# RECEPTEURS ET MATERIAUX REDOX-ACTIFS POUR L'ACTIVATION ET LA SIGNALISATION D'INTERACTIONS MOLECULAIRES

Charles H. Devillers

▶ **To cite this version:**

Charles H. Devillers. RECEPTEURS ET MATERIAUX REDOX-ACTIFS POUR L'ACTIVATION ET LA SIGNALISATION D'INTERACTIONS MOLECULAIRES. Autre. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2006. Français. NNT : . tel-00123612

**HAL Id: tel-00123612**

**https://theses.hal.science/tel-00123612**

Submitted on 10 Jan 2007

**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.

# THESE

Présentée par


## Charles DEVILLERS


Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER GRENOBLE 1**

**Spécialité : Chimie Organique**

---

# RECEPTEURS ET MATERIAUX REDOX-ACTIFS POUR L'ACTIVATION ET LA SIGNALISATION D'INTERACTIONS MOLECULAIRES

---

Commission d'Examen

| | | |
|---|---|---|
| **Rapporteurs :** | **M. SALLE** | **Professeur** |
| | **J. WEISS** | **Directeur de recherches CNRS** |
| **Examinateurs :** | **J.-M. LATOUR** | **Chercheur CEA** |
| | **P. DUMY** | **Professeur** |
| | **C. BUCHER** | **Chargé de recherches CNRS** |
| | **J.-C. MOUTET** | **Directeur de recherches CNRS** |


*Thèse préparée aux :*

- *Laboratoire d'Electrochimie Organique et de Photochimie Rédox (UMR CNRS 5630), Institut de Chimie Moléculaire de Grenoble (FR CNRS 2607), Université Joseph Fourier (Grenoble)*
- *Laboratoire d'Etudes Dynamiques et Structurales de la Sélectivité V Ingénierie Moléculaire et Chimie Biorganique (UMR-CNRS 5616), Institut de Chimie Moléculaire de Grenoble (FR CNRS 2607), Université Joseph Fourier (Grenoble)*

A mes parents, à mes frères, à Elodie et à toute ma famille.

*Ce travail a été réalisé dans le cadre d'une collaboration entre le Laboratoire d'Etudes Dynamiques et Structurales de la Sélectivité (LEDSS V) dirigé par Pascal Dumy, Professeur de l'université Joseph Fourier et le Laboratoire d'Electrochimie Organique et de Photochimie Rédox (LEOPR) dirigé par Jean-Claude Moutet, Professeur de l'université Joseph Fourier.*

*Je remercie vivement Pascal Dumy de m'avoir fait confiance en m'accordant ces trois années de financement. Je le remercie également de m'avoir accueilli dans son laboratoire et de m'avoir permis de travailler dans de très bonnes conditions.*

*Je témoigne toute ma gratitude à Jean-Claude Moutet pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour avoir co-dirigé mes recherches. J'ai beaucoup apprécié ses compétences scientifiques, ses qualités humaines, sa disponibilité ainsi que son impressionnante culture cinématographique (merci pour les DVD !!!).*

*Mes plus sincères remerciements à M. Marc Sallé, Professeur de l'université d'Angers, et à M. Jean Weiss, Directeur de recherche au Laboratoire de Chimie des Ligands à Architecture Contrôlée de Strasbourg pour avoir mobilisé leur temps et leur compétence pour examiner et juger ce travail.*

*Je remercie M. Jean-Marc Latour, chercheur au CEA de Grenoble, pour avoir accepté de présider ce jury et d'avoir examiné de façon approfondie ce manuscrit.*

*Mes plus vifs et sincères remerciements à Christophe Bucher, Chargé de recherche au CNRS (LEOPR), qui a initié et dirigé mes travaux de recherche. Sa grande disponibilité, sa patience, sa rigueur scientifique, son dynamisme, son enthousiasme permanent, ses qualités pédagogiques et humaines indiscutables, son amour pour l'anglais et pour la vieille chanson française, son penchant à vouloir absolument payer la dernière tournée offerte par le patron, m'ont permis de découvrir puis apprécier le monde de la recherche. Je le remercie vivement d'avoir su me transmettre son savoir scientifique et son goût pour la recherche.*

*J'adresse ma profonde reconnaissance à Didier Boturyn, Chargé de recherche au CNRS (LEDSS) qui a su guider mes premiers pas dans le domaine de la synthèse peptidique. Sa bonne humeur, son optimisme, sa rigueur scientifique m'ont permis de goûter aux joies de la chimie et de la biologie.*

*Tous mes remerciements à Eric Saint-Aman, Professeur à l'université Joseph Fourier (LEOPR) et Guy Royal, Maître de conférence à l'université Joseph Fourier(LEOPR) pour la qualité de leur encadrement, leur soutien notamment en électrochimie et les nombreuses discussions scientifiques passionnantes (« Scientifiquement, elle est b... »).*

*Je tiens également à remercier Pierre Labbé, Professeur de l'université Joseph Fourier (LEOPR) pour son aide précieuse en électrochimie, mais également pour m'avoir fait découvrir l'ellipsométrie et la QCM-D.*

*Je remercie tous les permanents du LEDSS et du LEOPR, particulièrement Jean-Claude Leprêtre pour ses qualités humaines et pédagogiques rares, Bruno Galland, la mémoire vivante du laboratoire, pour les discussions (non scientifiques !) passionnantes au RU et sa bonne humeur, Tioga Gulon, l'enragé, pour son aide en synthèse organique et pour les excellentes soirées qu'on a passé ensemble, Olivier Reynaudet pour ses conseils en synthèse peptidique, Sébastien Morin, pour sa gentillesse, son dévouement et son aide presque quotidienne en informatique, Frédéric Lafolet, tu es une vraie mère pour moi, Jean-Paul Riboud, le chateur, pour avoir installé l'air comprimé dans les hottes, sans oublier, Liliane Coche-Guérente, Karine Gorgy, Alain Deronzier, Chantal Gondran, Jérôme Chauvin, Marie-Thérèse Bossa et Sylvie Pocholle, Danièle Limosin, Damien Jouvenot, Béatrice Génarro, Julian Garcia, Fabrice Thomas, Stéphane Torelli, Frédéric Minatian et Bernard Bessières pour tous les bons moments passés en leur compagnie.*

*Je ne peux clore ces remerciements sans avoir une pensée émue pour tous les collègues et amis thésards. Carole (Montillet) et Oliv (Eirapproche) que j'aurais aimé connaître davantage, Marie (Tournelle), Naoufel (La plus belle), Aymeric (Anedream), Julien (Nedelégumes), Marie-Pierre (PaulJacques), bon ça Sophie (Maintenant !) avec qui j'ai passé des moments exceptionnels et inoubliables. Les plus djeunes, Marie (Golote), Jean (Naiplusenstock), Aurélien (ou Adrien, il aime bien aussi...), le bébé Xavier (poil au nez) et Ludivine (poil à rien du tout...), les thésards/post-docs du LEDSS, Vincent, Sophie, Nabil, Wassim, Elisabeth, Julien, Thomas, Sébastien, Stéphanie, Amaël, Mathilde, Kataline, Fabien avec qui j'ai également passé de très bons moments. Je vous souhaite à tous bon courage pour la suite.*

*Pour finir, et ce ne sont pas les moindres, je tiens à remercier Elodie, mes parents et toute ma famille pour le soutien qu'ils m'ont accordé pendant toutes ces années.*

# SOMMAIRE


## Introduction générale 1

## Chapitre 1 : Récepteurs moléculaires pour la reconnaissance et la détection 5

**1. INTRODUCTION** 7

**2. RECEPTEURS D'ANIONS** 9

2.1. PREMIER EXEMPLE DE RECEPTEUR D'ANIONS 9
2.2. RECONNAISSANCE D'ANIONS PAR DES RECEPTEURS CHARGES 10
2.3. RECONNAISSANCE D'ANIONS PAR DES RECEPTEURS NEUTRES 13

**3. INTERACTIONS MISES EN JEU DANS LA COMPLEXATION D'ANIONS** 14

3.1. LES LIAISONS HYDROGENE 15
3.2. LES FORCES HYDROPHOBES 16
3.3. LES INTERACTIONS ELECTROSTATIQUES 16
3.4. LES INTERACTIONS DE TRANSFERT DE CHARGE 17
3.5. LES INTERACTIONS ACIDE-BASE DE LEWIS 17

**4. RECEPTEURS D'ANIONS DOTES D'UNE UNITE SIGNALETIQUE REDOX** 17

4.1. RECEPTEURS « OPTO-ACTIFS » 19
4.2. RECEPTEURS REDOX-ACTIFS D'ANIONS 20
*4.2.1. Récepteurs rédox-actifs à base de cobaltocénium* 24
*4.2.2. Récepteurs rédox-actifs ferrocéniques* 25
*4.2.3. Récepteurs rédox-actifs utilisant d'autres centres électro-actifs* 28
*4.2.4. Cas des récepteurs à centres rédox multiples* 29

**5. RECONNAISSANCE ELECTROCHIMIQUE D'ESPECES NEUTRES** 33

**6. RECEPTEURS IMMOBILISES SUR DES SURFACES** 36

6.1. ELECTRODES MODIFIEES PAR DES FILMS COMPLEXANTS ET REDOX-ACTIFS 36
6.2. AUTO-ASSEMBLAGE SUR OR DE RECEPTEURS REDOX-ACTIFS 38

**7. CONCLUSION** 39

## Chapitre II : Conjugués ferrocène-calix[4]phyrines 47

**1. INTRODUCTION** 49

1.1. HISTORIQUE DES CALIX[4]PHYRINES ET NOMENCLATURE 49
1.2. ISOPORPHYRINES 50
1.3. PHLORINES 51
1.4. PORPHOMETHENES ET PORPHODIMETHENES 52

**2. CONJUGUES FERROCENE-CALIX[4]PHYRINES** 55

2.1. INTRODUCTION 55

2.2. SYNTHESE ET CARACTERISATION STRUCTURALE 55
2.3. CARACTERISATION PAR SPECTROSCOPIE DE RMN $^{1}H$ 60
2.4. CARACTERISATION PAR SPECTROSCOPIE D'ABSORPTION UV-VISIBLE 63
2.5. CARACTERISATION ELECTROCHIMIQUE 65
*2.5.1. Cas des méso-tolylcalix[4]phyrines* 65
*2.5.2. Cas des méso-ferrocénylcalix[4]phyrines* 70

**3. PROTONATION DES CALIPHYRINES REDOX 55-57** 75

3.1. INTRODUCTION 75
3.2. ETUDE PAR SPECTROSCOPIE DE RMN $^{1}H$ 76
3.3. ETUDE PAR SPECTROSCOPIE D'ABSORPTION UV-VISIBLE 80
3.4. ETUDE ELECTROCHIMIQUE 82

**4. PROPRIETES DE COMPLEXATION D'ANIONS** 83

4.1. CAS DU RECEPTEUR CALIX[4]PHYRINE (**1***.1*.1.*1*) [**55H**]$^{+}$•$ClO_4^-$ 84
4.2. CAS DU RECEPTEUR CALIX[4]PHYRINE (**1***.1*.**1***.1*) [$\mathbf{56H_2}$]$^{2+}$•2$ClO_4^-$ 88
4.3. CAS DU RECEPTEUR CALIX[4]PHYRINE (**1.1***.1.1*) [$\mathbf{57H_2}$]$^{2+}$•2$ClO_4^-$ 92

**5. REPONSE ELECTROCHIMIQUE DES FERROCENE-CALIXPHYRINES EN PRESENCE D'ANIONS** 95

5.1. CALIX[4]PHYRINES PROTONEES 95
5.2. CALIX[4]PHYRINES METALLEES 97

**6. CONCLUSION** 103

# Chapitre III : Conjugués ferrocène-porphyrines 109

**1. INTRODUCTION** 111

**2. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES** 112

2.1. ASSOCIATION FERROCENES ET ANALOGUES PORPHYRINIQUES 112
2.2. PORPHYRINE-FERROCENE 112
*2.2.1. Connexion en position méso* 113
*2.2.2. Association en position β-pyrrolique* 123

**3. SYNTHESE ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DE DERIVES DITHIOLANE-FERROCENE-PORPHYRINES** 124

3.1. STRATEGIES DE SYNTHESE 124
3.2. CARACTERISATION RMN DES DERIVES **105-109** ET DE LEURS COMPLEXES DE ZINC(II) 133
3.3. ANALYSE DYNAMIQUE CONFORMATIONNELLE 136
*3.3.1. Etude par RMN à température variable* 136
*3.3.2. Calculs au niveau DFT ab initio* 139
3.4. CARACTERISATION DE **105-109** ET **105Zn-109Zn** PAR SPECTROSCOPIE D'ABSORPTION UV-VISIBLE 143
3.5. ETUDE ELECTROCHIMIQUE DES PORPHYRINES **105-109** ET **105Zn-109Zn** 147
*3.5.1. Electroactivité des fragments ferrocène* 148
*3.5.2. Electroactivité du fragment porphyrine* 152
3.6. SPECTROELECTROCHIMIE DES PORPHYRINES **105**, **107**, **105Zn** ET **107Zn** 153
3.7. DEPROTECTION DES DERIVES DITHIOLANE-FERROCENE-PORPHYRINES 162
*3.7.1. Hydrolyse des groupements thioacétal* 162
*3.7.2. Caractérisation de **111** et **112** par RMN $^{1}H$* 164
*3.7.3. Caractérisation électrochimique de **112*** 165

**4. PROPRIETES DE RECONNAISSANCE ELECTROCHIMIQUE DE RECEPTEURS FERROCENE-PORPHYRINES** 166

4.1. RECEPTEUR AMINE-FERROCENE-PORPHYRINE **113Zn** 167
*4.1.1. Synthèse de **113Zn*** 167
*4.1.2. Caractérisation de **113Zn** par spectroscopie de RMN $^1H$* 167
4.1.3. *Détermination du mode d'association de **113Zn*** 171
4.1.4. *Caractérisation électrochimique de **113Zn*** 174
*4.1.5. Processus de reconnaissance dynamique « on - off »* 176

4.2. CONJUGUE AMMONIUM-FERROCENE-PORPHYRINE [**114Zn**]$^+$•BF4$^-$, [**115Zn**]$^+$•BF4$^-$, ET [**116Zn**]$^{2+}$•(BF4$^-$)$_2$ 181
*4.2.1. Rappels bibliographiques* 181
*4.2.2. Synthèse et caractérisation de [**114Zn**]$^+$•BF4$^-$* 182
*4.2.3. Etude de la complexation d'anions par spectroscopie d'absorption UV-visible* 185
*4.2.4. Réponse électrochimique de [**114Zn**]$^+$•BF4$^-$en présence d'anions* 190
4.3. CONJUGUE PORPHYRINE-FERROCENE-AMMONIUM [**115Zn**]$^+$•BF4$^-$ 195

**5. CONCLUSION** 197

# Chapitre IV : Récepteurs ferrocène-RAFT 207

**1. INTRODUCTION** 209

**2. LES GABARITS « RAFTS »** 213

2.1. DESCRIPTION DES RAFTS 213

**3. SYNTHESE, CARACTERISATION ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES RAFT-FERROCENE 121 ET 130a** 215

3.1. SYNTHESE DES RAFT-FERROCENE **121** ET **130a** 215
3.2. CARACTERISATION PHYSICO-CHIMIQUE DES RAFT-FERROCENE **121** ET **130a** 220
*3.2.1. Caractérisation électrochimique du RAFT-4Fc **121** en milieu homogène* 220
*3.2.2. Monocouches auto-assemblées du thiol-RAFT-4Fc **130a** sur électrode d'or* 221
3.3. PROPRIETES DE DETECTION ELECTROCHIMIQUE D'ANIONS DE **121** EN SOLUTION HOMOGENE ET DE **130a** IMMOBILISE SUR OR 230

**4. MATERIAUX BIOMOLECULAIRES POUR LA DETECTION ET LA CARACTERISATION DE PROCESSUS D'ADHESION** 235

4.1. L'INTÉGRINE $\alpha_V\beta_3$ 236
*4.1.1. Caractéristiques des récepteurs de la famille des intégrines* 236
*4.1.2. Ligands endogènes de l'intégrine $\alpha_V\beta_3$* 237
4.2. THIOL-RAFT-4Fc-4RGD **133** : VERS LA DETECTION ELECTROCHIMIQUE D'UN PHENOMENE D'ADHESION CELLULAIRE 238
*4.2.1. Synthèse du thiol-RAFT-4Fc-4RGD **133*** 238
4.3. CARACTERISATION PHYSICO-CHIMIQUE DU THIOL-RAFT-4Fc-4RGD **133** AUTO-ASSEMBLE SUR OR 239
*4.3.1. Caractérisation électrochimique de **133** adsorbé sur électrode d'or* 239
4.4. CARACTERISATION DE PROCESSUS D'ADHESION CELLULAIRE A PARTIR DE MONOCOUCHES AUTO-ASSEMBLEES DE **133** 241
*4.4.1. Suivi du processus d'adhésion cellulaire par microbalance à quartz* 241

**5. CONCLUSION** 246

# Conclusion Générale 251

# Chapitre V : Partie expérimentale 255

**1. SYNTHESES RELATIVES AUX CHAPITRES II ET III** 257

1.1. SOLVANTS ET REACTIFS 257
1.2. DERIVES FERROCENE-CALIXPHYRINES 257
1.3. DERIVES FERROCENE-PORPHYRINES 260

**2. SYNTHESES RELATIVE AU CHAPITRE IV** 270

2.1. SOLVANTS ET REACTIFS 270
2.2. PROCEDURES GENERALES DE SYNTHESE DES PEPTIDES 270
*2.2.1. Synthèse de peptides linéaires protégés par SPPS* 270
*2.2.2. Couplage des acides aminés N-α-Fmoc protégés* 271
*2.2.3. Déprotection des groupements N-α-Fmoc* 271
*2.2.4. Tests de contrôle lors de l'élongation de la séquence peptidique* 272
*2.2.5. Clivage de la résine* 272
*2.2.6. Réactions de cyclisation en solution des peptides linéaires* 273
*2.2.7. Clivage en solution des groupements protecteurs des chaînes latérales* 273

**3. APPAREILLAGES ET CARACTERISATIONS SPECTROSCOPIQUES** 279

**4. ETUDES ELECTROCHIMIQUES** 280

4.1. - APPAREILLAGE ET METHODES 281
4.2. PREPARATION DES ELECTRODES D'OR 282
*4.2.1. Polissage des électrodes d'or* 282
*4.2.2. Restructuration électrochimique* 282
4.3. MODIFICATION D'ELECTRODE D'OR PAR DES MONOCOUCHES AUTO-ASSEMBLEES 283
4.4. ETUDE CINETIQUE 284

**5. MICROBALANCE A QUARTZ AVEC SUIVI DE LA DISSIPATION D'ENERGIE : QCM-D** 285

**6. ELLIPSOMETRIE** 286

**7. OSMOMETRIE (VPO)** 286

**8. CELLULES HEK293β3 et 3LL** 287

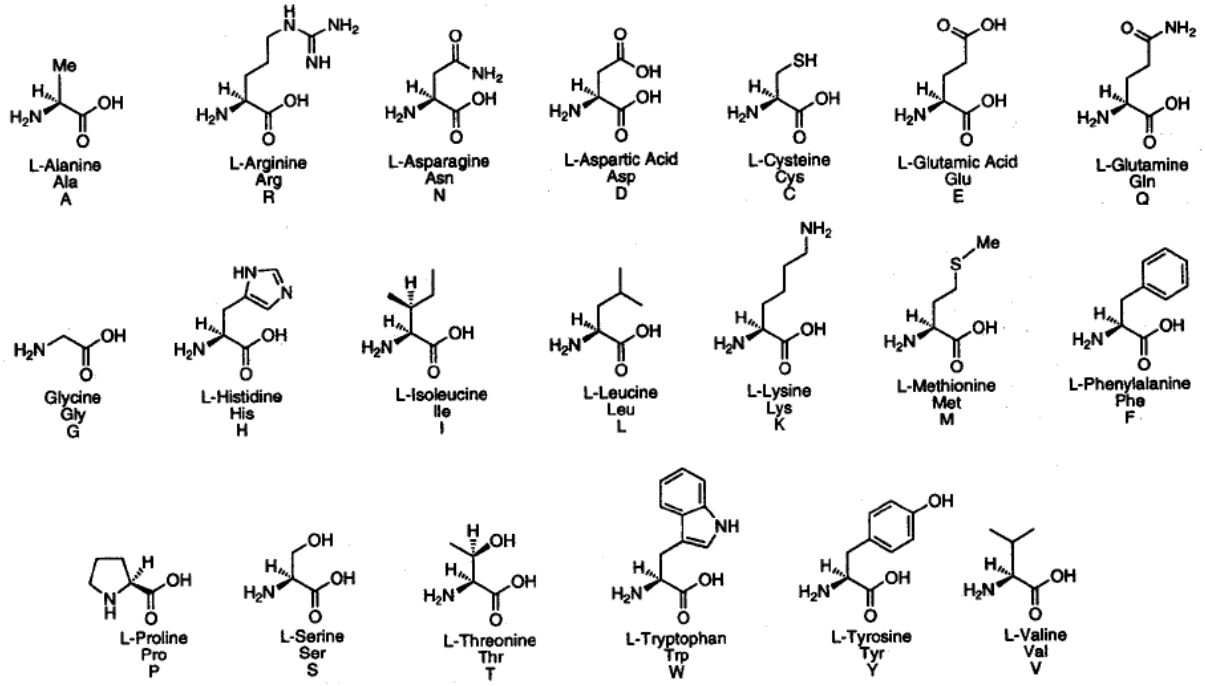
# Annexe 1 : Données cristallographiques 289

# Abréviations utilisées

| | |
|---|---|
| Å | Angstrom ($10^{-10}$ m) |
| Ac | Acétyle |
| AcOEt | Acétate d'éthyle |
| Alloc | Allyloxycarbonyle |
| Boc | *Tertio*-butyloxycarbonyle |
| *β*-Pyrr | *β*-pyrrolique |
| CV | Voltammétrie cyclique |
| DCM | Dichlorométhane |
| DIPEA | *N*,*N*-Diisopropyléthylamine |
| DMF | *N*,*N*-Diméthylformamide |
| DMFc | Décaméthylferrocène |
| DMSO | Diméthylsulfoxyde |
| DPV | Voltammétrie à impulsion dérivée |
| DO | Densité optique |
| $\varepsilon$ | Coefficient d'extinction molaire |
| $E_{app}$ | Potentiel appliqué |
| eq. | Equivalent molaire |
| $E_{1/2}$ | Potentiel de demi–vague ($(E_{pa} + E_{pc})/2$) |
| ESI | Ionisation par électrospray |
| Fc | Ferrocène |
| Fmoc | 9-Fluorénylméthyloxycarbonyl |
| $H_2TPP$ | 5,10,15,20-tétraphénylporphyrine |
| λ | Longueur d'onde |
| NHS | *N*-Hydroxysuccinimide |
| *p*-chloranil | tétrachlorobenzoquinone |
| P | Porphyrine |
| PBS | Tampon phosphate (Phosphate Buffer Saline) |
| PFc | Porphyrine-ferrocène |
| PyBOP® | (Benzotriazol-1-yloxy)tris(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate |
| Pyrr | Pyrrole |
| RAFT | Regioselectively Addressable Functionalized Template |
| RX | Rayons X |
| RMN | Résonance magnétique nucléaire |
| SASRIN | Super Acid Sensitive Resin |
| SM | Spectrométrie de masse |
| SPPS | Synthèse peptidique sur phase solide |
| Succ | Succinimide |
| TBAP | Perchlorate de tétra–*n*–butylammonium |
| TFA | Acide trifluoroacétique |
| TIS | Triisopropylsilane |
| TNBS | Acide trinitrobenzènesulfonique |
| TPP | 5,10,15,20-tétraphénylporphyrine |
| TPPZn | 5,10,15,20-tétraphénylporphyrine de zinc(II) |
| UV | Ultraviolet |

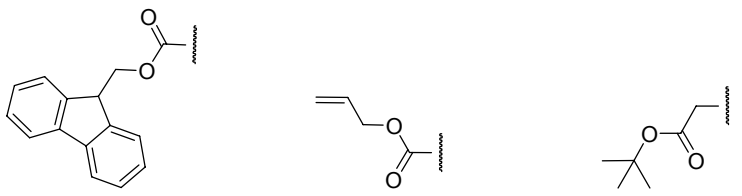
# Liste des acides aminés naturels

## Structures et codes à une et trois lettres




Le code à une lettre utilise une lettre majuscule pour les acides aminés de configuration L et une lettre minuscule pour ceux de configuration D.

# Groupements protecteurs utilisés



Fmoc Alloc Boc

# Introduction générale

L'initiation, la régulation et le suivi des interactions entre un récepteur moléculaire et une espèce moléculaire ou biomoléculaire sont des objectifs majeurs qui font actuellement l'objet de recherches considérables, en particulier pour des applications en analyse et en diagnostic.

La reconnaissance moléculaire repose sur des interactions spécifiques et non-covalentes à l'échelle moléculaire entre un substrat (molécule ou ion « invité ») et un récepteur (fragment moléculaire « hôte »). La détection d'un tel phénomène peut être réalisée grâce à un récepteur bifonctionnel constitué par l'association d'un site de complexation pouvant interagir sélectivement avec un substrat cible, avec une unité signalétique dont une propriété caractéristique sera perturbée par la complexation. Le phénomène de reconnaissance est ainsi lié à une modification mesurable d'une des propriétés physico-chimiques (luminescence, pH, électroactivité…) du récepteur. Si l'ampleur de la modification est corrélée à la concentration en espèce cible, il est aussi possible d'en réaliser le dosage. Dans ce domaine, l'électrochimie représente un outil de choix permettant d'analyser, d'orienter ou de contrôler les phénomènes de reconnaissance moléculaire. Il est en particulier possible de détecter et de quantifier les interactions entre un récepteur et un substrat (espèce neutre ou chargée) *via* la modification de l'activité électrochimique d'un centre rédox-actif associé au récepteur. L'électrochimie peut également être utilisée pour actionner un dispositif moléculaire de type interrupteur, dans la mesure où la réduction ou l'oxydation d'un récepteur peut induire une modification de son affinité vis-à-vis d'une molécule cible. Dans l'hypothèse d'un processus réversible, il est ainsi possible d'exercer un contrôle rédox de la reconnaissance moléculaire.

C'est dans ce contexte que s'inscrit le travail présenté dans ce mémoire. Dans le premier chapitre, nous présentons plusieurs exemples significatifs démontrant le rôle central joué par les espèces anioniques dans de nombreux processus biologiques et environnementaux, ainsi que le développement des récepteurs synthétiques d'anions depuis le premier exemple décrit en 1968. Après avoir rappelé les différentes interactions susceptibles d'intervenir lors du processus de complexation d'anions, nous montrons comment des récepteurs opto- ou rédox-actifs permettent de détecter et de doser des espèces anioniques, ou même neutres, en phase homogène ou supportée.

Dans la plupart des systèmes décrits dans la littérature, la détection électrochimique d'une espèce ou d'un processus de reconnaissance moléculaire résulte d'interactions électrostatiques à travers l'espace entre le centre rédox et l'espèce complexée. L'effet de la

complexation sur l'activité du récepteur rédox est donc fortement dépendant de la distance séparant le site récepteur et le centre rédox. Afin d'optimiser le transfert d'information entre le récepteur et le centre rédox actif, nous nous sommes intéressés à des récepteurs rédox-actifs pour lesquels la transmission de l'effet de la complexation se fait au travers d'un système π conjugué. En particulier, compte-tenu de leurs propriétés complexantes vis-à-vis d'espèces cationiques, anioniques ou neutres et de leurs propriétés électroniques dues à une conjugaison étendue, nous avons conçu et exploré les propriétés d'architectures moléculaires construites sur la base de l'association intime entre une ou plusieurs sondes rédox ferrocène et des récepteurs macrocycliques totalement ou partiellement conjugués à base de pyrrole.

Le second chapitre concerne l'élaboration et l'étude des propriétés physico-chimiques de macrocycles hybrides de structure intermédiaire entre calixpyrrole et porphyrine, caractérisés par la présence d'atomes de carbone hybridés $sp^2$ et $sp^3$ en position *méso* du macrocycle. Nous montrons que ces récepteurs originaux présentent des caractéristiques structurales et électroniques particulièrement intéressantes pour la complexation de cations métalliques et d'espèces anioniques. Nous présentons en particulier les propriétés en reconnaissance électrochimique moléculaire de récepteurs originaux, comportant une ou plusieurs sondes rédox ferrocène dont l'activité électrochimique stable et réversible peut être aisément exploitée pour la transduction d'un processus de complexation.

Le chapitre III est consacré à des récepteurs associant ferrocènes et porphyrines. Au-delà de leur rôle crucial dans de nombreux processus biologiques de reconnaissance, de transport et d'activation, les macrocycles porphyriniques sont de véritables plateformes synthétiques dont l'habillage peut être adapté pour les doter d'une fonction spécifique. A l'image des porphyrines à piquets introduites par Collman, nous avons développé une stratégie de synthèse permettant d'introduire, en position *méso* d'un macrocycle aromatique porphyrinique, des « piquets rédox » (ferrocène) porteurs de groupements fonctionnels choisis pour leur affinité ou leur propriété de complexation vis-à-vis d'une espèce cible. Nous présentons dans cette troisième partie du mémoire la synthèse, la caractérisation et les propriétés électrochimiques de porphyrines et métalloporphyrines directement associées à un ou plusieurs motifs ferrocène, puis nous démontrons leur intérêt en reconnaissance électrochimique moléculaire.

Dans le dernier chapitre nous présentons une approche « bioinspirée » de la reconnaissance moléculaire électrochimique développée à partir d'outils moléculaires et matériaux nanostructurés exprimant l'activité spécifique de récepteurs polypeptidiques. Nous

présentons en particulier la synthèse et l'étude des propriétés d'architectures moléculaires rédox-actives, associant les propriétés informatives de sondes rédox-actives aux propriétés structurantes et complexantes de cyclodécapeptides fonctionnalisés. Nous détaillons dans un premier temps l'étude physico-chimique d'un cyclopeptide rédox RAFT-ferrocène et de ses propriétés en reconnaissance électrochimique d'espèces anioniques en phase homogène et supportée. Enfin, dans la dernière partie de ce mémoire, nous présentons la synthèse et la caractérisation d'un récepteur bioinspiré obtenu par fonctionnalisation d'une des faces du gabarit cyclopeptidique par des ligands endogènes de l'intégrine, protéine surexprimée sur de nombreuses lignées tumorales humaines. Nous montrerons que des matériaux d'électrodes obtenus par auto-assemblage sur or de récepteurs RAFT-ferrocène-RGD peuvent être appliqués à l'étude et à la caractérisation d'un processus d'adhésion cellulaire basé sur la reconnaissance spécifique RGD-intégrine.

# CHAPITRE I

# Récepteur moléculaires pour la reconnaissance et la détection

Dans ce chapitre, nous présentons rapidement le rôle des anions dans les processus biologiques et environnementaux, puis nous décrivons le développement des récepteurs moléculaires synthétiques pour la complexation et la reconnaissance d'anions. Nous verrons ensuite, à partir d'exemples caractéristiques, comment des récepteurs d'anions dotés d'une unité signalétique optique ou rédox peuvent permettre la détection et l'analyse d'espèces anioniques, ainsi que d'espèces neutres. La dernière partie de ce chapitre traite des techniques d'immobilisation de récepteurs rédox-actifs à la surface d'électrodes, en vue de la réalisation de dispositifs électroanalytiques.

# 1. INTRODUCTION

La chimie de complexation des cations a progressé de façon spectaculaire avec l'émergence des ligands macrocycliques, tels que les éther-couronnes, les cryptands et autres récepteurs multidentates [1]. En comparaison, la chimie de complexation des anions a connu un développement beaucoup plus lent, probablement à cause de la très grande variété des topologies rencontrées, du plus grand rayon ionique de ces espèces ou encore de leur importante énergie libre de solvatation en milieu aqueux. Tous ces facteurs rendent difficiles la conception de récepteurs multidentates efficaces, en particulier dans des milieux compétitifs comme l'eau.

Bien que quelques contributions importantes dans le domaine de la complexation des anions aient été publiées à la fin des années 60 ainsi que dans les années 70 [2-4], ce n'est pas avant la fin des années 80 que la communauté des chimistes s'est impliquée de manière forte dans la chimie supramoléculaire de complexation des anions. Plusieurs excellentes revues ont été publiées sur ce sujet. Notons en particulier celles de Schneider [5], Schmidtchen [6], Atwood et Steed [7], ainsi que celle de Reinhoudt [8]. Il faut également souligner l'important travail de compilation de la bibliographie relative à la chimie de coordination des anions réalisé par Gale, qui a publié quatre articles de revue faisant le point sur ce domaine pour la période 1977-2002 [9-12]. Notons enfin que Gale a également été éditeur d'un numéro spécial du journal *Coordination Chemistry Review*, intitulé "*35 years of synthetic anion receptor chemistry 1968-2003*", publié pour célébrer le 35$^{ème}$ anniversaire de la publication fondatrice de Park et Simmons [2].

Cet intérêt grandissant pour la chimie de complexation des anions est en grande partie lié à l'importance, maintenant bien reconnue, des anions dans les systèmes biologiques et dans

l'environnement. A titre d'exemple, l'altération du transport des ions chlorure est à l'origine de la mucoviscidose [13]. L'implication de l'ATP dans les processus biologiques, en particulier ceux liés à la fourniture d'énergie aux cellules, est bien établie [14]. Le rôle des anions phosphates et d'autres anions inorganiques est également reconnu dans de nombreux autres processus biologiques indispensables au développement de la vie [15, 16].

Les effets néfastes des ions nitrate et phosphate sur l'environnement sont bien connus [17, 18]. Lorsqu'ils sont présents en forte concentration, ils entrainent une prolifération des végétaux dont la décomposition appauvrit les milieux naturels en oxygène (eutrophisation des lacs et de rivières). Les ions nitrate présents dans les eaux de boisson sont des ions délétères pouvant causer hypertension, troubles nerveux, … [19].

En dépit de l'importance des anions dans les processus biologiques et environnementaux, peu de systèmes d'analyse permettent de détecter et de doser *in situ* les espèces anioniques et les principales techniques d'analyse utilisées actuellement nécessitent de faire des prélèvements qui sont ensuite analysés en laboratoire.

Le défi actuel consiste à développer des capteurs chimiques qui permettront le dosage et la détection sélective de l'espèce anionique ciblée dans son milieu naturel (matrice biologique ou environnementale), pour prendre les mesures adéquates et immédiates en cas de pollution, ou pour étudier et mieux comprendre les processus biologiques. Une solution consiste à concevoir et utiliser des récepteurs synthétiques capables de complexer sélectivement une espèce anionique cible. Cependant, même les récepteurs les plus élaborés et les plus efficaces ne sont pas utilisables d'un point de vue pratique pour la détection, s'ils ne sont pas capables de rendre compte et de communiquer à un opérateur extérieur que l'interaction hôte-invité s'est produite. Pour mettre clairement en évidence le phénomène de reconnaissance, un moyen efficace consiste donc à fonctionnaliser le récepteur par une sous-unité signalétique dont une propriété physico-chimique caractéristique et bien définie sera perturbée par la complexation. La détection et la quantification de l'ampleur de cette perturbation doit permettre le dosage de l'espèce cible (Figure I-1) [20]. Ce sera en particulier le cas des récepteurs rédox-actifs, ou opto-actifs, dotés d'une activité électrochimique ou optique intrinsèque.

Enfin, une étape importante vers le développement de véritables dispositifs analytiques, du type électrode ou optrode, nécessite le dépôt de couches sensibles sur des transducteurs par immobilisation de ces récepteurs sur des surfaces solides, en particulier sur des matériaux conducteurs.

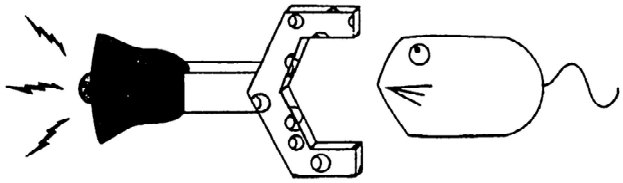



**Figure I-1** : Principe de l'association entre un récepteur et une unité signalétique pour réaliser un capteur [20].

# 2. RECEPTEURS D'ANIONS

## 2.1. Premier exemple de récepteur d'anions

En 1968, Park et Simmons ont décrit le premier exemple de récepteur d'anion (Figure I-2) [2]. Ils ont montré que le dication **1** est capable de complexer les anions halogénure (chlorure, bromure et iodure) en milieu aqueux, *via* la formation de paires d'ions (interactions électrostatiques) et de liaisons hydrogène entre les groupements ammonium et les espèces cibles anioniques ($N^+$-H ---- $A^-$).

**1**

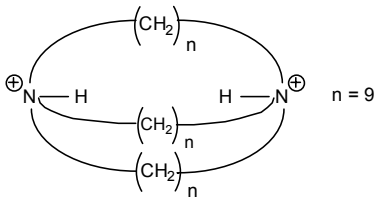



**Figure I-2** : Le premier exemple de récepteur synthétique d'anion [2].

La complexation des anions halogénure a été mise en évidence par spectroscopie de RMN du proton, le spectre du récepteur étant fortement modifié en présence d'anions halogénure. Le complexe formé, récepteur-anion, est défini par l'équilibre suivant :

$$R + A^- \Leftrightarrow RA^-$$

Cet équilibre est caractérisé par la constante d'association K où [$RA^-$], [R], [$A^-$] représentent respectivement les concentrations d'équilibre du récepteur complexé, du récepteur libre et de l'anion (en considérant que la concentration est égale à l'activité).

$$K = \frac{[RA^-]}{[R][A^-]}$$

La valeur de *K* a été déterminée à partir de l'évolution des déplacements chimiques des signaux de RMN du ligand en présence d'anions. La valeur faible obtenue (< 10 $M^{-1}$) s'explique par la forte permittivité diélectrique de l'eau ($\varepsilon_{eau}$ = 78) et par sa capacité à former des liaisons hydrogène qui concurrencent les interactions électrostatiques et les liaisons hydrogène impliquées dans le processus de complexation des anions [21].

## 2.2. Reconnaissance d'anions par des récepteurs chargés

Depuis ce premier résultat, de nombreux autres composés de type polyazaalcane protonés ont été étudiés sous leurs formes protonées en vue de complexer des espèces anioniques en milieu aqueux [5, 6, 9-12, 22]. L'intérêt suscité par ce type de récepteur capable de développer des interactions électrostatiques et des liaisons hydrogène avec des anions s'explique par son analogie avec les récepteurs biologiques. En effet les polyamines biologiques linéaires, comme la spermine ou la spermidine, sont bien connues pour complexer les anions phosphate dans l'eau à pH neutre grâce à leur charge élevée et à une structure flexible leur permettant d'adopter une conformation adéquate [23 , 24 , 25]. L'avantage de ce type de récepteur est qu'il est possible de contrôler le nombre de sites protonés à partir de la connaissance des valeurs des constantes d'acidité correspondant à la protonation des fonctions amine en milieu aqueux. L'eau est en effet un solvant compétitif pour la complexation d'anions et les constantes d'association sont en générales faibles dans ce milieu (inférieures à 10 $M^{-1}$) [5]. Les composés polyazaalcanes sont également capables de complexer des espèces anioniques plus complexes, comme les anions sulfate, carboxylate, phosphate ou les nucléotides phosphate (AMP, ADP, ATP) [26]. L'étude de ces récepteurs d'anions reste donc limitée par le domaine des pH accessibles.

L'alkylation d'atomes d'azote tertiaires permet de remédier à ce problème de pH. Dans ce cas, la complexation repose uniquement sur des interactions électrostatiques et exclut les liaisons hydrogène [5, 6, 22]. Ainsi Schmidtchen et Muller ont synthétisé une série de composés macropolycycliques **2** dans lesquels les sites de complexation sont des groupes ammonium quaternaire capables de complexer les anions halogénure (Figure I-3) [4 , 27]. La structure cristallographique du complexe **2**·$I^-$ obtenue par diffraction des rayons X a mis en évidence l'insertion d'un anion à l'intérieur de la cavité (Figure I-3) [27]. Cependant, ce type

de récepteur forme des complexes moins forts (valeurs de *K* plus faibles) avec les anions chlorure et iodure que les récepteurs analogues protonés. Ce résultat démontre que la combinaison d'interactions électrostatiques avec des liaisons hydrogène rend les amines protonées plus efficaces pour la complexation d'anions que les groupes alkylammonium qui, de plus, sont stériquement encombrés.

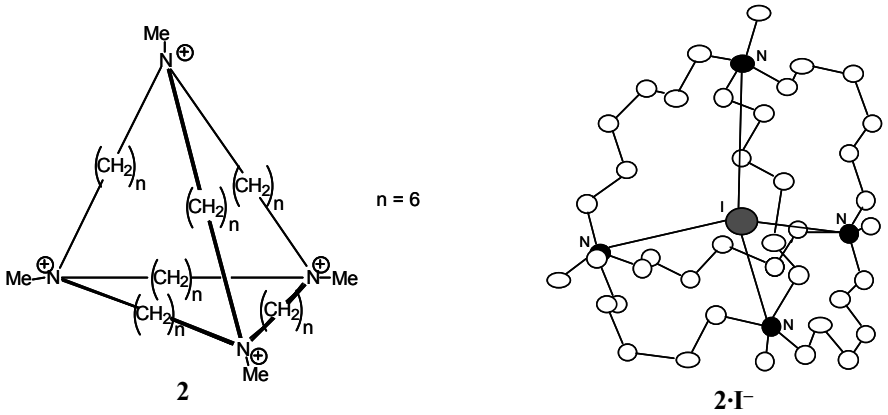



**Figure I-3** : Récepteur **2** et représentation schématique de la structure du complexe avec l'anion iodure [27].

D'autres récepteurs de type polyammonium sont constitués de fragments lipophiles qui développent des interactions hydrophobes supplémentaires. Ces forces hydrophobes sont dues à l'affinité particulière des zones lipophiles du récepteur pour celles de l'espèce cible. Ainsi Koga et coll. ont synthétisé des composés polyazaalcanes protonés contenant des groupements phényle qui leur confèrent un caractère hydrophobe. Ces composés forment des complexes d'inclusion bien définis avec un certain nombre d'espèces cibles aromatiques en milieu aqueux [28]. Dans certains cas, la composante hydrophobe du récepteur domine les autres interactions et l'incorporation de résidus aromatiques du même type que ceux présents dans les nucléotides est particulièrement favorable. Ainsi, dans le cas de la complexation de nucléotides, la charge anionique portée par ces espèces intervient peu dans leur complexation par les récepteurs naturels, l'interaction hydrophobe étant prédominante : leur partie anionique permet simplement de les rendre solubles en milieu aqueux [29].

L'introduction de charges positives sur le récepteur par coordination de cations métalliques constitue une alternative à la protonation [5, 6, 9-12, 22]. Ainsi les oxoazamacrocycles et les cryptands peuvent former des complexes cationiques avec un certain nombre de cations métalliques. Les interactions mises en jeu entre ces complexes métalliques et les espèces anioniques sont du type acide-base de Lewis, l'acide étant le cation d'un métal de transition (Cu(II), Co(II), Ru(II), Mn(II), …) déficitaire en électrons et la base

de Lewis étant l'anion qui possède des doublets électroniques non liants. Lehn a ainsi montré que le cryptand **3** forme des complexes binucléaires de Cu(II) avec un ion métallique dans chacune des deux hémisphères formés par les sites azotés, qui possèdent au centre de leur structure un espace suffisant pour l'insertion d'un chlorure (Figure I-4) [30, 31].

**3**

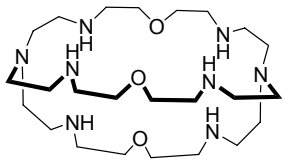


**Figure I-4** : Cryptand pouvant former des complexes cationiques dans le but d'interagir avec des espèces anioniques [30, 31].

La nature met en jeu d'autres fonctions pour la complexation d'espèces anioniques, par exemple la fonction guanidinium [5, 6, 9-12, 22]. Cette fonction, omniprésente dans les chaînes arginine qui complexe les substrats anioniques, intervient également dans la stabilisation des protéines tertiaires *via* la formation de ponts internes avec les fonctions carboxylate. La forte interaction des sels de guanidinium avec les oxoanions s'explique par la formation de deux liaisons hydrogène qui s'ajoutent aux interactions électrostatiques (Figure I-5).

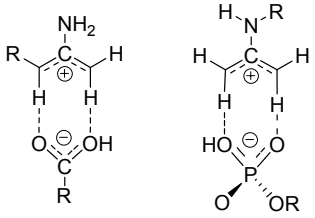


**Figure I-5** : Complexes guanidinium-oxoanions.

Ce mode de complexation a été observé à l'état solide dans les structures cristallographiques de plusieurs enzymes complexant des oxoanions, ainsi que dans des complexes formés avec de simples sels de guanidinium [32, 33]. Un autre avantage de la fonction guanidinium pour la conception de récepteurs d'anions est la forte basicité de la fonction guanidine ($pK_a$ = 13,5) qui garantit sa protonation sur un large domaine de pH. En revanche, la forte solvatation de la fonction guanidinium par l'eau est un désavantage puisque les interactions avec l'anion sont affaiblies. De nombreux récepteurs artificiels d'anions basés sur les fonctions guanidinium ont été développés [5, 6, 9-12] depuis le premier exemple décrit par Lehn [34]. Parmi ceux-ci, le récepteur **4** interagit faiblement avec l'anion phosphate ($K$ = 1,7 $M^{-1}$) dans un mélange eau/méthanol, ce qui démontre que l'interaction récepteur-anion est

gouvernée principalement par des interactions électrostatiques qui sont très fortement atténuées dans des solvants possédant une permittivité diélectrique élevée ($\varepsilon_{eau}$ = 78, $\varepsilon_{méthanol}$ = 33) et un caractère protique marqué (Figure I-6).

**4**

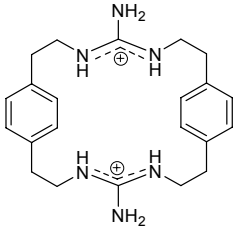


**Figure I-6**: Le premier exemple de récepteur à anion contenant des fonctions guanidinium [34].

Ce premier exemple a entraîné la conception de nombreux autres ligands contenant une ou plusieurs fonctions guanidinium, avec des arrangements variés et susceptibles d'interagir plus ou moins fortement avec les oxoanions du type phosphate ou carboxylate [35-38].

D'autres études de complexes organiques récepteur-cible font référence aux interactions accepteur-donneur d'électrons du type transfert de charge [5 , 6, 9-12]. Les complexes récepteur-anion sont alors stabilisés par le transfert d'électrons de l'orbitale HOMO de l'espèce donneuse à l'orbitale LUMO de l'espèce acceptrice. Kaifer et Stoddart ont fortement contribué à l'application de ce type d'interactions pour la complexation d'espèces cibles neutres ou anioniques, pour des récepteurs de type cyclobis(paraquat-*p*-phénylène) [39]. Ces récepteurs contiennent des fonctions bipyridinium dicationiques facilement réductibles qui sont susceptibles de complexer des anions par la combinaison d'interactions électrostatiques et de transfert de charge. Les complexes formés sont relativement forts en milieu aqueux, tirant avantage d'interactions du type transfert de charge, moins sensibles au solvant que les interactions électrostatiques.

## 2.3. Reconnaissance d'anions par des récepteurs neutres

A côté des récepteurs chargés qui engagent des interactions électrostatiques avec l'espèce cible anionique, il a également été proposé des récepteurs neutres [5, 6, 8-12, 40]. La plupart de ces composés possèdent des fonctions (amide, urée, thiourée, …) susceptibles de former des liaisons hydrogène avec les espèces anioniques. Comme dans les récepteurs biologiques, la complexation d'anions par des récepteurs synthétiques peut être réalisée uniquement sur la base de liaisons hydrogène. Les principaux avantages de ce type de récepteurs sont leur électroneutralité et leur capacité à former simultanément plusieurs liaisons dans divers

arrangements. Cette souplesse de construction ouvre des possibilités presque illimitées dans la conception de récepteurs synthétiques.

Kelly et Kim ont décrit une série de récepteurs contenant des fonctions urée pour la complexation d'oxoanions (carboxylate, phosphate, sulfonate) ou de molécules oxygénées comme des lactones et des dérivés nitrés [41]. Les résultats ont montré que plus la basicité au sens de Brønsted et la charge de l'anion sont élevées, plus le complexe est stable. Avec des récepteurs équivalents, Hamilton et *coll.* ont établi une corrélation entre la force du complexe et l'acidité du récepteur, donneur de liaisons hydrogène [42]. Cependant une augmentation de la polarité du solvant et de son caractère protique (cas de l'eau) défavorise fortement la formation de liaisons hydrogène entre la cible et le récepteur [43].

Des récepteurs neutres exploitant les interactions du type acide-base de Lewis ont été également conçus et étudiés [5, 6, 8-12, 40]. Le squelette du récepteur contient alors des sites électroniquement déficitaires qui peuvent interagir avec les doublets non liants des espèces anioniques. Le récepteur peut posséder des sites acides de Lewis du type silicium, étain, mercure ou bore, comme dans le cas du récepteur **5** (Figure I-7) [44]. Un autre type de récepteur met en jeu des complexes neutres de métaux de transition, comme par exemple le complexe dinucléaire d'uranyle **6** qui complexe des anions dicarboxylate (Figure I-7) [45].

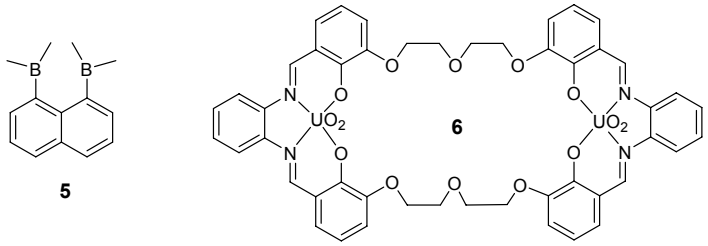



**Figure I-7** : Exemples de récepteurs neutres pour la reconnaissance d'anions [44, 45].

## 3. INTERACTIONS MISES EN JEU DANS LA COMPLEXATION D'ANIONS

Comme nous venons de le voir à travers quelques exemples significatifs, le développement de molécules synthétiques pour la complexation d'anions est basé sur différentes interactions possibles entre un récepteur et une espèce anionique cible. Ces interactions peuvent être combinées et entraîner des effets plus ou moins favorables. De plus, leur force dépend du solvant utilisé. Les cinq principales interactions à considérer sont résumées dans la Figure I-8 ci-dessous.

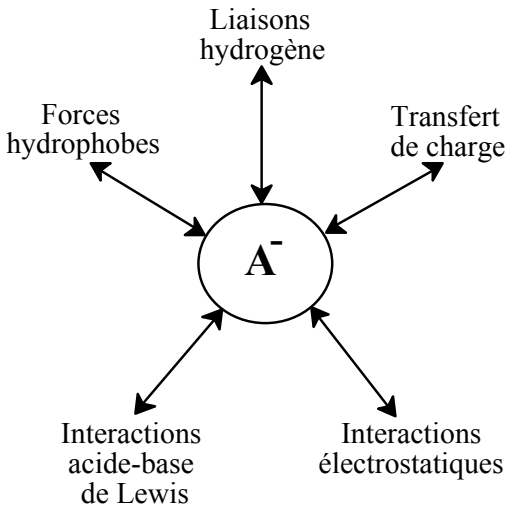



**Figure I-8** : Principales interactions mises en jeu lors du processus de complexation d'anions.

La Figure I-9 permet de mieux appréhender les difficultés liées à la réalisation des récepteurs complexants d'anions. En effet, les interactions mises en jeu lors de la complexation des anions sont beaucoup plus faibles par comparaison avec la coordination de cations métalliques ou la formation de liaisons covalentes.

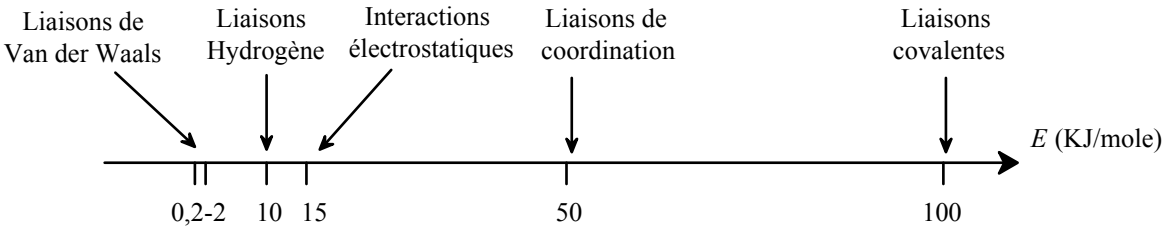



**Figure I-9** : Energie de différentes interactions mises en jeu dans un processus de complexation.

## 3.1. Les liaisons hydrogène

Les liaisons hydrogène jouent un rôle crucial dans la structure des assemblages biomoléculaires et dans les systèmes biologiques, ce qui explique le fort engouement pour la fonctionnalisation de récepteurs d'anions par des groupes donneurs/accepteurs de liaisons hydrogène. De nombreuses fonctions chimiques (neutres ou chargées) peuvent former des liaisons hydrogène, comme les fonctions guanidinium, ammonium, amide, urée ou thiourée [5, 8-12, 40, 46]. La force de ces liaisons dépend de plusieurs paramètres comme le solvant, la nature des substituants à proximité du site donneur ou accepteur, la préorganisation des fonctions donneuses de liaisons hydrogène et la présence d'interactions additionnelles.

Le solvant a une influence considérable sur la force des liaisons hydrogène : une augmentation de la permittivité diélectrique du solvant entraîne une forte diminution de la force des liaisons hydrogène. Par exemple, dans un solvant comme l'eau ou le méthanol, susceptible de former des liaisons hydrogène avec le récepteur, les interactions H entre le récepteur et l'anion seront quasiment inexistantes.

La préorganisation du site de complexation doit également être prise en compte pour concevoir un récepteur efficace pour la complexation d'espèces anioniques. Par exemple, la complexation de barbiturate est 100 fois plus favorable avec le récepteur **7**, dont le site de complexation est préorganisé, qu'avec son analogue **8** (Figure I-10) [47].

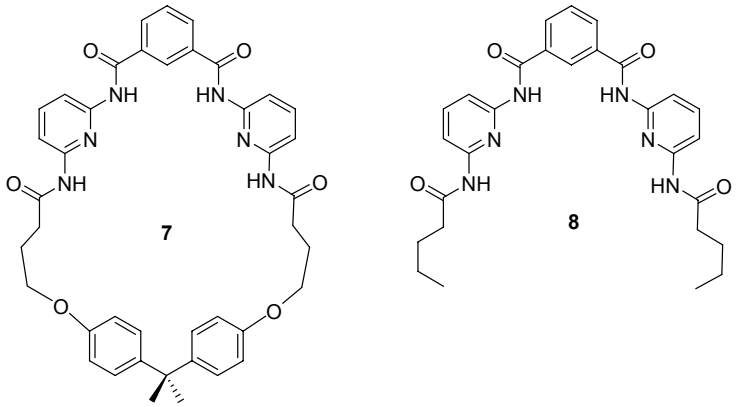



**Figure I-10** : La complexation du barbiturate est favorisée dans le cas du récepteur macrocyclique préorganisé **7** comparativement à son homologue **8** [47].

## 3.2. Les forces hydrophobes

Les forces hydrophobes sont dues à l'affinité des zones lipophiles du récepteur pour celles de la cible, ainsi qu'à la perte de molécules d'eau qui apporte un gain d'entropie [5]. La conception de récepteurs dont le processus de reconnaissance met en jeu des forces hydrophobes n'est pas aisée. En effet, il faut trouver un compromis entre hydrophobicité et solubilité du récepteur en milieu aqueux.

## 3.3. Les interactions électrostatiques

Les interactions qui sont les moins favorables dans un solvant polaire sont sans doute les interactions électrostatiques. En effet, la force de ces interactions dépend de ε selon l'Equation I- 1 où $q_A$, $q_B$ ε, r et $\Delta G_{RC}$ représentent respectivement la charge du cation, la

charge de l'anion, la permittivité diélectrique du solvant, la distance entre l'espèce cationique et l'espèce anionique et l'enthalpie libre de formation du complexe récepteur-espèce cible.

$$\Delta G_{RC} = \frac{q_A q_B}{r\varepsilon} \qquad \textbf{Equation I- 1}$$

En revanche, ce sont les interactions les plus fortes mises en jeu dans les solvants les moins polaires comme le chloroforme ($\varepsilon_{chloroforme} = 4,8$) et le dichlorométhane ($\varepsilon_{dichlorométhane} = 9,1$). La solvatation des groupements cationiques (guanidinium, ammonium...) est également un facteur défavorisant la complexation, dû à l'effet d'écran des molécules de solvant.

### 3.4. Les interactions de transfert de charge

Les interactions du type transfert de charge semblent être les moins influencées par la nature du solvant. Les complexes du type transfert de charge sont stabilisés par le transfert d'électrons de l'orbitale HOMO de l'espèce donneuse à l'orbitale LUMO de l'espèce acceptrice [5]. Le caractère électro-donneur ou électro-accepteur des substituants peut renforcer les complexes formés. Les interactions du type transfert de charge mises en jeu dans le cas de composés organiques conjugués sont associées à des forces hydrophobes dont la présence permet également d'expliquer une dépendance moins marquée vis-à-vis du solvant.

### 3.5. Les interactions acide-base de Lewis

Deux situations différentes sont possibles pour la reconnaissance d'anions par des récepteurs contenant des cations métalliques. Dans le premier cas les métaux sont coordinés par un ligand organique en position vicinale mais présentent un site de coordination libre ou labile. Dans le deuxième cas, les espèces métalliques (l'étain, par exemple) sont liées de manière covalente dans le squelette du composé organique.

## 4. RECEPTEURS D'ANIONS DOTES D'UNE UNITE SIGNALETIQUE REDOX

Comme nous venons de le voir, de nombreux récepteurs synthétiques, susceptibles d'établir un seul type d'interaction ou une combinaison de plusieurs interactions, ont été

développés pour la complexation d'anions. Mais d'un point de vue pratique, il ne suffit pas de complexer l'espèce cible, il faut aussi la détecter. Durant ces deux dernières décades, de nouvelles molécules ont été conçues et synthétisées pour détecter des espèces anioniques par des techniques simples et efficaces [20, 48-55]. Ces assemblages moléculaires qui sont principalement des récepteurs « électrochimiquement actifs » et « optiquement actifs » diffèrent des précédents par la présence dans leur structure d'un élément supplémentaire, appelé unité « signalétique » reliée au site de complexation par l'intermédiaire d'un élément espaceur appelé « connexion » (Figure I-11).

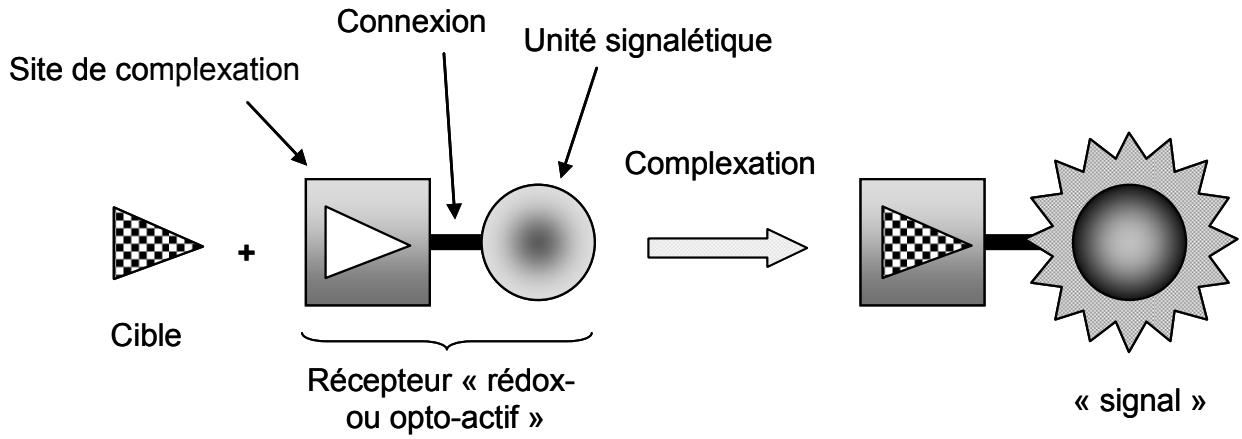



**Figure I-11** : Principe de la reconnaissance d'anions par des récepteurs rédox- et opto-actifs.

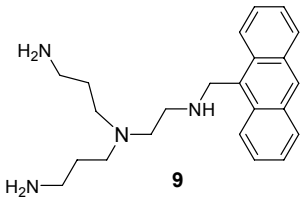
Les sites de complexation de ces récepteurs actifs sont semblables à ceux des récepteurs synthétiques que nous avons décrits précédemment. Leur intérêt réside dans la traduction par l'unité signalétique du phénomène de complexation, à travers une modification supposée facile à détecter et quantifiable d'une de ses propriétés physico-chimiques, comme une caractéristique optique (fluorescence, absorption, UV-Visible) dans le cas de récepteurs opto-actifs, ou d'une de ses propriétés rédox (potentiel, courant) dans le cas de récepteurs rédox-actifs. Si l'ampleur de la modification peut être corrélée à la concentration en espèce cible, il est alors possible d'en réaliser le dosage. La connexion entre le site de complexation et l'unité signalétique a une importance capitale sur l'efficacité du système. Elle doit permettre de transmettre correctement l'information « *complexation de l'espèce cible dans le site de complexation* » à l'unité signalétique. Le transfert de cette information peut s'effectuer selon 5 mécanismes différents [56], *(i)* à travers l'espace *via* des interactions électrostatiques entre l'unité signalétique et la molécule cible complexée, *(ii)* à travers un système de liaisons chimiques conjuguées reliant l'unité signalétique au site de complexation, *(iii)* par formation de liaisons additionnelles entre l'unité signalétique et l'espèce cible complexée, *(iv)* par un

changement de conformation du récepteur suite à la complexation de l'anion, qui peut induire une perturbation des propriétés de l'unité signalétique, ou *(v)* par interférence de l'espèce cible dans la communication entre deux unités signalétiques voisines.

## 4.1. Récepteurs « opto-actifs »

Les récepteurs optiquement actifs possèdent des unités signalétiques photo-actives variées, comme les fonctions anthracène, naphtalène ou trisbipyridine de ruthénium (II) [49-55]. Ces composés présentent un intérêt particulier, en raison de la sensibilité de la technique d'analyse utilisée (fluorescence).

Le premier exemple de récepteur fluorescent d'anion a été décrit par Czarnik et coll. [57]. Le récepteur optiquement actif **9** est constitué d'un fragment aminoanthracène lié par un pont méthylène à un ligand ((tripropylylamino)amine) (Figure I-12). A pH = 6, les trois fonctions amine les plus éloignées du fragment aminoanthracène sont protonées. Le spectre d'émission de ce composé est fortement exalté en présence de l'anion hydrogénophosphate ($HPO_4^{2-}$) du fait de la protonation par l'anion de l'azote pontant le ligand ((tripropylylamino)amine) au groupement anthracène.




**9**

**Figure I-12** : Le premier exemple de récepteur fluorescent d'anion [57].

Plus récemment, Kikuchi et coll. ont publié un exemple original de récepteur optiquement actif constitué par un complexe de cadmium (II) du 1,4,7,10-tétraazacyclododécane fonctionnalisé par un groupement fluorescent 7-aminocoumarine [58]. Ce récepteur **10** permet la détection de diverses espèces anioniques (AMP, ATP, CMP et iodure) en milieu aqueux (Figure I-13). La coordination d'un anion sur le centre métallique entraîne la décoordination de la fonction amine du groupe aminocoumarine ainsi qu'une modification importante des spectres de fluorescence du récepteur.

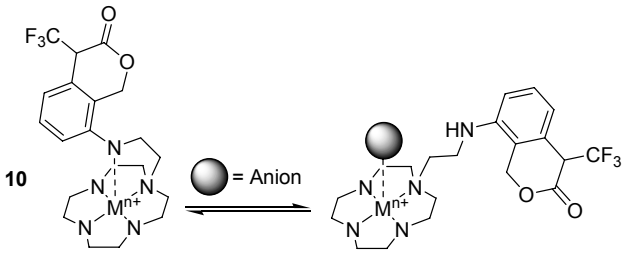



**Figure I-13** : Complexation et détection optique d'un anion par le récepteur fluorescent **10** [58].

Un autre exemple récent est celui du récepteur **11** contenant le naphtalène comme unité fluorescente, décrit par Hong et ses collaborateurs Figure I-14 [59]. Ce récepteur détecte efficacement l'anion pyrophosphate en milieu aqueux sur une large gamme de pH, tout en présentant une remarquable sélectivité pour l'anion pyrophosphate $P_2O_4^{4-}$ par rapport aux anions $ATP^{2-}$ et hydrogénophosphate.

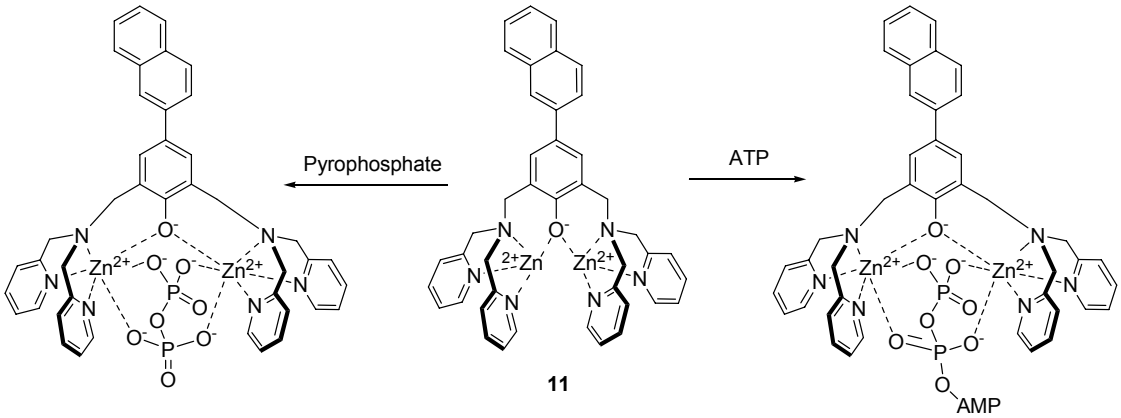



**Figure I-14** : Complexation du récepteur **11** par les anions pyrophosphate et $ATP^{2-}$ [59].

## 4.2. Récepteurs rédox-actifs d'anions

Dans le cas particulier de la reconnaissance électrochimique d'espèces ioniques, le phénomène de complexation n'est pas seulement défini par un simple équilibre entre un état « libre » et un état « complexé », mais par une série d'équilibres mettant en jeu plusieurs processus impliquant les différentes formes rédox du récepteur [56, 60]. En effet, l'unité signalétique des récepteurs rédox-actifs peut intervenir au niveau de la complexation de l'espèce ionique, en favorisant ou défavorisant sa complexation selon l'état rédox du récepteur.

Le mécanisme global mis en jeu peut être décrit, dans le cas des anions, à l'aide du schéma carré suivant (Figure I-15), où $E_l°$ et $E_c°$ représentent respectivement les potentiels d'oxydation du récepteur libre et du récepteur complexé, $K_{Ox}$ et $K_{Red}$ représentant les

constantes d'association entre le récepteur sous forme oxydée et l'anion et le récepteur sous forme réduite et l'anion.

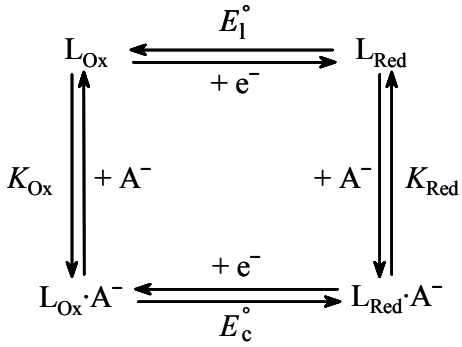



**Figure I-15** : Schéma carré décrivant la complexation d'un anion par un récepteur rédox-actif.

L'analyse thermodynamique de ce schéma carré conduit à l'Equation I- 2. Cette relation est générale (ligand oxydable ou réductible) et permet, par la mesure de $\Delta E$, de déterminer la balance des forces de complexation entre l'analyte et les formes oxydées et réduites du récepteur. Elle montre que si les valeurs de $K_{Ox}$ et $K_{Red}$ sont proches, $\Delta E$ est faible (même pour des valeurs de $K_{Ox}$ et $K_{Red}$ élevées) et aucun phénomène de reconnaissance électrochimique ne peut être observé. L'événement de reconnaissance n'est donc électrochimiquement observable que si les valeurs de $K_{Ox}$ et $K_{Red}$ sont très différentes. Pour que cette condition soit vérifiée, il est nécessaire que l'introduction (par oxydation) ou la suppression (par réduction) d'une charge positive sur le récepteur entraîne une variation importante dans la balance des interactions, ce qui nécessite que le site de complexation soit dans un environnement proche du centre rédox ou qu'il y soit fortement lié. *Il n'existe donc pas de bijection entre les propriétés de complexation d'un récepteur rédox-actif et ses propriétés de reconnaissance électrochimique : une complexation forte n'est pas une condition suffisante pour une reconnaissance électrochimique efficace.* C'est le premier obstacle qui est rencontré dans la conception de récepteur rédox-actifs.

$$\Delta E = E_c^\circ - E_1^\circ = \frac{RT}{nF} \ln\left(\frac{K_{Red}}{K_{Ox}}\right) \qquad \textbf{Equation I- 2}$$

$$\text{avec } K_{red} = \frac{[L_{Red} \cdot A^-]}{[L_{red}][A^-]} \text{ et } K_{Ox} = \frac{[L_{Ox} \cdot A^-]}{[L_{Ox}][A^-]}$$

Les unités signalétiques les plus fréquemment utilisées pour la construction de récepteurs d'anions rédox-actifs sont des complexes de la famille des métallocènes, comme le cobaltocénium $(CoCp_2)^+$ et, surtout, le ferrocène ($FeCp_2$) [48-50]. Ces unités signalétiques sont constituées de cations métalliques $Fe^{II}$ et $Co^{III}$ pris en "sandwich" entre deux cycles cyclopentadiényles. Leur électro-activité est simple et caractérisée par un système mono-électronique réversible. Le transfert électronique s'effectue formellement sur le centre métallique entraînant la réduction du $Co^{III}$ en $Co^{II}$ et l'oxydation du $Fe^{II}$ en $Fe^{III}$ pour former respectivement les espèces cobaltocène et ferricinium (Figure I-16).

**Figure I-16** : Oxydation du ferrocène et réduction du cobaltocénium.

Comme nous l'avons déjà évoqué, le centre rédox peut intervenir sur le phénomène de complexation. Ainsi la réduction du cobaltocénium conduit à une espèce neutre, ce qui entraîne une diminution des interactions électrostatiques entre l'unité signalétique du récepteur et l'anion. Au contraire, l'oxydation du ferrocène en ferricinium a pour effet d'accroître la force de la complexation, suite à l'établissement d'interactions électrostatiques favorables entre le cation ferricinium et l'anion. Quel que soit le centre rédox, la valeur de $K_{Ox}$ sera supérieure à celle de $K_{Red}$, donc le rapport $K_{Red}/K_{Ox}$ sera inférieur à 1 et $\Delta E$ sera négatif. Le potentiel rédox du récepteur « complexé » sera donc inférieur à celui du récepteur « libre ».

La détection électrochimique d'un anion est en général mise en évidence par une modification des voltampérogrammes induite par la complexation. Celle-ci peut entraîner deux types d'évolution des voltampérogrammes (Figure I-17) [61]. Le comportement « à une vague » est caractérisé par un déplacement graduel du potentiel du centre rédox vers les potentiels moins positifs en présence d'anion. Il traduit l'existence de faibles interactions entre le récepteur réduit et l'anion (typiquement $K_{Red} \leq 10^4$ $M^{-1}$). Pour observer un déplacement mesurable des potentiels, ces interactions doivent être fortement renforcées dans l'état oxydé du récepteur. Dans ce cas, la sensibilité du dosage va essentiellement reposer sur la valeur de la constante $K_{Ox}$. Si le déplacement graduel du potentiel est corrélé à la concentration en espèces cibles, il est alors possible d'établir une courbe d'étalonnage de type potentiométrique.

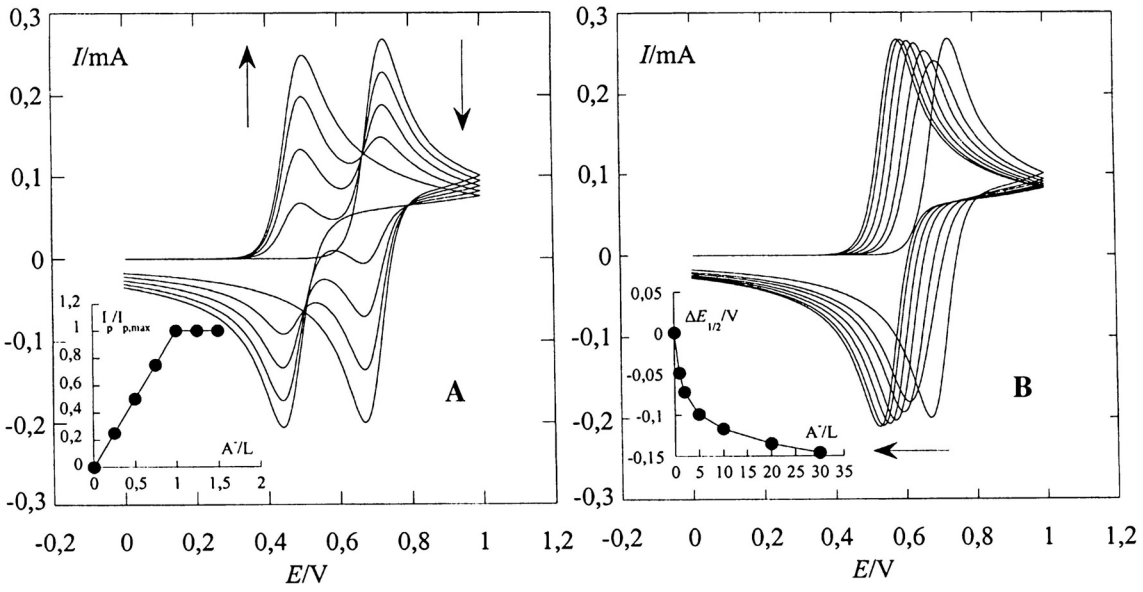



**Figure I-17**. Courbes de voltammétrie cyclique simulées à l'aide du logiciel Digisim©, selon le schéma carré représenté (schéma I.12) : $K_{Ox}/K_{Red} = 10^4$ M$^{-1}$, $[L]_0 = 10^{-3}$ M ($\nu = 0{,}1$ V/s, A = 1 cm$^2$, $E_l = 0{,}7$ V, toutes les constantes de vitesse sont grandes). (A) Comportement « à deux vagues », $K_{Red} = 10^4$ M$^{-1}$, A$^-$/L = 0 ; 0,25 ; 0,50 ; 0,75 ; 1 (en insert : dosage ampérométrique) ; (B) Comportement « à une vague », $K_{red} = 1$ M$^{-1}$, A$^-$/L = 0 ; 1 ; 2 ; 5 ; 10 ; 20 ; 30 (en insert: dosage potentiométrique).

Le second type d'évolution observable est appelé comportement « à deux vagues ». Il est caractérisé par l'apparition d'une nouvelle vague voltampérométrique, dont l'intensité croît avec la quantité ou la concentration de la molécule cible au détriment de celle de la vague initiale correspondant à la réponse électrochimique du récepteur libre. Cette nouvelle vague est caractéristique de l'électroactivité de la forme complexée du récepteur. Elle atteint son développement maximal lorsque le récepteur et le substrat sont dans des proportions respectant la stœchiométrie du complexe dans le cas d'une complexation forte. Au-delà, plus aucune modification de la réponse électrochimique de la solution n'est observée. La détection et le dosage sont réalisés de manière ampérométrique en suivant soit la diminution du courant lié à l'électroactivité du récepteur libre autour de $E_l$ soit l'augmentation du courant liée à celle du récepteur complexé autour de $E_c$. Le tracé du courant en fonction de la concentration en substrat permet d'obtenir une courbe d'étalonnage. Le comportement « à deux vagues » traduit donc un net accroissement du rapport $K_{Ox}/K_{Red}$ dû aux interactions électrostatiques qui seront particulièrement favorables pour la complexation de l'anion, associé à une valeur relativement élevée de $K_{Red}$ (typiquement supérieure à $10^4$ M$^{-1}$).

### 4.2.1. Récepteurs rédox-actifs à base de cobaltocénium

Quelques exemples de récepteurs de ce type ont été décrits dans la littérature [48, 49]. La plupart contiennent des groupements amide associés au centre cobaltocénium et diffèrent les uns des autres par le nombre de sites amido-cobaltocénium et l'arrangement spatial du site de complexation. Ces composés peuvent former des liaisons hydrogène avec les espèces anioniques, comme cela a été par exemple démontré à l'état solide par la structure cristallographique du complexe formé entre le récepteur **12** et un anion bromure (Figure I-18) [50].

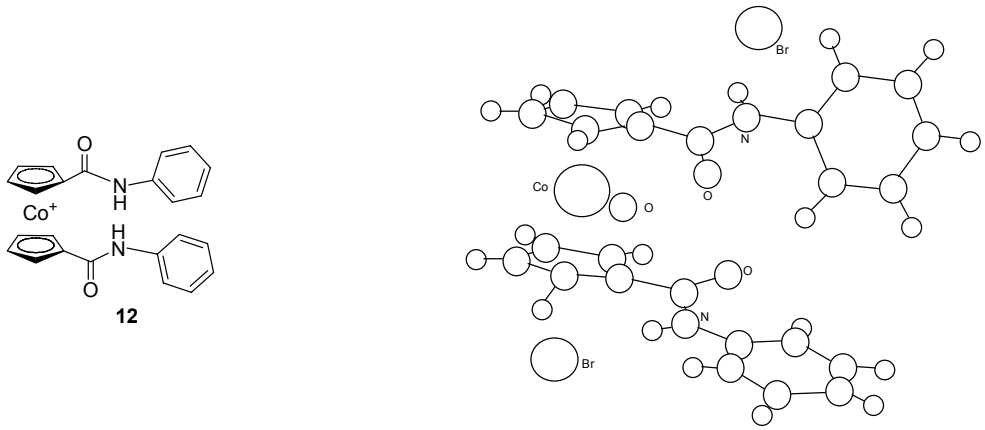



**Figure I-18** : Récepteur **12** et structure cristallographique du complexe **12·(**$Br^-)_2$ [50].

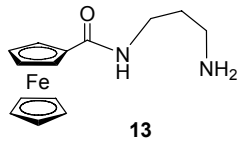
Cette structure a permis de mettre en évidence la formation de deux types de liaisons hydrogène entre le récepteur **12** et l'anion, l'une avec les protons de la fonction amide, l'autre avec les protons aryles et cyclopentadiényles. Le déplacement progressif du potentiel de réduction du couple cobaltocène/cobaltocénium du composé **12** vers les potentiels plus négatifs peut atteindre –250 mV en présence de l'anion $H_2PO_4^-$ en milieu acétonitrile. Le comportement observé est du type « à une vague ».

Les principaux inconvénients des récepteurs dérivés du cobaltocénium sont dus aux difficultés de synthèse et à la sensibilité à l'oxygène de la forme réduite, ce qui explique que la bibliographie sur les récepteurs ferrocéniques soit beaucoup plus abondante que celle relative à leurs analogues cobaltocénium.

### 4.2.2. Récepteurs rédox-actifs ferrocéniques

De nombreux récepteurs rédox-actifs d'anions dérivés du ferrocène ont été élaborés et étudiés principalement en milieu organique [49, 50, 56, 60 , 62]. Contrairement au cation cobaltocénium, le ferrocène, *a priori*, n'interagit pas avec les anions. Cependant, de fortes interactions électrostatiques se développent avec les espèces anioniques à la suite de son oxydation en ferricinium.

Bon nombre de ces récepteurs sont capables de reconnaître électrochimiquement et de manière sélective les anions dihydrogénophosphate par rapport aux anions halogénure ou hydrogénosulfate [63 , 64 , 65]. Ce constat est pourtant à nuancer. En effet, Beer et *coll.* ont montré que le composé **13** complexe sélectivement l'anion $HSO_4^-$ par rapport à l'anion $H_2PO_4^-$ en raison du caractère basique du groupement amine qui conduit à la déprotonation de $HSO_4^-$ pour produire $SO_4^{2-}$ qui est plus fortement complexée (Figure I-19) [66].




**13**

**Figure I-19** : Récepteur sélectif de $HSO_4^-$ par rapport à $H_2PO_4^-$ [66].

Astruc et coll. ont clairement montré l'importance de la structure du récepteur dans le phénomène de reconnaissance électrochimique en étudiant plusieurs dendrimères amido-ferrocène [64]. Ils ont mis en évidence l'effet dendritique pour des endo-récepteurs contenant de 3 à 36 sites amido-ferrocène. Cet effet dendritique, qui se traduit par une meilleure reconnaissance et détection des anions $H_2PO_4^-$ en milieu organique quand le nombre de sites amido-ferrocène augmente, s'explique par la présence de plusieurs sites de complexation proches les uns des autres, qui forment des canaux de plus en plus favorables pour la complexation d'anions lorsque la génération dendritique augmente. Ce phénomène peut se concevoir comme une augmentation de la concentration en fonctions complexantes dans un environnement proche, associée à une préorganisation de ces fonctions. Cependant cet effet est limité lorsque la quantité de sites complexant devient trop importante autour du centre du dendrimère (cas du 36 amido-Fc), ce qui entraîne une saturation stérique de la surface du dendrimère.

Si les principales interactions mises en jeu pour la conception de récepteurs ferrocéniques sont les liaisons hydrogène, d'autres interactions ont été mises à profit, comme les

interactions électrostatiques ou les interactions acide-base de Lewis. Shinkai et coll. ont en particulier montré que le composé **14** détecte sélectivement les anions fluorure en milieu méthanol/eau par un comportement de type « à une vague » (Figure I-20) [67]. Cette sélectivité s'explique par l'interaction acide dur-base dure entre le bore et l'anion fluorure.

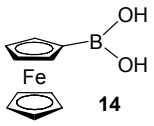



**Figure I-20** : Récepteur sélectif des anions fluorure [67].

Quelques exemples représentatifs de récepteurs et précurseurs de matériaux d'électrode dérivés du ferrocène élaborés au sein de notre laboratoire sont représentés ci-dessous (Figure I-21). Nous avons déjà souligné que les interactions électrostatiques jouent un rôle essentiel dans le processus de reconnaissance d'anions en milieu organique, en particulier dans le cas des récepteurs ferrocéniques qui bénéficient du renforcement important de l'interaction anion-récepteur sous forme oxydée, avec la formation de fortes paires d'ions ferricinium-anion.

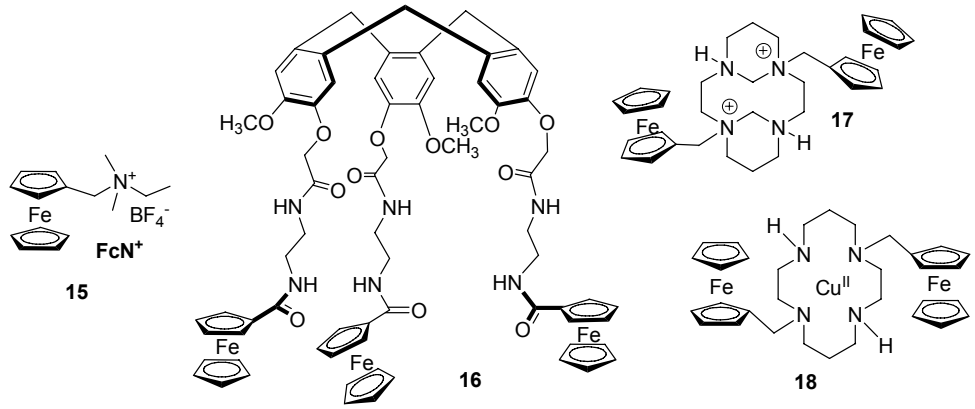



**Figure I-21** : Exemples de récepteurs ferrocéniques conçus et étudiés dans notre laboratoire [68-70].

Ce constat a été clairement démontré par l'étude de la très simple sonde rédox **15** [68, 69]. D'autre part, une étude très complète menée avec une série de récepteurs neutres ou cationiques dérivés du cyclame (récepteurs **17** et **18**), a permis de mettre en évidence le "poids" respectif des principales interactions (liaisons-H, interactions électrostatiques, interactions acide-base de Lewis) pour la complexation et la détection sélective voltampérométrique d'espèces anioniques [70].

Les quelques exemples que nous venons de citer, comme la majeure partie des récepteurs ferrocéniques décrits dans la littérature, ont clairement montré qu'un site de complexation préorganisé contenant plusieurs fonctions complexantes permet de détecter et de complexer des espèces anioniques cibles en milieu organique [53, 56, 68-72]. L'un des défis actuels est de concevoir des récepteurs rédox-actifs permettant une détection d'espèces anioniques en milieu aqueux. Il existe peu d'exemples de récepteurs artificiels capables de traduire en milieu aqueux un processus de complexation d'anions en un signal électrochimique mesurable [48, 73-79]. La majorité de ces molécules hôtes possède des sites de complexation du type polyazaalcane cyclique ou acyclique qui, par suite de leur protonation, sont susceptibles de complexer des espèces anioniques dans des conditions de pH bien définies. Le premier exemple et le plus significatif fut décrit par Beer et coll. [73], qui en 1993, ont montré que les composés **19-21** permettaient de détecter les anions $ATP^{2-}$ et $H_2PO_4^-$ en milieu aqueux (pH = 6,5) grâce à un déplacement de 60 à 80 mV du potentiel d'oxydation du ferrocène vers les valeurs moins positives (comportement « à une vague ») (Figure I-22).

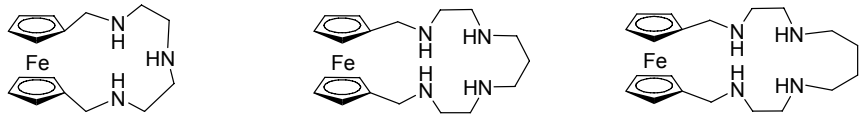



**Figure I-22** : Récepteurs permettant la détection électrochimique des anions $ATP^{2-}$ et $H_2PO_4^-$ en milieu aqueux [73].

Comme pour les récepteurs d'anions non rédox, le principal inconvénient de ces composés est qu'il est nécessaire de travailler dans des domaines de pH très limités pour obtenir des propriétés de complexation et détection électrochimique satisfaisantes [48, 75, 76].

Le récepteur ferrocénique **22**, contenant des sites de complexation à base d'unités viologène (4,4'-bipyridinium) connu pour s'associer fortement avec les espèces anioniques riches en électrons par des interactions électrostatiques et de transfert de charge, a montré des propriétés de reconnaissance électrochimique d'anion en milieu aqueux, surtout vis-à-vis de l'anion $ATP^{2-}$ (Figure I-23) [79]. Ce résultat représente à ce jour un des très rares exemples de détection voltammétrique d'anions par des récepteurs synthétiques en milieu aqueux. Ce comportement trouve probablement son origine dans la combinaison d'interactions électrostatiques (le récepteur oxydé est hexacationique) et de transfert de charge (interaction entre le bis-viologène et la nucléobase adénine de l'ATP) entre le récepteur et cet anion.

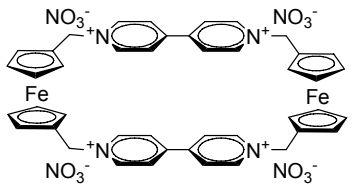
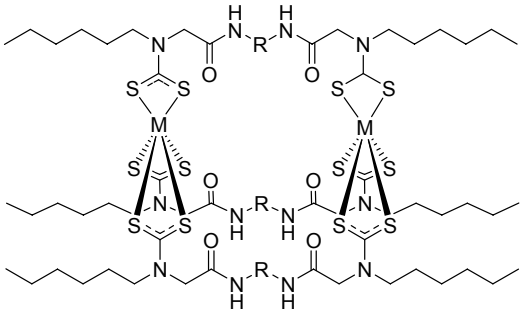



**Figure I-23** : Récepteur détectant l'anion $ATP^{2-}$ en milieu aqueux [79].

### 4.2.3. Récepteurs rédox-actifs utilisant d'autres centres électro-actifs

Les groupements métallocène ne sont pas les seuls centres rédox utilisés. En particulier la fonction bipyridinium peut jouer le rôle d'unité signalétique rédox [80], mais sa sensibilité vis-à-vis de l'oxygène sous ses formes réduites en limite l'utilisation.

Beer et ses collaborateurs ont récemment préparé une série de cryptands bimétalliques **23**-**25**, par autoassemblage de métaux (Co(III) ou Fe(III)) avec des ligands dithiocarbamate (Figure I-24) [81]. Ces complexes sont capables de détecter différents anions en suivant la perturbation du couple rédox centré sur le métal. Dans le cas des complexes de cobalt, l'addition d'anion dihydrogénophosphate entraîne un déplacement de potentiel pouvant atteindre 125 mV dans le dichlorométhane.



**a** M = Co(III), **b** M = Fe(III)

**23** R = éthyle

**24** R = *o*-phényle

**25** R = *m*-phényle

**Figure I-24** : Cryptands bimétalliques détectant notamment l'anion $H_2PO_4^-$ dans le dichlorométhane [81].

Récemment, Levillain et Sessler ont étudié les propriétés en reconnaissance électrochimique d'anions d'une série de calix[4]pyrroles **26**-**28** intégrant le tétrathiafulvalène comme sous-unité rédox (Figure I-25) [82]. La complexation des ions bromure et chlorure par ces récepteurs a en particulier pu être mise en évidence par analyse électrochimique conduite dans le dichlorométhane, grâce au déplacement de la vague d'oxydation du TTF. A titre d'exemple, au récepteur **27** est associé un système « 2 vagues » en présence d'ions chlorure, la vague d'oxydation du TTF dans le récepteur complexé apparaissant à un potentiel moins positif ($\Delta E$ = –145 mV).

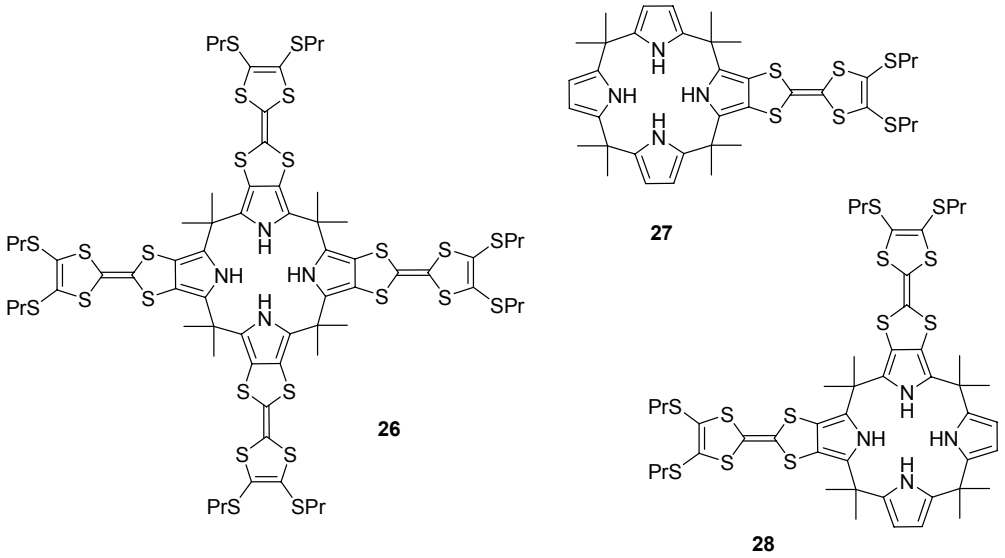



**Figure I-25** : Récepteurs calix[4]pyrrole-tétrathiafulvalène détectant par voie électrochimique les anions chlorure et bromure [82].

## 4.2.4. Cas des récepteurs à centres rédox multiples

Les systèmes macromoléculaires contenant plusieurs centres rédox actifs, dérivés en particulier du ferrocène, ont fait l'objet de nombreuses études en raison de leurs propriétés rédox particulières, ainsi que pour leur intérêt potentiel comme matériaux fonctionnels nanostructurés [83-85]. En particulier, des assemblages associant plusieurs métallocènes [86-89], des métallodendrimères [88, 90, 91], ou des polymères fonctionnalisés par des métallocènes [84, 92, 93] peuvent présenter une importante communication intramoléculaire électrostatique grâce à la proximité des centres rédox. Cette communication et ses modifications suite à des interactions du récepteur avec une espèce cible, peuvent être mises utilement à profit en reconnaissance électrochimique [94, 95].

### 4.2.4.1. Théorie des récepteurs à centres rédox multiples

Le comportement électrochimique de molécules contenant plusieurs sites électroactifs a été largement étudié [86, 87, 89, 90]. Les différences de potentiel rédox correspondant aux différents transferts électroniques successifs au sein de telles molécules dépendent de l'interaction entre les sites rédox. Ainsi, pour des molécules contenant *n* centres rédox chimiquement identiques et indépendants, en l'absence de réorganisation moléculaire ou de changement de solvatation la séparation entre les potentiels standards des différents centres rédox va dépendre uniquement du nombre de centres rédox présents et les transferts

électroniques successifs vont alors suivre une loi statistique simple [96]. Par exemple, pour deux centres rédox chimiquement équivalents, la séparation $\Delta E_{1/2}$ est égale à (2RT/F) ln2, soit 35,6 mV. La situation est alors analogue à la séparation des p$K_a$ d'un polyacide à groupements acides identiques et indépendants. Ammar et Savéant [97] ont ainsi montré que dans ce cas la vague voltammétrique nernstienne résultante a l'allure d'une vague unique. De manière générale, la théorie statistique d'un système à $n$ centres rédox identiques permet de calculer la différence entre le potentiel formel du premier centre rédox et le potentiel formel du n$^{ième}$ centre rédox. En effet, chaque site a le même potentiel standard d'oxydation $E^0_m$ :

$$RXXX \xrightarrow{E^0_m} OXXX + e^-$$
$$XRXX \xrightarrow{E^0_m} XOXX + e^-$$
$$XXRX \xrightarrow{E^0_m} XXOX + e^-$$
$$XXXR \xrightarrow{E^0_m} XXXO + e^-$$

$O$ et $R$ représentent respectivement les états oxydés et réduits du site, tandis que $X$ représente le site dans un état quelconque ($O$ ou $R$). La probabilité d'oxydation d'un site $i$ est déterminée par l'Equation I- 3. La fraction $f_j$ du nombre de molécules avec exactement $j$ sites oxydés est ensuite obtenue par une simple distribution binomiale (Equation I- 4, $n$ représente le nombre total de sites électroactifs). Le potentiel formel d'oxydation en fonction de $n$ et $j$ est alors donné par l'Equation I- 5 qui permet de calculer la différence entre les potentiels formels extrêmes $\Delta E_{1/2}$ (Equation I- 6). La Figure I-26 illustre cette analyse théorique par une représentation de la répartition des potentiels formels pour $n$ = 2 à $n$ = 6.

$$P_{(i=O)} = \frac{[O]}{[R]+[O]} = \frac{1}{1+\theta} \qquad \textbf{Equation I- 3}$$

$$\text{Où } \theta = \frac{[R]}{[O]} = \exp\left(\frac{F}{RT}\left(E - E^0_m\right)\right)$$

$$f_j = \left(\frac{n!}{j!(n-j)!}\right)\left(\frac{\theta}{1+\theta}\right)^j\left(\frac{1}{1+\theta}\right)^{n-j} \qquad \textbf{Equation I- 4}$$

$$E_j = E^0_m + \frac{RT}{F}\ln\left(\frac{j}{n-j+1}\right) \qquad \textbf{Equation I- 5}$$

$$\Delta E_{1/2} = E_1^0 - E_n^0 = \left(\frac{2RT}{F}\right) \ln n \qquad \textbf{Equation I- 6}$$

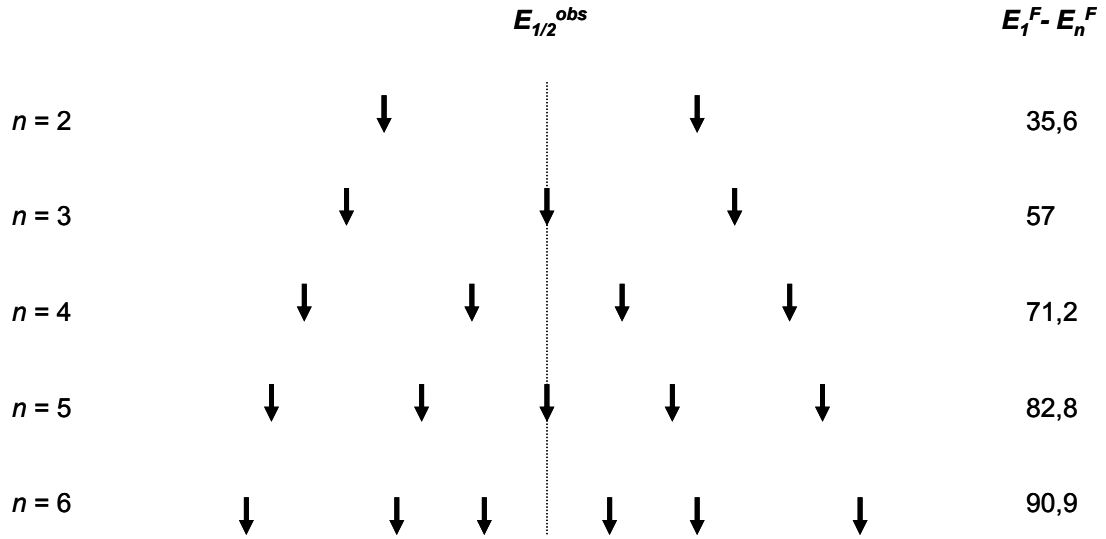



**Figure I-26** : Séparations des potentiels standards successifs d'une molécule possédant *n* centres rédox identiques et indépendants. $E_1^F - E_n^F$ est la différence entre les potentiels standards du premier et du dernier état d'oxydation. Pour $n \geq 4$, la séparation devient non uniforme.

La mesure de la séparation $\Delta E_{1/2}$ entre chaque centre rédox permet donc de quantifier la communication électronique entre les multiples centres rédox.

Si les centres rédox sont chimiquement équivalents et qu'ils n'interagissent pas, $\Delta E_{1/2}$ suit alors la loi statistique énoncée précédemment et la vague voltammétrique nernstienne résultante a l'allure d'une vague correspondant à une réaction de transfert monoélectronique.

Si les centres rédox chimiquement équivalents interagissent, $\Delta E_{1/2}$ est plus élevé que la différence entre les potentiels formels et sa valeur permet de quantifier le degré de communication entre les centres rédox.

#### 4.2.4.2. Quelques exemples de la littérature

Dans ces assemblages, plusieurs phénomènes peuvent modifier la communication entre les centres rédox, comme la protonation ou l'alkylation des composés multirédox [86, 89, 98], leur complexation [94, 95], mais aussi le changement de polarité du solvant [86, 99], ou encore la composition de l'électrolyte support [100].

La protonation d'un récepteur multi rédox peut être responsable d'une annihilation totale de la communication électrochimique pour des récepteurs polyferrocéniques à pont azotés

[86-88, 95]. Par exemple, Alvarez et Kaifer ont montré qu'une modification de l'interaction entre des centres rédox peut être obtenue par protonation ou alkylation d'un dérivé possédant deux unités ferrocène reliées par un pont azoté (Figure I-27) [86]. Ce composé présente un degré de communication électronique modéré entre les deux unités signalétiques rédox ($\Delta E_{1/2}$ = 82 mV) et cette communication peut être réduite par protonation ou par *N*-méthylation de l'amine tertiaire du pont, comme le montre les valeurs des $\Delta E_{1/2}$ pour les différentes formes du composé libre, protonée ou *N*-méthylée. Pour deux unités ferrocéniques identiques et indépendantes, nous avons vu précédemment que $\Delta E_{1/2}$ devrait être de 35,6 mV ; le composé représenté sur la Figure I-27 présente donc un degré modeste de communication électronique entre les deux centres rédox, communication qui diminue lorsque le doublet libre de l'azote pontant n'est plus disponible.

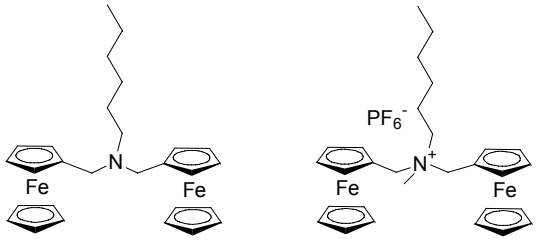



**Figure I-27 :** Composé bisferrocénique-amine et son dérivé *N*-méthylé [86].

Des études de notre laboratoire sur le récepteur tri-ferrocène TREN-Trisferrocène, dérivé du ligand Tren, ont permis la mise en évidence d'interactions électroniques intramoléculaires entre les trois groupements rédox, attribuées aux interactions entre les groupes ferricinium (résultant de l'oxydation d'un ferrocène) et les doublets libres des atomes d'azote [95] (Figure I-28).

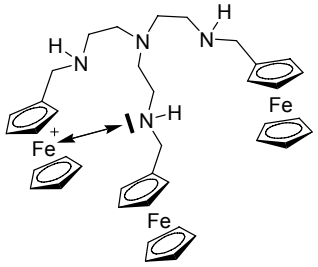



**Figure I-28** : Interaction dans le TREN-Trisferrocène entre un doublet libre d'un azote et un ferricinium [95].

En présence de cations lanthanides, des complexes de type 1:1 sont formés et les trois centres rédox de ces complexes ne présentent alors plus aucune interaction électronique (Figure I-29). Cette modulation des propriétés électroniques du récepteur a été mise à profit

pour la détection et la quantification électrochimique de cations lanthanides en milieu aqueux ou organique.

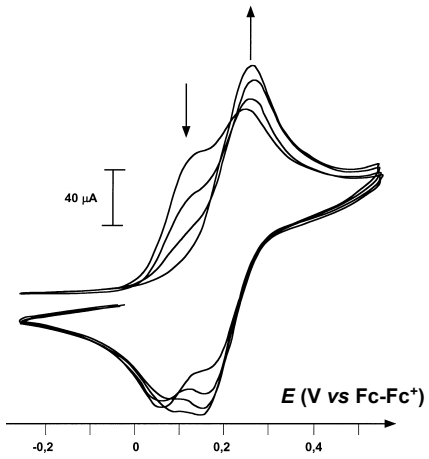



**Figure I-29** : Evolution des courbes de voltammétrie cyclique du TREN-Trisferrocène lors de l'ajout de quantités croissantes de $Y(NO_3)_3$, 6 $H_2O$ [95].

Le récepteur rédox TACI-Trisferrocène (Figure I-30), qui comporte également trois groupes ferrocènes chimiquement identiques, a été conçu en partant du ligand TACI, qui possède la particularité de pouvoir complexer des cations métalliques selon des modes de coordination très variables en fonction de la nature du centre métallique [94].

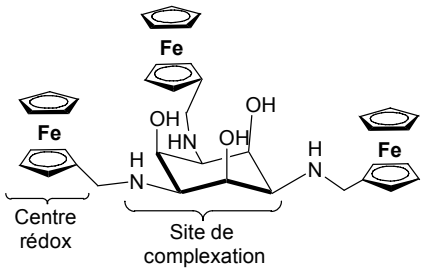



**Figure I-30** : Structures du ligand TACI-tris ferrocène [94].

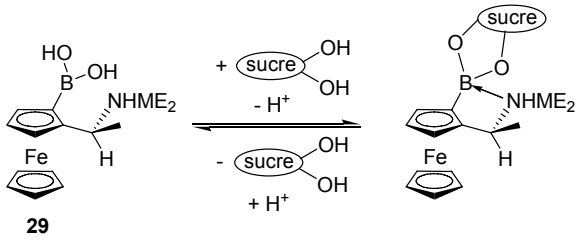
Il a ainsi été montré que l'évolution de la réponse électrochimique de ce ligand en présence d'un cation métallique dépend étroitement de sa nature et permet de déterminer la stœchiométrie et surtout le type de coordination mis en jeu dans le complexe formé [94].

## 5. RECONNAISSANCE ELECTROCHIMIQUE D'ESPECES NEUTRES

Les exemples de récepteurs rédox-actifs permettant de reconnaître et de détecter électrochimiquement des espèces neutres sont beaucoup plus rares que ceux relatifs aux

récepteurs à anions [56, 101]. En effet, la complexation d'espèces neutres ne peut pas reposer sur des interactions électrostatiques et implique essentiellement des interactions de type empilement π–π, liaisons hydrogène et de coordination [101 , 102].

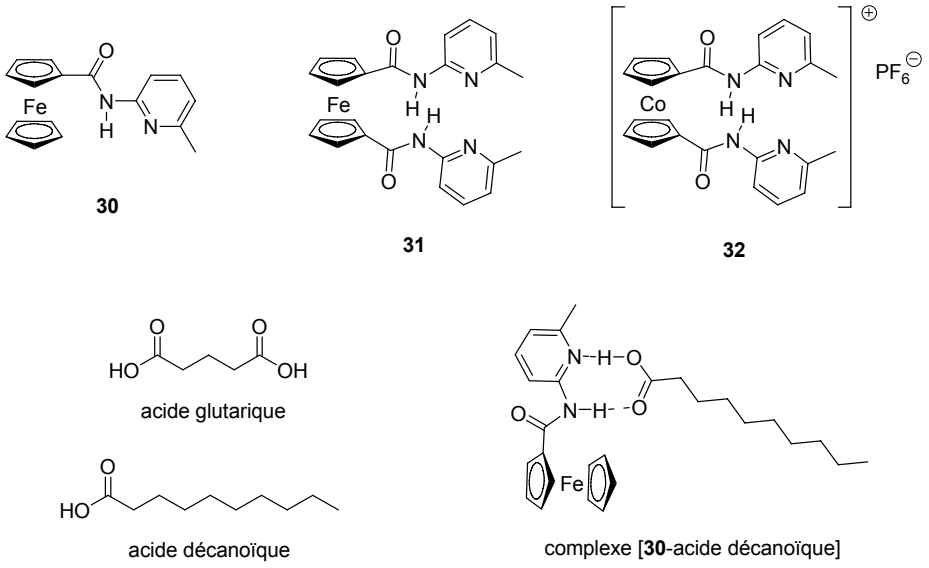
Le dérivé de l'acide boronique **29** décrit par Shinkai est l'un des premiers exemples de récepteur rédox-actif d'espèce neutre (Figure I-31) [103]. L'addition d'un sucre entraîne la formation d'un ester boronique, accompagné d'un déplacement vers des potentiels plus négatifs ($\Delta E \approx -50$ mV) de la vague d'oxydation du ferrocène.




**29**

**Figure I-31** : Formation d'un complexe entre l'acide ferrocénylboronique et un saccharide [103].

La complexation en milieu organique d'acides mono et dicarboxyliques par les récepteurs ferrocéniques **30-32** est due à la formation de liaisons hydrogène complémentaires entre les acides, amide et pyridine des récepteurs (Figure I-32) [104]. Dans ce cas également, la détection des espèces neutres est rendue possible par le déplacement de la vague d'oxydation du ferrocène vers des valeurs de potentiel moins positives ($\Delta E_{max} \approx -55$ mV).




**30** **31** **32**

**Figure I-32** : Récepteurs rédox à acides carboxyliques [104].

Beer et coll. ont développé des récepteurs ferrocéniques construits sur la base de calixarènes, capables de fixer des petites molécules de solvant comme le DMF, le DMSO, ou l'éthanol [99].

D'autres complexes métalliques ont été utilisés dans ce contexte. C'est le cas de complexes du cuivre **33** et **34** de ligands azacyclame, contenant une unité triazine comme complexant d'hétérocycles complémentaires (Figure I-33) [102]. En milieu organique ou hydro-organique, ces récepteurs ont montré une certaine sélectivité due à la formation de liaisons hydrogène préférentielles entre ces récepteur et divers substrats cibles.

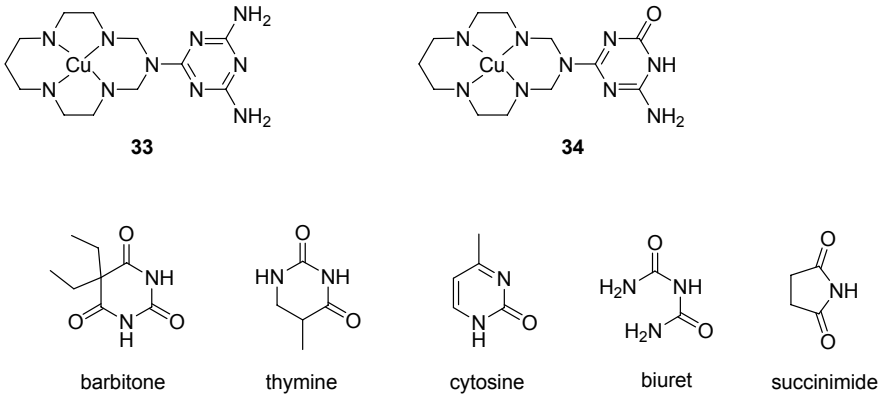



**Figure I-33** : Récepteurs rédox pour la détection d'hétérocycles neutres [102].

Des récepteurs purement organiques ont également été développés sur la base de groupes viologène, quinone, flavine, ou tétrathiafulvalène [101]. Par exemple, le macrocycle cyclobis(paraquat-*p*-phénylène) **35** a été un des premiers récepteurs synthétiques rédox-actif capable de complexer et reconnaître des molécules organiques riches en électrons (Figure I-34) [80].

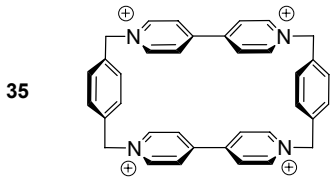



**Figure I-34** : Récepteur cyclobis(paraquat-*p*-phénylène) pour la détection électrochimique de molécules organiques riches en électrons (dopamine, norepinephrine, epinephrine, serotonine, catéchol, indole) [80].

On peut également citer la phénanthrènequinone **36**, dont le couple rédox est déplacé de +100 mV en présence de diphénylurée dans le dichlorométhane (Figure I-35). Des résultats similaires ont été obtenus avec la naphtalimide **37** en présence de diaminopyridine (Figure I-35) [105].

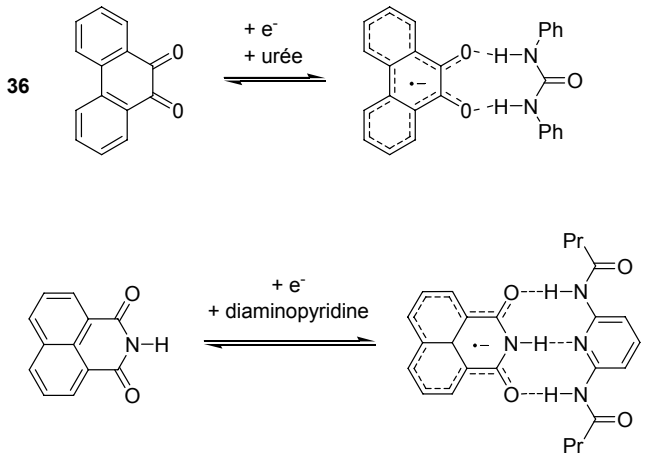



**Figure I-35** : Récepteurs phénanthrènequinone **36** et naphtalimide **37** pour la détection électrochimique de diphénylurée et de diaminopyridine [105].

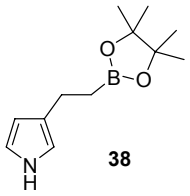
# 6. RECEPTEURS IMMOBILISES SUR DES SURFACES

Comme nous venons de le voir, de nombreuses molécules ont été conçues et étudiées afin de complexer et de détecter les espèces anioniques en phase homogène. Un des buts de la reconnaissance électrochimique d'anions est l'élaboration de capteurs chimiques. La réalisation de ces capteurs requiert l'immobilisation de ces récepteurs au sein d'une couche sensible déposée sur une surface conductrice. En dépit de l'importance de l'étape d'immobilisation, la fonctionnalisation de surface par de tels récepteurs n'a été que peu abordée, alors que les méthodes d'immobilisation de composés moléculaires à la surface d'un solide sont pourtant nombreuses et variées. On peut citer la technique sol-gel [106], la formation de monocouches de type Langmuir-Blodgett [107], la formation de monocouches auto-assemblées basée sur l'interaction forte entre un groupement thiol ou disulfure et une surface d'or [108], ou l'électropolymérisation de dérivés du pyrrole [109]. Parmi toutes ces possibilités, sans doute grâce à leur simplicité et leur efficacité, l'électropolymérisation et la formation de monocouches auto-assemblées sont les techniques les plus utilisées pour la modification de surface d'électrodes par des matériaux rédox-actifs.

## 6.1. Electrodes modifiées par des films complexants et rédox-actifs

L'électropolymérisation de dérivés hétérocycliques (pyrrole, thiophène, …) est une méthode rapide et reproductible qui permet de modifier différentes surfaces conductrices par des films de polymères conducteurs fonctionnalisés et d'épaisseurs contrôlées. Les études

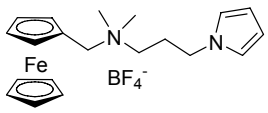
concernant la détection d'anions par des films de polymère fonctionnalisés sont cependant encore rares. Un exemple est la détection de l'ion fluorure par des électrodes modifiées obtenues par électropolymérisation du monomère pyrrolique **38** (Figure I-36) [110]. La complexation du fluorure dans le film de polymère modifie l'électroactivité du polypyrrole qui joue alors le rôle de centre rédox pour détecter et doser l'espèce cible.



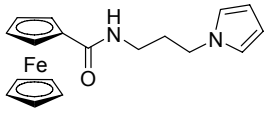

**38**

**Figure I-36** : Monomère **38** permettant de préparer par électropolymérisation des films de polymères pour la détection électrochimique de l'anion fluorure [110].

Notre laboratoire a obtenu des résultats significatifs concernant la détection et le dosage voltampérométrique en milieu organique d'ions tels que $H_2PO_4^-$, $HSO_4^-$ ou $ATP^{2-}$, en faisant appel à la fonctionnalisation d'électrode par polymérisation de simples monomères du type pyrrole-ferrocénylalkylammonium **39** [69 , 72] et pyrrole-amidoferrocène **40** (Figure I-37) [111 , 112]. Dans ce dernier cas, il est remarquable que les propriétés de reconnaissance électrochimique du polymère, largement supérieures à celle du monomère dont il est issu, sont équivalentes à celles de récepteurs et matériaux complexes et structurés, tels que les dendrimères. Le matériau polymère peut dans ce cas être vu comme un véritable récepteur macromoléculaire, permettant la détection sélective et le dosage par voltampérométrie du dihydrogénophosphate en milieu organique.




**39**




**40**

**Figure I-37** : Monomères permettant de préparer par électropolymérisation des films de polymères pour la détection électrochimique des anions $H_2PO_4^-$, $HSO_4^-$ ou $ATP^{2-}$ [69 , 72 , 111 , 112].

Quant au matériau d'électrode synthétisé par électropolymérisation du monomère pyrrole-ferrocène-viologène **41**, il présente une bonne sensibilité vis-à-vis de l'anion $ATP^{2-}$ en milieu purement aqueux (Figure I-38) [79].

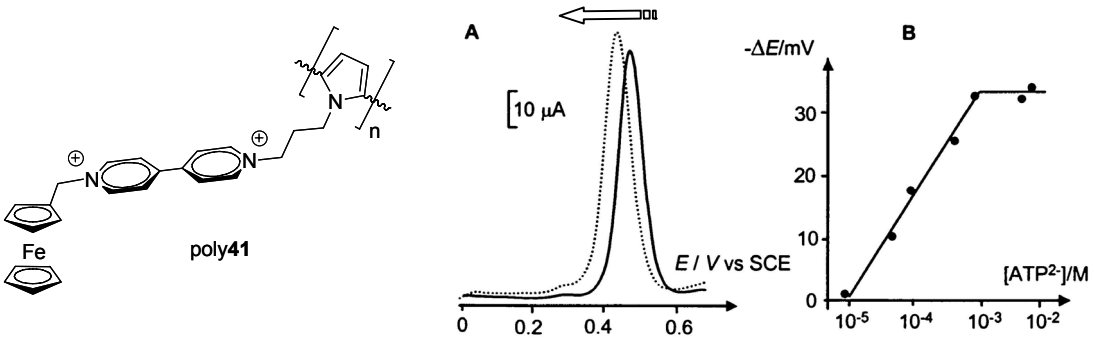



**Figure I-38** : (A) Courbes de voltammétrie à impulsion dérivée pour un film de poly**41** dans $H_2O$ + 0,05 M $KNO_3$, en absence (trait plein) et en présence (ligne pointillée) d'$ATP^{2-}$. (B) Courbe de titration potentiométrique correspondante [79].

## 6.2. Auto-assemblage sur or de récepteurs rédox-actifs

Une stratégie alternative consiste à modifier une surface d'or par des monocouches auto-assemblées (SAM pour "self-assembled monolayers"). Ce procédé a suscité beaucoup plus d'intérêt que la précédente méthode depuis la première publication de Nuzzo et Allara en 1983 décrivant cette technique d'immobilisation des dérivés fonctionnalisés par des groupements thiol ou disulfure [113].

En 1999, Astruc et coll. ont étudié les propriétés de reconnaissance électrochimique d'une monocouche du disulfure d'amidoferrocènealkylthiolate **42** adsorbée à la surface d'une électrode d'or [114]. Les électrodes ainsi modifiées sont capables de détecter et de doser sélectivement selon un comportement voltampérométrique « à deux vagues » les anions dihydrogénophosphate en milieu dichlorométhane, grâce à la formation de deux liaisons hydrogène entre l'anion et les groupes amidoferrocène (Figure I-39).

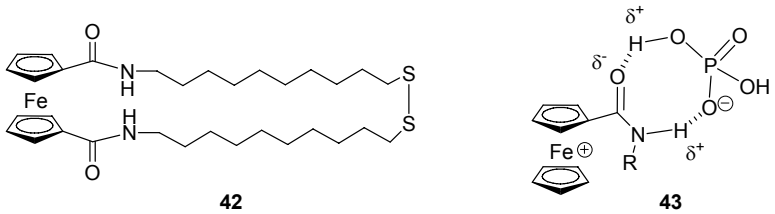
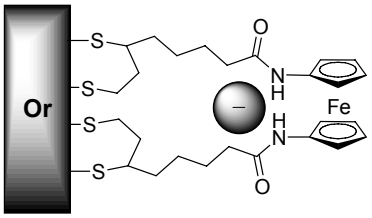



**Figure I-39** : Complexation de l'anion dihydrogénophosphate par formation de liaisons hydrogène probables entre le groupe amido-ferricinium du récepteur **42** [114].

Beer et coll. ont développé des monocouches de ferrocènes disubstitués par des fonctions amide (**43**) ou thiourée [115]. Ces composés, auto-assemblés à la surface d'électrodes d'or, détectent sélectivement, également selon un comportement « à deux vagues », les anions

$H_2PO_4^-$ par rapport aux anions chlorure ou bromure. Par ailleurs, ces travaux ont permis de mettre en évidence l'amplification des propriétés de reconnaissance suite à l'immobilisation du récepteur en tirant profit de la préorganisation induite des sites de complexation (Figure I-40).




**43**

**Figure I-40** : Complexation d'un anion par une SAM sur électrode d'or de récepteur **43** [115].

Il semble donc que la modification de surface d'électrode d'or par des dérivés thiol ou disulfure constitue une voie intéressante pour la conception de capteurs électrochimiques à anions.

## 7. CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons vu que la conception de récepteurs d'espèces neutres et anioniques reste un défi en raison de la faiblesse des interactions mises en jeu lors de la complexation. Beaucoup moins nombreux que ceux consacrés à la complexation et à la détection de cations métalliques, les travaux concernant la conception de récepteurs rédox-actifs d'espèces d'anioniques ont cependant permis de définir les conditions favorables à leur détection et à leur dosage en milieu organique. Les quelques exemples de la littérature relatifs aux récepteurs d'anions dérivés du ferrocène suggèrent que le renforcement des interactions électrostatiques ligand-anion suite à l'oxydation du centre ferrocène en ferricinium leur confère un intérêt particulier en reconnaissance électrochimique d'anions. La plupart de ces récepteurs rédox-actifs présentent une affinité particulière pour l'anion dihydrogénophosphate, les raisons de cette sélectivité n'étant pas encore clairement explicitées. Les travaux concernant la détection électrochimique d'espèces neutres par des sondes ferrocéniques sont encore plus rares. En effet, contrairement aux anions, il n'est pas possible d'établir de liaison électrostatique avec le substrat et seules les interactions de type π-stacking, coordination et liaisons hydrogène peuvent participer au processus de reconnaissance. Ainsi, l'efficacité de la reconnaissance et de la détection électrochimique de

ce type de récepteur repose essentiellement sur le nombre d'interactions impliquées avec le substrat neutre, sur leur variété, sur l'existence de phénomènes dynamiques et sur une communication électronique efficace entre la sonde rédox et le site de complexation.

Dans le chapitre II, nous présentons les propriétés de reconnaissance anionique en milieu organique de récepteurs originaux de type ferrocène-calix[4]phyrine caractérisés par une connexion directe du ferrocène avec les fragments pyrroliques. Nous décrivons en particulier l'effet bénéfique apporté par cette connexion directe qui assure une détection électrochimique, via la sonde ferrocénique, d'un événement de reconnaissance centré sur le macrocycle. Le chapitre III est essentiellement consacré à l'étude de récepteurs du type ferrocène-porphyrines. La connexion directe entre le ferrocène et la métalloporphyrine est également mise à profit dans ces édifices totalement conjugués. Ainsi, la substitution du ferrocène par un groupement hexylamine permet de réaliser une détection électrochimique très efficace d'espèces neutres grâce à un processus dynamique basé sur un phénomène de coordination/décoordination de l'amine en présence de bases azotées. Nous présentons ensuite un récepteur permettant une détection électrochimique sans précédent des halogénures selon un comportement « à deux vagues ». Enfin, dans le chapitre IV, nous présentons les propriétés de détection électrochimique d'anions d'un cyclodécapeptide-ferrocène en milieu homogène, détection grandement améliorée lors de l'immobilisation du récepteur par auto-assemblage sur une surface d'or. Nous avons ensuite étendu ce concept à la détection d'un processus d'adhésion cellulaire en fonctionnalisant les groupements ferrocène par la séquence peptidique -RGD-, séquence reconnue par l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ surexprimée à la surface de certaines cellules cancéreuses. Les résultats préliminaires obtenus sont particulièrement prometteurs.

# Références du chapitre I


[1] Lehn, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988,** 27, 89.

[2] Park, C. H.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968,** 60, 2431.

[3] Graf, E.; Lehn, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968,** 98, 2431.

[4] Schmidtchen, F. P. *Chem. Ber.* **1980,** 113, 864.

[5] Schneider, H.-J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991,** 30, 1417.

[6] Schmidtchen, F. P.; Berger, M. *Chem. Rev.* **1997,** 97, 1609.

[7] Atwood, J. L.; Holman, K. T.; Steed, J. W. *Chem. Commun.* **1996**, 1401.

[8] Antonisse, M. M.; Reinhoudt, D. N. *Chem. Commun.* **1998**, 443.

[9] Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2000,** 199, 181.

[10] Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2001,** 213, 79.

[11] Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2003,** 240, 191.

[12] Gale, P. A.; Quesado, R. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, sous presse.

[13] Reddy, M. M.; Quinton, P. M.; Haws, C.; Wine, J. J.; Grygorczyk, R.; Tabcharani, J. A.;Hanrahan, J. W.; Gunderson, K. L.; Kopito, R. R. *Science* **1996,** 271, 1876.

[14] Ricquier, D.; Bouillaud, F. *Biochem. J.* **1998,** 345, 161.

[15] Chakrabarti, P. *J. Mol. Biol.* **1993,** 234, 463.

[16] Aoki, S.; Kimura, E. *Review in Molecular Biotechnology* **2002,** 90, 129.

[17] Holloway, J. M.; Dahlgren, R. A.; Hansen, B.; Casey, W. H. *Nature* **1998,** 335, 785.

[18] De Jonge, V. N.; Elliott, M.; Orive, E. *Hydrobiologia* **2002,** 475-476, 1.

[19] Knobeloch, L.; Salna, B.; Hogan, A.; Postle, J.; Anderson, H. *Environmental Health Perspectives* **2000,** 108, 675.

[20] Fabbrizzi, L.; Poggi, A. *Chem. Soc. Rev.* **1995,** 24, (3), 197.

[21] Bell, R. A.; Christoph, G. G.; Froncezk, F. R. *Science* **1975,** 190, 151.

[22] Dietrich, B. *Pure Appl. Chem.* **1993,** 65, 1457.

[23] Lahti, R.; Hannukainen, R.; Lonnberg, H. *Biochem. J.* **1989,** 259, 55.

[24] Searle, M. S.; Westwell, M. S.; Williams, D. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1995,** 2, 141.

[25] Williams, D. H.; Searle, M. S.; Mackay, J. P.; Gerhard, U.; Maplestone, R. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1993,** 90, 1172.

[26] Dietrich, B.; Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M.; Sessions, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981,** 103, 1282.

[27] Schmidtchen, F. P.; Muller, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1115.

[28] Odashima, K.; Itai, A.; Iitaka, Y.; Koga, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980,** 102, 2504.

[29] Schneider, H. J.; Blatter, T.; Simova, S.; Theis, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 580.

[30] Motekaitis, R. J.; Martell, A. E.; Maruse, I.; Lehn, J.-M.; Hosseini, M. W. *Inorg. Chem.* **1984,** 23, 1588.

[31] Motekaitis, R. J.; Martell, A. E.; Maruse, I.; Lehn, J.-M.; Hosseini, M. W. *Inorg. Chem.* **1988,** 27, 3630.

[32] Gleich, A.; Schmidtchen, F. P.; Mikulcik, P.; Mueller, G. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 55.

[33] Mueller, G. J.; Riede, J.; Schmidtchen, F. P. *Angew. Chem.* **1988,** 100, 1574.

[34] Dietrich, B.; Fyles, T. M.; Lehn, J.-M.; Pease, L. G.; Fyles, D. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 934.

[35] Dixon, R. P.; Geib, S. J.; Hamilton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992,** 114, 365.

[36] Galan, A.; Andreu, D.; Echavarren, A. M.; Prados, P.; De Mendoza, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992,** 114, 1511.

[37] Haj-Zaroubi, M.; Mitzel, N. W.; Schmidtchen, F. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002,** 41, 104.

[38] Berger, M.; Schmidtchen, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996,** 118, 8947.

[39] Goodnow, T. T.; Reddington, M. V.; Stoddart, J. F.; Kaifer, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991,** 113, 4335.

[40] Cooke, G.; Rotello, V. M. *Chem. Soc. Rev.* **2002,** 31, 275.

[41] Kelly, T. R.; Kim, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994,** 116, 7072.

[42] Fan, E.; Van Aman, S. A.; Kincaid, S.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993,** 115, 369.

[43] Adrian, J. C. J.; Wilcox, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992,** 114, 1398.

[44] Katz, H. E. *J. Org. Chem.* **1985,** 50, 5027.

[45] Lacy, S. M.; Rudkevich, D. M.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1995,** 1, 135.

[46] Schmidten, F. P.; Berger, M. *Chem. Rev.* **1997,** 97, 1609.

[47] Chang, S. U.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988,** 110, 1318.

[48] Beer, P. D.; Cadman, J.; Lloris, J. M.; Martinez-Manez, R.; Padilla, M. E.; Pardo, T.; Smith, D. K.; Soto, J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans* **1999**, 127.

[49] Beer, P. D.; Cadman, J. *Coord. Chem. Rev.* **2000,** 205, 131.

[50] Beer, P. D. *Acc. Chem. Res.* **1998,** 31, 71.

[51] Amendola, V.; Fabbrizzi, L.; Mangano, C.; Pallavicini, P.; Poggi, A.; Taglietti, A. *Chem. Rev.* **2001,** 219-221, 821.

[52] Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Rabaioli, G.; Taglietti, A. *Coord. Chem. Rev.* **2000,** 205, 85.

[53] Beer, P. D.; Gale, P. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001,** 40, (3), 486.

[54] Fabbrizzi, L.; Micchelli, M.; Taglietti, A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans* **2003**, 3471.

[55] Bell, T. M.; Hext, N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004,** 33, 589.

[56] Beer, P. D.; Gale, P. A.; Chen, G. Z. *Coord. Chem. Rev.* **1999,** 185-186, 3.

[57] Huston, M. E.; Akkaya, E. U.; Czarnik, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989,** 111, 8735.

[58] Mizukami, S.; Nagano, T.; Urano, Y.; Odani, A.; Kikuchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002,** 124, 3920.

[59] Lee, D. H.; Kim, S. Y.; Hong, J.-I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004,** 43, 4777.

[60] Beer, P. D.; Gale, P. A.; Chen, G. Z. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999,** (12), 1897.

[61] Miller, S. R.; Gustowski, D. A.; Chen, Z. H.; Gokel, G. W.; Echegoyen, L.; Kaifer, A. E. *Anal. Chem.* **1988,** 60, (19), 2021.

[62] Bondy, C. R.; Loeb, S. J. *Coord. Chem. Rev.* **2003,** 240, 77.

[63] Gallagher, J. F.; Kenny, P. T. M.; Sheehy, M. J. *Inorg. Chem. Commun.* **1999,** 2, (8), 327.

[64] Valerio, C.; Fillaut, J. L.; Ruiz, J.; Guittard, J.; Blais, J. C.; Astruc, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997,** 119, 2588.

[65] Beer, P. D.; Drew, M. G. B.; Smith, D. K. *J. Organomet. Chem.* **1997,** 543, 259.

[66] Beer, P. D.; Graydon, A. R.; Johnson, A. O. M.; Smith, D. K. *Inorg. Chem.* **1997,** 36, 2112.

[67] Dusemund, C.; Samankumara, K. R. A.; Shinkai, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 333.

[68] Reynes, O.; Moutet, J.-C.; Pecaut, J.; Royal, G.; Saint-Aman, E. *New J. Chem.* **2002,** 26, (1), 9.

[69] Reynes, O.; Moutet, J.-C.; Royal, G.; Saint-Aman, E. *Electrochim. Acta* **2004,** 49, 3727.

[70] Reynes, O.; Bucher, C.; Moutet, J.-C.; Royal, G.; Saint-Aman, E.; Uungureanu, E. M. *J. Electroanal. Chem.* **2005,** 580, 291.

[71] Reynes, O.; Maillard, F.; Moutet, J.-C.; Royal, G.; Saint-Aman, E.; Stanciu, G.; Dutasta, J.-P.; Gosse, I.; Mulatier, J.-C. *J. Organomet. Chem.* **2001,** 637-639, 356.

[72] Reynes, O.; Moutet, J.-C.; Chaînet, E.; Royal, G.; Saint-Aman, E. *Electroanalysis* **2003,** 15, 65.

[73] Beer, P. D.; Chen, Z.; Drew, M. G. B.; Kingston, J.; Ogden, M.; Spencer, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1046.

[74] Beer, P. D.; Chen, Z.; Drew, M. G. B.; Johnson, A. O. M.; Smith, D. K.; Spencer, P. *Inorg. Chim. Acta.* **1996,** 246, 143.

[75] Lloris, J. M.; Martinez-Manez, R.; Padilla-Tosta, M. E.; Pardo, T.; Soto, J.; Tendero, M. J. L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans* **1998**, 3657.

[76] Lloris, J. M.; Martinez-Manez, R.; Padilla-Tosta; Pardo, M.; Soto, T. J. *Helv. Chim. Acta* **1999,** 82, 1445.

[77] Lloris, J. M.; Martinez-Manez, R.; Padilla-Tosta, M.; Pardo, T.; Soto, J.; Garcia-Espana, E.; Ramirez, J. A.; Burguete, M. I.; Luis, S. V.; Sinn, E. *J. Chem. Soc., Dalton Trans* **1999**, 1779.

[78] Beer, P. D.; Cadman, J.; Lloris, J. M.; Martinez-Manez, R.; Soto, J.; Pardo, T.; Marcos, D. *J. Chem. Soc., Dalton Trans* **2000**, 1805.

[79] Reynes, O.; Bucher, C.; Moutet, J.-C.; Royal, G.; Saint-Aman, E. *Chem. Commun.* **2004**, 428.

[80] Bernado, A. R.; Stoddart, J. F.; Kaifer, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992,** 114, 10624.

[81] Beer, P. D.; Berry, N. G.; Cowley, A. R.; Hayes, E. J.; Oates, E. C.; Wong, W. W. H. *Chem. Commun.* **2003**, 2408.

[82] Nielsen, K. A.; Cho, W.-S.; Lyskawa, J.; Levillain, E.; Lynch, V. M.; Sessler, J. L.; Jeppesen, J. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006,** 128, 2444.

[83] Barlow, S.; O'Hare, D. *Chem. Rev.* **1997,** 97, 637.

[84] Nguyen, P.; Gomez-Elipe, P.; Manners, I. *Chem. Rev.* **1999,** 99, 1515.

[85] Kaifer, A. E.; Gomez-Kaifer, M., *Supramolecular Electrochemistry*. Wiley: Weinheim, 1999.

[86] Alvarez, J.; Kaifer, A. E. *Organometallics* **1999,** 18, 5733.

[87] Alvarez, J.; Ni, Y.; Ren, T.; Kaifer, A. E. *Supramol. Chem.* **2001,** 1, 7.

[88] Alvarez, J.; Ren, T.; Kaifer, A. E. *Organometallics* **2001,** 20, 3543.

[89] Tarraga, A.; Molina, P.; Curiel, D.; Desamparados Velasco, M. *Organometallics* **2001,** 20, (11), 2145.

[90] Cuadrado, I.; Casado, C. M.; Alonso, B.; Moran, M.; Losada, J.; Belsky, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1997,** 119, 7613.

[91] Newkome, G. R.; He, E. F.; Moorefield, C. N. *Chem. Rev.* **1999,** 99, (7), 1689.

[92] Rulkens, R.; Lough, A. J.; Manners, I.; Lovelace, S. R.; Grant, C.; Geiger, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996,** 118, (50), 12683.

[93] Southard, G. E.; Curtis, M. D. *Organometallics* **2001,** 20, (3), 508.

[94] Heitzmann, M.; Bucher, C.; Moutet, J.-C.; Royal, G.; Saint-Aman, E.; Gateau, C.; Lebrun, C.; Delangle, P. *Supramol. Chem.* **2006,** 18, (1), 13.

[95] Heitzmann, M.; Moutet, J.-C.; Pecaut, J.; Reynes, O.; Royal, G.; Saint-Aman, E.; Serratrice, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 3767.

[96] Flanagan, J. B.; Margel, S.; Bard, A. J.; Anson, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1978,** 100, (13), 4248.

[97] Ammar, F.; Saveant, J. M. *J. Electroanal. Chem.* **1973,** 47 (1), 115.

[98] Tarraga, A.; Molina, P.; Curiel, D.; Velasco, M. D. *Tetrahedron* **2001,** 57, 6765.

[99] Beer, P. D.; Chen, Z.; Drew, M. G. B.; Gale, P. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1851.

[100] Barrière, F.; Camine, N.; Geiger, W. E.; Mueller-Westerhoff; Sanders, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002,** 124, 7262.

[101] Tucker, J. H. R.; Collinson, S. R. *Chem. Soc. Rev.* **2002,** 31, 147.

[102] Bernhardt, P. V.; Hayes, E. J. *Inorg. Chem.* **2003,** 42, 1371.

[103] Ori, A.; Shinkai, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1771.

[104] Carr, J. D.; Lambert, L.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Abdul Malik, K. M.; Tucker, J. H. R. *Chem. Commun.* **1997**, 1649.

[105] Ge, Y.; Miller, L.; Ouimet, T.; Smith, D. K. *J. Org. Chem.* **2000,** 65, 8831.

[106] Dvorak, O.; De Armond, M. K. *J. Phys. Chem.* **1993,** 97, 2464.

[107] Facci, J. S.; Falcigno, P. A.; Gold, J. M. *Langmuir* **1986,** 2, 732.

[108] Flink, S.; Van Veggel, F. C. J. M.; Reinhoudt, D. N. *J. Phys. Chem. B* **1999,** 103, 6515.

[109] McQuade, D. T.; Pullen, A. E.; Swager, T. M. *Chem. Rev.* **2000,** 100, 2537.

[110] Nicolas, M.; Fabre, B.; Simonet, J. *J. Electroanal. Chem.* **2001,** 509, 73.

[111] Reynes, O.; Gulon, T.; Moutet, J.-C.; Royal, G.; Saint-Aman, E. *J. Organomet. Chem.* **2002,** 656, (1-2), 116.

[112] Berduque, A.; Herzog, G.; Arrigan, D. W. M.; Moutet, J.-C.; Reynes; G. Royal; E. Saint-Aman *Electroanalysis* **2005,** 17, 392.

[113] Nuzzo, R. G.; Allara, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1983,** 105, 4481.

[114] Alonso, E.; Labande, A.; Raehm, L.; Kern, J. M.; Astruc, D. *C. R. Acad. Sci. Paris* **1999,** 2, 209.

[115] Beer, P. D.; Davis, J. J.; Drillsma-Milgrom, D. A.; Szemes, F. *Chem. Commun.* **2002,** 16, 1716.

# CHAPITRE II

Conjugués

ferrocène-calix[4]phyrines

# 1. INTRODUCTION

## 1.1. Historique des calix[4]phyrines et nomenclature

Les calixphyrines constituent une classe de macrocycles hybrides de structure intermédiaire entre calixpyrrole et porphyrine, caractérisés par la présence d'atomes de carbone hybridés $sp^2$ et $sp^3$ en position *méso* du macrocycle [1]. Historiquement, les calix[4]phyrines, 4 étant le nombre de pyrroles contenus dans le macrocycle, ont été découvertes lors de la synthèse des porphyrines. Ces intermédiaires réactionnels sont également connus sous le nom de porphométhène (**a**) (un carbone hybridé $sp^2$), porphodiméthène (**b**) et (**c**) (deux atomes de carbone hybridés $sp^2$ en « trans » et en « cis » par rapport au macrocycle), isoporphyrine (**d**) (trois atomes de carbone hybridés $sp^2$ et 1 NH) et phlorine (**e**) (trois atomes de carbone hybridés $sp^2$ et 3 NH) (Figure II-1).

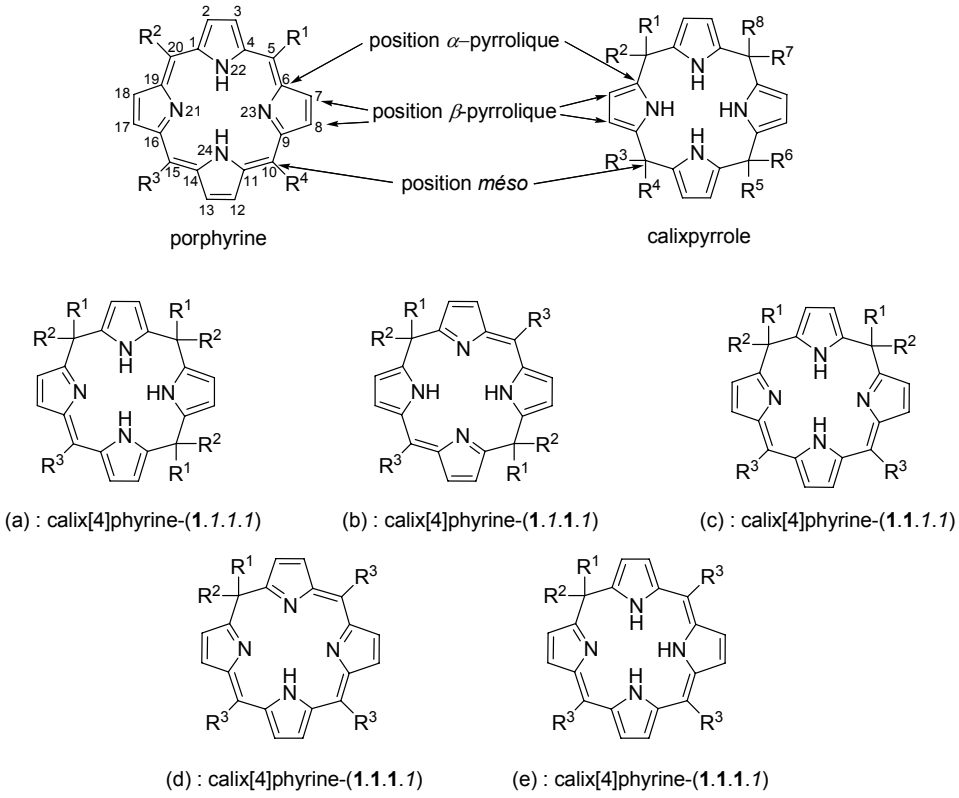



**Figure II-1** : Nomenclature des calix[4]phyrines [1].

La condensation du pyrrole sur un aldéhyde produit un dérivé de type calixpyrrole qui est aisément oxydé en porphyrine selon un processus à 6 électrons, en passant successivement par des intermédiaires de type porphométhène et porphodiméthène [2, 3]. La relative instabilité de ces intermédiaires peut expliquer l'engouement modéré et tardif à leur égard. Initialement, la majorité des espèces isolées et étudiées étaient métallées [4]. Ce sont les études sur les facteurs influençant leur stabilité qui ont finalement conduit à isoler des calixphyrines bases libres stables. Les travaux de recherches concernant ces molécules hybrides sont actuellement en plein essor, avec notamment la synthèse de systèmes étendus (calix[n]phyrines avec n > 4) [5, 6]. Sessler et coll.[1] se sont inspirés des nomenclatures développées pour les porphyrines étendues et pour les calix[n]pyrrole [7] pour établir une nomenclature systématique tenant compte du nombre et de la position relative des atomes de carbones hybridés $sp^2$ et $sp^3$. Selon cette nomenclature, les porphodiméthènes (**b**) et (**c**) (Figure II-1) deviennent respectivement calix[4]phyrine-(**1**.*1*.**1**.*1*) et calix[4]phyrine-(**1**.**1**.*1*.*1*). Les nombres gras entre parenthèses correspondent aux centres $sp^2$ tandis que ceux en italique se réfèrent aux centres $sp^3$. En commençant par le carbone $sp^2$ prioritaire, la molécule est nommée dans la direction du carbone $sp^2$ le plus proche.

## 1.2. Isoporphyrines

L'existence des isoporphyrines ou calix[4]phyrine-(**1**.**1**.**1**.*1*) (**d**, Figure II-1), qui sont des intermédiaires réactionnels de la biosynthèse des chlorophylles ou des produits secondaires issus de l'oxydation de l'hème [8], a été initialement suggérée par Woodward lorsqu'il a découvert les phlorines (**e**, Figure II-1) [9]. Cette hypothèse a ensuite été confirmée par Dolphin et coll. qui ont mis en évidence la formation d'une isoporphyrine lors de l'attaque nucléophile du méthanol sur le dication de la 5,10,15,20-tétraphénylporphyrine de Zn(II) (TPPZn) [10]. Les isoporphyrines peuvent également subir une seconde attaque nucléophile pour former des dérivés de type porphodiméthènes [11]. Par ailleurs, les isoporphyrines sont obtenues lors de l'oxydation chimique, électrochimique, ou photochimique des métalloporphyrines [10]. Elles ont également été obtenues par protonation de métalloporphyrines substituées en position *méso* [12]. La première synthèse totale d'une isoporphyrine stable a été réalisée par condensation de type Mac Donald de deux fragments dipyrrométhane en présence d'acétate de zinc et d'acide *p*-toluènesulfonique (Figure II-2). La présence de deux substituants méthyle sur l'atome de carbone hybridé $sp^3$ de l'isoporphyrine formée permet d'éviter l'oxydation qui conduirait à la formation d'une porphyrine [8, 13].

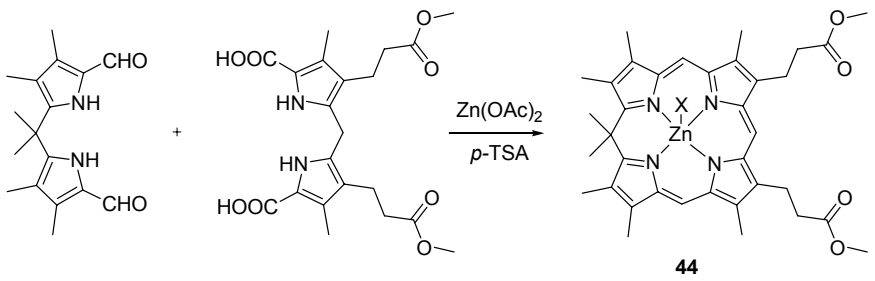



**Figure II-2** : Isoporphyrine de zinc obtenue par synthèse totale [8, 13].

## 1.3. Phlorines

L'étude des phlorines (**e**) (Figure II-1), ou calix[4]phyrine-(**1**.**1**.**1**.*1*), a été initiée par Woodward qui les a mises en évidence comme intermédiaires dans la synthèse totale de la chlorophylle A [9]. De leur côté Mauzerall et coll. les ont identifiées lors de la photoréduction de porphyrines [14, 15]. Les phlorines peuvent être formées par attaque nucléophile en position *méso* d'une porphyrine, ou par leur réduction électrochimique ou photochimique [16-18]. Généralement, les phlorines non métallées sont instables et facilement oxydables [16, 19-21]. L'exaltation du caractère électrophile des porphyrines par métallation rend possible l'addition de nombreux nucléophiles en position *méso* pour former des phlorines [22-24]. Sans la présence d'un cation métallique dans un haut degré d'oxydation, les additions nucléophiles sur les porphyrines requièrent des nucléophiles puissants comme les organolithiens [25]. L'introduction de groupements alkyle en position *méso* comme des groupements méthyle [26], de ponts entre les atomes d'azotes 21 et 22 (nomenclature : Figure II-1) [27-31], ou la tétra-*N*-substitution [32, 33], permet d'améliorer la stabilité des ces édifices.

Callot et coll. ont récemment développé une autre voie de synthèse originale de phlorines stables (**46**) par réduction électrochimique ou chimique ($Na_2S_2O_4$) de *N*-arylporphyrines (**45**) [34] (Figure II-3).

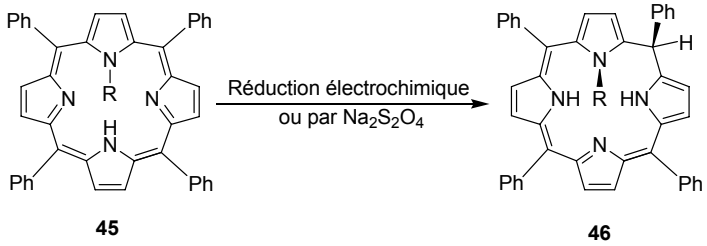



**Figure II-3** : Réduction d'une *N*-arylporporphyrine en *N*-arylphlorine (isomère *syn*) [34].

## 1.4. Porphométhènes et porphodiméthènes

Les porphométhènes (calix[4]phyrine-(**1**.*1*.*1*.*1*)) ainsi que les porphodiméthènes (calix[4]phyrine-(**1**.*1*.**1**.*1*) et calix[4]phyrine-(**1**.**1**.*1*.*1*)) sont également des intermédiaires de la synthèse des porphyrines [35, 36]. Les premiers porphodiméthènes stables à l'air, substitués par des groupements alkyle en position *méso*, ont été isolés sous la forme de complexes métalliques [3, 4, 37-39]. La conversion d'une porphyrine extrêmement encombrée en un porphodiméthène par décompression stérique a également été observée [40, 41]. En effet, bien que l'aromaticité de la porphyrine soit brisée, les énergies relatives de ces deux espèces sont relativement similaires [42]. Initialement, la seule méthode de préparation des porphodiméthènes était celle proposée par Buchler et coll., basée sur l'alkylation réductrice en position *méso* d'une porphyrine. Cette approche est toutefois limitée à la formation de porphodiméthènes métallés symétriques [4, 39, 42, 43]. Elle n'est pas compatible avec toutes les porphyrines métallées et son efficacité est fortement dépendante de la nature du cation métallique et de la substitution du macrocycle [44].

Il existe actuellement de nombreuses voies de synthèse des porphodiméthènes métallés et bases libres [42]. Citons en particulier la condensation 2+2 de type Mac Donald du 5-mésityldipyrrométhane sur l'acénaphthènequinone [45], la condensation par catalyse acide d'oligopyrroles sur l'acétone [6, 46], ainsi que des stratégies fondées sur la condensation de pyrrole sur des aldéhydes encombrés pour éviter l'oxydation et donc la formation de porphyrines [2, 47].

Les porphodiméthènes substitués par des groupements alkyle sur les positions *méso* $sp^3$ sont stables puisqu'ils peuvent résister à la déshydrogénation oxydante qui conduit aux porphyrines. Plus précisément, la résistance à l'oxydation dépend de la configuration relative des atomes de carbones hybridés $sp^3$ [43, 48]. Les porphodiméthènes dissymétriques peuvent a priori adopter trois configurations *syn* axiale, *syn* équatoriale, et *anti* (Figure II-4) [48].

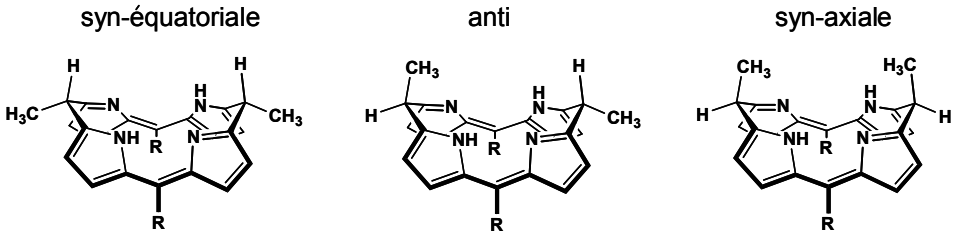



**Figure II-4** : Représentation schématique des configurations possibles d'un 5,15-diméthyl-5,15-dihydroporphodiméthène [48].

Dans le cas des calix[4]phyrines-(**1**.*1*.**1**.*1*), synthétisées à partir de cétones dissymétriques, les espèces les plus stables sont celles dont les substituants les plus encombrants adoptent une configuration *syn* diaxiale et se situent donc à une distance maximale du macrocycle. Les calix[4]phyrine(**1**.*1*.**1**.*1*) métallées et bases libres adoptent généralement une conformation en forme de toit (**47**, Figure II-5) [4, 49-52]. Des structures plus ou moins planes peuvent néanmoins être observées, en particulier dans le cas de macrocycles substitués en position *méso* $sp^3$ par des groupements encombrants (**48**, Figure II-5) [48, 53].

Le comportement dynamique de dérivés calix[4]phyrine(**1**.*1*.**1**.*1*) en solution a également été analysé par RMN $^1H$ et $^{13}C$ en température variable, ainsi que par des calculs *ab initio* [54]. Ces travaux démontrent l'existence de deux types de conformations de symétrie $C_2$ et $C_i$ (Figure II-6).

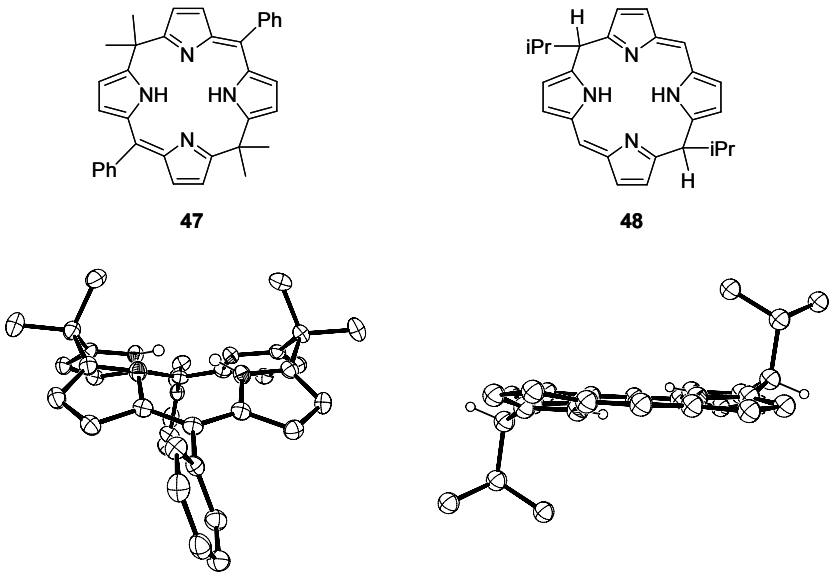



**Figure II-5** : Vue ORTEP [55] de **47** [56] et **48** [48]. Les substituants *β*-pyrrole de B et la majorité des atomes d'hydrogène ont été supprimés pour des raisons de clarté. Les ellipsoïdes sont représentés au seuil de probabilité de 50 %.

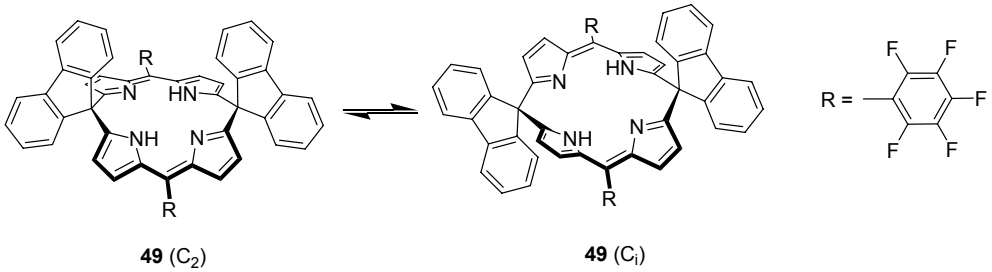
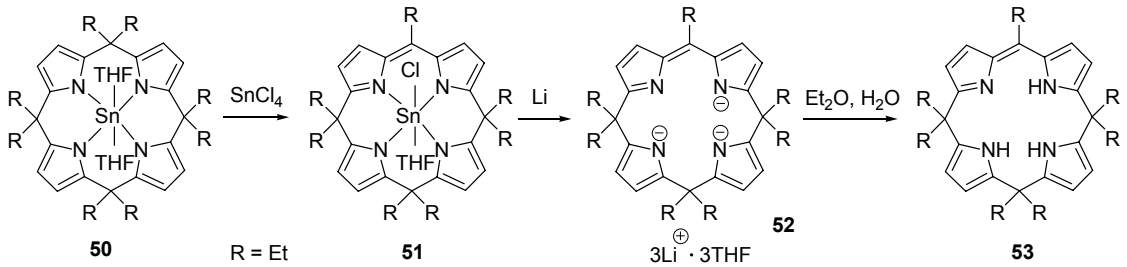



**Figure II-6** : Equilibre entre les deux conformations de symétrie $C_2$ et $C_i$ d'une calix[4]phyrine-(**1**.*1*.**1**.*1*) **49** [54].

Les calix[4]phyrines-(**1**.**1**.*1*.*1*) appartiennent à une classe différente de porphodiméthènes caractérisés par des atomes de carbone hybridés $sp^3$ en position 5 et 10 du macrocycle. En raison de leur relative instabilité et des problèmes liés à leur synthèse, on trouve très peu d'exemples de ce type d'espèces dans la littérature. La première calix[4]phyrine-(**1**.**1**.*1*.*1*) base libre a été obtenue par Callot et coll., alors qu'ils tentaient d'optimiser la synthèse des phlorines en comparant l'influence de l'encombrement des bases utilisées (*n*-BuLi, *s*-BuLi, *t*-BuLi) pour alkyler la TPP [57].

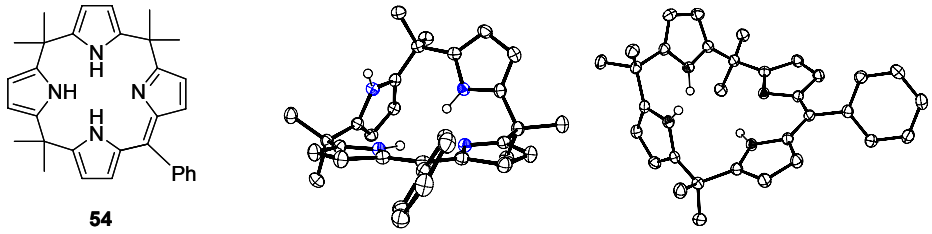
Les porphométhènes (calix[4]phyrines-(**1**.*1*.*1*.*1*)) sont encore moins répandus que les porphodiméthènes. Les premiers porphométhènes résistants à l'oxydation ont été obtenus par Floriani et ses collaborateurs [58]. Leur synthèse repose sur la déalkylation de l'octaéthylcalix[4]pyrrole **50** assistée par l'étain(IV), suivie d'une transmétallation qui conduit au dérivé lithié **52**, qui est finalement hydrolysé (Figure II-7).




**50** **51** **52** **53**

**Figure II-7** : Schéma de synthèse d'une calix[4]phyrine(**1**.*1*.*1*.*1*) **53** [58].

Les stratégies de synthèse développées par la suite consistent à faire réagir un synthon pyrrole ou dipyrrométhane avec des aldéhydes encombrés [54, 59] ou avec des cétones [56]. La structure RX de la calix[4]phyrine(**1**.*1*.*1*.*1*) **54** représentée sur la Figure II-8 met en évidence la déformation importante de ces macrocycles qui possèdent trois atomes de carbone *méso* hybridés $sp^3$.



**54**

**Figure II-8** : Vues ORTEP [55] d'une calix[4]phyrine(**1**.*1*.*1*.*1*) **54**. La majorité des atomes d'hydrogène ont été supprimés pour des raisons de clarté [56]. Les ellipsoïdes sont représentés au seuil de probabilité de 50 %.

# 2. CONJUGUES FERROCENE-CALIX[4]PHYRINES

## 2.1. Introduction

Les propriétés de complexation et les caractéristiques physico-chimiques des calixphyrines ont été peu explorées. Ces récepteurs originaux présentent cependant des caractéristiques structurales et électroniques particulièrement intéressantes pour la reconnaissance moléculaire. La variabilité de leurs propriétés de complexation s'explique en partie par la complémentarité des interactions envisageables : liaisons hydrogène, interactions π, coordination, interactions électrostatiques avec le macrocycle protoné. Ces caractéristiques permettent donc d'envisager leur utilisation pour la complexation de cations métalliques et d'espèces anioniques. Nous avons choisi d'explorer les propriétés de ces récepteurs originaux en reconnaissance électrochimique moléculaire, en leur associant une ou plusieurs sondes rédox ferrocène dont l'activité électrochimique stable et réversible peut être aisément exploitée pour la transduction d'un processus de complexation.

Dans les paragraphes suivants, nous présentons la synthèse de macrocycles hybrides de type calixphyrines rédox-actives, leurs caractérisations physico-chimiques, ainsi que l'étude de leurs propriétés de complexation d'espèces anioniques.

## 2.2. Synthèse et caractérisation structurale

Nous avons élaboré une stratégie de synthèse permettant de préparer simultanément trois récepteurs de type calix[4]phyrines pour lesquels au moins un atome de carbone hybridé $sp^2$ est substitué par une sonde rédox ferrocène. Cette synthèse directe et efficace repose sur la condensation du 5,5'-diméthyldipyrrométhane, obtenu par réaction du pyrrole avec l'acétone en milieu acide [56, 60], avec une quantité équimolaire de ferrocènecarboxaldéhyde (Figure II-9). L'oxydation par la tétrachloro-1,4-benzoquinone (*p*-chloranil) du milieu réactionnel ainsi obtenu conduit à un mélange complexe contenant les macrocycles hybrides **55**, **56** et **57**, qui ont été isolés avec des rendements respectifs de 5, 12, et 16 %. L'hydrolyse partielle du dipyrrométhane en milieu acide explique la formation de **55** et **57**, des produits *a priori* non attendus. Notons qu'aucun analogue supérieur (n > 4) n'a pu être isolé du mélange brut contrairement à ce qui avait été observé par Sessler et coll. qui, lors de la condensation du 5-

mésityldipyrrométhane sur l'acétone pour former la calix[4]phyrine(**1**.*1*.1.*1*), avaient également isolé les homologues calix[6] et calix[8]phyrine [46].

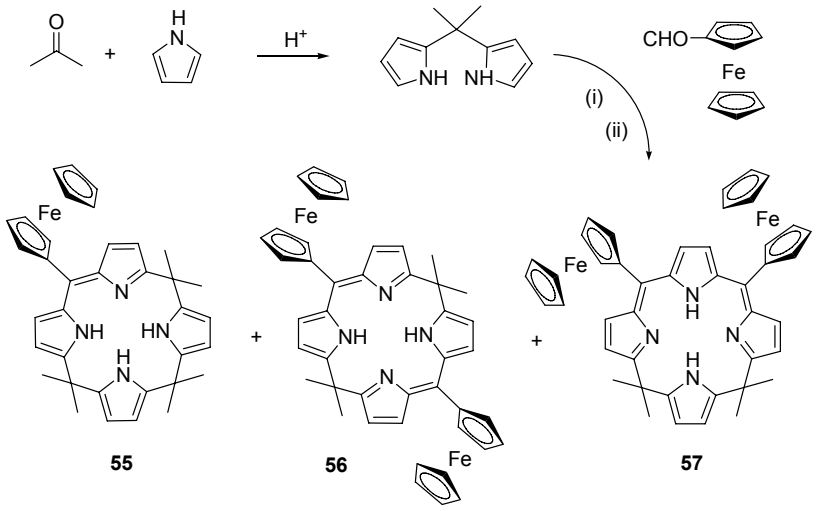



**Figure II-9** : Schéma de synthèse des *méso*-ferrocénylcalix[4]phyrines. (i) TFA (1,4 équivalents), 13 h puis $Et_3N$ (1,4 équivalents) ; (ii) *p*-chloranil (1 équivalent), 2 h.

La purification du mélange réactionnel a été réalisée sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane/MeOH (0 à 2 %). Compte tenu des problèmes rencontrés lors de la séparation sur gel de silice, dus à la protonation des fonctions imine, ces dérivés ont également été purifiés sur colonne d'alumine neutre ou basique. Lors de la séparation, **56** migre en tête suivi de **57** puis de **55**. Ces trois dérivés ont pu être clairement caractérisés par spectrométrie de masse et par spectroscopie de RMN $^1$H. Les structures de **55** et **56** ont pu être confirmées à l'état solide par diffraction des rayons X.

La calix[4]phyrine-(**1**.*1*.*1*.*1*) **55** (Figure II-9), de formule brute $C_{36}H_{38}N_4Fe\cdot THF$, cristallise dans le groupe d'espace P$\bar{1}$ du système triclinique et révèle une entité moléculaire cristallographique indépendante, constituée d'une calix[4]phyrine-(**1**.*1*.*1*.*1*) et d'une molécule de solvant (THF) liées par liaison hydrogène à N(4)-H(4N) (d(H···O) = 2,16(3) Å, angle N(4)-H(4N)-O(51) = 173,28°) (Figure II-10). La grande déformation du macrocycle s'explique par la présence de trois carbones *méso* hybridés sp$^3$. Les atomes d'azote N(1), N(2), N(3), N(4) définissent un plan avec un écart maximal de 0,04 Å. Aucune distorsion significative n'a été observée pour le fragment ferrocène. Les cyclopentadiènes sont éclipsés et presque parallèles (angle d'inclinaison d'environ 5,6°) et la distance Fe···Cp (centroïde du Cp) est de 1,65 Å. Par ailleurs, la longueur de la liaison C(dipyrrine)-C(ferrocène) est de 1,487 Å, ce qui traduit une conjugaison significative du fragment ferrocène avec le macrocycle (liaison plus courte qu'une simple liaison C-C). Une liaison hydrogène intramoléculaire N(1)-H(1N)···N(2) est observée avec d(H···N(2)) = 2,23 Å et un angle N(1)-H(1N)···N(2) de 127,49°.

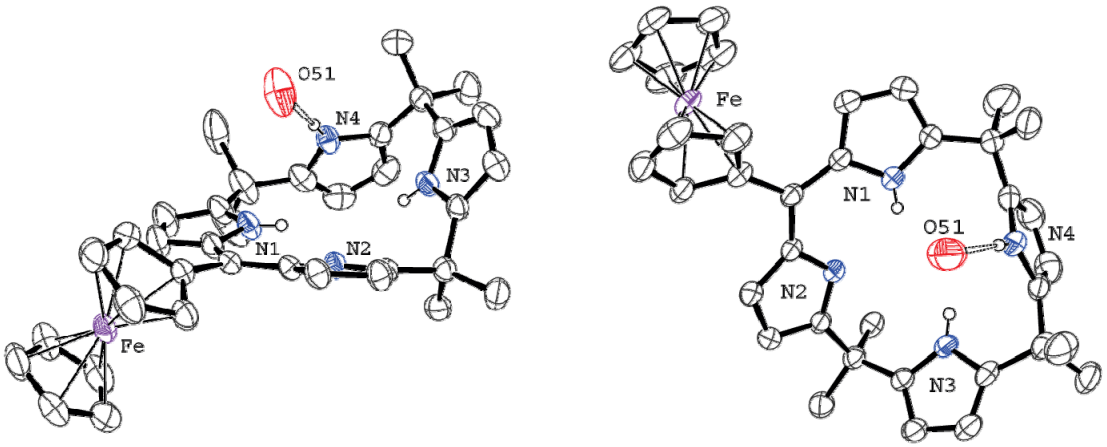



**Figure II-10** : Vue ORTEP [55] de la calix[4]phyrines-(**1***.1.1.1*) **55**. La majorité des atomes d'hydrogène ne sont pas représentés pour des raisons de clarté. L'atome O(51) provient d'une molécule de THF. Les ellipsoïdes sont représentés au seuil de probabilité de 45 %.

La calix[4]phyrine-(**1***.1*.**1***.1*) **56** (Figure II-11) présente une entité moléculaire cristallographiquement indépendante constituée du macrocycle et de deux molécules de chloroforme. Ce produit a été isolé sous la forme d'un unique isomère caractérisé par deux groupements ferrocène positionnés dans une configuration *syn* (α,α-atropoisomère), le produit de configuration *anti* (α,β-atropoisomère) n'ayant pas été observé à l'état solide. La structure, de symétrie proche de $C_2$, adopte une conformation en forme de toit. L'angle dièdre entre les deux pentes du toit est de 115,6° et les atomes d'azote définissent un plan avec un écart maximal de 0,05 Å. Aucune distorsion significative n'a été observée pour le fragment ferrocène, les cyclopentadiényles étant éclipsés et presque parallèles (angle d'inclinaison d'environ 7,5° et 3,6° pour $Fe1Cp_2$ et $Fe2Cp_2$. La distance Fe···Cp (centroïde du Cp) est de 1,65 Å pour les deux fragments ferrocène comme dans le cas de **55**. Les distances C(dipyrrine)-C(ferrocène) sont respectivement de 1,488(4) et de 1,477(5) Å, ce qui met clairement en évidence un phénomène de conjugaison des fragments ferrocène avec le macrocycle. Deux liaisons hydrogène intramoléculaires N(2)-H(2N)···N(1) et N(4)-H(4N)···N(3) sont également observées avec d(H···N(1)) = 2,11 Å et d(H···N(3)) = 2,08 Å respectivement.

Du fait de leur déformation importante et de la présence de fragments pyrrole non conjugués au sein du macrocycle, toutes les tentatives de formation de complexes métalliques à partir de **55** et **57** ont échoué. Néanmoins, l'insertion d'un métal de transition dans la cavité macrocyclique de **56** a pu être réalisée à température ambiante en ajoutant un excès de sel d'un ion métallique ($Cu(NO_3)_2{\cdot}3H_2O$ et $ZnBr_2$) à une solution de base libre dans le DMF.

L'insertion de $Cu^{2+}$ ou $Zn^{2+}$ provoque un changement de couleur du vert au rouge. **56Cu** a été facilement purifié par chromatographie sur gel de silice.

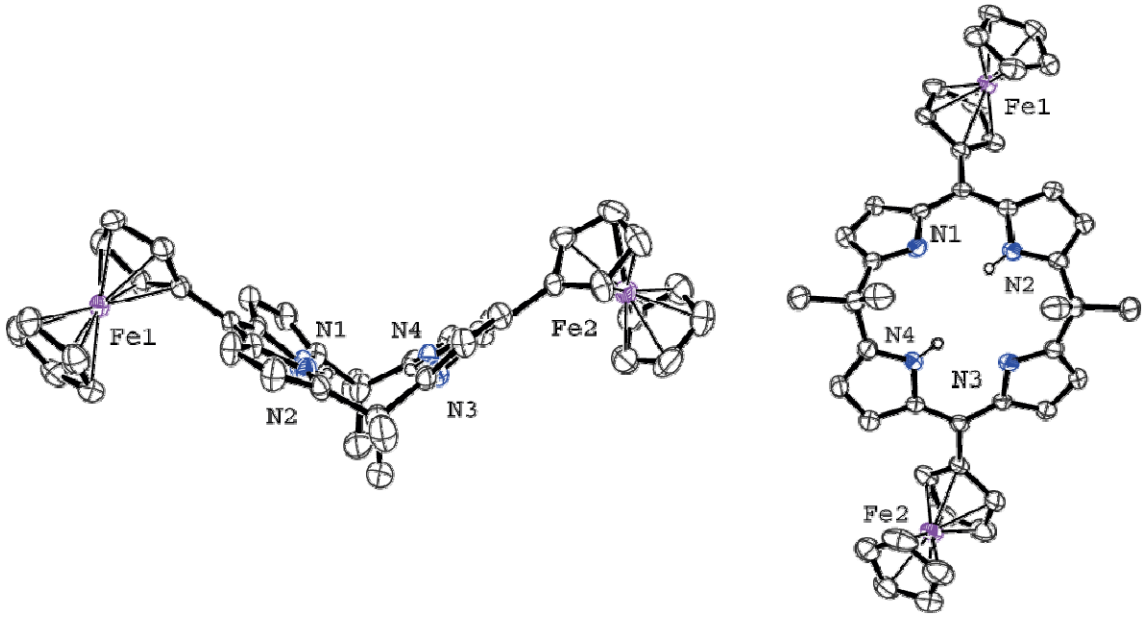



**Figure II-11** : Vue ORTEP [55] de la *méso*-5,15-diferrocényl-10,20-diméthylcalix[4]phyrine-(**1**.*1*.**1**.*1*) **56**. La majorité des atomes d'hydrogène ne sont pas représentés pour des raisons de clarté. Les ellipsoïdes sont représentés au seuil de probabilité de 45 %.

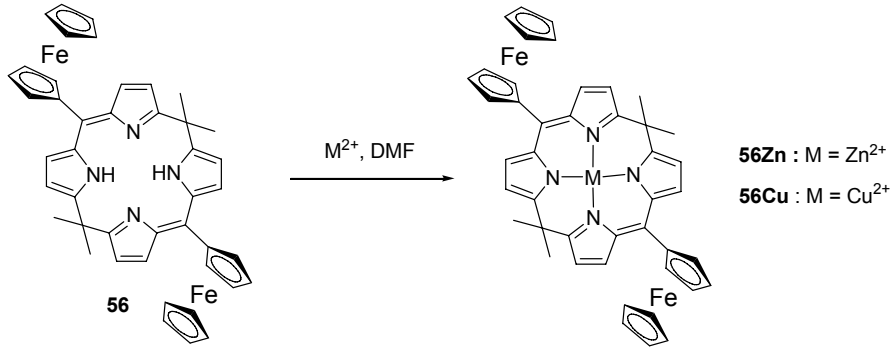



**Figure II-12** : Métallation de la *méso*-ferrocénylcalix[4]phyrine(**1**.*1*.**1**.*1*) **56**.

De nombreuses tentatives de purification du complexe **56Zn** sur gel de silice ou d'alumine ont été effectuées, mais la lente décomposition du complexe sur la colonne chromatographique a systématiquement conduit à un mélange de complexe et de base libre. Le complexe **56Zn** a cependant pu être purifié par précipitation avec du méthanol et recristallisation dans un mélange dichlorométhane/éther diéthylique.

Des monocristaux obtenus à partir de l'évaporation lente d'une solution de **56Zn** dans un mélange THF/$Et_2O$ ont pu être analysés par diffraction des rayons X (Figure II-13). Contrairement aux porphyrines, il n'existe dans la littérature que très peu d'exemples de

structures à l'état solide de calixphyrines métallées [4, 49-53, 56, 61]. En raison de l'interruption de la conjugaison au sein du macrocycle, ces espèces présentent une distorsion beaucoup plus importante que leurs analogues aromatiques porphyriniques.

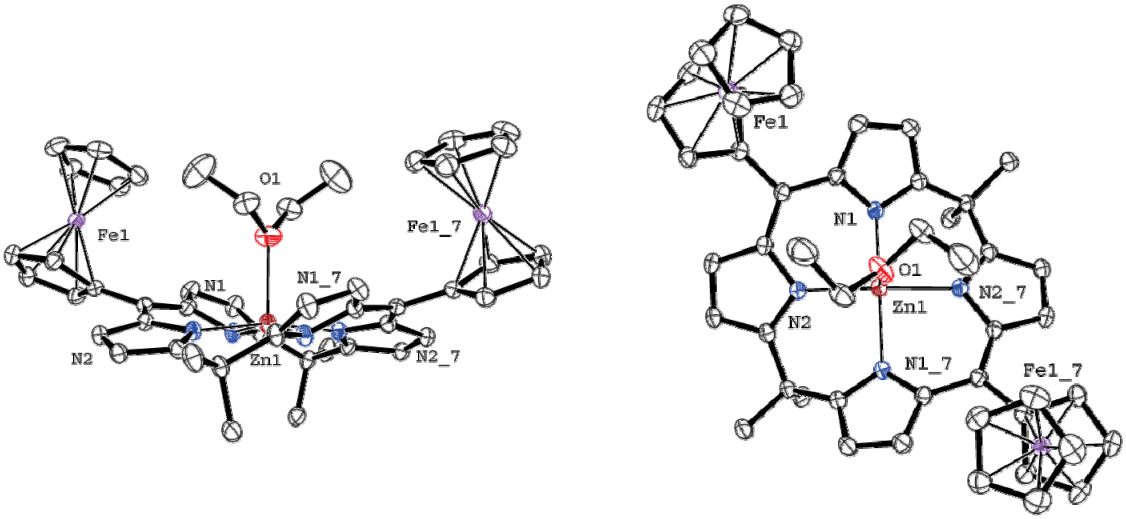



**Figure II-13** : Vue ORTEP [55] de la calix[4]phyrine-(**1**.*1*.**1**.*1*) de zinc(II) **56Zn**. Les atomes d'hydrogène ne sont pas représentés pour des raisons de clarté. Les ellipsoïdes sont représentés au seuil de probabilité de 45%.

Le cation métallique de **56Zn** est pentacoordiné par quatre atomes d'azote et par une molécule d'$Et_2O$. Le complexe métallique est neutre avec deux fragments pyrrole déprotonés et sa structure est très déformée. Une telle déviation de la planéité, déjà observée par Senge et coll. dans le cas de méthoxy porphodiméthène, la conformation « ruffled » adoptée par certaines porphyrines [62, 63]. De plus, comme pour le précurseur **56**, les deux groupements ferrocène présentent une conformation α,α. Du fait de l'encombrement stérique entre l'atome d'hydrogène *β*-pyrrolique et le cyclopentadiène connecté au macrocycle, l'entité ferrocénique est inclinée de 33,1° (Figure II-13, angle de torsion C22-C21-C5-C6 moyen) par rapport au fragment dipyrrine conduisant à une distance moyenne Hb-He de 2.2 Å (voir attribution Figure II-15). Le groupement ferrocène, relativement volumineux, provoque également une déviation significative de la planéité des fragments dipyrrine. Cet encombrement stérique induit une perte de symétrie avec des pyrroles orientés alternativement au dessus et au dessous du plan moyen formé par les quatre atomes d'azote coordinés à l'ion métallique $Zn^{2+}$, les fragments pyrrole connectés entre eux par un carbone hybridé $sp^2$ formant un angle dièdre de 25,8°. La distance entre les deux ferrocènes est également réduite suite à l'insertion du métal, puisque la distance Fe-Fe, qui est de 12,95 Å dans la base libre, n'est que de 11,32 Å dans le complexe.

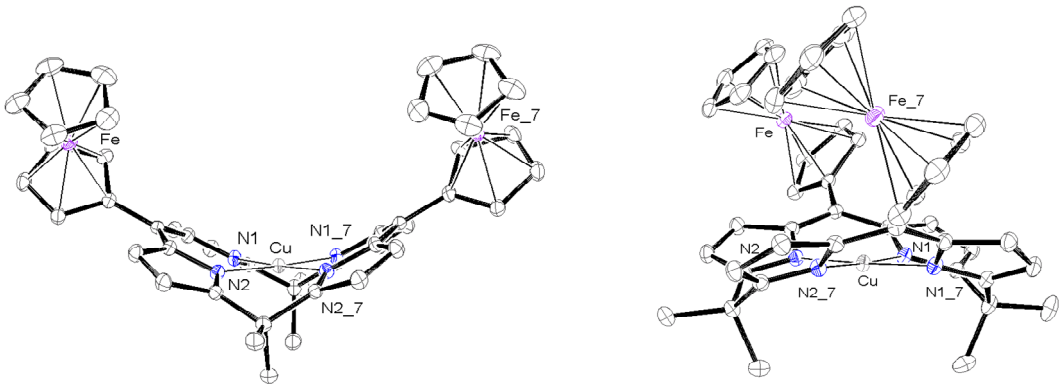



**Figure II-14** : Vue ORTEP [55] de la calix[4]phyrines-(**1**.*1*.**1**.*1*) de cuivre (II) **56Cu**. Les atomes d'hydrogène ne sont pas représentés pour des raisons de clarté. Les ellipsoïdes sont représentés au seuil de probabilité de 45%.

Comme **56** et **56Zn**, la structure du complexe de cuivre **56Cu** a l'état solide est constitué d'un seul isomère, les deux groupements ferrocène étant dans une conformation α,α. Contrairement à la base libre **56** et son complexe de Zn(II), les deux fragments ferrocène sont orientés dans la même direction, dans une conformation éclipsée. L'ion cuivre(II) est coordiné par les quatre atomes d'azote du macrocycle pour former une structure plan carré (Cu-N(1) = 1,9468(18) Å et Cu-N(2) = 1,9500(18) Å ; N(1_7)-Cu-N(1) = 90.62°(10) et N(1)-Cu-N(2) = 88.88°(7)). Les fragments ferrocène sont beaucoup plus inclinés par rapport au plan des dipyrrines que dans **56Zn**, avec un angle de torsion moyen de 47,5°. De plus, le macrocycle adopte la même conformation en forme de toit que la base libre. Cette conformation provoque un raccourcissement de la liaison N-métal (Cu-N = 1,94 Å et Zn-N = 2,05 Å) et de la distance Fe-Fe (10,4 Å).

## 2.3. Caractérisation par spectroscopie de RMN $^{1}$H

Les macrocycles hybrides **55-57** ont été étudiés par spectroscopie de RMN $^{1}$H dans le chloroforme deutéré. Le nombre et l'intensité relative des signaux correspondant aux protons *β*-pyrroliques et ferrocéniques, observés respectivement entre 5,8 à 8 ppm et entre 4 à 5 ppm, ont permis de les identifier sans ambiguïté (Figure II-15). Les fragments ferrocène (He-g) apparaissent systématiquement sous la forme de deux multiplets et d'un singulet, d'intensités relatives 2/2/5. Les signaux des atomes d'hydrogène *β*-pyrroliques (Ha-d) sont situés à plus bas champ, la plus large fenêtre de déplacement chimique (7,9 à 5,9 ppm) étant observée pour **57**. En règle générale, les signaux les plus blindés sont attribués aux hydrogènes des fragments pyrrole substitués par deux atomes de carbone *méso* hybridés sp$^{3}$, tandis que les

signaux relatifs aux protons des fragments conjugués dipyrrine ou tripyrrine apparaissent à plus bas champ. Il est intéressant de noter qu'aucune preuve expérimentale ou analytique ne nous a permis d'envisager l'existence d'atropoisomères correspondant à des orientations relatives différentes des motifs ferrocène par rapport au macrocycle. Ce résultat est cependant en parfait accord avec des études antérieures réalisées sur des ferrocène-porphyrines, pour lesquelles aucune isomérie rotationnelle n'a jamais été mise en évidence.

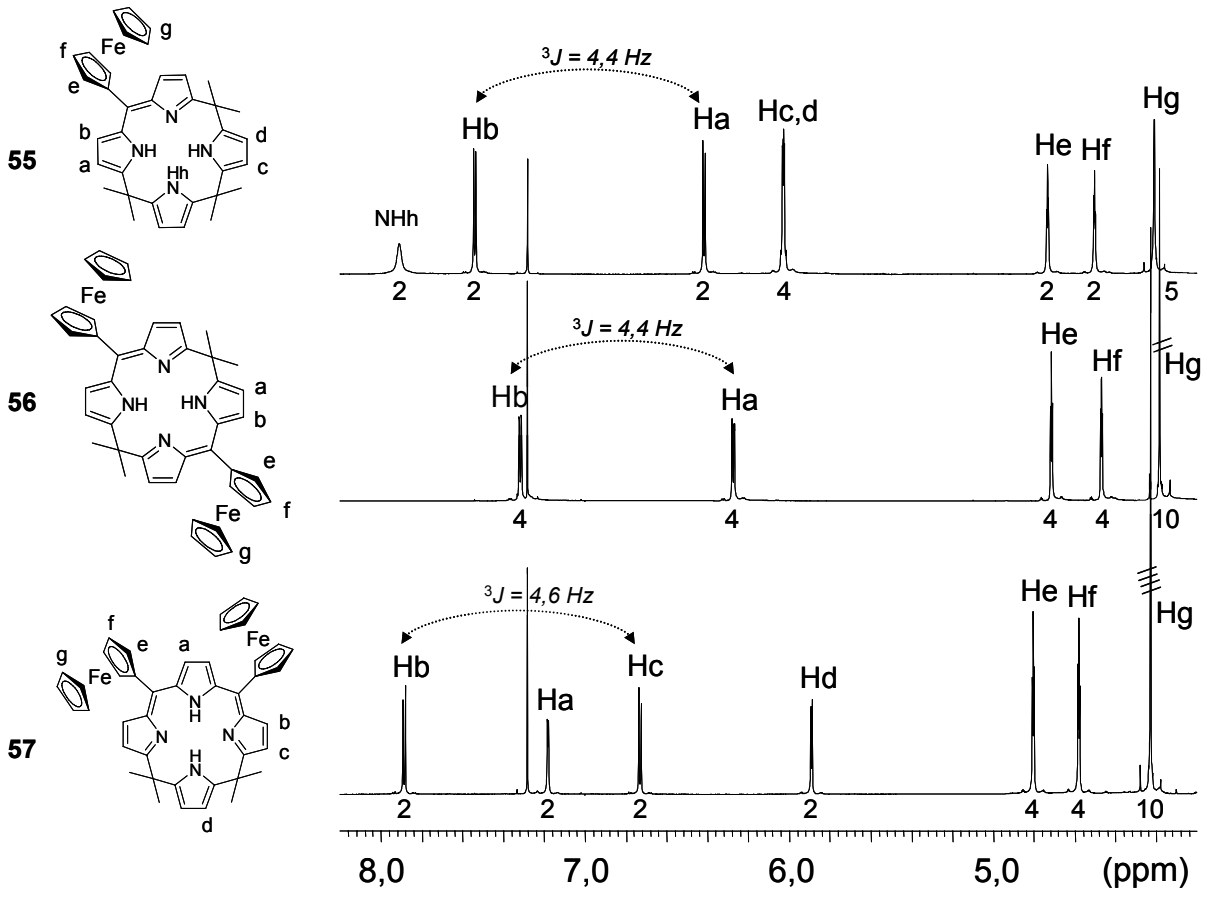



**Figure II-15** : Spectre de RMN $^1$H partiel de **55-57** ($4 \leq \delta \leq 8{,}2$ ppm, $CDCl_3$, 295 K, 400 MHz).

L'influence électronique et stérique des fragments ferrocène sur les macrocycles **55-57** est clairement mise en évidence par le déblindage du signal correspondant à l'hydrogène *β*-pyrrolique le plus proche du ferrocène, observé entre 7,2 et 7,5 ppm. Ces déplacements chimiques sont en effet largement supérieurs à ceux des protons *β*-pyrroliques des calix[4]phyrines substituées en position *méso* $sp^2$ par des groupements tolyle ($6{,}3 \leq \delta \leq 6{,}4$) [56]. Le nombre et les déplacements chimiques des signaux correspondant aux protons -NH- varient également en fonction de la conjugaison et de la symétrie de ces molécules. L'espèce la plus symétrique **56** présente un unique signal large à 14,8 ppm, attribué aux -NH- des

fragments dipyrrines. Au contraire, deux signaux -NH- sont observés sur le spectre de RMN $^1$H de **57** à 10,6 et 13,40 ppm. Ces signaux présentent des taches de corrélations sur la carte $^1$H-$^1$H COSY, respectivement avec Ha et Hd (couplage $^4J$). En ce qui concerne le macrocycle **55** l'unique signal pour les protons NH est observé vers 8 ppm. Il a été attribué aux protons NHh des pyrroles « isolés » et il est couplé avec le multiplet à 6 ppm correspondant aux protons $\beta$-pyrroliques. La résonance du proton -NH- du fragment dipyrrine de ce dérivé n'a jamais pu être observée en spectroscopie de RMN $^1$H.

Alors que les signaux correspondant aux atomes d'hydrogènes méthyliques apparaissent, pour des raisons de symétrie, sous la forme d'un ou de deux singulets respectivement à 1,6 et 2 ppm sur les spectres de **57** et **55**, un signal unique et inhabituellement large est observé pour **56**. En considérant qu'aucune de ces molécules n'est plane mais au contraire très déformée par la présence d'atomes de carbones *méso* hybridés sp$^3$, la largeur du signal peut être interprétée par une dynamique conformationnelle relativement lente à l'échelle du temps de la RMN [54]. Dans le cas particulier de **56**, une interaction à travers l'espace entre l'hydrogène du cyclopentadiènyle (He) et le proton $\beta$-pyrrolique (Hb) a clairement été mise en évidence par une expérience 1D-NOE Différentielle (Figure II-16).

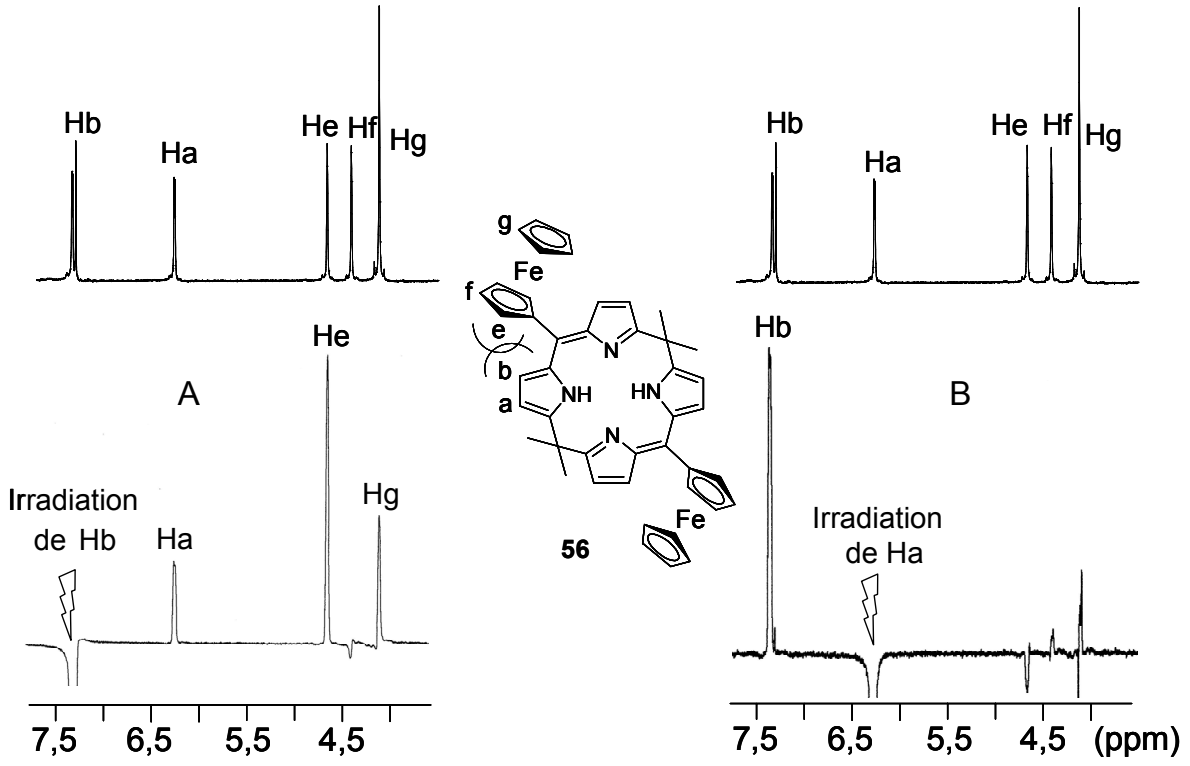



**Figure II-16** : spectre partiel de RMN $^1$H de **56** ($4 \leq \delta \leq 8{,}2$ ppm, $CDCl_3$, 295 K, 400 MHz). (A) et (B) : spectres NOE différence résultant de l'irradiation à 65 dB des fréquences de résonance de Hb et Ha respectivement (1120 scans).

L'irradiation à la fréquence de résonance de Hb provoque un effet positif significatif sur les protons Ha (couplage $^3J$), He et Hg, tandis que le proton Hf, plus éloigné, n'est logiquement pas influencé. Le spectre RMN $^1$H de **56Zn** confirme l'insertion du métal, avec la disparition des signaux -NH- à 14,8 ppm et avec le déblindage des protons *β*-pyrroliques. La présence de nouveaux signaux sur le spectre de RMN $^1$H de **56Zn,** qui n'apparaissent pas sur celui de la base libre et sont encore présents même après un séchage intensif, suggère que le complexe métallique interagit fortement avec des molécules de solvants coordinants. Il faut également souligner que l'insertion du métal ne provoque aucun éclatement des signaux correspondant aux ferrocènes. Ce résultat suggère la libre rotation du ferrocène autour de la liaison carbone (Cp) *méso*-carbone, ou la formation d'un unique isomère dans lequel les fragments ferrocène sont orientés du même côté du macrocycle.

## 2.4. Caractérisation par spectroscopie d'absorption UV-Visible

Les spectres des calixphyrines **55** et **56** (Figure II-17) ont des allures comparables du fait de la présence du même chromophore dipyrrine dans les deux composés. Ces spectres présentent deux bandes d'absorption principales attribuées à des transitions π-π*. L'intensité plus importante des bandes d'absorption de **56** (346, 447 et 567 nm), comparativement à celles observées pour **55** (337, 476 et environ 600 nm), s'explique par la présence d'un chromophore dipyrrine supplémentaire dans **56**.

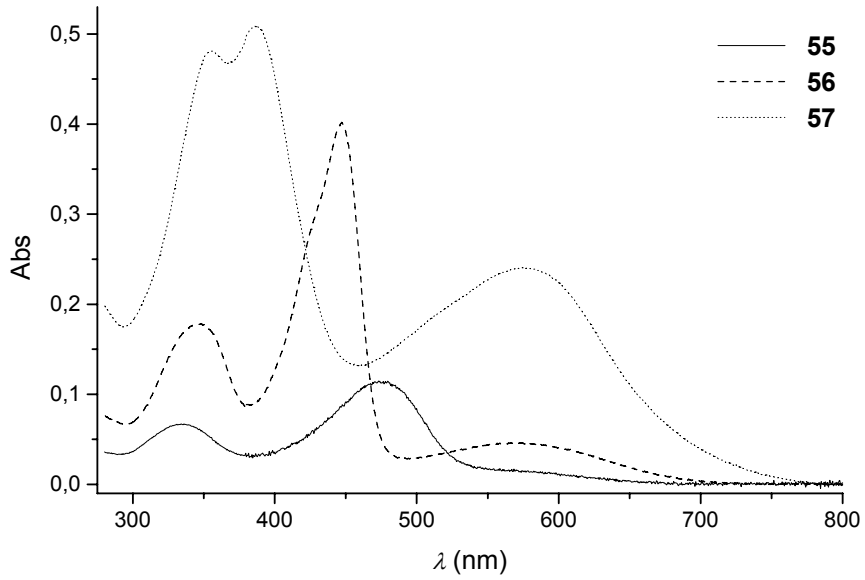



**Figure II-17** : Comparaison des spectres d'absorption UV-visible des calixphyrines **55-57** ($10^{-5}$ M, $CH_2Cl_2$, l = 1 cm, 293 K).

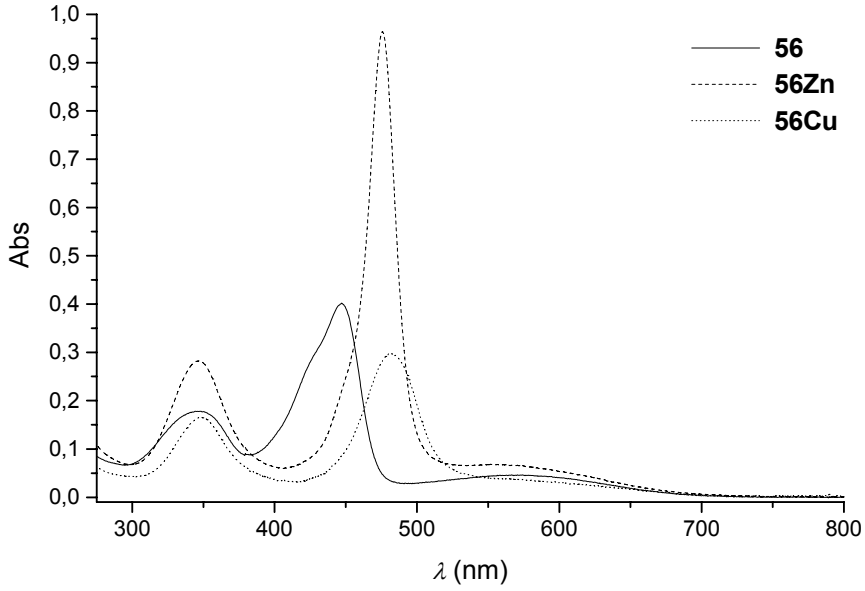



**Figure II-18** : Spectres d'absorption UV-visible des calixphyrines **56**, **56Zn** et **56Cu** ($10^{-5}$ M, $CH_2Cl_2$, l = 1 cm, 293 K).

Le spectre de **57**, qui présente les caractéristiques du chromophore tripyrrine, est relativement différent des deux précédents. Il présente deux bandes intenses à 355 et 387 nm et un signal plus large et moins intense à 574 nm. Il faut souligner que le spectre d'une molécule analogue à **57**, où les ferrocènes sont remplacés par des phényles [56], ne présente qu'un seul maximum d'absorption à 341 nm, la fonctionnalisation du fragment tripyrrine par les motifs ferrocène provoquant donc le dédoublement de ce signal.

La complexation de $Zn^{2+}$ et de $Cu^{2+}$ par la calixphyrine **56** entraîne un déplacement bathochrome significatif des maxima d'absorption. Dans les deux cas, la couleur de la solution passe du vert au rouge lors de l'insertion du métal, avec un déplacement du maximum d'absorption de 447 nm pour la base libre à 476 nm pour **56Zn** et à 481 nm pour **56Cu**. Le signal intense observé entre 400 et 500 nm, dont l'intensité relative et la longueur d'onde d'absorption rappelle les caractéristiques de la bande de Soret des chromophores porphyriniques, évolue de façon importante sur les spectres de **56**, **56Zn** et **56Cu**. Au contraire, la bande observée à plus haute énergie est très peu affectée par la métallation, puisque la longueur d'onde du maximum d'absorption évolue de 346 nm pour **56** à 347 et 348 nm respectivement pour **56Zn** et **56Cu**.

## 2.5. Caractérisation électrochimique

Contrairement aux porphyrines entièrement conjuguées, pour lesquelles les quatre entités pyrroliques contribuent à l'ensemble du système π-aromatique et se comportent comme une espèce électroactive unique, les calixphyrines peuvent être considérées comme un assemblage de fragments pyrrole et oligopyrroles conjugués (dipyrrine et tripyrrine), reliés les uns aux autres par des atomes de carbone *méso* hybridés $sp^3$ et indépendants électrochimiquement les uns des autres. Ainsi, les caractéristiques électrochimiques de **55-57** devraient résulter de la contribution des activités rédox des fragments ferrocène, pyrrole, dipyrrine ou tripyrrine. Afin d'identifier les processus rédox observés lors de l'étude de ces dérivés, nous avons entrepris une étude électrochimique préliminaire de macrocycles de référence tels que l'octaméthylcalix[4]pyrrole, ainsi que des analogues de **55-57** pour lesquels les groupes rédox ferrocène ont été remplacées par des substituants tolyle non électroactifs.

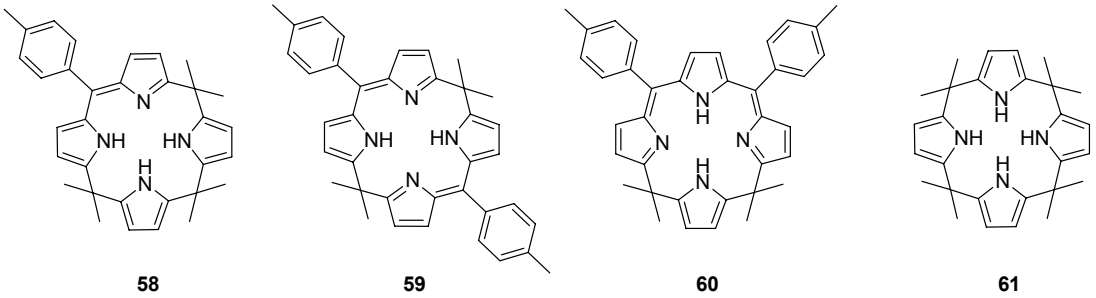



**Figure II-19** : Représentation des *méso*-tolylcalix[4]phyrines **58-60** et de l'octaméthylcalix[4]pyrrole **61**.

Les composés **58-60** ont été synthétisés par condensation du 5-diméthyldipyrrométhane et du tolylaldéhyde, en suivant un mode opératoire identique à celui décrit lors de la synthèse de **55-57**. L'octa-méthylcalix[4]pyrrole **61** a été obtenu en suivant une procédure décrite dans la littérature par Sessler et coll. à partir d'un mélange de pyrrole et d'acétone [56, 60, 64 , 65] (Figure II-19).

### 2.5.1. Cas des *méso*-tolylcalix[4]phyrines

Le comportement électrochimique de **58-61** a été étudié par voltammétrie cyclique (CV) et par voltammétrie à l'électrode à disque tournant (RDE) dans le dichlorométhane ou l'acétonitrile contenant 0,1 M de TBAP (perchlorate de tétra-*n*-butylammonium) comme électrolyte support. Tous les potentiels sont référencés par rapport au couple rédox décaméthylferrocène/décaméthylferricinium ($DMFc/DMFc^+$) utilisé comme référence interne.

Dans la gamme des potentiels accessibles, pour tous ces dérivés les courbes de voltammétrie cyclique présentent deux vagues d'oxydation entre 0,8 et 1,4 V. De plus, tous les macrocycles qui contiennent au moins un atome de carbone *méso* hybridé $sp^2$ présentent une ou deux vagues de réduction monoélectroniques entre −1,6 et −1,2 V. Les potentiels mesurés pour les composés **58** à **61** sont rassemblés dans le Tableau 1.

**Tableau 1** : Potentiels d'oxydation mesurés par voltammétrie cyclique dans une solution à $5.10^{-4}$ M. Electrode de travail : disque de carbone vitreux Ø = 3 mm; *E vs* DMFc/DMFc$^+$; vitesse de balayage 0,1 V.s$^{-1}$. L'estimation du nombre d'électron(s), à l'aide de **56** et **58** utilisés comme référence interne, apparaît entre parenthèses.

| | $E_c$ (2) [V] | $E_c$ (1) [V] | $E_{Fc/Fc+}$ [V] | $E_a$ (2) [V] | $E_a$ (3) [V] |
|---|---|---|---|---|---|
| [**55**] | | −1,310 (1)[b,c] | 0,670 (1)[b,c] | 0,860(1)[b,c] | 1,085 (1)[b,d] |
| [**56**] | | −1,260 (1)[b,d] | 0,685 (2)[b,c] | 1,280(2)[b,d] | |
| [**57**] | −1,125 (1)[a,c] | −0,820 (1)[a,c] | 0,675 (2)[a,c] | 1,125[a,d] | |
| [**56Zn**] | | −1,310(1)[a,c] | 0,620 (2)[b,c] | 1,020 (1)[b,d] | 1,155 (1)[b,d] |
| [**56Cu**] | | −1,160 (1) [b,c] | 0,665 (2) [b,c] | 1,090 (1) [b,c] | 1,310 (1) [b,c] |
| [**58**] | | −1,360 (1)[b,c] | | 0,920 (1)[b,d] | 1,140 (1)[b,d] |
| [**59**] | | −1,295 (1) [b,c] | | 1,160 (1)[b,d] | 1,375 (1) [b,d] |
| [**60**] | −1,115(1)[a,c] | −0,790 (1)[a,c] | | 1,050 (1)[a,d] | 1,305[a,d] |
| [**61**] | | | | 0,885 (2)[b,c] | 1,310 (2)[b,d] |

(a) $CH_3CN$ ou (b) $CH_2Cl_2$ désoxygéné 0,1 M TBAP; (c) $E_{1/2}$ (système réversible); (d) $E_p$ (potentiel de pic, système irréversible).

Le dérivé calix[4]pyrrole **61** présente une vague d'oxydation totalement réversible à $E_{1/2}$ = 0,88 V suivi d'une oxydation irréversible à $E_{pa}$ = 1,31 V [66] (Figure II-20).

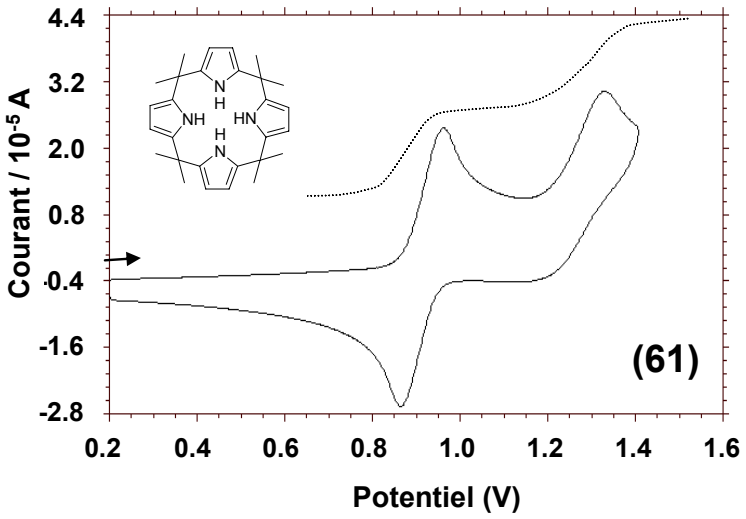



**Figure II-20** : Courbe de voltammétrie cyclique et courbe de voltammétrie en mode stationnaire (RDE) de **61** enregistrées dans l'acétonitrile ($5.10^{-4}$ M, 0,1 M TBAP ; électrode de travail : disque de carbone vitreux Ø = 3 mm ; *E* vs. DMFc/DMFc$^+$ ; voltammétrie cyclique : $\nu$ = 0,1 V/s ; RDE : $\nu$ = 10 mV/s, vitesse de rotation de l'électrode 550 tours/min).

La réversibilité de la première oxydation, à l'échelle de temps de la CV, est en accord avec la stabilisation du radical cation du pyrrole due à la présence de groupements alkyle en position 2 et 5 [67]. La hauteur comparable des deux vagues consécutives d'oxydation enregistrées sur électrode tournante tend à montrer que les deux processus mettent en jeu le même nombre d'électrons. Cependant, l'oxydation exhaustive de ce composé conduit systématiquement à des produits de dégradation qui sont oxydés au même potentiel ou à plus bas potentiel que le produit de départ **61**. En conséquence, le nombre exact d'électrons impliqués dans chacune de ces oxydations n'a pas pu être établi avec certitude.

Ce comportement illustre l'instabilité des produits d'oxydation de **61** à l'échelle de temps de l'électrolyse et démontre l'existence d'une étape chimique consécutive au transfert d'électron. Des travaux antérieurs ont en particulier démontré que des complexes de calix[4]pyrrole pouvaient subir une déalkylation ou une cyclisation intramoléculaire pour former des composés semblables aux calixphyrines [53]. Nous avons pu néanmoins estimer par voltammétrie sur électrode tournante le nombre d'électrons échangés en utilisant le complexe **56Zn** comme référence interne, en supposant que ces deux espèces ont des coefficients de diffusion comparables. Bien qu'une telle expérience de calibration ne donne pas des résultats totalement fiables [68], nous avons ainsi pu estimer que les deux oxydations successives de **61** mettent chacune en jeu deux électrons, conduisant à une espèce tétracationique qui correspond à l'oxydation monoélectronique de chaque fragment pyrrole du macrocycle. Enfin, l'absence de conjugaison entre les fragments pyrrole dans le cas particulier de **61** explique l'absence de vague de réduction dans le domaine des potentiels négatifs.

La comparaison de l'activité électrochimique de **59**, dont la première vague d'oxydation apparaît à 1,16 V (Figure II-21), avec celle de **61** montre que le fragment dipyrrine est plus difficile à oxyder que les fragments pyrrole α-disubstitués « isolés » du calix[4]pyrrole. La vague observée à –1,295 V, inexistante dans le cas de **61**, correspond donc à la réduction monoélectronique réversible d'un seul des deux fragments dipyrrine.

La calixphyrine-(**1***.1.1.1*) **58** est constituée d'un fragment tolyl-dipyrrine (comme dans **59**) et d'un fragment diméthyldipyrrométhane (comme pour **61**). En considérant que **58** doit présenter à la fois des caractéristiques propres à **59** et à **61**, il est très probable que le premier processus d'oxydation de **58** observé à 0,92 V corresponde à l'oxydation d'un pyrrole isolé de type calixpyrrole (Figure II-22). Mais, contrairement à ce qui a été observé pour le calixpyrrole **61**, la première oxydation de **58** n'est pas réversible puisqu'aucune vague

cathodique n'a pu être observée lors du balayage retour, même pour des vitesses de balayage plus élevées (jusqu'à 1 $V.s^{-1}$).

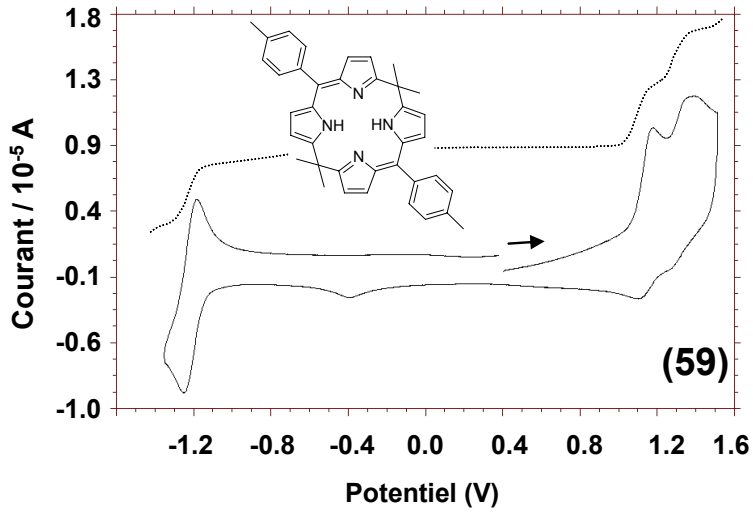



**Figure II-21** : Courbes de voltammétrie cyclique et courbe de voltammétrie en mode stationnaire (RDE) de **59** enregistrées dans le dichlorométhane ($5.10^{-4}$ M, 0,1 M TBAP ; électrode de travail : disque de carbone vitreux Ø = 3 mm ; *E* vs. $DMFc/DMFc^+$ ; voltammétrie cyclique : $\nu$ = 0,1 V/s ; RDE : $\nu$ = 10 mV/s, vitesse de rotation de l'électrode 550 tours/min).

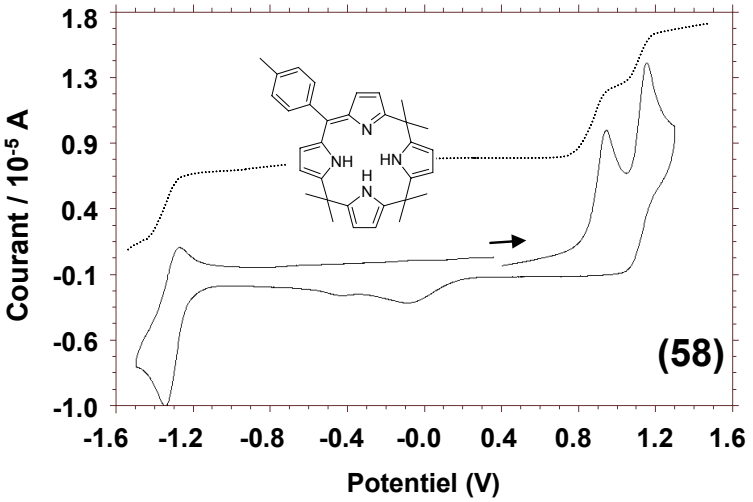



**Figure II-22** : Courbes de voltammétrie cyclique et courbe de voltammétrie en mode stationnaire (RDE) de **58** enregistrées dans le dichlorométhane ($5.10^{-4}$ M, 0,1 M TBAP ; électrode de travail : disque de carbone vitreux Ø = 3 mm ; *E* vs. $DMFc/DMFc^+$ ; voltammétrie cyclique : $\nu$ = 0,1 V/s ; RDE : $\nu$ = 10 mV/s, vitesse de rotation de l'électrode 550 tours/min).

L'irréversibilité des vagues d'oxydation de **58** et de **59** peut être attribuée à la présence dans leur structure d'une fonction imine basique qui peut déprotoner le radical cation du pyrrole formé par oxydation [69]. Le voltammogramme de **58**, enregistré sur électrode tournante en présence de son analogue ferrocénique **55** choisi comme référence interne et dont la première vague d'oxydation attribuée au couple $Fc/Fc^+$ est sans ambigüité

monoélectronique, a permis de montrer que les deux oxydations de **58** impliquent un électron. Aucune information ne nous a permis d'attribuer le deuxième processus d'oxydation, soit au fragment dipyrrine, soit au second pyrrole isolé.

Dans la région des potentiels positifs, les caractéristiques électrochimiques de **60** sont similaires à celles de **59**, avec deux vagues d'oxydation au delà de 1 V (Figure II-23). De la même manière que dans le cas des autres composés décrits ci-dessus, seul le premier processus d'oxydation à un électron peut être raisonnablement attribué au seul fragment pyrrole isolé. Il faut souligner que la différence significative entre les hauteurs relatives des deux paliers consécutifs de diffusion observés sur le voltammogramme enregistré sur électrode tournante, ne nous a pas permis de déterminer avec certitude le nombre d'électrons impliqués dans le second processus d'oxydation de **60**. Cette différence peut s'expliquer par l'existence de réaction(s) chimique(s) couplée(s) au transfert d'électron, ou par un phénomène d'adsorption à l'électrode. Contrairement aux espèces **58** et **59**, qui contiennent le fragment dipyrrine, deux réductions monoélectroniques successives sont observées pour **60** dans la zone des potentiels négatifs accessibles. Cette électroactivité spécifique est clairement associée au fragment tripyrrine, caractérisé par la présence de deux atomes de carbone *méso* hybridés $sp^2$. Notons par ailleurs que la première réduction de **60** se situe à un potentiel bien supérieur à celle de **58** et **59**, en accord avec une extension de la conjugaison qui stabilise l'espèce anionique formée et réduit la différence d'énergie entre l'orbital HOMO et LUMO [70].

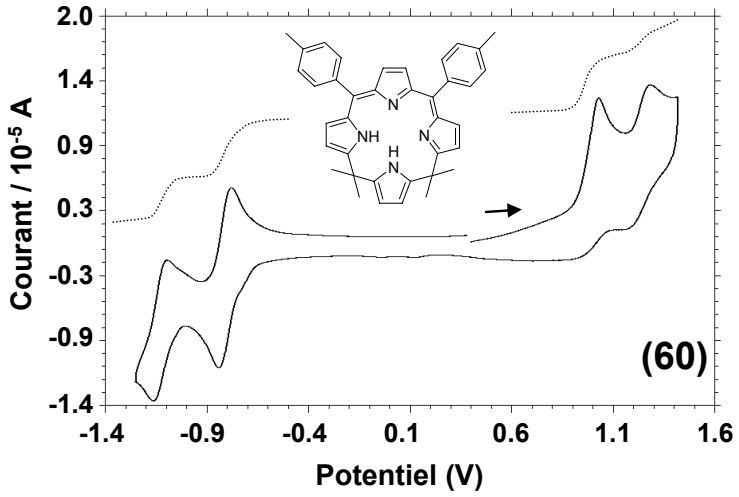



**Figure II-23** : Courbes de voltammétrie cyclique et courbe de voltammétrie en mode stationnaire (RDE) de **60** enregistrées dans le dichlorométhane ($5.10^{-4}$ M, 0,1 M TBAP ; électrode de travail : disque de carbone vitreux Ø = 3 mm ; *E* vs. $DMFc/DMFc^+$ ; voltammétrie cyclique : $\nu$ = 0,1 V/s ; RDE : $\nu$ = 10 mV/s, vitesse de rotation de l'électrode 550 tours/min).

### 2.5.2. Cas des *méso*-ferrocénylcalix[4]phyrines

Le voltamogramme cyclique de **55**, enregistré dans le dichlorométhane (0,1 M TBAP), présente une vague de réduction à un électron quasi-réversible à $E_{1/2}$ = –1,31 V ainsi que trois vagues d'oxydation monoélectroniques entre 0,6 et 1,1 V (Figure II-24). La première oxydation réversible à $E_{1/2}$ = 0,67 V, centrée sur le ferrocène, devient irréversible lorsque le balayage est poursuivi jusqu'à des potentiels plus élevés. La seconde oxydation, centrée sur le pyrrole et observée à $E_{1/2}$ = 0,86 V, reste réversible même en balayant jusqu'à 1,6 V. Le troisième processus anodique, attribué à une seconde oxydation du macrocycle, est caractérisé par une vague irréversible à $E_{pa}$ = 1,085 V.

La première oxydation centrée sur le macrocycle est observée à un potentiel proche de celui mesuré pour l'analogue *méso*-tolyl **58** (Tableau 1). Cette similitude permet d'attribuer cette oxydation au pyrrole isolé, qui est logiquement moins affecté par l'oxydation préalable du ferrocène. La quasi réversibilité de la première oxydation centrée sur le pyrrole est probablement la conséquence de la plus faible basicité du fragment dipyrrine due à l'effet inductif attracteur du ferricinium électrogénéré. Cette réversibilité confirme notre attribution puisqu'un système réversible similaire, résultant de l'effet de stabilisation du radical cation par la disubstitution en position 2,5 du pyrrole [67], a été observé dans le cas de l'octaméthylcalix[4]pyrrole **61**. En accord avec l'effet inductif donneur du ferrocène [71] qui est directement connecté au fragment dipyrrine, la seule vague de réduction quasi-réversible observée pour **55** apparaît à un potentiel légèrement supérieur à celui mesuré pour son analogue *méso*-tolyl **58** ($\Delta E \approx +50$ mV).

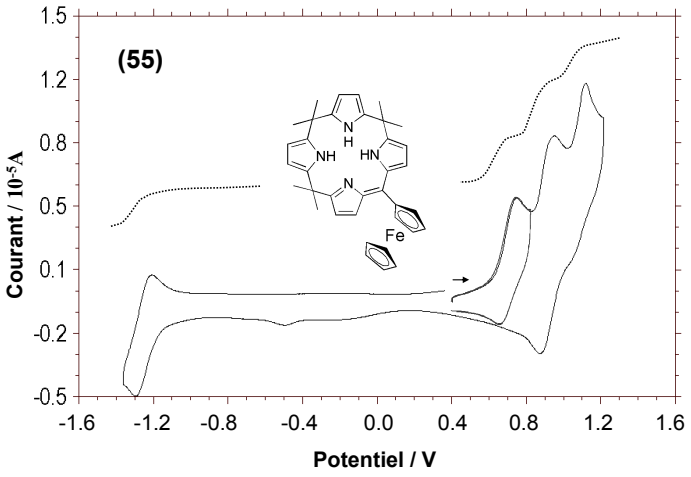



**Figure II-24** : Courbes de voltammétrie cyclique et courbe de voltammétrie en mode stationnaire (RDE) de **55** enregistrées dans le dichlorométhane ($5.10^{-4}$ M, 0,1 M TBAP ; électrode de travail : disque de carbone vitreux Ø = 3 mm ; *E* vs. $DMFc/DMFc^+$ ; voltammétrie cyclique : $\nu$ = 0,1 V/s ; RDE : $\nu$ = 10 mV/s, vitesse de rotation de l'électrode 550 tours/min).

Dans le cas de **56**, l'oxydation réversible des deux fragments ferrocène, chimiquement équivalents, est observée au même potentiel apparent ($E_{1/2}$ = 0,685 V ; $\Delta E_p$ = 110 mV, Figure II-25). Une expérience de coulométrie a permis de confirmer que le processus d'oxydation centré sur les ferrocènes est biélectronique. Les deux métallocènes sont donc oxydés à des potentiels très proches et peuvent être considérés comme électrochimiquement indépendants l'un de l'autre (voir chapitre I, paragraphe 4.2.4). Cette hypothèse a été confirmée en déterminant le potentiel d'oxydation de chacun des ferrocènes par simulation des courbes expérimentales avec le logiciel DIGISIM®, en supposant que le mécanisme électrochimique est de type EE. La différence de potentiel $\Delta E°$ entre les deux couples $Fc/Fc^+$ consécutifs a été estimée à 68 mV ± 6 mV. Cette valeur relativement faible est en accord avec l'interruption de la conjugaison et la distance élevée entre les deux groupements ferrocène (d(Fe(1)···Fe(2)) = 12,95 Å, mesurée à l'état solide) qui ne permet pas d'établir une communication significative à travers l'espace entre ces deux fragments rédox.

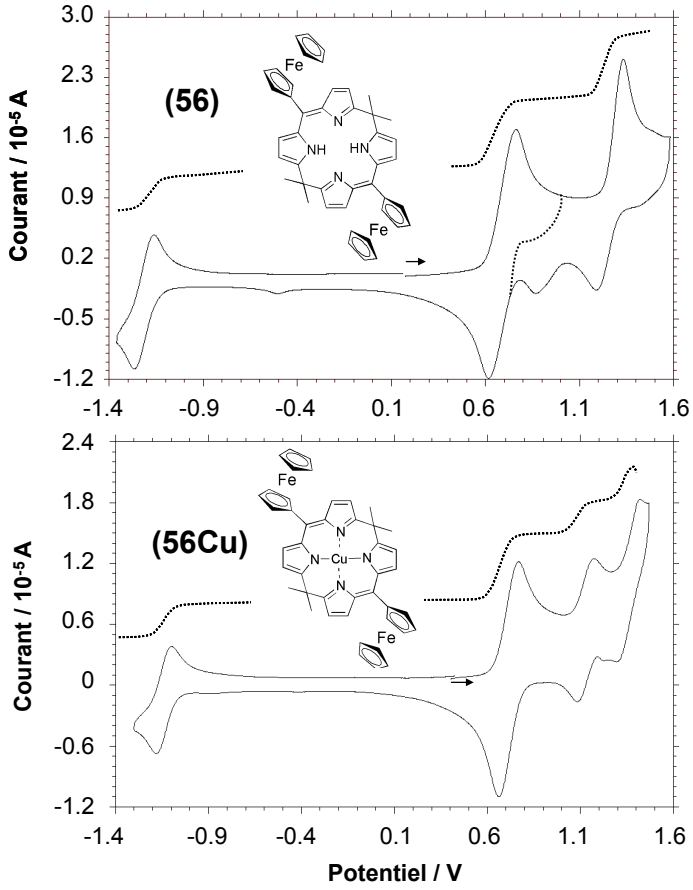



**Figure II-25** : Courbes de voltammétrie cyclique et courbe de voltammétrie RDE de **56** et **56Cu** enregistrées dans le dichlorométhane ($5.10^{-4}$ M, 0,1 M TBAP ; électrode de travail : disque de carbone vitreux Ø = 3 mm ; $E$ vs. $DMFc/DMFc^+$ ; voltammétrie cyclique : $\nu$ = 0,1 V/s ; RDE : $\nu$ = 10 mV/s, vitesse de rotation de l'électrode 550 tours/min).

L'électroactivité de **56** est également caractérisée par une seconde vague d'oxydation observée à $E_{pa}$ = 1,28 V. Elle est associée au balayage retour à deux vagues de réductions à $E_{pc}$ = 1,20 V et $E_{pc}$ = 0,87 V dont les intensités relatives sont peu influencées par la vitesse de balayage (de 0,05 à 1 V/s). Compte tenu de la structure relativement simple du macrocycle **56**, le pic d'oxydation observé à 1,28 V est attribué aux deux fragments dipyrrine. Cette oxydation est influencée par la présence de ferricinium en position *méso* puisqu'elle se produit à un potentiel supérieur ($\Delta E \approx 120$ mV) à celle de **59**. L'observation lors du balayage retour de deux vagues de réduction associées à la vague d'oxydation à 1,28 V suggère l'existence d'un mécanisme ECE dans lequel une réaction chimique couplée au transfert d'électron conduit à une nouvelle espèce qui est réduite à 0,87 V.

Il est important de préciser que l'électrolyse exhaustive de **56** conduit systématiquement à un produit de dégradation, non caractérisé, qui présente un unique système réversible caractérisé par un pic de réduction à $E_{pc}$ = 0,87 V. L'existence d'une étape de réaction chimique consécutive au transfert d'électrons a également été confirmée par la voltammétrie sur électrode à disque tournant, puisque le nombre d'électrons impliqués dans le deuxième processus d'oxydation n'a pas pu être déterminé avec certitude. Il a été estimé entre 1,5 et 2 électrons, par comparaison avec l'oxydation biélectronique centrée sur les ferrocènes. La voltammétrie enregistrée sur électrode tournante montre par ailleurs que la vague de réduction réversible à −1,26 V correspond au transfert d'un seul électron sur un des fragments dipyrrine de la molécule.

La métallation de **56** induit des modifications intéressantes. La courbe de voltammétrie cyclique du complexe **56Cu** est caractérisée par une vague d'oxydation à deux électrons centrée sur les ferrocènes ($E_{1/2}$ = 0,66 V). Cette première vague est suivie par deux systèmes quasi-réversibles à $E_{1/2}$ = 1,09 et 1,31 V attribués aux oxydations monoélectroniques des deux fragments dipyrrine (Figure II-25). La métallation de **56** par $Cu^{2+}$ conduit donc à une différentiation des deux sites dipyrrine avec un écart de potentiel $\Delta E$ de plus de 200 mV. Ce profond changement de l'activité rédox du macrocycle suite à la métallation, attribué à la stabilisation des fragments dipyrrine par le métal et par l'établissement d'une communication électronique « à travers le métal » entre ces deux motifs rédox, se caractérise également par un déplacement vers les potentiels négatifs de plus de 200 mV du potentiel d'oxydation du macrocycle.

Un changement significatif est également observé dans la zone des potentiels négatifs, avec un déplacement vers les potentiels positifs de la vague de réduction ($\Delta E$ = +100 mV), attribué à l'influence du caractère acide de Lewis du métal complexé. Ces différentes

attributions ne prennent pas en compte l'oxydation ou la réduction du centre cuivre(II). Il faut rappeler que dans le cas de la *méso*-tétraphénylporphyrine de cuivre(II) les deux oxydations monoélectroniques à 1,10 V et à 1,32 V, ainsi que les deux réductions à un électron observées à −1,22 et à −1,69 V, ont été attribuées à des processus rédox centrés sur le macrocycle porphyrinique et non sur le métal [72]. Bien que **56Cu** diffère d'une porphyrine, cette comparaison ainsi que la présence d'une vague de réduction monoélectronique similaire sur le composé **56Zn**, dont le métal ne peut se réduire, conforte l'attribution réalisée. En effet, le complexe de zinc de **56** présente une courbe de voltammétrie cyclique similaire à celle de **56Cu**, caractérisée par une vague d'oxydation réversible biélectronique à $E_{1/2}$ = 0,62 V centrée sur les ferrocènes, qui est suivie par deux vagues quasi-réversibles à $E_{pa}$ = 1,02 et 1,14 V. La métallation de **56** par un atome de Zn(II) entraîne un déplacement significatif du couple $Fc/Fc^+$, ainsi qu'un déplacement important vers les potentiels moins positifs ($\Delta E$ = –250 mV) du système rédox centré sur le macrocycle. L'écart entre les deux oxydations centrées sur le macrocycle est cependant plus faible que dans le cas de **56Cu**. La présence du Zn(II) au sein du macrocycle entraine également un déplacement vers les potentiels plus négatifs de la vague de réduction de la base libre ($\Delta E$ = –50 mV).

Le macrocycle **57** a un comportement électrochimique similaire à celui de **56** : une vague d'oxydation biélectronique réversible centrée sur les ferrocènes à $E_{1/2}$ = 0,670 V est suivie par un pic d'oxydation irréversible à $E_{pa}$ = 1,12 V (Figure II-26).

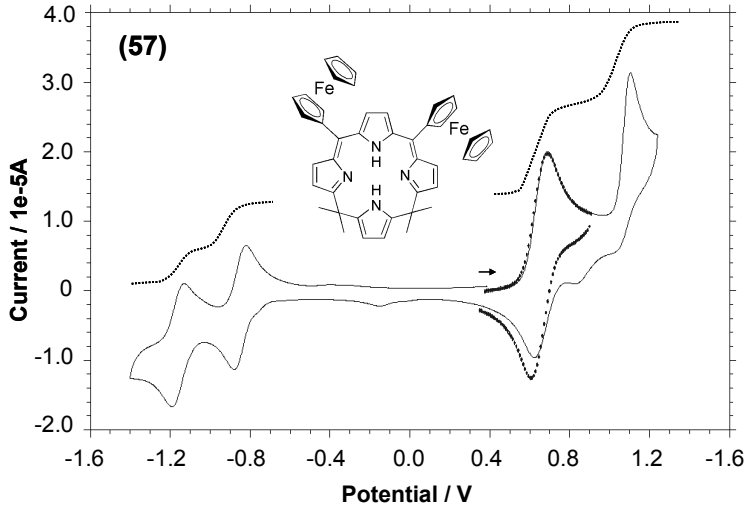



**Figure II-26** : Courbes de voltammétrie cyclique et courbe de voltammétrie RDE de **57** enregistrées dans le dichlorométhane ($5.10^{-4}$ M, 0,1 M TBAP ; électrode de travail : disque de carbone vitreux Ø = 3 mm ; *E* vs. $DMFc/DMFc^+$ ; voltammétrie cyclique : $\nu$ = 0,1 V/s ; RDE : $\nu$ = 10 mV/s, vitesse de rotation de l'électrode 550 tours/min).

Comme dans le cas de **55**, l'oxydation du macrocycle a lieu à un potentiel relativement bas et pourrait donc être attribuée à l'oxydation du pyrrole isolé dans le macrocycle. Cette hypothèse est confortée par la similitude entre les potentiels d'oxydation centrés sur les pyrroles « isolés » de **60** et **57**, qui dans le cas de **57** sont logiquement peu influencés par l'oxydation préalable des deux fragments ferrocène. La seconde vague d'oxydation peu réversible centrée sur le macrocycle à $E_{pa}$ = 1,125 V correspondrait donc à l'oxydation du fragment tripyrrine plus facile à oxyder que le fragment dipyrrine de **56** (1,28 V). Comme nous l'avons déjà observé dans le cas de **56**, le courant limite de diffusion mesuré pour le second processus d'oxydation ne correspond pas à un nombre entier d'électrons échangés (Figure II-26). Ce résultat, ainsi que la présence au balayage retour d'une vague de réduction de faible intensité à $E_{pc}$ = 0,850 V, suggère également l'existence d'un mécanisme ECE. En raison de la faible stabilité des formes oxydées, aucune information supplémentaire n'a pu être obtenue par électrolyse exhaustive de **57**, qui a conduit systématiquement à des produits de dégradation non identifiés. Il est intéressant de mentionner que, contrairement au cas des dérivés **55** et **56**, la vague d'oxydation relative aux motifs ferrocène dans **57** n'est apparue réversible que lorsque les expériences d'électrochimie ont été conduites sous une atmosphère d'argon sec strictement contrôlée. Cette observation démontre la grande réactivité des formes oxydées de **57** vis-à-vis des traces d'eau et d'oxygène, en particulier par comparaison avec celle de **55**, **56**. De plus, comme dans le cas de l'isomère **56** la présence d'une seule vague d'oxydation pour les deux fragments ferrocène révèle l'absence de communication entre les deux métallocènes. Ceci a été confirmé en simulant les courbes tracées à différentes vitesses de balayage (de 0,1 à 1 $V.s^{-1}$), en supposant un mécanisme de type EE. Bien que les deux ferrocènes soient potentiellement connectés par l'intermédiaire du tripyrrine conjugué, l'écart de potentiel entre les deux oxydations est estimé à 60 mV ± 8 mV, en accord avec une absence de communication électronique qui conduit à l'observation d'une seule vague d'oxydation pour les deux ferrocènes. Tout comme son homologue non ferrocénique **60**, la calix[4]phyrine **1**.**1**.*1*.*1*) **57** présente deux vagues de réduction monoélectronique réversible à $E_{1/2}$ = –0,820 et –1,125 V attribuées à la réduction du fragment tripyrrine et qui sont légèrement déplacées vers des potentiels plus négatifs (–30 mV et –10 mV respectivement). La présence de deux ferrocènes directement connectés sur la tripyrrine enrichit ce chromophore en électron et rend sa réduction plus difficile.

# 3. PROTONATION DES CALIPHYRINES REDOX 55-57

## 3.1. Introduction

Les macrocycles constitués de pyrrole présentent un grand intérêt en reconnaissance moléculaire d'anions [73]. L'octaméthylcalix[4]pyrrole a en particulier fait l'objet de nombreuses investigations qui ont mis en lumière ses propriétés de complexation des ions halogénures *via* la formation de quatre liaisons hydrogène NH···$X^-$ favorisées par la conformation en cône des hétérocycles complexant (Figure II-27) .

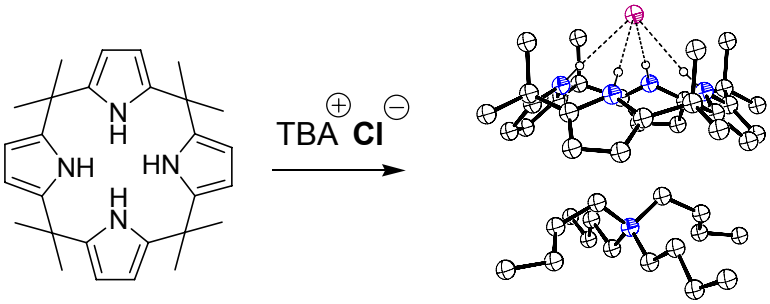



**Figure II-27** : Représentation de l'octaméthyl-calix[4]pyrrole et vue ORTEP [55] du complexe formé avec TBACl [64].

De nombreux travaux ont également mis en évidence la formation de complexes anioniques, en solution ainsi qu'à l'état solide, à partir de formes protonées de macrocycles de type porphyrine étendues [74]. L'exemple le plus connu est celui du dérivé pentapyrrolique sapphyrine capable de complexer de nombreuses espèces anioniques au centre de la cavité macrocyclique par liaisons hydrogène et interactions électrostatiques [75] (Figure II-28).

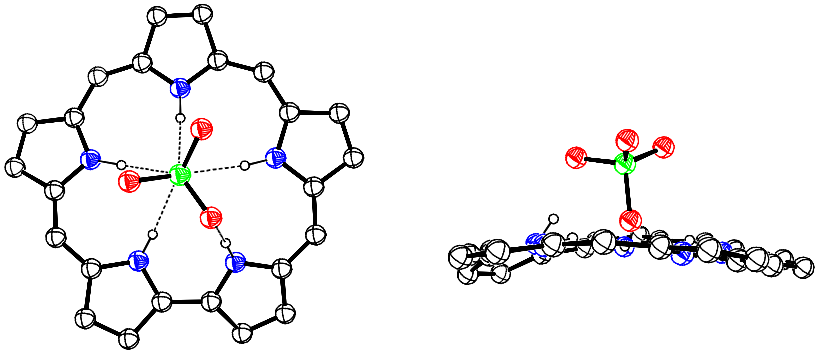


**Figure II-28** : Vues ORTEP [55] de la structure radiocristallographique du complexe $[Sapph.2H]^{2+}$. $[HPO_4]^{2-}$ Les substituants en position β des pyrroles n'ont pas été représentés pour des raisons de clarté [75].

Il existe également quelques exemples de récepteurs biologiques à base de pyrrole dont la fonction est la complexation ou le transport d'espèces anioniques. En 1992, la structure cristallographique d'une déaminase porphobilinogène révèle la présence d'un cofacteur de type dipyrrométhane lié à un anion carboxylate d'une protéine [76]. Les ionophores symport dérivés de la prodigiosine jouent également un rôle essentiel dans le transport et la régulation des ions $H^+/Cl^-$ (Figure II-29).

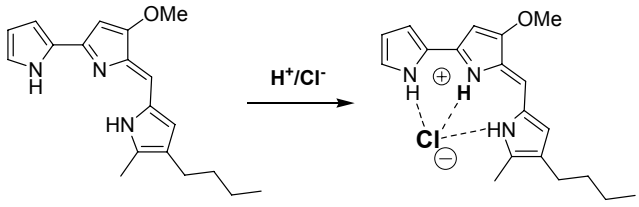



**Figure II-29** : Complexation de $H^+$ $Cl^-$ par la prodigiosine.

Ces dérivés de type tripyrrine, utilisés pour leur propriétés antibiotiques et anticancéreuses [77, 78], ont une structure et des propriétés physico-chimiques comparables à celles des macrocycles hybrides de type calixphyrine.

Nous avons donc étudié la protonation des récepteurs décrits dans les paragraphes précédents puis nous avons analysé leurs propriétés de complexation d'espèces anioniques. Cette étude a été réalisée en partie dans le cadre du stage de master 2$^{ème}$ année de Xavier Chevalier.

## 3.2. Etude par spectroscopie de RMN $^1$H

Les calixphyrines **55-57** présentent des caractéristiques tout à fait adaptées à la complexation d'espèces anioniques via la formation de liaisons hydrogène avec les fonctions NH des fragments pyrroles [1, 6, 79, 80]. La conjugaison partielle du macrocycle conduit en outre à l'existence d'une ou deux fonctions imine basiques dont la protonation permet d'accroître le potentiel complexant de ces récepteurs hybrides. L'insertion d'une ou deux charges positives va permettre d'augmenter leur capacité à s'associer à un anion *via* l'établissement d'interactions électrostatiques et de liaisons hydrogène supplémentaires. Pour les trois calixphyrines étudiées, la protonation du macrocycle est clairement mise en évidence par spectroscopie de RMN $^1$H. L'addition de quantité croissante d'acide perchlorique en solution dans $CH_3CN$ entraîne la disparition progressive des signaux de la base libre au profit

de nouveaux signaux attribués aux récepteurs protonés (Figure II-30, Figure II-31 et Figure II-32).

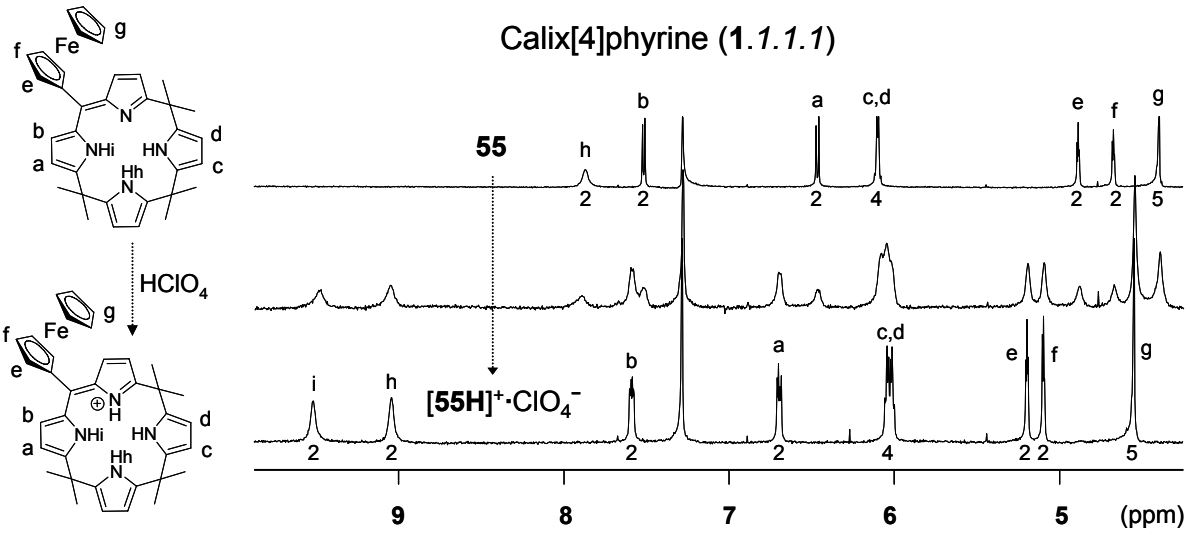



**Figure II-30** : Evolution du spectre RMN $^{1}$H de **55** lors de l'ajout de $HClO_4$ (de 0 à 1 équivalent, $5.10^{-3}$ M, 250 MHz, $CDCl_3$).

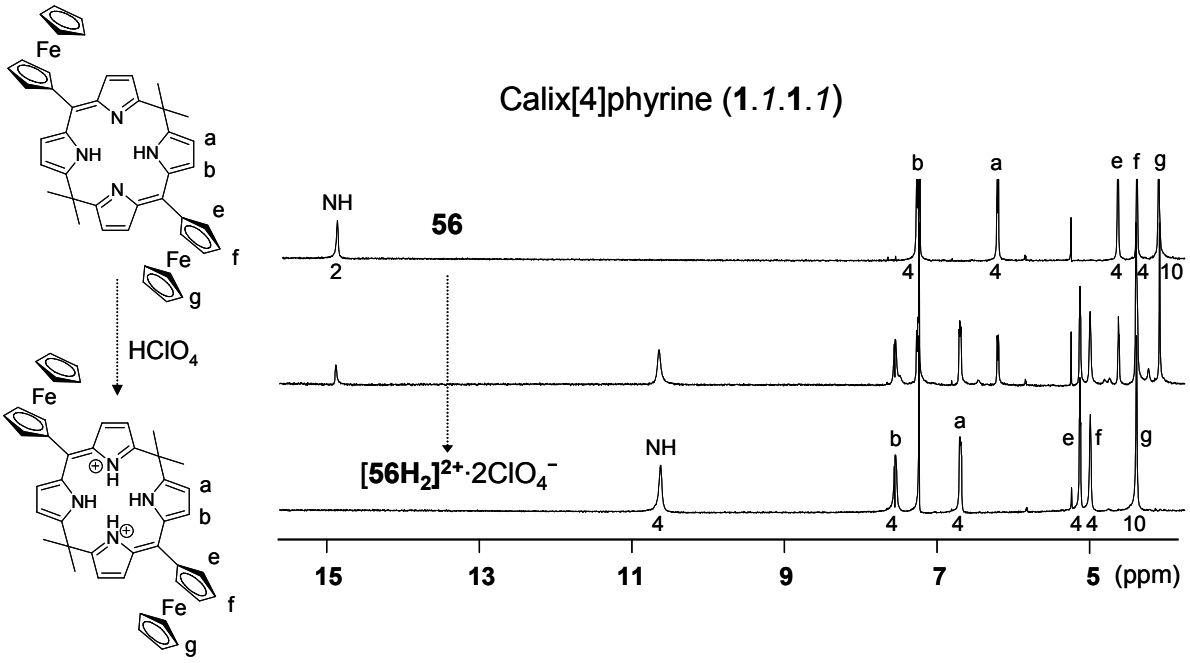



**Figure II-31** : Evolution du spectre RMN $^{1}$H de **56** lors de l'ajout de $HClO_4$ (de 0 à 2 équivalents, $5.10^{-3}$ M, 250 MHz, $CDCl_3$).

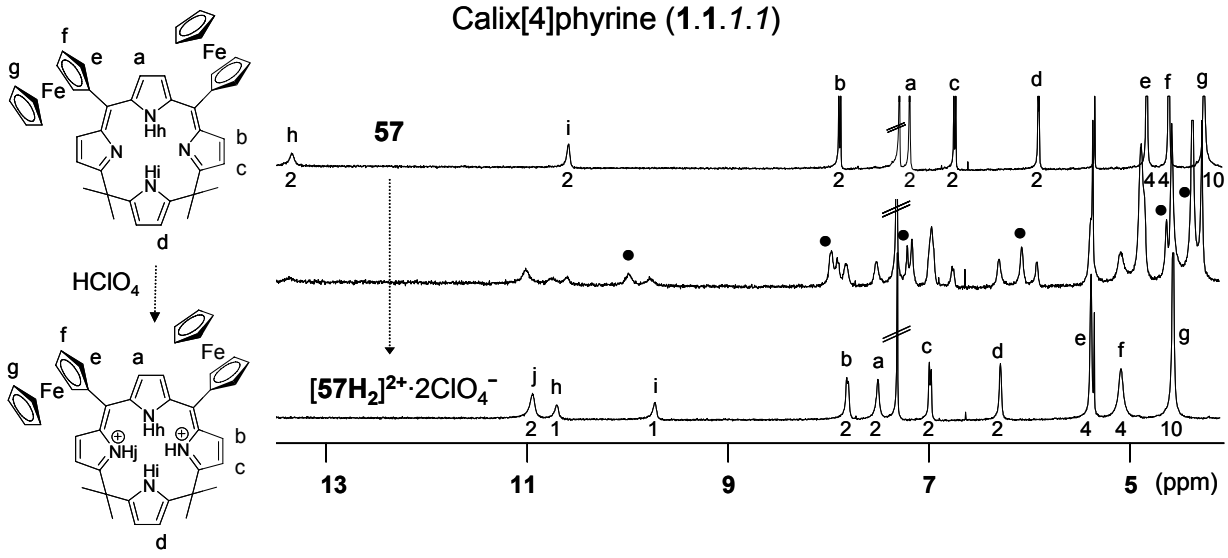



**Figure II-32** : Evolution du spectre RMN $^1$H de 57 lors de l'ajout de $HClO_4$ (de 0 à 2 équivalents, $5.10^{-3}$ M, 250 MHz, $CDCl_3$). Le symbole ● indique les signaux se l'espèce monoprotonée.

L'évolution régulière observée lors de l'addition d'acide à des solutions de calix[4]phyrine (**1**.*1*.*1*.*1*) **55** et calix[4]phyrine (**1**.*1*.**1**.*1*) **56** permet d'attribuer avec certitude les signaux correspondants aux différents protons des espèces mono- et diprotonées [**55H**]$^+$·$ClO_4^-$ et [**56H$_2$**]$^{2+}$·$2ClO_4^-$. L'attribution des signaux relatifs à NHi et NHh de [**55H**]$^+$·$ClO_4^-$ (Figure II-33), ainsi que l'ensemble des signaux de la calix[4]phyrine (**1**.**1**.*1*.*1*) protonée [**57H$_2$**]$^{2+}$·$2ClO_4^-$, a nécessité l'utilisation de techniques de RMN bidimensionnelles (COSY $^1$H-$^1$H et HMQC $^1$H-$^{13}$C). Cette attribution repose en partie sur les taches de corrélation de faibles intensités observées sur la carte COSY entre les protons NH et les protons *β*-pyrroliques (Figure II-34). Ainsi, les protons Ha et Hb de [**55H**]$^+$·$ClO_4^-$ présentent une tache de corrélation entre eux mais également avec le signal à 9,8 ppm. Cette tache est donc attribuée au proton Hi (Figure II-33). De la même manière, les protons Hb et Hc de [**57H$_2$**]$^{2+}$·$2ClO_4^-$ présentent une tache de corrélation entre eux mais également avec le signal à 10,8 ppm qui est logiquement attribuée au proton Hj (Figure II-34). Il est intéressant de noter que l'addition de faible quantité d'acide perchlorique à une solution de **57** conduit à l'apparition de nouveaux signaux sur le spectre de RMN $^1$H, qui ne correspondent ni à ceux de la base libre ni à ceux de l'espèce diprotonée (marqués par le symbole ●, Figure II-32). Ceux-ci sont attribués aux protons de l'intermédiaire calixphyrine monoprotonée [**57H**]$^+$·$ClO_4^-$. Ce comportement contraste avec l'étude de la protonation de **56** qui ne fait apparaître que les signaux de la base libre et de l'espèce diprotonée [**56H$_2$**]$^{2+}$·$2ClO_4^-$. L'absence de communication entre les deux sites de protonation de **56** peut expliquer cette différence.

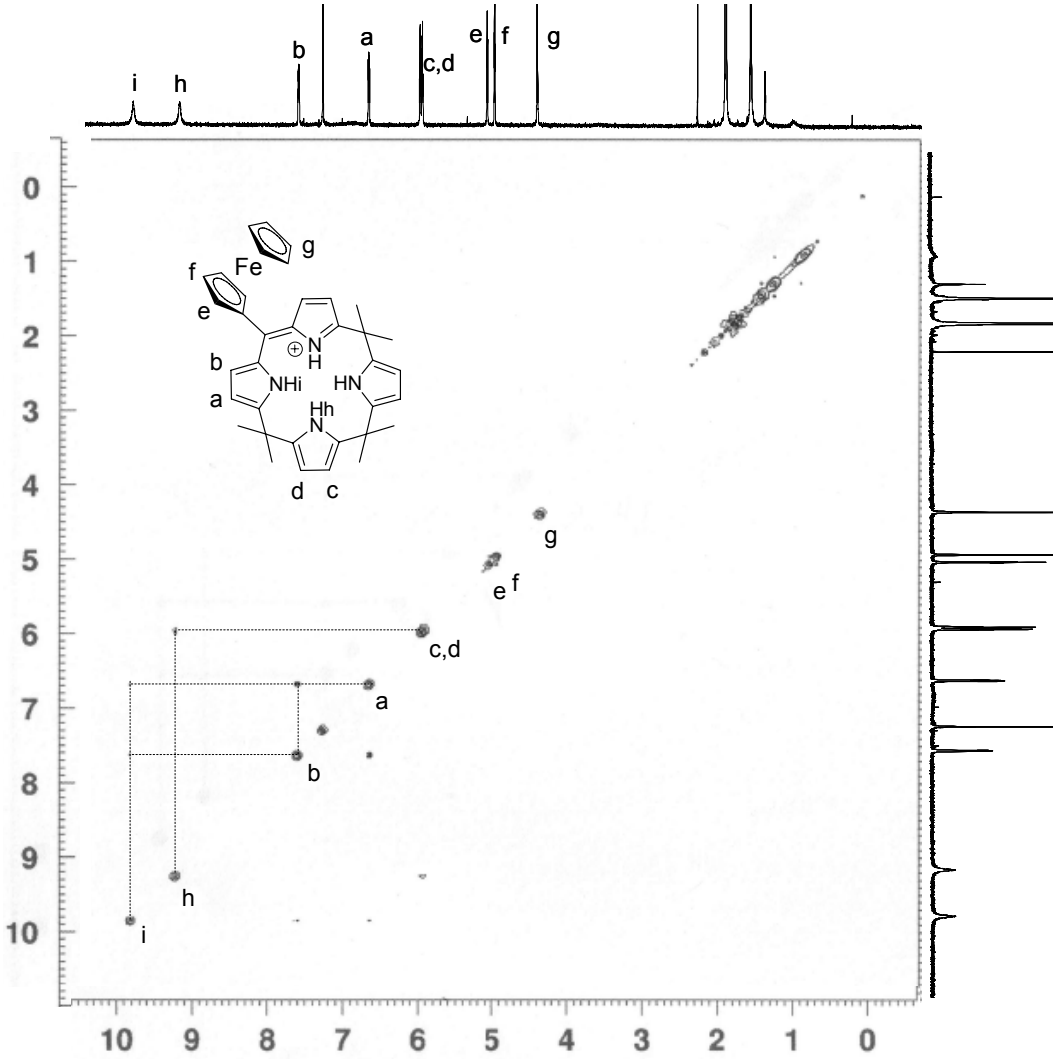



**Figure II-33** : Carte RMN COSY ($^1$H-$^1$H) de [**55H**]$^+$·$ClO_4^-$ ($5.10^{-3}$ M, $CDCl_3$, 400 MHz).

D'une manière générale la protonation entraîne un déblindage significatif des signaux attribués aux protons des ferrocènes et aux protons *β*-pyrroliques des fragments dipyrrine ou tripyrrine, tandis que les signaux attribués aux fonctions NH des fragments dipyrrine ou tripyrrine et aux protons *β*-pyrroliques des fragments dipyrrométhane sont déplacés vers les champs forts. Ces deux effets antagonistes s'expliquent d'une part par la diminution de la densité électronique due à la protonation et, d'autre part, par un possible changement de conformation de la molécule ou par une association avec un ou plusieurs anions perchlorate. Il faut également souligner que la protonation de **55** pour former [**55H**]$^+$·$ClO_4^-$ fait apparaître le signal attribué aux protons NHi du fragment dipyrrine qui n'est pas observé sur le spectre de la base libre (Figure II-30).

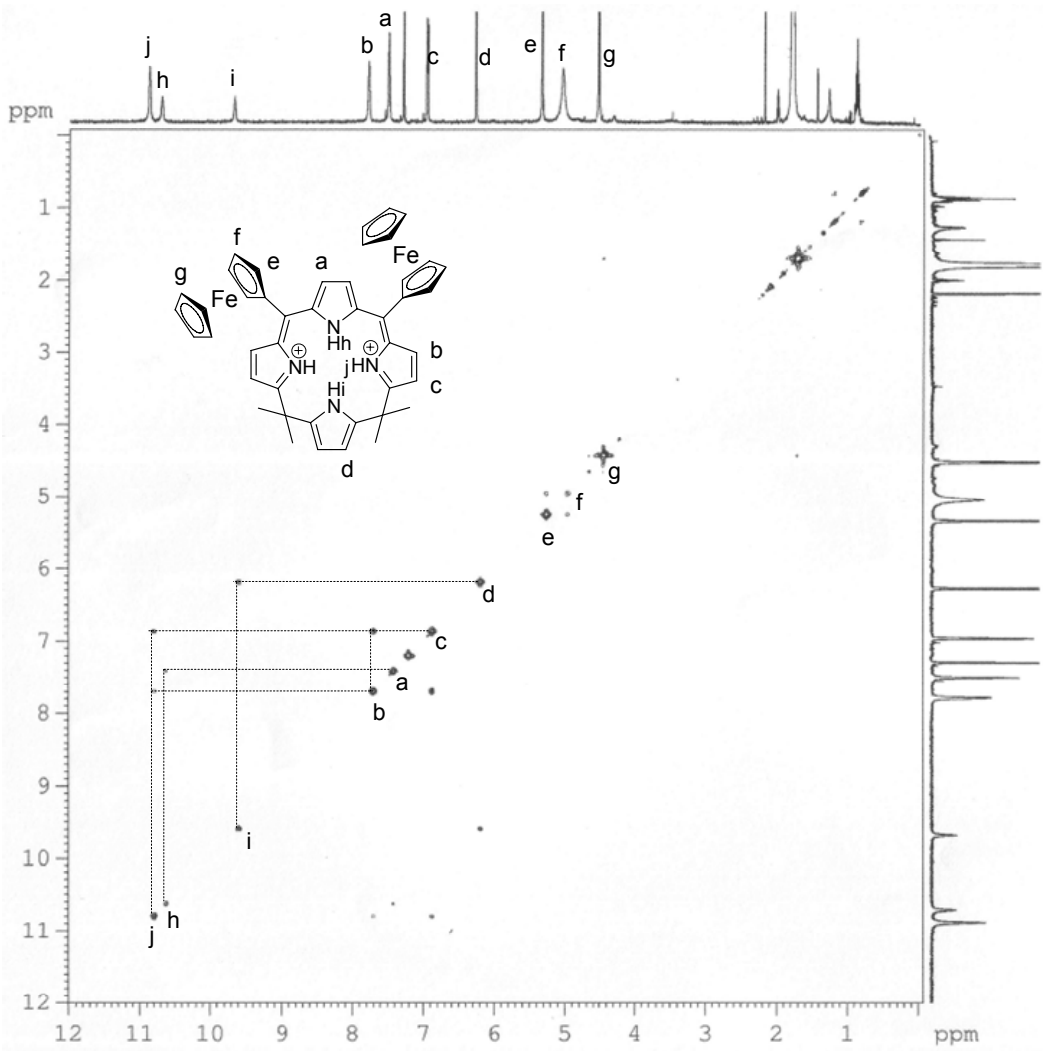



**Figure II-34** : Carte RMN COSY ($^1$H-$^1$H) de [**57H**]$^+$·$ClO_4^-$ ($5.10^{-3}$ M, $CDCl_3$, 400 MHz).

## 3.3. Etude par spectroscopie d'absorption UV-visible

La protonation des récepteurs **55-57** a également été suivie par spectroscopie d'absorption UV-visible. L'addition d'acide perchlorique à une solution de base libre entraîne la disparition des bandes d'absorption des espèces initiales au profit de nouvelles bandes plus intenses et de plus faible énergie correspondant aux molécules protonées (Figure II-35, Figure II-36 et Figure II-37). Les spectres des calixphyrines [**55H**]$^+$·$ClO_4^-$ et [**56H$_2$**]$^{2+}$·$2ClO_4^-$ présentent trois bandes principales dans les mêmes gammes de longueur d'onde (398, 507 et 723 nm pour [**55H**]$^+$·$ClO_4^-$ et 407, 469 et 723 nm pour [**56H$_2$**]$^{2+}$·$2ClO_4^-$) et cette similitude s'explique par la présence du même chromophore dans ces deux molécules (Figure II-35 et Figure II-36). Contrairement au cas de **56**, il est possible de distinguer les deux protonations successives de la calixphyrine **57**, conformément à ce que l'on avait observé lors du suivi de

la protonation par RMN $^1$H. L'intensité de la bande d'absorption à 700 nm augmente progressivement lors de la fixation du premier proton (0 à 1 équivalents d'$HClO_4$), puis diminue lorsque le deuxième site basique est protoné (1 à 2 équivalents d'$HClO_4$) (Figure II-37). L'apparition de deux points isosbestiques successifs à 630 puis 617 nm confirme par ailleurs l'existence de deux équilibres successifs au cours de l'ajout d'acide.

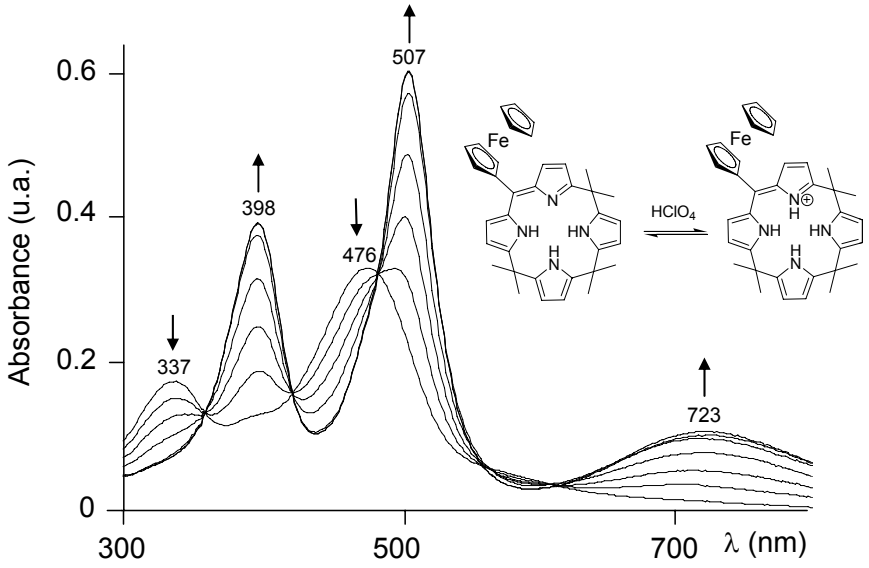



**Figure II-**35 : Evolution du spectre d'absorption UV-visible de **55** lors de l'ajout d'$HClO_4$ (de 0 à 1 équivalent, $2{,}5.10^{-5}$ M, $CH_2Cl_2$, l =1cm).

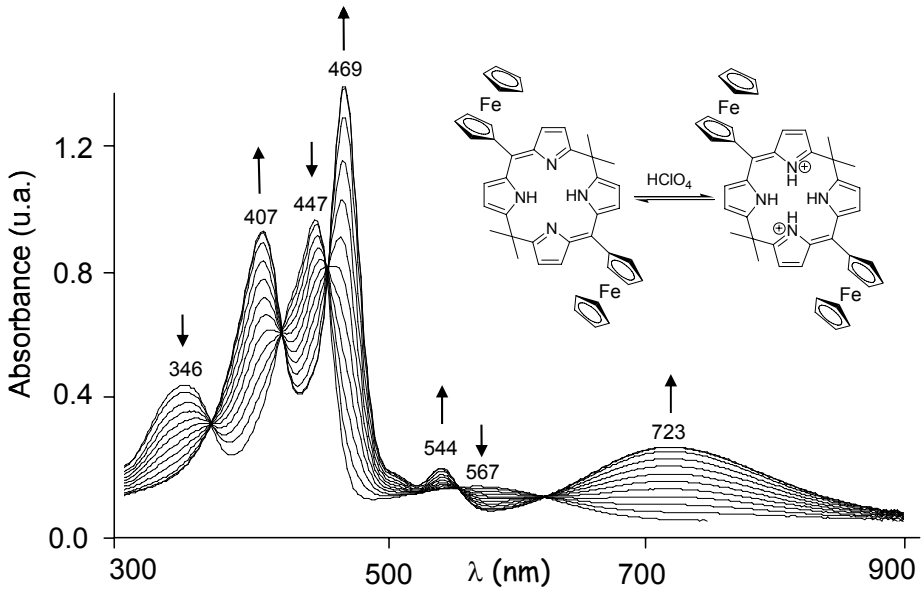



**Figure II-36** : Evolution du spectre d'absorption UV-visible de **56** lors de l'ajout d'$HClO_4$ (de 0 à 2 équivalents, $2{,}5.10^{-5}$ M, $CH_2Cl_2$, l =1cm).

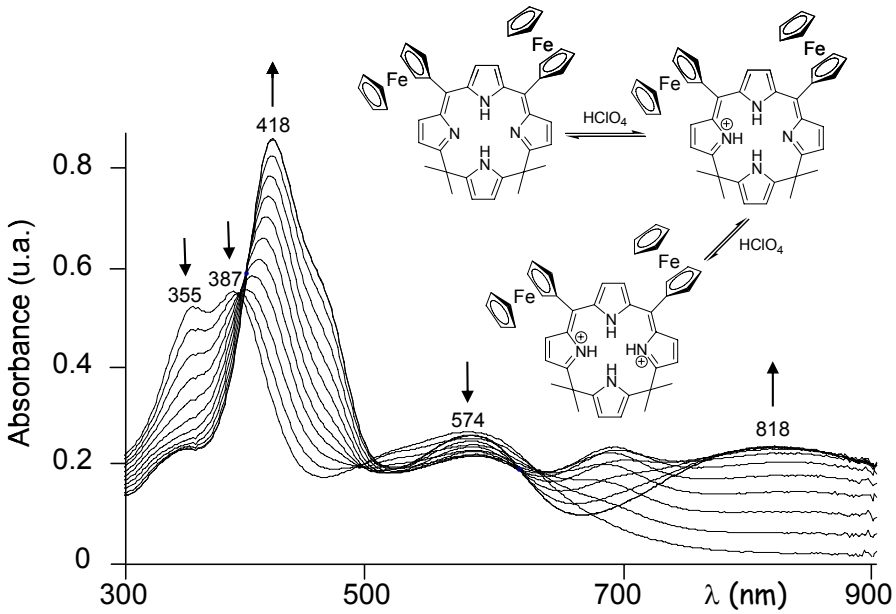



**Figure II-37 :** Evolution du spectre d'absorption UV-visible de **57** lors de l'ajout d'$HClO_4$ (de 0 à 2 équivalents, $2{,}5.10^{-5}$ M, $CH_2Cl_2$, l =1cm).

## 3.4. Etude électrochimique

L'activité électrochimique des récepteurs **55-57** évolue également de façon très importante lors de la protonation. Ainsi l'addition d'acide perchlorique entraîne la disparition progressive du signal réversible attribué aux couples $Fc/Fc^+$ de la base libre au profit de nouveaux systèmes qui apparaissent à plus haut potentiel, attribués à l'oxydation du (ou des) ferrocène(s) de l'espèce protonée (Figure II-38, Figure II-39 et Figure II-40).

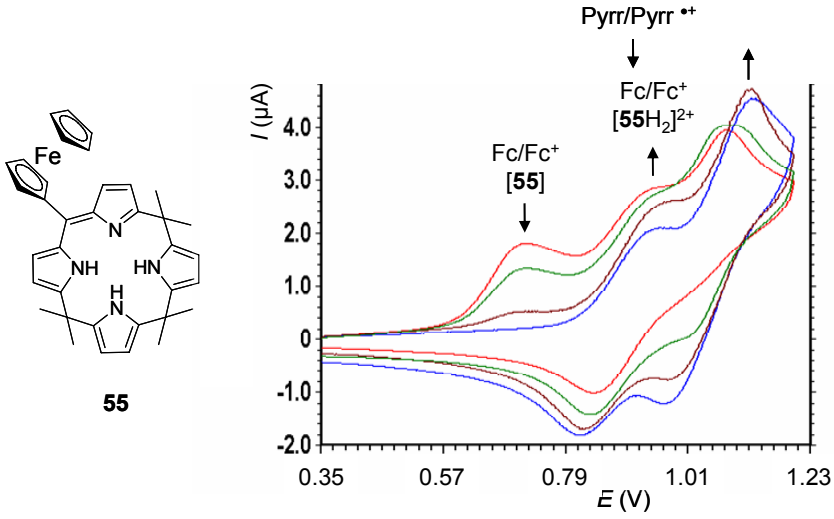



**Figure II-38 :** Evolution de la courbe de voltammétrie cyclique de **55** lors de l'ajout de $HClO_4$ (de 0 à 1 équivalent, $5.10^{-4}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, électrode de travail : carbone vitreux Ø 3 mm, référence : $Ag/AgNO_3$ $10^{-2}$ M).

En accord avec un appauvrissement de la densité électronique du récepteur et l'apparition de charges positives rendant les récepteurs plus difficiles à oxyder, les potentiels d'oxydation des couples $Fc/Fc^+$ sont déplacés de + 200 mV pour les trois calixphyrines **55** -**57**.

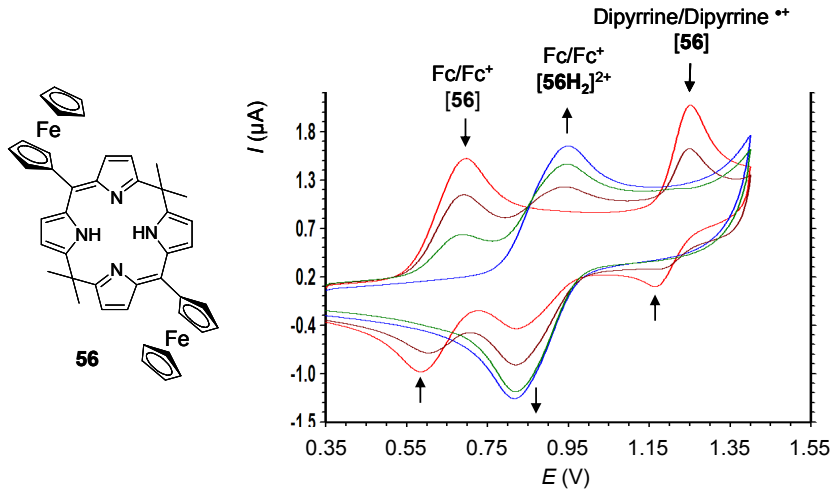



**Figure II-39 :** Evolution de la courbe de voltammétrie cyclique de **56** lors de l'ajout de $HClO_4$ (de 0 à 2 équivalents, $5.10^{-4}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, électrode de travail : carbone vitreux Ø 3 mm, référence : $Ag/AgNO_3$ $10^{-2}$ M).

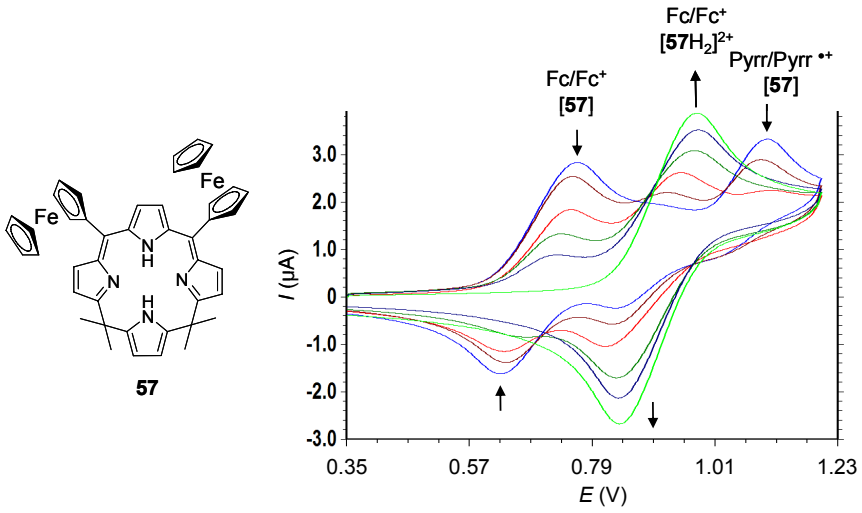



**Figure II-40** : Evolution de la courbe de voltammétrie cyclique de **57** lors de l'ajout de $HClO_4$ (de 0 à 2 équivalents, $5.10^{-4}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, électrode de travail : carbone vitreux Ø 3 mm, référence : $Ag/AgNO_3$ $10^{-2}$ M).

## 4. PROPRIETES DE COMPLEXATION D'ANIONS

Les récepteurs $[\mathbf{55H}]^+ \cdot ClO_4^-$, $[\mathbf{56H_2}]^{2+} \cdot 2ClO_4^-$ et $[\mathbf{57H_2}]^{2+} \cdot 2ClO_4^-$ présentent des signatures spectroscopiques et électrochimiques spécifiques susceptibles d'être modifiées par la complexation d'espèces anioniques. La nature et l'amplitude de ces perturbations permet

d'identifier le processus d'association et d'estimer la force des interactions mises en jeu [64, 81]. Nous avons en particulier étudié le comportement de ces récepteurs hybrides protonés en présence des anions halogénures. Cette étude n'a pu être réalisée avec les anions fluorures car leur basicité relative conduit systématiquement à la déprotonation des récepteurs macrocycliques.

## 4.1. Cas du récepteur calix[4]phyrine (1.*1.1.1*) [55H]$^{+}$·ClO$_4^{-}$

Au cours des expériences de spectroscopie de RMN $^1$H, nous avons constaté d'une manière générale que les protons des fonctions NH des macrocycles sont logiquement beaucoup plus influencés par la complexation d'anions que les protons des groupements ferrocène, méthyle et en position β-pyrroliques. L'évolution des signaux de résonance de ces protons a donc été suivie durant l'ajout d'anions afin de pouvoir caractériser les interactions et quantifier la force des processus de complexation. Il faut souligner que lors de ces titrages, quel que soit le récepteur ou l'anion employé, les protons à l'intérieur de la cavité du macrocycle (protons NH) sont déblindés, alors que les protons à la périphérie du macrocycle (ferrocène, *β*-pyrroliques) sont blindés suite à l'ajout d'anions.

Lors du titrage RMN de [**55H**]$^{+}$·ClO$_4^{-}$ en solution dans le chloroforme deutéré par les halogénures, les signaux les plus influencés sont ceux correspondant aux protons NHh du fragment dipyrrométhane et, dans une moindre mesure, ceux correspondant aux protons NHi du fragment dipyrrine (Figure II-41 et Figure II-43).

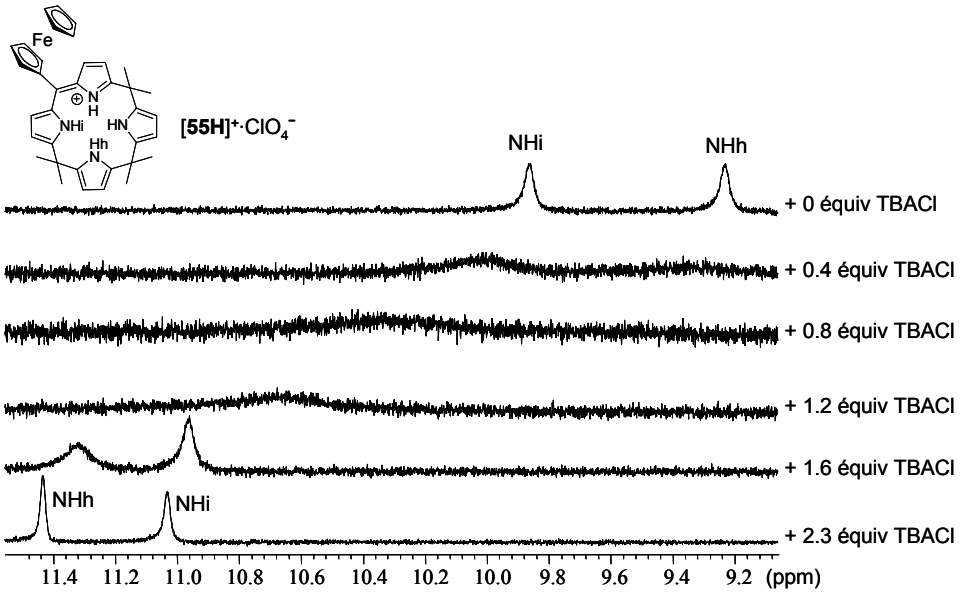



**Figure II-41** : Evolution du spectre RMN $^1$H de **[55H]$^{+}$·ClO$_4^{-}$** lors de l'ajout de TBACl (de 0 à 2,3 équivalents, $9{,}1 \leq \delta \leq 11{,}5$ ppm, $5.10^{-3}$ M, 400 MHz, $CDCl_3$).

Le signal du proton NHh disparaît progressivement (dosages de $Cl^-$ et $Br^-$ uniquement), puis réapparaît à un champ plus faible que celui de NHi (Figure II-41). Ce déblindage plus important de NHh par rapport à NHi, observé plus clairement lors de l'addition d'ions bromure, a pu être confirmé par l'analyse des spectres de RMN 2D cosy $^1$H-1H (Figure II-42) et HMQC pour le complexe [**55H**]$^+\cdot Cl^-$. Les protons Ha et Hb présentent une tache de corrélation entre eux, mais également avec le signal à 10,9 ppm qui est donc logiquement attribué aux protons Hi (Figure II-42).La comparaison de ce spectre avec celui de la Figure II-33 (espèce protonée sans chlorure) confirme sans ambiguïté l'inversion des signaux des protons relatifs aux protons Hi et Hh lors de la complexation de [**55H**]$^+\cdot ClO_4^-$ par les ions chlorure. L'addition d'iodure n'entraîne pas cette inversion et le signal attribué à NHi reste plus déblindé que celui de NHh, même si ce dernier subit le déplacement chimique le plus important au cours du titrage ($\Delta\delta$ ~ 1 ppm) (Figure II-43). Le déplacement important ($\Delta\delta_{max[\mathbf{55}H]^+\cdot Cl^-} \approx 2{,}25$ ppm) du signal attribué aux protons NHh des fragments pyrrole « isolés » est en accord avec la déformation du macrocycle qui permet une orientation favorable de ces motifs donneurs de liaisons hydrogène (cf. vue ORTEP de **55**, Figure II-10). Au contraire, l'effet limité de la complexation sur le déplacement chimique des protons NHi est la conséquence d'une interaction moins favorable des ions halogénure avec les atomes d'hydrogène du fragment dipyrrine protoné dont la conjugaison limite les possibilités de déformation.

D'une manière générale, les déplacements chimiques mesurés lors de l'ajout d'ions halogénure évoluent selon des courbes de formes sigmoïdales et l'amplitude de la variation du déplacement chimique des signaux est corrélée à l'électronégativité des anions ajoutés (Figure II-43). De telles modifications, caractérisées en particulier par une « phase d'initiation » plus ou moins marquée, suggère clairement l'existence d'équilibres multiples et/ou la formation de complexes de stœchiométrie élevée [81]. L'évolution observée en présence d'anions chlorure et bromure est néanmoins compatible avec une interaction forte avec le récepteur protoné [**55H**]$^+\cdot ClO_4^-$. La stœchiométrie du complexe formé avec l'anion bromure peut en particulier être estimée en considérant que le spectre de RMN $^1$H n'évolue plus après ajout d'un équivalent d'anion. Ce comportement est en accord avec la formation du complexe [**55H**]$^+\cdot Br^-$ selon un équilibre de stœchiométrie 1:1. L'association avec les ions iodure est trop faible pour évaluer la stœchiométrie d'après l'évolution des déplacements chimiques et la « phase d'initiation » observée en présence de chlorure ne permet pas non plus une analyse précise du processus de complexation.

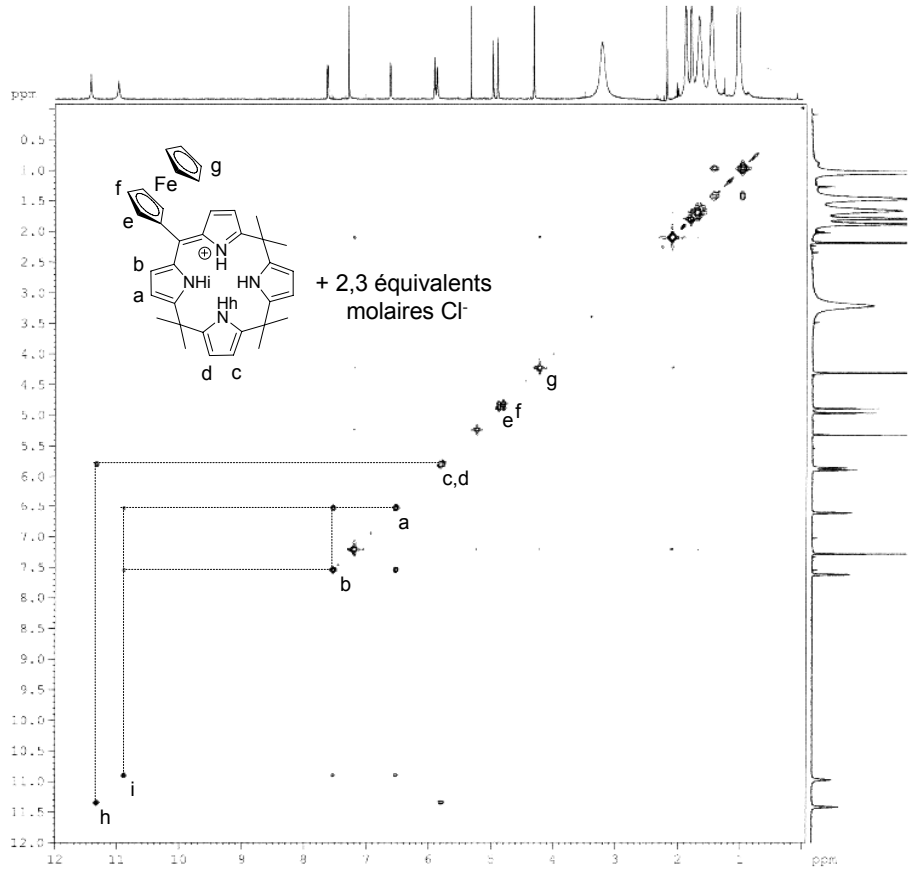



**Figure II-42** : Carte COSY (1H-1H) de [**55H**]$^{+}$·ClO4$^{-}$ enregistrée après l'ajout de 2,3 équivalents molaires de TBACl (5.10-3 M, $CDCl_3$, 400 MHz).

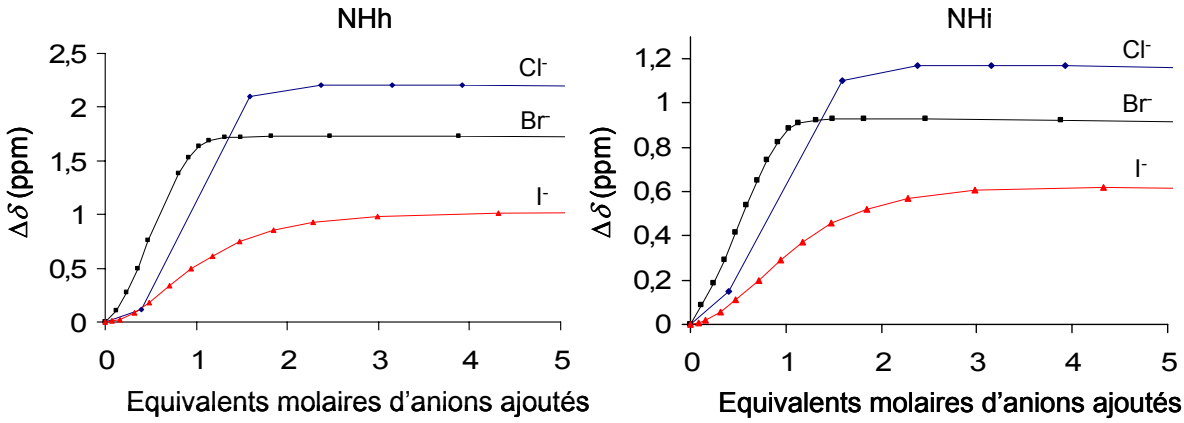



**Figure II-43** : Evolution des déplacements chimiques des signaux NHh et NHi de [**55H**]$^{+}$·$ClO_4^{-}$ lors de l'ajout de quantité croissante d'anions halogénure ($5.10^{-3}$ M, $CDCl_3$, 250 MHz).

Les processus de complexation de [**55H**]$^{+}$·$ClO_4^{-}$ ont également été étudiés par spectroscopie d'absorption UV-Visible (Figure II-44A). Les courbes représentant l'évolution de l'absorbance à une longueur d'onde donnée présentent également des formes sigmoïdales qui ne permettent pas une interprétation simple. L'évolution de l'absorbance du récepteur [**55H**]$^{+}$·$ClO_4^{-}$ en solution dans le dichlorométhane est caractérisée par une « phase

d'initiation » particulièrement marquée entre 0 et 2 équivalents molaires d'anions chlorure ajoutés (Figure II-44A). En revanche, l'utilisation de perchlorate de tétra-*n*-butylammonium (TBAP) comme compétiteur (effet de paire d'ion et accepteur de liaison hydrogène) permet de limiter cette évolution. Le logiciel de traitement Specfit® a été utilisé pour estimer les constantes d'association du récepteur protoné avec les anions considérés, mais seule la courbe enregistrée en présence d'iodure a conduit à des résultats satisfaisants. Parmi tous les modèles envisagés pour reproduire l'évolution de l'absorbance sur l'ensemble des spectres, l'association 1:1 selon l'équilibre $[\mathbf{55H}]^+\cdot ClO_4^- + I^- = [\mathbf{55H}]^+\cdot I^- + ClO_4^-$ s'est avérée la plus adaptée. La constante d'association correspondante à cette stœchiométrie est ainsi estimée à 300 $M^{-1}$, ce qui est en accord avec une interaction faible entre le récepteur et cet anion volumineux dans un milieu compétitif. La variation maximale observée en présence d'un large excès de cet anion est néanmoins du même ordre de grandeur que celle mesurée en présence de chlorure (Figure II-44).

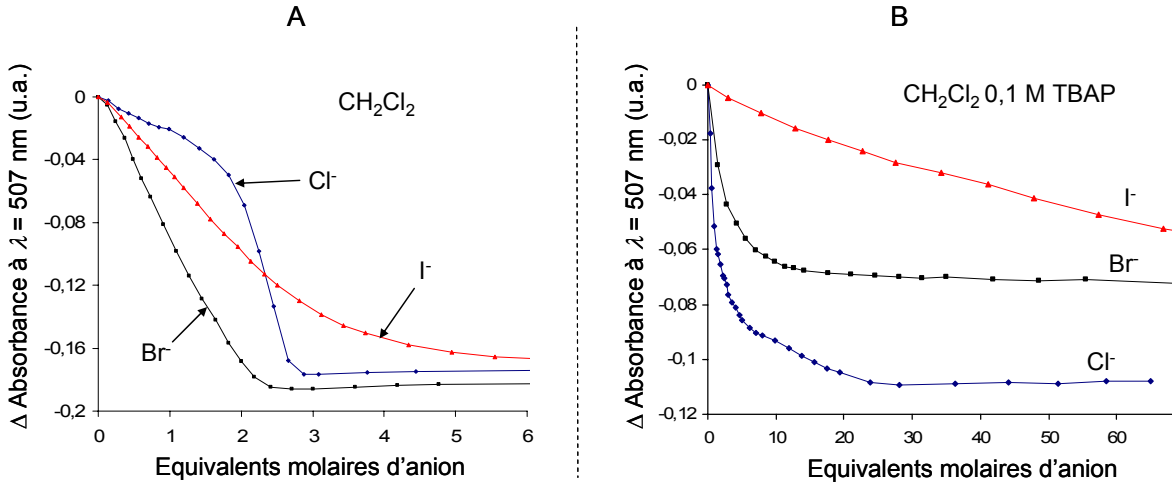



**Figure II-44** : (A) Dosage spectrophotométrique de $[\mathbf{55H}]^+\cdot ClO_4^-$ par les halogénures sans TBAP ($2{,}5.10^{-5}$ M, $CH_2Cl_2$). (B) Dosage de $[\mathbf{55H}]^+\cdot ClO_4^-$ par les halogénures en présence de TBAP ($2{,}5.10^{-5}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP).

Par ailleurs, l'addition de chlorure et de bromure s'accompagne d'un effet hypochrome sur la bande d'absorbance à 398 nm, alors qu'une augmentation de l'absorbance à cette longueur d'onde est observée en présence d'iodure. Ces différences significatives nous conduisent à envisager soit une stœchiométrie de complexation anion/récepteur différente, soit un mode de coordination original de l'iodure sur le récepteur monoprotoné. L'absence de caractérisation à l'état solide ne nous a malheureusement pas permis de trancher entre ces hypothèses concernant la conformation et/ou la stœchiométrie des complexes formés entre ce récepteur hybride et les anions halogénures.

## 4.2. Cas du récepteur calix[4]phyrine (1.*1*.1.*1*) $[\mathbf{56H_2}]^{2+}\cdot 2ClO_4^-$

Les signaux de résonance des protons NH des fragments dipyrrine de $[\mathbf{56H_2}]^{2+}\cdot 2ClO_4^-$ évoluent régulièrement vers les champs faibles lors de l'ajout d'halogénures (Figure II-45A). Comme dans le cas précédent, les signaux de résonances des protons *β*-pyrroliques, ou des groupements ferrocène et méthyle sont très peu influencés par l'ajout d'anion ($\Delta\delta_{max} \sim$ -0,2 ppm). L'amplitude maximale du déplacement chimique du signal des protons NH est corrélée à l'électronégativité des anions ajoutés mais la forme particulière des courbes ne nous a pas permis d'estimer les constantes d'associations. Elles révèlent néanmoins l'existence d'équilibres complexes entre le récepteur diprotoné et les halogénures.

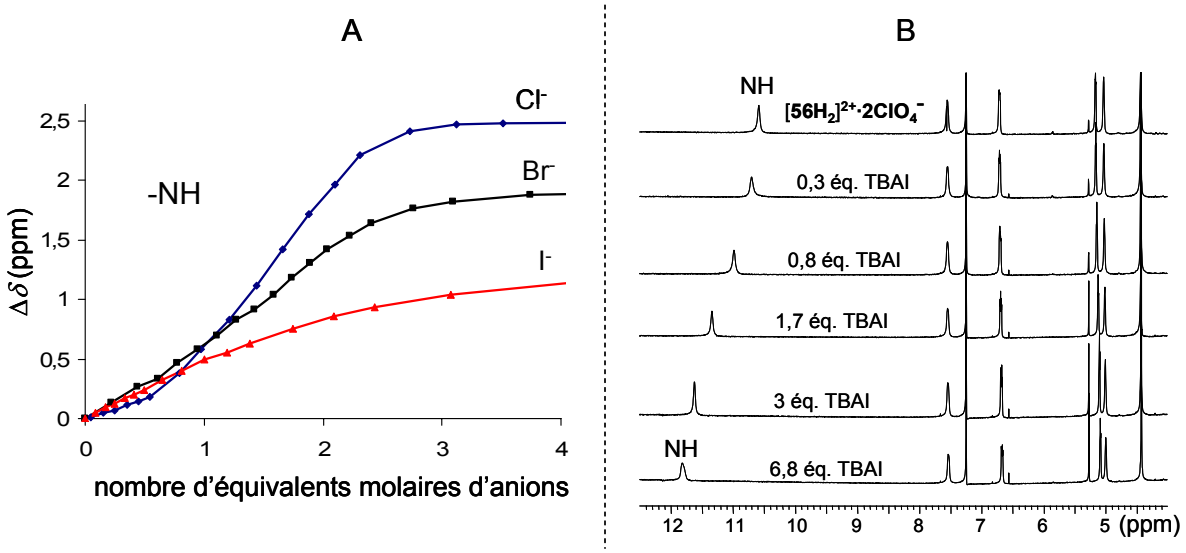



**Figure II-45** : (A) Evolution du déplacement chimique du signal des protons NH de $[\mathbf{56H_2}]^{2+}\cdot 2ClO_4^-$ lors de l'ajout de quantité croissante d'anions halogénures ($5.10^{-3}$ M, $CDCl_3$, 250 MHz). (B) Evolution du spectre RMN $^1H$ du récepteur $[\mathbf{56H_2}]^{2+}\cdot 2ClO_4^-$ lors de l'addition de iodure de tétra-*n*-butylammonium ($5.10^{-3}$ M, $CDCl_3$, 250 MHz).

Les titrages spectrophotométriques UV- visible du récepteur $[\mathbf{56H_2}]^{2+}\cdot 2ClO_4^-$ en solution dans le dichlorométhane en présence de TBAP sont caractérisés par un léger effet hypsochrome sur les bandes d'absorbance à 406 ($\Delta\lambda$ = -5 nm) et 720 nm ($\Delta\lambda$ = -20 à -30 nm) et un effet bathochrome faible sur la bande principale à 470nm ($\Delta\lambda$ = +3 nm). Par ailleurs, l'ampleur de l'effet hypochrome observé sur ces trois bandes d'absorption varie en fonction de l'anion ajouté (Figure II-46A).

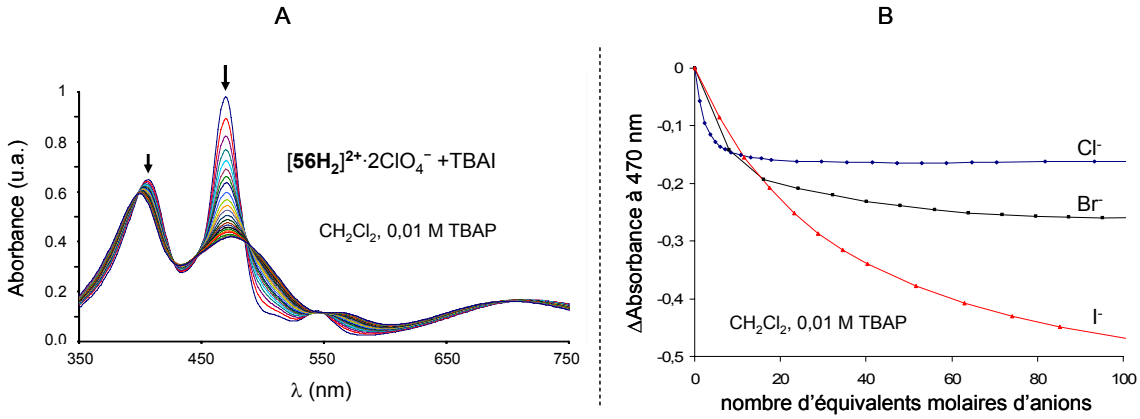



**Figure II-46** : (A) Evolution du spectre d'absorption UV-visible de $[\mathbf{56H_2}]^{2+}\cdot 2ClO_4^-$ lors de l'ajout de TBAI ($1{,}5.10^{-5}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,01 M TBAP). (B) Evolution de la bande d'absorbance à 470 nm de $[\mathbf{56H_2}]^{2+}\cdot 2ClO_4^-$ lors de l'ajout d'halogénures de tétra-*n*-butylammonium ($1{,}5.10^{-5}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,01 M TBAP).

Contrairement aux déplacements observés en spectroscopie de RMN, la variation d'absorbance la plus importante est enregistrée lors de l'ajout d'anions iodure. Cette évolution est corrélée au rayon ionique de l'anion. Elle s'explique par une déformation accrue du macrocycle et, plus particulièrement, du fragment dipyrrine, pour s'adapter à la taille importante de l'anion iodure. L'évolution de l'absorbance en fonction du nombre d'équivalents molaires d'anions est néanmoins comparable aux résultats de RMN puisque ces deux expériences montrent que l'interaction la plus forte est observée avec le chlorure et la plus faible avec l'iodure. Le logiciel de traitement Specfit® nous a permis d'estimer le force des interactions mises en jeu. Le modèle le plus adapté aux données spectrophotométriques expérimentales implique deux équilibres successifs de complexation d'anions pour former l'espèce $[\mathbf{56H_2}]^{+}\cdot 2X^-$ (Tableau 2).

**Tableau 2 :** Constantes d'associations ($M^{-1}$) estimées à l'aide du logiciel Specfit® en utilisant un modèle à deux équilibres successifs ( $K_1$ : $[\mathbf{56H_2}]^{2+} + X^- = [\mathbf{56H_2}]^{+}\cdot X^-$ puis $K_2$ : $[\mathbf{56H_2}]^{+}\cdot X^- + X^- = [\mathbf{56H_2}]^{+}\cdot 2X^-$ ).

$[\mathbf{56H_2}]^{2+}\cdot 2ClO_4^-$ ($1{,}5.10^{-5}$ M et 0,01 M TBAP)

| **Anion** | **log $K_1$** | **log $K_2$** | **$K_1$** | **$K_2$** |
|---|---|---|---|---|
| $Cl^-$ | 4,86 | 3,31 | 72500 | 2070 |
| $Br^-$ | 4,13 | 2,74 | 13570 | 550 |
| $I^-$ | 3,34 | 2,68 | 2200 | 480 |
| $HSO_4^-$ | 3,65 | 2,23 | 4500 | 170 |
| $NO_3^-$ | 4,36 | 3,90 | 23000 | 8000 |

L'erreur maximale sur les valeurs de $K_1$ et $K_2$ est de ± 5 %.

Ce modèle de stœchiométrie 2:1 a également été utilisé pour estimer les constantes de formation des complexes formés avec les ions nitrate et sulfate. La complexation relativement forte des ions nitrate se distingue par un effet hypochrome faible sur la bande d'absorbance de plus basse énergie à 470 nm et une augmentation relativement importante de l'absorbance à 406 nm. L'évolution particulière observée en présence de nitrate peut être expliquée par une conformation différente du récepteur induite par la complexation.

La stœchiométrie de la complexation ainsi que la conformation du macrocycle ont été déterminées à l'état solide par diffraction des rayons X. Cette caractérisation a en particulier permis de démontrer l'existence de deux complexes isomères formés avec l'iodure de tétra-*n*-butylammonium. La structure à l'état solide du complexe *cis*-[**56H$_2$**]$^{2+}$·2I$^-$, cristallisé par diffusion d'hexane dans le toluène, révèle la présence de deux anions iodures positionnés de part et d'autre du macrocycle diprotoné et complexés par deux fragments pyrrole adjacents (position *cis*). Les quatre liaisons hydrogène formées avec les anions iodure sont caractérisées par un angle NĤ···I de 174° et par des longueurs comprises entre 2,73 Å et 2,81 Å. La déformation du macrocycle est mise en évidence par l'angle mesuré entre les plans des pyrroles des fragments dipyrrine protonés $\pi N_1 \wedge \pi N_2$ = 51,05°. La distance mesurée entre les deux atomes de fer est d(Fe-Fe) = 12,56 Å.

L'isomère *trans*-[**56H$_2$**]$^{2+}$·2I$^-$, cristallisé par diffusion de pentane dans le chloroforme, présente deux anions iodures positionnés de part et d'autre du macrocycle diprotoné et complexé par deux fragments pyrrole opposés (Figure II-48). Les quatre liaisons hydrogène formées avec les anions iodures sont caractérisées par un angle NĤ···I d'environ 164° et par des longueurs comprises entre 2,75 Å et 2,86 Å.

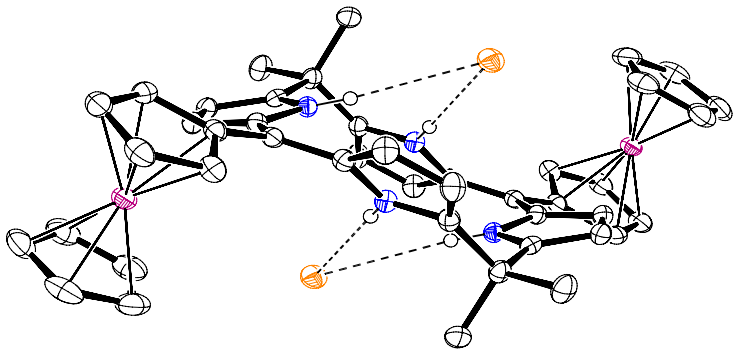


**Figure II-47 :** Vue Ortep [55] du complexe *cis*-[56H$_2$]$^{2+}$**·2I$^-$** Pour des raisons de clarté, la plupart des atomes d'hydrogène n'ont pas été représentés. Les ellipsoïdes de probabilités sont représentés au seuil de 40 %.

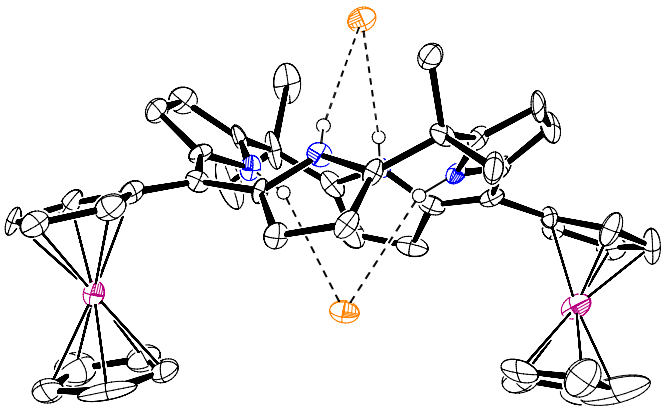


**Figure II-48** : Vue Ortep [55] du complexe *trans*-$[\mathbf{56H_2}]^{2+}\cdot 2I^-$. Pour des raisons de clarté, la plupart des atomes d'hydrogène n'ont pas été représentés. Les ellipsoïdes de probabilités sont représentés au seuil de 40 %.

Dans ce cas la déformation du macrocycle est légèrement plus importante que dans le cas de l'isomère *cis*-$[\mathbf{56H_2}]^{2+}\cdot 2I^-$puisque l'angle mesuré entre les plan des pyrroles des fragments dipyrrine protonés $\pi N_1 \wedge \pi N_2 = 52{,}7°$ et $\pi N_3 \wedge \pi N_4 = 53{,}1°$. Contrairement au cas précédent, les deux sondes rédox ferrocène sont positionnées du même côté du macrocycle et la distance mesurée entre les deux atomes de fer est plus courte (d (Fe-Fe) = 11,16 Å). Il est intéressant de noter que la représentation formelle du macrocycle dans le complexe *trans*-$[\mathbf{56H_2}]^{2+}\cdot 2I^-$ implique la localisation des deux charges positives sur deux pyrroles adjacents, alors qu'elles sont portées par des pyrroles opposés dans le complexe *cis*-$[\mathbf{56H_2}]^{2+}\cdot 2I^-$ représenté sur la Figure II-47. La caractérisation de deux configurations distinctes du même complexe suggère l'existence d'un équilibre entre ces deux formes en solution. Ce processus n'a néanmoins pas été mis en évidence lors de l'étude de la complexation par spectroscopie de RMN.

Une configuration *cis* identique est observée sur la structure cristallographique du complexe formé en présence de chlorure $[\mathbf{56H_2}]^{2+}\cdot 2Cl^-$ **(**Figure II-49). Dans ce cas, les quatre liaisons hydrogène entre les anions chlorure et les fonctions NH des pyrroles ont des longueurs plus courtes, entre 2,28 et 2,45 Å et elles forment un angle NĤ···Cl de 173°. Il faut également souligner que la complexation des chlorures entraîne une déformation du macrocycle similaire à celle obtenue avec les iodures, puisque l'angle mesuré entre les pyrroles du même fragment dipyrrine est tout à fait comparable pour les deux complexes isostructuraux.

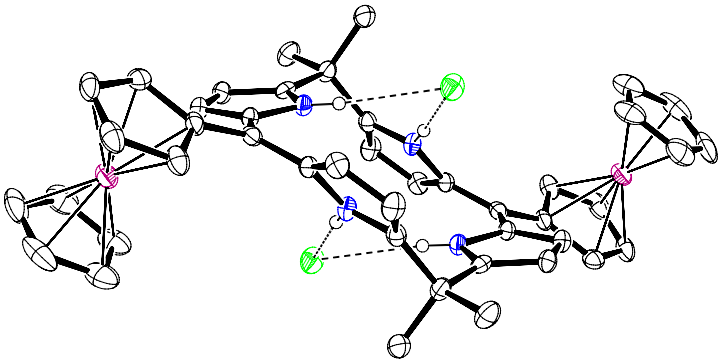


**Figure II-49** : Vue Ortep [55] du complexe *cis*-$[\mathbf{56H_2}]^{2+}\cdot 2Cl^-$. Pour des raisons de clarté, la plupart des atomes d'hydrogène n'ont pas été représentés. Les ellipsoïdes de probabilités sont représentés au seuil de 40 %

## 4.3. Cas du récepteur calix[4]phyrine (1.1.1.*1*) $[\mathbf{57H_2}]^{2+}\cdot 2ClO_4^-$

L'espèce $[\mathbf{57H_2}]^{2+}\cdot 2ClO_4^-$ présente trois types de protons NH aisément identifiables sur le spectre de RMN $^1$H (Figure II-50A) qui interagissent différemment avec les anions ajoutés. Le proton NHh au centre du fragment conjugué tripyrrine est le plus influencé par l'ajout d'anion pour tous les dosages effectués, alors que le proton NHi du pyrrole « isolé » présente les plus faibles déplacements. Cette différence peut être corrélée aux caractéristiques des liaisons hydrogène mises en jeu (longueur, angle) qui dépendent des possibilités de déformation du macrocycle pour complexer ces espèces anioniques. On peut cependant noter que l'addition d'iodure influence plus nettement le déplacement chimique du proton NHi que ceux attribués à NHh ou NHj. Cette interaction privilégiée avec le pyrrole, qui présente a priori la plus grande déformation par rapport au plan moyen du macrocycle, est une conséquence logique de la taille plus importante de l'anion iodure. Il faut souligner que le signal de NHh disparaît progressivement au début des différents dosages puis réapparaît à champs plus faibles lorsque le dosage se poursuit. Ce comportement entraîne une incertitude sur la mesure du déplacement chimique de NHh entre 1,3 et 2,6 équivalents de TBACl ajoutés. Comme pour le récepteur $[\mathbf{55H}]^+\cdot ClO_4^-$ et $[\mathbf{56H_2}]^+\cdot 2ClO_4^-$, l'amplitude des variations de déplacement chimique est en accord avec l'électronégativité des anions dosés et une « phase d'initiation » très marquée est observée entre 0 et 1 équivalent molaire de chlorure ajouté.

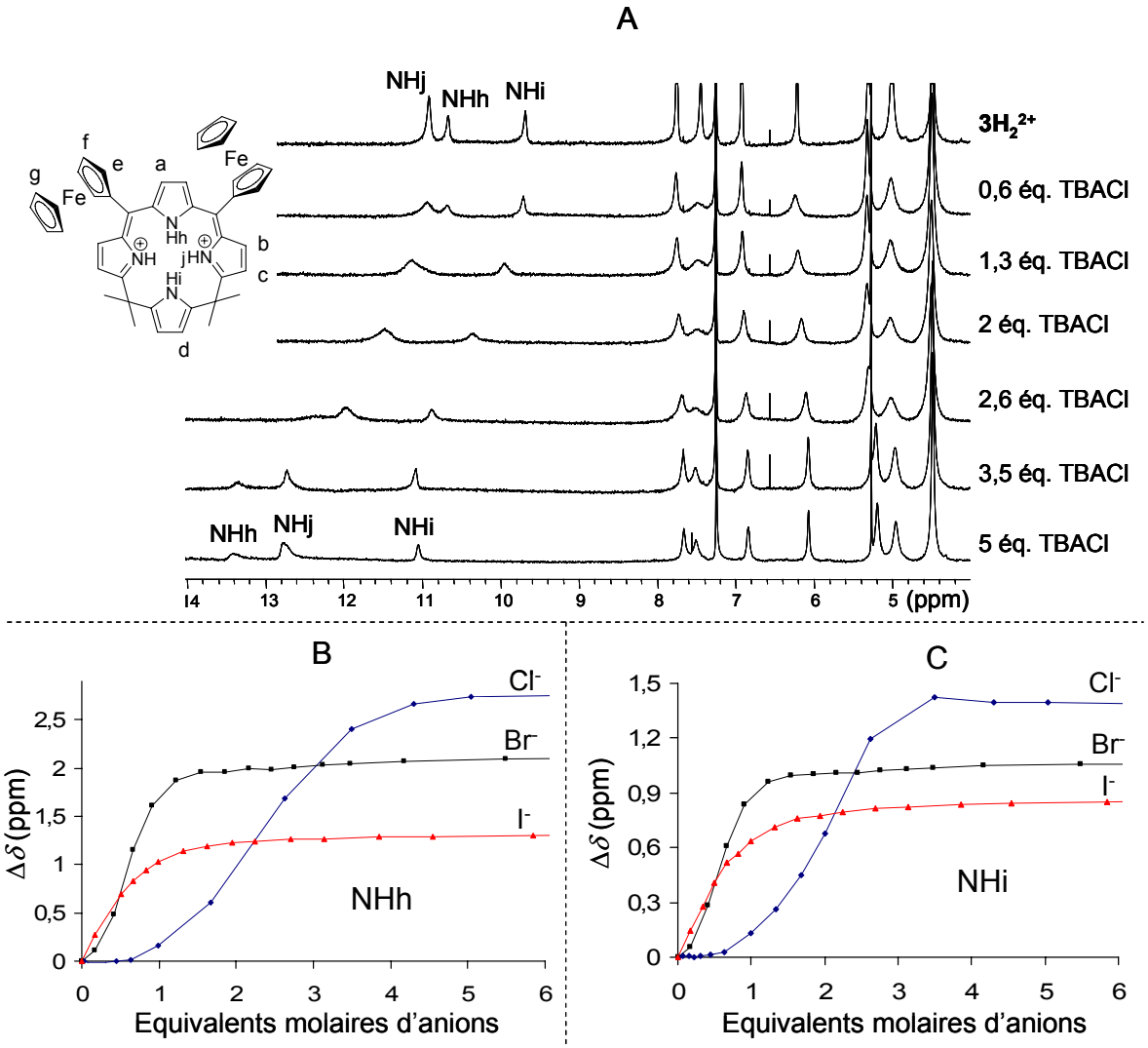



**Figure II-50** : (A) Evolution du spectre RMN du récepteur $[\mathbf{57H_2}]^{2+}\cdot 2ClO_4^-$ lors de l'addition de chlorure de tétra-*n*-butylammonium ($5.10^{-3}$ M, $CDCl_3$, 250 MHz). Evolution des déplacements chimiques des signaux NHh (B) et NHi (C) lors de l'ajout de quantité croissante d'anions halogénures. ($5.10^{-3}$ M, $CDCl_3$, 250 MHz).

L'absence de caractérisation à l'état solide ne nous a pas permis de déterminer la conformation et/ou la stœchiométrie des complexes formés entre ce récepteur et les anions halogénures. Nous avons néanmoins obtenu des informations structurales par diffraction des rayons X sur un cristal du récepteur **57** protoné par ajout de deux équivalents d'acide perchlorique dans le dichlorométhane. La structure cristallographique de $[\mathbf{57H_2}]^{2+}\cdot 2ClO_4^-$ révèle une stœchiométrie 1:2 avec deux anions perchlorate positionnés de part et d'autre du macrocycle, mais complexés de manière non équivalente par les quatre fragments pyrrole de $[\mathbf{57H_2}]^{2+}\cdot 2ClO_4^-$ (Figure II-51). La vue ORTEP de ce complexe illustre bien la déformation importante du récepteur puisque le pyrrole « isolé » est presque orthogonal au plan moyen du macrocycle. Les fonctions NH des extrémités du fragment tripyrrine sont liés au même atome d'oxygène d'un anion perchlorate, alors que le NH central du fragment tripyrrine et le NH du

pyrrole « isolé » sont liés à deux atomes d'oxygène différents du second anion perchlorate, avec des longueurs de liaisons hydrogène entre 2,00 Å $\leq$ d (NH···O) $\leq$ 2,32 Å.

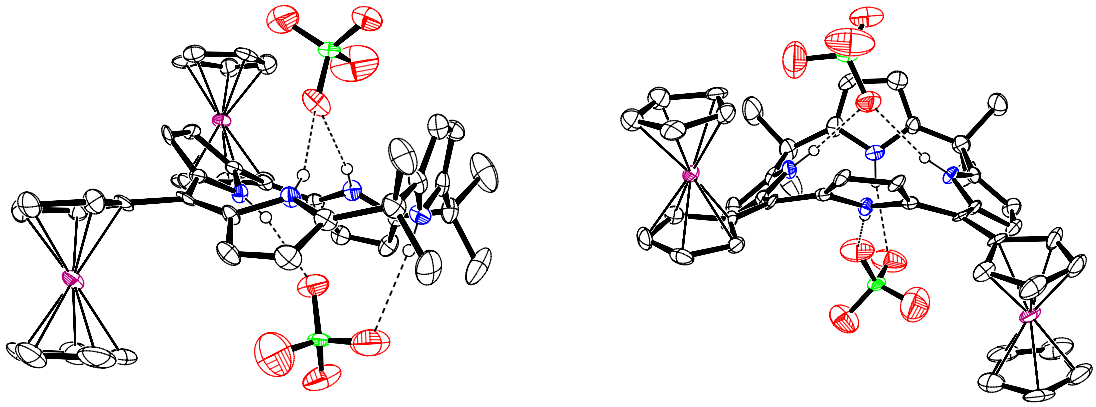


**Figure II-51** : Vue Ortep [55] du complexe $[\mathbf{57H_2}]^{2+}\cdot 2ClO_4^-$. Pour des raisons de clarté, la plupart des atomes d'hydrogène n'ont pas été représentés. Les ellipsoïdes sont représentés au seuil de probabilités de 40 %.

En accord avec les données de RMN, la liaison la plus courte est mesurée à partir de la fonction NH centrale du tripyrrine (2.00 Å). Les deux métallocènes sont orientés de part et d'autre du macrocycle et les deux atomes de fer sont plus proches que pour les isomères *cis* et *trans* du complexe $[\mathbf{56H_2}]^{2+}\cdot 2I^-$ (d (Fe-Fe) = 9.28 Å). La déformation de la partie conjuguée du macrocycle est mise en évidence par l'angle formé entre les pyrroles du fragment tripyrrine (52,3 ° et 50,8 °).

L'activation des récepteurs **55-57** par protonation permet donc d'exalter leurs propriétés de complexation d'anions. L'alternance des états d'hybridations $sp^2$ et $sp^3$ en position *méso* des macrocycles produit d'importantes déformations qui influencent de façon significative leurs propriétés de coordination. Les possibilités importantes de déformation de ces macrocycles et la complémentarité des interactions mises en jeu permettent en particulier une complexation efficace des halogénures. La configuration *trans* adoptée par les complexes $[\mathbf{56H_2}]^{2+}\cdot 2Cl^-$ et $[\mathbf{57H_2}]^{2+}\cdot 2ClO_4^-$ peut être comparée à celle des porphyrines diprotonées pour lesquelles l'orientation des pyrroles hors du plan moyen du macrocycle est bien sûr limitée par la conjugaison totale et par la présence de quatre atomes de carbone hybridés $sp^2$ [82, 83]. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer la stœchiométrie 1:1 des complexes du récepteur $[\mathbf{55}H]^+\cdot ClO_4^-$ avec les halogénures, ainsi que pour déterminer l'origine des étapes « d'initiation » systématiquement observées de façon très marquée lors de l'ajout de chlorure. L'allure des courbes des titrages RMN et UV-visible réalisés dans le $CH_2Cl_2$ sans TBAP suggère l'existence de processus d'associations plus complexes que de

simples équilibres 1:1 ou 1:2. De telles formes sigmoïdales peuvent en particulier être induites par des phénomènes de coopérativité [81] liés à la complexation d'au moins deux anions sur deux sites différents du récepteur.

# 5. REPONSE ELECTROCHIMIQUE DES FERROCENE-CALIXPHYRINES EN PRESENCE D'ANIONS

## 5.1. Calix[4]phyrines protonées

L'activité électrochimique stable et réversible des sondes ferrocène a été mise à profit pour détecter par voie électrochimique les processus de complexation d'anions par les ferrocène-calixphyrines protonées. Les calixphyrines $[\mathbf{55H}]^{+}\cdot ClO_4^{-}$, $[\mathbf{56H_2}]^{2+}\cdot 2ClO_4^{-}$ et $[\mathbf{57}H_2]^{2+}$ $2ClO_4^{-}$ présentant le même type de réponse électrochimique en présence d'anions, nous ne détaillerons dans ce paragraphe que les résultats obtenus avec le récepteur $[\mathbf{56H_2}]^{2+}\cdot 2ClO_4^{-}$.

A titre d'exemple, l'addition de quantités croissantes de chlorure au récepteur $[\mathbf{56H_2}]^{2+}\cdot 2ClO_4^{-}$ en solution dans le dichlorométhane (0,1 M TBAP) entraîne une augmentation importante et régulière du courant de pic d'oxydation du ferrocène (Figure II-52). Si un tel comportement est indéniablement dû à une interaction entre le récepteur et les anions chlorure, il n'en est pas moins aussi caractéristique d'un phénomène d'oxydation catalytique de l'anion par le ferricinium électrogénéré. Ce processus, fréquemment observé [84] mais difficilement quantifiable, met en exergue la difficulté liée à la reconnaissance électrochimique moléculaire des anions chlorures. Par ailleurs, étant donné que les halogénures sont plus facilement oxydables à mesure qu'on descend dans la classification périodique, il n'a pas été jugé nécessaire d'étudier le comportement de ces récepteurs en présence de bromure et d'iodure.

Les voltammogrammes représentés sur la Figure II-53 révèlent également une interaction forte entre le porphodiméthène protoné $[\mathbf{56H_2}]^{2+}\cdot 2ClO_4^{-}$ et l'ion hydrogénosulfate. L'addition d'anion conduit à une diminution du signal attribué au couple $Fc/Fc^{+}$ du récepteur, au profit d'un nouveau signal qui apparaît à un potentiel moins positif ($\Delta E_{pa} = -150$ mV) et n'évolue plus après ajout d'environ six équivalents d'anions. Cette évolution s'accompagne au balayage retour de l'apparition d'un pic intense et symétrique de redissolution anodique à $E_p \approx 0{,}28$ V caractéristique d'un phénomène d'adsorption à l'électrode : l'association du

récepteur oxydé et de l'espèce anionique forme un complexe qui s'adsorbe sur l'électrode de carbone vitreux, puis se désorbe lors de la réduction au balayage retour.

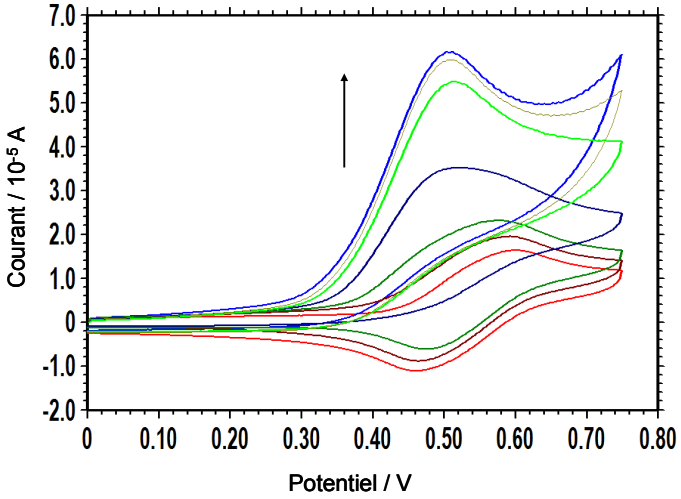



**Figure II-52** : Evolution des caractéristiques électrochimiques de $[\mathbf{56H_2}]^{2+}\cdot 2ClO_4^-$ en voltammétrie cyclique lors de l'ajout de 0 à 6 équivalents de chlorure ($5.10^{-4}$ M, $\nu$ = 0,1 V/s, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, ET : carbone vitreux Ø 3 mm, électrode de référence : $Ag/AgNO_3$ $10^{-2}$ M).

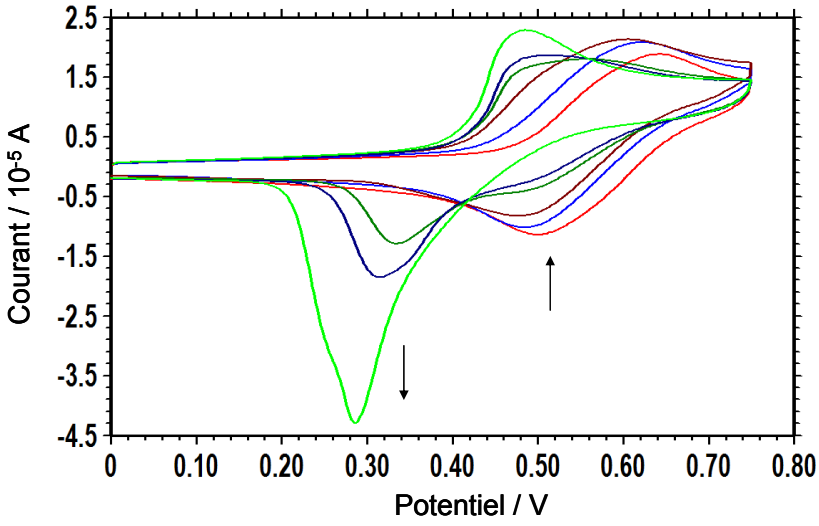



**Figure II-53** : Evolution des caractéristiques électrochimiques de $[\mathbf{56H_2}]^{2+}\cdot 2ClO_4^-$ en voltammétrie cyclique lors de l'ajout de 0 à 6 équivalents de $TBAHSO_4$ ($5.10^{-4}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, électrode de travail : carbone vitreux Ø 3 mm, contre électrode : fil de Pt, référence : $Ag/AgNO_3$ $10^{-2}$ M).

L'addition de $TBAH_2PO_4$ à une solution du récepteur $[\mathbf{56H_2}]^{2+}\cdot 2ClO_4^-$ dans le dichlorométhane induit un comportement à « deux-vagues » sur le couple $Fc/Fc^+$ du macrocycle. Le signal initial attribué au complexe $[\mathbf{56H_2}]^{2+}\cdot 2ClO_4^-$ disparaît progressivement au profit d'une nouvelle vague observée à un potentiel moins positif très proche de celui du récepteur déprotoné **56** (**Figure II-54**).

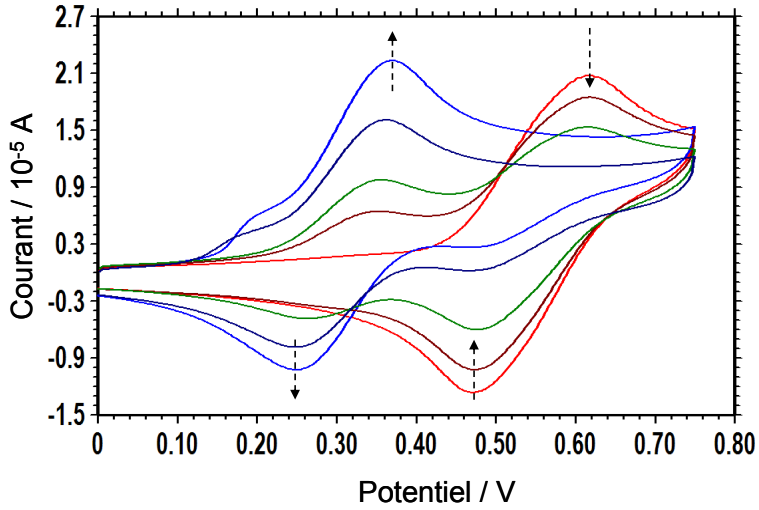



**Figure II-54** : Evolution des caractéristiques électrochimiques de $[\mathbf{56H_2}]^{2+}\cdot 2ClO_4^-$ en voltammétrie cyclique lors de l'ajout de 0 à 6 équivalents de $TBAH_2PO_4$ ($5.10^{-4}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, électrode de travail : carbone vitreux Ø 3 mm, contre-électrode : fil de Pt, référence : $Ag/AgNO_3$ $10^{-2}$ M).

Cette évolution, également observée en spectrophotométrie UV-Visible, est en accord avec la relative basicité de l'anion $H_2PO_4^-$ qui interagit avec le récepteur et entraîne sa déprotonation. Ce processus permet de proposer une stratégie originale de détection électrochimique d'anions basée sur les propriétés acido-basiques relatives de l'anion ajouté et du récepteur. Il faut souligner qu'un comportement analogue est également observé en présence d'anions fluorure.

Les exemples présentés ci-dessus montrent la diversité des réponses électrochimiques observées à partir de ces récepteurs protonés. Dans tout les cas, la perturbation de l'activité électrochimique ne repose pas sur une transduction simple d'un processus de complexation d'anions par l'intermédiaire de liaisons hydrogène, mais plutôt sur l'existence de processus parallèles acido-basiques, catalytiques ou encore d'adsorption qui sont spécifiques de l'anion ajouté.

## 5.2. Calix[4]phyrines métallées

Du fait de leur déformation importante et de la présence de fragments pyrrole non conjugués au sein du macrocycle, aucun complexe métallique n'a pu être obtenu à partir des bases libres **55** et **57**. L'insertion d'un métal dans de telles structures ne peut *a priori* être envisagée sans une déprotonation préalable des pyrroles à l'aide d'une base forte. Au contraire, l'absence de groupement pyrrole « isolé » dans la base libre **56** permet une insertion des cations métalliques au centre de la cavité macrocyclique. Nous avons en particulier

montré dans les paragraphes précédents que le potentiel d'oxydation du couple redox $Fc/Fc^+$ de la base libre **56** était sensible à la nature du métal complexé et donc potentiellement exploitable en reconnaissance électrochimique d'espèces métalliques. Les vagues d'oxydation à deux électrons centrées sur les ferrocènes sont en effet observées pour **56Zn** et **56Cu** à des potentiels $E_{1/2}$ apparents respectifs de 0,620 et 0,665 V contre 0,685 V pour la base libre. Le déplacement des deux protons des NH internes du macrocycle par le cation $Zn^{2+}$ facilite l'oxydation des métallocènes et entraîne le déplacement le plus important du couple $Fc/Fc^+$. Le déplacement de potentiel plus important observé pour **56Zn** peut être interprété par l'effet donneur d'un ligand axial sur l'atome de zinc(II). La structure à l'état solide du complexe de zinc **56Zn** (Figure II-13) met en effet en évidence la présence d'un site de coordination labile sur le métal pentacoordiné par les quatre atomes d'azote du macrocycle et par une molécule d'éther diéthylique en position axiale. Le même effet est également observé pour la partie cathodique, avec un déplacement vers les potentiels plus négatifs de la vague de réduction ($\Delta E_p$ = –50 mV) pouvant également résulter de l'enrichissement électronique global de la molécule par le ligand axial. Cette hypothèse, en parfait accord avec l'étude par spectroscopie de RMN $^1H$ et la structure de **56Zn** à l'état solide, suppose l'existence d'une communication efficace entre les sondes ferrocéniques et le centre métallique. Ces propriétés nous ont conduit à évaluer l'aptitude de ces récepteurs moléculaires à la reconnaissance électrochimique des substrats anioniques. Le déplacement du ligand axial labile ($Et_2O$ à l'état solide) par un ligand exogène chargé négativement et donc riche en électrons, devrait s'accompagner d'une modification de l'activité rédox de la sonde électrochimique interne (Figure II-55).

Dans un premier temps nous avons étudié la réponse électrochimique de **56Zn** en présence d'anion hydrogénophosphate (sel de tétra-*n*-butylammonium) (**Figure II-56**). L'addition de quantités croissantes d'anion à une solution de **56Zn** dans le dichlorométhane (0,1 M TBAP) entraîne un comportement à deux vagues, qui se traduit par la disparition progressive du signal réversible attribué à l'oxydation des fragments ferrocène dans le complexe initial ($E_1$, **Figure II-56**) au profit d'une nouvelle vague d'oxydation irréversible attribuée au complexe formé avec l'anion $H_2PO_4^{2-}$ ($E_2$, **Figure II-56**). Ces changements profonds de l'activité électrochimique du récepteur révèlent une interaction forte avec l'anion hydrogénophosphate, mais l'irréversibilité du signal résultant ne permet pas une analyse et une exploitation aisées du processus.

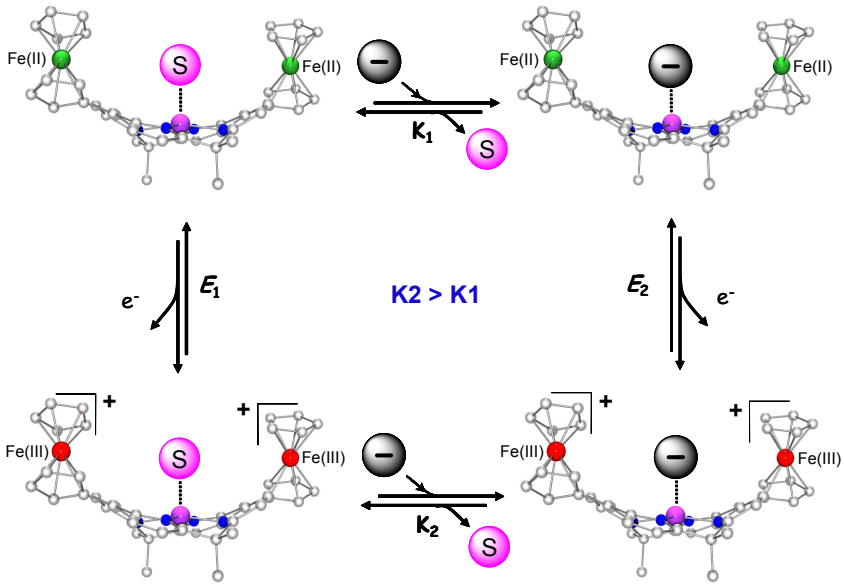



**Figure II-55** : Schéma carré illustrant la reconnaissance électrochimique d'une espèce anionique à partir de la métallocalixphyrine **56Zn**.

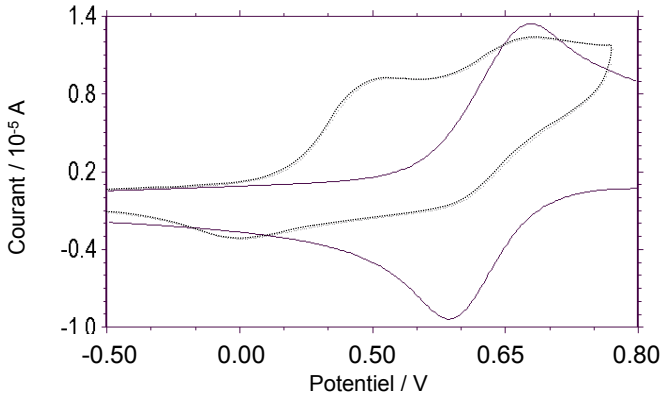



**Figure II-56** : Courbes de voltammétrie cyclique d'une solution de **56Zn** dans le dichlorométhane 0,1 M TBAP enregistrées avant (trait plein) et après (pointillés) l'ajout de 1,5 équivalent molaire de $TBAH_2P0_4$. ($5.10^{-4}$ M, électrode de travail : carbone vitreux Ø 3 mm, $\nu$ = 100 mV/s, référence : $Ag/AgNO_3$ $10^{-2}$ M).

En revanche, l'addition de chlorure (sel de tétra-*n*-butylammonium) à une solution de **56Zn** ($5.10^{-4}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP) provoque un déplacement régulier et progressif de la vague réversible d'oxydation du ferrocène vers les potentiels plus négatifs (**Figure II-57**). Le potentiel de pic mesuré par voltammétrie à impulsion dérivée subit ainsi un déplacement maximal de –130 mV en présence de trente équivalents molaire d'anions chlorure. Cette évolution ne résulte pas uniquement de la coordination du chlorure sur le centre métallique, qui augmente la densité électronique locale et modifie le potentiel du couple $Fc/Fc^+$, mais

également de l'effet des fragments ferricinium électrogénérés *in situ* sur le caractère acide de Lewis de l'atome de zinc (Figure II-55). L'introduction par oxydation de deux charges positives sur le récepteur permet en outre de renforcer l'interaction avec l'espèce anionique par effet électrostatique.

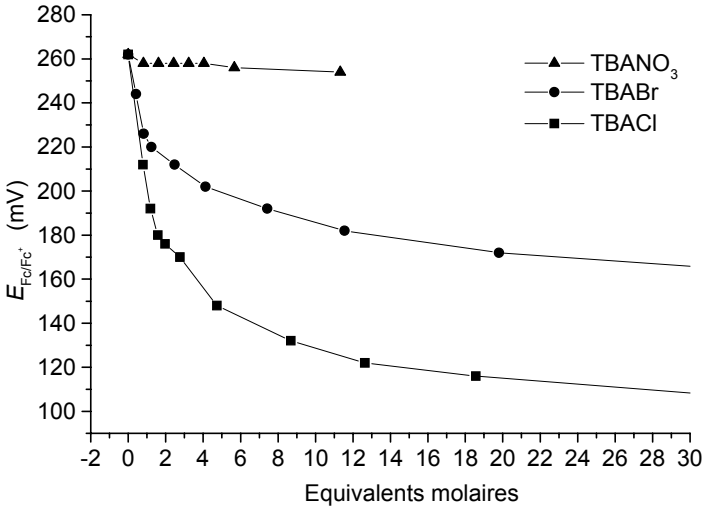



**Figure II-57** : Evolution du potentiel d'oxydation du ferrocène de **56Zn** en fonction du nombre d'équivalents molaires de TBAX ajouté. ($5.10^{-4}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, sous Ar, électrode de travail : carbone vitreux Ø = 3 mm, référence : $Ag/AgNO_3$ $10^{-2}$ M, $\nu$ = 10 mV/s, incrément $E$ = 0,002 V, amplitude = 0,05 V, largeur du pulse = 0,05 s, période du pulse = 0,2 s).

Il est à noter que l'addition de TBACl (entre 0 et 2 équivalents) provoque, dans un premier temps, l'élargissement de la courbe de DPV initiale qui peut être comparée à un comportement à deux vagues. L'addition d'une quantité supérieure d'anions entraîne un affinement et un déplacement vers les potentiels plus négatifs de cette courbe.

Un comportement à deux vagues encore plus clair est observé lors de l'addition de fluorure dans les mêmes conditions (Figure II-58). L'addition de quantités croissantes de fluorure de tétraéthylammonium (TEAF) à une solution de **56Zn** conduit à une diminution progressive du pic observé par voltammétrie à impulsion dérivée et centré sur le ferrocène au profit d'un nouveau pic qui apparaît à un potentiel plus négatif ($\Delta E$ = –140 mV) et qui correspond au complexe de fluorure. Cependant, étudié par voltammétrie cyclique, le transfert centré sur ce complexe apparaît irréversible en raison de phénomènes d'absorption déjà évoqués.

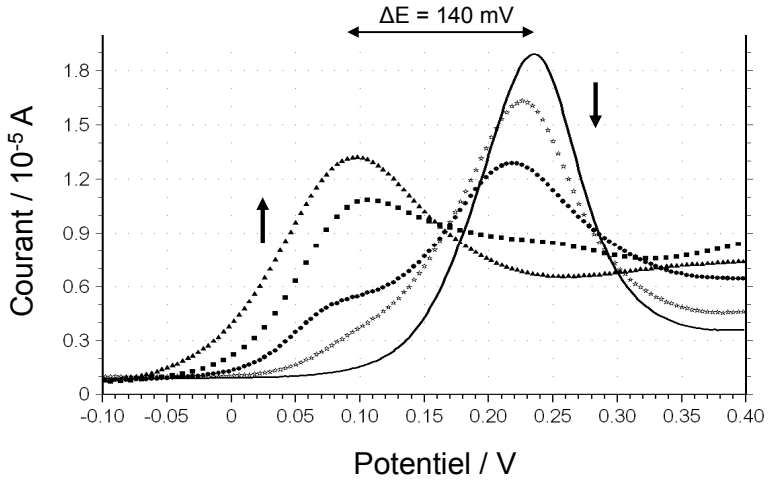



**Figure II-58** : Evolution de la courbe DPV d'une solution de **56Zn** dans le dichlorométhane 0,1 M TBAP lors de l'ajout de fluorure de tétraéthylammonium (TEAF) (0 à 45,5 équivalents molaires, $5\times10^{-4}$ M, électrode de travail : carbone vitreux Ø = 3 mm, électrode de référence : $Ag/AgNO_3$ $10^{-2}$ M + TBAP 0,1 M + $CH_3CN$, $\nu$ = 10 mV/s, incrément $E$ = 0,002 V, amplitude = 0,05 V, largeur du pulse = 0,05 s, période du pulse = 0,2 s).

Du fait de leur plus faible basicité, l'addition d'ions bromure conduit à un déplacement plus faible du potentiel d'oxydation du ferrocène qui ne s'accompagne pas de d'élargissement du pic de voltammétrie. Ces déplacements de potentiels significatifs sont à comparer avec ceux mesurés lors de l'addition de nitrate de tétra-*n*-butylammonium à une solution à $5.10^{-4}$ M de **56Zn** ($CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP). Dans ce cas, la faible affinité du ligand nitrate pour le cation métallique Zn(II) se traduit par l'absence de déplacement mesurable du couple rédox $Fc/Fc^+$.

La complexation des ions fluorure, chlorure et bromure par **56Zn** a également été étudiée spectrophotométrie UV-Visible. L'addition de quantités croissantes d'anion à une solution de **56Zn** ($10^{-5}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP) produit un changement notable d'absorbance à 328 nm et un déplacement hypsochrome de la bande la plus intense à 476 nm. Les constantes de complexation des différents anions ont pu être estimées a partir d'une modèle de complexation 1/1 (**56Zn** + $X^-$ = [**56Zn**X]$^-$ ) en ajustant la différence d'absorption $A\text{-}A_0$ mesurée à 328 nm. Les constantes calculées sont de 8200, 3600 et 3000 $M^{-1}$ respectivement pour les anions fluorure (Figure II-59), chlorure (Figure II-60) et bromure (**Figure II-61**). Il faut souligner que plus la constante d'association de **56Zn** avec l'anion est forte, plus la bande d'absorption à 476 nm est modifiée. Les constantes de complexation estimées sont bien plus importantes que celles obtenues, dans les mêmes conditions, avec la 1,5,15,20-tétratolylporphyrine de zinc : $K_{eq}$[TTPZn] = 250 $M^{-1}$. Cette différence marquée révèle l'influence de l'interruption de la conjugaison sur les propriétés physico-chimiques des calixphyrines, l'introduction d'atomes de carbone *méso* $sp^3$ influençant fortement leurs propriétés électroniques et structurales.

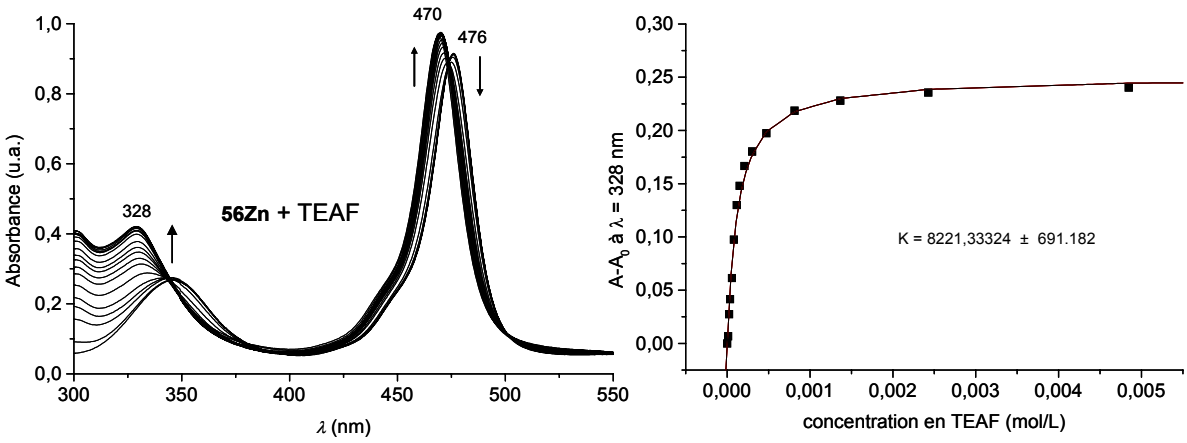



**Figure II-59** : A gauche, évolution du spectre UV-visible de **56Zn** ($10^{-5}$ M) lors de l'ajout de TEAF ($CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, l = 1cm), à droite, ajustement paramétrique correspondant à l'absorbance enregistrée à 328 nm.

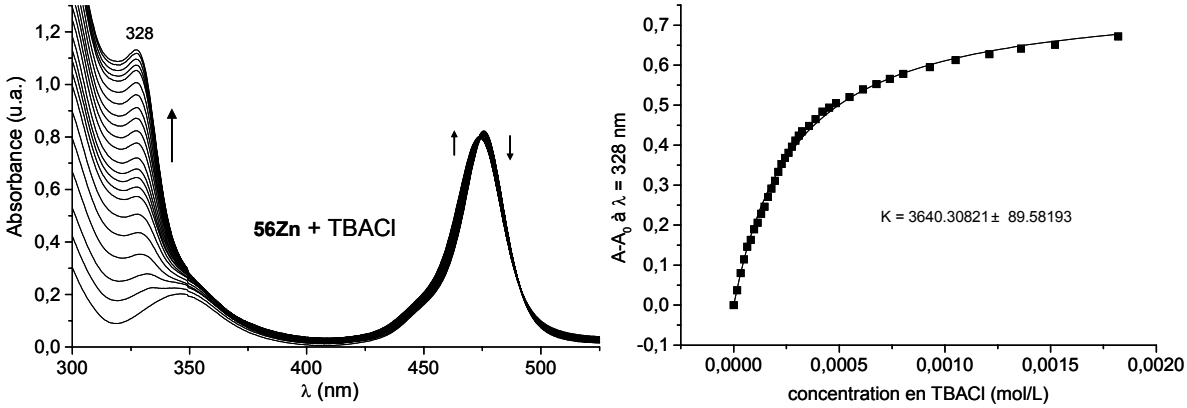



**Figure II-60** : A gauche, évolution du spectre UV-visible de **56Zn** ($10^{-5}$ M) lors de l'ajout de TBACl ($CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, l = 1 cm), à droite, ajustement paramétrique correspondant à l'absorbance enregistrée à 328 nm.

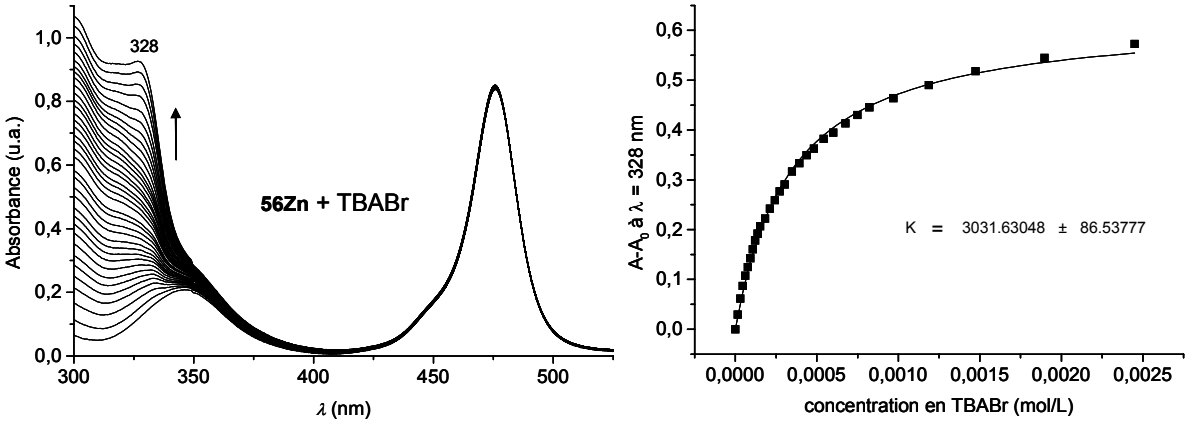



**Figure II-61** : A gauche, évolution du spectre UV-visible de **56Zn** ($10^{-5}$ M) lors de l'ajout de TBABr ($CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, l = 1 cm), à droite, ajustement paramétrique correspondant à l'absorbance enregistrée à 328 nm.

# 6. CONCLUSION

Au cours de ce travail nous avons élaboré et étudié les propriétés physico-chimiques de calixphyrines originales, contenant des fragments dipyrrine et tripyrrine directement connectés à une sondes rédox métallocénique. Contrairement aux porphyrines entièrement conjuguées, dans lesquelles quatre entités pyrroliques contribuent à l'ensemble du système π-aromatique et se comportent comme une espèce unique dont l'électroactivité est parfaitement réversible, les calixphyrines sont constituées par l'assemblage de fragments pyrrole et oligopyrroles (dipyrrine et tripyrrine) reliés les uns aux autres par des atomes de carbone *méso* hybridés $sp^3$ et indépendants électrochimiquement les uns des autres. L'absence de conjugaison entre les différents fragments est responsable de l'observation de multiples systèmes rédox et de l'irréversibilité des transferts électroniques centrés sur le pyrrole.

La protonation du fragment dipyrrine ou tripyrrine s'accompagne d'une modification importante des propriétés physico-chimiques des ferrocène-calixphyrines et permet la détection d'anions halogénure par RMN et spectroscopie UV-visible. La formation d'interactions de type électrostatique et liaisons hydrogène est favorisée par la relative flexibilité des calix[4]phyrines leur permettant de s'adapter à la taille et à la structure de nombreux anions, comme le confirme la caractérisation structurale des complexes obtenus. Cependant, l'analyse de ce processus suggère l'existence d'associations qui diffèrent de simples équilibres 1:1 ou 1:2, probablement dues à des phénomènes de coopérativité liés à la complexation d'au moins deux anions sur deux sites différents du récepteur. D'autre part, la perturbation importante de l'activité électrochimique de ces récepteurs en présence d'un anion n'est pas due à un simple processus de complexation par l'intermédiaire de liaisons hydrogène, mais résulte plutôt de processus parallèles acido-basiques, catalytiques, ou encore de phénomènes d'adsorption à l'électrode, qui sont spécifiques de l'espèce ajoutée.

Seule la calix[4]phyrine-(**1**.*1*.**1**.*1*) **56** a pu être complexée par un cation métallique pour former **56Zn**. Ce complexe s'est révélé bien adapté à la reconnaissance électrochimique d'anions. La détection d'espèces exogènes anioniques a ainsi été réalisée grâce à la perturbation du couple rédox $Fc/Fc^+$ induit par le déplacement du ligand axial présent dans le complexe de départ.

Ces résultats soulignent l'importance de la conjugaison directe entre le site de complexation et la sonde rédox, qui améliore le processus de communication au sein du récepteur moléculaire rédox. Ils mettent aussi l'accent sur la pertinence de l'utilisation des

macrocycles polypyrroliques ferrocéniques en reconnaissance électrochimique. Les systèmes macromoléculaires à base de pyrrole présentent une diversité exceptionnelle. Ils peuvent interagir avec des cations ou des anions selon leur taille et leur structure. Ainsi, de nombreux analogues conjugués au ferrocène pourraient être synthétisés pour élargir les applications de cette famille de macrocycles en reconnaissance électrochimique.

# Références du chapitre II

[1] Sessler, J. L.; Zimmerman, R. S.; Bucher, C.; Král, V.; Andrioletti, B. *Pure Appl. Chem.* 2001, 73, (7), 1041.

[2] Senge, M. O.; Runge, S.; Speck, M.; Ruhland-Senge, K. *Tetrahedron* 2000, 56, 8927.

[3] Dolphin, D. *J. Heterocycl. Chem.* 1970, 7, 275.

[4] Dwyer, P. N.; Buchler, J. W.; Scheidt, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 2789.

[5] Wytko, J., A.; Michels, M.; Zanders, L.; Lex, J.; Schmickler, H.; Vogel, E. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 8709.

[6] Bucher, C.; Zimmerman, R. S.; Lynch, V.; Král, V.; Sessler, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, (9), 2099.

[7] Gosmann, M.; Franck, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 1100.

[8] Barkigia, K. M.; Renner, M. W.; Xie, H.; Smith, K. M.; Fajer, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 7894.

[9] Woodward, R. B. *Ind. Chim. Belge* 1962, 27, 1293.

[10] Dolphin, D.; Felton, R. H.; Borg, D. C.; Fajer, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 743.

[11] Rachlewicz, K.; Latos-Grazynski, L. *Inorg. Chem.* 1995, 34, 718.

[12] Grigg, R.; Sweeney, A. *J Chem. Soc. D* 1970, 1237.

[13] Xie, H.; Smith, K. M. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 1197.

[14] Mauzerall, D.; Granick *J. Biol. Chem.* 1958, 232, 1141.

[15] Mauzerall, D. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 1832.

[16] Inhoffen, H. H.; Jäger, P.; Mälhop, R.; Mengler, C.-D. *Liebigs Ann. Chem.* 1967, 704, 188.

[17] Peychal-Heiling, G.; Wilson, G. S. *Anal. Chem.* 1971, 43, 550.

[18] Neri, B. P.; Wilson, G. S. *Anal. Chem.* 1972, 44, 1002.

[19] Mauzerall, D. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 2437.

[20] Inhoffen, H. H.; Jäger, P.; Mälhop, R. *Liebigs Ann. Chem.* 1971, 749, 109.

[21] Wilson, G. S.; Neri, B. P. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1973, 206, 568.

[22] Setsune, J.; Yazawa, T.; Ogoshi, H.; Yoshida, Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1980, 1641.

[23] Segawa, H.; Azumi, R.; Shimidzu, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 7564.

[24] Sugimoto, H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1982, 1169.

[25] Krattinger, B.; Callot, H. J. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, (43), 7699.

[26] Liddell, P. A.; Olmstead, M. M.; Smith, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 2038.

[27] Setsune, J.; Ikeda, M.; Iida, T.; Kitao, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 6572.

[28] Setsune, J.; Ishimaru, Y.; Kitao, T. *Chem. Lett* 1990, 1351.

[29] Setsune, J.; Yamaji, H.; Kitao, T. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 5057.

[30] Setsune, J.; Wada, K.; Higashino, H. *Chem. Lett.* 1994, 213.

[31] Setsune, J.-I.; Kashihara, K.; Wada, K.; Shiozaki, H. *Chem. Lett.* 1999, 847.

[32] Pohl, M.; Schmickler, H.; Lex, J.; Vogel, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 1693.

[33] Pohl, M.; Schmickler, H.; Lex, J.; Vogel, E. *Angew. Chem.* 1991, 103, 1737.

[34] Ruppert, R.; Jeandron, C.; Sgambati, A.; Callot, H. J. *Chem. Commun.* 1999, 2123.

[35] Scheer, H.; Wolf, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1973, 10, 1741.

[36] Fuhrhop, J.-H.; Salek, A.; Subramanian, J.; Mengersen, C.; Besecke, S. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1975, 1131.

[37] Botulinski, A.; Buchler, J. W.; Lee, Y. J.; Scheidt, W. R.; Wicholas, M. *Inorg. Chem.* 1988, 27, 927.

[38] Inhoffen, H. H.; Buchler, J. W.; Jäger, P. *Fortschr. Chem. org. Natur.* 1968, 26, 284.

[39] Buchler, J. W.; Puppe, L. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1970, 740, 142.

[40] Ema, T.; Senge, M. O.; Nelson, N. Y.; Ogoshi, H.; Smith, K. M. *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 1879.

[41] Senge, M. O.; Bischoff, I.; Nelson, H.; Smith, K. M. *J. Porphyrins Phtalocyanines* 1999, 3, 99.

[42] Bischoff, I.; Feng, X.; Senge, M., O. *Tetrahedron* 2001, 57, 5573.

[43] Botulinski, A.; Buchler, J. W.; lay, K. L.; Stoppa, H. *Liebigs Ann. Chem.* 1984, 1259.

[44] Botulinski, A.; Buchler, J. W.; Tonn, B.; Wicholas, M. *Inorg. Chem.* 1985, 24, 3239.

[45] Harmjanz, M.; Scott, M. J. *Chem. Commun.* 2000, 397.

[46] Král, V.; Sessler, J. L.; Zimmerman, R. S.; Seidel, D.; Lynch, V.; Andrioletti, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 2000, 39, (6), 1055.

[47] Rhee, S. W.; Na, Y. H.; Do, Y.; Kim, J. *Inorg. Chim. Acta* 2000, 309, (1-2), 49.

[48] Botulinski, A.; Buchler, J. W.; Abbes, N. E.; Scheidt, W. R. *Liebigs Ann. Chem.* 1987, 305.

[49] Dwyer, P. N.; Puppe, L.; Buchler, J. W.; Scheidt, W. R. *Inorg. Chem.* 1975, 14, 1782.

[50] Buchler, J. W.; Lay, K. L.; Smith, P. D.; Scheidt, W. R.; Rupprecht, G. A.; Kenny, J. E. *J. Org. Chem.* 1976, 110, 109.

[51] Buchler, J. W.; Lay, K. L.; Lee, Y. J.; Scheidt, W. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1982, 21, 432.

[52] Buchler, J. W.; Dreher, C.; Lay, K. L.; Lee, Y. J.; Scheidt, W. R. *Inorg. Chem.* 1983, 22, 888.

[53] Benech, J.-M.; Bonomo, L.; Solari, E.; Scopelleti, R.; Floriani, C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1999, 38, (13/14), 1957.

[54] Dolenský, B.; Kroulík, J.; Král, V.; Sessler Jonathan, L.; H., D.; Bour, P.; M., B.; Bucher, C.; Lynch, V. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 13714.

[55] Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst* 1997, 30, 565.

[56] Bucher, C.; Seidel, D.; Lynch, V.; Král, V.; Sessler, J. L. *Org. Lett.* 2000, 2, (20), 3103.

[57] Krattinger, B.; Callot, H. J. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, (10), 1165.

[58] Benech, J.-M.; Bonomo, L.; Solari, E.; Scopelleti, R.; Floriani, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1999, 38, 1957.

[59] Senge, M. O.; Kalisch, W. W.; Bischoff, I. *Chem. Eur. J.* 2000, 6, 2721.

[60] Ka, J.-W.; Lee, C.-H. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 4609.

[61] Orlewska, C.; Maes, W.; Toppet, S.; Dehaen, W. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 6067.

[62] Senge, M. O.; Bischoff, I.; Nelson, N. Y.; Smith, K. M. *J. Porphyrins Phtalocyanines* 1999, 3, (2), 99.

[63] Senge, M. O., *The Porphyrin Handbook*. Academic press: Boston, 2000; Vol. 1.

[64] Gale, P. A.; Sessler, J. L.; Král, V.; Lynch, V. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 5140.

[65] Allen, W. E.; Gale, P. A.; Brown, C. T.; Lynch, V.; Sessler, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 12471.

[66] Sessler, J. L.; Gebauer, A.; Gale, P. A. *Gazz. Chim. Ital.* 1997, 127, 723.

[67] Andrieux, C. P.; Hapiot, P.; Audebert, P.; Guyard, L.; Nguyen Dinh An, M.; Groenendaal, L.; Meijer, E. W. *Chem. Mater.* 1997, 9, 723.

[68] Amatore, C.; Azzabi, M.; Calas, P.; Jutand, A.; Lefrou, C.; Rollin, Y. *J. Electroanal. Chem.* 1990, 288, 45.

[69] Rosseinsky, D. R.; Morse, N. J.; Slade, R. C. T.; Hix, G. B.; Mortimer, R. J.; Walton, D. J. *Electrochim. Acta* 1991, 36, (3/4), 733.

[70] Jenkins, I. H.; Salzner, U.; Pickup, P. G. *Chem. Mater.* 1996, 8, 2444.

[71] Nesmeyanov, A. N.; Perevalova, E. G.; Gubin, S. P.; Grandberg, K. I.; Kozlovsky, A. G. *Tetrahedron Lett.* 1966, 22, 2381.

[72] Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guilard, R., The Porphyrin Handbook In *Database of Redox Potentials and Binding Constants*, Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guilard, R., Eds. Academic Press: 2000; Vol. 9.

[73] Sessler, J. L.; Camiolo, S.; Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* 2003, 240, (1-2), 17.

[74] Sessler, J. L.; Gebauer, A.; Weghorn, S. J., In *The Porphyrin Handbook*, Kadish, K.; Smith, K. M.; Guilard, R., Eds. Academic Press: San Diego, 1999; Vol. 2, p 55.

[75] Král, V.; Furuta, H.; Shreder, K.; Lynch, V.; Sessler, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 1595.

[76] Louis, G. V.; Brownlie, P. D.; Lambert, R.; Cooper, J. B.; Blundell, T. L.; Wood, S. P.; Warren, M. J.; Woodcock, S. C.; Jordan, P. M. *Nature* 1999, 359, 33.

[77] Tanigaki, K.; Sato, T.; Tanaka, Y.; Ochi, T.; Nishikawa, A.; Nagai, K.; Kawashima, H.; Ohkuma, S. *FEBS Lett.* 2002, 524, 37.

[78] Mandervillle, R. A. *Curr. Med. Chem. -Anti-cancer Agents* 2001, 1, 195.

[79] Sessler, J. L.; An, D.; Cho, W. S.; Lynch, V. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 13646.

[80] Sessler, J. L.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 42, (42), 5134.

[81] Connors, K. A., *Binding Constant: The Measurement of Molecular Complex Stability*. 1987.

[82] Cheng, B.; Munro, O. Q.; Marques, H. M.; Scheidt, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 10732.

[83] Senge, M. O.; Forsyth, T. P.; Nguyen, L. T.; Smith, K. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1994, 33, (23-24), 2485.

[84] Buda, M.; Ion, A.; Moutet, J.-C.; Saint-Aman, E.; Ziessel, R. *J. Electroanal. Chem.* 1999, 469, 132.

# CHAPITRE III

# Conjugués ferrocène-porphyrines

# 1. INTRODUCTION

Au-delà de leur rôle crucial dans de nombreux processus biologiques de reconnaissance, de transport et d'activation, les macrocycles porphyriniques sont de véritables plateformes synthétiques dont l'habillage peut être adapté pour les doter d'une fonction spécifique. Au cours de notre travail, nous avons cherché à mettre à profit cette variabilité structurale et fonctionnelle pour élaborer des récepteurs informatifs originaux. A l'image des porphyrines « picket-fence » introduites par Collman [1], nous avions pour objectif d'introduire, en position *méso* d'un macrocycle aromatique porphyrinique, des « piquets rédox » (ferrocène) porteurs de groupements fonctionnels choisis pour leur affinité vis-à-vis d'une espèce cible. Une partie importante de notre travail a donc consisté à élaborer des voies de synthèse permettant d'accéder à des récepteurs rédox-actifs construits sur la base d'une métalloporphyrine directement associée à un ou plusieurs motifs ferrocène puis à démontrer leur intérêt en reconnaissance électrochimique. Ce type d'assemblage présente *a priori* de multiples avantages : un transfert efficace de l'information *via* une connexion directe entre un macrocycle aromatique, véritable centre actif de très nombreux processus biologiques, et une ou plusieurs sondes rédox présentant une activité électrochimique stable et réversible. Les multiples possibilités de modifications chimiques offertes par ce type de récepteur, tant au niveau du ferrocène que du tétraazamacrocycle, permettent d'envisager une modulation fine de leurs propriétés (solubilité, greffage…). Les caractéristiques physico-chimiques propres à chacun des composants de ce type d'assemblage autorisent également l'utilisation de techniques complémentaires de mesure de l'activité du récepteur (électrochimie, spectroscopie RMN, UV-visible…). Ce concept évolutif, construit sur la base d'un macrocycle dont les propriétés complexantes et structurantes ont déjà été mises en lumière, permet également d'envisager de conjuguer de nombreux modes d'interaction entre le récepteur et l'espèce cible. Afin de situer notre travail dans ce contexte, nous présentons dans une première partie un résumé des diverses formes d'assemblages entre ferrocène et macrocycles conjugués à base de pyrrole (porphyrines et analogues) déjà décrits dans la littérature.

# 2. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

## 2.1. Association ferrocène et analogues porphyriniques

Il existe relativement peu de publications concernant l'association entre un motif ferrocène et des macrocycles conjugués non porphyriniques à base de pyrrole. Les architectures moléculaires utilisées pour réaliser ce type d'association sont des analogues des porphyrines comme les oxasmaragdyrines et les oxacorroles **62** et **63** [2, 3], les porphodiméthènes **64** [4, 5], les tétraazaporphyrines **65** [6] et les phtalocyanines **66** [7-12] dont les structures sont représentées sur la Figure III-1.

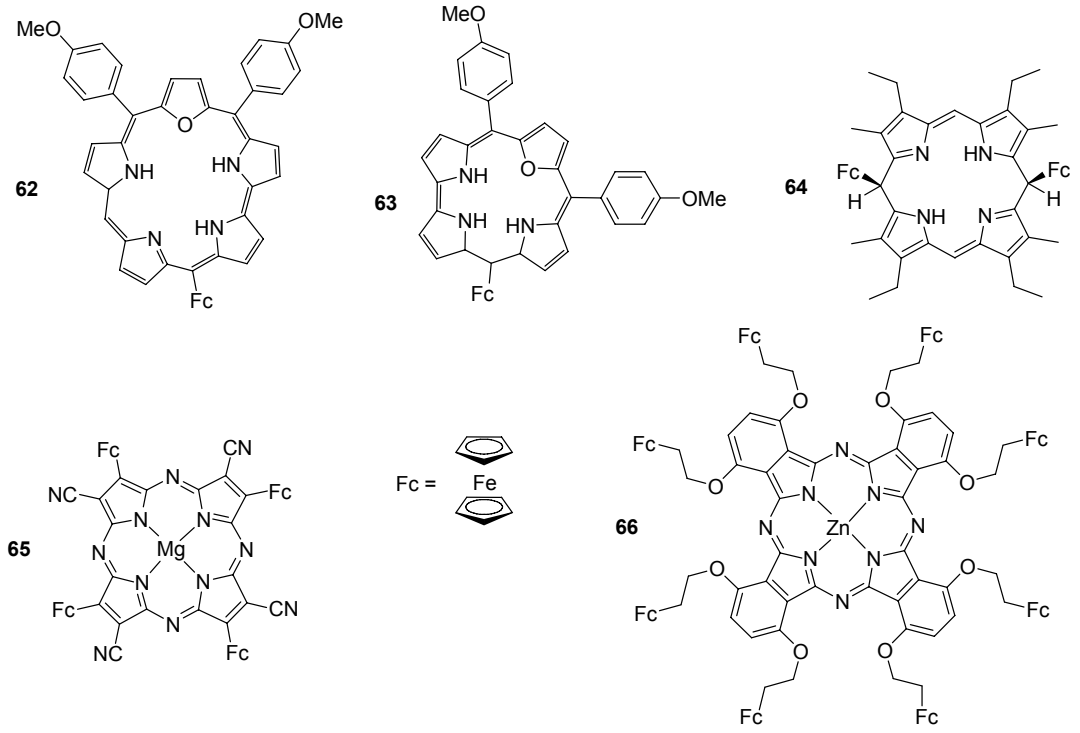



**Figure III-1** : Exemples d'association entre ferrocène et analogues porphyriniques : 5,10-(*p*-méthoxydiphényl)-19-ferrocényl-25-oxasmaragdyrine **62** [2] ; 5,10-(*p*-méthoxydiphényl)-15-ferrocényl-21-oxacorrole **63** [2]; 5,15-diferrocényl-2,8,12,18-tétraéthyl-3,7,13,17-tétraméthyl-5,15-dihydroporphyrine **64** [4] ; 2,7,12,17-tétracyano-3,8,13,18-tétraferrocényl-5,10,15,20-tétraazaporphyrinatomagnésium(II) **65** [6] ; [1,4,8,11,15,18,22,25-octakis(2-ferrocényl-éthoxy)phtalocyanito]zinc(II) **66** [12].

## 2.2. Porphyrine-ferrocène

Il est possible de fonctionnaliser le macrocycle porphyrinique sur différentes positions : en position *méso* ou en position $\beta$-pyrrolique, de façon directe ou via un espaceur conjugué ou non.

## 2.2.1. Connexion en position *méso*

### 2.2.1.1. Connexion directe en position *méso*

Le premier exemple d'association directe entre une porphyrine et un ferrocène a été publié en 1977 par Hendrickson et coll. [13], qui ont décrit la synthèse de la 5,10,15,20-tétraferrocénylporphyrine **67** par réaction du ferrocènecarboxaldéhyde et du pyrrole au reflux dans l'acide propanoïque (Figure III-2).

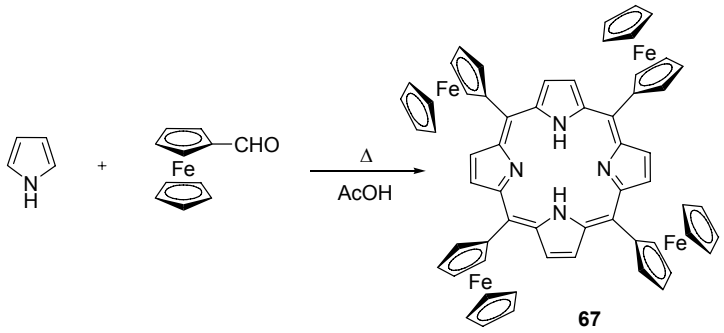



**Figure III-2** : Schéma de synthèse de la 5,10,15,20-tétraferrocénylporphyrine [13].

Cette porphyrine, ainsi que ses dérivés partiellement oxydés par l'iode ($I_2$) ou la 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone (DDQ) et métallés par le cuivre, ont été caractérisés notamment par spectroscopies de RMN $^1$H, IR, RPE et Mössbauer. Selon les auteurs, la présence de quatre groupements ferrocène en position *méso* de la porphyrine conduit à l'existence de quatre atropoisomères inséparables sur colonne chromatographique expliquant l'observation de signaux très larges et mal résolus sur le spectre de RMN $^1$H. Il faut cependant souligner que les caractéristiques spectroscopiques du produit majoritaire ainsi obtenu diffèrent nettement de celles du dérivé isolé par condensation du ferrocènecarboxaldéhyde et du pyrrole en présence d'une quantité catalytique d'éthérate de trifluorure de bore dans le dichlorométhane, suivie d'une oxydation par la 2,3,5,6-tétrachlorobenzoquinone (*p*-chloranile) [14], ainsi qu'avec le produit obtenu par réaction du ferrocènecarboxaldéhyde avec le 5-ferrocényldipyrrométhane [15, 16] dans des conditions similaires. Les différences significatives entre les caractéristiques spectroscopiques UV-Visible et RMN $^1$H entre ces différents produits nous conduisent à remettre en cause la nature du produit isolé par Hendrickson et coll. dans des conditions dures (chauffage et milieu très acide) qui ont pu conduire à la dégradation du ferrocène.

Venkatraman et coll. ont étudié l'évolution des caractéristiques physico-chimiques de la 5,10,15,20-tétraferrocénylporphyrine suite à sa métallation par $Zn^{2+}$ et $Cu^{2+}$ [16]. Les

fragments ferrocène associés à la porphyrine de zinc(II) s'oxydent à un potentiel supérieur de 100 à 200 mV par rapport à celui du simple ferrocène. Le macrocycle porphyrinique est également plus difficile à oxyder et à réduire que la *méso*-tétraphénylporphyrine de zinc(II) (TPPZn). De plus, l'oxydation des quatre fragments ferrocène en position *méso* de la porphyrine base libre n'est pas équivalente. Elle est caractérisée par deux vagues voltampérométriques successives à deux électrons, en raison de la position relative différente des ferrocènes au sein de l'unique atropoisomère α,β,α,β isolé et caractérisé à l'état solide. Les propriétés photochimiques et photophysiques de ce dérivé substitué par quatre fragments ferrocène ont également été étudiées [17-19]. Le rendement quantique de fluorescence de la 5,10,15,20-tétraferrocénylporphyrine est environ 300 fois plus faible que celui de la TPP. Les auteurs ont postulé que suite à l'excitation de la base libre à 410 nm dans $CCl_4$, une désactivation des états excités par transfert de charge intramoléculaire conduit à la formation d'une espèce oxydée.

Dans la continuité de leurs travaux préliminaires, Loim *et al*. [20] ont cherché à introduire sélectivement un ou plusieurs fragments ferrocène en position *méso* d'une porphyrine (Figure III-3). En partant cette fois-ci du 5-ferrocényldipyrrométhane et du benzaldéhyde, ils ont obtenu un mélange de porphyrines substituées par un, deux ou trois fragments ferrocényle, qu'ils ne sont pas parvenus à séparer à l'échelle préparative. La synthèse et la séparation sur colonne d'alumine de dérivés similaires dans lesquels le groupement phényle est remplacé par un *p-tert* butylphényle ont été réalisées quelques années plus tard par l'équipe de Chandrashekar [15].

Le premier exemple de ferrocène associé à une porphyrine *β*-alkylée a été décrit par Burell et coll. en 1999 [21]. Seul l'atropoisomère α,α-5,15-di(ferrocényl)-2,8,12,18-tétrabutyl-3,7,13,17-tétraméthylporphyrine a pu être isolé (**72**, Figure III-4). Le comportement électrochimique de cette ferrocène-porphyrine est caractérisé par deux oxydations monoélectroniques successives, centrées sur les ferrocènes et séparées de 0,19 V. Il faut souligner que l'effet inductif donneur des substituants alkyle facilite l'oxydation du ferrocène qui apparaît systématiquement à des potentiels moins positifs que le couple de référence $Fc/Fc^+$ libre. La séparation des potentiels d'oxydation entre les deux ferrocènes est encore plus importante dans le cas du complexe de Ni(II) puisqu'elle atteint 0,41 V. Les auteurs expliquent l'excellente communication entre les deux métallocènes par la présence de substituants alkyle en position *β*-pyrrolique qui bloquent leur rotation. Une étude complémentaire réalisée sur des systèmes comparables a démontré que l'écart entre les

potentiels d'oxydation des groupements ferrocène dépend pour une large part de la nature du métal inséré [22] (**74**, Figure III-4). Cependant aucun argument clair n'a été avancé pour expliquer l'influence de la complexation du macrocycle ainsi que celle de la nature de métal inséré.

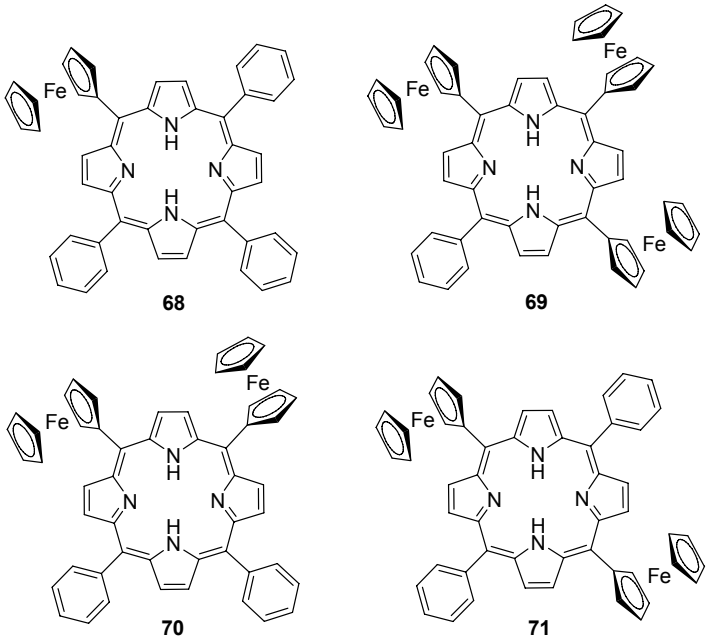



**Figure III-3** : Porphyrines obtenues par condensation de 5-ferrocényldipyrrométhane et de benzaldéhyde : 5-ferrocényl-10,15,20-triphénylporphyrine 68, 5,10,15-triferrocényl-20-phénylporphyrine 69, 5,10-diferrocényl-15,20-diphénylporphyrine 70, 5,15-diferrocényl-10,20-diphénylporphyrine 71 [20].

Les caractéristiques dynamiques d'une porphyrine $\beta$-alkylée connectée à un seul fragment ferrocène (**73**, Figure III-4) ont été étudiées par spectroscopie RMN en température variable [23]. La décoalescence du signal attribué aux protons -NH a permis d'évaluer à 51 kJ.mol$^{-1}$ l'énergie d'activation associée au phénomène de tautomérie, valeur tout à fait comparable à celles obtenues pour la TPP ou la 2,3,7,8,12,13,17,18-octaéthylporphyrine (OEP) [24, 25].

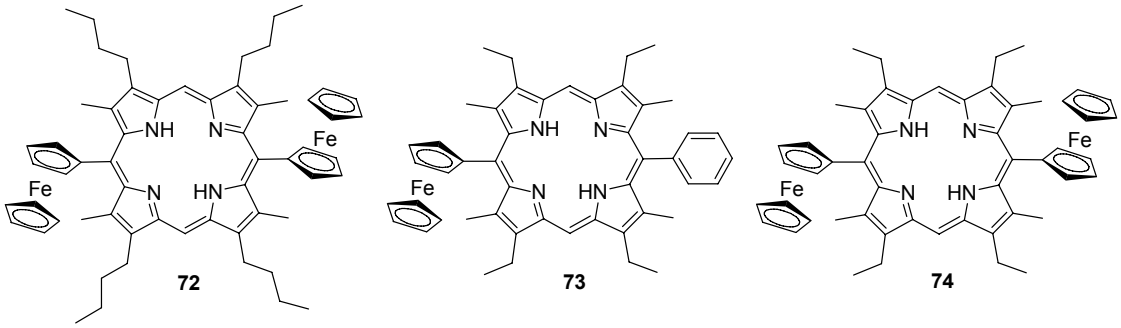



**Figure III-4** : $\alpha,\alpha$-5,15-di(ferrocényl)-2,8,12,18-tétrabutyl-3,7,13,17-tétraméthyl-porphyrine **72** [21] ; la 5-ferrocényl-15-phényl-2,8,12,18-tétraéthyl-3,7,13,17-tétraméthylporphyrine **73** [22]; et la 5,15-di(ferrocényl)-2,8,12,18-tétraéthyl-3,7,13,17-tétraméthyl-porphyrine **74** [22].

Compte tenu de ses propriétés électroniques et structurales intéressantes, de nombreux travaux ont eu pour objectif d'utiliser un fragment ferrocène en tant que motif pontant dans des architectures de type porphyrine face à face. Une méthode élégante pour insérer un groupement ferrocène entre deux macrocycles porphyriniques a été décrite, en partant du synthon original 1,1'-bisdipyrrométhane ferrocène [26] (Figure III-5). Le voltammogramme de cette bisporphyrine, tracé à haute vitesse de balayage, présente trois oxydations irréversibles ($Fc/Fc^+$, $P/P^{+\bullet}$, $P^{+\bullet}/P^{2+}$, P = macrocycle porphyrinique). L'« amélioration » de la réversibilité partielle du couple $Fc/ Fc^+$ observée pour des vitesses de balayage plus faibles est interprétée par les auteurs comme étant le résultat d'un réarrangement conformationnel. Cette proposition est surprenante car classiquement si une oxydation est irréversible à une vitesse donnée, elle devrait l'être encore davantage pour des vitesses de balayage plus faibles.

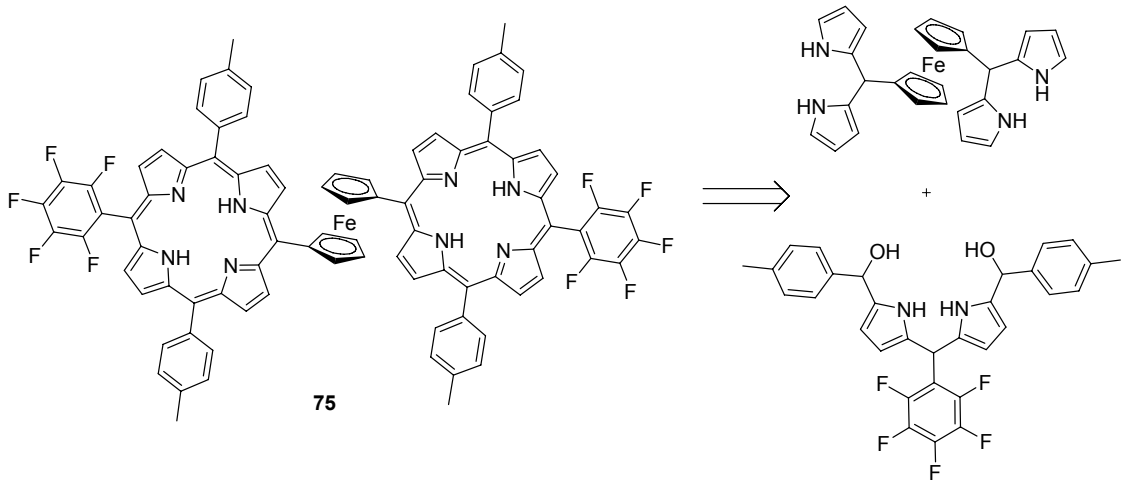



**Figure III-5** : Schéma rétrosynthétique de la formation de la 1,1'-bis{5,10-bis(4-méthylphényl)-15-(pentafluorophényl)-porphyrin-20-yl}ferrocène **75** [26].

Plus récemment, divers conjugués porphyrine-ferrocène ont été utilisés pour générer des architectures supramoléculaires. Ainsi, Shoji *et al*. [27] ont réalisé des assemblages à partir de trisporphyrines de Zn(II) pontées entre elles par des ferrocènes et substituées à chaque extrémité, en position *méso*, par des fragments *N*-méthylimidazole (Figure III-6). La métallation de la trisporphyrine **78** par le zinc conduit à la formation spontanée et exclusive d'un dimère $(\mathbf{78})_2$, qui est clivé par l'ajout de pyridine. Après évaporation de la pyridine et redissolution du solide résiduel dans le chloroforme (0,5 % EtOH), un mélange d'oligomères est observé. Ce mélange évolue lentement vers la formation majoritaire du dimère. Cette évolution peut être considérablement accélérée en présence de MeOH. Les oligomères de coordination, du dimère $(\mathbf{78})_2$ au décamère, ont pu être isolés par chromatographie préparative à perméation de gel. Cependant il n'a pas été possible de caractériser ces oligomères par spectrométrie de masse.

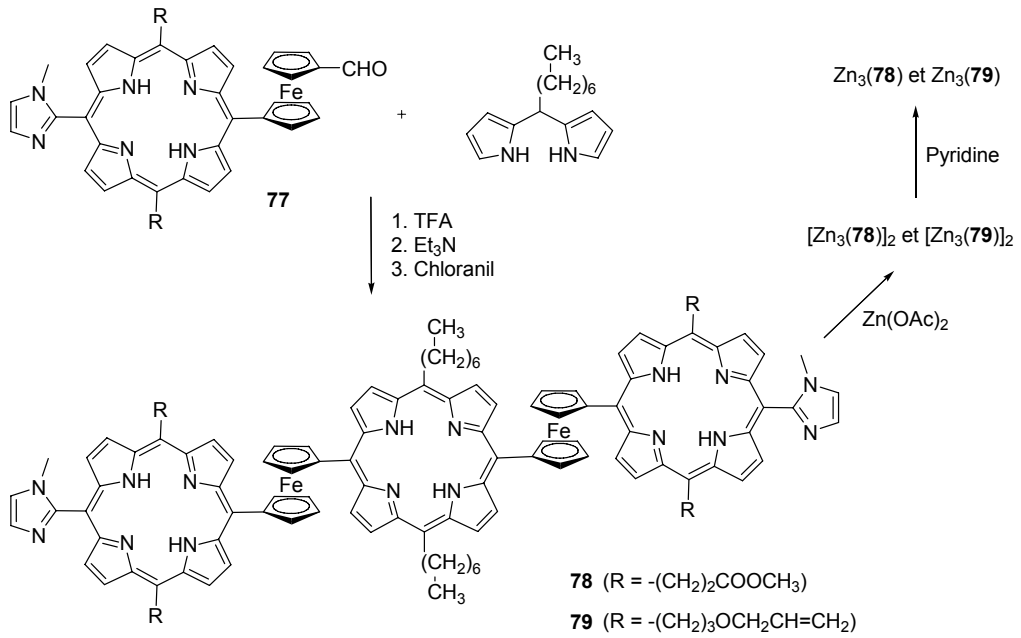


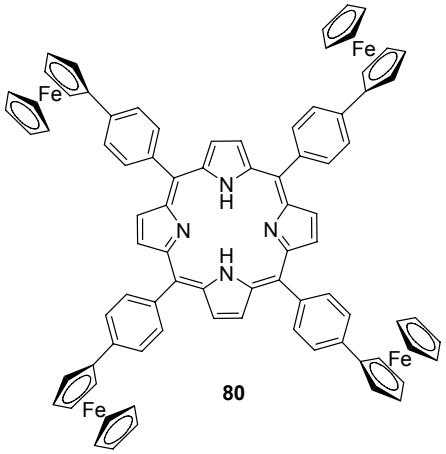

**Figure III-6** : Schéma de synthèse de la 5,15-bis[1'-[15''-(1-méthylimidazol-2-yl)-10'',20''-bis(2-méthoxycarbonyléthyl)porphyrine-5''-yl]ferrocényl]-10,20-bis(*n*-heptyl)porphyrine **78** et de la 5,15-bis[1'-[5'',15''-bis(3-allyloxypropyl)-10''-(1-méthylimidazol-2-yl)porphyrine-20''-yl]ferrocényl]-10,20-bis(*n*-heptyl)-porphyrine **79** [27].

Afin de surmonter ce problème, les mêmes auteurs ont synthétisé la trisporphyrine $(\mathbf{79})_2$ pour laquelle les groupements méthoxycarbonyléthyle en position *méso* ont été remplacés par des fragments 3-allyloxypropyle. Cette modification permet de réaliser une réaction de métathèse en présence du catalyseur de Grubbs qui « fige » les différents assemblages présents en solution. Ces oligomères (du dimère au décamère) ont ainsi pu être caractérisés par spectrométrie de masse MALDI-TOF. L'étude des propriétés de complexation du dimère de coordination avec des ligands bidentates de type bisimidazole a également été abordée. Shoji *et al*. ont par la suite publié les images par microscopie à effet tunnel de ces assemblages covalents [28]. Ces images exceptionnelles permettent de confirmer l'existence de ces architectures supramoléculaires et les distances mesurées à partir de ces clichés sont en parfait accord avec celles calculées par modélisation moléculaire.

L'influence de la longueur ainsi que de la conjugaison de l'espaceur intercalé entre la porphyrine et le ferrocène sur les propriétés optiques et rédox de molécules proches des trisporphyrines présentées ci-dessus a été récemment étudiée [29]. La connexion directe du ferrocène en position *méso* provoque les modifications les plus importantes des propriétés électrochimiques, rendant l'oxydation et la réduction de la porphyrine plus difficile, ainsi que des propriétés spectroscopiques avec un déplacement des bandes d'absorption vers l'infrarouge et une extinction à 100 % de la fluorescence.

### 2.2.1.2. Association *via* des espaceurs conjugués

Les pionniers dans le domaine des assemblages ferrocène-porphyrines liés par un espaceur conjugué ont été Bruice et coll. [30]. En 1986, ils sont parvenus à introduire quatre groupements ferrocène en position *méso* en utilisant un espaceur phényle (**80**, Figure III-7). Cette porphyrine a été synthétisée classiquement par la méthode d'Adler [31], en partant de pyrrole et de 4-ferrocénylbenzaldéhyde. Les quatre groupements ferrocène s'oxydent tous au même potentiel apparent et le spectre UV-visible de cette porphyrine est pratiquement identique à celui de la TPP, ce qui illustre l'absence de communication entre les ferrocènes et la porphyrine au travers des espaceurs phényle. L'introduction d'un groupement phényle et/ou acétylénique supplémentaire n'améliore pas l'échange d'information entre les fragments ferrocène et porphyrine et les propriétés électrochimiques de ces assemblages ferrocène-porphyrines greffés sur électrode d'or ou sur une surface de $SiO_2$ sont tout à fait similaires à celles des deux fragments séparés [32-35].




**80**

**Figure III-7** : 5,10,15,20-tétrakis(4-ferrocénylphényl)porphyrine **80** [30].

Une autre stratégie d'introduction d'un groupement ferrocène à la périphérie d'un macrocycle porphyrinique consiste à utiliser un couplage de Sonogashira entre les dérivés acétyléniques du ferrocène et une porphyrine halogénée [36]. Cette méthode efficace a été appliquée à la synthèse des 5-ferrocényléthynyl-15-(4'-nitrophényléthynyl) **81** et -(4'-N,N-diméthylamino-phényléthynyl)-10,20-diphénylporphyrines de Ni(II) **82** (Figure III-8). Dans ces molécules, l'effet électronique du ferrocène sur la porphyrine est très peu marqué du fait de la non-coplanarité entre le fragment cyclopentadiényle et le macrocycle porphyrinique qui forment un angle dièdre de 85,7° d'après la structure cristallographique. Bien que les deux substituants ferrocène de **83** (Figure III-8) soient conjugués au macrocycle porphyrinique,

l'étude électrochimique de ce composé n'a pas permis de mettre en évidence une communication électronique significative entre les ferrocènes [37].

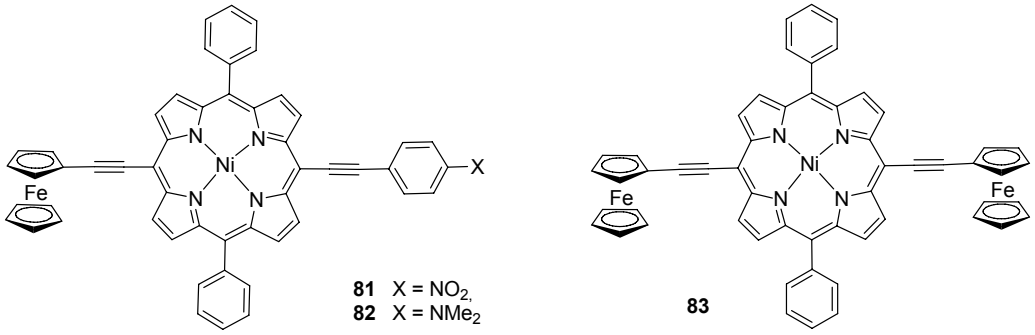



**Figure III-8 :** 5-ferrocényléthynyl-15-(4'-nitrophényléthynyl) **81**, (4'-N,N-diméthylamino-phényléthynyl)-10,20-diphénylporphyrine de Ni(II) **82** [36] et 5,15-diferrocényléthynyl-10,20-diphénylporphyrine de Ni(II) **83** [37].

L'influence de la conjugaison sur la communication entre les fragments ferrocène et porphyrine a également été abordée par des études de fluorescence [38]. Ainsi, Giasson *et al*. ont introduit un groupement ferrocène en position *méso* d'une 2,3,7,8,12,13,17,18-octaméthylporphyrine (OMP) par l'intermédiaire d'un espaceur phénylvinyle ou phényléthyle (Figure III-9). Ils ont constaté que les rendements quantiques de fluorescence des porphyrines **84** et **85** (Figure III-9) étaient respectivement de 0,38 et de 0,84. La décroissance de l'intensité de la fluorescence a été attribuée au quenching intramoléculaire par le groupement ferrocène de l'état excité singulet de la porphyrine. Cette différence observée entre ces porphyrines illustre l'effet de la conjugaison du fragment ferrocène avec la porphyrine.

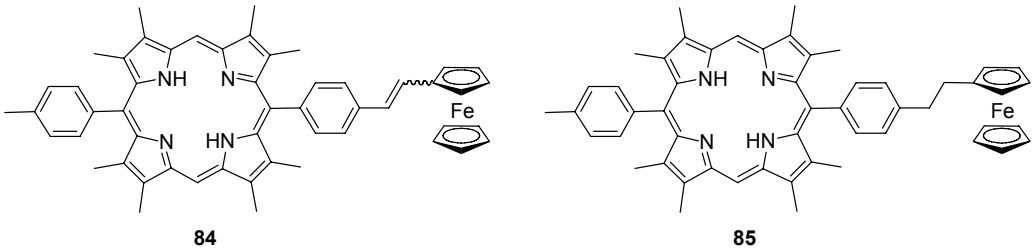
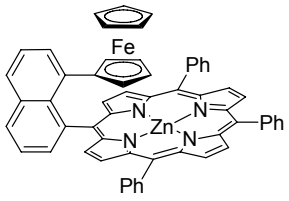



**Figure III-9** : 5-ferrocénylvinylphényl-15-tolyl-2,3,7,8,12,13,17,18-octaméthylporphyrine 84 ; 5-ferrocényl-éthylphényl-15-tolyle-2,3,7,8,12,13,17,18-octaméthylporphyrine 85 [38].

Dans le but de placer le groupement ferrocène au centre du cône d'anisotropie de la porphyrine, Cammidge *et al.* [39] ont synthétisé la *méso*-5-[ferrocénylnaphtalényl]-10,15,20-triphénylporphyrine de zinc(II) **86** par couplage de Suzuki [40] d'une *méso*-5-[8-triflate-naphtalényl]-10,15,20-triphénylporphyrine de zinc(II) avec un bis(acide boronique)ferrocène (Figure III-10).



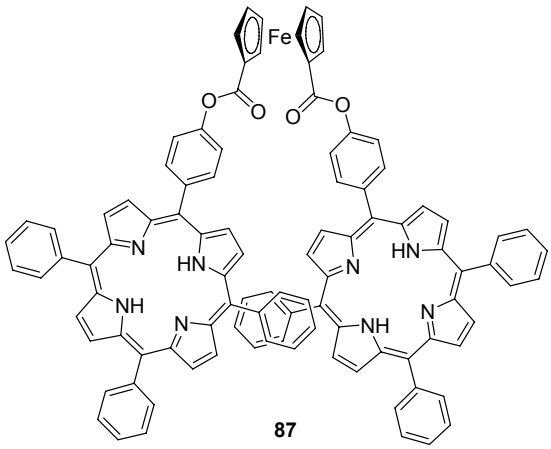

**86**

**Figure III-10** : 5-[ferrocénylnaphtalényl]-10,15,20-triphénylporphyrine de zinc(II) **86** [39].

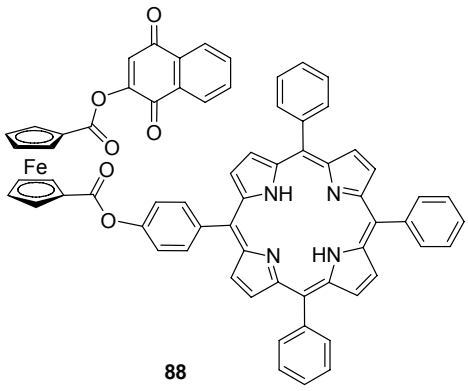
Les protons du fragment ferrocène subissent ainsi un fort blindage. Les signaux de RMN $^{1}$H des protons du fragment cyclopentadiényle substitué apparaissent à 0,07 et 2,35 ppm et ceux du cyclopentadiényle non substitué à 3,32 ppm.

### 2.2.1.3. Association par des espaceurs non conjugués

Il existe dans la littérature de nombreux exemples d'association entre une porphyrine et un ferrocène positionné en *méso* par l'intermédiaire d'espaceurs non conjugués. L'un des premiers exemples a été décrit par Beer et coll. [41] qui ont synthétisé une bisporphyrine pontée par un groupement ferrocène (**87**, Figure III-11).




**87**




**88**

**Figure III-11 :** 1,1'-bis(tétraphénylporphyrinate) de ferrocényle **87** ; 1-naphtaquinonoate-1'-*méso*-tétraphényl-porphyrinate de ferrocényle **88** [41].

Le synthon 1,1'-bis(chloro-carbonyl)ferrocène a également été utilisé pour accéder à la porphyrine **88** (Figure III-11) [42], contenant à la fois un groupement accepteur (quinone) et un groupement donneur (ferrocène) d'électron.

Une stratégie originale d'insertion d'un groupe donneur (ferrocène) et accepteur (anthraquinone) d'électron sur un même squelette porphyrinique a été développée par l'équipe de Lindsey [43] (Figure III-12).

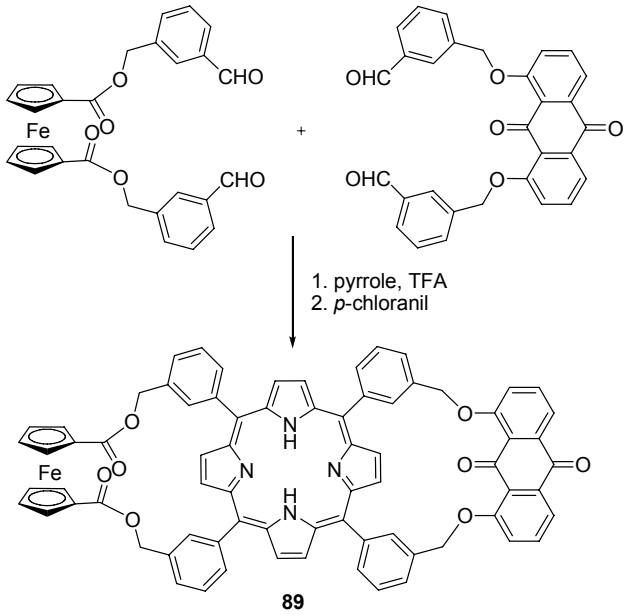
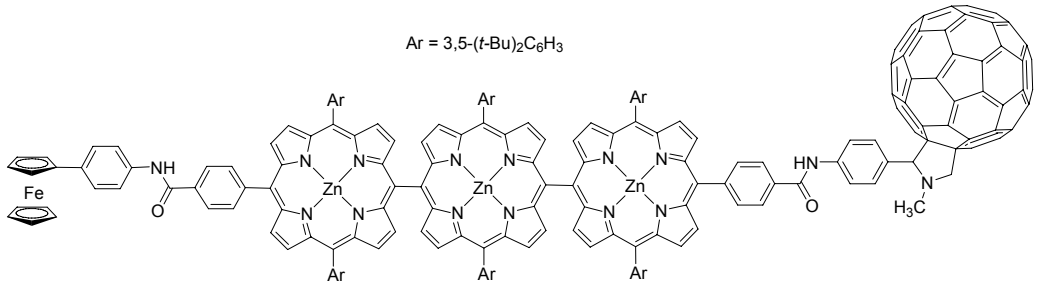



**Figure III-12** : Schéma de synthèse d'une ferrocène-porphyrine-anthraquinone [43].

Malheureusement, la préorganisation spatiale des réactifs de départ n'améliore en rien les rendements obtenus (de l'ordre de 4 %) par rapport à une synthèse plus classique à partir de pyrrole et de monoaldéhyde, probablement en raison des contraintes stériques générées par cet assemblage.

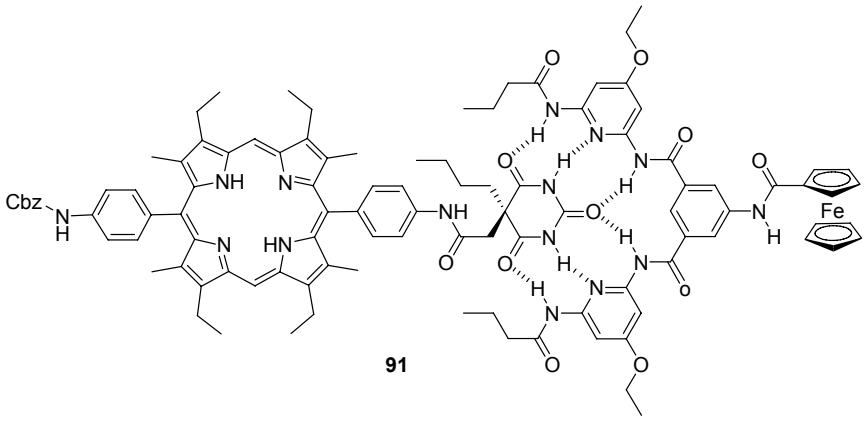
De nombreux assemblages présentant simultanément des caractères donneur et accepteur d'électron ont été élaborés sur la base de l'association ferrocène(donneur)-porphyrine-fullerène(accepteur), dans le but de développer des modèles artificiels de la photosynthèse [44-52]. Un modèle particulièrement intéressant est représenté sur la Figure III-13. L'irradiation lumineuse de la triade Fc-$(ZnP)_3$-$C_{60}$ **90** conduit à un transfert d'électron photoinduit de l'état excité singulet du trimère [$^1(ZnP)_3^*$] au fragment fullerène, pour former l'espèce à séparation de charge Fc-$(ZnP)_3^{\bullet+}$-$C_{60}^{\bullet-}$. En compétition avec le transfert d'électron en retour entre $C_{60}^{\bullet-}$ et $(ZnP)_3^{\bullet+}$, le transfert d'un électron du ferrocène à $(ZnP)_3^{\bullet+}$ mène à l'état de séparation de charge $Fc^+$-$(ZnP)_3$-$C_{60}^{\bullet-}$. Le rendement quantique correspondant à la formation de cet état final est de 83 % dans le benzonitrile et sa durée de vie est de 0,5 s à 163 K dans le DMF.

La stratégie non covalente est également une méthode intéressante pour assembler des fragments donneurs et accepteurs. L'assemblage **91** représenté sur la Figure III-14, où le ferrocène et la porphyrine sont associés par l'intermédiaire d'un réseau de liaisons hydrogène, en est une bonne illustration [53].




**90**

**Figure III-13** : Représentation de la triade Fc-$(ZnP)_3$-$C_{60}$ **90** [51].




**91**

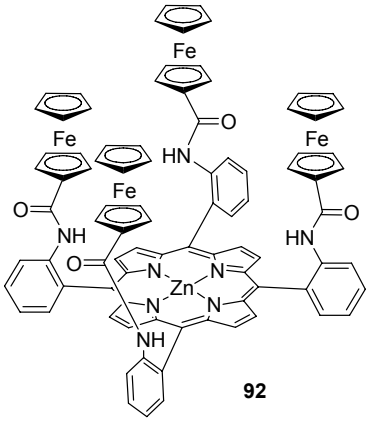
**Figure III-14** : Assemblage par liaisons hydrogène entre une *méso*-barbiturate-porphyrine et un 1-férrocénylamido-3,5-bis(2,6-diaminopyridine)-isophtalate [53].

Les architectures moléculaires associant une porphyrine et un ferrocène ont rarement été utilisées pour des études de reconnaissance moléculaire. Cependant, antérieurement à nos études, quelques travaux ont été publiés dans cet axe de recherche.

Beer et coll. [54, 55] ont conçu et élaboré les premiers récepteurs rédox-actifs, les différents atropoisomères de la 5,10,15,20-tétrakis(2-aminophényle)porphyrine de zinc(II), pour des applications en reconnaissance électrochimique. La présence de quatre sondes électroactives ferrocène, associées au squelette porphyrinique par l'intermédiaire de liens amide, a permis la détection électrochimique de divers anions en milieu acétonitrile grâce à l'établissement d'interactions complémentaires : liaisons de coordination et liaisons hydrogène (Figure III-15). Cette étude a montré en particulier que la sélectivité et l'efficacité de la complexation et de la détection dépend largement de l'atropoisomère considéré.

S'inspirant très largement des travaux de Beer, Hodgson et coll. [56] ont synthétisé une série de ferrocénamido- et pivalamidophénylporphyrines en partant d'α,α,α,α-5,10,15,20-tetrakis(*o*-aminophényl)-porphyrines. Bien qu'aucune étude RMN, UV-visible ou électrochimique n'ait été réalisée pour évaluer les propriétés de reconnaissance de ce

récepteur, les auteurs sont parvenus à cristalliser en présence de $Br^-$ la 5,10,15,20-tétraferrocénamido-phénylporphyrine de Fe(III), l'anion étant complexé par coordination sur le métal et aussi par des liaisons hydrogène avec les quatre fonctions amide.

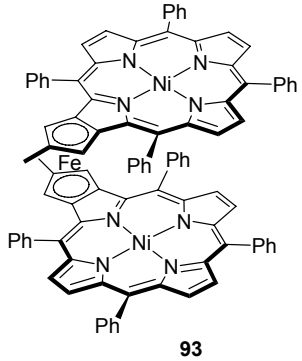



**92**

**Figure III-15 :** α,α,α,α-5,10,15,20-tétrakis(o-ferrocénylcarbonylaminophényl)porphyrine **92** [54, 55].

## 2.2.2. Association en position *β*-pyrrolique

Les exemples d'insertion d'un motif ferrocène en position *β*-pyrrolique d'un macrocycle porphyrinique sont beaucoup plus rares, probablement en raison de la difficulté de synthèse. D'une façon très originale, Wang *et al*. [57] ont intégré directement un cyclopentadiène en périphérie du macrocycle porphyrinique (Figure III-16). La déprotonation du cyclopentadiène par le LDA à 0 °C, suivi de l'addition de $FeCl_2$, conduit à la formation du dimère de porphyrines **93** ponté par un groupement ferrocène.




**93**

**Figure III-16** : Représentation de la β,β'-« fused » bisporphyrine de nickel(II) [57].

Une autre méthode développée par Burrell et coll. a consisté à faire réagir le sel de Wittig **94** de la TPP sur un ferrocène mono- ou dicarboxaldéhyde (Figure III-17) [58]. Les porphyrines **95** et **96** ainsi obtenues sont connectées au fragment ferrocène par l'intermédiaire d'un pont éthylénique. Comme dans le cas des *méso*-ferrocényléthynylporphyrines (Figure

III-8), les caractéristiques physico-chimiques observées mettent clairement en évidence l'absence de communication entre ces deux fragments. Il faut souligner qu'une bisporphyrine-ferrocène a été synthétisée selon cette méthode par réaction de Wittig du sel de phosphonium **94** sur l'aldéhyde **96** [59].

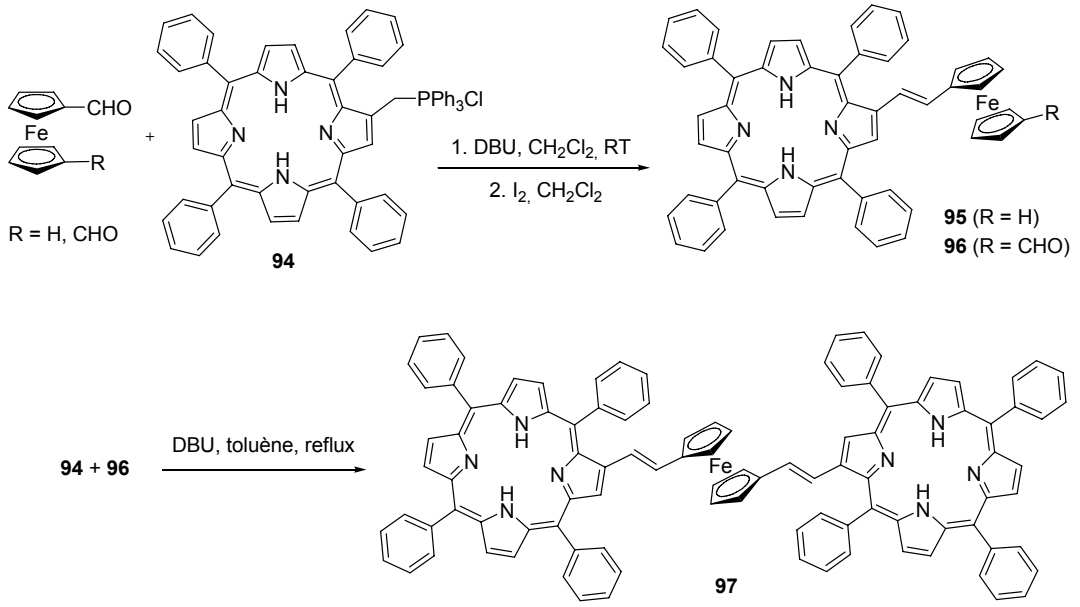



**Figure III-17** : Schéma de synthèse du 1,1'-bis(2-éthylényl-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine)ferrocène **97** [58].

# 3. SYNTHESE ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DE DERIVES DITHIOLANE-FERROCENE-PORPHYRINES

## 3.1. Stratégies de synthèse

L'un de nos objectifs était d'introduire un ou plusieurs groupements ferrocène directement en position *méso*, de manière conjuguée, de façon à améliorer la communication entre les sondes rédox et le macrocycle porphyrinique. Nous avons considéré plusieurs stratégies. La réaction d'un mélange équimolaire de pyrrole et de ferrocènecarboxaldéhyde en présence de TFA (1,5 équivalents), suivie d'une neutralisation par $Et_3N$ et d'une oxydation par le *p*-chloranile, conduit à la *méso*-tétraferrocénylporphyrine **67** avec 23 % de rendement (Figure III-18, colonne de gauche). En partant du seul synthon 5-ferrocényldipyrrométhane, en présence de TFA, Venkatraman *et al*. isolent **67** avec un rendement de 30 % [15]. Cette stratégie douce de synthèse, initialement développée par Lindsey *et al*. [60], nous a également permis d'accéder au dérivé monoferrocénique **98** avec 11 % de rendement en utilisant un mélange de pyrrole (4 équivalents), de ferrocènecarboxaldéhyde (1 équivalent) et de tolualdéhyde (3 équivalents) (Figure III-18, colonne de droite).

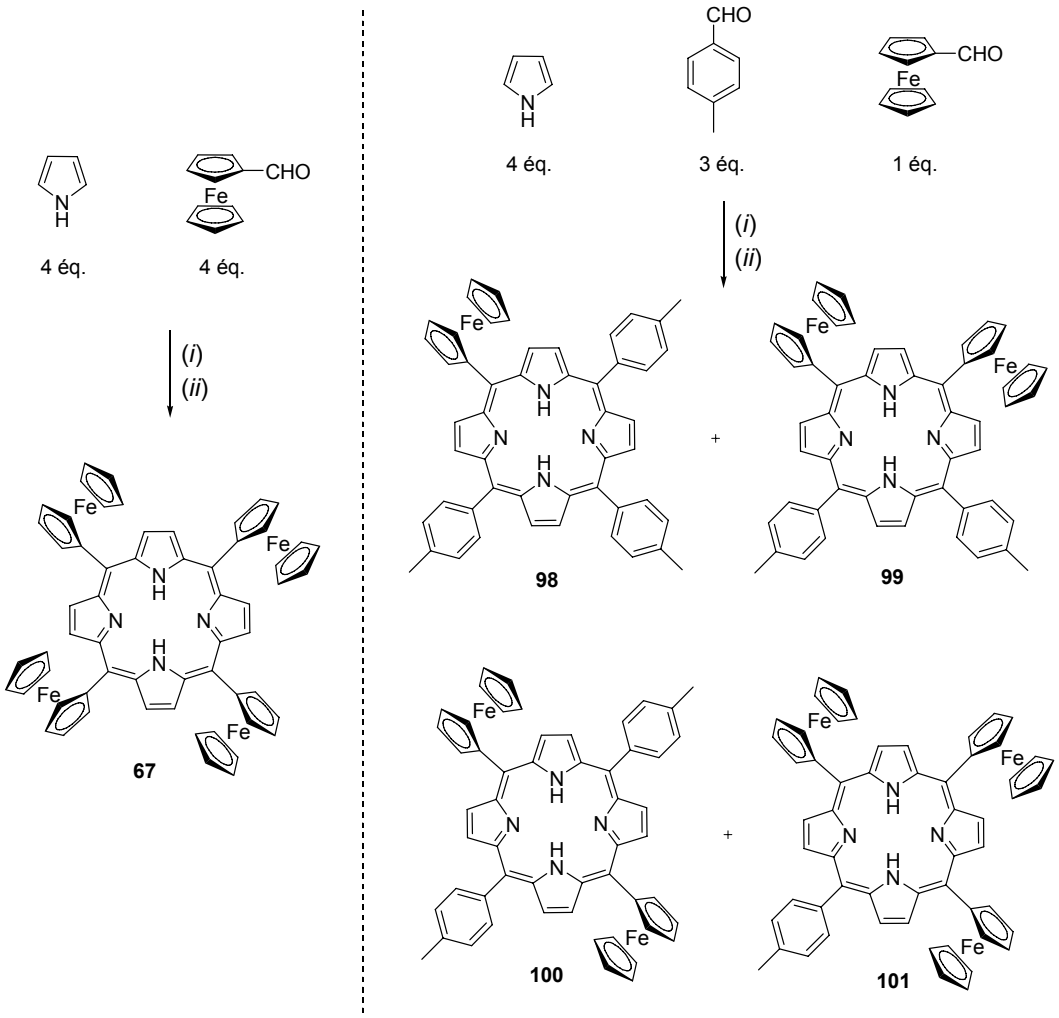



**Figure III-18** : Schéma de synthèse de la 5,10,15,20-tétraferrocénylporphyrine et des *méso*-ferrocényl-tolylporphyrines ; *i* TFA (1,5 éq.), $CH_2Cl_2$, Ar, 298 K, 30 min. ; *ii* $Et_3N$ (1,5 éq.), *p*-chloranil/THF.

La modification des proportions aldéhyde/pyrrole permet de favoriser la formation des dérivés diferrocéniques **99**, **100** et triferrocéniques **101**, mais la séparation difficile de ces différents produits sur colonne de silice ne nous a pas permis d'évaluer avec précision les rendements correspondants. Ces synthèses de simples conjugués ferrocène-porphyrine nous ont permis non seulement d'optimiser et valider l'efficacité de certains protocoles expérimentaux, mais également d'accéder à des composés de référence pour nos études expérimentales. Le choix du groupement tolyle en position *méso* du dipyrrométhane a été dicté par la nécessité d'introduire des groupements permettant d'accroître la solubilité des récepteurs porphyriniques en milieu organique.

Une grande partie de notre travail a consisté à développer une stratégie de synthèse de ferrocène-porphyrines permettant une fonctionnalisation ultérieure sélective du cyclopentadiène en position 1'. Une telle fonctionnalisation du ferrocène peut être envisagée de deux manières différentes : soit en réalisant la synthèse de la porphyrine avec un synthon

ferrocène difonctionnalisé, soit à partir de simples ferrocène-porphyrines en mettant à profit la réactivité spécifique du ferrocène [61-64]. Nous avons choisi la première stratégie en utilisant un synthon ferrocène difonctionnalisé par un aldéhyde en position 1 et par un aldéhyde protégé en 1', de façon à pouvoir régénérer la fonction carbonyle masquée après l'étape de formation des ferrocène-porphyrines.

Un groupement protecteur de type thioacétal a été choisi pour résister aux conditions acides du milieu réactionnel. La synthèse du 1,1'-ferrocènedicarboxaldéhyde **103** a été réalisée par addition de diméthylformamide sur le dianion du ferrocène obtenu par action de *n*-BuLi (Figure III-19) [65]. Le dérivé **103** a ensuite été monoprotégé par action du 1,2-éthanedithiol en présence d'un acide de Lewis. Notons que le rendement en dérivé monoprotégé **104**, dont la synthèse avait déjà été décrite dans la littérature [66], a été amélioré de façon significative (70 % au lieu de 40 %) en modifiant simplement les proportions des réactifs mis en jeu.

Dans un premier temps, la porphyrine 5,10,15,20-tétra(dithiolanyl)ferrocénylporphyrine **109** la plus symétrique a été synthétisée avec un rendement de 20 %, par condensation de pyrrole sur le ferrocène monoprotégé **104** (Figure III-20).

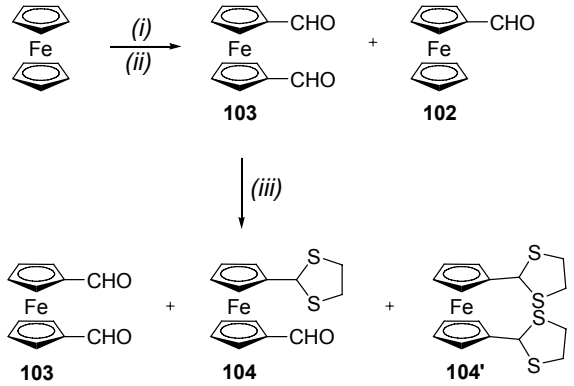



**Figure III-19** : Schéma de synthèse du 1,1'-ferrocènedicarboxaldéhyde et de ses dérivés protégés. *i* $Et_2O$, *n*-BuLi, 2,5 M/hexane, tétraméthyléthylènediamine (TMEDA), sous Ar, 298 K, 20 h ; *ii* diméthylformamide, -78 °C, 2 h. *iii* (70 %), $HS(CH_2)_2SH$ (1 éq.), $BF_3.OEt_2$ (2 éq.), 0 °C, 5 h [65, 66].

Contrairement à la série des *méso*-ferrocénylphénylporphyrines **68-71** décrites par Loim *et al*. (Figure III-3) [20], les dérivés obtenus **105-108**, de couleur vert intense, ont pu être séparés à l'échelle préparative par chromatographie sur colonne de silice (Figure III-21). Cette séparation plus aisée peut s'expliquer par la présence des fragments dithiolane qui modifient la polarité relative de ces porphyrines. Lors de la séparation, le dérivé monoferrocénique **105** migre en tête de colonne, suivi par le dérivé *trans* diferrocénique **107**, puis par le dérivé *cis* diferrocénique **106** et enfin, par le triferrocénique **108**. Il faut souligner que la séparation des

porphyrines **106** et **107** nécessite des purifications répétées sur colonne de silice. Néanmoins, le dérivé symétrique **107** étant relativement peu soluble dans le dichlorométhane et le THF, il est possible d'en isoler une quantité relativement importante par simple filtration.

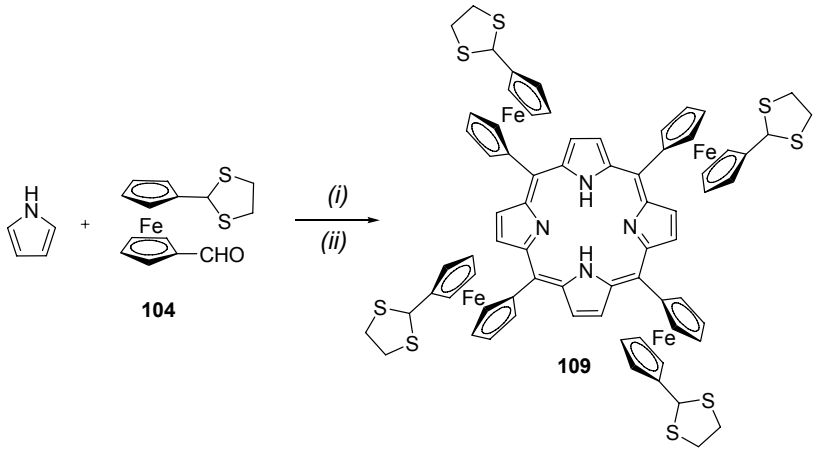



**Figure III-20** : Schéma de synthèse de la *méso*-tétra(dithiolanyl)ferrocénylporphyrine **109**, *i* TFA (1,5 éq.), $CH_2Cl_2$, Ar, 298 K, 30 min. ; *ii* $Et_3N$ (1,5 éq.), *p*-chloranile/THF, 3 h [60].

Afin de favoriser la formation de l'isomère *trans* **107**, nous avons mis en œuvre une stratégie de synthèse comparable en utilisant un synthon de type dipyrrométhane. Cette méthode permet en règle générale d'améliorer le rendement de synthèse des porphyrines grâce à une préorganisation du polypyrrole favorable à leur formation.

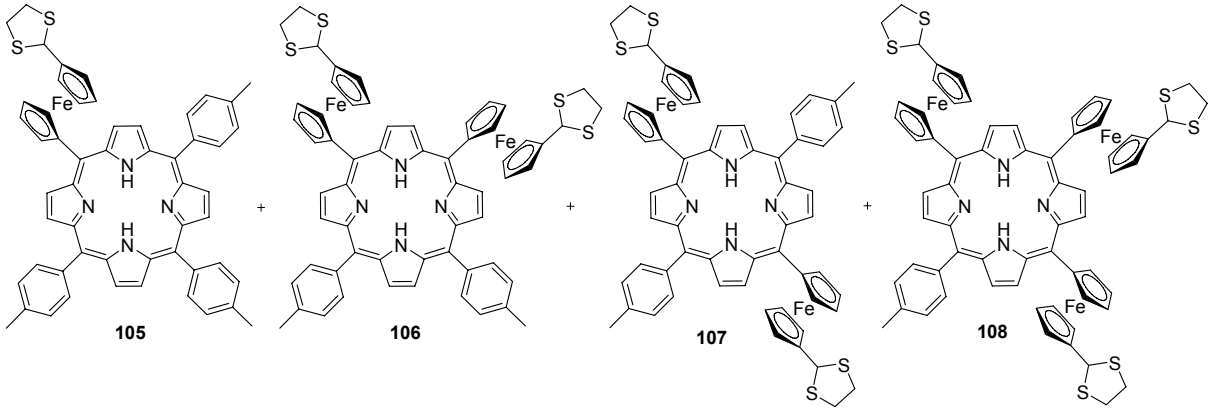



**Figure III-21** : Mélange de *méso*-(dithiolanyl)ferrocényltolylporphyrines **105**-**108**.

Ainsi, la synthèse du dipyrrométhane **110** est aisément réalisée en une seule étape à partir du pyrrole (25 équivalents) et du *p*-tolualdéhyde, réaction catalysée par l'acide trifluoroacétique (TFA) (Figure III-22) [67-70]. Ce dérivé est séparé des différents oligomères obtenus par distillation sous vide poussé (T = 140 °C, P = 3 mPa) et le rendement après recristallisation est de 37 %. La mise au point de l'étape de condensation du dipyrrométhane **110** sur le ferrocène monoprotégé **104** a nécessité beaucoup d'attention et plusieurs voies ont été testées dont une synthèse en deux étapes passant par un dérivé de type porphyrinogène. Ce

dernier a été obtenu par action de l'acide *p*-toluène sulfonique sur un mélange équimolaire de **110** et **104** préalablement dissous dans un minimum de méthanol, puis isolé du mélange réactionnel par simple filtration. Cet intermédiaire instable a ensuite été soumis à l'action du *p*-chloranile, mais cette voie n'a pas été poursuivie en raison du rendement très faible en porphyrines obtenues.

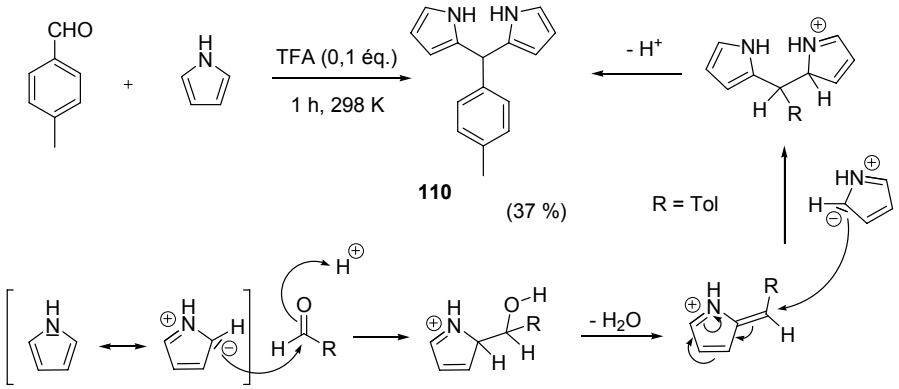



**Figure III-22** : Schéma de synthèse du 5-tolyldipyrrométhane **110** et mécanisme réactionnel.

La méthode que nous avons retenue est une méthode directe « one-pot » qui nous a permis d'accéder aux dérivés attendus avec un meilleur rendement (Figure III-23). Elle consiste à former *in situ* des dérivés de type porphyrinogènes qui sont directement oxydés sans être préalablement isolés.

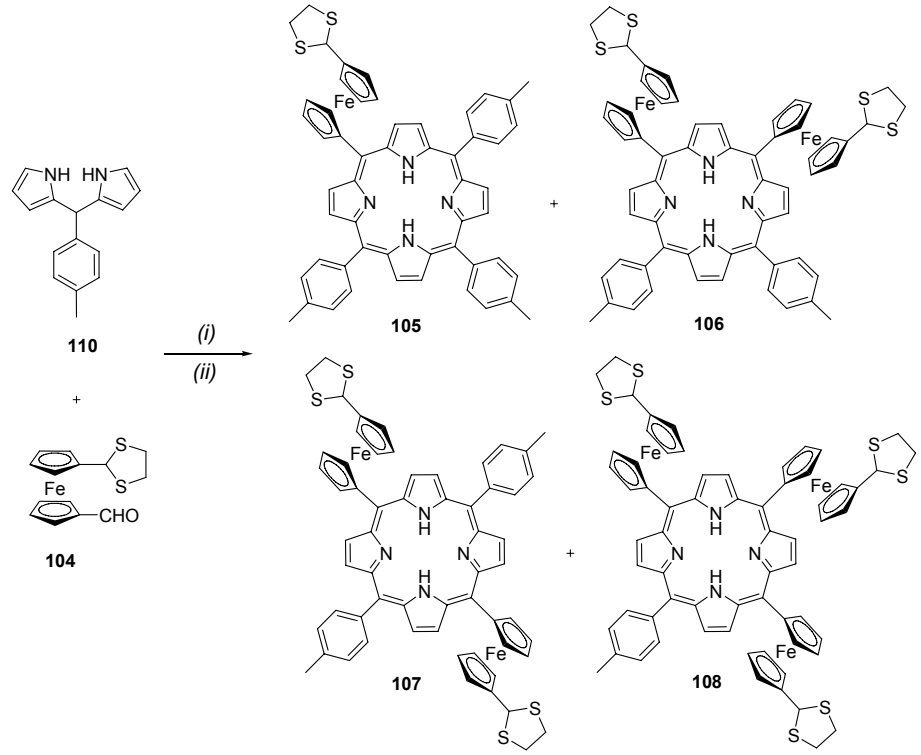



**Figure III-23** : Schéma de synthèse des méso-(dithiolanyl)ferrocényltolylporphyrines, i TFA (1,5 éq.), $CH_2Cl_2$, Ar, 298 K, 30 min. ; ii $Et_3N$ (1,5 éq.), *p*-chloranile/THF, 3 h [60].

Ainsi, l'addition d'acide trifluoroacétique (1,5 éq.) à un mélange de **110** et **104** dans le dichlorométhane, suivi de l'ajout de *p*-chloranile préalablement dissous dans le THF, fournit un mélange identique à celui obtenu lors de la synthèse à partir de pyrrole. Ces dérivés ont pu être identifiés par spectroscopie de RMN $^{1}$H, spectroscopie de masse (SM) et analyse élémentaire. La porphyrine **107** a été obtenue avec un rendement de 13 %. La formation des trois autres intermédiaires porphyriniques isolés, identifiés comme étant les dérivés **105** (10 %), **106** (6 %) et **108** (traces), s'explique par la décomposition du dipyrrométhane **110** en présence d'acide, selon le mécanisme présenté sur la Figure III-24. Le dérivé **106** ne diffère de **107** que par la position relative des groupes ferrocène sur les atomes de carbone *méso* de la porphyrine. Il faut souligner que le rendement global, ainsi que les proportions relatives des différents produits **105-108**, varient de façon importante avec de légères modifications des conditions expérimentales (temps de réaction, température, concentration en acide).

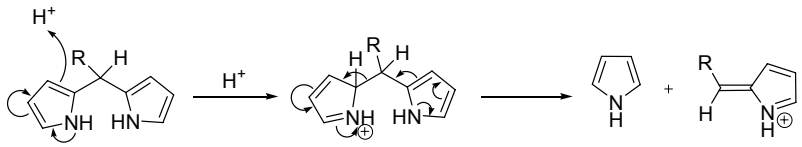



**Figure III-24** : Mécanisme de décomposition du dipyrrométhane en milieu acide.

La métallation des bases libres **67**, **98-101** et **105-109** a été réalisée dans le chloroforme par ajout d'une solution saturée d'acétate de Zn(II) dans le méthanol. Après agitation à température ambiante, les mélanges réactionnels ont été purifiés sur colonne de silice. Les métalloporphyrines ont été isolées avec des rendements supérieurs à 90 %. Des cristaux de la *méso*-tétraferrocénylporphyrine de zinc(II) **67Zn** ont été obtenus par évaporation lente d'une solution de THF et ont pu être analysés par diffraction aux rayons X (Figure III-25). L'atome de zinc(II) sort nettement, d'environ 0,27 Å, du plan moyen formé par les quatre atomes d'azote et il est coordiné en position axiale par un atome d'oxygène provenant d'une molécule de THF (d(Zn-O) = 2,230 Å). Les distances Zn-N sont toutes différentes et sont comprises entre 2,030 et 2,052 Å. Tout comme son homologue non métallé décrit par Venkatraman *et al*. [16], la porphyrine **67Zn** adopte une conformation α,β,α,β. Les groupements ferrocène situés sur la face coordinée par la molécule de solvant sont orientés de part et d'autre de l'axe formé par la liaison Zn-O et sont éclipsés de 43,2 et 44,3° par rapport au plan moyen de la porphyrine.

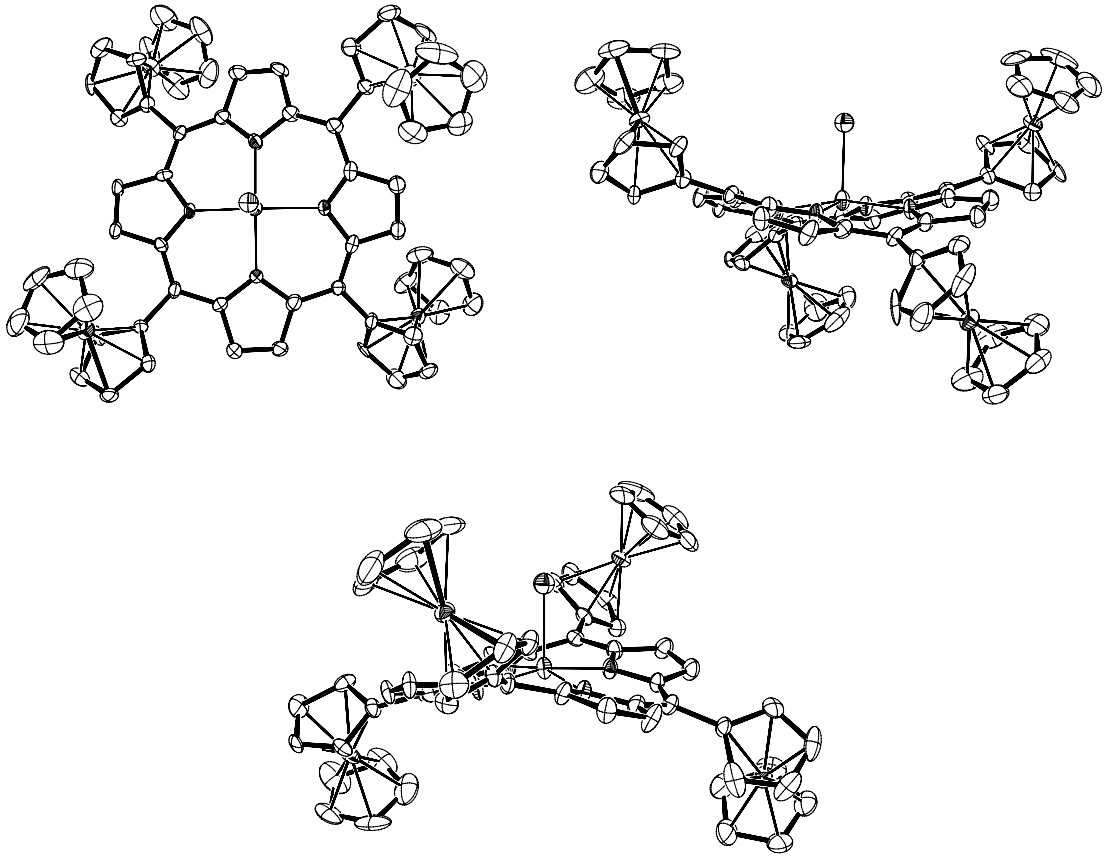


**Figure III-25** : Vue ORTEP [71] de **67Zn**·THF obtenue par diffraction des rayons X. Pour des raisons de clarté, les atomes d'hydrogène ainsi que les atomes de carbone de la molécule de THF n'ont pas été représentés. Les ellipsoïdes sont représentés au seuil de probabilité de 40 %.

Contrairement à la porphyrine base libre décrite dans la littérature, les motifs ferrocène β,β sont orientés du même côté et forment un angle dièdre cyclopentadiène-porphyrine de 44,7 et 48,3°. La distance entre les atomes de fer des ferrocènes α,α et β,β sont respectivement de 11,732 et 11,521 Å. Il est intéressant de noter que la longueur de la liaison C(porphyrine)-C(Fc) est plus courte (comprise entre 1,492 et 1,507 Å) que celle de la liaison C(porphyrine)-C(tolyl) (1,522 Å sur **107Zn**), témoignant d'une conjugaison significative entre les groupements ferrocène et la porphyrine. L'hétérogénéité entre les valeurs de distances ou d'angles traduit la déformation importante du macrocycle porphyrinique et sa très faible symétrie.

Après métallation de l'isomère *trans* diferrocénique **107**, nous sommes également parvenus à isoler des monocristaux de ce dérivé par simple évaporation d'une solution de THF et les résultats de l'analyse par diffraction aux rayons X sont présentés sur la Figure III-26. Ce complexe métallique **107Zn** est le premier exemple de caractérisation à l'état solide d'un système bisferrocénique de type α,β pour lequel les deux ferrocènes sont orientés de part

et d'autre du plan moyen de la porphyrine. L'angle dièdre entre le cyclopentadiényle connecté à la porphyrine et le macrocycle est de 52,8°, tandis que celui formé entre le fragment tolyle et la porphyrine est de 77,7°. La distance interatomique Fe-Fe (13,327 Å) est plus importante que dans le cas du dérivé tétraferrocénique **67Zn**. La longueur de la liaison entre le cyclopentadiène et la porphyrine (1,501 Å) est comparable à celles trouvées pour **67Zn**. L'examen de la maille cristalline formée par ce complexe met en évidence deux liaisons de coordination S-Zn-S qui conduisent à un assemblage supramoléculaire (Figure III-27) dans lequel chaque porphyrine de zinc est coordinée par un atome de soufre du fragment dithiolane de deux autres porphyrines. La distance entre les deux atomes de soufre et le zinc est parfaitement identique (3,160 Å). L'atome de zinc habituellement pentacoordiné présente donc dans notre cas une sphère de coordination octaédrique. Les atomes S-Zn-S sont parfaitement alignés puisqu'ils forment un angle de 180°.

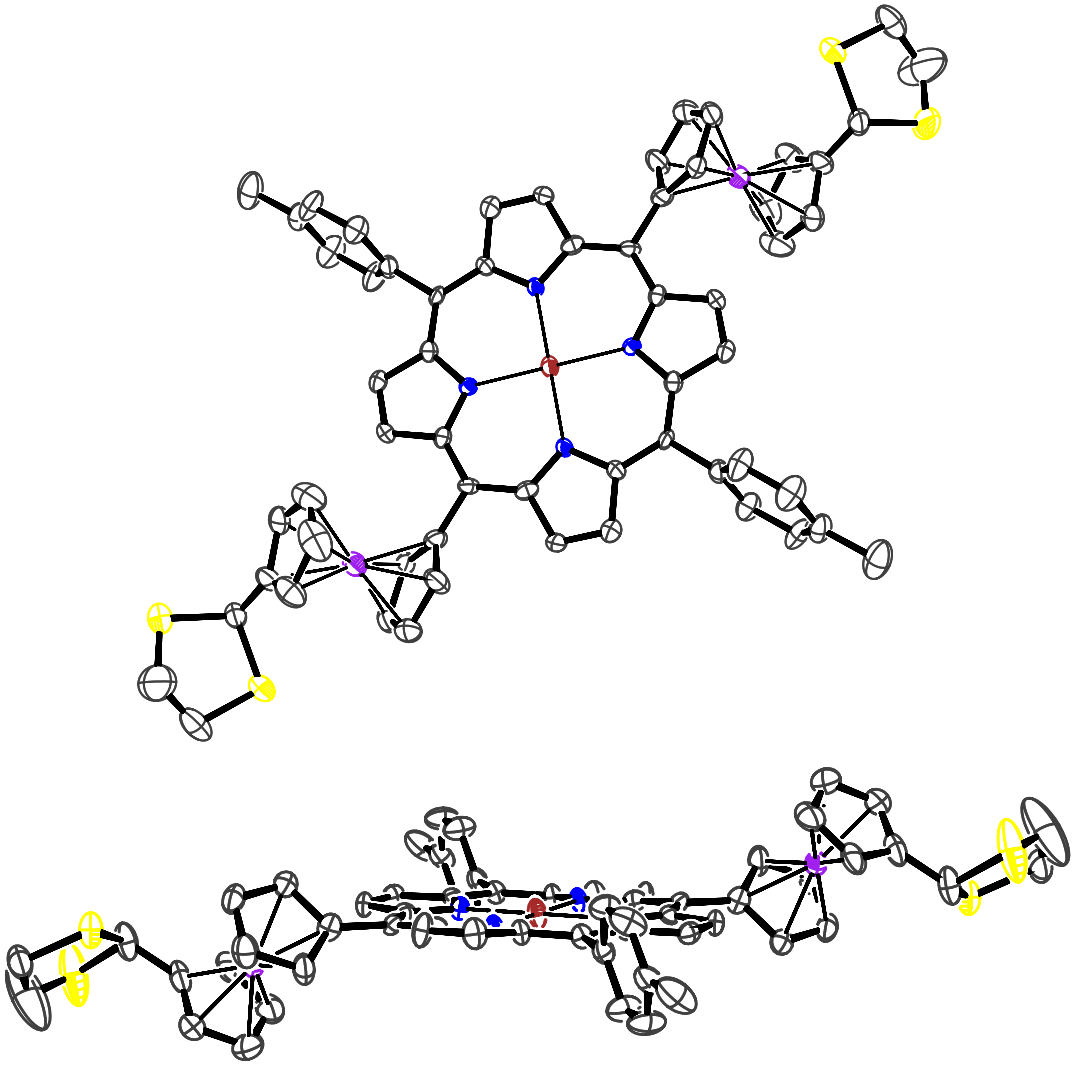


**Figure III-26** : Vues Ortep [71] obtenue par diffraction des rayons X sur un monocristal de **107Zn** formé par évaporation lente d'une solution de THF. Pour des raisons de clarté, les atomes d'hydrogène n'ont pas été représentés. Les ellipsoïdes sont représentés au seuil de probabilité de 40 %.

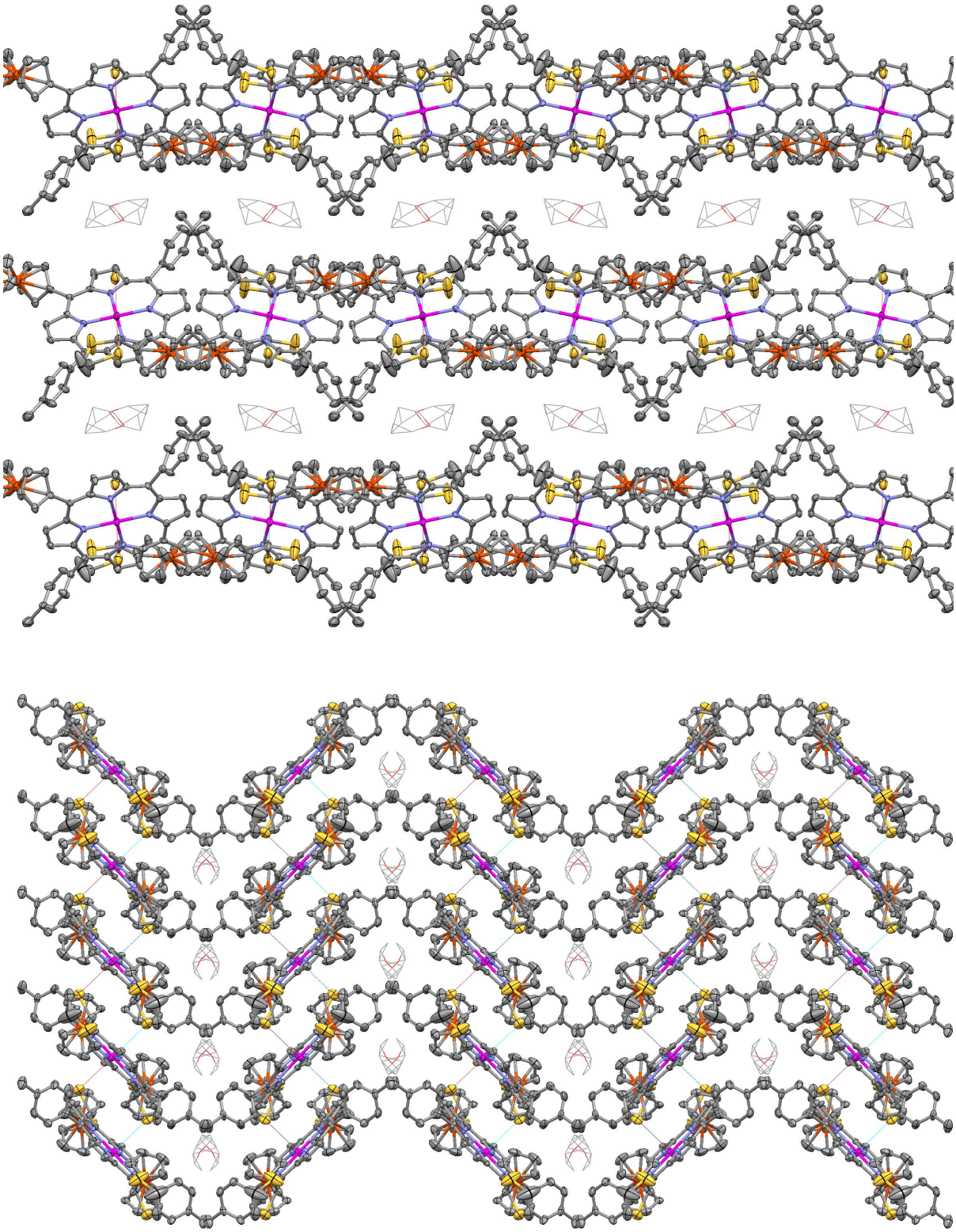


**Figure III-27 :** Vues Ortep [71] du réseau formé par **107Zn** obtenue par diffraction des rayons X sur un monocristal formé par évaporation lente d'une solution de THF. Pour des raisons de clarté, les atomes d'hydrogène n'ont pas été représentés. Les ellipsoïdes sont représentés au seuil de probabilité de 50 %.

## 3.2. Caractérisation RMN des dérivés 105-109 et de leurs complexes de zinc(II)

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton des porphyrines sont largement influencés par leur caractère aromatique. En raison de l'anisotropie due au fort courant de cycle, les protons NH interne de la cavité macrocyclique apparaissent à champ très élevé (–2 à –5 ppm). Les signaux correspondant aux protons $\beta$-pyrroliques sont fortement déblindés (8 à 10 ppm).

Les spectres de RMN $^1$H des dérivés **105-109** présentent des caractéristiques comparables. D'une manière générale, il est possible de distinguer six domaines de résonance (Figure III-28). Les protons $\beta$-pyrroliques résonnent entre 8,6 et 9,9 ppm et les signaux attribués aux protons aromatiques du ou des fragment(s) tolyle apparaissent entre 7,5 et 8,1 ppm (=CH-). Les signaux relatifs aux protons des fragments ferrocène apparaissent entre 3,8 et 5,6 ppm, tandis que le multiplet situé vers 3,2 ppm est caractéristique du groupement protecteur 1,3-dithiolane qui apparaît sous la forme d'un système au second ordre. Les signaux les plus blindés, entre –2,3 et –0,5 ppm, correspondent aux protons NH internes. Il est intéressant de souligner que plus le nombre de fragments ferrocène augmente, plus les signaux NH sont déblindés, alors que ceux des protons $\beta$-pyrrolique et des motifs ferrocène sont blindés. La même évolution est observée pour les espèces métallées par le zinc(II). Ce comportement peut résulter d'un effet électronique induit par les ferrocènes, qui partagent leur densité électronique avec la porphyrine, affaiblissant ainsi l'aromaticité de cette dernière au fur et à mesure que le nombre de ferrocène augmente. Ce comportement a déjà été observé dans le cas de *méso*-ferrocénylphénylporphyrines [20]. Certains auteurs avancent aussi d'autres explications, comme l'encombrement stérique des ferrocènes qui induiraient une déformation du plan de la porphyrine, diminuant également l'aromaticité du macrocycle porphyrinique [4, 21]. Cependant, au vu de la structure cristallographique de **107Zn**, la déformation du macrocycle à l'état solide est très faible et il est donc plus probable que cette évolution soit due à l'effet électronique induit par les substituants ferrocène.

Le nombre de ferrocènes connectés au macrocycle porphyrinique se déduit facilement par intégration des différents signaux (Figure III-28). Il faut souligner que les protons $\beta$-pyrrolique situés au voisinage du ferrocène sont fortement déblindés comparativement à ceux qui sont à proximité des groupements tolyle. De plus, pour une porphyrine donnée, les protons $\beta$-pyrrolique situés ente deux motifs ferrocène sont systématiquement les plus déblindés. L'analyse des signaux attribués aux protons $\beta$-pyrroliques permet en outre de

distinguer l'isomère **106** (4 signaux) de l'isomère **107** (2 signaux). La symétrie de **106** conduit à l'observation de deux singulets à 8,7 et à 9,8 ppm attribués aux protons $\beta$-pyrroliques Ha et Hd. A l'inverse, les signaux relatifs aux protons $\beta$-pyrroliques Ha et Hb de **107** apparaissent uniquement sous la forme de deux doublets bien résolus ($^3J$ = 4,75 Hz) à 9,7 et à 8,7 ppm. Le singulet situé vers 5,4 ppm, qui apparaît sur les spectres de **105**-**109**, est attribué au(x) proton(s) Hi du pont méthylénique dans le groupement dithiolane.

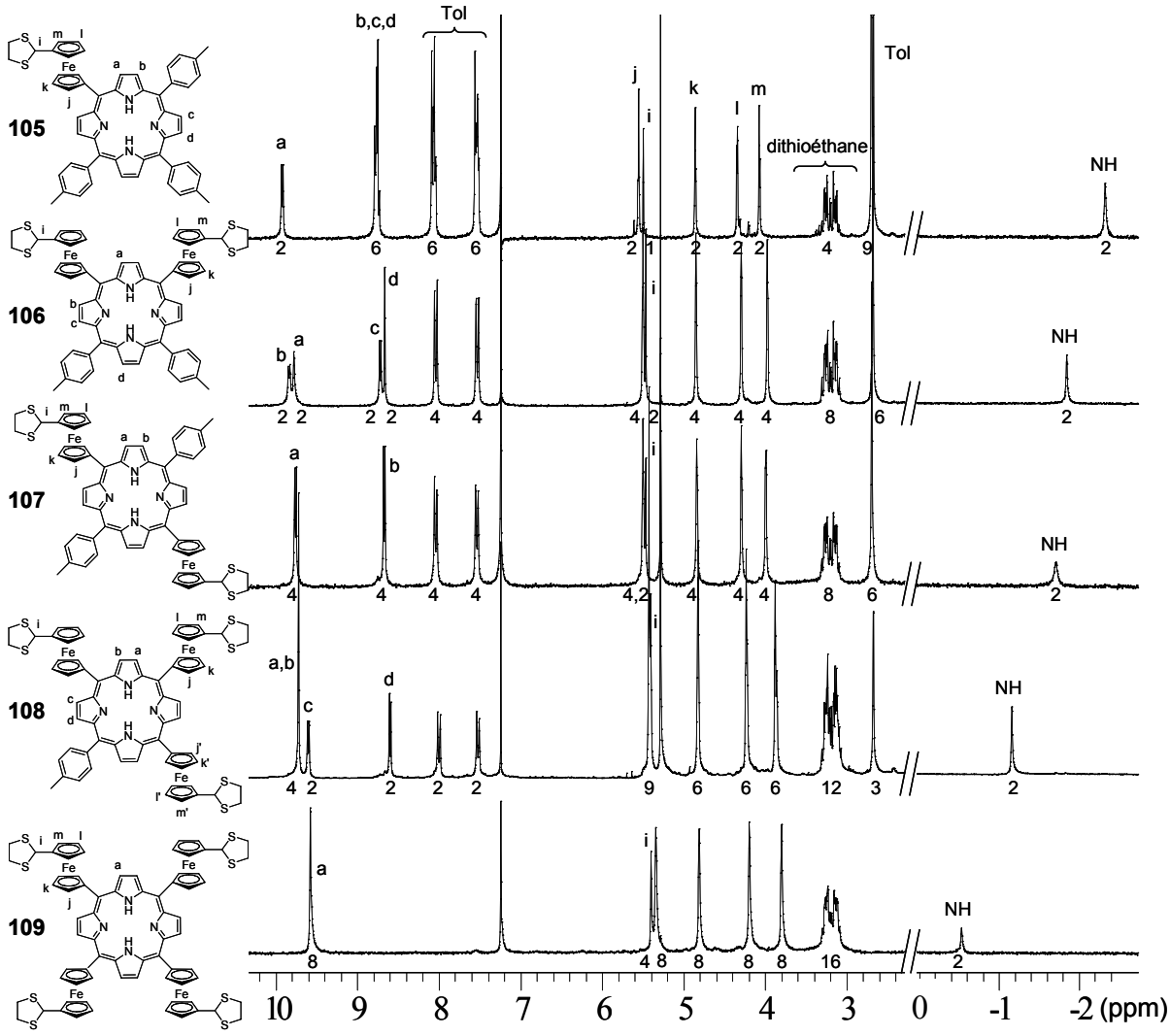



**Figure III-28** : Spectre RMN $^1$H de **105-109** ($5.10^{-3}$ M, 250 MHz, $CDCl_3$, 295 K).

En accord avec la symétrie du dérivé **105**, quatre doublets attribués aux protons $\beta$-pyrroliques (Ha-Hd) sont attendus. Cependant, seul l'un d'entre eux est clairement observable (Ha à 9,9 ppm), alors que les trois autres (Hb-Hd) apparaissent dans le multiplet situé à 8,7 ppm d'intensité relative égale à 6 H. Les douze protons des fragments tolyle apparaissent sous

la forme de deux multiplets à 7,5 ppm et à 8,1 ppm. Dans le cas de **108**, les protons *β*-pyrrolique Ha et Hb sont localisés entre deux substituants ferrocéniques et le signal de ces protons apparaît sous la forme d'un unique singulet à 9,7 ppm. Le spectre du dérivé tétraferrocénique **109** illustre la perte d'aromaticité du système π-électronique de la porphyrine, qui conduit à l'affaiblissement du courant de cycle et donc à la fenêtre de déplacements chimiques la plus réduite. Cette évolution affecte l'ensemble des signaux, plus particulièrement ceux des protons *β*-pyrrolique et des NH internes, qui résonnent entre –2 ppm (pour **105**) jusqu'à –0,5 ppm (pour **109**).

La métallation des porphyrines **105-109** provoque un léger déblindage de tous les signaux *β*-pyrrolique, ainsi que la disparition des signaux attribués aux NH internes situés en dessous de 0 ppm. Par ailleurs, il est intéressant de constater que l'insertion d'un métal induit un blindage systématique du singulet attribué à Hi, ainsi que du multiplet correspondant aux protons -$CH_2$- de la fonction dithiolane Hn et Ho (Figure III-29). Au vue de la structure RX de **107Zn**, le blindage et la différentiation des deux signaux Hn et Ho sont probablement dus au fait qu'un seul atome de soufre du groupement dithiolane est coordiné sur l'atome de zinc (Figure III-27). La coordination axiale de l'atome de soufre positionne les protons Hn et Ho dans le cône d'anisotropie provoquant le blindage de leur signaux relatifs. Ainsi, le groupement méthylène Ho à proximité de l'atome de soufre coordiné subit un déplacement vers les champs forts plus important que son voisin Hn.

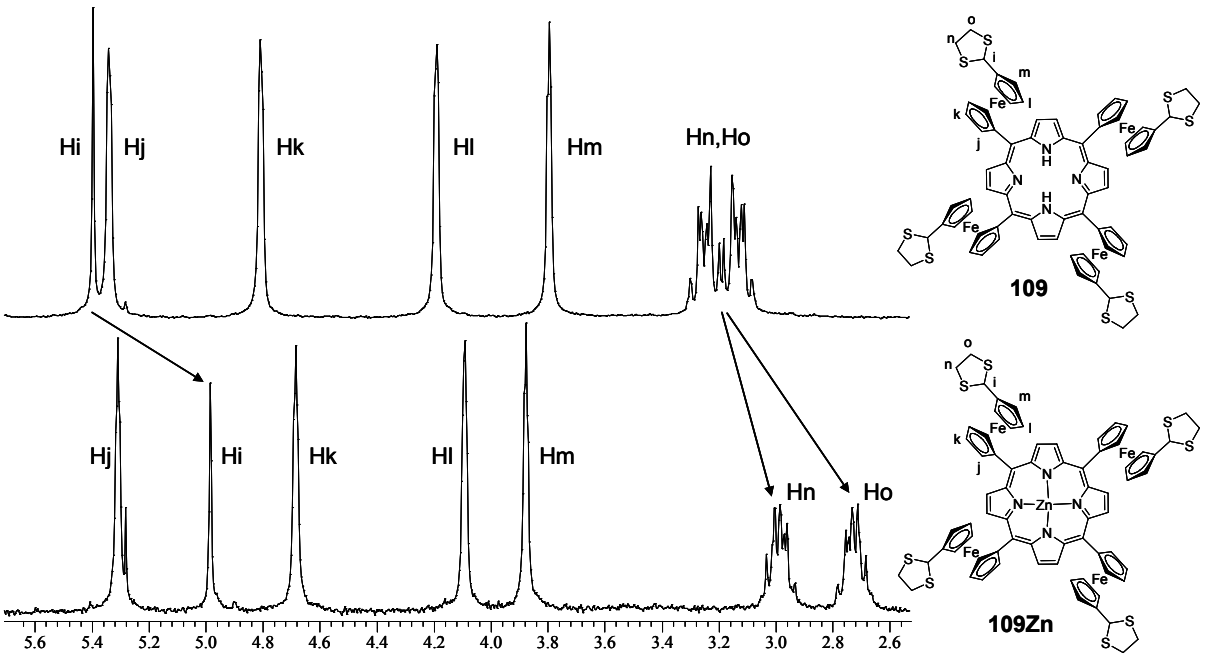



**Figure III-29** : Spectre RMN $^1$H partiel de **109** et **109Zn** ($5.10^{-3}$ M, 250 MHz, $CDCl_3$, 295 K).

## 3.3. Analyse dynamique conformationnelle

### 3.3.1. Etude par RMN à température variable

Une attention particulière a été portée sur le dérivé *méso*-5-ferrocényl-10,15,20-tolylporphyrine de Zn(II) **98Zn**, dans le but d'étudier les propriétés dynamiques des ferrocène-porphyrines. Ainsi, nous avons réalisé des expériences de RMN $^1$H en température variable sur ce dérivé pour évaluer l'énergie d'activation correspondant à la rotation du ferrocène autour de la liaison C(porphyrine)-C(ferrocène). Nous avons choisi de travailler avec le complexe de zinc(II) pour limiter d'éventuels problèmes liés à la déformation du macrocycle et pour éviter les phénomènes de tautomérie observés classiquement pour la base libre au niveau des atomes d'hydrogène (-NH) internes [23-25, 72]. En parallèle, l'étude de son analogue **105Zn** a aussi été réalisée pour évaluer l'influence de la fonctionnalisation du ferrocène sur le phénomène d'atropoisomérisation. Une étude par RMN $^1$H 2D et NOE différentiel de **98Zn** a au préalable été réalisée pour identifier les signaux susceptibles d'être affectés par le phénomène de rotation.

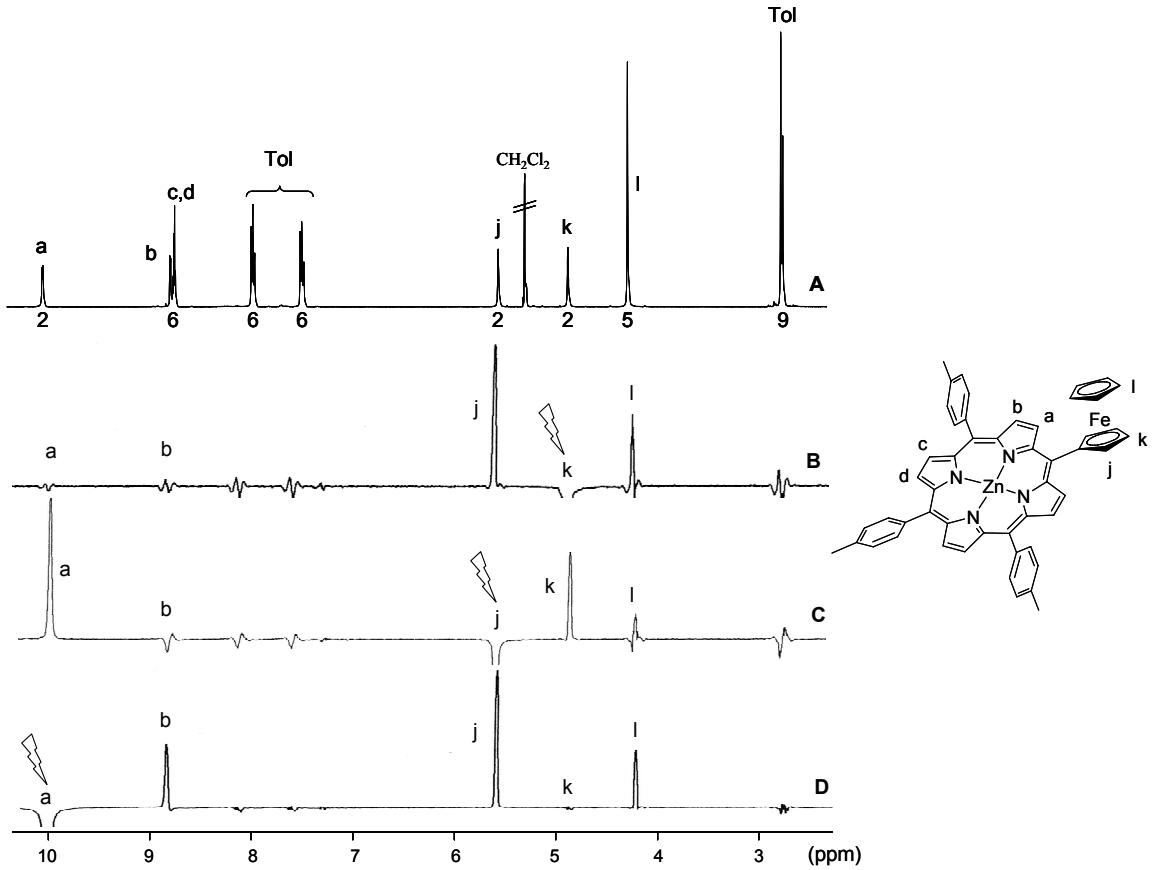



**Figure III-30** : (A) Spectre RMN 1H de **98Zn** ; spectres NOE différentiel réalisés par (B) irradiation du proton Hk ; (C) irradiation du proton Hj ; (D) irradiation du proton Ha ($5.10^{-3}$ M, $CDCl_3$, 400 MHz, 295 K).

Le spectre de RMN $^1$H de **98Zn** (Figure III-30A) est tout à fait comparable à celui de **105Zn**. Comme nous l'avons vu dans le paragraphe 3.2, le doublet observé à plus bas champ est attribué aux protons Ha qui sont soumis à l'influence du fragment ferrocène. L'influence électronique et stérique du métallocène conduit en effet à un déplacement significatif des signaux attribués aux protons voisins en position $\beta$ des pyrroles, qui apparaissent largement plus déblindés que ceux de la TPP. Cette attribution a pu être confirmée par une expérience NOE différentielle qui a mis en évidence les interactions entre protons à travers l'espace (Figure III-30B, C et D). Une irradiation à la fréquence du signal Hk conduit uniquement à un effet NOE positif sur les signaux attribués aux protons Hj et Hl du ferrocène (Figure III-30B). Au contraire, l'irradiation à la fréquence de résonance de Hj permet d'observer un effet positif sur Hk mais également sur le proton $\beta$-pyrrolique Ha (Figure III-30C). Lorsque l'irradiation est réalisée à la fréquence de résonance de Ha, le signal positif le plus important est attribué aux protons Hj (Figure III-30D). Les amplifications par effet Overhauser nucléaire observées sur les spectres B, C et D permettent donc de confirmer l'attribution des protons, ainsi que la forte interaction spatiale entre Ha et Hj. Ces derniers seront donc les témoins privilégiés du phénomène de rotation du ferrocène autour de la liaison C(porphyrine)-C(Fc).

Le spectre de RMN $^1$H de **98Zn** a été enregistré à des températures variant de 303 K à 185 K pour mettre en évidence l'effet de la température sur le processus de rotation (Figure III-31). Tous les signaux ont une nette tendance à s'élargir lorsque la température baisse mais les signaux correspondant aux protons des ferrocènes s'affinent de nouveau pour des températures inférieures à 220 K. Par ailleurs, seul le doublet correspondant aux deux protons $\beta$-pyrrolique Ha, observé initialement à 10,3 ppm, subit une décoalescence qui conduit à l'apparition de deux nouveaux signaux à 11,1 et à 9,3 ppm qui intègrent chacun pour un hydrogène (Figure III-32). L'abaissement de la température (< 200 K) provoque donc un ralentissement progressif de la vitesse de rotation du ferrocène, puis son blocage, ce qui rend inéquivalents les deux protons $\beta$-pyrrolique Ha, Ha'. Cette inéquivalence peut s'expliquer par une conformation éclipsée du ferrocène par rapport au plan du macrocycle, qui place les deux protons β-pyrroliques Ha et Ha' dans un environnement très différent (Figure III-32). En effet, comme la porphyrine, le cyclopentadiène aromatique présente un courant de cycle responsable d'un cône d'anisotropie. Ainsi, le proton Ha', situé dans ce cône sera blindé alors que son homologue Ha sera déblindé.

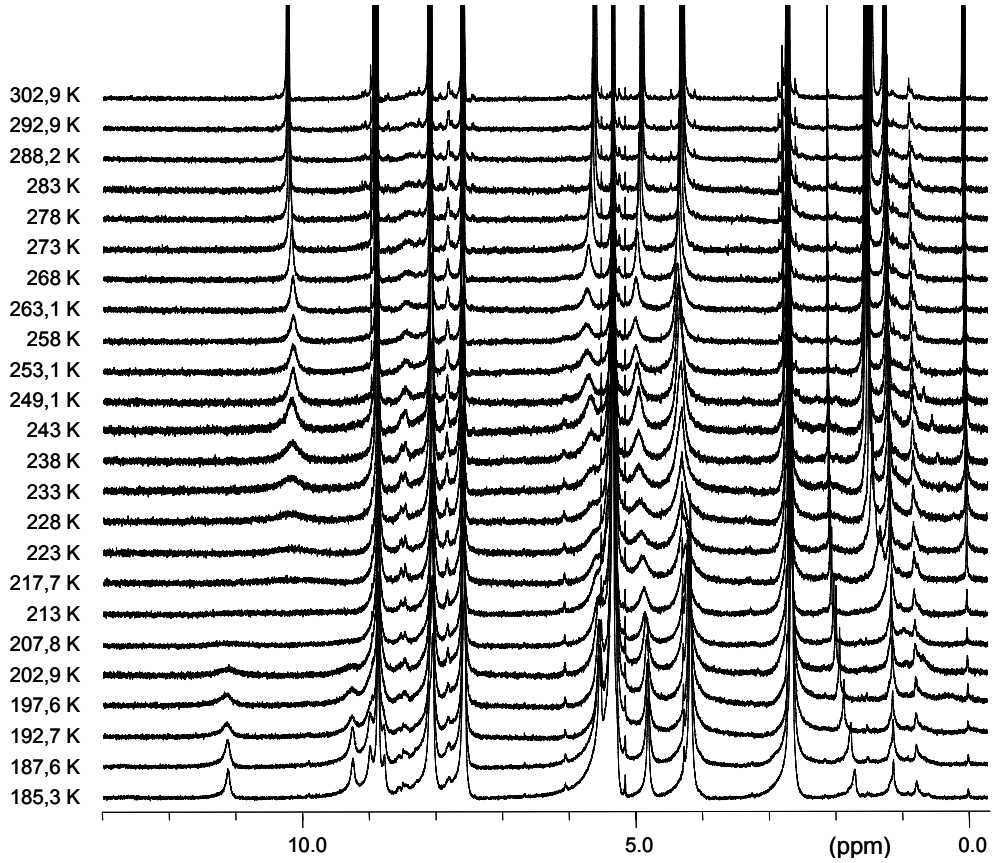



**Figure III-31** : Evolution du spectre RMN $^{1}$H de **98Zn** avec la température ($9.10^{-3}$ M, $CD_2Cl_2$, 500 MHz, 185,3 ≤ T ≤ 302,9 K.

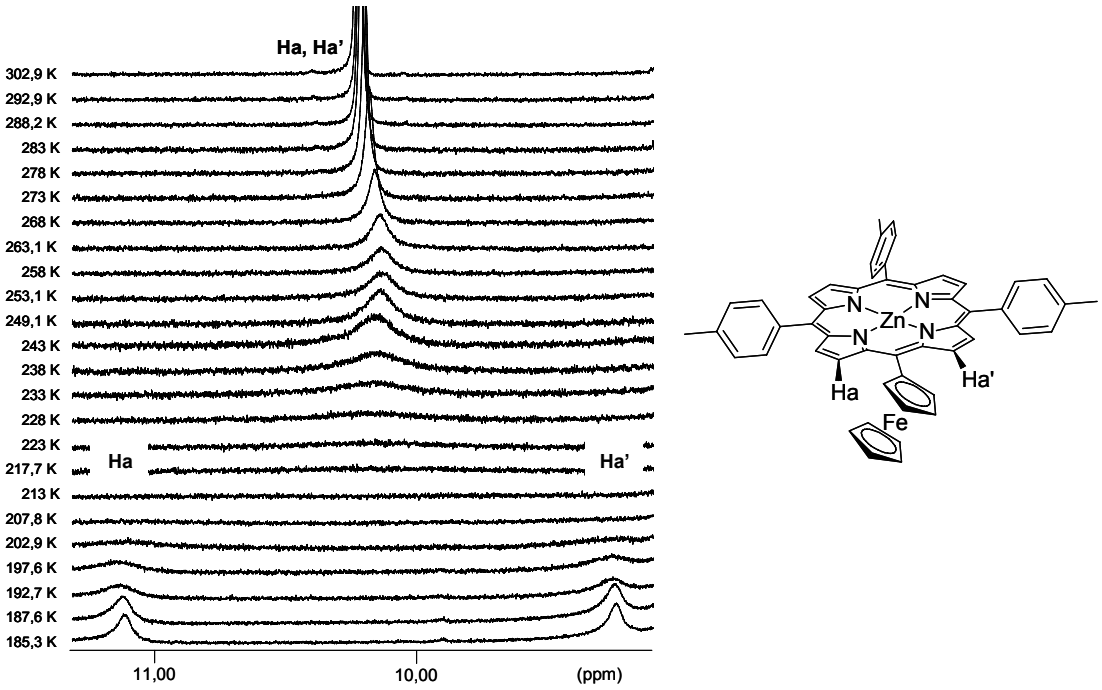



**Figure III-32** : Evolution du spectre RMN $^{1}$H de **98Zn** avec la température ($9.10^{-3}$ M, $CD_2Cl_2$, 500 MHz, 9,2 ≤ $\delta$ ≤ 11,2 ppm, 185,3 ≤ T ≤ 302,9 K).

Il existe plusieurs méthodes qui permettent d'évaluer les données thermodynamiques relatives à la rotation d'un groupement particulier à partir des données de RMN $^1$H [73]. Par exemple, la différence de fréquence $\delta\nu$ entre les signaux Ha et Ha' permet d'estimer la constante de vitesse $k_{coal}$ pour la rotation du ferrocène à la température de coalescence $T_c$ (Equation III-1) et d'évaluer la barrière d'énergie $\Delta G^{\neq}$ du processus, à l'aide de l'équation d'Eyring (Equation III-2).

$$k_{\text{coal}} = \frac{\pi\delta\nu}{\sqrt{2}} = 2{,}22\delta\nu \qquad \textbf{Equation III-1}$$

$$\Delta G^{\neq} = RT_c\left(22{,}96 + \ln\left(\frac{T_c}{\delta\nu}\right)\right) \qquad \textbf{Equation III-2}$$

La différence de fréquence $\delta\nu$(Ha-Ha') mesurée sur le spectre de **98Zn** à 185 K entre les signaux attribués à Ha et Ha', est égale à 936 Hz et permet d'estimer la constante de vitesse $k_{coal}$ à 2078 $s^{-1}$. A la température de coalescence $T_c$ de 215 K l'énergie d'activation $\Delta G^{\neq}(T_c)$ est donc de 9,2 kcal/mol (38,4 kJ/mol). Etant donné l'incertitude sur la température de coalescence, nous avons également calculé $\Delta G^{\neq}(T_c)$ pour les températures de 213 K et 217,7 K. Il s'avère que les valeurs de $\Delta G^{\neq}(T_c)$ obtenues pour ces températures ne diffèrent que de 0,1 kcal/mol par rapport à la température de coalescence de 215 K.

Parallèlement à notre travail, Nemykin *et al*. ont publié une étude comparable réalisée sur la méso-tétraferrocénylporphyrine de zinc(II). L'énergie d'activation correspondant à la rotation du ferrocène est estimée à 11,7 kcal/mol [74]. La valeur plus faible que nous avons obtenue peut s'expliquer par une déformation moins importante du macrocycle dans le cas de la substitution par un seul ferrocène. Ces valeurs d'énergie d'activation sont également inférieures à celles trouvées dans la littérature pour la rotation des groupements phényle, qui sont comprises entre 12 et 31 kcal/mol selon leurs substituants [75-78].

### 3.3.2. Calculs au niveau DFT *ab initio*

Afin d'estimer la barrière d'énergie à franchir lors de la rotation complète du ferrocène, des calculs de chimie théorique ont été réalisés par Anne Milet de l'équipe « chimie théorique » du Laboratoire d'Etudes Dynamiques et Structurales de la Sélectivité de Grenoble. Les calculs de dynamique ont été réalisés sur le dérivé *trans* diferrocénique **100Zn**,

en utilisant le programme CP2K-QuickStep [79] au niveau DFT *ab initio* avec la fonctionnelle d'échange corrélation BLYP [80, 81]. Un jeu de base de qualité double zêta pour les électrons de valence et les pseudo-potentiels GTH ont été utilisés [82]. Pour contourner le problème des événements rares, la métadynamique développée par Laio et Parrinello a été employée [83]. Nous avons choisi comme variable collective (coordonnée de réaction) l'angle dièdre désigné par la flèche sur la Figure III-33. Au cours de la dynamique, nous avons donc rajouté des gaussiennes qui empêchent le système de revisiter l'espace configurationnel correspondant à la variable collective étudiée. A partir de cette simulation, il est possible de reconstruire la surface d'énergie libre en fonction de l'angle dièdre (Figure III-33). Nous pouvons alors estimer la barrière d'activation à environ 10 kcal/mol, en très bon accord avec la valeur trouvée par RMN.

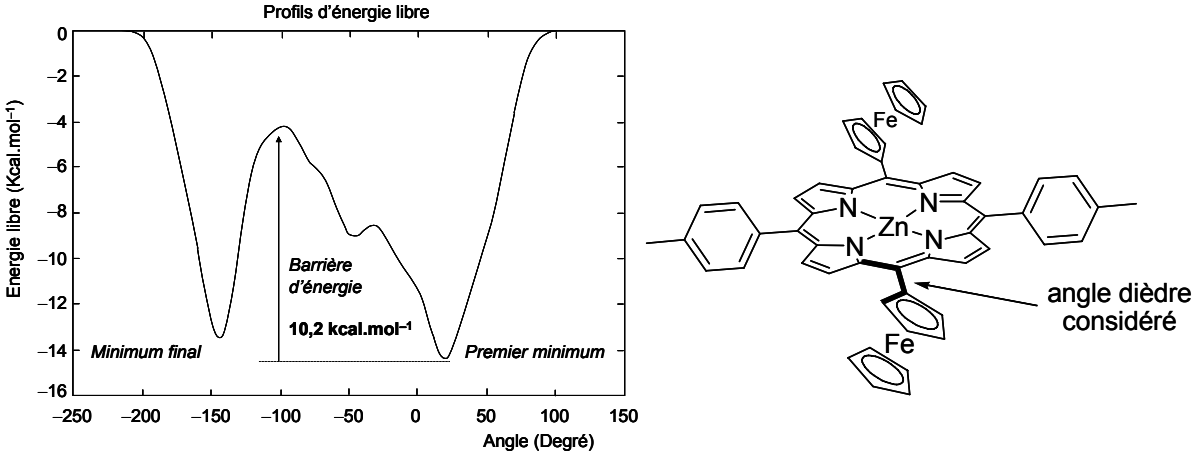



**Figure III-33** : Profil de l'énergie libre correspondant au mouvement de rotation d'un des deux ferrocènes autour de l'angle dièdre désigné par la flèche.

Afin d'évaluer l'influence du groupement dithiolane sur la rotation du ferrocène, le spectre de RMN $^1$H de la *méso*-5-(dithiolanyl)ferrocényl-10,15,20-porphyrine de zinc(II) **105Zn** a également été enregistré pour des températures comprises entre 298 et 183 K. Une évolution totalement différente est observée dans le cas de ce dérivé, avec un élargissement global des pics puis une décoalescence de la majorité des signaux. La complexité du spectre obtenu à basse température rend son exploitation relativement difficile. Cependant, on observe une décoalescence des signaux correspondant aux protons $\beta$-pyrroliques voisins Ha entre 10,2 (ou 10,1 ppm) et Ha' à 9,5 ppm, avec une valeur de $\Delta\nu$ de 322 Hz (ou 279 Hz) ce qui permet d'estimer la constante de vitesse $k_{coal}$ à 670 ± 50 $s^{-1}$. Cette valeur plus faible que celle déterminée dans le cas de **98Zn** (2078 $s^{-1}$ ; 9,2 kcal/mol) correspond à une énergie d'activation de 10,4 ± 0,2 kcal/mol pour une température de coalescence $T_c$ comprise entre

233 et 228 K. La différence observée d'environ 1 kcal/mol correspondrait donc à l'énergie supplémentaire qu'il faut fournir pour décoordiner les deux atomes de soufre de l'atome de zinc. Par ailleurs, les signaux correspondant aux protons Ho et Hn de la fonction dithioéthane sont fortement influencés par l'abaissement de la température (Figure III-35).

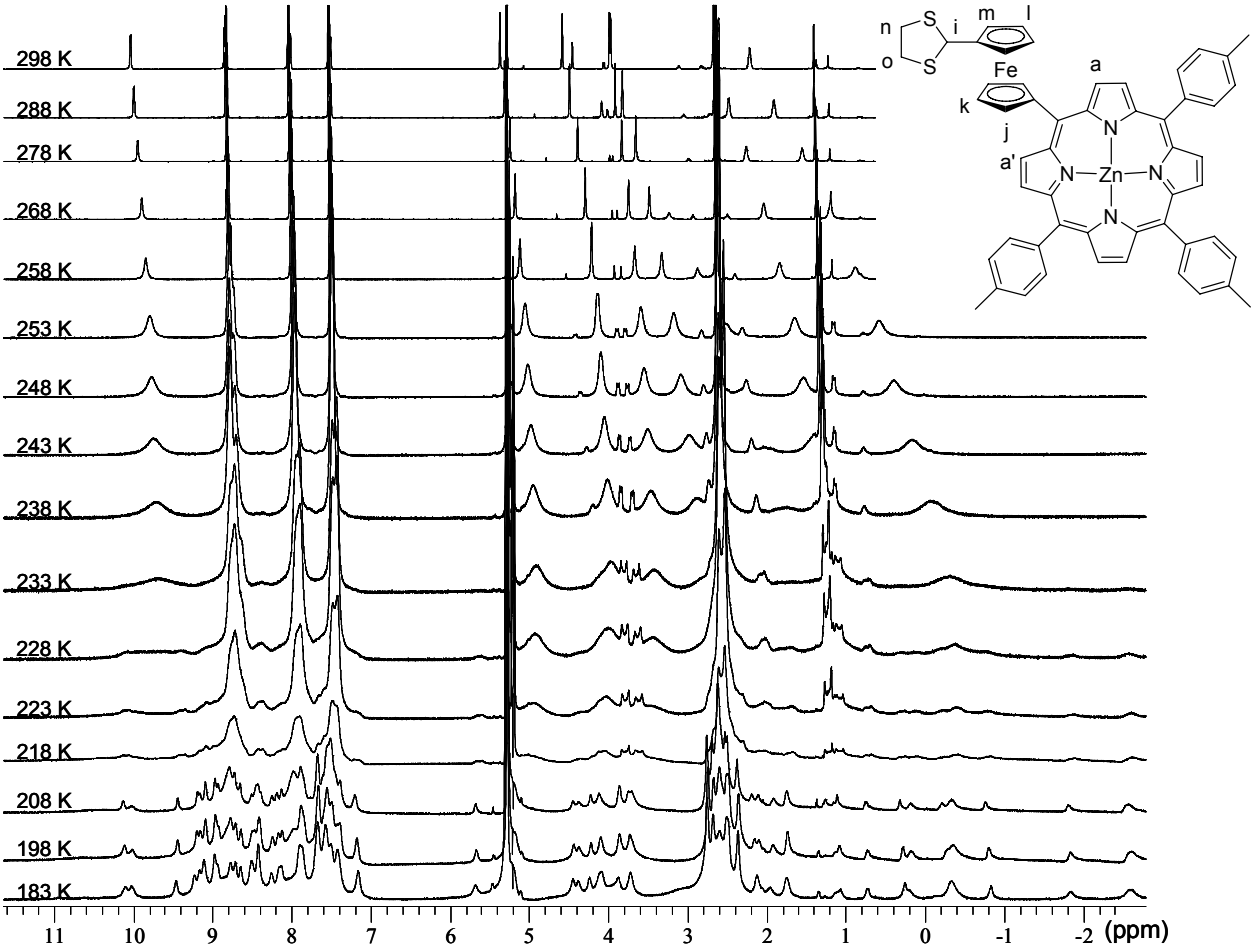



**Figure III-34** : Evolution du spectre RMN $^{1}H$ de **105Zn** pour $183 \leq T \leq 298$ K ($9.10^{-3}$ M, $CD_2Cl_2$, 500 MHz).

Ce phénomène se traduit sur le spectre RMN par un blindage très important de la fréquence de résonance du signal Ho, observé initialement à 2,28 ppm à 298 K et déplacé à -0,24 ppm à 233 K. De plus, l'écart de fréquence entre les signaux Hn et Ho, initialement de 0,44 ppm, augmente lorsque la température baisse et atteint 1,24 ppm à 243 K. Comme nous l'avons vu précédemment lors de l'analyse de la structure à l'état solide de **107Zn** (Figure III-27), la différentiation des protons Hn et Ho du fragment dithiolane ainsi que leur fort blindage résultent de la coordination axiale d'un des deux atomes de soufre sur le zinc d'une porphyrine, coordination renforcée sans doute favorisé à basse température. Cette hypothèse est confirmée par le comportement similaire du proton Hi qui subit également un blindage très important (Figure III-36). Par ailleurs, les protons ferrocéniques sont également largement influencés par l'abaissement de température. Ainsi, les signaux correspondant aux protons du

cyclopentadiène substitué par le groupement dithiolane, initialement à 4,06 et 4,04 ppm à 298 K sont déplacés à 3,53 et 2,95 ppm à une température de 238 K. D'une façon similaire aux signaux correspondant à Hn et Ho, l'écart de fréquence entre ces deux signaux augmente considérablement puisqu'il passe de 0,02 ppm à plus de 0,58 ppm.

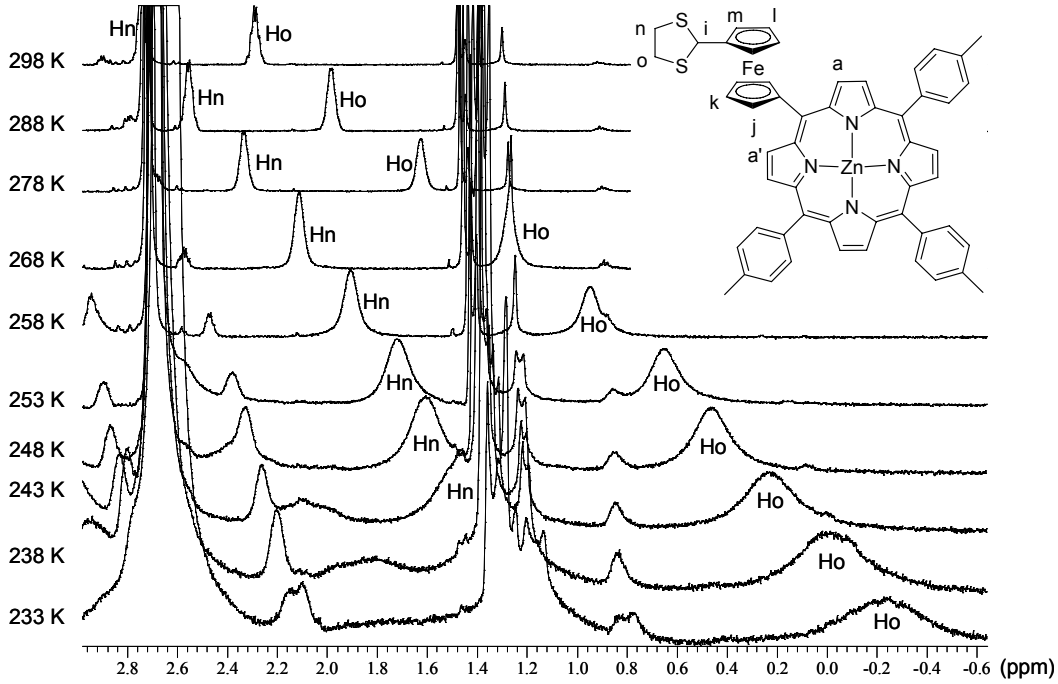



**Figure III-35** : Evolution du spectre RMN $^1$H partiel de **105Zn** pour 233 ≤ T ≤ 298 K et –0,6 ≤ $\delta$ ≤ 2,9 ppm ($9.10^{-3}$ M, $CD_2Cl_2$, 500 MHz).

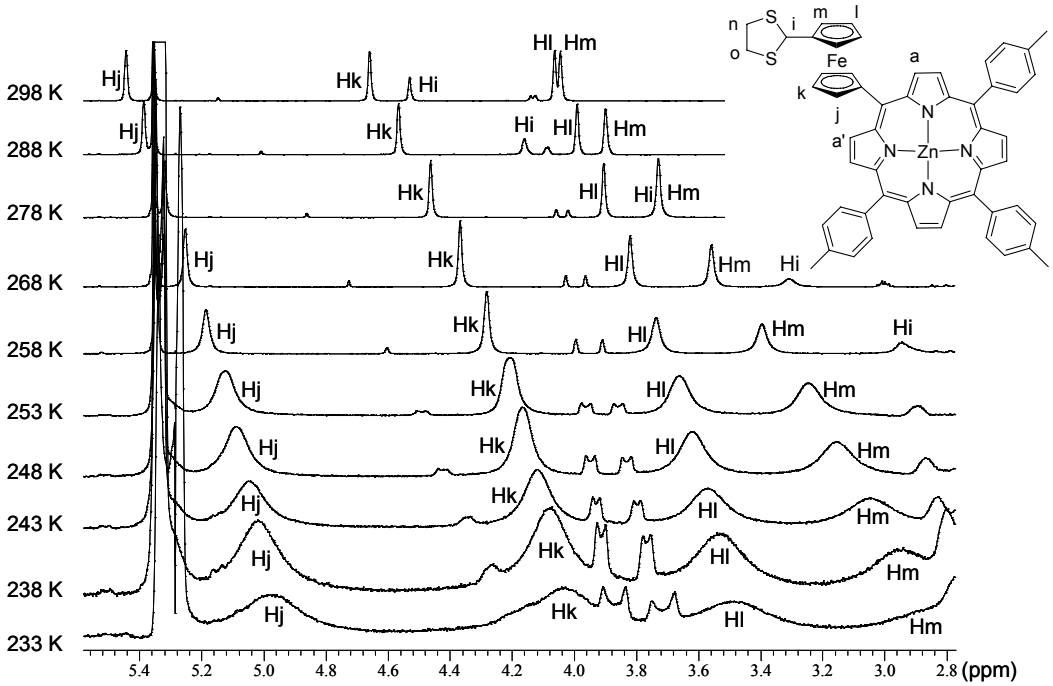



**Figure III-36** : Evolution du spectre RMN $^1$H partiel de **105Zn** pour 233 ≤ T ≤ 298 K et 2,8 ≤ $\delta$ ≤ 5,6 ppm ($9.10^{-3}$ M, $CD_2Cl_2$, 500 MHz).

## 3.4. Caractérisation de 105-109 et 105Zn-109Zn par spectroscopie d'absorption UV-Visible.

Du fait du courant de cycle et de la conjugaison étendue à travers neuf doubles liaisons, les porphyrines présentent une intense coloration. Les macrocycles porphyriniques absorbent la lumière dans le domaine du visible et leurs spectres d'absorption UV-visible sont très caractéristiques. Ils fournissent des indications précises sur la déformation du cycle. Les transitions électroniques que l'on peut observer sont de type π-π*, les bandes de type B ou bandes de Soret correspondant à des transitions permises et les bandes de type Q correspondant à des transitions quasi-permises [84]. La bande de Soret, observée vers 400 nm, est la plus intense avec un coefficient d'extinction molaire compris entre $10^5$ et $5.10^5$ $L.mol^{-1}.cm^{-1}$. Elle est caractéristique de l'aromaticité de la porphyrine. Son intensité et sa position sont modifiées lorsque la conjugaison est interrompue comme dans le cas des calixphyrines [85]. Pour les porphyrines bases libres on observe théoriquement, en plus de la bande de Soret, quatre bandes de moindre intensité dans le visible, numérotées de I à IV des grandes longueurs d'onde aux longueurs d'onde plus faibles, appelées bandes annexes ou bandes Q. L'intensité relative de ces bandes varie selon la nature et la position des substituants, la déformation du macrocycle, et le solvant utilisé. Ainsi, quatre types de spectres sont généralement observés : les types etio, rhodo, oxorhodo et phyllo (Figure III-37).

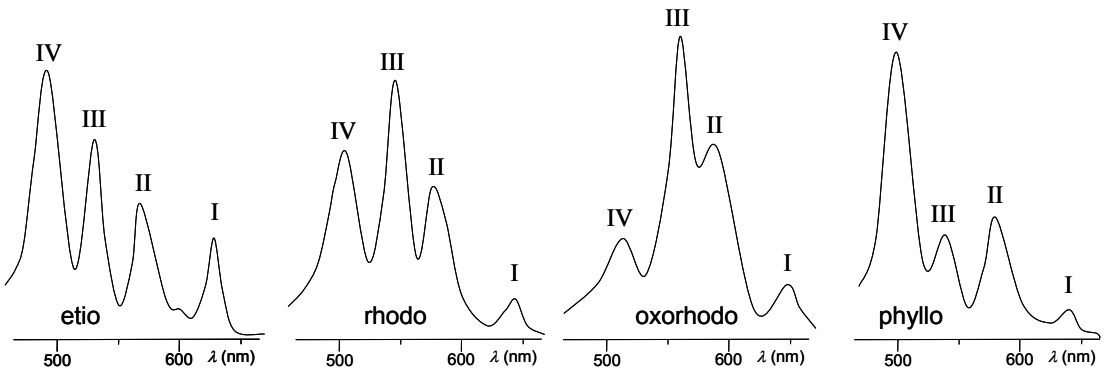



**Figure III-37** : Les quatre principaux types de spectres UV-visible observés pour les bandes Q [84].

Le type etio est habituellement rencontré dans le cas des porphyrines *β*-substituées par au moins six groupements et dans le cas des *méso*-arylporphyrines. La présence d'un groupement électroattracteur en position *β*-pyrrolique génère un profil rhodo tandis que l'introduction d'un deuxième groupement électroattracteur sur la diagonale opposée produit

un profil de type oxorhodo. Par ailleurs, l'insertion d'un unique groupement alkyle en position *méso* engendre généralement un profil de type phyllo [84].

L'allure des spectres UV-visible des porphyrines a pu être interprétée grâce au « modèle à quatre orbitales » introduit par Gouterman [86]. Dans ce modèle, Gouterman considère uniquement les deux plus hautes orbitales moléculaires occupées (HOMO) et les deux plus basses orbitales moléculaires vacantes (LUMO). Bien qu'incomplet, ce modèle a le mérite d'aborder de façon simple la théorie des spectres UV-visible des porphyrines. Le niveau énergétique de ces orbitales dépend généralement de la substitution du macrocycle porphyrinique. Gouterman postule que les deux orbitales $b_1$ ($a_{2u}$) et $b_2$ ($a_{1u}$) sont accidentellement dégénérées, ce qui est habituellement le cas des *méso*-phényl- et *méso*-alkylporphyrines, avec un niveau d'énergie supérieur pour $b_1$ ($a_{2u}$). La bande de Soret correspond à la transition permise d'un électron entre l'état fondamental $b_2$ ($a_{1u}$) et le deuxième état excité singulet $c_1/c_2$ ($e_g$) de la porphyrine. Par ailleurs, les bandes Q correspondent à des transitions quasi-permises entre l'état fondamental ($a_{1u}$) et le premier excité singulet $b_1$ ($a_{2u}$). Les transitions vibrationnelles qui accompagnent ces transitions électroniques sont à l'origine de la présence des quatre bandes Q observées.

La métallation de la porphyrine s'accompagne généralement de la disparition de deux bandes Q. Les deux bandes restantes sont appelées $\alpha$ (correspondant vraisemblablement aux bandes I et III) et $\beta$ (correspondant vraisemblablement aux bandes II et IV). La valeur du rapport $\alpha/\beta$ peut également être corrélée à la stabilité du complexe métalloporphyrinique. Ainsi, un rapport $\alpha/\beta$ proche ou inférieur à 1 est fréquemment observé pour des complexes métalliques peu stables tandis que les complexes stables sont caractérisés par un rapport $\alpha/\beta$ supérieur à 1. Dans le cas des *méso*-ferrocénylporphyrines **105-109** et **105Zn-109Zn**, le nombre de fragments ferrocène a une incidence relativement importante sur les spectres UV-visible de ces composés (Figure III-38 et Figure III-39). Les bases libres ne présentent que deux ou trois bandes Q, tandis que les complexes métalliques de zinc(II) présentent deux bandes Q clairement définies et d'intensité dix à trente fois plus faible que celle de la bande de Soret, avec un léger épaulement mal résolu vers 550 nm.

Plus le nombre de ferrocène en position *méso* est important, plus le coefficient d'extinction molaire du maximum d'absorption de la bande de Soret diminue : il varie de 331000 à 144000 pour les espèces non métallées et de 369000 à 138000 pour les espèces métallées (Tableau 1). De plus, la bande de Soret s'élargit et subit un déplacement bathochrome significatif de plus de 10 nm dans les deux cas. Les bandes Q subissent

également un déplacement bathochrome relativement important. Ainsi, dans le cas de $Q_{II-III}$, des déplacements maximums de 59 et 75 nm sont observés respectivement pour les espèces métallées et non métallées.

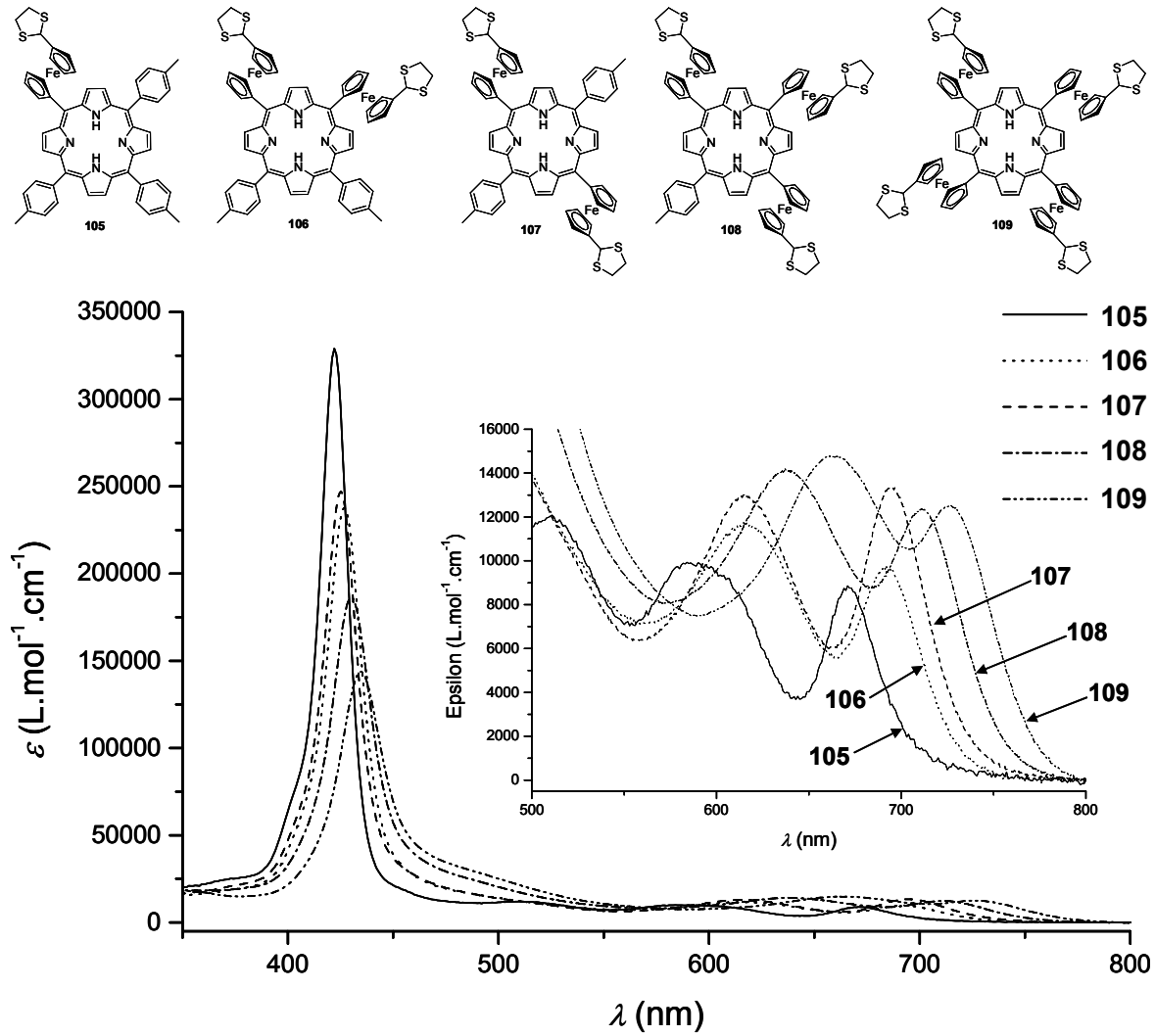



**Figure III-38** : Spectre d'absorption UV-visible de **105-109** ($CH_2Cl_2$, 298 K).

Dans le cas des espèces non métallées, les coefficients d'extinction molaire relatifs aux bandes $Q_{II-III}$ augmentent de 9200 à 15000 à mesure que le nombre de ferrocènes croît, alors qu'ils diminuent de 12600 à 8700 pour les espèces métallées. L'évolution des coefficients d'extinction molaire des bandes $Q_{IV}$ des porphyrines bases libres n'est pas régulière, tandis que pour les porphyrines métallées ils augmentent de 13800 à 29400 avec le nombre de ferrocènes. Malgré la coalescence des bandes II et III, l'allure du spectre UV-visible de **105** est clairement de type etio, ce qui est en accord avec l'allure généralement observée pour les *méso*-arylporphyrines. Vraisemblablement, les porphyrines **106-109** présentent également le type etio, avec une coalescence des bandes II et III et un recouvrement de la bande IV par la bande de Soret.

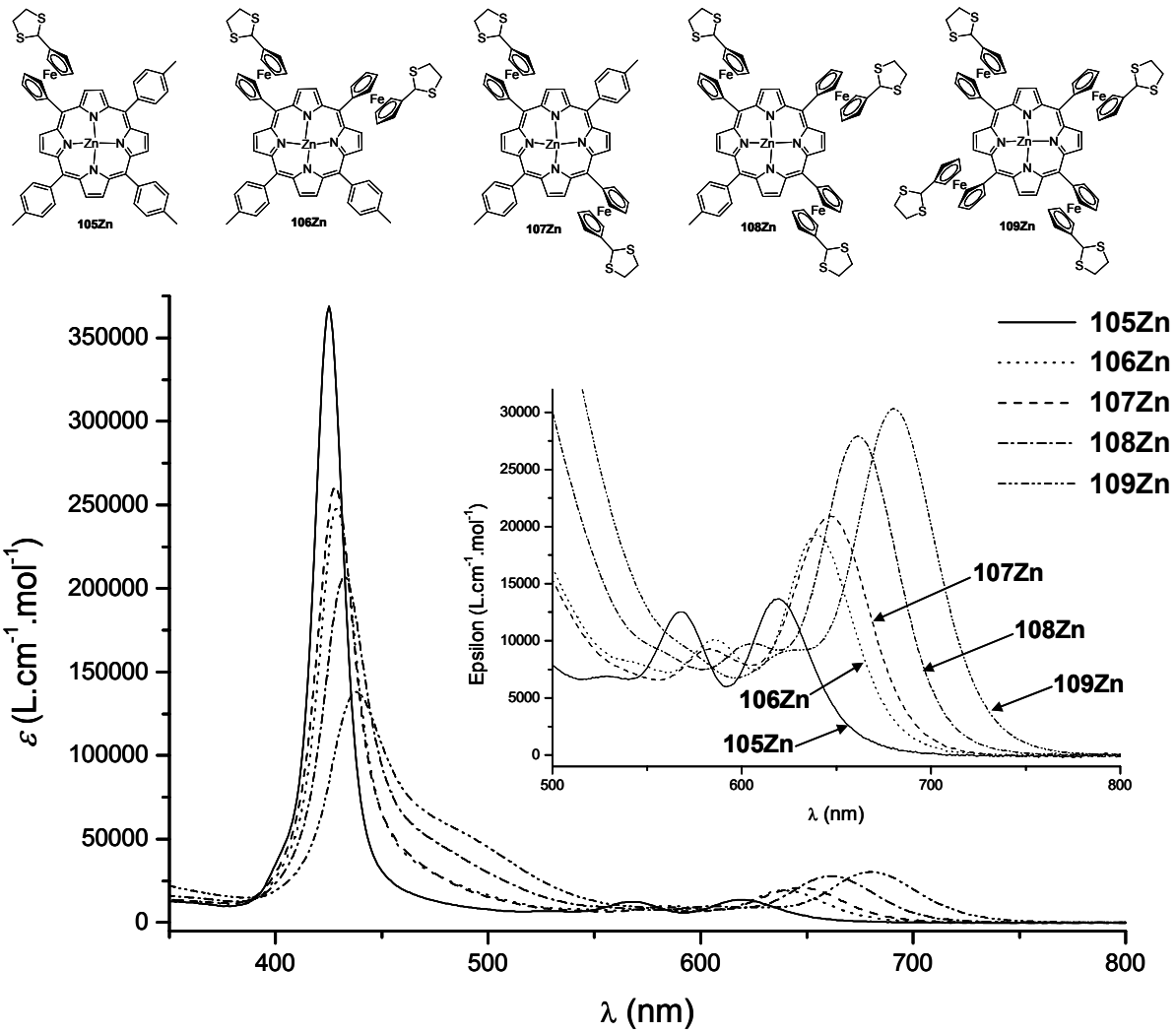



**Figure III-39** : Spectre d'absorption UV-visible de **105Zn-109Zn** ($CH_2Cl_2$, 298 K).

**Tableau 1** : Longueur d'onde $\lambda$ (nm) et coefficient d'extinction molaire $\varepsilon$ ($L.cm^{-1}.mol^{-1}$) des espèces **105-109** et **105Zn-109Zn** ($CH_2Cl_2$, 298 K).

| | Soret ($\lambda$ ; $\varepsilon$) | $Q_I$ ($\lambda$ ; $\varepsilon$) | $Q_{II-III}$ ($\lambda$ ; $\varepsilon$) | $Q_{IV}$ ($\lambda$ ; $\varepsilon$) |
|---|---|---|---|---|
| **105** (PFc) | 422 ; 331000 | 510 ; 10800 | 588 ; 9200 | 671 ; 8300 |
| **106** (*cis*-$PFc_2$) | 427 ; 237000 | | 616 ; 12500 | 692 ; 10400 |
| **107** (*trans*-$PFc_2$) | 425 ; 247000 | | 615 ; 13700 | 695 ; 14200 |
| **108** ($PFc_3$) | 430 ; 187000 | | 637 ; 14700 | 711 ; 12900 |
| **109** ($PFc_4$) | 435 ; 144000 | | 663 ; 15000 | 726 ; 12800 |
| **105Zn** (PFc) | 425 ; 369000 | | 568 ; 12600 | 619 ; 13800 |
| **106Zn** (*cis*-$PFc_2$) | 429 ; 248000 | | 586 ; 10200 | 640 ; 19500 |
| **107Zn** (*trans*-$PFc_2$) | 428 ; 261000 | | 583 ; 9600 | 648 ; 21000 |
| **108Zn** ($PFc_3$) | 432 ; 207000 | | 605 ; 10000 | 661 ; 29000 |
| **109Zn** ($PFc_4$) | 437 ; 138000 | | 627 ; 8700 | 680 ; 29400 |

Lors de l'insertion de l'ion $Zn^{2+}$, les longueurs d'onde relatives aux maxima d'absorption des bandes de Soret et Q suivent une évolution opposée. Ainsi, la métallation du macrocycle porphyrinique provoque un déplacement bathochrome de toutes les bandes de Soret du spectre UV-visible de la base libre ($\Delta\lambda$ = 2 à 3 nm). Au contraire, les bandes Q subissent un déplacement hypsochrome lors de la métallation ($\Delta\lambda$ = 20 à 36 nm pour $Q_{II-III}$ et 46 à 52 nm pour $Q_{IV}$). L'insertion de zinc(II) au sein de la cavité de la porphyrine entraîne également une augmentation systématique des coefficients d'extinction molaire de la bande de Soret de 11000 à 38000, excepté pour **109Zn** pour lequel les valeurs sont similaires à celles de sa base libre (138000 et 144000 respectivement), ainsi que de la bande $Q_{IV}$ de 5500 à 16600).

En conclusion, les différences entre les spectres d'absorption UV-visible sont corrélés au nombre et à la position relative des motifs ferrocène connectés au système π-aromatique de la porphyrine. La perte importante d'intensité ainsi que le déplacement bathochrome des bandes de Soret et Q sont en particulier révélateurs d'une altération du caractère aromatique de la porphyrine, phénomène qui a également été mis en évidence par le blindage des signaux RMN $^1$H attribués aux protons NH internes. Ces caractéristiques spectroscopiques résultent en grande partie de la distorsion du macrocycle occasionnée par la présence de groupements métallocènes encombrants en position *méso*, mais également de la conjugaison entre un ou plusieurs fragments ferrocène et le système π-électronique de la porphyrine [4, 16, 20, 23]. La présence d'une troisième bande Q sur le spectre UV-visible des espèces métallées peut s'expliquer par une symétrie moins élevée que la symétrie $D_{4h}$ classiquement observée dans le cas des métalloporphyrines [16].

## 3.5. Etude électrochimique des porphyrines 105-109 et 105Zn-109Zn

L'effet de l'association directe d'un ou plusieurs fragments ferrocène à un macrocycle porphyrinique a également été étudié par électrochimie. Sauf mention contraire, toutes les valeurs des potentiels citées dans le texte seront référencées par rapport au couple $DMFc/DMFc^+$, utilisé comme référence interne. L'électrode de travail est un disque de carbone vitreux, de 3 mm de diamètre et la contre-électrode est constituée d'un fil de platine. Les solvants utilisés sont le dichlorométhane ou le diméthylformamide.

Le voltammogramme cyclique d'une porphyrine présente généralement deux vagues successives d'oxydation à un électron, correspondant à la formation d'un radical cation ($P/P^{+\bullet}$) puis d'un dication ($P^{+\bullet}/P^{2+}$), ainsi que deux vagues de réduction monoélectroniques

conduisant au radical anion ($P/P^{-\bullet}$) puis au dianion ($P^{-\bullet}/P^{2-}$) [87]. Les potentiels et la réversibilité de ces processus sont largement influencés par la substitution du macrocycle, par la complexation de cations métalliques, mais également par le solvant d'étude et de l'électrolyte support utilisé. Par ailleurs, le motif ferrocène ne présente qu'une seul vague réversible d'oxydation dans les gammes de potentiels accessibles. La simple comparaison des potentiels de demi-vague d'oxydation du ferrocène, de la ZnTPP et de **105Zn** permet de mesurer l'effet de l'association directe entre les fragments ferrocène et porphyrine sur leurs propriétés électrochimiques respectives (Figure III-40).

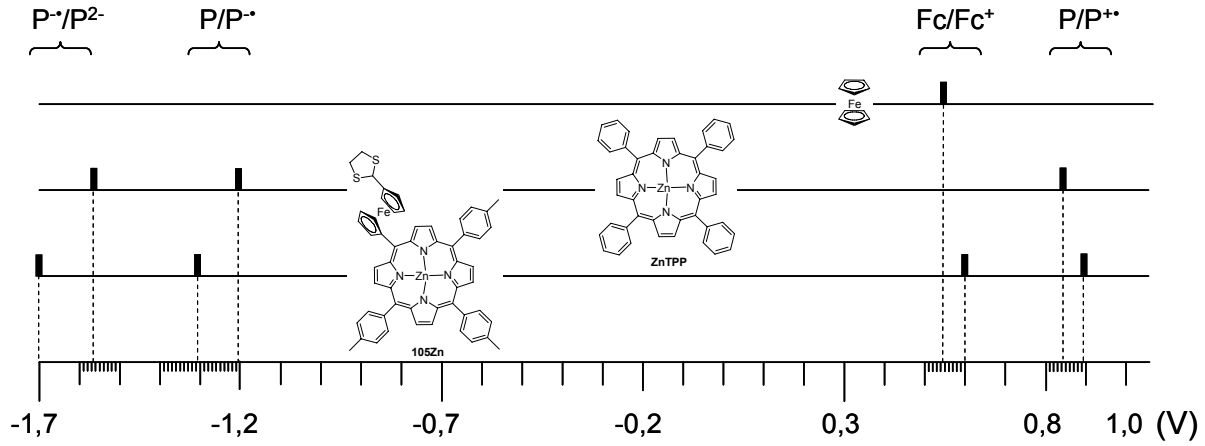



**Figure III-40** : Schéma comparatif des potentiels de demi-vague du ferrocène, de la ZnTPP et de **105Zn**. ($5.10^{-4}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, électrode de travail : carbone vitreux Ø 3 mm, contre-électrode : fil de Pt, référence : $DMFc/DMFc^+$).

L'oxydation des fragments ferrocène et porphyrine de **105Zn** est observée à des potentiels plus positifs que pour la TPPZn et le ferrocène (Figure III-40). Ce comportement illustre l'effet électroattracteur de la porphyrine sur le ferrocène rendant son oxydation plus difficile. De même, la première oxydation de la porphyrine **105Zn** est observée à un potentiel plus élevé que dans la TPPZn car le ferricinium est un groupe électroattracteur. Par ailleurs, l'effet électrodonneur du ferrocène a pour conséquence de rendre plus difficile la réduction du macrocycle porphyrinique **105Zn**, par comparaison avec celle de la ZnTPP.

### 3.5.1. Electroactivité des fragments ferrocène

En raison de l'intérêt particulier porté aux signaux réversibles impliquant les fragments ferrocène pour de futures applications en reconnaissance électrochimique moléculaire, le domaine des potentiels correspondant à leur électroactivité, de 0,4 à 0,7 V, a été exploré en détail (Figure III-41). De plus, à l'image des études relatives à la communication électronique

entre des motifs ferrocène portés par une porphyrine [16, 21, 22], il nous a paru essentiel d'analyser l'influence du nombre et de la position des groupements ferrocène sur les processus de communication électronique entre ces métallocènes au travers du macrocycle porphyrinique.

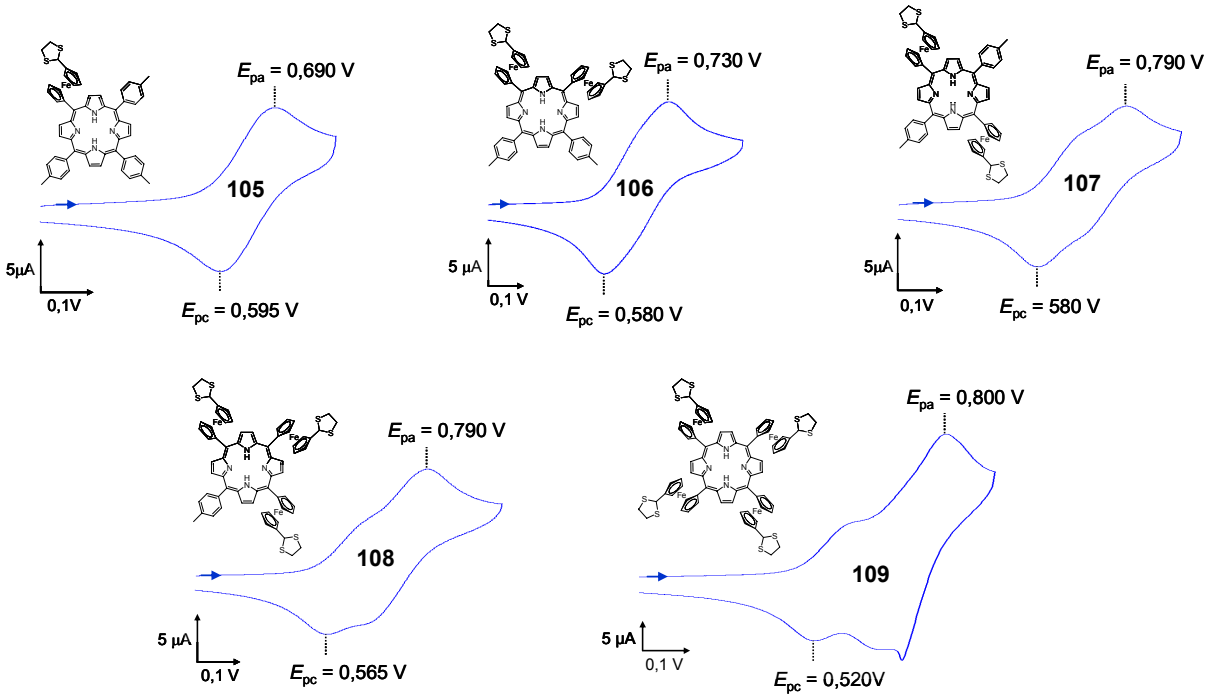



**Figure III-41** : Courbes de voltammétrie cyclique des composés **105-109** ($5.10^{-4}$ M, 100 mV.$s^{-1}$, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, électrode de travail : disque de carbone Ø = 3 mm, contre-électrode : fil de Pt, référence : $DMFc/DMFc^+$.

Dans le cas du composé monosubstitué **105**, on observe logiquement une seule vague voltammétrique monoélectronique réversible à $E_{1/2}$ = 0,64 V, caractéristique de l'oxydation du fragment ferrocène en ferricinium. En ce qui concerne les dérivés polysubstitués **106-109**, le nombre de vagues ne correspond pas systématiquement au nombre de groupes ferrocène présents dans la molécule. Si deux vagues sont clairement observées sur le voltampérogramme du composé disubstitué **107**, la courbe de voltammétrie cyclique de son isomère **106** ne présente qu'une seule vague flanquée d'épaulements peu marqués. Par ailleurs, la courbe de CV du dérivé triferrocénique **108** ne présente que deux vagues d'oxydation mal résolues. Le voltammogramme obtenu pour le dérivé porteur de quatre fragments ferrocène **109** présente une allure comparable avec seulement deux vagues successives d'oxydation, mais compliquées par des phénomènes d'adsorption. En accord avec les données de voltammétrie à l'électrode à disque tournant, la première vague d'oxydation monoélectronique est suivie d'une vague correspondant à l'oxydation quasi-simultanée des trois autres fragments ferrocène. Ce résultat contraste avec les données de la littérature relative à la 5,10,15,20-tétraferrocénylporphyrine dont le voltammogramme présente deux

vagues successives d'égale intensité [16]. Le pic de redissolution cathodique observé à $E_{pc}$ = 0,70 V lors du balayage retour s'explique par la redissolution de l'espèce tétracationique préalablement formée lors de l'oxydation des quatre motifs ferrocène puis adsorbée à l'électrode.

La simulation des courbes expérimentales de voltammétrie cyclique à l'aide du logiciel DIGISIM® permet d'accéder aux paramètres électrochimiques caractéristiques de chaque complexe (Tableau 2 et exemple de simulation Figure III-42). Cependant les phénomènes d'adsorption, mis en évidence sur le voltammogramme du composé **109** par la présence d'une vague de redissolution lors du balayage retour, n'ont pas permis de modéliser le comportement électrochimique de ce dérivé.

**Tableau 2** : Valeurs des potentiels standards de **105-108** obtenus par simulation des courbes de voltammétrie cyclique ($5.10^{-4}$ M, 100 mV.s$^{-1}$, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, électrode de travail : disque de carbone Ø 3 mm, contre-électrode : fil de Pt, référence : DMFc/DMFc$^+$).

| | **105** (PFc) | **106** (*cis*-$PFc_2$) | **107** (*trans*-$PFc_2$) | **108** ($PFc_3$) |
|---|---|---|---|---|
| $E°(1)$ | 0,640 | 0,635 | 0,630 | 0,610 |
| $E°(2)$ | | 0,690 | 0,740 | 0,655 |
| $E°(3)$ | | | | 0,715 |

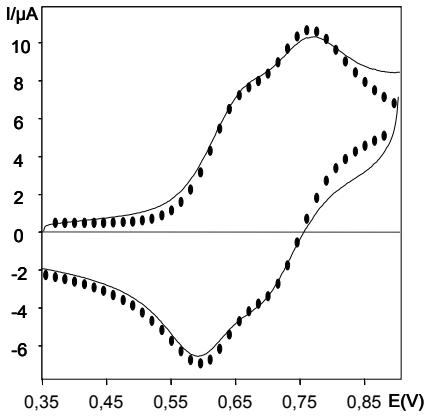



**Figure III-42** : Courbe de voltammétrie cyclique de **107** (——) et courbe simulée (••••••) ($5.10^{-4}$ M, 100 mV.s$^{-1}$, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, électrode de travail : disque de carbone Ø 3 mm, contre-électrode : fil de Pt, référence : DMFc/DMFc$^+$, paramètres de la simulation : température : 298 K, $5.10^{-4}$ M, 100 mV.s$^{-1}$, capacité de double couche : $5.10^{-6}$ F, surface de l'électrode : 0,07 cm$^2$, $E°[1]$ = 0,740 V, $E°[2]$ = 0,630 V, constante de transfert d'électron $k_s$ [1 et 2] = 0,01 cm/s, $\alpha$[1 et 2] = 0,5, coefficient de diffusion $D = 5.10^{-6}$ cm$^2$/s).

Dans la mesure où l'écart entre deux $E°$ successifs (55 mV pour **106** et 110 mV pour **107**) est bien supérieur à la valeur théorique (cf. paragraphe I.4.2.4.), l'ensemble de ces résultats révèle l'existence d'une communication efficace entre les ferrocènes à travers le macrocycle porphyrinique. En particulier, l'allure des voltampérogrammes relatifs aux isomères diferrocéniques **106** et **107**, ainsi que les valeurs des $E°$[i] obtenus par simulation,

révèlent clairement une différence de communication entre les fragments ferrocène selon l'isomère considéré. Dans le cas particulier de **107**, la distance entre les fragments ferrocène est telle (> 10 Å) que l'inéquivalence des potentiels d'oxydation du ferrocène ($\Delta E°$ = 110 mV) ne peut pas être la conséquence d'interactions électrostatiques à travers l'espace, mais uniquement d'une communication électronique à travers le macrocycle porphyrinique [21, 22, 88]. Les potentiels mesurés dans le DMF et le dichlorométhane sont rassemblés dans les Tableau 3 (DMF) et 4 ($CH_2Cl_2$).

**Tableau 3** : Potentiels expérimentaux mesurés pour **105**-**109** et **105Zn**-**109Zn** ($5.10^{-4}$ M, DMF 0,25 M TBAP, $\nu$ = 0,1 V/s, électrode de travail : disque de carbone vitreux Ø 3 mm, contre-électrode : fil de Pt, référence : $DMFc/DMFc^+$, a : non mesurable ; b : pas ou peu réversible ; c : système monoélectronique ; d : système biélectronique ; e : système triélectronique).

| | **105** PFc | **106** *cis*-$PFc_2$ | **107** *trans*-$PFc_2$ | **108** $PFc_3$ | **109** $PFc_4$ | **105Zn** PFc | **106Zn** *cis*-$PFc_2$ | **107Zn** *trans*-$PFc_2$ | **108Zn** $PFc_3$ | **109Zn** $PFc_4$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Réduction** | | | | | | | | | | |
| $E_{pc}$ ($P^{2-}/P^{3-\bullet}$) | –1,960[c] | –1,950[c] | –1,720[c] | –1,960[c] | –1,910[c] | –1,920[c] | –1,865[c] | –1,930[c] | –1,880[c] | –1,820[c] |
| $E_{pa}$ ($P^{2-}/P^{3-\bullet}$) | a | a | a | a | a | –1,840[c] | –1,790[c] | –1,850[c] | –1,805[c] | –1,740[c] |
| $E_{1/2}$ ($P^{2-}/P^{3-\bullet}$) | b | b | b | b | b | –1,880[c] | –1,830[c] | –1,890[c] | –1,845[c] | –1,780[c] |
| $E_{pc}$ ($P^{-}/P^{2-}$) | –1,560[c] | –1,540[c] | –1,510[c] | –1,525[c] | –1,570[c] | –1,755[c] | –1,720[c] | –1,700[c] | –1,690[c] | –1,680[c] |
| $E_{pa}$ ($P^{-\bullet}/P^{2-}$) | –1,495[c] | –1,470[c] | a | –1,465[c] | –1,490[c] | –1,685[c] | –1,630[c] | a | a | a |
| $E_{1/2}$ ($P^{-\bullet}/P^{2-}$) | –1,530[c] | b | b | b | b | b | b | b | b | b |
| $E_{pc}$ ($P/P^{-}$) | –1,120[c] | –1,130[c] | –1,110[c] | –1,145[c] | –1,155[c] | –1,380[c] | –1,380[c] | –1,360[c] | –1,380[c] | –1,380[c] |
| $E_{pa}$ ($P/P^{-\bullet}$) | –1,060[c] | –1,070[c] | –1,050[c] | –1,080[c] | –1,090[c] | –1,320[c] | –1,310[c] | –1,290[c] | –1,305[c] | –1,295[c] |
| $E_{1/2}$ ($P/P^{-\bullet}$) | –1,090[c] | –1,100[c] | –1,080[c] | –1,110[c] | –1,120[c] | –1,350[c] | –1,345[c] | –1,325[c] | –1,340[c] | –1,335[c] |
| **Oxydation** | | | | | | | | | | |
| $E_{pa}$ ($Fc/Fc^+$) | 0,620[c] | 0,655[d] | 0,685[d] | 0,680[e] | 0,700[c,e] | 0,570[c] | 0,620[d] | 0,620[d] | 0,645[c,d] | 0,670[c,e] |
| $E_{pc}$ ($Fc/Fc^+$) | 0,555[c] | 0,550[d] | 0,555[d] | 0,530[e] | 0,495[c,e] | 0,495[c] | 0,480[d] | 0,490[d] | 0,450[c,d] | 0,410[c,e] |
| $E_{1/2}$ ($Fc/Fc^+$) | 0,590[c] | | | | | 0,535[c] | | | | |
| $E_{pa}$ ($P/P^{+\bullet}$) | 1,080[c] | 1,210[b] | a | a | 1,020[b] | 0,855[c] | 0,910[b] | 0,920[c] | 1,000[b] | a |

Les potentiels $E°$[1] relatifs à l'oxydation du premier motif ferrocène de **106**, **107** et **108** sont tous inférieurs de 5 à 30 mV au potentiel d'oxydation de l'unique ferrocène présent dans **105**. La présence de plusieurs groupes ferrocène électrodonneurs sur la porphyrine facilite donc l'oxydation du premier ferrocène. Par ailleurs, le potentiel de pic anodique $E_{pa}$

correspondant à l'oxydation du dernier ferrocène augmente avec le nombre de ferrocène(s) présent(s) sur le macrocycle. Un comportement tout à fait similaire est observé pour les espèces métallées **105Zn-109Zn**, avec cependant un déplacement de plusieurs dizaines de millivolts du potentiel d'oxydation vers des valeurs plus négatives.

**Tableau 4** : Potentiels expérimentaux mesurés pour **105-109** et **105Zn-109Zn** ($5.10^{-4}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,25 M TBAP, $\nu$ = 0,1 V/s, électrode de travail : disque de carbone vitreux Ø 3 mm, contre-électrode : fil de Pt, référence : $DMFc/DMFc^+$, a : non mesurable ; b : pas ou peu réversible ; c : système monoélectronique ; d : système biélectronique ; e : système triélectronique).

| | **105** PFc | **106** *cis*-$PFc_2$ | **107** *trans*-$PFc_2$ | **108** $PFc_3$ | **109** $PFc_4$ | **105Zn** PFc | **106Zn** *cis*-$PFc_2$ | **107Zn** *trans*-$PFc_2$ | **108Zn** $PFc_3$ | **109Zn** $PFc_4$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Réduction** | | | | | | | | | | |
| $E_{pc}(P^{-\bullet}/P^{2-})$ | –1,595[c] | | –1,590[c] | | | –1,747[c] | | –1,740[c] | | |
| $E_{pa}(P^{-\bullet}/P^{2-})$ | –1,445[c] | | | | | | | | | |
| $E_{1/2}(P^{-\bullet}/P^{2-})$ | –1,520[c] | | | | | | | | | |
| $E_{pc}(P/P^{-\bullet})$ | –1,160[c] | | –1,190[c] | | | –1,345[c] | | –1,335[c] | | |
| $E_{pa}(P/P^{-\bullet})$ | –1,095[c] | | –1,130[c] | | | –1,260[c] | | –1,285[c] | | |
| $E_{1/2}(P/P^{-\bullet})$ | –1,125[c] | | –1,160[c] | | | –1,305[c] | | –1,310[c] | | |
| **Oxydation** | | | | | | | | | | |
| $E_{pa}(Fc/Fc^+)$ | 0,690[c] | 0,730[d] | 0,790[d] | 0,790[e] | 0,800[c,e] | 0,630[c] | 0,685[d] | 0,675[d] | 0,735[c,d] | 0,745[c,e] |
| $E_{pc}(Fc/Fc^+)$ | 0,595[c] | 0,580[d] | 0,580[d] | 0,565[e] | 0,520[c,e] | 0,565[c] | 0,525[d] | 0,555[d] | 0,465[c,d] | 0,420[c,e] |
| $E_{1/2}(Fc/Fc^+)$ | 0,640[c] | | | | | 0,600[c] | | | | |
| $E_{pa}(P/P^{+\bullet})$ | 1,135[c] | 1,210[b] | 1,180[d] | 1,135[b] | 1,070[b] | 0,935[c] | | 1,030[c] | | |
| $E_{pc}(P/P^{+\bullet})$ | | | | | | 0,850[c] | 0,920[f] | 0,920[c] | | |
| $E_{1/2}(P/P^{+\bullet})$ | | | | | | 0,895[c] | | 0,975[c] | | |
| $E_{pa}(P^{+\bullet}/P^{2+})$ | | | | 1,435[b] | 1,410[b] | 1,155[c] | 1,200[b] | 1,190[c] | | 1,355[b] |
| $E_{pc}(P^{+\bullet}/P^{2+})$ | | | | | | 1,055[c] | | 1,090[c] | | |
| $E_{1/2}(P^{+\bullet}/P^{2+})$ | | | | | | 1,105[c] | | 1,140[c] | | |

### 3.5.2. Electroactivité du fragment porphyrine

Dans le cas des espèces non métallées, les processus anodiques observés à des potentiels supérieurs à ceux centrés sur les motifs ferrocène sont peu réversibles, voire totalement irréversibles et correspondent aux oxydations du macrocycle porphyrinique et des fonctions

dithioéthane. Notons par ailleurs que la caractérisation électrochimique du 1,1'-bisdithiolanylferrocène **104'** dans le dichlorométhane TBAP 0,1 M révèle l'existence d'une oxydation irréversible centrée sur le groupement dithiolane au potentiel de pic anodique $E_{pa}$ = 1,40 V permettant d'estimer la région de potentiels dans laquelle se produit l'oxydation de ce groupement au sein des porphyrines **105**-**109** et **105Zn**-**109Zn**.

La métallation des porphyrines par le zinc a pour effet de déplacer les potentiels d'oxydation et de réduction du macrocycle vers des valeurs plus négatives (Tableau 3 et Tableau 4). L'électroactivité de la porphyrine métallée n'est donc pas seulement dictée par l'insertion d'un acide de Lewis dans la base libre qui devrait rendre plus difficile son oxydation. Cette évolution, déjà observée lors de la métallation par Zn(II) de la TPP [87] ou de la 5-ferrocényl-15-phényl-2,8,12,18-tétraéthyl-3,7,13,17-tétraméthylporphyrine [22], montre que la nature de l'ion métallique, la nature et le nombre de ligands exogènes, ainsi que la déformation du macrocycle induite par la métallation gouvernent également son électroactivité. Cet effet est encore plus marqué pour la première réduction du macrocycle avec un déplacement du potentiel supérieur à –250 mV entre **105** et **105Zn**. Par ailleurs, l'insertion d'un atome de zinc au sein de la porphyrine améliore nettement la réversibilité de ces systèmes rédox.

## 3.6. Spectroélectrochimie des porphyrines 105, 107, 105Zn et 107Zn

L'électrolyse à potentiel contrôlé couplée à la spectroscopie d'absorption UV-visible apporte des renseignements essentiels sur la nature et la stabilité des espèces électrogénérées. Ainsi, l'électrolyse à potentiel contrôlé de **105**, **105Zn**, **107** et **107Zn** en solution dans le dichlorométhane ($10^{-4}$ M) et sous atmosphère contrôlée d'argon, a été réalisée dans une cellule électrochimique classique à trois électrodes et suivie en temps réel par spectroscopie d'absorption UV-visible avec une prise de spectre toutes les cinq secondes. De nombreuses études de spectroélectrochimie concernant l'oxydation et la réduction des porphyrines sont décrites dans la littérature. Ainsi, la formation du radical cation d'une porphyrine métallée se traduit généralement sur le spectre d'absorption UV-visible par une diminution de l'intensité de la bande de Soret et des bandes Q et par l'apparition d'une nouvelle bande entre 650 et 800 nm [58, 89-102]. Une seconde oxydation à un électron conduit à un dication et à une nouvelle diminution de la bande de Soret ainsi qu'à la disparition progressive de la bande d'absorption situé entre 650 et 800 nm [91, 95, 101]. Les porphyrines bases libres ont un comportement relativement différent. La première oxydation de la porphyrine à un électron provoque une

diminution de l'intensité de la bande de Soret au profit d'une nouvelle bande qui apparaît à plus basse énergie, son $\lambda_{max}$ étant inférieur de quelques dizaines de nm. Par ailleurs, l'absorbance des bandes Q diminue et une nouvelle bande, comparable à celle observée dans le cas des espèces métallées, commence à croître entre 650 nm et 800 nm [58, 99 , 103, 104]. Cette évolution se poursuit lors de la seconde oxydation de la porphyrine avec la disparition totale de la bande de Soret initiale [105, 106]. Il faut souligner que l'addition d'acide trifluoroacétique à une solution de $H_2TPP$ dans le dichlorométhane conduit à l'apparition de signaux identiques à ceux observés par oxydation exhaustive à deux électrons de la porphyrine [105-107]. Sur la base de ce résultat, Murray et coll. ont proposé un mécanisme couplé de type EC (une étape de transfert d'électron et une étape chimique) reposant sur l'acidité du dication de la porphyrine, qui est capable de protoner la base libre de départ pour former $H_4TPP^{2+}$ [106] :

Etape E : $H_2TPP - 2e^- \longrightarrow H_2TPP^{2+}$

Etape C : $H_2TPP^{2+} + H_2TPP \longrightarrow (:)TPP + H_4TPP^{2+}$

Le spectre d'absorption UV-visible du dérivé monoferrocénique **105** présente une bande de Soret à 422 nm et trois bandes annexes à 510, 588 et 671 nm. L'électrolyse exhaustive à deux électrons au potentiel d'oxydation du ferrocène (0,81 V, –1 $e^-$), puis de la première oxydation de la porphyrine (1,26 V, –1 $e^-$) conduit à une variation régulière du spectre d'absorption avec la disparition de la bande de Soret initiale à 422 nm au profit d'une nouvelle bande d'absorption de forte intensité ($\varepsilon$ = 200000 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$) à 448 nm (Figure III-43). Cette évolution s'accompagne également de l'apparition d'une autre bande d'absorption à 680 nm, très large et plus intense que les bandes Q ($\varepsilon$ = 23300 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$). Si on limite l'oxydation à un électron, ce qui provoque une modification de la couleur de la solution qui passe du vert/brun au vert clair, la réduction exhaustive monoélectronique à 0,51 V de la solution oxydée permet de recouvrer la signature spectroscopique de **105**. L'oxydation centrée sur le ferrocène apparaît donc réversible à l'échelle du temps de l'électrolyse (74 minutes). L'oxydation exhaustive de **105** au potentiel de la première vague d'oxydation de la porphyrine conduit irréversiblement à une nouvelle espèce dont la signature spectrale est comparable à celle de la forme diprotonée $H_4TPP^{2+}$ formée lors de l'électrolyse exhaustive à deux électrons de $H_2TPP$ [106].

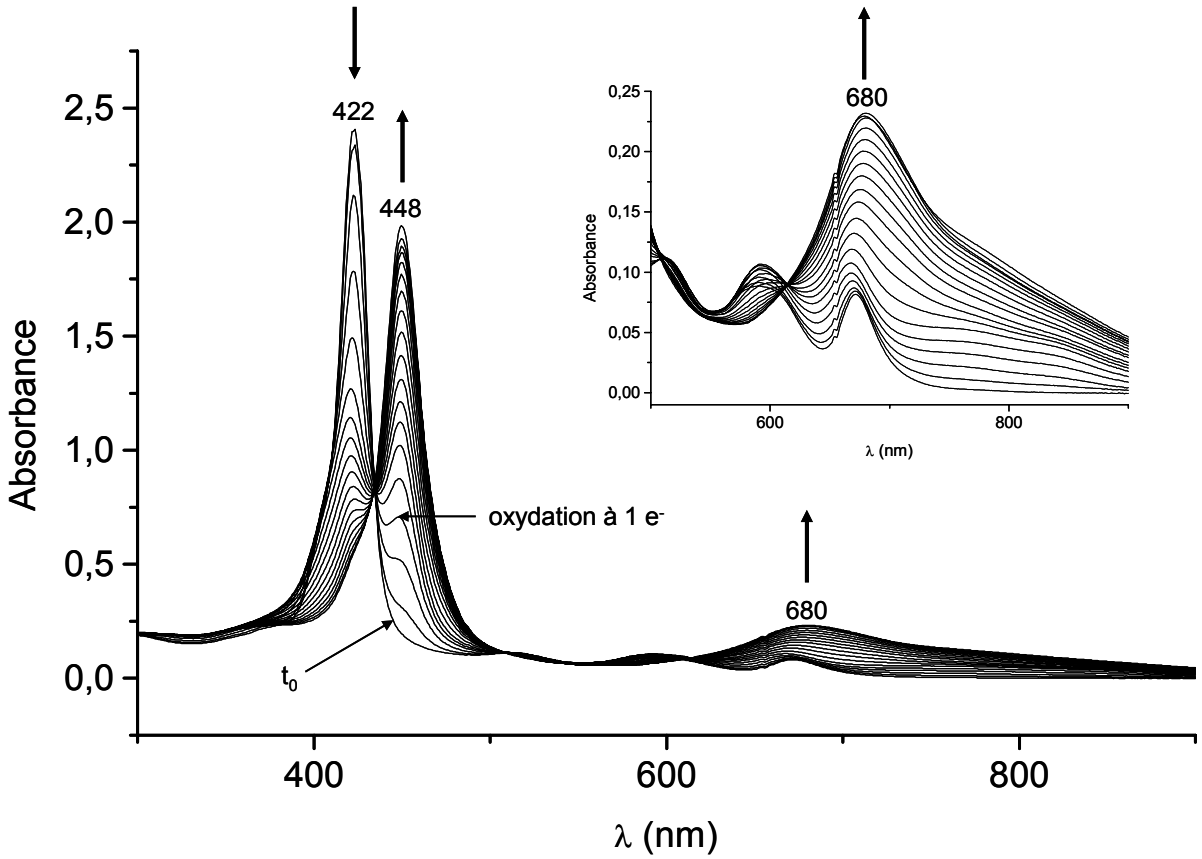



**Figure III-43** : Evolution du spectre d'absorption UV-visible d'une solution de **105** lors de l'électrolyse exhaustive à 1,26 V, correspondant à une consommation de 2,1 équivalents molaires d'électron (oxydation du ferrocène et de la porphyrine, $10^{-4}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,25 M TBAP).

Par analogie avec les travaux de Murray et coll. [106], nous proposons le mécanisme suivant pour expliquer la formation d'espèces protonées au cours de l'électrolyse :

$$H_2P\text{-}Fc \rightleftharpoons (H_2P\text{-}Fc)^+ + e^-$$
$$(H_2P\text{-}Fc)^+ \longrightarrow (H_2P\text{-}Fc)^{2+} + e^-$$
$$(H_2P\text{-}Fc)^{2+} + H_2P\text{-}Fc \longrightarrow (:)P\text{-}Fc + (H_4P\text{-}Fc)^{2+}$$

Cette analyse est confirmée par simple addition de TFA à une solution de **105** dans le dichlorométhane pour former $\mathbf{105H_2^{2+}}$, dont le spectre d'absorption UV-visible est comparable à celui du produit obtenu après oxydation exhaustive à deux électrons (Figure III-44). Ces résultats contrastent cependant avec les études spectroélectrochimiques réalisées par Burrell et coll. sur une ferrocène-porphyrine conjuguée par l'intermédiaire d'un espaceur éthylénique [58], pour laquelle l'oxydation exhaustive du ferrocène n'entraîne pratiquement aucune diminution de l'intensité de la bande de Soret et aucune modification des bandes Q. Les résultats de l'étude spectroélectrochimique de **105** mettent donc en évidence la communication efficace entre ces fragments rédox.

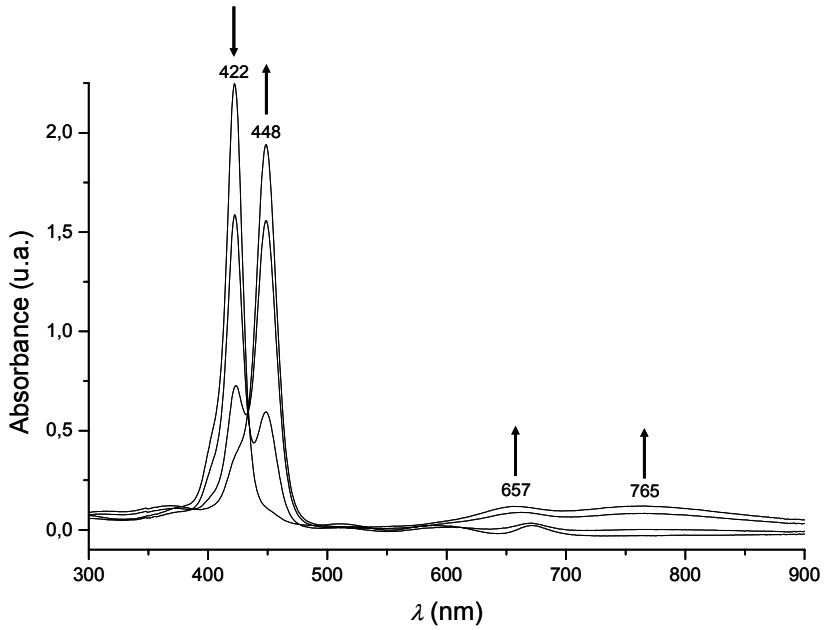



**Figure III-44** : Evolution du spectre d'absorption UV-visible d'une solution de **105** lors de l'ajout de TFA (entre 0 et 2,1 équivalents, $9.10^{-5}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP).

La courbe de voltammétrie cyclique enregistrée après oxydation exhaustive à 2 $e^-$ à 1,26 V présente un signal réversible à $E_{1/2}$ = 0,81 V, déplacé de près de 200 mV vers les potentiels plus positifs par rapport à **105** (Figure III-45). Ce signal est attribué à l'oxydation du ferrocène dans l'espèce protonée $\mathbf{105H_2^{2+}}$. Le caractère irréversible de l'oxydation à deux électrons de **105** est illustré par l'absence de courant de réduction observée lors de l'expérience de voltammétrie à l'électrode à disque tournant, en balayant vers les potentiels positifs entre 0,3 et 1,7 V. Par ailleurs, le voltammogramme présente un signal réversible à $E_{1/2}$ = –0,36 V, attribué à la réduction de la porphyrine protonée.

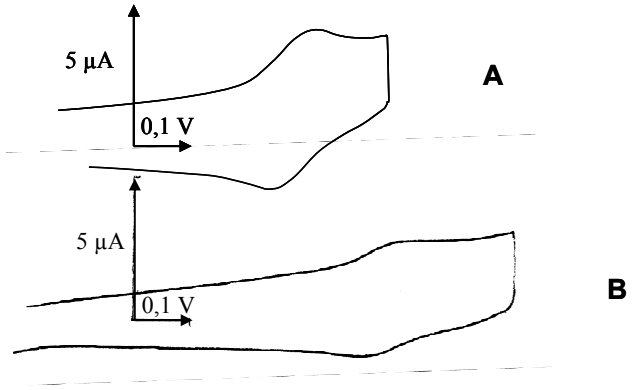



**Figure III-45** : Courbes de voltammétrie cyclique partielles de **105** (A) avant et (B) après électrolyse à 1,26 V (2,1 équivalents d'électron, $10^{-4}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,25 M TBAP, électrode de travail : carbone vitreux Ø 3 mm, contre-électrode : fil de Pt, référence : $AG/AgNO_3$ $10^{-2}$ M).

Ces attributions ont été confirmées par le suivi par voltammétrie cyclique de la protonation de **105** (Figure III-46). En effet, le signal initial correspondant à l'oxydation du

ferrocène disparaît au profit d'une vague qui apparaît à plus haut potentiel et qui correspond à l'oxydation du ferrocène dans l'espèce protonée $\mathbf{105H_2^{2+}}$ ($E_{1/2}$ = 0,81 V). Par ailleurs un nouveau système réversible croît à $E_{1/2}$ = –0,36 V correspondant à la réduction à deux électrons du macrocycle porphyrinique protoné de $\mathbf{105H_2^{2+}}$ (courbe de voltammétrie à l'électrode tournante, Figure III-46).

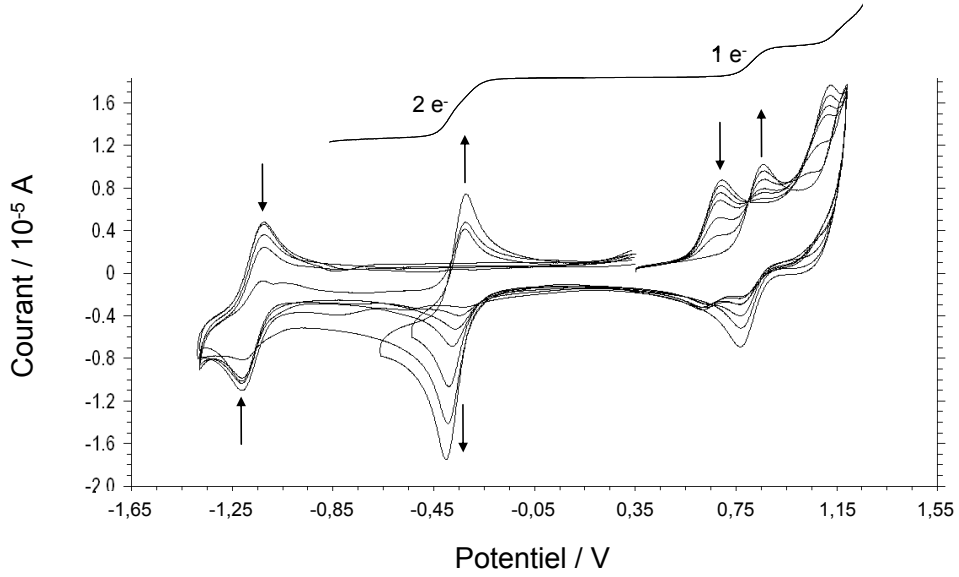



**Figure III-46** : Evolution des courbes de voltammétrie cyclique lors à la protonation de **105** par $HClO_4$ (entre 0 et 2,5 équivalents molaires, $5.10^{-4}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, $\nu$ = 0,1 V/s, électrode de travail : disque de carbone vitreux Ø = 3 mm, contre-électrode : fil de Pt, référence : DMFC/$DMFc^+$). En haut, courbe de RDE enregistrée après l'ajout d'un excès d'acide perchlorique (2,5 équivalents molaires, $\nu$ = 10 mV/s, vitesse de rotation : 550 tr/min).

L'insertion de zinc dans la cavité macrocyclique de la porphyrine **105** est responsable d'un comportement électrochimique relativement différent. Ainsi, l'oxydation exhaustive au potentiel du couple $Fc/Fc^+$ de **105Zn** se traduit sur le spectre UV-visible par un léger déplacement hypsochrome et une diminution de l'intensité de la bande de Soret à 425 nm ($\varepsilon$ = 158000 $L.cm^{-1}.mol^{-1}$) ainsi que par l'apparition d'une bande très large vers 800 nm caractéristique d'une espèce radical cationique. Les points isosbestiques à 415, 437, 558, 577, 601 et 622 nm révèlent l'existence d'un équilibre entre l'espèce oxydée $\mathbf{105Zn^+}$ et **105Zn**. Après une oxydation exhaustive au potentiel du ferrocène, une électrolyse retour permet de retrouver la signature spectroscopique de l'espèce initiale **105Zn**, ce qui démontre la stabilité de l'espèce oxydée. Lorsque l'électrolyse est poursuivie au potentiel d'oxydation de la porphyrine à 1,07 V (Figure III-47), les spectres UV-visible successifs ne présentent plus de points isosbestiques. Ce comportement suggère l'existence d'une réaction chimique couplée associée à l'oxydation de la porphyrine. Cette irréversibilité est par ailleurs confirmée par le fait que la réduction exhaustive de cette solution oxydée au potentiel $E_{app}$ = 0,510 V ne permet

pas de régénérer le produit de départ **105Zn**. Les changements observés au cours de l'électrolyse de **105Zn** contrastent avec les résultats obtenus à partir de la base libre **105**, la présence du métal au centre de la cavité macrocyclique ne permettant pas la formation de l'espèce protonée $\mathbf{105H_2}^{2+}$.

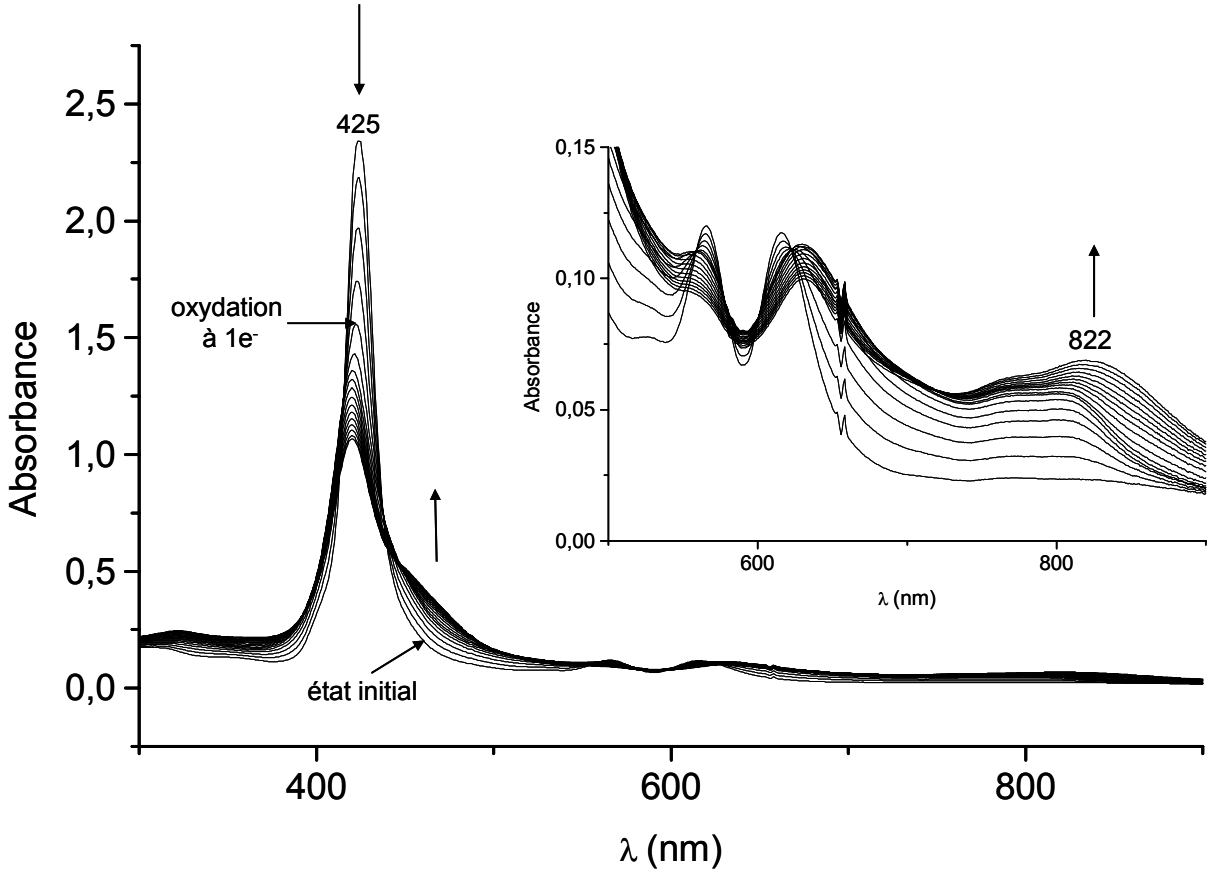



**Figure III-47** : Evolution du spectre d'absorption UV-visible d'une solution de **105Zn** lors de l'électrolyse exhaustive à 1,07 V, correspondant à une consommation de 2,1 équivalents molaires d'électron (oxydation du ferrocène et de la porphyrine, $10^{-4}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,25 M TBAP).

Les dérivés **107** et **107Zn** substitués par deux groupements ferrocène en position 5 et 15 de la porphyrine ont également été étudiés par spectroélectrochimie. De façon similaire à **105**, l'oxydation exhaustive à un électron de **107** à $E_{app}$ = 0,71 V (oxydation du premier ferrocène) entraîne la diminution rapide de la bande de Soret à 426 nm au profit d'une bande à 453 nm (Figure III-48). Le transfert d'électron centré sur le premier ferrocène n'est pas réversible à l'échelle du temps de l'électrolyse (27 minutes) puisque la réduction exhaustive de la solution oxydée à un électron ne permet pas de régénérer la signature spectroscopique initiale. Lorsque l'oxydation exhaustive est poursuivie au potentiel d'oxydation du second ferrocène à $E_{app}$ = 0,86 V, la bande de Soret disparaît totalement au profit de celle à 453 nm ($\varepsilon$ = 132500 L.cm$^{-1}$.mol$^{-1}$). Le voltammogramme cyclique enregistré après cette deuxième oxydation présente

une réduction réversible à $E_{1/2}$ = –0,37 V et deux oxydations réversibles à $E_{1/2}$ = 0,78 V et à $E_{1/2}$ = 0,90 V.

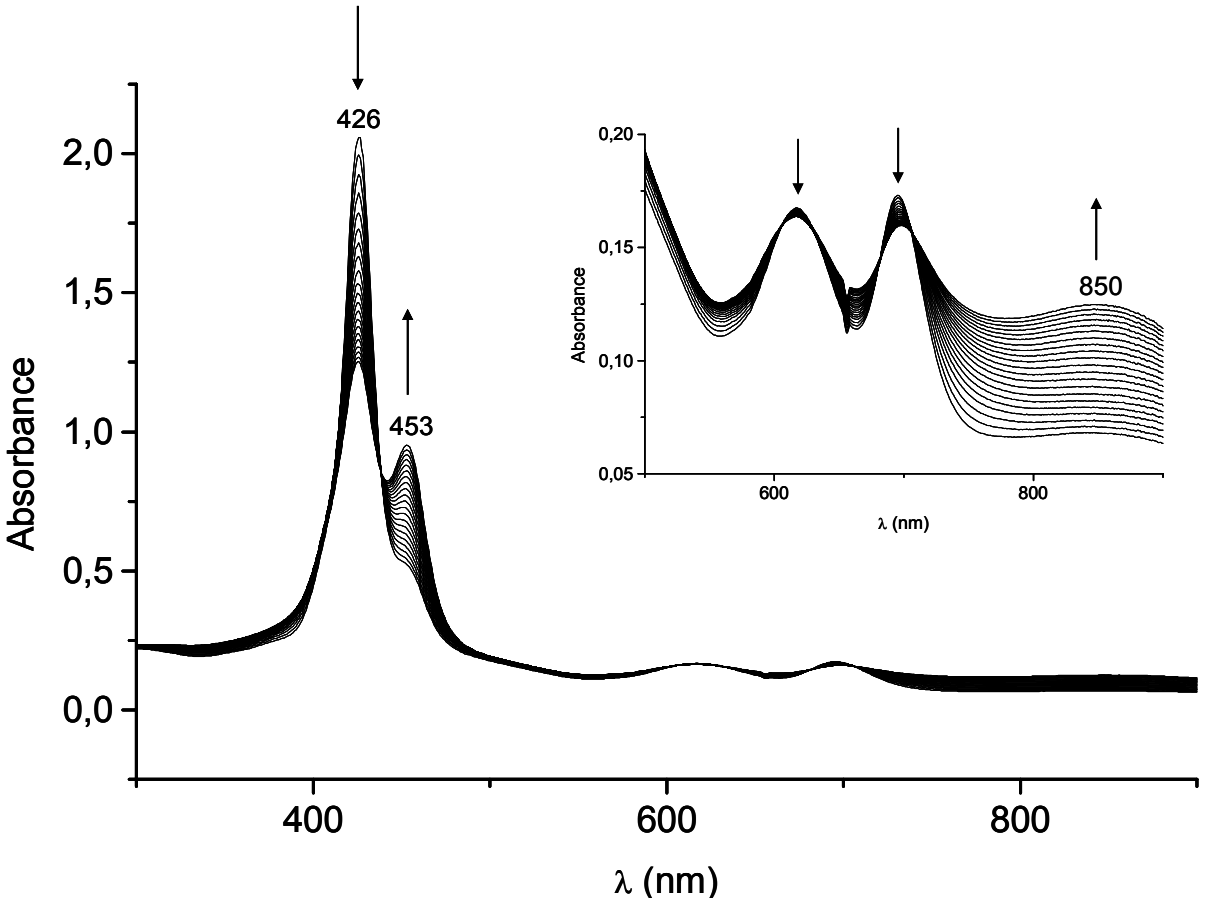



**Figure III-48** : Evolution du spectre d'absorption UV-visible d'une solution de **107** lors de l'électrolyse à 0,71 V, correspondant à 1 équivalent molaire d'électron (oxydation du premier ferrocène, $10^{-4}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,25 M TBAP).

De la même manière que la bande à 448 nm a été attribuée à la formation de $\mathbf{105H_2}^{2+}$, la bande d'absorption à 453 nm est attribuée à la formation de l'espèce $\mathbf{107H_2}^{2+}$ selon le mécanisme suivant :

$$\text{Fc-H}_2\text{P-Fc} \longrightarrow (\text{Fc-H}_2\text{P-Fc})^{+} + e^{-}$$

$$(\text{Fc-H}_2\text{P-Fc})^{+} \longrightarrow (\text{Fc-H}_2\text{P-Fc})^{2+} + e^{-}$$

$$(\text{Fc-H}_2\text{P-Fc})^{2+} + \text{Fc-H}_2\text{P-Fc} \longrightarrow (\text{Fc-H}_4\text{P-Fc})^{4+} + \text{Fc-(:)P-Fc}$$

Le spectre d'absorption UV-visible observé après oxydation à deux électrons de la base libre **107**, caractérisé par une bande de Soret à 453 nm et une large bande intense à 696 nm, est identique à celui obtenu par addition de TFA à une solution de **107** dans le dichlorométhane. L'oxydation des deux fragments ferrocènes en position *méso* du macrocycle conduit donc à la formation de $\mathbf{107H_2}^{2+}$ dont l'activité électrochimique est caractérisée par deux oxydations réversibles à 0,78 V et à 0,90 V, ainsi qu'une réduction à –0,37 V. Cette

attribution est également confirmée par un suivi électrochimique de la protonation de **107** par $HClO_4$ (Figure III-49). De façon comparable à l'espèce monoferrocénique $\mathbf{105H_2^{2+}}$, la porphyrine protonée $\mathbf{107H_2^{2+}}$ présente une réduction à deux électrons du macrocycle porphyrinique. Notons que la protonation du macrocycle porphyrinique conduit à l'apparition de deux nouvelles vagues à un électron attribuées aux oxydations successives des deux fragments ferrocène de la molécule et caractérisées par un écart de potentiel plus important que dans la base libre non protonée ($\Delta E$ = 130 mV).

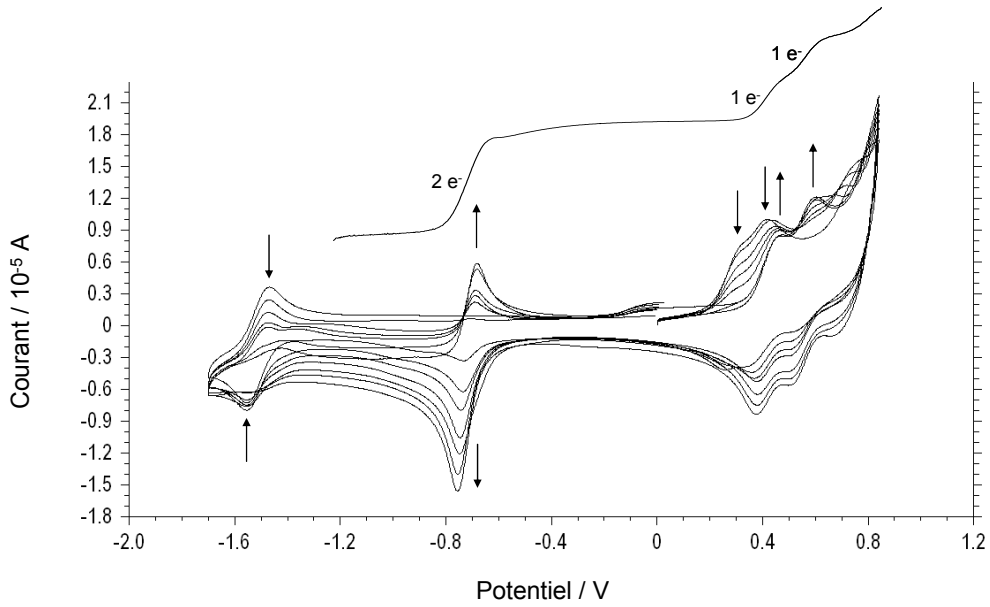



**Figure III-49** : Evolution des courbes de voltammétrie cyclique lors à la protonation de **107** par $HClO_4$ (entre 0 et 2,5 équivalents molaires, $5.10^{-4}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, $\nu$ = 0,1 V/s, électrode de travail : carbone vitreux Ø 3 mm, référence $Ag|AgNO_3$ $10^{-2}$ M). En haut, courbe de RDE enregistrée après l'ajout d'un excès d'acide perchlorique (2,5 équivalents molaires, $\nu$ = 10 mV/s, vitesse de rotation : 550 tr/min).

La métallation de **107** par $Zn^{2+}$ améliore nettement la réversibilité des processus d'oxydation impliquant les métallocènes. Ainsi, l'oxydation monoélectronique du premier ferrocène à 0,67 V est parfaitement réversible à l'échelle de temps de l'électrolyse et provoque une légère diminution de l'intensité de la bande de Soret, accompagnée d'un très léger déplacement hypsochrome et de l'élargissement du signal. Les bandes Q, initialement observées à 578 et 643 nm, sont également affectées par cette oxydation qui conduit à l'apparition d'une nouvelle bande à 854 nm. La seconde oxydation exhaustive monoélectronique au potentiel d'oxydation du couple $Fc/Fc^+$ (0,87 V) est légèrement moins réversible à l'échelle de temps de l'électrolyse et entraîne une évolution des bandes spectroscopiques comparable à celle observée lors de la première oxydation. La bande de Soret est finalement déplacée à 423 nm et les deux bandes Q disparaissent suivi de l'apparition de nouvelles bandes à 674 et à 841 nm. La poursuite de l'électrolyse au potentiel

d'oxydation de la porphyrine (1,13 V) conduit de manière irréversible à une espèce dont les caractéristiques sont comparables à celles observées lors de l'oxydation des deux métallocènes (Figure III-50).

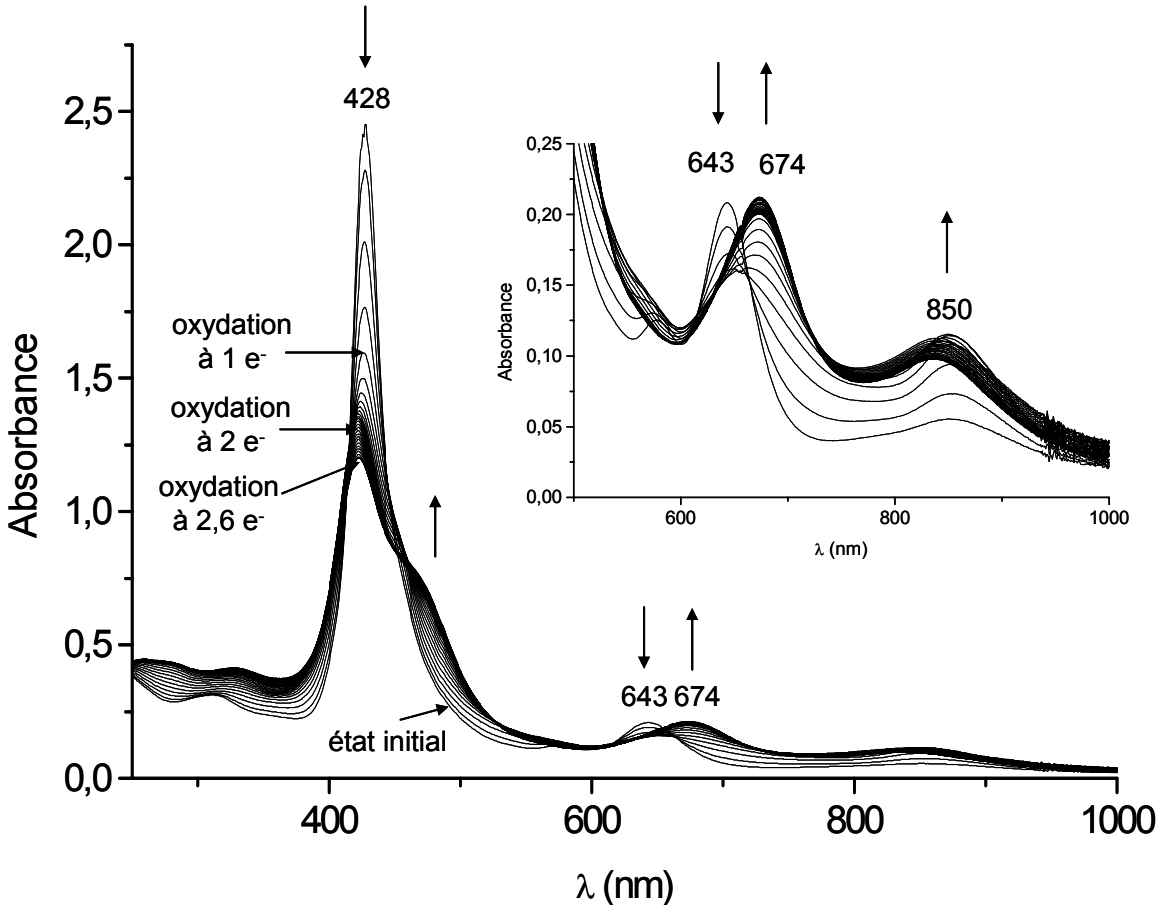



**Figure III-50** : Evolution du spectre d'absorption UV-visible d'une solution de **107Zn** lors de l'électrolyse à 1,13 V, correspondant à 2,6 équivalents molaires d'électron (oxydation des deux ferrocènes et de la porphyrine, $10^{-4}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,25 M TBAP).

Dans tous les cas, l'oxydation du ou des ferrocènes implique une diminution plus ou moins importante de l'intensité de la bande de Soret. L'effet inductif attracteur des groupements ferricinium électrogénérés provoque un déplacement hypsochrome de la bande de Soret, ainsi qu'une diminution de son intensité. Cet effet, particulièrement remarquable dans le cas des espèces métallées **105Zn** et **107Zn** est la conséquence de l'excellente communication entre les groupes ferrocène et le système π-électronique de la porphyrine auquel ils sont directement connectés.

## 3.7. Déprotection des dérivés dithiolane-ferrocène-porphyrines

### 3.7.1. Hydrolyse des groupements thioacétal

De nombreuses conditions expérimentales ont été testées pour réaliser avec un rendement satisfaisant la déprotection du groupement dithiolane de **105** (Figure III-51).

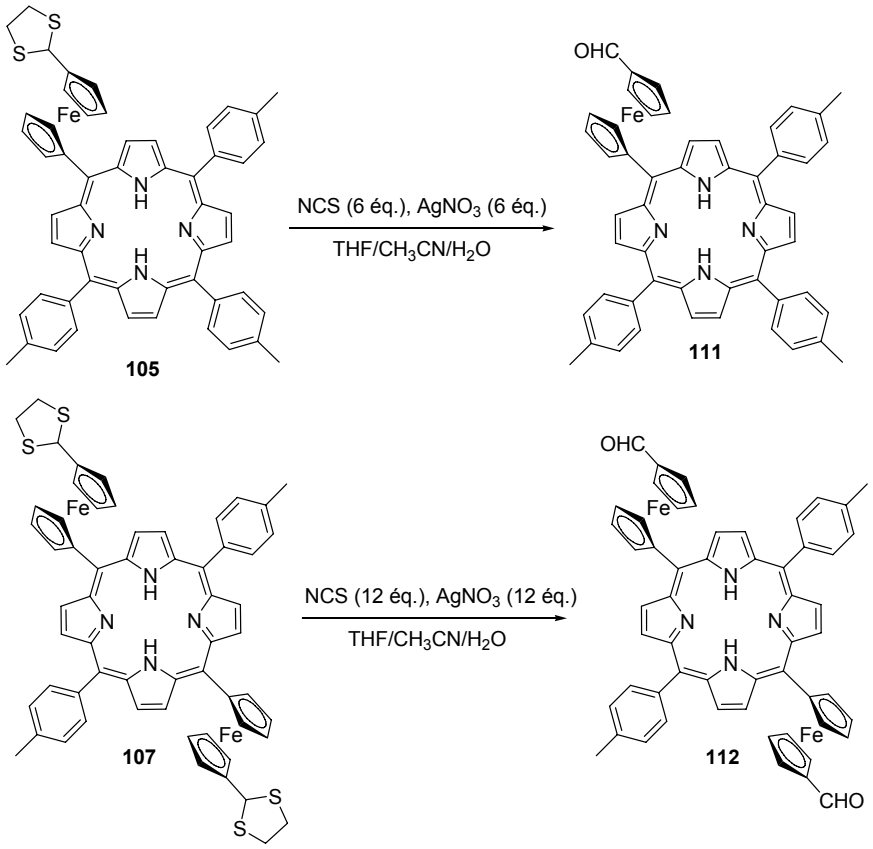



**Figure III-51** : Déprotection de la (des) fonction(s) dithiolane de 105 (70 %) et 107 (50 %).

Par exemple, nous avons testé une déprotection en milieu biphasique $CH_2Cl_2$-$H_2O$ en présence de silice et de $SO_2Cl_2$ [108], ainsi qu'avec un sel hydraté de nitrate de zinc ou de cuivre dans une solution de $CCl_4$ contenant également de la silice [109]. Par ailleurs, nous avons testé une déprotection par la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (DDQ) en présence d'une quantité catalytique de $BF_3$-éthérate en milieu biphasique $CH_2Cl_2$-$H_2O$ [110]. Ces différents protocoles conduisent tous à la formation de l'aldéhyde, mais avec de très faibles rendements (inférieur voire très inférieur à 40 %) et accompagné de nombreux produits secondaires. Les meilleurs rendements ont été obtenus avec un mélange de six équivalents de nitrate d'argent et de *N*-chlorosuccinimide (NCS), en milieu hydro-organique [111]. Cette réaction dure moins de 5 minutes, mais n'est malheureusement pas quantitative (rendement de 70 %).

La porphyrine **107** substituée par deux groupements ferrocène s'est avérée encore plus difficile à déprotéger notamment en raison de sa faible solubilité dans le THF. Cependant, un rendement de l'ordre de 50 % pour la formation de **112** a été obtenu en utilisant douze équivalents de nitrate d'argent et de NCS.

Nous avons également testé une voie de déprotection électrochimique de la fonction dithiolane par électrolyse exhaustive. Cette procédure nécessite l'oxydation du groupement dithiolane à deux électrons pour régénérer l'aldéhyde (Figure III-52) [112].

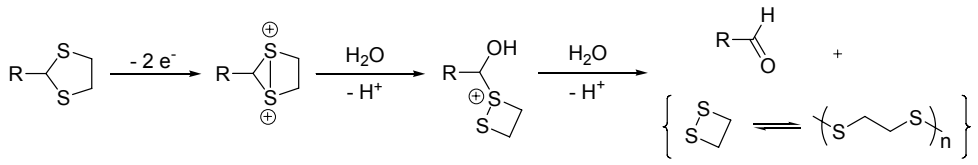


**Figure III-52** : Mécanisme de déprotection électrochimique de la fonction dithiolane [112].

Dans le dichlorométhane 0,1 M TBAP, les fonctions dithioéthane du 1,1'-bisdithiolanylferrocène **104'** s'oxydent irréversiblement à 1,40 V par rapport au couple $DMFc/DMFc^+$. Les potentiels d'oxydation de la ferrocène-porphyrine **105** dans ce solvant sont de 0,64 V pour le ferrocène et de 1,14 V pour la première oxydation de la porphyrine (voir partie 3.5). Il faut donc au minimum quatre équivalents d'électrons pour oxyder le fragment dithiolane de **105** et former l'aldéhyde **111** (Figure III-52). En raison de la faible réversibilité à l'échelle de temps de l'électrolyse de la première oxydation de la porphyrine mise en évidence par spectroélectrochimie (voir partie 3.6), il est très probable que l'absence d'aldéhyde observé après oxydation exhaustive à 4 $e^-$ soit due à des réactions chimiques couplées qui conduisent à la dégradation des intermédiaires réactionnels.

Compte tenu des problèmes importants rencontrés lors de la déprotection du dérivé **107**, nous avons choisi de développer une stratégie alternative pour accéder directement au récepteur **112**. En effet, la condensation du 5-tolyldipyrrométhane sur le ferrocènedicarboxaldéhyde **103** en présence de TFA, selon un protocole expérimental comparable à celui décrit pour la synthèse des intermédiaires **105-108** permet de former le dérivé attendu **112** avec un rendement de 4,5 %. Cette stratégie conduit également à des produits annexes dont la nature est encore indéterminée. Nous avons néanmoins pu obtenir le dérivé bisferrocénique **112** en une seule étape avec un rendement faible mais en évitant l'étape très limitante de déprotection.

Des monocristaux de **112Zn**, synthétisé par addition d'acétate de zinc à une solution de **112** dans le chloroforme, ont été obtenus par diffusion lente de vapeur de MeOH dans une solution de **112Zn** dans le dichlorométhane. La structure correspondante est présentée sur la

Figure III-53. Comme dans le cas de **107Zn**, les groupements ferrocène adoptent une conformation α,β et sont éclipsés formant un angle dièdre de 36,1 à 38,6° tandis que les substituants phényle sont perpendiculaires au plan formé par la porphyrine (angle dièdre de 89,7°). L'atome de zinc(II) est hexacoordiné par le macrocycle porphyrinique et deux molécules de méthanol. L'atome d'hydrogène de la fonction alcool forme une liaison hydrogène avec l'atome d'oxygène de l'aldéhyde (d(H···O) = 1,901 Å). La distance Fe-Fe, de 12,775 Å, est plus courte que pour **107Zn** car l'angle dièdre entre les motifs ferrocène et la porphyrine est plus faible.

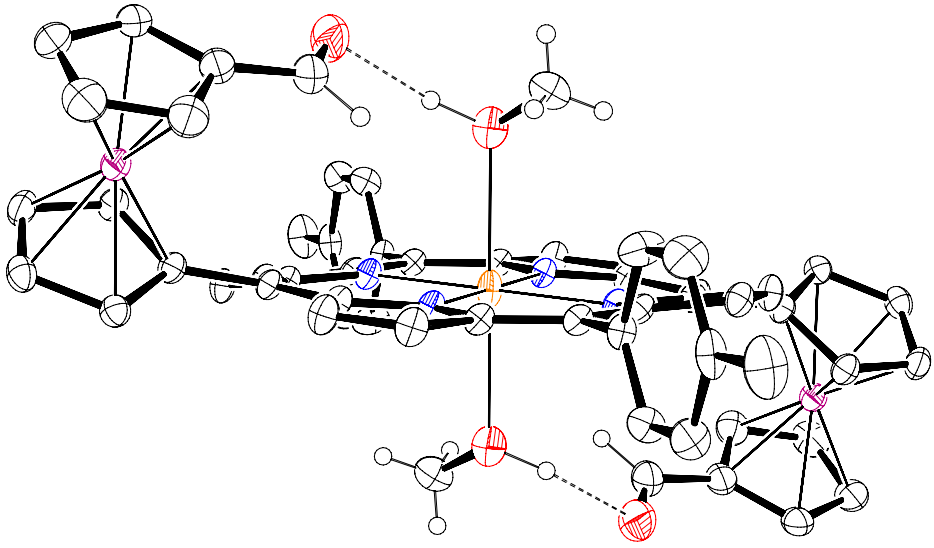


**Figure III-53** : Vue ORTEP [71] obtenue par diffraction aux rayons X d'un monocristal de **112Zn**. Pour des raisons de clarté, seuls quelques atomes d'hydrogène ont été représentés. Les ellipsoïdes sont représentés au seuil de probabilité de 40 %.

### 3.7.2. Caractérisation de 111 et 112 par RMN $^1$H

Les spectres de RMN $^1$H de **111** et **112** présentent la même allure que ceux de leurs précurseurs protégés. Le multiplet correspondant au groupement dithiolane est remplacé par un nouveau singulet attribué au proton de la (ou des) fonction(s) aldéhyde, à 9,90 ppm pour l'espèce **111** et à 9,88 ppm pour **112**. La métallation de **111** provoque un blindage important du proton aldéhydique Hp ($\Delta\delta$ = –1,28 ppm) et des protons ferrocéniques Hj, Hk, Hl et Hm (Figure III-54). La même évolution est observée pour **112Zn**, mais avec un blindage plus faible pour ces signaux. Par exemple, le proton attribué à la fonction aldéhyde est déplacé de –0,89 ppm vers les hauts champs. Ces variations de déplacement chimique lors de la

métallation peuvent s'expliquer par la formation de liaisons hydrogène, observées à l'état solide entre un solvant protique (MeOH, $H_2O$ …) coordiné sur l'atome de zinc et l'atome d'hydrogène de la fonction aldéhyde (Figure III-53). L'atome d'hydrogène est alors orienté dans le cône d'anisotropie de la porphyrine ce qui provoque un blindage significatif du signal correspondant.

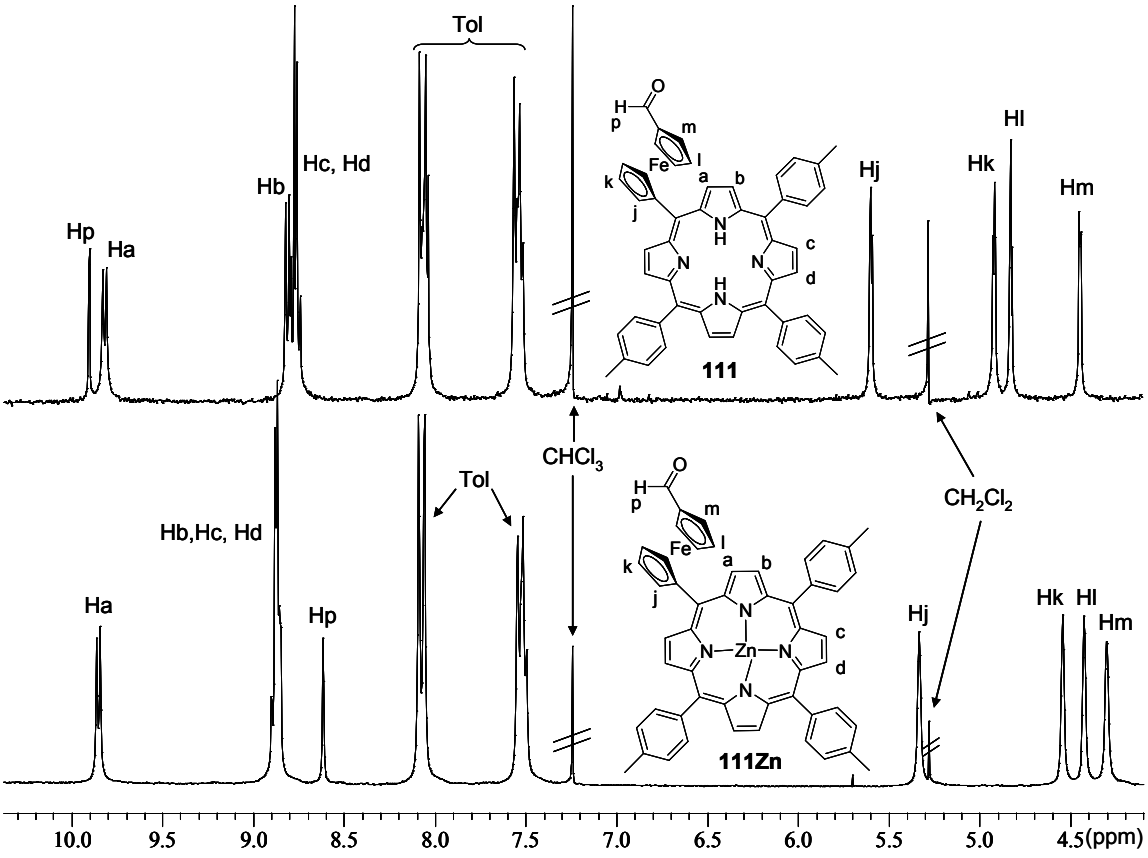



**Figure III-54** : Spectres RMN $^1$H partiels de **111** et **111Zn** ($5.10^{-3}$ M, $CDCl_3$, 250 MHz, 295 K).

## 3.7.3. Caractérisation électrochimique de 112

La déprotection des fonctions dithiolane de **107** induit également une modification importante des caractéristiques électrochimiques. Ainsi, la courbe de voltammétrie cyclique de **112** ($E_{pa}$(Fc) = 0,97 V) est entièrement déplacée vers des potentiels plus positifs comparativement au précurseur **107** ($E_{pa}$(Fc) = 0,77 V) (Figure III-55). Ce comportement traduit l'effet électroattracteur des groupements carbonyle qui rendent l'oxydation des fragments ferrocène plus difficile. Dans une moindre mesure, la réduction de la porphyrine est également affectée puisque que le potentiel de demi-vague $E_{1/2}$ correspondant à la première

réduction de la porphyrine évolue de –1,16 V à –1,09 V, confirmant à nouveau l'excellente communication électronique entre les substituants ferrocène et la porphyrine.

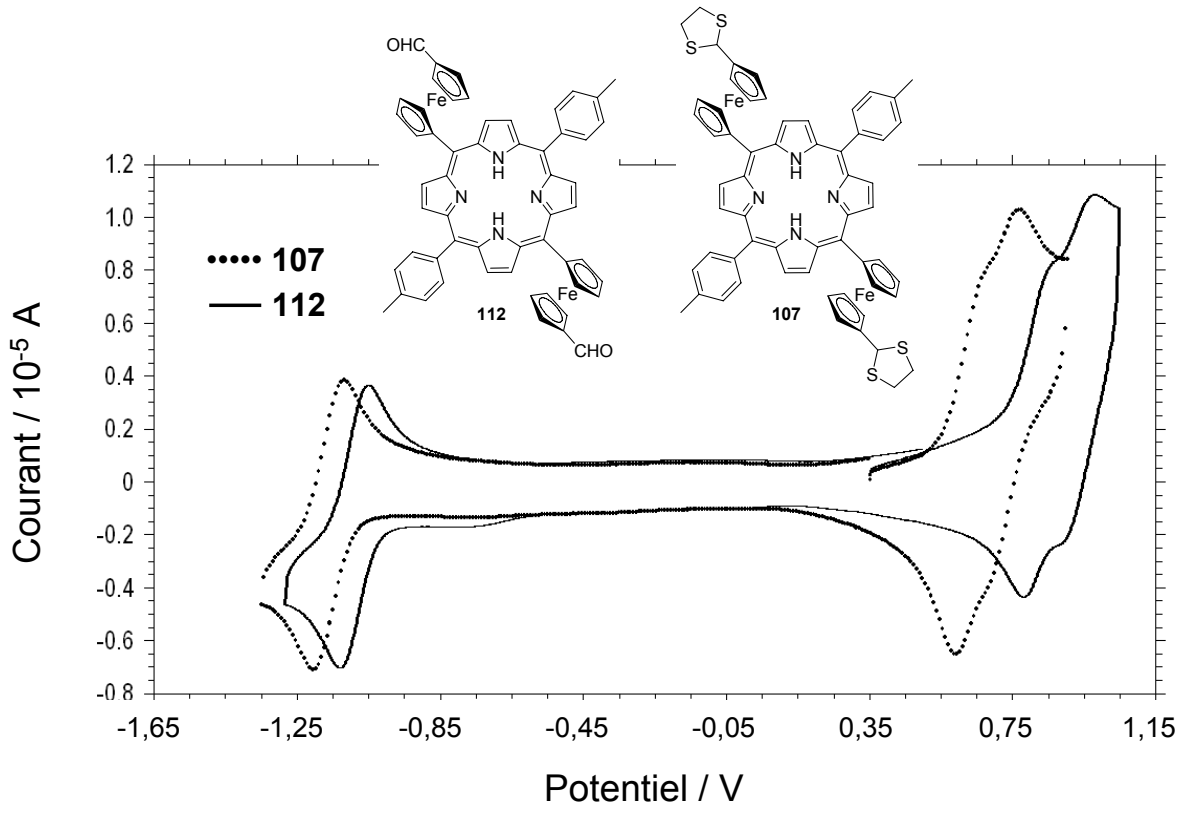



**Figure III-55** : Courbes de voltammétrie cyclique de **107** et **112** ($5.10^{-4}$ M, $\nu$ = 0,1 V.s$^{-1}$, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, électrode de travail : disque de carbone Ø 3 mm, référence : DMFc/DMFc$^+$).

Le dialdéhyde **112**, potentiellement fonctionnalisable par un grand nombre de groupements, a ensuite été substitué par différents fragments choisis pour leur propriétés de reconnaissance anionique mais nous ne présenterons pas dans ce manuscrit les résultats préliminaires obtenus avec ces dérivés.

## 4. PROPRIETES DE RECONNAISSANCE ELECTROCHIMIQUE DE RECEPTEURS FERROCENE-PORPHYRINES

Les multiples possibilités de fonctionnalisation, ainsi que les propriétés structurantes des intermédiaires **111** et **112**, ouvrent de larges perspectives dans le domaine de la reconnaissance électrochimique moléculaire. Nous avons envisagé de nombreuses fonctionnalisations de ces intermédiaires activés pour introduire une fonction spécifique sur le ou les fragments métallocène et accéder à de véritables récepteurs multifonctionnels présentant des points d'ancrage multiples et complémentaires pour un ligand exogène donné.

Nous nous sommes intéressés dans un premier temps au dérivé **111** pour lequel une seule sonde rédox ferrocène est associée à une plateforme porphyrinique. Dans les paragraphes suivants, nous avons choisi de détailler la synthèse et les caractéristiques physico-chimiques de quelques exemples particuliers parmi les différentes molécules élaborées par habillage du fragment ferrocène de **111**.

## 4.1. Récepteur amine-ferrocène-porphyrine 113Zn

### 4.1.1. Synthèse de 113Zn

L'insertion d'une fonction amine sur la sonde rédox ferrocène de **111** a en particulier permis de développer un concept original de détection électrochimique basée sur un processus dynamique « on-off » de coordination.

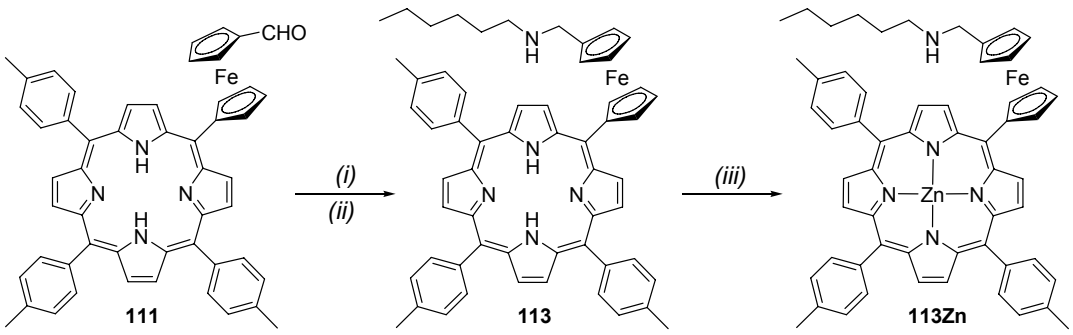



**Figure III-56** : schéma de synthèse de formation de la 5-[1'-(hexylaminométhyl)ferrocényl]-10,15,20-tri(*p*-tolyl)porphyrine de Zn(II) **113Zn** ; i-ii (80 %), THF, tamis moléculaire, Ar, $CH_3(CH_2)_5NH_2$ (1,2 éq.), 16 h ; $Et_2O$/EtOH, $NaBH_4$ (5 éq.), 3 h ; iii (100 %), $CH_2Cl_2$, $Zn(OAc)_2.H_2O$/MeOH (en large excès), 10 h.

La Figure III-56 décrit la synthèse du conjugué amine-ferrocène-porphyrine **113Zn** par condensation de la *n*-hexylamine sur la fonction aldéhyde régénérée de **111**. L'imine intermédiaire instable n'a pas été isolée et a été directement réduite avec un excès de $NaBH_4$ dans un mélange éther/éthanol, pour donner **113** avec 80 % de rendement. Enfin, le complexe de zinc(II) **113Zn** a été préparé avec 91 % de rendement à partir de **113** par réaction de l'acétate de zinc dans un mélange dichlorométhane-méthanol.

### 4.1.2. Caractérisation de 113Zn par spectroscopie de RMN $^1$H

La caractérisation du récepteur **113Zn** a été réalisée dans un premier temps par RMN $^1$H (Figure III-57). Le spectre enregistré à température ambiante dans le chloroforme deutéré présente de nombreux signaux larges et mal résolus dans la zone des déplacements chimiques

inférieurs à 0 ppm. L'observation de signaux largement blindés révèle sans ambiguïté l'existence de processus de coordination centrés sur la métalloporphyrine, l'effet du courant de cycle du macrocycle aromatique sur les atomes d'hydrogène situés dans le cône d'anisotropie conduisant à leur fort blindage.

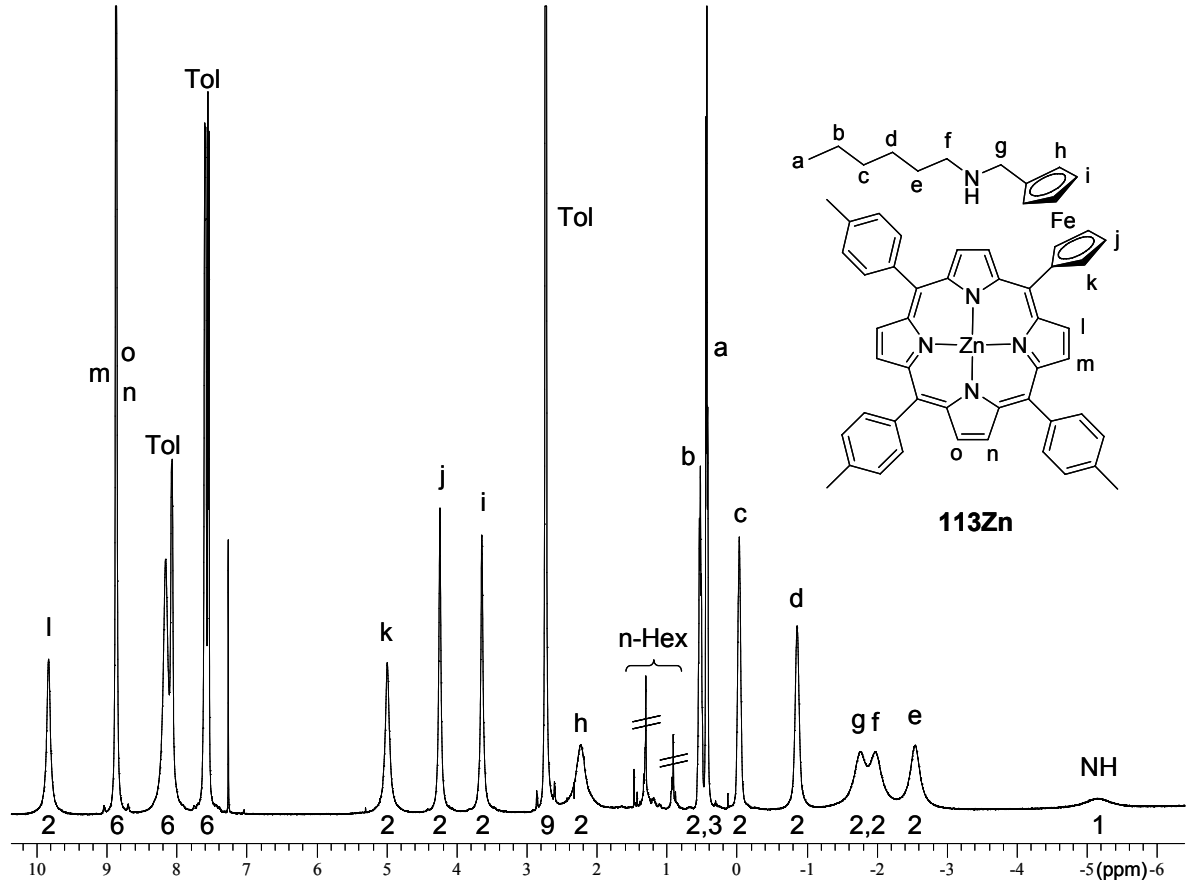



**Figure III-57** : Spectre de RMN $^{1}H$ de **113Zn** ($CDCl_3$, 295 K, 500 MHz, $5.10^{-3}$ M).

L'attribution définitive des différents signaux a été effectuée en utilisant des techniques RMN bidimensionnelles (COSY, HMQC, NOESY). Le triplet à 0,43 ppm intégrant pour 3 H est attribué sans équivoque aux protons Ha et les couplages vicinaux successifs observés sur la carte COSY ($^{1}H$-$^{1}H$) à partir de ce signal (Figure III-58) permettent d'attribuer les protons de la chaîne hexyle. Ainsi le signal à 0,43 ppm présente un couplage avec le multiplet (2 H) observé à 0,52 ppm attribué aux protons vicinaux Hb. Ce multiplet est lui-même couplé avec le signal à –0,03 ppm (2 H) que l'on peut donc attribuer aux protons Hc. Ce dernier présente une tache de corrélation avec le signal à –0,86 ppm (Hd) couplé avec le signal à –2,54 ppm. Ce signal, qui correspond aux protons He, présente une dernière tache de corrélation peu intense avec le pic observé à –1,98 ppm attribué aux protons Hf en position $\alpha$ de l'azote.

Les résultats obtenus en spectroscopie de RMN 2D COSY ($^{1}H$-$^{1}H$) et HMQC ($^{1}H$-$^{13}C$) permettent également d'attribuer les trois signaux à 5,00 (2 H), 4,24 (2 H) et 3,64 (2 H) ppm

aux atomes d'hydrogène des cyclopentadiènes. Le signal correspondant aux protons Hh du ferrocène n'apparaît pas dans la région habituelle des déplacements chimiques et la carte de corrélation $^{1}H$-$^{13}C$ ne présente pas de tache relative à ces protons (Figure III-59).

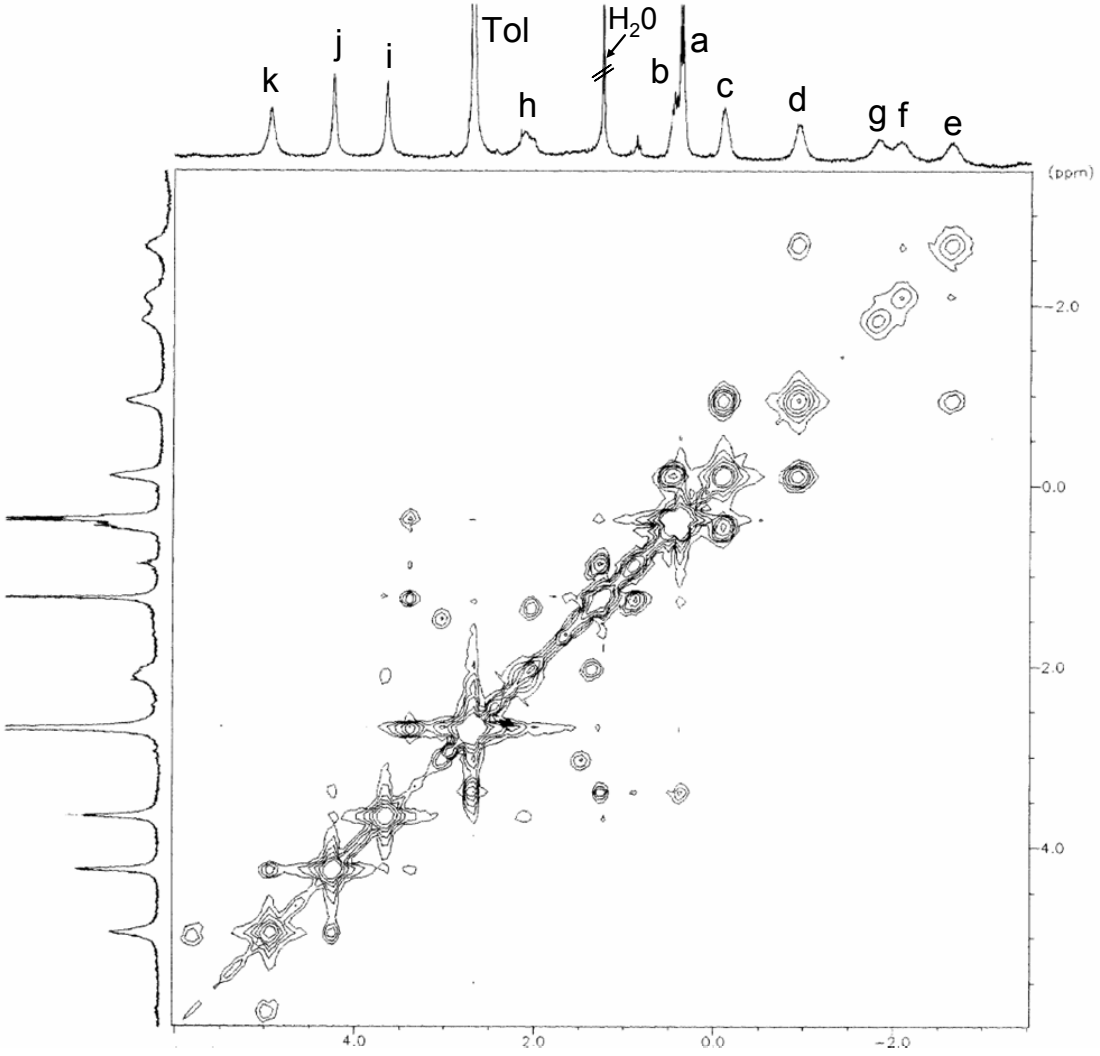



**Figure III-58** : Carte COSY relative à **113Zn** ($6 \leq \delta \leq$ -3,5 ppm, $CDCl_3$, 298 K, 250 MHz, $5.10^{-3}$ M).

L'observation d'une tache de corrélation $^{1}H$-$^{1}H$ de faible intensité entre Hi et le signal observé à 2,10 ppm nous a néanmoins permis d'attribuer ce signal large et fortement blindé aux protons Hh du ferrocène. Ce déplacement chimique inhabituel implique leur localisation dans le cône d'anisotropie de la porphyrine. Le signal le plus fortement blindé, à –5,18 ppm, correspond au proton labile NH de la chaîne hexylamine, qui subit donc les plus forts effets du cône d'anisotropie de la porphyrine. Ce résultat, essentiel pour la suite de notre travail, suggère la coordination de l'azote de l'amine sur le zinc, processus qui sera largement exploité pour la détection d'espèces neutres. Son attribution repose en particulier sur le fait que ce signal, qui intègre pour un proton, disparaît lors d'ajout de $D_2O$ (échange

proton/deutérium). Tous les signaux qui apparaissent sur le spectre de RMN $^1$H en dessous de –1 ppm ne présentent aucune tache de corrélation proton-carbone (Figure III-59).

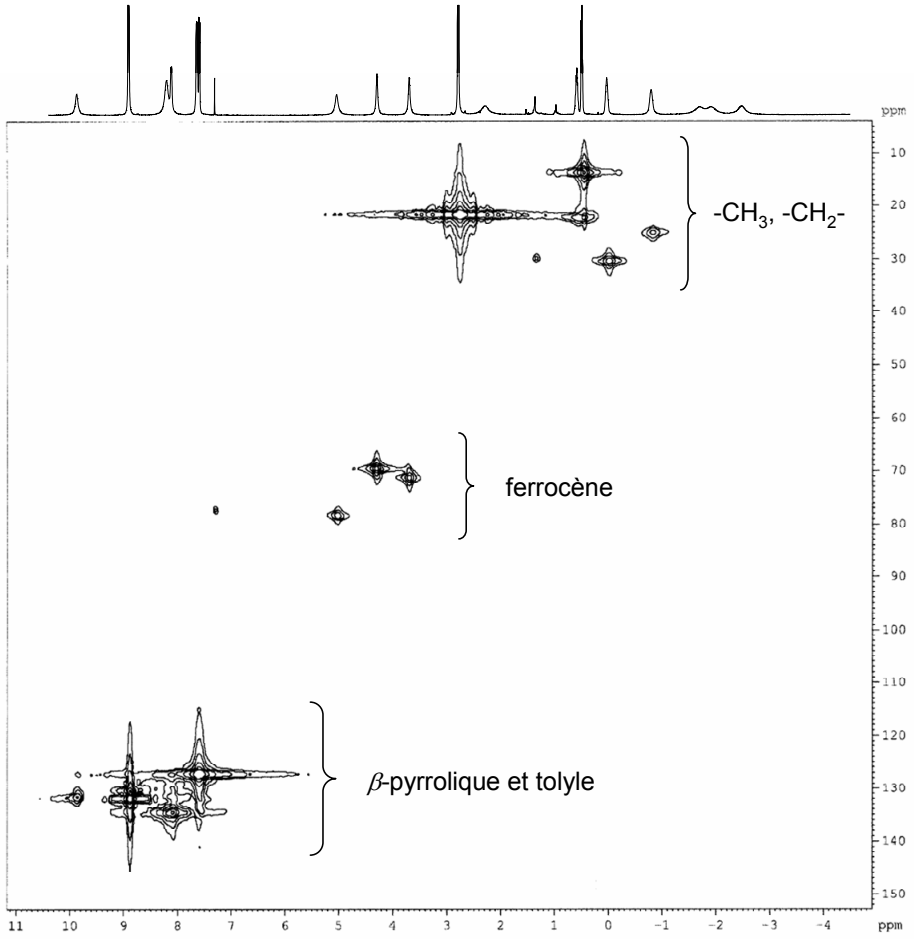



**Figure III-59** : Carte de corrélation HMQC relative à **113Zn** ($CDCl_3$, 298 K, 250 MHz, $5.10^{-3}$ M).

Une expérience de RMN NOESY permet de rendre compte des interactions à travers l'espace entre les protons de **113Zn**. En particulier, la tache de corrélation entre les signaux observés à 5,00 (cyclopentadiène) et 9,82 ppm ($\beta$-pyrrole) traduit la proximité dans l'espace des protons correspondants attribués respectivement à Hk et Hl. Il s'ensuit que les signaux observés à 3,64 et 2,23 ppm sont attribués respectivement aux résonances de Hi et Hh. Cette attribution a pu être confirmée par spectroscopie NOE différentielle (Figure III-60). En effet, lorsque l'échantillon est soumis à une irradiation correspondante à la résonance du signal Hl (9,82 ppm), seuls les signaux à 3,60 ppm (Hi) et à 5,00 ppm (Hk) présentent un effet positif significatif (Figure III-60A). Inversement, l'irradiation effectuée à la résonance du signal Hk induit une augmentation de l'intensité du signal observé à 9,82 ppm attribué à Hl (Figure III-60B). Ce résultat confirme l'attribution des signaux observés à 9,82 et 5,00 ppm et révèle également l'existence d'interactions entre les protons $\beta$-pyrroliques Hl et cyclopentadiényle Hi.

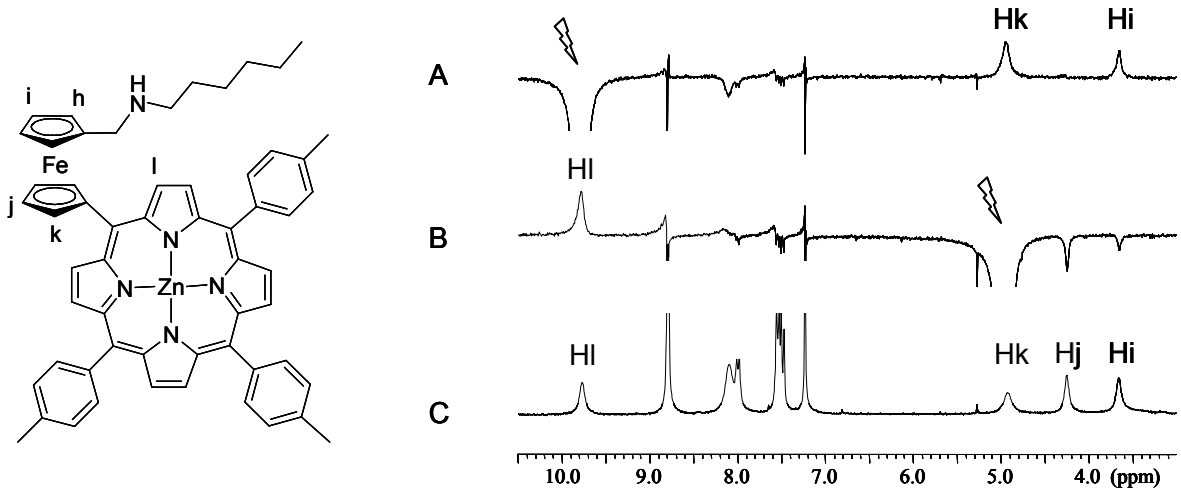



**Figure III-60** : Spectres partiels de NOE différentiel de **113Zn** (A et B) et spectre partiel de RMN $^1$H de **113Zn** (C) ($3{,}0 \leq \delta \leq 10{,}5$, $CDCl_3$, 250 MHz, 295 K).

## 4.1.3. Détermination du mode d'association de 113Zn.

Nous avons mis en œuvre différentes techniques analytiques permettant d'évaluer le mode d'association entre l'amine et la métalloporphyrine mis en évidence par le fort blindage de nombreux signaux du spectre RMN $^1$H de **113Zn**. Dans un premier temps, nous avons étudié l'évolution du spectre de RMN $^1$H en fonction de la concentration en **113Zn**. Aucun déplacement significatif n'a été observé dans la gamme de concentration utilisable par RMN ($\Delta\delta < 0{,}1$ ppm de $7.10^{-2}$ M à $7.10^{-5}$ M dans $CDCl_3$) ce qui ne permet pas de conclure quant au type d'assemblage. Néanmoins, la largeur inhabituelle de l'ensemble des signaux suggère l'existence d'équilibres dynamiques en solution. La relative faiblesse des interactions mises en jeu est également mise en lumière par l'utilisation d'un solvant deutéré coordinant tel que le DMSO, qui entraîne un déplacement de tous les signaux vers des valeurs de déplacements chimiques supérieures à 0 ppm, en accord avec une modification importante du phénomène d'association.

L'étude de **113Zn** par spectroscopie d'absorption UV-visible dans le dichlorométhane, à température ambiante, nous a également permis de confirmer l'existence d'interactions entre le bras amine et le centre métalloporphyrinique. En particulier, la bande de Soret observée classiquement à 419 nm dans le cas de la TPPZn [113] et à 422 nm dans le cas de **105**, apparaît à 429 nm pour une solution de **113Zn** dans le dichlorométhane. De plus, tandis que le spectre de **113Zn** évolue peu dans la gamme de concentration de $10^{-3}$ à $10^{-5}$ M, la bande de Soret à 429 nm subit un déplacement hypsochrome progressif lorsque la concentration devient inférieure à $10^{-5}$ M, pour atteindre 424 nm à $5.10^{-8}$ M. Cette influence marquée de la

concentration sur la signature spectroscopique est révélatrice d'un assemblage intermoléculaire et permet de rejeter l'hypothèse d'une coordination intramoléculaire, probablement défavorisée par la taille réduite de l'espaceur (un seul carbone) entre le ferrocène et la fonction amine.

Le spectre de masse enregistré en mode d'ionisation douce (électrospray) confirme les conclusions obtenues par spectroscopie UV-visible puisqu'il est constitué de massifs d'intensité relative décroissante, dont les maximums correspondent à des valeurs de m/z de 939 (100 %), 1881 (34 %), 2822 (17 %), 3766 (4 %) et 4708 (< 1 %), attribués respectivement aux monomère, dimère, trimère, tétramère et pentamère de **113Zn**. Le profil isotopique correspondant au monomère est identique au profil théorique et le pic intense observé à m/z = 839 correspond à la rupture de la liaison -Fc-**$CH_2$-NH**-$CH_2$-, comme en témoignent les profils isotopiques expérimentaux et théoriques parfaitement superposables (Figure III-62).

Le nombre de molécules impliquées dans l'assemblage supramoléculaire a pu être déterminé par osmométrie (VPO : Vapor Pressure Osmometry, cf. partie expérimentale 7.), dans le toluène à 60 °C, pour des concentrations comprises entre 5 et $15.10^{-3}$ M. La masse molaire moyenne effective mesurée de 1919 g/mol est en accord avec la formation d'un dimère. Une vue tridimensionnelle d'une des associations envisageables, obtenue par modélisation moléculaire, est représentée sur la Figure III-61. Cette représentation permet de mieux appréhender le mode d'association et de montrer que la dimérisation est possible.

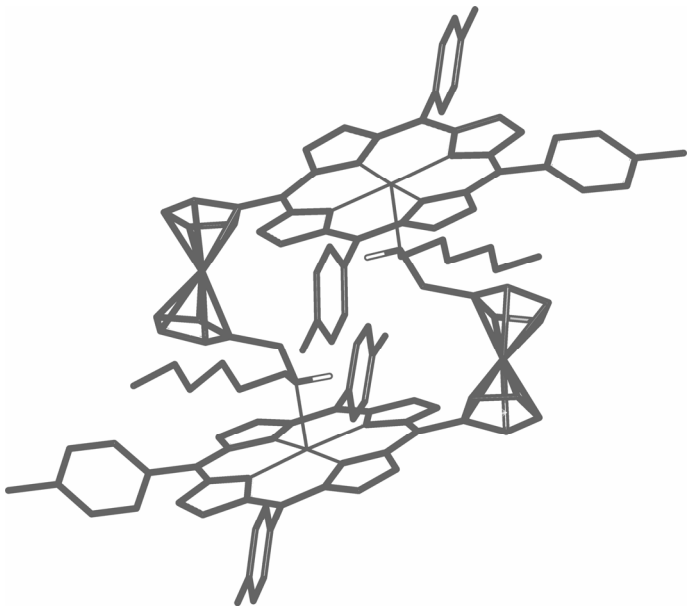


**Figure III-61** : Modélisation moléculaire du dimère formé par association de deux molécules de porphyrine **113Zn**, réalisée à l'aide du logiciel Insight II-Discover 2000.

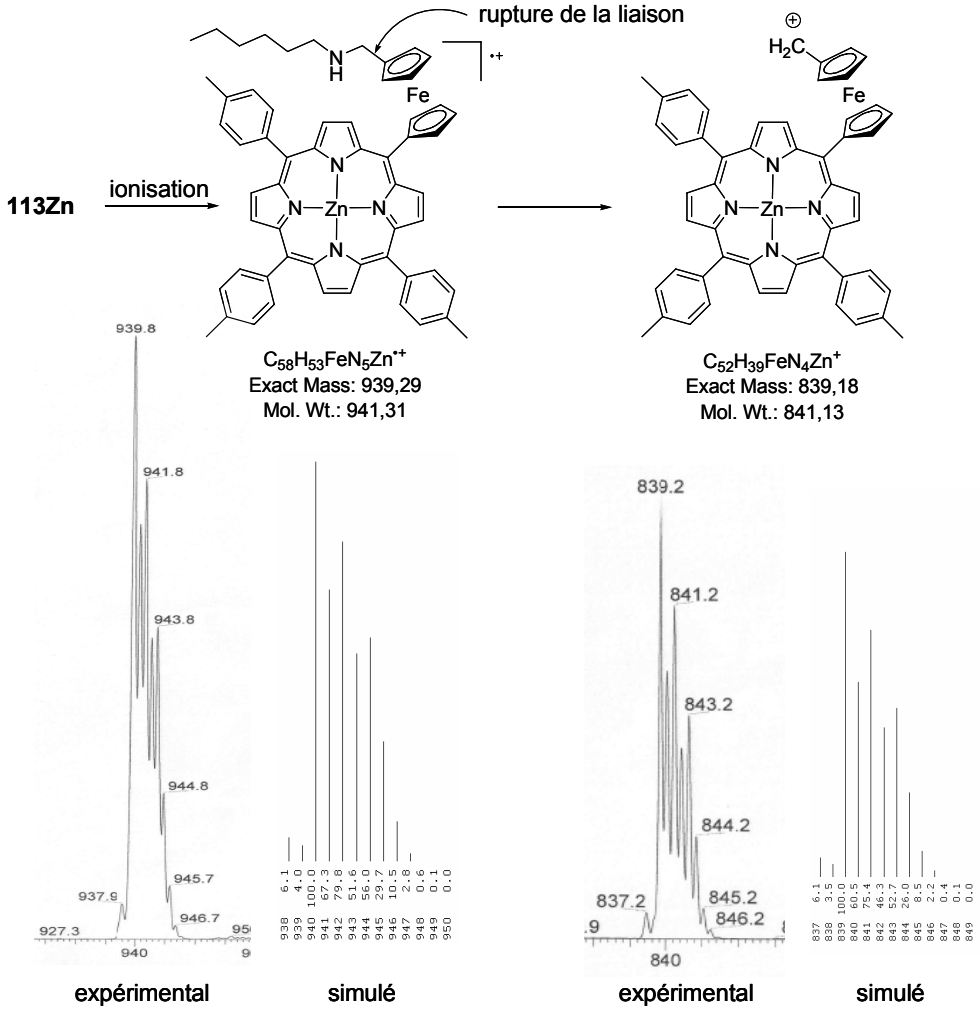



**Figure III-62** : Rupture de la liaison -Fc-$CH_2$-NH-$CH_2$- de **113Zn**. Comparaison des profils isotopiques expérimentaux et théoriques.

Des expériences de RMN $^1$H à température variable ont été réalisées entre 330 et 298 K (Figure III-63), ainsi qu'entre 298 K et 243 K (Figure III-64), pour confirmer l'attribution des différents signaux et évaluer l'influence de la température sur le processus d'auto-assemblage. L'augmentation de la température jusqu'à 330 K a peu d'influence sur les déplacements chimiques mais entraîne un affinement de tous les signaux, avec notamment la résolution du doublet attribué aux protons $\beta$-pyrroliques à 9,82 ppm ($^3J$ = 4,4 Hz) et les doublets correspondant aux groupements tolyle entre 7 et 8,5 ppm ($^3J$ = 8,1 Hz). Ces valeurs de constantes de couplage spécifiques des fragments pyrrole et phényle confirment l'attribution réalisée précédemment. Au contraire, l'abaissement de la température provoque l'élargissement des signaux puis leur décoalescence. La décoalescence du signal attribué à la fonction NH de la chaîne hexylamine (–5,18 ppm) est particulièrement nette et témoigne de l'équilibre entre deux conformations différentes de l'assemblage.

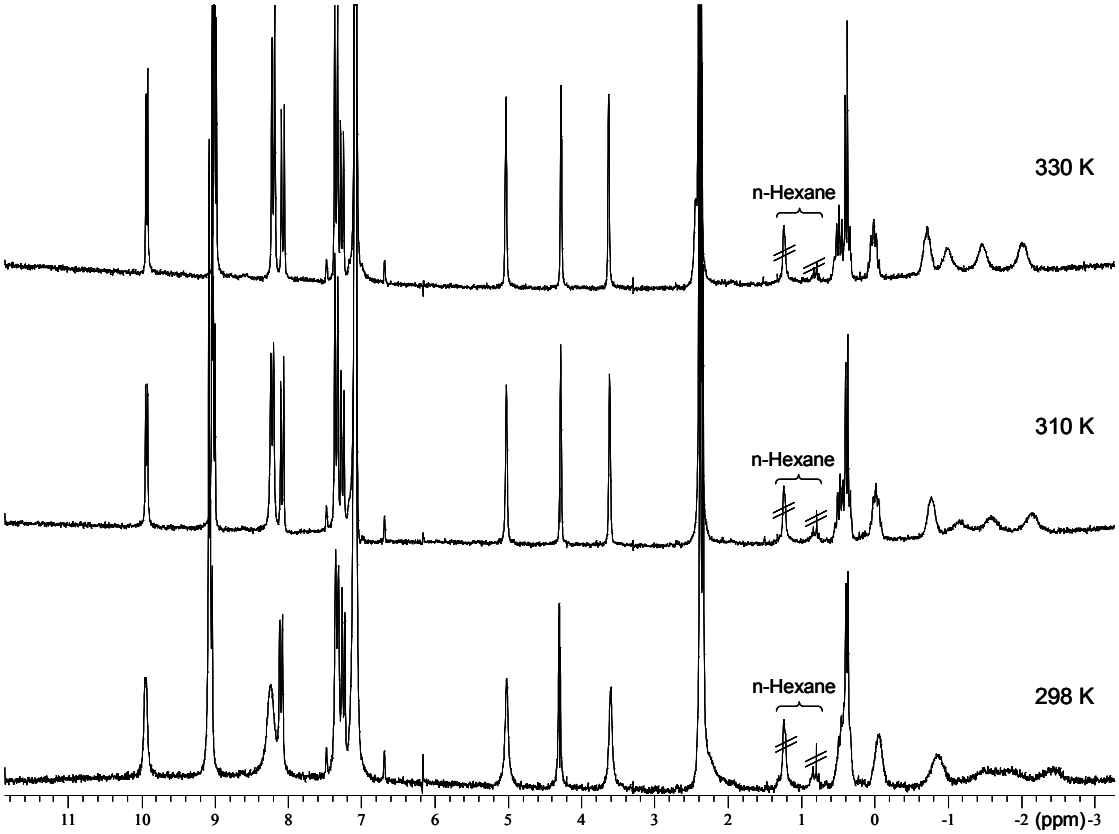



**Figure III-63** : Spectre de RMN $^{1}H$ à température variable de **113Zn** (toluène-*d8*, 250 MHz, $5.10^{-3}$ M)

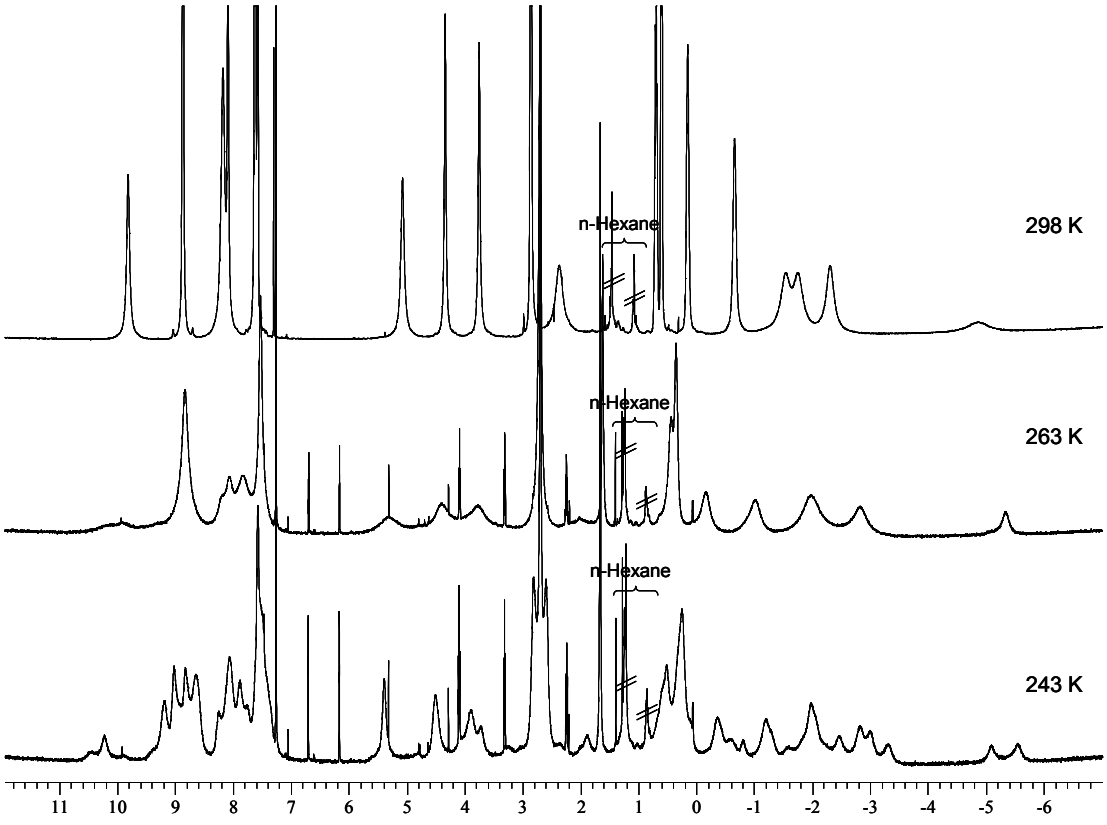



**Figure III-64** : Spectre de RMN $^{1}H$ à température variable de **113Zn** ($CDCl_3$, 500 MHz, $5.10^{-3}$ M)

## 4.1.4. Caractérisation électrochimique de 113Zn

L'étude de **113Zn** par voltammétrie cyclique, réalisée dans le dichlorométhane à température ambiante, révèle l'existence entre 0 et 1,5 V de quatre vagues d'oxydation successives avec un épaulement marqué sur la deuxième vague d'oxydation (Figure III-65). Précisons que les valeurs de potentiels données dans le texte sont référencées par rapport au couple $DMFc/DMFc^+$.

L'oxydation réversible centrée sur le ferrocène à $E_{1/2}$ = 0,61 V est suivie par quatre oxydations impliquant le macrocycle porphyrinique. Le mécanisme proposé pour ces oxydations successives est résumé dans la Figure III-65. Nous pouvons raisonnablement postuler que l'amine coordinée sur la métalloporphyrine n'est pas oxydée dans la fenêtre de potentiel étudiée. En accord avec des résultats décrits dans la littérature relatifs à l'étude électrochimique d'oligomères porphyriniques, l'épaulement présent sur la première vague d'oxydation de la porphyrine ($E_{1/2}$ = 0,91 V) résulte vraisemblablement des interactions entre les macrocycles porphyriniques dans l'assemblage supramoléculaire [114, 115].

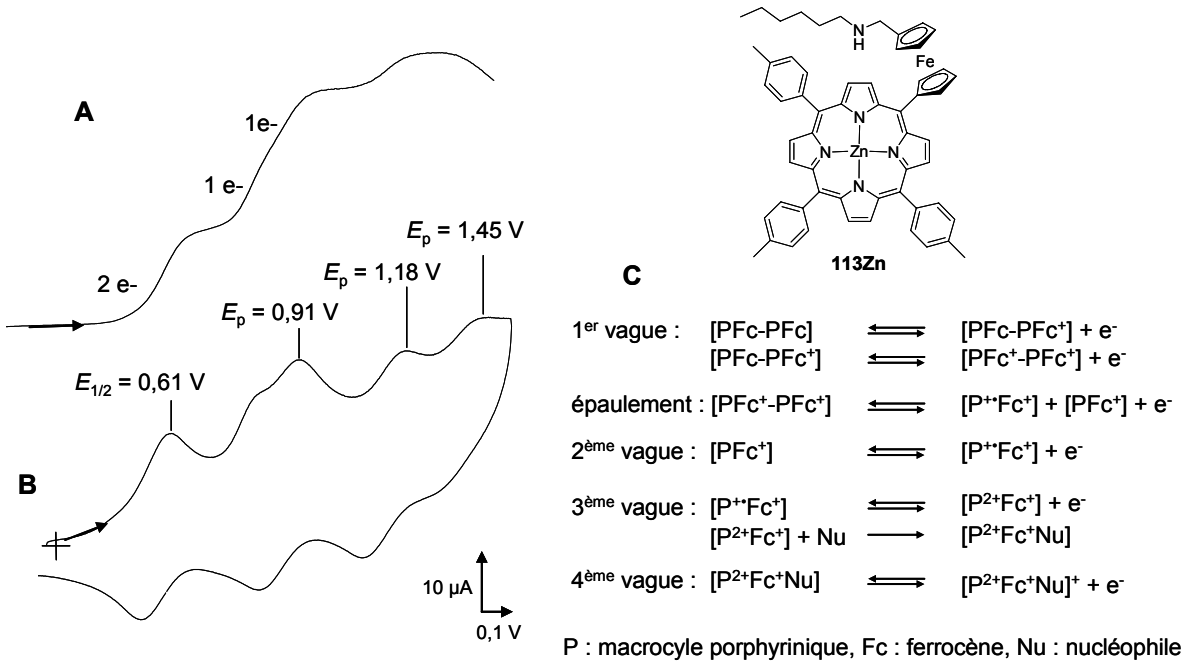



**Figure III-65** : (A) voltampérogramme à l'électrode à disque tournant de **113Zn** ($5.10^{-4}$ M, $\nu$ = 10 mV/s, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, électrode de travail : disque de carbone Ø 3 mm, vitesse de rotation : 550 tr/min, contre électrode : fil de Pt). (B) voltammogramme cyclique de **113Zn** et (C) mécanisme proposé correspondant. ($5.10^{-4}$ M, $\nu$ = 100 mV/s, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, électrode de travail : disque de carbone Ø = 3 mm, contre électrode : fil de Pt). Dans les deux cas, les potentiels sont référencés par rapport au couple $DMFc/DMFc^+$.

Selon le mécanisme proposé, la première vague d'oxydation à $E_{1/2}$ = 0,61 V correspond aux deux oxydations à un électron des fragments ferrocène chimiquement équivalents dans le dimère. L'épaulement marqué est attribué à la première oxydation de la porphyrine, qui

entraîne la rupture de l'assemblage intermoléculaire. La deuxième vague ($E_p$ = 0,91 V) correspond à la première oxydation de la porphyrine dans le monomère **113Zn** libéré par la dissociation du dimère, oxydation suivie d'une seconde à 1,18 V. Les systèmes rédox observés entre 0,6 et 1,2 V sur le voltampérogramme de **113Zn** sont tous réversibles (Figure III-65). L'espèce trioxydée [$P^{2+}Fc^{+}$], très électrophile, est susceptible de réagir avec divers substrats nucléophiles pour conduire de manière irréversible à des dérivés de type isoporphyrine [116-118]. En accord avec cette hypothèse, la vague d'oxydation observée au potentiel le plus élevé ($E_p$ = 1,45 V) résulte probablement de l'oxydation d'une isoporphyrine cationique formée par réaction de $P^{2+}$ avec un bras amine. L'influence du bras amine sur l'électroactivité du récepteur est clairement démontrée lorsque la fonction amine de **113Zn** est quaternisée par l'iodure de méthyle. Le dérivé **[114Zn]$^{+}$·$BF_4^{-}$** dont la synthèse est décrite au paragraphe 4.2.2, est caractérisé en voltammétrie cyclique par trois oxydations monoélectroniques réversibles attribuées au ferrocène ($E_{1/2}$ = 0,65 V) puis aux deux oxydations successives de la porphyrine [$P/P^{+\cdot}$] à $E_{1/2}$ = 0,94 V et [$P^{+\cdot}/P^{2+}$] à $E_{1/2}$ = 1,19 V (Figure III-74). La disparition de l'épaulement observé au potentiel d'oxydation de la porphyrine confirme l'influence de la fonction amine nucléophile sur les processus rédox observés sur la Figure III-65.

## 4.1.5. Processus de reconnaissance dynamique « on - off »

### 4.1.5.1. Réponse électrochimique de 113Zn en présence d'hétérocycles azotés

Après avoir identifié et caractérisé les processus d'association observés en solution, nous avons développé une stratégie originale de détection électrochimique basée sur un processus dynamique de coordination/décoordination de type « tail on - tail off » [119]. En effet, l'addition de divers ligands hétérocycliques pour lesquels le zinc(II) présente une affinité importante entraîne le clivage de la structure supramoléculaire via la décoordination du « bras » hexylamine. Ce processus a été mis en évidence par spectroscopie de RMN $^{1}H$ (déplacement des signaux vers les champs faibles), UV-visible (déplacement bathochrome de la bande de Soret) et par électrochimie. En particulier, en accord avec le mécanisme proposé dans la Figure III-65, l'addition d'une base azotée provoque la disparition de l'épaulement observé sur la première vague d'oxydation de la porphyrine. Lors de l'addition de bases coordinantes, les processus d'oxydation centrés sur la métalloporphyrine présentent un caractère irréversible très marqué tandis que ceux impliquant la sonde électrochimique

ferrocène restent réversibles. La décoordination progressive du bras hexylamine, responsable de la rupture de l'assemblage supramoléculaire, a pu ainsi être suivie de façon tout à fait originale *via* le déplacement du potentiel d'oxydation du ferrocène. En effet, l'addition progressive de bases azotées à une solution de **113Zn** dans le dichlorométhane provoque le déplacement progressif du potentiel de demi-vague du couple $Fc/Fc^+$. En présence d'un excès de bases azotées, des déplacements de potentiel d'une centaine de millivolts ont été observés pour le couple $Fc/Fc^+$. Il faut souligner que les valeurs maximales de déplacement de potentiel sont particulièrement élevées comparées aux rares exemples décrits dans la littérature de détection électrochimique d'espèces neutres par des récepteurs rédox-actifs [120-122]. Cette variation importante du potentiel de demi-vague résulte de plusieurs effets complémentaires. Le déplacement du fragment hexylamine du site de coordination axiale de la métalloporphyrine contribue évidemment pour une large part au déplacement du potentiel d'oxydation du ferrocène vers des valeurs moins positives en raison de l'augmentation de la densité électronique sur l'atome d'azote secondaire. Ceci est mis en évidence par le fait que l'addition de bases azotées sur la porphyrine-ferrocène **98Zn** qui ne présente pas de bras hexylamine, entraîne un déplacement de potentiel très limité. A titre d'exemple, il n'est que de –20 mV en présence d'un large excès de pyridine.

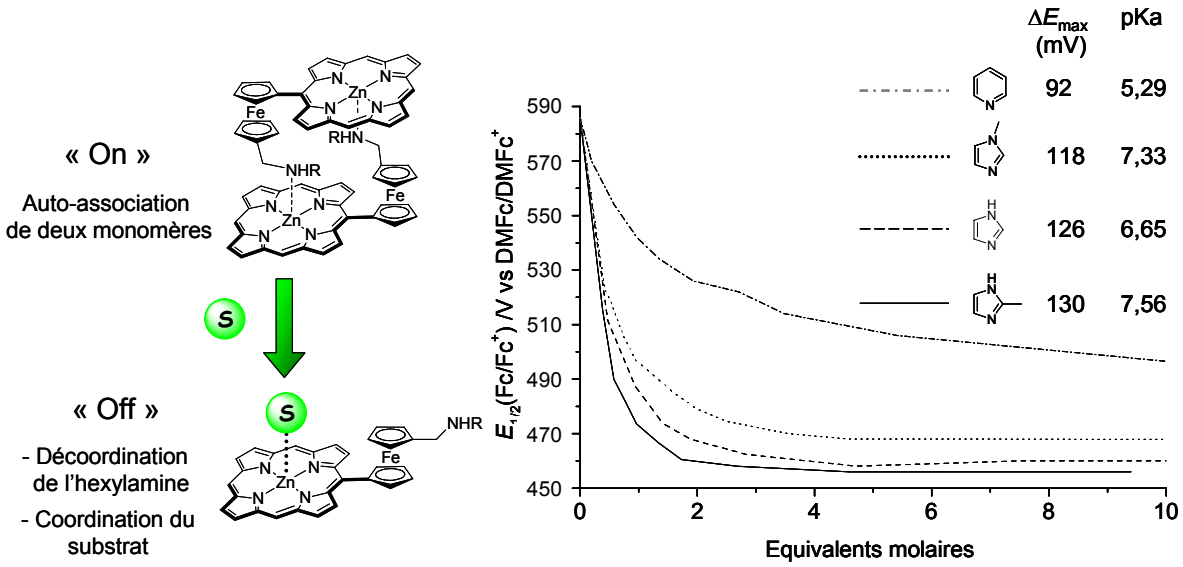



**Figure III-66** : Titrage potentiométrique de **113Zn** par la pyridine, l'imidazole, le 1-méthylimidazole et le 2-méthylimidazole ($CH_2Cl_2$ 0,1M TBAP, électrode de travail : disque de carbone Ø 3,5 mm, erreur : ± 5 mV/s).

De plus, le déplacement maximal de potentiel de **113 Zn** mesuré après addition d'un excès de pyridine et de 2-méthylimidazole souligne l'effet de la basicité du ligand sur l'électroactivité du ferrocène directement connecté au système π-électronique de la

porphyrine : plus le pKa est élevé, plus la base est forte et plus le déplacement de potentiel est important. Cependant, la basicité n'est pas le seul critère à retenir puisque le potentiel de demi-vague du couple $Fc/Fc^+$ du récepteur **113Zn** est moins déplacé dans le cas du 1-méthylimidazole qu'en présence d'imidazole, suggérant l'existence d'interactions complémentaires entre le récepteur et le substrat telle qu'une liaison hydrogène entre l'amine coordinée et les dérivés non *N*-substitués de l'imidazole. Il est également raisonnable de postuler que la « décompression » associée à l'évolution de la forme « on » vers la forme « off » induit une modification de l'angle d'ouverture du métallocène dont la variation affecte directement ses caractéristiques rédox [123]. Ainsi, l'amplitude de la variation de potentiel lors de l'addition de bases reflète la force de l'interaction et souligne l'efficacité de la communication électronique entre le système aromatique de la porphyrine et le fragment ferrocène, l'effet de la coordination au métal inséré étant détectable au niveau du ferrocène, ainsi que l'importance du caractère dynamique de ce système sur ses performances en tant que récepteur rédox-actif.

#### 4.1.5.2. Etude par spectroscopie de RMN $^1$H.

Le processus de coordination-décoordination du bras hexylamine a également été suivi par RMN. Ainsi, le titrage RMN $^1$H de **113Zn** a été réalisé dans $CDCl_3$ avec la pyridine, l'imidazole et le 2-méthylimidazole (Figure III-69). Les variations de déplacements chimiques $\Delta\delta$ (= $\delta_{(\text{après ajout})}$ - $\delta_{(\text{initial})}$) sont relevées à chaque nouvel ajout de base pour tous les signaux identifiables au cours du titrage. Les signaux de la chaîne hexylamine, initialement largement blindés, se déplacent vers les champs faibles dès les premiers ajouts, confirmant que le bras amine est alors déplacé hors du cône d'anisotropie de la porphyrine. L'évolution des signaux attribués aux protons cyclopentadiényle nous a permis de formuler une hypothèse quant au mode de coordination du substrat sur le récepteur. Si l'addition de bases azotées induit un déblindage significatif du signal attribué aux protons Hk (à 4,94 ppm) et Hh (à 2,1 ppm), leur déplacement chimique final ne dépend pas de la nature du substrat ajouté. Notons que le spectre de Hh atteint en fin de titration environ 4 ppm correspondant au domaine des déplacements chimiques classiques des ferrocènes après l'ajout d'un excès de base azotée, confirmant l'attribution par RMN COSY. En revanche si le signal des protons Hi (3,68 ppm), et dans une moindre mesure celui des protons Hj (4,26 ppm) subissent également un déblindage, la nature du substrat influence de façon significative leur déplacement chimique final. Ainsi le déblindage des signaux attribués à Hi et Hj est beaucoup plus important dans le

cas de l'addition d'imidazole ($\Delta\delta$ = 0,55 ppm et 0,45 ppm, respectivement), que suite à l'ajout de pyridine ou de 2-méthylimidazole. Cette évolution, largement dépendante de la nature du substrat, suggère l'existence d'interactions complémentaires entre le récepteur et le substrat. Il est en particulier tout à fait raisonnable d'envisager l'établissement d'une liaison hydrogène entre l'atome d'azote de la fonction amine décoordinée et l'atome d'hydrogène de l'imidazole (Figure III-67). Cette interaction, affaiblie dans le cas du 2-méthylimidazole et impossible avec la pyridine, pourrait expliquer les différences observées lors du dosage par RMN $^1$H.

Les constantes d'association apparentes des bases azotées avec **113Zn** ont été calculées à partir de toutes les courbes de titrage présentées sur la Figure III-69, en considérant, pour simplifier, un équilibre 1:1 (association d'un monomère de **113Zn** + une base azotée). Bien que cet équilibre ne reflète pas la réalité thermodynamique du processus, il doit permettre cependant de comparer quantitativement les associations mises en jeu. L'imidazole présente la plus forte interaction avec **113Zn** (K = 280 ± 20 $M^{-1}$), suivi du 2-méthyl-imidazole (K = 220 ± 40 $M^{-1}$) puis de la pyridine (K = 42 ± 6 $M^{-1}$) (Figure III-68).

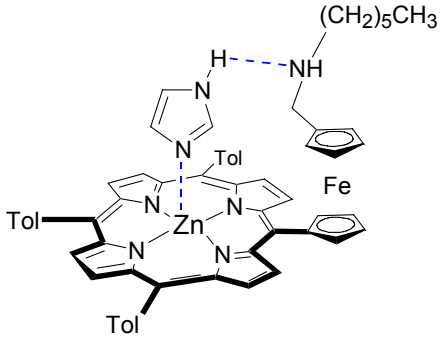



**Figure III-67** : Représentation envisageable d'une liaison hydrogène entre l'imidazole et **113Zn**.

Cette évolution diffère de celle obtenue lors de la détection électrochimique puisque pour cette dernière, c'est le 2-méthylimidazole qui présente l'association la plus forte. Cependant, la constante d'association obtenue dans le cas de l'addition d'imidazole semble confirmer l'existence d'une interaction supplémentaire de type liaison hydrogène.

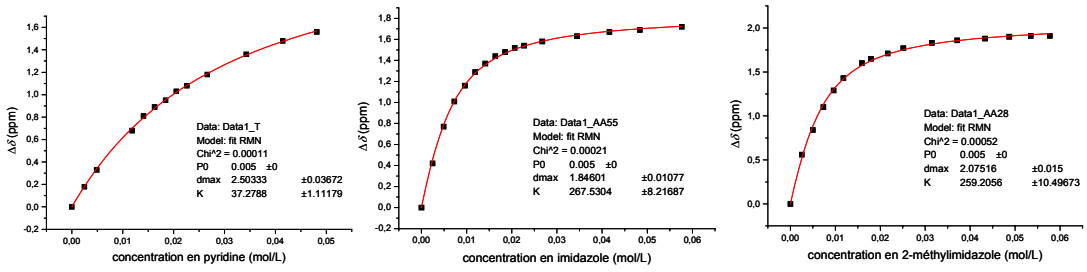



**Figure III-68 :** Ajustement paramétrique des courbes RMN de **113Zn** correspondant au titrage des bases azotées pour $\delta$ = 2,10 ppm à l'aide de l'Equation III-3 ($5.10^{-3}$ M, $CDCl_3$, 250 MHz, 295 K).

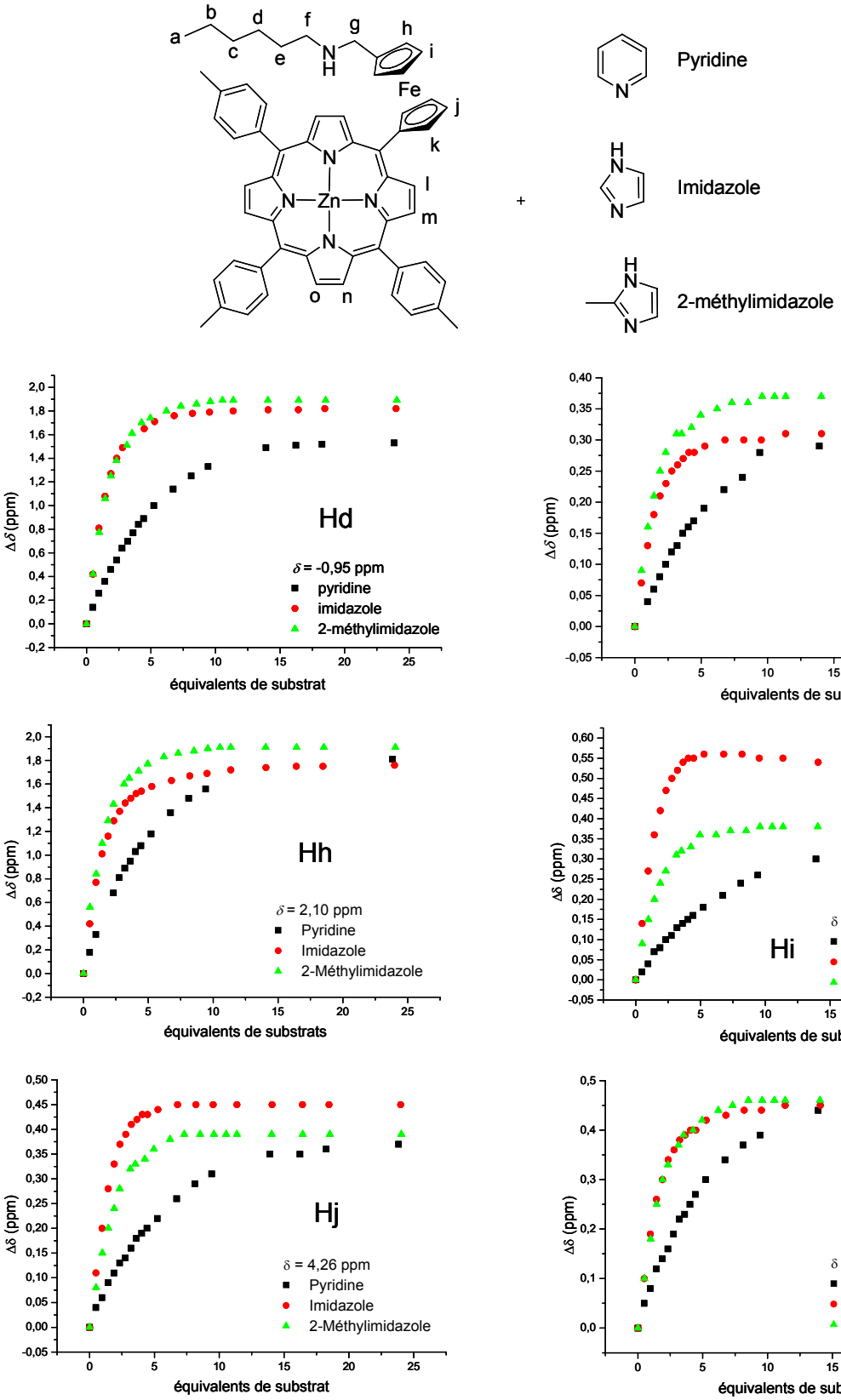



**Figure III-69** : Evolution des déplacements chimiques des signaux attribués aux protons Ha, Hd, Hh, Hi, Hj et Hk de **113Zn** lors de l'ajout de pyridine, imidazole et 2-méthylimidazole ($5.10^{-3}$ M, $CDCl_3$, 250 MHz, 295 K).

$$\Delta\delta = \left(\frac{\delta_{max}}{2P_0}\right)\left[\left(P_0 + S_0 + \frac{1}{K}\right) - \sqrt{\left(\left(P_0 + S_0 + \frac{1}{K}\right)^2 - 4P_0S_0\right)}\right] \qquad \textbf{Equation III-3}$$

Avec $\Delta\delta$ : $\delta_{final}$-$\delta_{initial}$ ; $\delta_{max}$ : $\delta_{final}$ -$\delta_{initial\ maximum}$ ; $P_0$ : concentration de **113Zn** ; $S_0$ : concentration en substrat ; $K$ : constante d'association.

Nous avons vu que les propriétés spectroscopiques (RMN, UV-Visible) et électrochimiques de **113Zn** témoignent de l'existence d'un processus de coordination intermoléculaire d'une amine sur le zinc d'une autre porphyrine. Nous avons ensuite mis à profit ce phénomène d'association pour réaliser la détection spectroscopique et électrochimique de bases azotées aromatiques via un processus dynamique « on-off ». Les déplacements du potentiel d'oxydation du ferrocène obtenus, particulièrement élevés pour une détection d'espèces neutres, nous ont encouragés à poursuivre l'étude électrochimique sur un dérivé de **113Zn**, dont la fonction amine a été quaternisée par deux groupements méthyle. Cette quaternisation devrait nous permettre de réaliser la détection d'anions.

## 4.2. Conjugué ammonium-ferrocène-porphyrine $[114Zn]^+\cdot BF_4^-$, $[115Zn]^+\cdot BF_4^-$, et $[116Zn]^{2+}\cdot(BF_4^-)_2$

### 4.2.1. Rappels bibliographiques

Il existe dans la littérature de nombreux exemples d'architectures moléculaires obtenues par habillage spécifique de métalloporphyrines pour orienter et contrôler les propriétés de reconnaissance du ligand exogène anionique [124]. De tels récepteurs sont largement utilisés en tant qu'agents actifs dans des dispositifs membranaires [25]. La détection électrochimique repose alors sur la capacité de ces « cargos » moléculaires à transporter une espèce anionique donnée au travers de membranes polymériques hydrophobes. En revanche, les seuls récepteurs associant ferrocène et porphyrine élaborés pour des applications en reconnaissance électrochimique d'anions dérivent de la 5,10,15,20-tétraaminophénylporphyrine (Figure III-70) [54, 55]. Dans ces récepteurs, les quatre charges positives électrogénérées lors de l'oxydation centrée sur les fragments ferrocène, ainsi que les H-donneur portés par les fonctions amide permettent de développer des interactions fortes (interactions électrostatiques et liaisons hydrogène) avec des espèces anioniques. Ainsi avec ce récepteur, Beer et coll. ont pu détecter par voie électrochimique les anions $Cl^-$, $Br^-$, $NO_3^-$, $HSO_4^-$, $H_2PO_4^-$ en milieu dichlorométhane/acétonitrile. Dans tous les cas, les motifs ferrocène s'oxydent au même

potentiel et l'ajout d'anion induit un déplacement progressif de la vague d'oxydation vers les potentiels plus négatifs avec une variation de potentiel plus ou moins importante selon l'anion et l'atropoisomère étudiés. Le déplacement maximal de –110 mV est observé dans le cas du récepteur α,α,β,β lors de l'ajout d'un excès d'hydrogénosulfate.

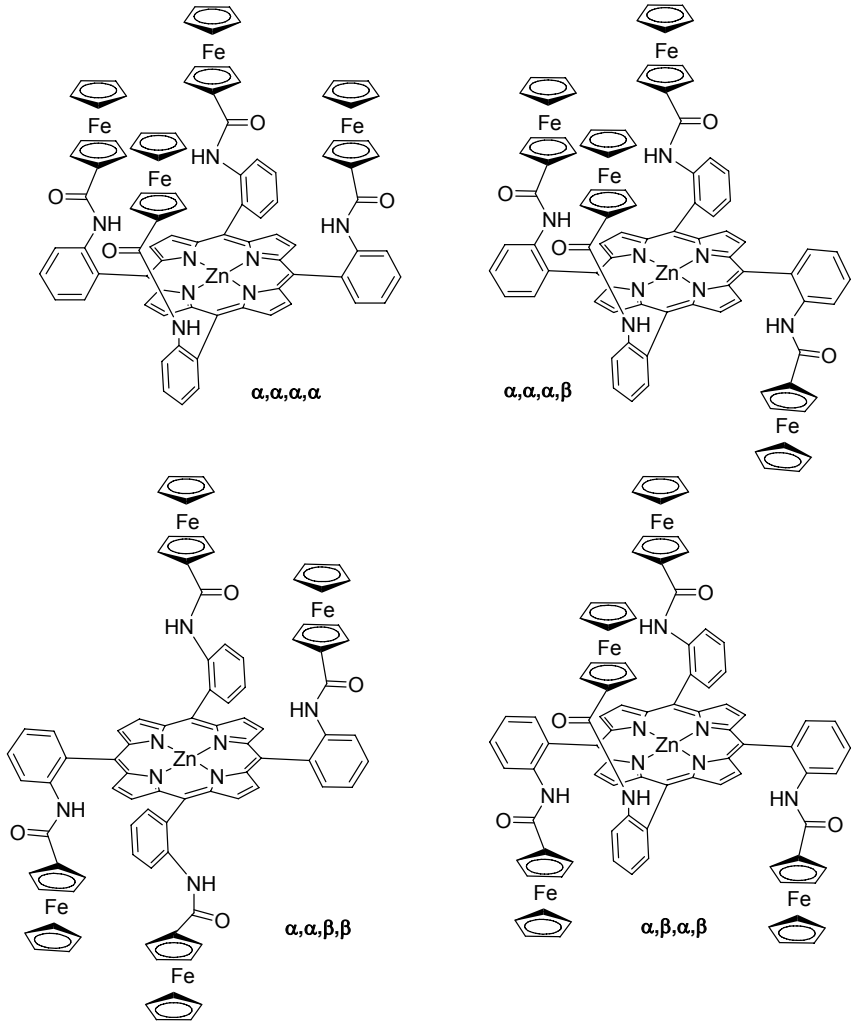



**Figure III-70** : Différents atropoisomères de la 5,10,15,20-tétrakis(o-ferrocénylcarbonylaminophényl)-porphyrine de zinc(II) [54, 55].

## 4.2.2. Synthèse et caractérisation de $[\mathbf{114Zn}]^{+}\cdot\mathbf{BF_4}^{-}$

Le récepteur $[\mathbf{114Zn}]^{+}\cdot\mathbf{BF_4}^{-}$ a été obtenu à partir de **113Zn** (Figure III-71). La fonction amine de **113Zn** a été quaternisée en utilisant un excès d'iodure de méthyle en milieu THF anhydre pour produire $[\mathbf{114Zn}]^{+}\cdot\mathbf{I}^{-}$ avec un rendement de 80 %. L'iodure est alors échangé par l'anion tétrafluoroborate sur résine échangeuse d'ions préalablement conditionnée par $HBF_4$, pour donner quantitativement le récepteur visé $[\mathbf{114Zn}]^{+}\cdot\mathbf{BF_4}^{-}$. Ce récepteur présente deux sites de complexation d'anion distincts et complémentaires : un site de coordination

centré sur l'atome de zinc de la métalloporphyrine et un site ammonium chargé positivement qui peut établir des interactions de type électrostatique avec une espèce chargée négativement [125, 126].

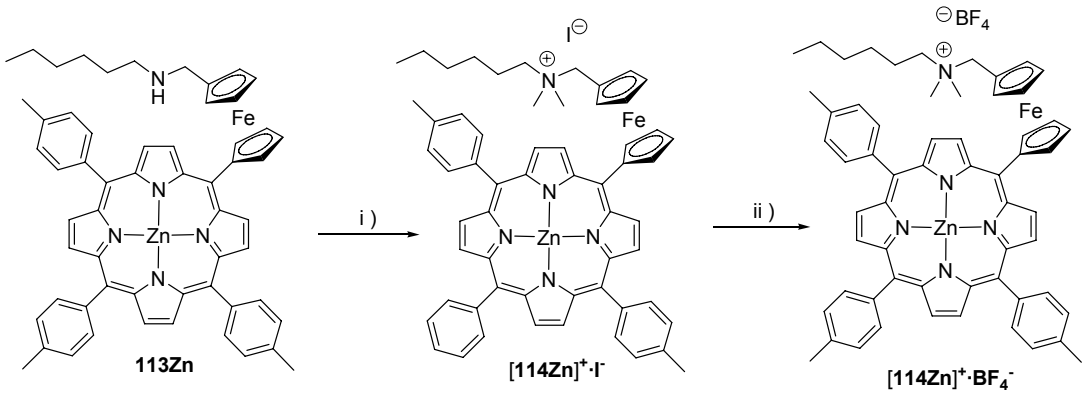



**Figure III-71** : Quaternisation de **113Zn** ; *i* MeI (75 équivalents), $K_2CO_3$ (1,2 équivalents), THF anhydre ; *ii* IRA 96 saturée en $BF_4^-$, $CH_3CN$.

Le spectre de RMN $^1H$ de ce dérivé confirme le rôle primordial du bras hexylamine dans le processus d'autoassemblage observé pour **113Zn** (Figure III-72). La suppression du pouvoir coordinant de l'amine sur le centre métallique de la porphyrine s'accompagne en effet du déplacement des signaux du bras hexyle situés entre –5,2 et 0,6 ppm pour **113Zn** et entre 0,6 et 3 ppm pour [**114Zn**]$^+$**·BF$_4^-$**. Contrairement à **113Zn**, les déplacements chimiques de ces signaux sont par ailleurs très peu influencés par le caractère coordinant ou non du solvant deutéré utilisé (DMSO ou $CDCl_3$).

Le spectre d'absorption UV-visible confirme également la disparition du processus de coordination de l'amine sur le zinc, puisque la signature spectroscopique de [**114Zn**]$^+$**·BF$_4^-$** est tout à fait comparable à celle du dérivé métallé **105Zn** (Figure III-73). De plus, le spectre de masse obtenu par ionisation électrospray ne présente plus de massifs correspondant aux assemblages oligomériques et le pic moléculaire correspond à la masse du monomère (m/z = 968,2).

Les études de voltammétrie cyclique, à impulsion dérivée et sur électrode à disque tournant de [**114Zn**]$^+$**·BF$_4^-$**, réalisées dans $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, révèlent la présence de trois oxydations monoélectroniques réversibles à $E_{1/2}$ = 650, 940 et 1190 mV (Figure III-74). La première vague est attribuée au couple $Fc/Fc^+$, suivie de deux oxydations monoélectroniques de la porphyrine, pour former successivement un radical cation $P^{+\bullet}$ puis une espèce dicationique $P^{2+}$ [114, 115]. L'activité électrochimique de [**114Zn**]$^+$**·BF$_4^-$** est considérablement simplifiée par rapport à celle de **113Zn**. En particulier, l'épaulement

attribué à la première oxydation de la porphyrine dans le dimère [**113Zn**]$_2$ n'est plus observé sur la courbe de voltammétrie cyclique de [**114Zn**]$^+$·**BF$_4^-$**.

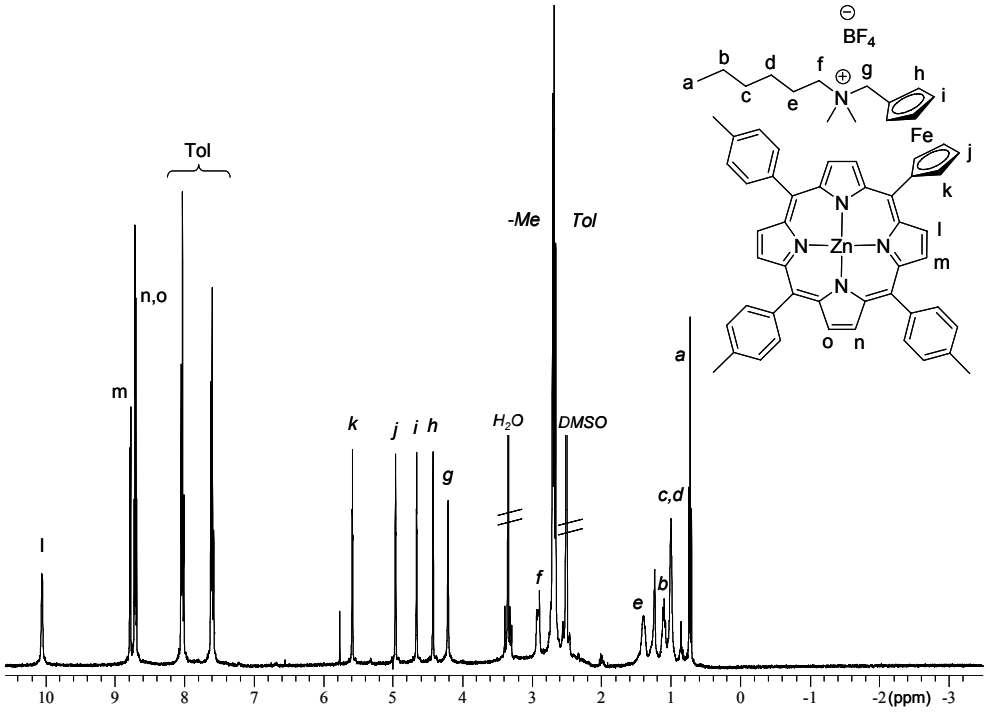



**Figure III-72** : Spectre RMN $^1$H de [**114Zn**]$^+$·$BF_4^-$ ($5.10^{-3}$ M, DMSO-*d6*, 295 K, 400 MHz).

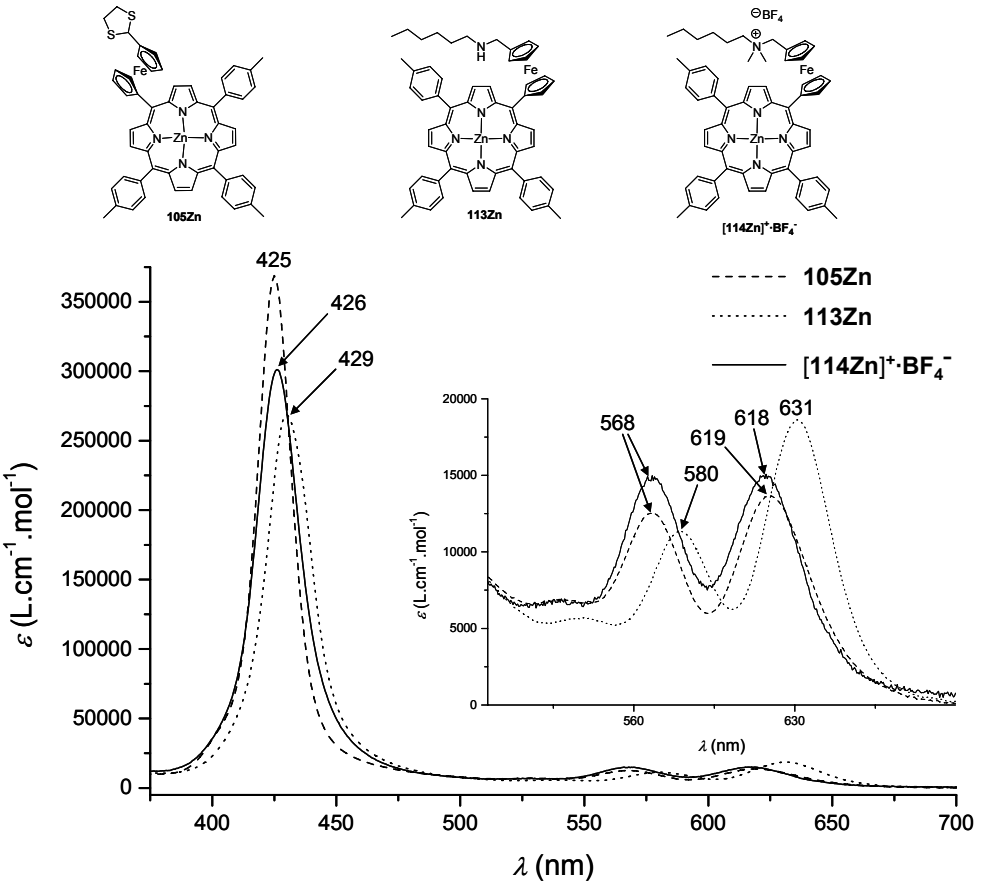



**Figure III-73** : Spectres d'absorption UV-visible de **105Zn**, **113Zn** et [**114Zn**]$^+$·$BF_4^-$ ($CH_2Cl_2$, 298 K).

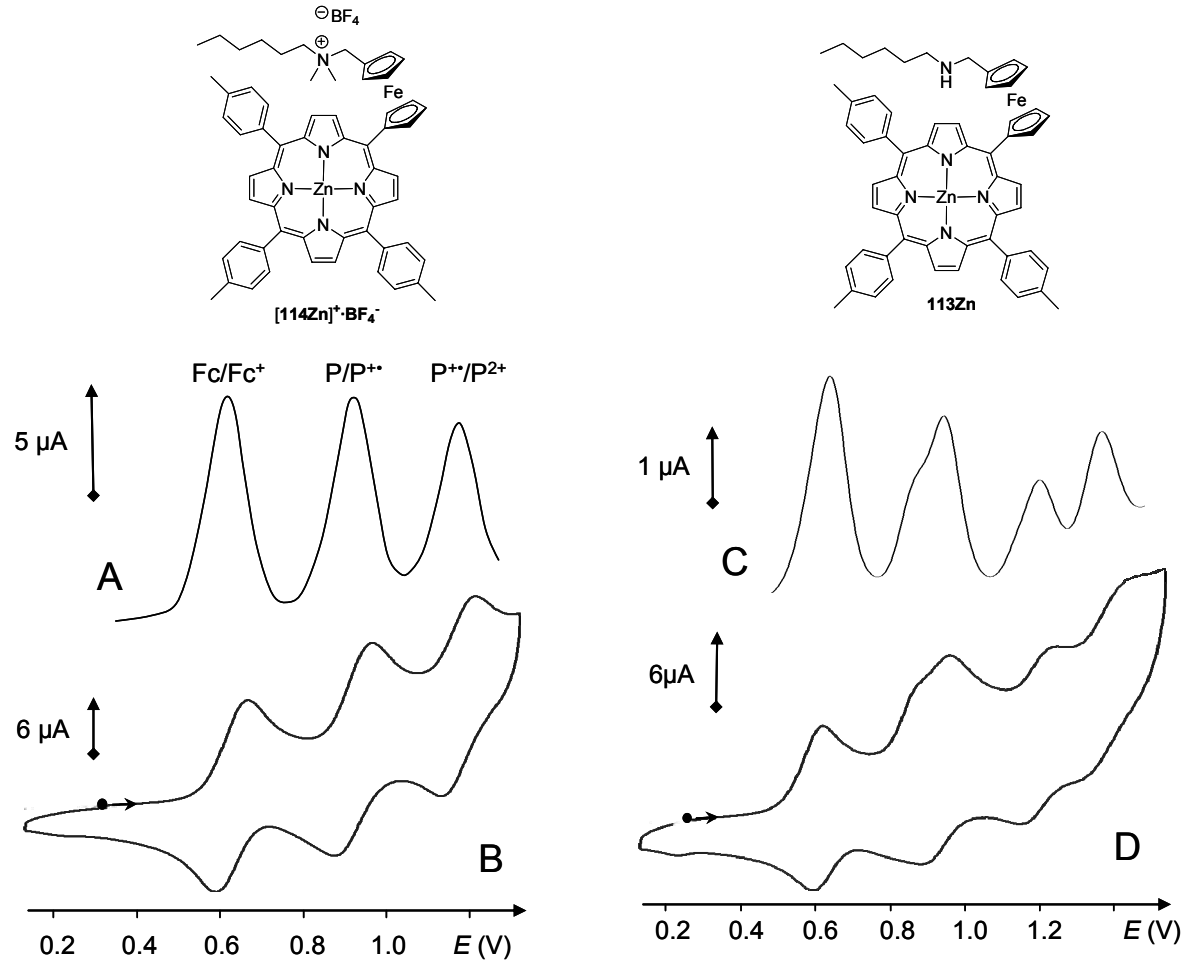



**Figure III-74** : Voltammétries à impulsion dérivée (A, C) et cycliques (B, D) de [**114Zn**]$^{+}$·$BF_4^-$ et de **113Zn** ($5.10^{-4}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, électrode de travail : disque de carbone Ø = 3 mm, contre-électrode : fil de Pt, référence : DMFc/DMFc$^{+}$, $\nu$ = 100 mV/s).

## 4.2.3. Etude de la complexation d'anions par spectroscopie d'absorption UV-visible

Les titrages par spectroscopie UV-visible de $HSO_4^-$, $H_2PO_4^-$, $NO_3^-$, $Cl^-$, $Br^-$ et $F^-$ par [**114Zn**]$^{+}$**·$BF_4^-$** ont été réalisés dans le dichlorométhane. La constante d'association entre [**114Zn**]$^{+}$**·$BF_4^-$** et l'anion étudié a été estimée à partir d'une expression très similaire à celle décrite précédemment pour les titrages RMN, cette équation n'est valable que dans le cas d'un équilibre 1:1 entre le récepteur et le substrat (Equation III-4).

$$\Delta A = \left(\frac{\varepsilon_1 - \varepsilon_2}{2}\right)\left[\left(P_0 + S_0 + \frac{1}{K}\right) - \sqrt{\left(\left(P_0 + S_0 + \frac{1}{K}\right)^2 - 4P_0S_0\right)}\right] \qquad \textbf{Equation III-4}$$

avec $\Delta A$ : $A_{final}$-$A_{initial}$ (mesurées à la longueur d'onde $\lambda$) ; $\varepsilon_1$, $\varepsilon_2$ : coefficients d'extinction molaire de [**114Zn**]$^{+}$·$BF_4^-$ à 0 équivalent d'anion ajouté et à un nombre d'équivalents infini, respectivement ; $P_0$ : concentration de [**114Zn**]$^{+}$·$BF_4^-$ ; $S_0$ : concentration en substrat ; $K$ : constante d'association.

#### 4.2.3.1. Cas des halogénures

Une modification importante du spectre d'absorption UV-visible de [**114Zn**]$^{+}$·**BF$_4^-$** est observée lors de l'addition de quantités croissantes de chlorure de tétra-*n*-butylammonium (TBACl). L'addition de cet anion à une solution de [**114Zn**]$^{+}$·**BF$_4^-$** dans le dichlorométhane 0,1 M TBAP s'accompagne en effet d'un déplacement bathochrome de toutes les bandes d'absorption (Figure III-75). De plus, l'observation de quatre points isosbestiques au niveau de la bande de Soret (à 432 nm) et des bandes α et β (à 577, 610 et 622 nm) est en accord avec un équilibre simple et bien défini entre le récepteur libre et complexé. La constante d'association $K_{red}$[[**114Zn**]$^{+}$·**Cl$^-$**] du récepteur [**114Zn**]$^{+}$·**BF$_4^-$** avec les anions chlorure, calculée à partir de l'Equation III-4, est estimée à environ $10^4$ $M^{-1}$ (Figure III-76A). Cette constante est quarante fois plus élevée que celle obtenue dans les mêmes conditions avec la ZnTTP (Figure III-76B), utilisée comme référence ($K_{eq}$[ZnTTPCl] = $2{,}5.10^2$ $M^{-1}$), cette dernière valeur étant en parfait accord avec celles données dans la littérature pour la TPPZn [113, 127].

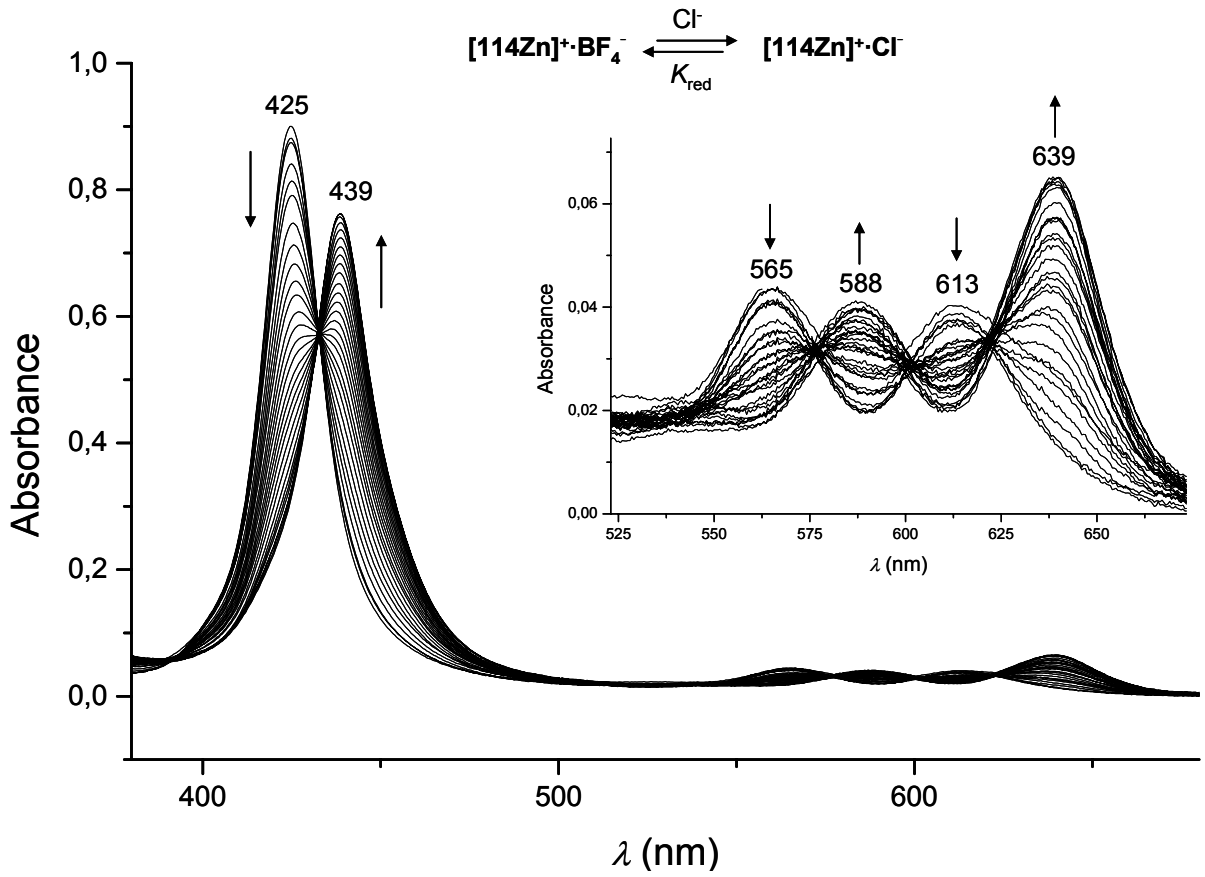



**Figure III-75** : Evolution du spectre d'absorption UV-visible de [**114Zn**]$^{+}$·$BF_4^-$ en fonction du nombre d'équivalents (entre 0 et 635) de TBACl ajoutés ($4{,}84.10^{-6}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP).

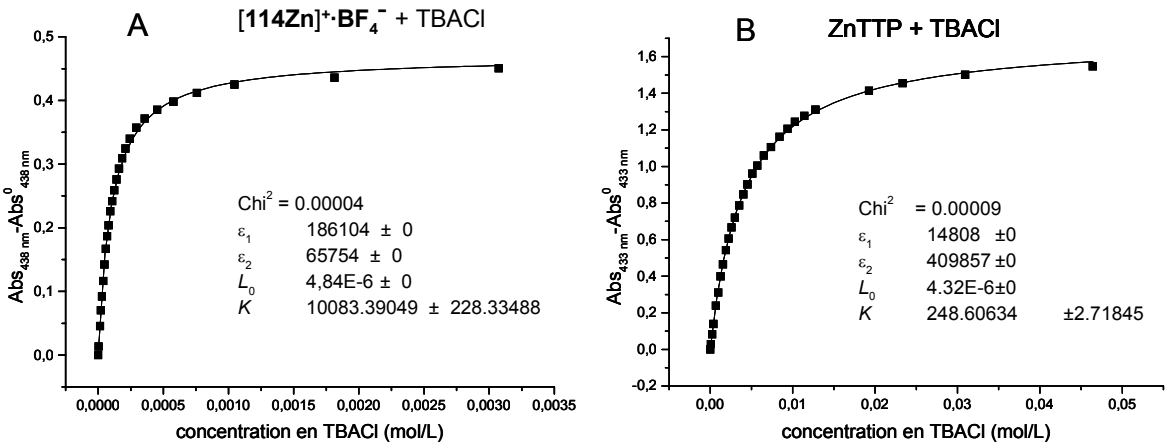



**Figure III-76** : Ajustements paramétriques des courbes UV-visible correspondant au titrage de (A) [**114Zn**]$^{+}$·$BF_4^-$ et de (B) la ZnTTP par TBACl à l'aide de l'Equation III-4.

L'addition de fluorure et de bromure de tétra-*n*-butylammonium à une solution de [**114Zn**]$^{+}$·$\mathbf{BF_4^-}$ entraîne une évolution comparable du spectre d'absorption UV-visible (Figure III-77 et Figure III-78 respectivement). Dans les mêmes conditions que précédemment, la constante d'association de [**114Zn**]$^{+}$·$\mathbf{Br^-}$ a été estimée à $K_{red}$[[**114Zn**]$^{+}$·$\mathbf{Br^-}$] = 9,2.$10^2$ $M^{-1}$, en parfait accord avec une interaction plus faible du bromure avec les deux points d'ancrage du récepteur (Figure III-79A). La constante d'association de [**114Zn**]$^{+}$·$\mathbf{F^-}$ n'a pas pu être estimée car la courbe relative à l'évolution de l'absorbance en fonction de la concentration en fluorure de tétraéthylammonium (TEAF) présente une forme sigmoïdale interdisant tout ajustement paramétrique à partir de l'Equation III-4 (Figure III-79B). Ce comportement peut s'expliquer par un phénomène de précipitation, ou par l'établissement d'équilibres complexes dus à des stœchiométries plus élevées [128]. Cependant, de manière qualitative, l'absorbance d'une solution à 5.$10^{-6}$ M atteint un déplacement maximal pour une concentration beaucoup plus faible en fluorure (~ 1,5.$10^{-4}$ M) que dans le cas du chlorure (~ 3.$10^{-3}$ M) et du bromure (~ 3.$10^{-2}$ M) suggérant une plus grande constante d'association avec le fluorure qui est l'anion le plus basique des halogénures.

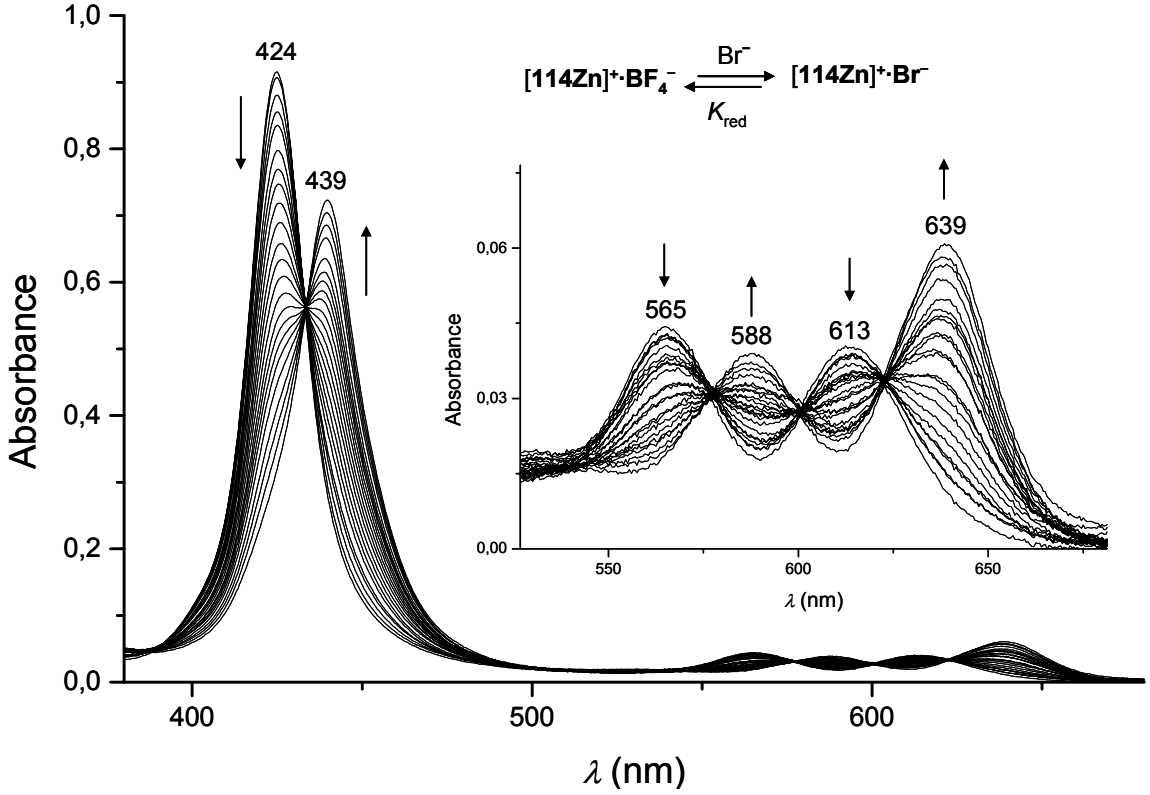



**Figure III-77** : Evolution du spectre d'absorption UV-visible de [**114Zn**]$^{+}$·$BF_4^{-}$ en fonction du nombre d'équivalents de TBABr ajoutés (entre 0 et 5672 équivalents, 4,84.$10^{-6}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP).

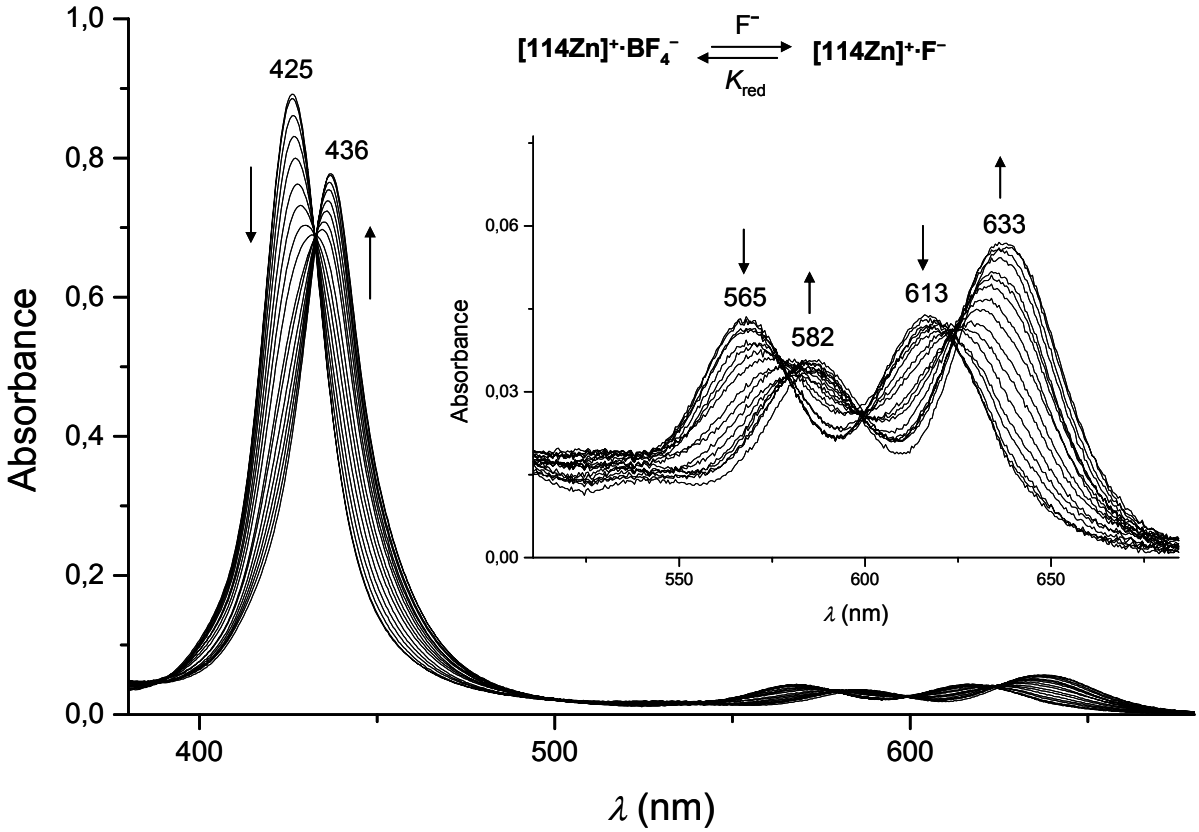



**Figure III-78** : Evolution du spectre d'absorption UV-visible de [**114Zn**]$^{+}$·$BF_4^{-}$ en fonction du nombre d'équivalents de TEAF ajoutés (entre 0 et 46 équivalents, 4,84.$10^{-6}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP).

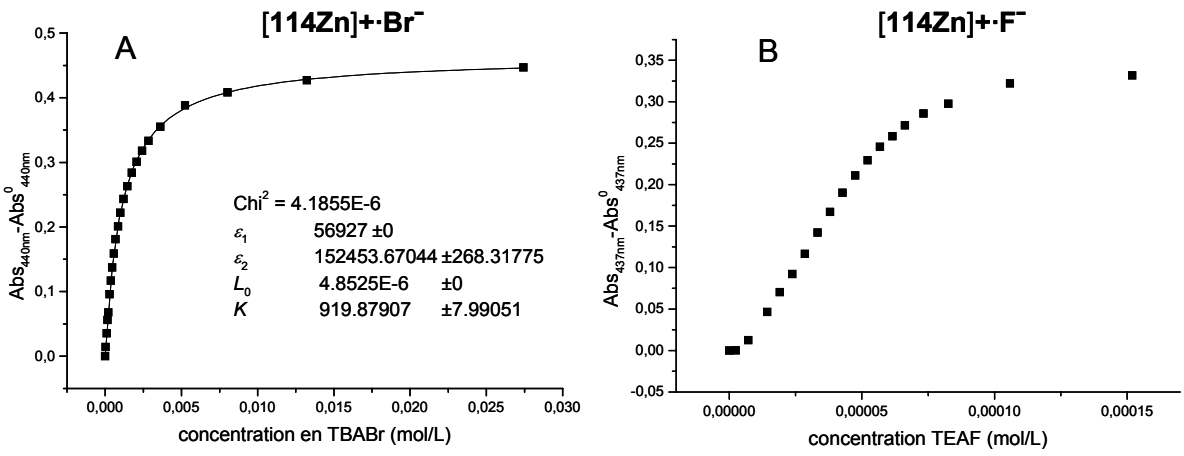



**Figure III-79** : (A) ajustement paramétrique des courbes UV-visible correspondant au titrage de [**114Zn**]$^+$·$BF_4^-$ par TBABr à l'aide de l'Equation III-4 et (B) tracé de la variation d'absorption en fonction de la concentration en TEAF.

### 4.2.3.2. Cas des anions $HSO_4^-$, $H_2PO_4^-$ et $NO_3^-$

Un ajout de plus de 2000 équivalents d'hydrogénosulfate ne modifie que très peu l'allure du spectre d'absorption UV-visible de [**114Zn**]$^+$·$\mathbf{BF_4^-}$ dans le dichlorométhane contenant 0,1 M TBAP, avec un faible déplacement bathochrome de la bande de Soret et des bandes Q (1 nm et 3 nm respectivement). Par ailleurs, l'addition de quantités croissantes d'anion $H_2PO_4^-$ ne fournit pas de résultats exploitables en lien avec des phénomènes de précipitation, également observés lors de l'étude électrochimique (cf. 4.2.4.2).

Un comportement différent est observé lors de l'addition de nitrate (Figure III-80). L'ajout de cet anion entraîne la décroissance de la bande de Soret initialement à 425 nm et des bandes Q à 565 et à 613 nm, au profit de nouvelles bandes à 433, 577 et 628 nm qui atteignent leur développement maximal après l'ajout de plus de 8000 équivalents molaires d'anion. La présence de quatre points isosbestiques à 430, 572, 598 et 615 nm traduit l'existence d'un équilibre simple entre la forme libre et la forme complexée. L'analyse de l'absorbance de la nouvelle bande de Soret en fonction de la concentration en $NO_3^-$ est compatible avec la formation d'un complexe pentacoordiné avec une constante d'association estimée à $K_{red}$[[**114Zn**]$^+$·$\mathbf{NO_3^-}$] = 130 $M^{-1}$ (Figure III-80A), témoignant de la faible interaction entre le nitrate et le récepteur.

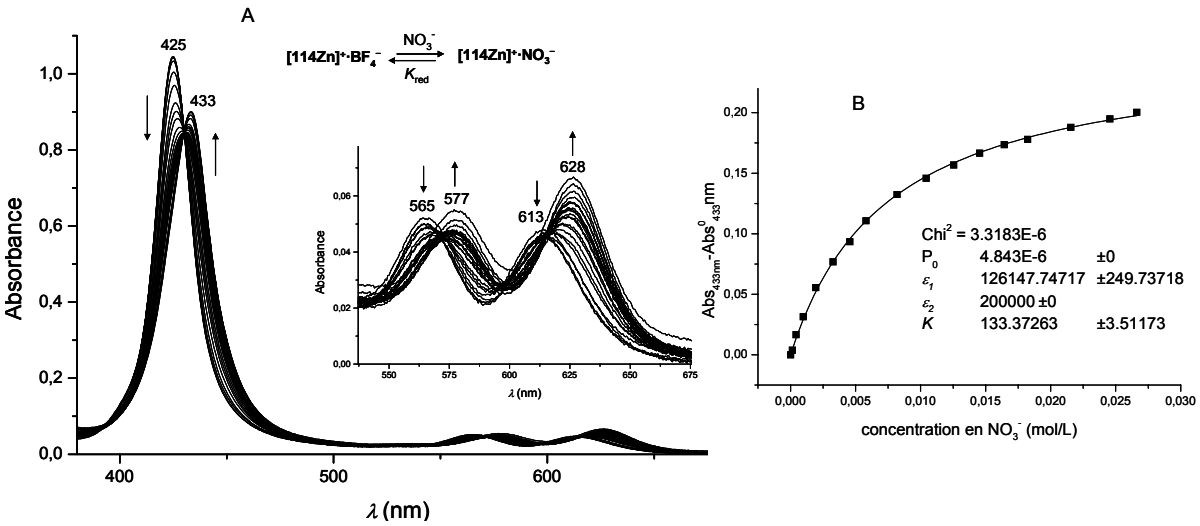



**Figure III-80** : (A) Evolution du spectre d'absorption UV-visible de [**114Zn**]$^{+}$·$BF_4^{-}$ en fonction du nombre d'équivalents (entre 0 et 8150) de $TBANO_3$ ajoutés ($4{,}84.10^{-6}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP). (B) Ajustement paramétrique des courbes UV-visible correspondant au titrage de [**114Zn**]$^{+}$·$BF_4^{-}$ par $TBANO_3$, à $\lambda$ = 433 nm à l'aide de l'Equation III-4 ($CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP).

## 4.2.4. Réponse électrochimique de [114Zn]$^{+}$·$BF_4^{-}$en présence d'anions

### 4.2.4.1. Cas des halogénures

Le suivi par voltammétrie à impulsion dérivée de l'addition de quantités croissantes de chlorure de tétra-*n*-butylammonium (TBACl) à une solution de [**114Zn**]$^{+}$·$BF_4^{-}$ ($5.10^{-4}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP) se traduit sur le voltammogramme par une diminution progressive de l'intensité du pic initial correspondant à l'oxydation du ferrocène à $E_p$ = 0,650 mV, au profit de l'augmentation à un potentiel plus négatif d'un nouveau pic correspondant à l'oxydation du ferrocène dans le récepteur complexé ($E_p$ = 520 mV, $\Delta E$ = –130 mV).

Le signal initial correspondant au ligand libre disparaît complètement et le nouveau pic atteint son intensité maximale après l'addition d'un équivalent d'anions chlorure. Cette évolution diffère considérablement du comportement à une vague observé dans les rares cas de récepteurs rédox-actifs permettant une détection électrochimique d'halogénures [55, 56]. L'effet symbiotique des multiples points d'ancrage a été démontré en étudiant dans les mêmes conditions la réponse électrochimique d'un simple ferrocène-ammonium et du récepteur 5-ferrocényl-10,15,20-tri(*p*-tolyl)porphyrine de zinc(II) **98Zn**. Les signatures électrochimiques de ces récepteurs de référence [Fc-$CH_2$-$N^{+}(CH_3)_2$-$(CH_2)_{11}$-$CH_3$]·$BF_4^{-}$ [126] et **98Zn** ne présentent pas de comportement « à deux vagues » mais subissent un faible déplacement de potentiel, respectivement de –5 et –50 mV, lors de l'addition d'un équivalent de TBACl.

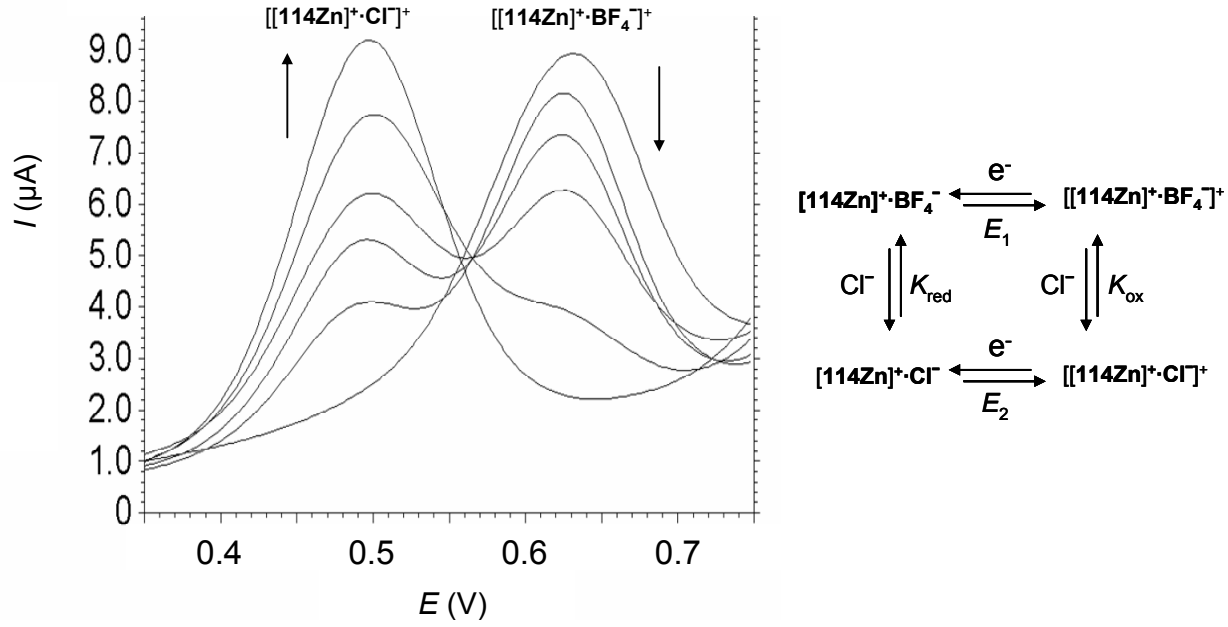



**Figure III-81** : Evolution de la courbe de voltammétrie à impulsion dérivée de [**114Zn**]$^{+}$·$BF_4^-$ entre 0 et 1 équivalent de TBACl ajouté ($5.10^{-4}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, électrode de travail : disque de carbone vitreux Ø = 3 mm, référence : $DMFc/DMFc^+$, $\nu = 10$ mV.s$^{-1}$). Les équilibres mis en jeu lors de ce dosage sont représentés sur la partie droite de la figure.

Le comportement « à deux vagues » du processus de reconnaissance de [**114Zn**]$^{+}$**·BF$_4^-$** résulte donc d'un effet coopératif des deux points d'ancrage, la fonction ammonium et l'acide de Lewis, connectés à la même sonde ferrocénique. Les propriétés de reconnaissance électrochimique de [**114Zn**]$^{+}$**·BF$_4^-$** se sont révélées être spécifiques des halogénures puisqu'un comportement similaire a été également observé en présence de bromure (TBABr) et de fluorure (TEAF), avec une nouvelle vague qui apparait à un potentiel plus négatif dans le cas du fluorure ($\Delta E = -150$ mV) que dans celui du bromure ($\Delta E = -112$ mV). Ces déplacements de potentiel sont donc corrélés à la basicité relative de ces ligands anioniques. Ils ont été mis à profit pour déterminer la constante d'association $K_{ox}$[[**114Zn**]$^{+}$**·X$^-$**]$^{+}$ du complexe formé entre le récepteur à l'état oxydé et l'anion X$^-$ [129, 130] à l'aide de l'Equation III-5 et en utilisant les constantes d'association mesurées dans l'état réduit par titrage spectrophotométrique.

$$K_{ox} = K_{red} \exp\left(\frac{nF\Delta E}{RT}\right) \qquad \textbf{Equation III-5}$$

La valeur élevée de $K_{ox}$[[**114Zn**]$^{+}$**·Cl$^-$**]$^{+}$, estimée à environ $1{,}7.10^6$ M$^{-1}$, permet non seulement d'expliquer la détection spécifique des chlorures mais souligne également l'effet bénéfique des processus d'oxydation en reconnaissance électrochimique anionique : la génération d'espèces cationiques *in situ* renforce considérablement les interactions électrostatiques entre les espèces anioniques et le récepteur. La valeur de $K_{ox}$[[**114Zn**]$^{+}$**·Br$^-$**]$^{+}$

estimée à $7{,}5.10^4$ $M^{-1}$, est plus faible que celle de $K_{ox}$[[**114Zn**]$^+$·**Cl**$^-$]$^+$. Le rapport $K_{ox}/K_{red}$ le plus élevé (344) a été obtenu avec l'anion fluorure. Malheureusement, l'évolution complexe du spectre d'absorption UV-visible de [**114Zn**]$^+$·**BF$_4^-$** lors de l'ajout d'anions fluorure n'ayant pas permis de déterminer la constante d'association à l'état neutre ($K_{red}$), il n'a pas été possible de déterminer la valeur de $K_{ox}$ dans ce cas.

### 4.2.4.2. Cas de l'anion dihydrogénophosphate $H_2PO_4^-$

Une perturbation très importante de l'activité électrochimique de [**114Zn**]$^+$·**BF$_4^-$** a été observée lors de l'addition d'anions dihydrogénophosphate. En effet, le potentiel d'oxydation du couple $Fc/Fc^+$ subit un déplacement vers les potentiels plus négatifs de –240 mV en présence de 20 équivalents de $H_2PO_4^-$ (Figure III-82A).

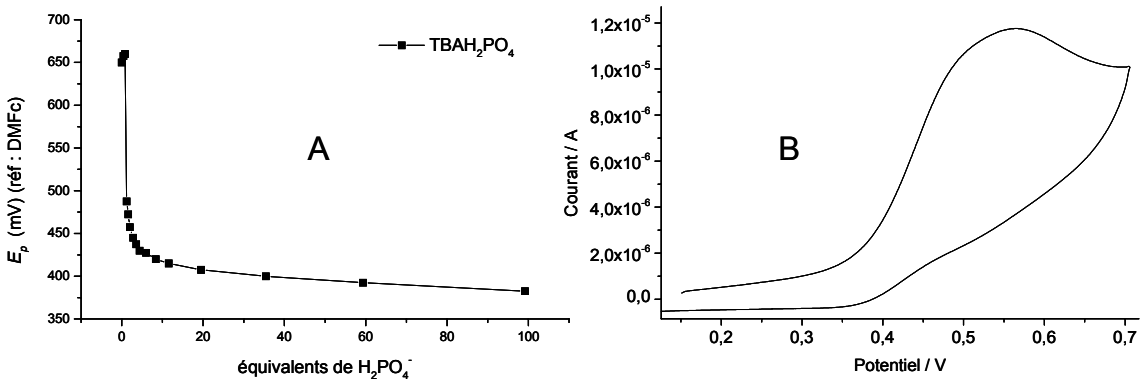



**Figure III-82** : (A) Evolution du potentiel d'oxydation du ferrocène de [**114Zn**]$^+$·$BF_4^-$ mesuré par voltammétrie à impulsion dérivée, en fonction du nombre d'équivalents de $TBAH_2PO_4$ ajoutés ($5.10^{-4}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, électrode de travail : disque de carbone vitreux Ø = 3 mm, contre-électrode : fil de Pt, référence : $DMFc/DMFc^+$, $\nu$ = 10 $mV.s^{-1}$ ). (B) Courbe de voltammétrie cyclique de [**114Zn**]$^+$·$BF_4^-$ après l'ajout de 50 équivalents de $TBAH_2PO_4$ ($5.10^{-4}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, électrode de travail : disque de carbone vitreux Ø = 3 mm, contre-électrode : fil de Pt, référence : $DMFc/DMFc^+$, $\nu$ = 100 $mV.s^{-1}$).

Cependant, les propriétés de reconnaissance électrochimique de [**114Zn**]$^+$·**BF$_4^-$** vis-à-vis de $H_2PO_4^-$ n'ont pas été évaluées de façon détaillée, car l'addition de cet anion entraîne une perte de la réversibilité des vagues d'oxydation correspondant au ferrocène et à la porphyrine (Figure III-82B). Un tel comportement, déjà observé dans le cas de simples sondes ferrocène-ammonium [125, 126], témoigne de la formation de paires d'ions très fortes entre $H_2PO_4^-$ et le ferricinium qui conduit à des phénomènes d'adsorption et/ou de précipitation à l'électrode.

### 4.2.4.3. Cas du nitrate $NO_3^-$ et de l'hydrogénosulfate $HSO_4^-$

L'avantage d'un tel récepteur à plusieurs centres rédox est mis en lumière lors de l'étude de la réponse électrochimique de $[\mathbf{114Zn}]^+\cdot BF_4^-$ en présence de $HSO_4^-$ ou $NO_3^-$. En effet, le déplacement progressif du potentiel d'oxydation du ferrocène, mesuré par voltammétrie à impulsion dérivée est pratiquement identique en présence d'hydrogénosulfate ou de nitrate de tétra-*n*-butylammonium ($\Delta E \sim -80$ mV après l'ajout de 20 équivalents, Figure III-83A). Ces évolutions comparables de la vague d'oxydation du ferrocène, qui reste quasi-réversible en présence d'un excès d'anion, suggèrent une interaction électrostatique similaire entre le fragment ferricinium-ammonium doublement chargé et ces deux espèces anioniques. En revanche, le déplacement vers les potentiels plus négatifs de la vague d'oxydation centrée sur la porphyrine est différent selon l'anion étudié, avec respectivement des déplacements de –140 mV et de –90 mV lors de l'ajout de 20 équivalents de $HSO_4^-$ et de $NO_3^-$ (Figure III-83B). Cette évolution différente de l'activité rédox de la porphyrine selon l'anion considéré est attribuée à la plus grande basicité de $HSO_4^-$.

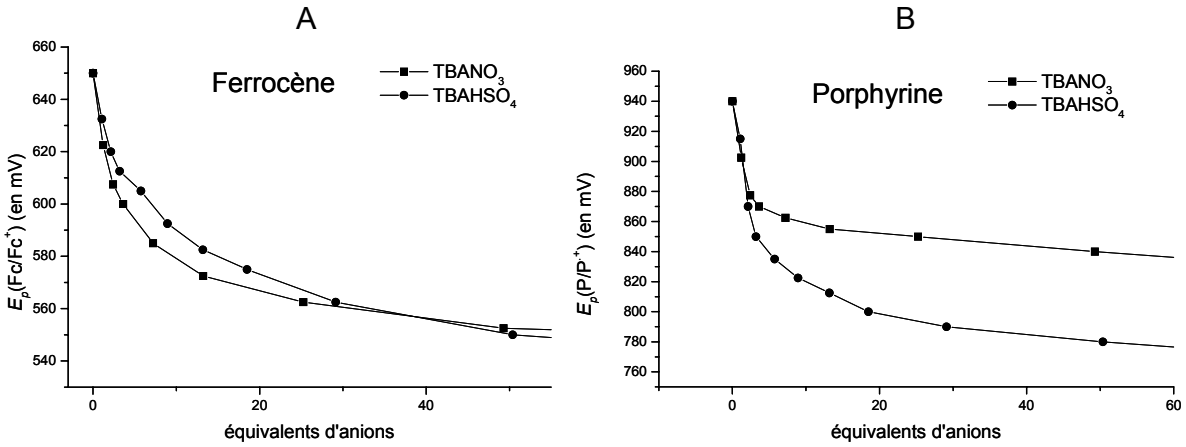



**Figure III-83** : Evolution des potentiels de pic anodique d'oxydation (A) du ferrocène ($Fc/Fc^+$) et (B) de la porphyrine ($P/P^{+\bullet}$) suivie par voltammétrie à impulsion dérivée de $[\mathbf{114Zn}]^+\cdot BF_4^-$ en fonction du nombre d'équivalents molaires d'anions ajoutés ($5.10^{-4}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, électrode de travail : disque de carbone vitreux Ø = 3 mm, contre-électrode : fil de Pt, référence : $DMFc/DMFc^+$, $\nu = 10$ mV.s$^{-1}$ ).

Les expériences de voltammétrie cyclique réalisées en présence de ces anions mettent également en évidence une coalescence des deux premières vagues d'oxydation centrées sur la porphyrine, accompagnée d'une perte de réversibilité. Cette coalescence est également observée par voltammétrie à l'électrode à disque tournant (Figure III-84). Ainsi, la vague d'oxydation monoélectronique centrée sur la porphyrine, attribuée au couple $P/P^{+\cdot}$, évolue vers un processus d'oxydation à deux électrons lors de l'ajout d'un excès d'$HSO_4^-$ et de $NO_3^-$ (Figure III-84C). Une analyse attentive des données électrochimiques révèle une décroissance

progressive du courant limite correspondant au couple $P^{+\bullet}/P^{2+}$, au profit d'un nouveau système qui apparaît au même potentiel que celui du couple rédox $P/P^{+\bullet}$ (Figure III-84B). Il faut souligner que le recouvrement des deux vagues d'oxydation centrées sur la porphyrine ($P/P^{+\bullet}$ et $P^{+\bullet}/P^{2+}$) est également observé sur le voltammogramme cyclique de $[\mathbf{114Zn}]^{+}\cdot\mathbf{BF_4}^{-}$ enregistré dans le DMSO (0,1 M TBAP). Son origine sera discutée dans le paragraphe suivant. L'évolution du potentiel du pic d'oxydation centré sur la porphyrine (Figure III-83) ne correspond donc pas à un simple transfert d'électron influencé par le processus de complexation d'anions. La différence observée lors de l'addition de $NO_3^-$ et d'$HSO_4^-$ peut néanmoins être exploitée puisqu'elle est directement corrélée aux caractéristiques physico-chimiques de l'anion ajouté qui influence les équilibres électrochimiques et chimiques mis en jeu.

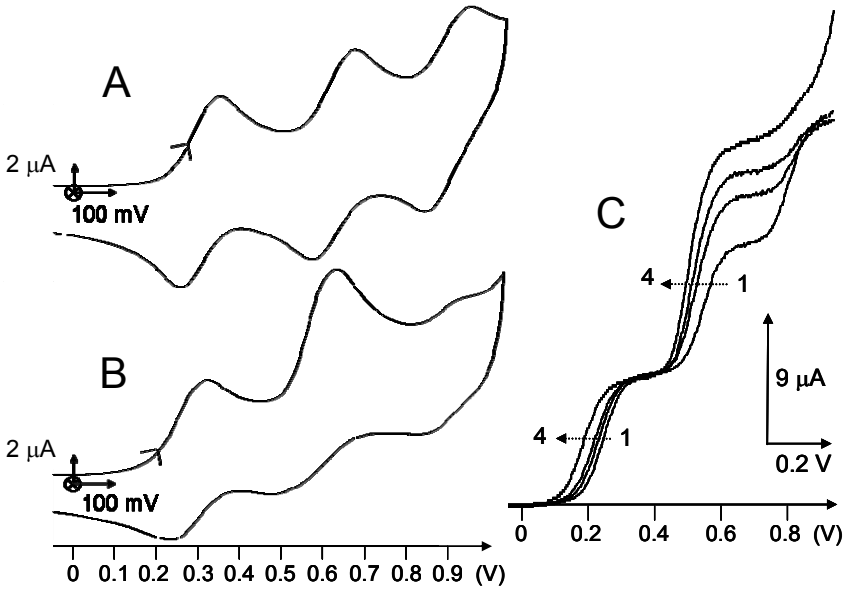



**Figure III-84** : (A) Voltammétrie cyclique d'une solution à $5.10^{-4}$ M de $[\mathbf{114Zn}]^{+}\cdot BF_4^-$ ($CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, électrode de travail : disque de carbone vitreux Ø = 3 mm, contre électrode : fil de Pt, référence : $Ag|AgNO_3$ $10^{-2}$ M). (B) Voltammétrie cyclique d'une solution à $5.10^{-4}$ M de $[\mathbf{114Zn}]^{+}\cdot BF_4^-$ ($CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP) + 1 équivalent de $TBANO_3$. (C) Evolution du voltammogramme enregistré sur électrode à disque tournant pour 0/0,5/1 et 5 équivalents de $TBANO_3$ ajoutés, ($5.10^{-4}$ M, $\nu$ = 10 mV/s, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, électrode de travail : disque de carbone vitreux Ø = 3 mm, vitesse de rotation : 550 tr/min, contre électrode : fil de Pt, référence : $Ag|AgNO_3$ $10^{-2}$ M).

### 4.2.4.4. Détection du phosphate et de l'$ATP^{2-}$ dans le DMSO

La réponse voltammétrique de $[\mathbf{114Zn}]^{+}\cdot\mathbf{BF_4}^{-}$ dans le DMSO (0,1 M TBAP) est caractérisée par la faible réversibilité des signaux correspondant à l'oxydation du ferrocène et de la porphyrine. La voltammétrie en mode stationnaire révèle également le recouvrement des deux oxydations de la porphyrine $P/P^{+\bullet}$ et $P^{+\bullet}/P^{2+}$ en un seul processus à deux électrons. De

telles caractéristiques, également observées pour [**114Zn**]$^{+}$·**BF$_4^-$** dans le dichlorométhane en présence d'excès d'anions nitrate ou hydrogénosulfate (Figure III-84), ou dans le cas de porphyrines « basket handle » et « picket fence » [100, 106, 131-133], suggèrent l'existence d'un mécanisme de type ECE (E : étape électrochimique, C : étape chimique) où le radical cation $P^{+\bullet}$ électrogénéré réagit avec une espèce nucléophile, comme le DMSO, pour produire une nouvelle espèce qui s'oxyde au même potentiel ou à un potentiel inférieur au couple rédox $P/P^{+\bullet}$.

En dépit de la faible réversibilité du couple $Fc/Fc^+$ de [**114Zn**]$^{+}$·**BF$_4^-$** dans le DMSO, nous avons enregistré l'évolution du potentiel d'oxydation de la sonde métallocénique lors de l'addition de quantités croissantes d'anions $ATP^{2-}$ ou dihydrogénophosphate (Figure III-85). Les déplacements maximaux de potentiel mesurés par voltammétrie à impulsion dérivée sont relativement importants malgré la polarité élevée du DMSO qui défavorise de façon significative les interactions électrostatiques entre le récepteur et l'anion.

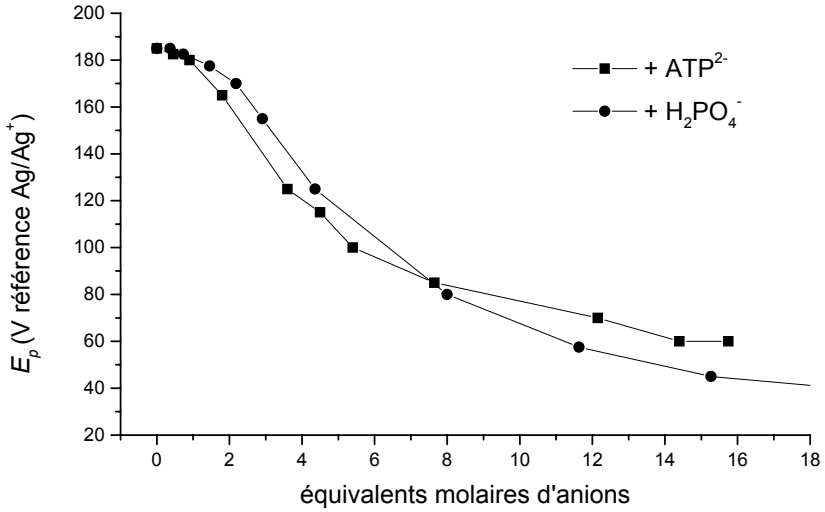



**Figure III-85** : Evolution des potentiels de pic anodique d'oxydation du ferrocène ($Fc/Fc^+$) suivie par voltammétrie à impulsion dérivée de [**114Zn**]$^{+}$·$BF_4^-$ en fonction du nombre d'équivalents molaires d'anions ajoutés ($5.10^{-4}$ M, DMSO 0,1 M TBAP, électrode de travail : disque de Pt Ø = 5 mm, contre-électrode : fil de Pt, référence : $Ag|AgNO_3$ $10^{-2}$ M).

## 4.3. Conjugué porphyrine-ferrocène-ammonium [115Zn]$^{+}$·BF$_4^-$

Afin d'introduire des interactions supplémentaires de type liaison hydrogène entre le récepteur et le substrat anionique, nous avons envisagé la formation du fragment ammonium par protonation du groupement amine de **113Zn**. L'addition de 1,1 équivalents molaires d'acide tétrafluoroborique, en solution dans l'éther diéthylique, à **113Zn** préalablement dissous dans un minimum de *n*-hexane entraîne la précipitation du sel d'ammonium visé

[**115Zn**]$^{+}$·**BF$_4^-$** sous la forme d'un solide rose-violet. Après rinçage du précipité à l'hexane et séchage sous vide, le spectre RMN $^1$H de ce dérivé enregistré dans le chloroforme ne présente pas de signaux en dessous de 0 ppm, en accord avec la protonation de la fonction amine et la rupture des processus d'auto-association observés pour **113Zn**.

Les caractéristiques électrochimiques de [**115Zn**]$^{+}$·**BF$_4^-$** sont très similaires à celles de [**114Zn**]$^{+}$·**BF$_4^-$**. En effet, la courbe de voltammétrie cyclique est constituée de trois oxydations successives et réversibles à un électron à $E_{1/2}$ = 0,630 (Fc/Fc$^+$), 0,935 (P/P$^{+\bullet}$) et 1,200 V (P$^{+\bullet}$/P$^{2+}$) (Figure III-86).

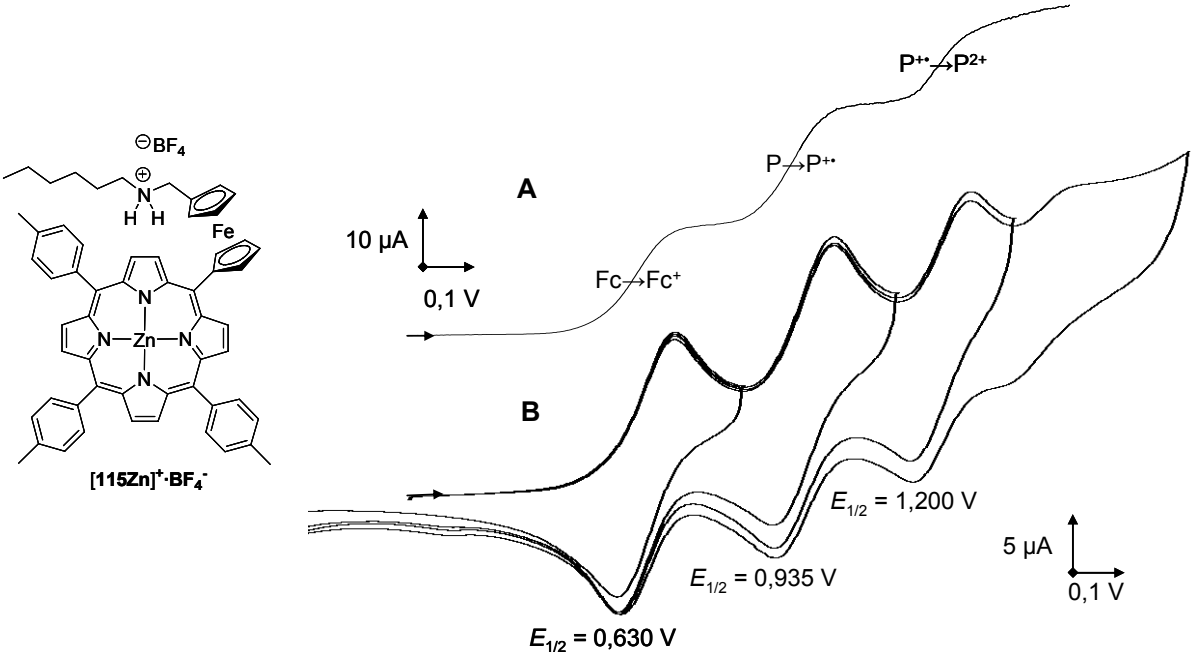



**Figure III-86** : (A) Voltammétrie à l'électrode à disque tournant ($5.10^{-4}$ M, $\nu$ = 10 mV/s, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, électrode de travail : disque de carbone Ø 3 mm, vitesse de rotation : 550 tr/min, contre électrode : fil de Pt) et (B) voltammétrie cyclique de [**115Zn**]$^{+}$·$BF_4^-$ ($5.10^{-4}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,1M TBAP, électrode de travail : disque de carbone vitreux Ø = 3 mm, contre électrode : fil de Pt). Les potentiels sont référencés par rapport au couple DMFc/DMFc$^+$.

Nous avons étudié la réponse électrochimique de ce récepteur en présence de différents anions afin de déterminer l'influence des liaisons hydrogène sur la détection électrochimique. Ainsi, lors de l'ajout d'une quantité croissante d'ions chlorure à une solution de [**115Zn**]$^{+}$·**BF$_4^-$** dans le dichlorométhane ($5.10^{-4}$ M), un comportement identique à celui de [**114Zn**]$^{+}$·**BF$_4^-$** a été observé, avec un déplacement de –130 mV du pic d'oxydation du ferrocène après l'ajout de 1 équivalent de TBACl (Figure III-87). L'évolution observée en présence de $HSO_4^-$ et de $H_2PO_4^-$ est également tout à fait similaire à celle obtenue avec [**114Zn**]$^{+}$·**BF$_4^-$**. Nous pouvons donc conclure que l'établissement de liaisons hydrogène entre l'espèce anionique et l'ammonium n'a pas ou très peu d'influence sur le potentiel d'oxydation

de la sonde électrochimique, comparé aux autres interactions mises en jeu dans la complexation.

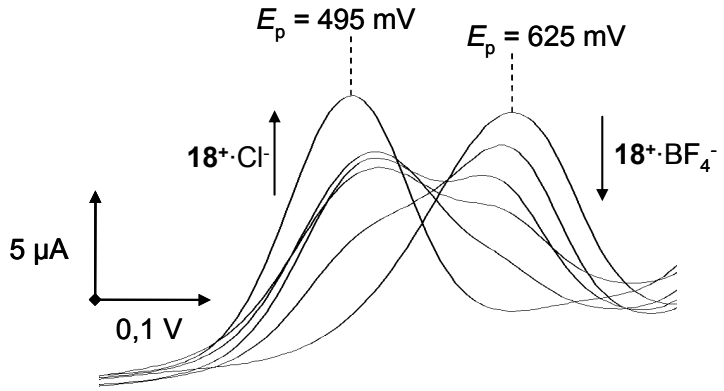



**Figure III-87** : Evolution de la courbe de voltammétrie à impulsion dérivée de [**115Zn**]$^{+}$·$BF_4^-$ entre 0 et 1 équivalent de TBACl ajouté ($5.10^{-4}$ M, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, électrode de travail : carbone vitreux Ø = 3 mm, référence : $DMFc/DMFc^+$, $\nu = 10$ mV.s$^{-1}$).

## 5. CONCLUSION

Nous avons développé une stratégie de synthèse pour élaborer une nouvelle famille de conjugués ferrocène-porphyrine, dans lesquels de un à quatre groupes ferrocène sont directement connectés au macrocycle porphyrinique. D'autre part, des fonctionnalisations ultérieures de ces assemblages nous ont permis de construire des récepteurs originaux, pour la détection voltammétrique d'espèces anioniques ou neutres.

La connexion directe d'un nombre croissant de sondes rédox ferrocène en position *méso* d'une porphyrine entraîne une évolution régulière des spectres de RMN du proton, avec notamment un blindage progressif des signaux correspondant aux protons $\beta$-pyrroliques et un déblindage de ceux relatifs aux protons NH. En spectroscopie UV-visible, l'évolution la plus significative est une diminution progressive de l'intensité de la bande de Soret qui s'accompagne d'un déplacement bathochrome. Ces évolutions sont révélatrices d'une perte significative de l'aromaticité de la porphyrine, en partie due à l'effet électronique induit par les ferrocènes qui partagent leur densité électronique avec la porphyrine, mais également en raison de la déformation du macrocycle due à une augmentation de l'encombrement stérique avec le nombre de groupes ferrocène.

Les caractérisations électrochimiques ont montré l'existence d'une communication électronique efficace entre les fragments ferrocène et la porphyrine, ainsi qu'entre les sondes ferrocéniques dans le cas des assemblages polyferrocéniques, la communication électronique entre métallocènes s'effectuant à travers le macrocycle. Ces résultats ont été confirmés par

une étude spectroélectrochimique, qui a montré que les caractéristiques spectroscopiques de l'espèce obtenue par oxydation à un électron du centre ferrocène sont similaires à celles du radical cation obtenu par oxydation monoélectronique d'une simple métalloporphyrine comme la TPPZn.

Le complexe de zinc de la monoferrocène-porphyrine contenant un « bras » hexylamine complémentaire s'assemble en solution sous la forme d'un dimère, suite à la coordination de l'azote de l'amine sur l'atome de zinc. Nous avons ensuite tiré profit de ce phénomène d'auto-association, ainsi que de la communication électronique efficace au sein du récepteur, pour réaliser la détection électrochimique d'espèces neutres par un processus dynamique original « on-off ». L'évolution significative du potentiel d'oxydation du ferrocène en présence de bases azotées, qui se coordinent sur la métalloporphyrine en déplaçant le groupe hexylamine et en cassant l'assemblage supramoléculaire, est particulièrement remarquable. Ce phénomène de reconnaissance électrochimique résulte de la complémentarité de processus dynamiques et électroniques. L'importance du déplacement du potentiel du centre ferrocène n'est pas uniquement dictée par la basicité relative des différentes bases azotées testées, mais aussi par des interactions supplémentaires comme des liaisons hydrogène ou des phénomènes de répulsion stérique. Ainsi, une sélectivité particulière a été observée pour l'imidazole, comparativement au 2-méthylimidazole.

Nous avons également introduit un groupement alkylammonium dans le complexe de zinc d'une monoferrocène-porphyrine, pour construire un récepteur d'anions combinant deux interactions complémentaires : une coordination sur la métalloporphyrine et une interaction électrostatique avec le site ammonium. Les signatures électrochimiques parfaitement définies et complémentaires du ferrocène et de la porphyrine, ainsi que le renforcement des interactions avec l'anion suite à l'oxydation du ferrocène en ferricinium, sont deux propriétés qui confèrent à ce récepteur des caractéristiques particulièrement adaptées à la détection électrochimique d'anions. La connexion directe entre le ferrocène et la porphyrine de zinc a notamment permis de détecter les anions halogénure selon un processus d'oxydation centré sur le ferrocène « à deux vagues ». Un tel comportement basé sur des interactions de type paire d'ions et métal-ligand et qui n'a pas été observé avec des molécules ne pouvant développer qu'une seule interaction, souligne l'intérêt de combiner plusieurs types d'interactions ainsi que plusieurs sondes rédox au sein d'une même molécule.

# Références du chapitre III


[1] Collman, J. P.; Gagne, R. R.; Halbert, T. R.; Marchon, J. C.; Reed, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, (23), 7868.

[2] Venkatraman, S.; Kumar, R. K.; Sankar, J.; Chandrashekar, T. K.; Sendhil, K.; Vijayan, C.; Kelling, A.; Senge, M. O. *Chem. Eur. J.* 2004, 10, 1423.

[3] Kumar, R.; Misra, R.; PrabhuRaja, V.; Chandrashekar, T. K. *Chem. Eur. J.* 2005, 11, 5695.

[4] Rhee, S. W.; Na, Y. H.; Do, Y.; Kim, J. *Inorg. Chim. Acta* 2000, 309, (1-2), 49.

[5] Bernátková, M.; Dvořáková, H.; Andrioletti, B.; Král, V.; Bouř, P. *J. Phys. Chem. A* 2005, 109, 5518.

[6] Nemykin, V. N.; Kobayashi, N. *Chem. Commun.* 2001, 165.

[7] Jin, Z.; Nolan, K.; McArthur, C. R.; Lever, A. B. P.; Leznoff, C. C. *J. Organomet. Chem.* 1994, 468, 205.

[8] Cook, M. J.; Cooke, G.; Jafari-Fini, A. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1995, 1715.

[9] Dabak, S.; Bekaroglu, O. *New J. Chem.* 1997, 21, 267.

[10] Silver, J.; Sanchez, J. L.; Frampton, C. S. *Inorg. Chem.* 1998, 37, 411.

[11] Gonzalez, A.; Vazquez, P.; Torres, T. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 3263.

[12] Poon, K.-W.; Yan, Y.; Li, X.; Ng, D. K. P. *Organometallics* 1999, 18, 3528.

[13] Hendrickson, D. N.; Wollmann, R. G. *Inorg. Chem.* 1977, 16, (12), 3079.

[14] Loim, N. M.; Abramova, N. V.; Sokolov, V. I. *Mendeleev Commun.* 1996, 46.

[15] Narayanan, S. J.; Venkatraman, S.; Dey, S. R.; Sridevi, B.; Anand, V. R. G.; Chandrashekar, T. K. *Synlett* 2000, 12, 1834.

[16] Venkatraman, S., Prabhuraja V., Mishra R., Kumar R., Chandrashekar T. K., Teng W. and Senge K.R. *Indian J. Chem.* 2003, 42A, 2191.

[17] Nadtochenko, V. A.; Denisov, N. N.; Gak, V. Y.; Abramova, N. V.; Loim, N. M. *Russ. Chem. Bull.* 1999, 48, (10), 1900.

[18] Nadtochenko, V. A.; Khudyakov, D. V.; Vorontsov, E. V.; Loim, N. M.; Gostev, F. E.; Tovbin, D. G.; Titov, A. A.; Sarkisov, O. M. *Russ. Chem. Bull.* 2002, 51, (6), 986.

[19] Loim, N. M.; Abramova, N. V.; Khaliullin, R. Z.; Sokolov, V. I. *Russ. Chem. Bull.* 1997, 46, (6), 1193.

[20] Loim, N. M.; Abramova, N. V.; Khaliullin, R. Z.; Lukashov, Y. S.; Vorontsov, E. V.; Sokolov, V. I. *Russ. Chem. Bull.* 1998, 47, (5), 1016.

[21] Boyd, P. D. W.; Burrell, A. K.; Campbell, W. M.; Cocks, P. A.; Gordon, K. C.; Jameson, G. B.; Officer, D. L.; Zhao, Z. *Chem. Commun.* 1999, 637.

[22] Kim, H. J., Rhee S. W., Na Y. H., Lee K. P., Do Y. Jeoung S. C. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2001, 22, (12), 1316.

[23] Rhee, S. W.; Park, B. B.; Do, Y.; Kim, J. *Polyhedron* 2000, 19, (16-17), 1961.

[24] Abraham, R. J.; Hawkes, G. E.; Smith, K. M. *Tetrahedron Lett.* 1974, 15, (16), 1483.

[25] Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guilard, R., *The Porphyrin Handbook*, Academic Press, Burlington, MA, 1999.

[26] Koszarna, B.; Butenschön, H.; Gryko, D. T. *Org. Biomol. Chem.* 2005, 3, 2640.

[27] Shoji, O.; Okada, S.; Satake, A.; Kobuke, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 2201.

[28] Shoji, O.; Tanaka, H.; Kawai, T.; Kobuke, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 8598.

[29] Kalita, D.; Morisue, M.; Kobuke, Y. *New J. Chem.* 2006, 30, 77.

[30] Schmidt, E. S.; Calderwood, T. S.; Bruice, T. C. *Inorg. Chem.* 1986, 25, 3718.

[31] Adler, A. D.; Longo, F. R.; Finarelli, J. D.; Goldmacher, J.; Assour, J.; Korsakoff, L. *J. Org. Chem.* 1967, 32, 476.

[32] Gryko, D. T.; Zhao, F.; Yasseri, A. A.; Roth, K. M.; Bocian, D. F.; Kuhr, W. G.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* 2000, 65, (22), 7356.

[33] Ambroise, A.; Wagner, R. W.; Rao, P. D.; Riggs, J. A.; Hascoat, P.; Diers, J. R.; Seth, J.; Lammi, R. K.; Bocian, D. F.; Holten, D.; Lindsey, J. S. *Chem. Mater.* 2001, 13, 1023.

[34] Loewe, R. S.; Ambroise, A.; Muthukumaran, K.; Padmaja, K.; Lysenko, A. B.; Mathur, G.; Li, Q.; Bocian, D. F.; Misra, V.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 1453.

[35] Wei, L.; Padmaja, K.; Youngblood, W. J.; Lysenko, A. B.; Lindsey, J. S.; Bocian, D. F. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 1461.

[36] Cheng, K.-L.; Li, H.-W.; Ng, D. K. P. *J. Organomet. Chem.* 2004, 689, 1593.

[37] Poon, K.-W.; Liu, W.; Chan, P.-K.; Yang, Q.; Chan, T.-W. D.; Mak, T. C. W.; Ng, D. K. P. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 1553.

[38] Giasson, R.; Lee, E. J.; Zhao, X.; Wrighton, M. S. *J. Phys. Chem.* 1993, 97, 2596.

[39] Cammidge, A. N.; Scaife, P. J.; Berber, G.; Hughes, D. L. *Org. Lett.* 2005, 7, (16), 3413.

[40] Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457.

[41] Beer, P. D.; Kurek, S. S. *J. Organomet. Chem.* 1987, 336, (1-2), C17.

[42] Beer, P. D.; Kurek, S. S. *J. Organomet. Chem.* 1989, 366, (1-2), C6.

[43] Wagner, R. W.; Brown, P. A.; Johnson, T. E.; Lindsey, J. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1991, 1463.

[44] Imahori, H.; Tamaki, K.; Araki, Y.; Sekiguchi, Y.; Ito, O.; Sakata, Y.; Fukuzumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, (18), 5165.

[45] Imahori, H.; Sekiguchi, Y.; Kashiwagi, Y.; Sato, T.; Araki, Y.; Ito, O.; Yamada, H.; Fukuzumi, S. *Chem. Eur. J.* 2004, 10, 3184.

[46] D'Souza, F.; Smith, P. M.; Gadde, S.; McCarty, A. L.; Kullman, M. J.; Zandler, M. E.; Itou, M.; Araki, Y.; Ito, O. *J. Phys. Chem. B* 2004, 108, 11333.

[47] Li, Y.; Gan, Z.; Wang, N.; He, X.; Li, Y.; Wang, S.; Liu, H.; Araki, Y.; Ito, O.; Zhu, D. *Tetrahedron* 2006, 62, 4285.

[48] Uosaki, K.; Kondo, T.; Zhang, X.-Q.; Yanagida, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, (35), 8367.

[49] Imahori, H.; Yamada, H.; Ozawa, S.; Ushida, K.; Sakata, Y. *Chem. Commun.* 1999, 1165.

[50] Imahori, H.; Yamada, H.; Nishimura, Y.; Yamazaki, I.; Sakata, Y. *J. Phys. Chem. B* 2000, 104, 2099.

[51] Imahori, H.; Kimura, M.; Hosomizu, K.; Sato, T.; Ahn, T. K.; Kim, S. K.; Kim, D.; Nishimura, Y.; Yamazaki, I.; Araki, Y.; Ito, O.; Fukuzumi, S. *Chem. Eur. J.* 2004, 10, 5111.

[52] Schuster, D. I.; Li, K.; Guldi, D. M. *C. R. Chimie* 2006, 9, 892.

[53] Tecilla, P.; Dixon, R. P.; Slobodkin, G.; Alavi, D. S.; Waldeck, D. H.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 9408.

[54] Beer, P. D.; Drew, M. G. B.; Hesek, D.; Jagessar, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1995, 1187.

[55] Beer, P. D.; Drew, M. G. B.; Jagessar, R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1997, 881.

[56] Hodgson, M. C.; Burrell, A. K.; Boyd, P. D. W.; Brothers, P. J.; Rickard, C. E. F. *J. Porphyrins Phtalocyanines* 2002, 6, 737.

[57] Wang, H. J. H.; Jaquinod, L.; Nurco, D. J.; Vicente, M. G. H.; Smith, K. M. *Chem. Commun.* 2001, 24, 2646.

[58] Burrell, A. K.; Campbell, W. M.; Officer, D. L.; Scott, S. M.; Gordon, K. C.; McDonald, M. R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1999, 3349.

[59] Burrell, A. K.; Campbell, W.; Officer, D. L. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, (7), 1249.

[60] Lindsey, J. S.; Hsu, H. C.; Schreiman, I. C. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, (41), 4969.

[61] Lindsey, J. S. *Chem. Mater.* 2001, 13, (3), 1023.

[62] Nesmeyanov, A. N.; Perevalova, E. G.; Golovnia, R. V.; Nesmeyanova, O. A. *Dock. Akad. Nauk. S.S.S.R.* 1954, 97, (459-462).

[63] Broadhead, G. D.; Pauson, P. L. *J . Chem. Soc.* 1955, 367.

[64] Weinmayr, V. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 3012.

[65] Balavoine, G. G. A.; Doisneau, G.; Fillebeen-Khan, T. *J. Organomet. Chem.* 1991, 412, 381.

[66] Basu, B.; Chattopadhyay, S. K.; Ritzen, A.; Frejd, T. *Tetrahedron: Asymmetry* 1997, 8, (11), 1841.

[67] Ka, J.-W.; Lee, C.-H. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 4609.

[68] Bucher, C.; Seidel, D.; Lynch, V.; Král, V.; Sessler, J. L. *Org. Lett.* 2000, 2, (20), 3103.

[69] Lee, C.-H.; Lindsey, J. S. *Tetrahedron* 1994, 50, 11427.

[70] Shipps, G.; Rebek, J. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 6823.

[71] Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst* 1997, 30, 565.

[72] Limbach, H. H.; Hennig, J.; Kendrick, R.; Yannoni, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 4059.

[73] Günther, H., *La spectroscopie de RMN*, Masson, 1993.

[74] Nemykin, V. N.; McGinn, M.; Koposov, A. Y.; Tretyakova, I. N.; Polshin, E. V.; Loim, N. M.; Abramova, N. V. *Ukr. Chem. J.* 2005, 71, (11-12), 79.

[75] Dirks, J. W.; Underwood, G.; Matheson, J. C.; Gust, D. *J. Org. Chem.* 1979, 44, (14), 2551.

[76] Muzzi, C. M.; Medforth, C. J.; Voss, L.; Cancilla, M.; Lebrilla, C.; Ma, J.-G.; Shelnutt, J. A.; Smith, K. M. *Tetrahedron Lett.* 1999, 6159.

[77] Walker, F. A. *Tetrahedron Lett.* 1971, 52, 4949.

[78] Crossley, M. J.; Field, L. D.; Forster, A. J.; Harding, M. M.; Sternell, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 341.

[79] Van de Vondele, J.; Krack, M.; Mohamed, F.; Parrinello, M.; Chassaing, T.; Hutter, J. *Comp. Phys. Com.* 2005, 167, 103.

[80] Becke, A. D. *Phys .Rev. A* 1998, 38, 3098.

[81] Lee, C. T.; Yang, W. T.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* 1988, 37, 785.

[82] Goedecker, S.; Teter, M.; Hutter, J. *Phys. Rev. B* 1996, 54, 1703.

[83] Laio, A.; Parrinello, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002, 99, 12562.

[84] Smith, K. M., *Porphyrins and Metalloporphyrins*, Elsevier Scientific Publishing Compagny, 1975.

[85] Bucher, C.; Devillers, C. H.; Moutet, J.-C.; Pécaut, J.; Royal, G.; Saint-Aman, E.; Thomas, F. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 2005, 22, 3620.

[86] Gouterman, M. *J. Mol. Spectroscopy* 1961, 6, 138.

[87] Kadish, K. M., Caemelbecke E. V. and Royal G., *Electrochemistry of metalloporphyrins in non-aqueous media*, *The Porphyrin handbook*, Academic Press, New York
1999; Vol. VIIII.

[88] Kadish, K. M., Xu Q. Y., Barbe J.-M. *Inorg. Chem.* 1987, (26), 2566.

[89] Lançon, D.; Cocolios, P.; Guilard, R.; Kadish, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 4472.

[90] Malinski, T.; Chang, D.; Bottomley, L. A.; Kadish, K. M. *Inorg. Chem.* 1982, 21, 4248.

[91] Kadish, K. M.; Van Caemelbecke, E.; D'Souza, F.; Medforth, C. J.; Smith, K. M.; Tabard, A.; Guilard, R. *Inorg. Chem.* 1995, 34, 2984.

[92] Bhyrappa, P.; Krishnan, V. *Inorg. Chem.* 1991, 30, 239.

[93] Fuhrhop, J.-H.; Mauzerall, D. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, (14), 3875.

[94] Fajer, J., Borg D. C., Forman A., Dolphin D., Felton R. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, (11), 3451.

[95] Chang, D.; Malinski, T.; Ulman, A.; Kadish, K. M. *Inorg. Chem.* 1984, 23, 817.

[96] Kadish, K. M.; Mu, X. *Pure Appl. Chem.* 1990, 62, (6), 1051.

[97] Seth, J.; Palaniappan, V.; Johnson, T. E.; Prathapan, S.; Lindsey, J. S.; Bocian, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 10578.

[98] Carnieri, N.; Harriman, A. *Inorg. Chim. Acta* 1982, 62, 103.

[99] Bonfantini, E. E.; Burrell, A. K.; Officer, D. L.; Reid, D. C. W. *Inorg. Chem.* 1997, 36, (27), 6270.

[100] Kadish, K. M.; Sazou, D.; Maiya, G. B.; Han, B. C.; Liu, Y. M.; Saoiabi, A.; Ferhat, M.; Guilard, R. *Inorg. Chem.* 1989, 28, 2542.

[101] Felton, R. H.; Dolphin, D.; Fajer, J.; Borg, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, (1), 196.

[102] Wolberg, A.; Manassen, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, (10), 2982.

[103] Gasyna, Z.; Browett, W. R.; Stillman, M. J. *Inorg. Chem.* 1985, 24, 2440.

[104] Hrung, C. P.; Tsutsui, M.; Ciullen, D. L.; Meyer Jr., E. F.; Morimoto, C. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, (19), 6068.

[105] Stone, A.; Fleischer, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, (11), 2735.

[106] Geng, L.; Murray, R. W. *Inorg. Chem.* 1986, 25, 3115.

[107] Ojadi, E. C. A.; Linschitz, H.; Gouterman, M.; Walter, R. I.; Lindsey, J. S.; Wagner, R. W.; Droupadi, P. R.; Wang, W. *J. Phys. Chem.* 1993, 97, (50), 13192.

[108] Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Yoshida, T. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 1427.

[109] Lee, J.-G.; Hwang, J. P. *Chem. Lett.* 1995, 507.

[110] Fang, F. G.; Maier, M. E.; Danishefsy, S. J. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 831.

[111] Corey, E. J.; Erickson, B. W. *J. Org. Chem.* 1971, 36, (23), 3553.

[112] Porter, Q. N.; Utley, J. H. *J. C. S. Chem. Comm.* 1978, 255.

[113] Nappa, M.; Valentine, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, (16), 5075.

[114] Funatsu, K.; Imamura, T.; Ichimura, A.; Sasaki, Y. *Inorg. Chem.* 1998, 37, (19), 4986.

[115] Ikeda, C.; Tanaka, Y.; Fujihara, T.; Ishii, Y.; Ushiyama, T.; Yamamoto, K.; Yoshioka, N.; Inoue, H. *Inorg. Chem.* 2001, 40, (14), 3395.

[116] Kadish, K. M.; Shiue, L. R.; Rhodes, R. K.; Bottomley, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 20, 1274.

[117] Hinman, A. S.; Pavelich, B. D.; Kondo, A. E.; Pons, S. *J. Electroanal. Chem.* 1987, 234, 145.

[118] Persaud, L.; Langford, C. H. *Inorg. Chim. Acta* 1987, 129, 31.

[119] D'Souza, F.; Deviprasad, G. R.; El-Khouly, M. E.; Fujitsuka, M.; Ito, O. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 5277.

[120] Beer, P. D.; Gale, P. A.; Chen, G. Z. *Coord. Chem. Rev.* 1999, 185-186, 3.

[121] Carr, J. D.; Lambert, L.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Abdul Malik, K. M.; Tucker, J. H. R. *Chem. Commun.* 1997, 1649.

[122] Tucker, J. H. R.; Collinson, S. R. *Chem. Soc. Rev.* 2002, 31, 147.

[123] Scholl, H.; Socha, K. *Electrochim. Acta* 1991, 36, 689.

[124] Weiss, J. *J. Incl. Phenom. Macro.* 2001, 40, 1.

[125] Reynes, O.; Moutet, J.-C.; Pecaut, J.; Royal, G.; Saint-Aman, E. *New J. Chem.* 2002, 26, (1), 9.

[126] Reynes, O.; Moutet, J.-C.; Royal, G.; Saint-Aman, E. *Electrochim. Acta* 2004, 49, 3727.

[127] Hinman, A. S.; Pavelich, B. D. *J. Electroanal. Chem.* 1989, 269, 53.

[128] Connors, K. A., *Binding Constant: The Measurement of Molecular Complex Stability*, Wiley Intersciences, 1987.

[129] Miller, S. R.; Gustowski, D. A.; Chen, Z. H.; Gokel, G. W.; Echegoyen, L.; Kaifer, A. E. *Anal. Chem.* 1988, 60, (19), 2021.

[130] Beer, P. D.; Gale, P. A.; Chen, G. Z. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1999, (12), 1897.

[131] Geng, L.; Ewing, A. G.; Jernigan, J. C.; Murray, R. W. *Anal. Chem.* 1986, 58, 852.

[132] El-Kasmi, A.; Lexa, D.; Maillard, P.; Momenteau, M.; Savéant, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 1586.

[133] Hodge, J. A.; Hill, M. G.; Gray, H. B. *Inorg. Chem.* 1995, 34, 809.

# CHAPITRE IV

# Récepteurs RAFT-ferrocène

# 1. INTRODUCTION

Les architectures supramoléculaires et les matériaux moléculaires de taille et structuration nanométriques présentent un intérêt majeur pour le développement des nanosciences et des nanotechnologies, avec de nombreuses applications potentielles dans des domaines de la catalyse, de l'analyse, ou encore de l'électronique moléculaire. Ce domaine en plein essor, s'appuie sur une importante activité d'ingénierie moléculaire et conduit les chimistes à concevoir et élaborer des architectures moléculaires fonctionnelles pour relever les nouveaux challenges technologiques basés sur l'étude et l'utilisation des propriétés de la matière à l'échelle nanométrique. Une stratégie prometteuse consiste à utiliser les propriétés structurales, dynamiques et électroniques de molécules biologiques ou d'assemblages nanostructurés bio-inspirés pour assurer une fonction spécifique dans un dispositif technologique.

L'incorporation de complexes métalliques dans des macromolécules biogéniques permet en particulier de générer des nano-objets moléculaires, nanoparticules fonctionnelles, ou matériaux nanostructurés rédox et/ou photoactifs présentant un fort potentiel en analyse et/ou électronique (bio)moléculaire. Dans ce contexte, l'association de complexes de coordination ou de composés organométalliques avec des architectures peptidiques est un axe de recherche en plein développement. Cet intérêt s'explique largement par les caractéristiques électroniques et/ou optiques remarquables des complexes de coordination, par le rôle essentiel des assemblages peptidiques dans une grande majorité des processus biologiques, en raison de leurs propriétés de transport et d'activation, ainsi que par leur aptitude à s'assembler spontanément en structures de taille nanométrique [1, 2]. L'association de telles architectures, naturelles ou synthétiques, avec des centres actifs métalliques choisis pour leurs propriétés informatives, catalytiques et/ou électroniques, ouvre ainsi de larges perspectives dans la construction de biomolécules, biomatériaux et dispositifs (bio)moléculaires rédox, opto- ou photo-actifs type nanovecteurs, nanosondes, nanocapteurs et nanomachines [3, 4].

A titre d'exemple, la composition et l'organisation de la structure peptidique qui abrite l'hème contrôle la fonction du site actif et favorise l'activation ou le transport de l'oxygène. De nombreux cyclopeptides naturels assurent également le transport et la régulation d'ions métalliques dans les systèmes membranaires grâce à leurs capacités à capturer et relarguer ces espèces. Il est également bien établi que les métalloprotéines naturelles contiennent des ions métalliques leur conférant une réactivité spécifique ou participant à la stabilisation d'une structure peptidique particulière. Partant de ce constat, sur la base de la chimie de

coordination de cations métalliques les chimistes ont développé de nouvelles stratégies (Figure IV-1) pour construire des structures de tailles et de conformations bien définies, comme des hélices ou des feuillets, à partir de peptides synthétiques [5].

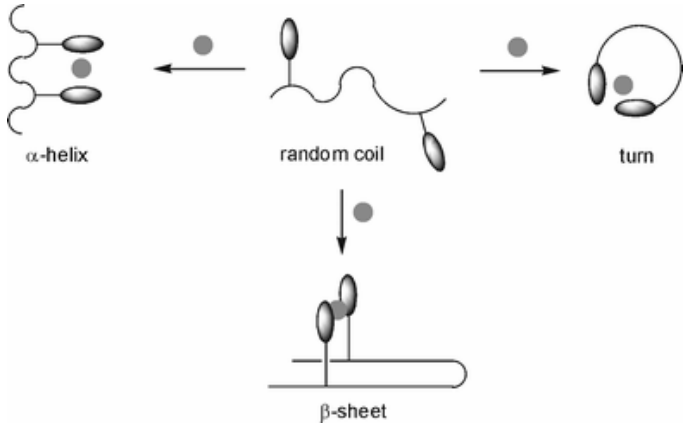



**Figure IV-1** : Différentes possibilités pour induire le repliement d'un peptide par coordination d'un cation métallique [5].

Les chimistes de coordination ont également développé des applications des composés bioorganométalliques, en utilisant des acides aminés ou des peptides comme ligands ou substrats, dans des synthèses catalytiques sélectives [6]. Un exemple caractéristique est décrit sur la Figure IV-2 [7].

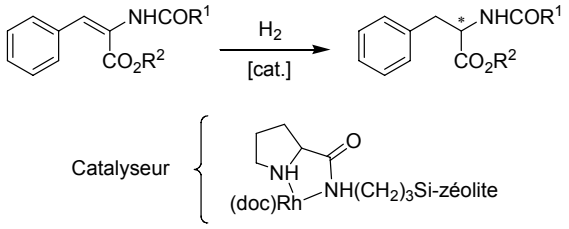



**Figure IV-2** : Hydrogénation énantiosélective d'esters acétamidocinnamate catalysée par des complexes immobilisés proline-amide du RhI [7].

La diversité des acides aminés qui composent ces supramolécules, ainsi que leur propriétés spécifiques (charge, polarité, caractère hydrophile/hydrophobe) rendent les assemblages polypeptidiques particulièrement attractifs pour des applications en détection, transport et/ou distribution contrôlée d'espèces d'intérêt biologique [8]. Il est maintenant bien établi que le greffage de complexes métalliques sur des assemblages biologiques est à la base de la synthèse de biomatériaux rédox-actifs applicables à la construction de dispositifs du type capteur ou interrupteur [2, 9-16].

En particulier, les conjugués du ferrocène avec des acides aminés [17, 18] et des peptides [19] font l'objet de recherches intenses. En effet, en raison de sa grande stabilité à l'air dans les milieux organique et aqueux et de ses propriétés structurales et rédox uniques, associées à une réactivité chimique permettant d'accéder à de multiples dérivés, le ferrocène est sans

aucun doute la brique élémentaire la mieux adaptée à la construction de bioconjugués rédox-actifs. A titre d'exemple, le pseudo-cyclopeptide rédox-actif dérivé du ferrocène, dont la synthèse est décrite Figure IV-3, présente des propriétés de complexation sélective des cations alcalins et alcalino-terreux [15]. Sa sélectivité pour le calcium vis-à-vis du potassium ($K_{Ca^{2+}} / K_{K^+} > 10^5$) est supérieure à celle du complexant naturel qu'est la valinomycine. De plus, l'oxydation du groupe ferrocène est responsable d'une forte déstabilisation des complexes, suite à l'établissement d'une forte répulsion électrostatique entre le cation complexé et le centre ferricinium. Dans le cas du calcium, la constante de complexation dans l'état oxydé ($K_{ox}$ = 2,45.10$^3$ L.mol$^{-1}$) est environ 300 fois plus faible dans l'état réduit ($K_{red}$ = 7,2.10$^5$ L.mol$^{-1}$). Cette déstabilisation entraîne un déplacement significatif du potentiel d'oxydation du centre ferrocène vers des valeurs nettement plus positives ($\Delta E$ = +146 mV). Ce cyclopeptide rédox peut donc être vu comme une sonde, capable de détecter sélectivement des cations alcalino-terreux, mais aussi comme un "interrupteur rédox" dont les propriétés de complexation sont modulables par voie électrochimique.

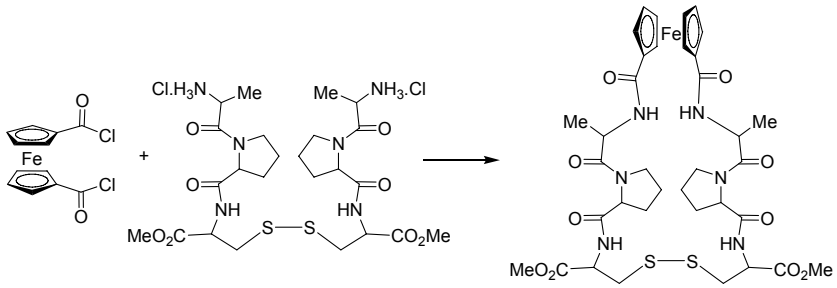



**Figure IV-3** : Synthèse d'un pseudo-cyclopeptide rédox-actif pour la complexation réversible de cations métalliques [15].

Une revue exhaustive assez récente de Van Straveren et Metzler-Note couvre la littérature, de 1957 à 2004, relative aux composés bioconjugués du ferrocène avec, entre autres, les acides aminés, les peptides, les protéines et les carbohydrates [19]. Il faut également signaler la revue de Zatsepin *et al*. consacrée aux conjugués ferrocène-acides nucléiques [17], ainsi que celle de Kraatz qui traite des dérivés ferrocéniques des acides aminés, des peptides et des acides nucléiques [18]. Ces deux revues sont axées en particulier sur les applications des composés bioorganométalliques en détection électrochimique d'oligonucléotides et pour le diagnostic. A titre d'exemple, la Figure IV-4 présente un système pour la détection d'un gène, utilisant un oligonucléotide modifié par un ferrocène-phosphoester [20].

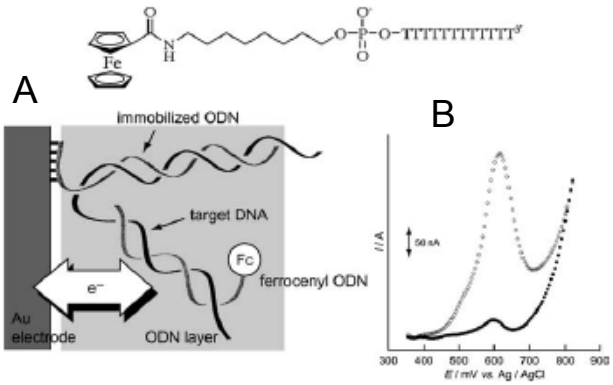



**Figure IV-4** : (A) Représentation de l'interaction entre un brin ferrocénique et l'oligonucléotide complémentaire greffé sur électrode d'or. (B) Réponse électrochimique (voltammétrie à impulsion dérivée) correspondant à la sonde $Fc/Fc^+$ de la chaine peptidique hybridée à l'électrode (gris) comparée à celle enregistrée par interaction non-spécifique à partir d'un chaîne ferrocénique non complémentaire (noir) [20].

Des nano objets ou biomatériaux nanostructurés exprimant l'activité spécifique d'un récepteur biogénique trouvent donc des applications particulièrement intéressantes dans le domaine de la reconnaissance moléculaire informative. Grâce à l'adjonction de centres métalliques rédox- ou opto-actifs, il est en effet possible d'orienter, de contrôler et de quantifier des interactions de type « hôte –invité » *via* la lecture et/ou la modification de l'état (« On » ou « Off ») d'un centre métallique informatif [21]. L'incroyable diversité offerte par l'association d'acides aminés, briques élémentaires des protéines fonctionnelles aux propriétés physico-chimiques spécifiques (charge, polarité, hydrophobicité/hydrophilicité), rend les architectures supramoléculaires polypeptidiques particulièrement attractives pour le chimiste travaillant dans le domaine de la reconnaissance et la détection moléculaire [22].

Dans ce chapitre nous présentons la synthèse et l'étude d'architectures moléculaires rédox-actives construites sur la base d'un cyclodécapeptide appelé RAFT (« Regioselectively Addressable Functional Templates »). Ce type de récepteurs, associant les propriétés informatives de sondes rédox-actives ferrocène aux propriétés structurantes et complexantes de cyclododécapeptides fonctionnalisés, ouvre de larges perspectives dans le domaine de la reconnaissance électrochimique moléculaire. Les deux faces de ces gabarits cyclopeptidiques de taille nanométrique présentent l'avantage d'être sélectivement adressables par des fonctionnalités distinctes [23-25]. L'introduction sélective de fonction thiol ou disulfure sur l'une des faces de cette plateforme évolutive permet en particulier de produire des matériaux structurés par autoassemblage sur une surface d'or [25-27].

La deuxième partie de ce chapitre est consacrée à l'étude physico-chimique d'un cyclopeptide rédox RAFT-ferrocène. Nous détaillerons ses propriétés en reconnaissance électrochimique d'espèces anioniques en phases homogène et supportée.

Dans la dernière partie de ce chapitre nous présenterons la synthèse et la caractérisation d'un récepteur bio-inspiré obtenu par fonctionnalisation d'une des faces du gabarit cyclopeptidique par des ligands endogènes de l'intégrine de séquence -RGD-. Nous montrerons que des matériaux d'électrodes obtenus par auto-assemblage sur or de récepteurs thiol-RAFT-Fc-RGD peuvent être utilisés pour étudier et caractériser des processus d'adhésion cellulaire basés sur la reconnaissance spécifique RGD-intégrine.

## 2. LES GABARITS « RAFTs »

### 2.1. Description des RAFTs.

Le squelette des RAFTs (Regioselective Adressable Functional Template) est un décapeptide cyclique constitué par l'enchaînement de deux séquences identiques -Pro-Gly-Lys-Lys-Lys- (Figure IV-5) [23]. Cette structure est inspirée de celle de la Gramicidine S, un antibiotique de structure cyclodécapeptidique symétrique : c[-Val-Orn-Leu-DPhe-Pro-]$_2$.

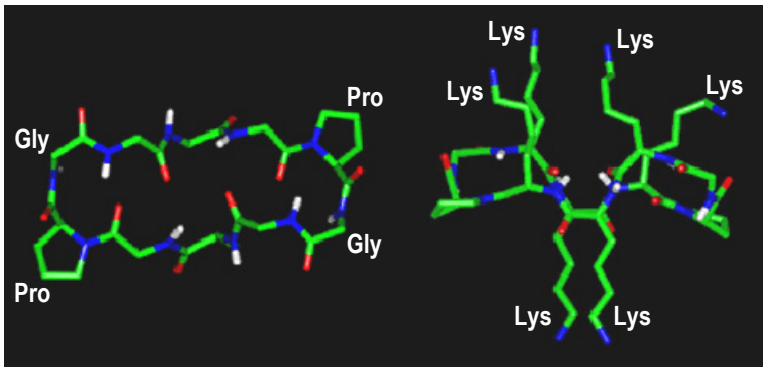



**Figure IV-5** : Structure tridimensionnelle d'un RAFT.

Des études RMN ($^1$H - 2D), soutenues par des structures cristallines aux rayons X, ont montré que le RAFT est composé d'un feuillet β antiparallèle, relié par deux coudes -Pro-Gly- de série L, stabilisant la conformation du cyclodécapeptide en solution [28, 29]. Outre la rigidité structurale et la stabilité conformationnelle en solution, la structure cyclique des matrices est par ailleurs susceptible de leur conférer une plus grande résistance aux enzymes protéolytiques dans le cadre d'une utilisation *in vivo*. Les études de diffraction des rayons X, réalisées sur une matrice du type c[-p-G-F(p-$NO_2$)-A-F(p-$NO_2$)-], ont en outre permis d'accéder aux paramètres de taille du gabarit (L ~ 10 Å et l ~ 5-6 Å) et aux distances qui séparent les atomes des chaînes latérales des résidus centraux (Figure IV-6) [29].

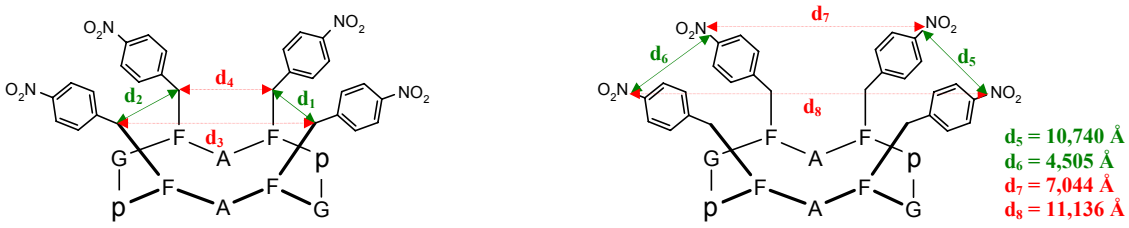



**Figure IV-6** : Détermination des principaux paramètres de taille d'un gabarit c[-p-G-F(pNO$_2$)-A-F(pNO$_2$)-]$_2$.

Les chaînes latérales des six résidus lysines de la partie centrale se trouvent orientées de part et d'autre du plan moyen du cycle. Les quatre résidus lysines encadrant les deux coudes -Pro-Gly- ont leur chaîne latérale qui pointe du même côté du cycle (par convention appelé face supérieure du RAFT), tandis que les deux résidus lysines centraux ont leur chaîne latérale qui pointe vers le côté opposé (face inférieure, cf. Figure IV-5). Les RAFTs présentent donc deux faces d'adressage et six sites d'ancrage de motifs structuraux (-NH$_2$ des chaînes latérales des six résidus lysines). Ces sites sont facilement différentiables au moyen de groupes protecteurs orthogonaux, permettant l'accrochage de différents motifs et assurant l'indépendance des deux faces du gabarit. Une modification de la séquence peptidique du RAFT permet d'obtenir des RAFT à un et à deux domaines (Figure IV-7).

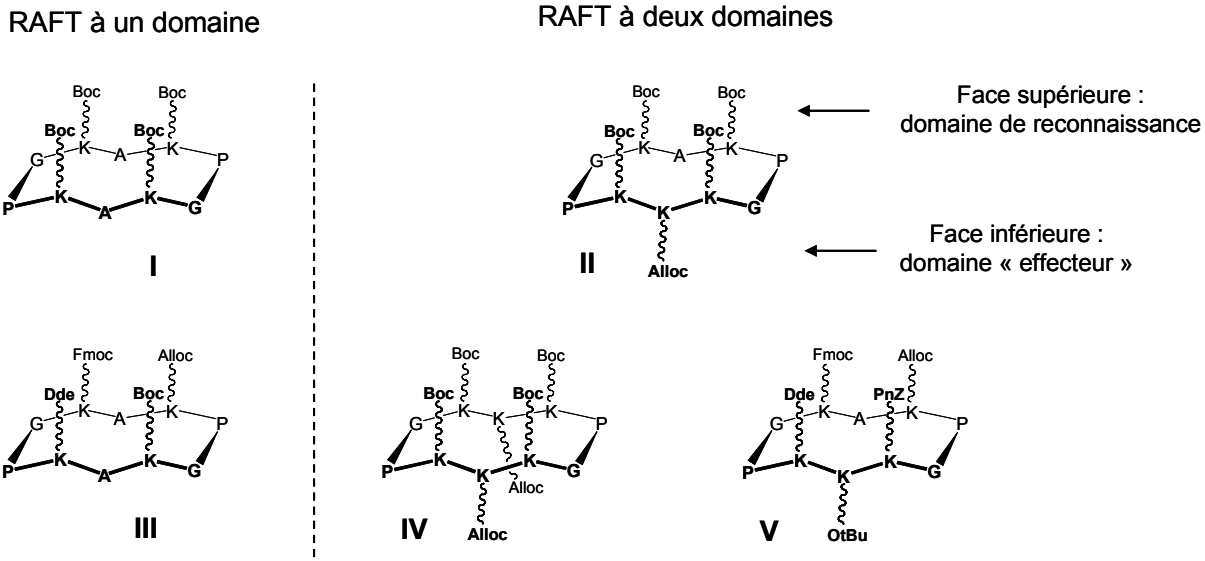



**Figure IV-7** : Représentation des différents types de RAFTs I à V se différenciant par le jeu des groupements protecteurs orthogonaux.

Les RAFTs à un domaine :

Ils sont constitués de quatre résidus lysines dont les chaînes latérales sont orientées du même coté du cycle, les résidus centraux étant remplacés par des résidus alanines. Ceci

conduit à l'obtention d'une matrice ne présentant qu'une seule face d'adressage (face supérieure).

Les chaînes latérales des résidus lysines peuvent être protégées par un seul type de groupe protecteur conduisant alors à un intermédiaire adéquat pour l'attachement de plusieurs éléments identiques (RAFT de type I) ou bien par des groupements orthogonaux pour le greffage de 2 à 4 motifs différents (RAFT de type III). Ces derniers ont été notamment utilisés pour l'assemblage de boucles peptidiques sur une matrice pour la construction de mimes de récepteurs ou de métalloprotéines [30, 31].

Les RAFTs à deux domaines :

L'utilisation de deux types de groupes protecteurs orthogonaux sur chacune des deux faces permet l'assemblage de deux modules fonctionnels différents. (RAFTs de types II ou IV). Ce type de RAFT a notamment été utilisé pour la conception de biocapteurs : un domaine est utilisé pour présenter quatre copies d'un même antigène, l'autre pour adsorber la molécule sur une surface d'or pour des études SPR [25, 26].

# 3. SYNTHESE, CARACTERISATION ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES RAFT-FERROCENE 121 ET 130a

## 3.1. Synthèse des RAFT-ferrocène 121 et 130a

Les cyclodécapeptides de type RAFT sont constitués de sites d'ancrage protégés orthogonaux qui sont orientés de part et d'autre du macrocycle [23, 28, 29]. Ces systèmes adressables de façon régiosélective sont idéalement conçus pour introduire des groupements fonctionnels complémentaires par l'intermédiaire de lien oxime (Figure IV-8A) [32]. Cette méthode de fonctionnalisation est efficace, compatible avec une large variété de fonctions chimiques, n'utilise aucun agent de couplage et nécessite peu de manipulations chimiques. Compte tenu de l'intérêt de ces architectures peptidiques en reconnaissance d'espèces anioniques, nous avons développé une stratégie de synthèse permettant d'introduire quatre sondes rédox ferrocène sur la face supérieure du gabarit. Nous avons par la suite mis à profit le caractère évolutif de cette plateforme peptidique pour introduire un pont disulfure sur la face inférieure afin d'envisager l'immobilisation du peptide rédox sur électrode d'or sous la forme d'une monocouche auto-assemblée (Figure IV-8B et C).

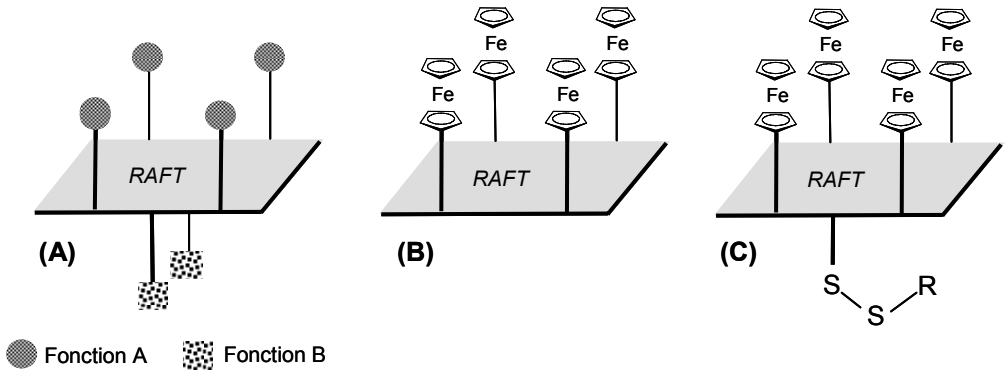



**Figure IV-8** : Représentation schématique du RAFT avec une (B) ou deux faces (C) fonctionnalisées.

Le choix judicieux des étapes de protection/déprotection des acides aminés ainsi que leur place dans la séquence peptidique conduit à la formation des cyclodécapeptides désirés, avec une (Figure IV-8B) ou deux faces (Figure IV-8C) fonctionnalisées. Les précurseurs linéaires **116** H-Lys(Boc)-Lys(Alloc)-Lys(Boc)-Pro-Gly-Lys(Boc)-Ala-Lys(Boc)-Pro-Gly-OH et **122** H-Lys(Boc)-Ala-Lys(Boc)-Pro-Gly-Lys(Boc)-Ala-Lys(Boc)-Pro-Gly-OH ont été synthétisés en utilisant une stratégie standard Fmoc/*t*Bu de chimie en phase solide, sur résine Sasrin$^{TM}$ [23]. Cette stratégie consiste à assembler un premier acide aminé, protégé sur sa partie *N*-terminale par un groupement Fmoc, sur une résine fonctionnalisée. Ce groupement protecteur est ensuite déprotégé à l'aide d'un mélange pipéridine/DMF, puis un deuxième acide aminé protégé est couplé au premier en utilisant un agent de couplage, le PyBOP, qui permet d'éviter l'épimérisation des acides aminés. Cette opération est répétée jusqu'à formation des décapeptides linéaires. La déprotection de la dernière fonction Fmoc se poursuit par le décrochage de la chaîne peptidique de la résine pour former **116** et **122**. A titre d'exemple, la Figure IV-9 représente les différentes étapes de protection/déprotection nécessaires à l'obtention de **122**. La cyclisation entre les parties *N*- et *C*-terminales des peptides linéaires a été réalisée à haute dilution dans le DMF à l'aide de PyBOP pour former les cyclodécapeptides **117** et **123** (Figure IV-10 et Figure IV-11) avec des rendements quantitatifs. La préorganisation spatiale induite par les deux coudes β formés par la proline des peptides linéaires **116** et **122** favorise la réaction de couplage entre la fonction amine de la lysine et la fonction acide de la glycine. Selon une procédure décrite dans la littérature [23, 33], le cyclopeptide **120** peut être obtenu à partir de **117** en trois étapes avec un rendement global de 64 % (Figure IV-10).

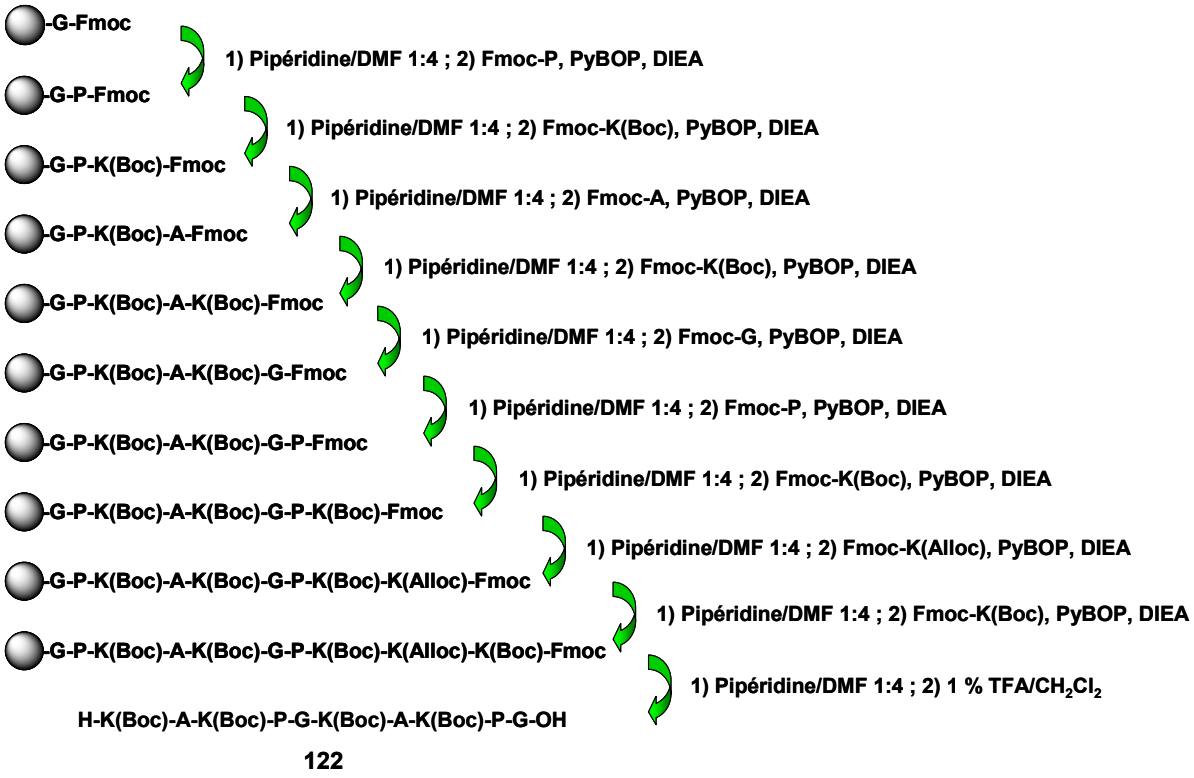



**Figure IV-9** : Schéma de synthèse du décapeptide linéaire **122** (rendement global de 65 % depuis le greffage du premier peptide).

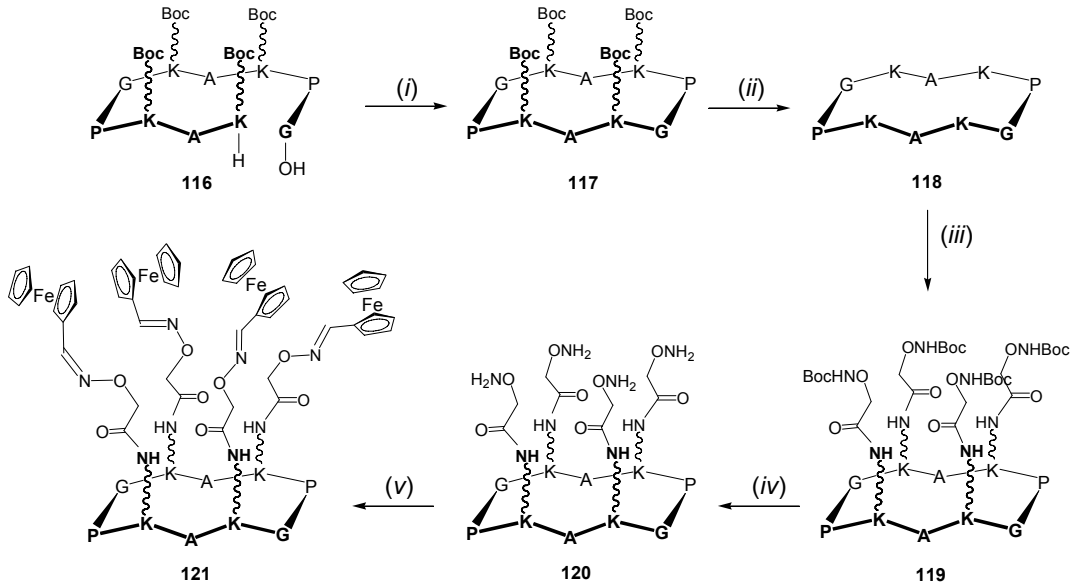



**Figure IV-10** : Schéma de synthèse du RAFT-4Fc **121**. (*i*) PyBOP, DIPEA, 0,5 mM dans le DMF, 30 min. ; (*ii*) 50 % TFA/$CH_2Cl_2$ (v/v), 1 h ; (*iii*) BocNHOCH$_2$CO-NHS, DIPEA, DMF, 1 h ; (*iv*) TFA/$CH_2Cl_2$/TIS/$H_2O$ (50/40/5/5) (v/v), 1 h ; (*v*) Fc-CHO, tampon acétate (0,1 mol/L, pH 4,6)/$CH_3CN$ (50/50) (v/v), 7 h ;

La substitution de la face opposée par un groupement disulfure requiert une modification de la stratégie initiale en utilisant une lysine protégée qui permet une introduction sélective d'un fragment Cystéine-(*t*Buthio) (Figure IV-11). La déprotection du groupe Alloc de **123** est réalisée en présence de palladium et de $PhSiH_3$ [34] pour générer l'amine libre avec un excellent rendement (Figure IV-11). L'acylation de cette amine par l'acide aminé protégé Fmoc-Cystéine-*t*Buthio conduit au dérivé **125a** (Fmoc-Cystéine-*t*Buthio)-RAFT$(Boc)_4$. Cet intermédiaire est ensuite déprotégé dans un mélange 50/50 TFA/$CH_2Cl_2$ (v/v) puis acylé avec le *N*-Boc-*O*-(carboxyméthyl)-hydroxylamine pour former le cyclodécapeptide totalement protégé **127a** (Fmoc-Cystéine-*t*Buthio)-RAFT$(-ONH-Boc)_4$. Le groupement protecteur Fmoc de la Cystéine est éliminé dans un mélange pipéridine/DMF 20/80 (v/v) (**128a**, Figure IV-11). Le traitement de cet intermédiaire par un mélange de TFA/triisopropylsilane (TIS)/$H_20$/$CH_2Cl_2$ 50/5/5/40 (v/v), suivi par une purification par RP-HPLC, fournit le peptide envisagé (Cystéine-*t*Buthio)RAFT$(COCH_2ONH_2)_4$ **129a** en six étapes avec un rendement global de 28 %. L'utilisation du TIS permet de nous affranchir de la réaction secondaire concernant l'attaque nucléophile de l'oxyamine sur le carbocation $tBu^+$ qui se forme lors de la déprotection des groupements Boc. Les peptides **120** et **129a**, présentant quatre fonctions oxyamine très réactives, sont les intermédiaires clés de la synthèse des conjugués RAFT-ferrocène. Les récepteurs RAFTs **121** et **130a** sont en effet aisément obtenus par condensation du ferrocènecarboxaldéhyde sur les RAFTs **120** et **129a** en milieu tamponné (tampon acétate) dans l'acétonitrile (Figure IV-11). Cette réaction est achevée après 7 heures d'agitation en utilisant un léger excès d'aldéhyde (1,2 équivalents molaires par rapport à la fonction oxyamine) et les rendements en RAFT-4Fc **121** et en thiol-RAFT-4Fc **130a** sont respectivement de 46 et 49 %. Précisons que les décapeptides **121** et **130a** sont sensibles à la lumière. Il faut donc réaliser leur synthèse, leur purification ainsi que leur manipulation à l'abri de la lumière. La nature des dérivés purifiés est par ailleurs confirmée par spectrométrie de mass électrospray. A titre d'exemple, les spectres théoriques et expérimentaux du récepteur **130a** sont représentés Figure IV-12.

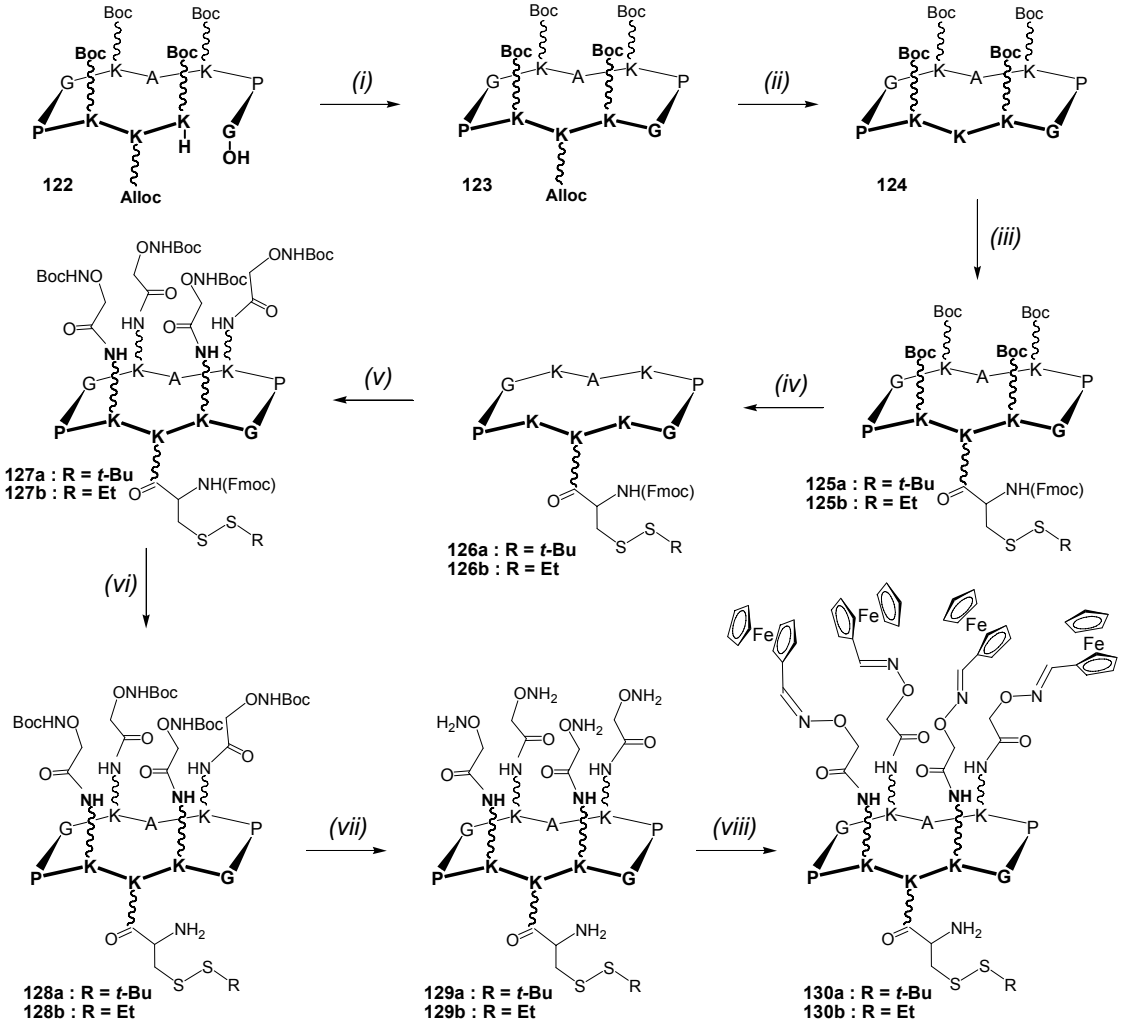



**Figure IV-11** : Schéma de synthèse du thiol-RAFT-4Fc **130a** et **b**. (*i*) PyBOP, DIPEA, 0,5 mM dans le DMF, 30 min. ; (*ii*) $Pd(PPh_3)_4$, $PhSiH_3$, $CH_2Cl_2$, 1 h ; (*iii*) FmocCys(S-*t*-Bu)OH, PyBOP, DIPEA, DMF, 1 h ; (*iv*) TFA/$CH_2Cl_2$ (50/50) (v/v), 1 h ; (*v*) $BocNHOCH_2CO$-NHS, DIPEA, DMF, 1 h ; (*vi*) DMF/pipéridine (80/20) (v/v), 30 min ; (*vii*) TFA/$CH_2Cl_2$/TIS/$H_2O$ (50/40/5/5) (v/v), 1 h ; (*viii*) Fc-CHO, tampon acétate (0,1 mol/L, pH 4,6)/$CH_3CN$ (50/50) (v/v), 7 h.

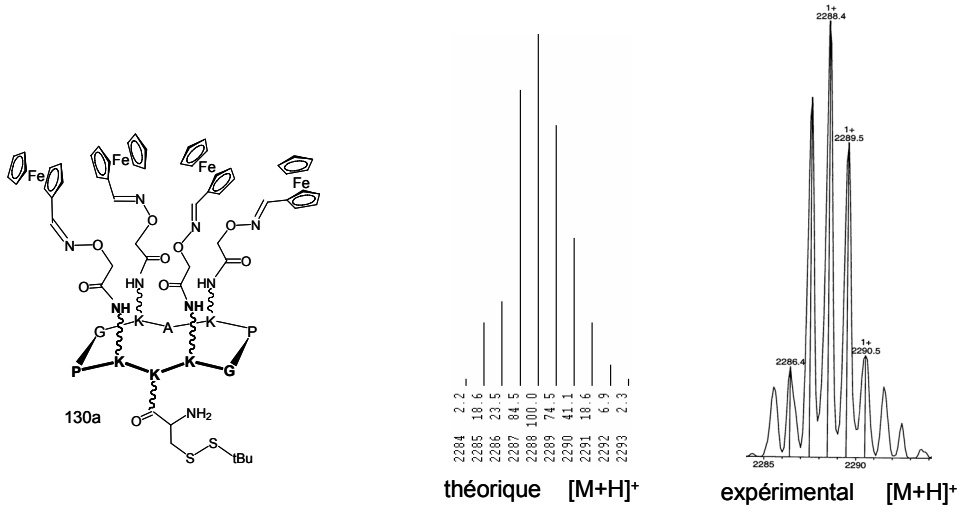



**Figure IV-12** : Profils isotopiques théorique et expérimental de **130a** (obtenu par spectrométrie de masse électrospray en mode positif).

## 3.2. Caractérisation physico-chimique des RAFT-ferrocène 121 et 130a

### 3.2.1. Caractérisation électrochimique du RAFT-4Fc 121 en milieu homogène

Les propriétés électrochimiques du RAFT-ferrocène **121** en solution dans un mélange $CH_3CN/H_20$ 70/30 (v/v) 0,1 M TBAP ont été étudiées par voltammétrie cyclique en utilisant une électrode de carbone vitreux de 3 mm de diamètre. Ces conditions ont permis d'éviter les phénomènes d'adsorption à l'électrode systématiquement observés en milieu purement organique, mis en évidence par un pic de redissolution cathodique sur le voltammogramme cyclique. Le comportement électrochimique de molécules à centres rédox multiples a fait l'objet de nombreuses études [35, 36]. Il a en particulier été démontré [37] que les transferts d'électrons vers ou à partir de molécules contenant des centres rédox chimiquement identiques n'interagissant pas entre eux présentent une courbe courant-potentiel similaire à celle observée pour un centre électroactif unique ($\Delta E_p$ = 58 mV à 25 °C), mais avec une amplitude déterminée par le nombre total de centres rédox (voir paragraphe I-4.2.4.). Lorsque chaque centre est caractérisé par le même potentiel standard $E_m°$ et adhère à l'équation de Nernst indépendamment de l'état d'oxydation des autres centres de la molécule, il est possible de calculer les potentiels formels correspondant aux états d'oxydation successifs de tous les centres rédox de la molécule. Les dimensions nanométriques du RAFT-ferrocène **121** suggèrent l'absence d'interaction électrostatique entre chacun des centres rédox-actifs, tout du moins en milieu aqueux très solvatant qui défavorise la formation de liaisons hydrogènes intramoléculaires. Théoriquement, les potentiels d'oxydation formels des ferrocènes de **121** ($E_1°$, $E_2°$, $E_3°$, $E_4°$) devraient être égaux à $E_m° - (RT/F)\ln 4$, $E_m° - (RT/F)\ln(3/2)$, $E_m° + (RT/F)\ln(3/2)$ et $E_m° + (RT/F)\ln 4$ [37]. Ceci est confirmé expérimentalement puisque la courbe de voltammétrie cyclique enregistrée à une concentration de $2{,}5.10^{-4}$ M révèle une seule vague (Figure IV-13A) caractérisée par $E_{pa}$ = 0,209 V et $E_{pc}$ = 0,134 V (vs $Ag/Ag^+$). Ces valeurs restent inchangées pour des vitesses de balayage inférieures à 400 $mV.s^{-1}$, témoignant du caractère nernstien de ce système dans ces conditions. De plus, l'évolution linéaire de l'intensité du courant de pic en fonction de la racine carré de la vitesse de balayage ($\nu$) est en accord avec une réponse électrochimique contrôlée par la diffusion (Figure IV-13B). Le potentiel standard du ferrocène, $E_m°$, peut ainsi être estimé par le potentiel de demi-vague $E_{1/2} = (E_{pa} + E_{pc})/2$ = 0,171 V. Le coefficient de diffusion $D_1 = 2{,}3 \times 10^{-6}$ $cm^2.s^{-1}$ a été calculé en supposant qu'il est indépendant de l'état d'oxydation du RAFT-ferrocène et que l'intensité du

courant de pic correspond au transfert successif de quatre électrons. Le voltammogramme expérimental de **121** et la courbe simulée en considérant les potentiels formels d'oxydation successifs $E_1°$, $E_2°$, $E_3°$, $E_4°$ introduits précédemment sont représentés sur la Figure IV-13A. Ces deux courbes sont tout à fait comparables bien qu'un $\Delta E_p$ de 75 mV légèrement supérieur soit observé pour la courbe expérimentale. Cette légère déviation à la théorie a déjà été remarquée dans le cas de molécules constituées de multiples sites rédox n'interagissant pas entre eux [38] et peut être attribuée à une chute ohmique non totalement compensée, à de légères interactions entre les centre rédox adjacents, à des changements structuraux, ou à des changements de coefficients de diffusion lors de l'oxydation ou de la réduction du système rédox.

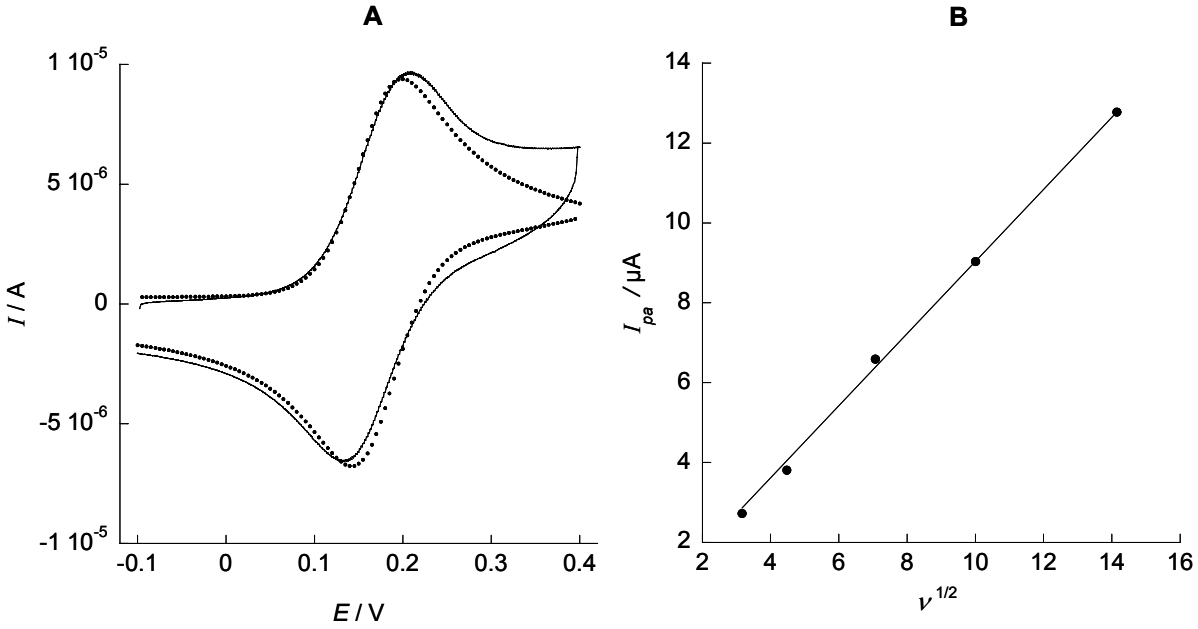



**Figure IV-13** : (A): Courbe de voltammétrie cyclique ($\nu$ = 100 mV.s$^{-1}$) sur électrode de carbone vitreux (diam. 3 mm) d'une solution à 2,5 × 10$^{-4}$ mol.L$^{-1}$ de **121** dans un mélange 0,1 M TBAP/70% $CH_3CN$/30% $H_2O$ (v/v) *vs* $Ag/Ag^+$ (électrode de référence). La courbe en pointillés correspond au voltammogramme simulé à l'aide de Digisim® en supposant quatre transferts d'électron successifs de type nernstien avec $E_m°$ = 0,171 mV et $E_1°$, $E_2°$, $E_3°$, $E_4°$ respectivement égale à $E_m° - (RT/F)\ln 4$, $E_m° - (RT/F)\ln(3/2)$, $E_m° + (RT/F)\ln 4$, $E_m° + (RT/F)\ln(3/2)$. (B): Tracé de $I_{pa}$ en fonction de $\nu^{1/2}$.

## 3.2.2. Monocouches auto-assemblées du thiol-RAFT-4Fc 130a sur électrode d'or

### 3.2.2.1. Etude de l'immobilisation par Microbalance à quartz

L'immobilisation du thiol-RAFT-ferrocène **130a** sur une surface d'or a été caractérisée par des expériences de microbalance à quartz (QCM-D) et de voltammétrie cyclique. La

Figure IV-14 montre une expérience de QCM-D réalisée dans un mélange $CH_3CN/H_2O$ 50/50 (v/v). La variation de fréquence enregistrée a été normalisée par rapport au numéro de l'harmonique. Il n'a pas été possible d'obtenir une stabilisation parfaite de la fréquence de résonance et de la dissipation dans ce milieu. Dans nos conditions expérimentales, la déviation continue et linéaire était due à une modification progressive par l'acétonitrile des propriétés mécaniques des joints toriques utilisés pour maintenir le quartz dans la chambre de mesure. En prenant en compte cette déviation linéaire, nous avons cependant pu analyser les résultats de cette expérience de QCM-D en suivant les harmoniques 5 et 7 qui sont moins sensibles aux problèmes mécaniques liés au quartz.

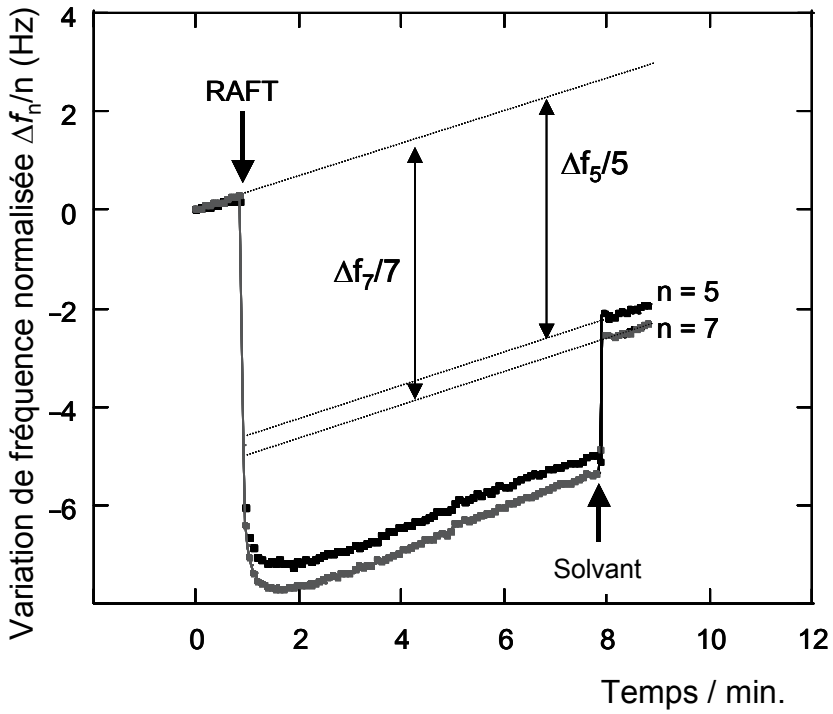



**Figure IV-14** : Suivi du greffage de **130a** sur un cristal de quartz recouvert d'or par QCM-D. La variation de fréquence $\Delta f_n/n$ est normalisée par rapport au numéro de l'harmonique où n correspond à la $5^{ème}$ et à la $7^{ème}$ harmonique (25 et 35 Hz respectivement) de la fréquence fondamentale de résonance du cristal de quartz (5 MHz). La concentration en thiol-RAFT-Fc est de $10^{-3}$ mol.$L^{-1}$ dans une solution $CH_3CN/H_2O$ 50/50 (v/v).

L'injection de **130a** à $t$ = 1 min. (2 mL, $10^{-3}$ M) conduit à la décroissance rapide de la fréquence de résonance durant la première minute suivi de sa stabilisation. En parallèle, le facteur de dissipation D (Equation IV-1) correspondant au processus d'immobilisation reste inférieur à $10^{-6}$.

$$D = \frac{\text{énergie dissipée par oscillation}}{2\pi.(\text{énergie totale stockée dans le système})} \qquad \textbf{Equation IV-1}$$

Expression du facteur de dissipation.

Lorsque le quartz est rincé avec le solvant d'étude (à $t$ = 8 min.), la fréquence de résonance est à nouveau modifiée et la variation de fréquence normalisée $\Delta f_n/n$ atteint finalement une valeur de 5,3 et 5,9 Hz respectivement pour les harmoniques 5 et 7. Ces résultats sont en accord avec la formation très rapide d'une monocouche de thiol-RAFT-ferrocène greffée sur la surface d'or. Ces résultats expérimentaux indiquent que la monocouche auto-assemblée de **130a** se comporte comme un film rigide et fin, ce qui nous permet d'appliquer la relation de Sauerbrey (Equation IV-2) pour calculer la variation de masse $\Delta m$ correspondant à l'adsorption de **130a** à la surface du quartz d'or.

$$\Delta m = -C\frac{\Delta f_n}{n} \qquad \textbf{Equation IV-2}$$

Relation de Sauerbrey avec C = 17,7 ng.Hz$^{-1}$.cm$^2$ pour un cristal de quartz de fréquence fondamentale 5 MHz.

Une masse par unité de surface de 99 ng/cm$^2$ estimée pour cette monocouche biomoléculaire correspond à une couverture de surface de 4,33.10$^{-11}$ mol/cm$^2$ et une surface moléculaire de 384 Å$^2$ (surface occupée par molécule), en supposant que la différence de masse mesurée n'est due qu'au greffage de **130a**. Cette valeur est à comparer avec la taille du cyclodécapeptide **130a** estimée par modélisation moléculaire. La dimension du macrocycle de **130a** est d'environ 15 Å × 6 Å tandis que la distance entre les ferrocènes et le groupement disulfure atteint plus de 25 Å dans une conformation étirée (Figure IV-15).

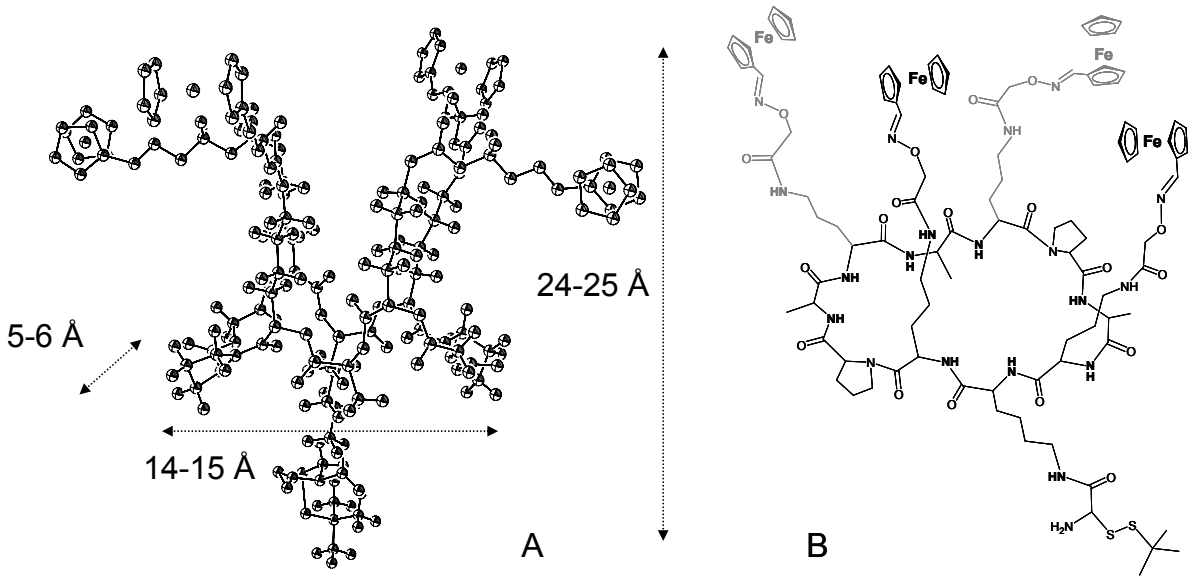



**Figure IV-15** : (A) Modélisation moléculaire de **130a** avec InsightII-Discover 2000 et (B) représentation schématique de **130a**.

Par ailleurs, la distance entre deux motifs ferrocène adjacents peut atteindre jusqu'à 30 Å. Ces estimations suggèrent clairement que c'est la conformation des bras ferrocényle qui contrôle la surface occupée par la molécule de RAFT-ferrocène greffée sur l'électrode. Dans le cas d'un arrangement parallèle du macrocycle peptidique sur la surface de l'électrode, la surface occupée par une molécule serait d'au moins 225 $Å^2$ (15 Å × 15 Å) ce qui est compatible avec la valeur de 384 $Å^2$ trouvée par QCM-D.

### 3.2.2.2. Caractérisation par ellipsométrie

Des mesures ellipsométriques nous ont permis de confirmer l'épaisseur du film estimée par modélisation moléculaire. Les paramètres ellipsométriques ont été mesurés à 630,2 nm et à différents angles d'incidence compris entre 50° et 80°. Les propriétés optiques de la surface d'or du quartz ont été ajustées sur la base d'un modèle optique à deux phases : le substrat (s) et l'air ambiant. Les résultats suivants ont été obtenus (mse = 1,26) : $n_s$ = 0,197 ± 0,011 ; $k_s$ = 3,357 ± 0,011 ($n_s$ et $k_s$ représentant respectivement l'indice de réfraction et le coefficient d'extinction du substrat). Ces valeurs ont été utilisées pour ajuster les valeurs de $\psi$ et $\Delta$ de la surface d'or modifiée par **130a**. Cependant, les équations ellipsométriques ne permettent pas d'obtenir une estimation indépendante de l'indice de réfraction et de l'épaisseur. Nous avons donc supposé que l'indice de réfraction de la monocouche auto-assemblée de **130a** est de 1,45, valeur classiquement utilisée pour les monocouches organiques [39]. L'ajustement paramétrique des courbes obtenues par ellipsométrie (Figure IV-16), en utilisant un modèle optique classique à trois phases (substrat/produit adsorbé/air), conduit à une épaisseur $d$ = 23,1 ± 1,6 Å et à $k$ = 0,08 ± 0,047 (mse = 1,15). Il faut souligner que l'épaisseur du film mesurée par ellipsométrie est en accord avec les valeurs trouvées par modélisation moléculaire. Un coefficient d'extinction non nul ($k$) a du être considéré pour tenir compte du déplacement négatif de $\psi$ observé lors du greffage de **130a** sur la surface d'or. Ce déplacement négatif s'explique par une absorption non négligeable du film à $\lambda$ = 630,2 nm, longueur d'onde à laquelle les mesures ellipsométriques ont été effectuées. Cette faible absorption est attribuée à des traces de ferricinium formées lors du séchage à l'air de la monocouche de **130a**. Un phénomène de dépolarisation peut également être à l'origine d'une valeur non nulle de $k$.

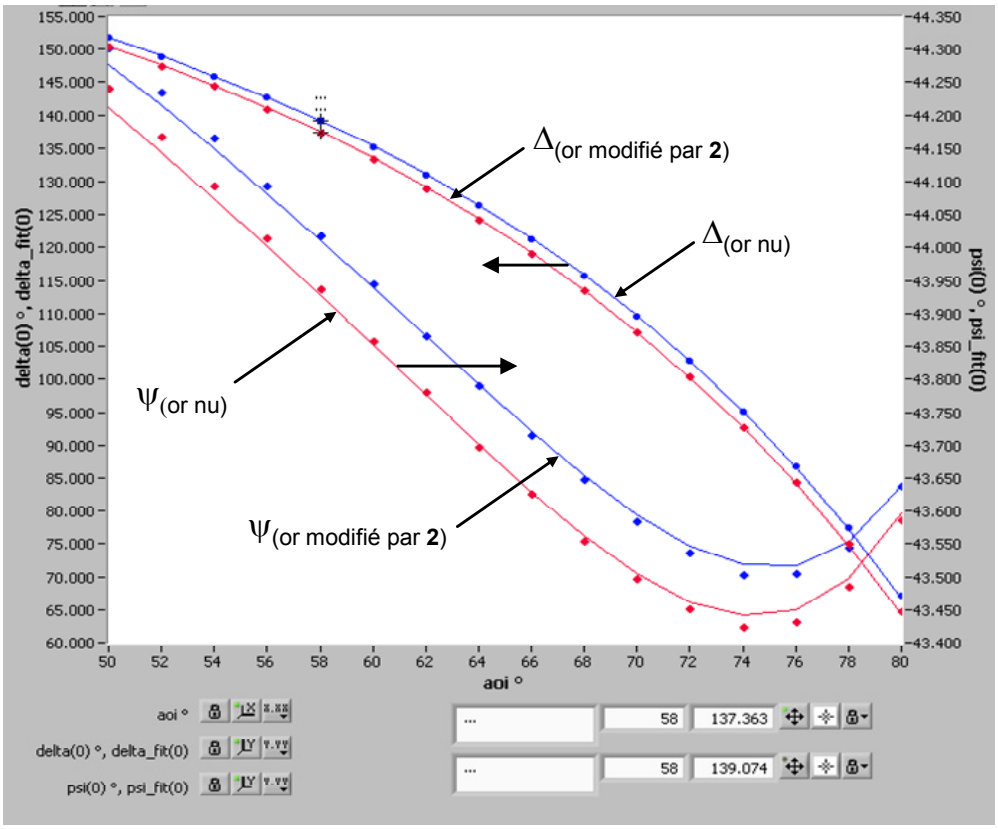



**Figure IV-16** : valeurs expérimentales de Δ et ψ (points) et courbes d'ajustement correspondantes (trait continu) en fonction de l'angle d'incidence mesuré sur l'or nu et sur l'or modifié par auto-assemblage de **130a**.

### 3.2.2.3. Caractérisation électrochimique

Afin de caractériser plus en détail ces matériaux nanostructurés, des expériences de voltammétrie cyclique ont été réalisées sur des microélectrodes d'or (25 µm de diamètre) modifiées par **130a**. Chaque expérience est précédée d'un lavage et d'un polissage minutieux des électrodes nues (voir partie V-4.2.). Le facteur de rugosité τ (Equation IV-3) après restructuration, a été déterminé par voltammétrie cyclique en milieu aqueux 0,5 M $H_2SO_4$, pour évaluer la surface spécifique $S_{spé}$ de chaque électrode (Figure IV-27).

$$\tau = \frac{S_{spé}}{S_{géom}} = \frac{Q_{red}}{420.S_{géom}} \qquad \textbf{Equation IV-3}$$

Avec $S_{spé}$ : surface spécifique (surface réelle), $S_{géom}$ : surface géométrique de l'électrode, $Q_{red}$ : charge sous le pic de réduction.

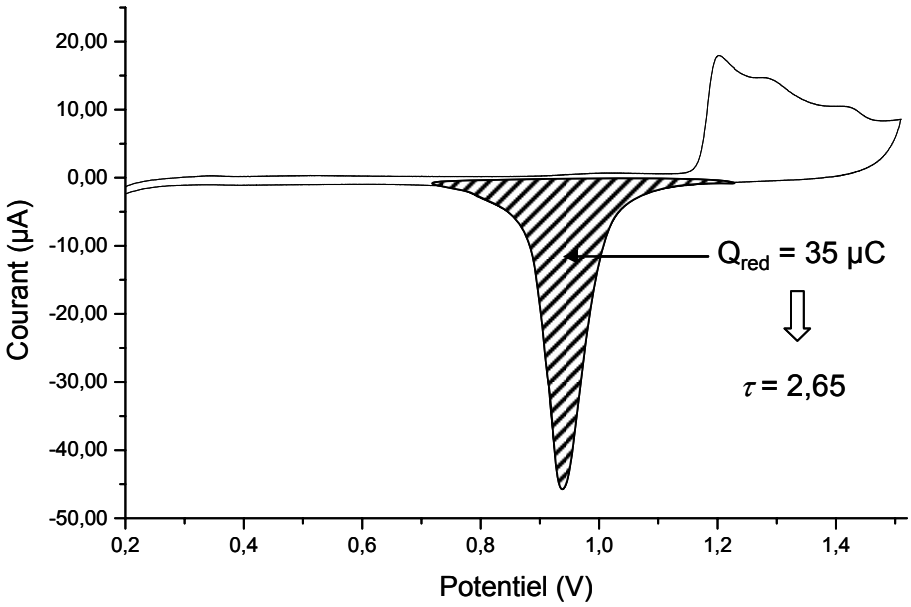



**Figure IV-17** : Courbe voltammétrique enregistrée après restructuration d'une électrode d'or nue ($H_2O$ 0,5 M $H_2SO_4$, électrode de travail : Au Ø = 2 mm, contre-électrode : fil de Pt, électrode de référence : Ag|AgCl|NaCl saturé dans $H_2O$).

La caractérisation électrochimique des monocouches de **130a** sur microélectrodes d'or a été réalisée en milieu aqueux $NaClO_4$ 0,1 M pour de valeurs de pH < 6. En milieu plus basique, l'oxydation des ferrocènes apparaît sous la forme de signaux irréversibles. Cette irréversibilité s'explique par l'hydrolyse de la fonction oxyamine en milieu basique (pH > 8-9) favorisée par l'oxydation du ferrocène. La Figure IV-18 montre une série de courbes de voltammétrie cyclique enregistrées en solution aqueuse $NaClO_4$ 0,1 M (pH = 5,4), pour des vitesses de balayage $\nu$ croissantes sur une microélectrode d'or modifiée par **130a**. Pour des vitesses inférieures à 1 V/s, les voltammogrammes présentent des vagues d'oxydation et de réduction symétriques caractéristiques d'une espèce rédox immobilisée. Le nombre de molécules par unité de surface, et donc la surface occupée par une molécule, peuvent être estimés par intégration de la vague d'oxydation. La charge $Q_a$ ainsi calculée est divisée par le facteur de rugosité $\tau$ afin de rapporter la quantité de réactifs immobilisés à la surface géométrique des électrodes. Sur microélectrode d'or, le nombre de moles de **130a** immobilisé par unité de surface (~ $6.10^{-11}$ mol.cm$^{-2}$) est supérieur à celui obtenu par modification des quartz d'or utilisés en QCM-D (~ $4.10^{-11}$). Cet écart significatif peut être attribué aux différences d'état de surface des deux types de substrats utilisés (électrode et quartz) puisque la rugosité de la surface d'or du quartz est presque parfaite (~1) tandis que celle de la microélectrode d'or polycristalline est d'environ 2,5.

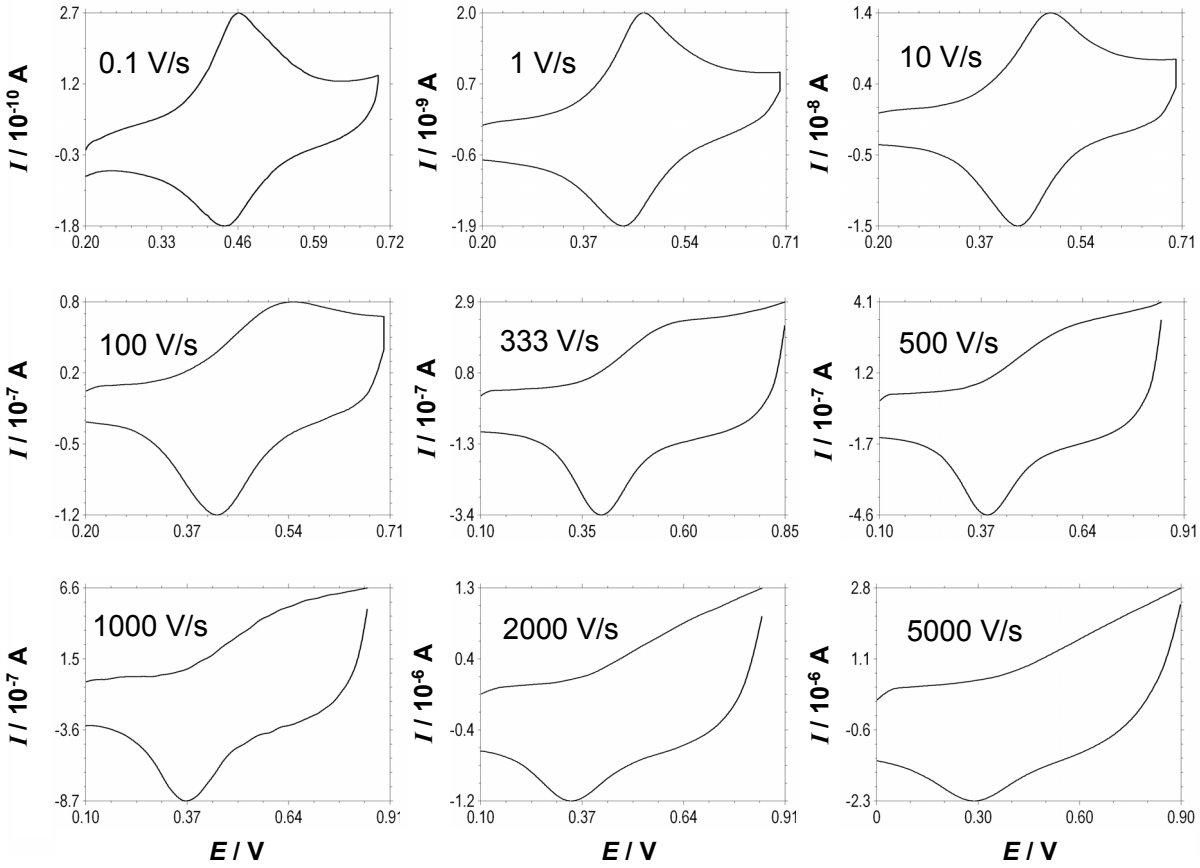



**Figure IV-18** : Courbes de voltammétrie cyclique d'une microélectrode d'or (Ø = 25 µm) modifiée par une monocouche auto-assemblée de **130a** enregistrées en milieu aqueux (0,1 M $NaClO_4$, 0,1 ≤ $\nu$ ≤ 5000 V/s, contre-électrode : fil de Pt, référence : Ag|AgCl|NaCl saturé dans $H_20$, pH = 5,4).

Même à très faible vitesse de balayage, l'écart de potentiel entre le pic d'oxydation et de réduction $\Delta E_p$ est d'environ 20 mV et n'atteint jamais la valeur théorique de 0 mV, comme on pourrait l'attendre pour une espèce rédox immobilisée (Tableau IV-1). Cependant, l'allure du voltammogramme ainsi que les potentiels de pics restent inchangés jusqu'à des vitesses de balayage égales à 1 V/s. Ces caractéristiques électrochimiques observées à faible vitesse de balayage sont compatibles avec un comportement nernstien et un potentiel de demi-vague $E_{1/2}$ = 0,453 V *vs* Ag|AgCl. La largeur à mi-hauteur des pics d'oxydation et de réduction, respectivement $\Delta E_{fwhma}$ et $\Delta E_{fwhmc}$ (environ 110 mV) est légèrement supérieure à la valeur théorique de 90 mV. Cette différence peut s'expliquer par un désordre de la monocouche auto-assemblée qui rend inéquivalent l'environnement ainsi que les potentiels standards $E_m°$ des groupements ferrocène.

**Tableau IV-1** : Propriétés électrochimiques de la monocouche auto-assemblée de **130a** sur microélectrode d'or dans une solution aqueuse 0,1 M en $NaClO_4$ à 1 V/s, pH = 5,4.

| | Microélectrodes (Ø ~25 μm)[a] |
|---|---|
| $E_{pa}$ (V) | 0,462 ± 0,009 |
| $E_{pc}$ (V) | 0,442 ± 0,003 |
| $E_{1/2}$ (V) | 0,453 ±0,005 |
| $\Delta E_p = E_{pa} - E_{pc}$ (V) | 0,020 ± 0,006 |
| $\Delta E_{fwhm,a}$ (V) | 0,112 ± 0,006 |
| $\Delta E_{fwhm,c}$ (V) | 0,110 ± 0,006 |
| $Q_a/\tau$ (C) | $1{,}18.10^{-10} \pm 0{,}31.10^{-10}$ |
| $Q_c/\tau$ (C) | $-1{,}27.10^{-10} \pm 0{,}49.10^{-10}$ |
| $\Gamma_a$(RAFT) (mol.cm$^{-2}$) | $6{,}2.10^{-11} \pm 1{,}6.10^{-11}$ |
| $\Gamma_c$(RAFT) (mol.cm$^{-2}$) | $6{,}7.10^{-11} \pm 2{,}6.10^{-11}$ |
| $\sigma_a$(RAFT) (Å$^2$) | 267 ± 67 |
| $\sigma_c$(RAFT) (Å$^2$) | 248 ± 96 |

[a] La déviation standard est calculée à partir de quatre expériences. $E_{pa}$ : potentiel de pic anodique, $E_{pc}$ : potentiel de pic cathodique, $E_{1/2}$ : potentiel de demi-vague, $\Delta E_{fwhm,a}$ et $\Delta E_{fwhm,c}$ : largeur du pic anodique et cathodique à mi-hauteur, $Q_a/\tau$ and $Q_c/\tau$ : charges calculées par intégration du pic anodique et cathodique corrigées par le facteur de rugosité, $\Gamma_a$(RAFT) et $\Gamma_c$(RAFT) : concentration surfacique du thiol-RAFT-4Fc **130a** auto-assemblé sur or, $\sigma_a$(RAFT) et $\sigma_a$(RAFT): surface occupée par une molécule.

Pour des vitesses de balayage plus importantes ($\nu$ > 1 V/s), les pics respectivement anodique et cathodique sont progressivement déplacés vers des valeurs de potentiels plus positives et plus négatives (Figure IV-18), indiquant que dans ces conditions la réponse électrochimique est gouvernée par la cinétique de transfert d'électron. Parallèlement, lorsque les potentiels de pic évoluent vers des surtensions supérieures les signaux deviennent de plus en plus larges et le courant de pic, normalisé par rapport à $\nu$, diminue. Ce comportement est particulièrement prononcé sur la vague anodique. Ces effets ont déjà été étudiés en détail dans le cadre d'une étude cinétique d'une monocouche de ferrocène-thioalcane [38]. En particulier, il a été montré que les voltammogrammes obtenus en considérant la contribution de l'énergie de réorganisation $\lambda$ de Marcus (réarrangement des molécules suite à l'oxydation) diffèrent sensiblement des voltammogrammes obtenus à partir de la cinétique classique de Butler-Volmer. Dans le cas de la cinétique de Butler-Volmer [40], des vitesses de balayage plus rapides et des cinétiques de transfert d'électron plus faibles provoquent simplement le déplacement des potentiels de pic vers des valeurs de surtension supérieures, sans affecter l'allure du voltammogramme ni l'intensité des pics normalisés [41]. Au contraire, lorsque l'on

applique la cinétique de transfert d'électron hétérogène de Marcus, les courants de pic et donc l'allure du voltammogramme n'évoluent pas linéairement avec la vitesse de balayage et sont sensibles à la valeur de l'énergie de réorganisation du substrat à l'électrode $\lambda$. De plus, les calculs basés sur la théorie de Marcus conduisent à des valeurs des vitesses de transfert d'électron plus faibles que pour celle de Butler-Volmer [40]. Les voltammogrammes de la Figure IV-18 révèlent également une dissymétrie évidente car un élargissement de la vague d'oxydation est observé pour des vitesses plus faibles que dans le cas de la vague de réduction, ce qui rend impossible les mesures des potentiels du pic anodique pour des vitesses de balayage élevées. Ces observations suggèrent en particulier que les coefficients de transfert anodiques ($\alpha_a$) et cathodiques ($\alpha_c$) sont différents de 0,5. Compte-tenu du fait que la théorie de Marcus n'a été développée que dans le cas où $\alpha_a = \alpha_c = 0{,}5$ [40], nous avons donc choisi en première approximation d'appliquer le modèle de Butler-Volmer pour analyser la vague de réduction et estimer la constante de transfert hétérogène standard $k°$ et le coefficient de transfert cathodique $\alpha_c$. En appliquant le modèle de Laviron [40] à la partie cathodique de la Figure IV-16, uniquement pour les valeurs de surtensions supérieures à 0,1 V, nous avons pu estimer $k°$ à 6350 ± 2000 $s^{-1}$ et $\alpha_c$ à 0,2 ± 0,05 (cf partie expérimentale 4.4). Bien que la valeur de $k°$ soit probablement légèrement surestimée en utilisant ce modèle cinétique de Butler-Volmer, il est intéressant de souligner que la constante de transfert d'électron des monocouches auto-assemblées de **130a** est du même ordre de grandeur que celles trouvées par Kraatz et coll. [42] dans le cas de monocouches d'oligopeptide-ferrocène assemblées sur or.

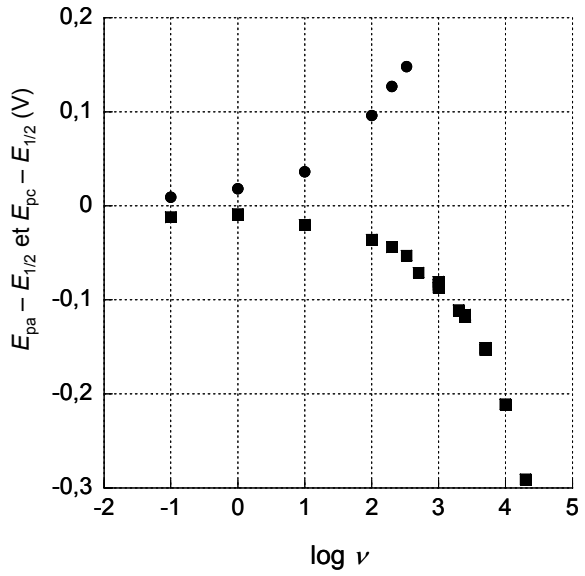



**Figure IV-19** : Tracé de $E_{pa}$ - $E_{1/2}$ et $E_{pc}$ - $E_{1/2}$ en fonction de log $\nu$.

En utilisant des espaceurs peptidiques de longueurs différentes, il a été montré [42] que la constante de transfert d'électron hétérogène ne dépend pas ou peu de la distance entre le donneur et l'accepteur d'électron. Les constantes de transfert d'électron varient ainsi de 4300 à 7000 $s^{-1}$ pour des épaisseurs de monocouches auto-assemblées d'oligopeptide-ferrocène comprises entre 5 et 11 Å, mesurées par ellipsométrie [42]. L'indépendance de la constante de transfert d'électron en fonction de la distance peut s'expliquer par un transfert d'électron efficace à travers l'espaceur peptidique entre les groupements ferrocène et la surface d'or. Dans le cas de la monocouche auto-assemblée RAFT-ferrocène, la distance entre le donneur (ferrocène) et l'accepteur d'électron (surface de l'électrode) est deux fois plus importante que pour les oligopeptides-ferrocène de Kraatz [42]. Les valeurs comparables de $k°$ mettent donc clairement en évidence le transfert électronique efficace à travers l'architecture peptidique de **130a**.

## 3.3. Propriétés de détection électrochimique d'anions de 121 en solution homogène et de 130a immobilisé sur or.

Les anions sont omniprésents dans le monde vivant et jouent un rôle essentiel dans de nombreux processus enzymatiques, de transport ou encore de stockage d'information. Quelques exemples récents de structures cristallographiques permettent de visualiser les modes d'interactions entre l'anion et les protéines spécifiques [43]. La complexation des anions sulfate ou hydrogénophosphate illustrée sur la Figure IV-20 repose sur les propriétés complexantes de chaînes peptidiques qui établissent des réseaux étendus de liaisons hydrogène.

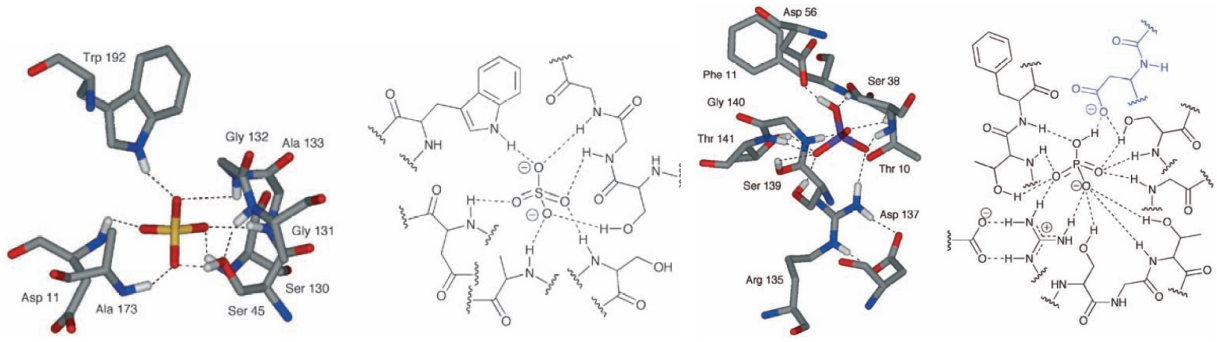



**Figure IV-20** : Complexation d'un anion sulfate et hydrogénophosphate par des acides aminés de protéines spécifiques [43].

Les cyclopeptides de type RAFT, potentiellement donneurs et accepteurs de multiples liaisons hydrogène sont donc tout à fait adaptés à la complexation d'espèces anioniques.

La capacité de **121** à traduire un événement de reconnaissance en un signal électrochimique mesurable a été examinée en milieu homogène. La réponse électrochimique de **121** dans $CH_3CN$ est fortement affectée par la présence d'anions dihydrogénophosphate de tétra-*n*-butylammonium. Ainsi, l'addition d'une quantité croissante de cet anion à une solution de **121** dans l'acétonitrile conduit à la décroissance progressive de la vague d'oxydation voltammétrique centrée sur le ferrocène à $E_{1/2}$ = 0,245 V, au profit d'un nouveau pic à $E_{pa}$ ~ 0,1 V correspondant au récepteur complexé (Figure IV-21). Ce comportement « à deux vagues » s'accompagne de phénomènes d'adsorption à l'électrode mise en évidence, lors du balayage retour, par un pic fin et intense de réduction attribué à la dissolution des paires d'ions $[\mathbf{121}]^{4+},4A^-$ adsorbées à la surface de l'électrode, lors du balayage en oxydation.

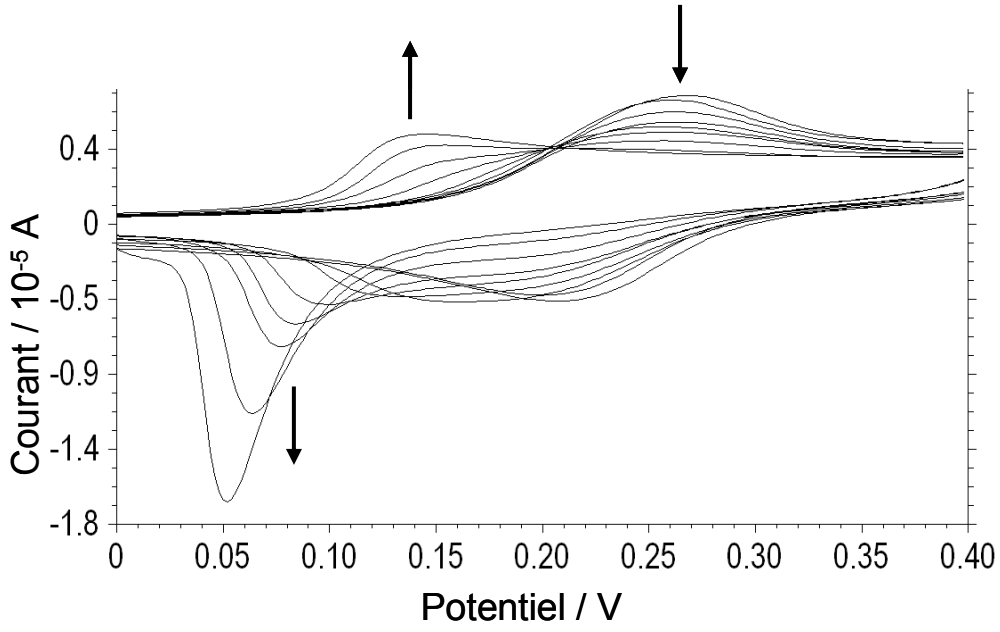



**Figure IV-21** : Evolution de la courbe de voltammétrie cyclique de **121** entre 0 et 4 équivalents de $TBAH_2PO_4$ ajoutés ($2{,}5.10^{-4}$ mol.L$^{-1}$, $CH_3CN$ 0,1 M TBAP, $\nu$ = 100 mV.s$^{-1}$, électrode de travail : carbone vitreux Ø = 3 mm, contre-électrode : fil de Pt, référence : $Ag|AgNO_3$ $10^{-2}$ M.

Un comportement « à deux vagues » a également été observé en utilisant la voltammétrie à impulsion dérivée et permet une analyse quantitative des propriétés de complexation de **121** (Figure IV-22). Le potentiel de pic initial ($E_p$ = 205 mV) correspondant au ligand libre disparaît totalement au profit d'un nouveau pic, correspondant au récepteur complexé ($E_p$ = 95 mV), qui atteint une intensité maximale après ajout de quatre équivalents molaires d'anions. Cette stœchiométrie suggère la formation d'un complexe neutre formé d'un récepteur tétraferricinium et de quatre anions dihydrogénophosphate. L'ajout d'un excès d'anions entraîne un déplacement progressif de la nouvelle vague ainsi qu'une diminution significative de son intensité. Une chute de 80 % de l'intensité initiale est observée après

l'ajout de 30 équivalents molaires d'anion. La valeur de $\Delta E_p$ (110 mV) permet de calculer le rapport $K_{ox}/K_{red}$ qui est égal à $2{,}7.10^7$, c'est-à-dire que la forme oxydée du récepteur complexe l'anion phosphate beaucoup plus fortement que dans son état réduit. Les propriétés de détection électrochimique de **121** vis-à-vis de l'anion $H_2PO_4^-$ sont comparables à celles déjà observées en milieu acétonitrile avec d'autres récepteurs neutres à base de ferrocène et de fonctions amide qui sont capables d'interagir avec de nombreuses espèces anioniques par liaisons hydrogène ou liaisons datives [44, 45].

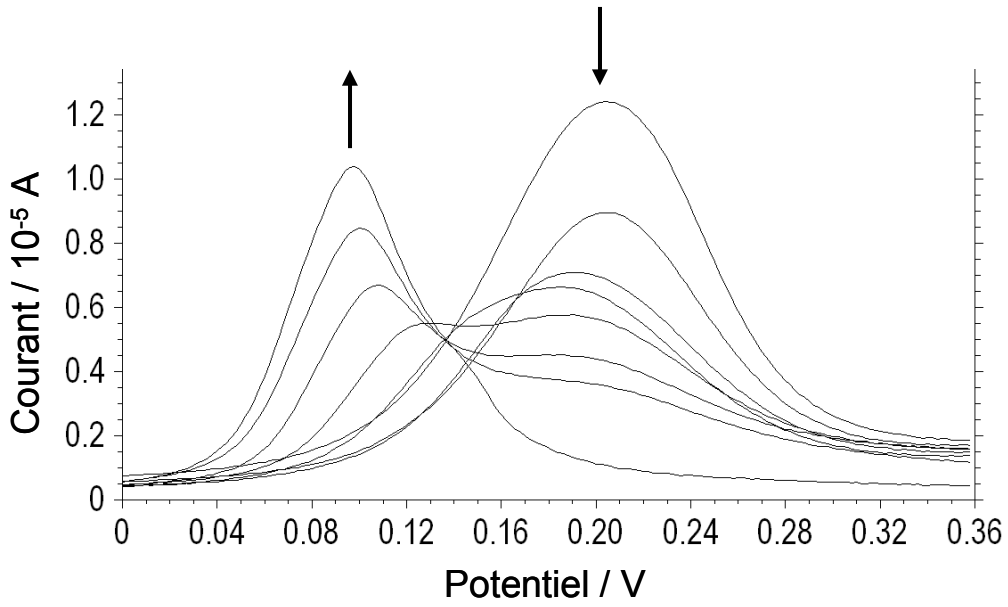



**Figure IV-22** : Evolution de la courbe de voltammétrie à impulsion dérivée de **121** entre 0 et 4 équivalents de $TBAH_2PO_4$ ajoutés ($2{,}5.10^{-4}$ mol.L$^{-1}$, $CH_3CN$ 0,1 M TBAP, $\nu$ = 10 mV.s$^{-1}$, électrode de travail : carbone vitreux Ø = 3 mm, contre-électrode : fil de Pt, référence : $Ag|AgNO_3$ $10^{-2}$ M).

L'étude des propriétés électrochimiques de **121** dans le DMSO permet de supprimer les phénomènes d'adsorption observés lors de l'ajout de $H_2PO_4^-$ mais provoque également la diminution des interactions hôte-invité. Le DMSO est capable potentiellement de former des liaisons hydrogène avec **121** avec les nombreuses fonctions amide du récepteur. Par conséquent, la perturbation de l'activité rédox induite par la complexation de l'anion est affaiblie de façon significative puisque le déplacement de potentiel n'est plus que de 45 mV après l'ajout de quatre équivalents molaires de phosphate. De plus, la diminution des interactions hôte-invité est également mise en évidence par le comportement « à une vague » associé. Il est important de noter que dans ces conditions l'addition de dihydrogénophosphate entraîne une perte significative de réversibilité de la vague d'oxydation des ferrocènes. Ce comportement peut être raisonnablement attribué à la faible stabilité des espèces ferricinium dans ce solvant polaire aprotique.

Soulignons par ailleurs qu'en milieu purement aqueux la signature électrochimique des groupements ferrocène n'est pratiquement pas modifiée lors de l'ajout d'anions dihydrogénophosphate en raison de la solvatation importante de l'ensemble des espèces mises en jeu.

L'étude ainsi que l'exploitation des propriétés de reconnaissance d'un tel récepteur macromoléculaire sont ainsi entravées par les phénomènes d'adsorption ou de solvatation dépendants des solvants utilisés. Afin de surmonter ces importantes limitations observées en milieu homogène, nous nous sommes tournés vers l'élaboration et l'utilisation de matériaux fonctionnels rédox-actifs. L'adsorption de molécules sur une surface, suivie de leur réorganisation spontanée est un domaine majeur de recherche avec des applications particulièrement prometteuses en chimie analytique.

Comme nous l'avons vu précédemment, les monocouches auto-assemblées du thiol-RAFT-ferrocène **130a** produisent aux faibles vitesses de balayage un signal électrochimique bien défini caractérisé par une forme symétrique des vagues d'oxydation et de réduction. Dans un premier temps, les propriétés de reconnaissance de ces électrodes modifiées (2 mm de diamètre, $\Gamma_a = 2.10^{-12}$ mol/cm$^2$) pour les anions dihydrogénophosphate ont été étudiées par voltammétrie cyclique dans le dichlorométhane 0,1 M TBAP. Une concentration en phosphate supérieure à $5.10^{-5}$ M est nécessaire pour induire une perturbation notable de l'électroactivité initiale associé à un comportement « à deux vagues ». En effet, comme en phase homogène, l'utilisation de solutions de concentrations croissantes en dihydrogénophosphate conduit à la disparition progressive du signal attribué à la monocouche de **130a** au profit d'une nouvelle vague d'oxydation à plus bas potentiel attribuée au matériau d'électrode complexé. Deux vagues d'intensité comparable correspondant au peptide libre et complexé par le phosphate sont ainsi observées pour une concentration en $TBAH_2PO_4$ de $10^{-4}$ M (Figure IV-23). Cependant, les électrodes modifiées présentent une faible stabilité pour des concentrations élevées en phosphate, révélée par la perte de l'activité rédox au cours des balayages répétés. Il est intéressant de souligner que l'écart entre les potentiels de pic de la forme libre et de la forme complexée par le phosphate est plus important que dans le cas de l'étude en milieu homogène.

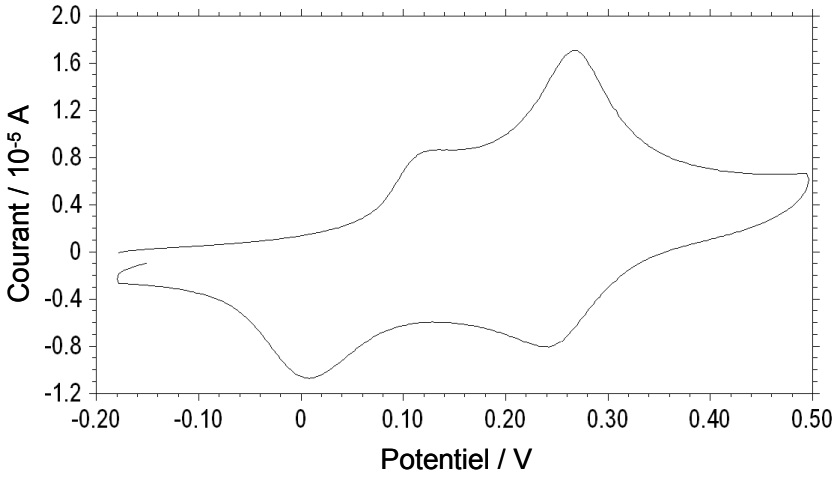



**Figure IV-23** : Courbe de voltammétrie cyclique d'une monocouche auto-assemblée sur or de **130a** pour une concentration en $TBAH_2PO_4$ de $10^{-4}$ M ($2{,}5.10^{-4}$ mol.L$^{-1}$, $CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, $\nu$ = 100 mV.s$^{-1}$, électrode de travail : électrode d'or Ø = 2 mm, contre-électrode : fil de Pt, référence : Ag|$AgNO_3$ $10^{-2}$ M).

Les propriétés de reconnaissance d'électrodes modifiées par une monocouche auto-assemblée de **130a** dans l'acétonitrile 0,1 M TBAP ont également été étudiées par voltampérométrie à impulsion dérivée. Le potentiel d'oxydation du ferrocène sur le peptide libre est observé à 0,25 V (vs Ag|$Ag^+$) (Figure IV-24).

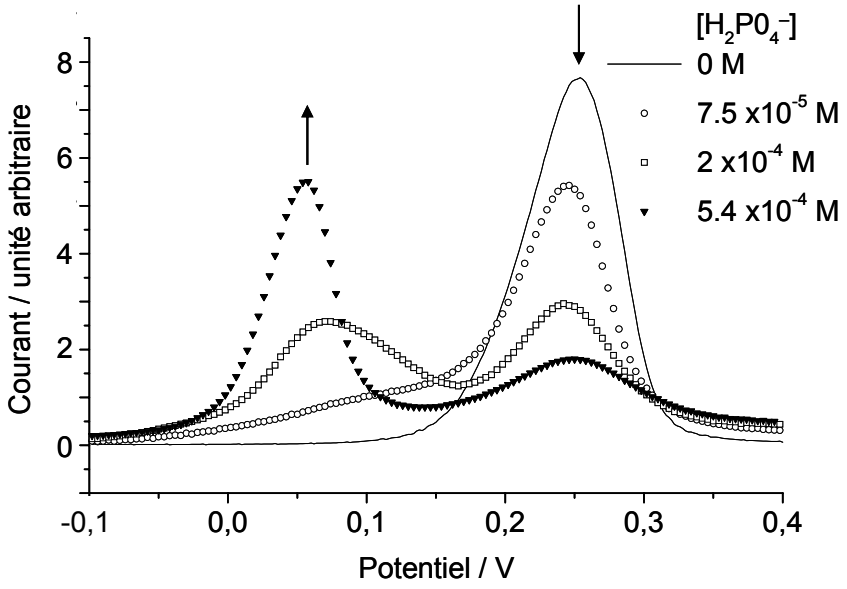



**Figure IV-24** : Evolution de la courbe de voltammétrie à impulsion dérivée d'une monocouche auto-assemblée sur or de **130a** pour des concentrations en $TBAH_2PO_4$ comprises entre 0 et $5{,}4.10^{-4}$ M. ($CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, $\nu$ = 10 mV.s$^{-1}$, électrode de travail : électrode d'or Ø = 2 mm, contre-électrode : fil de Pt, référence : Ag|$AgNO_3$ $10^{-2}$ M).

L'évolution de la signature rédox du ferrocène a été suivie en fonction de la quantité d'anions ajoutée. Pour obtenir des résultats reproductibles, la détection du phosphate a été réalisée en préparant une nouvelle électrode modifiée pour chaque concentration étudiée. Les

courbes obtenues ont été corrigées en normalisant la charge totale pour prendre en compte la couverture de surface spécifique $\Gamma$ (mol.cm$^{-2}$) de chaque électrode modifiée. Un comportement à « deux vagues » bien défini est observé, avec une diminution progressive du pic initial à 0,25 V au profit d'un nouveau pic qui apparaît à un potentiel plus négatif correspondant au récepteur complexé. Pour une concentration de $2.10^{-4}$ M en dihydrogénophosphate, les deux pics présentent une intensité égale. A cette concentration, la moitié des macrocycles peptidiques adsorbés sont impliqués dans la reconnaissance de l'anion phosphate. Pour une concentration en phosphate de $5{,}4.10^{-4}$ M, le pic attribué à l'espèce oxydée apparaît à 0,05 V, soit un déplacement du pic initial vers les potentiels négatifs de –200 mV. Cet écart de potentiel $\Delta E_p$ correspond à une constante d'association $K_{ox}$ entre $H_2PO_4^-$ et le thiol-RAFT-ferricinium $3{,}3.10^{13}$ fois plus importante que $K_{red}$, entre l'anion et le récepteur non oxydé. En considérant que le rapport $K_{ox}/K_{red}$ a été estimé à environ $2{,}7.10^7$ pour **121** en phase homogène, l'augmentation d'un facteur $> 10^6$ de la constante de complexation des anions dihydrogénophosphate induite par le confinement du récepteur à la surface de l'électrode est particulièrement importante. Un tel effet a déjà été évoqué dans le cas de monocouches de récepteurs d'anions [46] ou de colloïdes [47, 48] auto-assemblées sur or. Ces résultats montrent donc que l'effet de préorganisation et de concentration de **130a** sur une surface d'or conduisent à une amplification significative de ses propriétés de reconnaissance et de détection.

## 4. MATERIAUX BIOMOLECULAIRES POUR LA DETECTION ET LA CARACTERISATION DE PROCESSUS D'ADHESION

Nous avons voulu exploiter les propriétés électrochimiques particulièrement intéressantes du gabarit RAFT-Fc adsorbé sur électrode d'or pour réaliser la détection d'un processus d'adhésion cellulaire. Nous avons donc modifié le RAFT-4Fc en fonctionnalisant les groupements ferrocène par des cyclopentapeptides RGDfK dont la séquence -RGD- est reconnue par une protéine surexprimée à la surface de certaines cellules cancéreuses, l'intégrine $\alpha_v\beta_3$.

## 4.1. L'intégrine $\alpha_V\beta_3$.

Il est désormais bien établi que le processus d'angiogenèse requiert la migration et l'adhésion des cellules endothéliales sur la matrice extracellulaire pour la formation des ramifications vasculaires. Ces deux phénomènes sollicitent l'intervention de molécules d'adhésion spécialisées, parmi lesquelles l'intégrine $\alpha_V\beta_3$ joue un rôle important. Son rôle exact est, malgré tout, encore incomplètement compris et le mécanisme d'action des molécules ciblant l'intégrine $\alpha_V\beta_3$ non élucidé. L'intégrine $\alpha_V\beta_3$ est toutefois surexprimée par les cellules endothéliales des vaisseaux néo-angiogéniques et a également été mise en évidence sur de nombreuses lignées tumorales humaines. Elle est donc une cible très attrayante pour le développement d'agents anti-cancéreux.

### 4.1.1. Caractéristiques des récepteurs de la famille des intégrines

Les intégrines sont une famille importante de récepteurs de la surface cellulaire, responsables des interactions cellule-cellule et cellule-matrice extracellulaire. Elles sont constituées de deux sous-unités glycoprotéiques transmembranaires, α et β, associées de façon non-covalente (Figure IV-25).

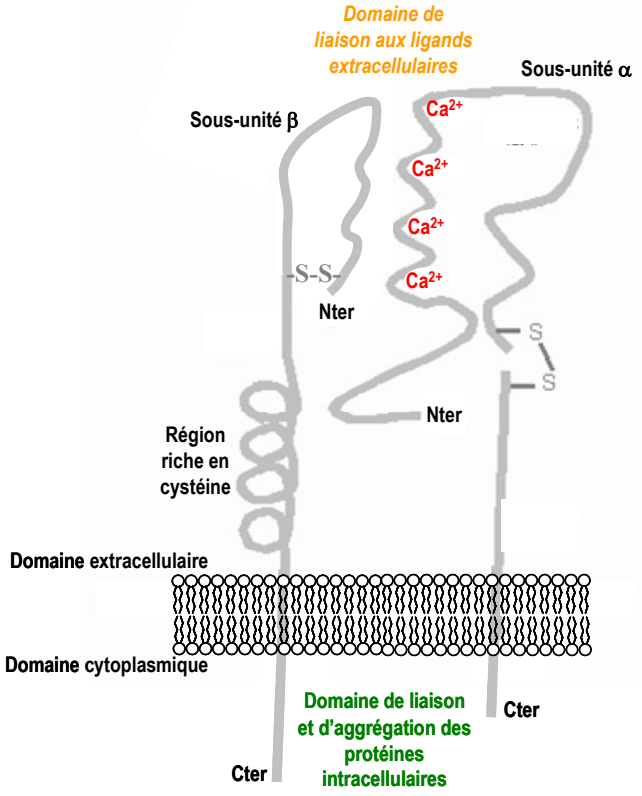



**Figure IV**-25 : Représentation schématique d'une intégrine.

La famille comporte 18 membres de la sous-unité α et 8 de la sous-unité β, pouvant s'associer pour former 24 récepteurs hétérodimériques différents. La sous-unité α, contenant environ 1100 résidus, est caractérisée par la présence dans le domaine extracellulaire, à proximité de l'extrémité *N*-terminale, de 3 à 4 régions contenant entre 12 et 15 résidus, capables de s'associer à des cations divalents ($Ca^{2+}$, $Mg^{2+}$) [49]. Celle-ci est également souvent ramifiée au voisinage de la partie transmembranaire par l'établissement d'un pont disulfure. La sous-unité β, plus petite, contient typiquement environ 800 résidus. Elle présente, à proximité du domaine transmembranaire, 4 domaines d'environ 40 résidus hautement conservés et riches en cystéine. La partie *N*-terminale, exposée vers le milieu extracellulaire, est repliée et forme une large boucle. Les deux chaînes α et β contiennent de courtes parties transmembranaires (environ 20-30 résidus) constituées essentiellement de résidus hydrophobes. Les régions intracellulaires, contenant au plus 20 à 50 résidus, contiennent les extrémités *C*-terminales des deux chaînes et sont, contrairement aux récepteurs des facteurs de croissance, dépourvues d'activité enzymatique intrinsèque.

Les intégrines jouent un rôle important dans le rattachement des cellules à leur environnement et en particulier au réseau de protéines de la matrice extracellulaire (collagène, laminine, fibronectine, vitronectine…). Elles se lient aux ligands extracellulaires via les domaines *N*-terminaux de leurs deux sous-unités α et β. Elles sont d'importants médiateurs de la communication cellulaire et participent à la transmission de signaux mécaniques et chimiques de façon bidirectionnelle : leurs interactions avec les ligands extracellulaires sont transmises jusqu'à l'intérieur de la cellule (« outside-in signaling »), tandis que les situations intracellulaires régulent les interfaces de liaison extracellulaires (« inside-out signaling »).

Les voies de signalisation faisant intervenir les intégrines sont impliquées dans la régulation des grandes fonctions cellulaires, notamment la régulation du cycle cellulaire et la migration des cellules.

### 4.1.2. Ligands endogènes de l'intégrine $\alpha_V\beta_3$

La séquence tripeptidique -RGD- (-Arg-Gly-Asp-) est un motif commun présent sur la plupart des protéines de la matrice extracellulaire comme la fibronectine, la vitronectine, l'ostéopontine, la thrombospondine, le facteur Von Willebrandt, ainsi que sur le fibrinogène (protéine sanguine soluble). De nombreuses intégrines (environ la moitié des hétérodimères) reconnaissent et interagissent avec leurs substrats protéiques via la séquence -RGD-. C'est

particulièrement le cas des intégrines $\alpha_{IIb}\beta_3$, récepteur plaquettaire du fibrinogène, $\alpha_5\beta_1$, récepteur endothélial de la fibronectine, ainsi que $\alpha_V\beta_3$, récepteur endothélial de la vitronectine. Toutefois, s'ils ont en commun le motif -RGD-, ces substrats ont néanmoins des affinités différentes pour les différentes intégrines. La spécificité d'une intégrine pour un substrat est attribuée à la conformation du motif -RGD- dans la protéine, ainsi qu'aux séquences de résidus adjacentes.

Ainsi, le ligand endogène privilégié de l'intégrine $\alpha_V\beta_3$ est la vitronectine. Ce récepteur se lie également à d'autres protéines extracellulaires par l'intermédiaire de la séquence -RGD-, notamment la fibronectine, le fibrinogène, le collagène, la thrombospondine, la thrombine, l'ostéopontine et la tenascine [49].

Ces observations sont à la base du développement des ligands peptidiques synthétiques « -RGD- », spécifiques de l'intégrine $\alpha_V\beta_3$.

## 4.2. Thiol-RAFT-4Fc-4RGD 133 : vers la détection électrochimique d'un phénomène d'adhésion cellulaire

### 4.2.1. Synthèse du thiol-RAFT-4Fc-4RGD 133

Le thiol-RAFT-4Fc-4RGD **133** a été préparé en deux étapes en partant du synthon **40b** dont la synthèse est décrite au paragraphe 3 (Figure IV-26). La première étape consiste à fonctionnaliser une seule des fonctions aldéhydiques du ferrocène dicarboxaldéhyde **13** avec un défaut d'éther d'oxime c[RGDfK($COCH_2ONH_2$)] **42**, obtenu par synthèse peptidique en phase solide [50]. L'addition d'un léger excès d'aldéhyde **43** à une solution tamponnée (tampon acétate) de **40b** dans l'acétonitrile conduit au thiol-RAFT-4Fc-4RGD **133** avec un rendement de 38 % après 1 h d'agitation. Comme dans le cas des RAFTs **121**, **130a** et **b**, il est nécessaire de protéger ce produit de la lumière. La spectrométrie de masse électrospray est en accord avec la masse du produit attendue ($[M+H]^+$ = 5004,89).

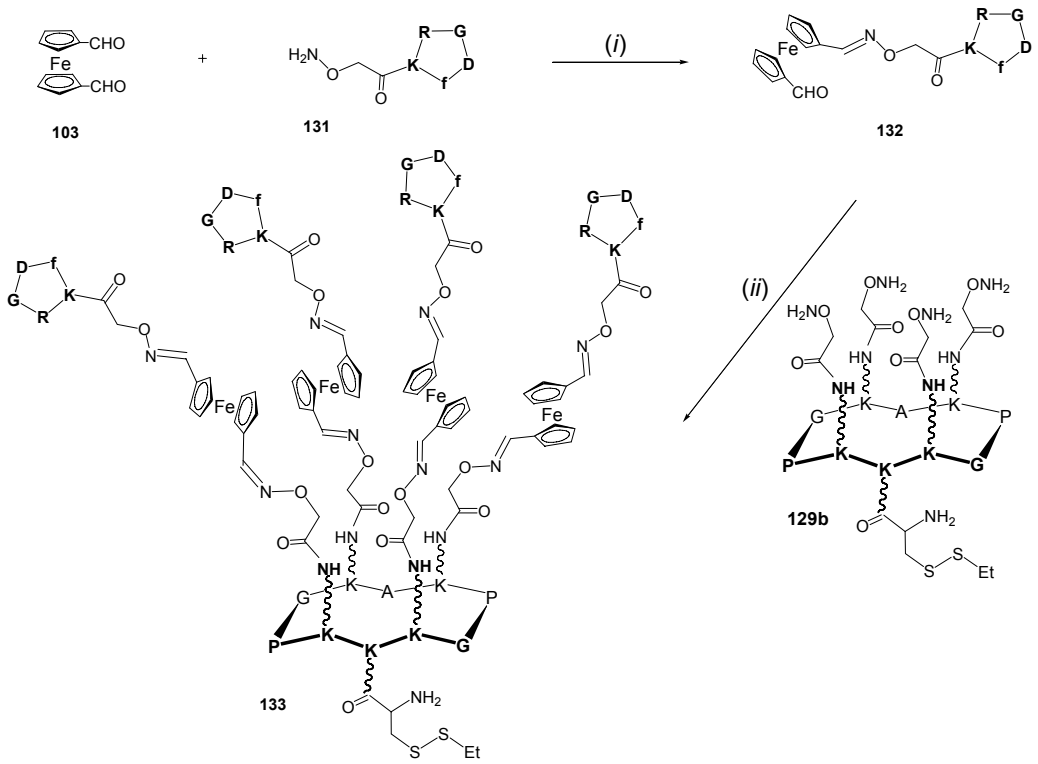



**Figure IV-26** : Schéma de synthèse du thiol-RAFT-4Fc-4RGD **133**. (*i*) tampon acétate (0,1 mol/L, pH 4,6)/$CH_3CN$ (50/50) (v/v), 30 min. (44 %) ; (*ii*) tampon acétate (0,1 mol/L, pH 4,6)/$CH_3CN$ (50/50) (v/v), 1 h. (38 %).

## 4.3. Caractérisation physico-chimique du thiol-RAFT-4Fc-4RGD 133 auto-assemblé sur or

### 4.3.1. Caractérisation électrochimique de 133 adsorbé sur électrode d'or

Les différentes durées de trempage (10 min, 2 h, 24 h et 48 h) de plusieurs électrodes d'or dans une solution de thiol **133** $10^{-3}$ M dans un mélange $CH_3CN/H_2O$ 50/50 (v/v) n'ont pas révélé de différences significatives au niveau de l'intensité, des potentiels et de l'allure des voltammogrammes cycliques. Compte-tenu des similitudes structurales entre les monomères **130a** et **133**, nous avons considéré que la cinétique d'adsorption de **133** sur or était très rapide. Toutes les électrodes modifiées ont donc été élaborées avec une durée de trempage de 10 minutes dans les conditions précédemment décrites.

Dans un premier temps, l'électroactivité des monocouches de **130a** a été étudiée dans différents milieux. Dans le dichlorométhane (0,1 M TBAP), l'écart de potentiel mesuré sur le voltammogramme cyclique entre les pics anodiques et cathodique est de 240 mV à 0,1 V/s (Figure IV-27). Cet écart très important s'accompagne d'une diminution rapide de l'intensité du signal au cours des balayages successifs.

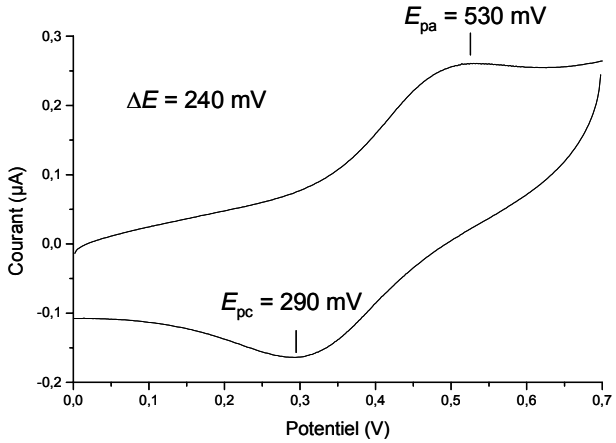



**Figure IV-27** : Courbes de voltammétrie cyclique d'une électrode d'or (Ø = 2 mm) modifiée par une monocouche auto-assemblée de **133** enregistrées en milieu organique ($CH_2Cl_2$ 0,1 M TBAP, $\nu$ = 0,1 V/s, contre-électrode : fil de Pt, référence : Ag|$AgNO_3$ $10^{-2}$ M).

En milieu aqueux, les caractéristiques de la vague d'oxydation des ferrocènes de **133** est fortement dépendante du pH. A pH basique, le voltammogramme est caractérisé par une différence de potentiel entre les pics anodique et cathodique importante qui atteint 465 mV à 0,1 V/s et à pH = 11 (Figure IV-28). De plus, l'intensité du signal décroît rapidement lors du second balayage. Ce phénomène, également observé lors de l'étude de **130a**, est attribué à l'instabilité de la liaison oxime en milieu basique. Au contraire, le couple rédox $Fc/Fc^+$ est réversible à pH acide (< 4) et l'intensité des pics anodique et cathodique reste constante au cours des balayages successifs (Figure IV-28).

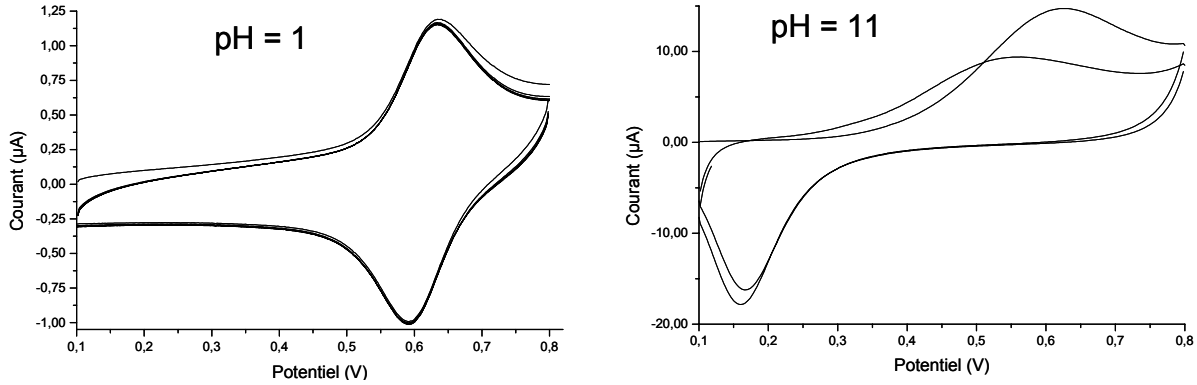



**Figure IV-28** : Courbes de voltammétrie cyclique d'une électrode d'or (Ø = 2 mm) modifiée par une monocouche auto-assemblée de **133** enregistrées en milieu aqueux à pH acide (cinq cycles consécutifs) et basique (deux cycles) ($H_2O$ 0,1 M $NaClO_4$, $\nu$ = 0,1 V/s, contre-électrode : fil de Pt, référence : Ag|AgCl|NaCl saturé dans $H_20$). Ces deux voltammogrammes proviennent de la même électrode placée dans un premier temps dans une solution aqueuse à pH =1 puis dans une solution à pH = 11.

Nous avons donc choisi de travailler à pH = 3 pour éviter la dégradation du ferrocène en milieu trop acide. Le Tableau IV-2 regroupe les valeurs moyennes des résultats obtenus à partir de 31 électrodes modifiées par **133**.

**Tableau IV-2** : Propriétés électrochimiques de monocouches auto-assemblées de **133** sur électrode d'or dans une solution aqueuse (pH = 3, $NaClO_4$ 0,1 M, $\nu$ = 0,1 V/s, contre-électrode : fil de Pt, référence : Ag|AgCl|NaCl saturé dans H20).

| Electrodes d'or (Ø = 2 mm, moyenne sur 31 électrodes) | |
|---|---|
| $E_{pa}$ (V) | 0,608 ± 0,012 |
| $E_{pc}$ (V) | 0,586 ± 0,008 |
| $E_{1/2}$ (V) | 0,597 ± 0,005 |
| $\Delta E_p = E_{pa} - E_{pc}$ (V) | 0,022 ± 0,013 |
| $Q_a/\tau$ (C) | $9{,}76.10^{-8} \pm 5{,}94.10^{-8}$ |
| $\Gamma_a$(RAFT) (mol.cm$^{-2}$) | $8{,}06.10^{-12} \pm 4{,}90.10^{-12}$ |
| $\sigma_a$(RAFT) (Å$^2$) | 2853 ± 1658 |

La comparaison de ces données avec celles de **130a** (Tableau IV-2) révèle un potentiel d'oxydation des ferrocènes plus élevé pour **133**. Cet écart s'explique par la disubsitution des fragments ferrocène de **133** par deux groupements oxime électroattracteurs. Par ailleurs, le nombre de moles de thiol-RAFT-4Fc-4RGD **133** par unité de surface est environ huit fois plus faible que dans le cas de l'adsorption de **130a**. Cette différence significative suggère un encombrement stérique important généré par les quatre cyclopentapeptides RGDfK de **133**, en accord avec la surface occupée par un thiol-RAFT-4Fc-4RGD estimée à 3000 Å$^2$.

## 4.4. Caractérisation de processus d'adhésion cellulaire à partir de monocouches auto-assemblées de 133

### 4.4.1. Suivi du processus d'adhésion cellulaire par microbalance à quartz

Nous avons mis en évidence et étudié le processus de reconnaissance entre les ligands RGD présents à l'extrémité des monocouches rédox-actives formées par auto-assemblage de **133** et les cellules « positives » HEK293$\beta_3$ surexprimant $\alpha_v\beta_3$. L'étude du processus d'adhésion cellulaire requiert l'utilisation de modèles cellulaires présentant des niveaux d'expression du récepteur $\alpha_v\beta_3$ suffisamment importants et stables. Nous avons choisi des cellules contrôles (cellules « négatives ») du type 3LL (Lewis Lung Carcinoma) qui sont dépourvues du récepteur $\alpha_v\beta_3$. Il faut préciser que ces cellules ont été préparées par Mme Dominique Deplanques et par le Dr Jean-Luc Coll du groupe de recherche sur le cancer du poumon à l'institut Albert Bonniot, INSERM U578, (Grenoble).

Dans un premier temps, nous avons caractérisé le processus d'adhésion par microbalance à quartz. Le quartz recouvert d'or, de rugosité très faible (~1), est modifié par immersion pendant une heure dans une solution de **133** à $10^{-3}$ M ($CH_3CN/H_2O$ 50/50 (v/v)). Une analyse par ellipsométrie de la surface d'or est réalisée avant et après trempage dans la solution de **133** pour estimer l'épaisseur du dépôt. Le quartz d'or modifié par une monocouche auto-assemblée de **133** est placé dans la chambre de mesure de la microbalance, puis une solution de tampon PBS (tampon phosphate) est introduite à $t = 0$ à un débit de 100 µL/min, débit qui sera utilisé tout au long de l'expérience (Figure IV-29). A $t = 18$ minutes, le milieu de culture (sans cellule) est injecté dans la chambre provoquant une diminution très nette des fréquences normalisées (de 50 à 55 Hz), ainsi qu'une légère augmentation de la dissipation (de 5 à $6.10^{-6}$). Cette diminution de fréquence correspond à l'incorporation au sein de la couche polypeptidique d'anions présents en grande concentration dans le milieu de culture cellulaire. Après stabilisation de la fréquence, l'introduction dans la chambre de mesure de cellules qui n'expriment pas le récepteur intégrine (cellules « négatives » 3LL) à $t = 38$ minutes, ne provoque aucun changement de fréquence ou de dissipation. Ce comportement indique que les cellules « négatives » ne sont pas reconnues par la monocouche fonctionnelle et n'adhèrent pas à la surface de l'électrode modifiée. Le quartz d'or est ensuite rincé par le milieu de culture cellulaire à $t = 68$ minutes afin d'évacuer les cellules « négatives » accumulées dans la chambre de mesure. Ce rinçage n'entraîne aucune modification des propriétés physiques du quartz. Puis à $t = 89$ minutes une solution de cellules « positives » c'est-à-dire surexprimant l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ sont injectées. Au bout de trois minutes, temps nécessaire au remplacement de la solution précédente par la nouvelle solution, la fréquence subit une diminution d'autant plus importante que le numéro de l'harmonique est faible ($\Delta F_1/1 = 205$ Hz, non représenté sur la Figure IV-29 et $\Delta F_7/7 = 15$ Hz à $t = 189$ minutes). L'introduction de cellules « positives » entraîne également une variation importante du facteur de dissipation D dont l'amplitude dépend de l'harmonique considéré ($\Delta D_1 = 300.10^{-6}$ et $\Delta D_7 = 55.10^{-6}$). Les changements importants observés tant au niveau de la fréquence de résonance du quartz que du facteur de dissipation sont attribués à l'adhésion des cellules surexprimant l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ sur la monocouche de **133** [51]. Le quartz est ensuite rincé à $t = 189$ minutes par le milieu de culture cellulaire puis par une solution de tampon phosphate à $t = 228$ minutes. Suite à l'adhésion spécifique de cellules sur la monocouche, les valeurs de fréquence et de dissipation mesurées après lavage sont différentes des valeurs initiales

mesurées à $t$ = 18 minutes. Le quartz est ensuite retiré de la chambre de mesure de l'appareil puis immergé un quart d'heure dans l'éthanol afin de « fixer » les cellules sur la surface d'or.

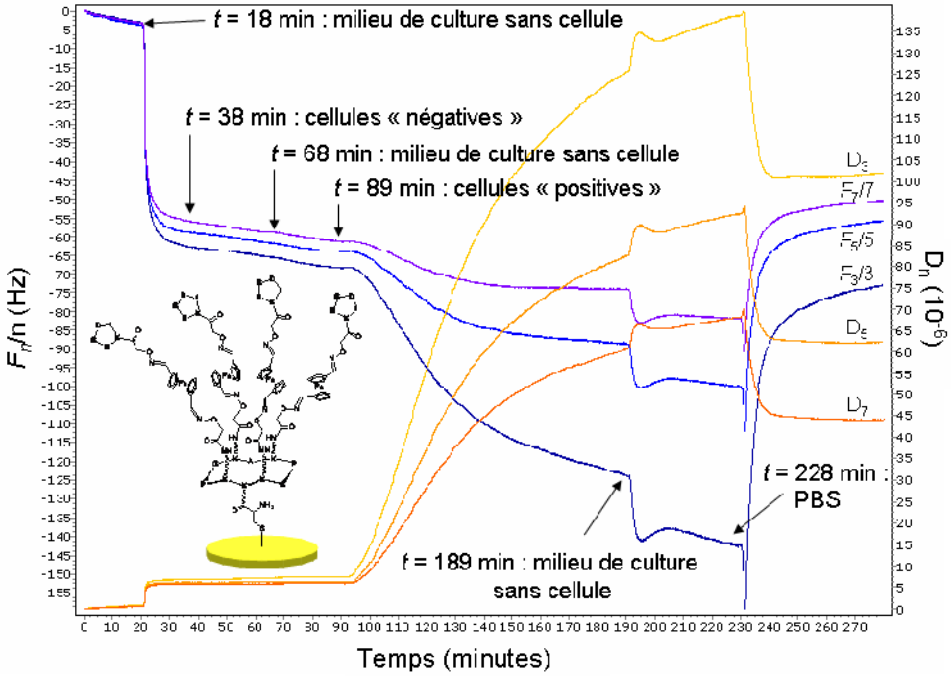



**Figure IV-29** : Evolution de la fréquence de résonance $F$ et du facteur de dissipation D d'un quartz recouvert d'or modifié par **133** en fonction du temps après l'ajout (à 100 µL/min) des solutions suivantes : milieu de culture cellulaire ($t$ = 18, 68 et 189 min), solution de cellules 3LL ($10^6$/mL) dans le milieu de culture ($t$ = 38 min), solution de cellule HEK $\beta_3$ ($10^6$/mL) dans le milieu de culture ($t$ = 89 min) et solution de tampon PBS ($t$ = 228 min). La variation de fréquence $\Delta F_n/n$ est normalisée par rapport au numéro de l'harmonique où n correspond à la 3ème, 5ème et 7ème harmonique (25 et 35 Hz respectivement) de la fréquence fondamentale de résonance du cristal de quartz (5 MHz). La concentration en thiol-RAFT-Fc-4RGD **133** est de $10^{-3}$ mol.L$^{-1}$ dans une solution $CH_3CN/H_2O$ 50/50 (v/v).

Afin d'évaluer le caractère spécifique de l'adhésion, nous avons également reproduit cette expérience sur un quartz d'or modifié par le thiol-RAFT-4Fc **130a** qui n'est pas substitué par des ligands -RGD- spécifique de l'intégrine. Contrairement à ce qui est observé pour **133**, l'ajout de cellules 3LL « négatives » induit une diminution importante de la fréquence ($\Delta F_n/n \sim -50$ Hz pour n = 3, 5 et 7) et une faible augmentation du facteur de dissipation ($10 < \Delta D_n < 25.10^{-6}$ pour n = 3, 5 et 7). Après rinçage du quartz modifié par **130a** avec le milieu de culture cellulaire, l'ajout de cellules HEK $\beta_3$ « positives » s'accompagne d'une légère augmentation de la fréquence (< 10 Hz) ainsi que d'une augmentation plus importante de la dissipation ($20 < \Delta D_n < 50.10^{-6}$ pour n = 3, 5 et 7). Ce comportement correspond donc à une adhésion non spécifique significative des cellules « négatives » et « positives », sur la monocouche auto-assemblée sur or du récepteur **130a**. Ce type d'interaction protéine-surface s'explique par le caractère hydrophobe de la monocouche de **130a** inhérente à la présence de fragments ferrocène en surface. L'introduction des ligands -

RGD- sur le gabarit RAFT-ferrocène conduit donc à une monocouche qui permet d'observer uniquement l'adhésion spécifique des cellules exprimant l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ [52].

Nous avons en parallèle étudié la réponse électrochimique du quartz d'or modifié par **133** avant et après l'expérience de QCM-D (Figure IV-30). Avant l'expérience de microbalance, la signature électrochimique de **133** auto-assemblé sur or présente une vague d'oxydation à $E_{1/2}$ = 0,590 V correspondant à l'oxydation des ferrocènes. Cette activité électrochimique est modifiée de façon significative par l'introduction successive des solutions de culture, de cellules « négatives » et « positives », puisqu'après l'expérience de microbalance, la courbe de voltammétrie cyclique enregistrée sur le quartz d'or modifié par **133** révèle un déplacement positif du potentiel d'oxydation du ferrocène supérieur à +50 mV. Ce déplacement de potentiel pourrait correspondre à l'inclusion de molécules chargées positivement au voisinage des groupements ferrocène lors du processus d'adhésion cellulaire. Les propriétés électrochimiques de **133** auto-assemblé sur le quartz d'or sont présentées dans le Tableau IV-3. La comparaison de ces valeurs avec celles du Tableau IV-2, correspondant à l'adsorption de la molécule sur électrode d'or, révèlent une densité de surface en thiol **133** presque dix fois plus importante sur le quartz que sur électrode. Ainsi, une molécule de thiol-RAFT-4Fc-4RGD **133** occupe un espace de 239 $Å^2$. L'excellent recouvrement de la surface du quartz par le thiol **133** permet d'expliquer le nombre beaucoup plus important de cellules observées à sa surface comparativement aux électrodes modifiées par **133**. Cependant, ce résultat est surprenant car la rugosité plus importante des électrodes polies manuellement entraîne une surface réelle plus importante et l'on pourrait donc s'attendre à un meilleur recouvrement, comme c'était le cas pour l'auto-assemblage de **130a**.

**Tableau IV-3** : Propriétés électrochimiques de la monocouche auto-assemblée de **133** sur un quartz d'or dans une solution aqueuse (pH = 3, $NaClO_4$ 0,1 M, $\nu$ = 0,1 V/s, contre-électrode : fil de Pt, référence : Ag|AgCl|NaCl saturé dans $H_20$).

| Quartz d'or (Ø = 1 cm, 1 expérience) | |
|---|---|
| $E_{pa}$ (V) | 0,610 |
| $E_{pc}$ (V) | 0,570 |
| $E_{1/2}$ (V) | 0,590 |
| $\Delta E_p = E_{pa} - E_{pc}$ (V) | 0,040 |
| $Q_a/\tau$ (C) | $2{,}11.10^{-5}$ |
| $\Gamma_a$(RAFT) (mol.cm$^{-2}$) | $6{,}96.10^{-11}$ |
| $\sigma_a$(RAFT) ($Å^2$) | 239 |

Les mesures ellipsométriques réalisées sur le quartz d'or modifié conduisent, avant l'expérience de QCM-D, à une épaisseur de la monocouche auto-assemblée de **133** de 32 Å ± 1,6. Cette valeur supérieure d'environ 10 Å à celle trouvée pour le thiol-RAFT-4Fc **130a** est en accord avec la disubstitution des groupements ferrocène par les cyclopentapeptides RGDfK. En revanche, l'importante modification des propriétés optiques de la surface du quartz d'or modifié par **133**, après fixation des cellules, ne permet pas de déterminer l'épaisseur de ce nouvel assemblage. L'efficacité du processus d'adhésion des cellules HEK293$\beta_3$ sur les monocouches auto-assemblées de **133** est clairement révélée par les vues au microscope de la surface du quartz d'or après l'expérience de microbalance (Figure IV-30B, C, D et E).

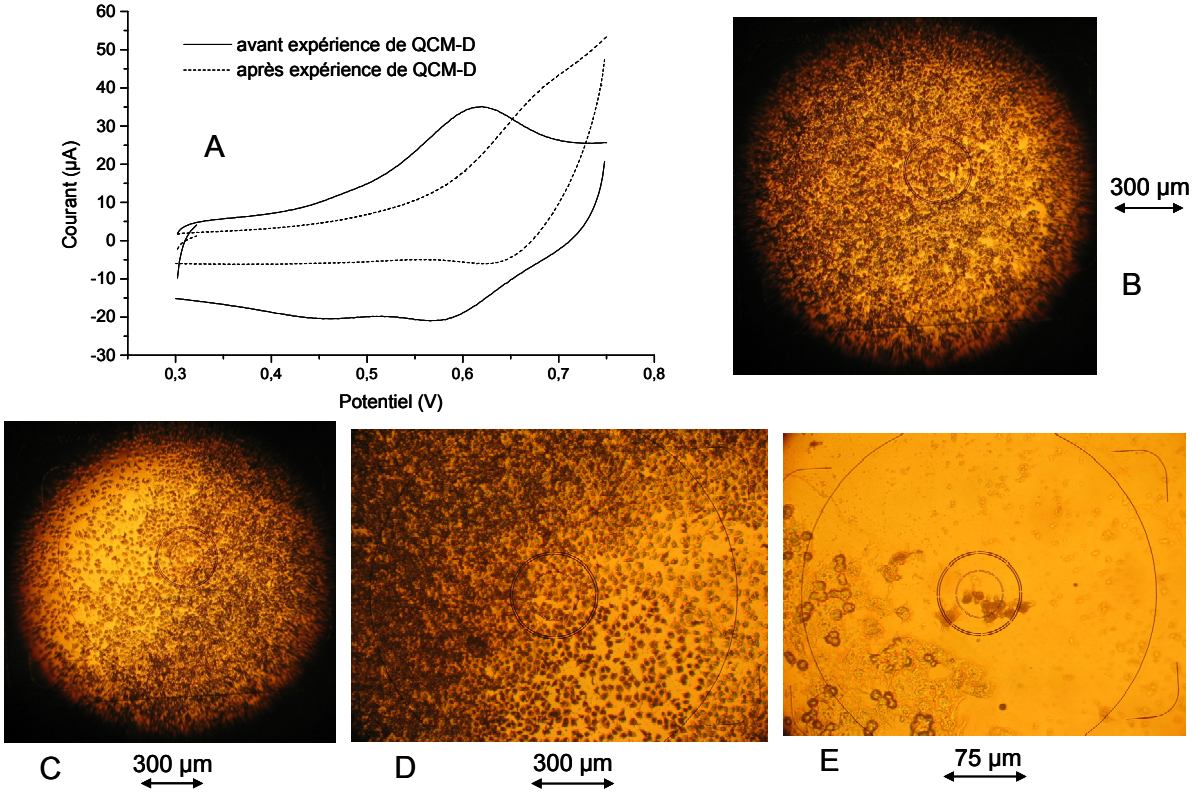



**Figure IV-30** : Courbes de voltammétrie cyclique d'un quartz d'or modifié par **133** (Ø = 1 cm) enregistrées en milieu aqueux (A) avant et après l'expérience de QCM-D présentée sur la Figure IV-29 ($H_20$ 0,1 M $NaClO_4$, pH = 3, $\nu$ = 0,1 V/s, contre-électrode : fil de Pt, référence : Ag|AgCl|NaCl saturé dans $H_20$). (B) (C) (D) (E) Clichés par microscopie optique de la surface du quartz d'or après l'expérience de QCM-D.

# 5. CONCLUSION

Notre principal objectif était de construire des récepteurs rédox-actifs sur la base d'un cyclodécapeptide (RAFT) pour réaliser la détection électrochimique d'anions, grâce aux propriétés de reconnaissance moléculaire de ce type d'espèce, essentiellement basées sur la formation de liaisons hydrogène.

L'étude en milieu organique homogène d'un récepteur RAFT-tétraferrocène a révélée une sélectivité particulière pour l'anion phosphate. Nous avons ensuite montré qu'il était possible de transférer les propriétés de reconnaissance de la phase homogène vers la phase supportée, en réalisant des monocouches auto-assemblées sur électrode d'or d'un RAFT-ferrocène fonctionnalisé par un groupement complémentaire disulfure. Avec ces matériaux d'électrode, nous avons en particulier observé une augmentation considérable des interactions récepteur-anion et, donc, une nette amélioration du phénomène de reconnaissance électrochimique. Un transfert d'électron efficace à travers le cyclodécapeptide entre les sondes rédox et la surface d'or, ainsi qu'une forte concentration locale en récepteur, permet d'expliquer l'amélioration des propriétés de reconnaissance électrochimique avec le récepteur supporté.

La dernière partie de cette étude a concerné la détection d'un processus d'adhésion cellulaire par microbalance à quartz (QCM-D) et par voltammétrie, à l'aide d'un cyclodécapeptide-ferrocène fonctionnalisé par des groupes complémentaires RGD qui forment un site de reconnaissance spécifique de cellules surexprimant l'intégrine ($HEK293\beta_3$). La caractérisation électrochimique de ce récepteur bioinspiré, immobilisé sur électrode d'or, révèle une stabilité du signal rédox du couple $Fc/Fc^+$ particulièrement remarquable en milieu aqueux. Nous avons ensuite montré par nanogravimétrie que le processus d'adhésion cellulaire est sélectif puisque seules les cellules surexprimant l'intégrine ($HEK293\beta_3$) se fixent sur le thiol-RAFT-4Fc-4RGD. Bien que très préliminaire et nécessitant confirmation, cette première étude permet d'envisager la réalisation des capteurs électrochimiques utilisables pour la détection de cellules cancéreuses.

# Références du chapitre IV


[1] Aggeli, A.; Bell, M.; Boden, N.; Keen, J. N.; Knowles, P. F.; B., M. L. T. C.; Pitkeathly, M.; E., R. S. *Nature* **1997**, 386, (20), 259.

[2] Prins, L. J.; Scrimin, P., *Artificial (Pseudo)peptides for Molecular Recognition and Catalysis*, *Functional Synthetic Receptors*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2005**.

[3] Xing, G.; DeRose, V. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, 5, 196.

[4] Mayo, K. H. *Trends in Biotech.* **2000**, 18, 212.

[5] Albrecht, M.; Strotz, P. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 496.

[6] Severin, K.; Bergs, R.; Beck, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, (12), 1635.

[7] Carmona, A.; Corma, A.; Iglesias, M.; San José, A.; Sanchez, F. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 492, 11.

[8] De Wolf, F. A.; Brett, G. M. *Pharmacol. Rev.* **2000**, 52, (2), 207.

[9] Metzler-Nolte, N. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 1040.

[10] Schmitt, J. D.; Sansom, M. S. P.; Kerr, I. D.; Lunt, G. G.; Eisenthal, R. *Biochemistry* **1997**, 36, (5), 1115.

[11] Gallagher, J. F.; Kenny, P. T. M.; Sheehy, M. J. *Inorg. Chem. Commun.* **1999**, 2, (8), 327.

[12] Saweczko, P.; Kraatz, H.-B. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 190-192, 185.

[13] Geisser, B.; Alsfasser, R. *Inorg. Chim. Acta* **2003**, 344, 102.

[14] Plumb, K.; Kraatz, H.-B. *Bioconjugate Chem.* **2003**, 14, (3), 601.

[15] Huang, H.; Mu, L.; He, J.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, (20), 7605.

[16] Sheehy, M. J.; Gallagher, J. F.; Yamashita, M.; Ida, Y.; White-Colangelo, J.; Johnson, J.; Orlando, R.; Kenny, P. T. M. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, (9), 1511.

[17] Zatsepin, T. S.; Andreev, S. Y.; Hianik, T.; Oretskaya, T. S. *Russ. Chem. Rev.* **2003**, 72, (6), 537.

[18] Kraatz, H.-B. *J. Inorg. Organomet. Polym.* **2005**, 15, 83.

[19] Van Staveren, D. R.; Metzler-Nolte, N. *Chem. Rev.* **2004**, 104, (12), 5931.

[20] Ihara, T.; Nakayama, M.; Murata, K.; Maeda, M. *Chem. Commun.* **1997**, 1609.

[21] Beer, P. D.; Gale, P. A.; Chen, G. Z. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 185-186, 3.

[22] Vandenheuvel, D. J.; Kooyman, R. P. H.; Drijfhout, J. W.; Welling., G. W. *Anal. Biochem.* **1993**, 215, 223.

[23] Dumy, P.; Eggleston, I.; Cervigni, S.; Sila, U.; Sun, X.; Mutter, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, (8), 1255.

[24] Renaudet, O.; Dumy, P. *Org. Lett.* **2003**, 5, (3), 243.

[25] Scheibler, L.; Dumy, P.; Stamou, D.; Duschl, C.; Vogel, H.; Mutter, M. *Tetrahedron* **1998**, 54, (15), 3725.

[26] Scheibler, L.; Dumy, P.; Boncheva, M.; Leufgen, K.; Mathieu, H.-J.; Mutter, M.; Vogel, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, (5), 696.

[27] Leufgen, K.; Mutter, M.; Vogel, H.; Szymczak, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, (29), 8911.

[28] Dumy, P.; Eggleston, I. M.; Esposito, G.; Nicula, S.; Mutter, M. *Biopolymer* **1996**, 39, (3), 297.

[29] Peluso, S.; Rückle, T.; Lehmann, C.; Mutter, M.; Peggion, C.; Crisma, M. *ChemBioChem* **2001**, 2, 432.

[30] Mutter, M.; Dumy, P.; Garrouste, P.; Lehmann, C.; Mathieu, M.; Peggion, C.; Peluso, S.; Razaname, G.; Tuchscherer, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 11482.

[31] Peluso, S.; Dumy, P.; Nkubana, C.; Yokokawa, y.; Mutter, M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7114.

[32] Shao, J.; Tam, J. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3893.

[33] Boturyn, D.; Coll, J.-L.; Garanger, E.; Favrot, M.-C.; Dumy, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5730.

[34] Dessolin, M.; Guillerez, M.-G.; Thieriet, N.; Guibe, F.; Loffet, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36 (32), 5741.

[35] Bard, A. J. *Pure Appl. Chem.* **1971**, 25, (2 ), 379.

[36] Ammar, F.; Saveant, J. M. *J. Electroanal. Chem.* **1973**, 47 (1), 115.

[37] Flanagan, J. B.; Margel, S.; Bard, A. J.; Anson, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1978** 100, (13), 4248.

[38] Tarraga, A.; Molina, P.; Curiel, D.; Desamparados Velasco, M. *Organometallics* **2001**, 20, (11), 2145.

[39] Devillers, C. H.; Boturyn, D.; Bucher, C.; Dumy, P.; Labbé, P.; Moutet, J.-C.; Royal, G.; Saint-Aman, E. *Langmuir* **2006**, 22, 8134.

[40] Laviron, E. *J. Electroanal. Chem.* **1979**, 101, (1), 19.

[41] Tender, L.; Carter, M. T.; Murray, R. W. *Anal. Chem.* **1994**, 66, (19), 3173.

[42] Bediako-Amoa, I.; Sutherland, T. C.; Li, C.-Z.; Silerova, R.; Kraatz, H.-B. *J. Phys. Chem. B* **2004**, 108, (2), 704.

[43] Sessler, J. L.; Cho, W.-S.; Gale, P. A., *Anion receptor chemistry*, RSC publishing, **2006**.

[44] Reynes, O.; Gulon, T.; Moutet, J.-C.; Royal, G.; Saint-Aman, E. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 656, (1-2), 116.

[45] Reynes, O.; Maillard, F.; Moutet, J.-C.; Royal, G.; Saint-Aman, E.; Stanciu, G.; Dutasta, J.-P.; Gosse, I.; Mulatier, J.-C. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 637-639, 356.

[46] Beer, P. D.; Davis, J. J.; Drillsma-Milgrom, D. A.; Szemes, F. *Chem. Commun.* **2002**, 16, 1716.

[47] Labande, A.; Astruc, D. *Chem. Commun.* **2000**, 12, 1007.

[48] Labande, A.; Ruiz, J.; Astruc, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, (8), 1782.

[49] Haubner, R.; Finsinger, D.; Kessler, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1374.

[50] Boturyn, D.; Dumy, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2787.

[51] Li, J.; Thielemann, C.; Reuning, U.; Johannsmann, D. *Biosensors and Bioelectronics* **2005**, 20, 1333.

[52] Mrksich, M.; Whitesides, G. M. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1996**, 25, 55.

# Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons essentiellement développé de nouvelles architectures fonctionnelles permettant de détecter et d'activer des processus d'interactions à l'échelle moléculaire.

Afin d'optimiser les processus de transfert d'information intramoléculaire entre site de complexation et de signalisation, nous avons élaboré des structures moléculaires sur la base de l'association intime entre une ou plusieurs sondes rédox métallocéniques et des récepteurs macrocycliques totalement ou partiellement conjugués à base pyrrole.

Dans un premier temps, nous avons validé ce concept en mettant en évidence les propriétés structurales et physico-chimiques remarquables de macrocycles hybrides originaux de type calixphyrine, caractérisées par une connexion directe entre des fragments dipyrrine ou tripyrrine et une ou plusieurs sondes rédox métallocéniques. L'étude électrochimique de ces dérivés a permis de montrer que l'interruption de la conjugaison, par la présence d'atomes de carbone $sp^3$ en position *méso* du macrocycle, entraîne une multiplication du nombre de centres électroactifs, et dans la plupart des cas, une instabilité des produits d'oxydation. En marge de ce travail fondamental essentiel, nous avons mis en lumière leurs propriétés originales de complexation, en solution ainsi qu'à l'état solide, d'espèces cationiques et anioniques, puis démontré leur intérêt pour la signalisation et l'activation de processus de complexation, en mettant à profit l'activité électrochimique stable et réversible des motifs ferrocéniques directement connectés aux macrocycles azotés.

Nous avons par la suite étendu et développé ce concept de récepteur en élaborant une stratégie de synthèse permettant d'introduire, en position *méso* d'un macrocycle aromatique porphyrinique, des « piquets rédox » porteurs de groupements fonctionnels choisis pour leur affinité vis-à-vis d'une espèce cible. Ce travail a permis d'étudier et d'analyser les effets de la connexion directe d'un ou de plusieurs fragments ferrocène à une porphyrine, illustrés en particulier par l'existence d'une communication électrochimique efficace entre les métallocènes au travers du système $\pi$ électronique. L'auto-association d'une métalloporphyrine-ferrocène-amine nous a notamment permis de développer une stratégie originale de détection électrochimique basée sur un processus dynamique « on-off » de coordination-décoordination centré sur la métalloporphyrine. Par ailleurs, la synergie liée à une combinaison d'interactions complémentaires entre un récepteur ferrocène-ammonium-

métalloporphyrine et les ions halogénure a permis une détection de type « ampérométrique » basée sur l'apparition d'un signal rédox spécifique pour chaque anion.

Ce concept évolutif de récepteur moléculaire basé sur l'association intime d'une métalloporphyrine à une ou plusieurs unités signalétiques rédox ferrocène fonctionnalisées, ouvre donc de larges perspectives dans le domaine de la reconnaissance et de l'activation électrochimique moléculaire. Les propriétés de telles molécules peuvent aisément être modulées par le nombre de sondes rédox en périphérie du macrocycle et par l'habillage spécifique des piquets redox qui peut être adapté à une fonction spécifique de reconnaissance.

Dans le dernier chapitre nous avons développé une approche « bioinspirée » de la reconnaissance moléculaire électrochimique, à partir d'outils moléculaires et matériaux d'électrodes nanostructurés exprimant l'activité spécifique de récepteurs polypeptidiques. Nous avons en particulier présenté la synthèse et l'étude des propriétés d'architectures moléculaires rédox-actives associant les propriétés informatives de sondes électrochimiques aux propriétés structurantes et complexantes de cyclodécapeptides fonctionnalisés (RAFT). L'étude de processus d'adhésion cellulaire a également été conduite à partir d'assemblages organisés de gabarits cyclopeptidiques fonctionnalisés par des ligands endogènes de l'intégrine, protéine surexprimée sur de nombreuses lignées tumorales humaines.

Au cours de ce travail, nous avons envisagé différentes approches d'architectures moléculaires et de matériaux fonctionnels et démontré leur intérêt pour l'activation et la signalisation d'interactions moléculaire et biomoléculaire. Ce travail original élargit les perspectives et les champs d'applications de la reconnaissance électrochimique moléculaire et contribue ainsi au futur développement de dispositifs permettant de traduire, orienter, contrôler, exploiter ou mesurer une activité spécifique à l'échelle moléculaire.

# PUBLICATIONS, COMMUNICATIONS

## PUBLICATIONS

Une partie des travaux présentés dans ce manuscrit a été publiée :

- **Self-assembly of a ferrocene-substituted porphyrin capable of electrochemically sensing neutral molecules via a "tail on–tail off" process**, Christophe Bucher*, Charles H. Devillers, Jean-Claude Moutet*, Guy Royal and Eric Saint-Aman, *Chemical Communications*, **2003**, (7), 888 – 889.

- **Anions recognition and redox sensing by a metalloporphyrin-ferrocene-alkylammonium conjugate**, Christophe Bucher*, Charles H. Devillers, Jean-Claude Moutet*, Guy Royal and Eric Saint-Aman, *New Journal of Chemistry,* **2004**, 28, 1584-1589.

- **Calix[4]phyrin based redox architectures: towards new molecular tools for electrochemical sensing**, Christophe Bucher*, Charles H. Devillers, Jean-Claude Moutet*, Jacques Pécaut, Guy Royal, Eric Saint-Aman, Fabrice Thomas, *Dalton Transactions*, **2005**, 22, 3620.

- **Redox active biomolecular architecture and self-assembled monolayer based on a cyclodecapeptide regioselectively addressable functional templates**, Charles H. Devillers, Didier Boturyn, Christophe Bucher*, Pascal Dumy*, Pierre Labbé, Jean-Claude Moutet, Guy Royal, Eric Saint-Aman, *Langmuir*, **2006**, 22, 8134.

- **Electrochemical synthesis of cyclo[8]pyrrole.** Christophe Bucher*, Charles H. Devillers, Jean-Claude Moutet, Jacques Pécaut and Jonathan L. Sessler*, *Chemical Communications*, **2006**, 3891.

## COMMUNICATIONS

- *Poster,* **Récepteurs moléculaires redox-actifs de type ferrocène-porphyrine**, Christophe Bucher, Charles Devillers, Jean-Claude Moutet, Guy Royal, Eric Saint-Aman, *Journées d'Electrochimie, 3-6 juin **2003**, Poitiers Futuroscope (France)*.

- C*ommunication orale,* **Artificial Molecular Chemosensors Based On Porphyrin-Ferrocene Conjuguates**, Christophe Bucher, Charles Devillers, Jean-Claude Moutet, Guy Royal, Eric Saint-Aman, *Fourth French-Italian Meeting on Organic Chemistry, Annecy (France), 5-8 mai **2004***.

- *Communication orale,* **Récepteurs Moléculaires Rédox-Actifs de Type Ferrocene-Porphyrine**, Christophe Bucher, Charles Devillers, Jean-Claude Moutet, Guy Royal, Eric Saint-Aman*, GECOM-CONCOORD, Bayonne-Anglet-Biarritz, 6-11 juin **2004***.

- *Communication orale*, **Récepteurs moléculaires ferrocène-porphyrine**, Christophe Bucher, Charles Devillers, Jean-Claude Moutet, Guy Royal, Eric Saint-Aman, *Journée Scientifique de la Société Française de Chimie, 10 juin **2004**, Grenoble (France)*.

- *Communication flash et poster*, **Calixphyrine-ferrocène. Synthèse, caractérisation, et propriétés de reconnaissance électrochimique de macrocycles hybrides originaux**, Christophe Bucher, Charles Devillers, Jean-Claude Moutet, Jacques Pécaut, Guy Royal, Eric Saint-Aman, Fabrice Thomas, *GECOM-CONCOORD 2005, 5-10 juin **2005**, Autrans (France)*.

- *Poster*, **Ferrocene-Porphyrin Conjugates; Evolutive Molecular Tools for Electrochemical Sensing**, Christophe Bucher, Charles Devillers, Jean-Claude Moutet, Guy Royal, Eric Saint-Aman; *Interdisciplinary Summer School From Molecules to Materials and Devices: Tools for Separation and Detection, Dijon (France), 20-24 juin **2005.***

- *Poster*, **Etude Dynamique Conformationnelle de Conjugués Porphyrine-Ferrocène**, Christophe Bucher, Charles Devillers, Béatrice Gennaro, Anne Milet, Jean-Claude Moutet, Eric Saint-Aman, *VIII$^{ième}$ Rencontre Rhône-Alpes de RMN, 20 octobre **2005**, Grenoble*.

- *Communication orale*, **Récepteurs Rédox-Actifs Porphyrine- et Calixphyrine-Ferrocène**, Christophe Bucher, Charles H. Devillers, Jean-Claude Moutet, Guy Royal, Eric Saint-Aman, *GECOM-CONCOORD*, *Noirmoutier (France)*, *7-12 mai **2006***.

- *Communication orale*, **Self-Assembled Monolayers of Bio-Inorganic Architectures: Towards Sensing Biomaterials**, Christophe Bucher, Charles H. Devillers, Jean-Claude Moutet, Guy Royal, Eric Saint-Aman, *Nanobio Europe 2006*, *Grenoble (France)*, *14-16 juin **2006***.

- *Poster*, **Anion binding properties of redox-active calixphyrins**, Christophe Bucher, Charles Devillers, Xavier Chevalier, Jean-Claude Moutet, Guy Royal and Eric Saint-Aman ; *Fourth International Conference on Porphyrins and Phtalocyanines (ICPP4), Rome (Italie)*, *1-7 juillet **2006***.

- *Communication orale*, **Ferrocene-porphyrin conjugates : evolutive molecular tools for electrochemical sensing**, Christophe Bucher, Charles. H. Devillers, Jean-Claude. Moutet, Jacques Pécaut, Guy Royal, Eric Saint-Aman .and Gael Zucchi; *Fourth International Conference on Porphyrins and Phtalocyanins (ICPP4); Rome (Italie)*, *1-7 juillet **2006***

# Chapitre V

# Partie expérimentale

# 1. SYNTHESES RELATIVES AUX CHAPITRES II et III

## 1.1. Solvants et réactifs

Le toluène (Riedel de Haën, p. a.), l'acétate d'éthyle (SDS, analytical grade), le DMSO (Fluka), le méthanol (SDS, 99%, purex analytical), l'acétone (Carlo Erba Reagenti, qualité RPE), le THF, l'éther diéthylique (Rectapur) et l'acétonitrile (Rathburn, HPLC grade S) ont été utilisés sans purification ultérieure. Le dichlorométhane (SDS, analytical reagent grade) et le diméthylformamide ont été distillés sur hydrure de calcium respectivement sous argon et sous pression réduite. Le *n*-hexane est distillé sous argon. L'eau a été purifiée par osmométrie inverse grâce à un système de purification Elgastat (5 MΩ.cm). Le pyrrole a été distillé sous pression réduite et conservé sous argon à l'abri de la lumière. Les réactifs organiques et inorganiques utilisés dans les synthèses décrites ci-dessous proviennent de chez Aldrich ou Acros et ont été utilisés sans purification ultérieure. Les produits de départ 5,5'-diméthyldipyrrométhane [1,2], calixpyrrole **61** [3,4], diformylferrocène **103** [5], 5-tolyldipyrrométhane **110** [6], ainsi que le cyclopentapeptide RGDfK($COCH_2ONH_2$) **131** [7] ont été synthétisé en utilisant des procédures décrites dans la littérature.

## 1.2. Dérivés ferrocène-calixphyrines

**55** ***5-ferrocényl-10,15,20-tris(diméthyl)calix[4]phyrine-(*****1***.*1.1.1)*

**56** ***5,15-di(ferrocényl)-10,20-bis(diméthyl)calix[4]phyrine-(*****1***.*1*.**1**.*1)*

**57** ***5,10-di(ferrocényl)-15,20-bis(diméthyl)calix[4]phyrine-(*****1**.**1**.*1.1)*

1,25 g (7,18 mmol) de 5,5'-diméthyldipyrrométhane et 1,535 g (7,18 mmol) de ferrocènecarboxaldéhyde sont dissous dans 500 mL de dichlorométhane. Cette solution est ensuite agitée vigoureusement sous argon pendant 15 minutes puis 0,80 mL (10,38 mmol) d'acide trifluoroacétique sont introduits. Après avoir maintenu la solution sous agitation, sous argon, à l'abri de la lumière pendant 13 heures, 1,45 mL (10,38 mmol) de triéthylamine sont ajoutés suivi de 1,76 g (7,18 mmol) de tétrachloro-*p*-benzoquinone (*p*-chloranile). Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 2 heures, lavé avec 2×200 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, 2×200 mL d'eau distillée puis 2×50 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Après purification du mélange de

produits sur colonne de silice ($CH_2Cl_2$/MeOH de 0 à 2 %) puis d'alumine (mêmes conditions), trois fractions successives sont collectées puis évaporées sous pression réduite correspondant aux produits **56** (317 mg, 12 %, solide vert foncé), **57** (423 mg, 16 %, solide bleu/violet) et **55** (104 mg, 5 %, solide orange/rouge).

**55** RMN $^1$H (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : 1,63 (s, 6H, -Me) ; 1,67 (s, 12H, -Me) ; 4,20 (s, 5H, -Fc) ; 4,50 (m, 2H, -Fc) ; 4,73 (m, 2H, -Fc) ; 6,02 (m, 4H, $\beta$-pyrr) ; 6,42 (d, $^3J$ = 4 Hz, 2H, $\beta$-pyrr) ; 7,54 (d, $^3J$ = 4 Hz, 2H, $\beta$-pyrr) ; 7,95 (bs, 2H, -NH). UV–visible ($CH_2Cl_2$) $\lambda_{max}$, nm ($\varepsilon$, L.mol$^{-1}$.cm$^{-1}$) : 475 (17704) ; 337 (9669). Spectrométrie de masse (FAB$^+$–MS), m/z : 583 ([**55**+ H]$^+$). Analyse centésimale pour $C_{32}H_{38}N_4Fe$·EtOH : calculée % : C 72,60 ; H 7,05 ; N 8,91 ; trouvée % : C 72,16 ; H 6,98 ; N 8,82.

**56** RMN $^1$H (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : 1,99 (bs, 12H, -Me) ; 4,19 (s, 10H, -Fc) ; 4,47 (m, 4H, -Fc) ; 4,72 (m, 4H, -Fc) ; 6,27 (d, $^3J$ = 4,4 Hz, 4H, $\beta$-pyrr) ; 7,32 (d, $^3J$ = 4,4 Hz, 4H, $\beta$-pyrr) ; 14,85 (bs, 2H, -NH). UV–visible ($CH_2Cl_2$) $\lambda_{max}$, nm ($\varepsilon$, L.mol$^{-1}$.cm$^{-1}$) : 576 (4682) ; 447 (39548) ; 346 (18382). Spectrométrie de masse (FAB$^+$–MS), m/z : 737 ([**56**+ H]$^+$) ; ESI ($t_c$ = 170°, $V$ = 4kV, $CH_2Cl_2$ + $CH_3CN$) : 737,30 ([**56**+ H]$^+$, z = 1). Analyse centésimale pour $C_{44}H_{40}N_4Fe_2$ : calculée % : C 71,75 ; H 5,47 ; N 7,61 ; trouvée % C 70,91 ; H 5,50 ; N 7,61.

**57** RMN $^1$H (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : 1,68 (s, 12 H, -Me); 4,19 (s, 10 H, -Fc); 4,54 (m, 4H, -Fc); 4,76 (m, 4H, -Fc); 5,85 (d, $^4J$ = 2,5 Hz, 2H, $\beta$-pyrr); 6,70 (d, $^3J$ = 4,75 Hz, 2H, $\beta$-pyrr); 7,14 (s, 2H, $\beta$-pyrr); 7,84 (d, $^3J$ = 5 Hz, 2H, $\beta$-pyrr); 10,57 (bs, 1H, -NH); 13,34 (bs, 1H, -NH-). UV–visible ($CH_2Cl_2$) $\lambda_{max}$, nm ($\varepsilon$, L.mol$^{-1}$.cm$^{-1}$) : 576 (12154); 387 (25644); 355 (24194). Spectrométrie de masse (FAB$^+$–MS), m/z : 737 ([**57**+H]$^+$). Analyse centésimale pour $C_{44}H_{40}N_4Fe_2$ : calculée % : C 71,75 ; H 5,47 ; N 7,61 ; trouvée % : C 71,83 ; H 5,69 ; N 7,87.

### **56Zn** *5,15-di(ferrocényl)-10,20-bis(diméthyl)calix[4]phyrinato-(**1**.*1*.**1**.*1*)Zn(II)*

Après avoir dissous 20 mg ($2{,}71.10^{-5}$ mol) de calix[4]phyrin-(**1**.*1*.**1**.*1*) **56** dans 10 mL de diméthylformamide, un excès de bromure de zinc est ajouté. La solution est alors agitée à température ambiante pendant trois heures et l'ajout de MeOH provoque la précipitation d'un solide noir. Ce produit brut est ensuite recristallisé par diffusion lente d'éther éthylique dans une solution du complexe métallique dans le THF. Après 48 heures à l'abri de la lumière, **56Zn** est obtenu sous la forme de cristaux rouge puis isolé par filtration (18,5 mg, 85 %).

RMN $^1$H (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : 1,79 (s, 12H, -Me); 4,14 (s, 10H, -Fc); 4,46 (m, 4H, -Fc); 4,76 (m, 4H, -Fc); 6,43 (d, $^3J$ = 5,25 Hz, 4 H, $\beta$-pyrr); 7,68 (d, $^3J$ = 4,5 Hz, 4H, $\beta$-pyrr); UV–visible ($CH_2Cl_2$) $\lambda_{max}$, nm ($\varepsilon$, L.mol$^{-1}$.cm$^{-1}$) : 347 (28030) ; 476 (93680) ; Spectrométrie de masse (FAB$^+$–MS), m/z : 799 ([M + H]$^+$).

## **56Cu** *5,15-di(ferrocényl)-10,20-bis(diméthyl)calix[4]phyrinato-(**1**.*1*.**1**.*1*)-Cu(II)*

Après avoir dissous 10 mg (1,35.10$^{-5}$ mol) de calix[4]phyrine-(**1**.*1*.**1**.*1*) **56** dans 10 mL de diméthylformamide, un excès de $Cu(NO_3)_2.3H_2O$ est ajouté. La solution est alors agitée à température ambiante pendant trois heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié sur colonne de silice (100 % $CH_2Cl_2$). La première fraction est collectée puis évaporée pour fournir **56Cu** sous la forme d'un solide (8,8 mg, 80%).

UV-visible ($CH_2Cl_2$) $\lambda_{max}$, nm ($\varepsilon$, L.mol$^{-1}$.cm$^{-1}$) : 348 (16280) ; 483 (29380) ; Spectrométrie de masse (FAB$^+$–MS), m/z : 797 ([M + H]$^+$).

## **58** *5-(p-tolyl)-10,15,20-tris(diméthyl)calix[4]phyrine-*(**1**.*1*.*1*.*1*)

## **59** *5,15-di(p-tolyl)-10,20-bis(diméthyl)calix[4]phyrine-*(**1**.*1*.**1**.*1*)

## **60** *5,10-di(p-tolyl)-15,20-bis(diméthyl)calix[4]phyrine-*(**1**.**1**.*1*.*1*)

Les calixphyrines **58**-**60** ont été synthétisées en suivant un protocole expérimental identique à celui décrit pour **55**-**57**, en partant de *p*-toluylaldéhyde et de 5,5'-diméthyldipyrrométhane. Ces macrocycles sont respectivement isolés avec 9, 13 et 7 % de rendement.

**58** RMN $^1$H (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : 1,92 (12H, s, -Me); 2,39 (s, 6H, -Me$_{tolyl}$); 6,21 (d, $^3J$ = 4 Hz, 4H, β-pyrr); 6,33 (d, $^3J$ = 4 Hz, 4H, $\beta$-pyrr); 7,17 (d, $^3J$ = 8,5 Hz, 4H, -Tol); 7,32 (d, $^3J$ = 7,3 Hz, 4H, -Tol); 14,16 (bs, 2H, -NH). Spectrométrie de masse (FAB$^+$–MS), m/z : 549 ([**58**+H]$^+$).

**59** RMN $^1$H (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : 1,69 (12H, s, -Me); 2,42 (s, 6H, -Me$_{tolyl}$); 5,93 (d, $^4J$ = 2,4 Hz, 2H, $\beta$-pyrr); 6,17 (s, 2H, β-pyrr); 6,69 (d, $^3J$ = 4,75 Hz, 2H, $\beta$-pyrr); 6,82 (d, $^3J$ = 4 Hz, 2H, $\beta$-pyrr); 6,69 (d, $^3J$ = 4,75 Hz, 2H, β-pyrr); 7,22 (d, $^3J$ = 8,7 Hz, 4H, -Tol); 7,34 (d, $^3J$ = 8,7 Hz, 4H, -Tol); 10,75 (bs, 1H, -NH); 13,10 (bs, 1H, -NH). Spectrométrie de masse (FAB$^+$–MS), m/z : 549 ([**59**+H]$^+$).

**60** RMN $^1$H (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : 1,60 (12H, s, -Me); 1,62 (6H, s, -Me); 2,39 (s, 3H, -$Me_{tolyl}$); 5,9-6 (m, 4H, $\beta$-pyrr); 6,29 (d, $^3J$ = 4 Hz, 2H, $\beta$-pyrr); 6,40 (d, $^3J$ = 4 Hz, 2H, $\beta$-pyrr); 7,16 (d, $^3J$ = 7,6 Hz, 4H, -Tol); 7,16 (d, $^3J$ = 7,6 Hz, 2H, -Tol); 7,26 (d, $^3J$ = 7,6 Hz, 2H, -tol); 7,93 (bs, 2H, -NH). Spectrométrie de masse ($FAB^+$–MS), m/z : 489 ([**60**+H]$^+$).

## 1.3. Dérivés ferrocène-porphyrines

### 67 *5,10,15,20-tétra(ferrocényl)porphyrine*

Après avoir dissous 470 mg de ferrocènecarboxaldéhyde ($2,2.10^{-3}$ mol) et 150 µL de pyrrole ($2,2.10^{-3}$ mol) dans 200 mL de dichlorométhane, le mélange protégé de la lumière est soumis à un bullage d'argon sous agitation vigoureuse pendant 20 minutes puis 250 µL d'acide trifluoroacétique ($3,3.10^{-3}$ mol) sont ajoutés lentement. La solution est alors agitée à température ambiante pendant 2 heures puis neutralisée avec 456 µL de triéthylamine ($3,3.10^{-3}$ mol). Après l'ajout de 440 mg ($3,3.10^{-3}$ mol) de *p*-chloranile, le mélange est agité à température ambiante pendant 3 heures puis évaporé sous pression réduite. Le produit brut est ensuite purifié sur colonne d'alumine ($CH_2Cl_2$ 100 %) et la première fraction jaune/verte récoltée est évaporée pour fournir 136 mg de **67** (23,5 %).

RMN $^1$H (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : 3,97 (s, 20H, -Fc) ; 4,76 (m, 8H, -Fc) ; 5,33 (m, 8H, -Fc) ; 9,61 (s, 8H, $\beta$-pyrr).

### 98 *5-ferrocényl-10,15,20-tri(p-tolyl)porphyrine*

### 99 *5,10-di(ferrocényl)-15,20-di(p-tolyl)porphyrine*

### 101 *5,10,15-tri(ferrocényl)-20-(p-tolyl)porphyrine*

Dans un ballon de 500 mL contenant 200 mL de dichlorométhane anhydre, sont dissous 1,00 g de 5-tolyldipyrrométhane ($4,23.10^{-3}$ mol) et 905 mg de 1-carboxaldéhydeferrocène ($4,22.10^{-3}$ mol). Le mélange protégé de la lumière est soumis à un bullage d'argon sous agitation vigoureuse pendant 15 minutes puis 0,47 mL ($6,3.10^{-3}$ mol) d'acide trifluoroacétique sont ajoutés lentement. La solution est alors agitée à température ambiante pendant 30 minutes puis neutralisée avec 0,88 mL ($6,3.10^{-3}$ mol) de $Et_3N$. Après l'ajout de 1,549 g ($6,3.10^{-3}$ mol) de *p*-chloranile, le mélange est agité pendant 3 heures puis évaporé sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est lavé sous agitation avec 250 mL d'une solution aqueuse de NaOH (2 M) pendant 1 heure, à température ambiante. Le précipité noir est filtré,

lavé à l'eau et séché sous pression réduite. 276 mg de **100** (15,2 %) sont isolés simplement par filtration en raison de sa faible solubilité dans le dichlorométhane. Après purification du mélange de produits bruts sur colonne de silice ($CH_2Cl_2$/hexane, 75/25 v/v), quatre fractions successives sont collectées puis séchées sous pression réduite correspondant aux produits **98** (90 mg, 5,5 %), **100** (en mélange avec **99**), **99** (100 mg, 5,5 %) et **101** (18 mg, 1 %).

**98** RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : -2,29 (s, 2H, -NH) ; 2,69 (s, 3H, -Me) ; 2,71 (s, 6H, -Me) ; 4,18 (m, 5H, -Fc) ; 4,82 (m, 2H, -Fc) ; 5,55 (m, 2H, -Fc) ; 7,51-7,60 (m, 6H, -Tol) ; 8,05-8,13 (m, 6H, -Tol) ; 8,82-8,74 (m, 6H, $\beta$-pyrr) ; 9,98 (d, $^3J$ = 4,80 Hz, 2H, $\beta$-pyrr).

**99** RMN $^1$H (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : -1,80 (s, 2H, -NH) ; 2,71 (s, 6H, -Me) ; 4,10 (s, 10H, -Fc) ; 4,80 (m, 4H, -Fc) ; 5,49 (m, 4H, -Fc) ; 7,55 (d, $^3J$ = 7,00 Hz, 4H, -Tol) ; 8,07 (d, $^3J$ = 8,00 Hz, 4H, -Tol) ; 8,70 (s, 2H, $\beta$-pyrr) ; 8,75 (d, $^3J$ = 4,75 Hz, 2H, $\beta$-pyrr) ; 9,80 (s, 2H, $\beta$-pyrr) ; 9,85 (d, $^3J$ = 3,75 Hz, 2H, $\beta$-pyrr).

**101** RMN $^1$H (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : -1,11 (s, 2H, -NH) ; 2,70 (s, 3H, -Me) ; 4,01 (s, 15H, -Fc) ; 4,76 (m, 6H, -Fc) ; 5,40 (m, 6H, -Fc) ; 7,55 (d, $^3J$ = 8,50 Hz, 2H, -Tol) ; 8,03 (d, $^3J$ = 7,00 Hz, 2H, -Tol) ; 8,62 (d, $^3J$ = 5,00 Hz, 2H, $\beta$-pyrr) ; 9,65 (d, $^3J$ = 4,75 Hz, 4H, $\beta$-pyrr) ; 9,71-9,81 (m, 4H, $\beta$-pyrr).

## 104 *1-[2-(1,3-Dithiolanyl)]-1'-formylferrocène*

Dans un tricol de l L équipé d'une ampoule d'addition sont dissous 15,9 g ($6{,}42.10^{-2}$ mol) de 1,1'-diformylferrocène **103** dans 450 mL de dichlorométhane. Après avoir refroidi le mélange à 0°C, 5,40 mL de 1,2-dithioéthane ($6{,}42.10^{-2}$ mol) sont injectés dans le tricol. 15,92 mL ($1{,}294.10^{-1}$ mol) d'une solution d'éthérate de trifluorure de bore ($BF_3OEt_2$) dissous dans 160 mL de dichlorométhane sont alors ajoutés goutte à goutte (30 minutes) au mélange maintenu sous agitation à 0°C. Après 5 h d'agitation à 0°C, 50 mL d'une solution aqueuse de $NaHCO_3$ à 10 % sont ajoutés sans précaution. Le mélange est alors placé dans une ampoule à décanter et la phase organique est successivement lavée par 100 mL d'une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$, 2×100 mL d'eau puis 100 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl. Celle-ci est finalement séchée sur $Na_2SO_4$ anhydre, filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est purifié sur colonne de silice (*n*-hexane 100 % puis ajout progressif d'acétate d'éthyle 0-20 %) pour fournir 14,3 g de **104** (70 %) sous la forme d'un solide rouge.

RMN $^1$H (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : 3,30 (m, 4H, thioéthane) ; 4,27 (s, 2H, -Fc) ; 4,40 (s, 2H, -Fc) ; 4,61 (s, 2H, -Fc) ; 4,78 (s, 2H, -Fc) ; 5,42 (s, 1H, -HC(S-)$_2$) ; 9,66 (s, 1H, -CHO).

**105** ***5-[1'-[2-(1,3-dithiolanyl)]ferrocényl]-10,15,20-tri(p-tolyl)porphyrine***

**106** ***5,10-bis[1'-[2-(1,3-dithiolanyl)]ferrocényl]-15,20-di(p-tolyl)porphyrine***

**107** ***5,15-bis[1'-[2-(1,3-dithiolanyl)]ferrocényl]-10,20-bi(p-tolyl)porphyrine***

**108** ***5,10,15-tris[1'-[2-(1,3-dithiolanyl)]ferrocényl]-20-(p-tolyl)porphyrine***

**A partir de pyrrole** :

Dans un ballon de 2 L contenant 800 mL de dichlorométhane anhydre, sont dissous 2,19 mL ($3{,}14.10^{-2}$ mol) de pyrrole, 2,79 mL ($2{,}35.10^{-2}$ mol) de *p*-tolualdéhyde et 2,50 g de 1-carboxaldéhyde-1'-[2-(1,3-dithiolanyl)]ferrocène **104** ($7{,}8.10^{-3}$ mol). Le mélange protégé de la lumière est soumis à un bullage d'argon sous agitation vigoureuse pendant 15 minutes puis 1,21 mL ($1{,}57.10^{-2}$ mol) d'acide trifluoroacétique sont ajoutés lentement. La solution est alors agitée à température ambiante pendant 30 minutes puis neutralisée avec 2,09 mL ($1{,}57.10^{-2}$ mol) de 2,4,6-collidine. Après l'ajout de 3,85 g ($1{,}57.10^{-2}$ mol) de *p*-chloranile, le mélange est agité pendant 3 heures puis évaporé sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est lavé sous agitation avec 1 L d'une solution aqueuse de NaOH (2 M) pendant 1 heure, à température ambiante. Le précipité noir est filtré, lavé à l'eau et séché sous pression réduite. Après purification du mélange de produits bruts sur colonne de silice ($CH_2Cl_2$/hexane, 75/25 v/v), quatre fractions successives sont collectées puis séchées sous pression réduite correspondant aux produits **105** (865 mg, 14 %), **107**, **106** et **108** (538 mg, 6 %) qui sont isolés sous la forme d'un solide noir/vert.

**A partir du 5-tolyldipyrrométhane** :

Dans un ballon de 1 L contenant 400 mL de dichlorométhane anhydre, sont dissous 1,84 g de 5-tolyldipyrrométhane ($7{,}8.10^{-3}$ mol) et 2,50 g de 1-carboxaldéhyde-1'-[2-(1,3-dithiolanyl]ferrocène **104** ($7{,}8.10^{-3}$ mol). Le mélange protégé de la lumière est soumis à un bullage d'argon sous agitation vigoureuse pendant 15 minutes puis 0,60 mL ($0{,}78.10^{-2}$ mol) d'acide trifluoroacétique sont ajoutés lentement. La solution est alors agitée à température ambiante pendant 30 minutes puis neutralisée avec 1,04 mL ($0{,}78.10^{-2}$ mol) de 2,4,6-collidine. Après l'ajout de 1,92 g ($0{,}78.10^{-2}$ mol) de *p*-chloranile, le mélange est agité pendant 3 heures

puis évaporé sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est lavé sous agitation avec 0,5 L d'une solution aqueuse de NaOH (2 M) pendant 1 heure, à température ambiante. Le précipité noir est filtré, lavé à l'eau et séché sous pression réduite. Après purification du mélange de produits bruts sur colonne de silice ($CH_2Cl_2$/hexane, 75/25 v/v), quatre fractions successives sont collectées puis séchées sous pression réduite correspondant aux produits **105** (340 mg, 10 %), **107** (541 mg, 13 %), **106** (250 mg, 6 %) et **108** (45 mg, < 1 %).

**105** RMN $^1$H (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : -2,31 (s, 2H, -NH) ; 2,69 (s, 3H, -Me) ; 2,71 (s, 6H, -Me) ; 3,05 à 3,40 (m, 4H, -S($CH_2$)$_2$S-) ; 4,09 (m, 2H, -Fc) ; 4,36 (m, 2H, -Fc) ; 4,88 (m, 2H, -Fc) ; 5,51 (s, 1H, -HC(S-)$_2$) ; 5,57 (m, 2H, -Fc) ; 7,55 (m, 6H, -Tol) ; 8,09 (m, 6H, -Tol) ; 8,80 (m, 6H, $\beta$-pyrr) ; 9,94 (d, $^3J$ = 5,00 Hz, 2H, $\beta$-pyrr). UV-visible ($CH_2Cl_2$) $\lambda_{max}$, nm ($\varepsilon$, L.mol$^{-1}$.cm$^{-1}$) : 422 (331000) ; 510 (10800) ; 588 (9200) ; 671 (8300). Spectrométrie de masse (FAB$^+$–MS), m/z : $[M+1]^+$ = 869. Analyse centésimale pour $C_{54}H_{44}FeN_4S_2$ ; calculée % : C 74,64 ; H 5,10 ; N 6,45 ; trouvée % : C 74,41 ; H 5,18 ; N 6,44.

**106** RMN $^1$H (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : -1,83 (s, 2H, -NH) ; 2,70 (s, 6H, -Me) ; 3,08 à 3,36 (m, 8H, -S($CH_2$)$_2$S-) ; 3,99 (m, 4H, -Fc) ; 4,31 (m, 4H, -Fc) ; 4,87 (m, 4H, -Fc) ; 5,48 (s, 2H, -HC(S-)$_2$) ; 5,52 (m, 4H, -Fc) ; 7,54 (d, $^3J$ = 7,25 Hz, 4H, -Tol) ; 8,05 (d, $^3J$ = 8,25 Hz, 4H, -Tol) ; 8,68 (s, 2H, $\beta$-pyrr) ; 8,74 (d, $^3J$ = 4,75 Hz, 2H, $\beta$-pyrr) ; 9,80 (s, 2H, $\beta$-pyrr) ; 9,85 (d, $^3J$ = 5,00 Hz, 2H, $\beta$-pyrr). UV-visible ($CH_2Cl_2$) $\lambda_{max}$, nm ($\varepsilon$, L.mol$^{-1}$.cm$^{-1}$) : 427 (237000) ; 616 (12500) ; 692 (10400). Spectrométrie de masse (FAB$^+$–MS), m/z : $[M+1]^+$ = 1067.

**107** RMN $^1$H (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : -1,70 (s, 2H, -NH) ; 2,71 (s, 6H, -Me) ; 3,06 à 3,36 (m, 8H, -S($CH_2$)$_2$S-) ; 4,01 (m, 4H, -Fc) ; 4,31 (m, 4H, -Fc) ; 4,86 (m, 4H, -Fc) ; 5,48 (s, 2H, -HC(S-)$_2$) ; 5,52 (m, 4H, -Fc) ; 7,55 (d, $^3J$ = 8,25 Hz, 4H, -Tol) ; 8,06 (d, $^3J$ = 7,50 Hz, 4H, -Tol) ; 8,69 (d, $^3J$ = 4,75 Hz, 4H, $\beta$-pyrr) ; 9,78 (d, $^3J$ = 5,00 Hz, 4H, $\beta$-pyrr). UV-visible ($CH_2Cl_2$) $\lambda_{max}$, nm ($\varepsilon$, L.mol$^{-1}$.cm$^{-1}$) : 425 (247000) ; 615 (13700) ; 695 (14200). Spectrométrie de masse (FAB$^+$–MS), m/z : $[M+1]^+$ = 1067. Analyse centésimale pour $C_{60}H_{50}Fe_2N_4S_4$ ; calculée % : C 67,54 ; H 4,72 ; N 5,25 ; trouvée % : C 60,07 ; H 4,73 ; N 5,28.

**108** RMN $^1$H (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : -1,14 (s, 2H, -NH) ; 2,69 (s, 4H, -Me) ; 3,06 à 3,36 (m, 12H, -S($CH_2$)$_2$S-) ; 3,89 (m, 6H, -Fc) ; 4,25 (m, 6H, -Fc) ; 4,84 (m, 6H, -Fc) ; 5,42 (s, 3H, -HC(S-)$_2$) ; 5,44 (m, 6H, -Fc) ; 7,54 (d, $^3J$ = 8,50 Hz, 2H, -Tol) ; 8,01 (d, $^3J$ = 8,75 Hz, 2H, -Tol) ; 8,61 (d, $^3J$ = 5,00 Hz, 2H, $\beta$-pyrr) ; 9,61 (d, $^3J$ = 3,75 Hz, 4H, $\beta$-pyrr) ; 9,74 (s,

4H, $\beta$-pyrr). UV-visible ($CH_2Cl_2$) $\lambda_{max}$, nm ($\varepsilon$, $L.mol^{-1}.cm^{-1}$) : 430 (187000) ; 635 (14700) ; 711 (12900). Spectrométrie de masse ($FAB^+$–MS), m/z : $[M+1]^+$ = 1264. Analyse centésimale pour $C_{66}H_{56}Fe_3N_4S_6$ ; calculée % : C 62,66 ; H 4,46 ; N 4,43 ; trouvée % : C 62,91 ; H 4,44 ; N 4,43.

## 109 *5,10,15,20-tétra[1'-[2-(1,3-dithiolanyl)]ferrocényl] porphyrine*

700 mg de 1-carboxaldéhyde-1'-[2-(1,3-dithiolanyl]ferrocène **104** ($2,2.10^{-3}$ mol) et 150 µL de pyrrole ($2,2.10^{-3}$ M) sont dissous dans 200 mL de dichlorométhane. La solution est placée sous argon, sous agitation à l'abri de la lumière puis 250 µL de TFA ($3,3.10^{-3}$ M) sont ajoutés lentement. L'agitation est maintenue pendant deux heures à température ambiante et 810 mg de *p*-chloranil ($3,3.10^{-3}$ M) ainsi que 460 µL de triéthylamine ($3,3.10^{-3}$ M) sont ajoutés sans précaution. Le mélange est agité pendant quatre heures puis évaporé sous pression réduite et purifié sur colonne d'alumine (100 % DCM) pour fournir 240 mg de **109** (29 %) sous la forme d'un solide violet métallique.

RMN $^1H$ (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : -0,53 (s, 2H, -NH) ; 3,02 à 3,38 (m, 16H, -$S(CH_2)_2S$-) ; 3,80 (m, 8H, -Fc) ; 4,19 (m, 8H, -Fc) ; 4,81 (m, 8H, -Fc) ; 5,34 (m, 8H, -Fc) ; 5,40 (s, 4H, -$HC(S-)_2$) ; 9,57 (s, 8H, $\beta$-pyrr). UV-visible ($CH_2Cl_2$) $\lambda_{max}$, nm ($\varepsilon$, $L.mol^{-1}.cm^{-1}$) : 435 (144000) ; 663 (15000) ; 726 (12800). Spectrométrie de masse ($FAB^+$–MS), m/z : $[M+2]^+$ =1464. Analyse centésimale pour $C_{72}H_{62}Fe_4N_4S_8$ ; calculée % : C 59,10 ; H 4,27 ; N 3,83 ; trouvée % : C 56,87 ; H 4,38 ; N 3,70.

## 111 *5-(1'-(formyl)ferrocényl)-10,15,20-tri(p-tolyl)porphyrine*

50 mg de 105 ($5,7.10^{-5}$ mol) dissous dans 50 mL de THF sont ajoutés rapidement à 35 mL d'un mélange $CH_3CN/H_2O$ (85/15) contenant 45,7 mg de *N*-chlorosuccinimide ($3,4.10^{-4}$ mol) et 58,1 mg de nitrate d'argent ($3,4.10^{-4}$ mol). Après 10 minutes d'agitation à température ambiante, 1 mL d'une solution aqueuse saturée de $Na_2SO_3$ sont ajoutés suivi de l'ajout successif de 1 mL d'une solution aqueuse saturée de $Na_2CO_3$, puis de 1 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl. 50 ml de dichlorométhane sont ensuite ajoutés et le mélange obtenu est filtré. Après lavage du résidu solide au dichlorométhane, les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau et séchées sur $Na_2SO_4$ anhydre. Après filtration puis évaporation sous pression réduite du solvant, la poudre noire ainsi obtenue est purifiée sur colonne de silice ($CH_2Cl_2$ 100 %) pour fournir 32 mg de 111 (70 %) sous la forme d'un solide violet.

RMN $^1$H (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : -2,36 (s, 2H, -NH) ; 2,67 (s, 3H, -Me) ; 2,69 (s, 6H, -Me) ; 4,44 (m, 2H, -Fc) ; 4,83 (m, 2H, -Fc) ; 4,92 (m, 2H, -Fc) ; 5,59 (m, 2H, -Fc) ; 7,51-7,56 (m, 6H, -Tol) ; 8,03-8,08 (m, 6H, -Tol) ; 8,74-8,82 (m, 6H, $\beta$-pyrr) ; 9,81 (d, $^3J$ = 4,80 Hz, 2H, $\beta$-pyrr) ; 9,90 (s, 1H, -CHO). UV-visible ($CH_2Cl_2$) $\lambda_{max}$, nm : 423 ; 528 ; 576 ; 600 ; 666. Spectrométrie de masse ($FAB^+$–MS), m/z : $[M+1]^+$ = 793.

## 112 *5,15-di(1'-(formyl)ferrocényl)-10,20-di(p-tolyl)porphyrine*

100 mg de **107** ($9{,}4.10^{-5}$ mol) dissous dans 100 mL de THF sont ajoutés rapidement à 70 mL d'un mélange $CH_3CN/H_2O$ (85/15) contenant 150 mg de *N*-chlorosuccinimide ($1{,}1.10^{-3}$ mol) et 191 mg de nitrate d'argent ($1{,}1.10^{-3}$ mol). Après 10 minutes d'agitation à température ambiante, 2 mL d'une solution aqueuse saturée de $Na_2SO_3$ sont ajoutés suivi de l'ajout successif de 21 mL d'une solution aqueuse saturée de $Na_2CO_3$, puis de 2 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl. 100 ml de dichlorométhane sont ensuite ajoutés et le mélange obtenu est filtré. Après rinçage au dichlorométhane du solide, les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau et séchées sur $Na_2SO_4$ anhydre. Après évaporation sous pression réduite du solvant, la poudre noire ainsi obtenue est purifiée sur colonne de silice ($CH_2Cl_2$ 100%) pour fournir 43 mg de **112** (50 %) sous la forme d'un solide violet.

RMN $^1$H (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : -1,76 (s, 2H, -NH) ; 2,72 (s, 6H, -Me) ; 4,38 (m, 4H, -Fc) ; 4,80 (m, 4H, -Fc) ; 4,92 (m, 4H, -Fc) ; 5,57 (m, 4H, -Fc) ; 7,57 (d, $^3J$ = 7,50 Hz, 4H, -Tol) ; 8,04 (d, $^3J$ = 7,00 Hz, 4H, -Tol) ; 8,73 (d, $^3J$ = 4,75 Hz, 4H, $\beta$-pyrr) ; 9,69 (d, $^3J$ = 4,50 Hz, 4H, $\beta$-pyrr) ; 9,89 (s, 2H, -CHO). Spectrométrie de masse ($FAB^+$–MS), m/z : $[M+1]^+$ = 915.

## 113 *5-(1'-(hexylaminométhyl)ferrocényl)-10,15,20-tri(p-tolyl)porphyrine*

150 mg de **111** ($1{,}9.10^{-4}$ mol) et 30 µL d'hexylamine ($2{,}2.10^{-4}$ mol) sont introduits dans un ballon de 50 mL placé sous argon contenant 20 mL de THF anhydre et du tamis moléculaire activé. Le mélange obtenu est agité à température ambiante, sous argon, pendant 16 heures puis filtré pour éliminer le tamis moléculaire qui est alors rincé abondamment au THF anhydre. Après avoir évaporé le solvant sous pression réduite jusqu'à obtenir un volume d'environ 20 mL, 63 mg de $NaBH_4$ ($1{,}66.10^{-3}$ mol) préalablement dissous dans l'éthanol absolu sont ajoutés et la solution obtenue est agitée à température ambiante pendant trois

heures puis évaporée sous pression réduite. Le solide brut obtenu est dissous dans 50 mL de dichlorométhane et lavé à l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur $Na_2SO_4$ anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est finalement purifié sur colonne de silice ($CH_2Cl_2$/MeOH 99/1) pour fournir 132 mg de **113** (80 %).

RMN $^1$H (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : -2,33 (s, 2H, NH) ; 0,50-0,90 (m, 11H, -hexyl) ; 2,08 (m, 2H, NHC**H$_2$**$CH_2$-) ; 2,66 (s, 3H, -Me) ; 2,69 (s, 6H, -Me) ; 3,29 (bs, 2H, -Fc$CH_2$-) ; 4,09 (bs, 2H, -Fc) ; 4,22 (bs, 2H, -Fc) ; 4,73 (bs, 2H, -Fc) ; 5,48 (bs, 2H, -Fc) ; 7,53-7,56 (m, 6H, -Tol) ; 8,05-8,09 (m, 6H, Tol) ; 8,75-8,80 (m, 6H, $\beta$-pyrr) ; 9,94 (d, 2H, $^3J$ = 4,8 Hz, $\beta$-pyrr). UV-visible ($CH_2Cl_2$) $\lambda_{max}$, nm ($\varepsilon$, L.mol$^{-1}$.cm$^{-1}$) : 422 (363000), 512 (12300), 598 (9500), 673 (9300). Spectrométrie de masse (FAB$^+$–MS), m/z : $[M+1]^+$ = 878.

## 113Zn *[5-[1'-(hexylaminométhyl)ferrocényl]-10,15,20-tri(p-tolyl)porphyrinato-zinc(II)*

1 mL d'une solution saturée d'acétate de zinc (II) dans le méthanol est ajouté dans 20 mL d'une solution de dichlorométhane contenant 50 mg de **113** ($0{,}56.10^{-4}$ mol). Le mélange obtenu est agité à température ambiante pendant 10 heures. La solution est ensuite lavée à l'eau, séchée sur $Na_2SO_4$ anhydre, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est alors purifié sur colonne de silice ($CH_2Cl_2$/MeOH 99/1) pour fournir 48 mg de **113Zn** (91 %).

RMN $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$, 293 K) $\delta$ (ppm) : -5,18 (bs, 1H) ; -2,54 (bs, 2H) ; -1,98 (bs, 2H) ; -1,76 (bs, 2H) ; -0,86 (bs, 2H) ; -0,03 (bs, 2H) ; 0,43 (t, $^3J$ = 7 Hz, 3H, -$CH_2$C**H$_3$**) ; 0,52 (m, 2H, -C**H$_2$**$CH_3$) ; 2,23 (bs, 2H, -Fc) ; 2,72 (s, 3H, -Ph$CH_3$) ; 2,73 (s, 6H, -Ph$CH_3$) ; 3,64 (bs, 2H, -Fc) ; 4,24 (bs, 2H, -Fc) ; 5,0 (bs, 2H, -Fc) ; 7,53-7,60 (m, 6H) ; 8,07-8,15 (m, 6H) ; 8,87 (m, 6H) ; 9,82 (bs, 2H, $\beta$-pyrr) ; RMN $^{13}$C (62,5 MHz, $CDCl_3$, 293 K) $\delta$ (ppm) : 13,5 ; 21,5 ; 22,0 ; 23,9 ; 24,9 ; 30,2 ; 42,8; 42,9; 69,4; 69,5; 71,0; 78,2 ; 82,5 ; 90,7 ; 116,1 ; 120,2 ; 120,9 ; 127,1 ; 130,7 ; 131,4 ; 131,5 ; 134,3 ; 134,7 ; 136,7 ; 140,2 ; 140,4 ; 149,2 ; 149,8 ; 150,0 ; 150,2. UV-visible ($CH_2Cl_2$) $\lambda_{max}$, nm ($\varepsilon$, L.mol$^{-1}$.cm$^{-1}$) : 429 (269000), 580 (11500), 631 (19000). Spectrométrie de masse (Maldi-Tof) : $[M]^+$ = 939,2. Analyse centésimale pour $C_{58}H_{53}FeN_5Zn$ : calculée % : C 74,00 ; H 5,67 ; N 7,44 ; trouvée % : C 71,83 ; H 5,66 ; N 7,30.

**[114Zn]$^+$·BF$_4^-$** ***[5-[1'-(méthanaminium,N-hexyl-N,N-diméthyl)ferrocényl]-10,15,20-tri(p-tolyl)porphyrinato-zinc(II)]tétrafluoroborate***

12,8 mg de $K_2CO_3$ anhydre ($7{,}87.10^{-5}$ mol) et 74,1 mg de **113Zn** ($6{,}44.10^{-5}$ mol) sont placés sous argon dans un ballon de 25 mL. 12 mL de THF anhydre sont ensuite introduits avec une seringue, suivi de l'ajout de 366 µL d'iodure de méthyle ($5{,}87.10^{-3}$ mol). Le mélange obtenu est agité à température ambiante pendant 24 heures puis filtré. Le solide est lavé au THF et le filtrat est évaporé sous pression réduite puis purifié sur colonne de silice ($CH_2Cl_2$/MeOH 95/5) pour donner 69 mg de [**114Zn**]$^+$**·I**$^-$ (80 %). L'ion iodure est ensuite remplacé quantitativement par $BF_4^-$ par élution lente d'une solution de [**114Zn**]$^+$**·I**$^-$ dans le THF sur colonne échangeuse d'ions IRA-96 préalablement conditionnée par une solution aqueuse d'$HBF_4$ à 40 % et rincée abondamment par $H_2O$ et $CH_3CN$.

RMN $^1$H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$, 293 K) $\delta$ (ppm) : 0,72 (t, $^3J$ = 7,2 Hz, 3H, -$CH_2CH_3$) ; 0,99 (m, 4H, -$CH_2$-) ; 1,09 (m, 2H, -$CH_2$-) ; 1,39 (m, 2H, -$CH_2$-) ; 2,65 (s, 3H, -$CH_3$) ; 2,68 (s, 6H, -$CH_3$) ; 2,70 (s, 6H, -$CH_3$) ; 2,90 (m, 2H, -N-$CH_2$-$CH_2$-) ; 4,20 (s, 2H, -$N^+$-$CH_2$-Fc) ; 4,42 (m, 2H, -Fc) ; 4,65 (m, 2H, -Fc) ; 4,96 (m, 2H, -Fc) ; 5,58 (m, 2H, -Fc) ; 7,57-7,61 (m, 6H) ; 8,00-8,04 (m, 6H) ; 8,68-8,72 (m, 4H) ; 8,78 (d, $^3J$ = 4,8 Hz, 2H, $\beta$-pyrr) ; 10,04 (m, 2H, $\beta$-pyrr).

UV-visible ($CH_2Cl_2$) $\lambda_{max}$, nm ($\varepsilon$, L.mol$^{-1}$.cm$^{-1}$) : 424 (302000), 563 (15500), 610 (12300).

Spectrométrie de masse (ESI+) : $[M]^+$ = 968,6. Analyse centésimale pour $C_{60}H_{58}BF_4FeN_5Zn{\cdot}H_2O$ : calculée % : C 67,02 ; H 5,62 ; N 6,51 ; trouvée % : C 67,04 ; H 5,50 ; N 6,52 %.

**<u>Procédure de Métallation des ferrocène-porphyrines 67, 98, 99, 101, 105, 106, 107, 108, 109, 111, 112 par le zinc.</u>**

1 mL d'une solution saturée d'acétate de zinc (II) dans le méthanol est ajouté à 20 mL d'une solution de dichlorométhane contenant environ $0{,}5.10^{-4}$ mol de porphyrine. Le mélange obtenu est agité à température ambiante pendant 10 heures. La solution est ensuite lavée à l'eau, séchée sur $Na_2SO_4$ anhydre, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est alors purifié sur colonne de silice pour fournir la porphyrine métallée avec des rendements supérieurs à 90 %.

**67Zn** RMN $^1$H (400 MHz, THF-d8, 298 K) $\delta$ (ppm) : 4,00 (s, 20H, -Fc) ; 4,77 (m, 8H, -Fc) ; 5,38 (m, 8H, -Fc) ; 9,81 (s, 8H, $\beta$-pyrr).

**98Zn** RMN $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : 2,70 (s, 3H, -Me) ; 2,71 (s, 6H, -Me) ; 4,24 (s, 5H, -Fc) ; 4,82 (m, 2H, -Fc) ; 5,55 (m, 2H, -Fc) ; 7,48-7,63 (m, 6H, -Tol) ; 8,00-8,16 (m, 6H, -Tol) ; 8,81-8,99 (m, 6H, $\beta$-pyrr) ; 10,20 (d, $^3J$ = 4,75 Hz, 2H, $\beta$-pyrr).

**105Zn** RMN $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : 2,21 (m, 2H, -S($CH_2$)$_2$S-) ; 2,65 (s, 3H, -Me) ; 2,67 (m, 8H, -Me et -S($CH_2$)$_2$S-) ; 3,97 (m, 2H, -Fc) ; 3,99 (m, 2H, -Fc) ; 4,45 (s, 1H, -HC(S-)$_2$) ; 4,58 (m, 2H, -Fc) ; 5,37 (m, 2H, -Fc) ; 7,52 (m, 6H, -Tol) ; 8,03 (m, 6H, -Tol) ; 8,83 (m, 6H, $\beta$-pyrr) ; 10,03 (d, $^3J$ = 3,50 Hz, 2H, $\beta$-pyrr). UV-visible ($CH_2Cl_2$) $\lambda_{max}$, nm ($\varepsilon$, L.mol$^{-1}$.cm$^{-1}$) : 425 (369000) ; 568 (12600) ; 619 (13800). Spectrométrie de masse (FAB$^+$–MS), m/z : $[M+1]^+$ = 930.

**106Zn** RMN $^1$H (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : 2,40 à 2,60 (m, 4H, -S($CH_2$)$_2$S-) ; 2,70 (s, 6H, -Me) ; 2,80 à 3,00 (m, 4H, -S($CH_2$)$_2$S-) ; 4,00 (m, 4H, -Fc) ; 4,11 (m, 4H, -Fc) ; 4,68 (m, 4H, -Fc) ; 4,79 (s, 2H, -HC(S-)$_2$) ; 5,44 (m, 4H, -Fc) ; 7,55 (d, $^3J$ = 8,00 Hz, 4H, -Tol) ; 8,07 (d, $^3J$ = 8,00 Hz, 4H, -Tol) ; 8,80 (s, 2H, $\beta$-pyrr) ; 8,85 (d, $^3J$ = 4,50 Hz, 2H, $\beta$-pyrr) ; 9,96 (s, 2H, $\beta$-pyrr) ; 10,03 (d, $^3J$ = 4,75 Hz, 2H, $\beta$-pyrr). UV-visible ($CH_2Cl_2$) $\lambda_{max}$, nm ($\varepsilon$, L.mol$^{-1}$.cm$^{-1}$) : 429 (248000) ; 586 (10200) ; 640 (19500). Spectrométrie de masse (FAB$^+$–MS), m/z : $[M+2]^+$ = 1130.

**107Zn** RMN $^1$H (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : 2,71 (s, 6H, -Me) ; 2,90 à 3,08 (m, 4H, -S($CH_2$)$_2$S-) ; 3,09 à 3,24 (m, 4H, -S($CH_2$)$_2$S-) ; 4,12 (m, 4H, -Fc) ; 4,31 (m, 4H, -Fc) ; 4,82 (m, 4H, -Fc) ; 5,31 (s, 2H, -HC(S-)$_2$) ; 5,50 (m, 4H, -Fc) ; 7,56 (d, $^3J$ = 7,50 Hz, 4H, -Tol) ; 8,07 (d, $^3J$ = 6,75 Hz, 4H, -Tol) ; 8,81 (d, $^3J$ = 5,00 Hz, 4H, $\beta$-pyrr) ; 10,01 (d, $^3J$ = 4,00 Hz, 4H, $\beta$-pyrr). UV-visible ($CH_2Cl_2$) $\lambda_{max}$, nm ($\varepsilon$, L.mol$^{-1}$.cm$^{-1}$) : 428 (261000) ; 583 (9600) ; 648 (21000). Spectrométrie de masse (FAB$^+$–MS), m/z : $[M+2]^+$ = 1130.

**108Zn** RMN $^1$H (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : 2,24 à 2,50 (m, 6H, -S($CH_2$)$_2$S-) ; 2,62 à 2,90 (m, 9H, -Me et -S($CH_2$)$_2$S-) ; 3,76 à 4,08 (m, 12H, -Fc) ; 4,44 à 4,72 (m, 9H, -HC(S-)$_2$ et Fc) ; 5,30 (m, 6H, -Fc) ; 7,54 (d, $^3J$ = 7,25 Hz, 2H, -Tol) ; 8,06 (d, $^3J$ = 7,50 Hz, 2H, -Tol) ; 8,75 (d, $^3J$ = 5,25 Hz, 2H, $\beta$-pyrr) ; 9,79 (d, $^3J$ = 5,25 Hz, 2H, $\beta$-pyrr) ; 9,89 (m, 4H, $\beta$-pyrr). UV-visible ($CH_2Cl_2$) $\lambda_{max}$, nm ($\varepsilon$, L.mol$^{-1}$.cm$^{-1}$) : 432 (207000) ; 605 (10000) ;

661 (29000). Spectrométrie de masse ($FAB^+$–MS), m/z : $[M+2]^+$ = 1328. Analyse centésimale pour $C_{66}H_{54}Fe_3N_4S_6Zn$ ; calculée % : C 59,67 ; H 4,10 ; N 4,22 ; trouvée % : C 59,31 ; H 4,09 ; N 4,24.

**109Zn** RMN $^1H$ (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : 2,66 à 2,82 (m, 8H, -$S(CH_2)_2$S-) ; 2,92 à 3,10 (m, 8H, -$S(CH_2)_2$S-) ; 3,89 (m, 8H, -Fc) ; 4,11 (m, 8H, -Fc) ; 4,70 (m, 8H, -Fc) ; 5,00 (s, 4H, -HC(S-)$_2$) ; 5,33 (m, 8H, -Fc) ; 9,79 (s, 8H, $\beta$-pyrr). UV-visible ($CH_2Cl_2$) $\lambda_{max}$, nm ($\varepsilon$, $L.mol^{-1}.cm^{-1}$) : 437 (138000) ; 627 (8700) ; 680 (29400). Spectrométrie de masse ($FAB^+$–MS), m/z : $[M+4]^+$ = 1528.

**111Zn** RMN $^1H$ (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : 2,70 (s, 3H, -Me) ; 2,72 (s, 6H, -Me) ; 4,32 (m, 2H, -Fc) ; 4,44 (m, 2H, -Fc) ; 4,56 (m, 2H, -Fc) ; 5,35 (m, 2H, -Fc) ; 7,44-7,64 (m, 6H, -Tol) ; 8,00-8,21 (m, 6H, -Tol) ; 8,63 (s, 1H, -CHO) ; 8,80-9,03 (m, 6H, $\beta$-pyrr) ; 9,86 (d, $^3J$ = 4,75 Hz, 2H, $\beta$-pyrr). Analyse centésimale pour $C_{56}H_{40}Fe_2N_4O_2Zn{\cdot}2MeOH$ ; calculée % : C 66,85 ; H 4,64 ; N 5,38 ; trouvée % : C 66,36 ; H 4,51 ; N 5,33.

**112Zn** RMN $^1H$ (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K) $\delta$ (ppm) : 2,72 (s, 6H, -Me) ; 4,54 (m, 4H, -Fc) ; 4,74 (m, 4H, -Fc) ; 4,79 (m, 4H, -Fc) ; 5,57 (m, 4H, -Fc) ; 7,55 (d, $^3J$ = 7,25 Hz, 4H, -Tol) ; 8,06 (d, $^3J$ = 7,75 Hz, 4H, -Tol) ; 8,79 (d, $^3J$ = 5,25 Hz, 4H, $\beta$-pyrr) ; 9,01 (s, 2H, -CHO) ; 9,86 (d, $^3J$ = 4,75 Hz, 4H, $\beta$-pyrr).

# 2. SYNTHESES RELATIVE AU CHAPITRE IV

## 2.1. Réactifs et solvants

Les acides amines protégés proviennent de chez Advanced ChemTech Europe (Brussels, Belgium), Bachem Biochimie SARL (Voisins-les-Bretonneux, France), France Biochem SA (Meudon, France), Merck Eurolab (Fontenay-sous-Bois, France) ou Calbiochem-Novabiochem (Merck Biosciences - VWR, Limonest, France). L'agent de coulage PyBOP® a été acheté chez Calbiochem-Novabiochem, la résine Fmoc-Gly-SASRIN® chez Bachem Biochimie SARL and 2-chlorotritylchloride® et la résine H-Lys(Boc)-2-chlorotrityl® chez Advanced ChemTech Europe. Les autres produits proviennent de chez Aldrich (Saint-Quentin Fallavier, France) et Acros (Noisy-le-Grand, France).

## 2.2. Procédures générales de synthèse des peptides

### 2.2.1. Synthèse de peptides linéaires protégés par SPPS

La synthèse des peptides linéaires a été réalisée manuellement par « synthèse peptidique en phase solide » (SPPS) en utilisant une stratégie standard de protection Fmoc/*t*Bu. Le réacteur utilisé est représenté sur la Figure V-1.

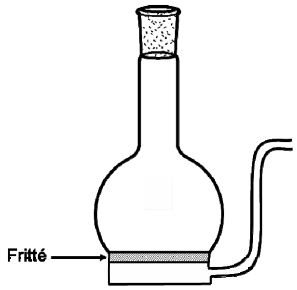



Figure V-1 : Schéma du réacteur utilisé lors de la synthèse peptidique en phase solide (SPPS).

L'introduction d'air comprimé par le haut du ballon permet d'éliminer les réactifs en excès ainsi que le solvant. Avant son utilisation, le réacteur est traité pendant 12 heures avec $(CH_3)_2SiCl_2$ qui sert à lubrifier les parois afin d'éviter que la résine ne s'y colle. Le ballon est ensuite lavé abondamment avec $CH_2Cl_2$ pour éliminer toute trace d'acide. Au début de chaque synthèse et après chaque lavage à l'éther, la résine est lavée et mise à gonfler deux fois de

suite avec 20 mL/g de résine de DCM pendant 15 minutes et une fois avec 20 mL/g de résine de DMF pendant 15 minutes également. Chaque nouvelle bouteille de DMF est préalablement dégazée pendant une heure avant d'être utilisée.

### 2.2.2. Couplage des acides aminés N-α-Fmoc protégés

Les réactions de couplage ont été réalisées en partant de 1,5-2 équivalents molaires d'acide aminé *N*-α-Fmoc protégé (par rapport au nombre de moles de fonctions réactives par gramme de résine) activé *in situ* par 1,5-2 équivalents de PyBOP et 3-4 équivalents de diisopropyléthylamine (DIPEA) dans le DMF (10 mL/g de résine) pendant 30 minutes. La résine est ensuite lavée deux fois au DMF (20 mL/g de résine) pendant 1 minute et deux fois avec du DCM (20 mL/g de résine) pendant 1 minute. L'efficacité du couplage est déterminée par un test de Kaiser ou TNBS.

### 2.2.3. Déprotection des groupements N-α-Fmoc

La déprotection des groupements *N*-α-Fmoc est réalisée par ajout d'un mélange pipéridine/DMF 20/80 (v/v) maintenu sous agitation pendant 10 minutes (10 mL/g de résine). Cette étape est répétée trois fois et l'efficacité de la déprotection est vérifiée par l'analyse de l'absorbance UV des solutions de pipéridine récupérées. La déprotection des groupements Fmoc entraîne en effet la libération du fragment dibenzofulvène dont l'adduit avec la pipéridine absorbe à $\lambda$ = 299 nm ($\varepsilon$ = 7800 L.mol-1.cm-1). Les solutions récupérées sont complétées au MeOH à un volume V donné. L'absorbance de cette solution à 299 nm permet de calculer le nombre de groupements protecteur Fmoc libérés selon la loi de Beer-Lambert :

$$n_{\text{Fmoc}} = \frac{A\,(299\text{ nm}) \times V}{\varepsilon\,(299\text{ nm}) \times l} \qquad l = \text{longueur du chemin optique (cm}^{-1}\text{)}$$

Cette méthode a été utilisée pour réaliser le suivi de la SPPS et pour déterminer d'une manière indirecte le nombre de moles de fonctions réactives par gramme de résine.

### 2.2.4. Tests de contrôle lors de l'élongation de la séquence peptidique

Les tests de Kaiser et TNBS ont été réalisés afin de vérifier l'efficacité des réactions de couplage entre les acides aminés.

Le test de Kaiser requiert :

- 500 mg de Ninhydrine dissous dans 10 mL d'EtOH,
- 80 g de Phénol dilués dans 20 mL d'EtOH,
- 2 mL d'une solution nanomolaire de KCN diluée dans 100 mL de Pyridine.

Après avoir placé quelques grains de résine dans un tube à essai, trois gouttes de chacune des solutions sont ajoutés. Le mélange est chauffé à 80-110°C pendant 3 minutes. S'il reste des fonctions amine libres, les grains de résine deviennent bleu (test de Kaiser positif). La réaction de couplage doit dans ce cas être poursuivie jusqu'à ce que la résine reste incolore (test de Kaiser négatif).

Le test TNBS requiert :

- une solution à 1 % d'acide trinitrobenzènesulfonique dans le DMF,
- un mélange DIPEA/DMF 1/9.

Six gouttes de chacune des solutions sont ajoutées à quelques grains de résine préalablement placés dans un tube à essai. Le mélange est laissé à température ambiante pendant une minute. S'il reste des fonctions amine libres, les grains deviennent orange-rouge vif (test TNBS positif). La réaction de couplage doit dans ce cas être poursuivie jusqu'à ce que la résine reste incolore (test de TNBS négatif).

### 2.2.5. Clivage de la résine

Les peptides linéaires synthétisés sont détachés de la résine Sasrin™ par ajout d'une solution TFA/DCM 1/99. La résine est traitée avec cette solution pendant 3 minutes, plusieurs fois, jusqu'à ce qu'elle devienne violette. Les solutions des lavages successifs sont rassemblées et évaporées sous pression réduite pour fournir un solide blanc après précipitation à l'éther. Les peptides ainsi synthétisés sont analysés par RP-HPLC et si nécessaire, ils sont purifiés sur colonne préparative.

## 2.2.6. Réactions de cyclisation en solution des peptides linéaires

Les peptides linéaires déprotégés C- et N-terminaux sont dissous dans le DMF à une concentration de 0,5 mM et le pH de la solution est ajusté à 8-9 par ajout de DIPEA. 1,2 équivalents molaires de PyBOP sont alors ajoutés et la solution est agitée à température ambiante pendant au moins une heure. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le solide brut obtenu est dissous dans un minimum de DCM et le peptide cyclique est précipité par ajout d'éther. L'éther est ensuite retiré délicatement à l'aide d'une pipette pasteur puis le solide blanc restant est à nouveau lavé à l'éther. Cette opération est renouvelée trois fois et le produit brut obtenu est généralement utilisé sans purification ultérieure.

## 2.2.7. Clivage en solution des groupements protecteurs des chaînes latérales

***Clivage des groupements protecteurs $N^{\varepsilon}$-Boc***

Le clivage des groupements protecteurs N-ε-Boc a été réalisé par ajout au cyclopeptide d'une solution à 50 % de TFA dans le DCM maintenue sous agitation à température ambiante pendant 1 heure. Le produit brut est concentré sous pression réduite, précipité et lavé trois fois à l'éther.

***Clivage simultané des groupements protecteurs Boc, OtBu et Pmc***

Le clivage simultané des groupements protecteurs Boc, Pmc et OtBu a été réalisé avec un mélange TFA/TIS/H2O 95/5/5 maintenu sous agitation pendant une heure à température ambiante. Les peptides déprotégés sont concentrés par évaporation sous pression réduite et dissous dans l'eau. La solution obtenue est filtrée puis lyophilisée. Le produit brut est ensuite lavé plusieurs fois à l'éther.

### 116 *H-K(Boc)-A-K(Boc)-P-G-K(Boc)-A-K(Boc)-P-G-OH*

Le peptide linéaire **116** a été assemblé sur 1,000 g de résine SASRIN® (0,53 $mmol.g^{-1}$) en utilisant les procédures 2.2.1 à 2.2.4. Le peptide est ensuite clivé de la résine en suivant le protocole 2.2.5. Après concentration de la solution sous pression réduite du solvant, le peptide

linéaire est précipité et lavé à l'éther. 594 mg de 116 sont alors obtenus sous la forme d'un solide blanc (rendement global de 81 %).

RP-HPLC : RT (temps de rétention) = 9,7 min ($C_{18}$, 214 nm, 5-100 % de B en 15 minutes).

## 117 *c[K(Boc)-A-K-(Boc)-P-G-K(Boc)-A-K(Boc)-P-G]*

La réaction de cyclisation a été réalisée en suivant le protocole 2.2.6 à partir de 594 mg du peptide linéaire brut **116** ($4{,}3.10^{-4}$ mol). Après concentration de la solution sous pression réduite le peptide cyclique est précipité et lavé à l'éther. Le produit brut est ensuite dissous dans le méthanol (10 mg/mL) et purifié par RP-HPLC (5-100 % de B en 30 minutes) pour fournir 518,2 mg de 117 (88 %) sous la forme d'un solide blanc.

RP-HPLC : RT = 11,2 min ($C_{18}$, 214 nm, 5-100 % de B en 15 minutes).

## 118 *c[K-A-K-P-G-K-A-K-P-G]*

Les groupements Boc de 518,2 mg de **117** ($1{,}9.10^{-4}$ M) sont clivés par ajout d'une solution de TFA à 50 % dans le DCM. Le mélange est agité pendant 1 heure à température ambiante et concentré sous pression réduite. Le peptide ainsi déprotégé est précipité et lavé à l'éther pour fournir 513,0 mg de 118 (95 %) sous la forme d'un solide blanc. Ce produit a été utilisé sans purification ultérieure.

RP-HPLC : RT = 12,5 min ($C_{18}$, 214 nm, 5-100 % de B en 30 minutes).

Spectrométrie de masse (ESI+), m/z : $[M+2H]^{2+}$ = 482,2, $[M+3H]^{3+}$ = 321,8, $[M+4H]^{4+}$ = 241,7.

## 119 *c[K(-COCH$_2$ONHBoc)-A-K(-COCH$_2$ONHBoc)-P-G-K(-COCH$_2$ONHBoc)-A-K(-COCH$_2$ONHBoc)-P-G]*

A 302 mg de **118** ($2{,}2.10^{-4}$ mol) préalablement dissous dans 20 mL de DMF anhydre sont ajoutés 268 mg de BocNHOCH$_2$COOSucc ($9{,}4.10^{-4}$ mol) et de la DIPEA de façon à ajuster le pH à 8. Le mélange est agité pendant 30 minutes à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le produit brut obtenu est alors précipité et lavé à l'éther pour fournir 119 qui est utilisé sans purification ultérieure.

RP-HPLC : RT = 9,9 min ($C_{18}$, 214 nm, 5-100 % de B en 15 minutes).

## 120 *c[K(-COCH$_2$ONH$_2$)-A-K(-COCH$_2$ONH$_2$)-P-G-K(-COCH$_2$ONH$_2$)-A-K(-COCH$_2$ONH$_2$)-P-G]*

Au produit brut **119** sont ajoutés 20 mL d'un mélange TFA/$CH_2Cl_2$/TIS/$H_2O$ (50/40/5/5) Après une heure d'agitation, la solution est concentrée sous pression réduite et purifiée par RP-HPLC (5-60 % de B en 30 minutes). Après lyophilisation, 254 mg de **120** sont obtenus sous la forme d'un solide blanc avec un rendement global depuis 118 de 70 %.

RP-HPLC : RT = 6,2 min ($C_{18}$, 214 nm, 5-60 % de B en 15 minutes).

Spectrométrie de masse (ESI+), m/z : $[M+H]^+$ = 1255,6 ; $[M+Na]^+$ = 1277,6 ; $[M+K]^+$ = 1293,5.

## 121 *c[K(-COCH$_2$ONH=CH-Fc)-A-K(-COCH$_2$ONH=CH-Fc)-P-G-K(-COCH$_2$ONH=CH-Fc)-A-K(-COCH$_2$ONH=CH-Fc)-P-G]*

A 131,9 mg de **120** ($1{,}05.10^{-4}$ mol) dissous dans 20 mL d'un mélange 50% (v/v) de tampon acétate (0,1 $mol.L^{-1}$, pH = 4,6) dans $CH_3CN$ sont ajoutés 137,7 mg de ferrocènecarboxaldéhyde ($6{,}43.10^{-4}$ mol). Le mélange réactionnel, protégé de la lumière, est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 7 heures. Le solide brut obtenu après évaporation des solvants sous pression réduite est alors purifié sur par RP-HPLC puis lyophilisé pour fournir 100,0 mg de **121** (46 %) sous la forme d'un solide jaune.

RP-HPLC : RT = 13,4 min ($C_{18}$, 214 nm, 5-100 % de B en 15 minutes).

Spectrométrie de masse (ESI+), m/z : $[M+H]^+$ = 2040,5.

## 122 *H-K(Boc)-K(Alloc)-K(Boc)-P-G-K(Boc)-A-K(Boc)-P-G-OH*

Le peptide linéaire **122** a été assemblé sur 1,022 g de résine SASRIN® (1,4 mmol/g) en suivant les procédures 2.2.1 à 2.2.4. L'ancrage du premier acide aminé Fmoc-G-OH conduit à un taux de substitution de la résine de 0,603 mmol/g de résine. Le clivage du peptide est réalisé en suivant le protocole 2.2.5. Après concentration de la solution sous pression réduite du solvant, le peptide linéaire est précipité et lavé à l'éther pour fournir 608 mg de **122** (rendement global 61 %) sous la forme d'un solide blanc. Le produit brut est utilisé sans purification ultérieure.

RP-HPLC : RT = 10,1 min ($C_{18}$, 214 nm, 5-100 % de B en 15 minutes).

## 123 *c[K(Boc)-K(Alloc)-K(Boc)-P-G-K(Boc)-A-K(Boc)-P-G]*

La réaction de cyclisation a été réalisée en suivant le protocole 2.2.6 à partir de 203,4 mg du peptide linéaire **122** ($1{,}24.10^{-4}$ mol). Après concentration de la solution sous pression réduite, le peptide cyclique est précipité et lavé à l'éther. Le produit brut est dissous dans le MeOH (10 $mg.mL^{-1}$) puis purifié par RP-HPLC (5-100% de B en 30 min) pour fournir 179 mg de **123** (95 %) sous la forme d'un solide blanc.

RP-HPLC : RT = 11,9 min ($C_{18}$, 214 nm, 5-100 % de B en 15 minutes).

## 124 *c[K(Boc)-K-K(Boc)-P-G-K(Boc)-A-K(Boc)-P-G]*

Le clivage des groupements $N^{\varepsilon}$-Alloc a été réalisé sous argon en dissolvant 179 mg de peptide **123** dans 15 mL de DCM anhydre à une concentration de $10^{-2}$ M (du DMF anhydre peut éventuellement être ajouté pour améliorer la dissolution du peptide) et en ajoutant 50 équivalents molaires de phénylsilane. Au bout de trois minutes, 0,25 équivalent de $Pd(PPh_3)_4$ est ajouté et le mélange est agité pendant 1 heure à température ambiante. La solution est ensuite traitée par 7,5 mL de MeOH pendant 30 minutes puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut est précipité et lavé trois fois à l'éther, dissout dans un mélange $H_20/CH_3CN$ 50/50 et lyophilisé pour fournir 154 mg de **124** (91 %) sous la forme d'une poudre blanche.

## 125a *c[K(Boc)-K(Fmoc-Cystéine-tButhio))-K(Boc)-P-G-K(Boc)-A-K(Boc)-P-G]*

A 154 mg de **124** ($1{,}08.10^{-4}$ mol) dissous dans 15 mL d'une solution de DMF dont le pH est ajusté à 8 par ajout de DIPEA, sont ajoutés 78 mg de Fmoc-Cystéine-*t*Buthio ($1{,}8.10^{-4}$ mol) et 94 mg de PyBOP ($1{,}8.10^{-4}$ mol). Après avoir maintenu la solution sous agitation à température ambiante pendant 1 heure, le DMF est évaporé sous pression réduite. Le solide brut obtenu est dissous dans un minimum de DCM, précipité à l'éther, lavé trois fois à l'éther puis séché pour fournir 157 mg de 125 (79 %) sous la forme d'un solide blanc.

RP-HPLC : RT = 15,1 min ($C_{18}$, 214 nm, 5-60 % de B en 15 minutes).

Spectrométrie de masse (ESI+), m/z : $[M+H]^+$ = 1833,7.

## 126a *c[K-K(Fmoc-Cystéine-tButhio)-K-P-G-K-A-K-P-G]*

157 mg de **125a** ($8{,}5.10^{-5}$ mol) sont dissous dans 20 mL d'un mélange TFA/DCM 50/50 (v/v) et maintenus sous agitation pendant 1 heure à température ambiante. Le produit brut est

concentré sous pression réduite, lavé à l'éther diéthylique et séché pour fournir 114 mg de **126a** (93 %) sous la forme d'une poudre blanche.

RP-HPLC : RT = 8,7 min ($C_{18}$, 214 nm, 5-60 % de B en 15 minutes).

Spectrométrie de masse (ESI+), m/z : $[M+H]^+$ = 1433,6.

## 127a *c[K(-COCH$_2$ONHBoc)-K(Fmoc-Cystéine-tButhio)-K(-COCH$_2$ONHBoc)-P-G-K(-COCH$_2$ONHBoc)-A-K(-COCH$_2$ONHBoc)-P-G]*

A 114 mg de **126a** (7,9.10-5 mol) dissous dans 20 mL de DMF, est ajoutée de la DIPEA pour ajuster le pH à 8. 186,8 mg de BocNHOCH$_2$COSu [8] (6,5.$10^{-4}$ mol) sont ajoutés au mélange qui est ensuite agité pendant 1 heure à température ambiante. Après avoir évaporé le solvant sous pression réduite, le produit brut est lavé à l'éther trois fois puis séché pour fournir 130 mg de **127a** (77 %) sous la forme d'un solide blanc.

RP-HPLC : RT = 13,3 min ($C_{18}$, 214 nm, 5-100 % de B en 15 minutes)

Spectrométrie de masse (ESI+), m/z : $[M+H]^+$ = 2125,8.

## 128a *c[K(-COCH$_2$ONHBoc)-K(Cystéine-tButhio))-K(-COCH$_2$ONHBoc)-P-G-K(-COCH$_2$ONHBoc)-A-K(-COCH$_2$ONHBoc)-P-G]*

130 mg de **127a** (6,1.$10^{-5}$ mol) sont dissous dans 20 mL d'un mélange pipéridine/DMF 20/80 (v/v) qui est ensuite maintenu sous agitation pendant 30 minutes, à température ambiante. Après avoir évaporé le solvant sous pression réduite, le produit brut est dissous dans un minimum de DCM et précipité à l'éther. Le précipité obtenu est lavé trois fois à l'éther et séché pour fournir 92 mg de **128a** (79 %) sous la forme d'une poudre blanche.

RP-HPLC : RT = 14,7 min ($C_{18}$, 214 nm, 5-60 % de B en 15 minutes)

Spectrométrie de masse (ESI+), m/z : $[M+2H]^+$ = 1904,8.

## 129a *c[K(-COCH$_2$ONH$_2$)-K(Cystéine-tButhio))-K(-COCH$_2$ONH$_2$)-P-G-K(-COCH$_2$ONH$_2$)-A-K(-COCH$_2$ONH$_2$)-P-G]*

92 mg de **128a** (4,8.$10^{-5}$ mol) sont dissous dans 20 mL d'un mélange TFA/DCM/TIS/$H_2O$ 50/40/5/5 (v/v) et la solution est ensuite agitée pendant 1 heure à température ambiante. Le mélange brut est concentré sous pression réduite et lavé à l'éther. Le produit ainsi obtenu est purifié par RP-HPLC pour fournir 51 mg de **129a** (70 %) sous la forme d'une poudre blanche.

RP-HPLC : RT = 9,8 min ($C_{18}$, 214 nm, 5-40 % de B en 15 minutes)

Spectrométrie de masse (ESI+), m/z : $[M+H]^+$ = 1503,6.

**130a** ***c[K(-COCH$_2$ONH=CH-Fc)-K(Cystéine-tButhio)-K(-COCH$_2$ONH=CH-Fc)-P-G-K(-COCH$_2$ONH=CH-Fc)-A-K(-COCH$_2$ONH=CH-Fc)-P-G]***

A 39,9 mg de **129a** dissous dans 5 mL d'un mélange tampon acétate (0,1 M, pH = 4,6)/$CH_3CN$ 50/50 (v/v) sont ajoutés 27,5 mg de ferrocènecarboxaldéhyde ($1{,}28.10^{-4}$ mol) Le mélange réactionnel, protégé de la lumière, est maintenu sous agitation pendant 7 heures à température ambiante. Le solide brut obtenu après évaporation des solvants sous pression réduite est purifié par RP-HPLC et lyophilisé pour fournir 30 mg de **130a** (49 %) sous la forme d'une poudre jaune.

RP-HPLC : RT = 13,9 min ($C_{18}$, 214 nm, 5-60 % de B en 15 minutes)

Spectrométrie de masse (ESI+), m/z : $[M+H]^+$ = 2288,4.

**132** ***c[-R-G-D-f-K(FcCHO)-]***

A 25 mg de c[-R-G-D-f-K($COCH_2ONH_2$)-] **131** ($3{,}70.10^{-5}$ mol) dissous dans 12 mL d'un mélange 50% (v/v) de tampon acétate (0,1 $mol.L^{-1}$, pH = 4,6) dans $CH_3CN$ sont ajoutés 32,5 mg de ferrocènedicarboxaldéhyde ($1{,}34.10^{-4}$ mol). Le mélange réactionnel, protégé de la lumière, est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 30 minutes. Le solide brut obtenu après évaporation des solvants sous pression réduite est alors purifié par RP-HPLC puis lyophilisé pour fournir 12,2 mg de **132** (36 %) sous la forme d'un solide jaune.

RP-HPLC : RT = 10,7 min ($C_{18}$, 214 nm, 5-60 % de B en 15 minutes)

Spectrométrie de masse (ESI+), m/z : $[M+H]^+$ = 901,3.

**133** ***c[K(-COCH$_2$ONH=CH-Fc-CH=NHOCH$_2$CO-c[-R-G-D-f-K-])-K-(Cystéine-Etthio)-K(-COCH$_2$ONH=CH-Fc-CH=NHOCH$_2$CO-c[-R-G-D-f-K-])-P-G-K(-COCH$_2$ONH=CH-Fc-CH=NHOCH$_2$CO-c[-R-G-D-f-K-])-A-K(-COCH$_2$ONH=CH-Fc-CH=NHOCH$_2$CO-c[-R-G-D-f-K-])-P-G]***

A 2,6 mg de **130b** ($1{,}2.10^{-6}$ mol), synthétisé à partir du même protocole opératoire que **130a**, dissous dans 240 µL d'un mélange tampon acétate (0,1 M, pH =4,6)/$CH_3CN$ 50/50 (v/v) sont ajoutés 6,0 mg de ferrocènecarboxaldéhyde-RGDfK **132** ($5{,}9.10^{-6}$ mol) Le mélange réactionnel, placé sous argon et protégé de la lumière, est maintenu sous agitation pendant 1 heure à température ambiante. Le solide brut obtenu après évaporation des solvants sous pression réduite est purifié par RP-HPLC et lyophilisé pour fournir 2,5 mg de **131** (38 %) sous la forme d'une poudre jaune.

RP-HPLC : RT = 13,3 min ($C_{18}$, 214 nm, 5-60 % de B en 15 minutes). Spectrométrie de masse (ESI+), m/z : $[M+H]^+$ = 5004,89.

## 3. APPAREILLAGES ET CARACTERISATIONS SPECTROSCOPIQUES

**-RMN :** les spectres de RMN $^1H$ et $^{13}C$ ont été enregistrés à température ambiante (sauf mention contraire) sur les appareils Brucker AC-2000 250 MHz, Brucker DRX 400 MHz et Varian Unity Inova 500 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm). Nous avons pris comme référence les déplacements chimiques des solvants deutérés donnés dans la littérature [9].

**-UV-visible** : les spectres d'absorption UV-visible ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Varian Cary 100 en utilisant des cellules en quartz.

**-Spectrométrie de masse** : les expériences de spectrométrie de masse ont été réalisées au service de spectrométrie de masse du Centre de Recherches sur les Macromolécules Végétales (Grenoble) à l'aide d'un spectromètre AEI Katros couplé avec un canon Ion. Tech. Ltd.. La matrice utilisée pour les composés est une matrice NBA (nitrobenzylalcool). Dans le cas des chaines peptidiques linéaires ou les peptides cycliques, les spectres de masse d'ionisation électrospray (ESI) ont été enregistrés sur un spectromètre Esquire 3000 (Bruker). Les analyses ont été réalisées en mode positif en utilisant un mélange $H_2O/CH_3CN$ 50/50.

**-Analyse élémentaires :** les analyses élémentaires ont été réalisées au Service Départemental d'Analyse du CNRS à Vernaison (France).

**-Analyse par diffraction des rayons X** : L'analyse par diffraction des rayons X a été effectuée par Jacques Pécaut au Laboratoire de Chimie de Coordination, Service de Chimie Inorganique et Biologique du Commissariat de l'Energie Atomique de Grenoble. L'appareil utilisé est un diffractomètre SMART CCD (radiation Mo–$K_\alpha$, monochromateur graphite, $\lambda$ = 0,71073 Å). Tous les calculs ont été effectués à l'aide du programme SHELXTL [10].

**-Analyses HPLC :** Les analyses RP-HPLC ont été réalisées avec un équipement Waters constitué d'un Waters 600 controller, un Waters 2487 Dual Absorbance Detector et un Waters In-Line Degasser. La pureté des peptides est analysée sur une colonne analytique (Macherey-Nagel Nucleosil 120 Å 3 μm $C_{18}$ particles, 30 × 4,6 mm) en utilisant les solvants suivant : solvant A, $H_20$ contenant 0,09 % (v/v) TFA ; solvant B, acétonitrile contenant 0,09 % (v/v) TFA and 9,91 % (v/v) $H_2O$. Un débit de 1,3 mL $min^{-1}$ a été utilisé et l'absorbance UV enregistrée simultanément à 214 et à 250 nm. L'eau est de qualité Milli-Q après le passage d'eau distillée à travers une cartouche Milli-Q®. L'acétonitrile et le TFA sont de qualité HPLC et proviennent respectivement de chez Carlo-Erba et SdS (Peypin, France).

-**Purification par HPLC** : Si nécessaire, les peptides bruts sont purifiés sur colonne préparative (Delta-Pak™ 100 Å 15 μm $C_{18}$ particles, 200 × 2.5 mm) avec les mêmes solvants au débit de 22 $mL.min^{-1}$ en utilisant un programme de gradient linéaire de 30 minutes.

## 4. ETUDES ELECTROCHIMIQUES

**- Solvants** : L'acétonitrile (Rathburn, HPLC grade S), le méthanol (SDS, 99 %, purex analytical grade), l'acétone (Carlo Erba Reagenti, qualité RPE) et le diméthylsulfoxyde (Acros Organic, 99,9 %, spectrophotometric grade) sont stockés sous atmosphère d'argon et sont utilisés sans purification ultérieure. Le dichlorométhane (SDS, analytical reagent grade) est distillé sur $CaH_2$.

**- Sels supports et sels d'anions**

Les composés sont utilisés sans purification ultérieure (pureté minimale 99%) :

le perchlorate de tétra-n-butylammonium (Produit Fluka puriss.)

le dihydrogénophosphate de tétra-n-butylammonium ($TBAH_2PO_4$, Aldrich)

l'hydrogénosulfate de tétra-n-butylammonium ($TBAHSO_4$, Aldrich)

le bromure de tétra-n-butylammonium (TBABr, Fluka)

le chlorure de tétra-n-butylammonium (TBACl, Fluka)

le fluorure de tétraéthylammonium (TEAF, Fluka)

le nitrate de tétra-n-butylammonium ($TBANO_3$, Aldrich)

l'iodure de tétra-n-butylammonium (TBAI, Fluka)

le nitrate d'argent ($AgNO_3$, Prolabo)

le disodium d'adénosine-5'-triphosphate ($ATPNa_2$, Sigma Aldrich) est conservé à une température de -18°C et est utilisé sans être purifié.

## 4.1. - Appareillage et méthodes

L'appareillage électrochimique utilisé lors de l'étude par voltammétrie cyclique (CV) est constitué d'un ensemble potentiostat EG&G Princeton Applied Research modèle 175 et modèle 362 couplé à un enregistreur XY Kipp&Zonen. Pour l'étude par voltammétrie à impulsions dérivées (DPV), l'appareillage est constitué par un potentiostat EG&G Princeton Applied Research modèle 264 A associé à un enregistreur XY Sefram 8340. Au cours de la thèse, les expériences de CV et DPV seront ensuite enregistrées avec un analyseur CHI 660B (CH Instrument). Les électrolyses exhaustives sont réalisées avec un ensemble potentiostat EG&G Princeton Applied Research (modèle 173) équipé d'un coulomètre digital (modèle 179) et d'un programmeur (modèle 175). L'unité d'asservissement utilisé pour le contrôle de la vitesse de rotations des électrodes tournantes est un appareil Tacussel CTV 101 T. Le système conventionnel à trois électrodes est utilisé pour l'enregistrement des courbes de CV et DPV. L'électrode de travail est constituée d'un disque de platine (Ø = 5mm) ou de carbone vitreux (Ø = 3mm) poli à l'aide d'une préparation diamantée 2 µm (Mecaprex Presi). L'électrode de référence utilisée pour l'étude en milieu organique est le système $Ag/Ag^+$ constitué d'un fil d'argent plongeant dans une solution de nitrate d'argent à $10^{-2}$ M dans l'acétonitrile en présence de 0,1 M de TBAP connecté, par l'intermédiaire d'un verre fritté avec un deuxième compartiment contenant la solution d'étude et séparé de cette dernière par un verre fritté. L'électrode auxiliaire est constituée d'un fil de platine immergé dans un compartiment contenant l'électrolyte support utilisé, séparé par un verre fritté de la solution d'étude.

En milieu aqueux, l'électrode de référence est constituée de deux compartiments : dans le premier, une électrode Ag/AgCl plonge dans une solution de NaCl saturée. Le second, séparé par un verre fritté de la solution d'étude est séparé du premier par l'intermédiaire d'un verre fritté et contient le solvant d'étude. L'électrode auxiliaire est constituée d'un fil de platine immergé dans un compartiment contenant le solvant d'étude, séparé par un verre fritté de la solution d'étude.

Les expériences de spectroélectrochimie ont été réalisées en boîte à gants, sous atmosphère d'argon, dans une cellule conventionnelle à trois électrodes. L'électrode de travail ainsi que la contre électrode sont des feutres de carbone de grandes surfaces. Les spectres

d'absorption UV-Visible ont été enregistrés grâce à une sonde optique ($l$ = 1 mm) connectée par fibre optique à un spectromètre MCS 501 UV-NIR (Carl Zeiss) constitué d'une matrice de photodiodes. Les sources de lumière sont des lampes halogènes (CLH 500 20 W) et à deutérium (CLD 500) munies d'une fibre optique 041.002-UV SN 012105.

## 4.2. Préparation des électrodes d'or

### 4.2.1. Polissage des électrodes d'or

La procédure suivante a été utilisée pour conditionner chaque électrode d'or :

-Polissage manuel sur feutre DPMol (STUERS) avec une pâte diamantée 3 µm (Presi) et de l'éthanol absolu pendant 2 minutes. Placer sous ultrasons dans l'eau distillée milliQ pendant 2 minutes.

-Polissage manuel sur feutre rouge DPnap avec de une pâte diamantée 1 µm et du lubrifiant rouge (DP-Lubricant Red, Struers) pendant 2 minutes. Placer sous ultrasons dans l'eau distillée milliQ pendant 2 minutes.

-Polissage manuel sur feutre rouge DPnap avec de l'alumine 0,3 µm et de l'eau milliQ trois fois 2 minutes avec rinçage du feutre à l'eau milliQ à chaque polissage. Placer sous ultrasons dans l'eau distillée milliQ pendant 2 minutes.

-Polissage manuel sur feutre rouge DPnap avec de l'alumine 0,05 µm et de l'eau milliQ pendant 2 minutes. Placer sous ultrasons dans l'eau distillée milliQ deux fois 3 minutes.

### 4.2.2. Restructuration électrochimique

La restructuration électrochimique des électrodes d'or est réalisée dans une solution d'acide sulfurique 0,5 M et permet le décapage de la surface d'or. En effet, cette restructuration détruit les oxydes d'or en surface en effectuant par voltammétrie cyclique mille cycles entre 0,2 et 1,6 V à 10 V/s (avant le début du dégagement d'oxygène par oxydation de l'eau sur l'électrode à 1,7 V). Un balayage par voltammétrie cyclique à 0,1 V/s entre 0,2 et 1,5 V est effectué pour connaître l'état de surface avant et après restructuration. Il est possible de conclure que l'électrode est satisfaisante quand le voltammogramme présente l'allure suivante :

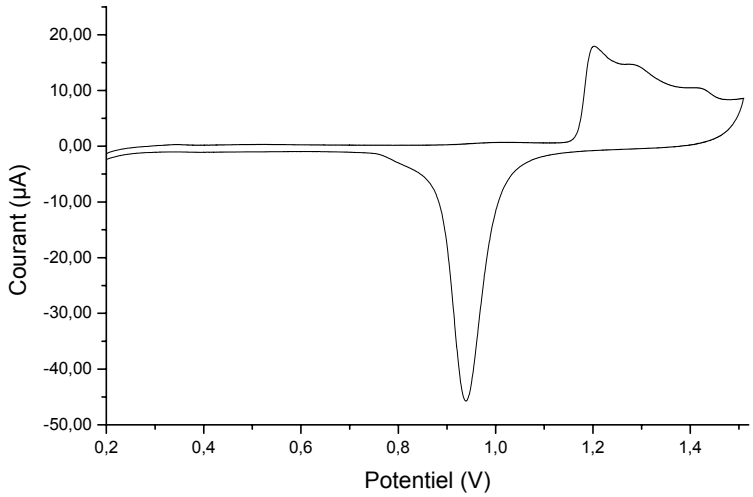



Figure 2 : Courbe de voltammétrie cyclique obtenue après restructuration électrochimique d'une électrode d'or dans $H_2SO_4$ 0,5 M (électrode de travail : Ø = 2 mm, contre-électrode : fil de Pt, électrode de référence : Ag|AgCl dans NaCl saturée|$H_2SO_4$ 0,5 M, $\nu$ = 0,1 V/s).

Les trois pics d'oxydation observés sur la Figure 2 correspondent aux transferts successifs de trois électrons pour oxyder l'or. Lors du balayage retour, un pic de réduction est observé vers 0,9 V, indiquant la réduction de la monocouche d'oxyde formé. La surface de ce pic correspond à la charge nécessaire pour réduire cette couche d'oxyde, nous permettant donc de vérifier l'état de surface et de connaître la surface réelle $S_{spé}$ de l'électrode utilisée.

$$\tau = \frac{S_{spé}}{S_{géom}} = \frac{Q_{red}}{420.S_{géom}}$$ **Equation V-1**

**Equation V-1** : $S_{spé}$ : surface spécifique (surface réelle), $S_{géom}$ : surface géométrique de l'électrode, $Q_{red}$ : charge sous le pic de réduction.

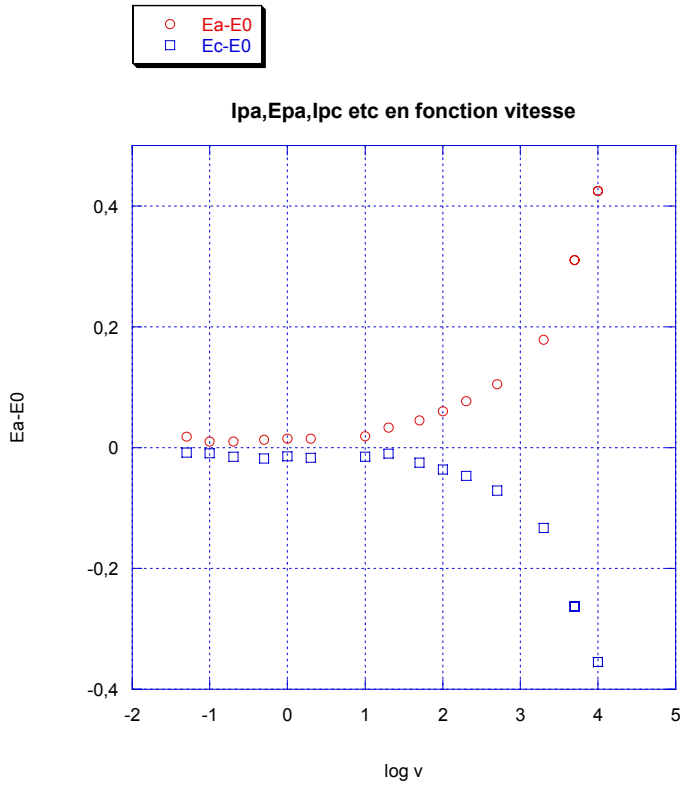
D'après les travaux de Vela [11], la quantité de charge théorique de 420 µC.cm$^{-2}$ correspond à l'adsorption d'une monocouche d'atomes d'oxygène suite à l'oxydation de l'or.

## 4.3. Modification d'électrode d'or par des monocouches auto-assemblées

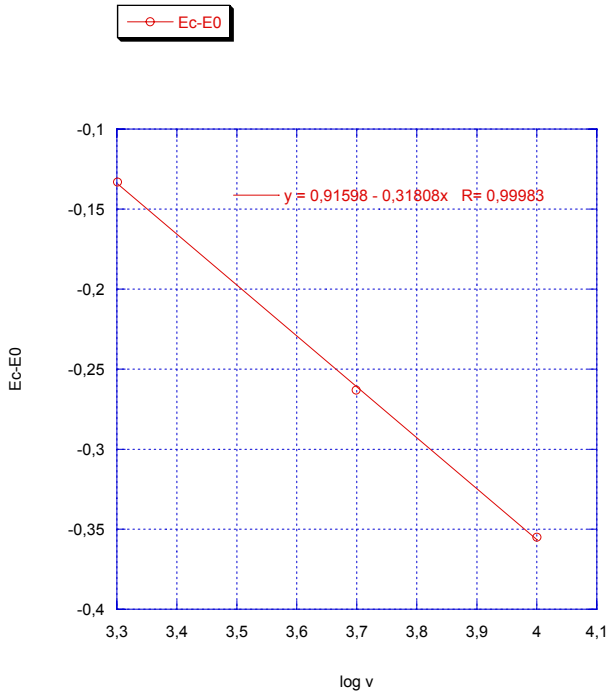
Les électrodes restructurées sont plongées dans une solution millimolaire du dérivé disulfure pendant 10 minutes. Les électrodes sont ensuite rincées abondamment avec le solvant utilisé pour le dépôt ($CH_3CN/H_20$ 50/50) puis avec le solvant d'étude.

## 4.4. Etude cinétique

La constante de transfert électronique $k_{tr}$ peut-être calculée en utilisant les équations de Laviron [12], où l'on trace la surtension ($E_{pa}$ (ou $E_{pc}$) $- E°$, $E°$ étant assimilé à $E_{1/2}$ pour des valeurs de vitesses faibles) en fonction de log($v$), avec $v$ : vitesse de balayage. Pour des valeurs de $E_{pa} - E_{pc}$ supérieures à 200 mV, on peut considérer que le système est irréversible et dans ce cas on trace deux droites ajustant les deux parties linéaires de la courbe (une en oxydation, l'autre en réduction). La pente de ces droites permet de déterminer $\alpha$ et l'ordonnée à l'origine permet de calculer $k_{tr}$. Il est à noter que dans notre cas, la mesure de $E_{pa}$ devient très difficile à haute vitesse, rendant l'ajustement paramétrique pratiquement impossible. Par conséquent, on déterminera ces 2 constantes à partir des valeurs de $E_{pc}$ dans la majorité des cas. Prenons l'exemple suivant :




La différence entre la surtension anodique et cathodique est supérieure à 200 mV pour log($v$) > 3 environ, c'est-à-dire pour des valeurs de vitesse de balayage au moins égales à 1000 V/s. Les valeurs de $E_{pa}$ étant difficiles à mesurer à ces vitesses, seule la partie cathodique sera traitée. Les trois derniers points semblent linéaires et sont ajustés, ce qui donne :




En ce qui concerne la partie cathodique :

$$\alpha = -\frac{2{,}3RT}{anF}$$

avec $a$ : pente de la courbe ajustée, $n$ : nombre d'électrons échangés, $R$ : constante des gaz parfaits, $T$ : température, $F$ : Faraday. **Equation V-2**

$$k_{tr} = \frac{\alpha}{\left(\frac{RT}{nF}\right)\exp\left(\frac{-b\alpha nF}{RT}\right)}$$

avec $b$ ordonnée à l'origine. **Equation V-3**

Dans cet exemple, $\alpha = 0{,}19$ et $k_{tr} = 6355$.

## 5. MICROBALANCE A QUARTZ AVEC SUIVI DE LA DISSIPATION D'ENERGIE : QCM-D

Les expériences de QCM-D ont été effectuées avec un appareil Q-sense D-300 à une température de 23°C, dans le cas du thiol-RAFT-4Fc **130** et à 30°C dans le cas du thiol-RAFT-4Fc-4RGD **131**. Les quartzs (QSX 301 Q-Sense) utilisés sont recouverts d'or sur chaque face. La surface active de ces quartzs est de 0,2 $cm^2$. Chaque quartz a subi un traitement UV-ozone pendant 10 minutes, suivi d'une immersion de 15 minutes dans une solution d'EtOH. Le quartz est ensuite séché sous un flux d'argon puis placé dans la chambre de mesure de l'appareil. Les mesures ont été réalisées sous flux continu à l'aide d'une pompe péristatique à 12 galets (Ismatec, modèle ISM 597).

## 6. ELLIPSOMETRIE

Les mesures ellipsométriques ont été réalisées avec l'ellipsomètre EP3SE (Nanofilm Technology GmbH, Germany). Les expériences ont été menées en présence d'air, à une longueur d'onde de 630,2 nm et à des angles d'incidences variant entre 50° et 80°. Les modélisations des courbes obtenues ont été réalisées à l'aide du logiciel EP3View (Nanofilm Technology GmbH). Un modèle à trois phases substrat/monocouche/air a été considéré pour ajuster les courbes. Les propriétés optiques du quartz d'or nu ont préalablement été mesurées.

## 7. OSMOMETRIE VPO

Les mesures de VPO ont été effectuées au CERMAV, avec l'aide des Pr. Milas et Desbrières, enregistrées dans le toluène, à 333 K à l'aide de l'osmomètre à tension de vapeur KNAUER®.

Principe : L'osmométrie à vapeur saturante est basée sur la différence de tension de vapeur causée par l'addition d'une petite quantité de soluté dans un solvant pur. Dans l'osmomètre à tension de vapeur, une goutte de solvant pur et une goutte d'un mélange soluté-solvant sont déposées sur deux thermistors séparés l'un de l'autre et situés dans une atmosphère saturée de solvant pur. La différence de tension de vapeur entre les deux gouttes induit un écart de température entre les deux thermistors. L'écart de température entraîne un écart de potentiels qui est en relation avec la masse molaire du soluté [13].

Théorie : $\Delta E/C_2 = K((1/M_2) + A_1C_2 + A_2C_2^2 + \ldots)$

où $\Delta E$ est la différence de potentiels entre les thermistors, $C_2$ est la concentration de soluté (en $g.L^{-1}$), $K$ est la constante de calibrage, et $A_i$ représentent les coefficients. Les termes d'ordre supérieur à 0 ($A_iC_i$) sont valables dans le cas d'une solution non idéale. Pour calibrer l'instrument de mesure, on choisit les solutés qui forment des solutions quasi idéales avec le solvant, à faible concentration. Dans ces conditions, les termes d'ordre supérieur à 1 sont négligeables et l'on obtient :

$\Delta E/C_2 = (K/M_2) + KA_1C_2$

Comme la masse moléculaire du soluté de référence est connue, la constante de calibrage $K$ peut être déterminée en traçant $\Delta E/C_2 = f(C_2)$. Il suffit alors de réaliser les mêmes mesures

pour le soluté de masse molaire inconnue que l'on peut alors déterminer. Dans notre cas, le soluté de référence est la tétraphénylporphyrine de zinc (TPPZn) et la molécule de masse molaire inconnue est la porphyrine **113Zn**. Les courbes de la Figure 3 permettent d'accéder facilement à la masse moléculaire de **113Zn** : 1957 g.mol$^{-1}$ pour le premier essai et 1882 g.mol$^{-1}$ pour le deuxième essai ce qui fait une moyenne de 1919 g.mol$^{-1}$, en accord avec la formation d'un dimère.

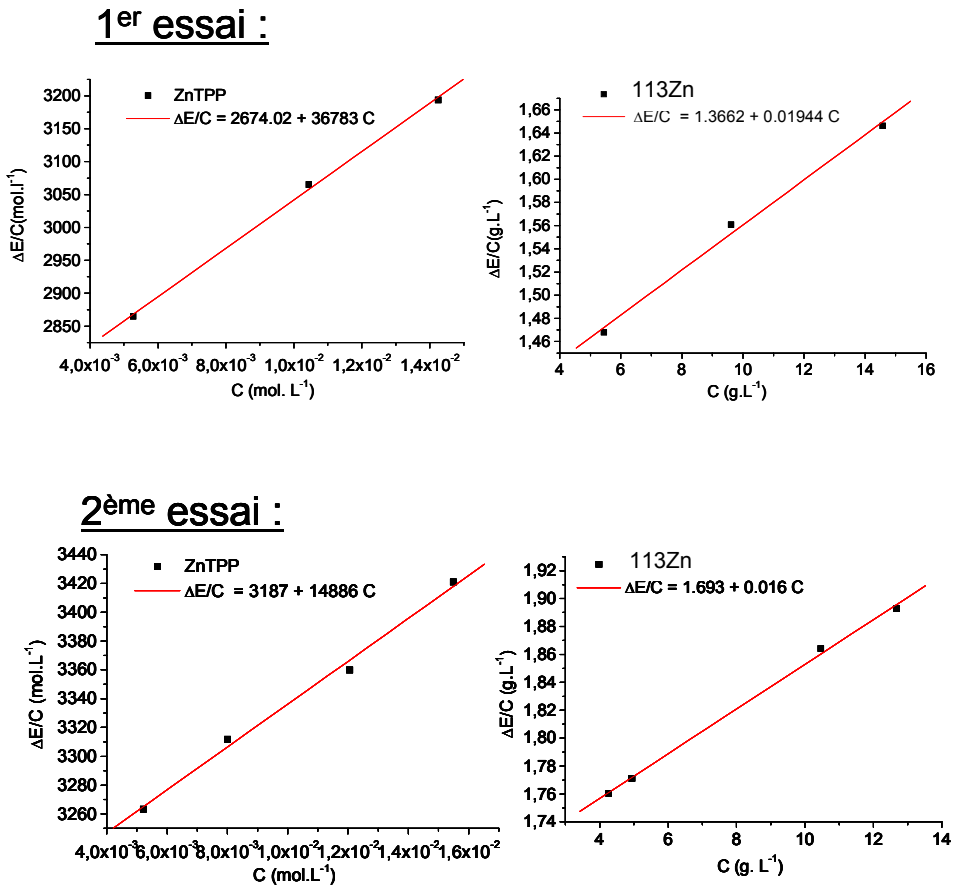



**Figure 3** : Ajustement paramétrique des coordonnées obtenues en traçant $\Delta E/C = f(C)$ pour la Zn TPP et **113Zn**.

## 8. CELLULES HEK293$\beta_3$ et 3LL

Les cellules « positives » HEK293$\beta_3$ surexprimant l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ ainsi que les cellules contrôles (cellules « négatives ») du type 3LL (Lewis Lung Carcinoma) qui sont dépourvues du récepteur $\alpha_V\beta_3$ ont été préparées par Mme Dominique Deplanques et par le Dr Jean-Luc Coll du Groupe de Recherche sur le Cancer du Poumon (GRCP) à l'institut Albert Bonniot, INSERM U578, de Grenoble).

# ANNEXE 1

# Données cristallographiques

Données cristallographiques relatives au dérivé **55**•$C_4H_4O$

| | |
|---|---|
| Empirical formula | $C_{40}$ $H_{46}$ Fe $N_4$ O |
| Formula weight | 654.66 |
| Temperature | 298(2) K |
| Wavelength | 0.71073 Å |
| Crystal system | Triclinic |
| Space group | P-1 |
| Unit cell dimensions | a = 7.7327(15) Å alpha = 108.78(3) deg. |
| | b = 13.530(3) Å beta = 91.96(3) deg. |
| | c = 17.245(3) Å gamma = 91.09(3) deg. |
| Volume, Z | 1706.3(6) A^3, 2 |
| Density (calculated) | 1.274 Mg/m^3 |
| Absorption coefficient | 0.479 mm^-1 |
| F(000) | 696 |
| Crystal size | 0.50 x 0.20 x 0.20 mm |
| Theta range for data collection | 2.32 to 28.76 deg. |
| Limiting indices | -10<=h<=10, -17<=k<=17, -18<=l<=23 |
| Reflections collected | 10819 |
| Independent reflections | 7633 [R(int) = 0.0176] |
| Absorption correction | None |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F^2 |
| Data / restraints / parameters | 7633 / 0 / 415 |
| Goodness-of-fit on F^2 | 1.053 |
| Final R indices [I>2sigma(I)] | R1 = 0.0493, wR2 = 0.1277 |
| R indices (all data) | R1 = 0.0676, wR2 = 0.1390 |
| Largest diff. peak and hole | 0.477 and -0.287 e.Å ^-3 |

Données cristallographiques relatives au dérivé **56•**$(CHCl_3)_2$

| | |
|---|---|
| Empirical formula | $C_{46}\ H_{42}\ Cl_6\ Fe_2\ N_4$ |
| Formula weight | 975.24 |
| Temperature | 298(2) K |
| Wavelength | 0.71073 Å |
| Crystal system | Monoclinic |
| Space group | P2(1) |
| Unit cell dimensions | a = 12.671(3) Å alpha = 90 deg. |
| | b = 11.944(2) Å beta = 112.22(3) deg. |
| | c = 15.545(3) Å gamma = 90 deg. |
| Volume, Z | 2178.1(8) Å ^3, 2 |
| Density (calculated) | 1.487 Mg/m^3 |
| Absorption coefficient | 1.073 mm^-1 |
| F(000) | 1000 |
| Crystal size | 0.50 x 0.20 x 0.20 mm |
| Theta range for data collection | 1.42 to 28.90 deg. |
| Limiting indices | -16<=h<=13, -15<=k<=14, -17<=l<=20 |
| Reflections collected | 13871 |
| Independent reflections | 8981 [R(int) = 0.0160] |
| Absorption correction | None |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F^2 |
| Data / restraints / parameters | 8981 / 4 / 556 |
| Goodness-of-fit on F^2 | 1.061 |
| Final R indices [I>2sigma(I)] | R1 = 0.0435, wR2 = 0.1063 |
| R indices (all data) | R1 = 0.0525, wR2 = 0.1141 |
| Absolute structure parameter | 0.027(14) |
| Largest diff. peak and hole | 0.453 and -0.354 e. Å ^-3 |

Données cristallographiques relatives au dérivé *trans*-[**56H$_2$**]$Cl_2$

| | |
|---|---|
| Empirical formula | $C_{44}H_{42}Cl_2Fe_2N_4$ |
| Formula weight | 809.42 |
| Temperature | 223(2) K |
| Wavelength | 0.71073 Å |
| Crystal system | Orthorhombic |
| Space group | Pbca |
| Unit cell dimensions | a = 14.372(4) Å alpha = 90 deg. |
| | b = 11.704(3) Å beta = 90 deg. |
| | c = 21.319(6) Å gamma = 90 deg. |
| Volume, Z | 3586.3(18) Å ^3, 4 |
| Density (calculated) | 1.499 Mg/m^3 |
| Absorption coefficient | 0.998 mm^-1 |
| F(000) | 1680 |
| Crystal size | 0.30 x 0.15 x 0.04 mm |
| Theta range for data collection | 1.91 to 23.32 deg. |
| Limiting indices | -14<=h<=16, -8<=k<=13, -23<=l<=23 |
| Reflections collected | 14977 |
| Independent reflections | 2589 [R(int) = 0.0248] |
| Absorption correction | None |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F^2 |
| Data / restraints / parameters | 2589 / 0 / 327 |
| Goodness-of-fit on F^2 | 1.227 |
| Final R indices [I>2sigma(I)] | R1 = 0.0525, wR2 = 0.1191 |
| R indices (all data) | R1 = 0.0582, wR2 = 0.1216 |
| Largest diff. peak and hole | 0.483 and -0.330 e. Å ^-3 |

Données cristallographiques relatives au dérivé *cis*-[**56H$_2$**]$I_2$ • $CH_3CN$ • $CH_3CH_2OH$.

| | |
|---|---|
| (Empirical formula | $C_{46.47}$ $H_{47.22}$ $Fe_2$ $I_2$ $N_{4.74}$ $O_{0.50}$ |
| Formula weight | 1045.63 |
| Temperature | 223(2) K |
| Wavelength | 0.71073 A |
| Crystal system | Monoclinic |
| Space group | P2(1)/n |
| Unit cell dimensions | a = 11.317(9) Å alpha = 90 deg. |
| | b = 20.017(15) Å beta = 92.577(14) deg. |
| | c = 20.150(15) Å gamma = 90 deg. |
| Volume, Z | 4560(6) Å ^3, 4 |
| Density (calculated) | 1.523 Mg/m^3 |
| Absorption coefficient | 2.027 mm^-1 |
| F(000) | 2085 |
| Crystal size | 0.50 x 0.10 x 0.10 mm |
| Theta range for data collection | 2.02 to 26.60 deg. |
| Limiting indices | -14<=h<=13, -24<=k<=24, -19<=l<=25 |
| Reflections collected | 21029 |
| Independent reflections | 8783 [R(int) = 0.0422] |
| Absorption correction | None |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F^2 |
| Data / restraints / parameters | 8783 / 0 / 520 |
| Goodness-of-fit on F^2 | 1.291 |
| Final R indices [I>2sigma(I)] | R1 = 0.1539, wR2 = 0.3167 |
| R indices (all data) | R1 = 0.1609, wR2 = 0.3196 |
| Largest diff. peak and hole | 3.763 and -2.287 e. Å ^-3 |

Données cristallographiques relatives au dérivé *trans*-[**56H$_2$**]$I_2$ .

| | |
|---|---|
| Empirical formula | $C_{44}$ $H_{42}$ $Fe_2$ $I_2$ $N_4$ |
| Formula weight | 992.32 |
| Temperature | 223(2) K |
| Wavelength | 0.71073 Å |
| Crystal system | Orthorhombic |
| Space group | Pbca |
| Unit cell dimensions | a = 14.651(2) Å alpha = 90 deg. |
| | b = 12.2498(19) Å beta = 90 deg. |
| | c = 21.404(3) Å gamma = 90 deg. |
| Volume | 3841.4(10) A^3, 4 |
| Density (calculated) | 1.716 Mg/m^3 |
| Absorption coefficient | 2.400 mm^-1 |
| F(000) | 1968 |
| Crystal size | 0.30 x 0.30 x 0.20 mm |
| Theta range for data collection | 2.36 to 26.42 deg. |
| Limiting indices | -18<=h<=18, -15<=k<=13, -26<=l<=23 |
| Reflections collected | 21126 |
| Independent reflections | 3943 [R(int) = 0.0185] |
| Absorption correction | None |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F^2 |
| Data / restraints / parameters | 3943 / 0 / 319 |
| Goodness-of-fit on F^2 | 1.083 |
| Final R indices [I>2sigma(I)] | R1 = 0.0219, wR2 = 0.0514 |
| R indices (all data) | R1 = 0.0264, wR2 = 0.0537 |
| Largest diff. peak and hole | 0.570 and -0.557 e. Å ^-3 |

Données cristallographiques relatives au dérivé $[\mathbf{57H_2}]^{2+}\bullet 2ClO_4^-$

| | |
|---|---|
| Empirical formula | $C_{46}\ H_{44}\ Cl_6\ Fe_2\ N_4\ O_8$ |
| Formula weight | 1105.25 |
| Temperature | 223(2) K |
| Wavelength | 0.71073 Å |
| Crystal system | Monoclinic |
| Space group | P2(1)/c |
| Unit cell dimensions | a = 19.709(8) Å alpha = 90 deg. |
| | b = 12.370(5) Å beta = 116.086(7) deg. |
| | c = 22.403(9) Å gamma = 90 deg. |
| Volume, Z | 4906(3) Å ^3, 4 |
| Density (calculated) | 1.496 Mg/m^3 |
| Absorption coefficient | 0.974 mm^-1 |
| F(000) | 2264 |
| Crystal size | ? x ? x ? mm |
| Theta range for data collection | 1.84 to 23.28 deg. |
| Limiting indices | -15<=h<=21, -12<=k<=13, -24<=l<=13 |
| Reflections collected | 15952 |
| Independent reflections | 6512 [R(int) = 0.0519] |
| Absorption correction | None |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F^2 |
| Data / restraints / parameters | 6512 / 6 / 649 |
| Goodness-of-fit on F^2 | 1.088 |
| Final R indices [I>2sigma(I)] | R1 = 0.0903, wR2 = 0.2010 |
| R indices (all data) | R1 = 0.1123, wR2 = 0.2109 |
| Largest diff. peak and hole | 1.368 and -0.853 e. Å ^-3 |

Données cristallographiques relatives au dérivé **56Zn•**$OEt_2$

| | |
|---|---|
| Empirical formula | $C_{48}$ $H_{48}$ $Fe_2$ $N_4$ O Zn |
| Formula weight | 873.97 |
| Temperature | 223(2) K |
| Wavelength | 0.71073 Å |
| Crystal system | Tetragonal |
| Space group | P4(1)2(1)2 |
| Unit cell dimensions | a = 10.7004(15) Å alpha = 90 deg. |
| | b = 10.7004(15) Å beta = 90 deg. |
| | c = 34.398(7) Å gamma = 90 deg. |
| Volume, Z | 3938.6(11) Å ^3, 4 |
| Density (calculated) | 1.474 Mg/m^3 |
| Absorption coefficient | 1.374 mm^-1 |
| F(000) | 1816 |
| Crystal size | 0.30 x 0.15 x 0.08 mm |
| Theta range for data collection | 1.99 to 28.99 deg. |
| Limiting indices | -12<=h<=14, -13<=k<=13, -21<=l<=46 |
| Reflections collected | 16132 |
| Independent reflections | 4838 [R(int) = 0.0214] |
| Absorption correction | None |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F^2 |
| Data / restraints / parameters | 4838 / 0 / 255 |
| Goodness-of-fit on F^2 | 1.162 |
| Final R indices [I>2sigma(I)] | R1 = 0.0312, wR2 = 0.0719 |
| R indices (all data) | R1 = 0.0342, wR2 = 0.0727 |
| Absolute structure parameter | 0.027(13) |
| Largest diff. peak and hole | 0.301 and -0.500 e. Å ^-3 |

Données cristallographiques relatives au dérivé **56Cu•**$CH_2Cl_2$

| | |
|---|---|
| Empirical formula | $C_{45}$ $H_{40}$ $Cl_2$ Cu $Fe_2$ $N_4$ |
| Formula weight | 882.95 |
| Temperature | 293(2) K |
| Wavelength | 0.71073 Å |
| Crystal system | Orthorhombic |
| Space group | Pnma |
| Unit cell dimensions | a = 14.7414(19) Å alpha = 90 deg. |
| | b = 18.668(2) Å beta = 90 deg. |
| | c = 13.5904(17) A gamma = 90 deg. |
| Volume, Z | 740.0(8) Å ^3, 4 |
| Density (calculated) | 1.568 Mg/m^3 |
| Absorption coefficient | 1.512 mm^-1 |
| F(000) | 1812 |
| Crystal size | 0.40 x 0.20 x 0.20 mm |
| Theta range for data collection | 1.85 to 29.10 deg. |
| Limiting indices | -19<=h<=19, -25<=k<=18, -17<=l<=13 |
| Reflections collected | 22287 |
| Independent reflections | 794 [R(int) = 0.0183] |
| Absorption correction | None |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F^2 |
| Data / restraints / parameters | 4794 / 2 / 297 |
| Goodness-of-fit on F^2 | 1.137 |
| Final R indices [I>2sigma(I)] | R1 = 0.0393, wR2 = 0.0899 |
| R indices (all data) | R1 = 0.0449, wR2 = 0.0926 |
| Largest diff. peak and hole | 1.072 and -0.757 e. Å ^-3 |

Données cristallographiques relatives au dérivé **67Zn•**$C_4H_4O$

| | |
|---|---|
| Empirical formula | $C_{65}$ $H_{44}$ $Fe_4$ $N_4$ $O_2$ Zn |
| Formula weight | 1201.81 |
| Temperature | 298(2) K |
| Wavelength | 0.71073 A |
| Crystal system | Monoclinic |
| Space group | C2/c |
| Unit cell dimensions | a = 58.224(18) Å alpha = 90 deg. |
| | b = 7.400(2) Å beta = 110.088(5) deg. |
| | c = 27.891(9) Å gamma = 90 deg. |
| Volume, Z | 11286(6) Å ^3, 8 |
| Density (calculated) | 1.415 Mg/m^3 |
| Absorption coefficient | 1.470 mm^-1 |
| F(000) | 4896 |
| Crystal size | 0.30 x 0.10 x 0.08 mm |
| Theta range for data collection | 1.48 to 23.30 deg. |
| Limiting indices | -35<=h<=64, -8<=k<=8, -30<=l<=31 |
| Reflections collected | 22893 |
| Independent reflections | 8100 [R(int) = 0.0521] |
| Absorption correction | None |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F^2 |
| Data / restraints / parameters | 8100 / 0 / 716 |
| Goodness-of-fit on F^2 | 1.296 |
| Final R indices [I>2sigma(I)] | R1 = 0.1090, wR2 = 0.2747 |
| R indices (all data) | R1 = 0.1322, wR2 = 0.2887 |
| Largest diff. peak and hole | 1.331 and -0.841 e. Å ^-3 |

Données cristallographiques relatives au dérivé **107Zn•**$(C_4H_4O)_2$

| | |
|---|---|
| Empirical formula | $C_{68}$ $H_{64}$ $Fe_2$ $N_4$ $O_2$ $S_4$ Zn |
| Formula weight | 1274.54 |
| Temperature | 223(2) K |
| Wavelength | 0.71073 Å |
| Crystal system | Orthorhombic |
| Space group | Pbca |
| Unit cell dimensions | a = 18.415(6) Å alpha = 90 deg. |
| | b = 12.697(4) Å beta = 90 deg. |
| | c = 24.742(8) Å gamma = 90 deg. |
| Volume, Z | 5785(3) A^3, 4 |
| Density (calculated) | 1.463 Mg/m^3 |
| Absorption coefficient | 1.102 mm^-1 |
| F(000) | 2648 |
| Crystal size | 0.01 x 0.05 x 0.2 mm |
| Theta range for data collection | 1.98 to 29.00 deg. |
| Limiting indices | -24<=h<=15, -12<=k<=16, -27<=l<=31 |
| Reflections collected | 16243 |
| Independent reflections | 6587 [R(int) = 0.1890] |
| Absorption correction | None |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F^2 |
| Data / restraints / parameters | 6587 / 0 / 323 |
| Goodness-of-fit on F^2 | 0.879 |
| Final R indices [I>2sigma(I)] | R1 = 0.0805, wR2 = 0.1436 |
| R indices (all data) | R1 = 0.2664, wR2 = 0.1891 |
| Largest diff. peak and hole | 0.707 and -0.522 e. Å ^-3 |

Données cristallographiques relatives au dérivé **112Zn•**$(CH_3OH)_2$

| | |
|---|---|
| Empirical formula | $C_{58}\,H_{48}\,Fe_2\,N_4\,O_4\,Zn$ |
| Formula weight | 1042.07 |
| Temperature | 223(2) K |
| Wavelength | 0.71073 Å |
| Crystal system | Triclinic |
| Space group | P-1 |
| Unit cell dimensions | a = 8.236(2) Å alpha = 67.731(5) deg. |
| | b = 12.414(4) Å beta = 72.240(5) deg. |
| | c = 12.620(4) Å gamma = 76.832(5) deg. |
| Volume, Z | 1127.9(6) A^3, 1 |
| Density (calculated) | 1.534 Mg/m^3 |
| Absorption coefficient | 1.219 mm^-1 |
| F(000) | 538 |
| Crystal size | 0.30 x 0.05 x 0.05 mm |
| Theta range for data collection | 1.79 to 29.05 deg. |
| Limiting indices | -11<=h<=10, -16<=k<=12, -16<=l<=13 |
| Reflections collected | 7229 |
| Independent reflections | 5072 [R(int) = 0.0134] |
| Absorption correction | None |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F^2 |
| Data / restraints / parameters | 5072 / 0 / 409 |
| Goodness-of-fit on F^2 | 1.160 |
| Final R indices [I>2sigma(I)] | R1 = 0.0462, wR2 = 0.1121 |
| R indices (all data) | R1 = 0.0540, wR2 = 0.1151 |
| Largest diff. peak and hole | 0.616 and -0.554 e. Å ^-3 |

# Références bibliographiques


[1] Ka, J.-W.; Lee, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4609.

[2] Bucher, C.; Seidel, D.; Lynch, V.; Král, V.; Sessler, J. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, (20), 3103.

[3] Gale, P. A.; Sessler, J. L.; Král, V.; Lynch, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5140.

[4] Allen, W. E.; Gale, P. A.; Brown, C. T.; Lynch, V.; Sessler, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12471.

[5] Balavoine, G. G. A.; Doisneau, G.; Fillebeen-Khan, T. *J. Organomet. Chem.* **1991**, 412, 381.

[6] Ka, J.-W.; Lee, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4609.

[7] Boturyn, D.; Dumy, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2787.

[8] Ide, H.; Akamatsu, K.; Kimura, Y.; Michiue, K.; Makino, K.; Asaeda, A.; Takamori, Y.; Kubo, K. *Biochemistry* **1993**, 32, 8276.

[9] Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 179.

[10] Sheldrick, G. M. *SHELXTL v. 5. 5.*, Siemens Analytical X-Ray Instruments: Madison, WI, 1990.

[11] Vela, M. E.; Salvarezza, R. C.; Arvia, A. J. *Electrochim. Acta* **1990**, 117, (35).

[12] Laviron, E. *J. Electroanal. Chem.* **1979**, 101, (1), 19.

[13] Yarranton, H. W.; Alboudwarej, H.; Jakher, R. *Ind. Eng. Chem. Res* **2000**, 39, 2917.