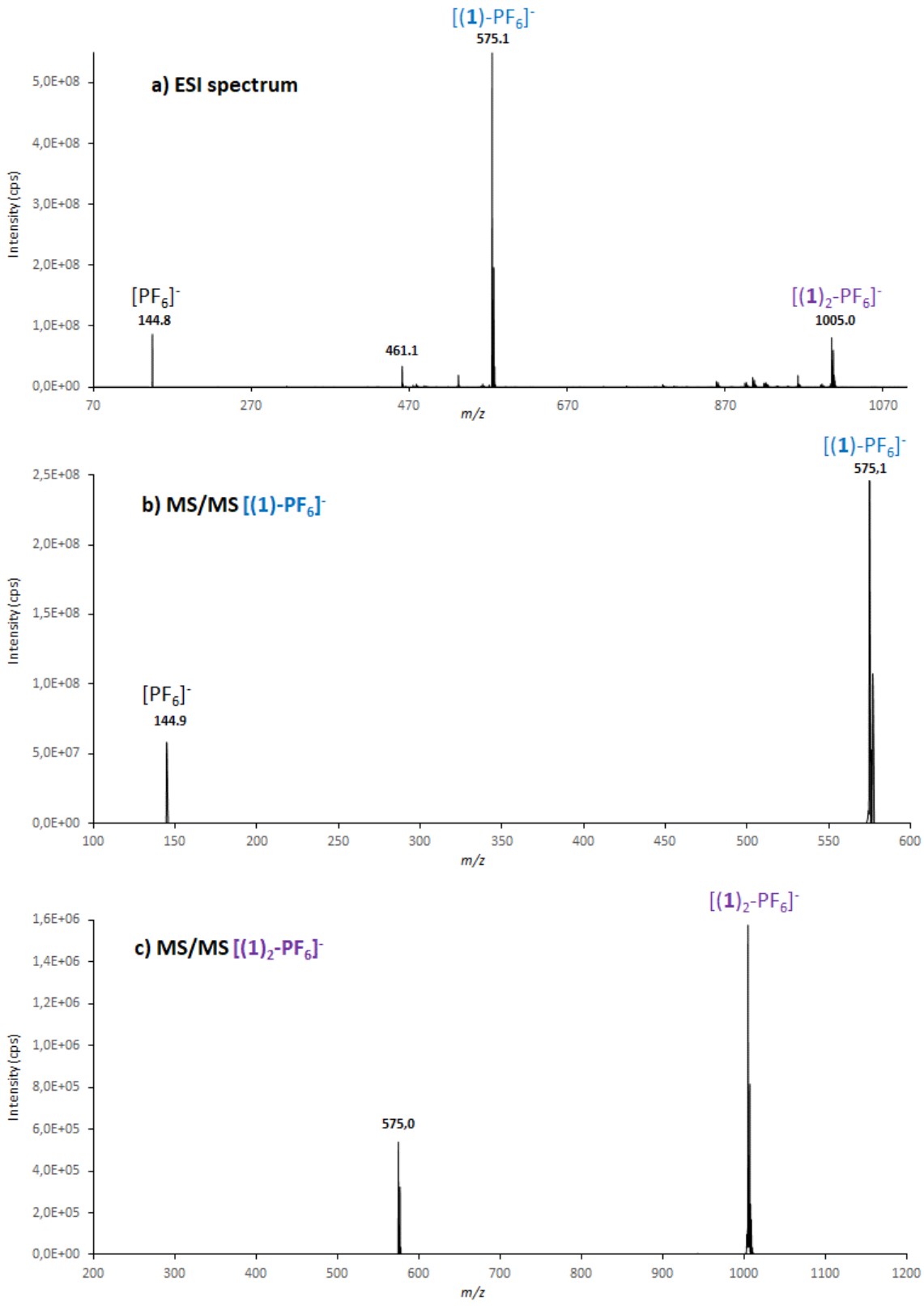
*Typical electrospray spectra obtained for the 1:1 **1**/TBAI mixture*
*a) Electrospray mass spectrum of an equimolar (10^{-4} M) mixture of **1**/TBAI (90/10 acetonitrile/water) b) MS/MS spectrum of the $[(\mathbf{1})\text{-I}]^-$ ion– c) MS/MS spectrum of the $[(\mathbf{1})_2\text{-I}]^-$ ion*

*Annexe 6 Expériences de spectrométrie de masse avec le mélange **1**/TBASCN*



*Typical electrospray spectra obtained for the 1:1 **1**/TBASCN mixture*
*a) Electrospray mass spectrum of an equimolar (10^{-4} M) mixture of **1**/TBASCN (90/10 acetonitrile/water) b) MS/MS spectrum of the [(**1**)-SCN]⁻ ion– c) MS/MS spectrum of the [(**1**)₂-SCN]⁻ ion*

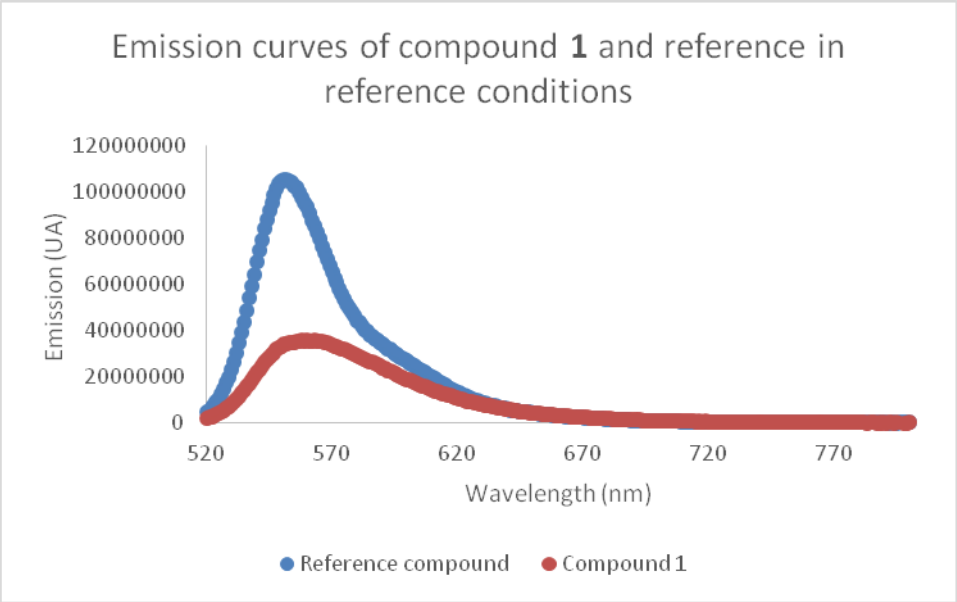
*Annexe 7 Expériences de spectrométrie de masse avec le mélange **1**/TBAPF$_6$*



*Typical electrospray spectra obtained for the 1:1 **1**/TBAPF6 mixture*
*a) Electrospray mass spectrum of an equimolar (10^{-4} M) mixture of **1**/TBAPF$_6$ (90/10 acetonitrile/water) b) MS/MS spectrum of the [(**1**)-PF$_6$]$^-$ ion– c) MS/MS spectrum of the [(**1**)$_2$-PF6]$^-$ ion*

*Annexe 8 Définition du rendement quantique et Dosages photophysiques avec le mélange **1**/TBABr*

Emission spectra of reference and compound **1** were recorded using the maximum absorption wavelength of the reference, Rhodamine-6G, as excitation wavelength. The fluorescence quantum yield Φ_F was determined using Rhodamine-6G as reference (Φ_F= 0.91 in ethanol). [258]



*Emission curves of compound **1** and reference in reference conditions*

From these spectra was determined the quantum yield using the definition described by Brouwer *et al.* [314] :

$$\Phi_f^i = \frac{F^i f_s n_i^2}{F^s f_i n_s^2} \Phi_f^s$$

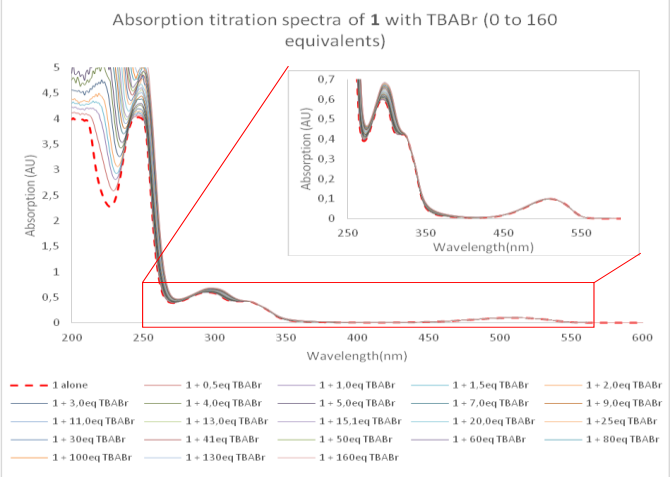
Where :

Φ_f^i and Φ_f^s are fluorescence quantum yields of sample and standard reference

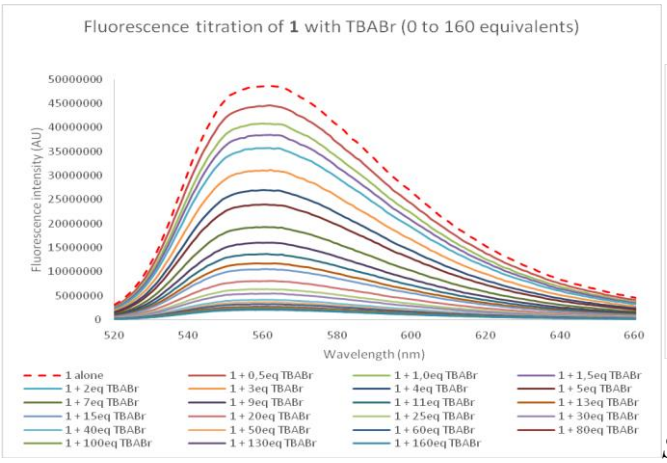
F^i and F^s are integrated areas of sample and standard fluorescence curves

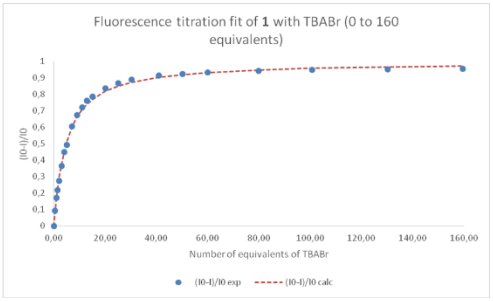
f_i and f_s are absorption factors of sample and standard reference, calculated from the formula $f_x = 1 - 10^{-A_x}$, where A_x is the absorbance of species x

n_i and n_s correspond to refraction indexes of sample and standard reference

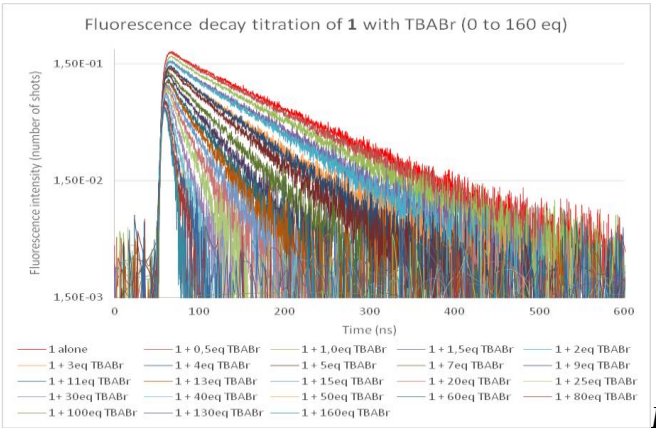


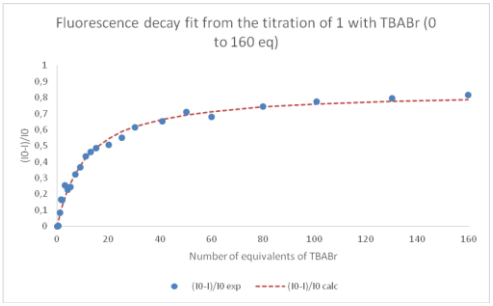
Spectroscopie d'absorption



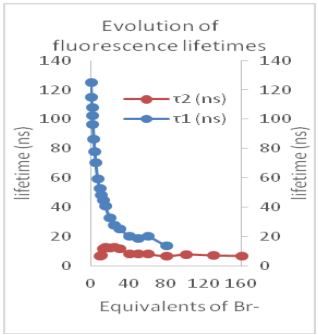


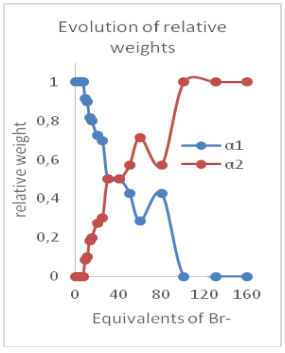
Spectroscopie d'émission

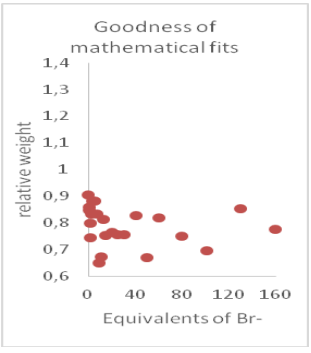




Déclins de fluorescence

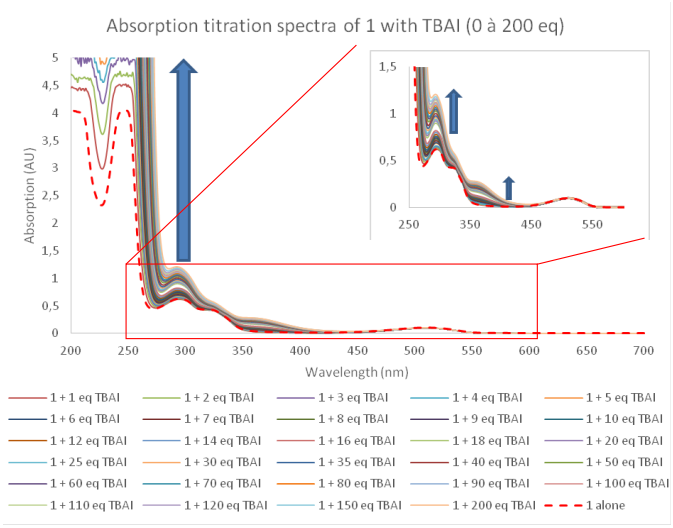




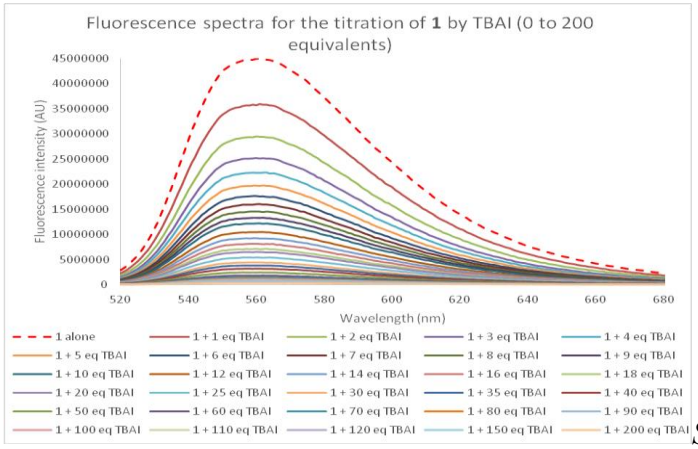


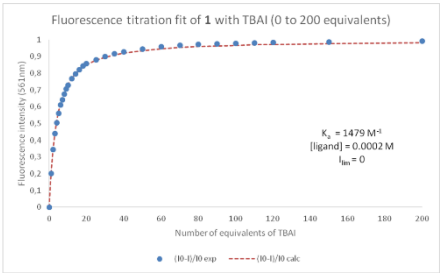
Analyse des temps de vie

*Annexe 9 Dosages photophysiques avec le mélange **1**/TBAI*

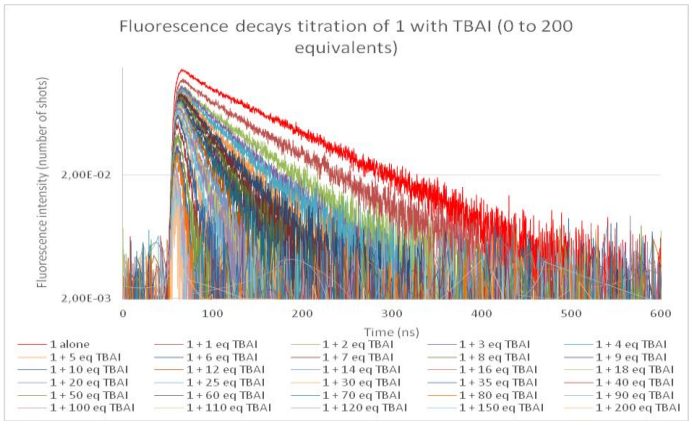


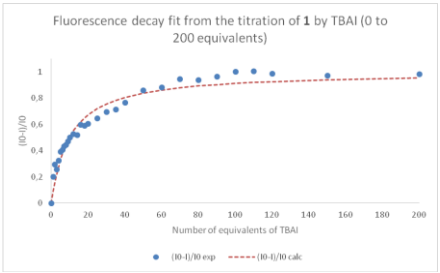
Spectroscopie d'absorption



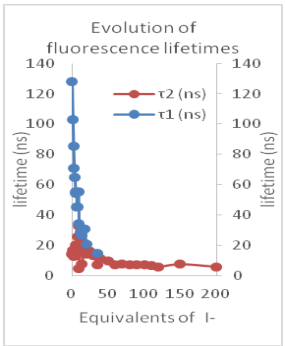


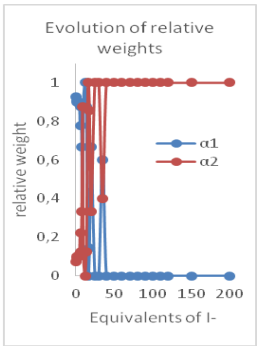
Spectroscopie d'émission

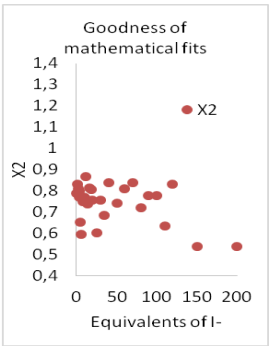




Déclins de fluorescence

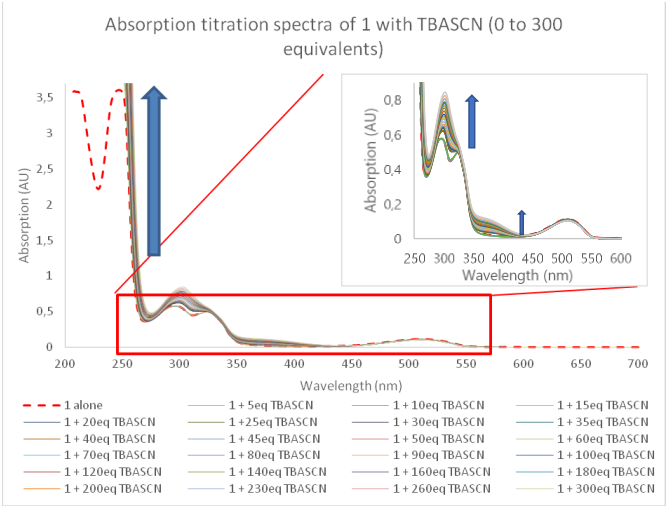




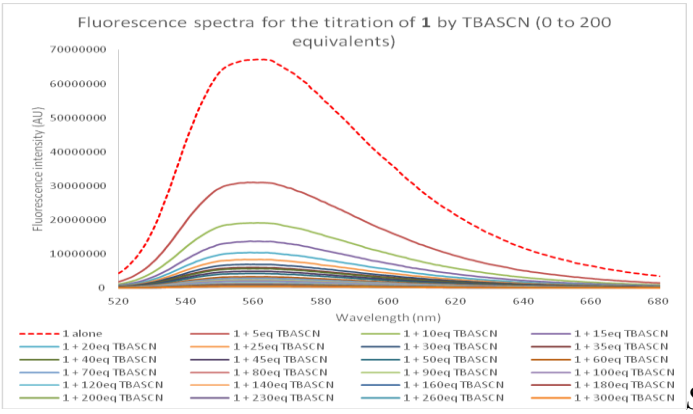


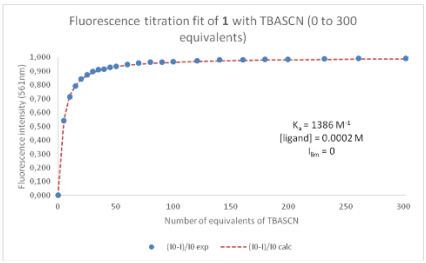
Analyse des temps de vie

Annexe 10 Dosages photophysiques avec le mélange **1**/TBASCN

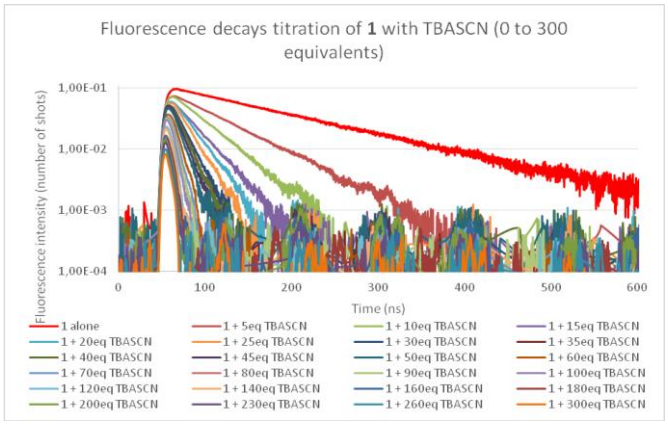


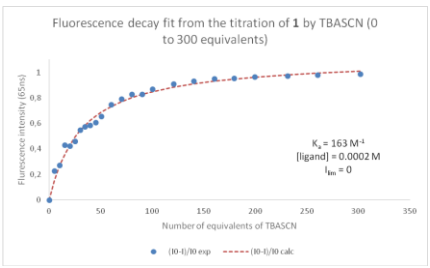
Spectroscopie d'absorption



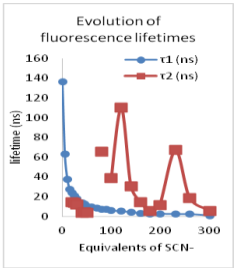


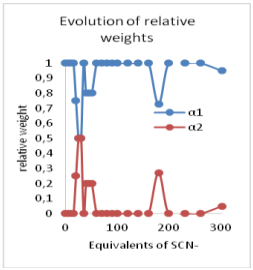
Spectroscopie d'émission

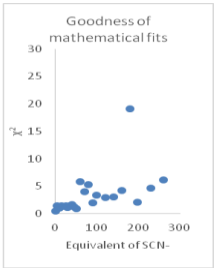




Déclins de fluorescence

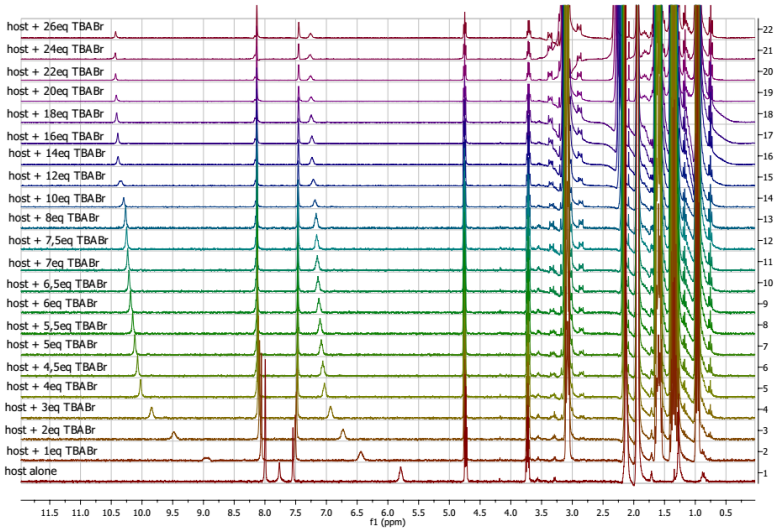






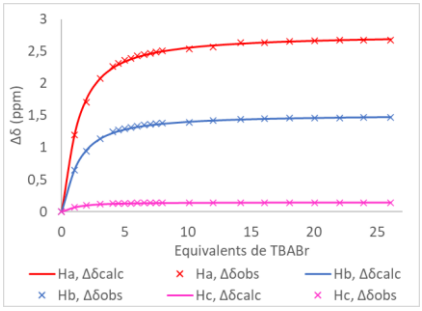
Analyse des temps de vie

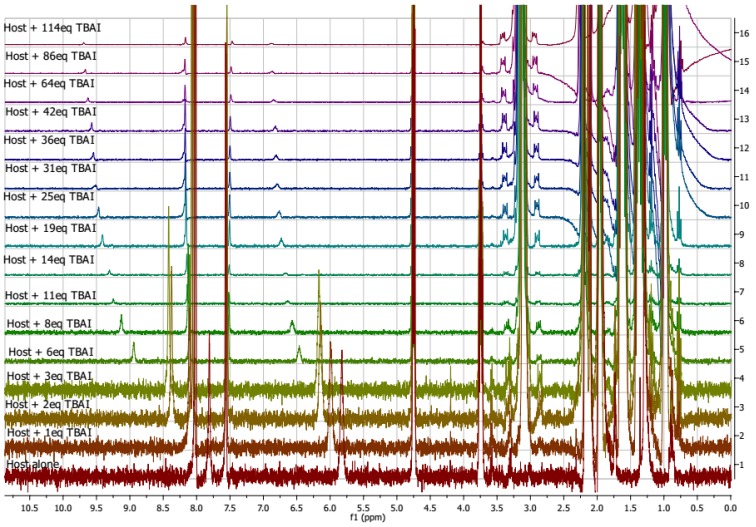
*Annexe 11 Dosages RMN du produit **1** avec les sels TBABr, TBAI et TBASCN et détermination des K_a*



Dosage RMN 1H

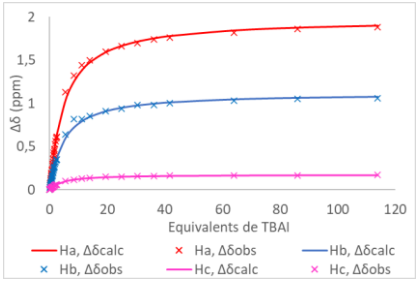
1 + TBABr

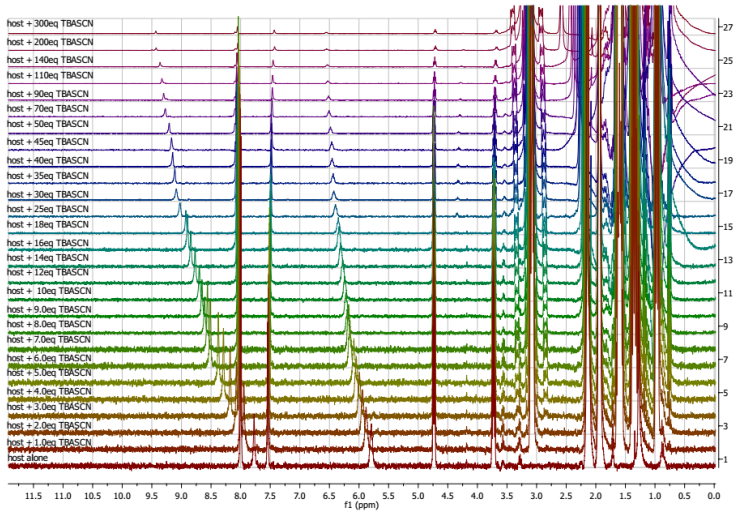




Dosage RMN 1H

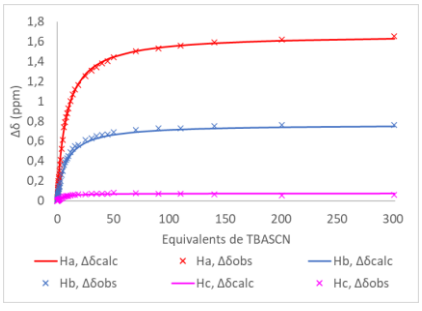
1 + TBAI



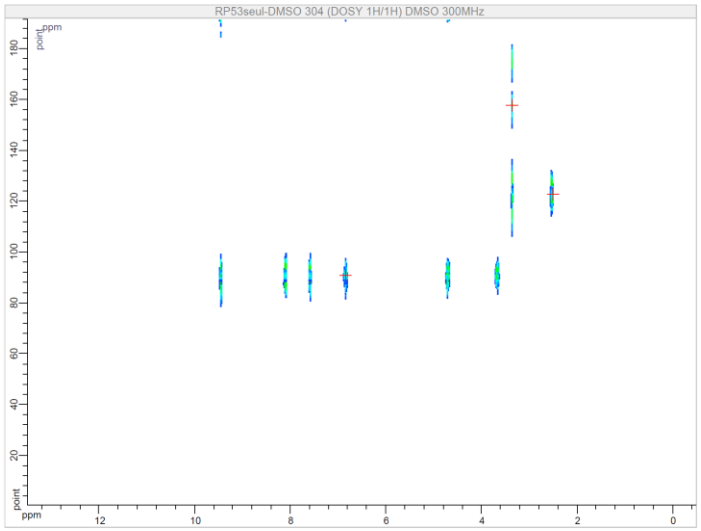


Dosage RMN 1H

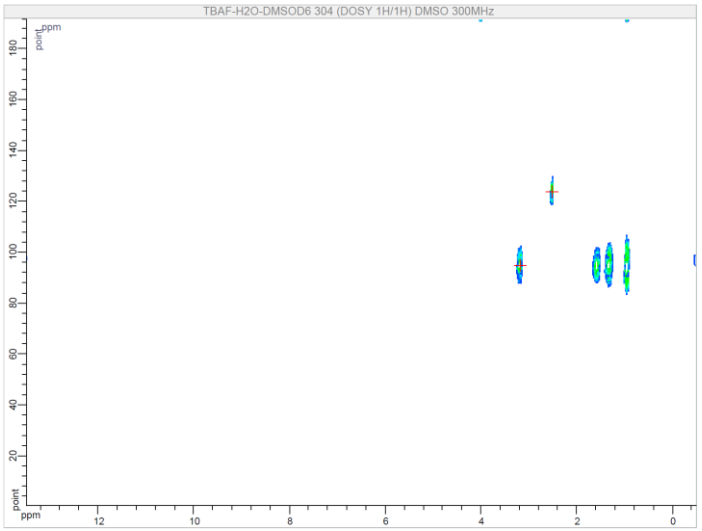
1 + TBASCN



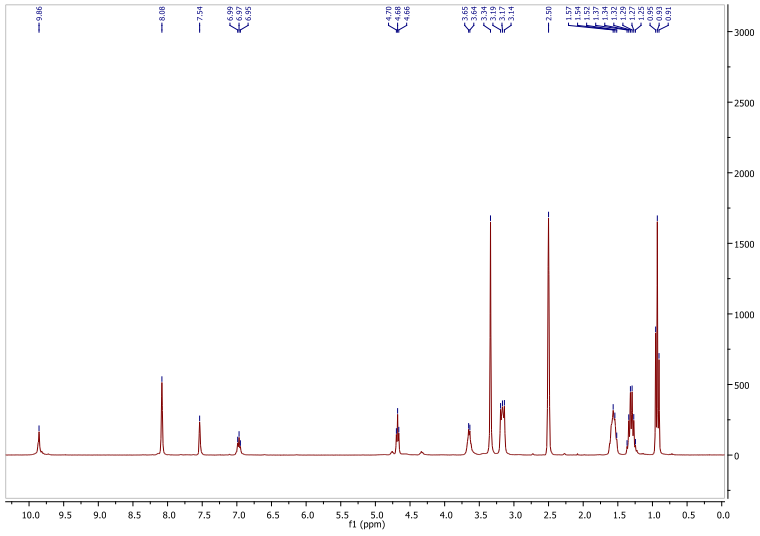
*Annexe 12 Expériences DOSY : étude de l'interaction entre **1** et TBAF*

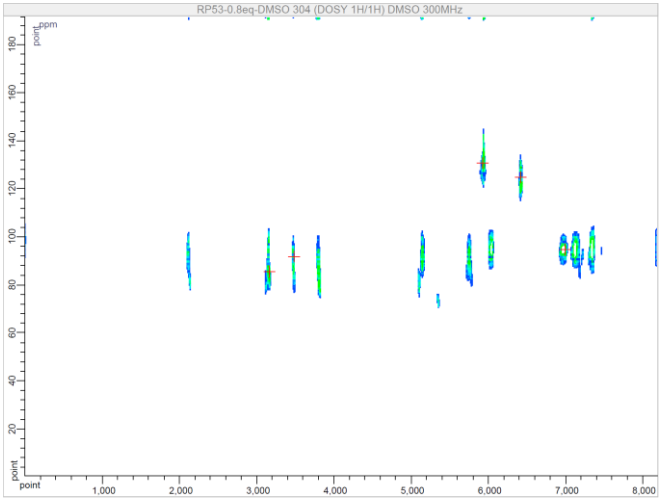


DOSY de **1**

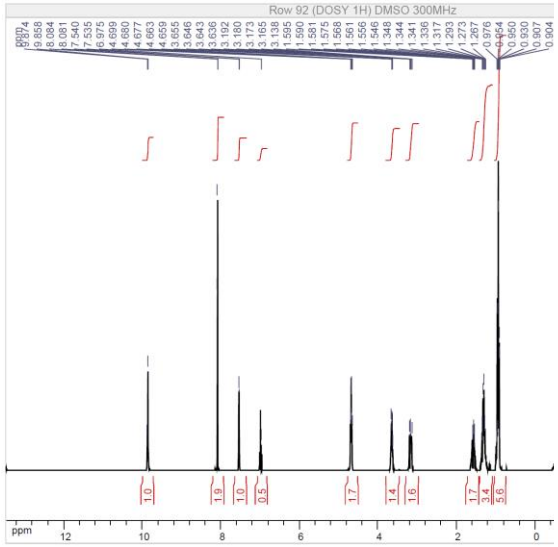


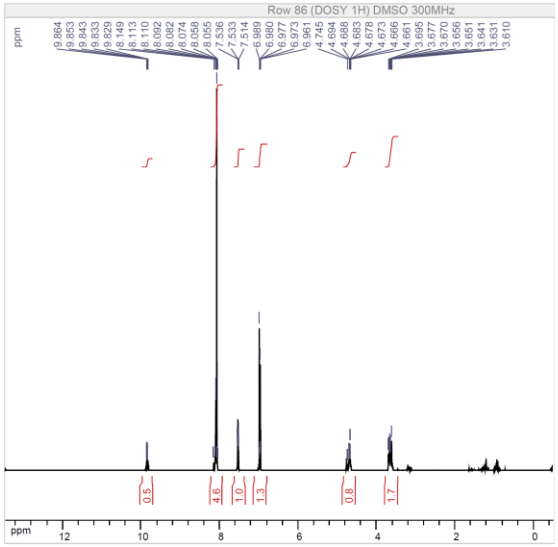
DOSY du TBAF-H_2O



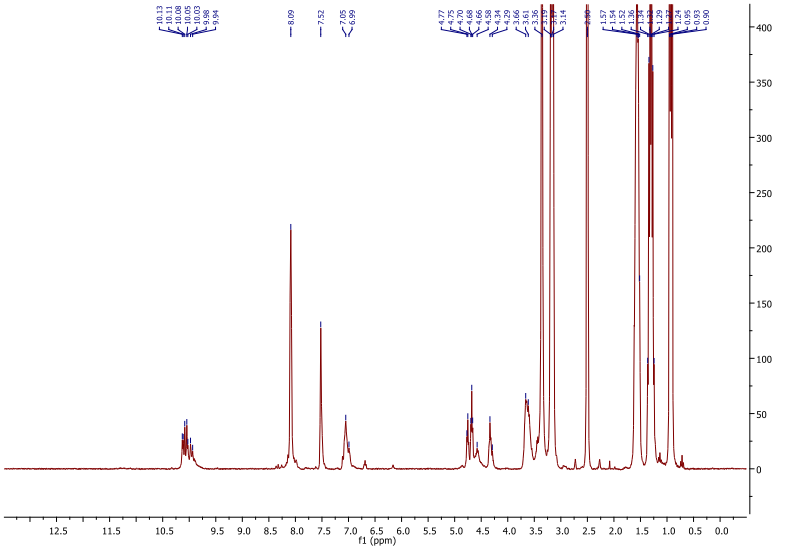
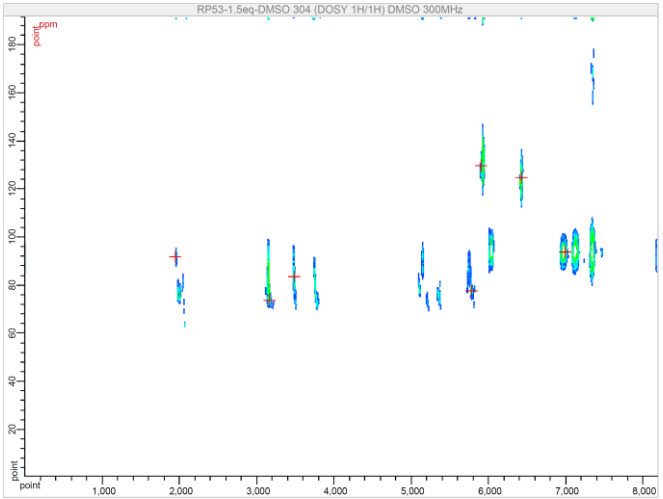


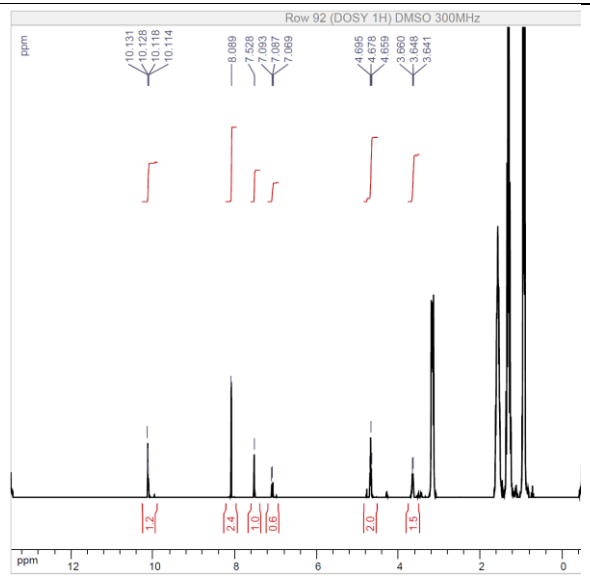
Spectres RMN ^1H et DOSY de **1** avec 0.8 équivalents de TBAF-H_2O

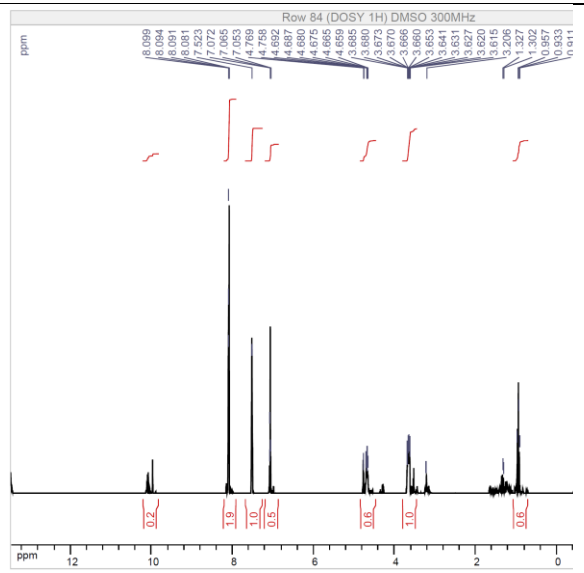
<table>
<tr>
<td> 

Damping : 193.15</td>
<td> 

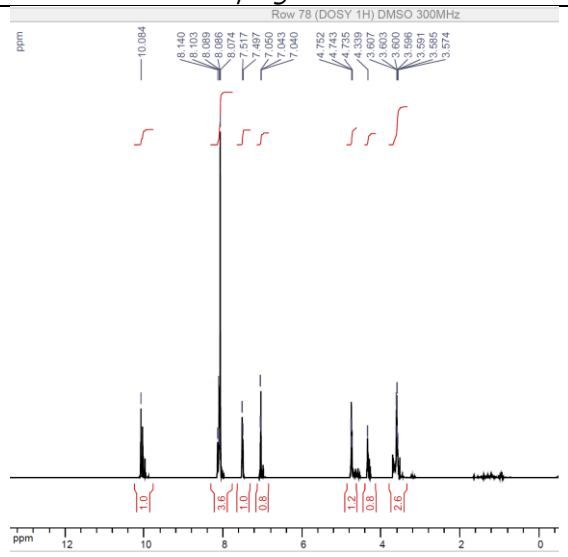
Damping 158.89</td>
<td>1 avec 0.8 équivalents de TBAF-H_2O

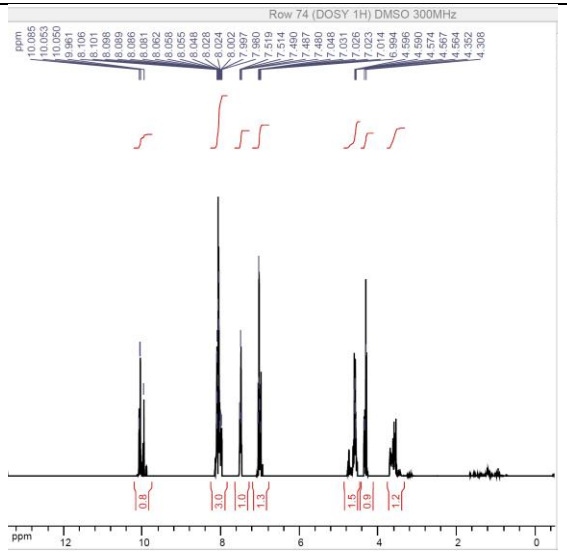
Spectres extraits avec différents Dampings</td>
</tr>
<tr>
<td> 
</td>
<td> 
</td>
<td>Spectres RMN ^1H et DOSY de 1 avec 1.5 équivalents de TBAF-H_2O</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr>
<td> 

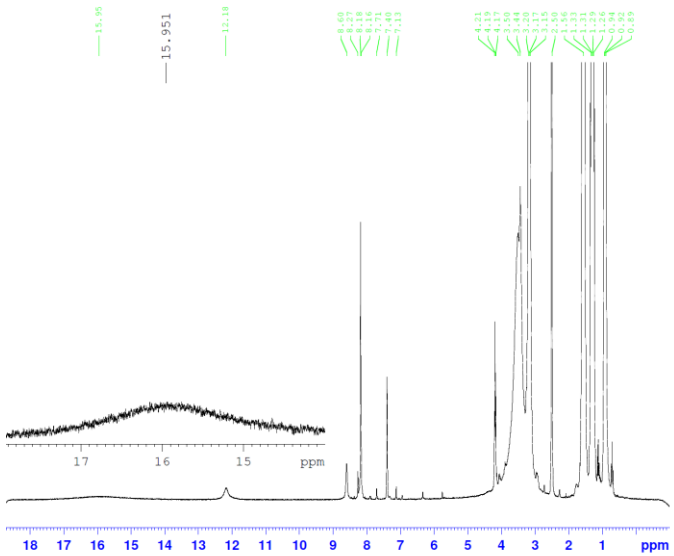
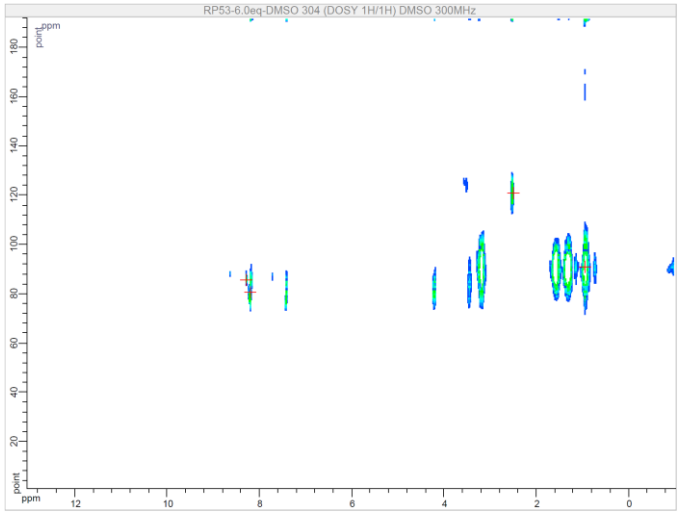
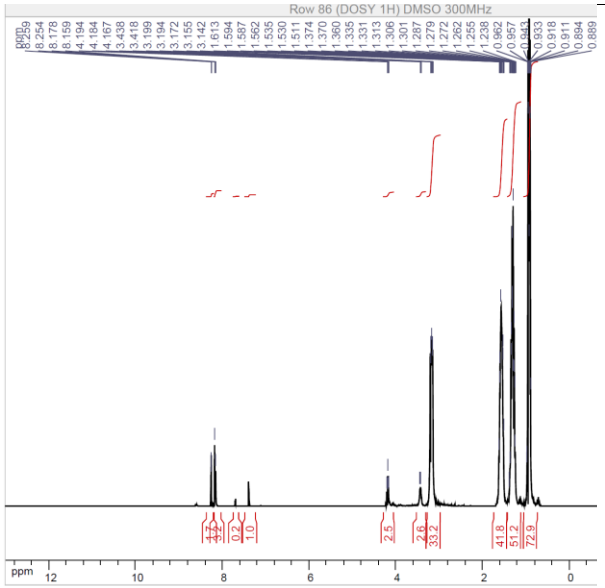
Damping : 193.15</td>
<td> 

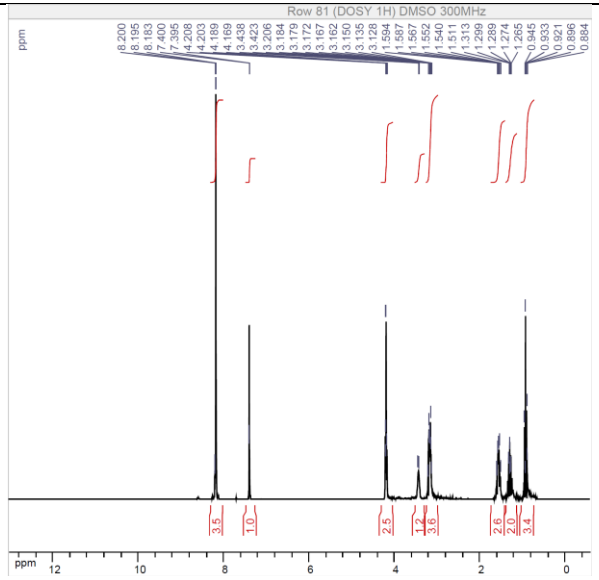
Damping : 148.88</td>
<td rowspan="2">**1** avec 1.5 équivalents de TBAF-H_2O

Spectres extraits avec différents Dampings</td>
</tr>
<tr>
<td> 

Damping : 122.48</td>
<td> 

Damping : 107.53</td>
</tr>
</table>

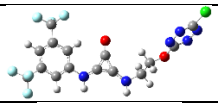
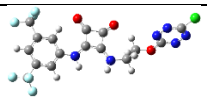
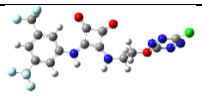
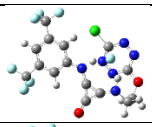
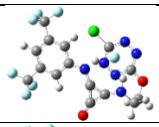
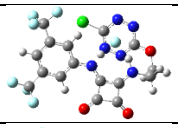
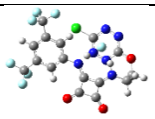
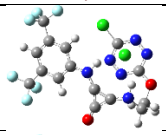
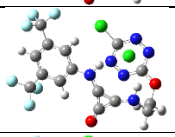
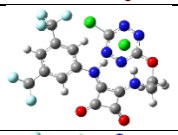
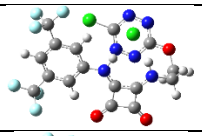
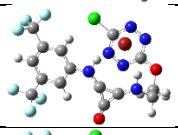
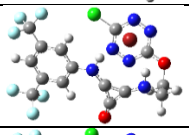
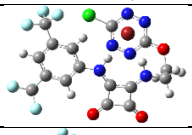
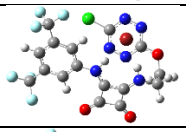
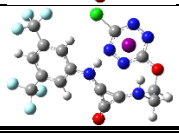
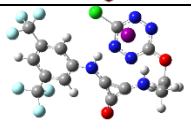
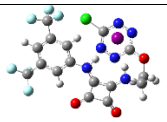
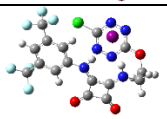
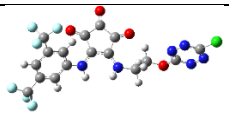
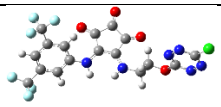
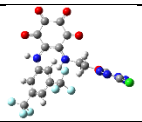
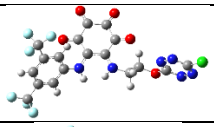
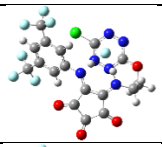
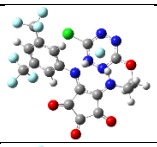
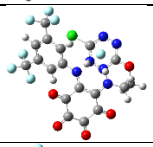
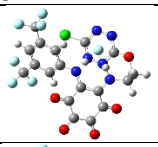
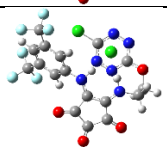
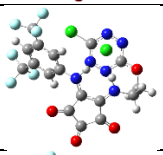
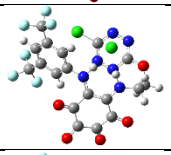
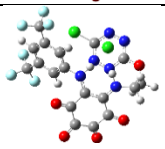
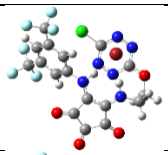
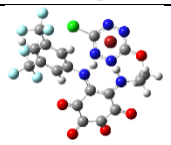
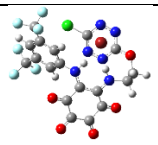
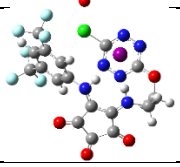
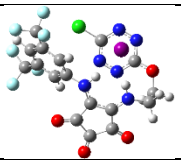
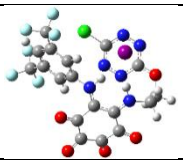
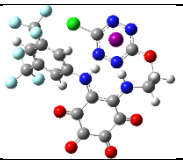
<table>
<tr>
<td>  </td>
<td> 
</td>
<td>Spectres RMN ^{1}H et DOSY de 1 avec 6 équivalents de TBAF-H_2O</td>
</tr>
<tr>
<td> 

Damping : 158.90</td>
<td> 

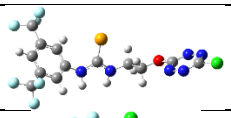
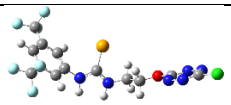
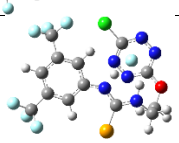
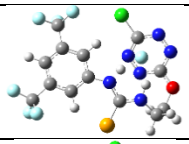
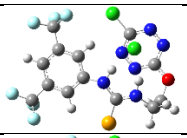
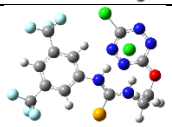
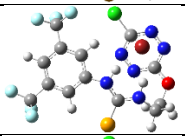
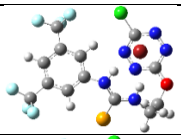
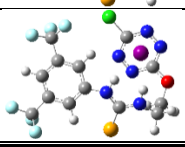
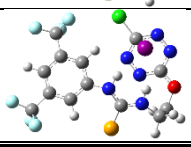
Damping : 135.04</td>
<td>1 avec 6 équivalents de TBAF-H_2O

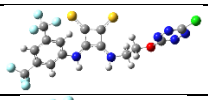
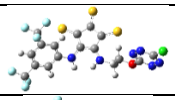
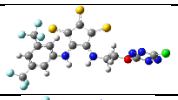
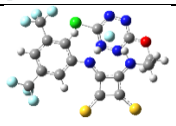
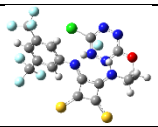
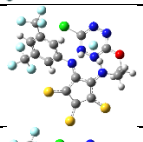
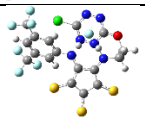
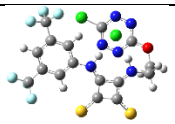
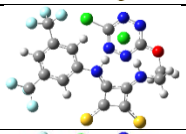
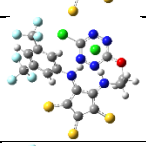
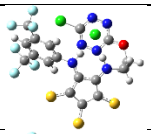
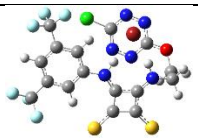
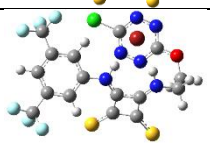
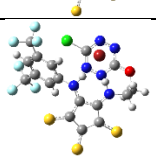
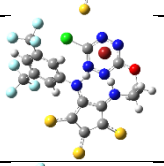
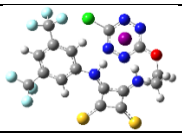
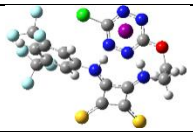
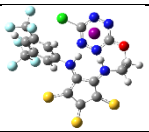
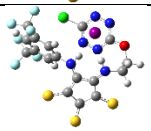
Spectres extraits avec différents Dampings</td>
</tr>
</table>

*Annexe 13 Comparaisons des structures calculées dans le vide et dans l'acétonitrile avec les structures **10-13** et les complexes anioniques associés*

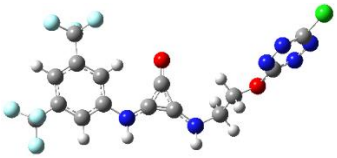
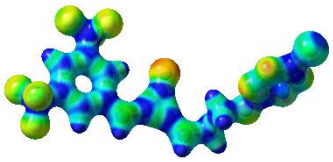
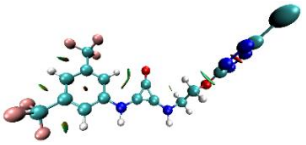
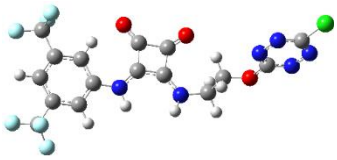
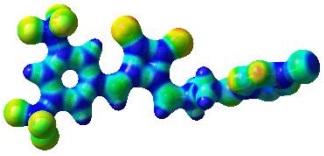
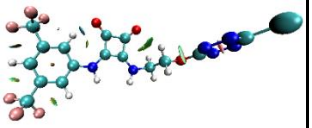
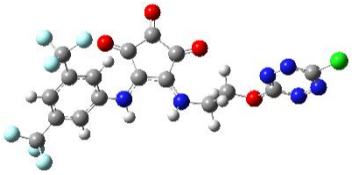
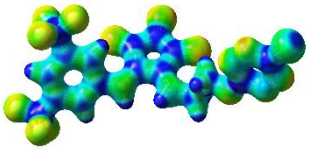
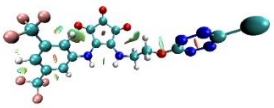
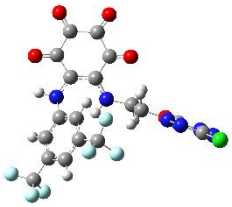
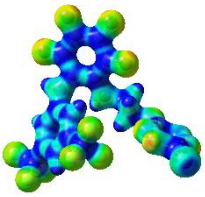
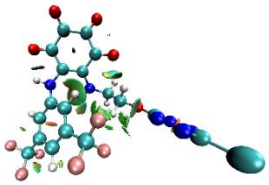
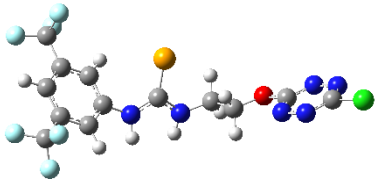
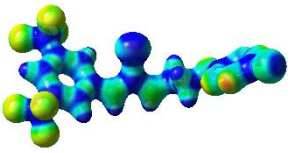
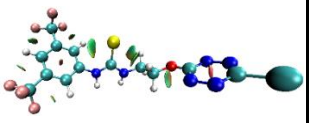
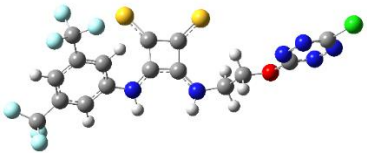
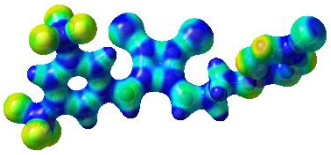
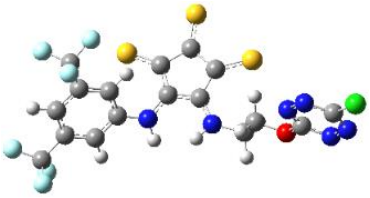
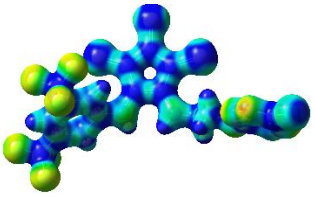
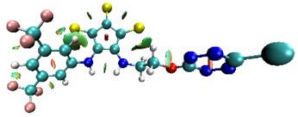
Entrée		10-**X** dans le vide	10-**X** dans l'ACN	11-**X** dans le vide	11-**X** dans l'ACN
1	Seul				
2	Cplx F				
3	Cplx Cl				
4	Cplx Br				
5	Cplx I				
Entrée		12-**X** dans le vide	12-**X** dans l'ACN	13-**X** dans le vide	13-**X** dans l'ACN
6	Seul				
7	Cplx F				
8	Cplx Cl				
9	Cplx Br				
10	Cplx I				

*Annexe 14 Comparaisons des structures calculées dans le vide et dans l'acétonitrile avec les structures **14-16** et les complexes anioniques associés*

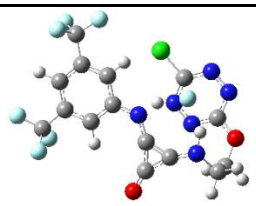
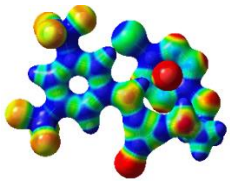
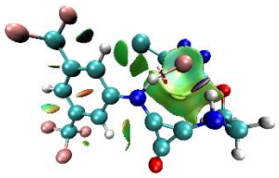
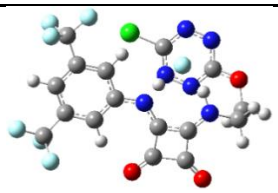
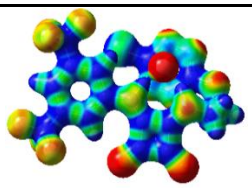
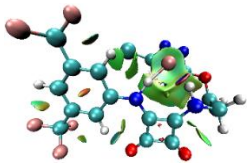
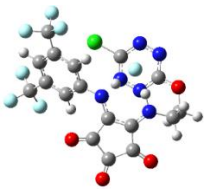
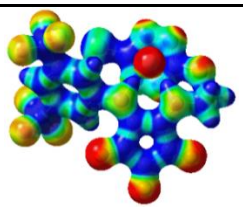
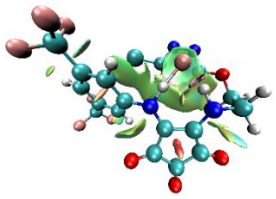
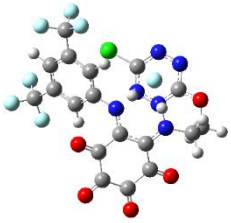
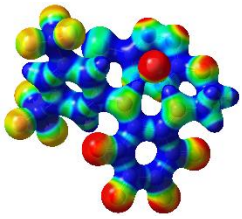
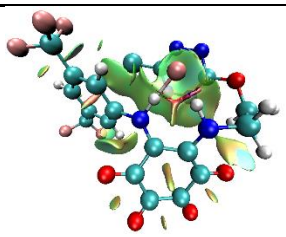
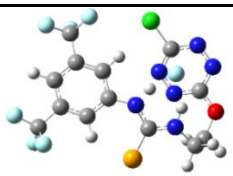
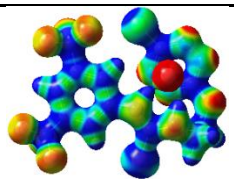
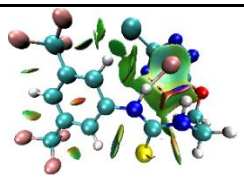
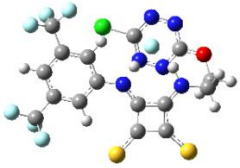
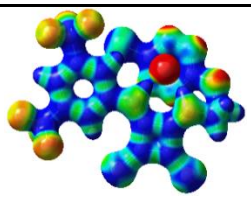
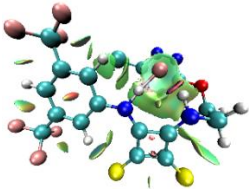
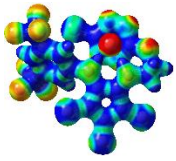
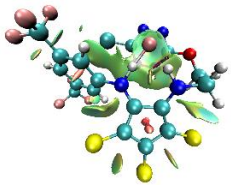
Entrée		14-**X** dans le vide	14-**X** dans l'ACN
1	Seul		
2	Cplx F		
3	Cplx Cl		
4	Cplx Br		
5	Cplx I		

Entrée		15-**X** dans le vide	15-**X** dans l'ACN	16-**X** dans le vide	16-**X** dans l'ACN
6	Seul				
7	Cplx F				
8	Cplx Cl				
9	Cplx Br				
10	Cplx I				

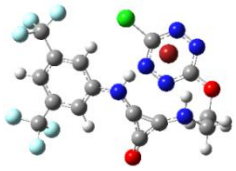
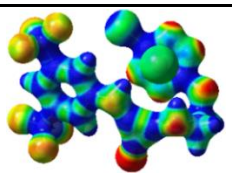
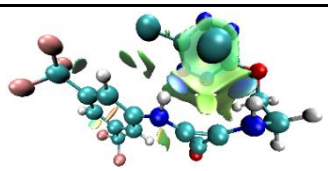
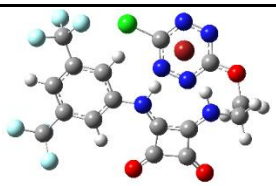
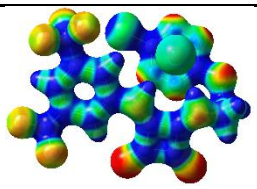
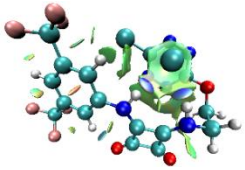
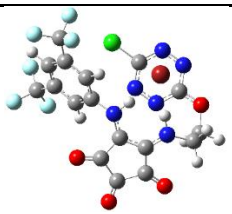
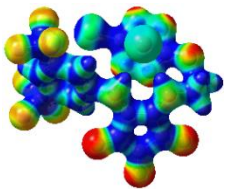
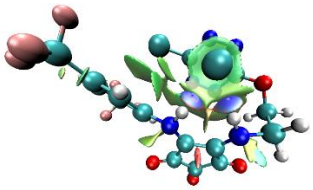
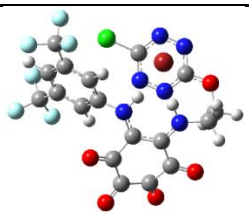
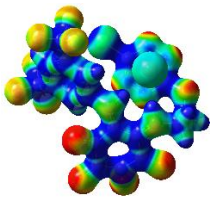
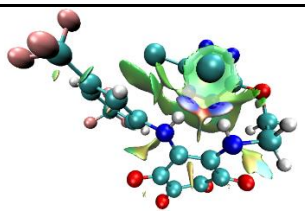
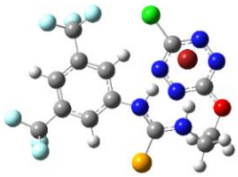
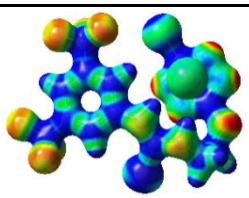
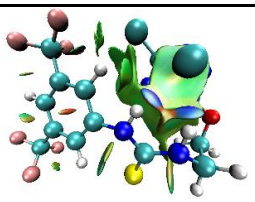
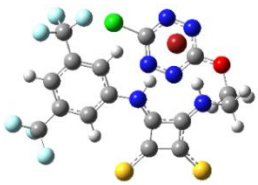
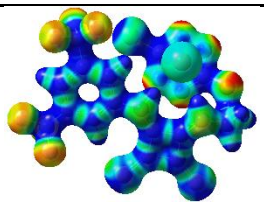
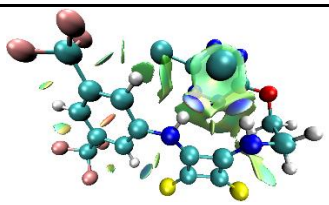
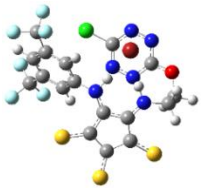
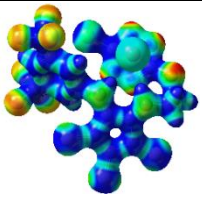
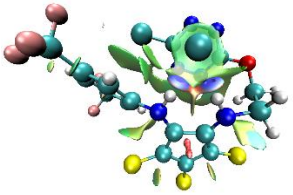
*Annexe 15 Géométries optimisées, ESP et NCIplots des récepteurs **10-16***

Entrée		Géométries optimisées	ESP	NCIplot
1	**10**			
2	**11**			
3	**12**			
4	**13**			
5	**14**			
6	**15**			
7	**16**			

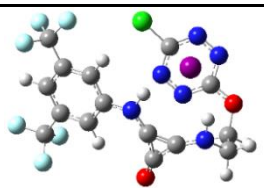
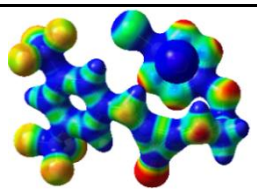
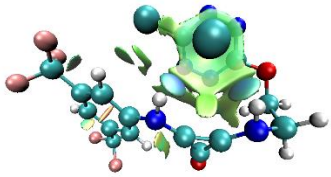
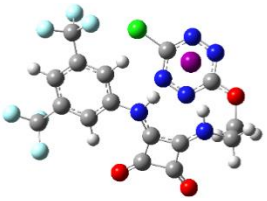
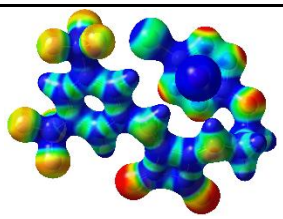
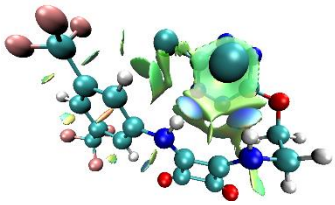
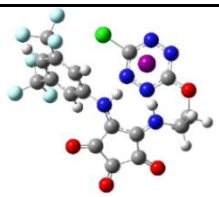
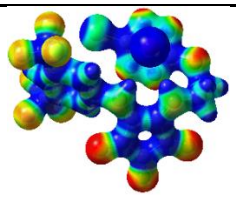
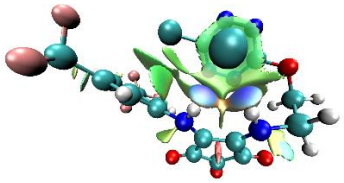
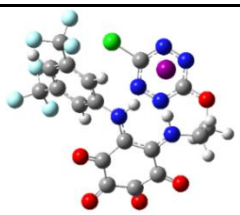
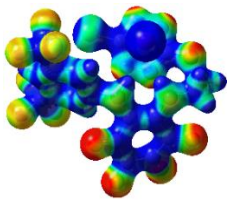
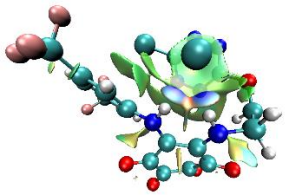
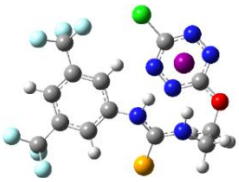
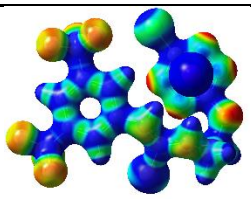
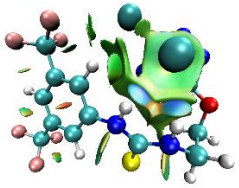
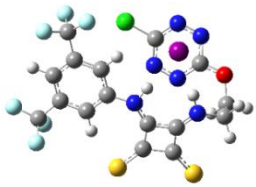
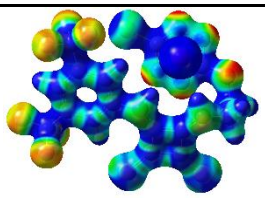
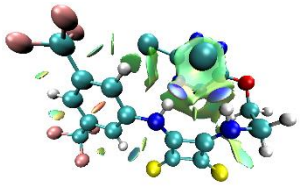
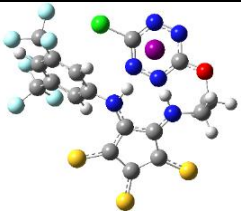
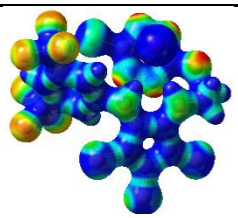
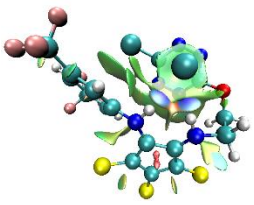
*Annexe 16 Géométries optimisées, ESP et NCIplots des complexes **10-16** avec l'anion fluorure*

Entrée		Géométries optimisées	ESP	NCIplot
1	**10**-F			
2	**11**-F			
3	**12**-F			
4	**13**-F			
5	**14**-F			
6	**15**-F			
7	**16**-F			

*Annexe 17 Géométries optimisées, ESP et NCIplots des complexes **10-16** avec l'anion bromure*

Entrée		Géométries optimisées	ESP	NCIplot
1	**10-** Br			
2	**11-** Br			
3	**12-** Br			
4	**13-** Br			
5	**14-** Br			
6	**15-** Br			
7	**16-** Br			

*Annexe 18 Géométries optimisées, ESP et NCIplots des complexes **10-16** avec l'anion iodure*

Entrée		Géométries optimisées	ESP	NCIplot
1	**10**-I			
2	**11**-I			
3	**12**-I			
4	**13**-I			
5	**14**-I			
6	**15**-I			
7	**16**-I			

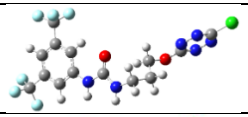
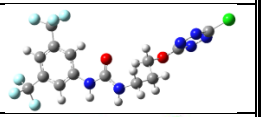
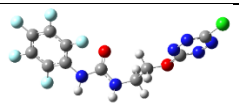
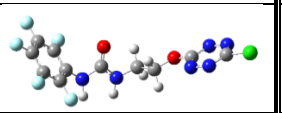
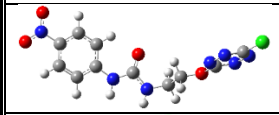
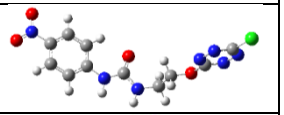
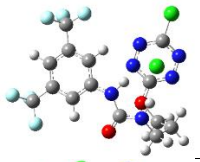
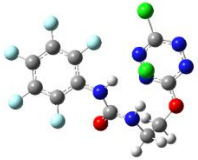
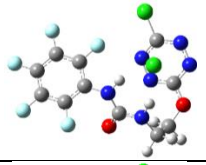
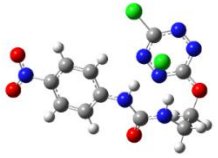
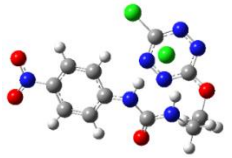
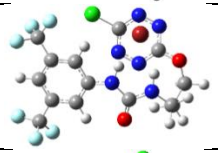
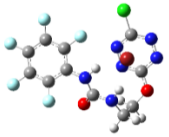
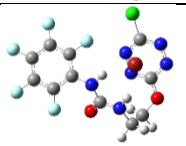
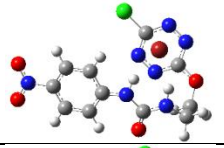
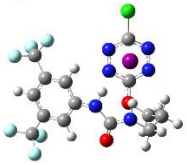
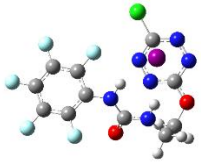
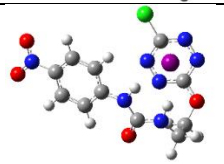
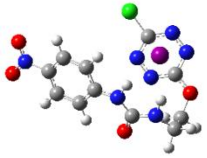
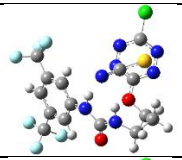
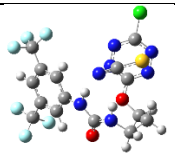
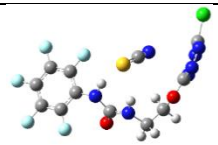
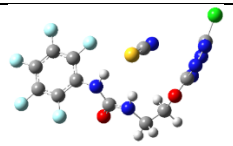
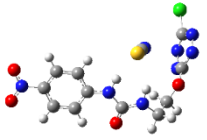
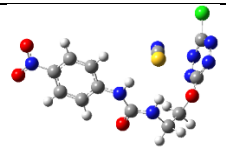
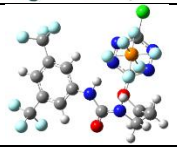
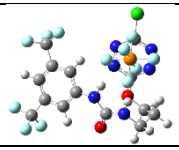
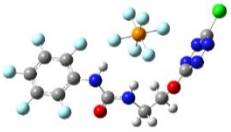
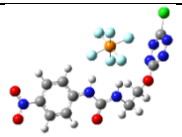
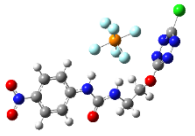
*Annexe 19 Paramètres géométriques clés des complexes **1**-X, **10**-X, **11**-X, **12**-X et **13**-X (X=F, Br, I)*

Entrée	Liaison[a] [a] distances en Å	***1**-F*	**10**-F	**11**-F	**12**-F	**13**-F
1	**N_a-H_a**	*1.076*	1.086	1.088	1.094	1.089
2	**N_b-H_b**	*1.038*	1.040	1.052	1.057	1.058
3	**C-H_c**	*1.085*	1.085	1.085	1.085	1.085
4	**H_a**-X	*1.466*	1.459	1.426	1.396	1.396
5	**H_b**-X	*1.696*	1.743	1.585	1.530	1.506
6	**H_c**-X	*3.010*	3.477	2.920	3.043	2.835
7	X-centroïde	*2.556*	2.591	2.626	2.692	2.727
8	**N_c**-X	*2.971*	2.995	3.009	3.012	2.986
9	**N_d**-X	*2.992*	3.009	3.011	3.016	3.000
10	**N_e**-X	*2.901*	2.934	2.992	3.097	3.170
11	**N_f**-X	*2.904*	2.938	2.981	3.088	3.168
Entrée	Liaison[a]	***1**-Br*	**10**-Br	**11**-Br	**12**-Br	**13**-Br
1	**N_a-H_a**	*1.032*	1.036	1.041	1.043	1.041
2	**N_b-H_b**	*1.026*	1.031	1.035	1.038	1.036
3	**C-H_c**	*1.088*	1.085	1.087	1.086	1.085
4	**H_a**-X	*2.297*	2.276	2.200	2.173	2.173
5	**H_b**-X	*2.426*	2.347	2.244	2.188	2.180
6	**H_c**-X	*3.214*	3.889	3.038	3.190	3.110
7	X- centroïde	*3.263*	3.243	3.263	3.318	3.299
8	**N_c**-X	*3.637*	3.644	3.634	3.664	3.608
9	**N_d**-X	*3.634*	3.576	3.579	3.589	3.570
10	**N_e**-X	*3.536*	3.558	3.589	3.681	3.670
11	**N_f**-X	*3.517*	3.479	3.522	3.594	3.615
Entrée	Liaison[a]	***1**-I*	**10**-I	**11**-I	**12**-I	**13**-I
1	**N_a-H_a**	*1.029*	1.032	1.035	1.037	1.036
2	**N_b-H_b**	*1.023*	1.027	1.032	1.034	1.032
3	**C-H_c**	*1.088*	1.086	1.088	1.086	1.085
4	**H_a**-X	*2.545*	2.516	2.469	2.435	2.430
5	**H_b**-X	*2.751*	2.606	2.461	2.416	2.419
6	**H_c**-X	*3.499*	3.998	3.173	3.352	3.261
7	X- centroïde	*3.490*	3.504	3.517	3.540	3.525
8	**N_c**-X	*3.774*	3.904	3.892	3.902	3.848
9	**N_d**-X	*3.722*	3.810	3.803	3.777	3.773
10	**N_e**-X	*3.874*	3.803	3.837	3.907	3.887
11	**N_f**-X	*3.822*	3.695	3.736	3.773	3.798

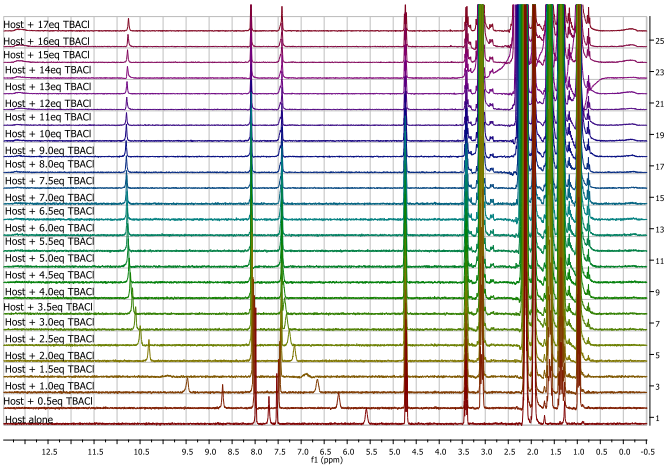
*Annexe 20 Paramètres géométriques clés des complexes **9**-X, **14**-X, **15**-X et **16**-X (X=F, Br, I)*

Entrée	Liaison[a] [a] distances en Å	***9*-F**	**14**-F	**15**-F	**16**-F
1	**N_a-H_a**	*1.081*	1.085	1.097	1.100
2	**N_b-H_b**	*1.040*	1.041	1.051	1.055
3	**C-H_c**	*1.085*	1.085	1.085	1.084
4	**H_a**-X	*1.444*	1.433	1.395	1.375
5	**H_b**-X	*1.680*	1.676	1.586	1.526
6	**H_c**-X	*2.761*	2.749	2.690	3.147
7	X-centroïde	*2.562*	2.568	2.638	2.662
8	**N_c**-X	*2.969*	2.967	2.974	2.950
9	**N_d**-X	*3.000*	3.012	3.021	3.005
10	**N_e**-X	*2.897*	2.894	2.995	3.053
11	**N_f**-X	*2.914*	2.926	3.026	3.091
Entrée	Liaison[a]	***9*-F**	**14**-F	**15**-F	**16**-F
1	**N_a-H_a**	*1.037*	1.040	1.042	1.043
2	**N_b-H_b**	*1.033*	1.034	1.037	1.038
3	**C-H_c**	*1.086*	1.086	1.086	1.084
4	**H_a**-X	*2.231*	2.221	2.202	2.160
5	**H_b**-X	*2.278*	2.270	2.205	2.178
6	**H_c**-X	*3.059*	3.125	2.882	3.241
7	X- centroïde	*3.231*	3.233	3.253	3.271
8	**N_c**-X	*3.607*	3.599	3.594	3.592
9	**N_d**-X	*3.582*	3.594	3.585	3.559
10	**N_e**-X	*3.529*	3.519	3.564	3.628
11	**N_f**-X	*3.492*	3.503	3.540	3.579
Entrée	Liaison[a]	***9*-F**	**14**-F	**15**-F	**16**-F
1	**N_a-H_a**	*1.032*	1.034	1.034	1.038
2	**N_b-H_b**	*1.029*	1.031	1.034	1.034
3	**C-H_c**	*1.086*	1.086	1.087	1.084
4	**H_a**-X	*2.500*	2.486	2.495	2.415
5	**H_b**-X	*2.523*	2.512	2.425	2.413
6	**H_c**-X	*3.249*	3.323	3.038	3.378
7	X- centroïde	*3.483*	3.473	3.494	3.493
8	**N_c**-X	*3.848*	3.836	3.826	3.818
9	**N_d**-X	*3.815*	3.814	3.813	3.768
10	**N_e**-X	*3.761*	3.742	3.785	3.834
11	**N_f**-X	*3.716*	3.712	3.755	3.768

*Annexe 21 Comparaisons des structures calculées dans le vide et dans l'acétonitrile avec les structures **26-28** et les complexes anioniques associés*

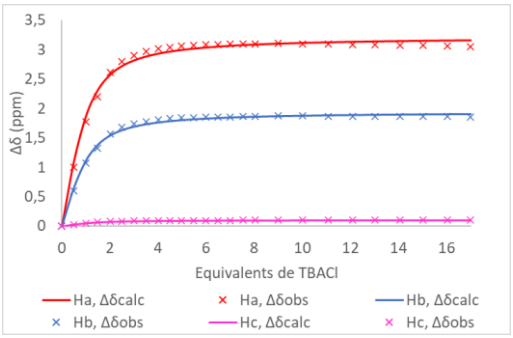
Entrée		***26***-X dans le vide	***26***-X dans l'ACN	***27***-X dans le vide	***27***-X dans l'ACN	***28***-X dans le vide	***28***-X dans l'ACN
1	Seul						
2	Cplx Cl						
3	Cplx Br						
4	Cplx I						
5	Cplx SCN						
6	Cplx PF_6						

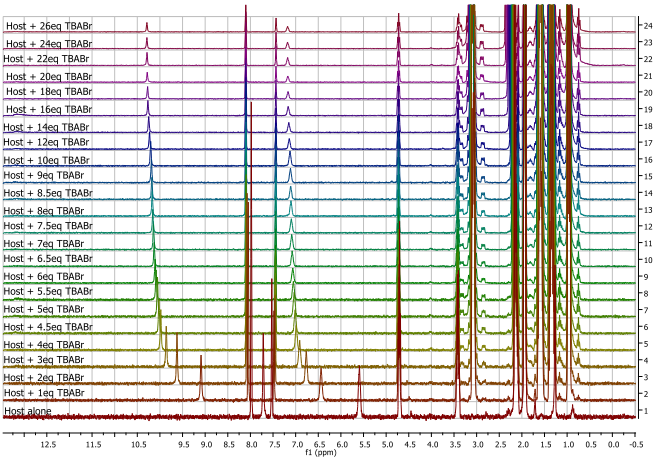
*Annexe 22 Dosages RMN du produit **26** avec les sels TBACl, TBABr, TBAI et TBASCN*



Dosage RMN 1H

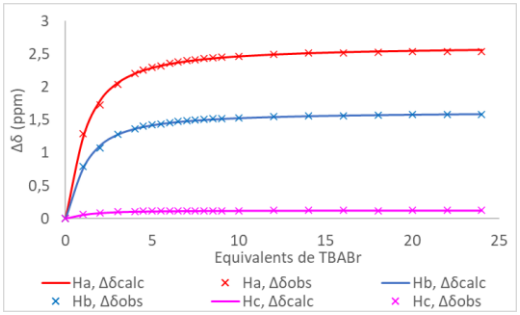
TBACl

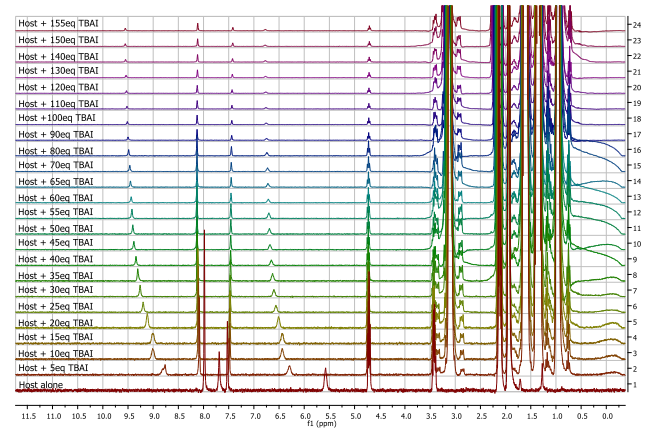




Dosage RMN 1H

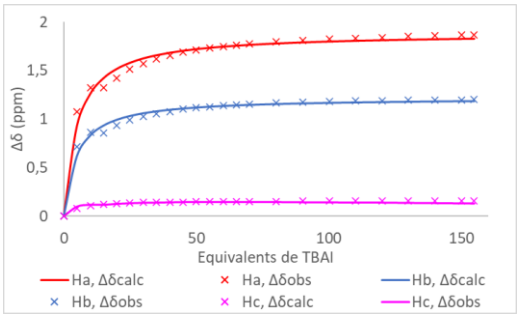
TBABr

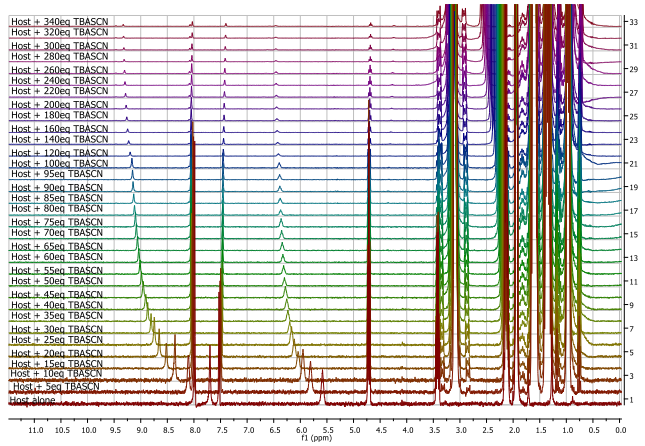




Dosage RMN 1H

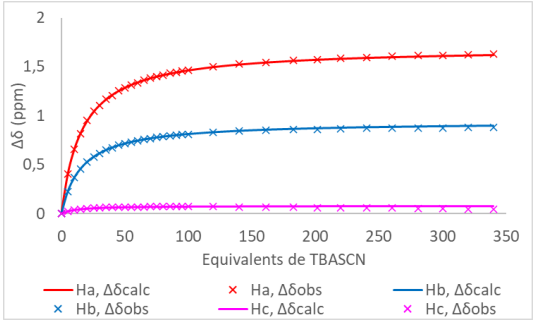
TBAI



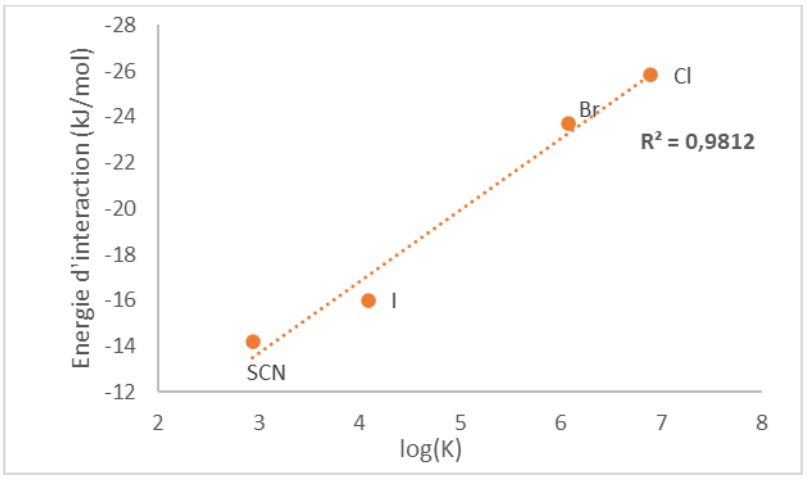


Dosage RMN 1H

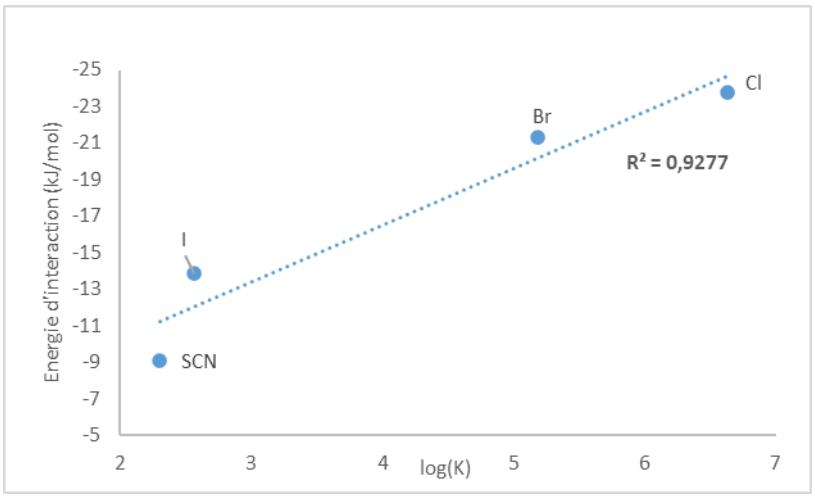
TBASCN



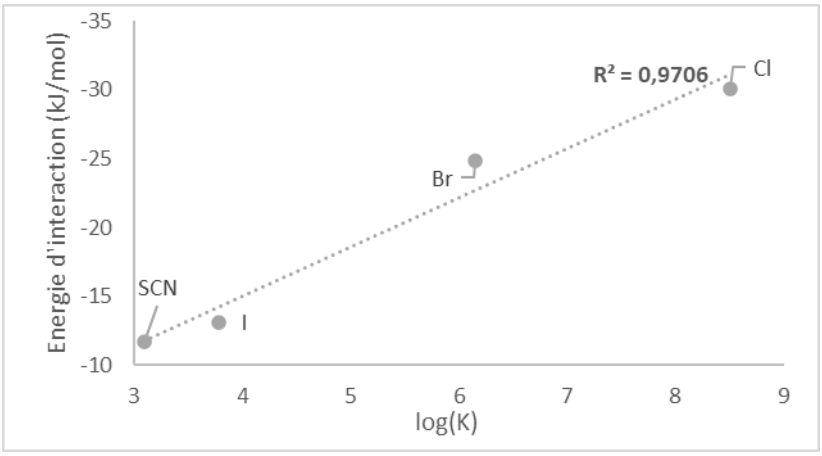
Annexe 23 Corrélations entre les valeurs d'énergie d'interaction théoriques et expérimentales



26



27



28

*Annexe 24 Expériences de spectrométrie de masse avec le mélange **26**/$TBAPF_6$*
*(ici **26** est noté **1**)*

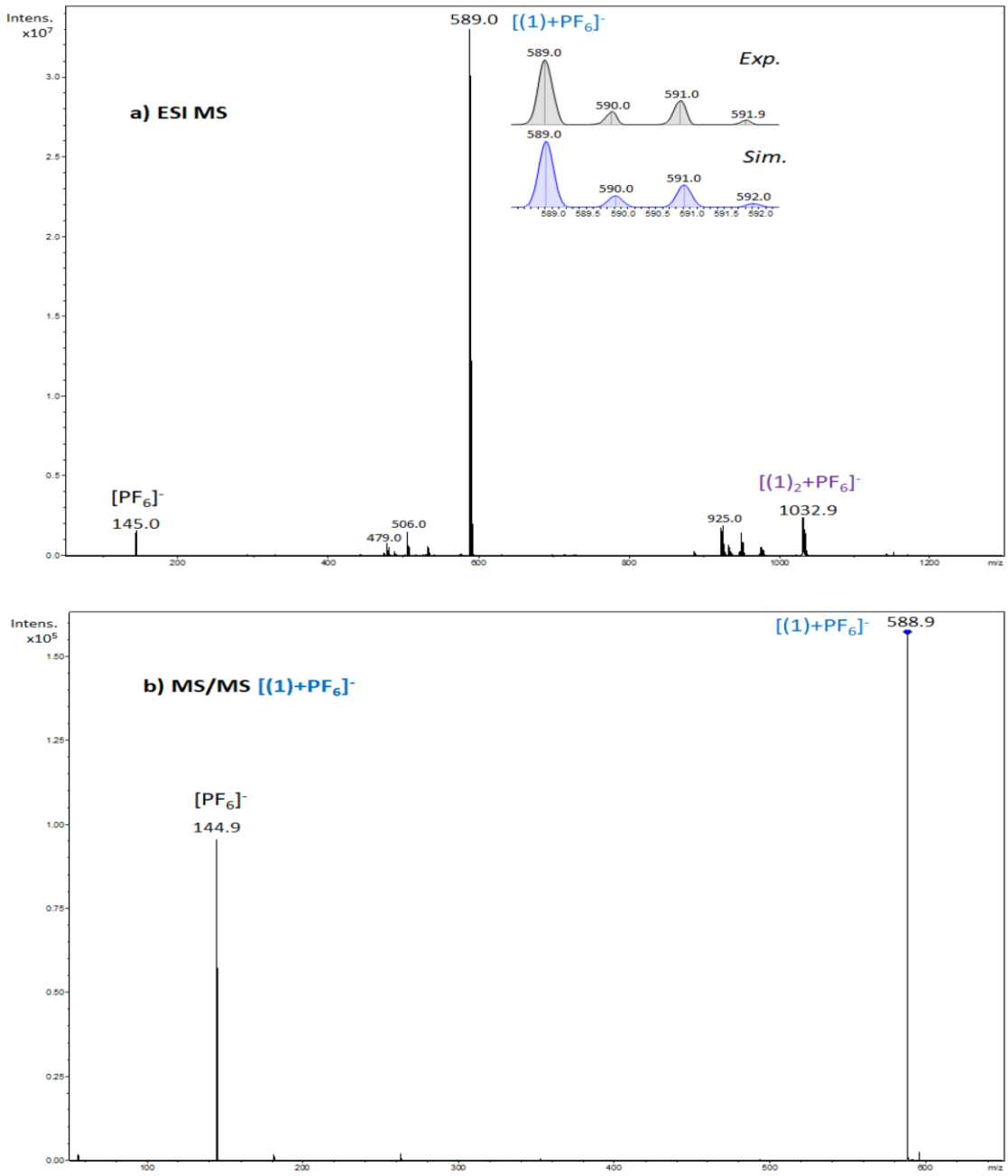
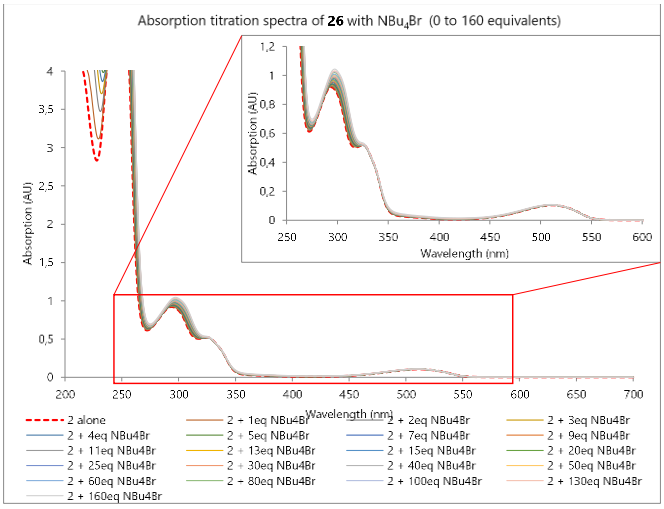
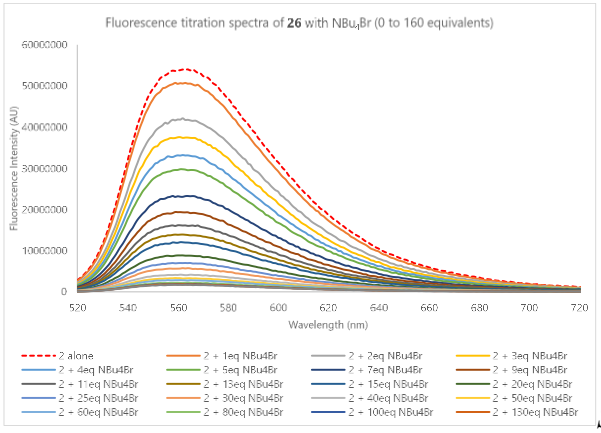


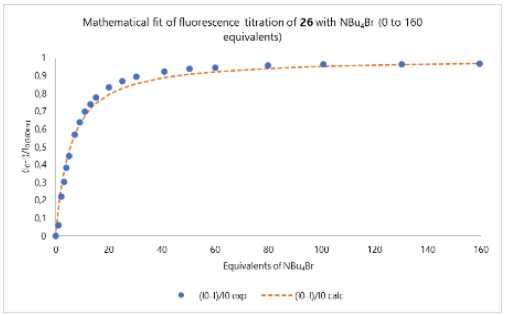
*Figure S1: Electrospray spectra obtained for **26**-NBu_4PF_6 (a) Electrospray spectra of an equimolar mixture (10^{-5} M) of **26**/ NBu_4PF_6 in a mixture of acetonitrile/water 90/10 (b) MS/MS spectrum of [(**26**)+PF_6]$^-$ ion*

*Annexe 25 Dosages photophysiques avec le mélange **26**/TBABr*

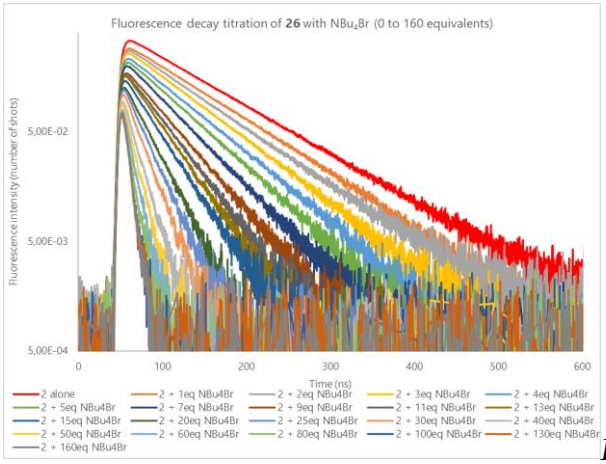


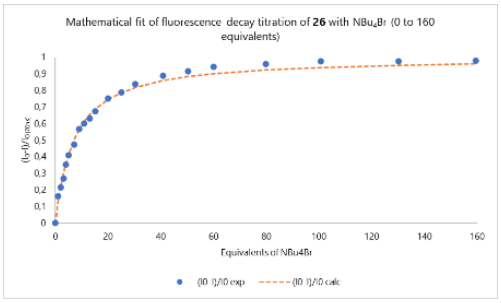
Spectroscopie d'absorption



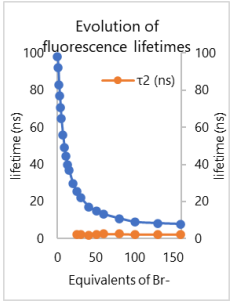


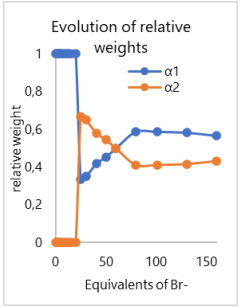
Spectroscopie d'émission

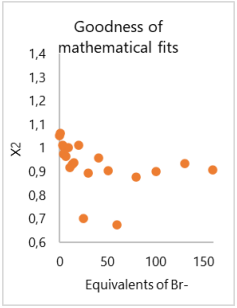




Déclins de fluorescence

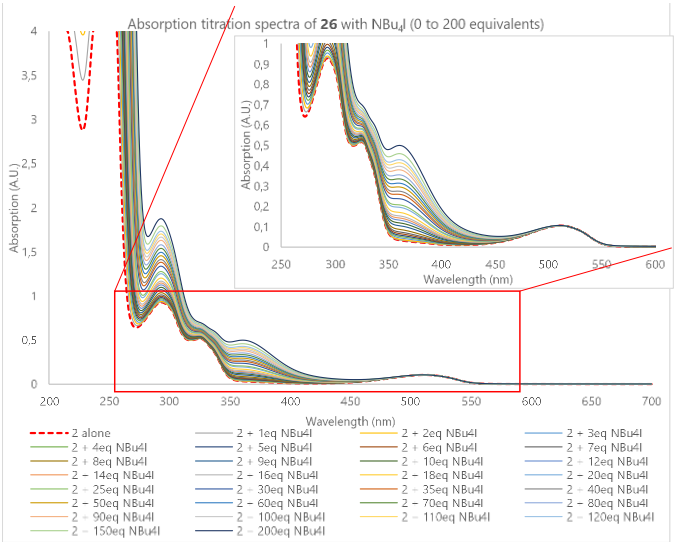




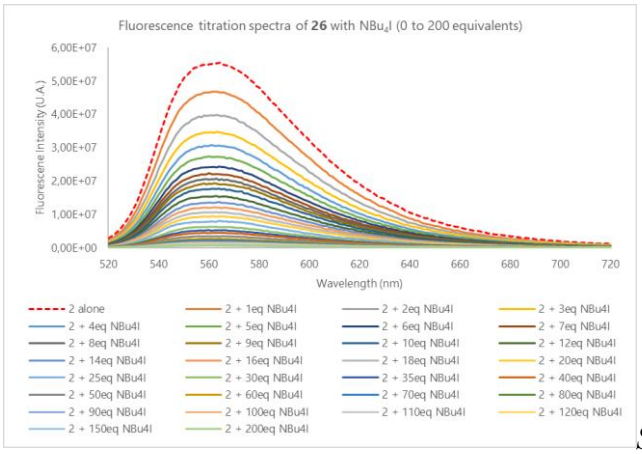


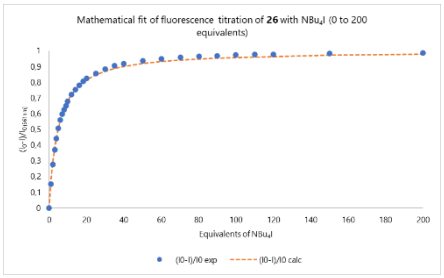
Analyse des temps de vie

*Annexe 26 Dosages photophysiques avec le mélange **26**/TBAI*

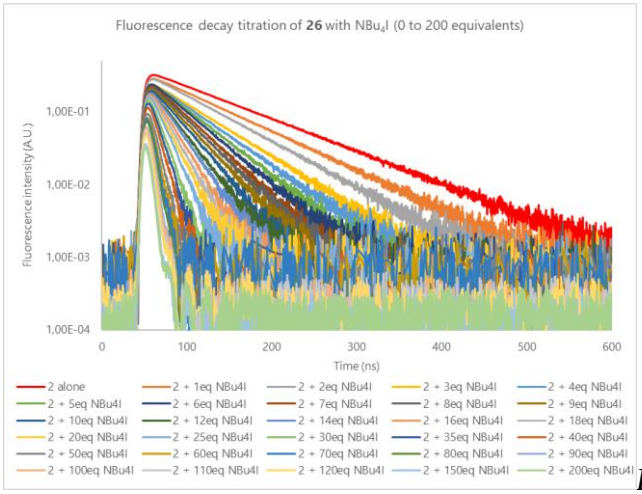


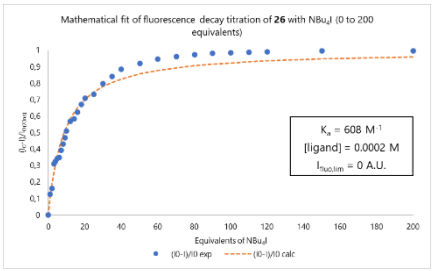
Spectroscopie d'absorption



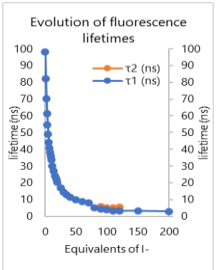


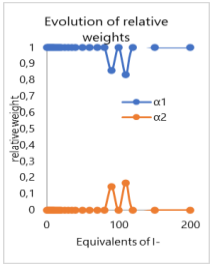
Spectroscopie d'émission

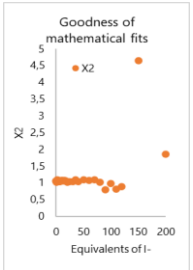




Déclins de fluorescence

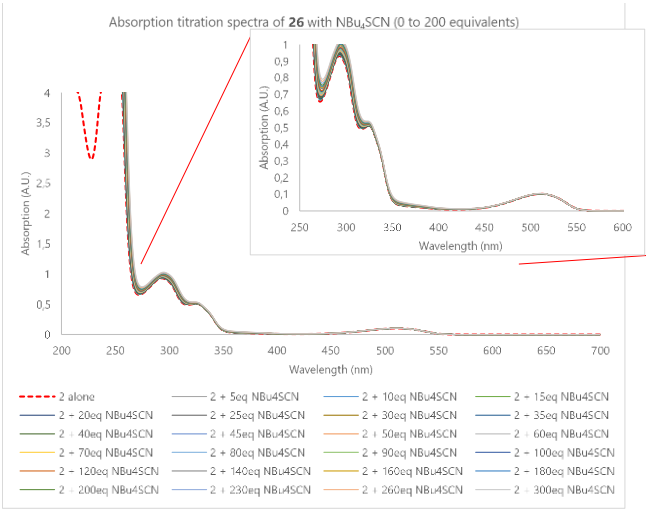




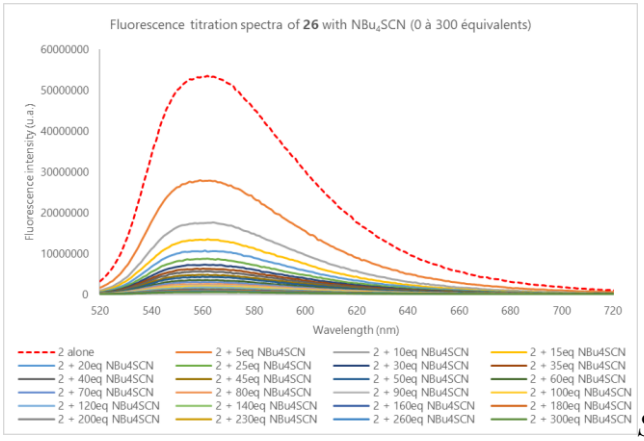


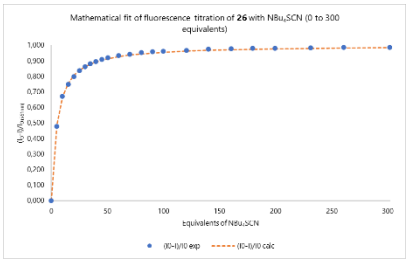
Analyse des temps de vie

*Annexe 27 Dosages photophysiques avec le mélange **26**/TBASCN*

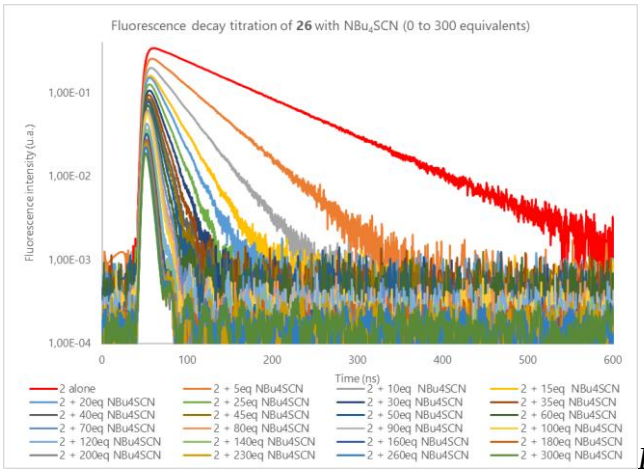


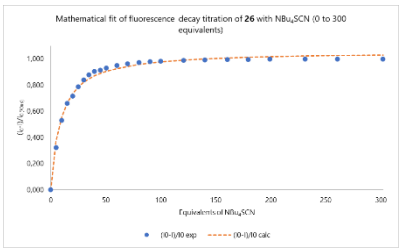
Spectroscopie d'absorption



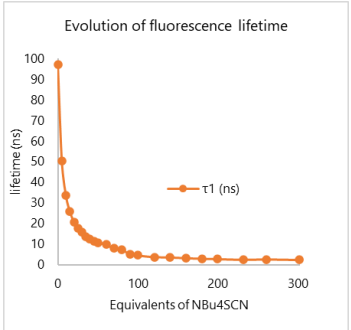


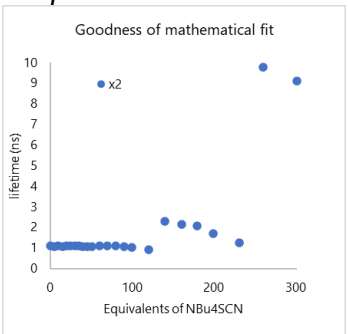
Spectroscopie d'émission





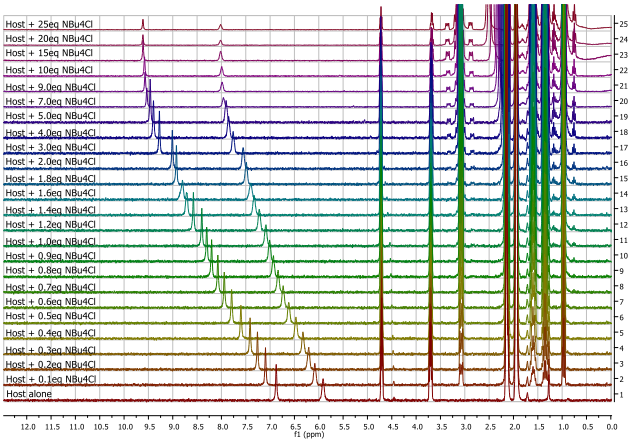
Déclins de fluorescence

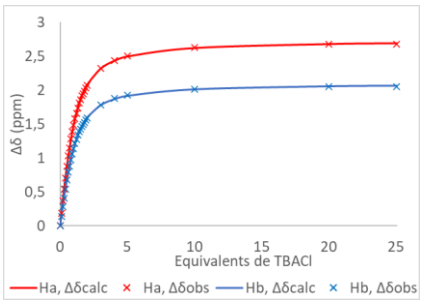




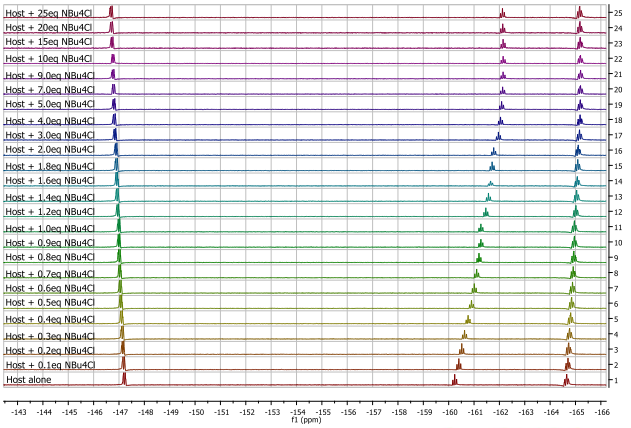
Analyse des temps de vie

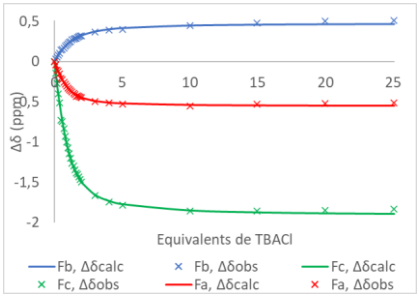
*Annexe 28 Dosages RMN du produit **27** avec TBACl, TBABr, TBAI et TBASCN et détermination des K_a*



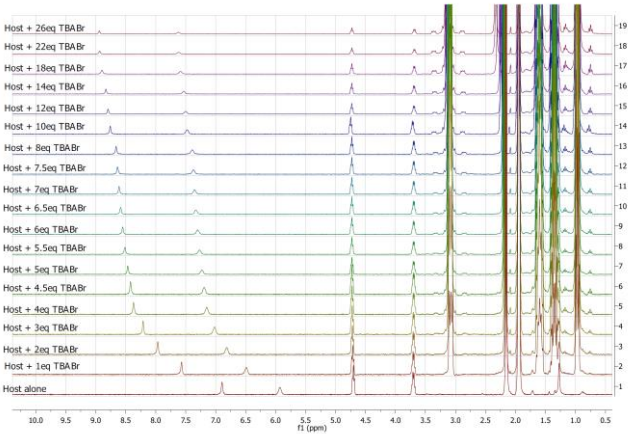


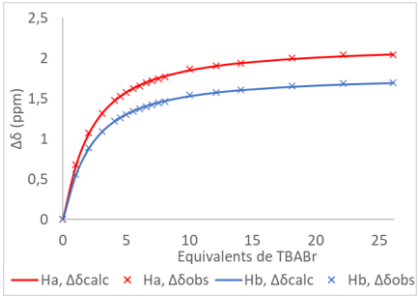
Dosages RMN ^{1}H et ^{19}F



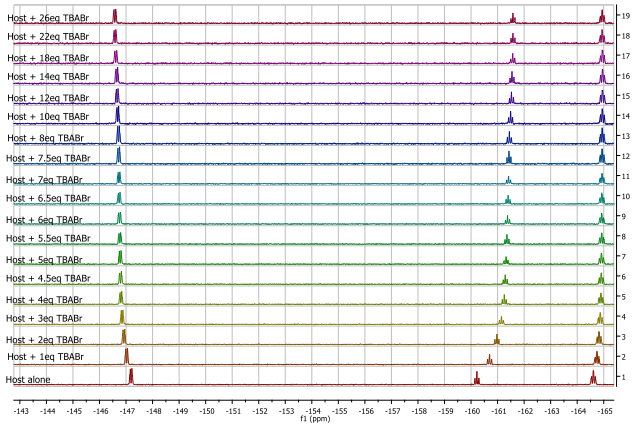


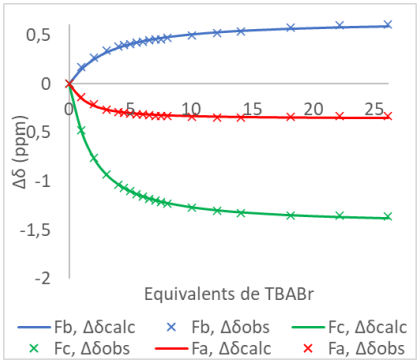
27 + TBACl



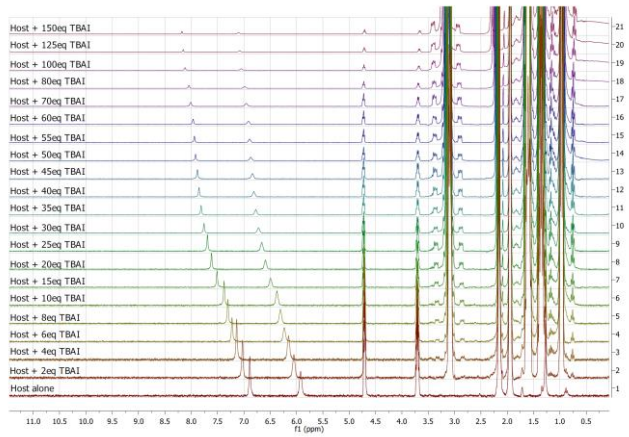


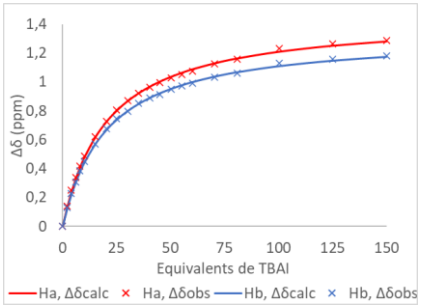
Dosages RMN ^{1}H et ^{19}F



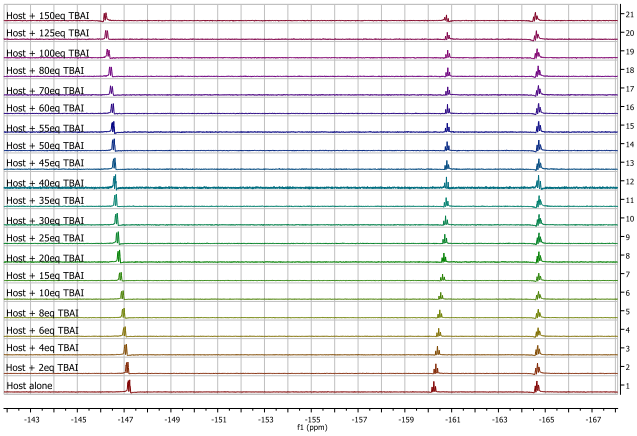


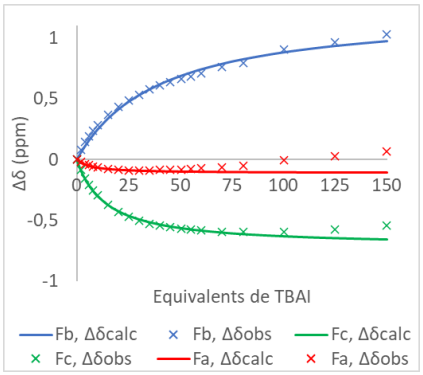
27 + TBABr



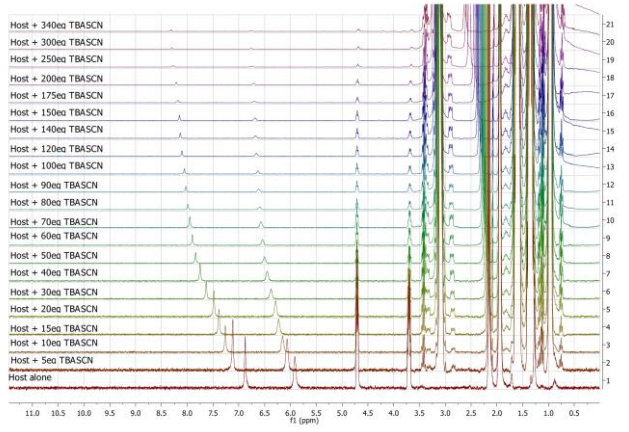


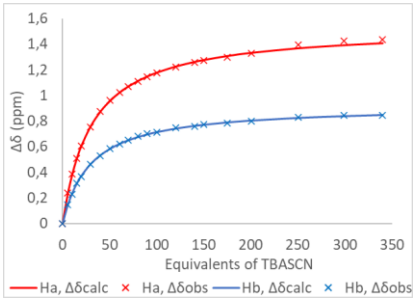
Dosages RMN ^{1}H et ^{19}F



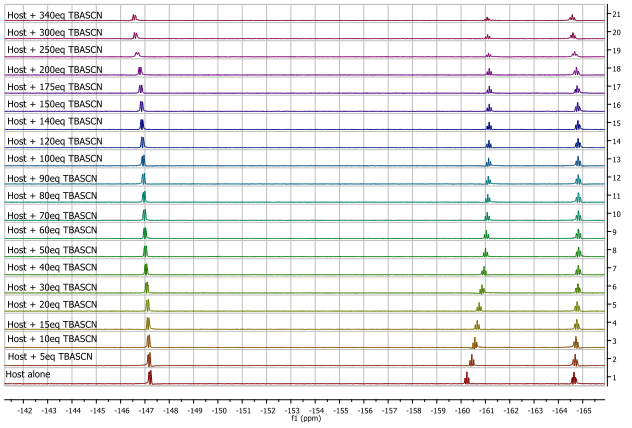


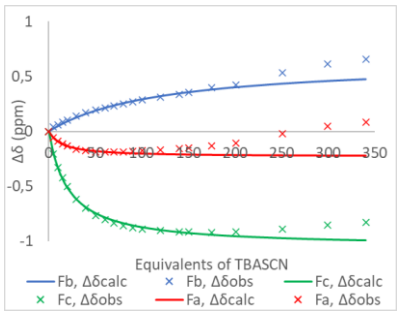
27 + TBAI





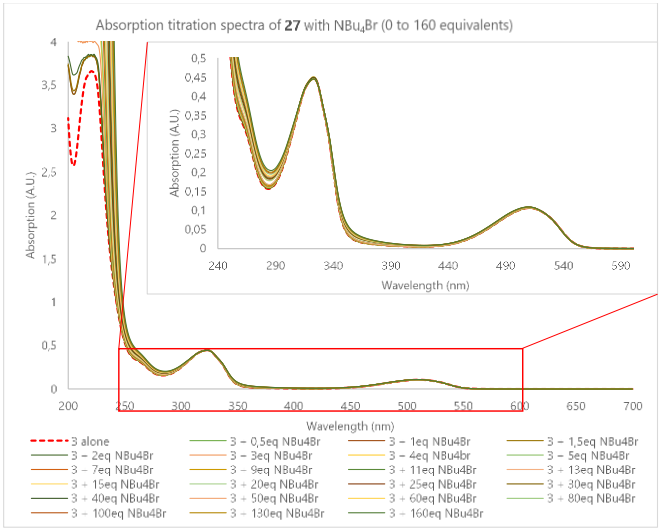
Dosages RMN ^{1}H et ^{19}F



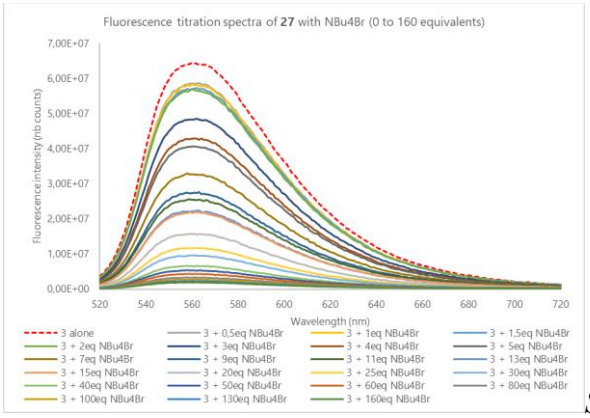


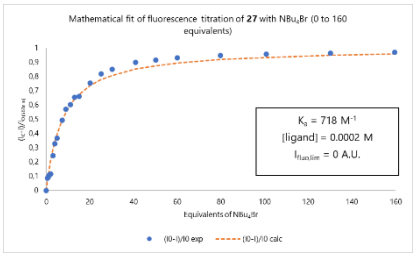
27 + TBASCN

*Annexe 29 Dosages photophysiques avec le mélange **27**/TBABr (ici **27** est noté **3**)*

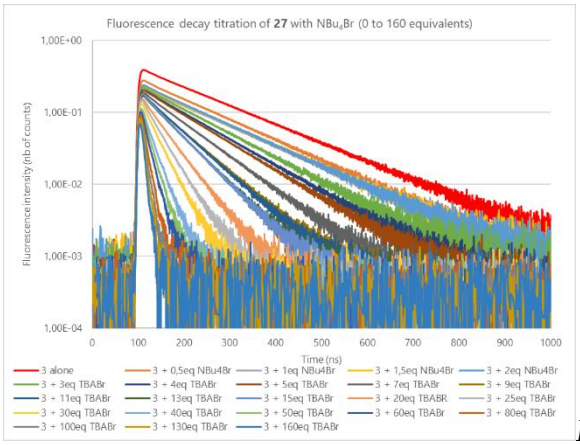


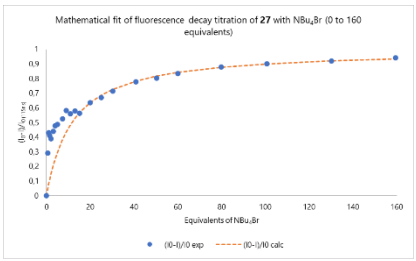
Spectroscopie d'absorption



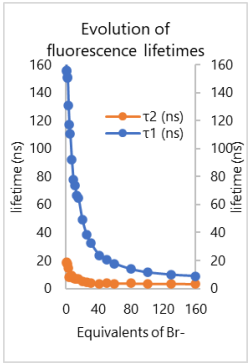


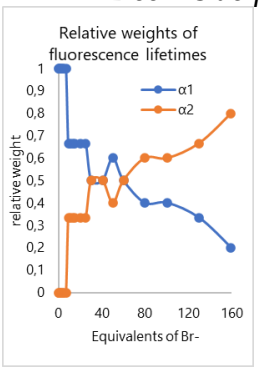
Spectroscopie d'émission

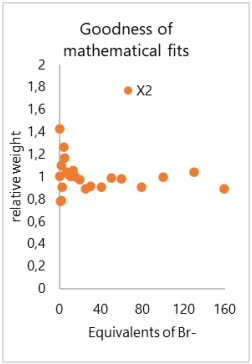




Déclins de fluorescence

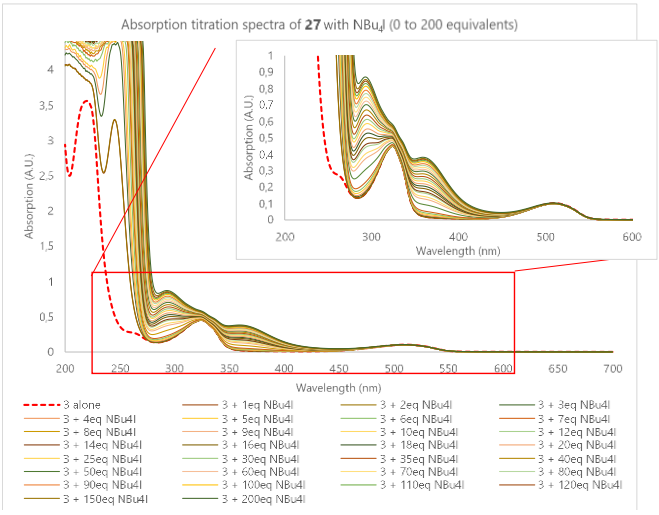




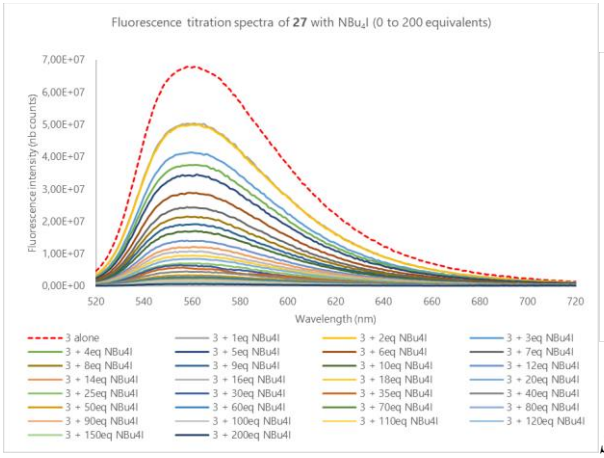


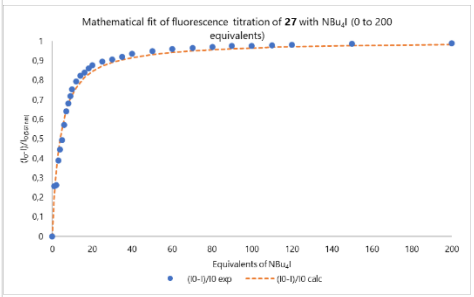
Analyse des temps de vie

*Annexe 30 Dosages photophysiques avec le mélange **27**/TBAI (ici **27** est noté **3**)*

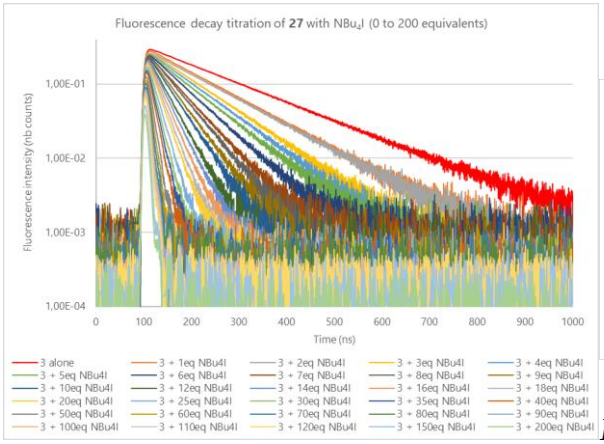


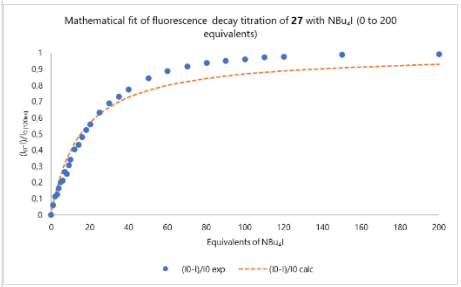
Spectroscopie d'absorption



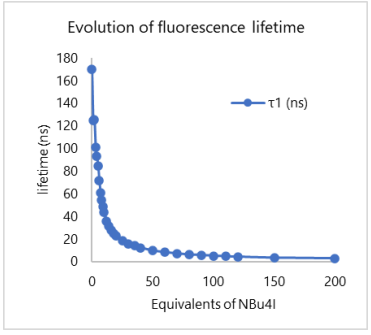


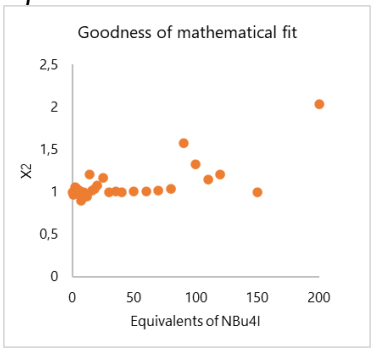
Spectroscopie d'émission





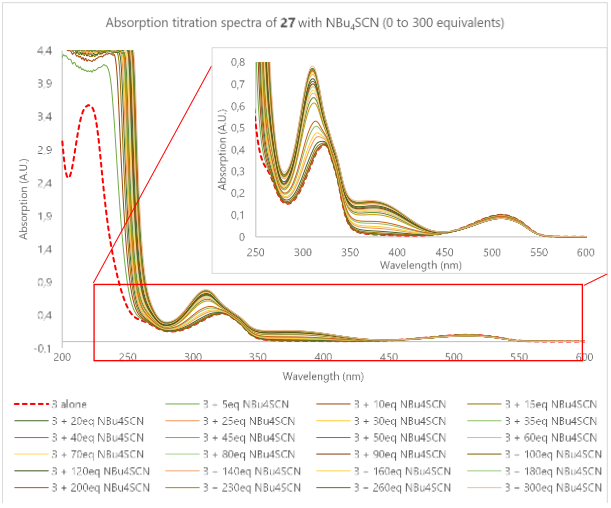
Déclins de fluorescence



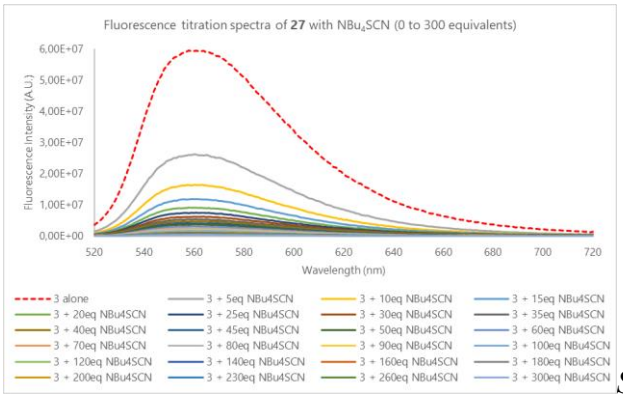


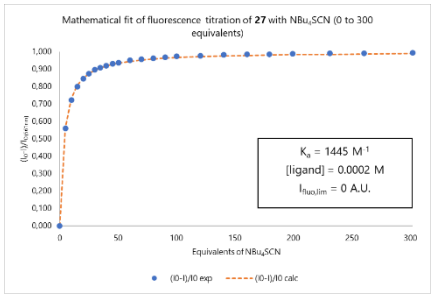
Analyse des temps de vie

*Annexe 31 Dosages photophysiques avec le mélange **27**/TBASCN (ici **27** est noté **3**)*

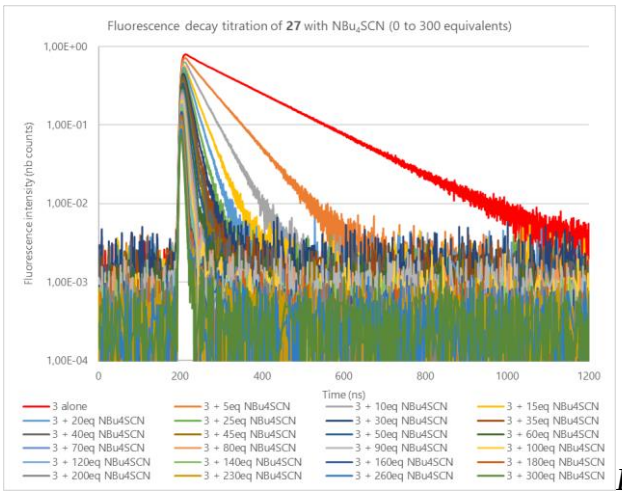


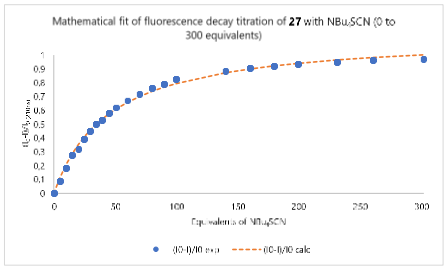
Spectroscopie d'absorption



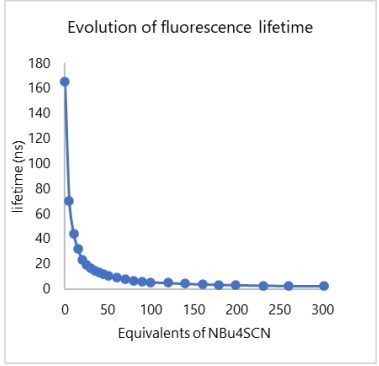


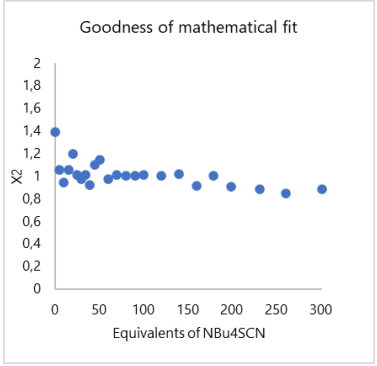
Spectroscopie d'émission





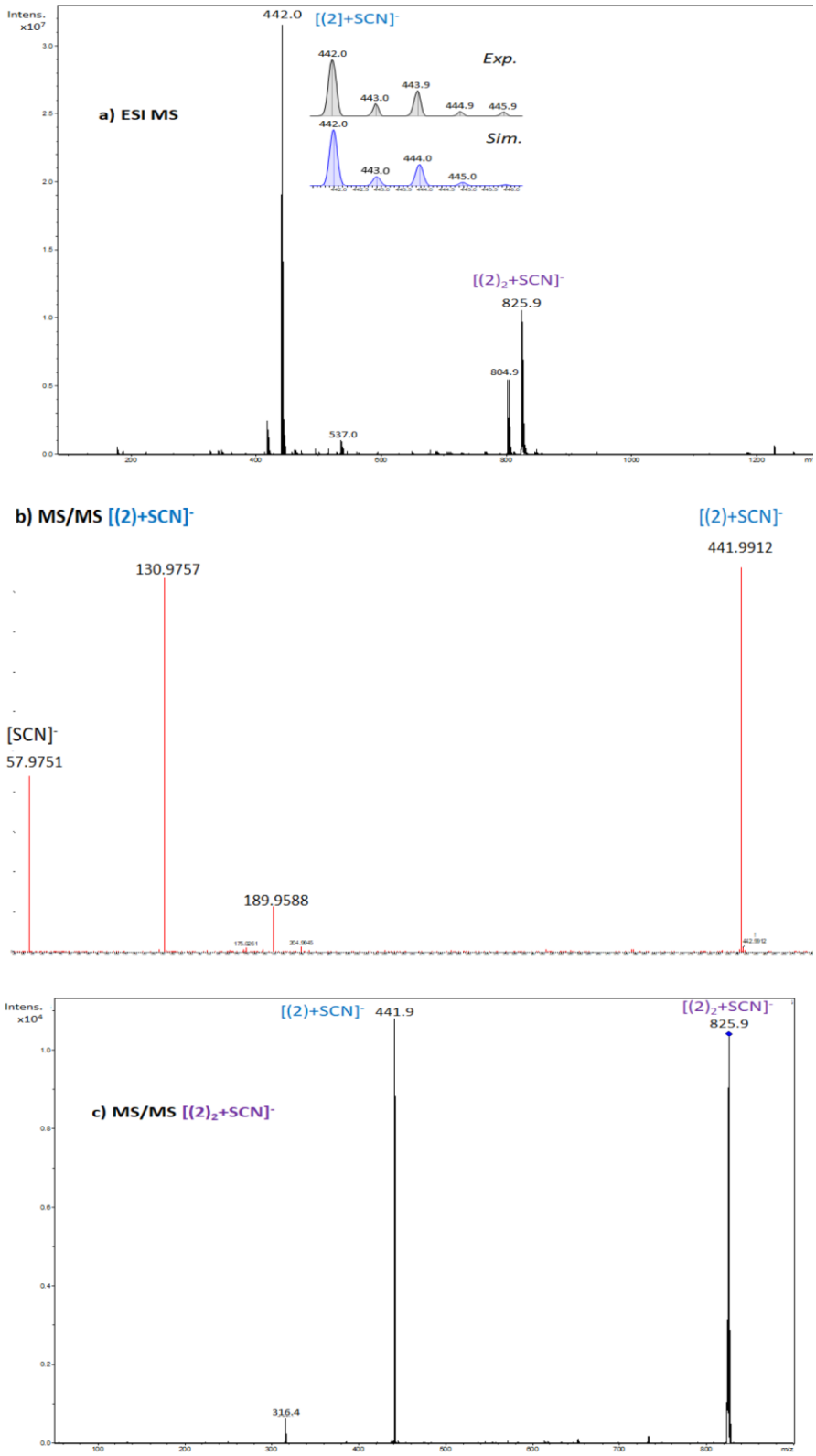
Déclins de fluorescence





Analyse des temps de vie

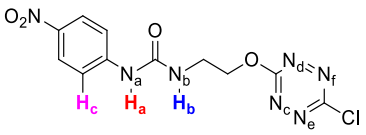
*Annexe 32 Expériences de spectrométrie de masse avec le mélange **27**/TBASCN*
*(ici **27** est noté **2**)*



*(a) Electrospray spectra of an equimolar mixture (10^{-5} M) of **27**/ NBu_4SCN in a mixture of acetonitrile/water 90/10*
*(b) MS/MS spectrum of [(**27**)+SCN]⁻ ion (c) MS/MS spectrum of [(**27**)₂+SCN]⁻ ion*

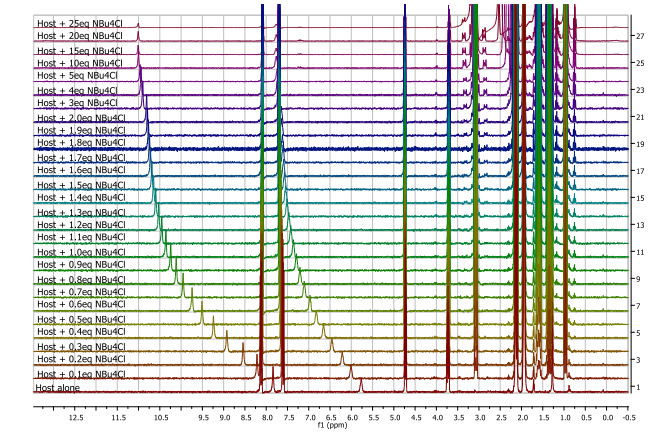
*Annexe 33 Paramètres structuraux caractéristiques des complexes **28**-X (X=Cl, Br, I) mesurés sur les géométries optimisées au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

Entrée	Liaison[a]	**28**	**28**-Cl	**28**-Br	**28**-I
1	$\mathbf{N_a}$-$\mathbf{H_a}$	1.010	1.038	1.036	1.030
2	$\mathbf{N_b}$-$\mathbf{H_b}$	1.009	1.031	1.030	1.027
3	**C**-$\mathbf{H_c}$	1.088	1.087	1.088	1.088
4	$\mathbf{H_a}$-X	--	2.091	2.245	2.518
5	$\mathbf{H_b}$-X	--	2.165	2.312	2.547
6	$\mathbf{H_c}$-X	--	3.253	3.313	3.471
7	X-centroïde	--	3.124	3.257	3.512
8	$\mathbf{N_c}$-X	--	3.487	3.634	3.881
9	$\mathbf{N_d}$-X	--	3.512	3.616	3.848
10	$\mathbf{N_e}$-X	--	3.400	3.544	3.778
11	$\mathbf{N_f}$-X	--	3.410	3.510	3.731



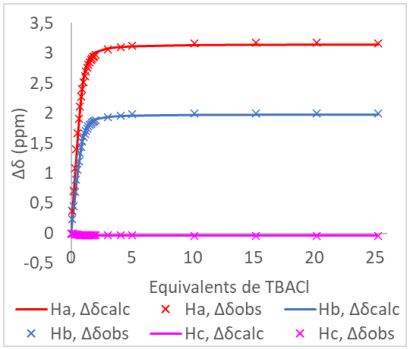
[a] distances en Å

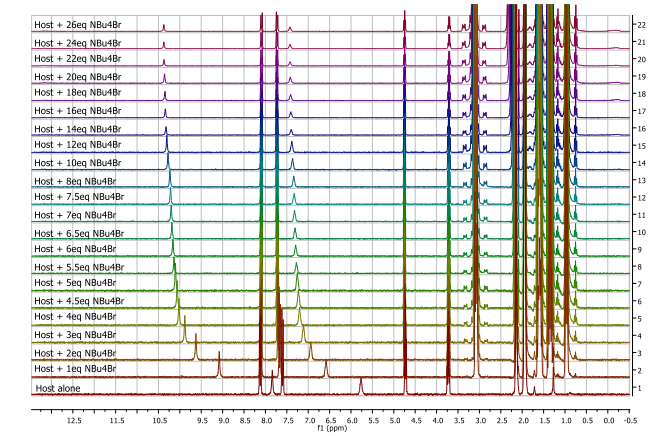
*Annexe 34 Dosages RMN du produit **28** avec les sels TBABr, TBAI et TBASCN*



Dosage RMN 1H

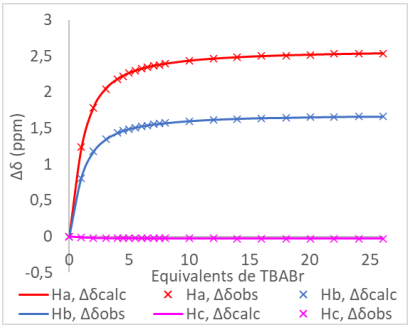
28 + TBACl

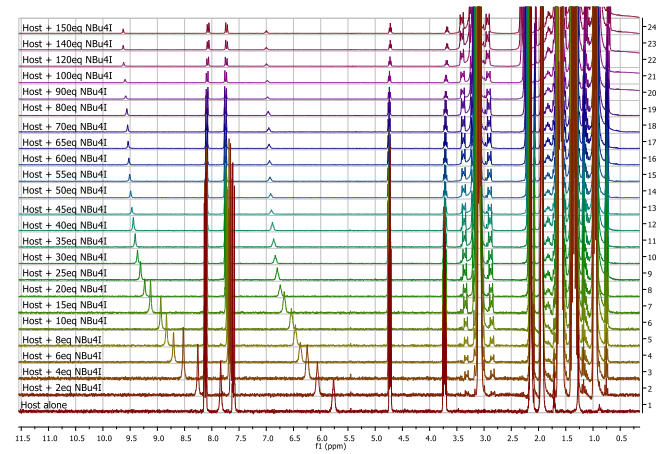




Dosage RMN 1H

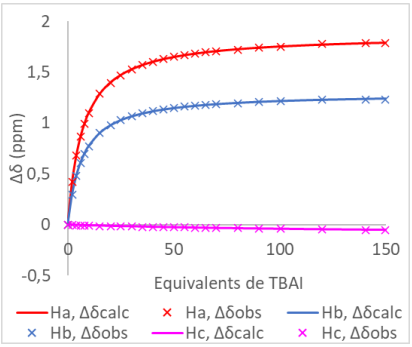
28 + TBABr

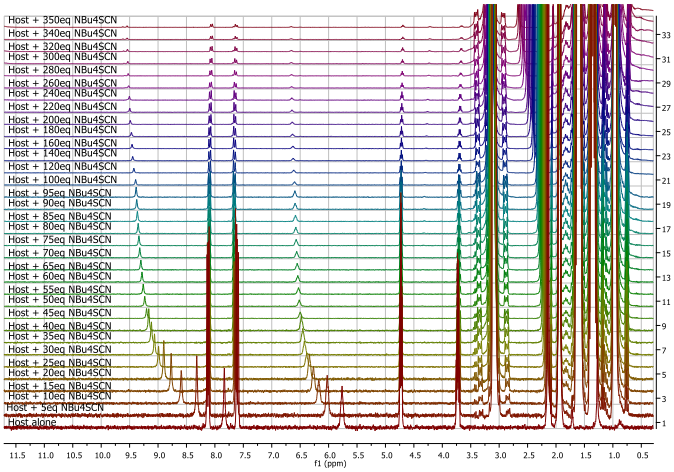




Dosage RMN 1H

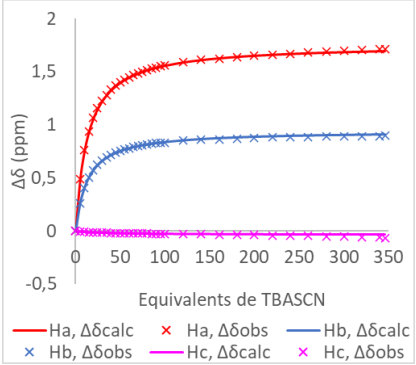
28 + TBAI



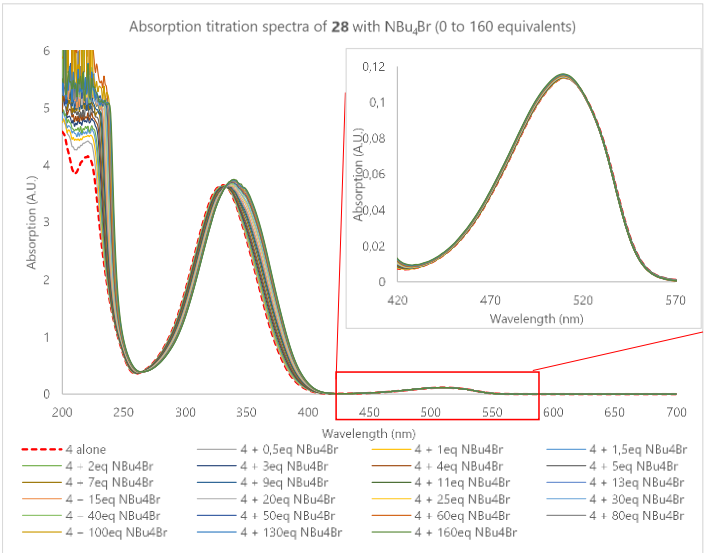


Dosage RMN 1H

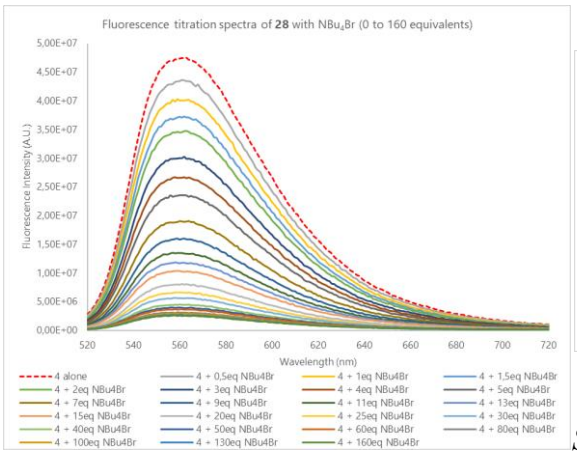
28 + TBASCN

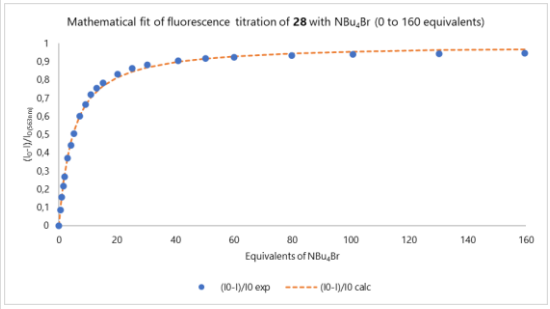


*Annexe 35 Dosages photophysiques avec le mélange **28**/TBABr (ici **28** est noté **4**)*

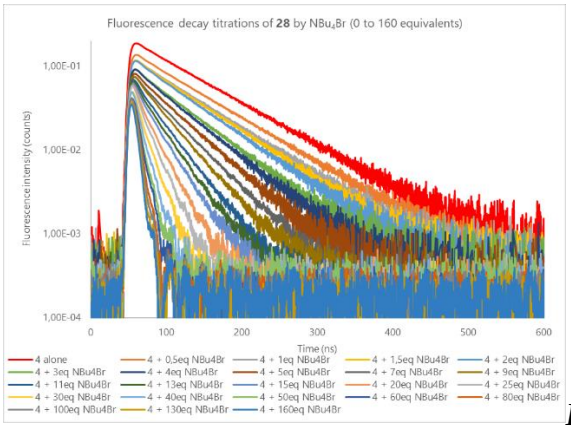


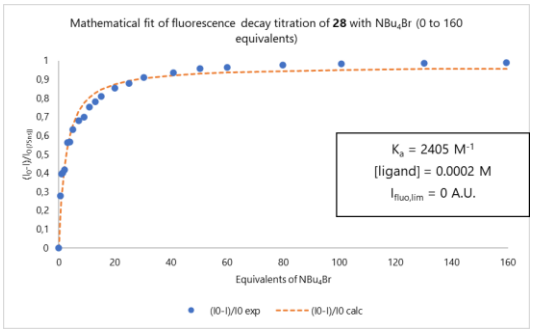
Spectroscopie d'absorption



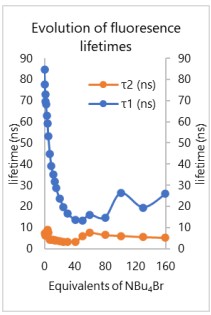


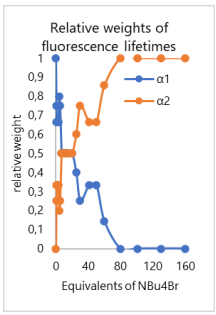
Spectroscopie d'émission

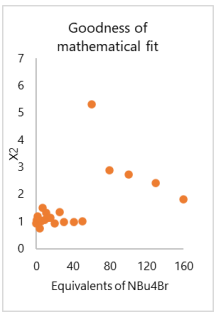




Déclins de fluorescence

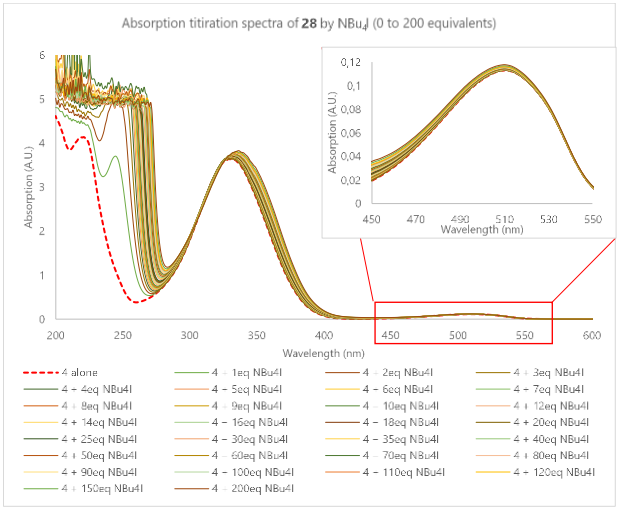




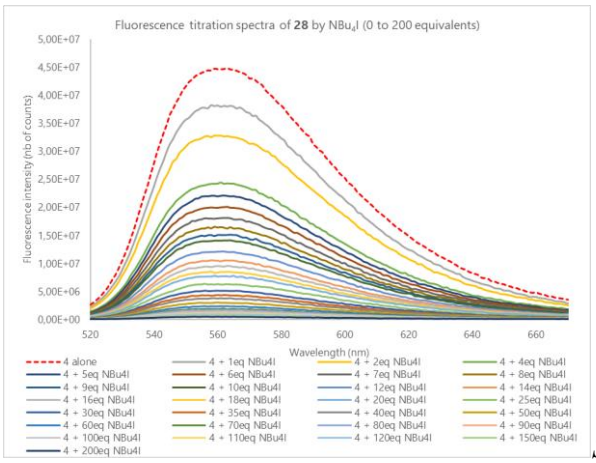


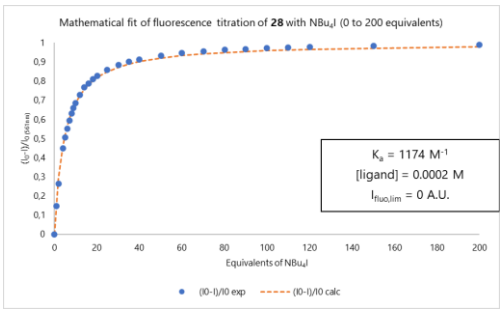
Analyse des temps de vie

*Annexe 36 Dosages photophysiques avec le mélange **28**/TBAI (ici **28** est noté **4**)*

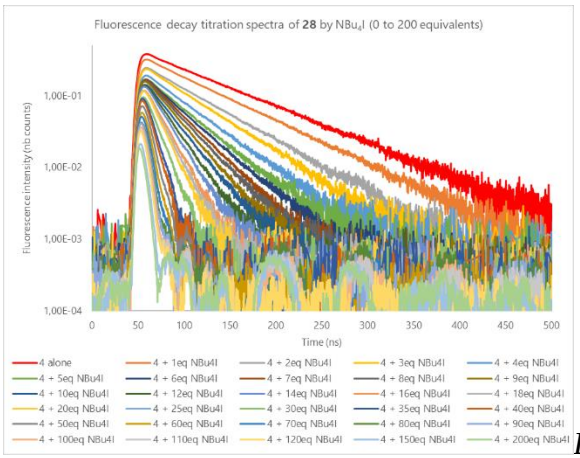


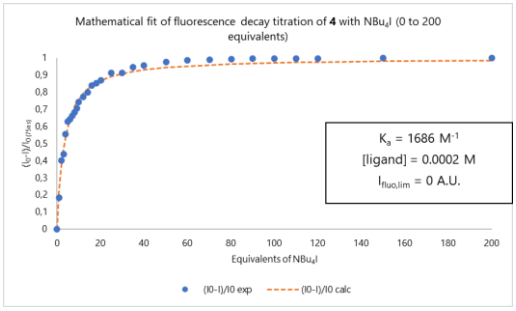
Spectroscopie d'absorption



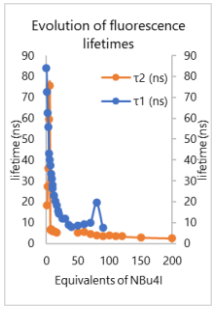


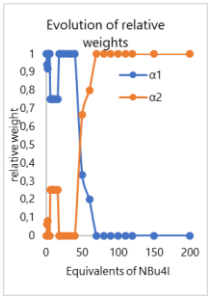
Spectroscopie d'émission

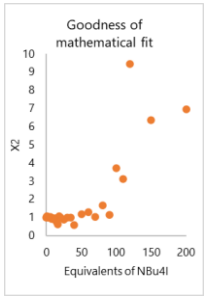




Déclins de fluorescence

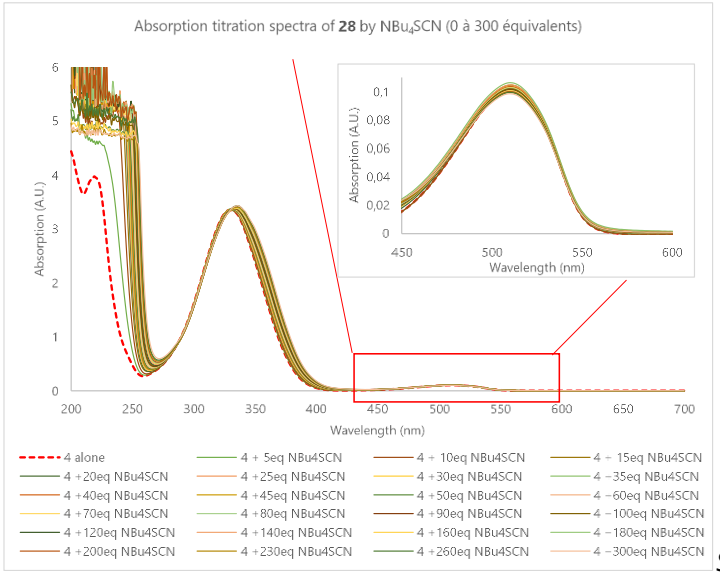




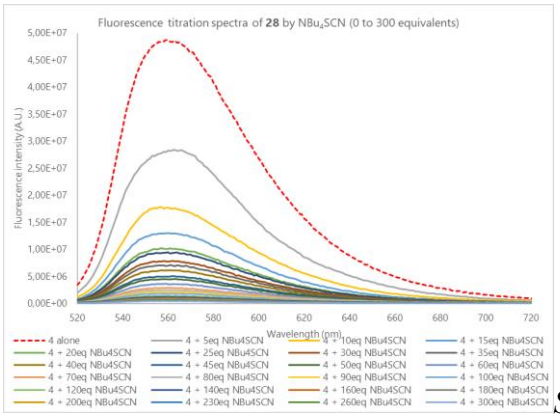


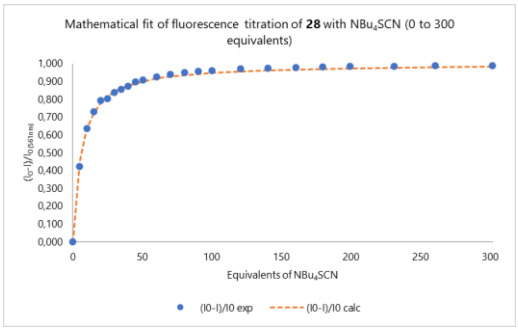
Analyse des temps de vie

*Annexe 37 Dosages photophysiques avec le mélange **28**/TBASCN (ici **28** est noté **4**)*

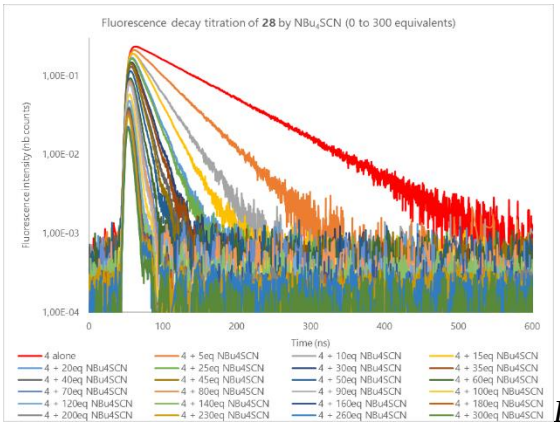


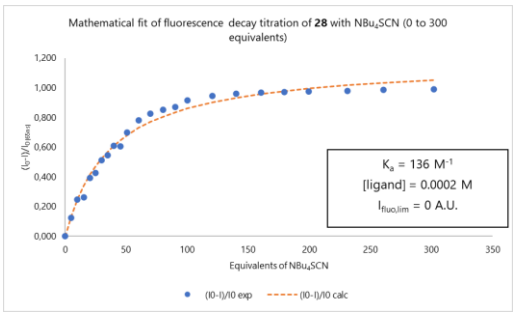
Spectroscopie d'absorption



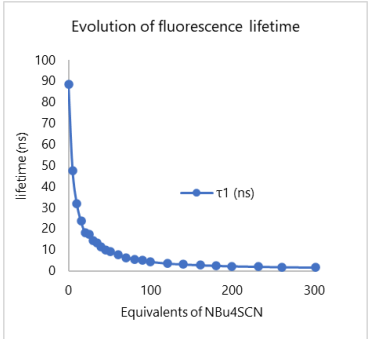


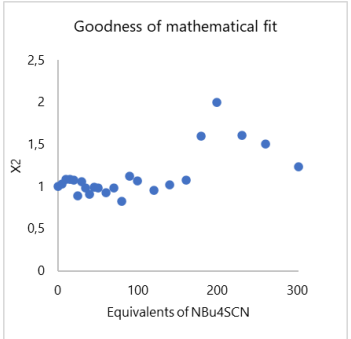
Spectroscopie d'émission





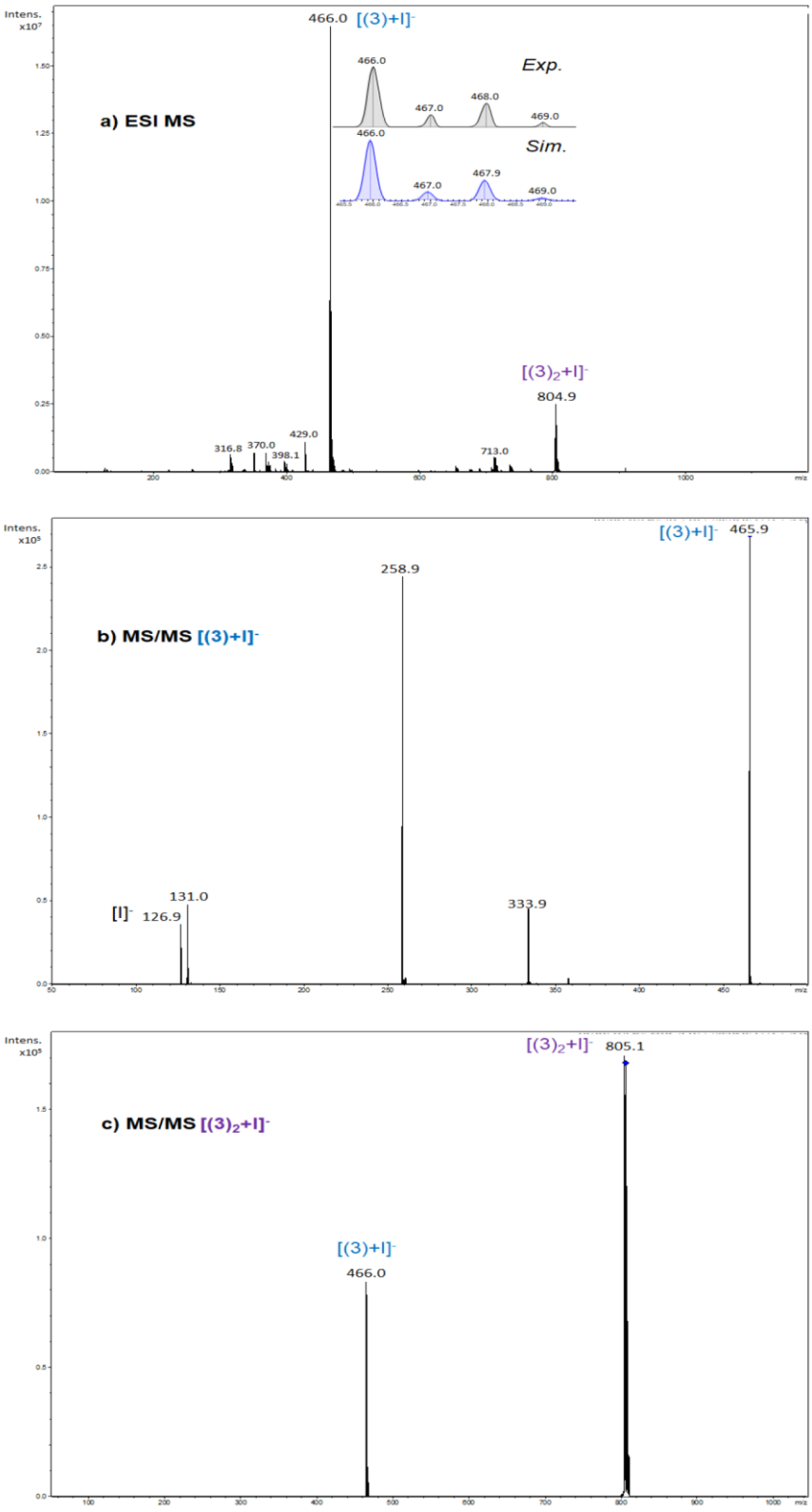
Déclins de fluorescence





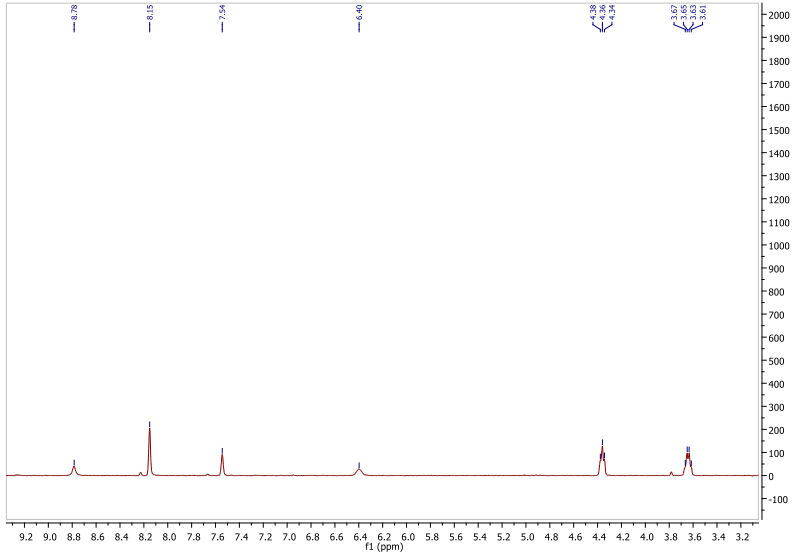
Analyse des temps de vie

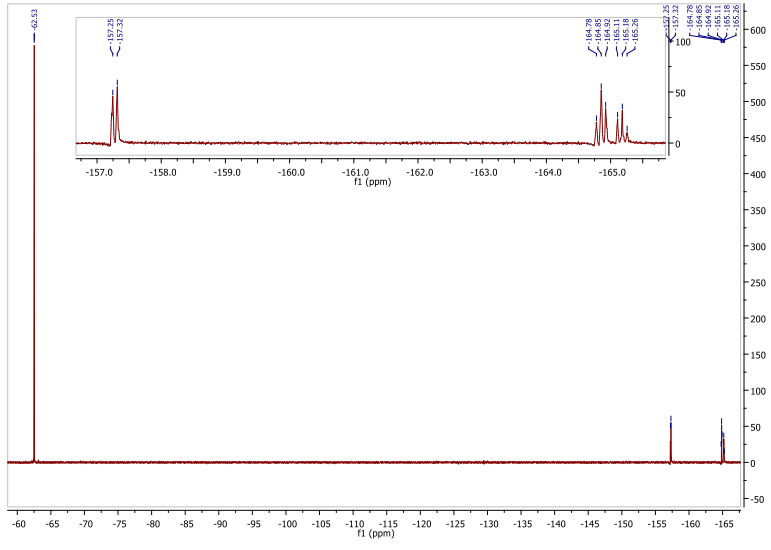
*Annexe 38 Expériences de spectrométrie de masse avec le mélange **28**/TBAI (ici **28** est noté **3**)*

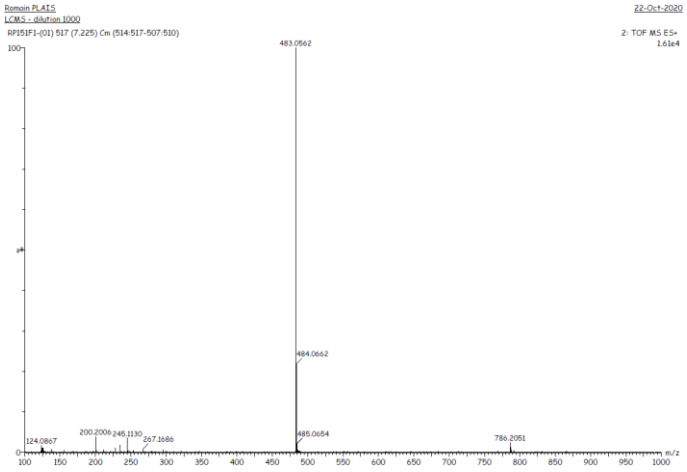


*Electrospray spectra obtained for **28**-NBu_4I (a) Electrospray spectra of an equimolar mixture (10^{-5} M) of **26**/ NBu_4I in a mixture of acetonitrile/water 90/10 (b) MS/MS spectrum of $[(\mathbf{28})+I]^-$ ion (c) MS/MS spectrum of $[(\mathbf{28})_2+I]^-$ ion*

*Annexe 39 Caractérisations du produit **36** et du sous-produit issu du réarrangement intramoléculaire*







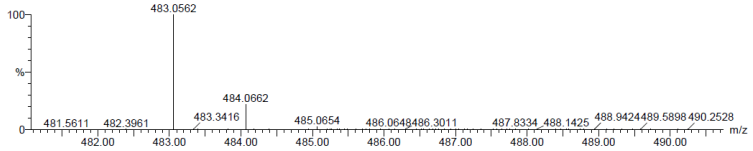
Elemental Composition Report **Page 1**

Single Mass Analysis
Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 150.0
Element prediction: Off
Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions
5647 formula(e) evaluated with 40 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)
Elements Used:
C: 0-100 H: 0-100 N: 0-10 O: 0-10 F: 0-12

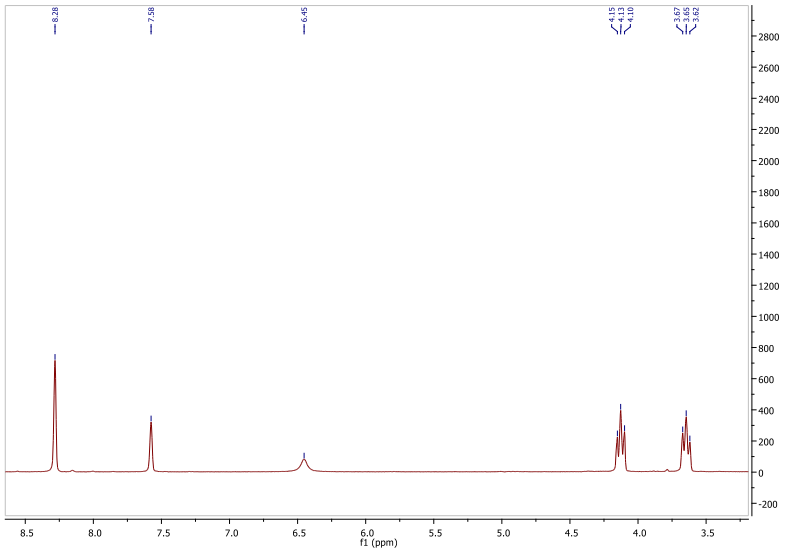
Romain PLAIS
LCMS - dilution 1000
RP151F1-(01) 517 (7.225) Cm (514:517-507:510)

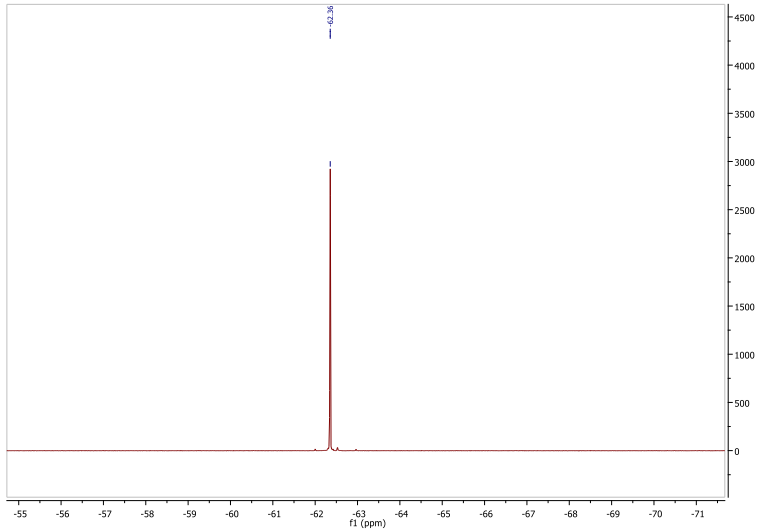
22-Oct-2020
2: TOF MS ES+
1.61e+004



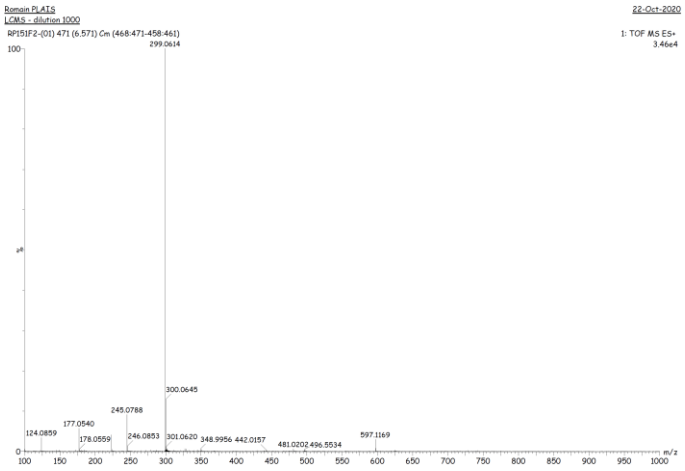
Minimum:				-1.5			
Maximum:		5.0	5.0	150.0			
Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	i-FIT (Norm)	Formula
483.0562	483.0567	-0.5	-1.0	8.5	136.3	1.1	C17 H10 N2 O2 F11
	483.0555	0.7	1.4	12.5	136.8	1.6	C20 H9 N2 O F10
	483.0564	-0.2	-0.4	12.5	136.9	1.7	C15 H7 N8 O2 F8
	483.0553	0.9	1.9	16.5	137.1	1.9	C18 H6 N8 O F7
	483.0539	2.3	4.8	11.5	138.8	3.5	C17 H10 N4 O5 F7

*Caractérisations de **36***





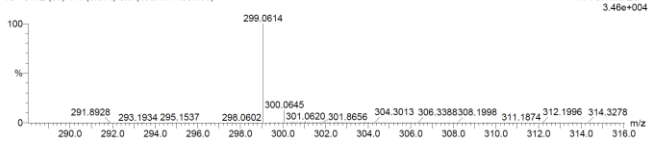
*Caractérisations du sous-produit formé lors de la synthèse de **36***



Single Mass Analysis
Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 150.0
Element prediction: Off
Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

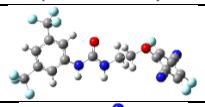
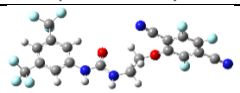
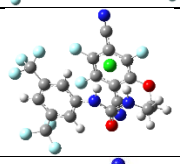
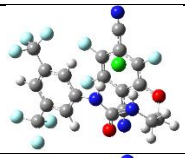
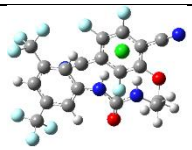
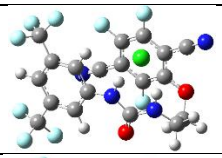
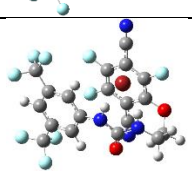
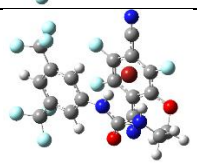
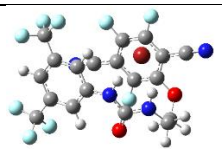
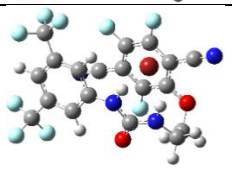
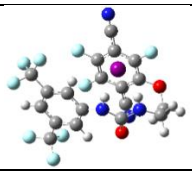
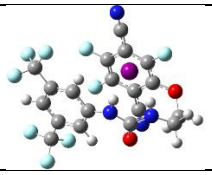
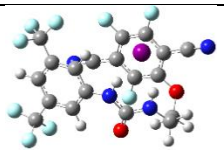
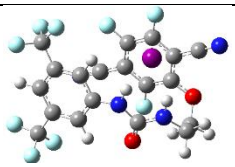
Monoisotopic Mass, Even Electron Ions
1816 formula(e) evaluated with 13 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)
Elements Used:
C: 0-100 H: 0-100 N: 0-10 O: 0-10 F: 0-6

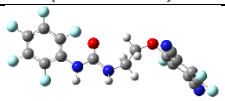
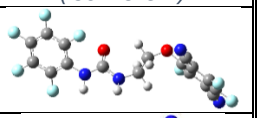
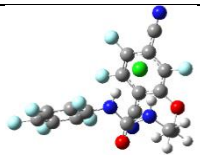
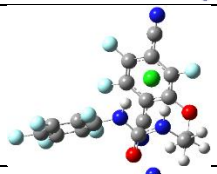
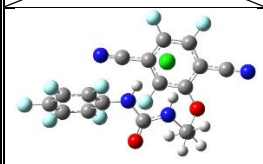
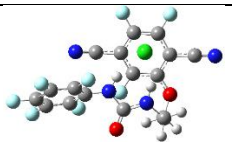
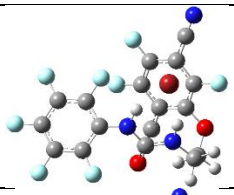
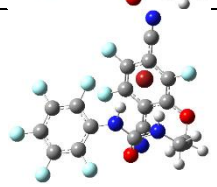
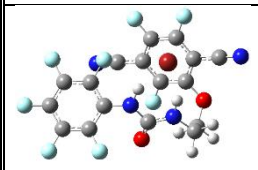
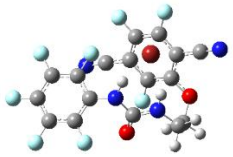
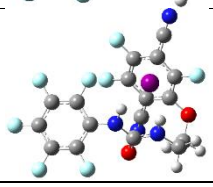
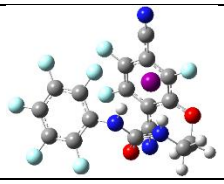
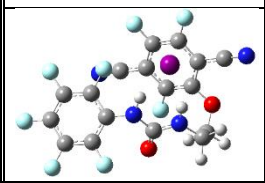
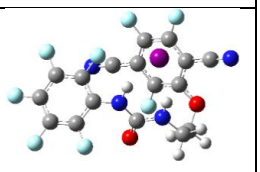
Romain PLAIS
LCMS - dilution 1000
RP151F2-(01) 471 (6.571) Cm (468:471-458:461)
22-Oct-2020
1: TOF MS ES+
3.46e+004



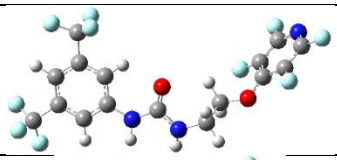
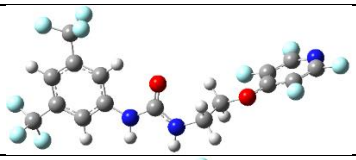
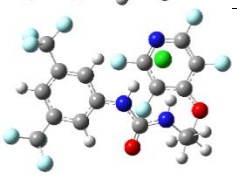
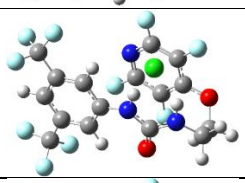
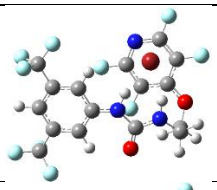
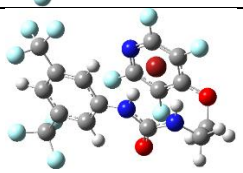
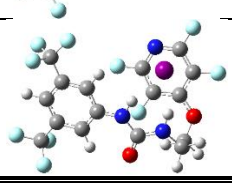
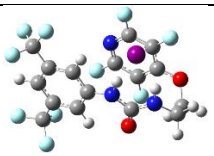
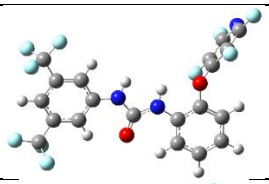
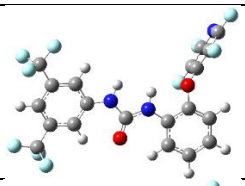
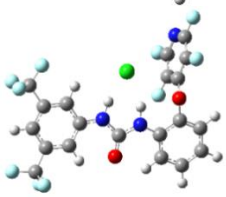
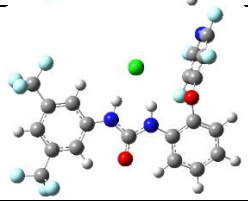
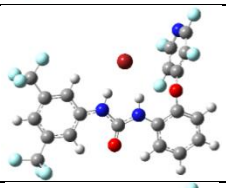
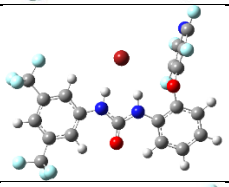
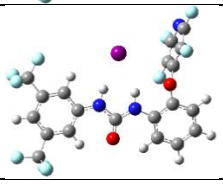
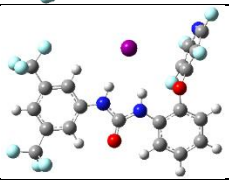
	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	i-FIT (Norm)	Formula
Minimum:				-1.5			
Maximum:		5.0	5.0	150.0			
Mass							
299.0614	299.0617	-0.3	-1.0	9.5	236.5	0.4	C9 H6 N8 O F3
	299.0619	-0.5	-1.7	5.5	237.3	1.2	C11 H9 N2 O F6
	299.0603	1.1	3.7	4.5	241.2	5.0	C8 H10 N4 O5 F3
	299.0601	1.3	4.3	8.5	242.4	6.3	C6 H7 N10 O5
	299.0605	0.9	3.0	13.5	242.4	6.3	C12 H5 N8 F2
	299.0628	-1.4	-4.7	7.5	242.5	6.3	C10 H11 N4 O7
	299.0628	-1.4	-4.7	5.5	242.9	6.7	C6 H7 N8 O2 F4
	299.0608	0.6	2.0	9.5	243.1	7.0	C14 H8 N2 F5
	299.0615	-0.1	-0.3	0.5	244.3	8.1	C5 H11 N4 O6 F4
	299.0612	0.2	0.7	4.5	246.4	10.2	C3 H8 N10 O6 F
	299.0621	-0.7	-2.3	16.5	247.1	11.0	C19 H8 N2 O F
	299.0609	0.5	1.7	20.5	248.2	12.1	C22 H7 N2
	299.0624	-1.0	-3.3	0.5	250.3	14.2	H9 N10 O7 F2

*Annexe 40 Comparaisons des structures calculées dans le vide et dans l'acétonitrile avec les structures **37-38** et les complexes anioniques associés*

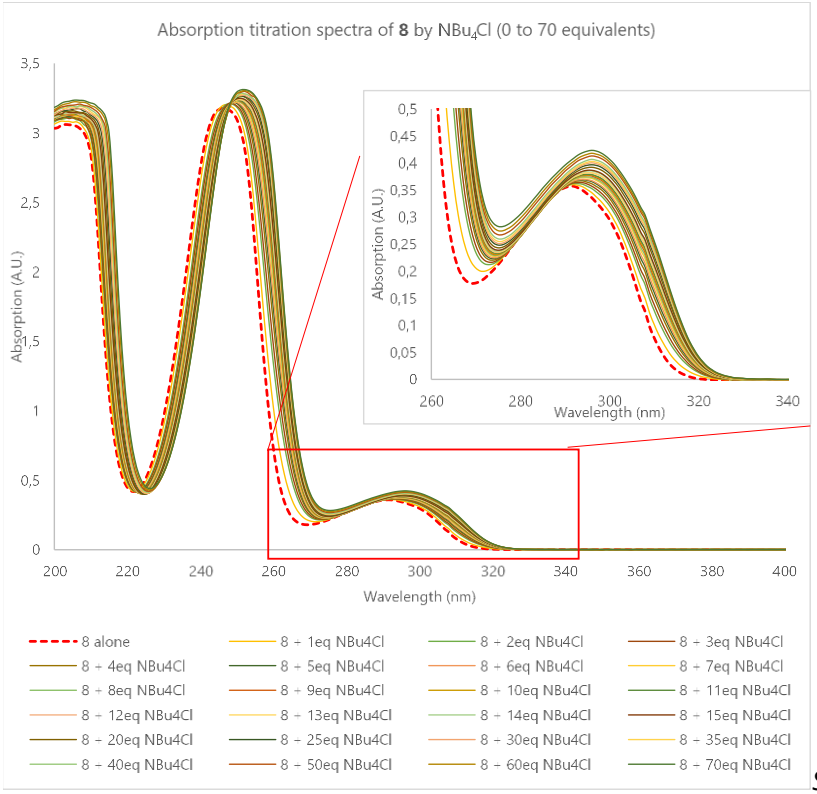
Entrée		***37***-X dans le vide (isomère 1)	***37***-X dans l'ACN (isomère 1)	***37***-X dans le vide (isomère 2)	***37***-X dans l'ACN (isomère 2)
1	Seul				
2	Cplx Cl				
3	Cplx Br				
4	Cplx I				

Entrée		***38***-X dans le vide (isomère 1)	***38***-X dans l'ACN (isomère 1)	***38***-X dans le vide (isomère 2)	***38***-X dans l'ACN (isomère 2)
1	Seul				
2	Cplx Cl				
3	Cplx Br				
4	Cplx I				

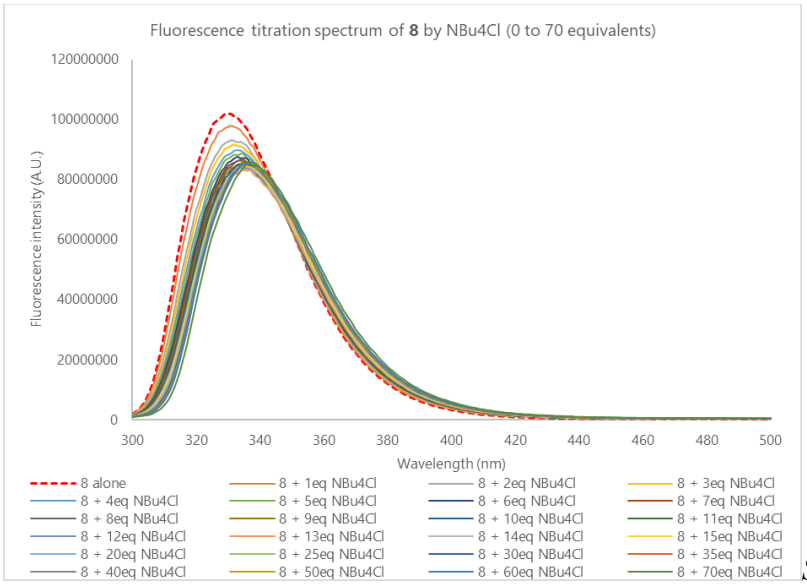
Annexe 41 Comparaisons des structures calculées dans le vide et dans l'acétonitrile avec les structures ***39-40*** *et les complexes anioniques associés*

Entrée		***39****-X dans le vide*	***39****-X dans l'ACN*
1	*Seul*		
2	*Cplx Cl*		
3	*Cplx Br*		
4	*Cplx I*		
Entrée		***40****-X dans le vide*	***40****-X dans l'ACN*
1	*Seul*		
2	*Cplx Cl*		
3	*Cplx Br*		
4	*Cplx I*		

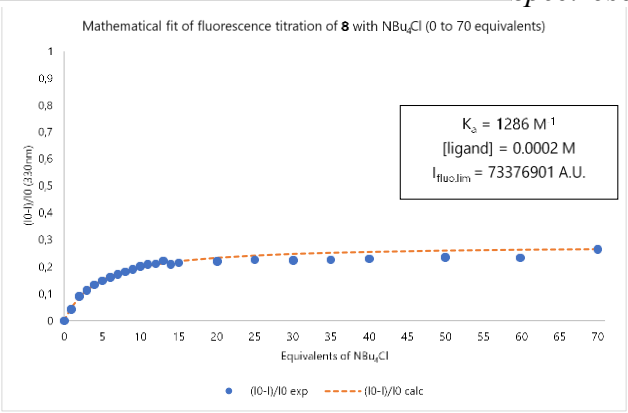
*Annexe 42 Dosages photophysiques avec le mélange **8**/TBACl*



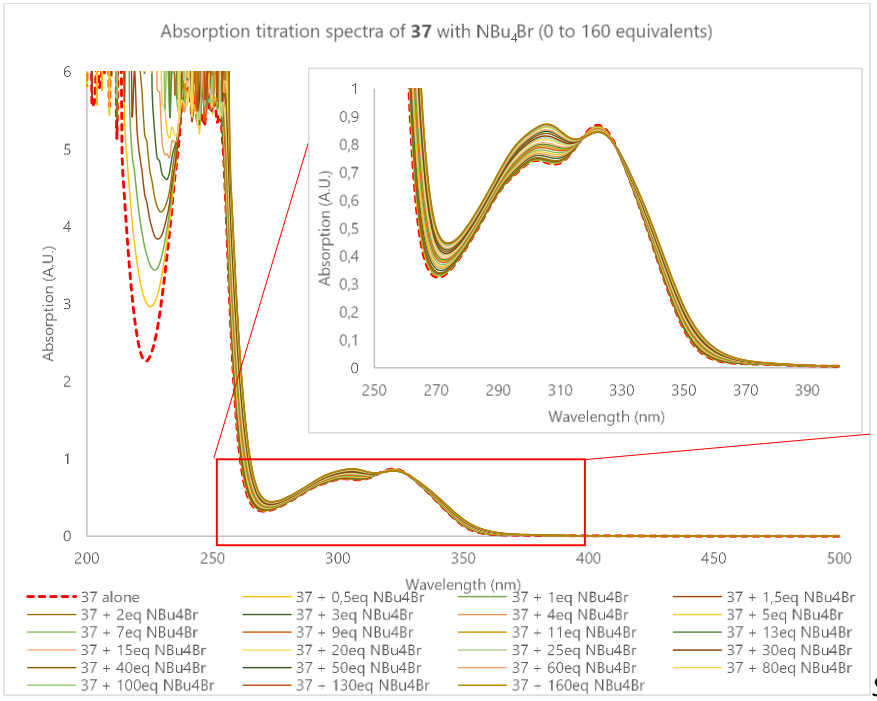
Spectroscopie d'absorption



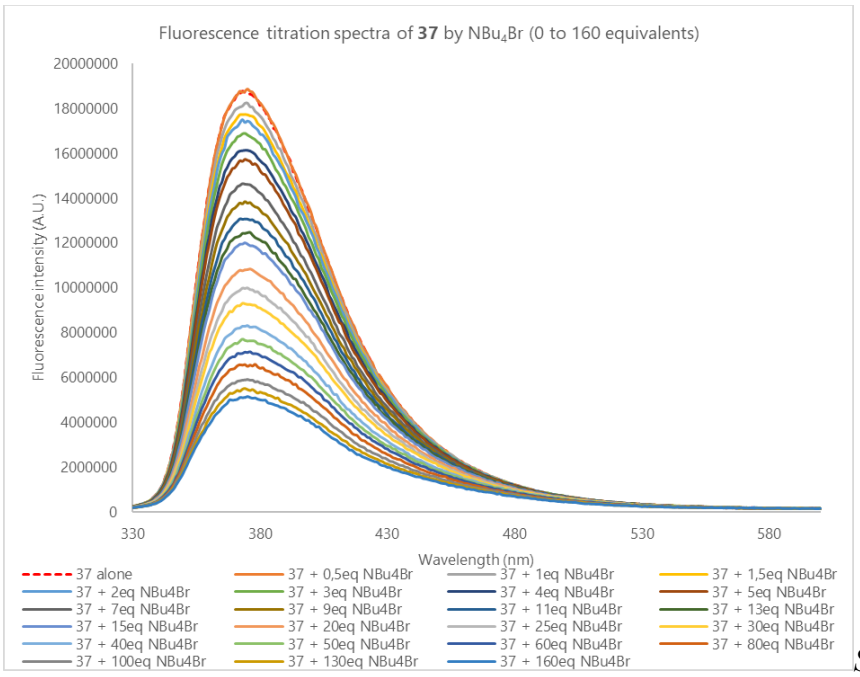
Spectroscopie d'émission



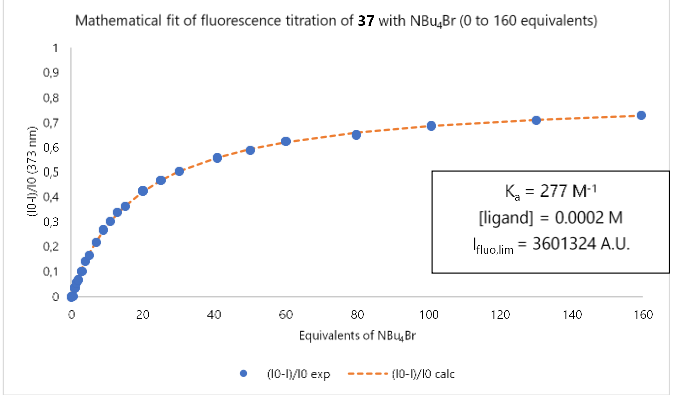
*Annexe 43 Dosages photophysiques avec le mélange **37**/TBABr*



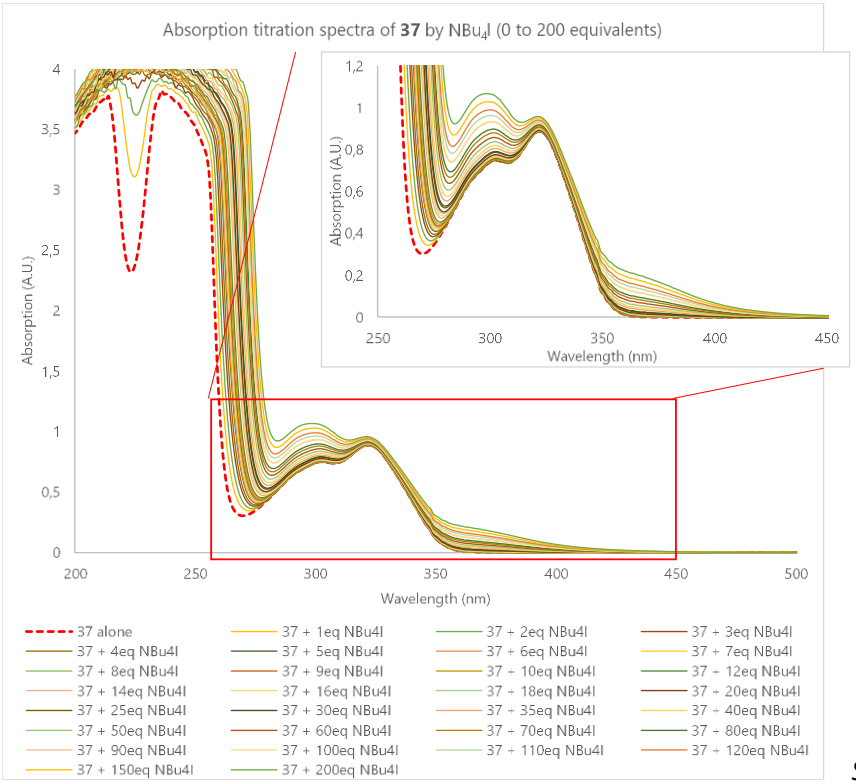
Spectroscopie d'absorption



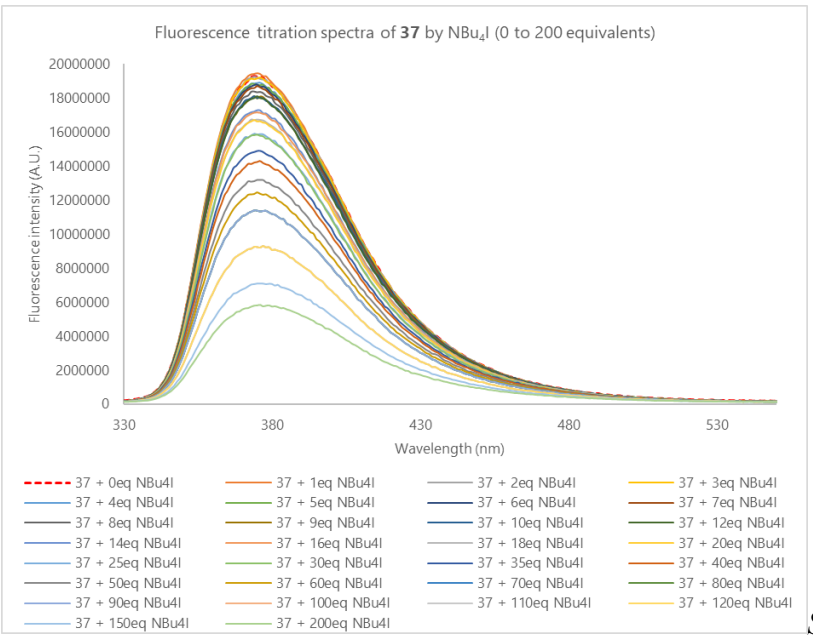
Spectroscopie d'émission



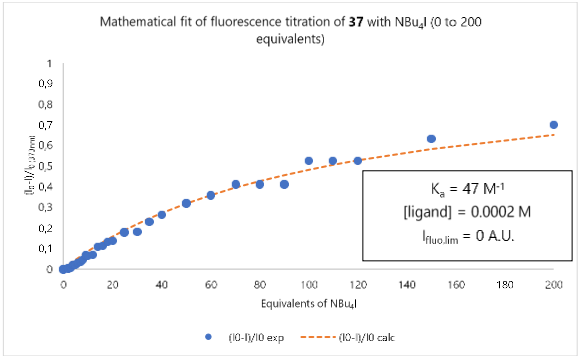
*Annexe 44 Dosages photophysiques avec le mélange **37**/TBAI*

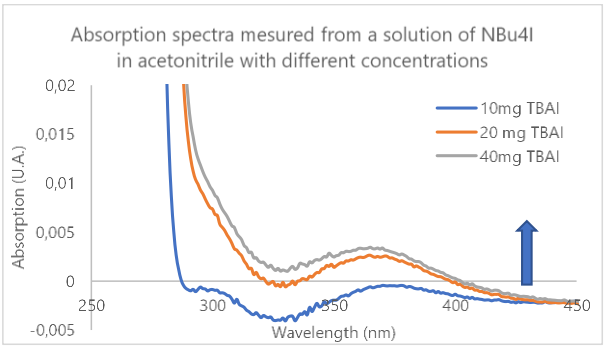


Spectroscopie d'absorption

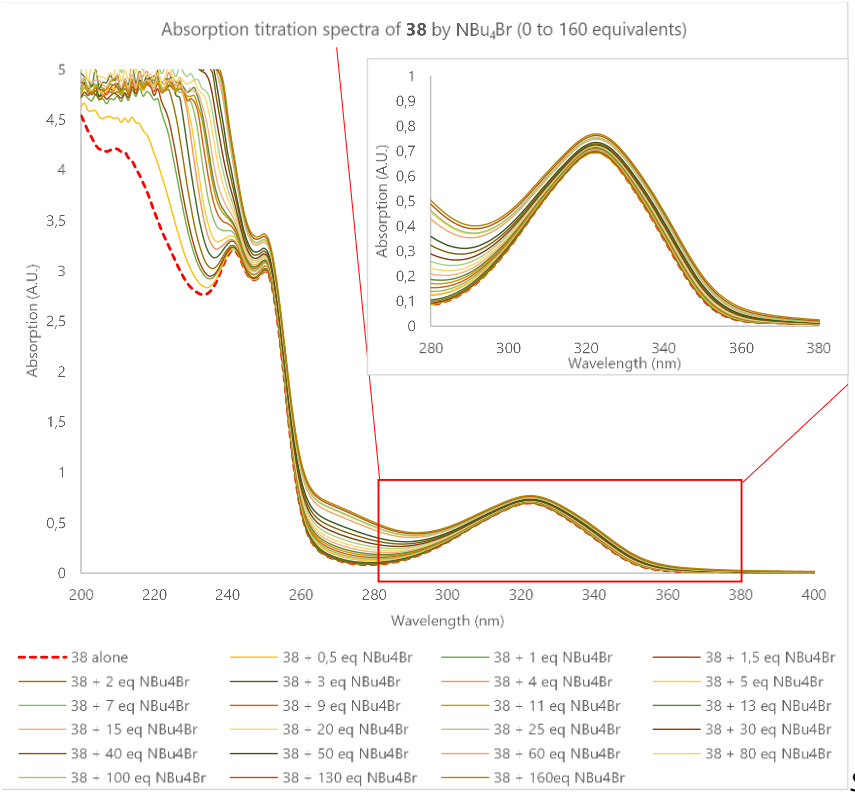


Spectroscopie d'émission

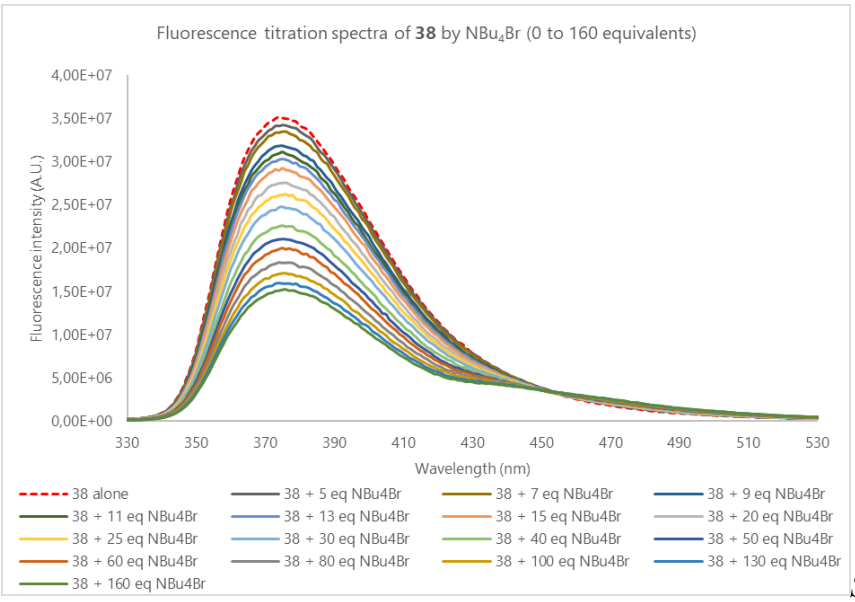




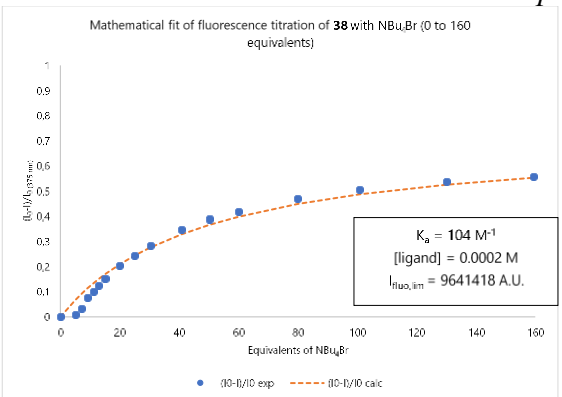
*Annexe 45 Dosages photophysiques avec le mélange **38**/TBABr*



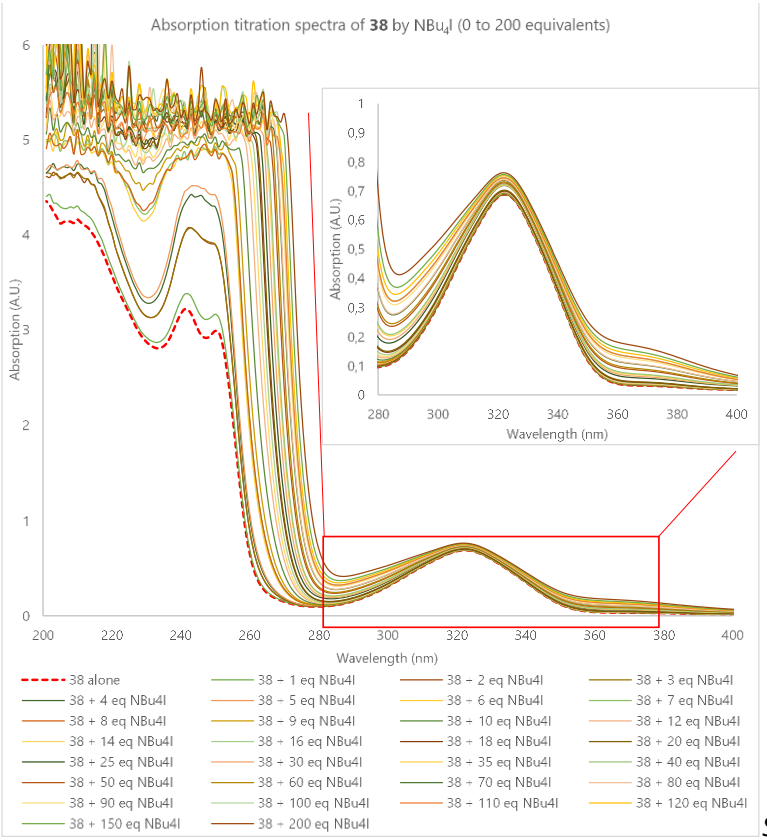
Spectroscopie d'absorption



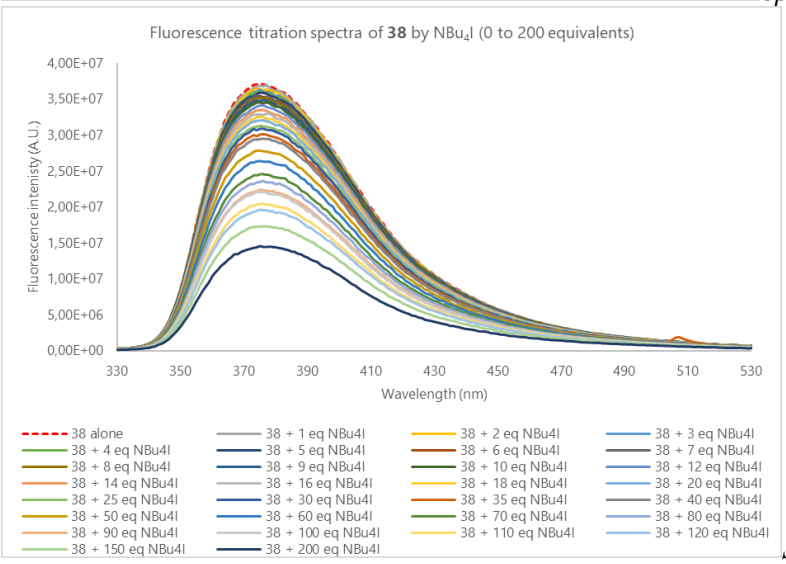
Spectroscopie d'émission



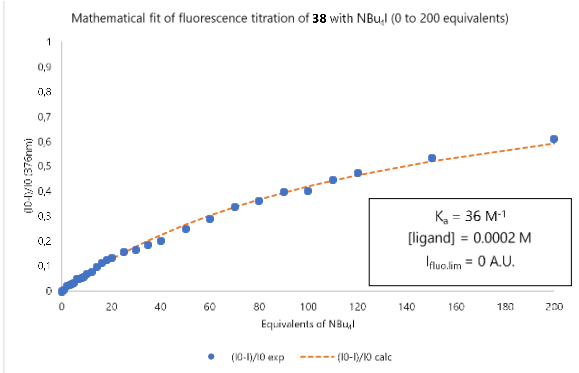
*Annexe 46 Dosages photophysiques avec le mélange **38**/TBAI*



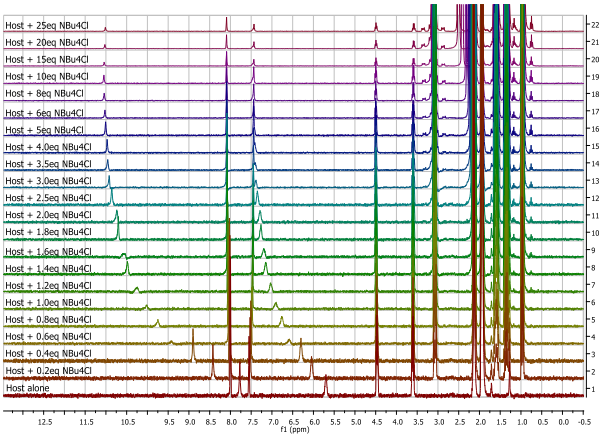
Spectroscopie d'absorption



Spectroscopie d'émission

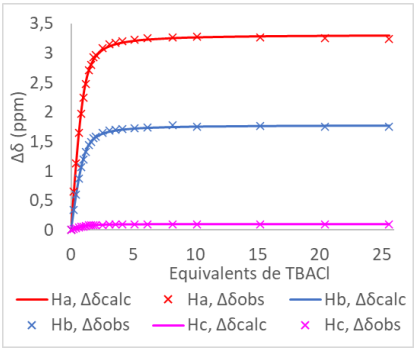


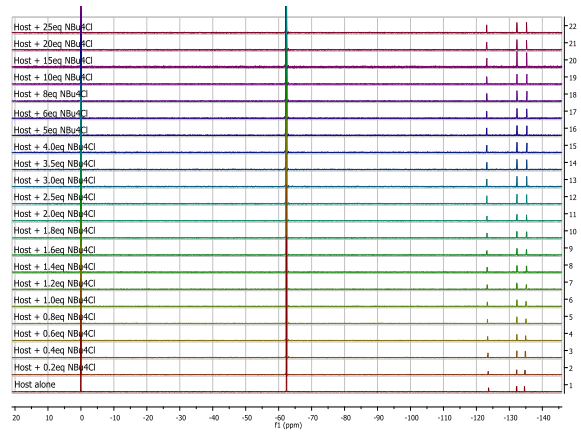
*Annexe 47 Dosages RMN du produit **37** avec les sels de TBACl et TBABr*

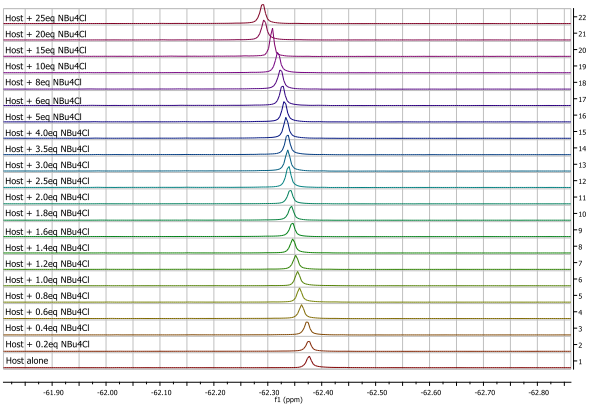


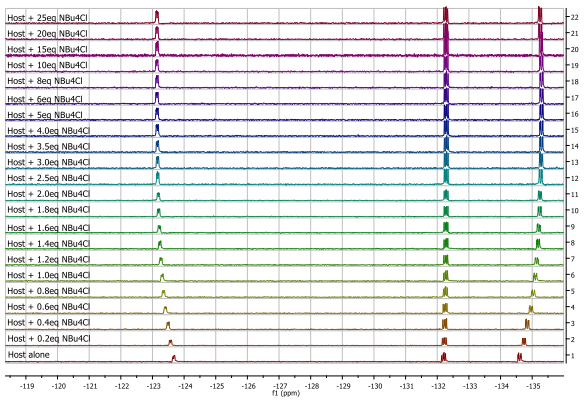
Dosage RMN 1H

37 + TBACl



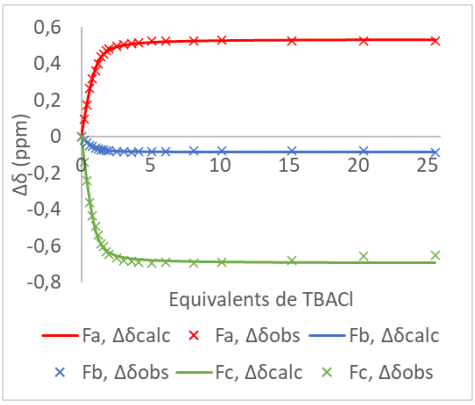


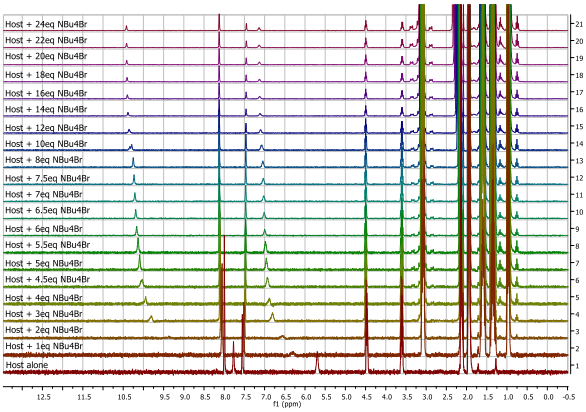




Dosage RMN 19F

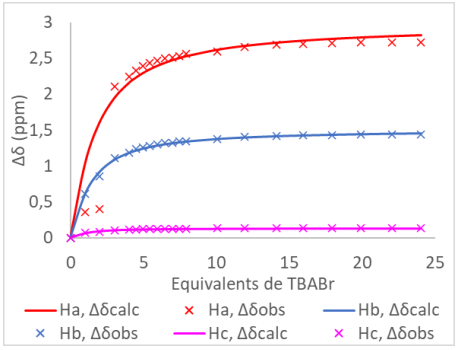
37 + TBACl

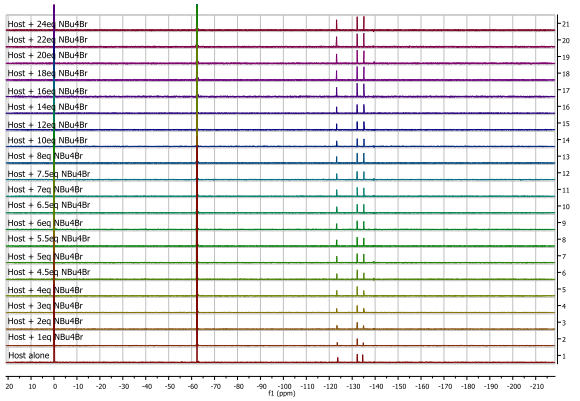


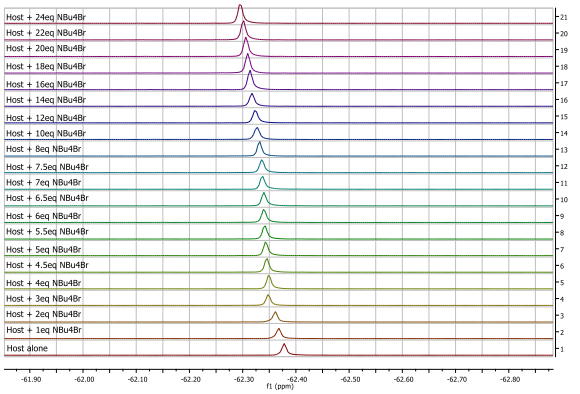


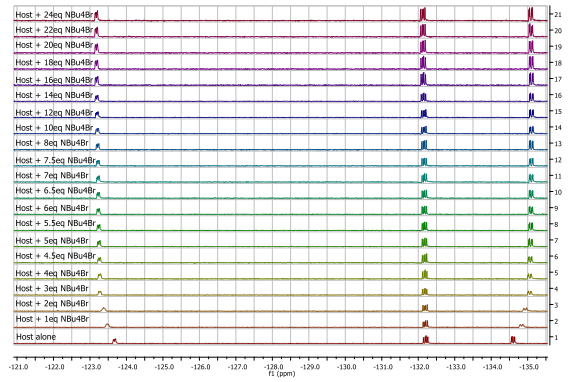
Dosage RMN 1H

37 + TBABr



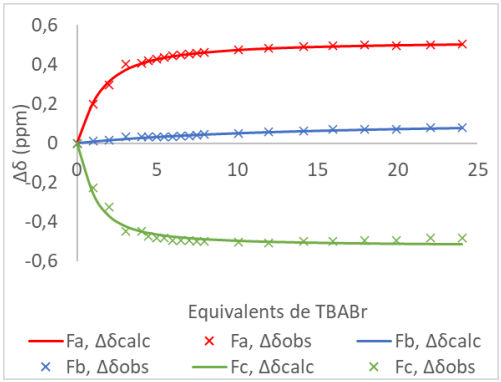




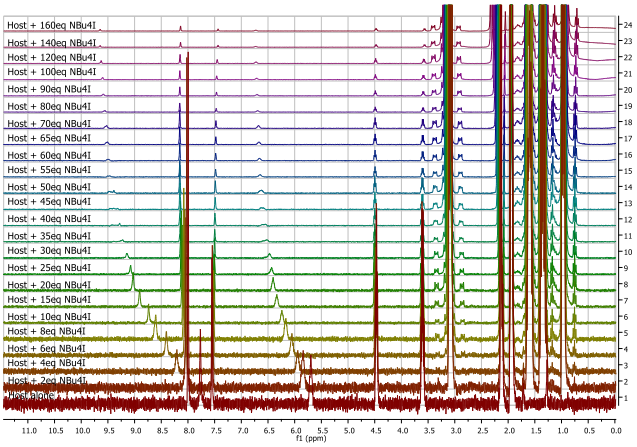


Dosage RMN 19F

37 + TBABr

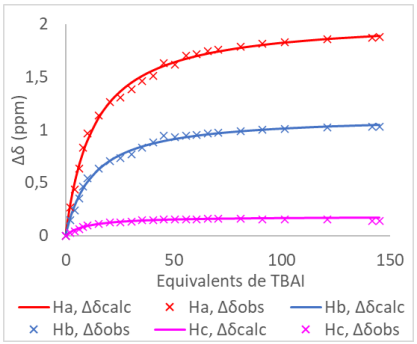


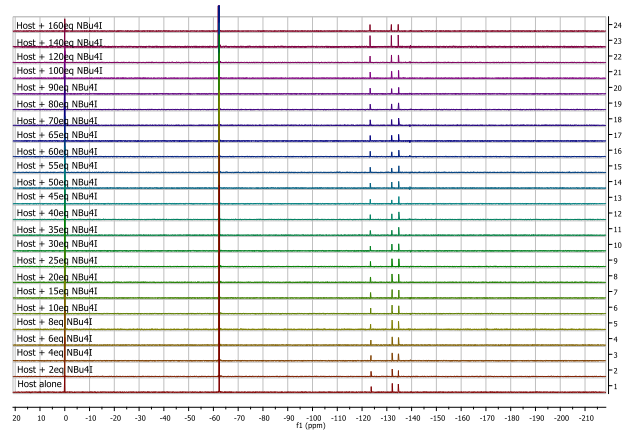
*Annexe 48 Dosages RMN du produit **37** avec les sels TBAI*

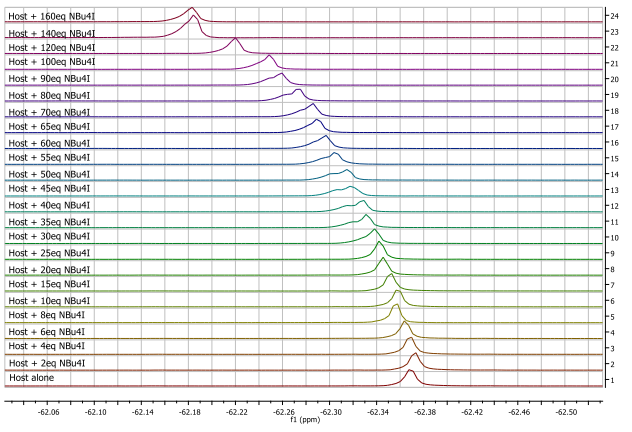


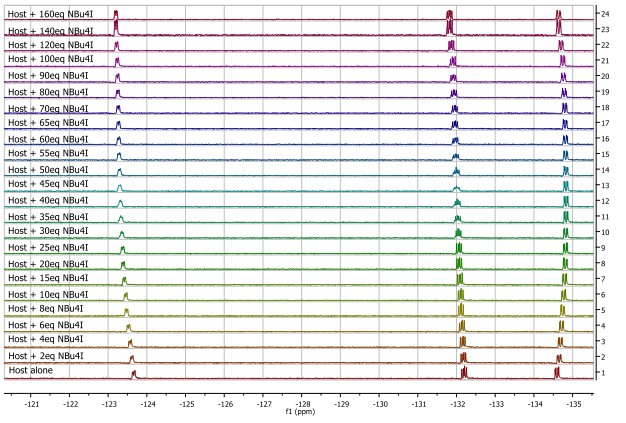
Dosage RMN 1H

37 + TBAI



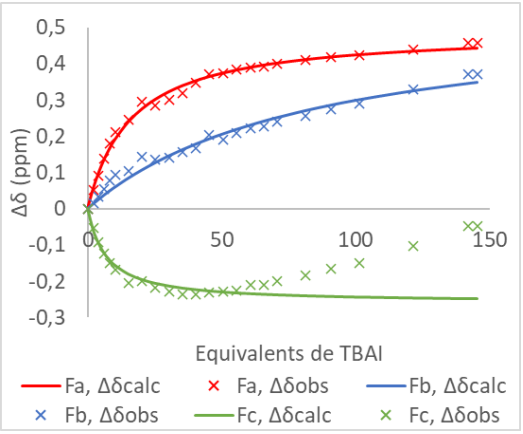




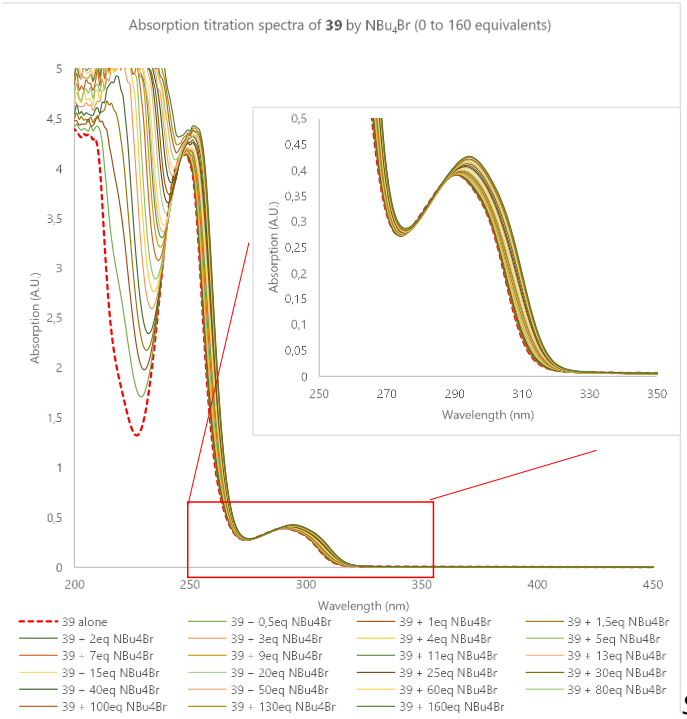


Dosage RMN 19F

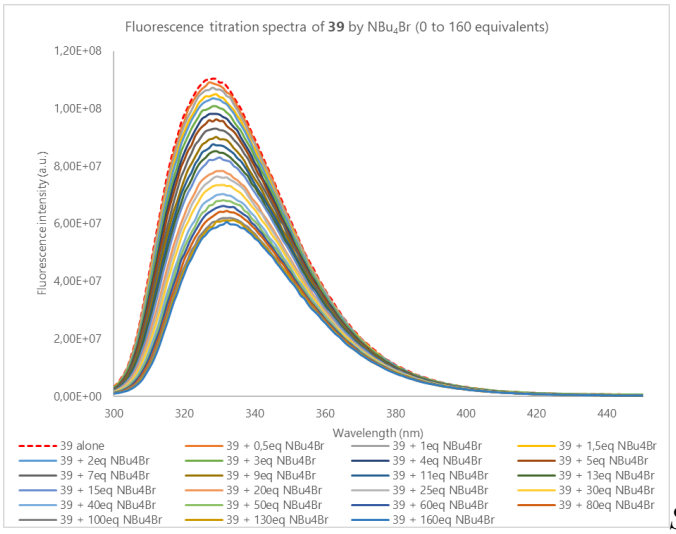
37 + TBAI



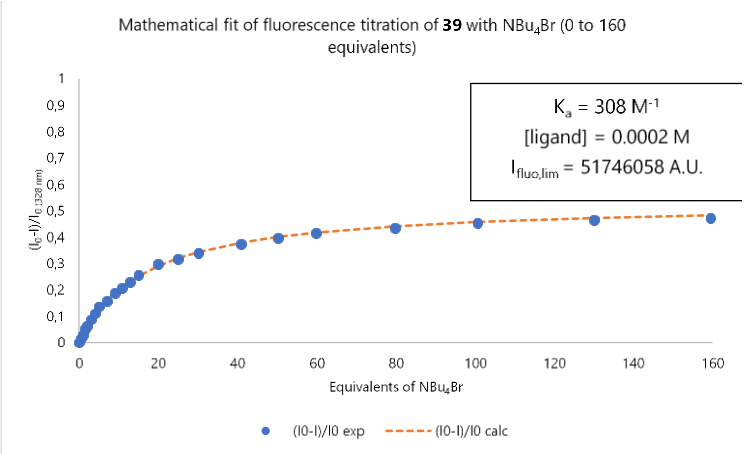
*Annexe 49 Dosages photophysiques avec le mélange **39**/TBABr*



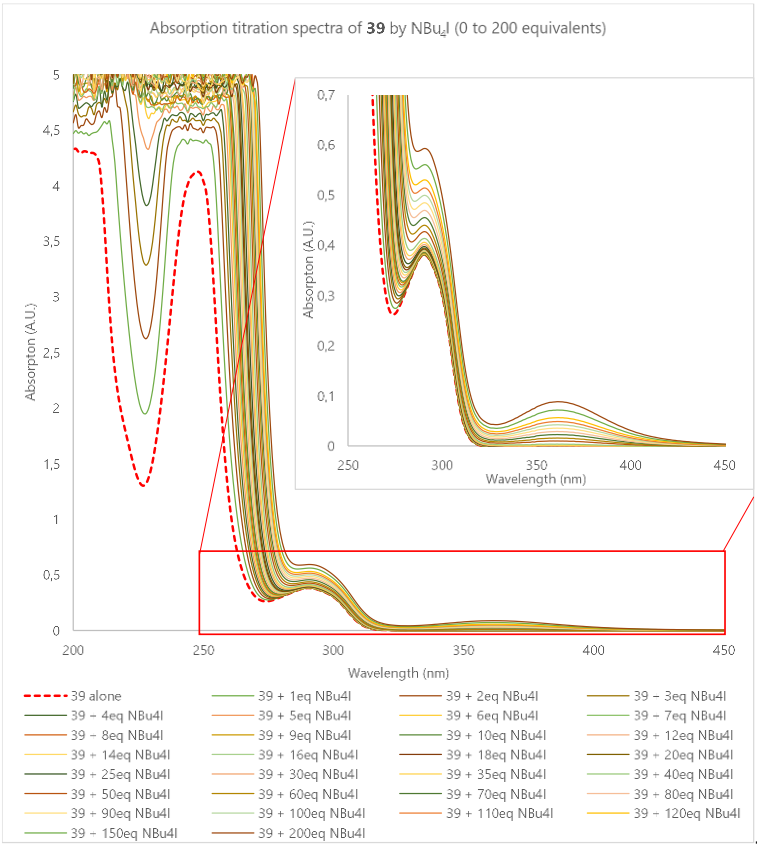
Spectroscopie d'absorption



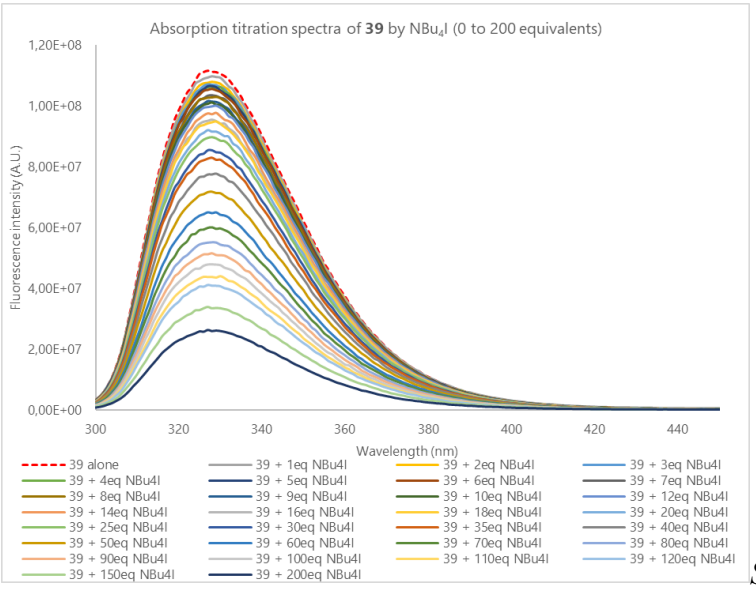
Spectroscopie d'émission



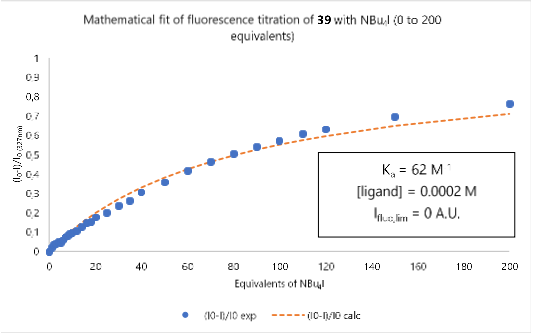
*Annexe 50 Dosages photophysiques avec le mélange **39**/TBAI*



Spectroscopie d'absorption

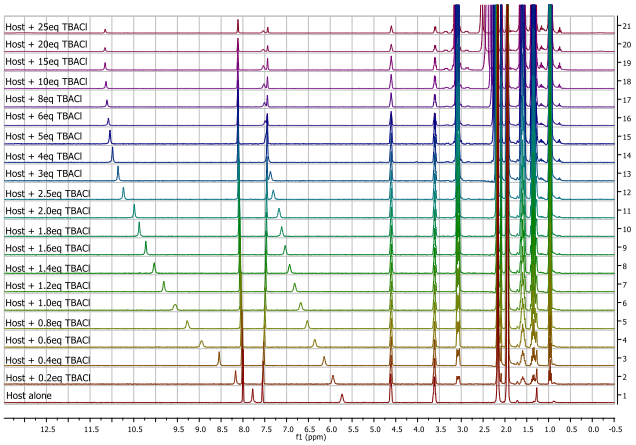


Spectroscopie d'émission

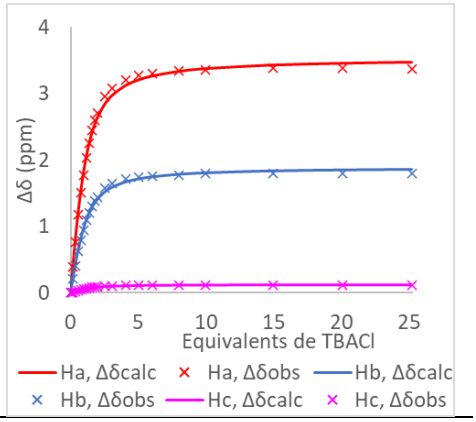


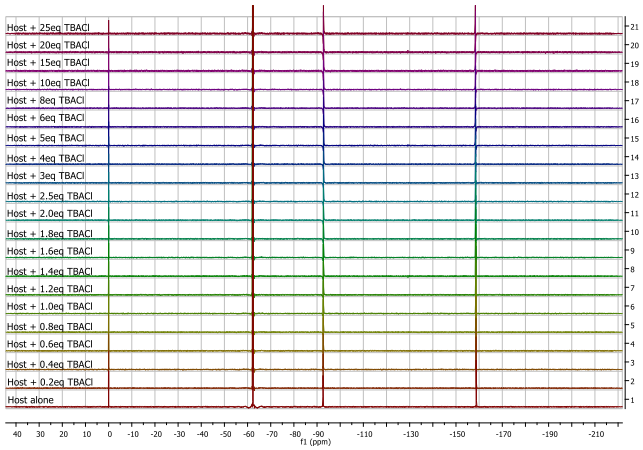
*Annexe 51 Dosages RMN du produit **39** avec les sels de TBACl et TBABr*

Dosage RMN 1H



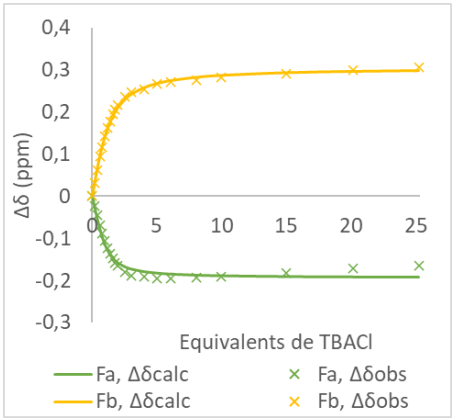
39 + TBACl

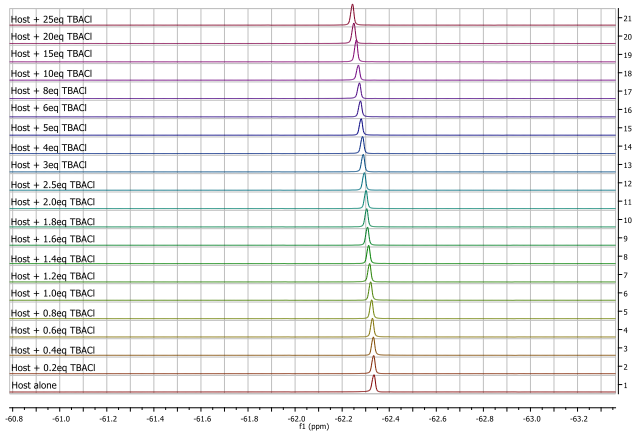


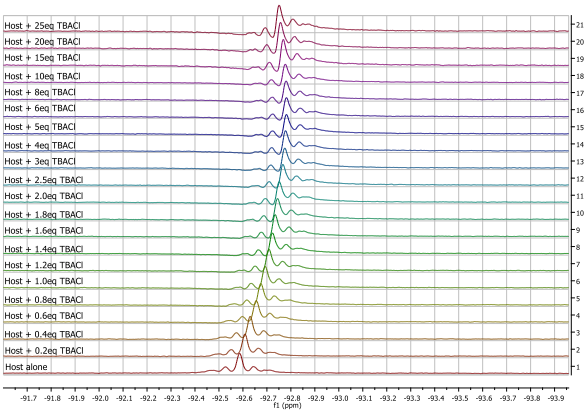


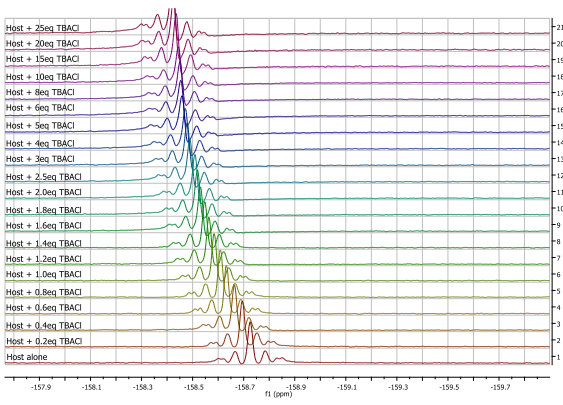
Dosage RMN 19F

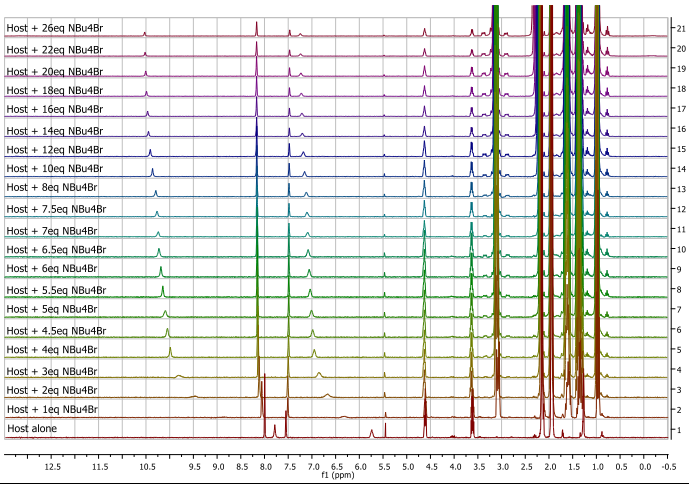
39 + TBACl





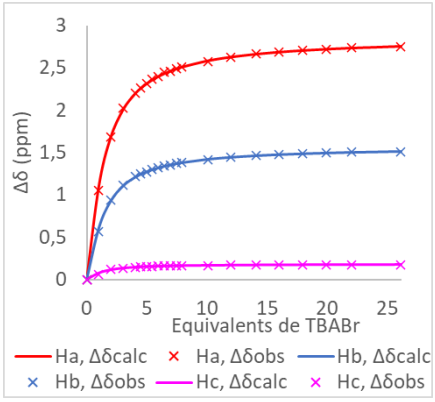


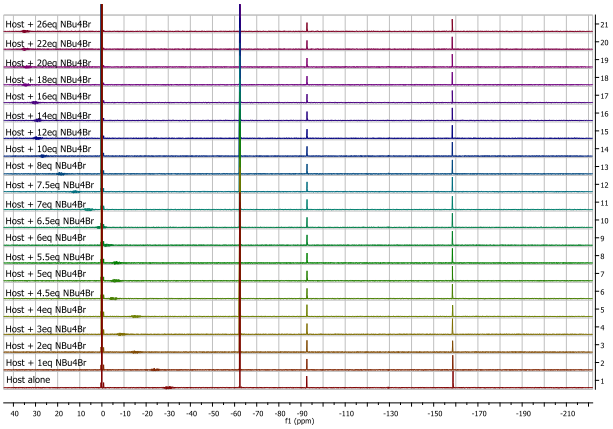




Dosage RMN 1H

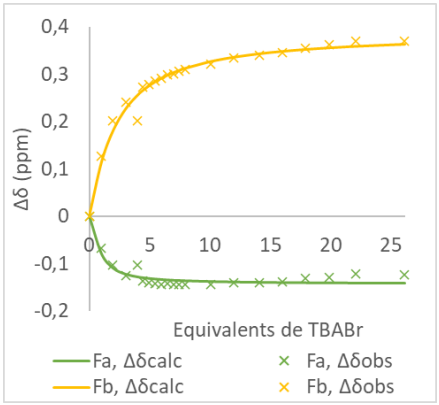
39 + TBABr

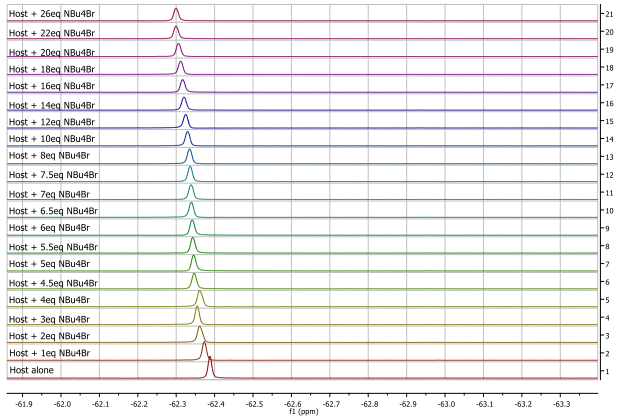


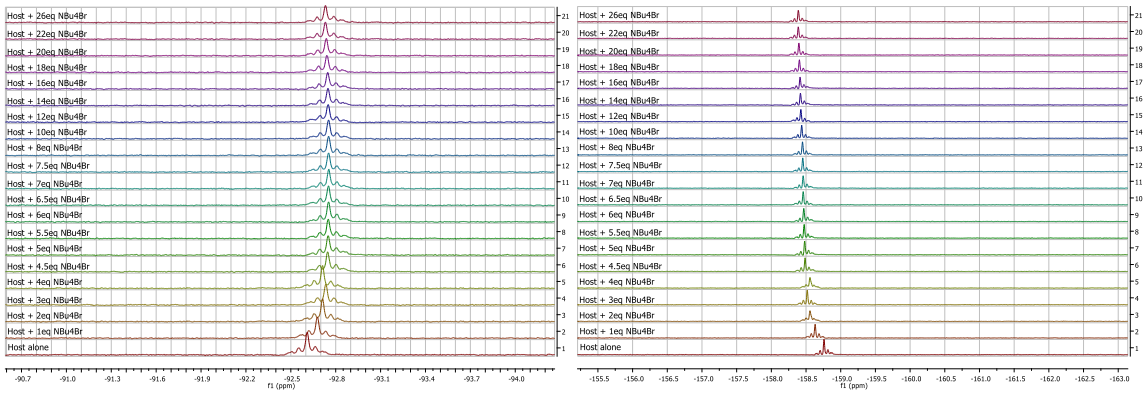


Dosage RMN 19F

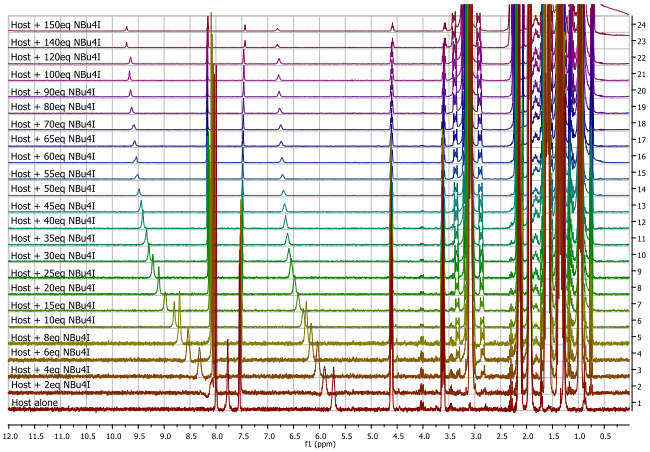
39 + TBABr





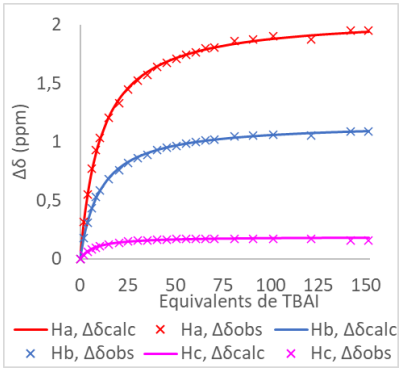


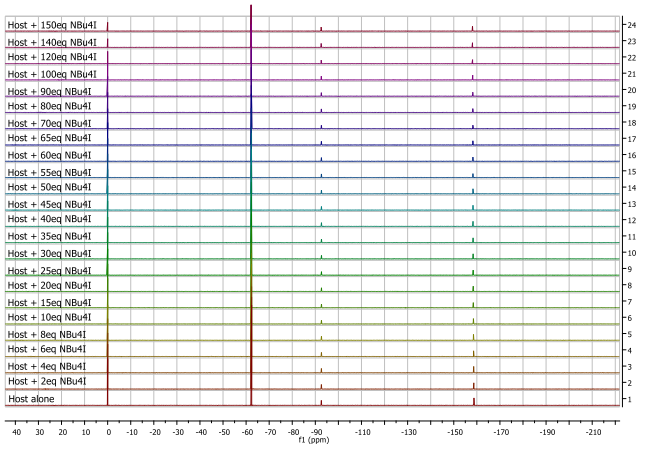
*Annexe 52 Dosages RMN du produit **39** avec le sel TBAI*



Dosage RMN 1H

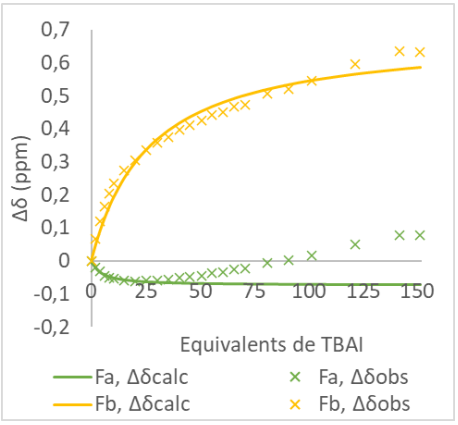
39 + TBAI

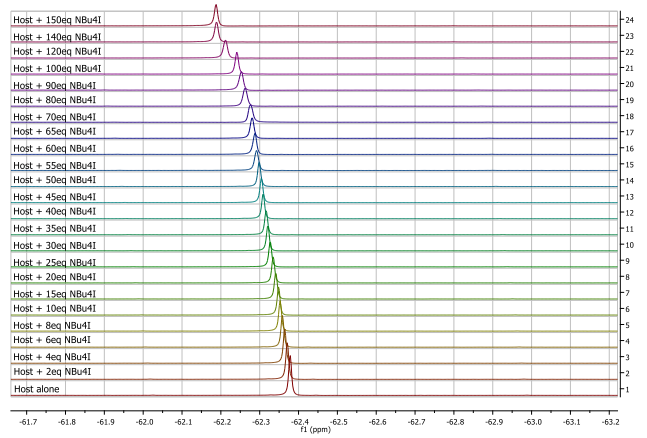


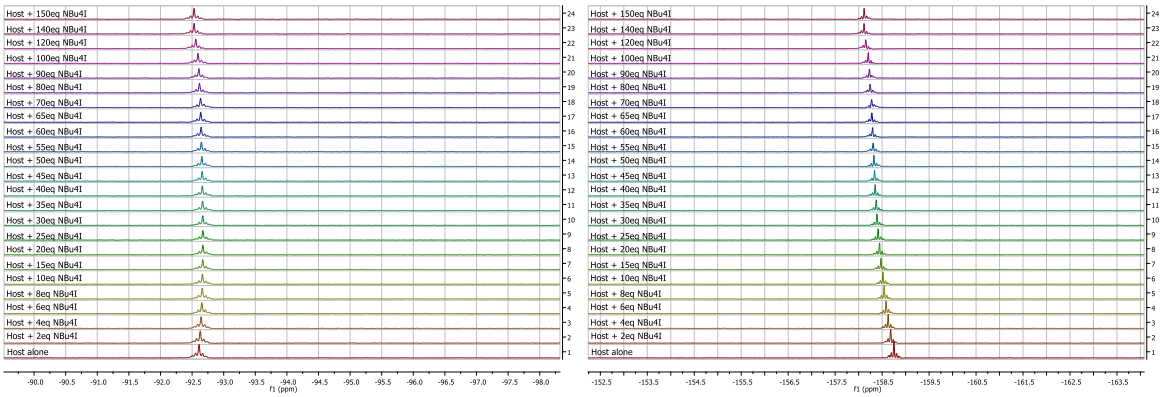


Dosage RMN 19F

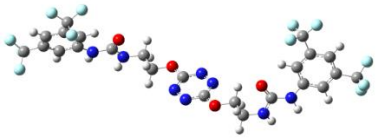
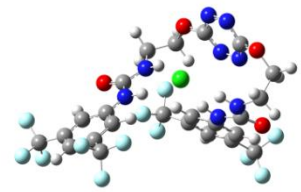
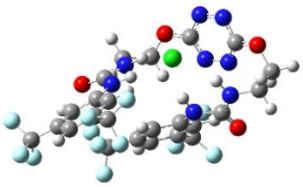
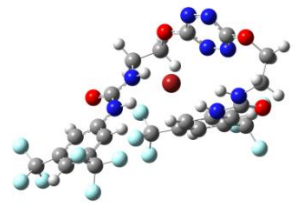
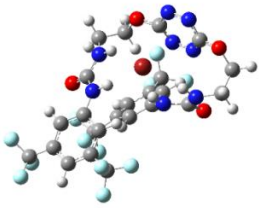
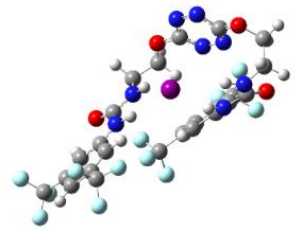
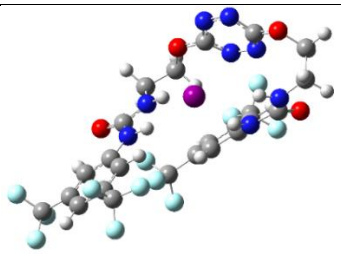
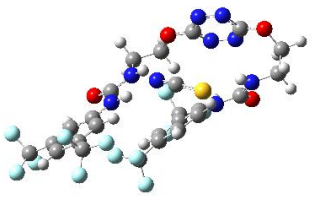
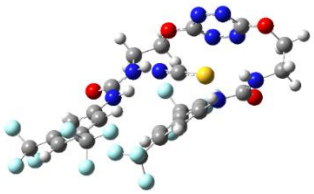
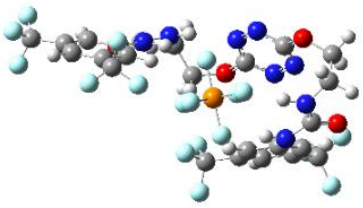
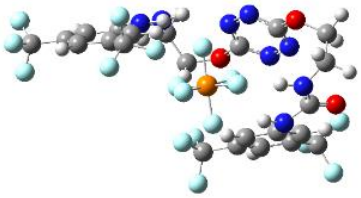
39 + TBAI



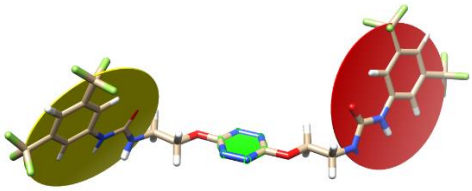
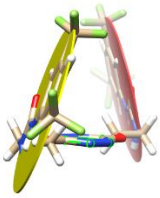
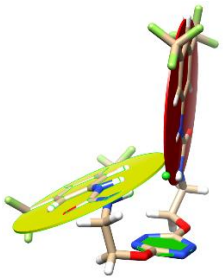
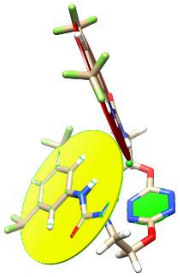
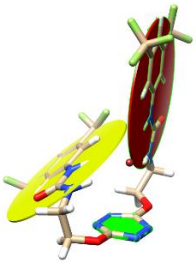
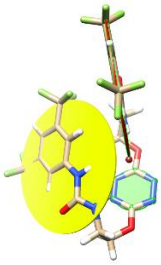
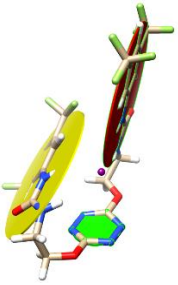
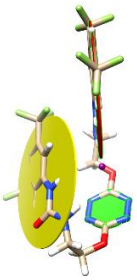
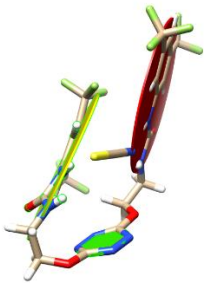
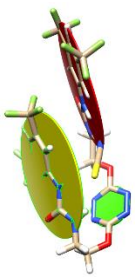
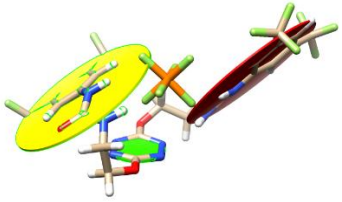
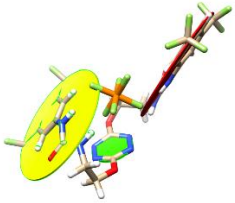




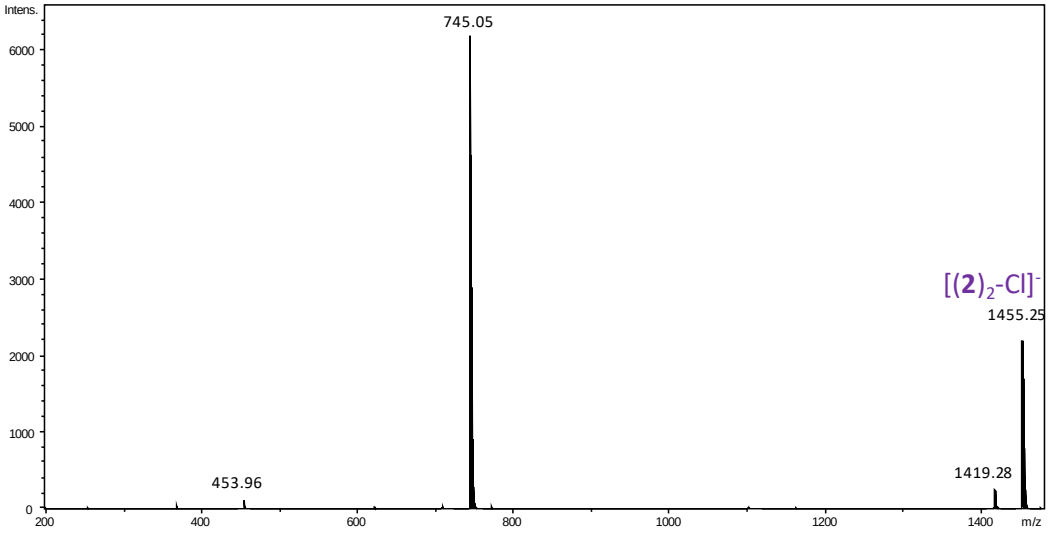
*Annexe 53 Comparaisons des structures calculées dans le vide et dans l'acétonitrile du récepteur **42** et des complexes anioniques associés*

Entrée		***42*-X dans le vide**	***42*-X dans l'ACN**
1	Seul		
2	Cplx Cl		
3	Cplx Br		
4	Cplx I		
5	Cplx SCN		
6	Cplx PF_6		

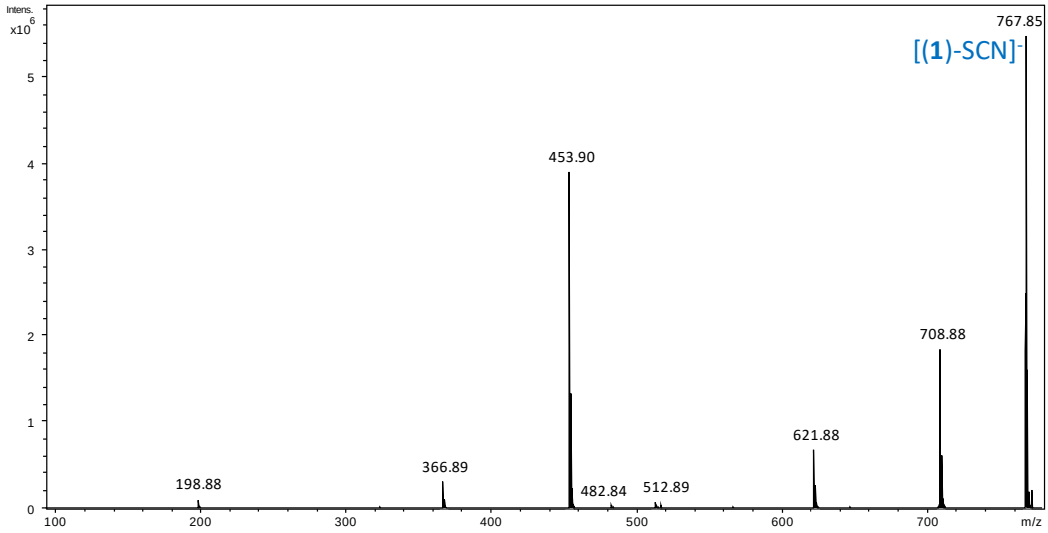
*Annexe 54 Plans définis pour **42** et **42**-X en utilisant le logiciel Chimera*

42		
42-Cl		
42-Br		
42-I		
42-SCN		
42-PF_6		

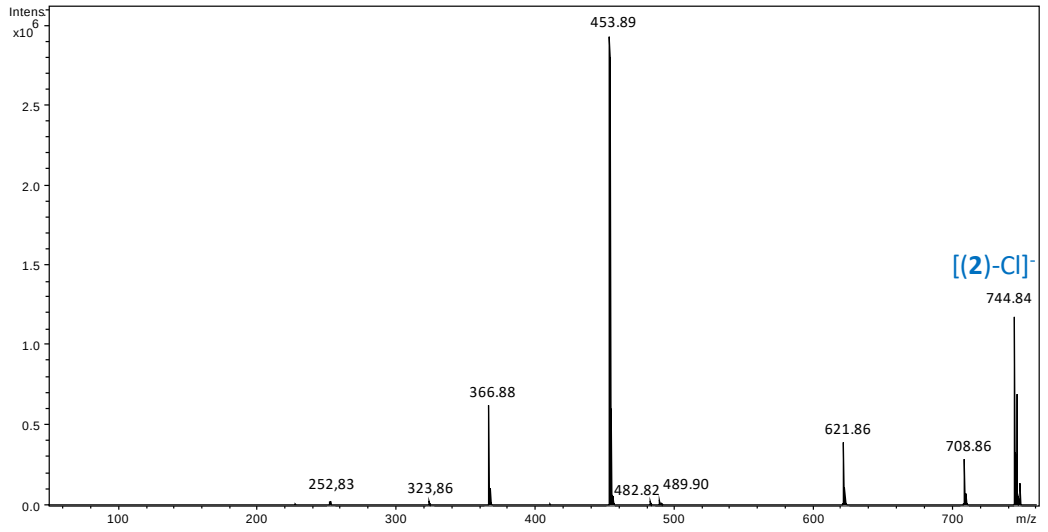
*Annexe 55 Spectres MS/MS typiques obtenus avec les différents adduits observés avec **42** (noté ici **2**)*



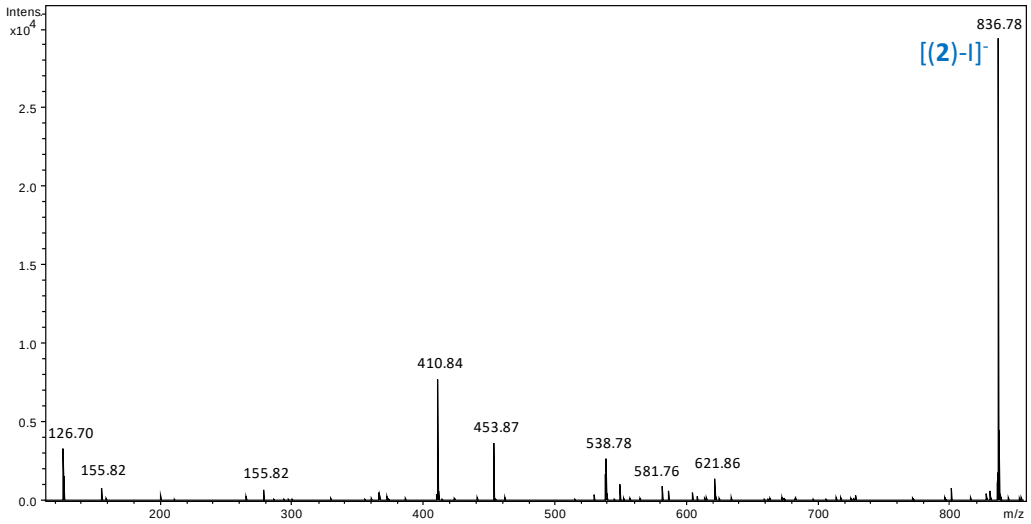
*MS/MS spectrum of the [(**2**)$_2$-Cl]$^-$ adduct (here **2** refers to compound **42**)*



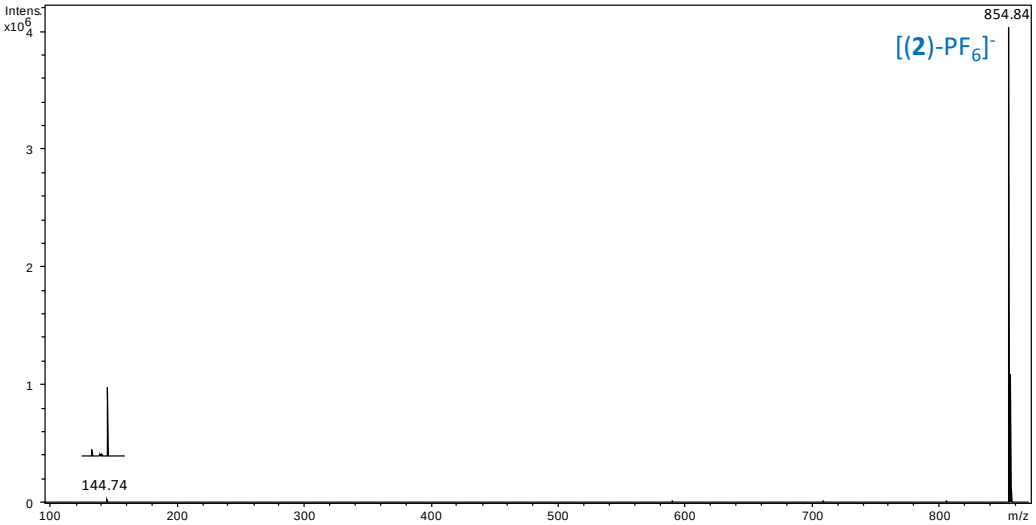
*MS/MS spectrum of the [(**2**)-SCN]$^-$ adduct (here **2** refers to compound **42**)*



*MS/MS spectrum of the [(**2**)-Cl]$^-$ adduct (here **2** refers to compound **42**)*



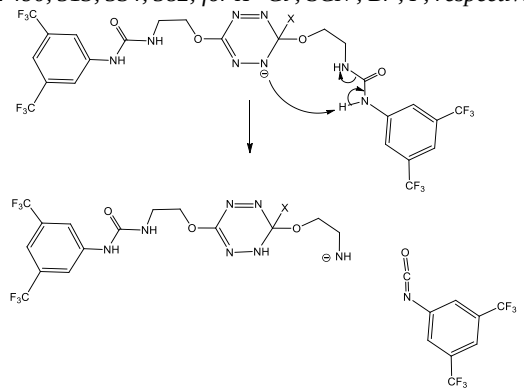
*MS/MS spectrum of the [(**2**)-I]⁻ adduct (here **2** refers to compound **42**)*



*MS/MS spectrum of the [(**2**)-PF_6]⁻ adduct (here **2** refers to compound **42**)*

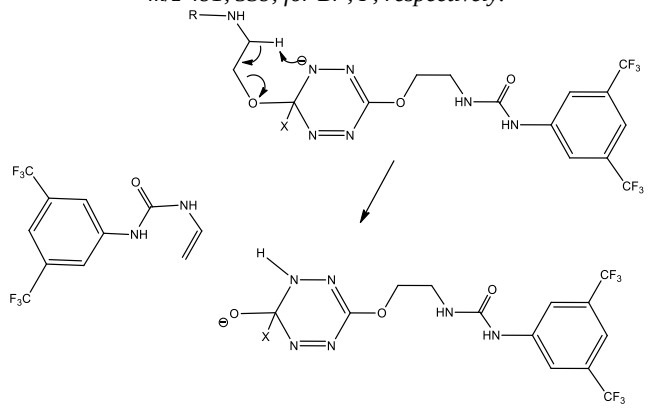
Annexe 56 Mécanismes des fragmentations associées au **Schéma 5.5**

m/z 490, 513, 534, 582, for X=Cl⁻, SCN⁻, Br⁻, I⁻, respectively.

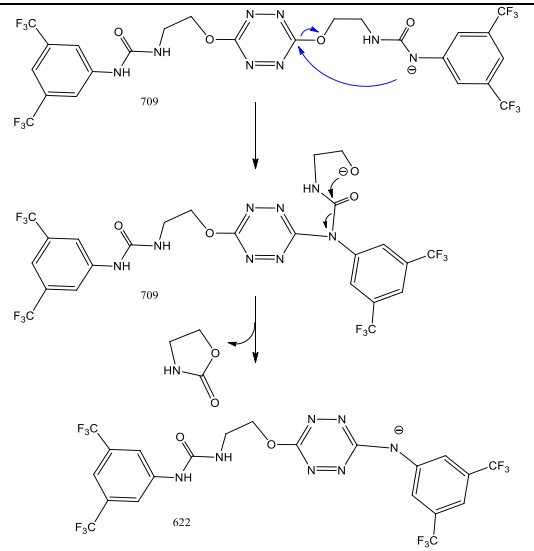


Formation of $[C_{15}H_{15}F_6XN_7O_3]^-$

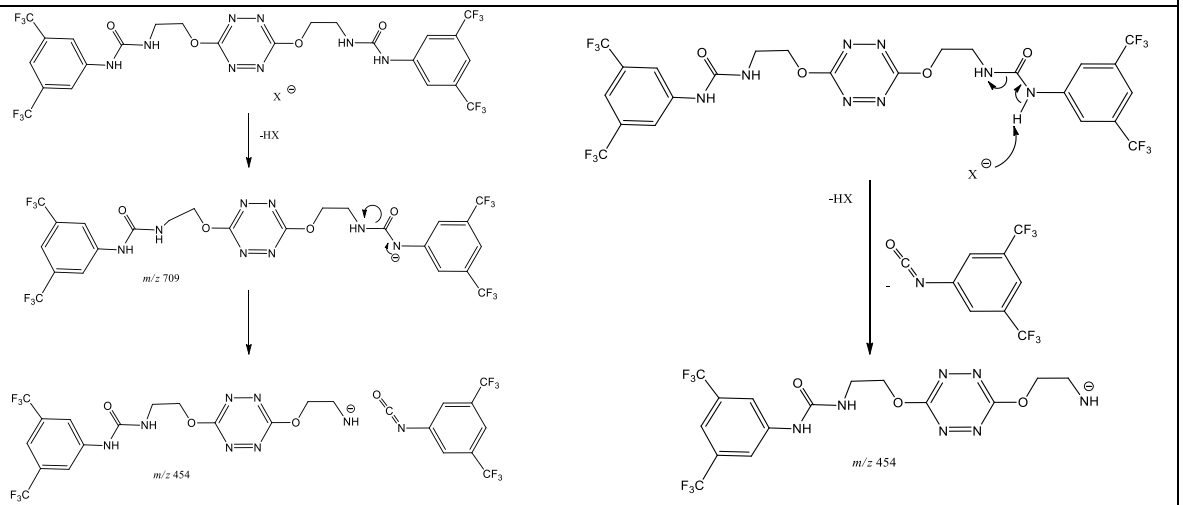
m/z 491, 539, for Br⁻, I⁻, respectively.



Formation of $[C_{13}H_{10}N_6O_3F_6X]^-$

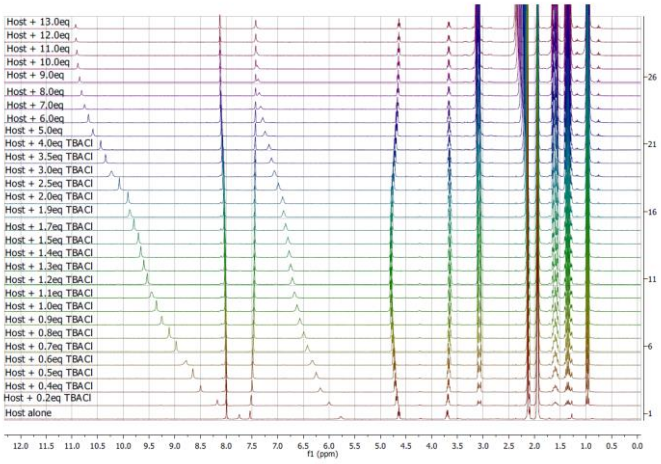


*Formation of m/z 622 from [(**42**)-H]⁻*



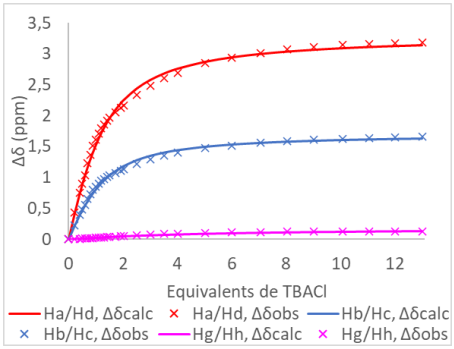
*Formation of m/z 454 from [(**42**)-X]⁻ and [(**42**)-H]*

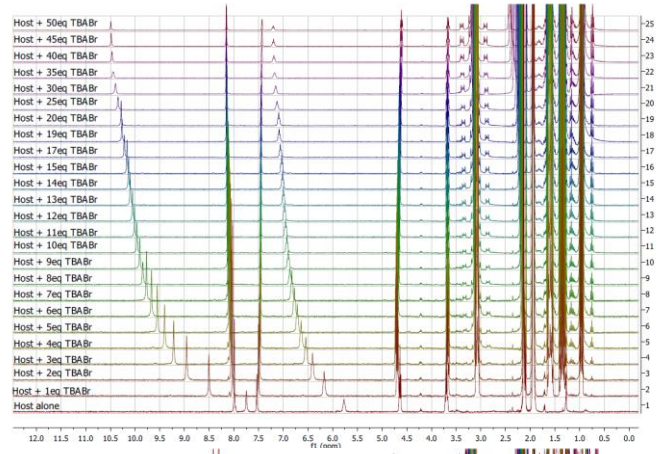
*Annexe 57 Dosages RMN du produit **42** avec les sels TBACl, TBABr, TBAI et TBASCN*



Dosage RMN 1H

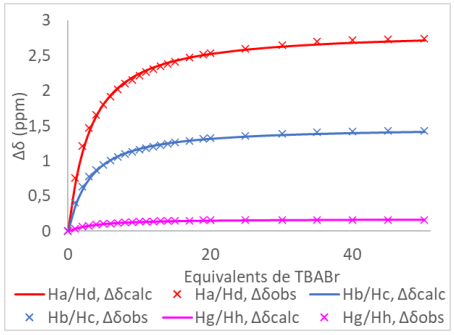
42 + TBACl

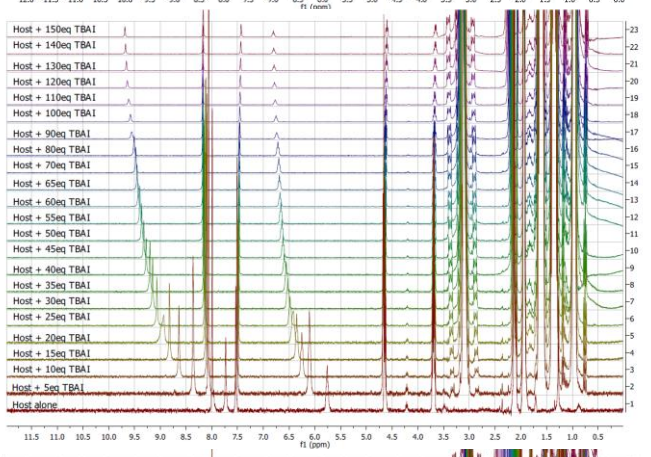




Dosage RMN 1H

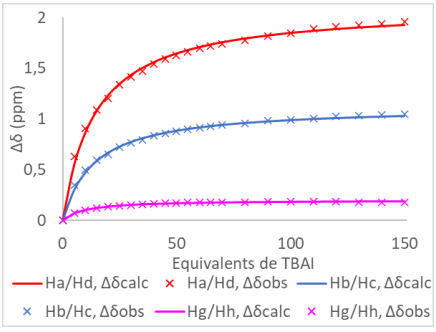
42 + TBABr

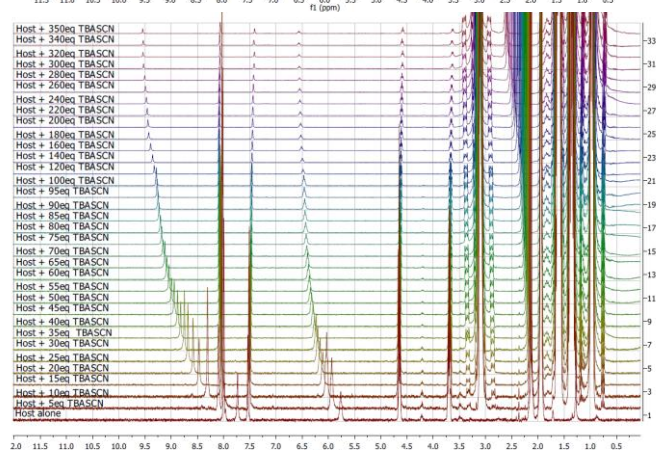




Dosage RMN 1H

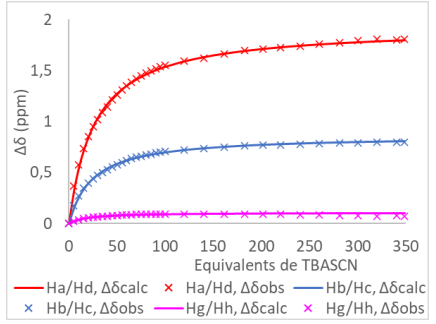
42 + TBAI



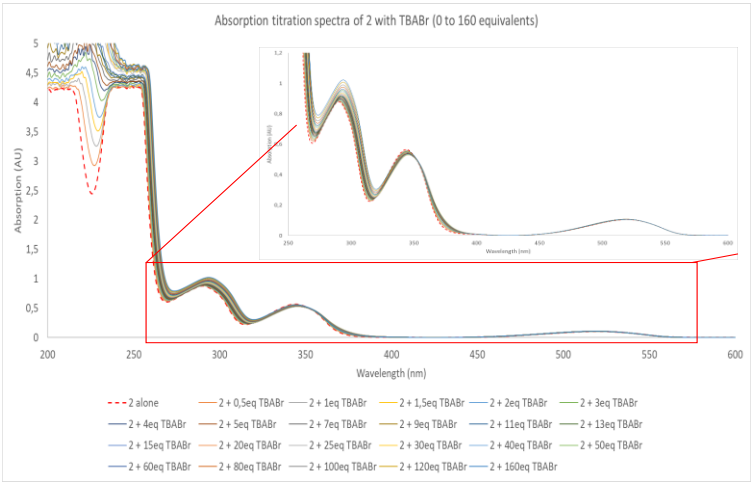


Dosage RMN 1H

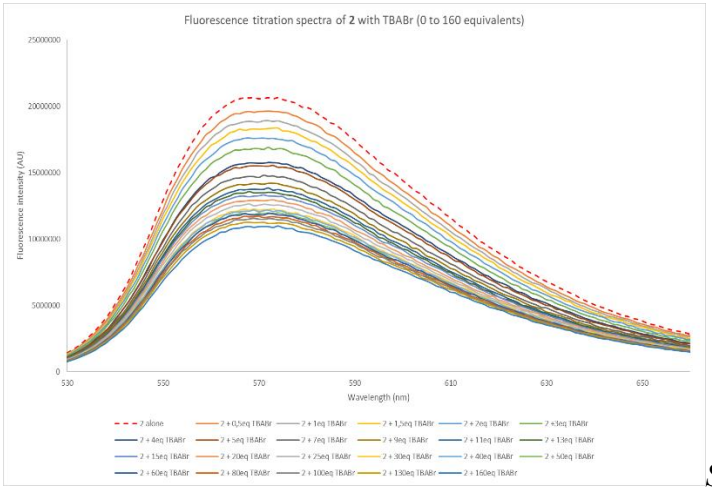
42 + TBASCN

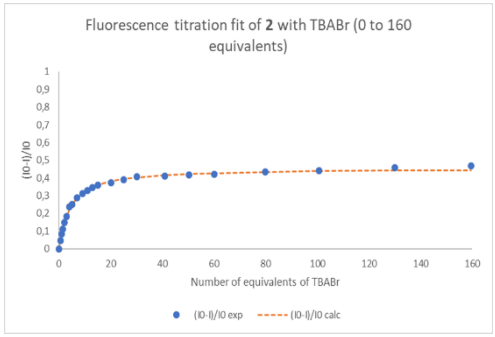


*Annexe 58 Dosages photophysiques avec le mélange **42**/TBABr (ici **42** est noté **2**)*

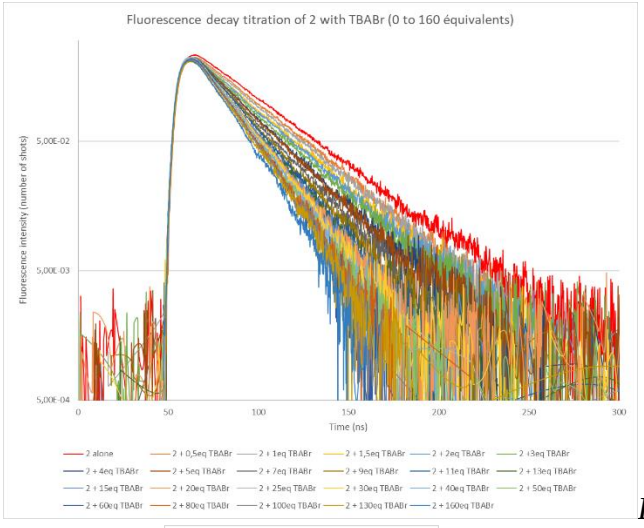


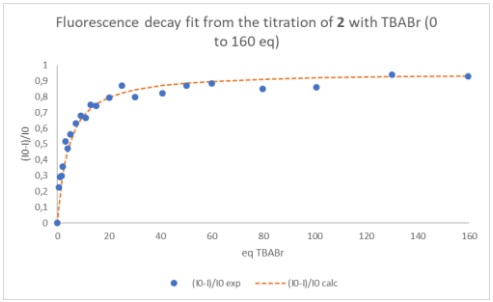
Spectroscopie d'absorption



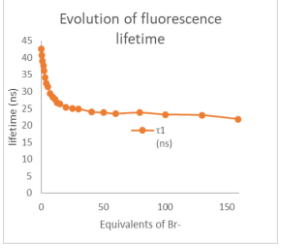


Spectroscopie d'émission



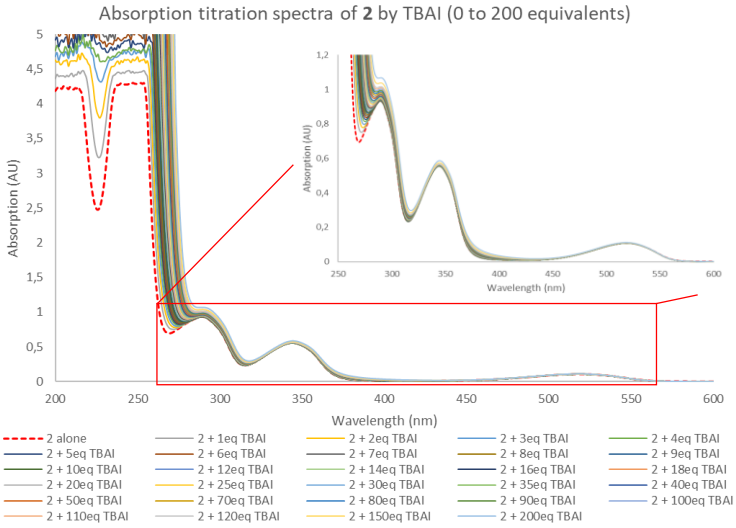


Déclins de fluorescence

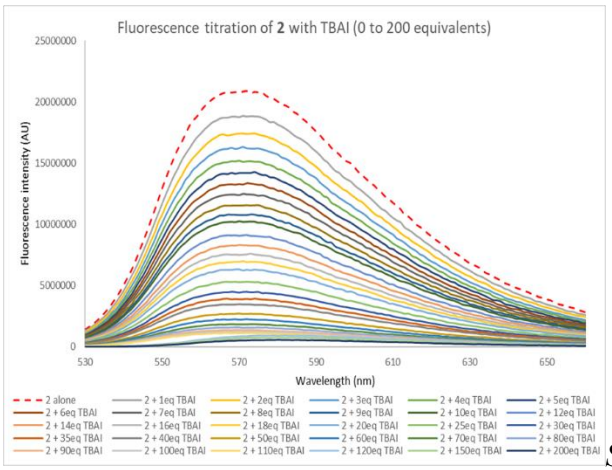


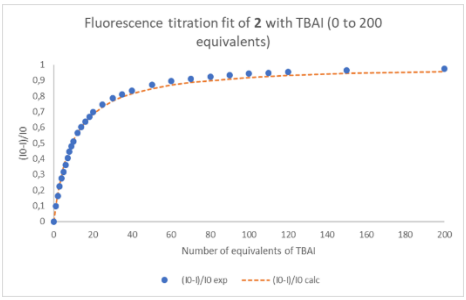
Analyse des temps de vie

*Annexe 59 Dosages photophysiques avec le mélange **42**/TBAI (ici **42** est noté **2**)*

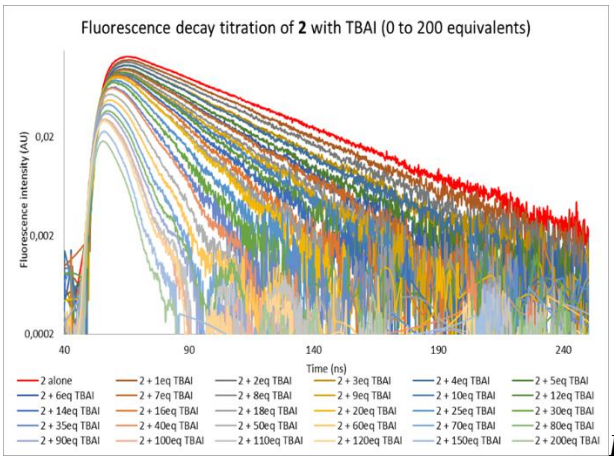


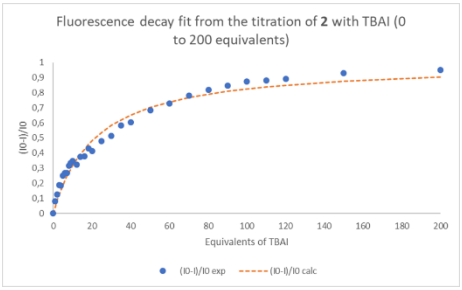
Spectroscopie d'absorption



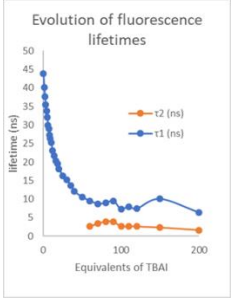


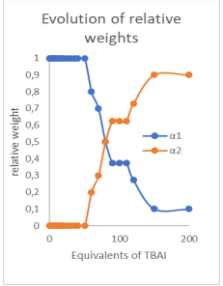
Spectroscopie d'émission

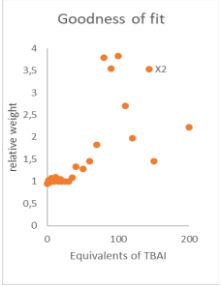




Déclins de fluorescence

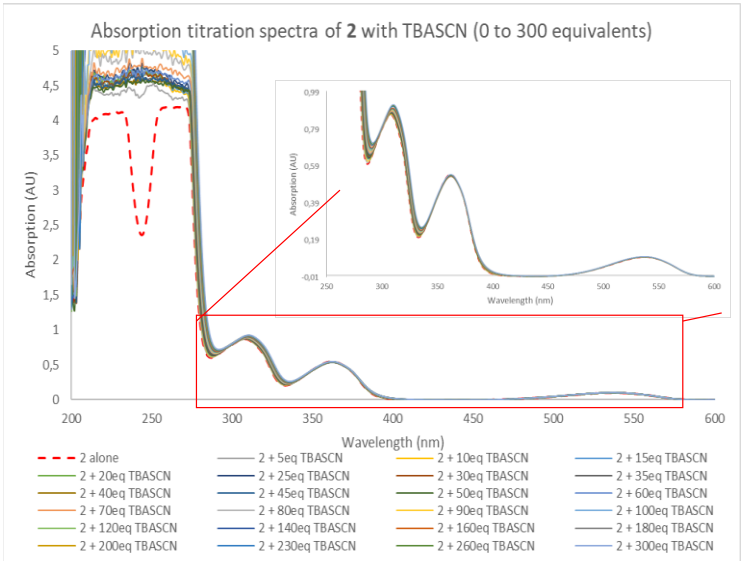




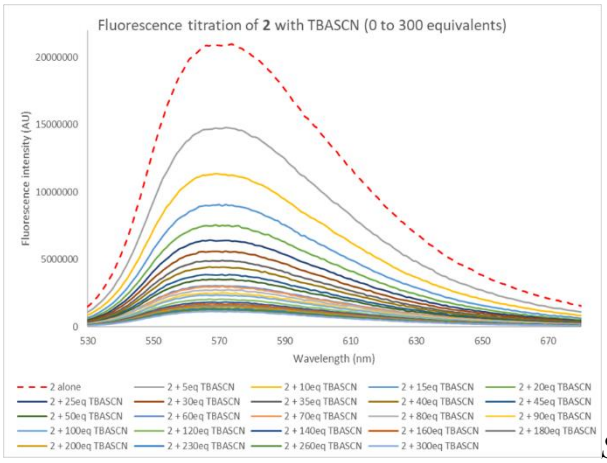


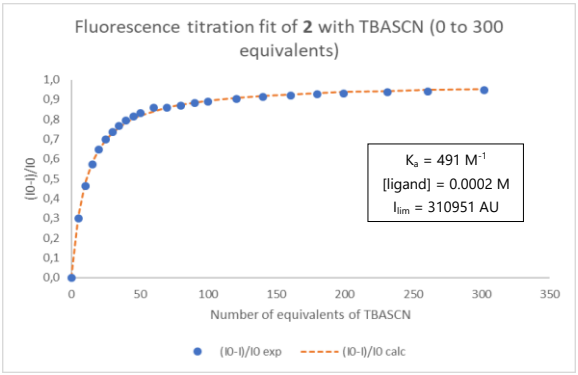
Analyse des temps de vie

*Annexe 60 Dosages photophysiques avec le mélange **42**/TBASCN (ici **42** est noté **2**)*

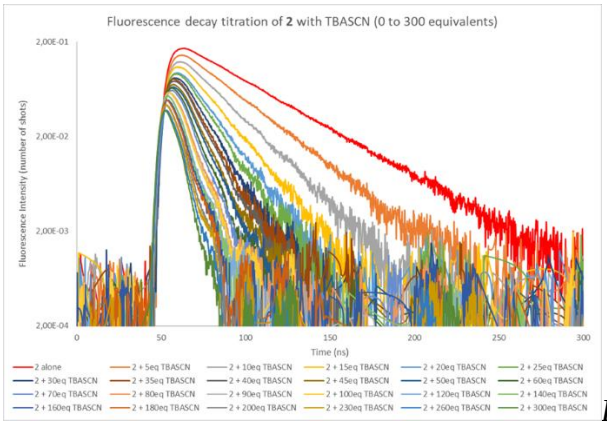


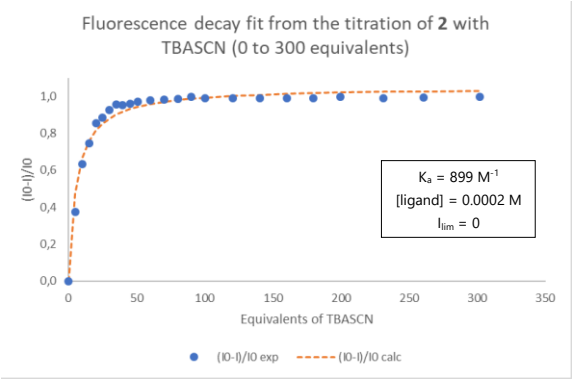
Spectroscopie d'absorption



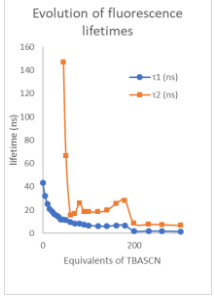


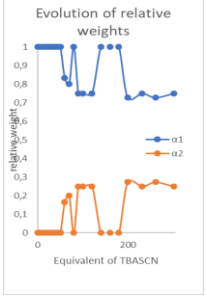
Spectroscopie d'émission

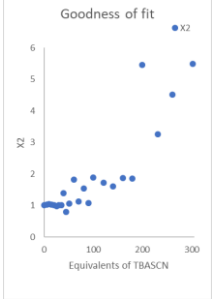




Déclins de fluorescence



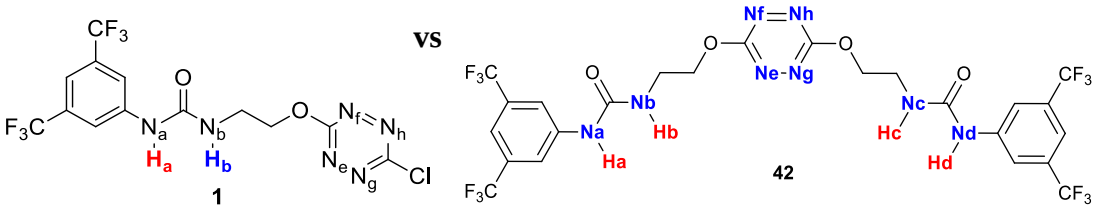




Analyse des temps de vie

*Annexe 61 Comparaison des récepteurs **1** et **42***

Data from **1** were extracted from our previous study.[254]

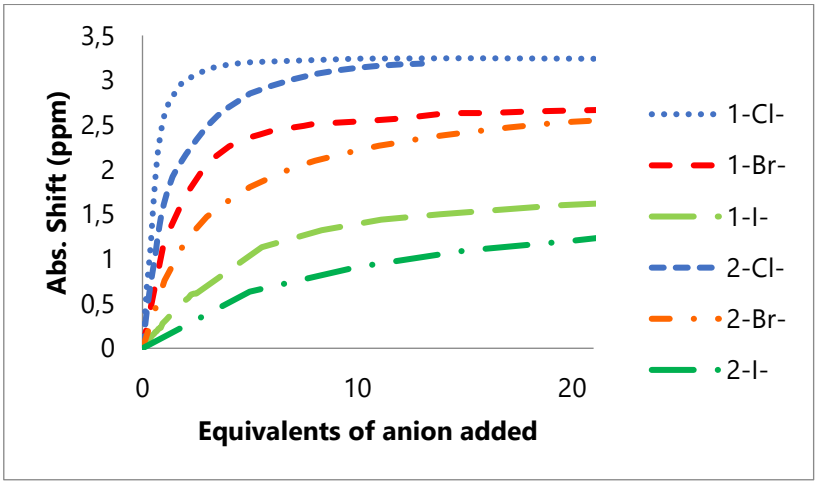


Geometrical parameters

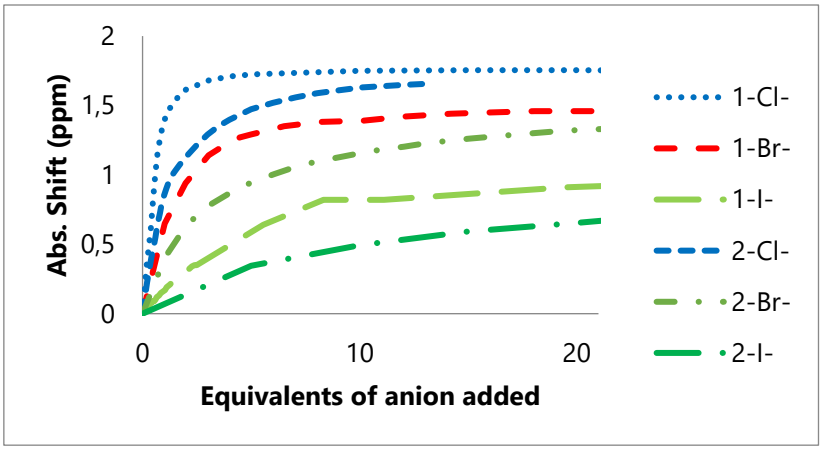
Entry	Bond[a]	**1**	**1**-Cl	**1**-Br	**1**-I	**42**	**42**-Cl	**42**-Br	**42**-I
1	N_a-H_a	1.011	1.037	1.034	1.029	1.009	1.026	1.026	1.023
2	N_b-H_b	1.011	1.030	1.027	1.023	1.009	1.023	1.022	1.020
3	N_c-H_c	---	---	---	---	1.008	1.022	1.020	1.020
4	N_d-H_d	---	---	---	---	1.010	1.027	1.027	1.026
5	H_a-X	---	2.099	2.217	2.545	---	2.190	2.343	2.617
6	H_b-X	---	2.207	2.399	2.751	---	2.256	2.440	2.702
7	H_c-X	---	---	---	---	---	2.243	2.464	2.745
8	H_d-X	---	---	---	---	---	2.223	2.310	2.533
9	X-centroid	---	3.12	3.15	3.49	---	3.313	3.421	3.785
10	N_e-X	---	3.491	3.515	3.774	---	3.494	3.761	4.109
11	N_f-X	---	3.500	3.579	3.722	---	3.664	3.753	3.877
12	N_g-X	---	3.411	3.393	3.874	---	3.561	3.851	4.223
13	N_h-X	---	3.403	3.436	3.822	---	3.736	3.854	4.017

[a] distances in Å

NMR shifts



*Absolute NMR shifts for H_a **1** and **42** (here 2 refers to compound **42**)*



*Absolute NMR shifts for H_b **1** and **42** (here 2 refers to compound **42**)*

	Entry	$K_{A,\ Ha/Hd}$[a]	$K_{A,\ Hb/Hc}$[a]	$K_{A,\ Hg/Hh}$[a]	$K_{A,\ SPECFIT}$[a]
1	**1**-Cl	5893	5700	5000	4892 ± 1 (0.6%)
2	**42**-Cl	459	487	61	424 ± 1 (0.4%)
3	**1**-Br	375	371	452	375 ± 1 (0.1%)
4	**42**-Br	114	116	93	296 ± 1 (1.3%)
5	**1**-I	64	67	77	70 ± 1 (0.2%)
6	**42**-I	21	22	33	20 ± 1 (0.2%)
7	**1**-SCN	37	37	59	37 ± 1 (0.4%)
8	**42**-SCN	11	12	17	11 ± 1 (0.1%)
9	**1**-PF_6	--[b]	--[b]	--[b]	--[b]
10	**42**-PF_6	--[b]	--[b]	--[b]	--[b]

[a] Binding constants in L/mol [b] No binding was observed

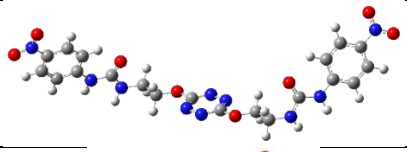
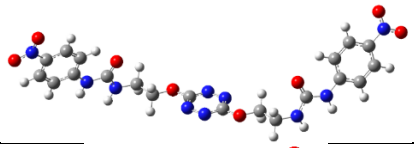
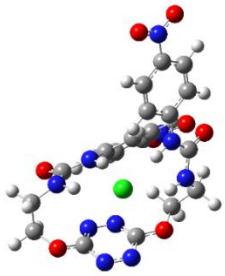
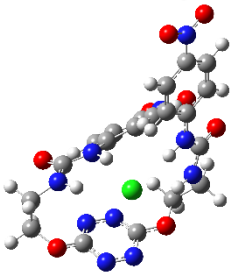
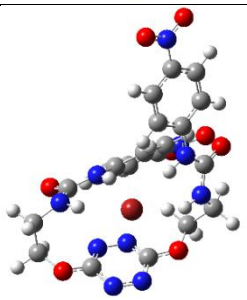
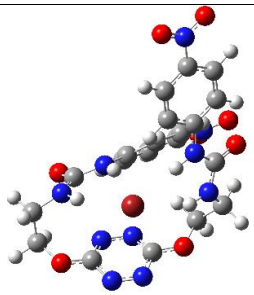
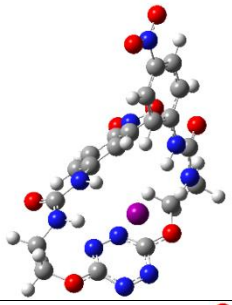
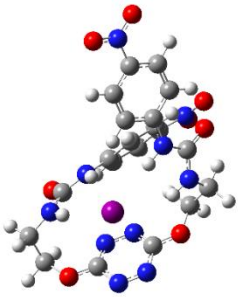
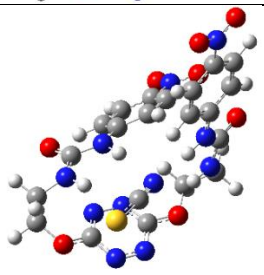
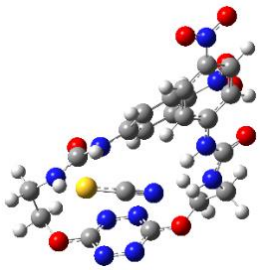
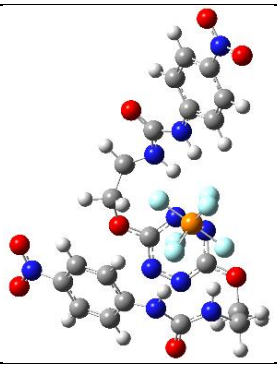
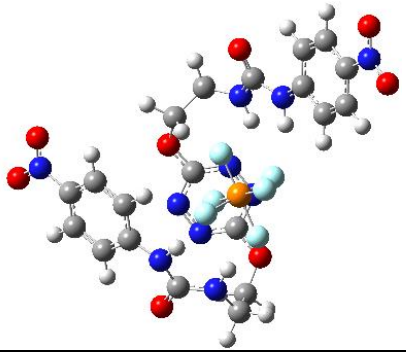
*Association constants measured by NMR titrations of **1** and **42** with different anions*

	Entry	$K_{A,\ abs,\ SPECFIT}$[a]	$K_{A,\ fluo}$[a]	$K_{A,\ fluo,\ SPECFIT}$[a]	$K_{A,\ decay}$[a]
1	**1**-Cl	108 ± 1 (10%)	1763	1875 ± 1 (1%)	1461
2	**42**-Cl	11190 ± 1 (1%)	27141	27886 ± 1 (1%)	30000
3	**1**-Br	810 ± 1 (11%)	1176	1217 ± 1 (3%)	478
4	**42**-Br	196 ± 1 (2.1%)	1325	1267 ± 1 (1.0%)	1300
5	**1**-I	980 ± 1 (14%)	1479	1390 ± 1 (1%)	532
6	**42**-I	8 ± 1 (0.5%)	564	514 ± 1 (1.7%)	237
7	**1**-SCN	26 ± 1 (1%)	1386	1341 ± 1 (1%)	163
8	**42**-SCN	18 ± 1 (0.6%)	491	499 ± 1 (2.5%)	899
9	**1**-PF_6	--[b]	--[b]	--[b]	--[b]
10	**42**-PF_6	--[b]	--[b]	--[b]	--[b]

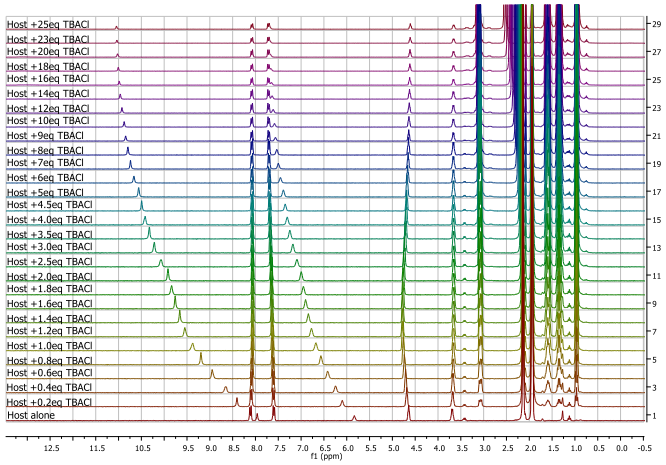
[a] Binding constants in L/mol [b] No binding was observed

*Association constants measured by photophysical titrations of **1** and **42** with different anions*

*Annexe 62 Comparaison des structures calculées dans le vide et dans l'acétonitrile du récepteur **43** et des complexes anioniques associés*

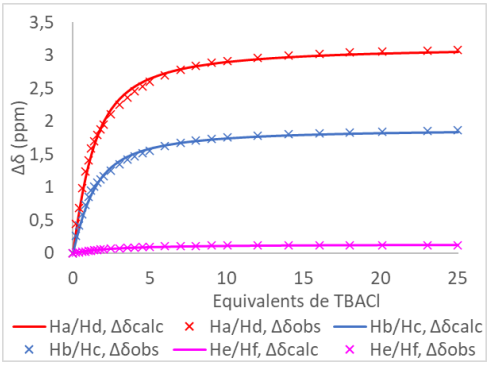
Entrée		***43*-X dans le vide**	***43*-X dans l'ACN**
1	Seul		
2	Cplx Cl		
3	Cplx Br		
4	Cplx I		
5	Cplx SCN		
6	Cplx PF_6		

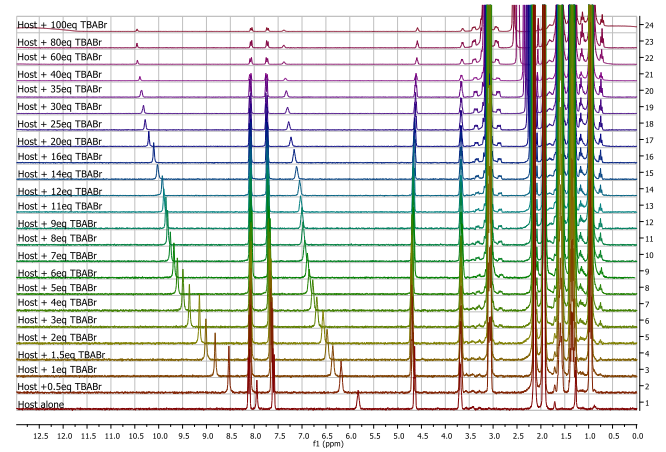
*Annexe 63 Dosages RMN du produit **43** avec les sels TBACl, TBABr, TBAI et TBASCN*



Dosage RMN 1H

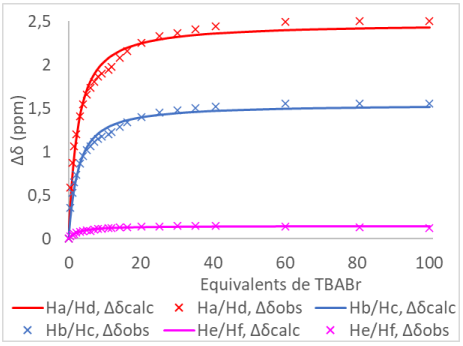
43 + TBACl

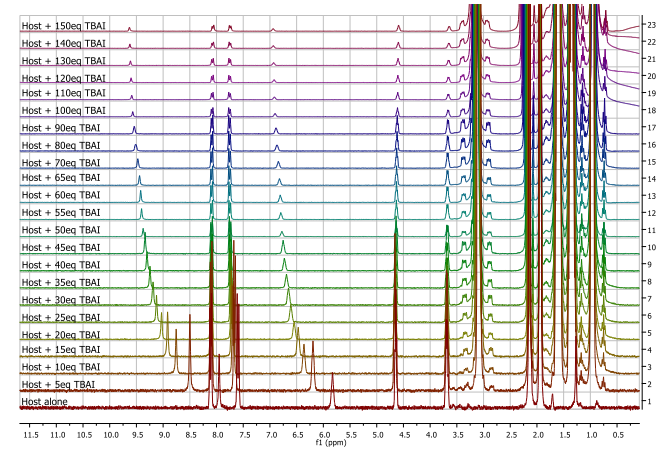




Dosage RMN 1H

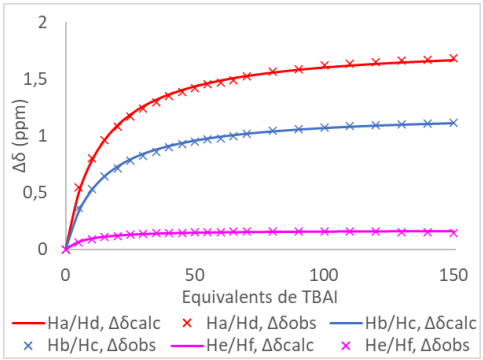
43 + TBABr

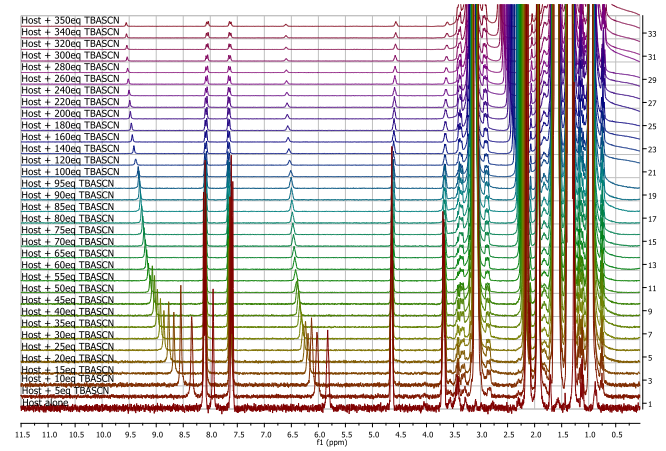




Dosage RMN 1H

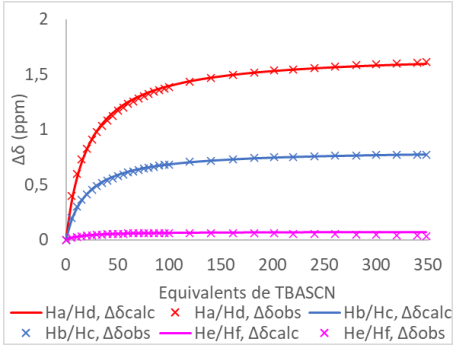
43 + TBAI



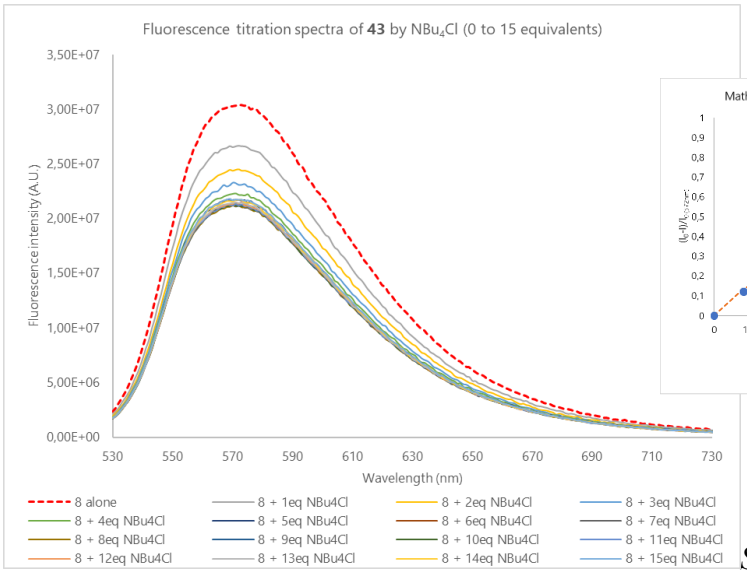


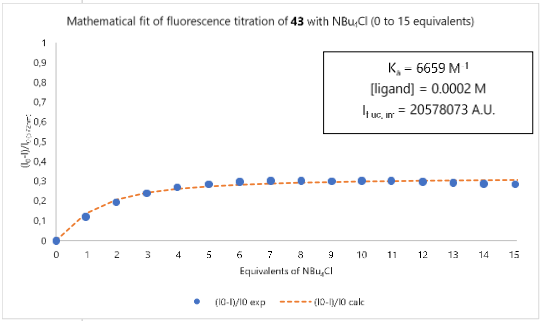
Dosage RMN 1H

43 + TBASCN

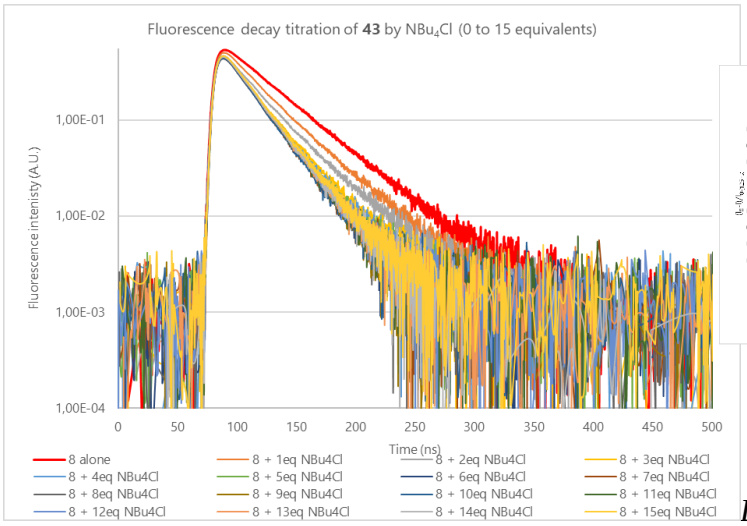


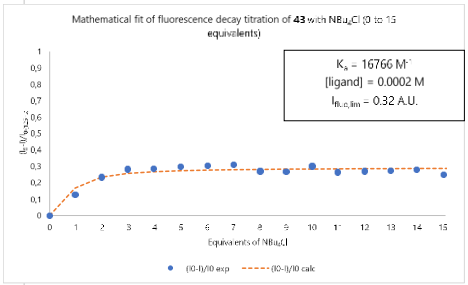
*Annexe 64 Dosages photophysiques avec le mélange **43**/TBACl (ici **43** est noté **8**)*



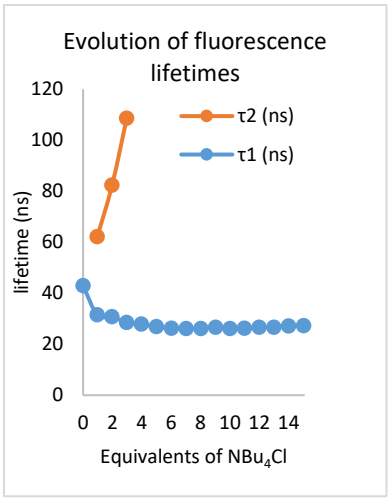


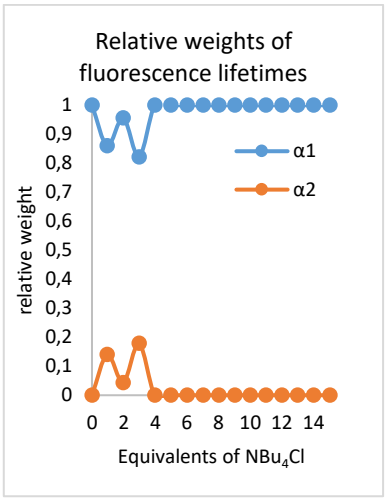
Spectroscopie d'émission

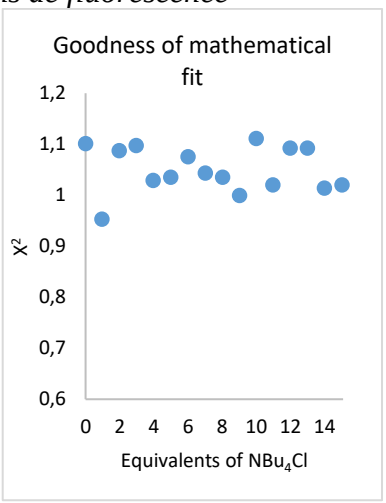




Déclins de fluorescence

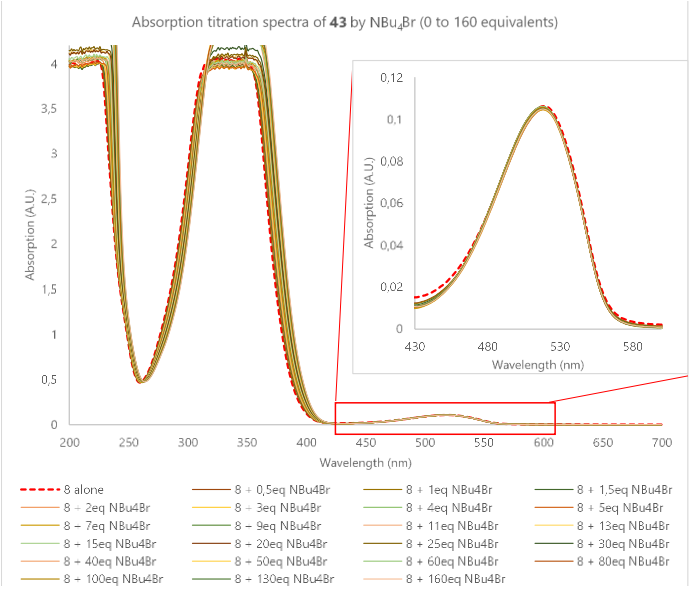




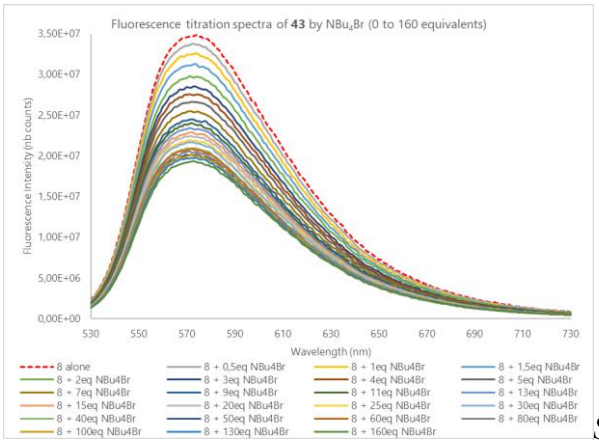


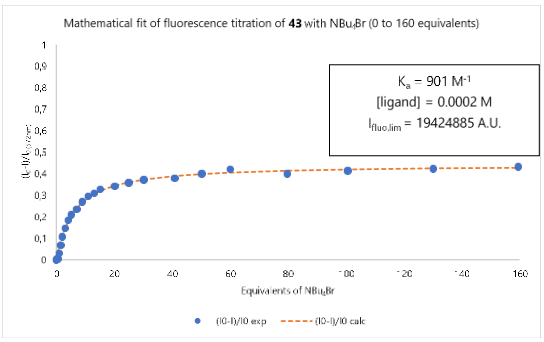
Analyse des temps de vie

*Annexe 65 Dosages photophysiques avec le mélange **43**/TBABr (ici **43** est noté **8**)*

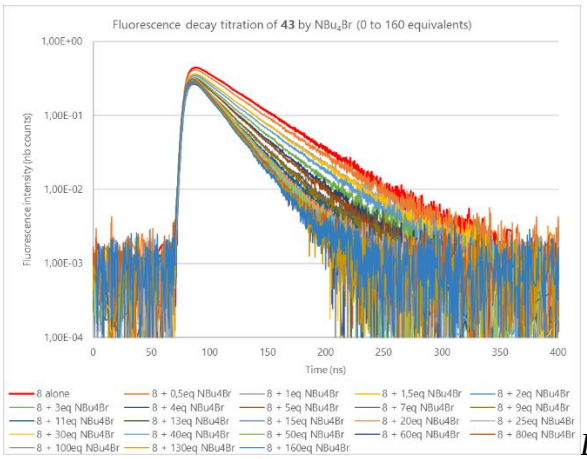


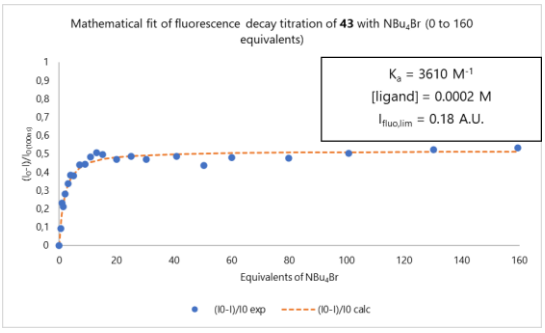
Spectroscopie d'absorption



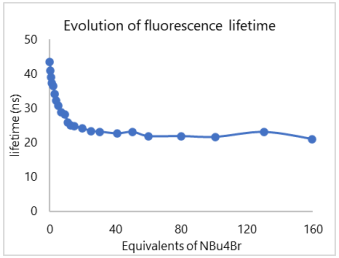


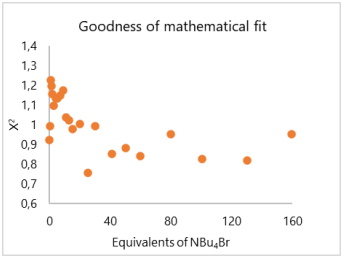
Spectroscopie d'émission





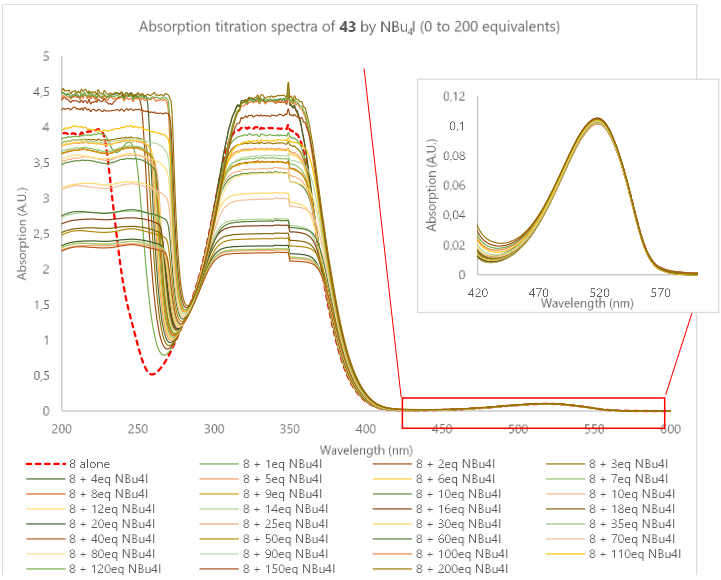
Déclins de fluorescence



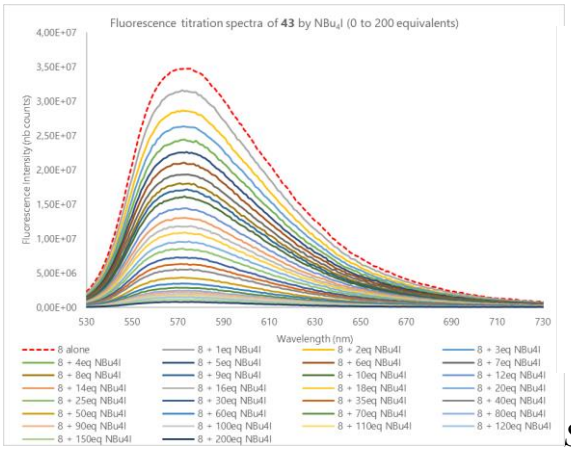


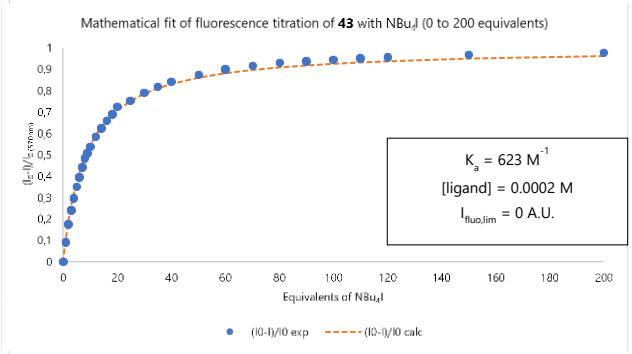
Analyse des temps de vie

*Annexe 66 Dosages photophysiques avec le mélange **43**/TBAI (ici **43** est noté **8**)*

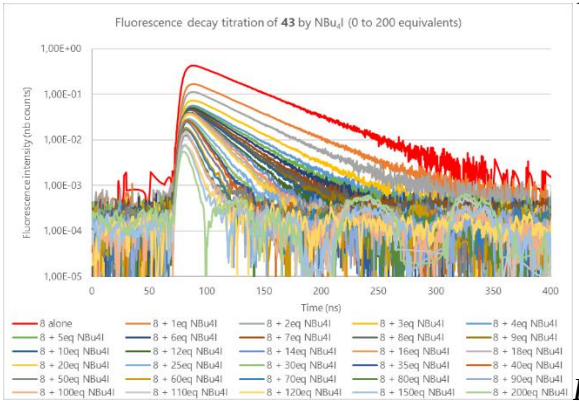


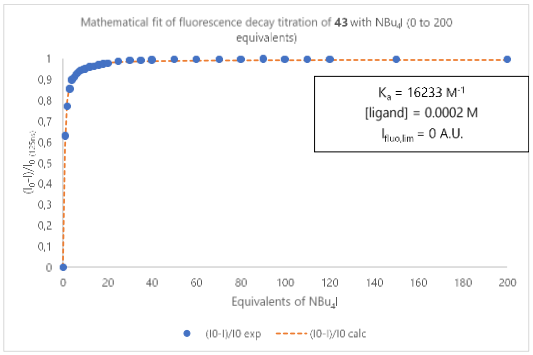
Spectroscopie d'absorption



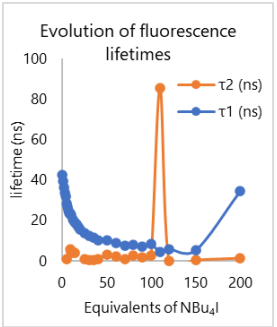


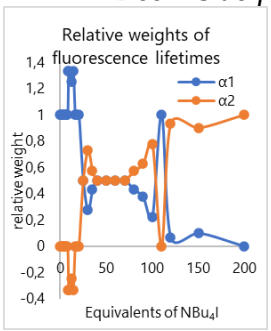
Spectroscopie d'émission

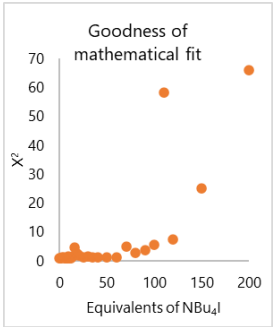




Déclins de fluorescence

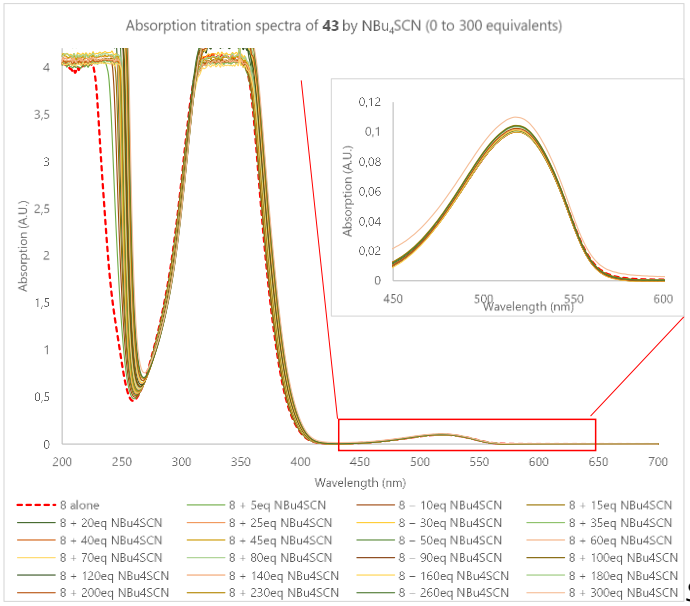




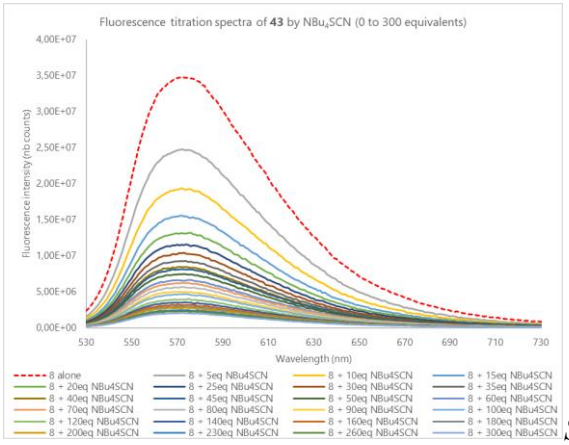


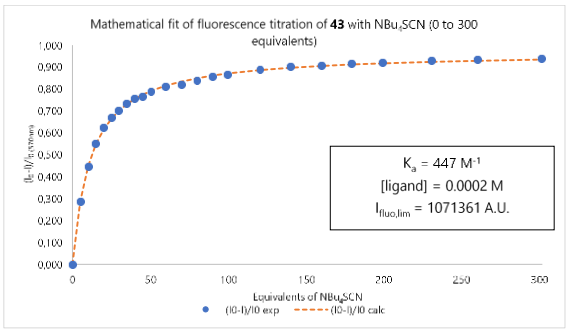
Analyse des temps de vie

*Annexe 67 Dosages photophysiques avec le mélange **43**/TBASCN (ici **43** est noté **8**)*

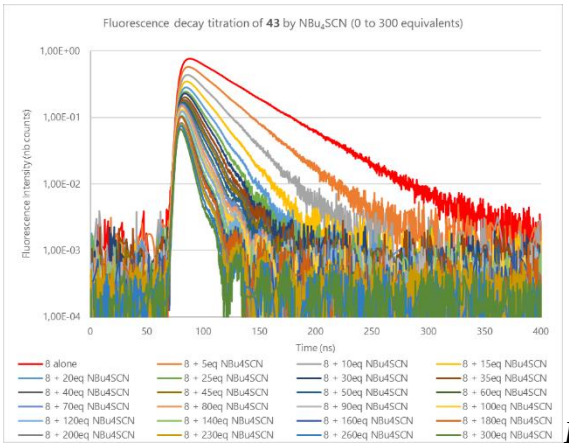


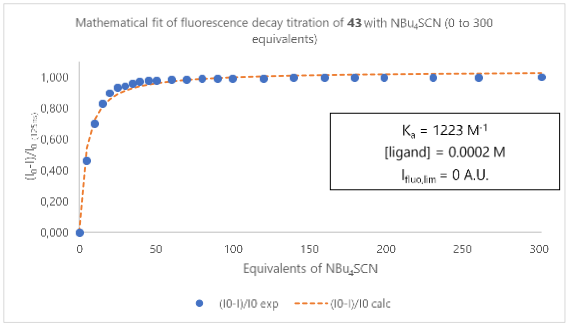
Spectroscopie d'absorption



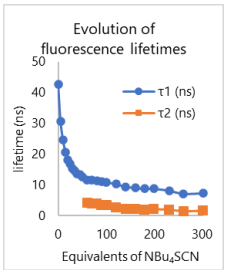


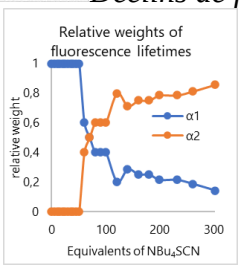
Spectroscopie d'émission

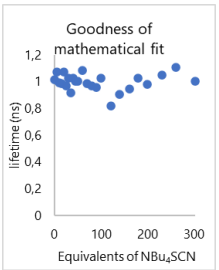




Déclins de fluorescence

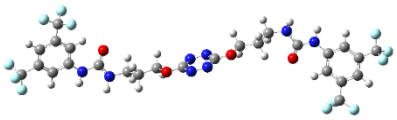
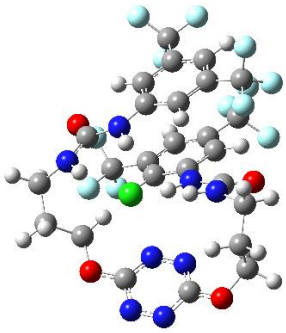
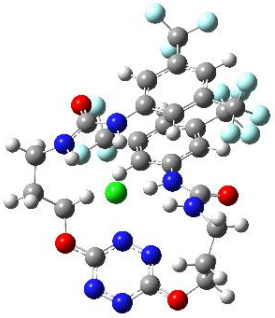
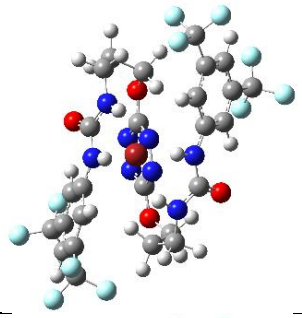
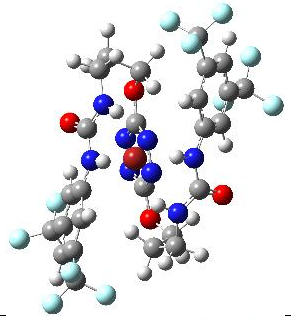
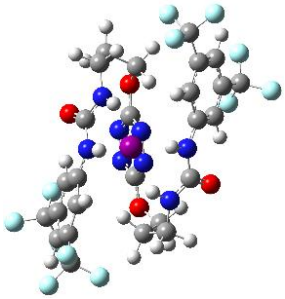
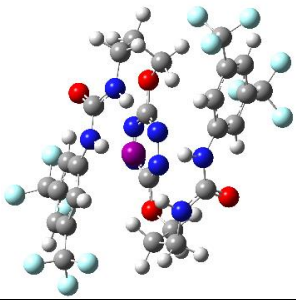
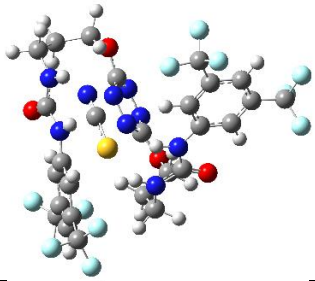
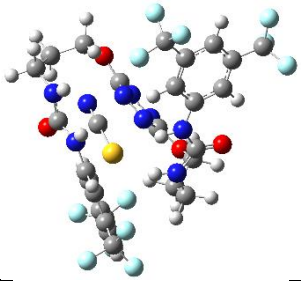
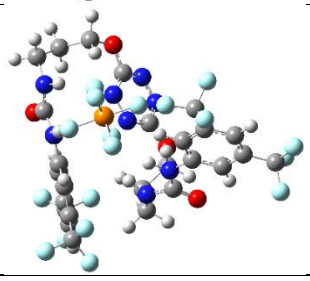
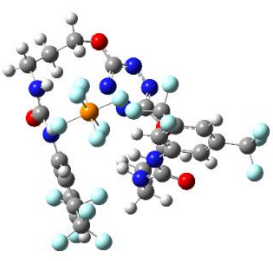




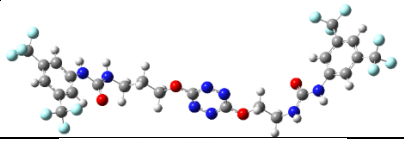
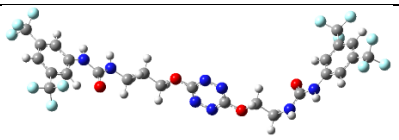
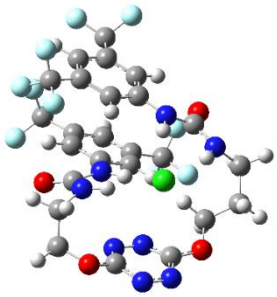
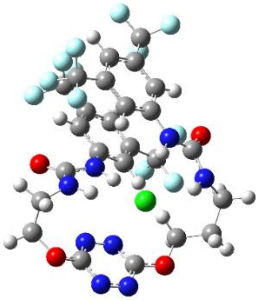
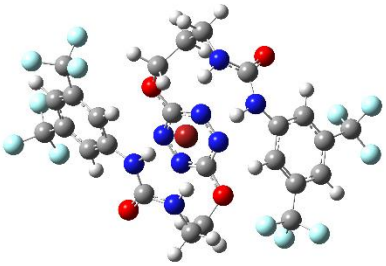
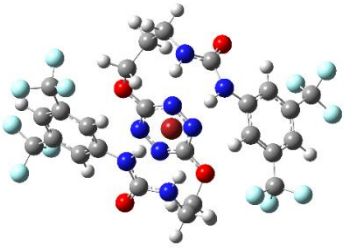
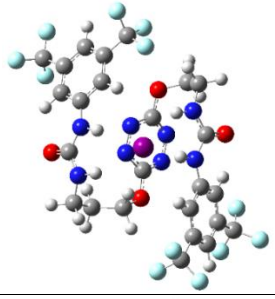
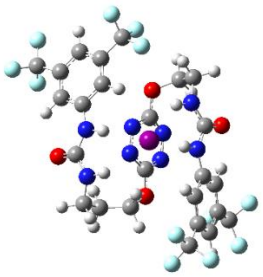
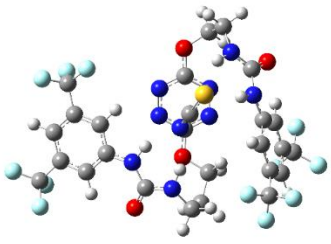
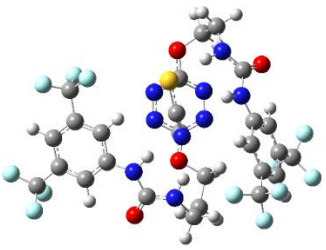
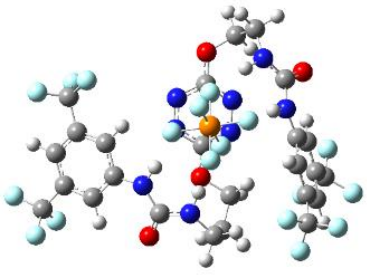
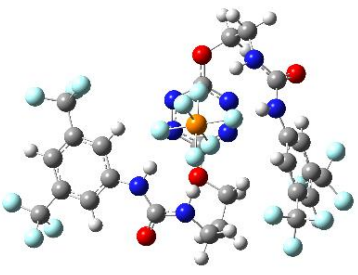


Analyse des temps de vie

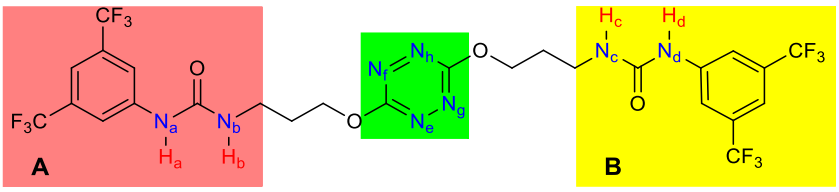
*Annexe 68 Comparaison des structures calculées dans le vide et dans l'acétonitrile du récepteur **45** et des complexes anioniques associés*

Entrée		***45*-X dans le vide**	***45*-X dans l'ACN**
1	Seul		
2	Cplx Cl		
3	Cplx Br		
4	Cplx I		
5	Cplx SCN		
6	Cplx PF_6		

*Annexe 69 Comparaison des structures calculées dans le vide et dans l'acétonitrile du récepteur **46** et des complexes anioniques associés*

Entrée		***46*-X dans le vide**	***46*-X dans l'ACN**
1	Seul		
2	Cplx Cl		
3	Cplx Br		
4	Cplx I		
5	Cplx SCN		
6	Cplx PF_6		

*Annexe 70 Paramètres géométriques clés dans les structures **45** et **45**-X*



Entrée	Angles[a]	**45**	**45**-Cl	**45**-Br	**45**-I	**45**-SCN	**45**-PF_6
1	Plan A/Plan B	28.6	15.1	53.5	52.1	88.9	70.9
2	Plan A/Tétrazine	81.0	24.2	16.8	16.6	33.6	46.2
3	Plan B/Tétrazine	81.0	34.8	57.2	56.3	80.2	89.5

[a] angles mesurés en degrés

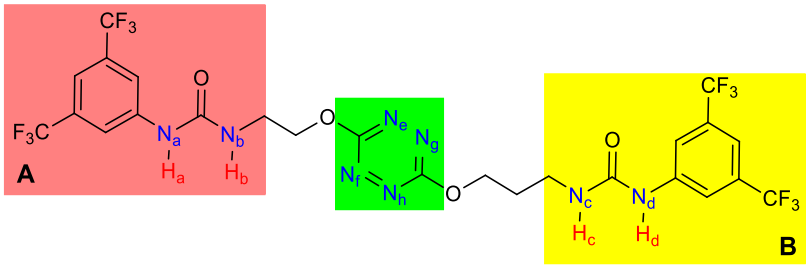
*Angles caractéristiques des géométries des complexes **45**-X calculées au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

Entrée	Liaison[a]	**45**	**45**-Cl	**45**-Br	**45**-I
1	N_a-H_a	1.009	1.026	1.032	1.028
2	N_b-H_b	1.010	1.021	1.017	1.017
3	N_c-H_c	1.010	1.017	1.015	1.016
4	N_d-H_d	1.009	1.025	1.031	1.026
5	H_a-X	---	2.231	2.223	2.461
6	H_b-X	---	2.322	2.610	2.817
7	H_c-X	---	2.188	2.745	2.956
8	H_d-X	---	2.499	2.255	2.517
9	X-centroïde	---	3.878	6.170	6.453
10	N_e-X	---	3.432	5.181	5.461
11	N_f-X	---	4.447	7.341	7.622
12	N_g-X	---	3.796	5.081	5.363
13	N_h-X	---	4.740	7.270	7.551

[a] distances en Å

*Longueurs caractéristiques des complexes **45**-X calculés au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

*Annexe 71 Paramètres géométriques clés dans les structures **46** et **46**-X*



Entrée	Angles[a]	**46**	**46**-Cl	**46**-Br	**46**-I	**46**-SCN	**46**-PF_6
1	Plan A/Plan B	72.1	15.2	86.9	82.2	89.4	81.0
2	Plan A/Tétrazine	74.3	12.1	14.9	14.0	65.5	57.1
3	Plan B/Tétrazine	85.9	13.0	80.7	86.2	24.2	41.9

[a] angles mesurés en degrés

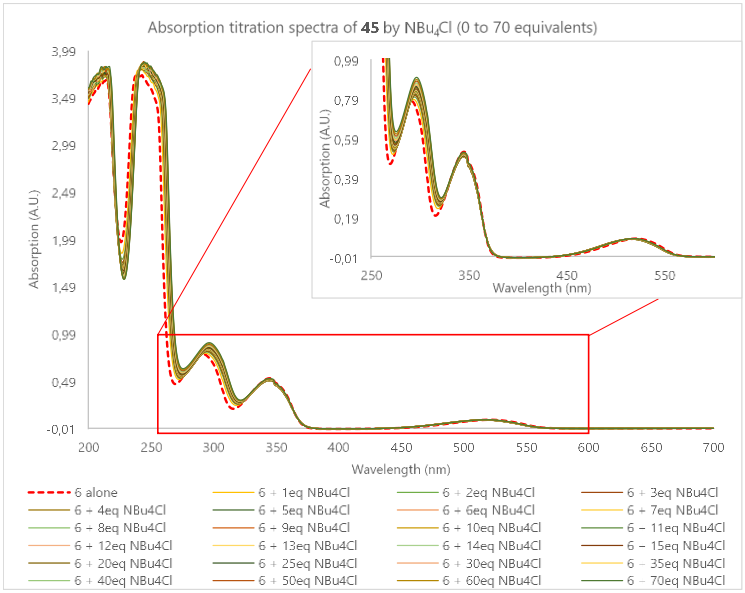
*Angles caractéristiques des géométries des complexes **45**-X calculées au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

Entrée	Liaison[a]	**46**	**46**-Cl	**46**-Br	**46**-I
1	N_a-H_a	1.009	1.022	1.032	1.028
2	N_b-H_b	1.009	1.023	1.017	1.017
3	N_c-H_c	1.010	1.021	1.018	1.018
4	N_d-H_d	1.009	1.025	1.026	1.023
5	H_a-X	---	2.318	2.234	2.480
6	H_b-X	---	2.234	2.681	2.931
7	H_c-X	---	2.311	2.583	2.783
8	H_d-X	---	2.262	2.326	2.598
9	X-centroïde	---	3.453	4.402	4.652
10	N_e-X	---	3.615	3.862	4.066
11	N_f-X	---	4.071	5.379	5.657
12	N_g-X	---	3.404	3.733	3.926
13	N_h-X	---	3.885	5.297	5.561

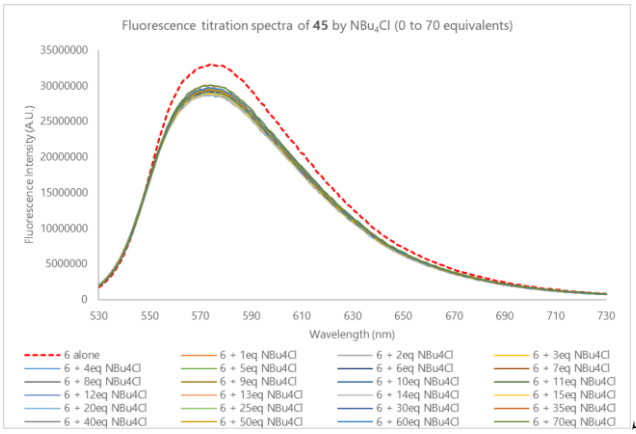
[a] distances en Å

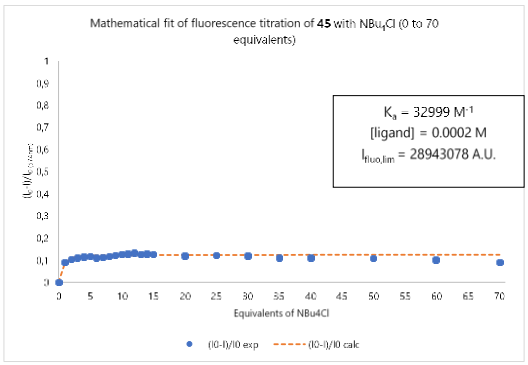
*Longueurs caractéristiques des complexes **46**-X calculés au niveau APFD/6-31+G(d,p)*

*Annexe 72 Dosages photophysiques avec le mélange **45**/TBACl (ici **45** est noté **6**)*

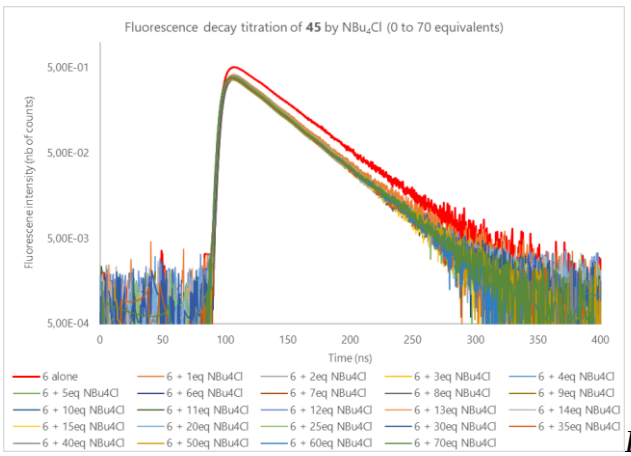


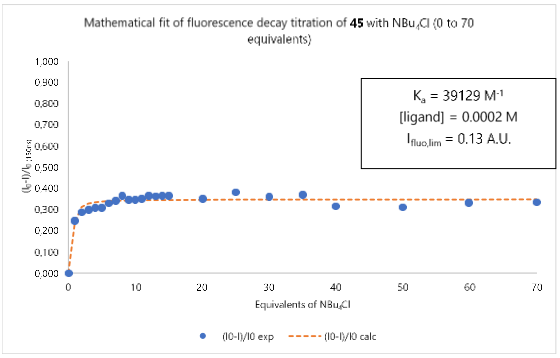
Spectroscopie d'absorption



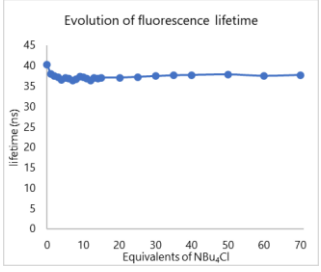


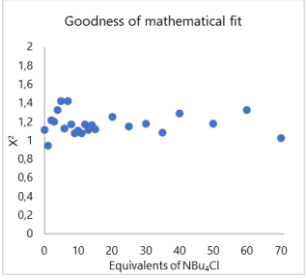
Spectroscopie d'émission





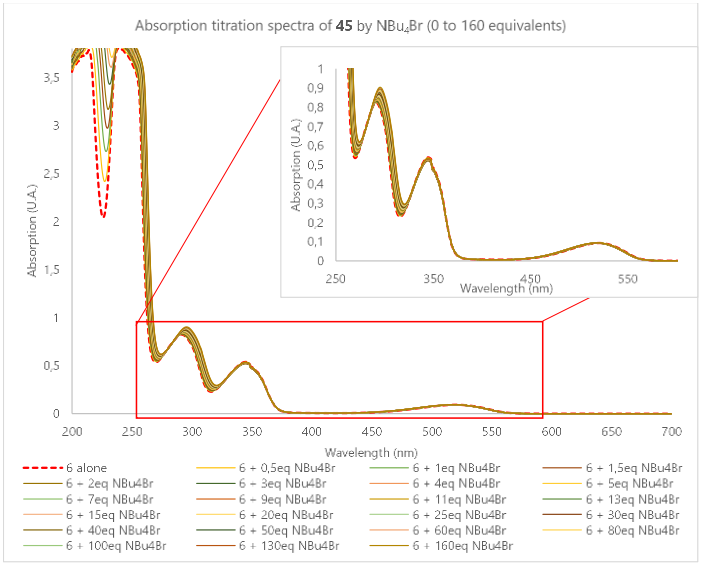
Déclins de fluorescence



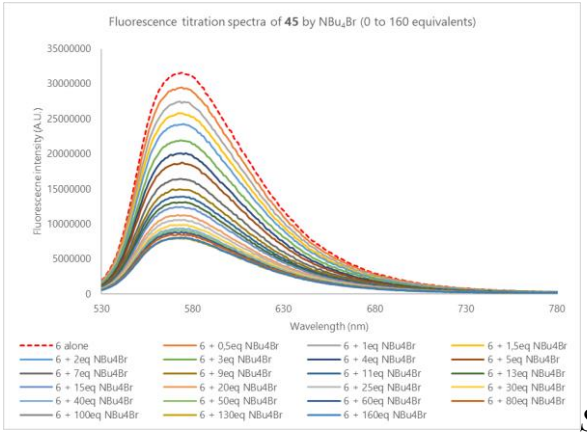


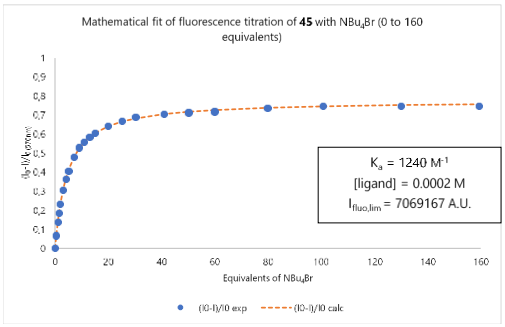
Analyse des temps de vie

*Annexe 73 Dosages photophysiques avec le mélange **45**/TBABr (ici **45** est noté **6**)*

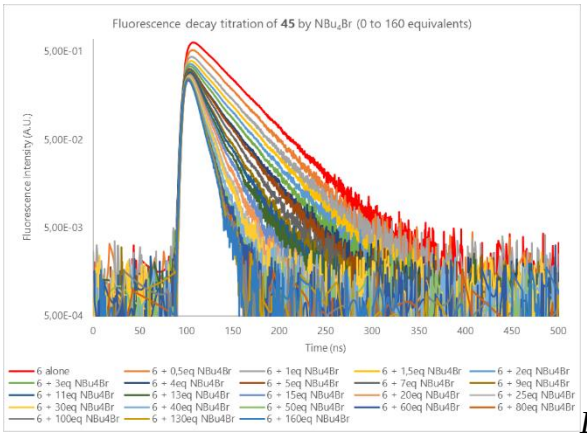


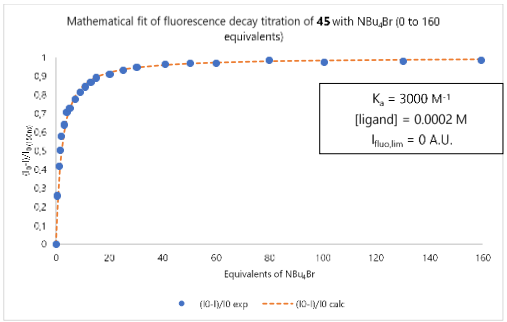
Spectroscopie d'absorption



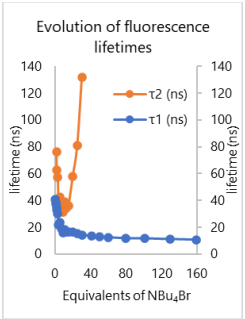


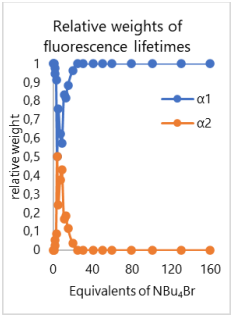
Spectroscopie d'émission

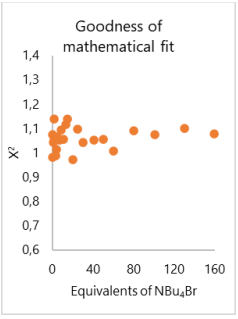




Déclins de fluorescence

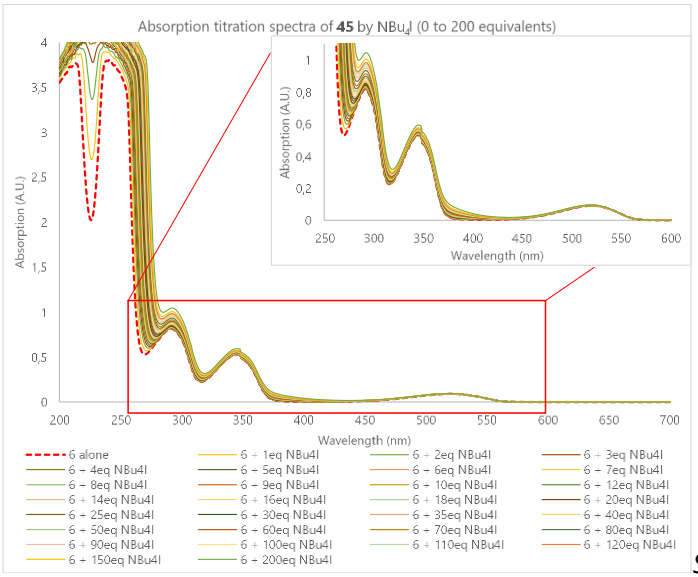




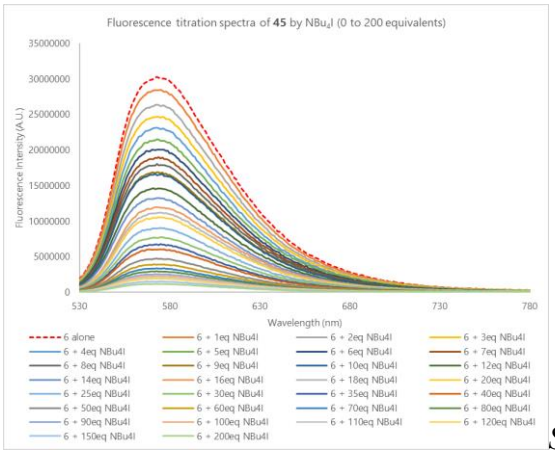


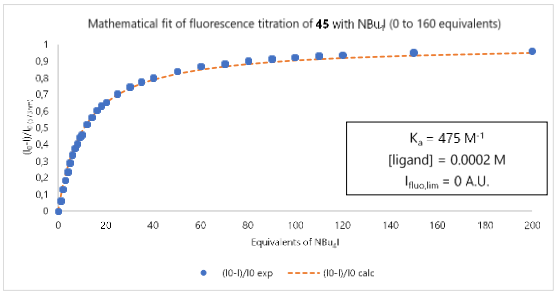
Analyse des temps de vie

*Annexe 74 Dosages photophysiques avec le mélange **45**/TBAI (ici **45** est noté **6**)*

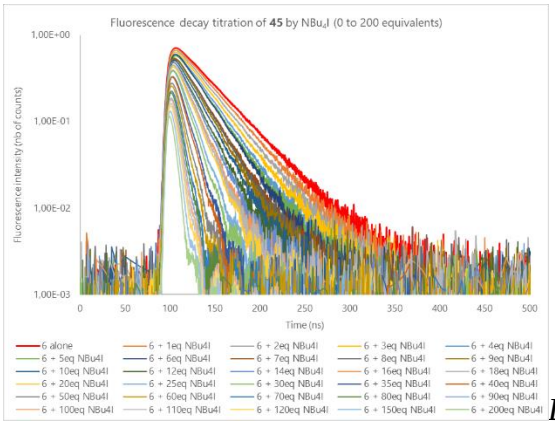


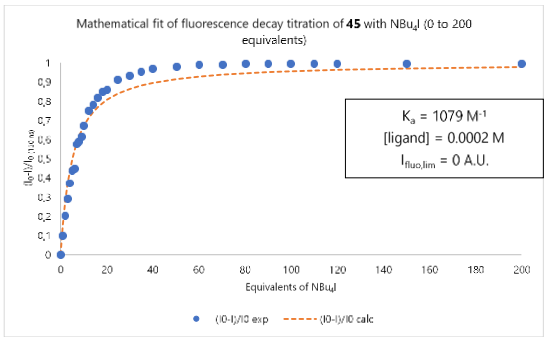
Spectroscopie d'absorption



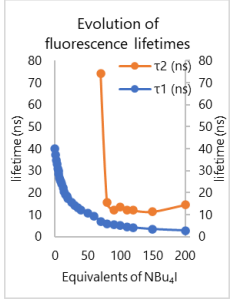


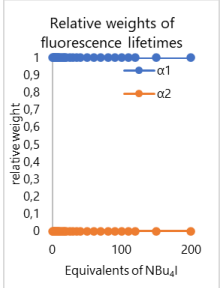
Spectroscopie d'émission

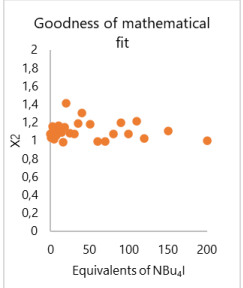




Déclins de fluorescence

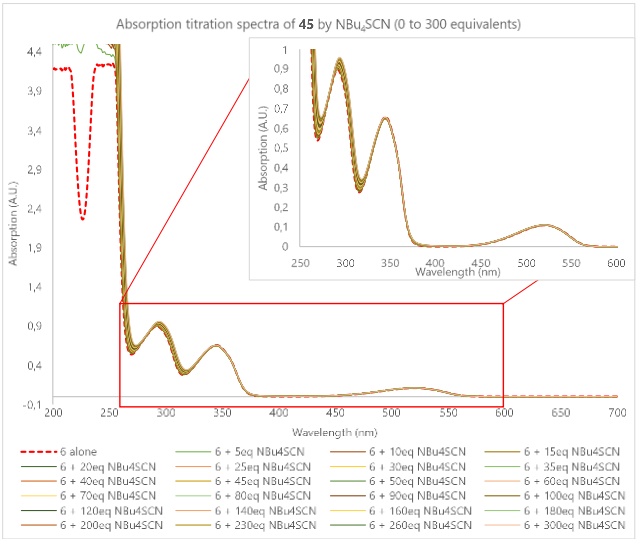




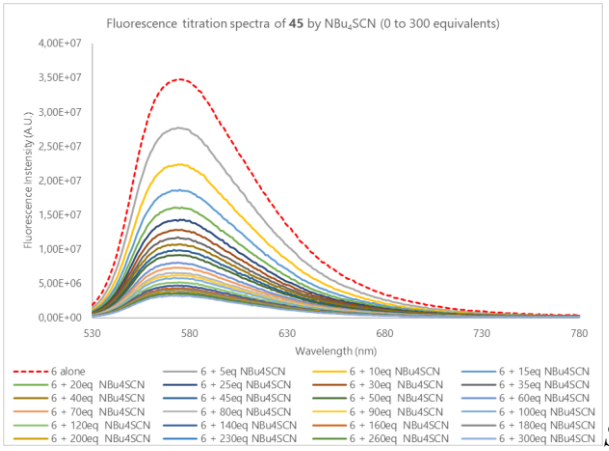


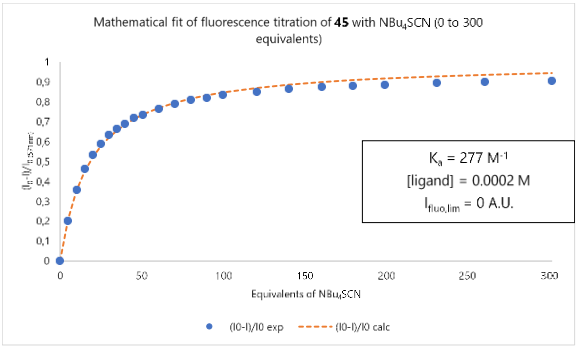
Analyse des temps de vie

*Annexe 75 Dosages photophysiques avec le mélange **45**/TBASCN (ici **45** est noté **6**)*

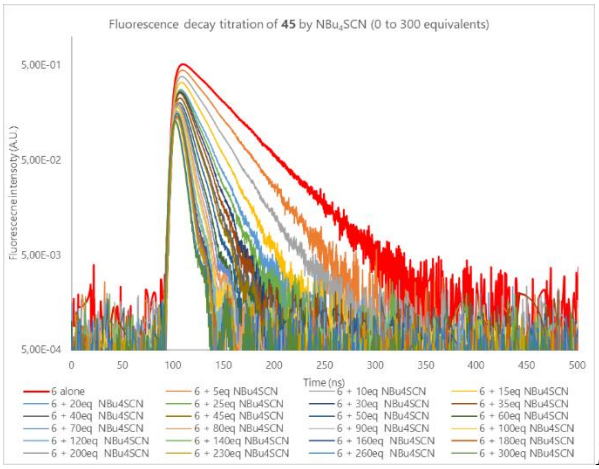


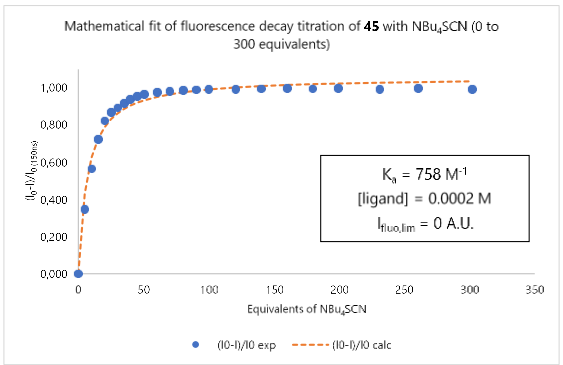
Spectroscopie d'absorption



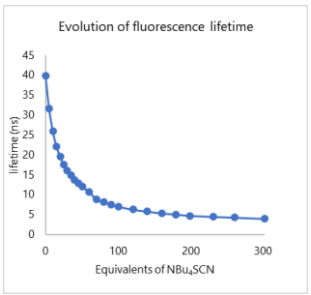


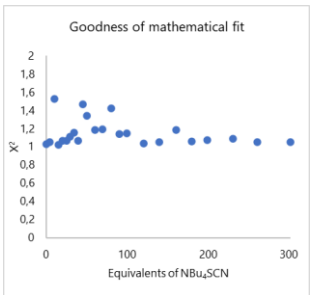
Spectroscopie d'émission





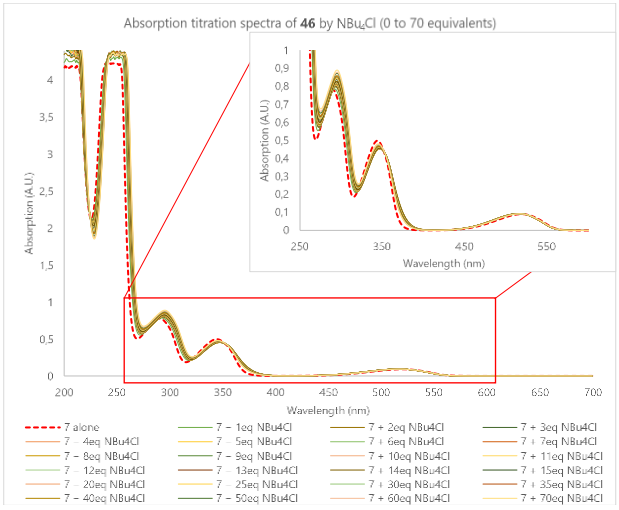
Déclins de fluorescence



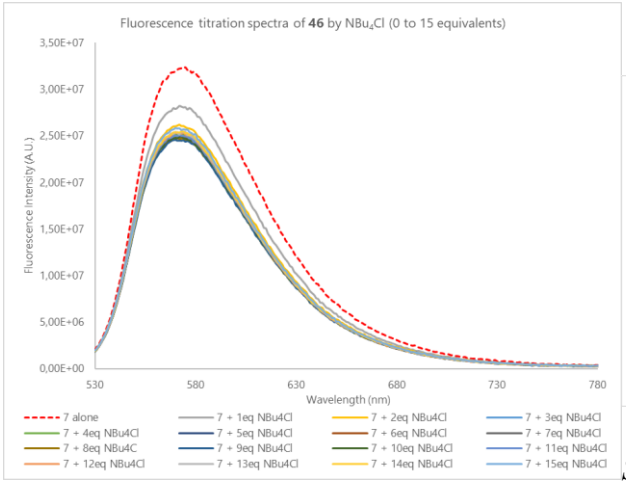


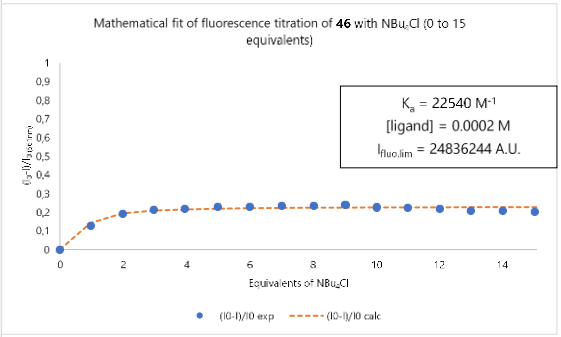
Analyse des temps de vie

*Annexe 76 Dosages photophysiques avec le mélange **46**/TBACl (ici **46** est noté **7**)*

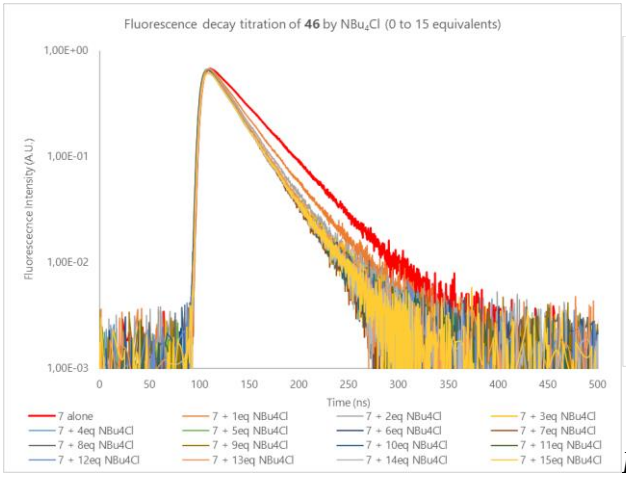


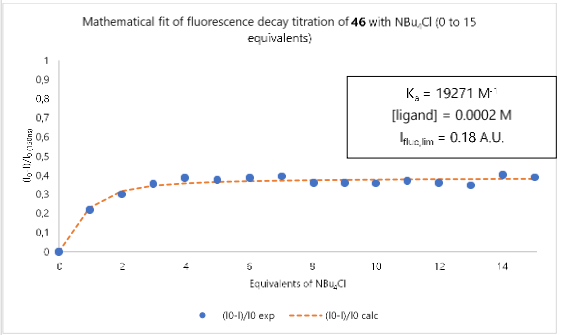
Spectroscopie d'absorption



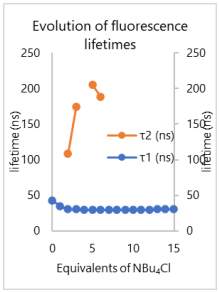


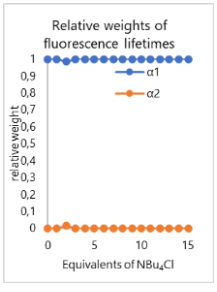
Spectroscopie d'émission

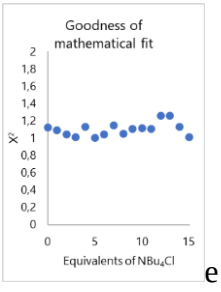




Déclins de fluorescence

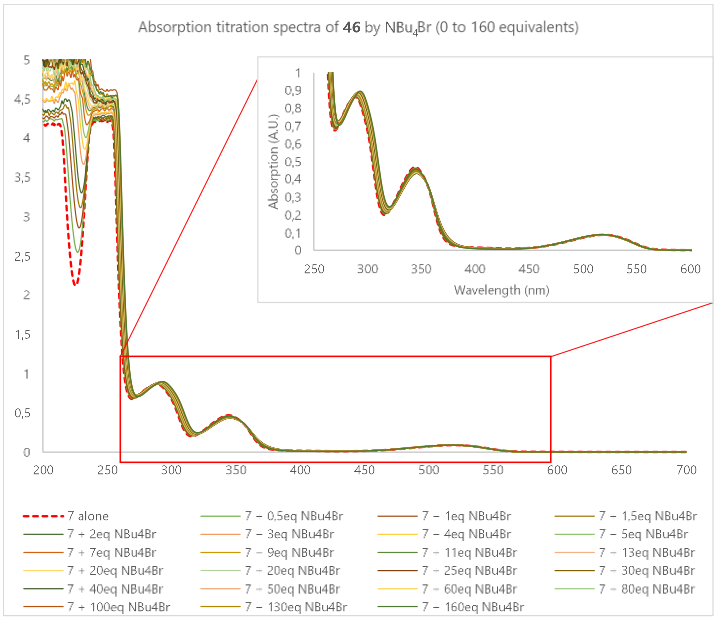




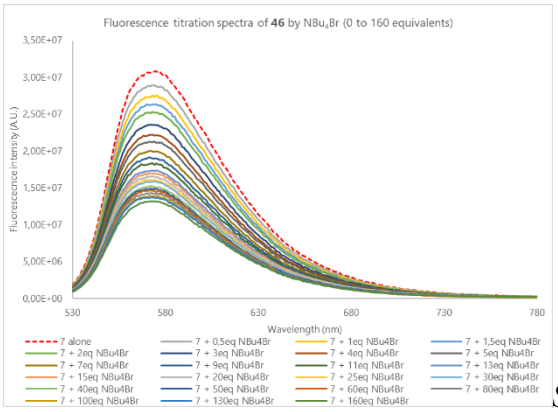


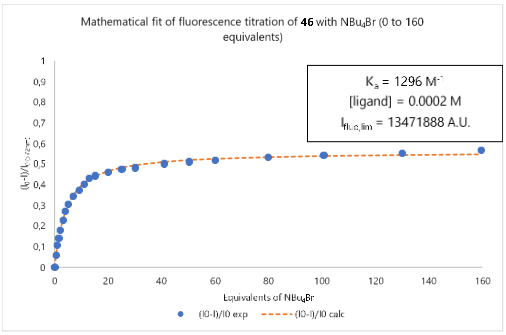
Analyse des temps de vie

*Annexe 77 Dosages photophysiques avec le mélange **46**/TBABr (ici **46** est noté **7**)*

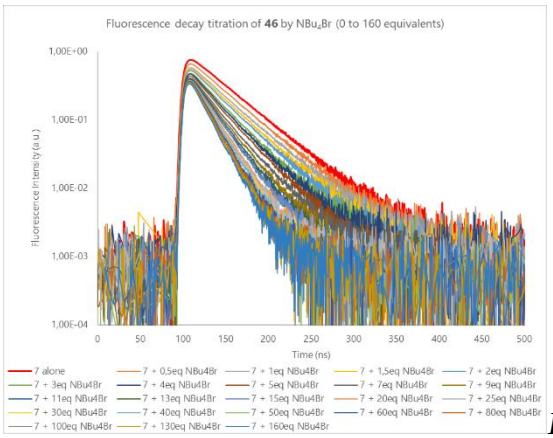


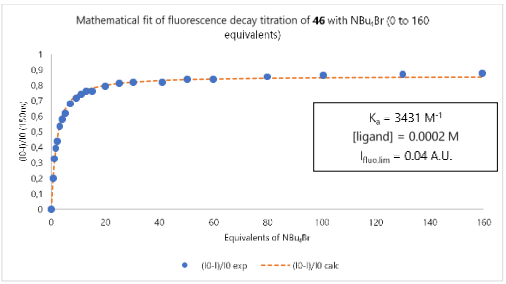
Spectroscopie d'absorption



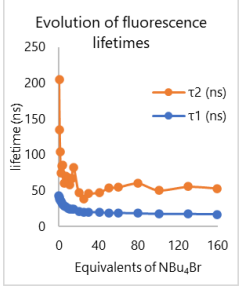


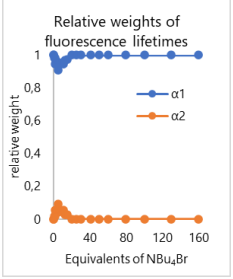
Spectroscopie d'émission

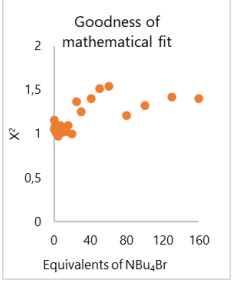




Déclins de fluorescence

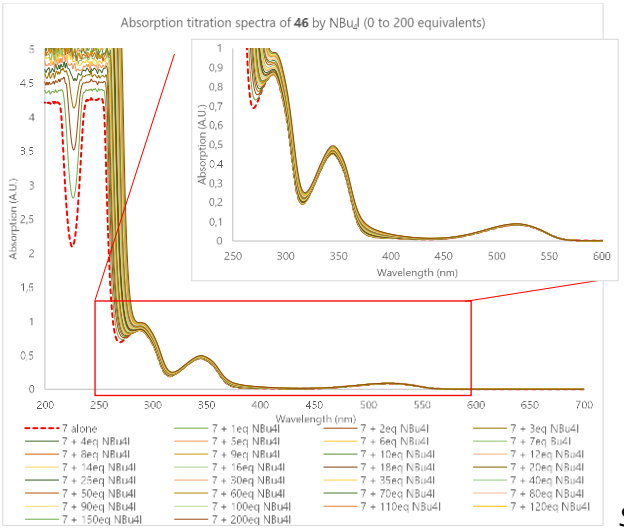




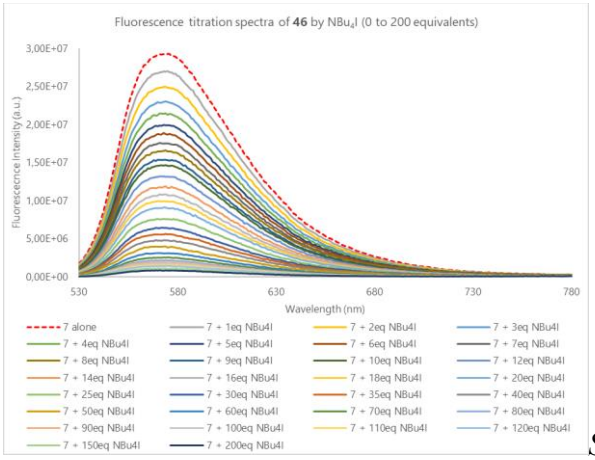


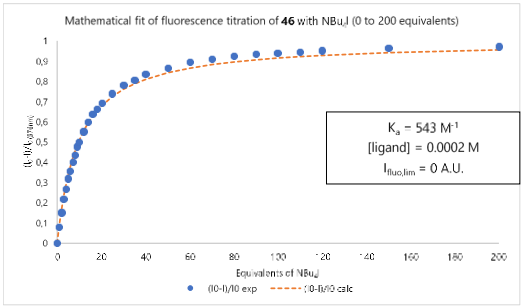
Analyse des temps de vie

*Annexe 78 Dosages photophysiques avec le mélange **46**/TBAI (ici **46** est noté **7**)*

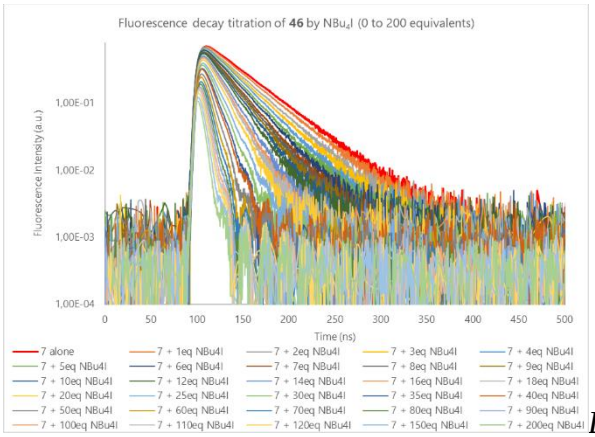


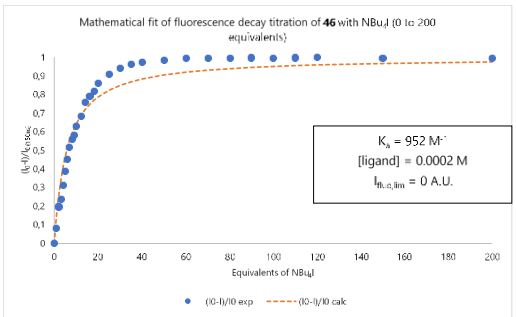
Spectroscopie d'absorption



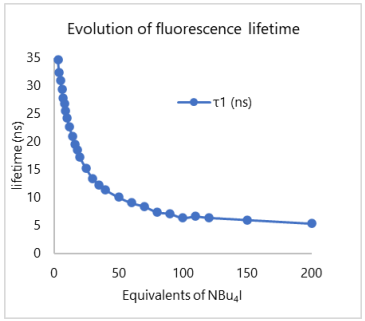


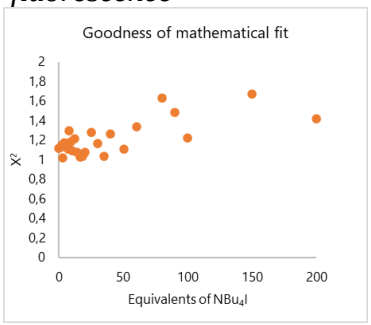
Spectroscopie d'émission





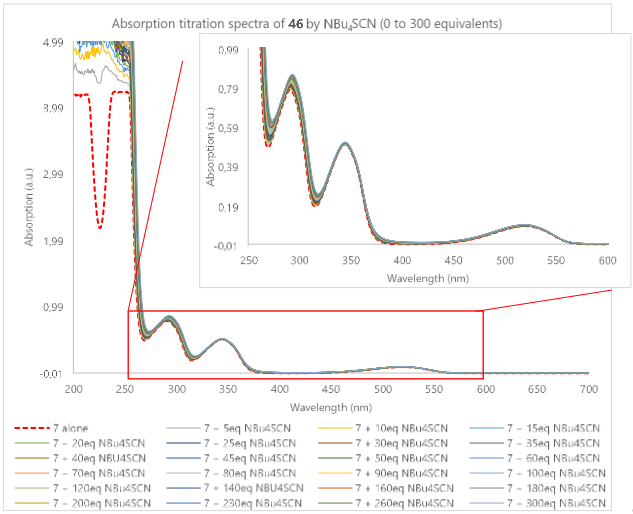
Déclins de fluorescence



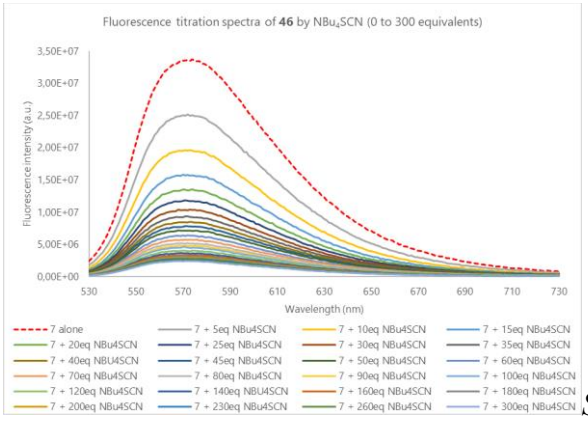


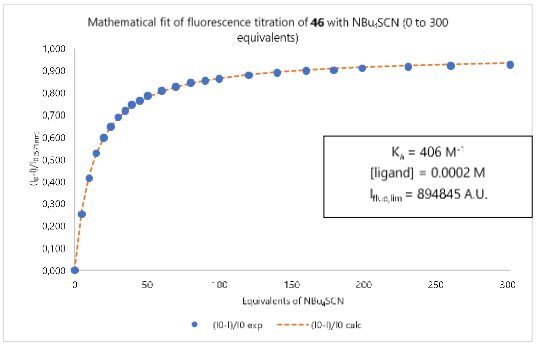
Analyse des temps de vie

*Annexe 79 Dosages photophysiques avec le mélange **46**/TBASCN (ici **46** est noté **7**)*

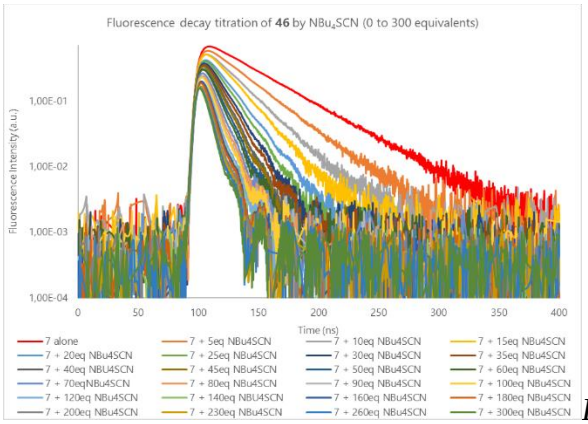


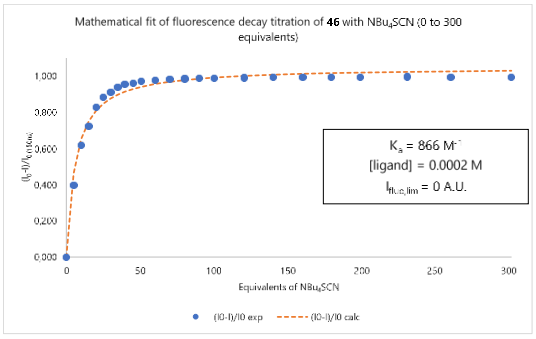
Spectroscopie d'absorption



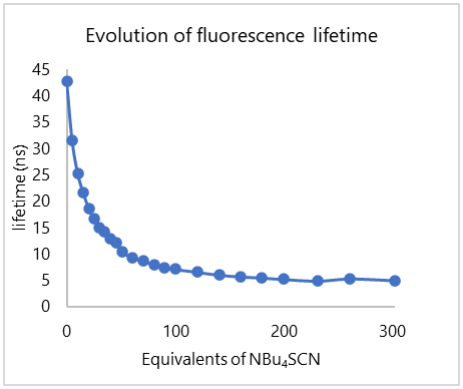


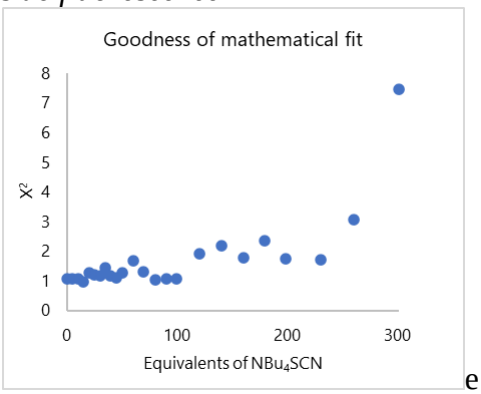
Spectroscopie d'émission





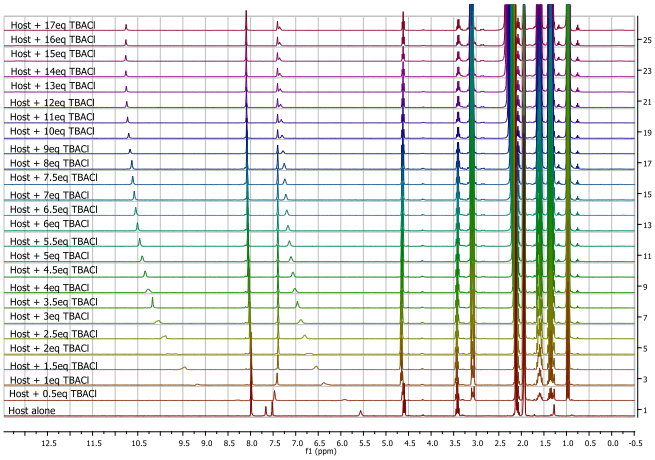
Déclins de fluorescence





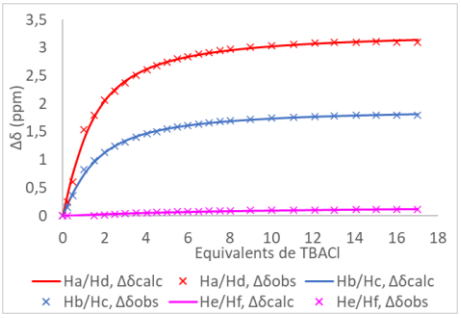
Analyse des temps de vie

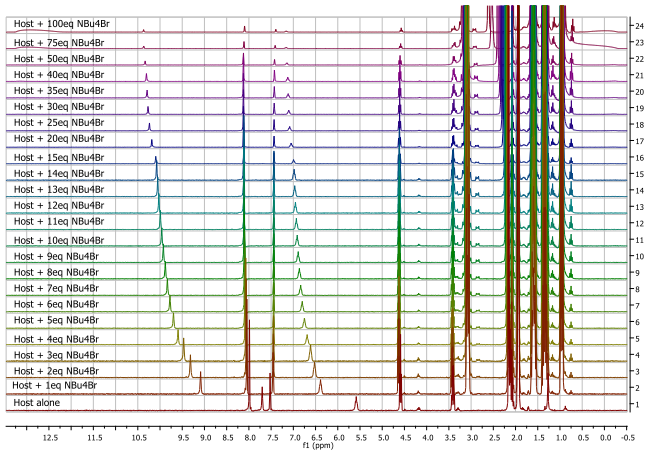
*Annexe 80 Dosages RMN du produit **45** avec les sels TBACl, TBABr, TBAI et TBASCN*



Dosage RMN 1H

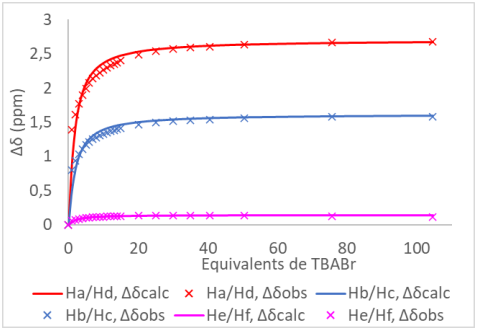
45 + TBACl

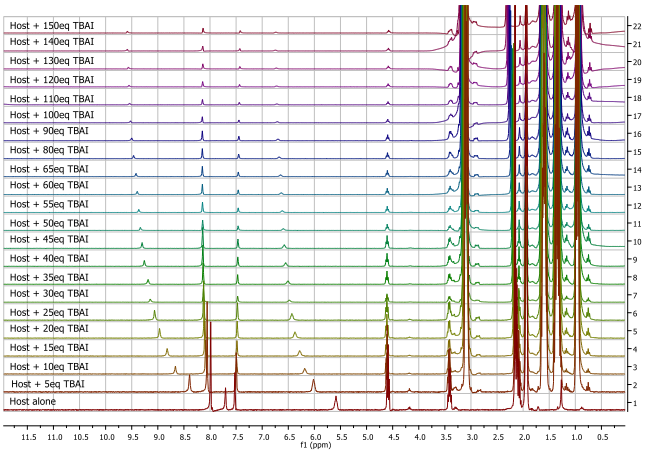




Dosage RMN 1H

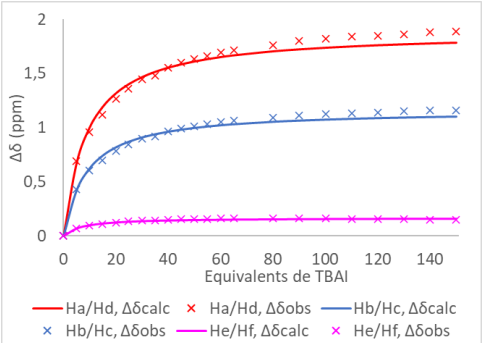
45 + TBABr

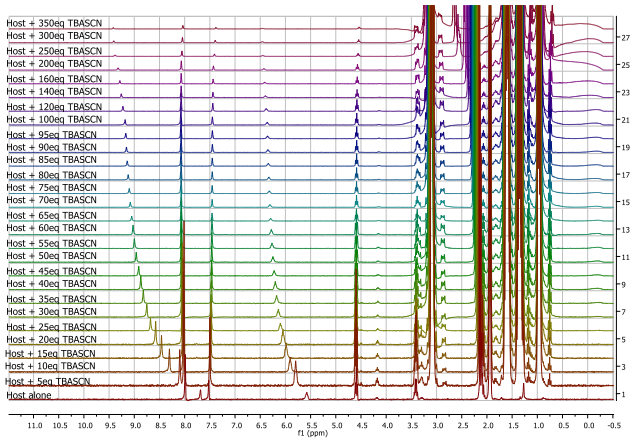




Dosage RMN 1H

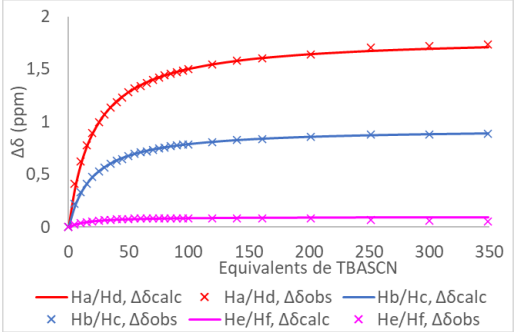
45 + TBAI



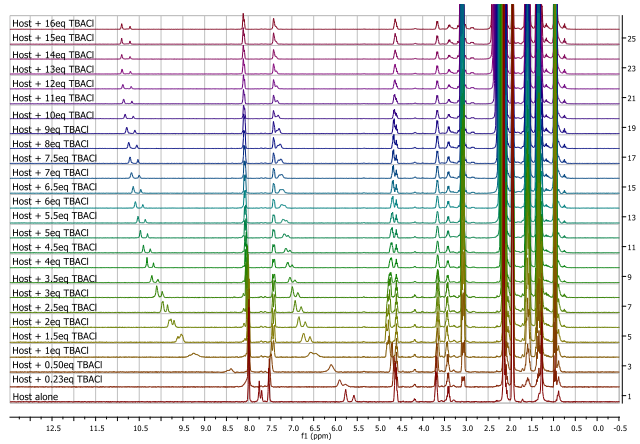


Dosage RMN 1H

45 + TBASCN

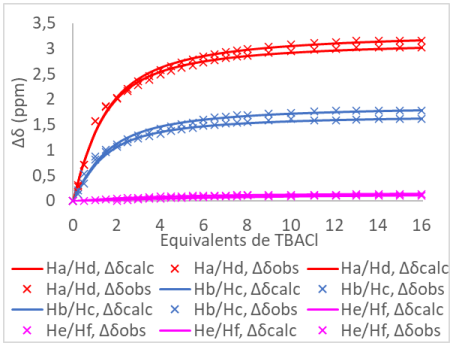


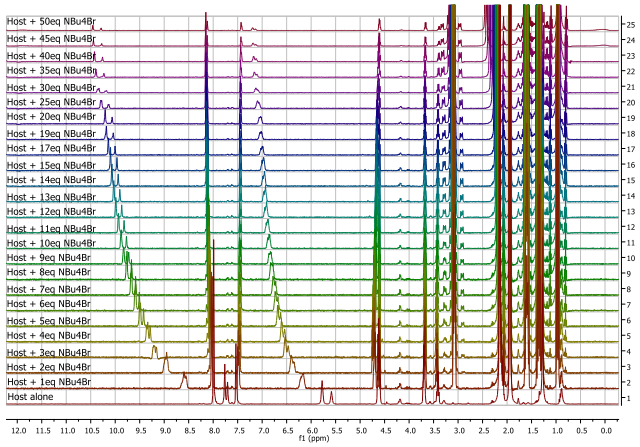
*Annexe 81 Dosages RMN du produit **46** avec les sels TBACl, TBABr, TBAI et TBASCN*



Dosage RMN 1H

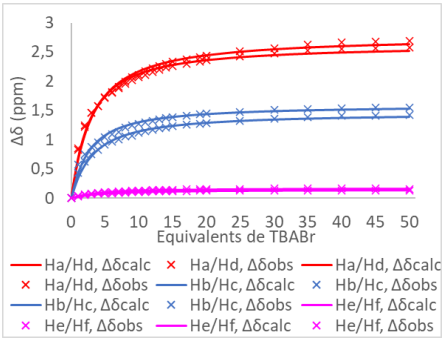
46 + TBACl

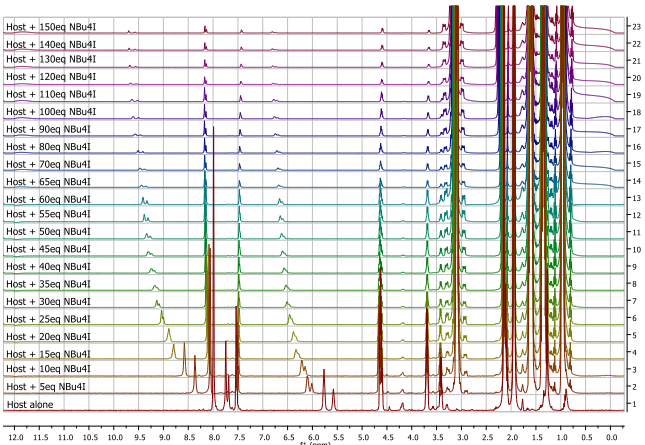




Dosage RMN 1H

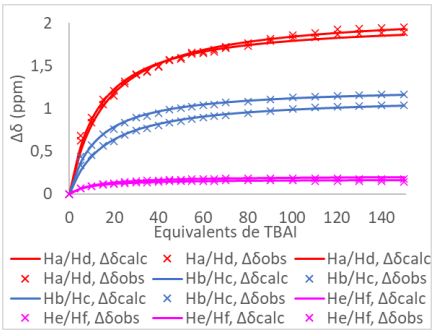
46 + TBABr

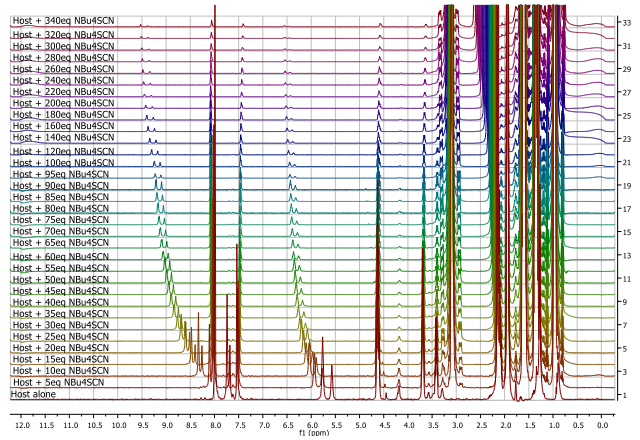




Dosage RMN 1H

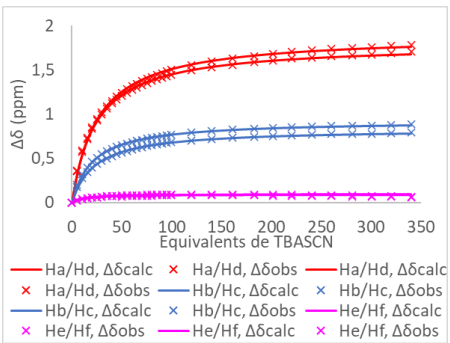
46 + TBAI



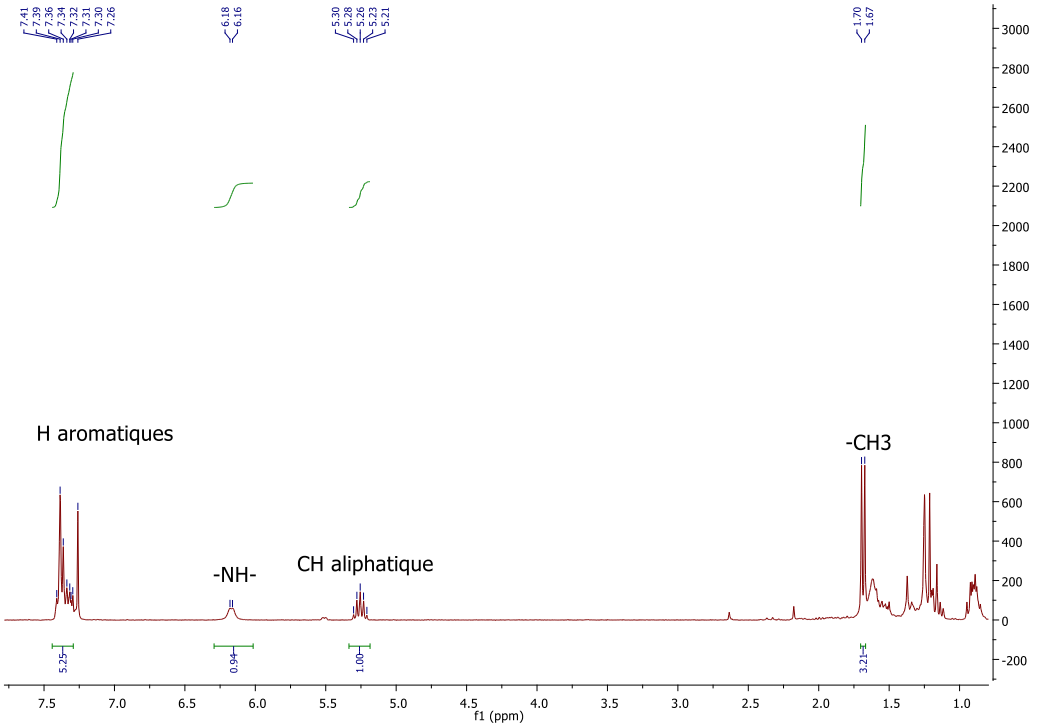


Dosage RMN 1H

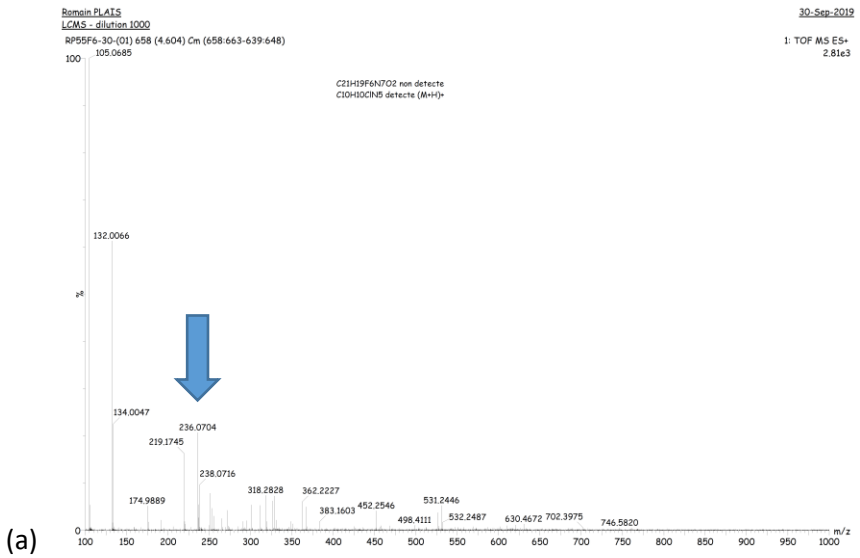
46 + TBASCN



*Annexe 82 1H NMR and HRMS spectra of **56***



*^{1}H NMR spectrum of **56***



(a)

*HRMS spectrum of **5***

BIBLIOGRAPHIE

[1] A. L. Da Róz, M. Ferreira, F. de Lima Leite, O. N. Oliveira, *Nanostructures*, **2016**.

[2] J. Lehn, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1988**, *27*, 89–112.

[3] A. S. Mahadevi, G. N. Sastry, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2775–2825.

[4] G. Grach, G. Pieters, A. Dinut, V. Terrasson, R. Medimagh, A. Bridoux, V. Razafimahaleo, A. Gaucher, S. Marque, J. Marrot, D. Prim, R. Gil, J. G. Planas, C. Viñas, I. Thomas, J. P. Roblin, Y. Troin, *Organometallics* **2011**, *30*, 4074–4086.

[5] O. Colin, H. Boufroura, C. Thomassigny, S. Perato, A. Gaucher, J. Marrot, D. Prim, *European J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 746–752.

[6] S. Perato, B. Large, Q. Lu, A. Gaucher, D. Prim, *ChemCatChem* **2017**, *9*, 389–392.

[7] B. Large, R. Plais, A. Gaucher, D. Prim, *Vietnam J. Chem.* **2020**, *58*, 404–409.

[8] H. Boufroura, S. Poyer, A. Gaucher, C. Huin, J. Y. Salpin, G. Clavier, D. Prim, *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *24*, 8656–8663.

[9] H. Boufroura, R. Plais, S. Poyer, A. Gaucher, J. Marrot, D. Prim, G. Clavier, F.-X. Legrand, J. Y. Salpin, C. Huin, P. Guégan, *RSC Adv.* **2020**, *10*, 31670–31679.

[10] G. Clavier, P. Audebert, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3299–3314.

[11] P. Audebert, F. Miomandre, G. Clavier, M. C. Verniéres, S. Badré, R. Méallet-Renault, *Chem. - A Eur. J.* **2005**, *11*, 5667–5673.

[12] Y. H. Gong, F. Miomandre, R. Méallet-Renault, S. Badré, L. Galmiche, J. Tang, P. Audebert, G. Clavier, *European J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 6121–6128.

[13] I. Janowska, F. Miomandre, G. Clavier, P. Audebert, J. Zakrzewski, H. T. Khuyen, I. Ledoux-Rak, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 12971–12975.

[14] D. Corinti, M. E. Crestoni, B. Chiavarino, S. Fornarini, D. Scuderi, J.-Y. Salpin, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2020**, *31*, 946–960.

[15] A. M. Lamsabhi, O. Mó, M. Yáñez, J. Y. Salpin, *J. Phys. Chem. A* **2019**, *123*, 6241–6250.

[16] B. Power, V. Haldys, J.-Y. Salpin, T. D. Fridgen, *J. Mass Spectrom.* **2016**, *51*, 236–244.

[17] M. Hurtado, M. Monte, A. M. Lamsabhi, M. Yáñez, O. Mó, J.-Y. Salpin, *Chempluschem* **2013**, *78*, 1124–1133.

[18] E. R. Molina, D. Ortiz, J.-Y. Salpin, R. Spezia, *J. Mass Spectrom.* **2015**, *50*, 1340–1351.

[19] P. Molina, F. Zapata, A. Caballero, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9907–9972.

[20] M. Albrecht, *Naturwissenschaften* **2007**, *94*, 951–966.

[21] Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187–1198.

[22] J. T. Davis, O. Okunola, R. Quesada, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3843–3862.

[23] N. Busschaert, S. H. Park, K. H. Baek, Y. P. Choi, J. Park, E. N. W. Howe, J. R. Hiscock, L. E. Karagiannidis, I. Marques, V. Félix, W. Namkung, J. L. Sessler, P. A. Gale, I. Shin, *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 667–675.

[24] H. Nakamura, *Anal. Methods* **2010**, *2*, 430–444.

[25] X. Xia, S. Zhang, S. Li, L. Zhang, G. Wang, L. Zhang, J. Wang, Z. Li, *Environ. Sci. Process. Impacts* **2018**, *20*, 863–891.

[26] R. Breslow, *Chem. Soc. Rev.* **1972**, *1*, 553–580.

[27] R. Breslow, *Chem. Biol.* **1998**, *5*, R27–R28.

[28] J. A. Horst, J. M. Tanzer, P. M. Milgrom, *Dent. Clin. North Am.* **2018**, *62*, 207–234.
[29] S. H. Park, N. Kwon, J. H. Lee, J. Yoon, I. Shin, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 143–179.
[30] T. Billard, E. Magnier, *Actual. Chim.* **2017**, *421*, 31–34.
[31] S. Ali, S. K. Thakur, A. Sarkar, S. Shekhar, *Environ. Chem. Lett.* **2016**, *14*, 291–315.
[32] E. M. Jakubowski, J. M. McGuire, R. A. Evans, J. L. Edwards, S. W. Hulet, B. J. Benton, J. S. Forster, D. C. Burnett, W. T. Muse, K. Matson, C. L. Crouse, R. J. Mioduszewski, S. A. Thomson, *J. Anal. Toxicol.* **2004**, *28*, 357–363.
[33] N. Busschaert, C. Caltagirone, W. Van Rossom, P. A. Gale, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8038–8155.
[34] D. Barišić, N. Cindro, M. J. Kulcsár, M. Tireli, K. Užarević, N. Bregović, V. Tomišić, *Chem. - A Eur. J.* **2019**, *25*, 4695–4706.
[35] K. Dabrowa, F. Ulatowski, D. Lichosyt, J. Jurczak, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5927–5943.
[36] M. A. Gray, J. P. Winpenny, B. Verdon, H. McAlroy, B. E. Argent, *Biosci. Rep.* **1995**, *15*, 531–541.
[37] K. H. Baek, J. Park, I. Shin, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3245–3263.
[38] N. Greenwood, A. Earnshaw, in *Chem. Elem.*, Elsevier, **1997**, pp. 789–887.
[39] F. Delange, *Thyroid* **1994**, *4*, 107–128.
[40] AFSSAPS, "Fiche Piratox n°1 : 'Cyanures et dérivés cyanés,'" **2010**.
[41] S. Kubik, C. Reyheller, S. Stüwe, *J. Incl. Phenom.* **2005**, *52*, 137–187.
[42] J. Kang, E. J. Song, H. Kim, Y. H. Kim, Y. Kim, S. J. Kim, C. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1015–1019.
[43] J. W. Fahey, A. T. Zalcmann, P. Talalay, *Phytochemistry* **2001**, *56*, 5–51.
[44] Ł. Minarowski, D. Sands, A. Minarowska, A. Karwowska, A. Sulewska, M. Gacko, E. Chyczewska, *Folia Histochem. Cytobiol.* **2008**, *46*, 245–246.
[45] L. M. Eytel, H. A. Fargher, M. M. Haley, D. W. Johnson, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5195–5206.
[46] D. Trache, A. F. Tarchoun, *Crit. Rev. Anal. Chem.* **2019**, *49*, 415–438.
[47] P. Broadwith, "Silver nitrate," can be found under https://www.chemistryworld.com/podcasts/silver-nitrate/3005953.article, **n.d.**
[48] IPNI, "Sodium Nitrate," can be found under http://www.ipni.net/publication/nss.nsf/0/559A41F30743EACB85257B20007AAEDF/$FILE/NSS-24 SN.pdf, **n.d.**
[49] ANSES, "Algues vertes, risques pour les populations avoisinantes, les promeneurs et les travailleurs," can be found under https://www.anses.fr/fr/content/algues-vertes-risques-pour-les-populations-avoisinantes-les-promeneurs-et-les-travailleurs, **n.d.**
[50] ANSES, *Algues Vertes - Risques Liés Aux Émissions Gazeuses Des Algues Vertes Pour La Santé Des Populations Avoisinantes, Des Promeneurs et Des Travailleurs*, **2011**.
[51] F. Daniel-Vedele, S. Filleur, M. Caboche, *Curr. Opin. Plant Biol.* **1998**, *1*, 235–239.
[52] D. S. Kim, J. L. Sessler, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 532–546.
[53] W. R. Scheible, A. González-Fontes, M. Lauerer, B. Müller-Röber, M. Caboche, M. Stitt,

Plant Cell **1997**, *9*, 783–798.

[54] AFSSA, "Fiche 20 : Evaluation des risques sanitaires liés au dépassement des limites de qualité des bromates dans les eaux destinées à la consommation humaine," can be found under https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX-Fi-Bromates08.pdf, **2004**.

[55] N. Sang, Y. Yun, H. Li, L. Hou, M. Han, G. Li, *Toxicol. Sci.* **2010**, *114*, 226–236.

[56] Z. Huang, C. Jia, B. Wu, S. Jansone-Popova, C. A. Seipp, R. Custelcean, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 1714–1717.

[57] B. A. Moyer, R. Custelcean, B. P. Hay, J. L. Sessler, K. Bowman-James, V. W. Day, S. O. Kang, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 3473–3490.

[58] M. S. H. Bader, *Desalination* **2006**, *201*, 100–105.

[59] M. S. H. Bader, *J. Pet. Sci. Eng.* **2007**, *55*, 93–110.

[60] R. Custelcean, N. J. Williams, C. A. Seipp, A. S. Ivanov, V. S. Bryantsev, *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22*, 1997–2003.

[61] "Everything You Need To Know About Sodium Bisulfate In Your Pool," can be found under https://poolcareguy.com/sodium-bisulfate-pool/, **n.d.**

[62] J. I. Toohey, *Biochem. J.* **1989**, *264*, 625–632.

[63] M. F. Hossain, *Agric. Ecosyst. Environ.* **2006**, *113*, 1–16.

[64] Y. M. Hsueh, G. S. Cheng, M. M. Wu, H. S. Yu, T. L. Kuo, C. J. Chen, *Br. J. Cancer* **1995**, *71*, 109–114.

[65] "Cooper Sachet Permanganate de potassium - Antiseptique, désinfectant," can be found under https://www.pharma-gdd.com/fr/cooper-permanganate-de-potassium, **n.d.**

[66] K. Yoshihara, in *Technetium Rhenium Their Chem. Its Appl. Top. Curr. Chem. Vol 176.*, Springer, Berlin, Heidelberg, **1996**, pp. 17–35.

[67] J. O. Dickson, J. B. Harsh, M. Flury, W. W. Lukens, E. M. Pierce, *Environ. Sci. Technol.* **2014**, *48*, 12851–12857.

[68] CNESST, "Fiche complète pour Tétrafluoroborate de sodium," can be found under https://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=295816, **n.d.**

[69] SCF, "Acétates," can be found under http://www.societechimiquedefrance.fr/Acetates.html, **n.d.**

[70] B. C. Gibb, *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 798–806.

[71] P. Sokkalingam, J. Shraberg, S. W. Rick, B. C. Gibb, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *138*, 48–51.

[72] J. H. Jordan, C. L. D. Gibb, A. Wishard, T. Pham, B. C. Gibb, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4092–4099.

[73] M. B. Hillyer, H. Gan, B. C. Gibb, *ChemPhysChem* **2018**, *19*, 2285–2289.

[74] W. Yao, K. Wang, A. Wu, W. F. Reed, B. C. Gibb, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 320–330.

[75] B. A. Moyer, P. V. Bonnesen, R. Custelcean, L. H. Delmau, B. P. Hay, *Kem. u Ind. Chem. Chem. Eng.* **2005**, *54*, 65–87.

[76] P. A. Gale, E. N. W. Howe, X. Wu, *Chem* **2016**, *1*, 351–422.

[77] R. Custelcean, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3675–3685.
[78] A. Hantzsch, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1915**, *48*, 797–816.
[79] G. Cavallo, P. Metrangolo, T. Pilati, G. Resnati, G. Terraneo, *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 2697–2702.
[80] E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenber, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1637–1641.
[81] E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1619–1636.
[82] R. H. Crabtree, in *Encycl. Inorg. Chem.*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2006**.
[83] N. Darshan, H. K. Manonmani, *J. Food Sci. Technol.* **2015**, *52*, 5393–5407.
[84] S. Cheung, D. Wu, H. C. Daly, N. Busschaert, M. Morgunova, J. C. Simpson, D. Scholz, P. A. Gale, D. F. O'Shea, *Chem* **2018**, *4*, 879–895.
[85] R. Plais, A. Gaucher, D. Prim, *Actual. Chim.* **2021**, *465*, 61–62.
[86] K. Hiraoka, S. Mizuse, S. Yamabe, *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 5294–5297.
[87] H. T. Chifotides, K. R. Dunbar, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 894–906.
[88] P. Gamez, *Inorg. Chem. Front.* **2014**, *1*, 35–43.
[89] A. Frontera, P. Gamez, M. Mascal, T. J. Mooibroek, J. Reedijk, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50*, 9564–9583.
[90] I. A. Rather, S. A. Wagay, R. Ali, *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *415*, 213327.
[91] B. L. Schottel, H. T. Chifotides, K. R. Dunbar, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 68–83.
[92] C. Garau, D. Quiñonero, A. Frontera, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 9341–9345.
[93] M. Savastano, C. García-Gallarín, M. D. López de la Torre, C. Bazzicalupi, A. Bianchi, M. Melguizo, *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *397*, 112–137.
[94] M. Giese, M. Albrecht, K. Rissanen, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1778–1795.
[95] X. Kan, H. Liu, Q. Pan, Z. Li, Y. Zhao, *Chinese Chem. Lett.* **2018**, *29*, 261–266.
[96] D. Quiñonero, C. Garau, C. Rotger, A. Frontera, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, *41*, 3389–3392.
[97] S. Kozuch, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 30366–30369.
[98] J. M. Llinares, D. Powell, K. Bowman-James, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 57–75.
[99] C. H. Park, H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2429–2431.
[100] B. Dietrich, T. M. Fyles, J. M. Lehn, L. G. Pease, D. L. Fyles, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 934–936.
[101] A. Dorazco-González, H. Höpfl, F. Medrano, A. K. Yatsimirsky, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2259–2273.
[102] Y. Y. Shen, Y. Li, B. Wang, X. Li, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 582–586.
[103] G. I. Vargas-Zúñiga, J. L. Sessler, *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *345*, 281–296.
[104] J. L. Sessler, J. M. Davis, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 989–997.

[105] J. L. Sessler, M. J. Cyr, V. Lynch, E. McGhee, J. A. Ibers, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2810–2813.

[106] M. d'Ischia, A. Napolitano, A. Pezzella, in *Compr. Heterocycl. Chem. III*, Elsevier, **2008**, pp. 353–388.

[107] "Calixpyrroles - an overview | ScienceDirect Topics," can be found under https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/calixpyrroles, **n.d.**

[108] J. L. Sessler, S. Camiolo, P. A. Gale, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 17–55.

[109] N. R. Williamson, P. C. Fineran, T. Gristwood, S. R. Chawrai, F. J. Leeper, G. P. C. Salmond, *Future Microbiol.* **2007**, *2*, 605–618.

[110] A. J. Castro, *Nature* **1967**, *213*, 903–904.

[111] R. Pérez-Tomás, B. Montaner, E. Llagostera, V. Soto-Cerrato, in *Biochem. Pharmacol.*, Elsevier, **2003**, pp. 1447–1452.

[112] X. Bao, Y. Zhou, B. Song, *Mini. Rev. Org. Chem.* **2011**, *8*, 17–24.

[113] F. G. Bordwell, X. Zhang, J. P. Cheng, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3216–3219.

[114] M. J. Chmielewski, M. Charon, J. Jurczak, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3501–3504.

[115] G. W. Bates, P. A. Gale, M. E. Light, *Chem. Commun.* **2007**, 2121–2123.

[116] D. Curiel, A. Cowley, P. D. Beer, *Chem. Commun.* **2005**, 236–238.

[117] P. J. Smith, M. V. Reddington, C. S. Wilcox, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6085–6088.

[118] E. Fan, S. A. Van Arman, S. Kincaid, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 369–370.

[119] V. Amendola, L. Fabbrizzi, L. Mosca, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3889–3915.

[120] J. L. Jiménez Blanco, J. M. Benito, C. Ortiz Mellet, J. M. García Fernández, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1217–1220.

[121] D. E. Gómez, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, E. Monzani, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1495–1500.

[122] I. Sandler, F. A. Larik, N. Mallo, J. E. Beves, J. Ho, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 8074–8084.

[123] A. F. Li, J. H. Wang, F. Wang, Y. B. Jiang, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3729–3745.

[124] J. V. Ros-Lis, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, K. Rurack, H. Weißhoff, *European J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 2449–2458.

[125] T. Gunnlaugsson, A. P. Davis, M. Glynn, *Chem. Commun.* **2001**, *1*, 2556–2557.

[126] J. P. Clare, A. J. Ayling, J. B. Joos, A. L. Sisson, G. Magro, M. N. Pérez-Payán, T. N. Lambert, R. Shukla, B. D. Smith, A. P. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10739–10746.

[127] A. Casula, P. Begines, A. Bettoschi, J. G. Fernandez-Bolaños, F. Isaia, V. Lippolis, Ó. López, G. Picci, M. Andrea Scorciapino, C. Caltagirone, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 11869–11872.

[128] G. Picci, R. Mocci, G. Ciancaleoni, V. Lippolis, M. Zielińska-Błajet, C. Caltagirone, *Chempluschem* **2020**, *58*, 1389–1395.

[129] M. Wenzel, M. E. Light, A. P. Davis, P. A. Gale, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7641–7643.

[130] J. Ho, V. E. Zwicker, K. K. Y. Yuen, K. A. Jolliffe, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10732–10736.

[131] J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. - A Eur. J.* **2011**, *17*, 6890–6899.

[132] V. Amendola, G. Bergamaschi, M. Boiocchi, L. Fabbrizzi, M. Milani, *Chem. - A Eur. J.* **2010**, *16*, 4368–4380.

[133] S. J. Edwards, H. Valkenier, N. Busschaert, P. A. Gale, A. P. Davis, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 4592–4596.

[134] A. Rostami, A. Colin, X. Y. Li, M. G. Chudzinski, A. J. Lough, M. S. Taylor, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3983–3992.

[135] A. Frontera, J. Morey, A. Oliver, M. N. Piña, D. Quiñonero, A. Costa, P. Ballester, P. M. Deyà, E. V. Anslyn, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7185–7195.

[136] R. Prohens, G. Martorell, P. Ballester, A. Costa, *Chem. Commun.* **2001**, *1*, 1456–1457.

[137] L. Qin, A. Hartley, P. Turner, R. B. P. Elmes, K. A. Jolliffe, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 4563–4572.

[138] T. Lu, S. E. Wheeler, *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19*, 15141–15147.

[139] N. Busschaert, R. B. P. Elmes, D. D. Czech, X. Wu, I. L. Kirby, E. M. Peck, K. D. Hendzel, S. K. Shaw, B. Chan, B. D. Smith, K. A. Jolliffe, P. A. Gale, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3617–3626.

[140] V. E. Zwicker, K. K. Y. Yuen, D. G. Smith, J. Ho, L. Qin, P. Turner, K. A. Jolliffe, *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *24*, 1140–1150.

[141] A. Jeppesen, B. E. Nielsen, D. Larsen, O. M. Akselsen, T. I. Sølling, T. Brock-Nannestad, M. Pittelkow, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2784–2790.

[142] N. H. Evans, P. D. Beer, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53*, 11716–11754.

[143] C. S. Wilcox, E. il Kim, D. Romano, L. H. Kuo, A. L. Burt, D. P. Curran, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 621–634.

[144] J. Shorter, *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 2497–2510.

[145] R. P. Orenha, V. B. Da Silva, G. F. Caramori, F. S. De Souza Schneider, M. J. Piotrowski, J. Contreras-Garcia, C. Cardenas, M. Briese Gonçalves, F. Mendizabal, R. L. T. Parreira, *New J. Chem.* **2020**, *44*, 17831–17839.

[146] C. Garau, A. Frontera, D. Quiñonero, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 9423–9427.

[147] I. Alkorta, I. Rozas, J. Elguero, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8593–8598.

[148] P. Gamez, T. J. Mooibroek, S. J. Teat, J. A. N. Reedijk, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 435–444.

[149] H. Schneider, K. M. Vogelhuber, F. Schinle, J. M. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13022–13026.

[150] M. Giese, M. Albrecht, C. Bannwarth, G. Raabe, A. Valkonen, K. Rissanen, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8542–8544.

[151] V. Moha, M. Giese, R. Moha, M. Albrecht, G. Raabe, *Zeitschrift fur Naturforsch. - Sect. A J. Phys. Sci.* **2014**, *69*, 339–348.

[152] S. E. Wheeler, J. W. G. Bloom, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11118–11121.

[153] S. E. Wheeler, J. W. G. Bloom, *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 6133–6147.

[154] R. K. Raju, J. W. G. Bloom, Y. An, S. E. Wheeler, *ChemPhysChem* **2011**, *12*, 3116–3130.

[155] Y. S. Rosokha, S. V. Lindeman, S. V. Rosokha, J. K. Kochi, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, *43*, 4650–4652.

[156] M. Mascal, A. Armstrong, M. D. Bartberger, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6274–6276.

[157] D. X. Wang, M. X. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 892–897.

[158] J. Zhang, B. Zhou, Z. R. Sun, X. Bin Wang, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 3131–3141.

[159] J. Luo, Y.-F. Ao, Q.-Q. Wang, D.-X. Wang, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, *57*, 15827–15831.

[160] J. Luo, J. Zhu, D. Tuo, Q. Yuan, L. Wang, X. Wang, Y. Ao, Q. Wang, D. Wang, *Chem. – A Eur. J.* **2019**, *25*, 13275–13279.

[161] D. X. Wang, M. X. Wang, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 1364–1380.

[162] N. Hafezi, J. M. Holcroft, K. J. Hartlieb, E. J. Dale, N. A. Vermeulen, C. L. Stern, A. A. Sarjeant, J. F. Stoddart, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2014**, *54*, 456–461.

[163] A. Frontera, F. Saczewski, M. Gdaniec, E. Dziemidowicz-Borys, A. Kurland, P. M. Deyà, D. Quiñonero, C. Garau, *Chem. - A Eur. J.* **2005**, *11*, 6560–6567.

[164] A. Schwarzer, T. Saplinova, E. Kroke, *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 2032–2062.

[165] S. Kumar, N. Sharma, K. Kailasam, *J. Mater. Chem. A* **2018**, *6*, 21719–21728.

[166] L. Galmiche, C. Allain, T. Le, R. Guillot, P. Audebert, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 5513–5518.

[167] D. Y. Kim, I. Geronimo, N. J. Singh, H. M. Lee, K. S. Kim, *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, *8*, 274–280.

[168] N. Saracoglu, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4199–4236.

[169] Y. Qu, Design, Synthesis and Characterization of Electron-Acceptor Aromatic and Heterocyclic Derivatives, Université Paris Saclay, **2018**.

[170] F. Miomandre, P. Audebert, *J. Photochem. Photobiol. C Photochem. Rev.* **2020**, *44*, 100372.

[171] C. Garau, D. Quiñonero, A. Frontera, A. Costa, P. Ballester, P. M. Deyà, *Chem. Phys. Lett.* **2003**, *370*, 7–13.

[172] M. Savastano, C. Bazzicalupi, C. Giorgi, C. García-Gallarín, M. D. López De La Torre, F. Pichierri, A. Bianchi, M. Melguizo, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 8013–8024.

[173] M. Savastano, C. Bazzicalupi, C. García, C. Gellini, M. D. López de La Torre, P. Mariani, F. Pichierri, A. Bianchi, M. Melguizo, *Dalt. Trans.* **2017**, *46*, 4518–4529.

[174] M. Savastano, C. García, M. D. López de la Torre, F. Pichierri, C. Bazzicalupi, A. Bianchi, M. Melguizo, *Inorganica Chim. Acta* **2018**, *470*, 133–138.

[175] M. Savastano, C. Bazzicalupi, P. Mariani, A. Bianchi, *Molecules* **2018**, *23*, 572.

[176] M. Savastano, C. Bazzicalupi, C. García-Gallarín, C. Giorgi, M. D. López De La Torre, F. Pichierri, A. Bianchi, M. Melguizo, *Dalt. Trans.* **2018**, *47*, 3329–3338.

[177] M. Savastano, C. García-Gallarín, C. Giorgi, P. Gratteri, M. D. López de la Torre, C. Bazzicalupi, A. Bianchi, M. Melguizo, *Molecules* **2019**, *24*, 2247.

[178] M. Savastano, C. Bazzicalupi, C. García-Gallarín, M. D. López De La Torre, A. Bianchi, M. Melguizo, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 75–86.

[179] Q.-H. Guo, Z.-D. Fu, L. Zhao, M.-X. Wang, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2014**, *53*, 13548–13552.

[180] M. X. Wang, *Sci. China Chem.* **2018**, *61*, 993–1003.

[181] Q.-H. Guo, L. Zhao, M.-X. Wang, *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22*, 6947–6955.
[182] H. Bin Liu, Q. Zhang, M. X. Wang, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, *57*, 6536–6540.
[183] M. Y. Zhao, D. X. Wang, M. X. Wang, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1502–1509.
[184] M. Di Gu, Y. Lu, M. X. Wang, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 2312–2320.
[185] Q. H. Guo, J. Zhou, H. Mao, Y. Qiu, M. T. Nguyen, Y. Feng, J. Liang, D. Shen, P. Li, Z. Liu, M. R. Wasielewski, J. Fraser Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5419–5428.
[186] R. Miao, G. Yang, C. Zhao, J. Hong, L. Zhu, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2005**, *715*, 91–100.
[187] M. Mascal, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2006**, *45*, 2890–2893.
[188] R. Suter, Y. Mei, M. Baker, Z. Benkő, Z. Li, H. Grützmacher, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56*, 1356–1360.
[189] R. E. Dawson, A. Hennig, D. P. Weimann, D. Emery, V. Ravikumar, J. Montenegro, T. Takeuchi, S. Gabutti, M. Mayor, J. Mareda, C. A. Schalley, S. Matile, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 533–538.
[190] S. Guha, S. Saha, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17674–17677.
[191] S. T. Schneebeli, M. Frasconi, Z. Liu, Y. Wu, D. M. Gardner, N. L. Strutt, C. Cheng, R. Carmieli, M. R. Wasielewski, J. F. Stoddart, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52*, 13100–13104.
[192] K. A. McMenimen, D. G. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6453–6454.
[193] D. H. Tuo, Y. F. Ao, Q. Q. Wang, D. X. Wang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7158–7162.
[194] C. Garau, A. Frontera, P. Ballester, D. Quiñonero, A. Costa, P. M. Deyà, *European J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 179–183.
[195] A. Frontera, D. Quiñonero, P. M. Deyà, *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2011**, *1*, 440–459.
[196] H. T. Chifotides, B. L. Schottel, K. R. Dunbar, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49*, 7202–7207.
[197] G. Men, W. Han, C. Chen, C. Liang, S. Jiang, *Analyst* **2019**, *144*, 2226–2230.
[198] D. A. McNaughton, M. Fares, G. Picci, P. A. Gale, C. Caltagirone, *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *427*, 213573.
[199] R. J. Phipps, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 603–614.
[200] D. D. Ford, D. Lehnherr, C. R. Kennedy, E. N. Jacobsen, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4616–4620.
[201] M. S. Taylor, N. Tokunaga, E. N. Jacobsen, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, *44*, 6700–6704.
[202] H. Xu, S. J. Zuend, M. G. Woll, Y. Tao, E. N. Jacobsen, *Science (80-.).* **2010**, *327*, 986–990.
[203] G. Pupo, A. C. Vicini, D. M. H. Ascough, F. Ibba, K. E. Christensen, A. L. Thompson, J. M. Brown, R. S. Paton, V. Gouverneur, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2878–2883.
[204] H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924–1942.
[205] C. Min, D. Seidel, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5889–5902.
[206] V. Marcos, A. J. Stephens, J. Jaramillo-Garcia, A. L. Nussbaumer, S. L. Woltering, A. Valero, J. F. Lemonnier, I. J. Vitorica-Yrezabal, D. A. Leigh, *Science (80-.).* **2016**, *352*,

1555–1559.

[207] J. Wang, B. L. Feringa, *Science (80-.).* **2011**, *331*, 1429–1432.

[208] R. Dorel, B. L. Feringa, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59*, 785–789.

[209] O. B. Berryman, F. Hof, M. J. Hynes, D. W. Johnson, *Chem. Commun.* **2006**, *42*, 506–508.

[210] M. M. Watt, L. N. Zakharov, M. M. Haley, D. W. Johnson, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52*, 10275–10280.

[211] M. Giese, M. Albrecht, K. Rissanen, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8867–8895.

[212] M. Albrecht, C. Wessel, M. De Groot, K. Rissanen, A. Lüchow, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4600–4601.

[213] M. Müller, M. Albrecht, J. Sackmann, A. Hoffmann, F. Dierkes, A. Valkonen, K. Rissanen, *Dalt. Trans.* **2010**, *39*, 11329–11334.

[214] M. Giese, M. Albrecht, K. Wiemer, A. Valkonen, K. Rissanen, *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1368–1372.

[215] M. Giese, M. Albrecht, K. Wiemer, G. Kubik, A. Valkonen, K. Rissanen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012*, 2995–2999.

[216] M. Giese, M. Albrecht, T. Krappitz, M. Peters, V. Gossen, G. Raabe, A. Valkonen, K. Rissanen, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9983–9985.

[217] A. Bretschneider, D. M. Andrada, S. Dechert, S. Meyer, R. A. Mata, F. Meyer, *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19*, 16988–17000.

[218] Z. H. Sun, M. Albrecht, M. Giese, F. Pan, K. Rissanen, *Synlett* **2014**, *25*, 2075–2077.

[219] H. Yi, M. Albrecht, A. Valkonen, K. Rissanen, *New J. Chem.* **2015**, *39*, 746–749.

[220] Y. Z. Liu, K. Yuan, L. L. Lv, Y. C. Zhu, Z. Yuan, *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 5842–5852.

[221] Y. Z. Liu, K. Yuan, Z. Yuan, Y. C. Zhu, L. L. Lv, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 14666–14677.

[222] Y. Z. Liu, K. Yuan, L. Liu, Z. Yuan, Y. C. Zhu, *J. Phys. Chem. A* **2017**, *121*, 892–900.

[223] Y. Liu, L. Lv, H. Li, Z. Li, K. Yuan, *J. Phys. Org. Chem.* **2019**, *32*, e3959.

[224] G. Gil-Ramírez, E. C. Escudero-Adán, J. Benet-Buchholz, P. Ballester, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, *47*, 4114–4118.

[225] R. Molina-Muriel, G. Aragay, E. C. Escudero-Adán, P. Ballester, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13507–13514.

[226] A. Kim, R. Ali, S. H. Park, Y. H. Kim, J. S. Park, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 11139–11142.

[227] L. Adriaenssens, C. Estarellas, A. Vargas Jentzsch, M. Martinez Belmonte, S. Matile, P. Ballester, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8324–8330.

[228] C. D. Kumar, K. Sirisha, D. K. Dhaked, P. Lokesh, A. V. S. Sarma, P. V. Bharatam, S. Kantevari, P. Sripadi, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1746–1753.

[229] K. C. Chang, T. Minami, P. Koutnik, P. Y. Savechenkov, Y. Liu, P. Anzenbacher, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1520–1525.

[230] A. Akar, A. Aydogan, *Turkish J. Chem.* **2017**, *41*, 493–501.

[231] J. Yoo, M. S. Kim, S. J. Hong, J. L. Sessler, C. H. Lee, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1065–1069.

[232] M. Mascal, I. Yakovlev, E. B. Nikitin, J. C. Fettinger, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2007**, *46*, 8782–8784.

[233] G. F. Caramori, I. Østrøm, A. O. Ortolan, G. R. Nagurniak, V. M. Besen, A. Muñoz-Castro, R. P. Orenha, R. L. T. Parreira, S. E. Galembeck, *Dalt. Trans.* **2020**, *49*, 17457–17471.

[234] I. Østrøm, A. O. Ortolan, G. F. Caramori, M. Mascal, A. Muñoz-Castro, R. L. T. Parreira, *ChemPhysChem* **2020**, *21*, 1989–2005.

[235] A. Misturini, A. O. Ortolan, G. F. Caramori, C. H. Cintra, R. L. T. Parreira, *New J. Chem.* **2019**, *43*, 13271–13281.

[236] A. O. Ortolan, G. F. Caramori, F. Matthias Bickelhaupt, R. L. T. Parreira, A. Muñoz-Castro, T. Kar, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19*, 24696–24705.

[237] A. O. Ortolan, I. Østrøm, G. F. Caramori, R. L. T. Parreira, E. H. Da Silva, M. F. Bickelhaupt, *J. Phys. Chem. A* **2018**, *122*, 3328–3336.

[238] C. S. Zuo, J. M. Quan, Y. D. Wu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4219–4222.

[239] S. Li, D. X. Wang, M. X. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6226–6229.

[240] W. L. Huang, X. D. Wang, S. Li, R. Zhang, Y. F. Ao, J. Tang, Q. Q. Wang, D. X. Wang, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8859–8869.

[241] S. Zhuang, Y. Cheng, Q. Zhang, S. Tong, M. Wang, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59*, 23716–23723.

[242] X. D. Wang, S. Li, Y. F. Ao, Q. Q. Wang, Z. T. Huang, D. X. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *14*, 330–334.

[243] Y. Zhao, Y. Li, Z. Qin, R. Jiang, H. Liu, Y. Li, *Dalt. Trans.* **2012**, *41*, 13338–13342.

[244] M. D. Coburn, D. G. Ott, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1941–1945.

[245] M. D. Coburn, G. A. Buntain, B. W. Harris, M. A. Hiskey, K. -Y Lee, D. G. Ott, *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 2049–2050.

[246] M. D. Helm, A. Plant, J. P. A. Harrity, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4278–4280.

[247] R. D. J. Gless, S. K. Anandan, *Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors*, **2008**, WO 2008/116145 A2.

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

[249] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Farkas, J. B. Foresman, J. V Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian 09, Revis. B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT* **2009**.

[250] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372–1377.

[251] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
[252] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.
[253] A. Austin, G. A. Petersson, M. J. Frisch, F. J. Dobek, G. Scalmani, K. Throssell, *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, *8*, 4989–5007.
[254] R. Plais, G. Gouarin, A. Gaucher, V. Haldys, A. Brosseau, G. Clavier, J.-Y. Salpin, D. Prim, *ChemPhysChem* **2020**, *21*, 1249–1257.
[255] G. González-Gaitano, G. Tardajos, *J. Chem. Educ.* **2004**, *81*, 270–274.
[256] H. Gampp, M. Maeder, C. J. Meyer, A. D. Zuberbühler, *Talanta* **1985**, *32*, 257–264.
[257] H. Gampp, M. Maeder, C. J. Meyer, A. D. Zuberbühler, *Talanta* **1985**, *32*, 95–101.
[258] C. Würth, M. Grabolle, J. Pauli, M. Spieles, U. Resch-Genger, *Nat. Protoc.* **2013**, *8*, 1535–1550.
[259] B. Valeur, *Molecular Fluorescence: Principles and Applications, First Edition*, Wiley-VCH, **2001**.
[260] P. J. Linstrom, W. G. Mallard, *NIST Chemistry WebBook, NIST Standard Reference Database Number 69*, National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg MD, 20899, **1997**.
[261] H. Sun, S. G. DiMagno, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2050–2051.
[262] P. Verdia, H. Q. N. Gunaratne, T. Y. Goh, J. Jacquemin, M. Blesic, *Green Chem.* **2016**, *18*, 1234–1239.
[263] R. Evans, G. D. Poggetto, M. Nilsson, G. A. Morris, *Anal. Chem.* **2018**, *90*, 3987–3994.
[264] J. P. Malerich, K. Hagihara, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416–14417.
[265] F. Olmo, C. Rotger, I. Ramírez-Macías, L. Martínez, C. Marín, L. Carreras, K. Urbanová, M. Vega, G. Chaves-Lemaur, A. Sampedro, M. J. Rosales, M. Sánchez-Moreno, A. Costa, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 987–999.
[266] A. Kotschy, Z. Novák, B. Bostai, M. Csékei, K. Lörincz, *Heterocycles* **2003**, *60*, 2653–2668.
[267] L. F. Tietze, M. Arlt, M. Beller, K.-H. G. üsenkamp, E. Jähde, M. F. Rajewsky, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1215–1221.
[268] G. Gouarin, Développement et Caractérisation de Récepteurs d'Anions et Leurs Applications Thérapeutiques Dans Les Canalopathies [Thèse d'exercice de Pharmacie], Université de Rouen Normandie, **2019**.
[269] A. Bournier, Etude Structurale Par Spectrométrie de Masse à Ionisation Électrospray de Complexes Anions/Récepteurs [Rapport de Stage Master 1], Université Paris-Saclay, UEVE, **2021**.
[270] R. L. Martin, *J. Chem. Phys.* **2003**, *118*, 4775.
[271] P. Bose, B. N. Ahamed, P. Ghosh, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1972–1979.
[272] F. Han, Y. Bao, Z. Yang, T. M. Fyles, J. Zhao, X. Peng, J. Fan, Y. Wu, S. Sun, *Chem. - A Eur. J.* **2007**, *13*, 2880–2892.
[273] R. M. Duke, J. E. O'Brien, T. McCabe, T. Gunnlaugsson, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4089–4092.
[274] M. E. Moragues, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2593–2643.

[275] C. Núñez, A. Aldrey, V. García, R. Bastida, A. MacÍas, C. Lodeiro, *Inorganica Chim. Acta* **2012**, *381*, 85–94.

[276] B. J. Coe, J. Fielden, S. P. Foxon, M. Helliwell, I. Asselberghs, K. Clays, K. De Mey, B. S. Brunschwig, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8550–8563.

[277] J. L. Katz, B. J. Geller, R. R. Conry, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2755–2758.

[278] J. Burdon, T. W. Rimmington, *J. Fluor. Chem.* **1985**, *27*, 257–261.

[279] H. Uoyama, K. Goushi, K. Shizu, H. Nomura, C. Adachi, *Nature* **2012**, *492*, 234–238.

[280] S. Feuillastre, M. Pauton, L. Gao, A. Desmarchelier, A. J. Riives, D. Prim, D. Tondelier, B. Geffroy, G. Muller, G. Clavier, G. Pieters, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3990–3993.

[281] F. Song, Z. Xu, Q. Zhang, Z. Zhao, H. Zhang, W. Zhao, Z. Qiu, C. Qi, H. Zhang, H. H. Y. Sung, I. D. Williams, J. W. Y. Lam, Z. Zhao, A. Qin, D. Ma, B. Z. Tang, *Adv. Funct. Mater.* **2018**, *28*, 1800051.

[282] L. Frédéric, A. Desmarchelier, R. Plais, L. Lavnevich, G. Muller, C. Villafuerte, G. Clavier, E. Quesnel, B. Racine, S. Meunier-Della-Gatta, J.-P. Dognon, P. Thuéry, J. Crassous, L. Favereau, G. Pieters, *Adv. Funct. Mater.* **2020**, *30*, 2004838.

[283] L. Frédéric, A. Desmarchelier, L. Favereau, G. Pieters, *Adv. Funct. Mater.* **2021**, *31*, 2010281.

[284] P. W. Causey, I. Dubovyk, C. C. Leznoff, *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 1380–1387.

[285] V. Gorteau, G. Bollot, J. Mareda, S. Matile, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3000–3012.

[286] W. D. G. Brittain, S. L. Cobb, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2110–2115.

[287] M. R. Mousavi, M. T. Maghsoodlou, H. Gharari, N. Hazeri, *Monatshefte für Chemie - Chem. Mon. 2015 14611* **2015**, *146*, 1913–1919.

[288] T. J. Fuhrer, M. Houck, C. A. Corley, S. T. Iacono, *J. Phys. Chem. B* **2019**, *123*, 9450–9455.

[289] O. B. Berryman, V. S. Bryantsev, D. P. Stay, D. W. Johnson, B. P. Hay, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 48–58.

[290] I. Alkorta, F. Blanco, P. M. Deyà, J. Elguero, C. Estarellas, A. Frontera, D. Quiñonero, *Theor. Chem. Acc.* **2010**, *126*, 1–14.

[291] R. Plais, H. Boufroura, G. Gouarin, A. Gaucher, V. Haldys, A. Brosseau, G. Clavier, J.-Y. Salpin, D. Prim, *RSC Adv.* **2021**, *11*, 9476–9487.

[292] R. Guermazi, L. Royer, L. Galmiche, G. Clavier, P. Audebert, A. Hedhli, *J. Fluoresc.* **2016**, *26*, 1349–1356.

[293] E. F. Pettersen, T. D. Goddard, C. C. Huang, G. S. Couch, D. M. Greenblatt, E. C. Meng, T. E. Ferrin, *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1605–1612.

[294] C. Yañez, G. Günther, *J. Chil. Chem. Soc.* **2014**, *59*, 2523–2525.

[295] M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558–10559.

[296] C. Lefebvre, G. Rubez, H. Khartabil, J.-C. Boisson, J. Contreras-García, E. Hénon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19*, 17928–17936.

[297] M. Ponce-Vargas, C. Lefebvre, J.-C. Boisson, E. Hénon, *J. Chem. Inf. Model.* **2020**, *60*, 268–278.

[298] E. K. Wieduwilt, J.-C. Boisson, G. Terraneo, E. Hénon, A. Genoni, *J. Chem. Inf. Model.*

2021, *61*, 795–809.

[299] X. Lucas, C. Estarellas, D. Escudero, A. Frontera, D. Quiñonero, P. M. Deyà, *ChemPhysChem* **2009**, *10*, 2256–2264.

[300] C. E. Martin, Theoretical and Experimental Study of Cooperativity Effects in Noncovalent Interactions, Universitat de les Illes Balears, **2012**.

[301] M. Tsakos, C. G. Kokotos, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10199–10222.

[302] J. Liu, C. Chen, Z. Li, W. Wu, X. Zhi, Q. Zhang, H. Wu, X. Wang, S. Cui, K. Guo, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 3754–3757.

[303] R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, D. A. Long, P. N. P. Lundberg, A. P. Dove, H. Li, C. G. Wade, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Macromolecules* **2006**, *39*, 7863–7871.

[304] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.

[305] E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A. J. Cohen, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6498–6506.

[306] T. Lu, F. Chen, *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 580–592.

[307] W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, *J. Mol. Graph.* **1996**, *14*, 33–38.

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

[309] Y.-M. Xu, M. Shi, *J. Org. Chem.* **2003**, *69*, 417–425.

[310] E. Mai, C. Schneider, *Arkivoc* **2008**, *2008*, 216–222.

[311] M. Burger, M. Lindwall, *Bicyclic Kinase Inhibitors, WO 2010/026121 A1*, **2010**.

[312] T. A. Chappie, C. J. Helal, B. L. Kormos, J. B. Tuttle, P. R. Verhoest, *Imidazo-Triazine Derivatives as PDE10 Inhibitors, WO 2014/177977 A1*, **2014**.

[313] J. P. Mazaleyrat, A. Gaucher, J. Šavrda, M. Wakselman, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 619–631.

[314] A. M. Brouwer, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 2213–2228.

université PARIS-SACLAY

ÉCOLE DOCTORALE
Sciences Chimiques : Molécules, Matériaux, Instrumentation et Biosystèmes (2MIB)

Titre : Interactions π-anion et liaisons hydrogène : un outil au service de la reconnaissance moléculaire et de la catalyse

Mots clés : Liaison hydrogène – Interaction π-anion – Interaction non covalente – Anion

Résumé : Les anions sont présents dans de nombreux domaines tels que la biologie, la médecine, la catalyse ou encore l'environnement. Par exemple, l'anion chlorure joue un rôle important dans les canalopathies telles que la mucoviscidose. Dès lors, la conception de nouveaux récepteurs d'anions est un défi en chimie organique moderne. L'élaboration de telles molécules organiques s'appuie sur la formation de différentes interactions non-covalentes (liaisons hydrogène, interactions π-anion, liaisons halogène) et sur le concept de reconnaissance moléculaire. Ce dernier résulte de l'association spécifique entre un récepteur ou molécule hôte et un substrat (ou molécule invitée) conduisant à un complexe moléculaire. Elle implique une complémentarité de formes, de charges et de tailles entre le récepteur et le substrat. En dépit d'efforts continus de la communauté scientifique, la prédiction, la compréhension de leur mécanisme d'action, la détermination de la nature de l'entité tridimensionnelle mise en jeu et les applications potentielles de ces complexes moléculaires restent des objectifs à atteindre. La conception même de ces ligands/récepteurs d'anions est cruciale. En effet, ces interactions non-covalentes contribuent individuellement à la structuration et aux propriétés d'édifices moléculaires tridimensionnels complexes, mais associées au sein d'une même plateforme moléculaire polyfonctionnelle, une combinaison de plusieurs interactions non-covalentes est susceptible de générer des phénomènes de coopérativité/anti-coopérativité. Ce projet s'est donc orienté vers le développement de nouveaux designs moléculaires combinant deux types de fragments : les dérivés d'urées capables de générer des liaisons hydrogène et des fragments fluorescents aptes à générer des interactions π-anion. Une approche systématique basée sur un volet théorique (modélisation moléculaire) et une combinaison de méthodes expérimentales (RMN, spectrométrie de masse, spectroscopies UV-Visible, fluorescence et déclins) a permis d'évaluer les propriétés de reconnaissance moléculaire sur un panel d'anions de tailles et de géométries différentes. Ce manuscrit débute par une revue de la littérature, suivie de quatre volets successifs examinant des variations structurales du récepteur et de ses différents éléments constitutifs. Ces variations permettant la modulation d'une multitude de paramètres : effets électroniques, balance rigidité/flexibilité, force et directionnalité des interactions non-covalentes ou encore effets de coopérativité, par exemple. Dans un dernier temps, l'introduction d'éléments porteurs de l'information chirale dans les designs les plus prometteurs a été réalisée ainsi que quelques essais préliminaires en catalyse par piégeage d'anions.

Title : Anion-π Interaction and Hydrogen Bonding : a new tool for Molecular Recognition and Catalysis

Keywords : Hydrogen Bonding – Anion-π Interaction – Non-covalent Interaction – Anion

Abstract : Anions are widely spread in several areas such as biology, medicine, catalysis or environment. For instance, chloride anion plays a key role in channelopathies such as the cystic fibrosis. Henceforth, the development of new anion receptors is a challenge in modern organic chemistry. The elaboration of such molecules is based on the formation of different non-covalent interactions (hydrogen bonds, anion-π interactions, halogen bonds) and on the molecular recognition concept. This concept is based on the specific association between a receptor (host molecule) and a substrate (guest molecule), giving rise to a molecular complex. It involves a complementarity of shapes, charges and sizes between the host and the guest. Despite continuous efforts from the scientific community, the prediction, the understanding of mechanistic aspects, the determination of the nature of the three-dimensional entity involved and potential applications of these molecular complexes remain goals to achieve. The conception of those ligands/anion receptors is therefore crucial. Indeed, these non-covalent interactions individually contribute to the structuration and properties of complex three-dimensional molecular structures, but associated within a single polyfunctional molecular platform, a combination of non-covalent interactions is susceptible to generate cooperativity effects. This project is therefore oriented towards the development of new molecular designs combining two types of fragments : urea derivatives able to generate hydrogen bonds and fluorescent fragments able to generative anion-π interaction. A systematic study combining both a theoretical approach (molecular modelling) and a combination of experimental methods (NMR, mass spectrometry, UV-Visible, fluorescence and decay spectroscopies) enables to assess molecular recognition properties on a panel of anions with different shapes and sizes. This manuscript starts from a literature review, followed by four successive sections describing evolutions of the receptor design and constitutive structural elements involved. These variations allow the modulation of a lot of parameters : electronic effects, rigidity/flexibility balance, strength and directionality of non-covalent interactions or cooperativity effects, for instance. Finally, the introduction of chiral structural elements in most promising receptors as well as preliminary anion binding catalysis trials are described.

Maison du doctorat de l'Université Paris-Saclay
2ème étage aile ouest, Ecole normale supérieure Paris-Saclay
4 avenue des Sciences,
91190 Gif sur Yvette, France