

Titre : Fonctionnalisation directe par activation C–H de *s*-tétrazines pour le développement de nouvelles applications

Mots clés : *s*-tétrazines, activation de la liaison C–H, halogénéation, azidation, tétrazo[1,2-*b*]indazole

Résumé : Cette thèse vise à décrire la diversité des dérivés de la *s*-tétrazine en termes de synthèses et d'applications. Elle se concentre principalement sur le développement des stratégies d'activation des liaisons C–H de la *s*-tétrazine afin d'introduire des halogénures et des azotures en positions *ortho*, afin d'atteindre des molécules et des applications innovantes.

Le premier chapitre met en évidence l'importance des halogénures d'hétéroaryle en tant que plateformes. Il se focalise sur l'introduction d'halogénures sur les *N*-hétéroaryles par une activation de la liaison C–H *N*-dirigée par des complexes du palladium. En utilisant des sources d'halogène nucléophiles, l'insertion d'halogène a été réalisé sur plusieurs molécules contenant de l'azote (telles que la *s*-tétrazine) dans des conditions douces et des

temps de réaction courts par catalyse au palladium.

Le deuxième chapitre présente les principales voies de synthèses et applications des dérivés azido *s*-tétrazine. A partir de l'azoture présent sur la *s*-tétrazine, des réactions de cycloaddition de Huisgen ont été réalisées pour synthétiser des triazoles cycliques fluorescents. La deuxième application est la synthèse d'une nouvelle famille de dérivés hétéroaryle 2*H*-indazole : les tétrazo[1,2-*b*]indazoles. Leurs propriétés ont été analysées et comparées à leur parent d'origine, les *s*-tétrazines.

Les informations complémentaires contenant les données RMN et UV-Vis sont fournies après chaque chapitre.

Title: Direct functionalization by C–H activation of *s*-tetrazines for the development of new applications

Keywords : *s*-tetrazines, C-H bond activation, halogenation, azidation, tetrazo[1,2-*b*]indazole

Abstract : This PhD thesis is planned to describe the diversity of *s*-tetrazine derivatives in terms of synthesis and applications. It is mainly focused on the development of the C–H bond activation strategies on *s*-tetrazines in order to insert halides and azide groups in *ortho*-positions to reach innovative molecules and applications.

The chapter one highlights the importance of heteroaryl organic halides as primary platforms. It focuses on the introduction of halides on *N*-heteroaryls by a palladium *N*-directed C–H bond activation. Using nucleophilic halogen sources, halogen insertion was achieved on several *N*-containing molecules (such as the topical *s*-tetrazine) under mild conditions and short reaction times by Pd-catalysis.

The second chapter presents the major synthetic routes and major applications of azido *s*-tetrazine derivatives. From azido *s*-tetrazines, huisgen cycloaddition reactions were performed to synthesis fluorescent triazole cycles . The second application is the synthesis of a novel family of 2*H*-indazole heteroaryl derivative, the tetrazo[1,2-*b*]indazole. Their properties were analyzed and compared to their parent-of-origin, the *s*-tetrazines.

The supporting information containing NMR and UV-Vis data is provided after each chapter.