

## La liaison halogène

**Résumé** La liaison halogène décrit, par analogie avec la liaison hydrogène, une interaction intermoléculaire attractive dans laquelle un atome d'halogène activé, *via* une zone appelée  $\sigma$ -hole située dans le prolongement de la liaison C–X, joue le rôle d'électrophile vis-à-vis d'une base de Lewis. Cet article présente ses caractéristiques principales et sa mise en œuvre dans différents domaines, comme l'ingénierie cristalline, l'élaboration de polymères et de gels, les systèmes biomoléculaires ou l'organocatalyse.

**Mots-clés** **Liaison halogène, densité électronique, interactions intermoléculaires, ingénierie cristalline, matériaux moléculaires, gels, cristaux liquides, biochimie structurale, organocatalyse.**

**Abstract** **Halogen bonding**

Halogen bonding, by analogy with hydrogen bonding, describes an intermolecular interaction where an activated halogen atom acts as electrophile through its  $\sigma$ -hole area toward a Lewis base. This paper describes its main characteristics and its involvement in many domains, such as crystal engineering, polymers and gels, biomolecular systems or organocatalysis.

**Keywords** **Halogen bonding, electronic density, intermolecular interactions, crystal engineering, molecular materials, gels, liquid crystals, structural biochemistry, organocatalysis.**

Le terme « liaison halogène » est utilisé depuis une trentaine d'années par analogie avec celui de liaison hydrogène, pour décrire une interaction intermoléculaire attractive dans laquelle un atome d'halogène joue le rôle d'électrophile (en lieu et place d'un atome d'hydrogène) vis-à-vis d'une base de Lewis. Cette interaction, mentionnée dès 1814, fait l'objet d'une « redécouverte » ces dernières années, tant du point de vue fondamental que pour différentes applications, en ingénierie cristalline (réseaux uni-, bi- ou tridimensionnels, interpénétrés ; matériaux conducteurs, magnétiques, émissifs), dans l'élaboration de polymères et de gels, dans les systèmes biomoléculaires (protéines, nucléotides, hormones thyroïdiennes), ou en organocatalyse. Cet article se propose de faire une mise au point sur la nature de cette interaction, ses caractéristiques principales et ses manifestations (ou sa mise en œuvre) dans différents domaines.

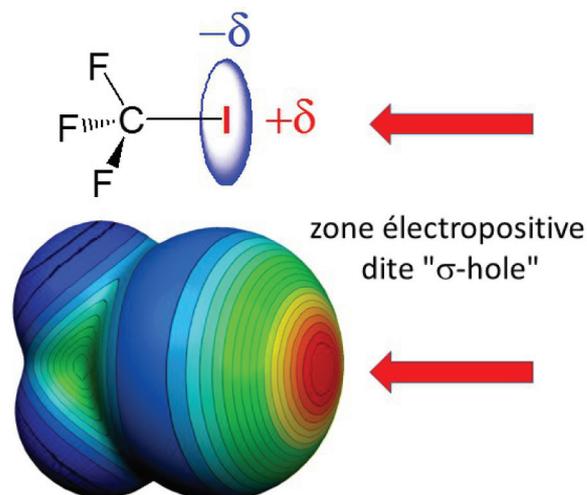


Figure 1 - Polarisation du nuage électronique (potentiel électrostatique de surface) de l'atome d'iode dans le trifluoriodométhane  $F_3C-I$ . Les zones en bleu sont chargées négativement, les zones en rouge positivement.

### Définitions et perspective historique

En chimie organique, les atomes d'halogène, du fait de leur forte électronégativité, sont plutôt considérés comme riches en électrons. À ce titre, ils sont capables d'agir comme accepteurs de liaisons hydrogène, soit dans les composés organohalogénés, soit bien sûr comme anions halogénure. Cependant, dans les composés à liaison C–X (X = Cl, Br, I), la densité électronique sur l'atome d'halogène n'est pas répartie de façon isotrope mais présente une concentration de charge ( $-\delta$ ) dans le plan perpendiculaire à la liaison C–X et une déplétion de charge ( $+\delta$ ) dans l'axe de la liaison C–X (figure 1). Cette dernière région, appelée  $\sigma$ -hole, peut présenter avec les halogènes les plus lourds (brome, iode) un potentiel électrostatique positif, qui va pouvoir interagir avec des bases de Lewis pour conduire à cette liaison halogène, notée XB dans la littérature anglophone. Faisant suite à une définition récente par l'IUPAC de la liaison hydrogène, une définition analogue a été adoptée pour la liaison halogène qui stipule que : « A halogen bond occurs when there is evidence of a net attractive interaction between an electrophilic region associated with a halogen atom in a molecular entity and a nucleophilic region

in another, or the same, molecular entity. » Cette interaction est donc désormais bien établie et a fait récemment l'objet de plusieurs livres ainsi que de deux revues très complètes [1-2], auxquels le lecteur intéressé pourra se référer.

Le premier exemple de la synthèse d'un composé à liaison halogène remonte sans doute au début du XIX<sup>e</sup> siècle quand J.J. Colin travaillant dans le laboratoire de J.L. Gay-Lussac à Paris observe la formation d'un composé entre l'ammoniac (gaz) et le diiode [3]. La formulation  $I_2 \cdots NH_3$  de ce liquide est confirmée par Guthrie [4] en 1863, mais il faudra attendre un siècle et les travaux de R. Mulliken [5] et O. Hassel [6] pour une compréhension plus fine de ce type d'interaction. Depuis cette période, un très grand nombre de composés et d'observations, que l'on peut aujourd'hui rassembler sous le nom de liaison halogène, ont été reportés, mais ce n'est que vers la fin du XX<sup>e</sup> siècle qu'une approche plus systématique et unificatrice a vu le jour. En particulier, les études cristallographiques reportées par Hassel ont permis de comprendre les préférences structurales associées à la liaison halogène, comme

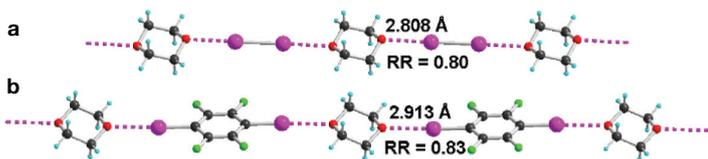


Figure 2 - Exemples d'association par liaison halogène, à l'état solide cristallin, entre le dioxane comme accepteur ditopique de liaison halogène et respectivement (a) le diiode, (b) le *para*-diiodotétrafluorobenzène. Les distances sont déduites de la structure cristalline ; le facteur de réduction (RR) est le rapport entre la distance expérimentale et la somme des rayons de van der Waals des atomes d'oxygène (1,52 Å) et d'iode (1,98 Å).

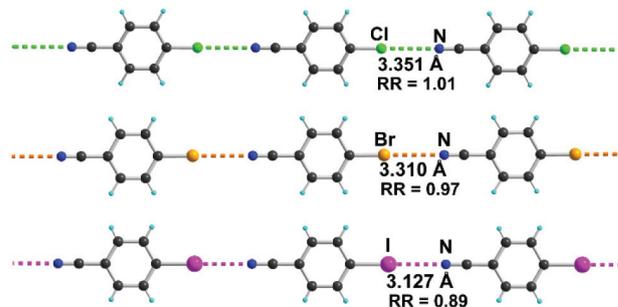


Figure 3 - Évolution de la liaison halogène dans les *para*-halobenzonitriles cristallisés.

l'illustre la structure du co-cristal entre le dioxane et le diiode (figure 2a). Cette structure où I<sub>2</sub> joue le rôle de donneur de liaison halogène par ses deux extrémités peut être étendue en remplaçant par exemple I<sub>2</sub> par le *para*-diiodotétrafluorobenzène (figure 2b). Le diiode peut aussi interagir avec l'anion I<sup>-</sup> pour donner l'ion I<sub>3</sub><sup>-</sup>, sans doute un des exemples les plus clairs d'une liaison halogène qui prend alors un caractère covalent important.

### Caractéristiques

Les caractéristiques structurales majeures d'une liaison halogène s'observent déjà dans la figure 2. Le raccourcissement de la distance interatomique est la première observable. Cette distance intermoléculaire est à rapporter à la somme des rayons de van der Waals des atomes ( $r_X, r_Y$ ) en interaction, avec la définition d'un coefficient de contraction,  $RR = d_{X...Y} / (r_X + r_Y)$ , qui permet des comparaisons entre systèmes impliquant des atomes différents. Une corrélation directe peut être établie entre le raccourcissement et l'énergie d'interaction calculée. La directionnalité est le second élément, avec la base de Lewis qui approche le long de l'axe de la liaison C-X. Cette directionnalité est de fait même plus forte qu'avec une liaison hydrogène, dans laquelle la charge positive partielle portée par l'atome d'hydrogène est assez fortement distribuée sur tout l'atome. Avec un atome d'halogène, la charge partielle positive est fortement concentrée dans la petite zone appelée  $\sigma$ -hole (figure 1). Les molécules halogénées susceptibles de jouer le rôle de donneur de liaison halogène sont principalement :

- les dihalogènes comme I<sub>2</sub>, Br<sub>2</sub>, Cl-I, et analogues comme NC-I ;
- les halogénoalcènes activés par des groupements électro-attracteurs comme CBr<sub>4</sub>, CHI<sub>3</sub> ou C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>-I ;
- les halogéno(hétéro)arènes comme C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>-I ;

- les halogénoalcènes ou alcynes comme I<sub>2</sub>C=Cl<sub>2</sub>, I-C≡C-I ou N≡C-C≡C-I ;

- les N-halogénoimides, comme la N-iodosuccinimide (NIS) ou la N-iodosaccharine.

La force de l'interaction peut, quant à elle, être modulée de plusieurs façons :

- Elle est d'autant plus forte que l'atome est lourd, c'est-à-dire I > Br >> Cl, comme l'illustre l'évolution des structures cristallines des *para*-halobenzonitriles (figure 3). On note qu'avec le dérivé iodé, la distance N...I est non seulement beaucoup plus courte que la somme des rayons de van der Waals de N et I, mais aussi beaucoup plus courte que celle observée dans le cristal de l'analogue bromé ou chloré ;

- Le caractère donneur de la liaison halogène peut être fortement exacerbé en activant l'atome qui la porte avec des groupes électro-attracteurs, fluorés aliphatiques comme C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>-I, et fluorés aromatiques comme C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>-I, halogénés comme dans CBr<sub>4</sub>.

En l'absence de base de Lewis, l'atome d'halogène peut jouer lui-même ce rôle, du fait de la concentration de charge qu'il présente dans sa couronne équatoriale (cf. figure 1). Cela conduit à l'état solide à des motifs structuraux récurrents, décrits par Desiraju comme de type I (le moins fort) ou de type II (le plus fort) (figure 4a) [7]. Ces motifs de type II, dans lesquels le  $\sigma$ -hole d'un atome d'halogène pointe vers une zone de concentration de charge d'un autre halogène, se retrouvent par exemple dans la structure cristalline du diiode mais aussi du *para*-diiodobenzène (figure 4b-c).

Une bien plus grande variabilité de structures est obtenue avec des bases de Lewis comme accepteurs de liaison halogène, ce qui a conduit C. Laurence, avec J.-Y. le Questel et J. Graton à Nantes, à définir ainsi une échelle de « basicité » vis-à-vis de donneurs de liaison halogène forts comme I<sub>2</sub>

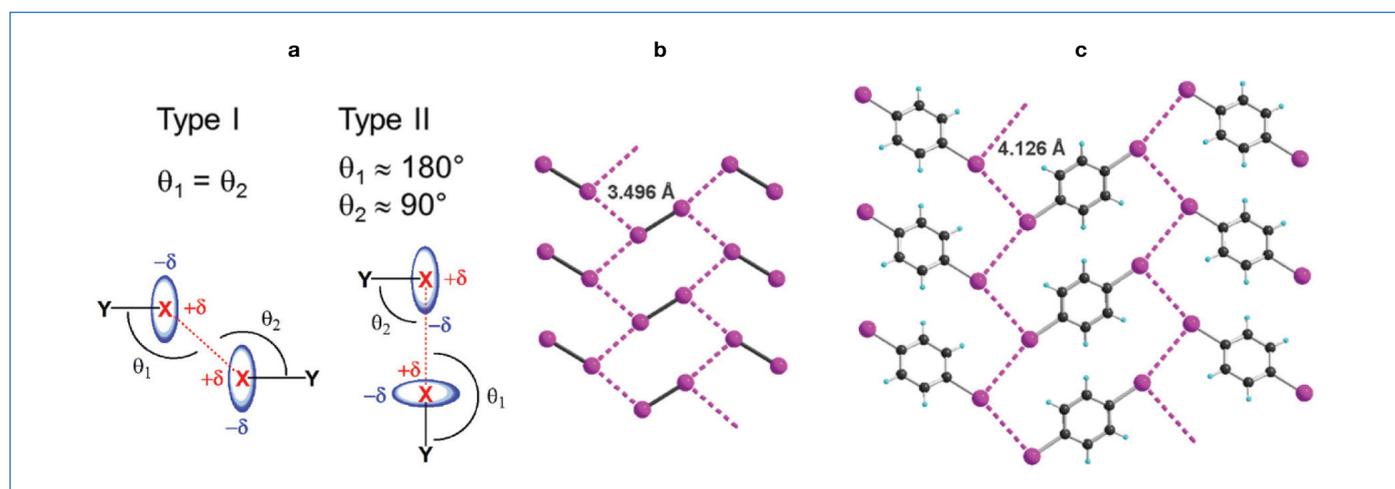


Figure 4 - (a) Caractéristiques des liaisons halogène X...X de type I et II ; structures de type II du diiode (b) et du *para*-diiodobenzène (c) à l'état cristallin.

ou de  $N\equiv C-C\equiv C-I$  sur la base du déplacement des fréquences de vibration des liaisons C-I, échelle qui s'applique autant aux bases dites « dures » que « molles » [8]. Une même échelle est construite à partir des données cristallographiques, en suivant l'évolution du facteur de réduction (cf. *figure 2*) [9]. On trouve ainsi la série d'accepteurs (l'atome accepteur est en gras) comme suit :  $\underline{S}=\underline{C}(\underline{NMe}_2)_2 > \underline{NMe}_3 > \underline{S}=\underline{PMe}_3 > \underline{O}=\underline{PMe}_3 > \underline{SeMe}_2 > \text{Pyr}\underline{NO} > \text{Pyr}\underline{N} > \underline{O}=\underline{PPh}_3 > \underline{SMe}_2 > \underline{OSMe}_2 > \underline{PhNMe}_2 > \underline{MeCO}\underline{NMe}_2 > \underline{MeCO}\underline{Me} > \underline{CH}_3\underline{CN} > \underline{MeCO}\underline{OMe}$ . À noter que les anions sont également de très bons accepteurs de liaisons halogène, d'autant meilleurs qu'ils sont petits et que l'assistance due à leur charge négative est concentrée. On peut noter les halogénures ( $\underline{Cl}^-$ ,  $\underline{Br}^-$ ,  $\underline{I}^-$ ), les polyhalogénures ( $\underline{I}_3^-$ ,  $\underline{ICl}_2^-$ ), les pseudo-halogénures ( $\underline{NCS}^-$ ,  $\underline{NCSe}^-$ ), les oxoanions et les sulfonates comme  $\underline{ClO}_4^-$  ou  $\underline{R-SO}_3^-$ , les métallates comme  $\underline{FeCl}_4^-$  ou  $[\underline{Ni}(\underline{CN})_4]^{2-}$ , etc.

## Nature de la liaison halogène

### Modélisation

Si la liaison halogène a acquis aujourd'hui une vraie reconnaissance qui se traduit par sa mise en œuvre dans de nombreux domaines, sa véritable nature suscite toujours des discussions très animées entre théoriciens. On verra par la suite que ces différences d'analyse sont avant tout liées aux différences entre systèmes, certains avec des liaisons halogène faibles ou normales, d'autres avec des liaisons dites « halogène » mais qui prennent un caractère covalent considérable.

La vision électrostatique de la liaison halogène trouve son origine dans la description de la distribution de la densité électronique dans les donneurs et accepteurs de liaison halogène, avant interaction. Comme mentionné plus haut, un atome d'halogène X impliqué dans une liaison (C-X, N-X, M-X...) subit une forte déformation de la densité électronique, avec une diminution de charge dans l'axe de la liaison covalente (le  $\sigma$ -hole) et un renforcement dans la couronne équatoriale [10]. Ce potentiel électrostatique de surface  $V_S$  peut être calculé sur le contour 0,001 u.a. (électron/bohr<sup>3</sup>) de la densité électronique, qui renferme environ 97 % de la charge électronique totale. La zone la plus positive de cette surface est alors associée à un  $V_{S,max}$  qui donne une évaluation numérique du  $\sigma$ -hole (*figure 1a*). Ce modèle permet de rationaliser les évolutions observées en fonction de la polarisabilité et de l'électronégativité de l'halogène, du caractère plus ou moins électro attracteur de ses substituants, ainsi que la directionnalité de l'interaction [11]. L'utilisation de cet extremum  $V_{S,max}$  du potentiel électrostatique de surface est surtout validée par la démonstration, expérimentale et théorique, de la forte corrélation qui existe entre  $V_{S,max}$  et l'énergie d'interaction de l'adduit  $\Delta E$ . Ces énergies d'interaction sont tout à fait comparables à celles que l'on trouve dans des systèmes associés par liaison hydrogène, jusqu'à 80 kJ mol<sup>-1</sup>, dans les systèmes les plus fortement liés, dans lesquels une composante covalente (ou dite de transfert de charge) contribue aussi à la liaison (*vide infra*).

En effet, si ce modèle « électrostatique » ne fait pas totalement consensus, c'est qu'historiquement de très nombreux composés impliquant des dihalogènes et des bases de Lewis ont été décrits par Mulliken dès les années 1950 comme des complexes à transfert de charge [5], impliquant donc un transfert électronique de la base de Lewis vers l'halogène. Ce transfert est associé à une interaction de recouvrement entre l'orbitale (occupée à deux électrons) de la base de Lewis et l'orbitale  $\sigma^*$  vide, de nature antiliante, de la liaison C-X (*figure 5*). À côté des

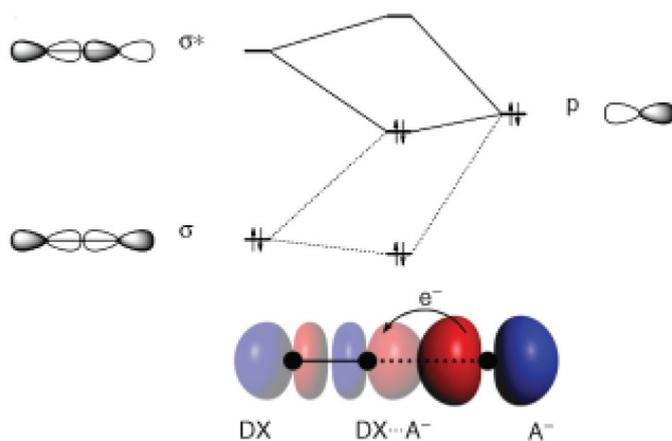


Figure 5 - Schéma orbitalaire d'interaction entre un dihalogène et un anion halogénure. À gauche : les orbitales frontières de la liaison C-X ; à droite : l'orbitale hébergeant la paire libre de l'accepteur de liaison halogène (adapté de [12]).

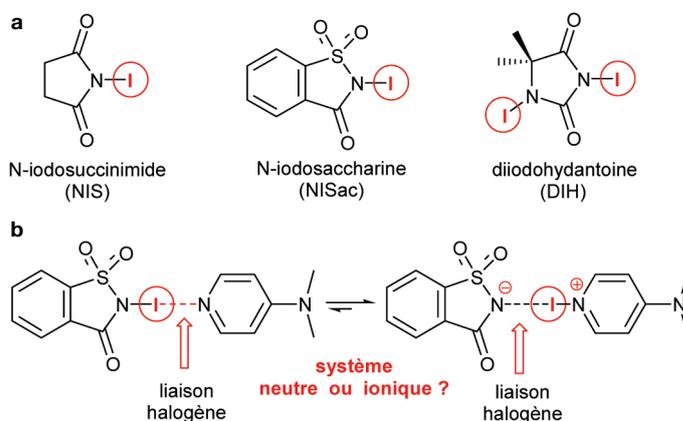


Figure 6 - Évolution du caractère neutre ou ionique de systèmes impliquant des donneurs de liaisons halogène forts comme les N-iodoimides.

corrélations entre l'énergie d'absorption UV-visible de différents complexes et le potentiel d'oxydation des bases de Lewis établies par Mulliken, une autre indication forte de ce transfert de charge partiel est l'allongement significatif de la liaison C-X lors de la formation de la liaison halogène C-X...Y. Cet allongement indique en effet une participation de l'orbitale antiliante  $\sigma^*_{C-X}$ .

Par exemple, ces interactions orbitales expliquent les évolutions rencontrées entre deux donneurs de liaison halogène comme le tétraiodométhane et le trifluoroiodométhane  $F_3C-I$  face à des bases de Lewis comme  $Cl^-$  ou  $NMe_3$  : la stabilisation de l'orbitale antiliante  $\sigma^*_{C-I}$  dans  $I_3C-I$  conduit en effet à des liaisons halogène plus fortes qu'avec  $F_3C-I$  qui a pourtant un  $\sigma$ -hole plus important [13]. Ces effets sont également très marqués dans les systèmes impliquant des donneurs de liaison halogène très forts comme la N-iodosuccinimide, la N-iodosaccharine [14] ou la N,N'-diiodohydrantoiné [15] (*figure 6a*). Ils conduisent à des adduits avec des pyridines riches où l'atome d'iode peut être au final, dans le cristal, plus proche de la pyridine que de l'azote imidique, comme observé dans l'adduit entre la N-iodosaccharine et la 4-(diméthylamino)pyridine (DMAP) (*figure 6b*). Ces résultats confirment par ailleurs l'hypothèse selon laquelle les adduits associés par liaison halogène sont les premiers intermédiaires réactifs dans les réactions impliquant des molécules halogénées avec des nucléophiles. En conclusion, s'il apparaît donc que le modèle électrostatique s'applique plutôt à des liaisons halogène faibles ou normales et le modèle de transfert de charge à des liaisons halogène

fortes impliquant un degré de covalence élevé, les deux contributions sont toujours présentes, mais à des degrés divers selon la liaison halogène considérée. Enfin, dans tous les cas, la contribution de forces de dispersion ne doit pas être oubliée, et ce d'autant plus que les distances entre les atomes en interaction sont nettement plus courtes que la somme des rayons de van der Waals.

### Études expérimentales

La spectroscopie microonde permet d'étudier en particulier en phase gaz les spectres de rotation de complexes associés par liaison halogène. Le groupe de A.C. Legon a ainsi étudié de nombreux complexes des dihalogènes ( $F_2$ ,  $Cl_2$ ,  $Br_2$ ,  $Cl-F$ ,  $Br-Cl$ ,  $Cl-I$ ) [16] et plus récemment de  $CF_3-I$  avec différentes bases de Lewis (Y), permettant une évaluation de la géométrie radiale (la distance  $X\cdots Y$ ) et des constantes de forces associées (jusqu'à  $21\text{ Nm}^{-1}$  dans  $Cl-I\cdots PH_3$  et  $30\text{ Nm}^{-1}$  dans  $Cl-I\cdots NH_3$ ), tandis que les constantes de couplage quadrupolaire nucléaire donnent une indication du degré de transfert de charge  $\delta_i$  de l'accepteur Y vers le donneur X de liaison halogène. Cette fraction  $\delta_i$  peut ainsi atteindre 15 % dans les systèmes les plus fortement couplés comme  $Cl-I\cdots PH_3$ .

Comme pour la liaison hydrogène, les spectroscopies vibrationnelles infrarouge et Raman sont des outils puissants. De façon générale, le renforcement de la liaison halogène  $A-X\cdots Y$ , associé dans le modèle de Mulliken à un transfert  $n_Y \rightarrow \sigma^*_{C-X}$ , donne plus de poids à une forme résonante  $A^-\cdots X^+-Y$  et donc pour la liaison  $C-X$ , à un déplacement bathochrome (vers les faibles énergies) et une plus forte intensité, comme illustré *figure 7* dans les complexes de  $NC-I$  avec différentes bases de Lewis [17]. Le même déplacement est observé dans les complexes du 1,2-diiodotétrafluoroéthane avec le diazabicyclooctane. Ces études spectroscopiques démontrent par exemple que, en solution, des ions comme  $I_3^-$  ne sont pas totalement symétriques [18]. C'est aussi sur la base du déplacement bathochrome des modes de vibration de la liaison  $C-I$  que Laurence *et coll.* ont pu établir une échelle du caractère donneur de liaison halogène d'une série de iodoacétylènes  $R-C\equiv C-I$ , avec l'ordre  $R$  :  $n-Pr > SiEt_3 > Ph > I \approx CH_2Br < C_6H_4-p-NO_2 < COOEt < CN$  [8].

La RMN est une autre méthode de choix pour l'étude de la liaison halogène en solution. Les premiers travaux impliquant les dihalogènes comme donneurs se sont concentrés sur

l'évolution des résonances  $^1H$  et  $^{13}C$  des bases de Lewis impliquées, comme dans les adduits avec des pyridines (Py) tels que  $Py\cdots I-X$ ,  $[Py-I]^+\cdots X^-$  ou  $[Py-I-Py]^+, X^-$  [19]. La popularisation de donneurs de liaisons halogènes organiques comme les haloperfluoroalkyles (comme  $C_nF_{2n+1}-I$ ) et aryles (comme  $C_6F_5-I$ ) a ouvert considérablement le champ de ces études du côté donneur de liaison halogène, avec les noyaux  $^1H$ ,  $^{13}C$  et  $^{19}F$  [20]. Enfin, les études de RMN du solide doivent permettre de s'affranchir des effets du solvant, même si l'environnement cristallin peut aussi avoir un effet sur des systèmes associés par liaison halogène. La plupart des travaux se sont concentrés sur les noyaux de l'accepteur de liaison halogène comme par exemple pour des études en  $^{77}Se$  dans des adduits avec l'anion sélénocyanate  $SeCN^-$  [21] ou avec  $Se=PR_3$  [22]. Ainsi, dans ces derniers, le déplacement chimique de  $^{77}Se$  ( $\delta_{iso} = -257/-242$  ppm pour les deux sites cristallographiques de  $Se=PR_3$  seul) augmente pour les adduits associés par liaison halogène ( $-140 > \delta_{iso} > -220$  ppm). Cette variation est corrélée avec la force de l'interaction et l'allongement de la distance  $Se=P$ , tandis que la constante de couplage  $J(^{77}Se, ^{31}P)$  diminue en intensité.

La cristallographie, et tout particulièrement ici la résolution des structures cristallines sur monocristal, représente sans aucun doute l'outil le plus employé pour étudier les composés associés par liaison halogène. La technique est à l'origine des développements importants du début du XX<sup>e</sup> siècle (Hassel [6]) et est à la base de sa redécouverte à la fin des années 1990 par Resnati et Metrangolo [1], qui mirent en évidence le fort caractère donneur de liaison halogène des dérivées perfluoroiodoaliphatiques et aromatiques. Les deux informations principales tirées de ces études et de toutes celles qui suivent sont la distance  $(C-)X\cdots Y$  et l'angle  $C-X\cdots Y$ , avec l'observation récurrente que les interactions sont d'autant plus fortes que la distance  $X\cdots Y$  est courte et l'interaction  $C-X\cdots Y$  est linéaire. Cette distance intermoléculaire  $X\cdots Y$  est comparée à la somme des rayons de van der Waals des atomes ( $r_X, r_Y$ ) en interaction, avec la définition d'un coefficient de contraction,  $RR = d_{X\cdots Y}/(r_X + r_Y)$ , qui permet des comparaisons entre systèmes impliquant des atomes différents. Des coefficients de l'ordre de 80-85 % indiquent une interaction notable. Les préférences angulaires s'appliquent aussi à l'accepteur de liaison halogène, qui interagit préférentiellement, comme dans le cas de la liaison hydrogène, *via* ses zones de concentration de charge (paire libre, systèmes  $\pi$ ...). Des études plus poussées de densité électronique par diffraction des rayons X à haute résolution permettent une analyse fine de la topologie de la densité électronique dans ces systèmes [11].

### Ingénierie cristalline, reconnaissance d'anions, matériaux moléculaires

Une force d'interaction comparable à celle de la liaison hydrogène dans bien des cas, une directionnalité encore plus marquée, il n'en fallait pas moins pour mettre en œuvre la liaison halogène dans toute une série d'applications dans lesquelles son célèbre précurseur hydrogéné avait excellé [23]. Par ailleurs, la taille, la polarisabilité et le caractère lipophile des atomes d'halogène ouvrent des développements très originaux, non rencontrés dans des systèmes à liaison hydrogène. Le domaine fondateur de la renaissance de la liaison halogène est l'ingénierie cristalline [24], avec des développements importants autour de la reconnaissance d'anions, l'organocatalyse, l'élaboration de conducteurs organiques ou de

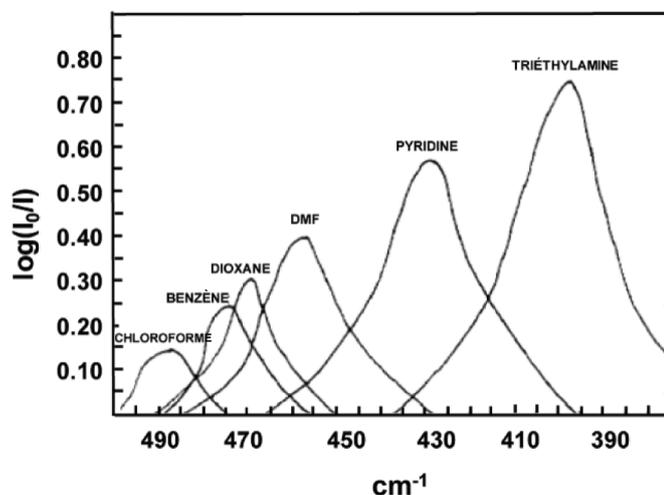


Figure 7 - Fréquence d'absorption infrarouge du mode d'élongation de la liaison  $C-I$  dans les composés d'addition de  $NC-I$  avec les bases de Lewis mentionnées. Reproduit d'après [17], © 1959 American Chemical Society.

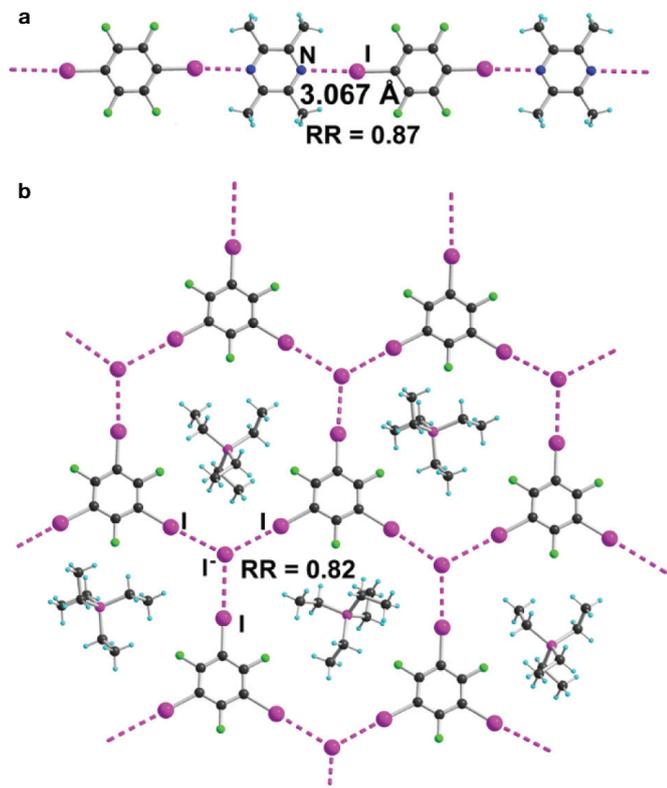


Figure 8 - Structures polymères : (a) 1D avec la *para*-diiodoperfluorobenzène et la tétraméthylpyrazine ; (b) 2D (nid d'abeille) avec le *sym*-triiodotrifluorobenzène et l'anion I<sup>-</sup>. Les coefficients de réduction impliquant un anions (I<sup>-</sup>) sont calculés sur la base de son rayon ionique.

matériaux fluorescents, la mise en œuvre dans la matière molle (cristaux liquides, gels).

### Ingénierie cristalline et reconnaissance d'anions

L'ingénierie cristalline décrit les différentes approches qui permettent d'anticiper et/ou de rationaliser l'organisation structurale de composés, en vue d'une application donnée [25]. Dans des systèmes associés par liaison halogène, on va pouvoir distinguer des structures étendues en chaînes (1D), mais aussi bi- ou tridimensionnelles (2D, 3D), des structures interpénétrées, des réseaux chargés.

Les structures polymères (1D) sont observées, soit dans un système homomérique, possédant à la fois une fonction donneur et une fonction accepteur de liaison halogène, soit dans des systèmes hétéromères associant un donneur ditopique et un accepteur ditopique. Ainsi, les structures des *para*-halobenzonitriles vues figure 3, éventuellement perfluorés, relèvent du premier cas, tandis que les associations impliquant par exemple la pyrazine, la 4,4'-bipyridine, le 1,2-bis(pyridyl)éthylène (bpe) avec le *para*-diiodotétrafluorobenzène (figure 8a) ou les  $\alpha,\omega$ -diiodoperfluoroalcanes illustrent la deuxième situation. Des réseaux anioniques sont en particulier obtenus avec les halogénures (Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>) comme accepteur. Ainsi, on peut trouver des réseaux 1D construits à partir du diiodoacétylène, des réseaux 2D dérivés du 1,2,4,5-tétraiododifluorobenzène ou du 1,3,5-triiodotrifluorobenzène (figure 8b), ou des réseaux 3D à motif adamantane impliquant par exemple CBr<sub>4</sub> et l'anion Cl<sup>-</sup>. On définit ainsi une forme de « chimie de coordination d'anions », dans laquelle l'anion halogénure remplace le cation métallique, et les donneurs de liaisons halogène remplacent les ligands [26]. Le nombre de coordination autour de l'halogénure peut varier de 1 à 8, avec des géométries linéaire, trigonale, tétraédrique, octaédrique...

L'utilisation de donneurs de liaison halogène polytopiques, avec des bras étendus, peut aussi générer des structures poreuses, pouvant conduire à des phénomènes d'interpénétration [27-28].

Cette activation de la liaison halogène grâce à la charge négative de l'anion peut être aussi exacerbée en utilisant en plus un donneur halogéné cationique, comme des cations pyridinium, imidazolium ou triazolium (figure 9a). Ces donneurs de liaison halogène sont à la base de différents systèmes de reconnaissance d'anions comme illustré figure 9b-c, qui possèdent des constantes d'association avec les anions halogénures pouvant excéder 10<sup>6</sup> M<sup>-1</sup> [2]. Des systèmes comparables (figure 9c) ont également été mis en œuvre, en particulier par Huber [29], dans des réactions d'organocatalyse où le donneur de liaison halogène, bidenté ou tridenté, joue alors un rôle important d'activation électrophile, dans la réduction de quinolines ou d'imines, pour favoriser le déplacement d'ions halogénure (figure 9c), ou dans l'activation de diénophiles dans des réactions de Diels-Adler (figure 9d).

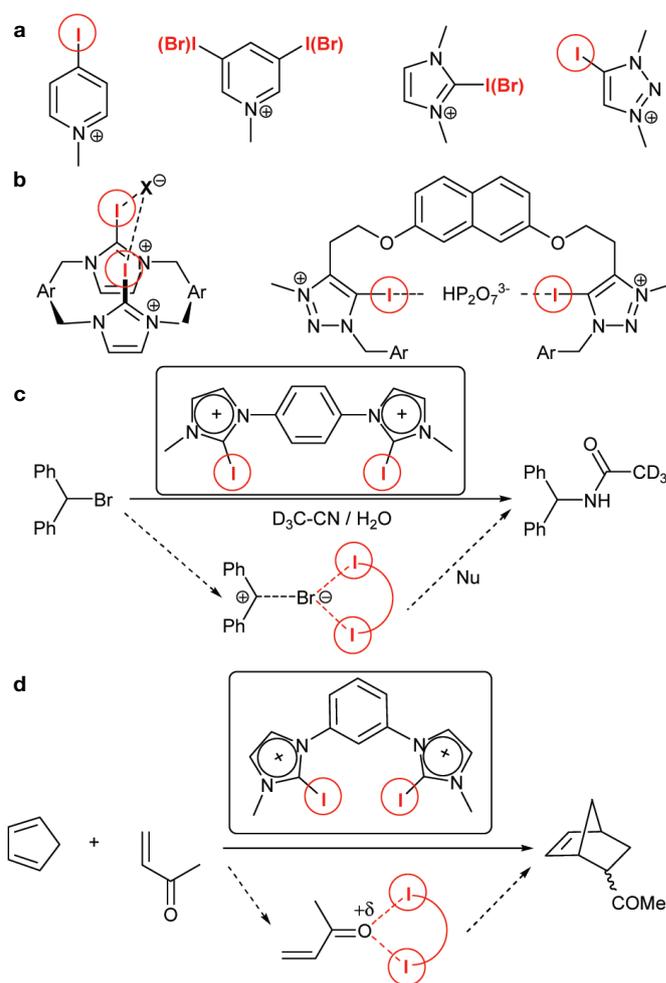


Figure 9 - (a, b) Dérivés iodés cationiques permettant une activation de la liaison halogène dans leur interaction avec des bases de Lewis neutres ou anioniques. Mise en œuvre dans une réaction de Ritter (c) et de Diels-Adler (d).

### Conducteurs organiques

Ces associations entre cations halogénés et anions accepteurs de liaison halogène sont également au cœur d'un grand nombre de sels conducteurs dérivés de tétrathiafulvalènes (TTF) halogénés. Le TTF (figure 10) et ses dérivés sont des molécules qui s'oxydent facilement en radical cation. On obtient ainsi, par électrocristallisation, des sels dits à valence mixte de stœchiométrie dite 2:1, c'est-à-dire (TTF)<sub>2</sub>X, où X est un anion

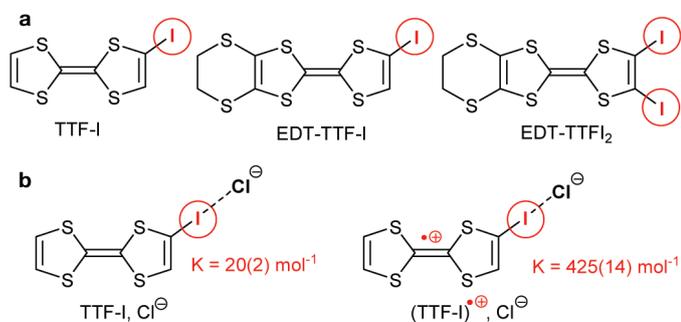


Figure 10 - (a) Dérivés iodés du tétrathiafulvalène engagés dans des sels conducteurs associés par liaison halogène. (b) Évolution de la constante d'association de TTF-I à l'anion chlorure en fonction de la charge du TTF-I.

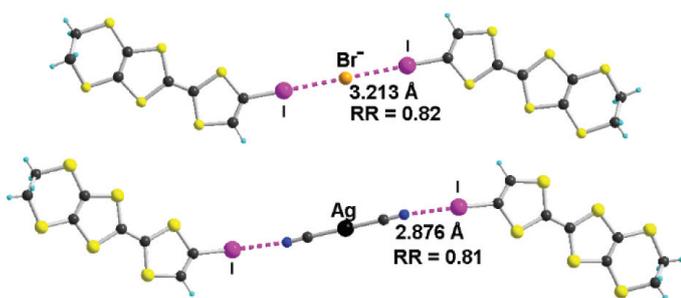


Figure 11 - Deux exemples d'association par liaison halogène dans des sels à valence mixte dérivés de EDT-TTF-I : (EDT-TTF-I)<sub>2</sub>Br et (EDT-TTF-I)<sub>2</sub>[Ag(CN)<sub>2</sub>].

monovalent. Ces sels sont en effet composés de deux TTF pour un anion, avec donc en moyenne une charge + 0,5 par TTF. L'empilement de ces molécules de TTF partiellement oxydées conduit, par recouvrement de l'orbitale haute occupée (HO), à la formation d'une bande de conduction partiellement remplie et explique le caractère conducteur métallique de ces sels [30]. Des études électrochimiques récentes ont montré que lorsque le TTF est substitué par un atome d'iode, son potentiel d'oxydation en présence d'ions chlorure est nettement abaissé [31]. En d'autres termes, l'oxydation du iodo-TTF en radical cation (I-TTF)<sup>•+</sup> exacerbe le  $\sigma$ -hole sur l'atome d'iode et renforce l'interaction par liaison halogène entre cet atome d'iode et l'anion chlorure. Cet effet de charge a été également démontré dans le solide [32], dans une série de composés isostructuraux associant un dérivé iodé du TTF, le EDT-TTFI<sub>2</sub> (figure 10a) à trois oxydants organiques de plus en plus forts, le TCNQ, le fluoroTCNQ et le difluoroTCNQ.

Imakubo et Kato ont été les premiers à ainsi préparer des sels conducteurs à valence mixte du EDT-TTF-I associés par liaison halogène avec des anions comme Br<sup>-</sup> ou [Ag(CN)<sub>2</sub>]<sup>-</sup> (figure 11) [33]. Dans ces sels, la liaison halogène joue un double rôle. D'une part, la directionnalité de l'interaction contrôle l'orientation du iodoTTF autour de l'anion, et d'autre part, la participation de l'atome d'halogène à l'orbitale haute occupée (HO) lui permet de contribuer aussi à la dispersion de bande. Une très grande variété de sels construits sur ce principe a été décrite et a fait l'objet de plusieurs revues [34-35]. Nous nous sommes particulièrement attachés à démontrer que la liaison halogène peut être mise en œuvre pour révéler dans le sel conducteur la symétrie intrinsèque de l'anion [36]. Ainsi, des sels conducteurs et chiraux de EDT-TTFI<sub>2</sub> ont été isolés avec un anion camphre sulfonate [37].

### Matière molle

Par analogie avec les nombreux travaux impliquant la liaison hydrogène dans une chimie supramoléculaire de la matière

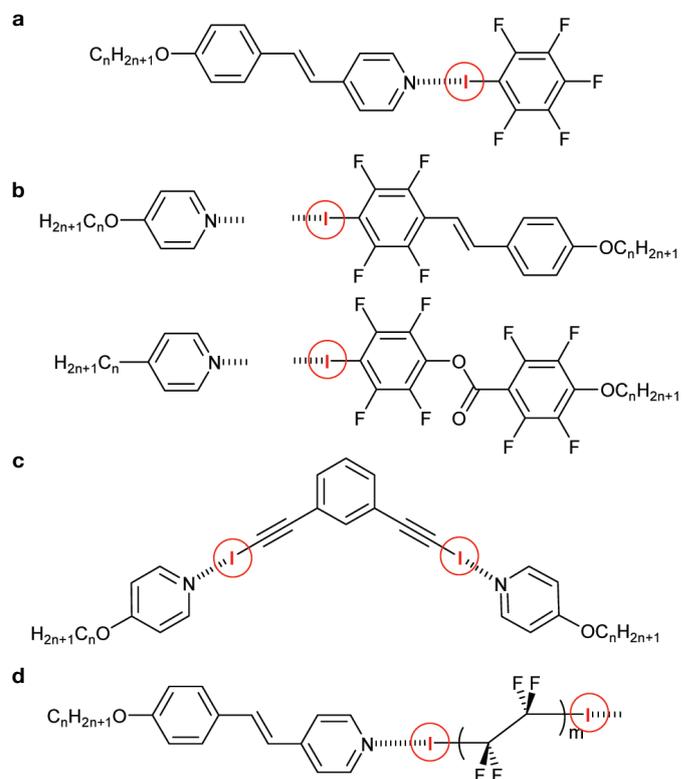


Figure 12 - Exemples de structures présentant des phases cristal liquide thermotropes.

molle [38], la liaison halogène a pu être engagée avec succès dans des cristaux liquides thermotropes, des polymères et des gels. Le prototype de phases cristal liquide a été décrit par Bruce *et coll.* [39] et résulte de l'association de *para*-alkoxystilbazole, non thermotrope par lui-même, avec le perfluoroiodobenzène (figure 12a). La nature de la phase cristal liquide dépend de la longueur de la chaîne aliphatique, phase nématique avec les chaînes les plus courtes, phases smectiques avec les plus longues. De nombreux autres exemples de dimères ont été reportés dans la littérature (figure 12b), ainsi que des trimères construits sur des bis(iodo-alcynes) (figure 12c) [40] ou des  $\alpha,\omega$ -diiodoperfluoroalkyles (figure 12d) [41] comme donneurs de liaison halogène. À noter cependant qu'il n'existe toujours pas de phase cristal liquide colonnaire impliquant la liaison halogène, alors même que leurs analogues par liaison hydrogène figurent parmi les tous premiers exemples de cristaux liquides supramoléculaires [38].

### Systèmes biomoléculaires

L'étude de la liaison halogène dans les systèmes biomoléculaires est plus récente [42] et ne sera pas détaillée ici. Elle trouve son origine dans les rares molécules naturelles halogénées que sont les hormones thyroïdiennes iodées comme T4 (thyroxine, 3,5,3',5'-tétraiodothyronine) et T3 (3,5,3'-triiodothyronine) (figure 13a). Il a ainsi été démontré récemment que ces deux molécules fonctionnent bien comme des donneurs de liaisons halogène quand elles sont liées à des protéines de transport comme la transthyréline (TTR) [43]. Par ailleurs, il existe aujourd'hui un nombre croissant de molécules halogénées d'intérêt pharmaceutique [44] (figure 13b), qui permettent en particulier d'augmenter la perméabilité membranaire et la stabilité *in vivo*.

Enfin, la présence de nombreux polluants organiques halogénés persistants et leur analogie avec les hormones thyroïdiennes conduit aujourd'hui à des études toujours plus

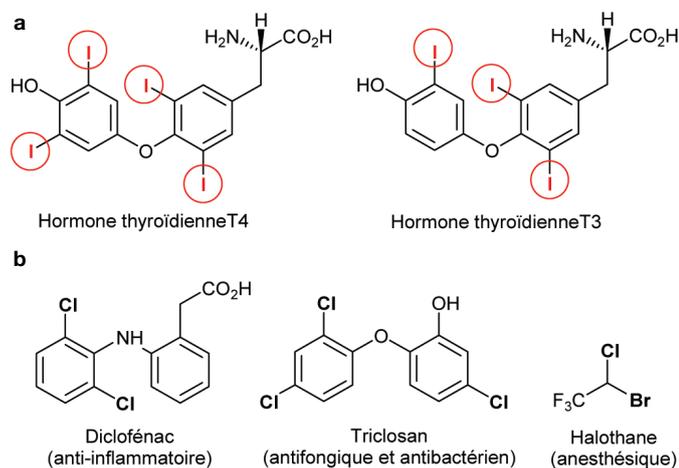


Figure 13 - (a) Hormones thyroïdiennes. (b) Exemples de molécules d'intérêt pharmaceutique pour lesquelles des liaisons halogène ont été identifiées dans des complexes avec des protéines.

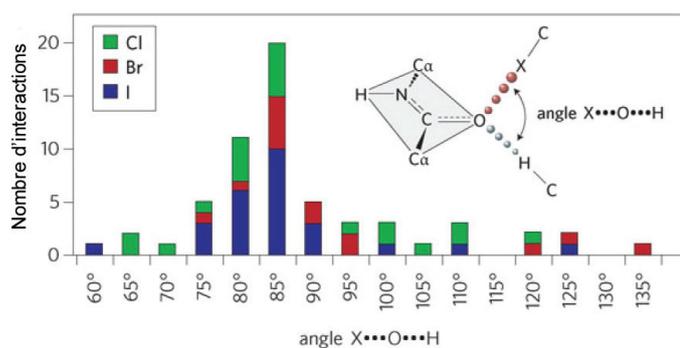


Figure 14 - Distribution des angles X...O...H d'approche des liaisons hydrogène et halogène observées (Protein Databank) sur un même atome d'oxygène amidique (d'après [45]).

poussées de leur fixation dans des protéines. Les sites accepteurs de liaisons halogène sur la chaîne protéinique sont principalement des résidus de type  $\pi$  (phényle, guanidine) et les oxygènes des fonctions carbonyles de la liaison peptidique. On observe souvent sur une même fonction carbonyle la coexistence de deux liaisons hydrogène et halogène, avec une forme d'orthogonalité entre les deux interactions (figure 14) [45].

## Conclusion et perspectives

Sans prétendre à détrôner la liaison hydrogène, la liaison halogène s'impose aujourd'hui comme une interaction intermoléculaire bien spécifique, qui présente des caractéristiques remarquables, à savoir une très forte directionnalité, une modularité en force et distance selon la nature de l'atome d'halogène, un caractère lipophile marqué. Ces caractéristiques remarquables ouvrent la voie à des propriétés originales, comme entre autres des structures supramoléculaires ou cristallines relevant d'une chimie de coordination d'anions, la modulation des propriétés physiques (conductivité, magnétisme, fluorescence, thermotropisme...), sans parler du développement rapide de dérivés pharmaceutiques halogénés. De plus, ces interactions ne sont pas aujourd'hui limitées aux halogènes et des structures comparables basées sur la présence de  $\sigma$ -hole sont maintenant identifiées avec les atomes des colonnes voisines ; on parle ainsi de liaison chalcogène (S, Se, Te), pnictogène (P, As, Sb) et même tétrèle (Si, Ge, Sn), dans lesquelles ces atomes jouent le rôle d'électrophile, ouvrant des perspectives toujours plus larges.

L'auteur remercie les doctorants, postdoctorants, ingénieurs et chercheurs impliqués dans ces travaux (P. Auban-Senzier, F. Barrière M. Brezgunova, O.J. Dautel, T. Devic, B. Domercq, A. Frackowiak, O. Jeannin, I.-R. Jeon, J. Liefbrig, O. Makhotkina, J. Meinel, M. Romain et K.-S. Shin), ainsi que E. Aubert et E. Espinosa (CR2M, Université de Lorraine, Nancy), C. Fave et B. Schöllhorn (LEM, Université Paris 7), R. Swietlik (IFP-PAN, Poznan, Pologne), E. Canadell (ICMAB, CSIC, Barcelone, Espagne) pour leurs fructueuses collaborations en France et à l'étranger. Il remercie également J. Vidal (Rennes) pour la lecture de cet article.

- [1] Cavallo G. *et al.*, The halogen bond, *Chem. Rev.*, **2016**, 116, p. 2478.
- [2] Gilday L.C. *et al.*, Halogen bonding in supramolecular chemistry, *Chem. Rev.*, **2015**, 115, p. 7118.
- [3] Colin M., Note sur quelques combinaisons de l'iode, *Ann. Chim.*, **1814**, 91, p. 252.
- [4] Guthrie F., On the iodide of iodammonium, *J. Chem. Soc.*, **1863**, 16, p. 239.
- [5] Mulliken R.S., Structures of complexes formed by halogen molecules with aromatic and with oxygenated solvents, *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, p. 600.
- [6] Hassel O., Structural aspects of interatomic charge-transfer bonding, Nobel Lecture, **1970**, [www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1969/hassel-lecture.pdf](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1969/hassel-lecture.pdf).
- [7] Desiraju G.R., Parthasarathy R., The nature of halogen-halogen interactions: are short halogen contacts due to specific attractive forces or due to close packing of nonspherical atoms?, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, p. 8725.
- [8] Laurence C. *et al.*, 1-Iodoacetylenes. 1. Spectroscopic evidence of their complexes with Lewis bases. A spectroscopic scale of soft basicity, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, p. 2567.
- [9] Le Questel J.-Y., Laurence C., Graton J., Halogen-bond interactions: a crystallographic basicity scale towards iodoorganic compounds, *CrystEngComm*, **2013**, 15, p. 3212.
- [10] Politzer P., Murray J.S., Clark T., Halogen bonding and other  $\sigma$ -hole interactions: a perspective, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2013**, 15, p. 11178.
- [11] Brezgunova M.E. *et al.*, Charge density analysis and topological properties of hal(3)-synthons and their comparison with competing hydrogen bonds, *Cryst. Growth Des.*, **2012**, 12, p. 5373.
- [12] Wolters L.P. *et al.*, The many faces of halogen bonding: a review of theoretical models and methods, *Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, **2014**, 4, p. 523.
- [13] Huber S.M., Jimenez-Izal E., Ugalde J.M., Infante I., Unexpected trends in halogen-bond based noncovalent adducts, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, p. 7708.
- [14] Makhotkina O., Liefbrig J., Jeannin O., Fourmigué M., Aubert E., Espinosa E., Cocrystal or salt: solid state-controlled iodine shift in crystalline halogen-bonded systems, *Cryst. Growth Des.*, **2015**, 15, p. 3464.
- [15] Nicolas I., Barrière F., Jeannin O., Fourmigué M., Sequential halogen bonding with ditopic donors:  $\sigma$  hole evolutions upon halogen bond formation, *Cryst. Growth Des.*, **2016**, 16, p. 2963.
- [16] Legon A.C., Prereactive complexes of dihalogens XY with Lewis bases B in the gas phase: a systematic case for the halogen analogue B...XY of the hydrogen bond B...HX, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1999**, 38, p. 2686.
- [17] Person W.B., Humphrey R.E., Popov A.I., Infrared spectra of charge transfer complexes. II. Iodine cyanide complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, p. 273.
- [18] Maki A.G., Forneris R., Infrared and spectra of some trihalide ions:  $ICl_2^-$ ,  $IBr_2^-$ ,  $I_3^-$ ,  $I_2Br^-$ , and  $BrICl^-$ , *Spectrochim. Acta, Part. A*, **1967**, 23, p. 867.
- [19] Carlsson A.C.C. *et al.*, Symmetric halogen bonding is preferred in solution, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, p. 5706.
- [20] Messina M.T. *et al.*, Perfluorocarbon-hydrocarbon self-assembly. Part 3. Liquid phase interactions between perfluoroalkylhalides and heteroatom containing hydrocarbons, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, p. 9069.
- [21] Viger-Gravel J., Korobkov I., Bryce D.L., Multinuclear solid-state magnetic resonance and X-ray diffraction study of some thiocyanate and selenocyanate complexes exhibiting halogen bonding, *Cryst. Growth Des.*, **2011**, 11, p. 4984.
- [22] Viger-Gravel J., Meyer J.E., Korobkov I., Bryce D.L., Probing halogen bonds with solid-state NMR spectroscopy: observation and interpretation of  $J(^{77}Se, ^{31}P)$  coupling in halogen-bonded P=Se...I motifs, *CrystEngComm*, **2014**, 16, p. 7285.
- [23] Aakeroy C.B., Seddon K.R., The hydrogen bond and crystal engineering, *Chem. Soc. Rev.*, **1993**, 22, p. 397.
- [24] Desiraju G.R., Supramolecular synthons in crystal engineering: a new organic synthesis, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, p. 2311.
- [25] Desiraju G.R., Vittal J.J., Ramanan A., *Crystal Engineering: A Textbook*, World Scientific, **2011**.
- [26] Fourmigué M., A coordination chemistry of anions through halogen bonding interactions, *Acta Cryst.*, **2017**, B73, p. 138.

[27] Metrangolo P. *et al.*, Highly interpenetrated supramolecular networks supported by N...I halogen bonding, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, p. 5765.

[28] Lieffrig J., Jeannin O., Fourmigué M., Expanded halogen-bonded anion organic networks with star-shaped iodoethynyl-substituted molecules: from corrugated 2D hexagonal lattices to pyrite-type 2-fold interpenetrated cubic lattices, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, p. 6200.

[29] Bulfield D., Huber S.M., Halogen bonding in organic synthesis and organocatalysis, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, p. 14434.

[30] Batail P., Introduction: molecular conductors, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, p. 4887.

[31] Oliveira R., Groni S., Fave C., Branca M., Mavre F., Lorcy D., Fourmigué M., Schöllhorn B., Electrochemical activation of a tetrathiafulvalene halogen bond donor in solution, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2016**, *18*, p. 15867.

[32] Lieffrig J., Jeannin O., Frąckowiak A., Olejniczak I., Świetlik R., Dahaoui S., Aubert E., Espinosa E., Auban-Senzier P., Fourmigué M., Charge-assisted halogen bonding: donor-acceptor complexes with variable ionicity, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, p. 14804.

[33] Imakubo T., Sawa H., Kato R., Novel radical cation salts of organic pi-donors containing iodine atom(s): the first application of strong intermolecular I...X (X = CN, halogen atom) interaction to molecular conductors, *Synth. Met.*, **1995**, *73*, p. 117.

[34] Fourmigué M., Batail P., Activation of hydrogen- and halogen-bonding interactions in tetrathiafulvalene-based crystalline molecular conductors, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, p. 5379.

[35] Fourmigué M., Halogen bonding in conducting or magnetic molecular materials, *Struct. Bond.*, **2008**, *126*, p. 181.

[36] Shin K.-S., Jeannin O., Brezgunova M., Dahaoui S., Aubert E., Espinosa E., Auban-Senzier P., Świetlik R., Frąckowiak A., Fourmigué M., Inter-layer charge disproportionation in the dual-layer organic metal (TTF-I)<sub>2</sub>ClO<sub>4</sub> with unsymmetrical I...O halogen bond interactions, *Dalton Trans.*, **2014**, *43*, p. 5280.

[37] Brezgunova M., Shin K.-S., Auban-Senzier P., Jeannin O., Fourmigué M., Combining halogen bonding and chirality in a two-dimensional organic metal (EDT-TTF-I)<sub>2</sub>(D-camphorsulfonate)·H<sub>2</sub>O, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, p. 3926.

[38] Paleos C.M., Tsiourvas D., Supramolecular hydrogen-bonded liquid crystals, *Liq. Cryst.*, **2001**, *28*, p. 1127.

[39] Nguyen H.L. *et al.*, Halogen bonding: a new interaction for liquid crystal formation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, p. 16.

[40] González L. *et al.*, Halogen-bonding complexes based on bis(iodoethynyl)benzene units: a new versatile route to supramolecular materials, *Chem. Mater.*, **2013**, *25*, p. 4503.

[41] Metrangolo P. *et al.*, Fluorinated liquid crystals formed by halogen bonding, *Chem. Commun.*, **2006**, p. 3290.

[42] Scholfield M.R., Vander Zanden C.M., Carter M., Ho P.S., Halogen bonding (X-bonding): a biological perspective, *Protein Science*, **2013**, *22*, p. 139.

[43] Nascimento A.S. *et al.*, Structural rearrangements in the thyroid hormone receptor hinge domain and their putative role in the receptor function, *J. Mol. Biol.*, **2006**, *360*, p. 586.

[44] Xu Z. *et al.*, Halogen bond: its role beyond drug-target binding affinity for drug discovery and development, *J. Chem. Inf. Model.*, **2014**, *54*, p. 69.

[45] Voth A.R., Khuu P., Oishi K., Ho P.S., Halogen bonds as orthogonal molecular interactions to hydrogen bonds, *Nat. Chem.*, **2009**, *1*, p. 74.

**Marc FOURMIGUÉ,**

directeur de recherche au CNRS à l'Institut des Sciences Chimiques de Rennes (ISCR).

\* [marc.fourmigue@univ-rennes1.fr](mailto:marc.fourmigue@univ-rennes1.fr)

# Formez-vous à l'ENSIC !

## NOUVEAU ENSIC TRAINING CAMP

Participez à l'école d'été de l'ENSIC  
Du 2 au 6 juillet 2018



### NOS DOMAINES D'EXPERTISE

PROCÉDÉS  
SÉPARATION  
ÉNERGIE  
ENVIRONNEMENT  
PRODUITS  
POLYMÈRES

Découvrez l'ensemble de l'offre  
sur notre site internet,  
rubrique Formations.

[www.ensic.univ-lorraine.fr](http://www.ensic.univ-lorraine.fr)  
[ensic-partenariats@univ-lorraine.fr](mailto:ensic-partenariats@univ-lorraine.fr)

