



**HAL**  
open science

# Préparation, Caractérisation et Activation Electrochimique de Nouveaux Complexes Métallo-Cyclodextrines

Elise Deunf

► **To cite this version:**

Elise Deunf. Préparation, Caractérisation et Activation Electrochimique de Nouveaux Complexes Métallo-Cyclodextrines. Bibliothèque électronique [cs.DL]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2010. Français. NNT : 2010PA066403 . tel-00814773

**HAL Id: tel-00814773**

**<https://theses.hal.science/tel-00814773>**

Submitted on 17 Apr 2013

**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 DE DOCTORAT  
DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

Ecole Doctorale de Chimie Physique et Chimie Analytique de Paris Centre

Spécialité : **CHIMIE**

Présentée par

**Mlle Elise DEUNF**

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie

Sujet de la thèse :

**Préparation, Caractérisation et Activation Electrochimique  
de Nouveaux Complexes Métallo-Cyclodextrines**

Thèse soutenue le 24 Novembre 2010, devant le jury composé de :

Mr Hubert Le Bozec	Directeur de Recherche - Rennes I	Rapporteur
Mr Patrice Woisel	Professeur - Lille I	Rapporteur
Mr Didier Devilliers	Professeur - Paris VI	Examinateur
Mr Christian Amatore	Directeur de Recherche - ENS	Directeur de thèse
Mr Olivier Buriez	Chargé de Recherche - ENS	Co-Directeur de thèse



# Sommaire

Publications et Communications Scientifiques .....	5
Liste des Abréviations .....	6
<b>Introduction Générale</b> .....	7
<b>Chapitre 1 : Les Cyclodextrines : Généralités et Utilisations dans les Réactions Catalysées par des Métaux de Transition.</b> .....	13
I. Généralités sur les cyclodextrines .....	15
A. Historique .....	15
B. Structures et propriétés physico-chimiques.....	17
C. Propriétés d'inclusion et de complexation .....	20
D. Les cyclodextrines dans l'industrie .....	23
II. Utilisation des cyclodextrines dans les réactions catalysées par des métaux de transition.....	25
A. Catalyse en présence de métaux de transition et de cyclodextrines natives.....	25
B. Utilisation de complexes de métaux de transition et de cyclodextrines fonctionnalisées .....	28
III. Conclusion.....	36
Bibliographie Chapitre 1 .....	37
<b>Chapitre 2 : Synthèses et Etudes Structurales de Nouveaux complexes Cobalt-Cyclodextrines</b> .....	39
I. Introduction .....	41
II. Greffage de ligands azotés au niveau de la couronne primaire d'une $\beta$ -cyclodextrine .....	42
A. Préparation du ligand 6-(Imino-2-pyridine)- $\beta$ -cyclodextrine ( $L_1CD$ ) .....	42
B. Préparation du ligand 6-(Amino-2-pyridine)- $\beta$ -cyclodextrine ( $L_2CD$ ).....	43
C. Préparation du ligand 6-(6-Amido-2,2'-bipyridine)- $\beta$ -cyclodextrine perméthylée ( $L_3CD$ ).....	44
III. Etudes structurales du ligand $L_1CD$ par spectroscopie RMN ROESY. Effet de la complexation par un métal de transition. ....	46
A. Spectroscopie RMN ROESY du ligand $L_1CD$ .....	47
B. Spectroscopie RMN ROESY de complexes $M^{II}-L_1CD$ ( $M = Co, Zn$ ).....	50
C. Conclusion.....	53
IV. Etudes structurales par spectrophotométrie d'absorption UV-Visible.....	53
A. Etudes spectrophotométriques de $CoX_2$ ( $X=Br$ et $BF_4$ ) en milieu DMF .....	54
B. Mise en évidence d'une complexation tétraédrique cobalt – cyclodextrine .....	61
C. Etudes spectrophotométriques des sels de cobalt $CoX_2$ ( $X = Br, BF_4$ ), en présence de cyclodextrine modifiée ( $L_1CD$ ), de ligands azotés simples $L_1$ et $L'$ . Mise en évidence de complexes octaédriques.....	66
D. Effet de l'addition de RAMEB libre à des solutions des complexes $Co-L_1CD$ , $Co-L_1$ et $Co-L'$ .....	70
V. Conclusion.....	72
Bibliographie Chapitre 2 .....	73

**Chapitre 3 : Etude Electrochimique de la Stabilité et de la Réactivité du Complexe de Cobalt et  $\beta$ -Cyclodextrine Modifiée ( $L_1CD$ ). ..... 75**

I.	Introduction .....	77
II.	Bref panorama de l'utilisation des complexes de cobalt en catalyse .....	77
A.	Réactions catalytiques mettant en jeu le cobalt(II) .....	78
B.	Réactions catalytiques mettant en jeu des complexes de cobalt bas-valents .....	79
III.	Etude électrochimique des complexes associant le cobalt et les cyclodextrines .....	87
A.	Etude voltammétrique de la formation de complexes cobalt-cyclodextrine .....	87
B.	Comportement électrochimique des complexes de cobalt associés aux cyclodextrines fonctionnalisées.....	94
C.	Activation d'halogénures benzyliques et aromatiques par le complexe bas-valent $Co^I-L_1CD$ .....	104
IV.	Conclusion.....	112

Bibliographie Chapitre 3 .....	113
--------------------------------	-----

Annexe Chapitre 3.....	115
------------------------	-----

**Chapitre 4 : Préparation et Activation Electrochimique d'un Complexe  $Cu^{II}$ -salen Greffé sur la Face Primaire d'une  $\alpha$ -Cyclodextrine. Vers un Mime Potentiel et Original de la Galactose Oxydase. .... 117**

I.	Introduction .....	119
II.	Données bibliographiques sur les enzymes à cuivre .....	122
A.	Classification des métalloprotéines à cuivre .....	122
B.	La Galactose Oxydase .....	123
C.	Conclusion.....	132
III.	Modification des cyclodextrines .....	133
A.	Bis-fonctionnalisation de la couronne primaire des cyclodextrines.....	133
B.	Stratégie adoptée pour la synthèse du complexe $Cu^{II}$ -salen-CD.....	135
IV.	Etude électrochimique du complexe $Cu^{II}$ -salen-CD .....	138
A.	Etude du comportement électrochimique des complexes 1 et 2 .....	139
B.	Etude du comportement électrochimique du complexe $Cu^{II}$ -salen-CD (3).....	142
V.	Conclusion.....	147

Bibliographie Chapitre 4 .....	149
--------------------------------	-----

<b>Conclusion</b> .....	151
-------------------------	-----

Partie Expérimentale .....	155
----------------------------	-----

# Publications et Communications Scientifiques

Ce travail a fait l'objet de publications et de communications scientifiques dont voici la liste :

## Publications

« **Design and electrochemical characterization of a new cobalt(II)–cyclodextrin complex. Evidence for a supramolecular stabilization of the Co(I) state** » E. Deunf, O. Buriez, E. Labbé, J.-N. Verpeaux, C. Amatore, *Electrochem. Commun.* **2009**, 1, 114-117.

« **Synthesis and Electrochemical Study of an Original Copper(II)-Capped Salen-Cyclodextrin Complex** » E. Deunf, E. Zaborova, S. Guieu, Y. Blériot, O. Buriez, J.-N. Verpeaux, M. Sollogoub, C. Amatore, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 29, 4720-4727.

## Communications orales

« **Comment moduler la réactivité de métaux de transition bas valents en présence de cyclodextrine ?** » *12ème journées des cyclodextrines*, à Lyon le 3 et 4 Décembre 2009, E. Deunf, O. Buriez, E. Labbé, J.-N. Verpeaux, C. Amatore.

« **Comment moduler la réactivité de métaux de transition bas valents en présence de cyclodextrines ?** » *GECOM-Concoord 2010*, à Lyon du 30 Mai au 4 Juin 2010, E. Deunf, O. Buriez, E. Labbé, J.-N. Verpeaux, C. Amatore.

« **Design, Electrochemical Characterization, and Reactivity of Original Metallo-Capped Cyclodextrin Complexes** » *61<sup>st</sup> Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry*, à Nice du 26 Septembre au 1<sup>er</sup> Octobre 2010, E. Deunf, O. Buriez, E. Labbé, J.-N. Verpeaux, C. Amatore.

## Communications par affiche

« **Synthèse et activation électrochimique d'un nouveau complexe de Co(II) greffé sur cyclodextrine, stabilisation supramoléculaire de l'espèce Co(I)** » *Journées de l'école doctorale 388 – Chimie analytique*, à Paris le 2 Juin 2009, E. Deunf, O. Buriez, E. Labbé, J.-N. Verpeaux, C. Amatore.

## Liste des Abréviations

A	absorbance
Ac	acétate
acac	acétylacétonate
atm	atmosphère
bipy	bipyridine
BnCl	chlorure de benzyle
BuLi	butyllithium
cat	catalyseur
CD	cyclodextrine
CGTase	cyclodextrine glucosyltransférase
CPG	chromatographie en phase gazeuse
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DFT	density functional theory
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
ECS	electrode au calomel saturée
EDC	1-(3-diméthyl-aminopropyl)-3-éthylcarbodiimide hydrochlorure
Et <sub>3</sub> N	triéthylamine
EtOH	ethanol
GO	galactose oxydase
HOBt	hydroxybenzotriazole
HPA	hétéropolyacide
HPLC	chromatographie phase liquide haute performance
k <sub>add</sub>	constante d'addition
LiAlH <sub>4</sub>	tétrahydroaluminate de lithium
MsCl	chlorure de mésyle
nm	nanomètre
Oh	octaédrique
PCA	pyridine-carboxaldomine
RAMEB	randomly methylated β-cyclodextrin
ROESY	rotating frame overhauser effects spectroscopy
RMN	résonance paramagnétique nucléaire
RPE	résonance paramagnétique électronique
RT	room temperature
S	substrat
SOD	superoxyde dismutase
T. A.	température ambiante
TACN	triazacyclonates
Tamb	température ambiante
Td	tétraédrique
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMEDA	tétraméthylènediamine
TPPMS	triphenylphosphine-monosulfonate
TPPTS	triphenylphosphine-trisulfonate
TrCl	chlorure de trityle

## **Introduction Générale**



Les complexes de métaux de transition sont des composés essentiels intervenant dans de nombreux processus biologiques et catalytiques en phase homogène. Ils offrent en effet une efficacité et une sélectivité qui sont devenues des préoccupations centrales dans le contexte actuel de pressions économiques et environnementales. A cet effet, la conception de systèmes catalytiques performants demande d'établir une description très fine des différentes étapes et par conséquent d'identifier les intermédiaires réactionnels mis en jeu. Cette cartographie réactionnelle s'appuie sur des modèles mécanistiques dans lesquels les étapes-clé ont été élucidées sur le plan cinétique.

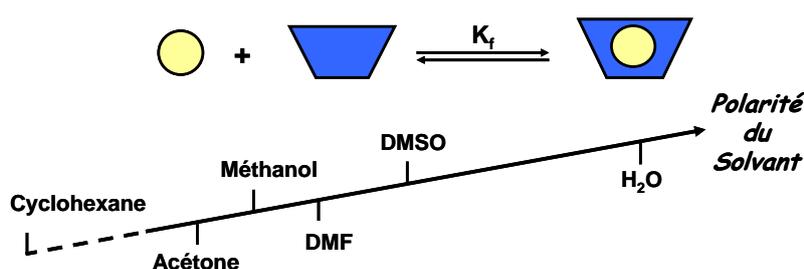
C'est dans ce contexte que nous nous sommes engagés sur une thématique dédiée à l'activation électrochimique de complexes de métaux de transition en présence d'architectures moléculaires possédant une cavité. D'une part, les interactions supramoléculaires internes et/ou externes devraient conduire à de profondes modifications de la réactivité du métal. D'autre part, la présence d'une cavité susceptible d'accueillir un substrat à proximité du centre métallique peut se révéler fort utile pour le développement de réactions sélectives. Parmi les matrices hôtes existantes (cyclodextrines, cucurbiturils, calixarènes etc...), les cyclodextrines sont apparues bien adaptées pour débiter ce projet.<sup>1</sup> En effet, La principale caractéristique des cyclodextrines repose sur leur capacité à former réversiblement des complexes d'inclusion avec de nombreux composés organiques et organométalliques. En outre, les interactions supramoléculaires entre des ions ou complexes de métaux de transition et des cyclodextrines est d'un grand intérêt pour la conception de nouveaux catalyseurs, de mimes enzymatiques, de capteurs, et de fils moléculaires (Cf. Chapitre 1).<sup>2</sup> Cependant, à notre connaissance, les techniques électrochimiques n'ont jamais été réellement utilisées pour sonder la réactivité de composés de métaux de transition en présence de cyclodextrines.

---

<sup>1</sup> (a) J. Szejtli, *Cyclodextrin and Their Inclusion Complexes*, Akademiai Kiado, Budapest, **1982**; (b) W. Saenger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 344; (c) S. Li, W. C. Purdy, *Chem. Rev.* **1992**, 92,1457; (d) J. Szejtli, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743; (e) E.M. Martin Del Valle, *Process Biochemistry* **2004**, 39, 1033; (f) H. Dodziuk, *Cyclodextrins and their Complexes*, Wiley-VCH, New York, **2006**

<sup>2</sup> (a) F. Hapiot, S. Tilloy, E. Monflier, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 767. (b) E. Engeldinger, D. Armspach, D. Matt, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4147; (c) J. M. Haider, Z. Pikramenou, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 120; (d) E. Rizzarelli, G. Vecchio, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 188, 343

D'un autre côté, le caractère amphiphile (cavité hydrophobe / extérieur hydrophile) des cyclodextrines (CDs) est également intéressant car il permet la solubilisation dans l'eau des molécules hydrophobes par formation de complexes d'inclusion. Cette propriété est importante dans la perspective de la mise au point de réactions catalytiques en milieu aqueux. A ce stade, il est important de mentionner que le substrat inclus n'est, en fait, que faiblement lié à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine. Les énergies mises en jeu pour stabiliser le complexe d'inclusion sont en effet attribuées à divers facteurs comme les forces de van der Waals, les interactions hydrophobes, les effets électroniques et les facteurs stériques. La synergie de ces faibles interactions conduit à un équilibre dynamique entre le substrat (S) encapsulé et la cyclodextrine (CD). Aussi, les constantes de dissociation des complexes « S/CD » dépendent fortement du solvant. Comme indiqué dans la Figure 1, la complexation entre un substrat et une cyclodextrine sera d'autant plus forte que la polarité du solvant sera élevée.



**Figure 1.** Stabilité des complexes d'inclusion en fonction de la polarité du solvant

Récemment, notre équipe a publié des résultats préliminaires sur l'étude de la réactivité d'espèces transitoires organiques, générées par voie électrochimique, en présence de cyclodextrines, en milieu solvant organique.<sup>3</sup> Ces résultats sont intéressants car ils montrent que même dans des conditions ne favorisant pas l'inclusion du substrat dans la cavité de la cyclodextrine, la réactivité du substrat peut être orientée grâce à des interactions supramoléculaires externes. Il a ainsi été démontré que la durée de vie des radicaux anions des chloro-acétophénone et chloro-benzophénone se trouve augmentée en présence de  $\beta$ -cyclodextrine grâce à la formation de liaisons hydrogènes.

<sup>3</sup> C. Amatore, O. Buriez, E. Labbé, J.-N. Verpeaux, *J. Electroanal. Chem.* **2008**, 621, 134 - Invited article - Special Issue in Honor of Prof. Israel Rubinstein.

Une suite naturelle de ce travail aurait été d'étudier la réactivité de composés inclus dans la cavité de la cyclodextrine. En fait, notre approche n'a pas consisté à favoriser spécifiquement l'inclusion de substrats dans la cavité des cyclodextrines, ce qui nous aurait amenés à focaliser l'étude essentiellement sur la sélection de substrats adaptés, en taille et en hydrophobicité, à la cavité de la cyclodextrine. Nous avons préféré étudier l'activation électrochimique de complexes de métaux de transition associés à des cyclodextrines par une approche consistant à fonctionnaliser la cyclodextrine par un ligand greffé sur l'une de ses faces (Figure 2).

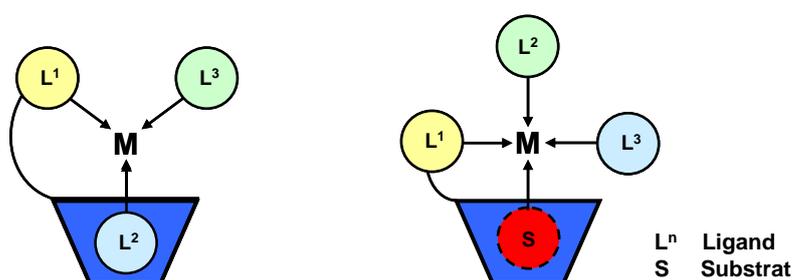


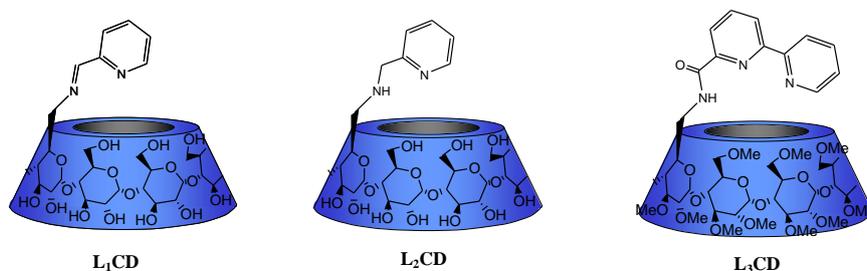
Figure 2

En absence de substrat, la cyclodextrine agirait de façon simultanée comme un ligand de première et seconde sphère de coordination puisqu'un des ligands du métal peut être inclus dans la cavité de la cyclodextrine (Figure 2-A). En présence d'un substrat, la cyclodextrine agirait également comme un ligand de première sphère de coordination mais aussi comme une seconde sphère de coordination transitoire (Figure 2-B). Dans ce cas, en effet, la cavité peut inclure temporairement un substrat qui réagirait avec le complexe organométallique. Ce type d'adduit est notamment observé dans les processus catalytiques menés en milieux mono- ou bi-phasique.

Le greffage covalent d'un des ligands du métal de transition sur l'une des couronnes de la cyclodextrine apparaît donc intéressant car le centre métallique est alors maintenu à proximité de la cavité.

Sur le plan stratégique, notre approche s'est déroulée en deux phases. La première a consisté à mono-fonctionnaliser une cyclodextrine par des ligands azotés bi- et tri-dentate de façon à créer une structure dans laquelle un métal peut bénéficier d'un environnement coordonnant relativement « flexible » (libre rotation du ligand azoté) au voisinage de la cavité.

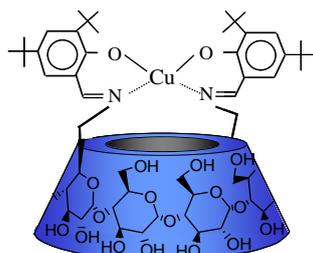
Trois « supers ligands » de type L-CD ont donc d'abord été synthétisés (Figure 3).



**Figure 3.** Ligands « L-CD » préparés et étudiés en présence de sels de cobalt(II) (Chapitres 2 et 3)

Nous avons étudié la complexation de  $\text{Co}^{2+}$  avec ces cyclodextrines modifiées par spectrophotométrie d'absorption UV/Visible (Cf. Chapitre 2). Enfin, ces complexes  $\text{Co}^{\text{II}}$ -L-CD ont été activés par voie électrochimique afin d'étudier la réactivité des complexes bas-valent électrogénérés en absence et présence d'halogénures aromatiques et benzyliques (Cf. Chapitre 3).

La seconde phase, qui fait l'objet du dernier chapitre, a consisté à di-fonctionnaliser une cyclodextrine avec un ligand de type Salen sur deux unités glucopyranosidiques diamétralement opposées et de préparer le complexe de cuivre correspondant (Figure 4). Dans ce cas, le ligand est greffé de façon covalente au niveau de deux unités glucose formant ainsi une « anse de panier » au dessus de la cavité de la cyclodextrine. Ce type de structure, beaucoup plus rigide que celle mise en jeu pour une simple mono-fonctionnalisation, a été sélectionnée pour « figer » le cuivre dans une conformation qui devrait induire des contraintes en termes de réactivité et de sélectivité.



**Figure 4.** Complexe  $\text{Cu}^{\text{II}}$ (salen)-CD préparé et étudié (Chapitre 4)

## **Chapitre 1**

### **Les Cyclodextrines : Généralités et Utilisations dans les Réactions Catalysées par des Métaux de Transition.**



# I. Généralités sur les cyclodextrines

## A. Historique

L'histoire des cyclodextrines a commencé il y a plus d'un siècle. En 1891, A. Villiers rapporte l'obtention de 3g d'une substance cristalline, à partir de la digestion bactériologique de 1 kg d'amidon.<sup>4</sup> Il détermine la composition de cette substance comme étant ((C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, 3 H<sub>2</sub>O) et met en évidence la présence de deux produits (probablement l'α- et la β-cyclodextrine). Il les baptise « cellulosines » en raison de la similarité entre leurs propriétés physico-chimiques et celles de la cellulose (résistance à l'hydrolyse acide et propriétés non réductrices).

La souche microbienne responsable de leur formation est isolée 20 ans plus tard par F. Schradinger qu'il dénomme alors *Bacillus Macerans*. Il décrit le mode de préparation et de purification de ces dextrines (appellation générale des produits de dégradation de l'amidon), et les nomment plus personnellement « dextrines de Schradinger ». <sup>5,6</sup> Il parvient à distinguer les deux produits, désignés α- et β-dextrines, par leur capacité à former des complexes avec des molécules de diode de couleur différente, respectivement gris-vert et rouge-pourpre.<sup>7</sup> Vers 1930, malgré des expériences aujourd'hui discutables, H. Pringsheim montre que ces produits ont la propriété de former des complexes avec divers composés organiques.<sup>8,9</sup>

---

<sup>4</sup> A. Villiers, *C. R. Acad. Sci.* **1891**, 112, 536

<sup>5</sup> F. Schradinger, *Wien. Klin. Wochschr.* **1904**, 17, 207

<sup>6</sup> F. Schradinger, *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenkd.* **1905**, 14, 772

<sup>7</sup> F. Schradinger, *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenkd.* **1911**, 29, 188

<sup>8</sup> H. Pringsheim, *Chemistry of the Saccharides*, McGraw-Hill: New York, **1932**

<sup>9</sup> H. Pringsheim, *A Comprehensive Survey of Starch Chemistry*, Ed. Chemical CatalogueCo. R. P. Walton, Inc: New York, **1928**

C'est dans les années 30 que la structure des cyclodextrines commence à être élucidée. En effet, à cette époque K. Freudenberg et son équipe arrivent à la conclusion que les «dextrines de Schradinger» sont des oligosaccharides cycliques, constitués d'un enchainement d'unités glucopyranose, l' $\alpha$ - et la  $\beta$ -cyclodextrine possédant respectivement 6 et 7 unités, liées par des liaisons  $\alpha$ -(1,4) glycosidiques.<sup>10,11</sup> En 1948, la  $\gamma$ -cyclodextrine est découverte et sa structure élucidée par cette même équipe grâce aux rayons X.<sup>12</sup>

Au début des années 50, le groupe de F. Cramer étudie de manière intensive les propriétés d'inclusion des cyclodextrines.<sup>13</sup> Et c'est ainsi qu'en 1953, K. Freudenberg, F. Cramer et H. Plieninger déposent le tout premier brevet sur l'application des cyclodextrines dans la formulation de composés à visée biologique.<sup>14</sup> Ils y démontrent que la complexation par les cyclodextrines permet la protection de substances facilement oxydables par l'oxygène de l'air, l'augmentation de la solubilité dans l'eau de composés peu solubles, la réduction de la perte de substances très volatiles, etc... A partir de ce moment là, l'étude des cyclodextrines prend un essor considérable : fabrications industrielles, synthèse de cyclodextrines modifiées, synthèse de complexes d'inclusion, etc... Dans les années 1980-90, J. Szejtli apporte une importante contribution dans la chimie des cyclodextrines.<sup>15,16</sup>

Alors que dans les années 1970, les cyclodextrines n'étaient disponibles qu'en petites quantités et à des prix très élevés (environ 2000 US \$/kg pour la  $\beta$ -cyclodextrine), elles sont aujourd'hui produites à hauteur d'environ 10000 tonnes/an et ont vu leurs prix nettement diminués (quelques \$/kg pour la  $\beta$ -cyclodextrine).<sup>17</sup> De nombreux dérivés sont maintenant produits industriellement et d'autres sont disponibles commercialement en plus petites quantités.

---

<sup>10</sup> K. Freudenberg, K. Blomquist, L. Ewald, K. Stoff., *Ber. Dtsh. Chem. Ges.* **1936**, 69, 1258,

<sup>11</sup> K. Freudenberg, M. Meyer-Delius, *Ber. Dtsh. Chem. Ges.* **1938**, 71, 1596

<sup>12</sup> K. Freudenberg, F. Cramer, *Z. Naturforsch.* **1948**, 464

<sup>13</sup> F. Cramer, *Einchlussverbindungen (Inclusion Compounds)*, Springer-Verlag : Berlin, **1954**

<sup>14</sup> K. Freudenberg, F. Cramer, H. Plieninger, Ger. Pat. 895769, **1953**

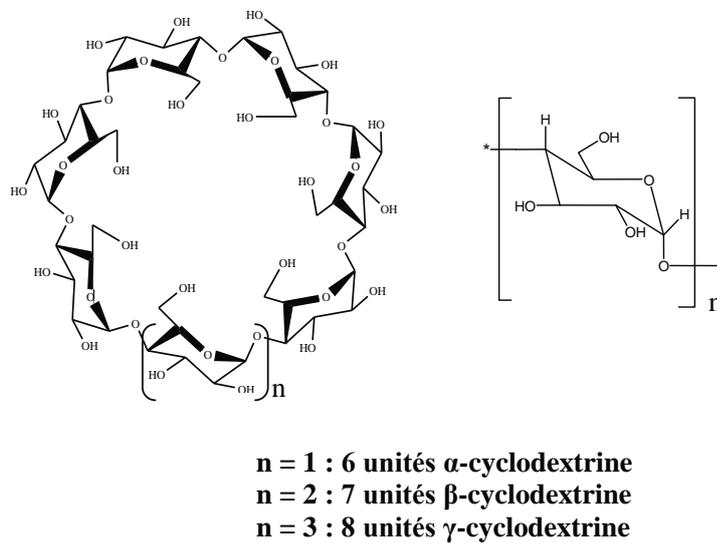
<sup>15</sup> J. Szejtli, *Cyclodextrin and their Inclusion Complexes*, Akadémiai Kiadó, Budapest **1982**

<sup>16</sup> J. Szejtli, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743

<sup>17</sup> J. Szejtli, *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 1825

## B. Structures et propriétés physico-chimiques

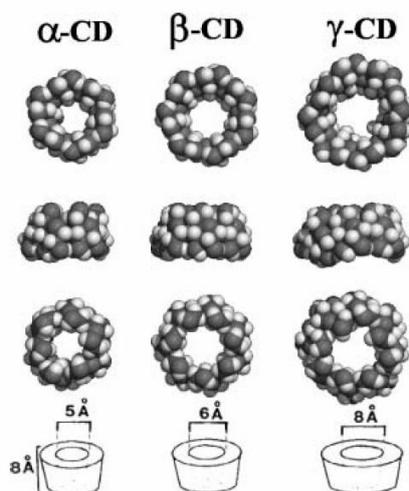
Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques issus de la dégradation de l'amylose (forme linéaire de l'amidon) par une enzyme d'origine bactérienne, la cyclodextrine glucosyltransférase (CGTase). Les trois cyclodextrines les plus fréquemment rencontrées sont l' $\alpha$ -, la  $\beta$ - et la  $\gamma$ -cyclodextrine constituées respectivement de 6, 7 et 8 unités glucopyranosidiques (Figure 5).



**Figure 5.** Représentation schématique des cyclodextrines

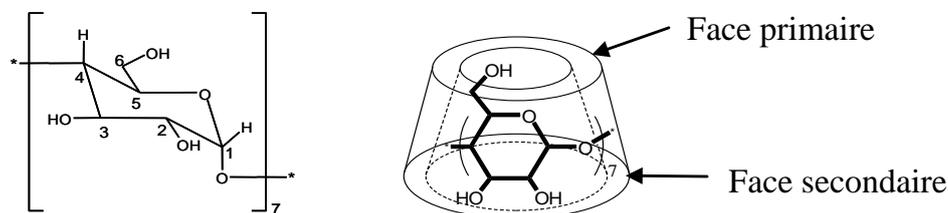
Ces unités, en conformation chaise sont reliées entre elles par des liaisons glycosidiques  $\alpha$ - (1,4). Cet arrangement explique la forme des cyclodextrines qui ressemble à celle d'un cône tronqué ou d'un abat-jour, possédant une cavité centrale.

Les structures tridimensionnelles des cyclodextrines ont pu être obtenues à partir de l'étude de leurs monocristaux par diffraction des rayons X, ce qui a permis de mettre en évidence cette structure tronconique et de déterminer les dimensions de leurs cavités (Figure 6).<sup>18</sup>



**Figure 6.** Structures tridimensionnelles des cyclodextrines naturelles ( $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ ) avec de haut en bas, une vue de la face des hydroxyles secondaires (« face secondaire »), une vue latérale et, une vue de la face des hydroxyles primaires (« face primaire »). En bas, les dimensions respectives des cyclodextrines obtenues d'après les données cristallographiques

Toutes les fonctions hydroxyles des unités glucose sont situées à l'extérieur de la cavité, plus précisément au niveau des deux ouvertures conférant ainsi à la cyclodextrine un caractère hydrophile.<sup>17</sup> Plus particulièrement, les groupes hydroxyles primaires (OH-6) sont situés au niveau de la plus petite des deux ouvertures (« face primaire ») tandis que les groupes hydroxyles secondaires (OH-2 et OH-3) sont localisés au niveau de l'ouverture opposée (« face secondaire ») (Figure 7).



**Figure 7.** Représentation d'une unité glucosidique en conformation chaise et représentation schématique de la  $\beta$ -cyclodextrine

<sup>18</sup> W. Sanger, J. Jacob, K. Gessler, T. Steiner, D. Hoffman, H. Sanbe, K. Koizumi, S. M. Smith, T. Takaha, *Chem. Rev.* **1998**, 5, 1787

La cavité de la cyclodextrine est apolaire car tapissée par des atomes de carbone et d'hydrogène, ainsi que des liaisons étheroxyde. Les doublets non-liants des atomes d'oxygènes formant les liaisons glycosidiques sont dirigés vers l'intérieur de la cavité. De ce fait, la cavité possède une densité électronique élevée et un caractère de base de Lewis. La paroi extérieure est hydrophile tandis que la paroi intérieure est apolaire et hydrophobe.<sup>17</sup> Les principales caractéristiques physico-chimiques des cyclodextrines  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  sont rassemblées dans le tableau suivant.<sup>19</sup>

	$\alpha$ -cyclodextrine	$\beta$ -cyclodextrine	$\gamma$ -cyclodextrine
<b>Nombre d'unités glucoses</b>	6	7	8
<b>Formule Brute</b>	C <sub>36</sub> H <sub>60</sub> O <sub>30</sub>	C <sub>42</sub> H <sub>70</sub> O <sub>35</sub>	C <sub>48</sub> H <sub>80</sub> O <sub>40</sub>
<b>Masse molaire (g.mol<sup>-1</sup>)</b>	972	1135	1297
<b>Solubilité dans l'eau (g.L<sup>-1</sup>)</b>	145	18,5	232
<b>Ø cavité (Å) (petite face-grande face)</b>	4,3-5,3	6,0-6,5	7,5-8,3
<b>Hauteur du cône (Å)</b>	7,9 ± 0,1	7,9 ± 0,1	7,9 ± 0,1
<b>Volume approx. de la cavité (Å<sup>3</sup>)</b>	174	262	427
<b>Nombre moyen de molécules d'eau</b>	6 – 8	12	13

**Tableau 1.** *Caractéristiques physico-chimiques des principales cyclodextrines*

Notons la faible solubilité dans l'eau de la  $\beta$ -cyclodextrine en comparaison des deux autres. Ceci s'explique par la rigidité de la structure due à la présence d'une ceinture complète de sept liaisons hydrogènes au niveau de la couronne secondaire. Ces liaisons hydrogènes mettent en jeu un groupe hydroxyle d'une unité glucose (OH-2) avec un autre groupe hydroxyle (OH-3) de l'unité adjacente.<sup>17</sup> Dans le cas de l' $\alpha$ -cyclodextrine cette ceinture de liaison hydrogène est incomplète car une unité glucose se trouve en position distordue par rapport aux autres unités glucoses. Moins rigide que la  $\beta$ -cyclodextrine, l' $\alpha$ -cyclodextrine possède ainsi une plus grande solubilité dans l'eau. De la même façon, la très grande solubilité de la  $\gamma$ -cyclodextrine est due sa très grande flexibilité

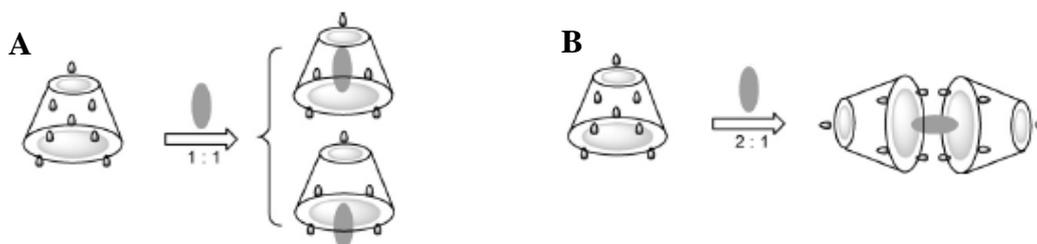
<sup>19</sup> J. Szejtli, *Comprehensive Supramolecular Chemistry* **1996**, 3

### C. Propriétés d'inclusion et de complexation

Le caractère amphiphile des cyclodextrines leur permet de solubiliser dans l'eau des molécules hydrophobes par formation de complexes d'inclusion.

Un complexe d'inclusion est une association d'au moins deux molécules dont l'une, le substrat (ou « invité ») est encapsulée de façon totale ou partielle par l'autre, le récepteur (ou « hôte ») sous l'effet d'interactions faibles.<sup>20</sup> Aucune liaison covalente n'est créée, ce qui permet une dissociation aisée et douce du complexe formé. Les cyclodextrines, ainsi que d'autres types de molécules comme les éthers couronnes,<sup>21</sup> les calixarènes,<sup>22</sup> les cryptands,<sup>23</sup> etc... peuvent jouer le rôle de molécule hôte.

La cavité apolaire des cyclodextrines est occupée par des molécules d'eau, énergétiquement défavorable (association polaire-apolaire). Ces molécules sont donc facilement substituées par une molécule invitée appropriée, moins polaire que l'eau.<sup>15</sup> Selon la taille de la molécule, les cyclodextrines peuvent inclure partiellement ou en totalité le composé invité (Figure 8-A). Cette propriété peut aussi conduire à des complexes comportant plusieurs molécules invitées ou inversement plusieurs cyclodextrines (Figure 8-B).



**Figure 8.** Description schématique des trois complexes d'inclusions les plus couramment rencontrés entre une (des) cyclodextrine(s) et un substrat

Le plus souvent il s'agit de complexe d'inclusion 1 :1 (Figure 8-A), toutefois il existe aussi les complexes 2:1 (Figure 8-B), 1:2 , ou 2:2, et plus rarement des complexes d'ordre supérieur.<sup>24</sup>

<sup>20</sup> L. X. Song, L. Bai, X. M. Xu, S. Z. Pan, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 1276

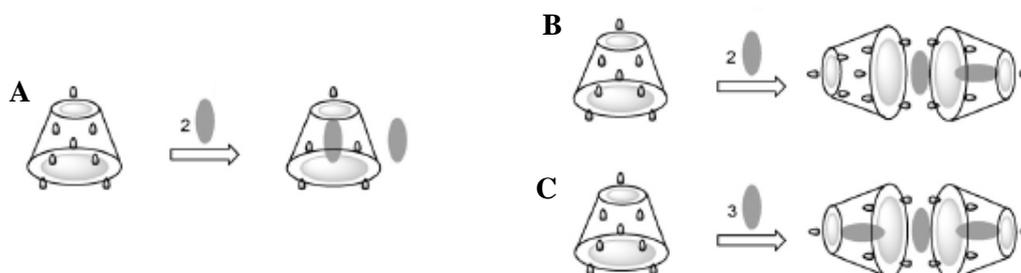
<sup>21</sup> J. W. Steed, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 215, 171

<sup>22</sup> C. Wieser, C. B. Dieleman, D. Matt, *Coord. Chem. Rev.* **1997**, 165, 93

<sup>23</sup> X. X. Zhang, R. M. Izatt, J. S. Bradshaw, K. E. Krakowiak, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 174, 179

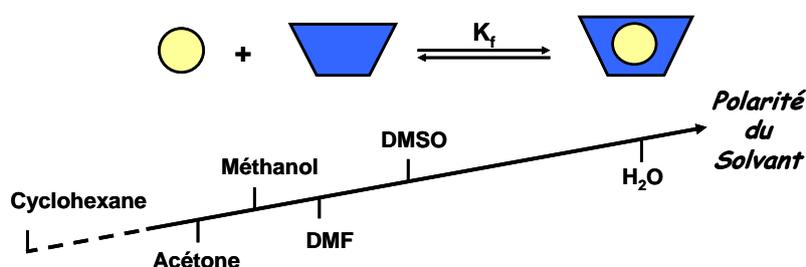
<sup>24</sup> K. Connors, *Chem. Rev.* **1997**, 1325

Dans certains cas la formation de complexes d'inclusion coexiste avec un autre type d'association supramoléculaire. Des molécules de substrat autres que celles incluses, peuvent en effet être incorporées dans l'espace interstitiel formé par des liaisons hydrogène intermoléculaires entre deux cyclodextrine (Figure 9-B et -C), ou même rester à proximité de la cyclodextrine (Figure 9-A). Il s'agit alors d'interactions d'encapsulation.<sup>20</sup>



**Figure 9.** Description schématique de trois sortes d'interactions d'encapsulation accompagnant la formation de complexe d'inclusion

Comme déjà évoqué, la formation de complexe d'inclusion ne fait intervenir aucune liaison covalente mais uniquement des interactions faibles. Les énergies mises en jeu pour la formation des complexes d'inclusion sont de faibles amplitudes, du fait de diverses interactions (van der Waals, interactions hydrophobes, effets électroniques et facteurs stériques).<sup>15</sup> La synergie de ces faibles interactions conduit à un équilibre dynamique entre le substrat (S) encapsulé et la cyclodextrine (CD). Aussi, les constantes de dissociation des complexes « S/CD » dépendent fortement de la nature du solvant (Figure 10). La complexation entre le substrat et la cyclodextrine est d'autant plus forte que la polarité du solvant est élevée. Dans ces conditions, l'eau est donc le solvant le plus approprié pour complexer un substrat.



**Figure 10.** Formation du complexe « Substrat/CD » en fonction de la polarité du solvant

En solution, le complexe étant régi par ces interactions faibles, un équilibre s'établit entre les formes dissociées et associées. Cet équilibre thermodynamique s'exprime par une constante d'association  $K_a$  (ou constante de stabilité  $K_s$ ). Dans le cas d'une cyclodextrine notée CD et d'un substrat S, on peut écrire l'équilibre suivant :



**Equilibre 1**

La stabilité du complexe peut être exprimé par sa constante d'association  $K_a$  (ou de stabilité  $K_s$ ) ainsi que sa constante de dissociation  $K_d$  :

$$K_a = 1 / K_d = [\text{CD-S}] / ([\text{CD}].[\text{S}])$$

**Equilibre 2**

où  $[\text{CD-S}]$ ,  $[\text{CD}]$  et  $[\text{S}]$  sont les concentrations respectives du complexe, de la cyclodextrine et du substrat.

La formation d'un complexe d'inclusion entre une cyclodextrine et une molécule invitée confère à ce complexe des propriétés physico-chimiques et biologiques différentes de celles de la cyclodextrine et de la molécule incluse prise séparément. Parmi les principales modifications, on peut citer :

- La modification de la solubilité du soluté
- La modification des propriétés spectrales de l'hôte et de l'invité : déplacement chimique en RMN, longueur d'onde du maximum d'absorption en spectrophotométrie UV, intensité de fluorescence, etc...
- La modification de la réactivité chimique : protection à l'oxydation ou à la réduction, à l'hydrolyse, à la dégradation thermique ou photochimique, etc...
- La diminution de la diffusion et de la volatilité

## D. Les cyclodextrines dans l'industrie

La propriété d'inclusion des cyclodextrines, mise en évidence dans les années 1930 et largement acceptée à partir des années 1950, est à l'origine de la plupart des applications industrielles. Grâce à cette propriété, les cyclodextrines sont impliquées dans différents domaines industriels, tels que la pharmacie, la chimie analytique, l'environnement, la cosmétique, le textile, l'alimentation, etc....

Dans le domaine pharmaceutique les cyclodextrines sont généralement utilisées pour améliorer la solubilité de médicaments.<sup>25</sup> En raison de leur capacité à changer les propriétés des molécules invitées par la formation d'un complexe d'inclusion, elles agissent généralement en tant que système de transport de molécules bioactives à travers les membranes biologiques. On les trouve aussi pour le masquage des effets secondaires, ainsi que le stockage et l'absorption du médicament, les cyclodextrines étant dégradables par une enzyme, l' $\alpha$ -amylase, provenant de micro-organismes de la flore intestinale.<sup>26</sup> La plupart des médicaments à base de cyclodextrines sont administrés par voie orale (tablettes, dragées, sirops...). Elles peuvent encore éliminer une odeur ou un goût désagréable.

Elles jouent un grand rôle dans les sciences environnementales, notamment pour la solubilisation de contaminants organiques, pour l'enrichissement et le déplacement des polluants organique et des métaux lourds du sol de l'eau et de l'atmosphère. Les cyclodextrines sont utilisés dans le traitement de l'eau afin d'éliminer les agents contaminants comme le phénol, le *p*-chlorophénol ou le benzène.<sup>25</sup> Elles sont également présentes dans la formulation de certains pesticides.<sup>25</sup>

Les cyclodextrines ont trouvé de nombreuses applications dans le domaine alimentaire, elles forment des complexes d'inclusion avec une variété de molécules comprenant des arômes, des graisses et des colorants. Elles sont utilisées pour masquer des composants indésirables, ou relarguer des constituants désirés tels que les arômes.<sup>27</sup>

---

<sup>25</sup> E. M. M. Del Valle, *Proc. Biochem.* **2004**, 39, 1033

<sup>26</sup> K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2045

<sup>27</sup> N. Prasad, D. Strauss, G. Reichardt, *European Patent* **1999**, 84, 625

Dans l'industrie cosmétique, ses principaux avantages sont la stabilisation et le contrôle des odeurs, la diminution de la volatilité des parfums et les procédés permettant d'augmenter la conversion d'une substance liquide à sa forme solide par précipitation du complexe d'inclusion. On peut les trouver dans les dentifrices, les crèmes corporelles, les adoucissants...<sup>25</sup>

Le « finissage » du textile est aussi un secteur où les cyclodextrines attirent l'attention. Elles peuvent être directement greffées sur les textiles dans le but toujours d'éliminer ou masquer des odeurs gênantes, comme la fumée de cigarette. Elles permettent aussi de renforcer la prise de colorants par le tissu afin de réduire la quantité de colorant perdue au lavage.<sup>28</sup>

Les cyclodextrines sont également très utilisées dans les techniques séparatives (HPLC, CPG) ou elles servent d'additifs dans les phases stationnaires ou mobiles pour améliorer les séparations.<sup>29</sup>

---

<sup>28</sup> R. A. Hedges, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2035

<sup>29</sup> S. Li, W. C. Purdy, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1457

## II. Utilisation des cyclodextrines dans les réactions catalysées par des métaux de transition.

Dans le domaine de la recherche plus académique, l'association d'un métal de transition et d'une cyclodextrine a été très étudiée pour concevoir des capteurs et fils moléculaires,<sup>30</sup> des mimes enzymatiques,<sup>31</sup> et des nouveaux catalyseurs.<sup>32,33</sup> Compte tenu du travail réalisé dans le cadre de ma thèse, je ne vais pas décrire de façon exhaustive tous les travaux mettant en jeu un métal de transition et une cyclodextrine mais je vais plutôt me focaliser sur leurs utilisations dans le domaine de la catalyse. Comme nous le verrons, l'association d'une cyclodextrine et d'un métal de transition peut être particulièrement intéressante pour développer des processus catalytiques et bio-catalytiques (mimes enzymatiques) en milieux aqueux. Dans ce cadre, les principales approches s'appuient sur des cyclodextrines non fonctionnalisées (généralement commerciales) ou des cyclodextrines mono- et bis-fonctionnalisées.

### A. Catalyse en présence de métaux de transition et de cyclodextrines natives

Il a déjà été montré que les cyclodextrines non modifiées par des ligands azotés ou phosphorés peuvent être utilisées pour réaliser des réactions catalytiques en milieux aqueux. Cette approche, relativement facile à mettre en œuvre car mettant en jeu des cyclodextrines commerciales, consiste à travailler en milieu biphasique (eau / substrat) en présence de cyclodextrines simples et de complexes de métaux de transition hydrosolubles. Dans ce cas, la cyclodextrine est utilisée comme agent de transfert de phase. En d'autres termes, elle permet de solubiliser et de vectoriser le substrat organique dans la phase aqueuse contenant un catalyseur hydrosoluble, comme décrit dans la Figure 11.

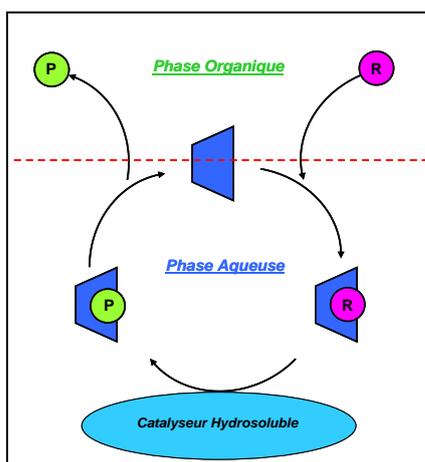
---

<sup>30</sup> J. M. Haider, Z. Pikramenou, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 120

<sup>31</sup> E. Rizzarelli, G. Vecchio, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 188, 343

<sup>32</sup> E. Engeldinger, D. Armspach, D. Matt, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4147

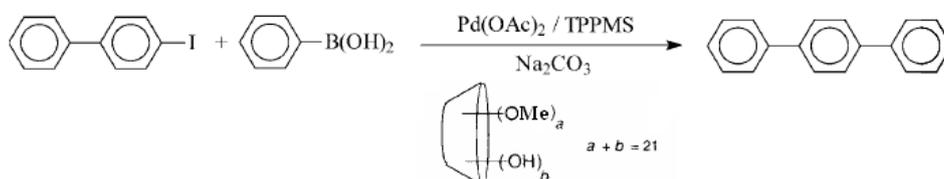
<sup>33</sup> F. Hapiot, S. Tilloy, E. Monflier, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 767



**Figure 11.** *Processus catalytiques en milieux biphasiques*

Ce procédé a été particulièrement développé par E. Monflier, pour l'oxydation d'alcènes en cétones (oxydation Wacker),<sup>34</sup> la réduction d'aldéhydes en alcools,<sup>35</sup> et l'hydrofomylation d'oléfines.<sup>36,37</sup> Ces réactions mettent principalement en jeu de la  $\beta$ -cyclodextrine native, de la  $\beta$ -cyclodextrine RAMEB (acronyme anglais : « RRandomly MEthylated- $\beta$  ») - dans laquelle 12 à 13 fonctions alcool (sur les 21 existantes) sont sous forme méthylées -, ainsi que de la  $\beta$ -cyclodextrine perméthylée.

La réaction de Suzuki, mise à l'honneur cette année avec le prix Nobel de chimie, fait partie des réactions les plus importantes en chimie organique. Tout comme les réactions citées précédemment, E. Monflier a appliqué le même procédé catalytique en milieu biphasique à cette réaction de couplage entre un dérivé halogéné et un acide boronique (Figure 12).<sup>38</sup>



**Figure 12.** *Réaction de Suzuki à partir de 1-iodophénylbenzène et d'acide phénylboronique*

<sup>34</sup> E. Monflier, E. Blouet, Y. Barbaux, A. Mortreux, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 20, 2100

<sup>35</sup> E. Monflier, S. Tilloy, Y. Castanet, A. Mortreux, *Tetrahedron. Lett.* **1998**, 39, 2959

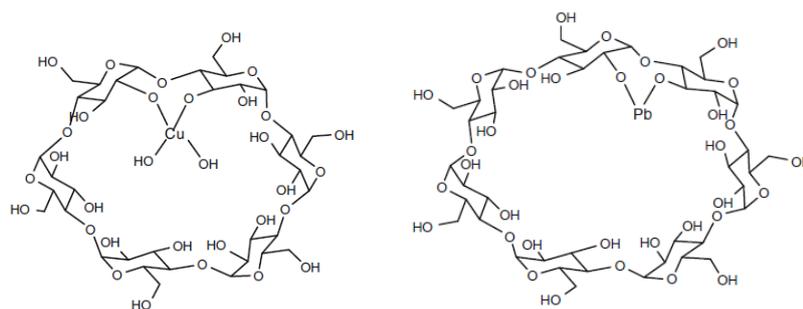
<sup>36</sup> E. Monflier, G. Fremy, Y. Castanet, A. Mortreux, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 20, 2269

<sup>37</sup> F.-X. Legrand, F. Hapiot, S. Tilloy, A. Guerriero, M. Peruzzini, L. Gonsalvi, E. Monflier, *Appl. Catal. A: Gen.* **2009**, 362, 62

<sup>38</sup> F. Hapiot, E. Monflier, H. Bricout, S. Tilloy, E. Monflier, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 83

Ce couplage, réalisé à partir du iodo-4-phénylbenzène et de l'acide phénylboronique, est catalysé par un complexe de palladium ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ) en présence de ligand phosphines de type TPPMS ( $\text{PPh}_2(m\text{-PhSO}_3\text{K})$ ). Dans ce travail il est notamment montré que les meilleurs taux de conversion sont obtenus en présence de  $\beta$ -cyclodextrine partiellement méthylée (RAMEB).<sup>39</sup> En effet comparativement à la  $\beta$ -cyclodextrine native, la RAMEB possède une cavité plus élargie, qui facilite alors l'inclusion du substrat dans ce procédé biphasique.

Parallèlement à ces réactions, on peut également citer celles mettant en jeu une base dissoute dans la phase aqueuse. La base permet de déprotonner les fonctions alcools en position 2 et 3 des unités glucopyranosidiques de la cyclodextrine qui sont les plus acides, tandis que l'alcool primaire en position 6 est le plus nucléophile. Les alcoolates produits sont alors capables de complexer des ions métalliques (Figure 13), tels que les cations  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{3+}$ ,  $\text{Co}^{3+}$  etc...<sup>40</sup>



**Figure 13.** Exemples d'association d'ions métalliques et de cyclodextrines

Dans ce contexte, H. Alper a réalisé des réactions d'hydrogénation d'acides  $\alpha$ -,  $\beta$ -saturés ou de diènes conjugués,<sup>41,42</sup> ainsi que des réactions de désoxygénation d'alcools allyliques en présence de cobalt.<sup>43</sup> Ces réactions mettent en jeu un adduit formé en milieu basique entre le complexe de cobalt ( $\text{HCo}(\text{CN})_5^{3-}$ ) et la cyclodextrine.

<sup>39</sup> F. Hapiot, E. Monflier, H. Bricout, S. Tilloy, E. Monflier, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 83

<sup>40</sup> E. Norkus, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2009**, 65, 237

<sup>41</sup> J. T. Lee, H. Alper, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1941

<sup>42</sup> J. T. Lee, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1854

<sup>43</sup> J. T. Lee, H. Alper, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4101

Là encore, ces procédés sont relativement faciles à mettre en œuvre car ils impliquent des cyclodextrines simples et commerciales. Cependant, le fait de travailler dans l'eau nécessite l'utilisation d'un catalyseur hydrosoluble. De plus, la complexation entre la cyclodextrine et le complexe de métal de transition ne doit pas toujours être optimale. Ces raisons peuvent expliquer le nombre assez limité de réactions développées dans ces conditions.

## **B. Utilisation de complexes de métaux de transition et de cyclodextrines fonctionnalisées**

De façon à complexer plus fortement le métal de transition à proximité de la cavité de la cyclodextrine, une autre approche consiste à fonctionnaliser des cyclodextrines avec des ligands azotés, phosphorés, etc.... Cette stratégie est particulièrement intéressante car elle permet d'augmenter la capacité de complexation des cyclodextrines puisque le substrat inclus dans la cavité de la cyclodextrine peut également se coordonner au centre métallique se situant au dessus de la cavité. Ce type d'approche a permis d'accroître le nombre d'applications potentielles des cyclodextrines.

Dans ce cadre, les cyclodextrines mono- et bis-fonctionnalisées ont été principalement utilisées. Dans le premier cas, les structures sont dites flexibles car il y a libre rotation du bras complexant au-dessus de la cyclodextrine. Inversement, les cyclodextrines bis-fonctionnalisées conduisent à des structures rigides qui obligent le centre métallique à rester au dessus de la cavité. Ces deux approches ont été utilisés notamment pour réaliser des mimes enzymatiques (réactions bio-catalytiques) ou des réactions catalytiques plus « classiques », que ce soit en milieux aqueux ou solvant organique. Quelques exemples marquants mettant en jeu ces différentes approches sont développés dans les paragraphes suivants. Néanmoins, on se limitera aux exemples mettant en jeu une seule cyclodextrine. On ne mentionnera donc pas les « duplex » mettant en jeu deux cyclodextrines.<sup>44,45</sup>

---

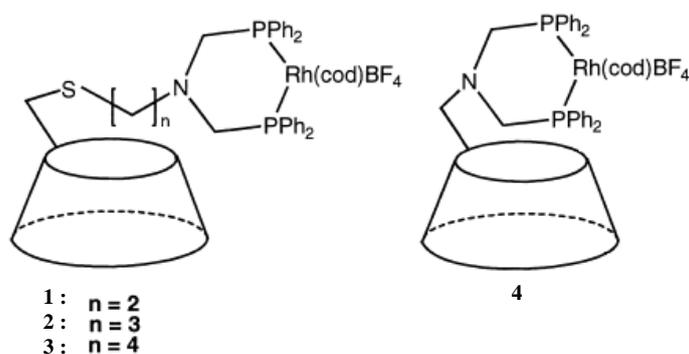
<sup>44</sup> P. Klüfers, J. Schuhmacher, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 852

<sup>45</sup> Y. Kuroda, T. Hiroshige, H. Ogoshi, *Chem. Commun.* **1990**, 1594

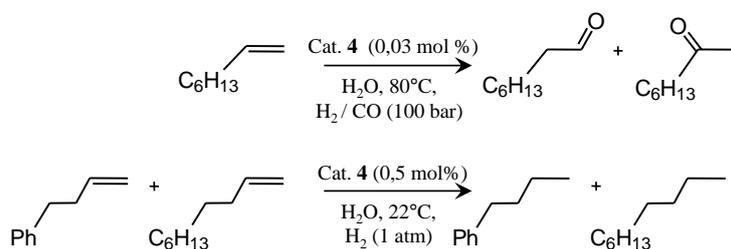
# 1. Réactions catalytiques mettant en jeu des cyclodextrines fonctionnalisées

## a. Réactions d'hydroformylation, d'hydrogénation, d'oxydation et de polymérisation d'oléfines

M. T. Reetz fut l'un des premiers à envisager la mono-fonctionnalisation de cyclodextrines pour la réalisation de procédés catalytiques rédox, tels que les réactions d'hydroformylation et d'hydrogénation d'oléfines. Ces réactions mettent en jeu des complexes rhodium-diphosphane- $\beta$ -cyclodextrines (Figure 14 et 15).<sup>46,47</sup>



**Figure 14.** Complexes rhodium-diphosphanes à partir de  $\beta$ -cyclodextrines fonctionnalisées



**Figure 15.** Hydroformylation du 1-octène et hydrogénation sélective, développées par M. T.Reetz

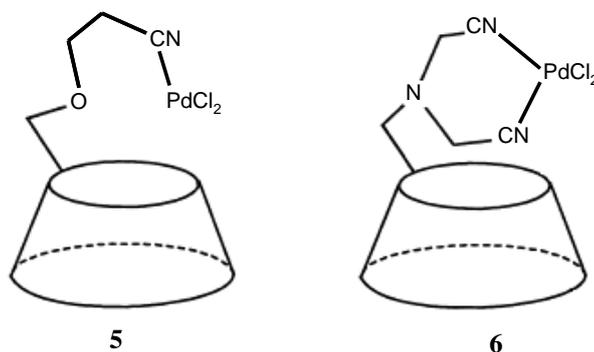
<sup>46</sup> M. T. Reetz, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 865

<sup>47</sup> M. T. Reetz, *Catal. Today* **1998**, 42, 399

Ainsi, la réaction d'hydroformylation du 1-octène en milieu biphasique (eau / oléfine) conduite avec le catalyseur **4** permet d'obtenir l'aldéhyde linéaire correspondant, avec un rendement élevé de conversion en aldéhydes (>99%) et un rapport linéaire/ramifié de 75/25.<sup>46</sup> Les résultats obtenus avec ces complexes sont meilleurs que ceux présentés par E. Monflier pour la réaction d'hydroformylation du 1-décène, à partir de catalyseur de type Rh(TPPTS) (TPPTS = P(*m*-PhSO<sub>3</sub>Na)<sub>3</sub>) et en présence de RAMEB (96% de conversion en aldéhydes et rapport linéaire/branché : 1/8).<sup>37</sup> Parallèlement, la réaction d'hydrogénation d'un mélange 1 : 1 d'oléfines avec ces mêmes catalyseurs « greffés » sur une cyclodextrine a aussi donné de bons rendements, supérieurs à ceux obtenus avec le catalyseur homologue « non greffé » en présence de β-cyclodextrine native.<sup>47</sup>

Ces travaux de M. T. Reetz montrent l'efficacité de ce type de catalyseur « greffé » sur une cyclodextrine, associant sur une même espèce, à la fois la reconnaissance moléculaire et les propriétés d'agents de transfert de phase de la cyclodextrine, ainsi que les propriétés catalytiques du complexe métallique.

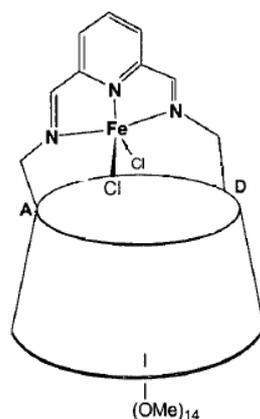
Plus tard, E. Karakhanov a préparé des complexes de palladium et cyclodextrines mono-fonctionnalisées par des groupements nitriles, pour l'oxydation de Wacker en milieu biphasique du 1-octène en 2-octanone, en présence de co-catalyseur CuCl<sub>2</sub>/hétéropolyacide (HPA) (Figure 16).<sup>48</sup> Les rendements corrects obtenus (50-73%) montrent une nouvelle fois l'efficacité de ce type de catalyseur. Cependant, l'oxydation de Wacker du 1-décène en présence de RAMEB et avec un catalyseur de palladium non greffé sur une cyclodextrine, semble offrir de meilleurs rendements de conversion et de sélectivité.<sup>34</sup>



**Figure 16.** Complexes palladium-nitriles à partir de β-cyclodextrines fonctionnalisées

<sup>48</sup> E. Karakhanov, A. Maximov, A. Kirillov, *J. Mol. Catal.* **2000**, 157, 25

Rares sont les exemples de complexes impliqués dans des réactions catalytiques basés sur des cyclodextrines difonctionnalisées. A notre connaissance, un unique exemple est présenté par D. Armpach où il a préparé une  $\beta$ -cyclodextrine perméthylée pontée par un fragment 2,6-bis(iminoaryl)pyridine et complexée par du fer, en tant que catalyseur de la réaction de polymérisation de l'éthylène (Figure 17).<sup>49</sup> Dans ce type de réaction, le contrôle du facteur stérique lié à l'environnement du métal est majeur pour assurer l'obtention de polymères de masse moléculaire élevée. Le centre métallique doit être suffisamment encombré pour former le précurseur catalytique de géométrie trigonale et pyramidale de type  $MCl_2N_3$  ( $M = Fe, Co$ ).<sup>50</sup> Contrairement aux réactions catalytiques précédentes, dans cette étude, la cyclodextrine n'est pas envisagée pour ses propriétés d'agent de transfert de phase, la réaction se faisant en milieu toluène, seule la rigidité de la structure de la métallo-cyclodextrine n'a d'intérêt dans cette réaction car elle apporte la sélectivité linéaire recherchée. Cependant l'efficacité catalytique de cette réaction reste encore très inférieure à celles obtenues à partir des mêmes catalyseurs non gréffés sur une cyclodextrine.



**Figure 17.** Métallo-cyclodextrine de fer pour la polymérisation d'éthylène

<sup>49</sup> D. Armpach, D. Matt, F. Peruch, P. Lutz, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 805

<sup>50</sup> G. J. P. Britovsek, M. Bruce, V. C. Gibson, B. S. Kimberley, P. J. Maddox, S. Mastroianni, S. J. McTavish, C. Redshaw, G. A. Solan, S. Stromberg, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8728

## b. Réactions bio-mimétiques

Les complexes de cyclodextrines mono-fonctionnalisées permettent une reconnaissance moléculaire entre le centre métallique et un substrat, grâce à l'inclusion de ce dernier dans la cavité. La formation de ce complexe d'inclusion peut induire des sélectivités particulières dans les réactions catalytiques, et dans ce contexte les métallo-cyclodextrines ont aussi été envisagées comme mimes enzymatiques. Une première approche d'enzymes artificielles, déjà évoquée précédemment (Figure 13),<sup>40</sup> consiste à complexer le métal directement sur une face de la cyclodextrine par déprotonation de ses fonctions alcools en présence de base. Cependant peu d'applications bio-mimétiques ont été envisagées car ce mode de séquestration du métal ne suffit pas à mimer le centre actif d'enzymes naturelles.<sup>51</sup> La seconde approche consiste à greffer directement sur la cyclodextrine des groupements fonctionnels similaires à ceux présents dans l'environnement du centre actif de l'enzyme. Ainsi, les cyclodextrines fonctionnalisées par des groupements appropriés sont capables de complexer un ion métallique dans une conformation proche de celle existant dans les systèmes naturels. Ces complexes métalliques sont alors proposés comme modèle de métallo-enzymes.

Plusieurs enzymes artificielles ont été mises au point à partir de cyclodextrines fonctionnalisées notamment les enzymes de type hydrolase, transférase, lyase et superoxide dismutase.<sup>31,52</sup>

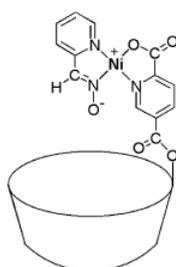
---

<sup>51</sup> E. Norkus, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2009**, 65, 237

<sup>52</sup> R. Breslow, D. D. Dong, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1997

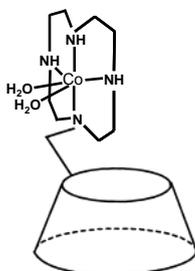
(i) *Hydrolase*

Les hydrolyses d'esters sont les réactions les plus répandues et les plus étudiées avec des modèles enzymatiques basés sur des métallo-cyclodextrines. Les premières métallo-enzymes décrites par R. Breslow sont obtenues par fonctionnalisation de la face secondaire d'une  $\beta$ -cyclodextrine par un groupe fonctionnel pyridine-carboxadolmine (PCA) permettant la complexation d'ions métallique de cuivre(II) ou de nickel(II) (Figure 18).<sup>53</sup> L'hydrolyse du *p*-nitrophénylacétate en milieu tamponné PH 5 s'avère être quatre à six fois plus rapide avec ce complexe  $\text{Ni}^{\text{II}}$ -PCA-cyclodextrine que le complexe homologue sans cyclodextrine  $\text{Ni}^{\text{II}}$ -PCA.



**Figure 18.** Représentation schématique de la première métallo-enzyme de nickel

Plus tard, deux complexes de type cobalt(III)-cyclène-cyclodextrine sont employés à cette même réaction d'hydrolyse du *p*-nitrophénylacétate.<sup>54</sup> Le complexe  $\text{Co}^{\text{III}}$ -cyclène basé sur une fonctionnalisation de la couronne primaire de la cyclodextrine donne de meilleurs rendements d'hydrolyse que sur la face secondaire (Figure 19)



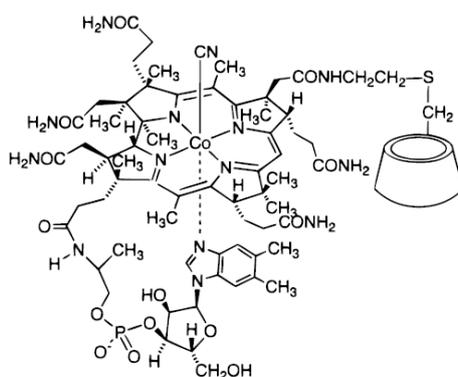
**Figure 19.** Représentation schématique du complexe  $\text{Co}^{\text{III}}$ -cyclène-cyclodextrine fonctionnalisé au-niveau de la face secondaire

<sup>53</sup> R. Breslow, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1075

<sup>54</sup> E. U. Akkaya, A. W. Czarnick, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8553

## (ii) Transférase

La vitamine B<sub>12</sub> et la coenzyme B<sub>12</sub> participent à plusieurs réactions catalytiques enzymatiques de réarrangements, notamment pour la catalyse de la réaction de transfert d'un groupement méthyle au sein d'une chaîne carbonée. Ces enzymes mettent en jeu une liaison carbone-cobalt permettant de générer par réduction un radical alkyl. R. Breslow décrit un mime enzymatique où la cyclodextrine est attachée au-niveau de sa face primaire, à l'acide propionique de la chaîne latérale de la vitamine B<sub>12</sub>.<sup>52</sup> Il montre avec ce complexe cobalt(III)- $\beta$ -cyclodextrine, en milieu éthylène glycol, la possibilité de catalyser des réarrangements d'acides aminés alors inclus dans la cavité de la cyclodextrine.<sup>52, 55</sup>



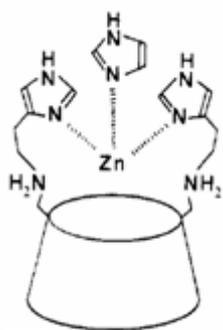
**Figure 20.** Modèle enzymatique de la coenzyme B<sub>12</sub>

## (iii) Lyase

Quelques rares exemples présentés dans la littérature montrent l'utilisation de complexes biomimétiques basés sur des cyclodextrines bis-fonctionnalisées. Un premier exemple est un mime d'anhydrase carbonique qui est un type d'enzyme catalysant la conversion de dioxyde de carbone et d'eau en hydrogénocarbonate. La plupart de ces enzymes possède un centre actif de zinc (II) coordonné à trois résidus histidine. Un modèle de cette enzyme est présenté par I. Tabushi, où deux histamines sont greffées sur la face primaire de la  $\beta$ -cyclodextrine sur deux unités glucopyranoses non-adjacentes.<sup>56</sup> L'accélération de l'hydratation du dioxyde de carbone est constatée en milieu imidazole tamponné où le zinc est alors coordonné par les deux imidazoles de la cyclodextrine, ainsi que par un imidazole du milieu réactionnel.

<sup>55</sup> M. Rezac, R. Breslow, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5763

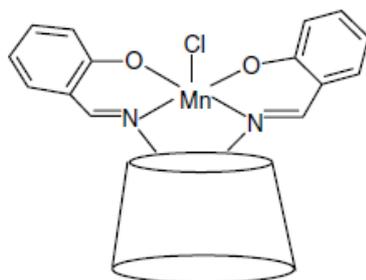
<sup>56</sup> I. Tabushi, *Tetrahedron* **1984**, 40, 269



**Figure 21.** Métallo-cyclodextrine de zinc de I. Tabushi

(iv) *Superoxyde dismutase (SOD)*

Un second exemple de métallo-enzyme basée sur une  $\beta$ -cyclodextrine fonctionnalisée est décrit par G. Vecchio.<sup>57,58</sup> Ce complexe manganèse(III)-salen-cyclodextrine est employé comme mime de la superoxyde dismutase dans la catalyse de la décomposition du peroxyde d'hydrogène. L'activité peroxydase de ce catalyseur en milieu tamponné PH 7 est environ dix fois plus élevée que le même complexe non gréffé sur une cyclodextrine, ainsi que tous les autres catalyseurs basés sur des dérivés salen déjà envisagés dans les travaux de la littérature en tant que mime de SOD.



**Figure 22.** Complexe  $Mn^{III}$ -salen-cyclodextrine

<sup>57</sup> V. Lanza, G. Vecchio, *J. Inorg. Biochem.* **2009**, 103, 381

<sup>58</sup> A. Puglishi, G. Tabbi, G. Vecchio, *J. Inorg. Biochem.* **2004**, 98, 969

### **III. Conclusion**

Cette présentation générale des propriétés et applications des cyclodextrines montre tout le potentiel qu'offrent ces oligosaccharides cycliques pour l'encapsulation réversible de composés organiques. Les développements réalisés dans le domaine de la fonctionnalisation essentiellement de la face primaire des cyclodextrines permettent de fixer de façon covalente une variété de groupements, allant du ligand simple aux motifs complexes inspirés par les enzymes. Au sein de telles structures le métal se trouve confiné au voisinage d'une cavité permettant une sélection du substrat par la taille et par l'hydrophobicité. A partir de ces propriétés, nous nous sommes attachés à préparer des cyclodextrines monofonctionnalisées par un bras azoté complexant. Les complexes de cobalt obtenus à partir de ces cyclodextrines ont ensuite été évalués en termes de réactivité vis-à-vis d'halogénures aromatiques. Enfin, nous avons aussi étudié une cyclodextrine difonctionnalisée envisagée comme potentiel mime enzymatique de la Galactose Oxydase.

# Bibliographie Chapitre 1

- <sup>4</sup> A. Villiers, *C. R. Acad. Sci.* **1891**, 112, 536
- <sup>5</sup> F. Schradinger, *Wien. Klin. Wochschr.* **1904**, 17, 207
- <sup>6</sup> F. Schradinger, *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenkd.* **1905**, 14, 772
- <sup>7</sup> F. Schradinger, *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenkd.* **1911**, 29, 188
- <sup>8</sup> H. Pringsheim, *Chemistry of the Saccharides*, McGraw-Hill: New York, **1932**
- <sup>9</sup> H. Pringsheim, *A Comprehensive Survey of Starch Chemistry*, Ed. Chemical Catalogue Co. R. P. Walton, Inc: New York, **1928**
- <sup>10</sup> K. Freudenberg, K. Blomquist, L. Ewald, K. Stoff., *Ber. Dtsh. Chem. Ges.* **1936**, 69, 1258,
- <sup>11</sup> K. Freudenberg, M. Meyer-Delius, *Ber. Dtsh. Chem. Ges.* **1938**, 71, 1596
- <sup>12</sup> K. Freudenberg, F. Cramer, *Z. Naturforsch.* **1948**, 464
- <sup>13</sup> F. Cramer, *Einchlussverbindungen (Inclusion Compounds)*, Springer-Verlag : Berlin, **1954**
- <sup>14</sup> K. Freudenberg, F. Cramer, H. Plieninger, Ger. Pat. 895769, **1953**
- <sup>15</sup> J. Szejtli, *Cyclodextrin and their Inclusion Complexes*, Akadémiai Kiadó, Budapest **1982**
- <sup>16</sup> J. Szejtli, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743
- <sup>17</sup> J. Szejtli, *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 1825
- <sup>18</sup> W. Sanger, J. Jacob, K. Gessler, T. Steiner, D. Hoffman, H. Sanbe, K. Koizumi, S. M. Smith, T. Takaha, *Chem. Rev.* **1998**, 5, 1787
- <sup>19</sup> J. Szejtli, *Comprehensive Supramolecular Chemistry* **1996**, 3
- <sup>20</sup> L. X. Song, L. Bai, X. M. Xu, S. Z. Pan, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 1276
- <sup>21</sup> J. W. Steed, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 215, 171
- <sup>22</sup> C. Wieser, C. B. Dieleman, D. Matt, *Coord. Chem. Rev.* **1997**, 165, 93
- <sup>23</sup> X. X. Zhang, R. M. Izatt, J. S. Bradshaw, K. E. Krakowiak, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 174, 179
- <sup>24</sup> K. Connors, *Chem. Rev.* **1997**, 1325
- <sup>25</sup> E. M. M. Del Valle, *Proc. Biochem.* **2004**, 39, 1033
- <sup>26</sup> K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2045
- <sup>27</sup> N. Prasad, D. Strauss, G. Reichardt, *European Patent* **1999**, 84, 625
- <sup>28</sup> R. A. Hedges, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2035
- <sup>29</sup> S. Li, W. C. Purdy, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1457
- <sup>30</sup> J. M. Haider, Z. Pikramenou, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 120
- <sup>31</sup> E. Rizzarelli, G. Vecchio, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 188, 343
- <sup>32</sup> E. Engeldinger, D. Armspach, D. Matt, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4147
- <sup>33</sup> F. Hapiot, S. Tilloy, E. Monflier, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 767
- <sup>34</sup> E. Monflier, E. Blouet, Y. Barbaux, A. Mortreux, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 20, 2100
- <sup>35</sup> E. Monflier, S. Tilloy, Y. Castanet, A. Mortreux, *Tetrahedron. lett.* **1998**, 39, 2959
- <sup>36</sup> E. Monflier, G. Fremy, Y. Castanet, A. Mortreux, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 20, 2269
- <sup>37</sup> F.-X. Legrand, F. Hapiot, S. Tilloy, A. Guerriero, M. Peruzzini, L. Gonsalvi, E. Monflier, *Appl. Catal. A: Gen.* **2009**, 362, 62
- <sup>38</sup> F. Hapiot, E. Monflier, H. Bricout, S. Tilloy, E. Monflier, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 83
- <sup>39</sup> F. Hapiot, E. Monflier, H. Bricout, S. Tilloy, E. Monflier, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 83
- <sup>40</sup> E. Norkus, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2009**, 65, 237
- <sup>41</sup> J. T. Lee, H. Alper, *Tetrahedron lett.* **1990**, 31, 1941
- <sup>42</sup> J. T. Lee, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1854
- <sup>43</sup> J. T. Lee, H. Alper, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4101
- <sup>44</sup> P. Klüfers, J. Schuhmacher, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 852
- <sup>45</sup> Y. Kuroda, T. Hiroshige, H. Ogoshi, *Chem. Commun.* **1990**, 1594

- <sup>46</sup> M. T. Reetz, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 865
- <sup>47</sup> M. T. Reetz, *Catal. Today* **1998**, 42, 399
- <sup>48</sup> E. Karakhanov, A. Maximov, A. Kirillov, *J. Mol. Catal.* **2000**, 157, 25
- <sup>49</sup> D. Armspach, D. Matt, F. Peruch, P. Lutz, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 805
- <sup>50</sup> G. J. P. Britovsek, M. Bruce, V. C. Gibson, B. S. Kimberley, P. J. Maddox, S. Mastroianni, S. J. McTavish, C. Redshaw, G. A. Solan, S. Stromberg, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8728
- <sup>51</sup> E. Norkus, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2009**, 65, 237
- <sup>52</sup> R. Breslow, D. D. Dong, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1997
- <sup>53</sup> R. Breslow, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1075
- <sup>54</sup> E. U. Akkaya, A. W. Czarnick, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8553
- <sup>55</sup> M. Rezac, R. Breslow, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5763
- <sup>56</sup> I. Tabushi, *Tetrahedron* **1984**, 40, 269
- <sup>57</sup> V. Lanza, G. Vecchio, *J. Inorg. Biochem.* **2009**, 103, 381
- <sup>58</sup> A. Puglishi, G. Tabbi, G. Vecchio, *J. Inorg. Biochem.* **2004**, 98, 969

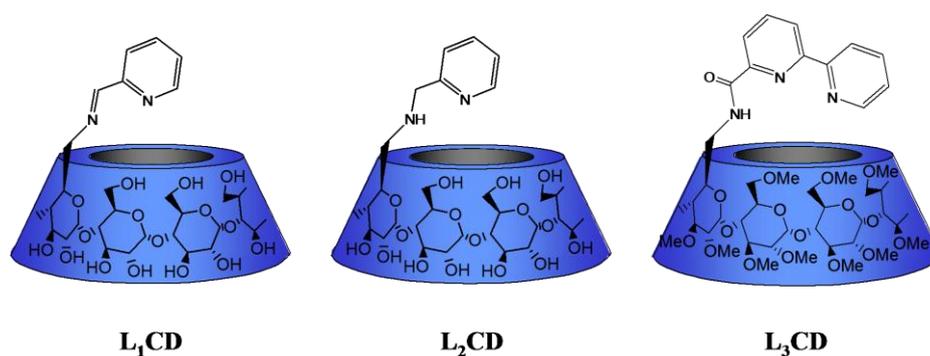
## **Chapitre 2**

### **Synthèses et Etudes Structurales de Nouveaux complexes Cobalt-Cyclodextrines**



## I. Introduction

Les ligands azotés, de type pyridine et bipyridine sont connus en chimie de coordination pour leurs propriétés complexantes vis-à-vis des métaux de transition.<sup>59</sup> Il nous est paru intéressant d'associer à ces ligands une entité cyclodextrine, pouvant jouer le rôle de première ou seconde sphère de coordination et de matrice-hôte pour divers substrats. Comme mentionné dans l'introduction générale de ce manuscrit, notre première approche a consisté à mono-fonctionnaliser des cyclodextrines de façon à obtenir des structures flexibles dans lesquelles les ligands azotés peuvent tourner librement autour de la liaison CH<sub>2</sub>-N. Dans ce contexte, nous présentons dans ce chapitre la préparation de trois nouveaux ligands notés L<sub>1</sub>CD, L<sub>2</sub>CD et L<sub>3</sub>CD, combinant tous les trois une partie coordinante azotée greffée sur la couronne primaire d'une β-cyclodextrine (Figure 23).



**Figure 23.** Ligands préparés et étudiés dans les Chapitres 2 et 3

Le métal de transition que nous avons associé à ces ligands est le cobalt au degré d'oxydation (+II). En effet, le cobalt est un métal polyvalent de par son champ d'application dans l'activation d'une grande variété de substrats organiques comme, par exemple, les réactions de couplage croisé entre les halogénures aromatiques et divers substrats organiques et organométalliques.<sup>60</sup> Un bref panorama de l'utilisation des complexes de cobalt en catalyse sera d'ailleurs présenté en début de Chapitre 3.

<sup>59</sup> F. A. Cotton, G. Wilkinson, C. A. Murillo, M. Bochmann, *Advanced Inorganic Chemistry*, 6<sup>th</sup> Edition, John Wiley and Sons, INC. **1999**, 350

<sup>60</sup> G. Cahiez, A. Moyeux, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1435

Dans ce chapitre nous nous attacherons à étudier la structure des complexes de cobalt (II) avec les trois ligands présentés dans la Figure 23. Pour cela, des études par spectroscopie RMN à deux dimensions de type ROESY ont été menées, ainsi que des études par spectrophotométrie d'absorption UV-Visible.

## II. Greffage de ligands azotés au niveau de la couronne primaire d'une $\beta$ -cyclodextrine

### A. Préparation du ligand 6-(Imino-2-pyridine)- $\beta$ -cyclodextrine ( $L_1CD$ )

Parmi les trois ligands présentés dans ce paragraphe, le ligand  $L_1CD$  est le plus accessible d'un point de vue synthétique du fait notamment qu'il est obtenu à partir de produits commerciaux et en une seule étape. Sa préparation, qui a été récemment publiée dans le cadre de ce travail de thèse, conduit à un bon rendement (80 %).<sup>61</sup> Ce ligand est obtenu par une réaction classique de condensation entre une  $\beta$ -cyclodextrine monoaminée (6-Amino-6-deoxy- $\beta$ -cyclodextrine) et la 2-pyridine-carboxyaldéhyde (Figure 24). Les détails de cette synthèse ainsi que la caractérisation du produit (RMN, spectrométrie de masse, microanalyse) sont donnés en Partie Expérimentale.

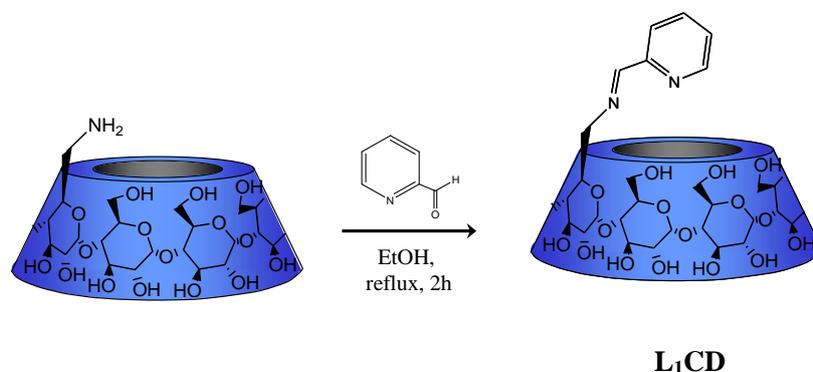


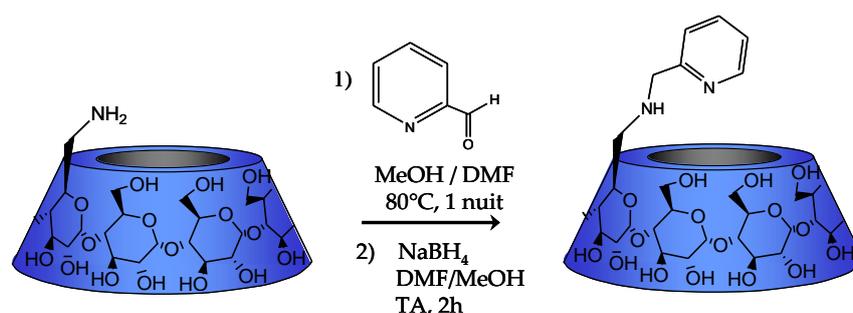
Figure 24. Préparation du ligand  $L_1CD$

<sup>61</sup> E. deunf, O. Buriez, E. Labbé, J.-N. Verpeaux, C. Amatore, *Electrochem. Commun.* **2009**, 11, 114

**Remarque :** la  $\beta$ -cyclodextrine mono-aminée est souvent utilisée comme composé de départ pour réaliser d'autres mono-fonctionnalisations. Cependant sa préparation à partir de  $\beta$ -cyclodextrine native n'est pas aisée à cause des difficultés de purification et conduit à de faibles rendements. Nous avons donc choisi d'utiliser le produit mono-aminé commercial (Biocydex), assez coûteux, mais qui permet d'éviter ces multiples étapes synthétiques. Ce produit commercial a également été envisagé pour la préparation des deux autres cyclodextrines mono-fonctionnalisées présentées dans ce chapitre.

## B. Préparation du ligand 6-(Amino-2-pyridine)- $\beta$ -cyclodextrine ( $L_2CD$ )

Dans le but d'élargir la banque de ligands disponibles, nous avons décidé de préparer également un ligand de type mono-méthylaminopyridine- $\beta$ -cyclodextrine. Comparé au ligand précédent, celui-ci possède une fonction amine et non imine. La présence d'une simple liaison en position  $\alpha$  de la pyridine apporte une flexibilité a priori accrue. La synthèse du ligand mono-méthylaminopyridine- $\beta$ -cyclodextrine  $L_2CD$  a déjà été décrite dans la littérature par R. Marchelli à partir de mono-iodo- $\beta$ -cyclodextrine via une substitution nucléophile sur la 2-méthylaminopyridine.<sup>62</sup> Cependant, pour limiter les étapes de synthèse nous avons opté pour une autre voie de synthèse mettant en jeu la  $\beta$ -cyclodextrine mono-aminée (Figure 25).



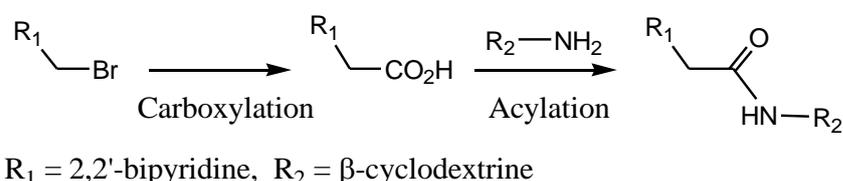
**Figure 25.** Préparation du ligand  $L_2CD$

Le ligand a été obtenu par réduction du précédent ligand  $L_1CD$  par le borohydrure de sodium avec un rendement de 60 %.

<sup>62</sup> R. P. Bonomo, V. Cucinotta, F. D'Alessandro, G. Impellizzeri, G. Maccarrone, E. Rizarelli, G. Vecchio, L. Carima, R. Corradini, G. Sartor, R. Marchelli, *Chirality* **1997**, 9, 341

### C. Préparation du ligand 6-(6-Amido-2,2'-bipyridine)- $\beta$ -cyclodextrine perméthylée ( $L_3CD$ )

Nous avons synthétisé un dernier ligand possédant un bras bipyridine. A priori, le métal de transition devrait être plus stabilisé même si le caractère donneur de l'azote situé en position  $\alpha$  de la  $\beta$ -cyclodextrine se trouve affaibli puisque impliqué dans une liaison amide. La synthèse de ce type de ligand associant cyclodextrine et bipyridine n'est pas décrite dans la littérature. De la même façon que pour les deux ligands précédents la  $\beta$ -cyclodextrine mono-aminée a été utilisée comme produit de départ. Notre stratégie a été de réaliser une réaction d'acylation entre la fonction amine de la cyclodextrine et une bipyridine comportant une fonction acide carboxylique. Pour ce faire, une première approche en deux étapes a été envisagée. La première étape avait pour but de réaliser la carboxylation d'une bipyridine halogénée pour former l'acide correspondant, la seconde consistait à réaliser une acylation entre l'acide obtenu et l'amine (Figure 26).<sup>63</sup>



**Figure 26.** Stratégie envisagée pour la préparation du ligand  $L_3CD$

La carboxylation de la 6-bromo-2,2'-bipyridine a été réalisée en s'appuyant sur une méthode déjà décrite.<sup>64</sup> Cette méthode consiste à préparer, dans un premier temps, l'anion de la bipyridine par action du *sec*-butyllithium sur la bromo-bipyridine. Dans un second temps, l'anion est additionné sur du dioxyde de carbone, sous forme de carboglace, pour conduire finalement à l'acide 6-(2,2'-bipyridine)-carboxylique.

<sup>63</sup> J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Chimie Organique* **2001**, Editions De Boeck Université, 284

<sup>64</sup> E. Buhleier, W. Wehner, F. Vogtle, *Chem. Ber.* **1978**, 111, 200

Pour la seconde étape, nous nous référons aux méthodes classiques d'acylation réalisées à partir d'agents acylant halogénés comme le chlorure de thionyle (SOCl<sub>2</sub>) ou le pentachlorure de phosphore (PCl<sub>5</sub>).<sup>65</sup> En résumé, l'action de ces agents sur des acides carboxyliques permet d'obtenir, intermédiairement, les chlorures d'acide correspondants qui s'additionnent ensuite sur le dérivé aminé formant ainsi une liaison amide. Malheureusement, cette approche ne nous a pas permis de préparer le ligand L<sub>3</sub>CD quelque soit l'agent acylant (SOCl<sub>2</sub> ou PCl<sub>5</sub>) ou les conditions de réactions (solvant, temps de réaction, température) utilisés. Dans tous les cas, l'acide 6-(2,2'-bipyridine)-carboxylique et la monoamino-β-cyclodextrine étaient retrouvés intacts en fin de réaction.

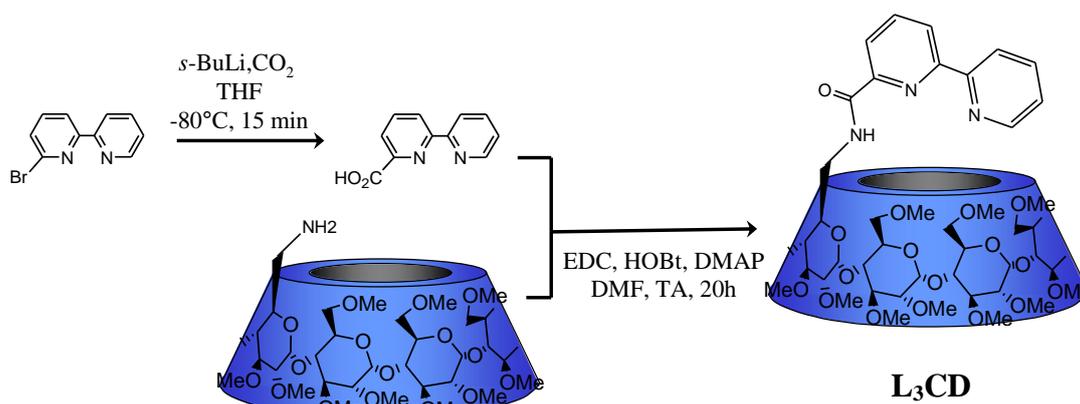
Afin de comprendre les causes de cette absence de réactivité, une réaction similaire a été réalisée en présence de benzylamine à la place de la cyclodextrine mono-aminée. Dans ce cas, le produit de couplage a été obtenu, suggérant que la cyclodextrine est à l'origine de notre échec. Une explication pourrait être la présence d'eau qui serait apportée par la cyclodextrine. En effet, il est très difficile de sécher totalement des cyclodextrines comportant des fonctions hydroxyles. Or, il est bien connu que les chlorures d'acides sont très sensibles à la présence d'eau, même sous forme de traces, car ils s'hydrolysent très facilement. Nous nous sommes orientés dans ce contexte vers l'utilisation d'une β-cyclodextrine mono-aminée perméthylée, plus facile à sécher que son homologue hydroxylée. Cette cyclodextrine non commerciale nous a été aimablement fournie par l'équipe du Prof. J.-M. Mallet (UMR 7203 – ENS). Malheureusement, là encore, le ligand L<sub>3</sub>CD n'a pu être obtenu.

Finalement, en collaboration avec l'équipe de J.-M. Mallet, nous avons établi une stratégie de synthèse consistant à ne plus passer par un chlorure d'acide mais à réaliser l'étape d'acylation via l'utilisation de 1-(3-diméthyl-aminopropyl)-3-éthylcarbodiimide hydrochlorure (EDC) comme agent de couplage (Figure 27).<sup>66</sup> Dans ces conditions, le produit final souhaité L<sub>3</sub>CD a été obtenu avec un rendement de 35 %.

---

<sup>65</sup> J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Chimie Organique* **2001**, Editions De Boeck Université, 294

<sup>66</sup> M. Collot, M. I. Garcia-Moreno, C. Fajolles, M. Roux, L. Mauclaire, J.-M. Mallet, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8566



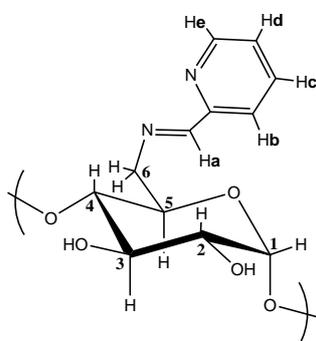
**Figure 27.** Préparation du ligand  $L_3CD$

### III. Etudes structurales du ligand $L_1CD$ par spectroscopie RMN ROESY. Effet de la complexation par un métal de transition.

A ce stade, nous n'avons pas centré nos efforts sur une caractérisation de la structure des ligands par diffraction des rayons X, qui aurait nécessité la mise au point de protocoles de cristallisation spécifiques. Nous nous sommes plutôt tournés vers la spectroscopie RMN à deux dimensions de type ROESY (Rotating frame Overhauser Effects Spectroscopy). Cette expérience de corrélation dipolaire à deux dimensions permet de mettre en évidence la proximité dans l'espace de certains noyaux, et de fournir ainsi des indications sur l'environnement des atomes de la cyclodextrine, notamment par rapport aux atomes d'hydrogène situés sur les bras fonctionnalisés. Ce type d'étude a été mené sur le ligand  $L_1CD$  qui a été le plus utilisé au cours de ce travail de thèse.

## A. Spectroscopie RMN ROESY du ligand L<sub>1</sub>CD

Comme décrit dans le premier chapitre de ce manuscrit, les protons H3 et H5 des différentes unités glucose de la cyclodextrine tapissent l'intérieur de la cavité, alors que les protons H2 et H4 sont dirigés vers l'extérieur (Figure 28). Les protons H6 des groupes CH<sub>2</sub> sont, quant à eux, situés sur la couronne primaire de la cyclodextrine.<sup>67</sup> Les protons de l'entité imino-2-pyridine ont été marqués par des lettres minuscules (Figure 28).



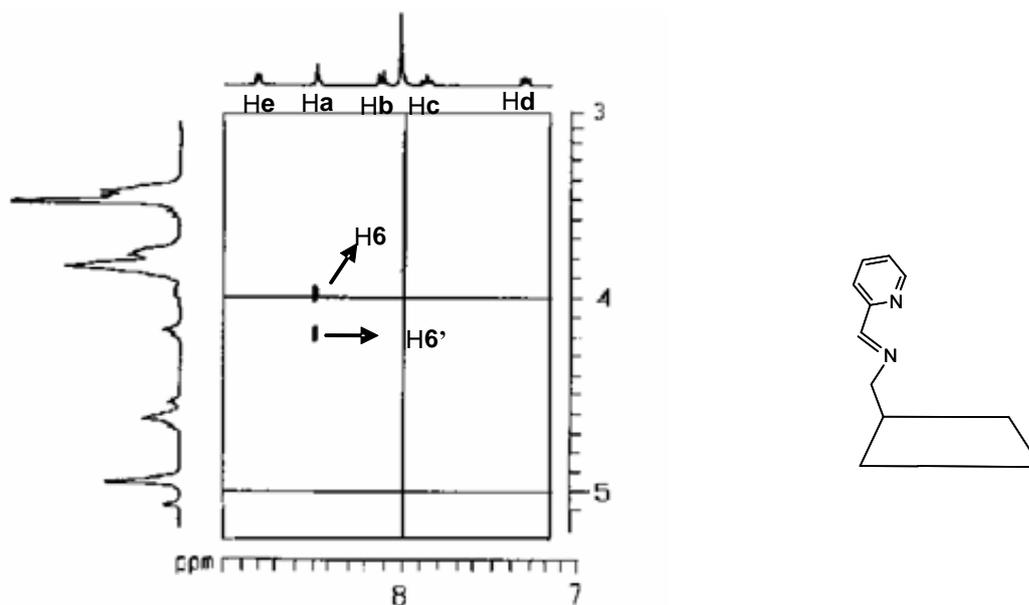
**Figure 28.** Numérotation des protons du ligand L<sub>3</sub>CD

Ces positionnements spécifiques des protons sont une particularité importante pour des études RMN pouvant notamment montrer, en milieu polaire, l'inclusion de molécules, par couplage dipolaire entre les protons de la molécule incluse et les protons H<sub>3</sub> et H<sub>5</sub> de l'intérieur de la cavité. Considérant que la polarité du milieu pourrait favoriser l'inclusion partielle du ligand dans la cavité de la cyclodextrine, nous avons réalisé les études RMN dans deux solvants de polarité différentes: le diméthylformamide (DMF) et l'eau, dont les constantes diélectriques,  $\epsilon$ , sont respectivement égales à 36,7 et 78,5.<sup>68</sup>

<sup>67</sup> H. Dodziuk, *Cyclodextrins and Their Complexes: Chemistry, Analytical methods, Applications* 2006, WILEY-VCH, 231

<sup>68</sup> D. R. Lide, *Handbook of chemistry and physics*, 1997-1998, CRC press, 8-113

La Figure 29 montre le spectre RMN obtenu pour le ligand L<sub>1</sub>CD en milieu DMF deutéré.

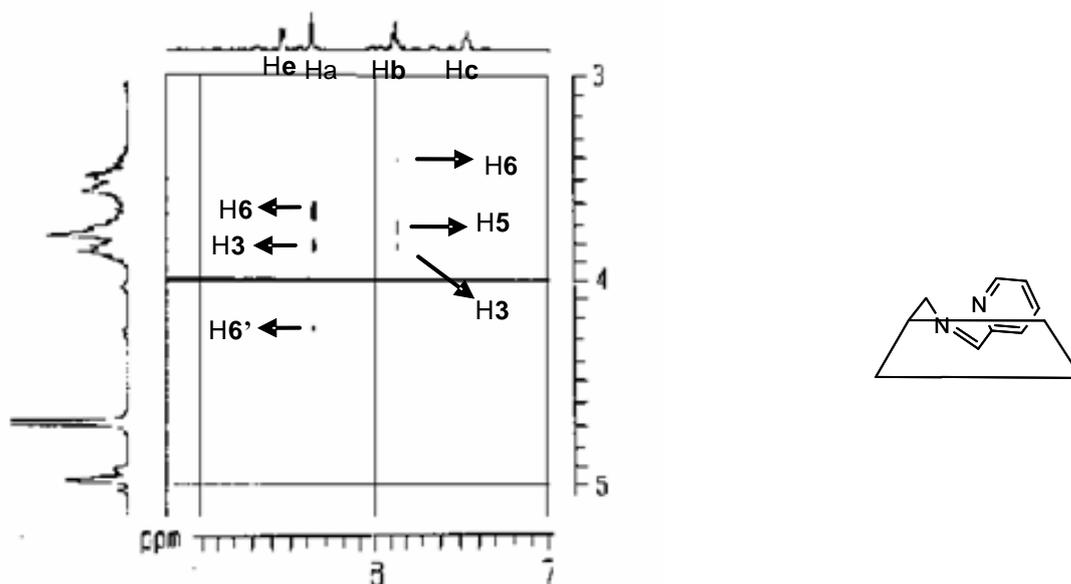


**Figure 29.** Spectre RMN ROESY (400MHz) du ligand L<sub>1</sub>CD réalisé en milieu DMF-d<sub>7</sub> et structure correspondante proposée

Sur ce spectre apparaissent clairement deux zones de corrélation, indiquant la présence d'interactions dipolaires entre le proton Ha de l'imine et les deux protons H6 et H6' de l'unité glucose liée au bras fonctionnalisé. Ce couplage dipolaire observé entre ces deux atomes était attendu dans la mesure où ils sont déjà proches au niveau scalaire.

En outre, les protons de l'entité imino-2-pyridine ne présentent aucun autre couplage, que ce soit avec les protons H3 et H5 de la cavité ou avec les protons H2 et H4 de la paroi extérieure. En milieu DMF l'inclusion du bras iminopyridine dans la cavité de la cyclodextrine n'est donc pas favorisée. D'autre part, le fait que l'on ne voie pas de corrélation entre les protons du groupe pyridine et ceux de la face extérieure suggère que la structure est vraisemblablement très ouverte, c'est-à-dire que le bras fonctionnalisé est à la fois éloigné de la cavité et de la paroi externe (Figure 29).

Contrairement au DMF, le spectre du ligand L<sub>1</sub>CD obtenu dans l'eau deutérée montre six zones de couplages (Figure 30).



**Figure 30.** Spectre RMN ROESY (400 MHz) du ligand L<sub>1</sub>CD réalisé en milieu D<sub>2</sub>O et structure correspondante proposée

Comme précédemment, le proton Ha de l'imine présente un couplage indiquant une proximité avec les protons H6 / H6', mais aussi avec le proton H3 de l'unité glucose fonctionnalisée. Trois nouveaux couplages sont également observés pour le proton Hb, avec les protons H3 et H5, ainsi qu'avec un proton H6 d'une autre unité glucose. Ces résultats montrent clairement que l'inclusion du bras fonctionnalisé dans la cavité de la cyclodextrine est d'autant plus favorisée que la polarité du milieu augmente. Cependant, cette inclusion n'est que partielle en accord avec le fait que seuls deux protons de la partie iminopyridine présentent un couplage avec ceux de la cavité. Ces informations permettent de proposer une structure du ligand L<sub>1</sub>CD en milieu D<sub>2</sub>O, où seuls les protons Ha et Hb sont inclus tandis que les protons Hc, Hd et He sont tournés vers l'extérieur (Figure 30).

Ces études nous ont encouragées à essayer d'obtenir des informations structurales du ligand L<sub>1</sub>CD en présence d'un métal de transition.

## B. Spectroscopie RMN ROESY de complexes $M^{II}$ -L<sub>1</sub>CD (M = Co, Zn)

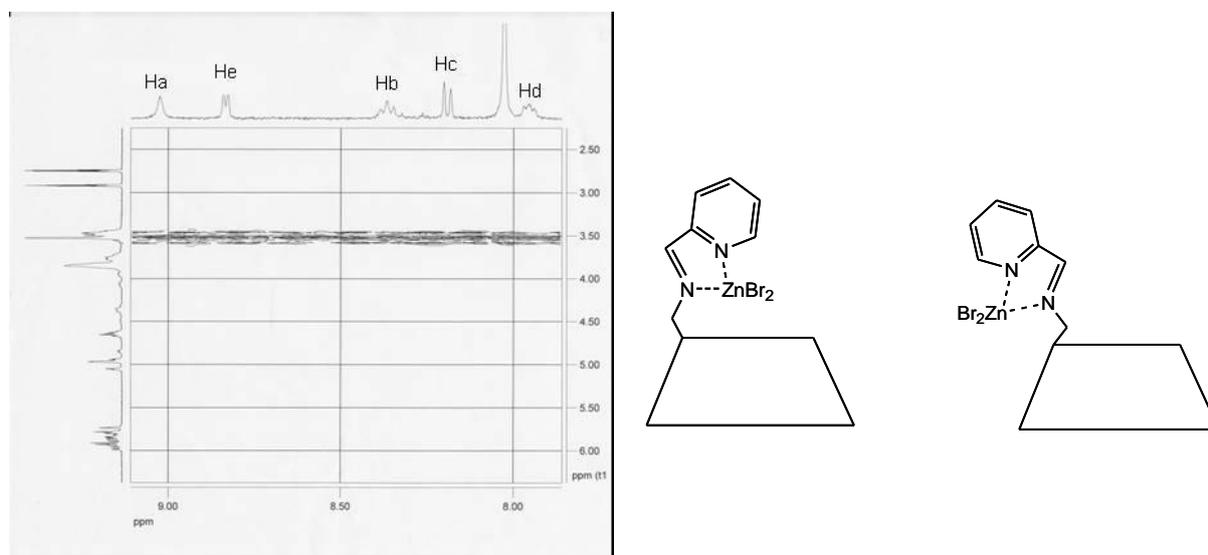
### 1. Complexe de cobalt

Le spectre RMN d'un mélange équimolaire de bromure de cobalt (CoBr<sub>2</sub>) et de ligand L<sub>1</sub>CD a pu être obtenu en milieu DMF deutéré malgré le paramagnétisme du métal. Ce résultat encourageant nous a poussé à tenter, ensuite, une étude RMN à deux dimensions. Malheureusement, les spectres ROESY obtenus se sont avérés inexploitable. Comme souvent, la spectroscopie 2D de composés paramagnétiques donne des spectres difficilement exploitables car le couplage entre un noyau métallique et un électron non-apparié donne lieu à un élargissement et à un déplacement considérable des signaux RMN.

### 2. Complexe de zinc

Suite aux résultats obtenus avec le cobalt, nous nous sommes tournés vers l'étude d'un complexe de zinc(II) diamagnétique obtenu par complexation du bromure de Zinc (ZnBr<sub>2</sub>) par le ligand L<sub>1</sub>CD. La complexation a été réalisée *in-situ* en mettant en présence une quantité équimolaire de ligand et de sel de zinc en milieu solvant deutéré. Comme précédemment, les études ont été réalisées dans le DMF et l'eau.

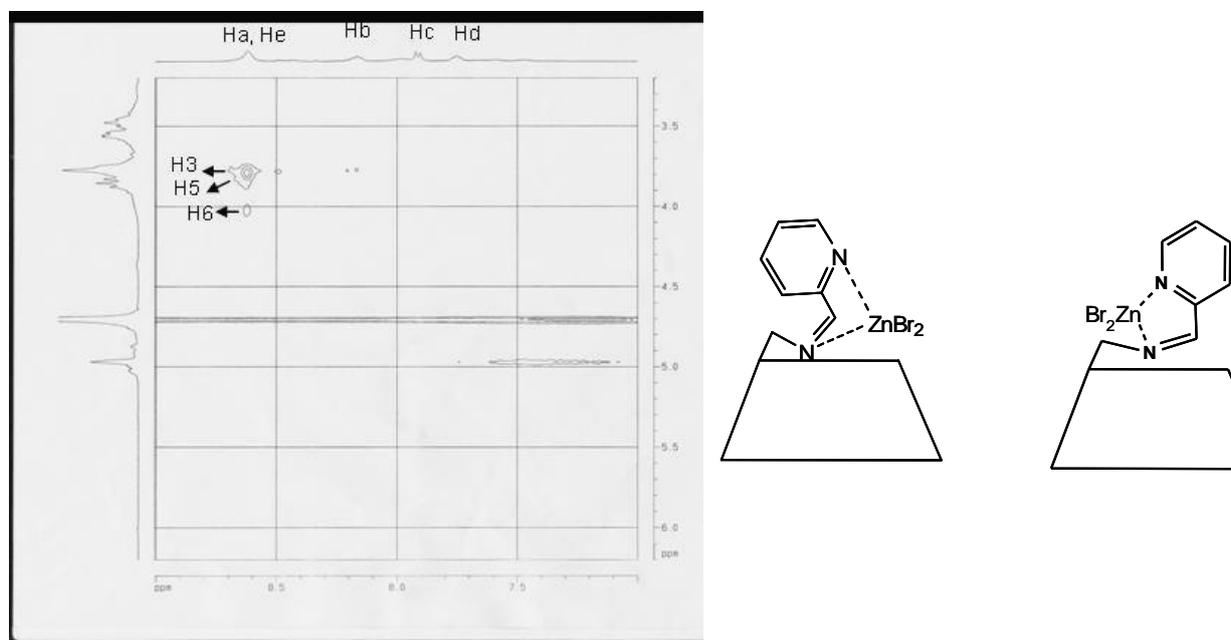
La Figure 31 présente le spectre ROESY d'un mélange équimolaire de ligand L<sub>1</sub>CD et de bromure de zinc en milieu DMF deutéré.



**Figure 31.** Spectre ROESY du complexe équimolaire  $ZnBr_2/L_1CD$  réalisé à 400 MHz en milieu DMF-*d*<sub>7</sub> et structures correspondantes proposées

Dans ces conditions, aucun couplage mettant en jeu les protons du bras imino-2-pyridine n'apparaît, alors qu'un couplage entre le proton Ha de l'imine et les protons CH<sub>2</sub> de l'unité glucose avait été mis en évidence en absence d'un métal de transition. Ce résultat montre que la conformation de la partie imino-2-pyridine a été modifiée par la complexation du zinc et suggère un éloignement du bras fonctionnalisé de la cyclodextrine. Comme précédemment, on ne peut établir la structure exacte de ce complexe. Cependant, tenant compte de ces résultats et de la libre rotation de la partie imino-2-pyridine deux structures probables peuvent-être proposées (Figure 31).

Contrairement à l'étude réalisée en milieu DMF deutéré, trois corrélations ont été mises en évidence en milieu D<sub>2</sub>O (Figure 32).



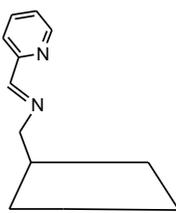
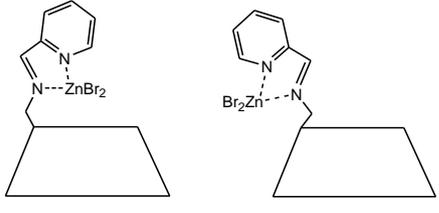
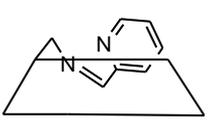
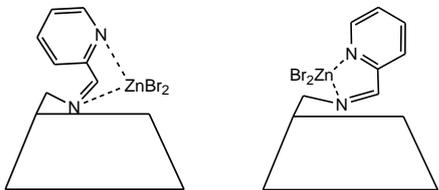
**Figure 32.** Spectre ROESY du complexe équimolaire ZnBr<sub>2</sub>/L<sub>1</sub>CD réalisé à 400 MHz en milieu D<sub>2</sub>O et structures correspondantes proposées

Les deux premières corrélations correspondent à des interactions entre le proton Ha de l'imine et les protons H3 et H5 de la cavité. La troisième correspond à une interaction entre le proton Ha de l'imine avec un proton H6. Cependant, l'analyse complète du spectre ne nous a pas permis de dire si ce proton H6 provient de l'unité glucose sur laquelle est greffée la partie imino-2-pyridine où s'il appartient à une autre unité glucose.

Comparativement aux résultats obtenus en absence de sel métallique, le fait de retrouver la même corrélation entre Ha et H3, montre que l'inclusion du bras dans la cavité au-niveau de ce proton existe toujours dans ces conditions. Cependant aucun couplage du proton Hb avec ceux de la cavité n'a pu être observé. La complexation a modifié la structure du ligand L<sub>1</sub>CD malgré la polarité du solvant. En milieu D<sub>2</sub>O, nous pouvons donc proposer les deux structures présentées dans la Figure 32.

## C. Conclusion

Le tableau suivant résume les structures proposées du ligand L<sub>1</sub>CD seul et complexé avec un métal, dans les milieux DMF-d<sub>7</sub> et D<sub>2</sub>O.

	L <sub>1</sub> CD	Zn <sup>II</sup> -L <sub>1</sub> CD
DMF-d <sup>7</sup>		
D <sub>2</sub> O		

**Tableau 2.** Récapitulatif des structures proposées suite aux études spectroscopiques par RMN ROESY

## IV. Etudes structurales par spectrophotométrie d'absorption UV-Visible

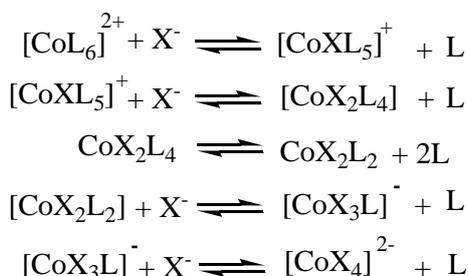
Les études par RMN ROESY nous ont apporté des informations importantes sur la structure du ligand L<sub>1</sub>CD en absence et présence d'un métal de transition. Dans le but de caractériser l'état de coordination du cobalt dans ces complexes, nous avons entrepris une étude par spectrophotométrie d'absorption UV-Visible. Cette technique devrait nous fournir des informations sur la géométrie des complexes métalliques ainsi que sur la présence ou non de différentes espèces en équilibre. Comme elle n'est pas affectée par les propriétés magnétiques du métal, elle nous offre la possibilité de travailler directement avec le cobalt (II). Comme dans la partie précédente, nous avons centré l'étude sur le ligand de cyclodextrine modifiée L<sub>1</sub>CD. Sur le plan méthodologique, nous avons en premier lieu étudié les spectres de sels de cobalt simples (CoX<sub>2</sub>, X=Br et BF<sub>4</sub>), pour ensuite observer leurs évolutions lors de la formation de complexes.

## A. Etudes spectrophotométriques de $\text{CoX}_2$ ( $\text{X}=\text{Br}$ et $\text{BF}_4$ ) en milieu DMF

### 1. Rappels bibliographiques

#### a. Répartition des espèces en solution

Les premières études de spectrophotométrie d'absorption UV-Visible de sels de cobalt(II), de type  $\text{CoX}_2$  ( $\text{X}=\text{Br}, \text{Cl}, \text{I}, \text{ClO}_4$ ) datent du début des années 50.<sup>69</sup> Ces études montrent que la dissolution de ces sels de cobalt en milieu solvant organique (acétone,<sup>70,71</sup> diméthylformamide<sup>72,73</sup> ou diméthylsulfoxyde<sup>74</sup>) conduit à un mélange d'espèces, plus ou moins halogénées et solvatées, en équilibre (Figure 33).<sup>71</sup>



**Figure 33.** Equilibres chimique possibles entre les différentes espèces issues de la dissolution de  $\text{CoX}_2$  ( $\text{X} = \text{halogène}$ ) en milieu solvant organique ( $\text{L} = \text{molécule de solvant}$ )

Parmi les six espèces pouvant co-exister, trois ont une structure octaédrique (Oh) ( $[\text{CoL}_6]^{2+}$ ,  $[\text{CoXL}_5]^+$ ,  $\text{CoX}_2\text{L}_4$ ) tandis que les trois autres ont une structure tétraédrique (Td) ( $\text{CoX}_2\text{L}_2$ ,  $[\text{CoX}_3\text{L}]^-$ ,  $[\text{CoX}_4]^{2-}$ ).

En outre, il a été montré que la répartition des différentes espèces dépend à la fois de la nature du solvant et de l'halogène.<sup>75</sup> Ainsi, dans le DMF et en présence d'ions bromures ( $\text{X}=\text{Br}$ ), les espèces neutres de type  $\text{CoX}_2\text{L}_4$  et  $\text{CoX}_2\text{L}_2$  peuvent être considérées comme minoritaires.<sup>73,74</sup>

<sup>69</sup> L. I. Katzin, E. Gebert, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 75, 5464

<sup>70</sup> D. A. Fine, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 81, 1139

<sup>71</sup> K. Sawada, T. Onoda, T. Suzuki, *J. Chem. Soc. Dalton Trans* **1983**, 1565

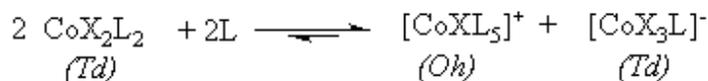
<sup>72</sup> K. Ozutsumi, S.-I. Ishiguro, *J. Chem. Soc. Faraday Trans* **1990**, 86, 271

<sup>73</sup> M. Pilarczyk, L. Klinszporn, *Electrochimica Acta* **1986**, 31, 185

<sup>74</sup> M. Pilarczyk, L. Klinszporn, *J. Chem. Soc Dalton trans* **1988**, 369

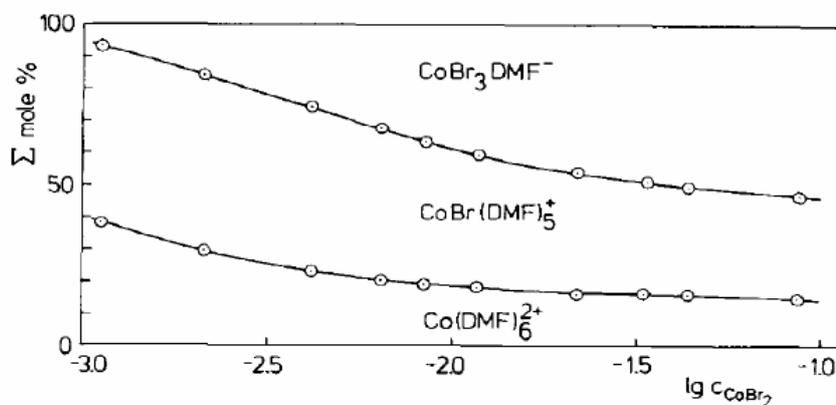
<sup>75</sup> V. Gutmann, *Coord. Chem. Rev.* **1967**, 2, 239

Dans ces conditions, en effet, le complexe  $\text{CoX}_2\text{L}_2$  conduit préférentiellement aux espèces chargées  $[\text{CoXL}_5]^+$  et  $[\text{CoX}_3\text{L}]^-$  selon l'équilibre suivant :



**Equilibre 3**

Sachant que l'espèce tétrahalogénée  $[\text{CoX}_4]^{2-}$  n'existe qu'en présence d'un large excès d'halogénures ( $[\text{Br}^-] / [\text{Co}] \geq 10$ )<sup>73</sup> la dissolution du bromure de cobalt,  $\text{CoBr}_2$ , en milieu DMF conduit par conséquent à trois complexes chargés :  $[\text{CoL}_6]^{2+}$ ,  $[\text{CoXL}_5]^+$ ,  $[\text{CoX}_3\text{L}]^-$ . Par ailleurs, des mesures de constante de stabilité des complexes, déterminées par le biais de mesures conductimétriques, ont permis de montrer que la proportion de chacune de ces espèces dépend de la concentration initiale en  $\text{CoBr}_2$  (Figure 34).<sup>73</sup>



**Figure 34.** Diagramme de prédominance des complexes de cobalt (II) en fonction de la concentration initiale en sel de cobalt

Ces mesures de conductivité ont notamment montré que le bromure de cobalt se comporte comme un électrolyte faible. Autrement dit,  $\text{CoBr}_2$  est d'autant plus dissocié que sa concentration est faible. Ainsi, dans le DMF, pour une concentration initiale en  $\text{CoBr}_2$  égale à  $2,5 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ , la proportion des espèces  $[\text{Co}(\text{DMF})_6]^{2+}$ ,  $[\text{CoBr}(\text{DMF})_5]^+$ ,  $[\text{CoBr}_3(\text{DMF})]^-$  est respectivement de 28%, 55%, et de 17%.

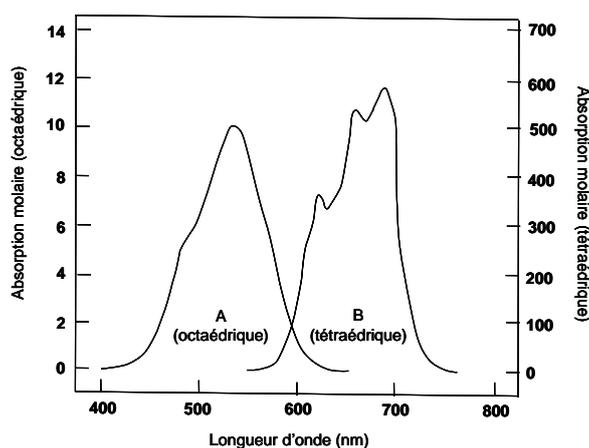
En conclusion, la répartition entre les différentes espèces peut être résumée par l'équation ci-dessous:



### Équation 1

#### b. Etude spectrophotométrique

L'étude par spectrophotométrie UV-Visible des sels de cobalt permet de faire la distinction entre les espèces octaédriques et tétraédriques. Ces deux types de complexes possèdent en effet des bandes de transitions bien caractéristiques car situées à des longueurs d'ondes différentes. Ainsi, les complexes octaédriques de type  $[\text{CoL}_6]^{2+}$  et  $[\text{CoXL}_5]^+$  donnent lieu à une bande large située entre 450 et 600 nm avec un maxima vers 540 nm et un épaulement vers 480 nm (couleur observée rose pâle). Quant aux complexes tétraédriques  $[\text{CoX}_3\text{L}]^-$  et  $[\text{CoX}_4]^{2-}$ , ils conduisent à une bande possédant trois maxima situés entre 600 et 750 nm (couleur observée cyan). La Figure 35 schématise la forme des bandes d'absorptions du complexe octaédrique  $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$  et du complexe tétraédrique  $[\text{CoCl}_4]^{2-}$  obtenus respectivement dans l'eau et un solvant organique.<sup>76</sup>

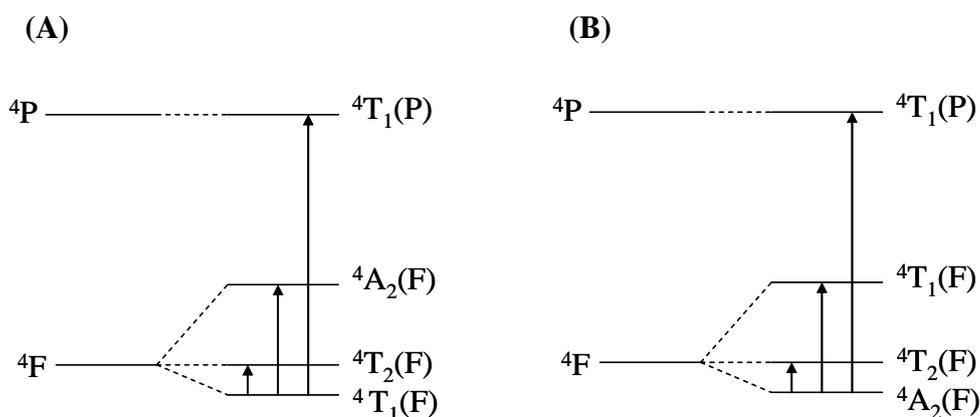


**Figure 35.** Spectres UV-Visible représentatifs d'un complexe octaédrique de cobalt (II)  $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$  (courbe A) et d'un complexe tétraédrique de cobalt (II)  $[\text{CoCl}_4]^{2-}$  (courbe B)

<sup>76</sup> F. A. Cotton, G. Wilkinson, C. A. Murillo, M. Bochmann, *Advanced Inorganic Chemistry*, 6<sup>th</sup> Edition, John Wiley and Sons, INC. 1999, 821

Dans le cas des complexes octaédriques, la bande large observée est essentiellement attribuée aux deux plus fortes transitions ( ${}^4T_1(F) \rightarrow {}^4T_1(P)$  et  ${}^4T_1(F) \rightarrow {}^4A_2(F)$ ) (Figure 36-A). Par contre, la plus faible des transitions ( ${}^4T_1(F) \rightarrow {}^4T_2(F)$ ) se situe dans le proche infra-rouge et n'est donc pas observable en spectrophotométrie UV-Visible.<sup>77</sup>

Quant aux complexes tétraédriques, l'absorption est exclusivement due à la transition  ${}^4A_2(F) \rightarrow {}^4T_1(P)$ . Bien que les trois états excités décrits dans le diagramme de Tanabe-Sugano soient attendus (Figure 36-B), seule la plus intense des trois transitions possibles est observée.<sup>77</sup>



**Figure 36.** Diagramme d'énergie de Tanabe-Dugano pour un ion  $d^7$  dans un environnement octaédrique (A), et tétraédrique (B)

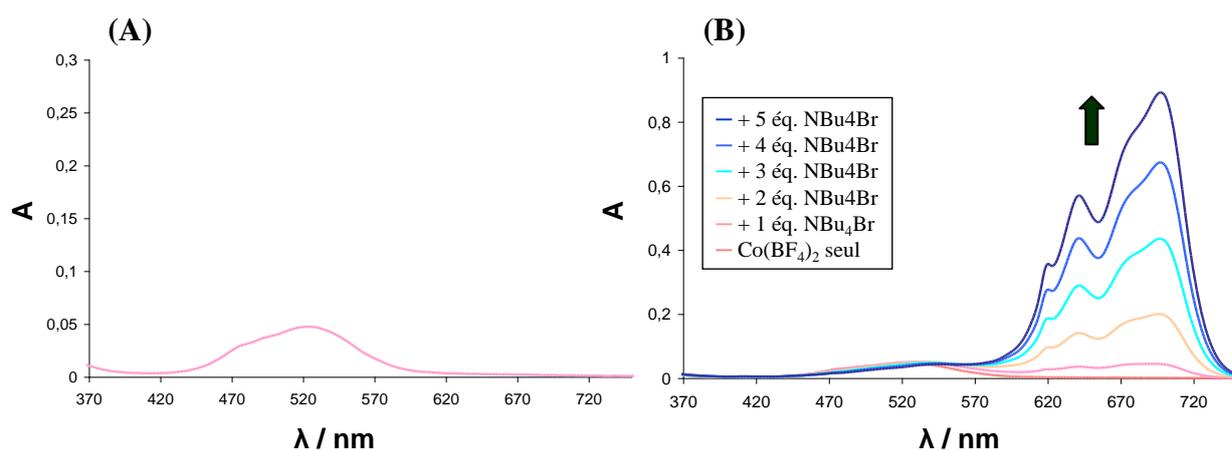
### c. Conclusion

En me référant à ces travaux de la littérature, je vais maintenant m'attacher à présenter le comportement spectrophotométrique UV-Visible, en milieu DMF, de deux sels de cobalt, le bromure de cobalt ( $\text{CoBr}_2$ ) et le tétrafluoroborate de cobalt ( $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$ ). Ce travail est indispensable afin de construire nos propres références avant l'étude de ces sels en présence de cyclodextrines natives ou modifiées.

<sup>77</sup> P. Dagnac, J. Casteran-Baumassy, *J. Mol. Struct.* **1980**, 62, 157

## 2. Spectre d'absorption du tétrafluoroborate de cobalt $\text{Co}(\text{BF}_4)$ en absence et présence d'ions halogénures

Le spectre d'absorption UV-Visible issu de la dissolution du tétrafluoroborate de cobalt dans le DMF n'est pas décrit dans la littérature. La Figure 37 présente le spectre UV-Visible d'une solution obtenue par dissolution de  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$  ( $2,5 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) en milieu DMF, en absence (Figure 37-A) et présence (Figure 37-B) de quantités croissantes d'ions bromures apportés sous forme de bromure de tetrabutylammonium ( $\text{NBu}_4\text{Br}$ ). Comme attendu, le spectre obtenu en absence d'ions halogénures se limite à une bande située entre 420 et 600 nm avec un maxima et un épaulement situés respectivement aux alentours de 520 et 470 nm (couleur observée rose pâle). Dans ces conditions (i.e., en absence d'ions bromures), seule l'espèce octaédrique  $[\text{Co}(\text{DMF})_6]^{2+}$  existe.



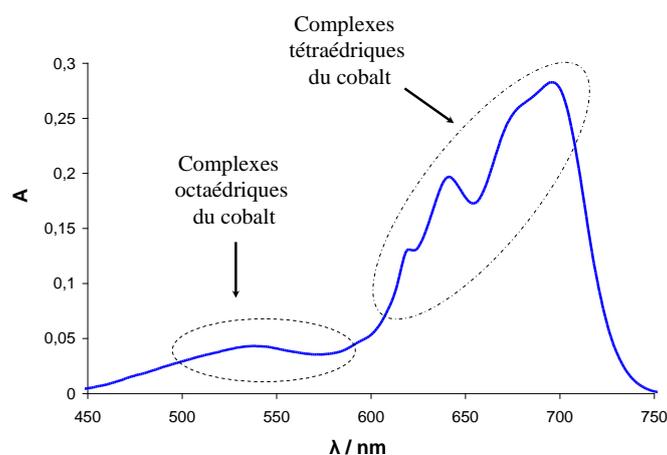
**Figure 37.** Spectres d'absorption de  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$  ( $2,5 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) en solution dans le DMF, en absence (A) et présence (B) de  $\text{NBu}_4\text{Br}$

L'addition de quantités croissantes d'ions bromures à une solution de  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$  conduit à l'apparition de trois maxima situés entre 600 et 740 nm en accord avec la formation du complexe tétraédrique  $[\text{CoBr}_3(\text{DMF})]^-$  (Figure 37-B). En effet, dans ces conditions, la concentration en ions bromures (5 équivalents maximum) n'est pas suffisamment élevée pour que le complexe  $[\text{CoBr}_4]^{2-}$  puisse exister.<sup>73</sup> En accord avec l'apparition de ce nouveau complexe, la couleur rose pâle initiale vire au bleu cyan de plus en plus soutenu à mesure que l'on ajoute des ions bromures dans la solution.

Dans le même temps, la bande située entre 420 et 600 nm correspondant initialement au complexe octaédrique  $[\text{Co}(\text{DMF})_6]^{2+}$  se trouve déplacée vers des plus grandes longueurs d'ondes (effet bathochrome) indiquant la présence d'une nouvelle espèce octaédrique. D'après les données bibliographiques, il s'agit vraisemblablement du complexe  $[\text{CoBr}(\text{DMF})_5]^+$ . Bien qu'un point isobestique aurait dû être observé dans ce cas, celui-ci est difficilement perceptible sur le spectre à cause de la largeur de la bande et de sa faible intensité. Ces résultats démontrent la présence d'équilibres entre les complexes tétraédriques et octaédriques.

### 3. Spectre d'absorption du bromure de cobalt

Le spectre d'absorption UV-Visible d'une solution réalisée par dissolution du sel  $\text{CoBr}_2$  en milieu DMF, correspondant à une concentration initiale de  $2,5 \text{ mmol.L}^{-1}$ , est présenté dans la Figure 38 (solution de couleur cyan). Comme attendu, ce spectre est similaire à celui obtenu pour une solution de  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$  en présence de deux équivalents d'ions bromures.



**Figure 38.** Spectre d'absorption de  $\text{CoBr}_2$  ( $2,5 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) en solution dans le DMF

La bande comprise entre 450 et 570 nm indique la présence des espèces octaédriques  $[\text{Co}(\text{DMF})_6]^{2+}$  et  $[\text{CoBr}(\text{DMF})_5]^+$  tandis que celle possédant trois maxima ( $\lambda = 619, 640, \text{ et } 695 \text{ nm}$ ) est en accord avec la présence du complexe tétraédrique  $[\text{CoBr}_3(\text{DMF})]^-$ .

D'après le diagramme de répartition des espèces (Figure 34), pour une concentration de  $2,5 \text{ mmol.L}^{-1}$  en  $\text{CoBr}_2$ , les trois complexes  $[\text{CoBr}(\text{DMF})_5]^+$ ,  $[\text{Co}(\text{DMF})_6]^{2+}$ ,  $[\text{CoBr}_3(\text{DMF})]^-$  sont respectivement présents à hauteurs de 58, 28, et 17%.

#### 4. Conclusion

Les études réalisées par spectrophotométrie d'absorption UV-Visible sur des solutions mettant en jeu des sels simples de cobalt ont permis de mettre en évidence, et de façon distincte, la présence de complexes octaédriques et tétraédriques. Le tableau ci-dessous résume la nature des espèces en présence après dissolution de  $\text{CoBr}_2$  ou  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$  dans le DMF.

	$[\text{Co}(\text{DMF})_6]^{2+}$ (Oh)	$[\text{CoBr}(\text{DMF})_5]^+$ (Oh)	$[\text{CoBr}_3(\text{DMF})]^-$ (Td)	$[\text{CoBr}_4]^{2-}$ (Td)
$\text{Co}(\text{BF}_4)_2$ (2,5 mmol.L <sup>-1</sup> )	+	-	-	-
$\text{CoBr}_2$ (2,5 mmol.L <sup>-1</sup> )	+	+	+	-
$\text{Co}(\text{BF}_4)_2 + \text{NBu}_4\text{Br}$ ( $\leq 5\text{éq.}$ )	+	+	+	-

**Tableau 3.** Complexes de cobalt en présence dans nos conditions expérimentales

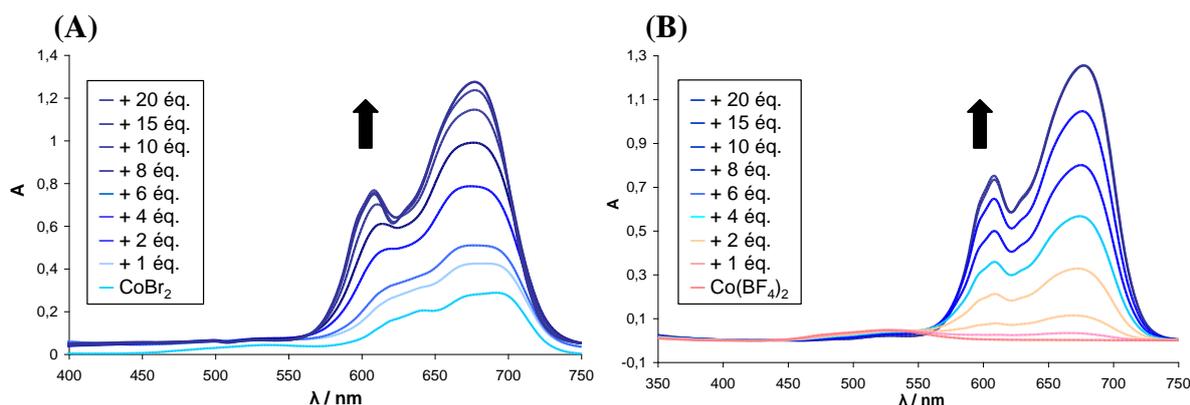
## B. Mise en évidence d'une complexation tétraédrique cobalt – cyclodextrine

Comme nous venons de le voir, l'étude réalisée par spectrophotométrie UV-Visible du sel de cobalt  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$ , en absence et présence d'ions bromures peut nous apporter des informations importantes à la fois sur le nombre d'espèces présentes en solution, mais aussi sur leur mode de coordination. De la même façon, nous avons utilisé cette méthode spectroscopique afin de caractériser les espèces formées quand on solubilise, dans le DMF, un sel de cobalt en présence de cyclodextrine.

Pour commencer, nous avons logiquement étudié les spectres de solutions mettant en jeu un sel de cobalt et une cyclodextrine non-modifiée. Les études présentées ci-après ont été réalisées en présence de  $\text{CoBr}_2$ , ou de  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$ , et de cyclodextrine partiellement méthylée RAMEB. Rappelons ici que ce type de cyclodextrine commerciale possède statistiquement 57% de ses fonctions alcool sous forme méthylée.

### 1. Spectre d'absorption de $\text{CoBr}_2$ et $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$ en présence de RAMEB

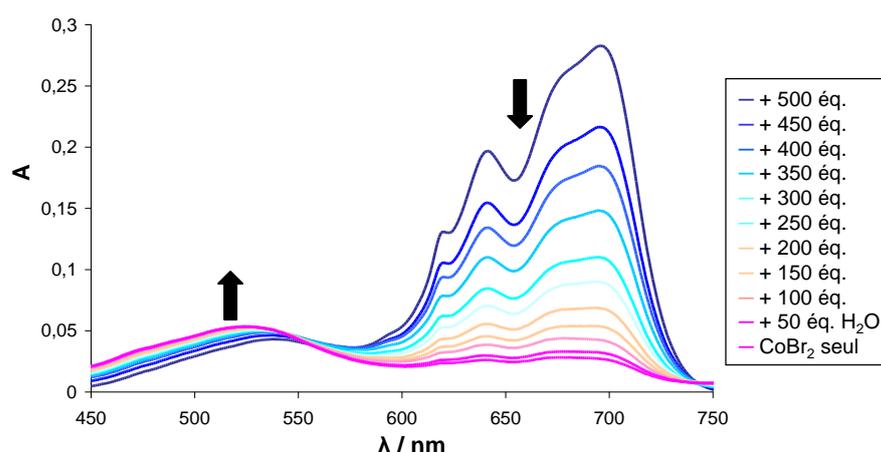
La Figure 39 présente les spectres des solutions de  $\text{CoBr}_2$  et  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$ , en milieu DMF, obtenus en absence et en présence de quantités croissantes de RAMEB.



**Figure 39.** Spectres d'absorption de  $\text{CoBr}_2$  ( $2,5 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) (A) et  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$  (B) ( $2,5 \text{ mM}$ ) en solution dans le DMF en absence et présence de quantités croissantes de  $\beta$ -cyclodextrine partiellement méthylée

Quel que soit le sel de cobalt de départ, l'addition de quantités croissantes de RAMEB conduit à la disparition des bandes d'absorption situées entre 450 et 570 nm, et à l'apparition de deux pics d'absorption totalement nouveaux à 609 et 678 nm. Ceci indique clairement la disparition des complexes octaédriques et tétraédriques initialement présents, ainsi que la formation d'un nouveau complexe tétraédrique. Ce nouveau complexe doit mettre en jeu la cyclodextrine, le métal, et vraisemblablement des molécules de solvant DMF. En effet, les deux nouveaux pics situés à 609 et 678 nm ne sont pas liés à la cyclodextrine seule car celle-ci n'absorbe pas dans le domaine visible. En outre, l'intensité de ces deux pics atteint une valeur maximale au-delà d'une fraction molaire 15 / 1 entre la cyclodextrine et le cobalt.

Par ailleurs, on peut a priori négliger l'influence que pourraient avoir des molécules d'eau apportées à la solution lors des ajouts de cyclodextrine. En effet, comme on peut l'observer sur la Figure 36, seuls de larges excès d'eau modifient le spectre d'une solution de DMF dans laquelle a été dissout le bromure de cobalt. La cyclodextrine n'agit donc pas comme un « donneur » d'eau vis-à-vis de la complexation du cobalt. Au contraire, la dilution du sel de cobalt, suite à l'addition d'eau, conduit à une plus forte dissociation de celui-ci et, par conséquent, à une augmentation de la proportion en complexe octaédrique  $[\text{Co}(\text{L})_6]^{2+}$  (avec L=solvant) en accord avec une augmentation de l'intensité de la bande d'adsorption située entre 450 et 580 nm (Figure 40). Ce résultat confirme que  $\text{CoBr}_2$  se comporte bien comme un électrolyte faible.

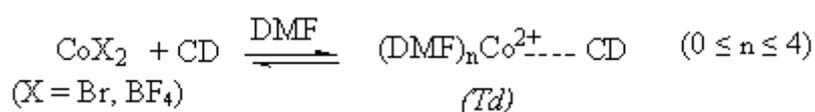


**Figure 40.** Spectres d'absorption de  $\text{CoBr}_2$  ( $2,5 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) en solution dans le DMF en absence et présence d'eau

La spectrophotométrie UV-Visible ne permet pas à elle seule de proposer une structure définie pour le complexe associant le cobalt et la cyclodextrine dans le DMF. Le fait que l'on aboutisse au même spectre quel que soit le sel de départ ( $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$  ou  $\text{CoBr}_2$ ) en excès de RAMEB montre que les ions bromures ne sont pas impliqués dans le complexe formé. Nous ne pouvons pas non plus établir la stœchiométrie cobalt / cyclodextrine de ce complexe à ce stade. Quelques études développées dans la littérature montrent des interactions entre un métal et une cyclodextrine native (Cf. Chapitre 1). Elles mettent alors en jeu une liaison covalente entre un ion métallique ( $\text{Cu}(\text{II})$ ,  $\text{Pb}(\text{II})$ ,  $\text{Cd}(\text{II})$ ) et des fonctions alcool secondaire.<sup>78</sup> Cependant, elles sont mises en évidence en milieu aqueux et à un pH suffisamment basique pour déprotonner les groupements alcools de la cyclodextrine. Dans notre cas, on ne peut qu'envisager une interaction forte entre les groupements hydroxyles ou méthoxyles de la RAMEB et le cobalt.

Sur le plan thermodynamique, il est important de noter que même les complexes halogénés du cobalt peuvent être dissociés par ajout de RAMEB, démontrant la formation d'une espèce plus stable que ces derniers.

En conclusion, les résultats obtenus en présence de cyclodextrine partiellement méthylée ont démontré l'existence d'une complexation originale entre le cobalt et la RAMEB. L'écriture générique ci-dessous rend compte de la formation de ce nouveau complexe (Equilibre 4).



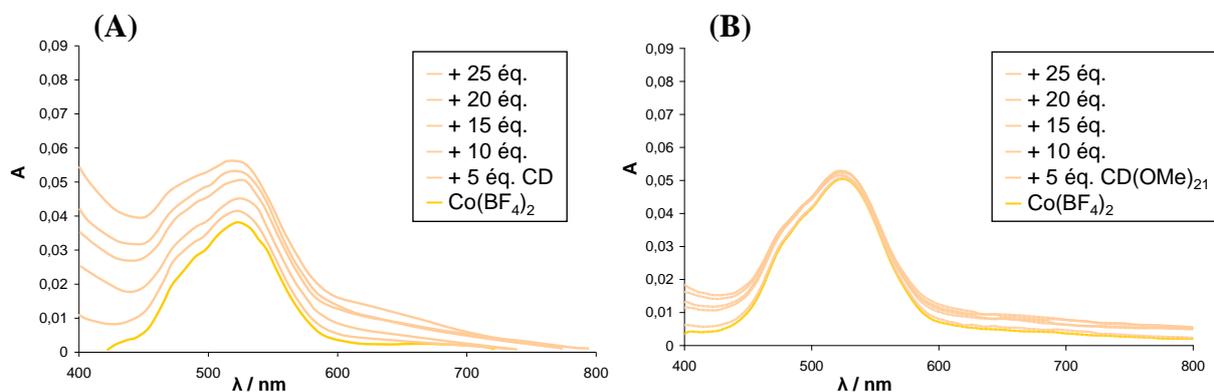
**Equilibre 4**

---

<sup>78</sup> E. Norkus, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2009**, 65, 237

## 2. Complexation et nature de la cyclodextrine

Suite à cette complexation inattendue entre le cobalt et la RAMEB, nous avons décidé d'entreprendre la même étude spectrophotométrique que précédemment mais en présence de  $\beta$ -cyclodextrine native (*per*-hydroxylée) ou de  $\beta$ -cyclodextrine *per*-méthylée, de façon à voir l'effet relatif des groupes hydroxyles et méthoxyles. La spectrophotométrie UV-Visible du sel de cobalt  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$  dissout en milieu DMF, en présence de quantités croissantes de  $\beta$ -cyclodextrine native (Figure 41-A) et de  $\beta$ -cyclodextrine perméthylée (Figure 41-B) est présentée ci-dessous.

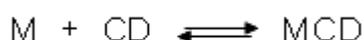


**Figure 41.** Spectres d'absorption d'une solution de  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$  ( $2,5 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) en milieu DMF, en absence et présence de quantités croissantes (5, 10, 15, 20 et 25 équivalents) de  $\beta$ -cyclodextrine *per*-hydroxylée (A) et de  $\beta$ -cyclodextrine *per*-méthylée (B)

Dans les deux cas, la bande caractéristique du complexe octaédrique initial  $[\text{Co}(\text{DMF})_6]^{2+}$  (située entre 450 et 600 nm) ne disparaît pas et aucune nouvelle bande n'apparaît entre 600 et 750 nm. Ainsi, aucune complexation n'a pu être mise en évidence entre le cobalt et les cyclodextrines *per*-hydroxylées ou *per*-méthylées. Ce résultat démontre que la RAMEB et le cobalt s'associent dans une stoechiométrie et une conformation privilégiée.

### 3. Estimation de la constante de formation du complexe cobalt-RAMEB

En faisant l'hypothèse d'une stœchiométrie 1 : 1 entre le métal et la cyclodextrine - ce qui n'est pas du tout établi mais permet d'évaluer l'ordre de grandeur de la constante de complexation-, la constante de formation de ce nouveau complexe cobalt-RAMEB a été évaluée à partir des deux sels de cobalt ( $\text{CoBr}_2$  et  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$ ) en s'appuyant sur la méthode de Benesi-Hildebrand.<sup>79</sup> La formation du complexe est représentée par l'équilibre ci-dessous, avec  $\text{M} = \text{CoX}_2$  ( $\text{X} = \text{Br}, \text{BF}_4$ ),  $\text{CD} = \text{RAMEB}$ , et  $\text{MCD} =$  complexe cobalt / RAMEB (Equilibre 5).



Equilibre 5

La stabilité du complexe peut être décrite par sa constante de formation ( $K_F$ ) ou de dissociation ( $K_D = 1 / K_F$ ) selon l'équation :

$$K_F = \frac{[\text{MCD}]}{[\text{M}][\text{CD}]}$$

Équation 2

Si  $[\text{M}]_0$  et  $[\text{CD}]_0$  sont les concentrations initiales en sels de cobalt dissout et en RAMEB, la constante de dissociation du complexe peut être calculée selon la méthode Benesi-Hildebrand :

$$\frac{[\text{M}]_0[\text{CD}]_0}{\Delta A} = \frac{K_D}{\Delta \varepsilon} + \frac{[\text{CD}]_0}{\Delta \varepsilon}$$

Équation 3

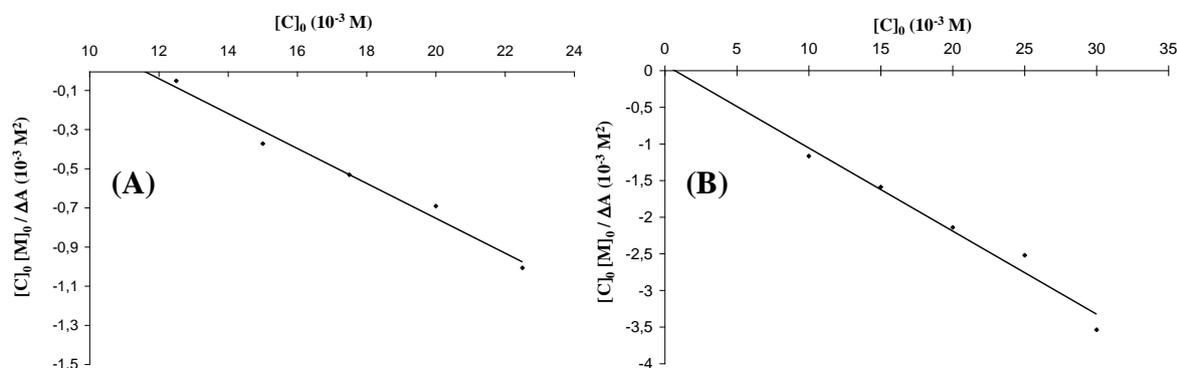
où l'absorbance mesurée  $A$ , est associé à  $A = A_{\text{MCD}} + A_{\text{M}} + A_{\text{CD}}$ ,

tel que  $\Delta A = A - \varepsilon_{\text{CD}}[\text{CD}]_0 - \varepsilon_{\text{M}}[\text{M}]_0$ .

---

<sup>79</sup> J. Hernandez-Benito, S. Gonzalez-Mancebo, E. Calle, M. P. Garcia-Santos, J. Casado, *J. Chem. Educ.* **1999**, 76, 419

En reportant les valeurs de  $[CD]_0 [M]_0 / \Delta A$ , en fonction de  $[CD]_0$ , on obtient une droite dont la pente et l'ordonnée à l'origine sont respectivement égales à  $(\Delta \epsilon)^{-1}$  et  $K_D / \Delta \epsilon$ . La Figure 42 montre les droites obtenues à partir des expériences mettant en jeu  $CoBr_2$  (Figure 42-A) et  $Co(BF_4)_2$  (Figure 42-B).



**Figure 42.** Variation de  $[CD]_0 [M]_0 / \Delta A$ , en fonction de  $[CD]_0$  pour  $CoBr_2$  (A) et  $Co(BF_4)_2$  (B)

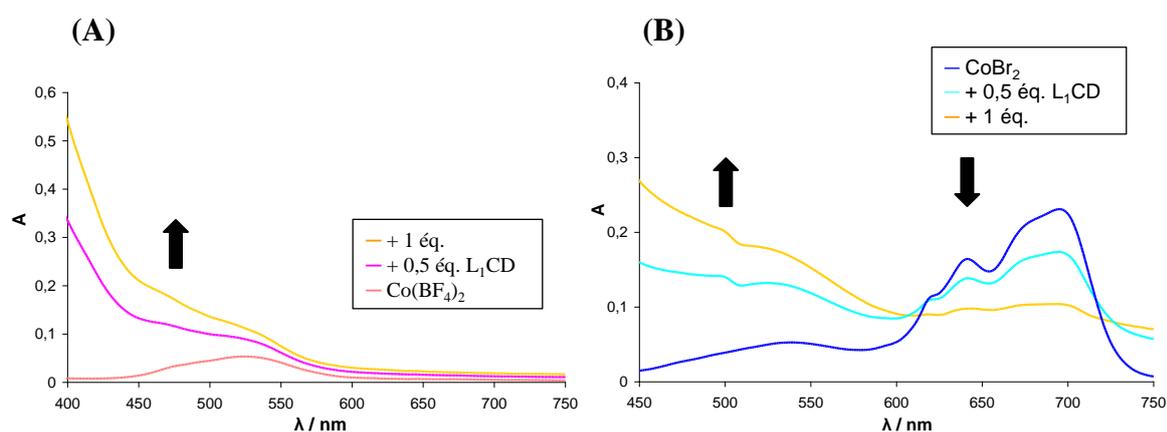
A partir de ces droites, nous avons pu déduire les constantes de formation du complexe cobalt-RAMEB. Celles-ci ont été trouvées égales à  $77,5 \text{ mol.L}^{-1}$  et  $140 \text{ mol.L}^{-1}$  quand on part respectivement de  $CoBr_2$  et  $Co(BF_4)_2$ . La plus faible valeur obtenue lorsqu'on part du sel halogéné est en accord avec le fait qu'il faut dissocier le complexe métallique halogéné avant de former le complexe final.

### C. Etudes spectrophotométriques des sels de cobalt $CoX_2$ ( $X = Br, BF_4$ ), en présence de cyclodextrine modifiée ( $L_1CD$ ), de ligands azotés simples $L_1$ et $L'$ . Mise en évidence de complexes octaédriques

Les études réalisées en présence de  $\beta$ -cyclodextrine partiellement méthylée et de sels de cobalt ont montré la formation d'un complexe original de géométrie tétraédrique. Nous allons maintenant présenter les études spectrophotométriques réalisées en présence de sels de cobalt et d'une cyclodextrine modifiée par le ligand imino-2-pyridine ( $L_1CD$ ).

## 1. Spectres d'absorption de $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$ ou $\text{CoBr}_2$ en présence du ligand $\text{L}_1\text{CD}$

L'addition du ligand  $\text{L}_1\text{CD}$  à une solution préparée à partir de la dissolution de  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$  ou de  $\text{CoBr}_2$  ( $2,5 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) conduit à un changement de couleur, indiquant une complexation. Dans les deux cas, la solution passe de sa couleur initiale (rose pâle pour  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$  ou cyan pour  $\text{CoBr}_2$ ) à une couleur jaune. Ces changements de couleur se traduisent par des changements au niveau des spectres d'absorption (Figure 43). Dans le cas de  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$  (Figure 43-A), l'intensité de la bande d'absorption située entre 450 et 600 nm caractérisant l'espèce  $[\text{Co}(\text{DMF})_6]^{2+}$  semble augmenter en présence du ligand  $\text{L}_1\text{CD}$ . Ce phénomène est plus visible dans le cas de  $\text{CoBr}_2$ , d'autant plus qu'il s'accompagne d'une diminution de l'intensité de la bande à trois maxima située entre 600 et 750 nm qui caractérise la présence du complexe tétraédrique  $[\text{CoBr}_3(\text{DMF})]^-$ . L'intensité de cette bande devient d'ailleurs quasi nulle après ajout d'un équivalent molaire de ligand  $\text{L}_1\text{CD}$ . Ces changements révèlent la formation d'un nouveau complexe octaédrique mettant en jeu le cobalt et le ligand  $\text{L}_1\text{CD}$ , en accord avec le point isobestique observé vers 614 nm (Figure 43-B).



**Figure 43.** Spectres d'absorption de  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$  (A) et de  $\text{CoBr}_2$  (B) ( $2,5 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) en solution dans le DMF en absence et présence de  $\text{L}_1\text{CD}$

Contrairement aux études réalisées avec la RAMEB, il n'y a pas de complexation spécifique entre le cobalt et les groupes -OH / -OMe de la cyclodextrine. Ceci suggère que seul le bras azoté greffé sur la couronne primaire de la cyclodextrine est impliqué dans la coordination du cobalt. Rétrospectivement, ceci indique que la complexation entre la RAMEB et le cobalt se produit uniquement au niveau de la couronne primaire.

Dans le but d'évaluer la part propre du bras azoté dans la complexation du cobalt, nous avons étudié des solutions mettant en jeu du bromure de cobalt et deux types de ligand azoté bidentate non greffés sur une cyclodextrine: le 2-(*N*-benzyl)imino-pyridine ( $L_1$ ) et la 2,2'-bipyridine ( $L'$ ).

## 2. Etude de la complexation entre $\text{CoBr}_2$ et les deux ligands bidentates

Pour ce type d'étude nous nous sommes logiquement tournés vers un ligand possédant un motif commun avec  $L_1\text{CD}$ , où la cyclodextrine a été remplacée par une simple fonction aryle supposée n'avoir aucune propriété complexante notable vis-à-vis du cobalt. Ce composé non commercial a été spécialement synthétisé pour l'étude. Pour sa préparation, nous nous sommes basés sur un travail de R. M. Ceder consistant à réaliser une réaction de condensation entre la benzylamine et la 2-pyridinecarboxaldehyde (Figure 44, Cf. détails en Partie Expérimentale).<sup>80</sup>

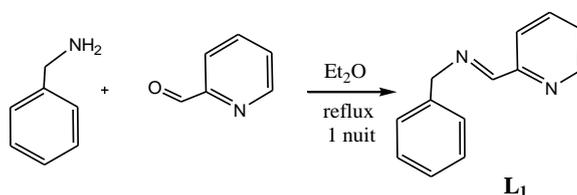
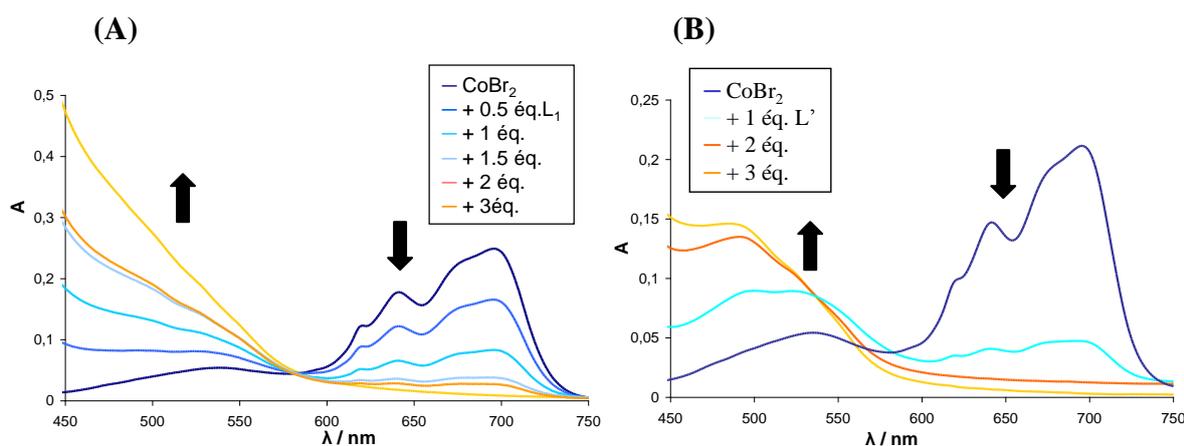


Figure 44. Préparation du ligand  $L_1$

<sup>80</sup> R. M. Ceder, G. Muller, M. Ordinas, J. I. Ordinas, *Dalton Trans.* **2007**, 1, 83

Nous nous sommes également intéressés au complexe cobalt-bipyridine (Co-L') afin d'obtenir un spectre de référence pour ces complexes cobalt-ligand bidentate. Le choix de la bipyridine a été inspiré par ses propriétés très complexantes connues avec le cobalt.<sup>81,82</sup> L'étude par spectrophotométrie de la complexation de ces ligands a été réalisée à partir du bromure de cobalt. La Figure 45 présente les spectres UV-Visible de solutions préparées par dissolution du sel  $\text{CoBr}_2$  en absence et présence de  $L_1$  (Figure 45-A) et de bipyridine ( $L'$ ) (Figure 45-B).



**Figure 45.** Spectres d'absorption de  $\text{CoBr}_2$  (2,5 mmol.L<sup>-1</sup>) en solution dans le DMF en absence et présence de  $L_1$  (A) ou de  $L'$  (B)

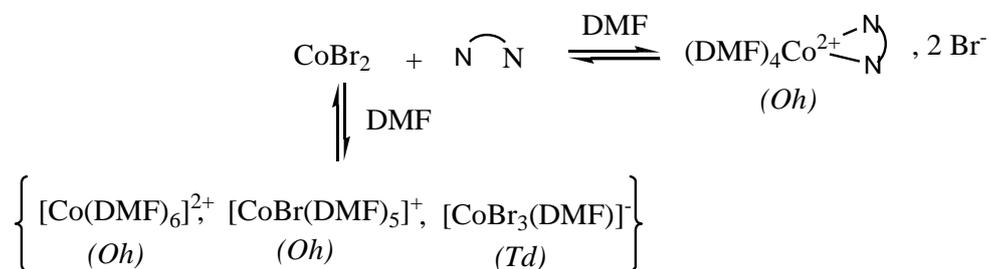
L'ajout de quantités croissantes de ligands  $L_1$  et  $L'$ , à une solution obtenue à partir de la dissolution de  $\text{CoBr}_2$ , entraîne un même changement de couleur, de cyan à jaune, ainsi qu'une évolution spectrale (Figure 45) similaire à celles observées avec le ligand  $L_1\text{CD}$ . Quel que soit le ligand, on observe : (i) une augmentation de l'intensité de la bande d'absorption caractéristique des complexes octaédriques (entre 450 et 580 nm) et un léger effet hypsochrome (plus visible dans le cas de  $L'$ ), (ii) une diminution de l'intensité de la bande caractéristique des complexes tétraédriques (entre 600 et 750 nm), (iii) l'apparition d'un point isobestique, plus ou moins bien défini, à 540 nm.

<sup>81</sup> F. A. Cotton, G. Wilkinson, C. A. Murillo, M. Bochmann, *Adv. Inorg. Chem.* **1999**, 6<sup>th</sup> Edition, John Wiley and Sons, INC., 350

<sup>82</sup> L. Polleux, E. Labbé, O. Buriez, J. Périchon, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 4678

La similarité des résultats obtenus avec les ligands L<sub>1</sub>CD, L<sub>1</sub> et L' confirme que la complexation entre le cobalt et L<sub>1</sub>CD est essentiellement dûe à une coordination octaédrique entre le centre métallique et les atomes d'azote.

L'équilibre suivant permet de résumer et généraliser les complexations avec des ligands azotés :

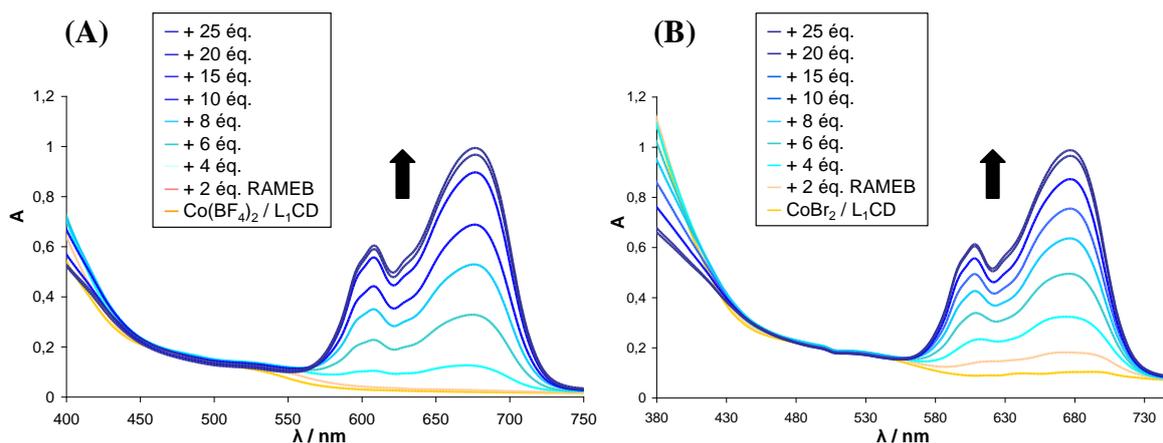


**Equilibre 6**

#### **D. Effet de l'addition de RAMEB libre à des solutions des complexes Co-L<sub>1</sub>CD, Co-L<sub>1</sub> et Co-L'**

Au vu de la forte complexation observée entre le cobalt(II) et la RAMEB, nous avons voulu voir quel complexe cobalt-RAMEB ou cobalt-L<sub>1</sub>CD était le plus stable sur le plan thermodynamique. En d'autres termes, l'ajout de RAMEB permet-il de dissocier les complexes azotés du cobalt de la même façon que les complexes halogénés, et ainsi former le complexe cobalt-(RAMEB) ?

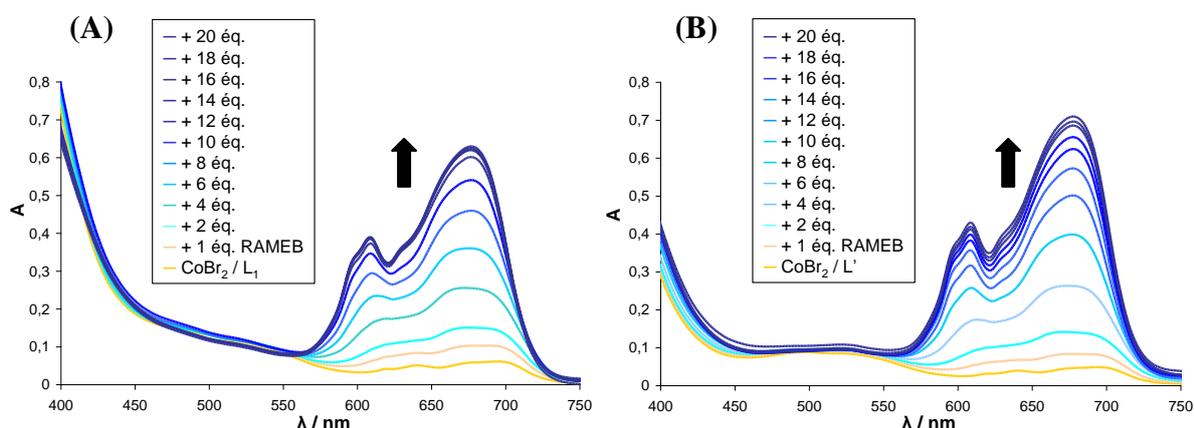
Pour ce faire, des quantités croissantes de RAMEB ont été ajoutées à une solution préparée à partir d'un mélange équimolaire de sels de cobalt (Co(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> ou CoBr<sub>2</sub>) et de ligand L<sub>1</sub>CD (Respectivement Figure 46-A et -B).



**Figure 46.** Spectres d'absorption d'un mélange équimolaire ( $2,5 \text{ mmol.L}^{-1}$ )  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2 / \text{L}_1\text{CD}$  (A) et  $\text{CoBr}_2 / \text{L}_1\text{CD}$  (B) dans le DMF, en absence et présence de quantités croissantes de  $\beta$ -cyclodextrine partiellement méthylée (RAMEB)

En présence de RAMEB, deux nouvelles bandes d'absorption localisées à 610 et 678 nm apparaissent. Ces deux bandes, dont l'intensité atteint une valeur maximale à partir de 25 équivalents de RAMEB sont caractéristiques du complexe Co-RAMEB mis en évidence précédemment. Ce résultat montre clairement le passage d'un complexe initialement octaédrique à un complexe tétraédrique.

De façon surprenante, le même complexe est obtenu quelle que soit l'espèce de départ, que ce soit avec le ligand 2-(N-benzyl)imino-pyridine ( $\text{L}_1$ ) ou la bipyridine ( $\text{L}'$ ) (Respectivement Figure 47-A et 47-B).



**Figure 47.** Spectres d'absorption d'un mélange équimolaire ( $2,5 \text{ mmol.L}^{-1}$ )  $\text{CoBr}_2 / \text{L}_1$  (A) et  $\text{CoBr}_2 / \text{L}'$  (B) dans le DMF, en absence et présence de quantités croissantes de  $\beta$ -cyclodextrine partiellement méthylée

La complexation du cobalt(II) par la RAMEB est difficilement explicable par les seuls effets thermodynamiques, qui devraient être favorables aux ligands bidentates azotés lorsque la compétition est possible. Sans pouvoir aller plus avant dans l'interprétation, faute de données structurales sur le complexe cobalt-RAMEB, il apparaît que l'association du cobalt et de la RAMEB donne lieu à une espèce remarquablement stable.

## V. Conclusion

Cette étude des complexes cobalt-cyclodextrine formés dans le DMF a permis de cerner, essentiellement à partir de l'exemple du ligand L<sub>1</sub>CD, les contributions respectives du bras complexant azoté L<sub>1</sub> et de la « cage » hydrophobe constituée par la cavité. Le complexe octaédrique formé entre le cobalt et le ligand L<sub>1</sub>CD révèle une coordination du cobalt par les atomes d'azote du bras fonctionnalisé. Les études par RMN ROESY ont montré que le bras azoté possède une flexibilité permettant son inclusion partielle dans la cavité de la cyclodextrine. En présence de cyclodextrine non-fonctionnalisée, la RAMEB, le cobalt forme un complexe stable, dont la stœchiométrie et la structure restent incertains à ce stade. Ce complexe n'est pas l'objet de ce travail mais permet cependant de souligner qu'un métal de transition comme le cobalt peut former un complexe stable indépendamment de toute fonctionnalisation de la couronne primaire de la cyclodextrine.

## Bibliographie Chapitre 2

- <sup>59</sup> F. A. Cotton, G. Wilkinson, C. A. Murillo, M. Bochmann, *Advanced Inorganic Chemistry*, 6<sup>th</sup> Edition, John Wiley and Sons, INC. **1999**, 350
- <sup>60</sup> G. Cahiez, A. Moyeux, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1435
- <sup>61</sup> E. deunf, O. Buriez, E. Labbé, J.-N. Verpeaux, C. Amatore, *Electrochem. Commun.* **2009**, *11*, 114
- <sup>62</sup> R. P. Bonomo, V. Cucinotta, F. D'Alessandro, G. Impellizzeri, G. Maccarrone, E. Rizarelli, G. Vecchio, L. Carima, R. Corradini, G. Sartor, R. Marchelli, *Chirality* **1997**, *9*, 341
- <sup>63</sup> J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Chimie Organique* **2001**, Editions De Boeck Université, 284
- <sup>64</sup> E. Buhleier, W. Wehner, F. Vogtle, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 200
- <sup>65</sup> J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Chimie Organique* **2001**, Editions De Boeck Université, 294
- <sup>66</sup> M. Collot, M. I. Garcia-Moreno, C. Fajolles, M. Roux, L. Mauclaire, J.-M. Mallet, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8566
- <sup>67</sup> H. Dodziuk, *Cyclodextrins and Their Complexes: Chemistry, Analytical methods, Applications* **2006**, WILEY-VCH, 231
- <sup>68</sup> D. R. Lide, *Handbook of chemistry and physics*, **1997-1998**, CRC press, 8-113
- <sup>69</sup> L. I. Katzin, E. Gebert, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *75*, 5464
- <sup>70</sup> D. A. Fine, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *81*, 1139
- <sup>71</sup> K. Sawada, T. Onoda, T. Suzuki, *J. Chem. Soc. Dalton Trans* **1983**, 1565
- <sup>72</sup> K. Ozutsumi, S.-I. Ishiguro, *J. Chem. Soc. Faraday Trans* **1990**, *86*, 271
- <sup>73</sup> M. Pilarczyk, L. Klinszporn, *Electrochimica Acta* **1986**, *31*, 185
- <sup>74</sup> M. Pilarczyk, L. Klinszporn, *J. Chem. Soc Dalton trans* **1988**, 369
- <sup>75</sup> V. Gutmann, *Coord. Chem. Rev.* **1967**, *2*, 239
- <sup>76</sup> F. A. Cotton, G. Wilkinson, C. A. Murillo, M. Bochmann, *Advanced Inorganic Chemistry*, 6<sup>th</sup> Edition, John Wiley and Sons, INC. **1999**, 821
- <sup>77</sup> P. Dagnac, J. Casteran-Baumassy, *J. Mol. Struct.* **1980**, *62*, 157
- <sup>78</sup> E. Norkus, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2009**, *65*, 237
- <sup>79</sup> J. Hernandez-Benito, S. Gonzalez-Mancebo, E. Calle, M. P. Garcia-Santos, J. Casado, *J. Chem. Educ.* **1999**, *76*, 419
- <sup>80</sup> R. M. Ceder, G. Muller, M. Ordinas, J. I. Ordinas, *Dalton Trans.* **2007**, *1*, 83
- <sup>81</sup> F. A. Cotton, G. Wilkinson, C. A. Murillo, M. Bochmann, *Adv. Inorg. Chem.* **1999**, 6<sup>th</sup> Edition, John Wiley and Sons, INC., 350
- <sup>82</sup> L. Polleux, E. Labbé, O. Buriez, J. Périchon, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4678



## **Chapitre 3**

### **Etude Electrochimique de la Stabilité et de la Réactivité du Complexe de Cobalt et $\beta$ -Cyclodextrine Modifiée ( $L_1CD$ ).**



## **I. Introduction**

Nous venons de décrire au chapitre précédent la préparation des complexes cobalt-cyclodextrine sélectionnés dans ce travail, ainsi que les propriétés structurales que les études par spectrophotométrie UV-Visible et spectroscopie RMN ROESY ont permis d'établir. Nous allons dans ce chapitre nous attacher à évaluer la réactivité de ces nouveaux complexes vis-à-vis d'halogénures benzyliques et aromatiques. Le choix de ces substrats tient à plusieurs critères : comme nous allons le voir par la suite, le cobalt est un métal polyvalent de par son champ d'application dans l'activation d'une grande variété de substrats organiques et s'est avéré performant notamment dans la catalyse de réactions de couplage croisé entre les halogénures organiques et divers substrats organiques et organométalliques. En second lieu, les noyaux aromatiques de ces substrats sont susceptibles de s'inclure dans la cavité des cyclodextrines, ce qui constitue la finalité de cette approche : permettre une sélection des substrats par la formation de complexes d'inclusion et orienter les réactions dans lesquelles ces substrats sont engagés. L'utilisation des méthodes électrochimiques a été systématisée pour cette approche, dans la mesure où ces dernières permettent de sonder sur une assez large fenêtre de temps la modification des propriétés rédox du cobalt lorsqu'il s'associe aux cyclodextrines et lorsqu'il réagit avec les substrats organiques présents.

## **II. Bref panorama de l'utilisation des complexes de cobalt en catalyse**

Les complexes de cobalt sont souvent impliqués à la fois dans la catalyse de procédés d'oxydation de molécules organiques, mettant essentiellement en jeu le cobalt au degré (+II) (que nous n'évoquerons que succinctement ici), et dans la catalyse de réactions de formation de liaison carbone-carbone en milieu plus réducteur, ce sont ces réactions que nous évoquerons plus en détail.

## A. Réactions catalytiques mettant en jeu le cobalt(II)

Les procédés de synthèse utilisant le dioxygène comme oxydant primaire font régulièrement appel à des catalyseurs à base de manganèse, de nickel, de fer et de cobalt.<sup>83</sup> Ces oxydations catalytiques permettent notamment de transformer des hydrocarbures saturés ou insaturés en composés fonctionnalisés tels que des alcools, des aldéhydes, des cétones ou encore des époxydes. Ces réactions mettent en jeu la formation d'intermédiaires catalytiques de type hydroperoxyde Co-O-O-H.<sup>84</sup> Les complexes de cobalt concernés par ces réactions d'oxydation sont majoritairement au degré d'oxydation (+II) et associés à des ligands de type base de Schiff, dicétone ou acétylacétonate (acac).<sup>83</sup> Les réactions d'époxydation sont généralement réalisées à température proche de l'ambiante et à pression atmosphérique. Ces mêmes complexes de cobalt(II) catalysent l'oxydation d'alcènes en alcools et cétones, dont les proportions respectives varient en fonction du catalyseur et des conditions expérimentales.<sup>83,85,86</sup>

L'oxydation de liaisons C-H de composés benzyliques par le dioxygène a également été réalisée à partir de catalyseurs au cobalt. En particulier, l'oxydation d'alkylbenzènes activés en alcools et cétones, est réalisée avec les catalyseurs de type Co(OAc)(Br), CoCl<sub>2</sub>, cobalt(II)-dipyridyl ou Co(acac)<sub>2</sub>.<sup>83</sup> Ces réactions d'oxydation par l'oxygène moléculaire sont résumées sur la Figure 48.

Les réactions que nous venons d'évoquer ne constituent qu'une partie de l'ensemble des procédés d'oxydation catalysés au cobalt. La conversion d'alcanes en alcools, l'activation de liaisons C-H aromatiques<sup>87</sup> ou encore la déshydrogénation d'alcanes<sup>88</sup> figurent également dans le spectre des réactions d'oxydation utilisant des catalyseurs à base de cobalt.<sup>83</sup> Ces réactions se déroulent généralement dans des conditions de température et de pression élevées.

---

<sup>83</sup> T. Punniyarmuthy, S. Velusamy, J. Iqbal, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2329

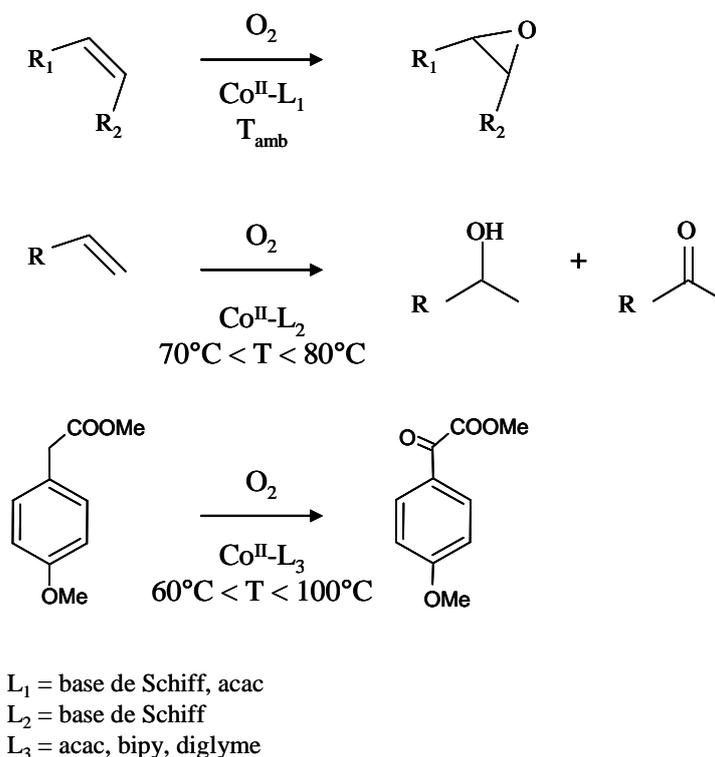
<sup>84</sup> A. Nishinaga, H. Tomita, *J. Mol. Catal.* **1980**, 7, 179

<sup>85</sup> D. E. Hamilton, R. S. Drago, A. Zombeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 374

<sup>86</sup> K. C. Gupta, A. K. Sutar, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 1420

<sup>87</sup> A. Iwado, M. Mifune, J. Kato, J. Oda, M. Chikuma, N. Motohashi, Y. Saito, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 1831

<sup>88</sup> Y. Brik, M. Kacimi, F. Bozon-Verduraz, M. Ziyad, *J. Catal.* **2002**, 211, 470



**Figure 48.** Réactions d'oxydations de liaisons C-H catalysées par le cobalt(II)

## B. Réactions catalytiques mettant en jeu des complexes de cobalt bas-valents

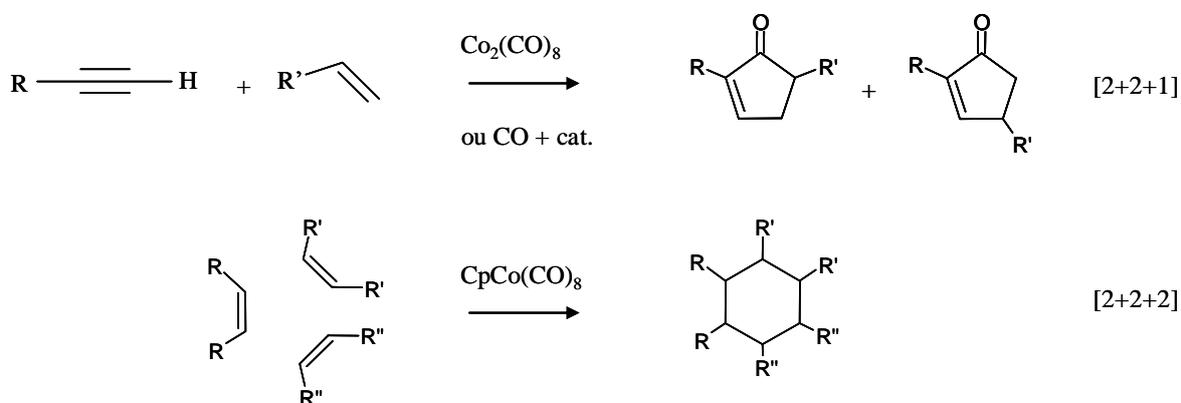
Comme nous allons le détailler dans ce paragraphe, la chimie organométallique du cobalt trouve toute son originalité et sa polyvalence dans les réactions de synthèse de liaisons carbone-carbone, et particulièrement les réactions de couplage de dérivés halogénés avec des substrats organiques ou organométalliques.

Les espèces catalytiquement « actives » sont le plus souvent des complexes de cobalt(I). Cependant, les précurseurs catalytiques sont le plus souvent au degré (+II), soit sous la forme de sels simples de cobalt, soit de complexes avec des ligands classiques de type phosphine, acac, bipyridine, tetramethylenediamine (TMEDA), etc...<sup>89</sup>

<sup>89</sup> G. Cahiez, A. Moyeux, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1435

## 1. Réactions utilisant des complexes stables de cobalt(I)

Certaines réactions utilisent directement des complexes carbonylés de cobalt(I). A cet effet, les réactions d'hydroformylation, très développées dans l'industrie, mettent en jeu des catalyseurs essentiellement à base de rhodium ou de cobalt, de formule générale  $H-M(CO)_4$ .<sup>90</sup> Des complexes carbonylés du cobalt sont également utilisés dans les réactions de cycloaddition [2+2+1] (réactions de Pauson-Khand)<sup>91</sup> et de cycloaddition [2+2+2] (Figure 49). Cette dernière réaction, à l'origine étudiée par Vollhardt, est à l'heure actuelle très utilisée dans la préparation d'une grande variété de chaînons cycliques et hétérocycliques, dans la mesure où elle n'est pas restreinte aux seuls dérivés éthyléniques et acétyléniques,<sup>92</sup> mais concerne aussi d'autres partenaires insaturés (aldéhydes, cétones, imines, nitriles, etc..).



**Figure 49.** Réaction de Pauson-Khand et cyclisation de Vollhardt catalysées par le cobalt

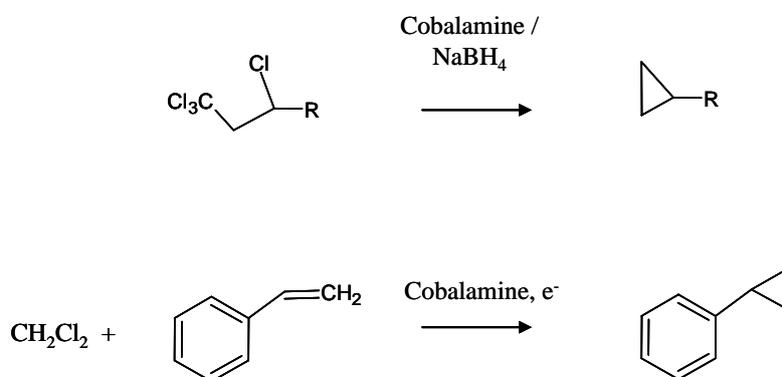
<sup>90</sup> K.-D. Wiese, D. Obst, *Top. Organomet. Chem.* **2006**, 18, 1

<sup>91</sup> I. U. Khand, P. L. Pauson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 379

<sup>92</sup> K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 23, 539. Pour une revue récente : V. Gandon, C. Aubert, M. Malacria, *Chem. Commun.* **2006**, 2209

## 2. Catalyse par des complexes macrocycliques de cobalt

Dans le contexte de la catalyse de réactions de formation de liaisons C-C, les complexes de cobalt structurellement analogues de la vitamine B<sub>12</sub> (cobalamines et cobaloximes) constituent un champ d'investigation encore très actif, particulièrement du point de vue des aspects structuraux et mécanistiques.<sup>93,94</sup> Les cobalamines se sont notamment avérées être de bons catalyseurs dans des réactions de cyclopropanation intra- ou bimoléculaires à partir de dérivés di- ou trichlorés, dont deux exemples représentatifs sont résumés sur la Figure 50.<sup>95,96</sup>



**Figure 50.** Cyclopropanations catalysées par des complexes de cobalt de type cobalamine

## 3. Réactions de couplage catalysées par le cobalt

Hormis ces exemples de réactions d'hydroformylation, de cycloaddition et de cyclopropanation, le cobalt est connu et utilisé dans une très grande variété de réactions de couplage croisé. Nous allons examiner plus en détail ces réactions de couplage, sachant que leurs applications en synthèse ont récemment été passées en revue de façon exhaustive par G. Cahiez.<sup>89</sup>

<sup>93</sup> K. L. Brown, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2075

<sup>94</sup> G. N. Schrauzer, *Angew. Chem. Int. Edit. Ed. Engl.* **1976**, 15, 417

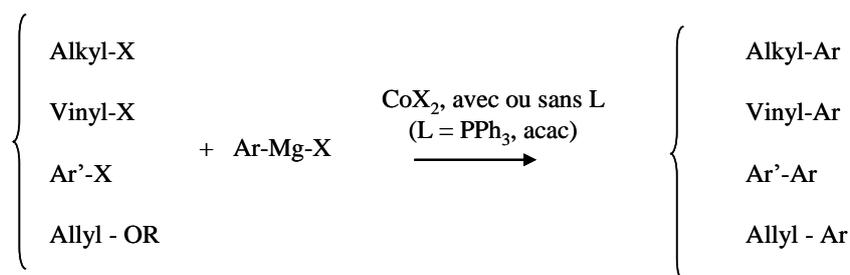
<sup>95</sup> Z. Petrovic, Z. Bugarcic, L. Marjanovic, S. J. Konstantinovic, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, 142, 393

<sup>96</sup> C. K. Njue, B. Nuthakki, A. Vaze, J. M. Bobbitt, J. F. Rusling, *Electrochem. Commun.* **2001**, 3, 733

Dans ce paragraphe, nous distinguerons les réactions de couplage entre des dérivés halogénés et des organométalliques (essentiellement magnésiens et zinciques) de celles ne faisant pas intervenir d'intermédiaire organométallique stable. Cette distinction tient au caractère intrinsèquement réducteur des organométalliques, qui autorise l'utilisation directe de précurseurs catalytiques de cobalt(II), alors que la seconde catégorie de réactions de couplage nécessitera une étape préalable de réduction du cobalt(II) afin de générer une espèce réactive vis-à-vis des halogénures organiques.

### a. Réactions de couplage mettant en jeu des dérivés organomagnésiens et organozinciques

L'homocouplage de réactifs de Grignard aromatiques catalysé par le cobalt a été pour la première fois décrit par H. Gilman<sup>97</sup> et M. S. Kharasch<sup>98</sup>. Le couplage croisé de magnésiens aromatiques avec divers substrats a depuis été largement exploré à partir de catalyseurs au cobalt, comme résumé sur la Figure 51. En effet, des halogénures aromatiques,<sup>99</sup> aliphatiques,<sup>100</sup> des halogénures ou triflates vinyliques,<sup>101</sup> des éthers allyliques<sup>102</sup> ont ainsi été couplés avec succès à des arylmagnésiens.



**Figure 51.** Réactions d'hétérocouplage mettant en jeu un organomagnésien et un catalyseur de cobalt(II)

<sup>97</sup> H. Gilman, M. Lichtenwalter, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 957

<sup>98</sup> M. S. Kharasch, C. F. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2316

<sup>99</sup> T. J. Korn, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **2003**, 12, 1892; T. Hatakeyama, S. Hashimoto, K. Ishizuka, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11949

<sup>100</sup> H. Ohmiya, K. Wakabayashi, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Tetrahedron* **2006**, 62, 2207

<sup>101</sup> (a) M. S. Kharasch, C. F. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 504; G. Cahiez, H. Avedissian, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6159; (b) E. Shirakawa, Y. Imazaki, T. Hayashi, *Chem. Lett.* **2008**, 37, 654.

<sup>102</sup> K. Mizutani, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Lett.* **2004**, 33, 832

La catalyse par le cobalt de réactions de couplage croisé  $C_{sp^3}-C_{sp^3}$  entre des dérivés organomagnésiens et des halogénures aliphatiques, allyliques, benzyliques est également décrite, tout comme les réactions de couplage  $C_{sp^2}-C_{sp^2}$  et  $C_{sp^2}-C_{sp^3}$  d'halogénures aromatiques avec des magnésiens, réciproques de celles illustrées sur la Figure 51. Comme notre objectif n'est pas ici de les répertorier toutes, mais d'en extraire les plus significatives pour notre propos, nous n'irons pas plus avant dans la description des réactions de couplage d'organomagnésiens catalysées au cobalt. Il nous faut cependant mentionner que les dérivés organozinciques, qui présentent une plus grande tolérance fonctionnelle que leurs homologues magnésiens, ont plus récemment été utilisés dans des réactions de couplage croisé entre halogénures benzyliques et composés vinylzinciques,<sup>103</sup> ou encore dans la préparation de cétones aromatiques à partir de zinciques aromatiques et de chlorures d'acide.<sup>104</sup>

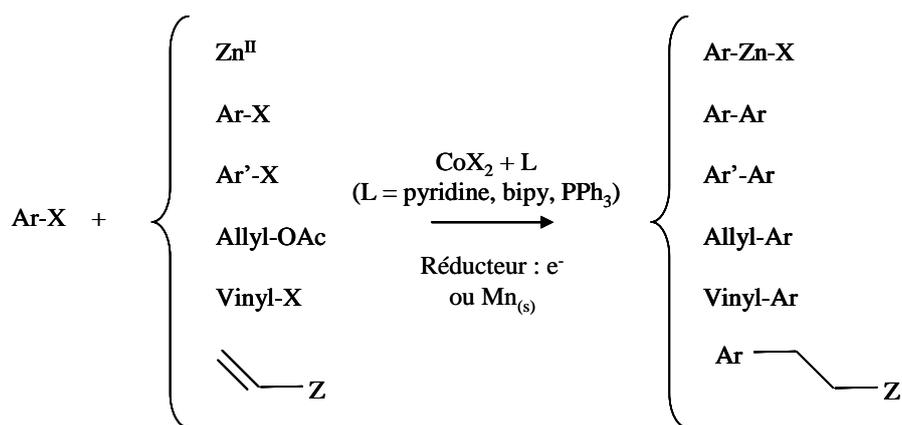
#### **b. Activation et couplage d'halogénures aromatiques catalysés par le cobalt bas valent**

L'activation d'halogénures aromatiques catalysée par des complexes de cobalt(I) ou de cobalt(0) a principalement été étudiée et développée il y a une dizaine d'années dans l'équipe de J. Périchon, tant du point de vue des aspects préparatifs que de celui de l'étude des mécanismes réactionnels. Ces réactions mettent en jeu des intermédiaires arylcobalt qui se sont avérés réactifs vis-à-vis d'un spectre assez large de substrats organiques, comme le résume la Figure 52. La plupart de ces réactions ont été menées dans un premier temps par électrolyse (procédé à anode consommable) avant d'être transposées dans des conditions purement chimiques, plus familières des chimistes organiciens et plus faciles à développer à l'échelle industrielle.

---

<sup>103</sup> H. Avedissian, L. Bérillon, G. Cahiez, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6163

<sup>104</sup> H. Fillon, C. Gosmini, J. Périchon, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 8199



**Figure 52.** Réactions d'hétérocouplage mettant en jeu un catalyseur de cobalt bas-valent

Ainsi, des arylzinciques ont pu être formés par voie électrochimique<sup>105</sup> et chimique.<sup>106</sup> Leur préparation et leur utilisation a fait l'objet d'un chapitre d'ouvrage.<sup>107</sup> Les réactions de couplage d'halogénures aromatiques avec des acétates vinyliques ont également été réalisées par électrolyse<sup>108</sup> puis en utilisant de la poudre de manganèse comme réducteur.<sup>109</sup> Les mêmes procédés ont été appliqués au couplage croisé d'halogénures aromatiques,<sup>110</sup> à leur homocouplage,<sup>111</sup> au couplage d'halogénures aromatiques avec des acétates allyliques<sup>112</sup> et également dans les réactions d'addition 1,4 d'halogénures et de triflates aromatiques sur des oléfines.<sup>113</sup>

Cet aperçu des réactions d'activation d'halogénures aromatiques par le cobalt n'est évidemment pas exhaustif, mais illustre bien la polyvalence de ces procédés dans les réactions de couplage dans des conditions de mise en œuvre douces et simples.

<sup>105</sup> H. Fillon, E. Le Gall, C. Gosmini, J. Périchon, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 5941

<sup>106</sup> H. Fillon, C. Gosmini, J. Périchon, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3867

<sup>107</sup> J. Périchon, C. Gosmini, O. Buriez, *The Chemistry of Organozinc Compounds*, Edité par Z. Rappoport et I. Marek, John Wiley and Sons **2006**, 755

<sup>108</sup> P. Gomes, C. Gosmini, J. Périchon, *Tetrahedron* **2003**, 59, 17, 2999

<sup>109</sup> M. Amatore, C. Gosmini, J. Périchon, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 6, 989

<sup>110</sup> P. Gomes, H. Fillon, C. Gosmini, E. Labbé, J. Périchon, *Tetrahedron* **2002**, 58, 42, 8417

<sup>111</sup> A. Moncomble, P. Le Floch, C. Gosmini, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 19, 4770

<sup>112</sup> P. Gomes, C. Gosmini, J. Périchon, *Synthesis* **2003**, 12, 1909

<sup>113</sup> (a) M. Amatore, C. Gosmini, J. Périchon, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 16, 6130; (b) M. Amatore, C. Gosmini, *Synlett* **2009**, 7, 1073

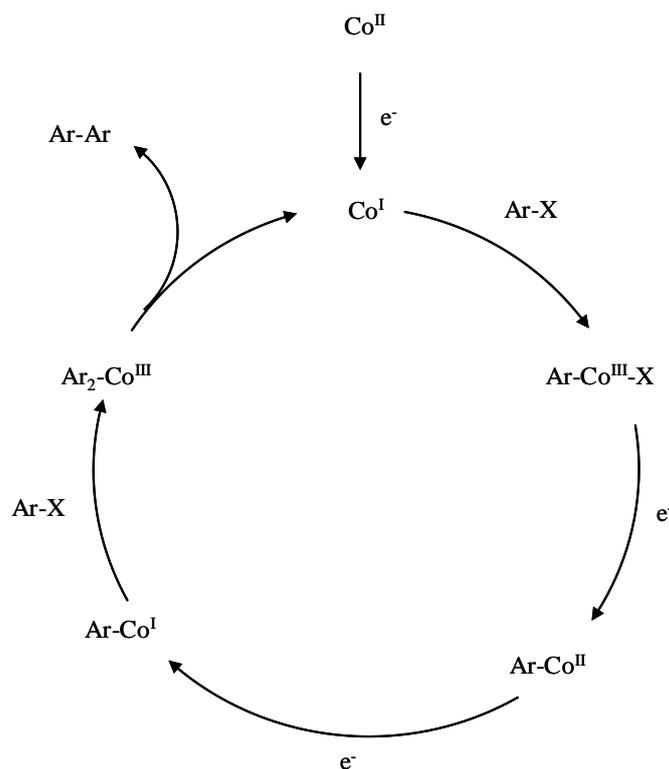
### c. Etat de l'art concernant les mécanismes d'activation d'halogénures aromatiques par le cobalt(I)

La mise au point de procédés de couplage par voie électrochimique a été couplée à plusieurs études électroanalytiques de la réactivité du cobalt(I) électrogénéré vis-à-vis des halogénures aromatiques, en présence de divers agents stabilisants.<sup>114</sup> Il ressort de ces études que le cobalt(I) électrogénéré à partir de sels simples de cobalt de type  $\text{CoBr}_2$  est instable en milieu DMF ou acétonitrile et qu'il donne lieu à une réaction de dismutation en cobalt(II) et cobalt(0) avec une constante cinétique de l'ordre de  $2000 \text{ l.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$ . Cette dismutation peut être minimisée par la présence d'agents complexants comme la pyridine, les acétates vinyliques ou allyliques et également les éthers allyliques. La réaction qui devient prépondérante en présence d'halogénures aromatiques est une addition oxydante formant un intermédiaire arylcobalt(III) instable et réductible au même potentiel que le complexe de cobalt(I) de départ. Cette caractéristique générale à tous les procédés de couplage évoqués ci-dessus est très facile à observer en voltamétrie cyclique puisqu'elle donne lieu à une étape chimique (addition oxydante) intercalée entre deux réactions électrochimiques (réduction du précurseur  $\text{Co}^{\text{II}}$  et de l'aryl- $\text{Co}^{\text{III}}$  formé intermédiairement) communément décrite comme un système « ECE » par les électrochimistes (suite d'étapes électrochimique/chimique/électrochimique). Le second partenaire du couplage réagit alors soit sur l'intermédiaire arylcobalt(II) obtenu (substitution ou transmétallation), soit sur un arylcobalt(I) issu d'une étape de réduction monoélectronique supplémentaire lorsqu'une deuxième addition oxydante est mise en jeu.<sup>115</sup>

Dans la mesure où notre approche expérimentale de la réactivité des complexes cobalt-cyclodextrine s'est focalisée en bonne partie sur les halogénures aromatiques, nous donnerons à titre d'exemple le mécanisme des réactions d'homo- ou d'hétérocouplage d'halogénures aromatiques, illustré sur la Figure 53, et dont la validité a également été étayée par des calculs DFT.<sup>111</sup>

<sup>114</sup> (a) O. Buriez, C. Cannes, J.-Y. Nedelec, J. Périchon, *J. Electroanal. Chem.* **2000**, 495, 1, 57; (b) O. Buriez, J.-Y. Nedelec, J. Périchon, *J. Electroanal. Chem.* **2001**, 506, 2, 162; (c) O. Buriez, I. Kazmierski, J. Périchon *J. Electroanal. Chem.* **2002**, 537, 1, 119; (d) K. Kecili, O. Buriez, E. Labbé, J. Périchon, *Electrochim. Acta* **2005**, 50, 12, 2377

<sup>115</sup> (a) P. Gomes, O. Buriez, E. Labbé, C. Gosmini, J. Périchon, *J. Electroanal. Chem.* **2004**, 562, 2, 255; (b) L. Polleux, E. Labbé, O. Buriez, J. Périchon, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 16, 4678



**Figure 53.** Mécanisme de la réaction d'homocouplage d'un halogénure aromatique catalysée par le cobalt(II)

Ce qu'il faut retenir pour la suite de ce chapitre est que les complexes de cobalt(I) électrogénérés dans le DMF ou l'acétonitrile à partir de précurseurs comme  $\text{CoBr}_2$  donnent lieu à deux réactions concurrentes : une réaction de dismutation en  $\text{Co}^{\text{II}}$  et  $\text{Co}^0$ , dont la vitesse peut être modulée par la présence d'agents stabilisants, et une réaction d'addition oxydante sur un halogénure aromatique, dont la vitesse dépend à la fois de la nature de l'halogène et du caractère électrodonneur ou électroattracteur des substituants portés par le noyau aromatique. Ces rappels permettent donc de bien délimiter le cadre mécanistique dans lequel nous avons engagé notre étude de la réactivité de complexes de cobalt associés à des cyclodextrines vis-à-vis des halogénures aromatiques.

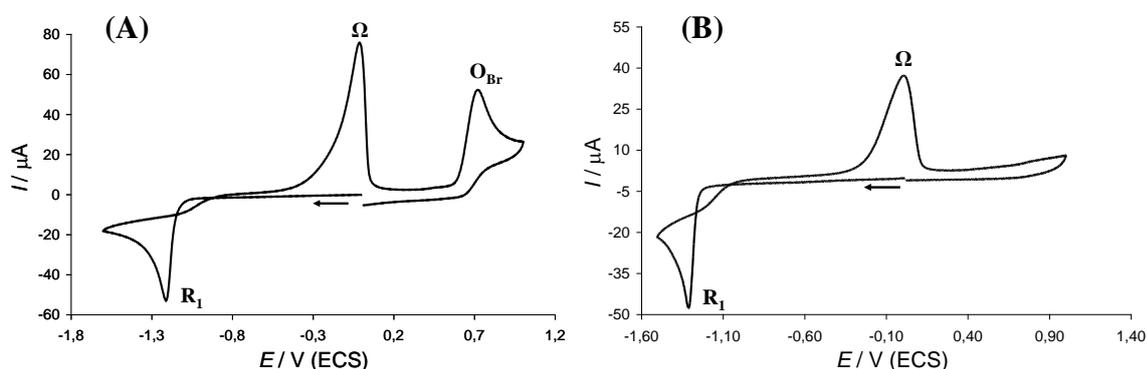
### III. Etude électrochimique des complexes associant le cobalt et les cyclodextrines

La voltamétrie cyclique a été la technique électrochimique choisie pour cette étude dans la mesure où elle permet d'observer à la fois les effets thermodynamiques de la présence de cyclodextrines sur les propriétés rédox du cobalt (qui se manifestent essentiellement par un déplacement en potentiel des systèmes associés au couple CoII/CoI) et la réactivité du cobalt(I) vis-à-vis des dérivés halogénés (le plus souvent associée à une perte de réversibilité de ce même système). Dans ce contexte, nous allons dans un premier temps décrire le comportement électrochimique en milieu DMF des sels de cobalt que nous avons utilisés, soit  $\text{CoBr}_2$  et  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$  en absence et en présence de cyclodextrines. Nous aborderons ensuite plus spécifiquement les aspects concernant la réactivité du cobalt associé à la cyclodextrine lors de l'introduction d'halogénures benzyliques et aromatiques dans le milieu.

#### A. Etude voltammétrique de la formation de complexes cobalt-cyclodextrine

##### 1. Comportement électrochimique de sels de cobalt en milieu DMF

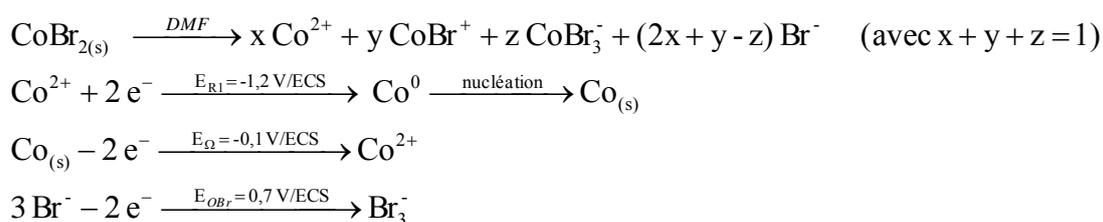
La figure ci-dessous montre les voltamogrammes obtenus pour les deux sels de cobalt  $\text{CoBr}_2$  et  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$  mis en solution dans le DMF.



**Figure 54.** Voltamogramme des solutions préparées à partir de  $\text{CoBr}_2$  (A) et  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$  (B) ( $2 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) en milieu DMF +  $\text{NBu}_4\text{BF}_4$  ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) à une électrode de carbone vitreux ( $\varnothing = 3 \text{ mm}$ ) à  $v = 100 \text{ mV.s}^{-1}$

Les deux sels  $\text{CoBr}_2$  et  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$  présentent chacun un pic de réduction irréversible noté  $R_1$  respectivement à  $-1,27$  et  $-1,31$  V/ECS. Au balayage retour, apparaît à  $-0,01$  V/ECS un pic d'allure symétrique noté  $\Omega$  correspondant à l'oxydation d'une espèce adsorbée. Pour  $\text{CoBr}_2$ , une seconde vague d'oxydation est observée à  $-0,73$  V/ECS. Le comportement électrochimique de  $\text{CoBr}_2$  a déjà été décrit en milieu DMF/Pyridine (90/10).<sup>116</sup> Le processus de réduction électrochimique de  $\text{CoBr}_2$  et  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$  observé sur la Figure 54 est très semblable à celui décrit en milieu DMF/Pyridine. La vague de réduction  $R_1$  correspond à la réduction biélectronique des espèces du cobalt(II) issues de la dissolution des deux sels. Il en résulte un dépôt de cobalt métallique solide qui donne lieu au pic de redissolution anodique  $\Omega$  du balayage retour. Dans le cas de  $\text{CoBr}_2$ , la vague d'oxydation supplémentaire  $O_{\text{Br}}$  est liée à l'oxydation des bromures libres résultant de la mise en solution de  $\text{CoBr}_2$ . Nous avons en effet vu dans le chapitre précédent qu'à ces concentrations,  $\text{CoBr}_2$  donne majoritairement deux complexes l'un octaédrique  $\text{Co}(\text{DMF})_6^{2+}$ , noté  $\text{Co}^{2+}$  et l'autre tétraédrique  $\text{CoBr}(\text{DMF})_3^+$ , noté  $\text{CoBr}^+$ . Il faut donc envisager soit que les deux complexes se réduisent à des potentiels proches, soit plus vraisemblablement qu'ils sont en équilibre suffisamment rapide l'un avec l'autre pour que la réduction de  $\text{Co}^{2+}$  provoque la dissociation de  $\text{CoBr}^+$  à ces faibles vitesses de balayage.

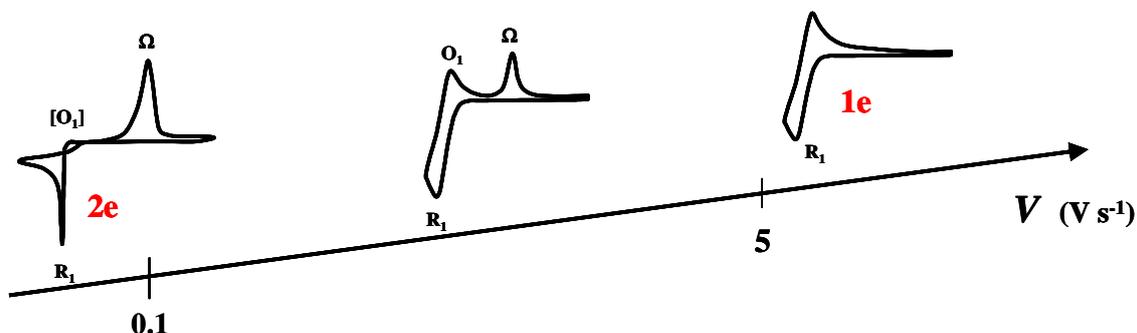
Les réactions électrochimiques mises en jeu lors de la dissolution de  $\text{CoBr}_2$  en milieu DMF sont résumés ci-dessous :



**Figure 55.** Equilibres chimique et électrochimiques mis en jeu lors de la dissolution et de la réduction de  $\text{CoBr}_2$

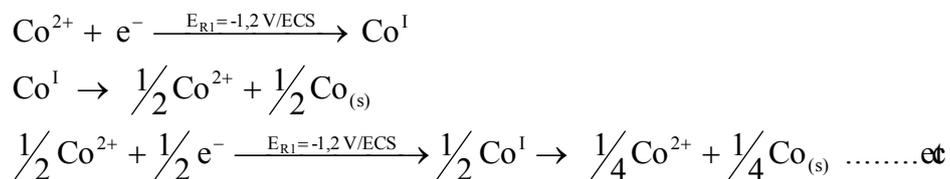
<sup>116</sup> O. Buriez, C. Cannes, J.-Y. Nédélec, J. Périchon, *J. Electroanal. Chem.* **2000**, 495, 57

Lorsque le DMF est associé à des additifs complexants comme la pyridine ou des acétates et cétones vinyliques, il est possible d'observer transitoirement un intermédiaire cobalt(I).<sup>116,117</sup> Cela se traduit sur les voltammogrammes cycliques par le fait que la vague de réduction du cobalt(II) devient progressivement monoélectronique et réversible lorsque la vitesse de balayage augmente, comme représenté sur la figure suivante:



**Figure 56.** Comportement électrochimique schématique de  $\text{CoBr}_2$  en milieu DMF/pyridine ( $v/v = 9/1$ ) en fonction de la gamme de temps (vitesse de balayage)

On doit par conséquent considérer une étape de réduction monoélectronique du cobalt(II) permettant de former un complexe de cobalt(I) instable qui se dismute selon :



**Figure 57.** Etapes d'electrogénération et de dismutation de l'espèce cobalt(I)

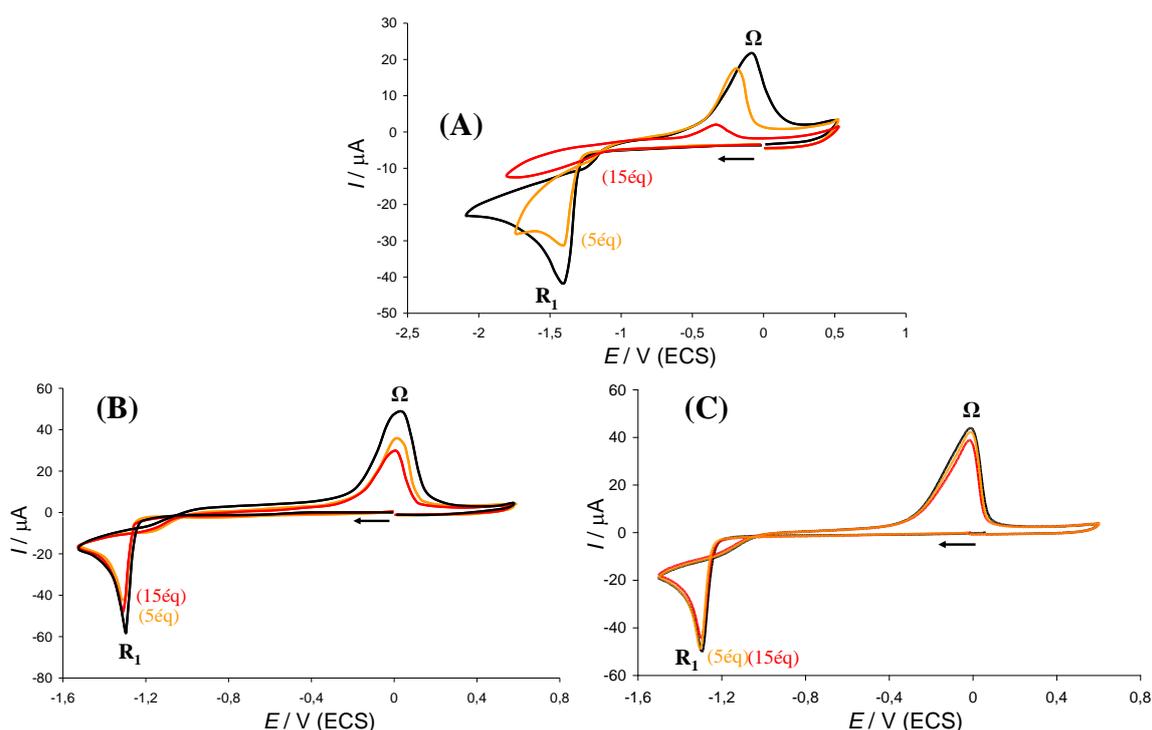
Comme nous l'avons évoqué au début de ce chapitre, le cobalt au degré(I) est l'espèce réactive dans les réactions de couplage mettant en jeu des halogénures aromatiques. C'est donc une évolution similaire qui constituera pour nous le signe d'une stabilisation du cobalt lorsqu'il est mis en présence de cyclodextrines.

<sup>117</sup> O. Buriez, J.-Y. Nédelec, J. Périchon, *J. Electroanal. Chem.* **2001**, 506, 162

## 2. Comportement électrochimique d'un sel de cobalt en présence de cyclodextrines native ou méthylées

Dans le chapitre précédent nous avons mis en évidence à partir des spectres d'absorption UV-Visible, une complexation entre le cobalt(II) et la cyclodextrine RAMEB, complexation qui n'a pu être établie avec les cyclodextrines natives ou perméthylées. Nous allons dans cette partie caractériser par voltamétrie cyclique l'influence de ces cyclodextrines sur les propriétés rédox du cobalt.

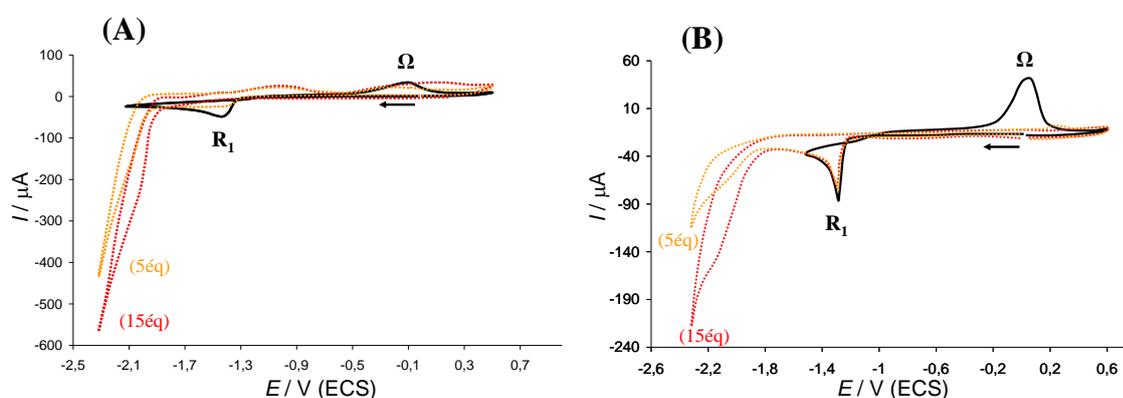
Les voltamogrammes cycliques de solutions de  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$  en milieu DMF, auxquelles on ajoute des quantités croissantes de RAMEB, de  $\beta$ -cyclodextrine native et de  $\beta$ -cyclodextrine perméthylée, sont présentés respectivement sur la Figure 58 (A, B et C).



**Figure 58.** Voltamogramme de solutions préparées à partir de  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$  ( $2 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) en milieu DMF +  $\text{NBu}_4\text{BF}_4$  ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) à une électrode de carbone vitreux ( $\varnothing = 3 \text{ mm}$ ) à  $v = 100 \text{ mV.s}^{-1}$ , en absence (trait noir) et présence de 5 et 15 équivalents de RAMEB (A), de  $\beta$ -cyclodextrine (B) et de cyclodextrine perméthylée (C)

L'ajout de RAMEB entraîne une rapide diminution de l'intensité des vagues  $R_1$  et  $\Omega$  dès un excès de 5 équivalents. Ces modifications sont moins spectaculaires à partir de la cyclodextrine native et inexistantes avec la cyclodextrine perméthylée. L'évolution des voltamogrammes observée sur la Figure 58-A corrobore les résultats de l'étude spectrophotométrique du chapitre précédent, où une association spécifique  $\text{Co}^{2+}$ -RAMEB) avait été mise en évidence. Sur le plan électrochimique, la complexation de  $\text{Co}^{2+}$  par la RAMEB se matérialise par la « disparition » du cobalt(II) initial électroactif dans la fenêtre de potentiel examinée.

Nous avons examiné le comportement électrochimique de  $\text{Co}^{2+}$  en présence de RAMEB et de  $\beta$ -cyclodextrine native sur une plus grande fenêtre de potentiel. En inversant le potentiel à une valeur plus négative, nous pouvons constater que l'ajout de RAMEB et de  $\beta$ -cyclodextrine est associée à l'apparition progressive d'une nouvelle vague de réduction, respectivement à -2,11 V/ECS et -2,03 V/ECS (Figure 59).



**Figure 59.** Voltamogramme d'une solution préparée à partir de  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$  ( $2 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) en milieu  $\text{DMF} + \text{NBu}_4\text{BF}_4$  ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) à une électrode de carbone vitreux ( $\varnothing = 3 \text{ mm}$ ) à  $v = 100 \text{ mV.s}^{-1}$ , en absence (trait noir) et présence de 5 et 15 équivalents de RAMEB (A) et de cyclodextrine native (B)

Ces deux nouvelles vagues de réduction sont d'intensité nettement plus grande que celle de la vague  $R_1$  du sel de cobalt initial, surtout en ce qui concerne la RAMEB. Dans ces conditions, il semble difficile de les attribuer à la réduction d'un nouveau complexe de cobalt(II), d'une part parce que la vague apparaît aussi avec la  $\beta$ -cyclodextrine native, pour laquelle la vague  $R_1$  est très peu affectée par cette addition, et d'autre part parce que l'intensité de ces nouvelles vagues est 3 à 6 fois plus élevée que celle de la vague  $R_1$ . De plus, aucun système n'est observé vers -2,00 V/ECS lors de l'addition de cyclodextrine perméthylée. Etant donné que ni la cyclodextrine native ni la RAMEB ne sont électroactives dans la fenêtre de potentiel étudiée, ces vagues correspondent vraisemblablement à une catalyse rédox de la réduction des groupements hydroxyle des cyclodextrines ajoutées par un complexe associant le cobalt et la cyclodextrine.

Ainsi, il faut dissocier dans le cas de l'addition de RAMEB, la disparition du couple de pics  $R_1/\Omega$ , de l'apparition de la vague à -2,11 V/ECS. Le complexe formé entre  $\text{Co}^{2+}$  et la RAMEB serait simplement électro-inactif dans la fenêtre de potentiel considérée, ce qui témoigne de la formation d'un complexe stable de cobalt(II). La « disparition » progressive du système  $R_1/\Omega$  dans le cas de la RAMEB pourrait être interprétée comme un déplacement de la vague  $R_1$  vers des potentiels très négatifs (inférieurs à -2,11 V/ECS), ce qui signifierait que le complexe  $\text{Co}^{2+}$ -(RAMEB) est considérablement plus stable que ses hypothétiques formes réduites, cobalt(I) ou éventuellement (0). Cela nous semble peu vraisemblable, dans la mesure où  $\text{Co}^{2+}$  aurait dû dans ce cas être totalement « consommé » dès 5 équivalents de RAMEB ajoutés, et par conséquent la vague  $R_1$  aurait aussi disparu, ce qui n'est pas le cas. Il nous semble plus rationnel d'envisager la formation d'un complexe  $\text{Co}^{2+}$ -(RAMEB) dans lequel le cobalt est structuralement « enfermé », au sens qu'il est isolé de l'environnement extérieur au complexe et par conséquent n'est plus électroactif.

A cet effet, l'inclusion totale d'un centre rédox dans la cavité d'une cyclodextrine contribue à ralentir le transfert d'électrons aussi longtemps que la vitesse de la réaction de dissociation du centre rédox de son hôte est suffisamment faible par rapport à l'échelle de temps de la voltamétrie.<sup>118,119</sup> Ici, en milieu solvant organique, l'inclusion est a priori peu favorisée. Quelques exemples d'inclusion en milieu DMF ont été évoqués notamment pour expliquer les excès énantiomériques obtenus dans l'époxydation de naphtoquinones substituées, où l'environnement chiral de la cavité de la  $\beta$ -cyclodextrine est supposé induire l'énantiosélectivité.<sup>120</sup> Une inclusion simple étant inenvisageable dans le cas d'un cation métallique, le complexe  $\text{Co}^{2+}$ -(RAMEB) doit mettre en jeu d'autres interactions. Des complexes associant un métal et des hydroxyles de la structure de cyclodextrine ont déjà été décrits.<sup>121</sup> Compte tenu des informations apportées à la fois par la spectrophotométrie et par la voltamétrie,  $\text{Co}^{2+}$  et la RAMEB pourraient former un complexe bénéficiant simultanément d'effets thermodynamiques (faible caractère basique, au sens de Lewis, des groupements hydroxyle de la RAMEB) et d'effets de structure. En effet, aucune des deux méthodes n'a permis de déterminer la stoechiométrie de ce complexe, qui pourrait mettre en jeu deux cyclodextrines partiellement méthylées pour un seul  $\text{Co}^{2+}$ . Cette hypothèse permet d'envisager l'existence de structures dans lesquelles le cobalt serait au centre d'un assemblage limitant considérablement son accessibilité, aux sens stérique et électrochimique.

Dans la mesure où notre objectif est l'étude de cyclodextrines modifiées par un bras complexant, nous n'avons pas poursuivi notre étude des complexes  $\text{Co}^{2+}$ -(RAMEB). Les paragraphes suivants décrivent l'étude électrochimique de la complexation du cobalt avec les cyclodextrines fonctionnalisées notées  $\text{L}_1\text{CD}$ ,  $\text{L}_2\text{CD}$  et  $\text{L}_3\text{CD}$ .

---

<sup>118</sup> T. Matsue, D. H. Evans, T. Osa, N. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3411

<sup>119</sup> O. Buriez, J. M. Heldt, E. Labbé, A. Vessières, G. Jaouen, C. Amatore, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 8195

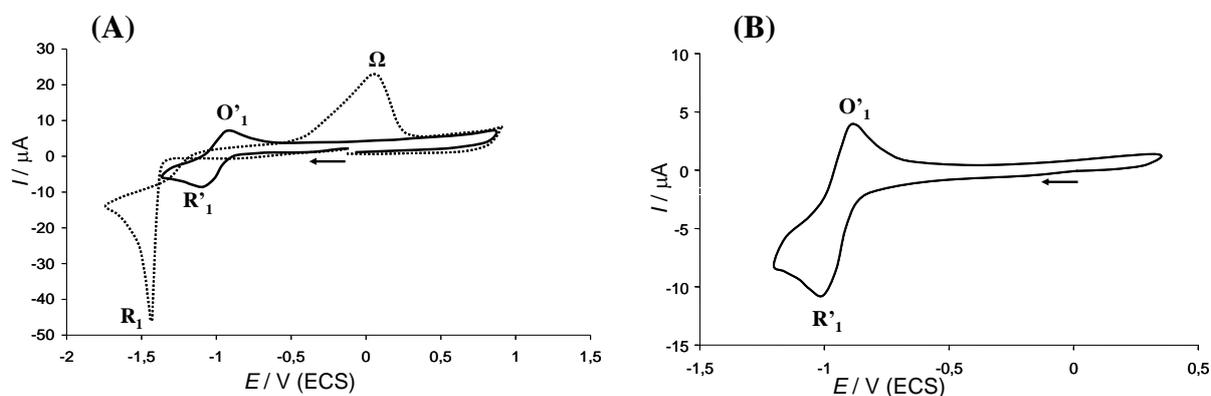
<sup>120</sup> S. Colonna, A. Manfredi, R. Annunziata, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5862

<sup>121</sup> J. F. Stoddart, R. Zarzycki, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1988**, 107, 515

## B. Comportement électrochimique des complexes de cobalt associés aux cyclodextrines fonctionnalisées

### 1. Complexe cobalt(II)-L<sub>1</sub>CD

Les voltamogrammes cycliques d'une solution constituée à partir de la dissolution du bromure de cobalt en milieu DMF en absence et présence d'un équivalent de L<sub>1</sub>CD sont représentés sur la figure (Figure 60).



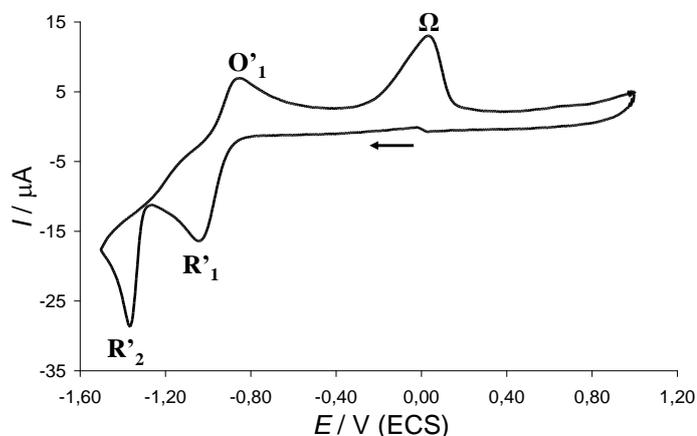
**Figure 60.** Voltammogramme d'une solution préparée à partir de  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$  ( $2 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) en milieu DMF +  $\text{NBu}_4\text{BF}_4$  ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) à une électrode de carbone vitreux ( $\varnothing = 3 \text{ mm}$ ) à  $v = 100 \text{ mV.s}^{-1}$  en absence (...) et présence (—) de 1 équivalent de L<sub>1</sub>CD

Dès l'ajout d'un équivalent du ligand L<sub>1</sub>CD à la solution de tétrafluoroborate de cobalt, on remarque un changement de couleur de la solution, qui passe du rose à jaune. En présence du ligand L<sub>1</sub>CD, une nouvelle vague R'<sub>1</sub>, d'allure réversible, apparaît à -1,05 V/ECS, associée au pic anodique O'<sub>1</sub>. Le couple de pics R<sub>1</sub>/Ω propre à  $\text{Co}^{2+}$  disparaît complètement du voltammogramme au profit du système d'allure réversible R'<sub>1</sub>/O'<sub>1</sub>.

Ce comportement révèle une stabilisation thermodynamique de l'espèce de cobalt(I) électrogénérée, matérialisée par une diminution de l'intensité de la vague (et donc du nombre d'électrons engagés) et une valeur de potentiel de réduction du cobalt(II) plus positive. Du point de vue cinétique, la réaction de dismutation du cobalt(I) n'apparaît plus dans la gamme de temps explorée. En effet, l'absence de la vague de redissolution anodique  $\Omega$  en présence du ligand indique que le cobalt solide ne se forme plus, et donc le cobalt(I) n'évolue plus par dismutation. La forte différence d'intensité des vagues  $R_1$  et  $R'_1$  s'explique en premier lieu par la diminution du nombre d'électrons échangés. Comme nous l'avons commenté au début de ce chapitre, la dismutation du cobalt(I) fait tendre le nombre apparent d'électrons échangés lors de la réduction de  $\text{Co}^{2+}$  vers deux, sachant que le dépôt de cobalt, conducteur, contribue à augmenter la surface de l'électrode et donc à accroître le courant de réduction observé au niveau de  $R_1$ . En second lieu, si on considère que la vague correspond à un complexe  $\text{Co-L}_1\text{CD}$ , alors la nouvelle entité présente sur le plan stérique un encombrement affectant son coefficient de diffusion, ce qui contribue à une diminution de l'intensité de  $R'_1$ .

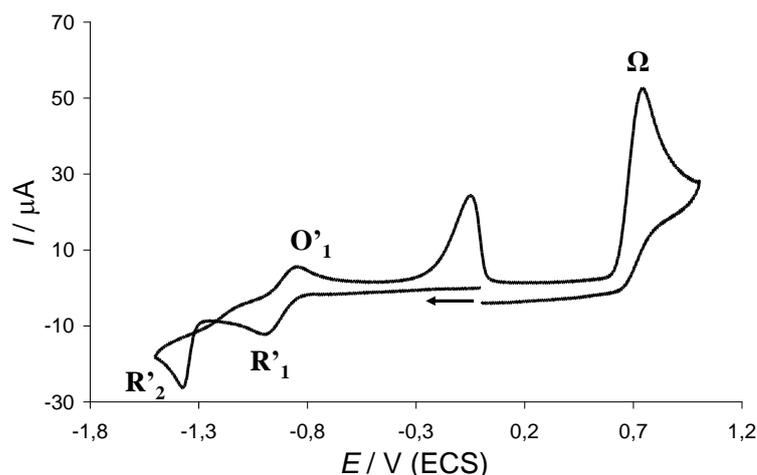
Ainsi, l'effet de stabilisation du cobalt(I) que nous recherchions apparaît pleinement dans le complexe  $\text{Co-L}_1\text{CD}$ , ce que nous n'avions pu observer à partir des cyclodextrines non fonctionnalisées. La formation de ce complexe est corroborée par le changement de couleur de la solution, que nous avons déjà commenté lors des études par spectrophotométrie UV-Visible du chapitre précédent.

En inversant le sens de balayage à une valeur de potentiel plus négative, on met en évidence une seconde vague de réduction  $R'_2$  irréversible, au potentiel  $E_{R'_2} = -1,35$  V/ECS (Figure 61).



**Figure 61.** Voltammogramme d'une solution préparée à partir de  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$  ( $2 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) en milieu  $\text{DMF} + \text{NBu}_4\text{BF}_4$  ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) à une électrode de carbone vitreux ( $\varnothing = 3 \text{ mm}$ ) à  $v = 100 \text{ mV.s}^{-1}$  en présence de 1 équivalent de  $\text{L}_1\text{CD}$

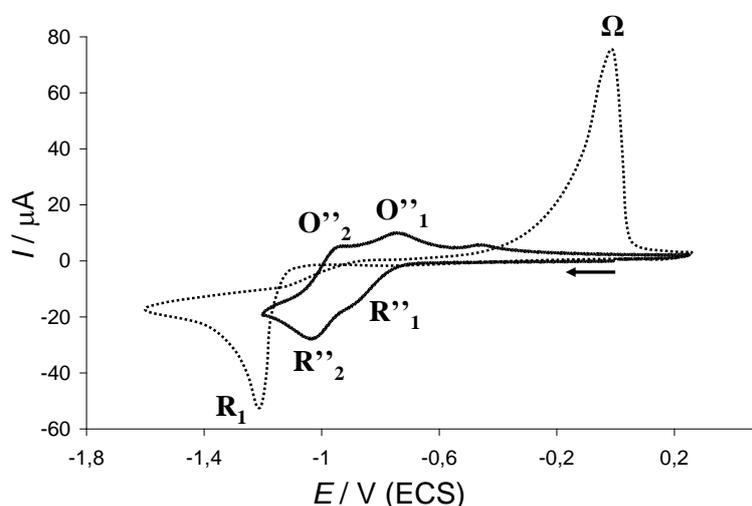
La vague  $R'_2$  est associée à l'apparition, au balayage retour, de la vague de redissolution anodique  $\Omega$ , témoignant de la présence de cobalt solide. Le comportement électrochimique au niveau de  $R'_2$  correspond donc à la réduction du cobalt(I) électrogénéré au potentiel  $R'_1$  en cobalt(0), spontanément suivie de la réaction de nucléation du cobalt(0) en cobalt solide.  $\text{CoBr}_2$  présente le même comportement électrochimique que  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$  sur cette échelle de potentiel, comme le montre la figure suivante (Figure 62), mise à part la vague  $\text{O}_{\text{Br}}$  correspondant à l'oxydation des bromures.



**Figure 62.** Voltammogramme d'une solution préparée à partir de  $\text{CoBr}_2$  ( $2 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) en milieu  $\text{DMF} + \text{NBu}_4\text{BF}_4$  ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) à une électrode de carbone vitreux ( $\varnothing = 3 \text{ mm}$ ) à  $v = 100 \text{ mV.s}^{-1}$  en présence de 1 équivalent de  $\text{L}_1\text{CD}$

Après avoir mis en évidence l'effet de stabilisation du cobalt(I) en présence d'un équivalent du ligand  $L_1CD$ , nous nous sommes interrogés sur le rôle effectif joué par l'entité cyclodextrine dans la complexation du cobalt. En effet, la stabilité du complexe formé pourrait reposer essentiellement sur le caractère basique, au sens de Lewis, des atomes d'azote du « bras » fonctionnalisé noté  $L_1$ , ou faire également intervenir la partie cyclodextrine à proprement parler. Dans ce contexte, nous avons étudié spécifiquement la complexation du cobalt avec le ligand  $L_1$ , dont la structure rappelons-le, correspond au bras fonctionnalisé de  $L_1CD$  sans la cyclodextrine, alors remplacée par un noyau aromatique.

Les voltamogrammes d'une solution de bromure de cobalt en milieu DMF en absence et présence d'un équivalent de  $L_1$  sont représentés sur la figure ci-après.



**Figure 63.** Voltamogramme d'une solution préparée à partir de  $CoBr_2$  ( $2\text{ mmol.L}^{-1}$ ) en milieu DMF +  $NBu_4BF_4$  ( $0,1\text{ mol.L}^{-1}$ ) à une électrode de carbone vitreux ( $\varnothing = 3\text{ mm}$ ) à  $v = 100\text{ mV.s}^{-1}$  en absence (...) et présence (—) de 1 équivalent de  $L_1$

L'ajout du ligand à la solution entraîne un changement de couleur bleu à jaune, analogue à celui observé lors de l'addition de  $L_1CD$ . Nous observons avec  $L_1$  l'apparition de deux vagues de réduction d'allure réversible  $R''_1$  et  $R''_2$  à respectivement  $-0,88\text{ V/ECS}$  et  $-1,04\text{ V/ECS}$ . Ces deux nouvelles vagues se recouvrent partiellement et on note la disparition de la vague  $\Omega$ . Ces deux vagues  $R''_1$  et  $R''_2$  correspondent vraisemblablement à la réduction d'un complexe cobalt(II)- $L_1$  en deux étapes monoélectroniques, ce comportement rédox étant proche de celui déjà décrit pour un complexe bidentate de cobalt similaire ( $CoBr_2bpy$ ).<sup>116</sup>

La différence entre les voltamogrammes des complexes Co-L<sub>1</sub> et Co-L<sub>1</sub>CD est surtout observé au niveau de la valeur de potentiel des vagues de réduction, comme le rappelle le tableau ci-dessous :

CoBr <sub>2</sub> / L <sub>1</sub>	E <sub>R''1</sub> = -0.88 V/ECS	E <sub>R''2</sub> = -1.04 V/ECS
CoBr <sub>2</sub> / L <sub>1</sub> CD	E <sub>R'1</sub> = -1,03 V/ECS	E <sub>R'2</sub> = -1,37 V/ECS

**Tableau 4**

Ces valeurs de potentiel de réduction des complexes Co-L<sub>1</sub> et Co-L<sub>1</sub>CD traduisent des différences significatives dans les énergies de complexation du cobalt pour les trois degrés d'oxydation (+II), (+I) et (0). La cyclodextrine introduit donc une forme de complexation du métal très spécifique en plus de l'effet propre au bras azoté dans le complexe Co-L<sub>1</sub>CD.

A la solution précédente constituée de bromure de cobalt et de ligand L<sub>1</sub> à équimolarité, a été ajouté un excès de cyclodextrine native, afin de voir si la double présence de cyclodextrine et de L<sub>1</sub>, tous deux en solution dans le DMF, peut permettre de retrouver le voltamogramme observé pour le complexe Co- L<sub>1</sub>CD. En fait, l'ajout de cyclodextrine même en large excès ne permet pas d'observer de modification du voltamogramme du complexe cobalt(II)-L<sub>1</sub> présenté sur la Figure 63 .

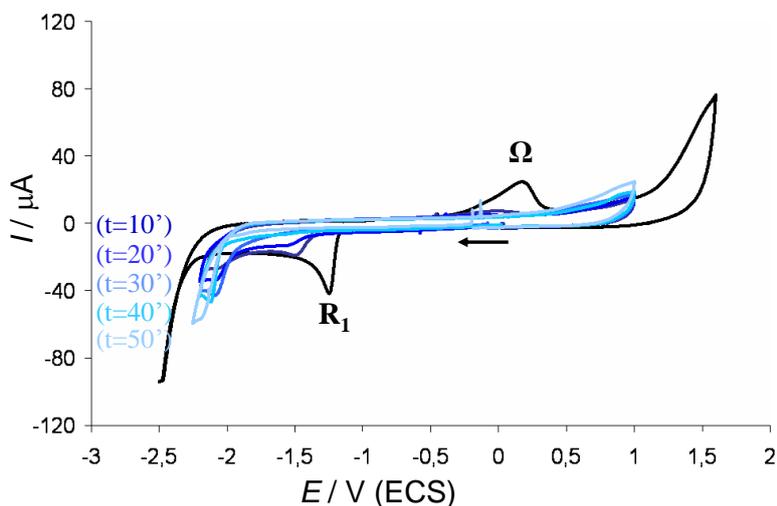
Il semble donc que le comportement électrochimique du complexe cobalt(II)-L<sub>1</sub>CD ne soit pas une combinaison simple de celui des complexes du cobalt avec le ligand L<sub>1</sub> et la cyclodextrine pris séparément, et que la forme de complexation obtenue dans le composé de coordination Co-L<sub>1</sub>CD soit une propriété structurale intrinsèque du ligand L<sub>1</sub>CD. En d'autres termes, la stabilisation du cobalt(I) obtenue dans le cas du premier ligand L<sub>1</sub>CD n'est associée ni à la seule unité iminopyridine, ni à la seule cyclodextrine.

A ce stade, les informations procurées par la voltamétrie, la spectrophotométrie et la RMN ne permettent pas d'établir de relations entre la structure et les propriétés rédox observées. Dans un solvant polaire, une inclusion partielle du bras L<sub>1</sub> dans la cavité de la cyclodextrine pourrait être envisagée, l'entité cyclodextrine jouant alors le rôle de seconde sphère de coordination du cobalt. Si une telle conformation du complexe Co-L<sub>1</sub>CD s'avérait intervenir en milieu DMF, on ne pourrait par contre pas l'expliquer par les seules interactions hydrophobes du ligand L<sub>1</sub> avec la cavité.

Cette étude montre qu'il est possible de générer, à l'échelle de temps de la voltamétrie, des intermédiaires de cobalt(I) - voire de cobalt(0) - stabilisés dans une sphère de coordination associant une cyclodextrine et un bras complexant iminopyridine.

## 2. Complexe cobalt(II)-L<sub>2</sub>CD

Comme nous l'avons évoqué au chapitre précédent, nous avons préparé le ligand L<sub>2</sub>CD avec l'objectif de procurer une plus grande flexibilité au bras coordinant azoté. Les voltamogrammes suivants présentent l'évolution dans le temps d'une solution de bromure de cobalt en absence et présence d'un équivalent de L<sub>2</sub>CD.

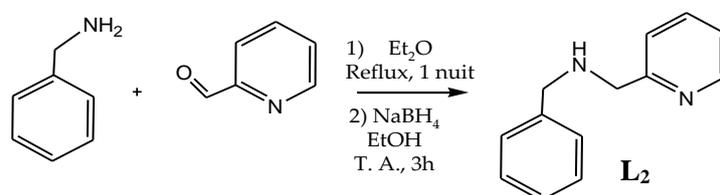


**Figure 64.** Voltamogramme d'une solution préparée à partir de  $\text{CoBr}_2$  ( $2 \text{ mmol.L}^{-1}$ ), en milieu  $\text{DMF} + \text{NBu}_4\text{BF}_4$  ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) à une électrode de carbone vitreux ( $\Phi = 3 \text{ mm}$ ) à  $v = 100 \text{ mV.s}^{-1}$  en absence (trait noir) et présence de 1 équivalent de L<sub>2</sub>CD relevé à  $t = 10, 20, 30, 40$  et  $50$  minutes

Les voltamogrammes enregistrés évoluent considérablement tout au long des 50 minutes suivant l'addition du ligand L<sub>2</sub>CD. A la vague R<sub>1</sub> se substitue une vague de réduction d'intensité plus faible qui se déplace progressivement vers des valeurs de potentiel plus négatives, alors que dans le même temps la couleur de la solution passe du bleu au jaune. Après 50 minutes, plus aucun signal correspondant à la réduction du cobalt(II) n'est observé dans la fenêtre de potentiel explorée.

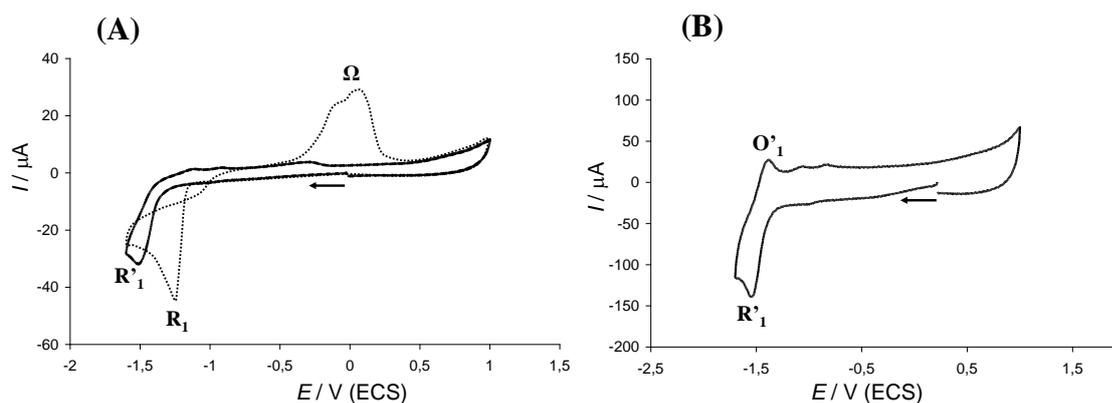
Le comportement électrochimique ainsi que le changement de couleur de la solution indiquent la formation lente d'un complexe entre  $\text{Co}^{2+}$  et le ligand  $\text{L}_2\text{CD}$ . Ce complexe  $\text{Co-L}_2\text{CD}$  ne permet pas d'observer la réduction du cobalt(II) dans la fenêtre de potentiel explorée. Ce résultat surprenant par rapport aux propriétés du complexe  $\text{Co-L}_1\text{CD}$  nous a incité à regarder séparément le comportement électrochimique d'un complexe où le cobalt est associé au seul ligand  $\text{L}_2$  préalablement synthétisé, pour différencier les contributions de la cyclodextrine et du bras azoté  $\text{L}_2$  dans la complexation du cobalt(II).

Sur le plan préparatif,  $\text{L}_2$  est obtenu en réduisant  $\text{L}_1$  par le borohydrure de sodium, comme l'illustre le schéma suivant (les détails de la synthèse sont présentés dans la Partie Expérimentale).



**Figure 65.** Préparation du ligand  $\text{L}_2$

Les voltammogrammes obtenus à partir d'une solution équimolaire de  $\text{CoBr}_2$  et de  $\text{L}_2$  sont présentés sur la figure ci-dessous.



**Figure 66.** Voltammogramme d'une solution préparée à partir de  $\text{CoBr}_2$  ( $2 \text{ mmol.L}^{-1}$ ), en milieu  $\text{DMF} + \text{NBu}_4\text{BF}_4$  ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) à une électrode de carbone vitreux ( $\Phi = 3 \text{ mm}$ ) en absence (...) et présence (—) de 1 équivalent de  $\text{L}_2$  à  $v = 100 \text{ mV.s}^{-1}$  (A) et  $v = 2 \text{ V.s}^{-1}$  (B)

En présence de  $L_2$  on observe l'apparition d'une nouvelle vague de réduction  $R'_1$  ( $E_{R'_1} = -1,51$  V/ECS) qui n'évolue pas dans le temps. Un complexe stable se forme donc entre  $Co^{2+}$  et  $L_2$ . La vague  $R'_1$  n'est plus associée au pic de redissolution anodique  $\Omega$ . Par ailleurs la vague  $R'_1$  devient réversible lorsque la vitesse de balayage augmente (et que la fenêtre de temps diminue), nous indiquant que l'espèce électrogénérée au niveau de  $R'_1$ , attribuée à un complexe de cobalt(I), est stable durant les quelques 0,25 secondes écoulées entre sa formation et son oxydation au niveau de  $O'_1$ .

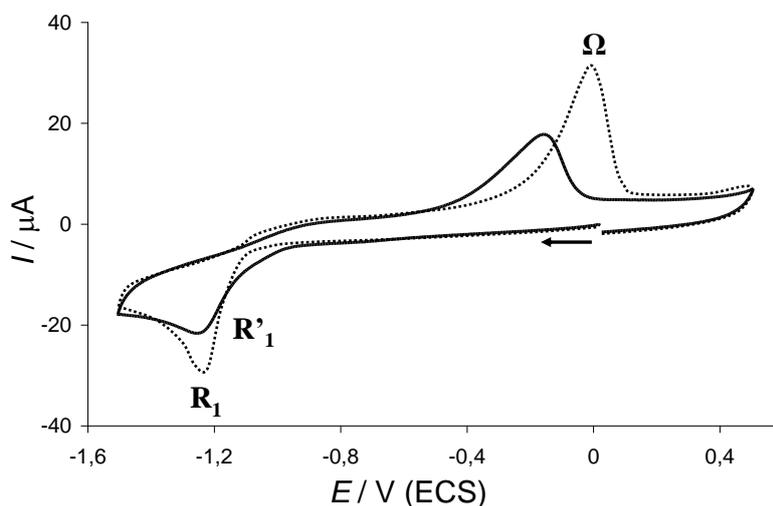
Le ligand aminopyridine  $L_2$  forme donc un complexe avec le cobalt(II) et permet de stabiliser le cobalt(I) sur une échelle de temps de l'ordre de la seconde. Lorsque ce même motif coordinant est associé de façon covalente à une cyclodextrine dans le ligand  $L_2CD$ , nous observons un comportement très différent. Nous pouvons invoquer une plus grande flexibilité du bras fonctionnalisé  $L_2$  par rapport à  $L_1$  pour envisager des différences de conformation entre les deux ligands  $L_1CD$  et  $L_2CD$ , différences qui se répercuteraient sur leurs complexes avec le cobalt.

La « disparition » progressive de la vague de réduction du cobalt(II) observée en voltamétrie cyclique pour le système  $CoBr_2-L_2CD$  est à rapprocher de celle déjà commentée pour le système  $CoBr_2-RAMEB$  pour lequel la vague de réduction du cobalt(II) disparaissait progressivement avec l'excès de RAMEB. Sans reprendre en intégralité la discussion amorcée pour la RAMEB, nous interprétons l'absence d'électroactivité du cobalt(II) comme provenant d'une conformation particulière du complexe formé entre  $L_2CD$  et le cobalt qui isole le cobalt(II). Ici encore, le déplacement thermodynamique de la vague de réduction par un strict effet complexant de  $L_2CD$  nous paraît peu vraisemblable.

### 3. Complexe cobalt(II)-L<sub>3</sub>CD

Ce paragraphe aborde le comportement électrochimique du complexe Co-L<sub>3</sub>CD, dont le ligand L<sub>3</sub>CD possède un site de coordination supplémentaire le classant formellement dans la famille des ligands tridentates.

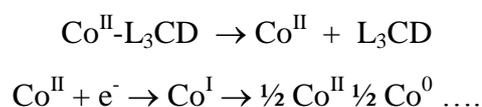
Les voltamogrammes enregistrés en milieu DMF à partir d'une solution de bromure de cobalt en absence et présence d'un équivalent du ligand L<sub>3</sub>CD, sont présentés ci-dessous.



**Figure 67.** Voltammogramme d'une solution préparée à partir de  $\text{CoBr}_2$  ( $2 \text{ mmol.L}^{-1}$ ), en milieu  $\text{DMF} + \text{NBu}_4\text{BF}_4$  ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) à une électrode de carbone vitreux ( $\varnothing = 3 \text{ mm}$ ), à  $v = 100 \text{ mV.s}^{-1}$  en absence (...) et présence (—) de 1 équivalent de  $\text{L}_3\text{CD}$

La présence d'un équivalent de ligand L<sub>3</sub>CD entraîne une diminution simultanée de l'intensité des vagues R<sub>1</sub> et Ω, accompagnée d'un « aplatissement » de l'allure de la vague R<sub>1</sub>. La couleur de la solution change lors de l'ajout de L<sub>3</sub>CD en passant du bleu au jaune, confirmant la formation d'un complexe entre le cobalt(II) et L<sub>3</sub>CD.

Cependant, les voltammogrammes ne montrent pas de différence spectaculaire des propriétés rédox du nouveau complexe par rapport au voltammogramme de  $\text{CoBr}_2$ . La forme générale du voltammogramme pourrait dans ce contexte provenir d'un équilibre préalable de dissociation du complexe  $\text{Co}^{\text{II}}\text{-L}_3\text{CD}$ , électro-inactif dans la fenêtre de potentiel explorée, libérant  $\text{Co}^{2+}$ , phénomène qui a déjà été observé avec des dérivés du ferrocène.<sup>122</sup> On aurait alors la séquence :



**Figure 68**

La réduction du cobalt(II) serait donc régie cinétiquement et thermodynamiquement par un équilibre préalable de dissociation du complexe  $\text{Co}^{\text{II}}\text{-L}_3\text{CD}$ . Nous n'avons malheureusement pas disposé d'une quantité de ligand suffisante pour entreprendre une étude plus approfondie, notamment en spectrophotométrie UV-Visible, ce qui aurait permis de conforter cette hypothèse. Nous avons dans ce contexte renoncé à évaluer la réactivité du complexe  $\text{Co-L}_3\text{CD}$  vis-à-vis des halogénures organiques dans la suite de ce chapitre.

Il ressort de ces résultats que les complexes  $\text{CoL}_1\text{CD}$  et  $\text{CoL}_2\text{CD}$ , a priori proches sur le plan structural, présentent un comportement électrochimique distinct qui suggère de fortes différences structurales ou tout au moins conformationnelles dans le DMF. Ainsi, des modifications fonctionnelles qui semblent mineures à l'échelle de la structure des deux ligands  $\text{L}_1\text{CD}$  et  $\text{L}_2\text{CD}$  produisent des effets majeurs sur la complexation et l'accessibilité du cobalt.

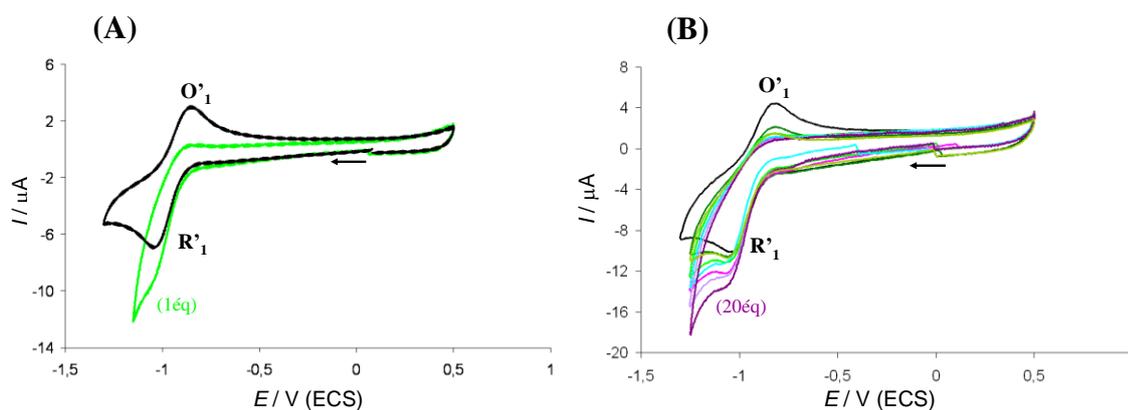
<sup>122</sup> C. Amatore, O. Buriez, J.-M. Heldt, E. Labbé, A. Vessières, G. Jaouen, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 8195

### C. Activation d'halogénures benzyliques et aromatiques par le complexe bas-valent $\text{Co}^{\text{I}}\text{-L}_1\text{CD}$

Nous allons dans ce dernier paragraphe évaluer la réactivité du cobalt(I) électrogénéré associé au ligand  $\text{L}_1\text{CD}$  vis-à-vis d'halogénures benzyliques et aromatiques. Comme nous l'avons mentionné au début du chapitre, ces substrats peuvent former des complexes d'inclusion avec les cyclodextrines en milieu de polarité suffisante (l'utilisation de l'eau en tant que solvant reste bien sûr un objectif à terme). Nous avons malgré tout réalisé cette étude dans le DMF, dans la mesure où nous souhaitons étudier la possibilité d'activer les liaisons carbone ( $\text{sp}^3$  ou  $\text{sp}^2$ )-halogène de ces composés par le cobalt(I) électrogénéré et dans ce contexte les travaux de la littérature auxquels nous pouvons nous référer et comparer nos résultats concernent des solvants de ce type.

#### 1. Comportement électrochimique du complexe $\text{Co-L}_1\text{CD}$ en présence d'halogénures benzyliques

La première famille de substrats vers laquelle nous avons orienté notre étude est celle des halogénures benzyliques. Les voltamogrammes cycliques enregistrés à partir d'une solution équimolaire de  $\text{CoBr}_2$  et du ligand  $\text{L}_1\text{CD}$ , en absence et présence de bromures benzyliques sont présentés sur la Figure 69.

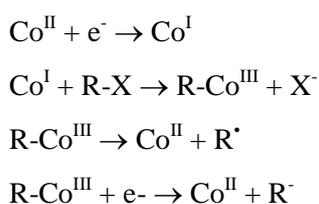


**Figure 69.** Voltamogrammes de  $\text{CoBr}_2 + \text{L}_1\text{CD}$  (2 mmol.L<sup>-1</sup>), en milieu DMF +  $\text{NBu}_4\text{BF}_4$  (0,1 mol.L<sup>-1</sup>) à une électrode de carbone vitreux ( $\text{Ø} = 3$  mm) à  $v = 100$  mV.s<sup>-1</sup> en absence (trait noir) et présence de 1 équivalent de bromure de 4-cyanobenzyle (A) et de quantités croissantes de bromure de benzyle (B)

Dès l'ajout d'un équivalent de bromure de 4-cyanobenzyle (Br-CH<sub>2</sub>-Ph-CN) (Figure 69-A) par rapport au complexe de cobalt, nous observons une perte totale de réversibilité de la vague de réduction R'<sub>1</sub>, ainsi qu'une augmentation de son intensité. Pour le dérivé non substitué, le bromure de benzyle (Br-CH<sub>2</sub>-Ph) (Figure 69-B), cet effet est moins marqué et n'apparaît significativement que pour des excès plus importants.

L'évolution du comportement électrochimique du complexe cobalt-L<sub>1</sub>CD témoigne d'une réaction chimique entre le cobalt(I) électrogénéré au niveau de R'<sub>1</sub> et le bromure benzylique. En effet, la perte de réversibilité révèle la « consommation » du cobalt(I) dans la couche de diffusion. L'augmentation d'intensité observée sur la vague R'<sub>1</sub> correspond à la réduction d'une espèce issue de la réaction entre Co<sup>I</sup> et l'halogénure benzylique.

L'étude électroanalytique du mécanisme de la catalyse de la réduction des halogénures benzyliques par des complexes de cobalt(I) a été étudiée avec des complexes de type Co-Salen notamment par E. Vianello.<sup>123</sup> Le mécanisme envisagé par E. Vianello pour l'activation d'halogénures benzyliques par le cobalt(I) produit un intermédiaire alkylcobalt(III) selon un mécanisme S<sub>N</sub>2 qui peut soit se décomposer en radical alkyl R<sup>•</sup> et cobalt(II), soit subir une étape de réduction supplémentaire générant l'anion R<sup>-</sup> :



**Figure 70.** Mécanisme mis en jeu lors de l'activation d'halogénures d'alkyles par le cobalt(II)

<sup>123</sup> (a) A. A. Isse, A. Gennaro, E. Vianello, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 1613; (b) A.A. Isse, A. Gennaro, E. Vianello, *J. Electroanal. Chem.* **1998**, 444, 241

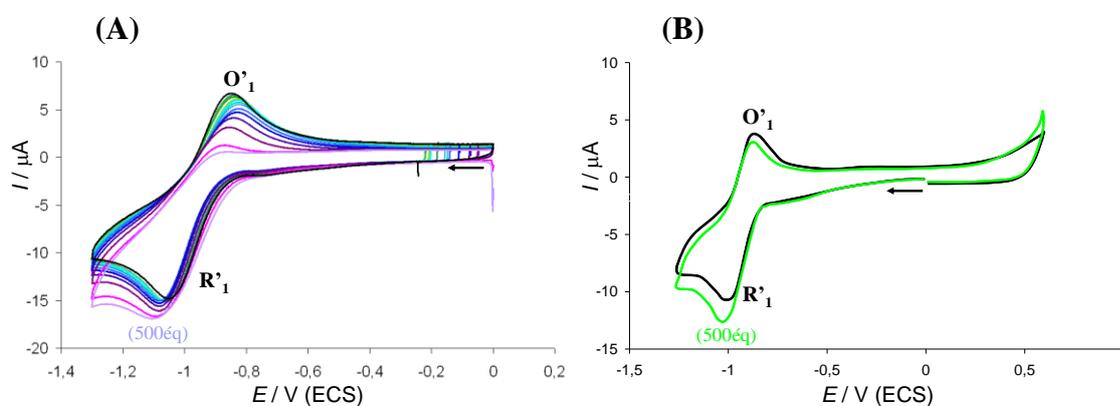
Quelle que soit l'évolution de l'intermédiaire alkylcobalt(III), la réduction électrochimique du précurseur  $\text{Co}^{\text{II}}$ -Salen en présence d'un excès d'halogénure benzylique conduit à une augmentation de l'intensité de la vague de réduction, dans la mesure où le  $\text{Co}^{\text{II}}$ -Salen initial est régénéré. Les voltamogrammes de la Figure 69 obtenus avec deux bromures benzyliques différents correspondent bien à cette description. En effet, la perte de réversibilité de la vague  $\text{R}'_1$  et l'augmentation du courant de réduction sont d'autant plus marqués que la liaison C-Br du bromure benzylique est activée et que sa concentration est grande par rapport à celle de  $\text{Co-L}_1\text{CD}$ . Ainsi, le cobalt(I) électrogénéré au sein du complexe  $\text{Co-L}_1\text{CD}$  présente vis-à-vis des bromures benzyliques une réactivité en accord avec les mécanismes déjà décrits avec des complexes de cobalt. Notre objectif étant d'évaluer la réactivité des complexes cobalt-cyclodextrine vis-à-vis de divers substrats et non d'approfondir un mécanisme spécifique, nous n'avons pas conduit une étude mécanistique plus poussée sur l'exemple des bromures benzyliques. En effet, les étapes réactionnelles énumérées ci-dessus ne tiennent pas compte des possibles réactions inverses (pour les deux dernières étapes) qui sont évoquées dans les études de mécanisme et qui compliquent les voltamogrammes.

Si l'on considère que l'augmentation relative de l'intensité de la vague  $\text{R}'_1$  est représentative de la quantité d'intermédiaire alkylcobalt(III) formé (les étapes de réduction électrochimiques étant considérées comme très rapides par rapport à cette réaction chimique), il est possible de donner l'ordre de grandeur de la constante cinétique de formation de cet intermédiaire. Un calcul très approximatif - effectué en assimilant l'augmentation relative d'intensité de la vague  $\text{R}'_1$  à la proportion de  $\text{Co}^{\text{I}}$  ayant réagi sur une durée correspondant au temps écoulé entre le pied et le pic de la vague - donne  $k_{add} = 6 \text{ mol.L}^{-1}.\text{s}^{-1}$  pour le bromure de benzyle et  $k_{add} = 120 \text{ M}^{-1}.\text{s}^{-1}$  pour le bromure de 4-cyanobenzyle, ce qui est dans l'ordre attendu compte tenu des différences d'énergie de la liaison carbone-brome de ces deux composés (248  $\text{kJ.mol}^{-1}$  pour  $\text{Ph-CH}_2\text{-Br}$  et 227  $\text{kJ.mol}^{-1}$  pour  $\text{CN-Ph-CH}_2\text{-Br}$ ).<sup>124</sup>

---

<sup>124</sup> X.-M. Zhang, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1993**, 2, 2275

En présence cette fois-ci de chlorures benzyliques, on obtient les voltamogrammes de la Figure 71:



**Figure 71.** Voltamogramme des solutions équimolaires préparées à partir de  $\text{CoBr}_2$  ( $2 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) et de 1 équivalent de  $\text{L}_1\text{CD}$ , en milieu  $\text{DMF} + \text{NBu}_4\text{BF}_4$  ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) à une électrode de carbone vitreux ( $\varnothing = 3 \text{ mm}$ ) à  $v = 100 \text{ mV.s}^{-1}$  en absence (trait noir) et présence de 1 à 500 équivalents de chlorure de 4-cyanobenzyle (A) et de 500 équivalents de chlorure de benzyle (B)

On remarque dans le cas de l'ajout de chlorures benzyliques au complexe cobalt- $\text{L}_1\text{CD}$  que seul le dérivé substitué par un groupement cyano (Figure 71-A) modifie significativement l'allure des voltamogrammes.

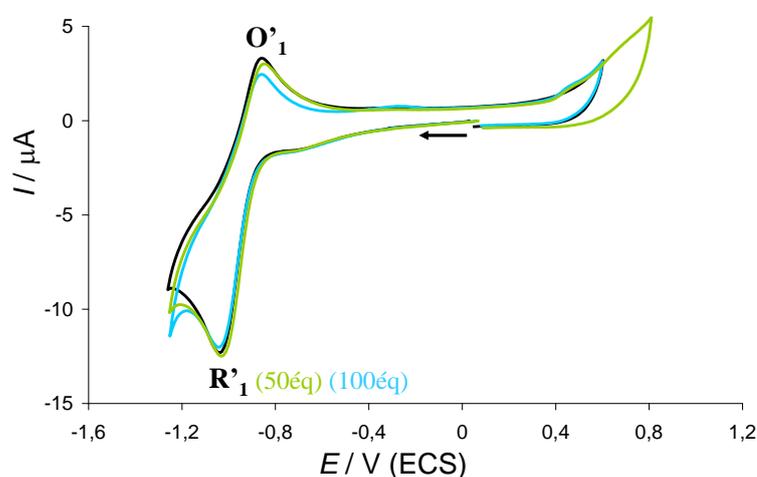
On retrouve pour ce composé, de façon plus atténuée la perte progressive de réversibilité et l'augmentation d'intensité de la vague  $\text{R}'_1$  décrite dans le cas des bromures. Un intermédiaire alkylcobalt(III) est vraisemblablement formé à partir des chlorures benzyliques et du cobalt(I) électrogénéré à partir de  $\text{Co-L}_1\text{CD}$ . Pour le chlorure de benzyle non substitué, cette réaction, trop lente à l'échelle de temps de la voltamétrie cyclique, n'est pas observée, même à très forte concentration en dérivé halogéné.

En résumé, le complexe  $\text{Co}^{\text{I}}\text{-L}_1\text{CD}$  s'avère réactif vis-à-vis des halogénures benzyliques en mettant vraisemblablement en jeu la formation d'intermédiaires alkylcobalt(III) dont les caractéristiques cinétiques dépendent de l'énergie de la liaison carbone - halogène, à savoir que les bromures sont plus réactifs que les chlorures et que les groupements électroattracteurs accélèrent la réaction pour une même série halogénée.

## 2. Activation d'halogénures aromatiques

Notre premier choix de dérivé aromatique s'est porté sur le *p*-bromobenzoate d'éthyle (Br-Ph-CO<sub>2</sub>Et). Cependant, même un large excès de ce dérivé bromé par rapport au précurseur Co-L<sub>1</sub>CD n'a pas permis d'observer de modification sur les voltamogrammes. Nous nous sommes alors orientés vers la série aromatique iodée, en sélectionnant le *p*-iodobenzoate d'éthyle (I-Ph-CO<sub>2</sub>Et).

La Figure 72 suivante présente les voltamogrammes du complexe Co-L<sub>1</sub>CD dans le DMF, en absence et présence de 50 et 100 équivalents de *p*-iodobenzoate d'éthyle.

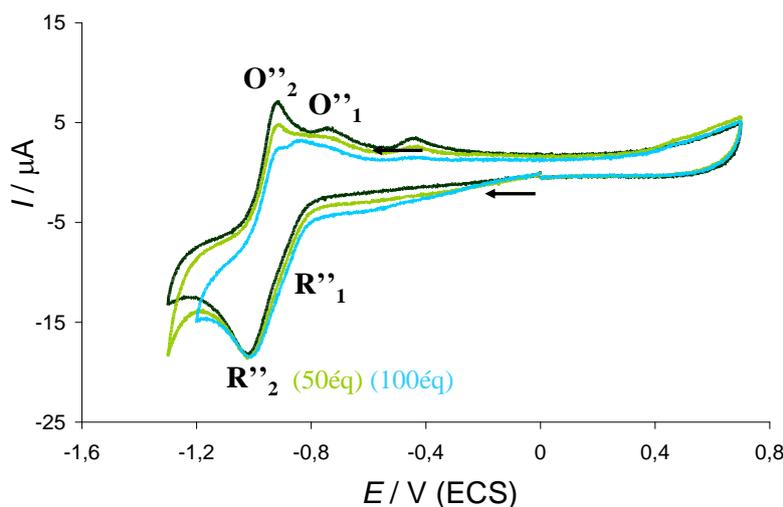


**Figure 72.** Voltamogramme d'une solution équimolaire préparée à partir de  $\text{CoBr}_2$  ( $2 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) et de 1 équivalent de  $\text{L}_1\text{CD}$ , en milieu  $\text{DMF} + \text{NBu}_4\text{BF}_4$  ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) à  $v = 100 \text{ mV.s}^{-1}$  à une électrode de carbone vitreux ( $\varnothing = 3 \text{ mm}$ ) en absence (trait noir) et présence de 50 et 100 équivalents de *p*-iodobenzoate d'éthyle

Les voltamogrammes sont peu affectés par la présence du *p*-iodobenzoate d'éthyle. La légère perte de réversibilité de la vague R'<sub>1</sub> indique qu'une faible proportion du cobalt(I) électrogénéré a réagi avec l'halogénure aromatique. En nous reportant aux rappels bibliographiques du début de ce chapitre, la réaction entre le cobalt(I) et I-Ph-CO<sub>2</sub>Et est très vraisemblablement une addition oxydante, formant un complexe arylcobalt(III).

Lors de ces mêmes rappels bibliographiques, nous avons évoqué la possibilité de réduire l'intermédiaire arylcobalt(III) au même potentiel que le précurseur catalytique de cobalt(II). Dans la mesure où nous n'observons pas d'augmentation du courant de réduction sur la vague  $R'_1$  en présence d'iodure aromatique, on peut envisager soit que l'intermédiaire n'a pas le temps de se former entre le pied et le pic de la vague  $R'_1$  (soit sur une durée de l'ordre de 1 seconde), soit que l'intermédiaire arylcobalt(III) se réduit à des potentiels plus négatifs. En milieu DMF/pyridine, ce même substrat était considéré comme très réactif vis-à-vis des complexes de cobalt électrogénérés à partir de  $\text{CoBr}_2$  (addition oxydante de constante supérieure à  $7000 \text{ l.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$ ).<sup>116</sup>

Nous avons alors examiné le comportement électrochimique du complexe  $\text{Co-L}_1$  afin de voir si cette faible réactivité n'était pas propre au complexe formé entre le cobalt et le seul bras azoté  $\text{L}_1$ . La Figure 73 montre les voltamogrammes cycliques obtenus à partir du complexe  $\text{Co-L}_1$  en absence et présence de *p*-iodobenzoate d'éthyle.

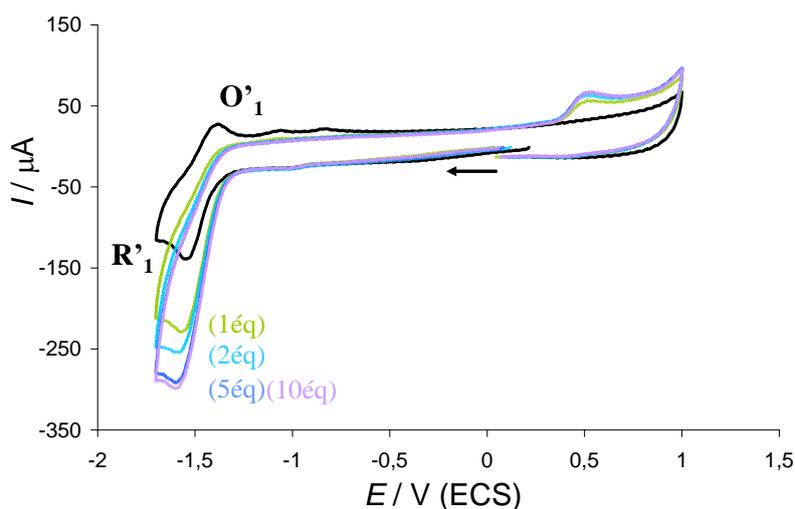


**Figure 73.** Voltamogramme d'une solution équimolaire préparée à partir de  $\text{CoBr}_2$  ( $2 \text{ mmol.L}^{-1}$ ), et 1 équivalent de  $\text{L}_1$ , en milieu DMF +  $\text{NBu}_4\text{BF}_4$  ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) à une électrode de carbone vitreux ( $\varnothing = 3 \text{ mm}$ ) à  $v = 100 \text{ mV.s}^{-1}$  en absence (trait noir) et présence de 50 et 100 équivalents de  $\text{IPhCO}_2\text{Et}$

Pour les mêmes rapports de concentration entre  $\text{I-Ph-CO}_2\text{Et}$  et  $\text{Co-L}_1$  (50 et 100 équivalents), les voltamogrammes restent peu affectés par la présence de l'iodure aromatique, tout comme ce qui était observé avec le complexe  $\text{Co-L}_1\text{CD}$ . L'addition d'un excès (100 équivalents) de cyclodextrine native ne modifie pas les voltamogrammes cycliques obtenus.

Il apparaît que le complexe formé entre le cobalt et un motif iminopyridine ne permet pas de générer une espèce du cobalt(I) réactive vis-à-vis des halogénures aromatiques, même fortement activés comme le *p*-iodobenzoate d'éthyle. Nous avons alors enregistré les voltamogrammes du complexe formé entre le cobalt et le ligand L<sub>2</sub> pour comparer la réactivité des complexes Co-L<sub>1</sub> et Co-L<sub>2</sub> vis-à-vis du même iodure aromatique.

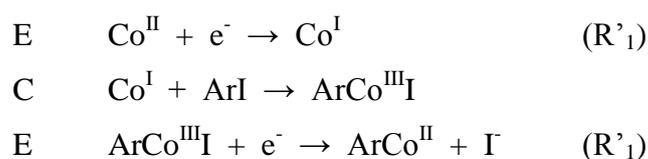
Nous rappelons que le complexe Co-L<sub>2</sub> présente une vague partiellement réversible à une vitesse de balayage de 2 V.s<sup>-1</sup> indiquant une stabilisation de l'espèce cobalt(I) électrogénérée sur cette fenêtre de temps. La Figure 74 présente les voltamogrammes cycliques obtenus, à partir d'une solution de tétrafluoroborate de cobalt, après addition d'un équivalent du ligand L<sub>2</sub>, en absence et présence de quantités croissantes de *p*-iodobenzoate d'éthyle, à cette même vitesse de balayage.



**Figure 74.** Voltamogramme d'une solution équimolaire préparée à partir de  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$  ( $2 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) et 1 équivalent de L<sub>2</sub>, en milieu DMF +  $\text{NBu}_4\text{BF}_4$  ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) à une électrode de carbone vitreux ( $\varnothing = 3 \text{ mm}$ ) en absence (trait noir) et présence de 1, 2, 5 et 10 équivalents de *p*-iodobenzoate d'éthyle, à  $v = 2 \text{ V.s}^{-1}$

L'ajout de quantités croissantes de *p*-iodobenzoate d'éthyle entraîne une perte de réversibilité de la vague initiale, ainsi qu'une augmentation progressive de l'intensité de la vague R'1 jusqu'à une valeur double de l'intensité initiale. Ce comportement est beaucoup plus proche de celui décrit pour l'activation d'halogénures d'aryles avec le complexe cobalt(I)-pyridine.<sup>116</sup>

Nous sommes ici en présence d'un mécanisme ECE impliquant la réduction du cobalt(II) en cobalt(I), l'addition oxydante de ce dernier dans la liaison C-I suivie de la réduction de l'intermédiaire arylcobalt(III) formé :



**Figure 75.** Mécanisme ECE mis en jeu lors de l'activation de l'halogénure aromatique à partir de cobalt(II)

Associé au ligand aminopyridine L<sub>2</sub>, le cobalt présente donc la réactivité attendue vis à vis de l'iodure aromatique sélectionné. Les complexes Co-L<sub>1</sub> et Co-L<sub>1</sub>CD, caractérisés par le motif iminopyridine du ligand, s'avèrent peu réactifs vis-à-vis des halogénures aromatiques. La fonction imine introduit donc un degré de stabilisation supplémentaire pour le cobalt(I), indépendamment de l'encombrement lié à la cyclodextrine. Cette propriété, remise dans le contexte d'un procédé multiétapes catalysé au cobalt, pourrait accroître la durée de vie d'intermédiaires réactionnels organocobalt et in fine orienter la réaction et modifier la distribution des produits formés.

## IV. Conclusion

Nous venons de présenter le comportement électrochimique de complexes de cobalt associés à des cyclodextrines selon divers modes de complexation, mettant en jeu soit des cyclodextrines non fonctionnalisées, soit des cyclodextrines modifiées de façon covalente par un motif complexant azoté. Cette approche expérimentale a fourni des informations importantes quant à la disponibilité et la réactivité du cobalt dans ces complexes. En effet, le cobalt forme dans le DMF un complexe très spécifique avec la RAMEB, rendant le cobalt électro-inactif. Les cyclodextrines natives et perméthylées n'ont pas montré de comportement analogue en présence de cobalt. Les propriétés structurales de la cyclodextrine conditionnent donc ce premier type d'association entre le cation métallique et la cyclodextrine.

Ensuite, les trois complexes formés entre le cobalt et les cyclodextrines fonctionnalisées  $L_1CD$ ,  $L_2CD$  et  $L_3CD$  ont des comportements électrochimiques très différents malgré des différences de squelette mineures ( $L_1CD$  et  $L_2CD$ ). Dans le DMF, les complexes  $Co-L_xCD$  ( $x = 1, 2$  ou  $3$ ) adoptent vraisemblablement des conformations très spécifiques qui aboutissent à des propriétés électrochimiques très différentes, les complexes avec le cobalt(II) pouvant être stables ( $L_1CD$ ) ou instables ( $L_2CD$ ). La complexation intrinsèque par le bras azoté ne permet pas de rendre compte des propriétés rédox du complexe obtenu avec le motif cyclodextrine. Chaque complexe que nous venons d'étudier présente donc un comportement électrochimique singulier qui ne représente pas une combinaison simple des propriétés complexantes de la cyclodextrine et du bras azoté.

Enfin, l'évaluation électrochimique de la réactivité du cobalt(I) électrogénéré à partir du complexe  $Co-L_1CD$  vis-à-vis d'halogénures benzyliques et aromatiques a montré que des intermédiaires organocobalt peuvent être formés à partir de précurseurs stables dans une cyclodextrine fonctionnalisée. Sur le plan cinétique, les réactions entre le cobalt(I) et les halogénures aromatiques se sont avérées lentes, ce qui était attendu compte tenu des caractéristiques stériques et structurales du ligand  $L_1CD$ . Cette propriété pourrait être exploitée pour stabiliser des intermédiaires organométalliques très réactifs en solution et ainsi envisager une évolution différente pour ces composés.

## Bibliographie Chapitre 3

- <sup>83</sup> T. Punniyarmuthy, S. Velusamy, J. Iqbal, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2329
- <sup>84</sup> A. Nishinaga, H. Tomita, *J. Mol. Catal.* **1980**, 7, 179
- <sup>85</sup> D. E. Hamilton, R. S. Drago, A. Zombeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 374
- <sup>86</sup> K. C. Gupta, A. K. Sutar, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 1420
- <sup>87</sup> A. Iwado, M. Mifune, J. Kato, J. Oda, M. Chikuma, N. Motohashi, Y. Saito, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 1831
- <sup>88</sup> Y. Brik, M. Kacimi, F. Bozon-Verduraz, M. Ziyad, *J. Catal.* **2002**, 211, 470
- <sup>89</sup> G. Cahiez, A. Moyeux, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1435
- <sup>90</sup> K.-D. Wiese, D. Obst, *Top. Organomet. Chem.* **2006**, 18, 1
- <sup>91</sup> I. U. Khand, P. L. Pauson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 379
- <sup>92</sup> K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 23, 539. Pour une revue récente : V. Gandon, C. Aubert, M. Malacria, *Chem. Commun.* **2006**, 2209
- <sup>93</sup> K. L. Brown, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2075
- <sup>94</sup> G. N. Schrauzer, *Angew. Chem. Int. Edit. Ed. Engl.* **1976**, 15, 417
- <sup>95</sup> Z. Petrovic, Z. Bugarcic, L. Marjanovic, S. J. Konstantinovic, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, 142, 393
- <sup>96</sup> C. K. Njue, B. Nuthakki, A. Vaze, J. M. Bobbitt, J. F. Rusling, *Electrochem. Commun.* **2001**, 3, 733
- <sup>97</sup> H. Gilman, M. Lichtenwalter, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 957
- <sup>98</sup> M. S. Kharasch, C. F. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2316
- <sup>99</sup> T. J. Korn, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **2003**, 12, 1892; T. Hatakeyama, S. Hashimoto, K. Ishizuka, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11949
- <sup>100</sup> H. Ohmiya, K. Wakabayashi, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Tetrahedron* **2006**, 62, 2207
- <sup>101</sup> (a) M. S. Kharasch, C. F. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 504; G. Cahiez, H. Avedissian, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6159; (b) E. Shirakawa, Y. Imazaki, T. Hayashi, *Chem. Lett.* **2008**, 37, 654.
- <sup>102</sup> K. Mizutani, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Lett.* **2004**, 33, 832
- <sup>103</sup> H. Avedissian, L. Bérillon, G. Cahiez, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6163
- <sup>104</sup> H. Fillon, C. Gosmini, J. Périchon, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 8199
- <sup>105</sup> H. Fillon, E. Le Gall, C. Gosmini, J. Périchon, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 5941
- <sup>106</sup> H. Fillon, C. Gosmini, J. Périchon, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3867
- <sup>107</sup> J. Périchon, C. Gosmini, O. Buriez, *The Chemistry of Organozinc Compounds*, Edité par Z. Rappoport et I. Marek, John Wiley and Sons **2006**, 755
- <sup>108</sup> P. Gomes, C. Gosmini, J. Périchon, *Tetrahedron* **2003**, 59, 17, 2999
- <sup>109</sup> M. Amatore, C. Gosmini, J. Périchon, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 6, 989
- <sup>110</sup> P. Gomes, H. Fillon, C. Gosmini, E. Labbé, J. Périchon, *Tetrahedron* **2002**, 58, 42, 8417
- <sup>111</sup> A. Moncomble, P. Le Floch, C. Gosmini, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 19, 4770
- <sup>112</sup> P. Gomes, C. Gosmini, J. Périchon, *Synthesis* **2003**, 12, 1909
- <sup>113</sup> (a) M. Amatore, C. Gosmini, J. Périchon, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 16, 6130; (b) M. Amatore, C. Gosmini, *Synlett* **2009**, 7, 1073
- <sup>114</sup> (a) O. Buriez, C. Cannes, J.-Y. Nédélec, J. Périchon, *J. Electroanal. Chem.* **2000**, 495, 1, 57; (b) O. Buriez, J.-Y. Nédélec, J. Périchon, *J. Electroanal. Chem.* **2001**, 506, 2, 162; (c) O. Buriez, I. Kazmierski, J. Périchon *J. Electroanal. Chem.* **2002**, 537, 1, 119; (d) K. Kecili, O. Buriez, E. Labbé, J. Périchon, *Electrochim. Acta* **2005**, 50, 12, 2377
- <sup>115</sup> (a) P. Gomes, O. Buriez, E. Labbé, C. Gosmini, J. Périchon, *J. Electroanal. Chem.* **2004**, 562, 2, 255; (b) L. Polleux, E. Labbé, O. Buriez, J. Périchon, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 16, 4678
- <sup>116</sup> O. Buriez, C. Cannes, J.-Y. Nédélec, J. Périchon, *J. Electroanal. Chem.* **2000**, 495, 57

- <sup>117</sup> O. Buriez, J.-Y. Nédelec, J. Périchon, *J. Electroanal. Chem.* **2001**, 506, 162
- <sup>118</sup> T. Matsue, D. H. Evans, T. Osa, N. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3411
- <sup>119</sup> O. Buriez, J. M. Heldt, E. Labbé, A. Vessières, G. Jaouen, C. Amatore, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 8195
- <sup>120</sup> S. Colonna, A. Manfredi, R. Annunziata, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5862
- <sup>121</sup> J. F. Stoddart, R. Zarzycki, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1988**, 107, 515
- <sup>122</sup> C. Amatore, O. Buriez, J.-M. Heldt, E. Labbé, A. Vessières, G. Jaouen, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 8195
- <sup>123</sup> (a) A. A. Isse, A. Gennaro, E. Vianello, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 1613; (b) A.A. Isse, A. Gennaro, E. Vianello, *J. Electroanal. Chem.* **1998**, 444, 241
- <sup>124</sup> X.-M. Zhang, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1993**, 2, 2275

## Annexe Chapitre 3

**Tableau récapitulatif des potentiels de pics anodiques et cathodiques**

En milieu DMF contenant $\text{NBu}_4\text{BF}_4$ ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) sur électrode de carbone vitreux ( $\varnothing = 3 \text{ mm}$ ) à $100 \text{ mV.s}^{-1}$			
Espèces mises en solution	E (exprimés en V/ECS)		
$\text{CoBr}_2$	$(R_1) -1,27$	$(\Omega) -0,01$	$(O_{\text{Br}}) 0,73$
$\text{Co}(\text{BF}_4)_2$	$(R_1) -1,31$	$(\Omega) -0,01$	
$\text{Co}(\text{BF}_4)_2 / \beta\text{-cyclodextrine}$	$(R_1) -1,31$	$(R_{\text{native}}) -2,11$	
$\text{Co}(\text{BF}_4)_2 / \text{RAMEB}$	$(R_1) -1,31$	$(R_{\text{RAMEB}}) -2,03$	
$\text{Co}(\text{BF}_4)_2 / \text{L}_1\text{CD}$	$(R'_1) -1,05$	$(R'_2) -1,35$	$(\Omega) -0,04$
$\text{CoBr}_2 / \text{L}_1\text{CD}$	$(R'_1) -1,03$	$(R'_2) -1,37$	$(\Omega) -0,04$
$\text{CoBr}_2 / \text{L}_1$	$(R''_1) -0,88$	$(R''_2) -1,04$	$(\Omega) -0,45$
$\text{CoBr}_2 / \text{L}_2$	$(R'_1) -1,51$		
$\text{CoBr}_2 / \text{L}_2 (v = 2 \text{ V.s}^{-1})$	$(R'_1) -1,56$		
$\text{CoBr}_2 / \text{L}_3\text{CD}$	$(R'_1) -1,26$	$(\Omega) -0,05$	
$\text{CoBr}_2 / \text{L}_1\text{CD} / \text{BrCH}_2\text{PhCN}$	$(R'_1) -1,04$		
$\text{CoBr}_2 / \text{L}_1\text{CD} / \text{BrCH}_2\text{Ph}$	$(R'_1) -1,07$		
$\text{CoBr}_2 / \text{L}_1\text{CD} / \text{ClCH}_2\text{PhCN}$	$(R'_1) -1,10$		
$\text{CoBr}_2 / \text{L}_1\text{CD} / \text{ClCH}_2\text{Ph}$	$(R'_1) -1,08$		
$\text{CoBr}_2 / \text{L}_1\text{CD} / \text{IPhCO}_2\text{Et}$	$(R'_1) -1,04$		
$\text{CoBr}_2 / \text{L}_1 / \text{IPhCO}_2\text{Et}$	$(R''_1) -0,88$	$(R''_2) -1,04$	
$\text{CoBr}_2 / \text{L}_2 / \text{IPhCO}_2\text{Et} (v = 2 \text{ V.s}^{-1})$	$(R'_1) -1,61$		



## **Chapitre 4**

**Préparation et Activation Electrochimique d'un Complexe  
Cu<sup>II</sup>-salen Greffé sur la Face Primaire  
d'une  $\alpha$ -Cyclodextrine.  
Vers un Mime Potentiel et Original de la  
Galactose Oxydase.**



## I. Introduction

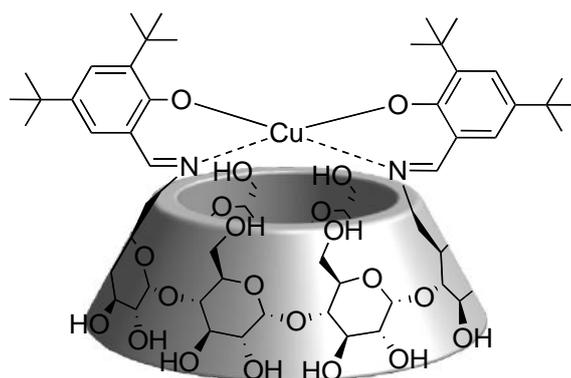
Comme nous venons de le voir dans le chapitre précédent, l'approche consistant à mono-fonctionnaliser des cyclodextrines par des ligands azotés bi- et tri-dentate permet de modifier les propriétés complexantes de ces ligands vis-à-vis de métaux de transition, comme le cobalt, et de mettre à jour, par conséquent, de nouvelles réactivités.

Nous avons décidé d'explorer un autre type d'approche consistant à di-fonctionnaliser une cyclodextrine de façon à rigidifier l'ensemble « ligand-cyclodextrine ». Pour ce faire, le ligand doit être greffé de façon covalente au niveau de deux unités glucopyranosidiques suffisamment éloignées pour former un pont au dessus de la cavité de la cyclodextrine. Ce type de configuration devrait induire des distorsions au niveau de la cyclodextrine et/ou du ligand et ouvrir, dans ce cas aussi, de nouvelles perspectives pour le développement de réactions catalytiques sélectives en milieux aqueux.

Nous avons opté pour le greffage d'un ligand salen au niveau de la couronne primaire d'une  $\alpha$ -cyclodextrine. Ce type de ligand est en effet intéressant car impliqué dans de nombreuses réactions catalysées par des métaux de transition dont un certains nombres sont dédiées à mimer des métallo-enzymes. Dans ce contexte, quelques complexes dérivés du  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -salen ont déjà été synthétisés et étudiés afin de modéliser le site actif de la Galactose Oxydase connu pour catalyser l'oxydation des alcools primaires en aldéhydes via un processus bi-électronique. Bien que cette enzyme soit sélective sur la classe d'alcool, elle ne l'est pas sur la nature de l'alcool primaire. L'introduction d'une cyclodextrine dans un modèle de la Galactose Oxydase pourrait donc se révéler utile pour le développement d'oxydations sélectives.

Comme expliqué dans la partie bibliographique de ce chapitre, la préparation d'un modèle de la Galactose Oxydase de type salen requiert deux caractéristiques structurales importantes. Tout d'abord, la taille de l'espaceur situé entre les deux parties du salen doit être suffisamment grande pour assurer une bonne distorsion autour de l'atome de cuivre. Ensuite, il apparaît préférable de substituer les positions ortho et para des groupes phényles du salen avec des groupes *tert*-butyl pour stabiliser le radical phénoxy obtenu après oxydation du complexe de départ. De façon à respecter ce « cahier des charges », nous avons donc décidé de greffer un ligand salen, substitué par des groupes *ter*-butyl, sur deux unités glucopyranosidiques diamétralement opposées de la couronne primaire d'une  $\alpha$ -cyclodextrine (Figure 76).

En effet, greffer le ligand salen sur la face primaire de la cyclodextrine permet de ne pas obstruer la plus large des deux entrées de la cavité et de faciliter ainsi l'encapsulation d'un substrat éventuel.



**Figure 76.** *Complexe cuivre(II) 6<sup>A</sup>, 6<sup>D</sup>-dideoxy-6<sup>A</sup>, 6<sup>D</sup>-di[(*tert*-butyl-*N*-salicylidene)imino]- $\alpha$ -cyclodextrine (Cu<sup>II</sup>-salen-CD) synthétisé et étudié par voie électrochimique dans ce chapitre*

Pour atteindre un tel objectif, notre principal souci a été de construire le ligand salen au niveau de la couronne primaire d'une  $\alpha$ -cyclodextrine. En effet, la di-fonctionnalisation des cyclodextrines n'est pas aussi aisée que leur mono-fonctionnalisation et nécessite d'excellentes connaissances en chimie des sucres. Pour ce travail de synthèse, nous nous sommes associés à l'équipe du Professeur Matthieu Sollogoub (UMR 7201, dirigée par le Prof. M. Malacria) dont la spécialité est la modification sélective de cyclodextrines.

Compte tenu de l'orientation donnée à ce dernier chapitre, la première partie sera consacrée aux principales caractéristiques et propriétés physico-chimiques de la Galactose Oxydase.

La seconde partie, quant à elle, sera dédiée aux principales méthodes de bis-fonctionnalisation de la couronne primaire des cyclodextrines et à la stratégie adoptée pour la synthèse du complexe  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -salen-CD (Figure 76).

Enfin, la dernière partie sera consacrée à l'étude électrochimique du complexe  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -salen-CD et à la réactivité des complexes électrogénérés en oxydation et en réduction. On verra notamment que le complexe présenté en Figure 76 peut être utilisé non seulement en oxydation comme modèle potentiel de la Galactose Oxydase mais aussi en réduction pour l'activation de dérivés halogénés.

## II. Données bibliographiques sur les enzymes à cuivre

Dans cette première partie sont détaillées les principales caractéristiques et propriétés physico-chimiques de la Galactose Oxydase. Nous montrerons, notamment, que les complexes de type salen sont de bons modèles du site actif de la Galactose Oxydase.

### A. Classification des métalloprotéines à cuivre

Parmi les nombreuses enzymes existantes, les métalloprotéines à cuivre suscitent beaucoup d'intérêt car elles sont impliquées dans de nombreux processus enzymatiques. La Figure 77 illustre de façon schématique les fonctions d'un certain nombre de métalloenzymes à cuivre.

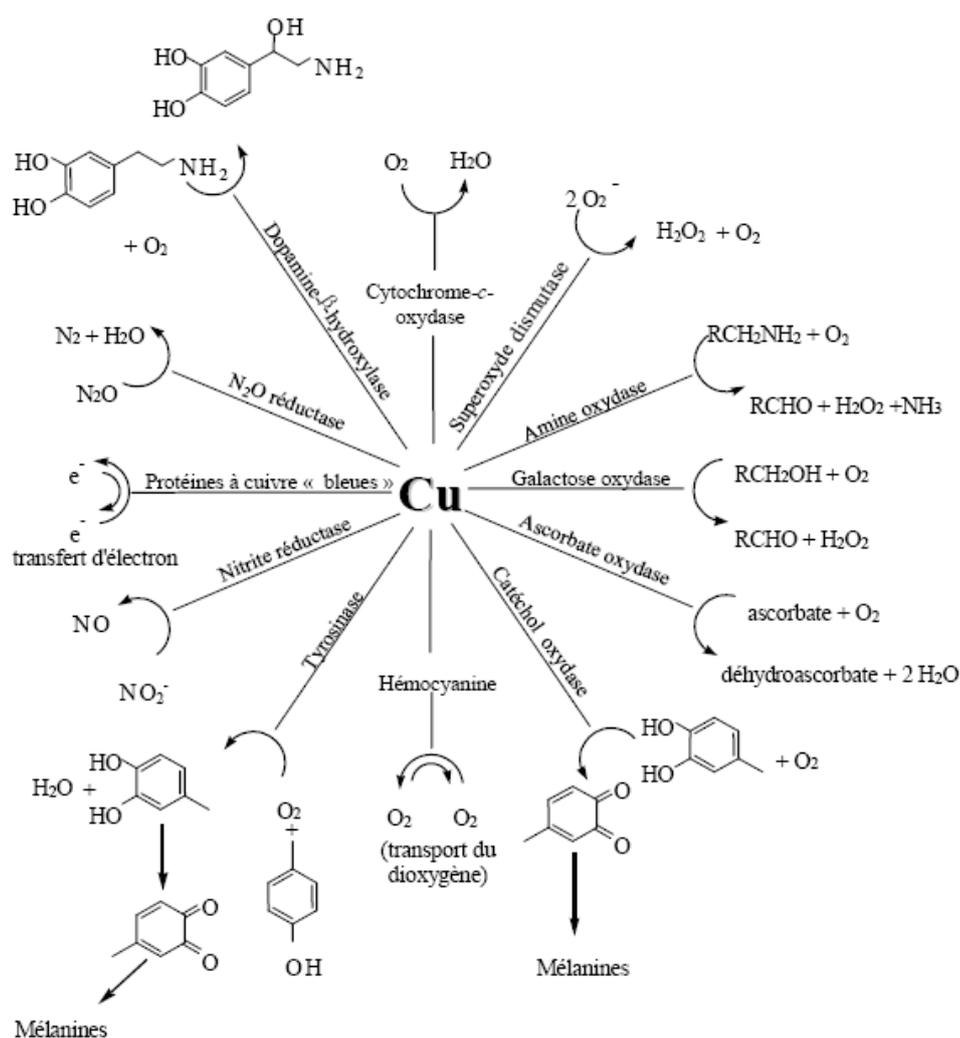


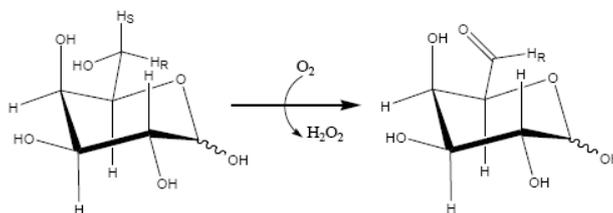
Figure 77. Fonctions métaboliques essentielles des principales enzymes à cuivre

Ces métalloprotéines utilisent pour la plupart d'entre elles le dioxygène comme agent d'oxydation. D'une grande diversité, les centres actifs à cuivre des métalloenzymes ont été classés par types<sup>125</sup> afin de pouvoir les regrouper en fonction de la nature du centre métallique, des caractéristiques spectroscopiques et de leurs activités enzymatiques :

- Type I (les cupro-protéines bleues): enzymes impliquées dans les transferts d'électron; le centre actif est mononucléaire (exemples: azurine, plastocyanine).
- Type II: enzymes impliquées dans la catalyse de réactions redox (ex : galactose oxydase, dopamine-β-hydroxylase, superoxyde dismutase).
- Type III: enzymes qui catalysent l'activation ou le transport de l'oxygène. Le centre actif est binucléaire (ex : hémocyanine, tyrosinase, catéchol oxydase).

## B. La Galactose Oxydase

La Galactose Oxydase (GO)<sup>126</sup> est une métalloenzyme à cuivre de 68,5 kDa de type II isolée d'un champignon (*Dactylium dendroides*). Elle fait partie de la classe des oxydases radicalaires à cuivre qui inclue également la Gluoxal Oxydase.<sup>127</sup> Elle catalyse l'oxydation à deux électrons du D-Galactose en D-Galactase en présence de dioxygène via l'abstraction de l'hydrogène *pro-S* du substrat (Figure 78).



**Figure 78.** Oxydation du D-Galactose en D-Galactase réalisée par la Galactose Oxydase

<sup>125</sup> (a) E. I. Solomon, E. J. Baldwin, M. D. Lowery, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 521; E. I. Solomon, M. D. Lowery, *Science* 1993, 259, 1575; (b) W. Kaim, J. Rall, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 43; (c) M. Fontecave, J. L. Pierre, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 170, 125

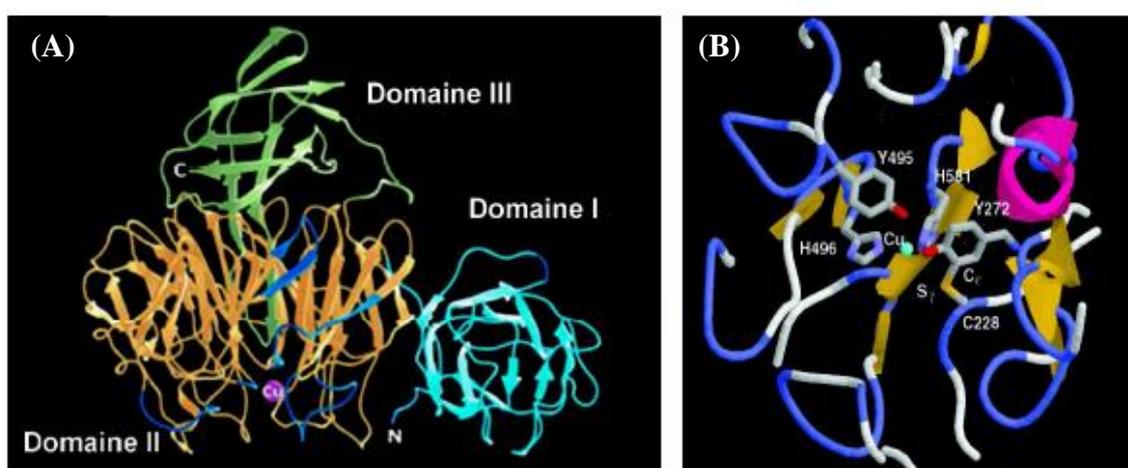
<sup>126</sup> J. W. Whittaker, *Adv. Protein Chem.* **2002**, 60

<sup>127</sup> M. M. Whittaker, P. J. Kersten, N. Nobuhumi, J. Sanders-Loehr, E. S. Schweizer, J. W. Whittaker, *J. Bio. Chem.* **1996**, 271, 681

La Galactose Oxydase est particulièrement intéressante car elle catalyse également, via un processus bi-électronique, un grand nombre d'alcools primaires en aldéhydes incluant d'autres sucres (D-glucose, L-lactose,...), des alcools aliphatiques (méthanol, glycérol,...) et des alcools aromatiques comme les alcools benzyliques.<sup>126</sup> L'enzyme est très sélective sur la classe de l'alcool car seuls les alcools primaires sont oxydés, mais peu sélective sur la nature de l'alcool primaire. La présence d'une cavité sélective comme celle d'une cyclodextrine dans un mime de la GO pourrait donc se révéler être très utile pour le développement d'oxydations sélectives.

### 1. Structure du site actif de la Galactose Oxydase

La structure cristallographique du site actif de la forme inactive de la GO a été résolue en 1994 par N. Ito *et al.*<sup>128</sup> Il a été montré que la protéine contient 639 acides aminés répartis en trois grands domaines structuraux notés respectivement I, II, et III dans la Figure 79.<sup>129</sup>

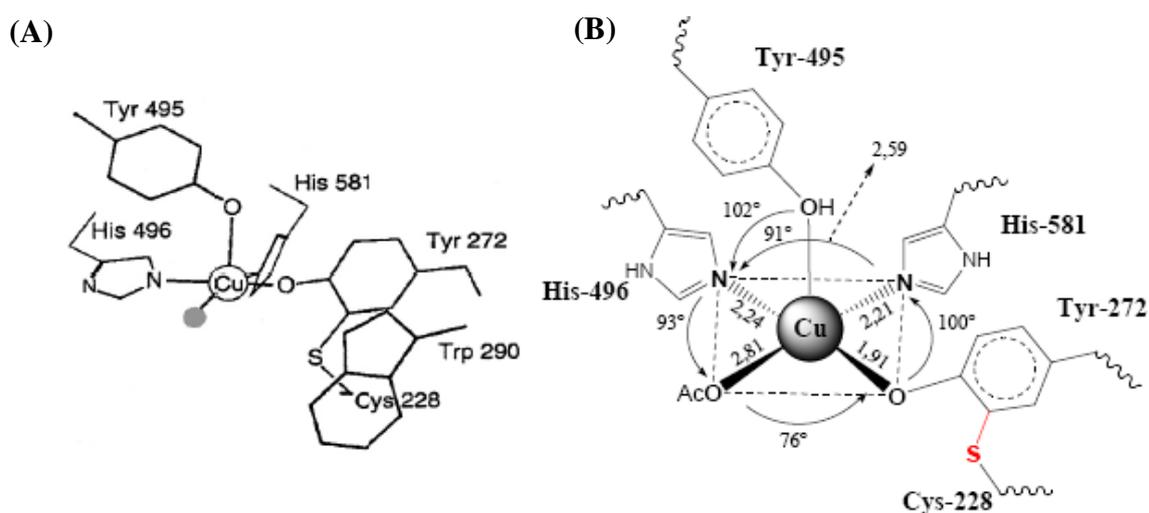


**Figure 79.** Structure cristallographique de la  $GO_{inactive}$  (domaine I en cyan, domaine II en orange, domaine III en vert ; le cuivre est représenté par un disque violet) (A) et site actif agrandi (B)

<sup>128</sup> N. Ito, S. E. V. Phillips, K. D. S. Yadav, P. F. Knowles, *J. Mol. Biol.* **1994**, 238, 794

<sup>129</sup> J. W. Whittaker, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2347

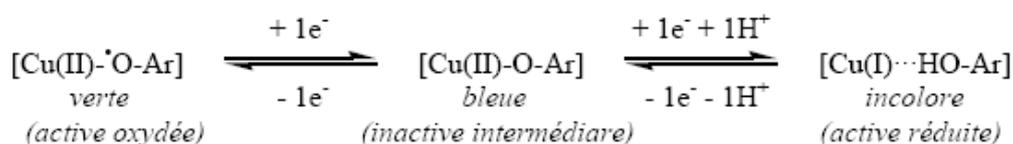
Le site actif de la forme inactive est constitué d'un atome de cuivre au degré d'oxydation (+II) dans une géométrie de type pyramide à base carrée, avec le résidu Tyr-495 occupant la position axiale. Le cuivre est coordonné par deux histidines (H-581 et H-496), une tyrosine (Tyr-272), et un ligand exogène (molécule d'acétate occupant la position vacante). L'ensemble forme une sphère de coordination de type N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Figure 80).



**Figure 80.** Structure cristallographique simplifiée du site actif (A), le solvant exogène est indiqué par un disque gris. Représentation schématique avec les distances et les angles (Å) et angles (°) (B)

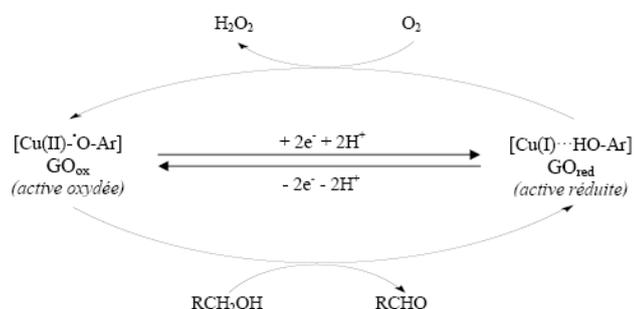
## 2. Les différents états redox de la Galactose Oxydase

En plus de la forme inactive, la GO a été isolée sous six autres états différents, avec ou sans métal. Les trois formes principales possédant un atome de cuivre sont appelées : active oxydée (mature), inactive (intermédiaire), et active réduite. Ces trois formes, correspondent à trois états redox différents s'interconvertissant par transferts monoélectroniques (Figure 81).<sup>128</sup>



**Figure 81.** Inter-conversion des trois états redox de la Galactose Oxydas, où la Tyr-272 est notée HO-Ar

La forme intermédiaire de l'enzyme est aussi appelée inactive car dans cette configuration l'enzyme ne peut fournir qu'un seul électron, via la réduction du cuivre(II) en cuivre(I), alors que l'oxydation des alcools primaires nécessite deux électrons. En fait, il a été démontré que le site actif de la forme active possède également un radical localisé sur la Tyr-272 (Figure 80).<sup>126,129</sup> La GO est donc une métallo-enzyme radicalaire associant un métal et un radical organique pour promouvoir la réaction enzymatique. En résumé, La GO contient dans son site actif une association originale entre un ion cuivre(II) et un radical tyrosinyle. L'oxydation catalytique des alcools primaires par la GO peut donc être schématisée de la façon suivante (Figure 82) :<sup>130</sup>



**Figure 82.** Oxydation catalytique des alcools primaires par la GO

<sup>130</sup> M. M. Whittaker, D. P. Ballou, J. W. Whittaker, *Biochem.* **1998**, 37, 8426

### 3. Mécanisme catalytique de la Galactose Oxydase

Le cycle catalytique de la GO est résumé dans la Figure 83 suivante.<sup>131</sup>

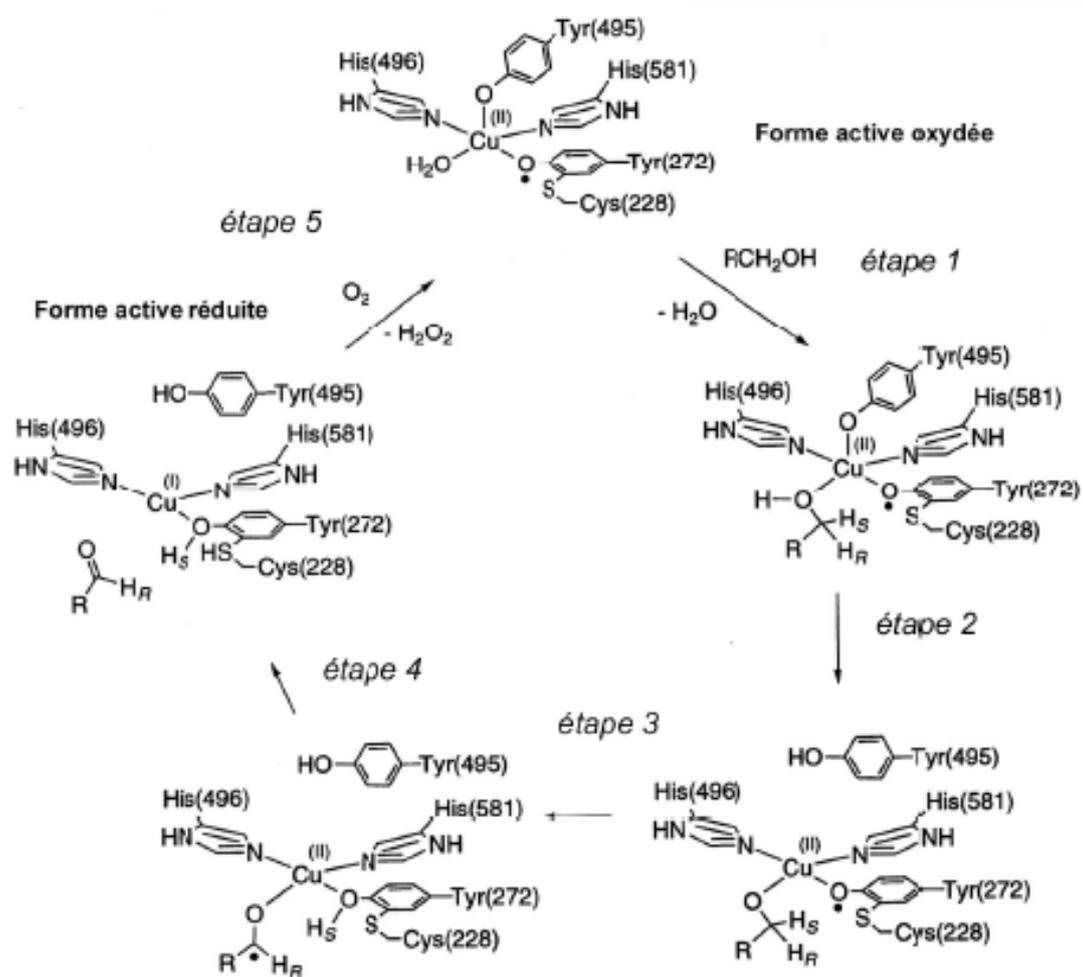


Figure 83. Mécanisme proposé pour la GO

<sup>131</sup> J. W. Whittaker, *Metal Ions in Biological Systems*, Edité par H. Sigel et A. Sigel, Marcel Dekker INC. New-York 1994, 30, 315

Dans la première étape, le substrat se fixe au cuivre(II) par l'oxygène hydroxylique et vient occuper la cinquième position échangeable du site actif. La catalyse est initiée par une faible association entre le substrat et l'enzyme (réaction bi-moléculaire,<sup>130</sup> constante de dissociation de l'ordre de 200 mmol.L<sup>-1</sup> pour le 1-*O*-methyl- $\alpha$ -D-Galactopyranose<sup>129</sup>). Cette faible affinité, qui est la conséquence d'un site actif relativement ouvert, et accessible à l'extérieur, est en accord avec une faible sélectivité du substrat.

Dans la seconde étape, la Tyr-495 capte le proton alcoolique. Cette déprotonation est facilitée d'une part par la formation très probable d'une liaison hydrogène<sup>132</sup> entre l'hydroxyle et le phénolate de la Tyr-495 et, d'autre part, par une faible différence de pKa entre la Tyr-495 et l'alcool coordonné (la coordination du substrat alcoolique entraîne une acidification du proton hydroxylique).

La troisième consiste en une coupure homolytique de la liaison C $\alpha$ -H par le radical tyrosinyle (Tyr-272)<sup>•</sup>, et à la formation d'un radical cétyle sur le substrat. L'orientation du substrat implique l'arrachement stéréospécifique de l'hydrogène *pro-S*. Cette coupure constitue l'étape limitante dans le processus catalytique global.<sup>130</sup>

Dans la quatrième étape, le radical cétyle réduit le cuivre(II) en cuivre(I) par un transfert monoélectronique conduisant ainsi à la forme réduite de l'enzyme.

Enfin, la dernière étape consiste en la ré-oxydation de la GO sous forme réduite et constitue un exemple remarquable de chimie de réduction de l'oxygène à deux électrons. La proportion de superoxyde libéré est estimée de 1 à 2000 « turnovers ». La forte instabilité du complexe oxygéné fait que le mécanisme de réoxydation du site est beaucoup moins bien connu que l'étape d'oxydation du substrat.

---

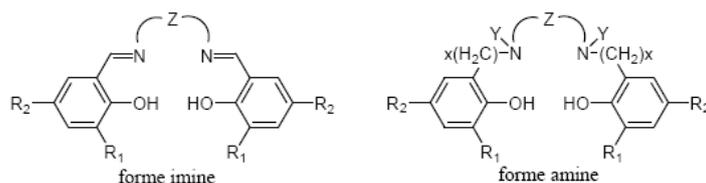
<sup>132</sup> M. M. Whittaker, C. A. Ekberg, J. Peterson, M. S. Sendova, E. P. Day, J. W. Whittaker, *J. Mol. Cat. B.: Enzym.* **2000**, 8, 3

#### 4. Modélisation du site actif de la Galactose Oxydase

La modélisation du site actif des métalloprotéines est important non seulement pour comprendre leur fonctionnement mais aussi pour s'en inspirer afin d'élaborer de nouveaux complexes possédant des propriétés fonctionnelles inédites (approche bio-inspirée). Dans le cas de la GO, de nombreux modèles de la forme inactive intermédiaire ont été préparés. L'oxydation ou la réduction mono-électronique de ces modèles, par voie chimique ou électrochimique, permet d'accéder ensuite aux formes activées oxydée ou réduite. Les principaux modèles, dont les plus marquants sont référencés, peuvent être classés en quatre catégories :

- les complexes dérivés de ligands tripodaux de type  $N_3O$ ,<sup>133</sup>
- les complexes dérivés de ligands tripodaux de type  $N_2O_2$ ,<sup>134</sup>
- les complexes dérivés de triazacyclononanes (TACN),<sup>135</sup>
- les complexes salen (détaillés ci-après).

Les deux premiers types de complexes sont des modèles biomimétiques alors que les deux suivants sont des modèles bio-inspirés. Compte tenu de notre objectif, attardons nous sur les modèles basés sur les complexes salen. La structure générale de ces complexes est particulièrement intéressante car la présence de deux phénols et de deux atomes azotes confère une sphère de coordination de type  $N_2O_2$  similaire à celle du site actif de la GO. Deux sortes de structures ont été reportées dans la littérature, l'une avec des bras de type imine, l'autre avec des bras de type amine. Ces ligands ont été décrits avec différents substituants en position *ortho* et *para* des phénols ainsi qu'avec des connecteurs *Z* variés (Figure 84).



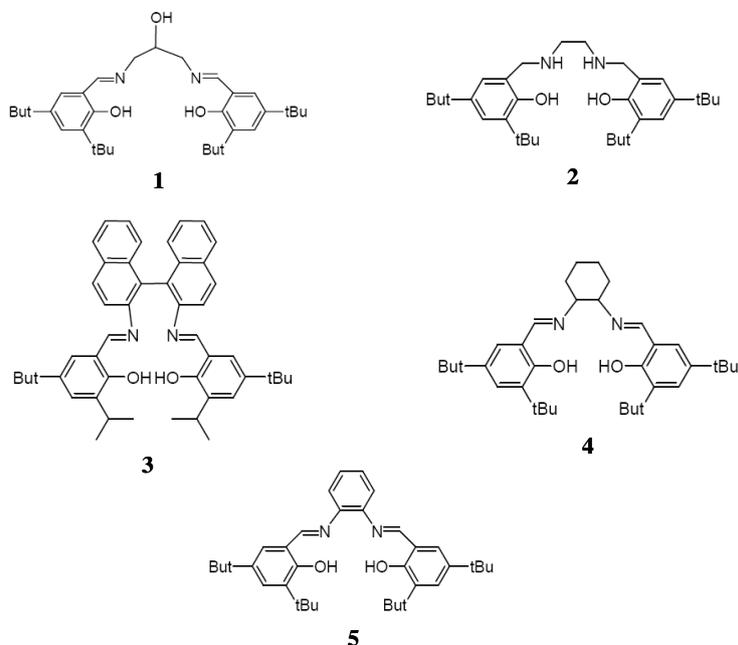
**Figure 84.** Les deux formes, imine ou amine, des ligands de type salen utilisés pour mimer la GO

<sup>133</sup> (a) U. Rajendra, R. Viswanathan, M. Palaniandavar, M. Lakshminarayanan, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 3563 ; (b) F. Michel, F. Thomas, S. Hamman, C. Philouze, E. Saint-Aman, J.L. Pierre, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 3684 ; (c) A. Philibert, F. Thomas, C. Philouze, S. Hamman, E. Saint-Aman, J. L. Pierre, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 3803

<sup>134</sup> (a) F. Thomas, G. Gellon, I. Gautier-Luneau, E. Saint-Aman, J. L. Pierre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 114, 3173 ; (b) F. Michel, F. Thomas, S. Hamman, E. Saint-Aman, C. Bucher, J. L. Pierre, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 4115

<sup>135</sup> E. Bill, J. Müller, T. Weyhermüller, K. Wieghardt, *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 5795

Dans ce type de structure, la géométrie autour du métal est plan carré, distordue vers le tétraèdre. Cette distorsion est d'autant plus grande que les substituants du phénol sont plus volumineux, ou que l'espaceur Z est constitué de trois carbones ou plus. Dans la Figure 85 sont regroupés cinq exemples importants de ligands de type salen ayant déjà été reportés pour mimer la GO.



**Figure 85.** Exemples de ligands de type salen utilisés pour mimer la GO

Le premier modèle de type Cu-salen reproduisant la chimie de la GO a été décrit en 1986 (Figure 85, ligand 1).<sup>136</sup> Dans ce cas, il a été démontré qu'un mélange d'alcools primaires (éthanol, propanol, hydroxy-acétone), de potasse, et de complexe de cuivre (non radicalaire), sous une atmosphère de dioxygène à 40°C pendant 10 heures conduisait à la formation des aldéhydes correspondants (rendements faibles). A l'époque, la structure de la GO n'était pas connue, les auteurs n'ont donc pas proposé de mécanisme d'oxydation impliquant métal et radical. Notons ici que la présence de base est nécessaire pour capter le proton alcoolique (rôle joué par la Tyr-495 dans la GO).

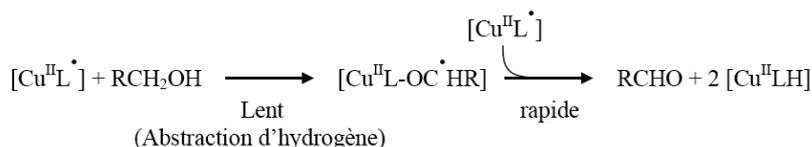
Le premier modèle de type salen sous forme amine et présentant une activité oxydante a été découvert en 1998.<sup>137</sup> L'oxydation électrochimique, ou chimique (par du Ce(IV)), de ce complexe, obtenu à partir du ligand 2 (Figure 85), en présence de KOH et d'alcool primaire (éthanol, méthanol, isopropanol et butanol) conduit aux aldéhydes correspondants avec un « turnover » proche de 32.

<sup>136</sup> N. Kitajima, K. Whang, Y. Moro-Oka, A. Ushida, Y. Sasada, *Chem. Commun.* **1986**, 1504

<sup>137</sup> E. Saint-Aman, S. Ménage, J. L. Pierre, E. Defrancq, G. Gellon, *New. J. Chem.* **1998**, 393

Le complexe de cuivre(II) issu du ligand **3** (Figure 85) a permis d'obtenir le radical phénoxye couplé au cuivre(II) par oxydation avec un dérivé de l'antimoine.<sup>138</sup> Cette espèce radicalaire a permis de catalyser, en milieu aérobie, l'oxydation de l'alcool benzylique en aldéhyde avec un « turnover » élevé. D'après les auteurs, cette activité résulterait d'une forte distorsion tétraédrale autour de l'atome de cuivre due à la présence du bras binaphtyle, augmentant ainsi l'affinité du centre métallique pour un cinquième ligand.<sup>138</sup> Les mêmes auteurs ont également montré que cette bonne réactivité est conditionnée par la substitution des positions *ortho* et *para* avec des groupes électro-donneurs qui permettent de stabiliser le radical phénoxye.

Plus récemment, la même équipe a étudié un autre modèle issu du ligand **4** (Figure 85).<sup>139</sup> Le complexe radicalaire correspondant est actif pour l'oxydation de l'alcool benzylique. Cependant, à la différence de la GO, le mécanisme d'oxydation ne ferait intervenir que le radical phénoxye (couple phénoxye / phénolate) tandis que le cuivre(II) n'interviendrait pas (Figure 86) :



**Figure 86.** Mécanisme d'oxydation du cuivre(II) pour l'oxydation d'alcools primaires

Enfin, l'oxydation électrochimique à deux électrons du complexe obtenu à partir du ligand **5** (Figure 85) a permis d'obtenir un système bis-phénoxye-Cu(II). Les auteurs suggèrent qu'un espaceur rigide *ortho*-phénylène-diamine est primordial pour maintenir les radicaux phénoxyes coordonnés au métal.<sup>140</sup> La réactivité de ce complexe n'avait pas été testée en présence d'alcools primaires.

<sup>138</sup> (a) Y. Wang, J. L. Dubois, B. Hedman, K. O. Hodgso, T. D. P. Stack, *Science* **1998**, 279, 537 ; (b) Y. Wang, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 13097

<sup>139</sup> (a) R. C. Pratt, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8716; (b) R. C. Pratt, T. D. P. Stack, *Inorg. Chem.* **2005**, 7, 2367

<sup>140</sup> F. Thomas, O. Jarjayes, C. Duboc, C. Philouze, E. Saint-Aman, J. L. Pierre, *Dalton Trans.* **2004**, 2662

## C. Conclusion

Cette étude bibliographique montre clairement que les ligands de type salen peuvent conduire à de bons modèles de la GO. Toutefois, pour obtenir un bon modèle, deux caractéristiques structurales doivent être prises en considération. En premier lieu, la taille de l'espaceur situé entre les deux parties du salen doit être suffisamment grande pour assurer une bonne distorsion autour de l'atome de cuivre. En second lieu, il est préférable de substituer les positions ortho et para des groupes phénoxyles avec des groupes *tert*-butyl pour stabiliser le radical phénoxy obtenu après oxydation du complexe de départ.

Tenant compte de ces considérations structurales, nous avons donc décidé de greffer un ligand salen, substitué par des groupes *tert*-butyl, sur deux unités glucopyranosidiques diamétralement opposés de la couronne primaire d'une  $\alpha$ -cyclodextrine. En effet, greffer le ligand salen sur la face primaire de la cyclodextrine permet de laisser libre la plus large des deux entrées de la cavité de la cyclodextrine pour l'encapsulation d'un substrat éventuel. En outre, le greffage du salen sur deux unités glucopyranosidiques diamétralement opposées devrait conduire à une distorsion maximale du complexe  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -salen-CD.

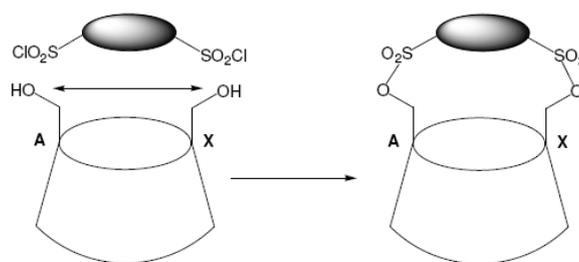
Abordons maintenant la stratégie de synthèse à adopter pour préparer ce complexe  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -salen-CD.

### III. Modification des cyclodextrines

Afin de justifier notre stratégie de synthèse, il me semble important de présenter succinctement les méthodes permettant de bis-fonctionnaliser les cyclodextrines au niveau de leur couronne primaire. Sur le plan préparatif, la di-fonctionnalisation des cyclodextrines est nettement plus complexe que leur mono-fonctionnalisation et requiert des savoirs-faire spécifiques de la chimie des sucres.

#### A. Bis-fonctionnalisation de la couronne primaire des cyclodextrines

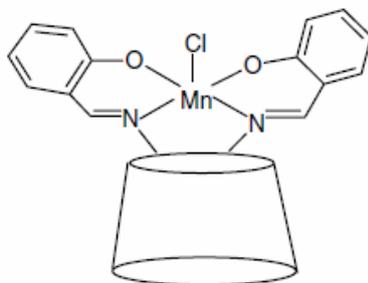
Trois modes de fonctionnalisation ont été développés selon la nature  $\alpha$  ou  $\beta$  de la cyclodextrine. Ainsi, la bis-fonctionnalisation de la couronne primaire des  $\beta$ -cyclodextrines a été réalisée grâce à l'utilisation de réactifs pontants de longueurs variables. En fonction de la longueur qui sépare les deux entités de fonctionnalisation, deux hydroxyles plus ou moins éloignés seront ainsi substitués (Figure 87).<sup>141</sup>



**Figure 87.** Bis-fonctionnalisation de cyclodextrine par un groupement pontant

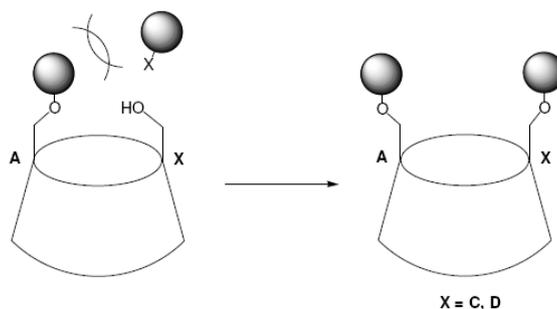
<sup>141</sup>(a) I. Tabushi, K. Shimokawa, N. Shimizu, H. Shirakata, K. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 7855; (b) I. Tabushi, Y. Kuroda, K. Yokota, L. C. Yuan, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 711; (c) D. Q. Yuan, S. Immel, K. Koga, M. Yamagishi, K. Fujita, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 3501; (d) D. Armspach, L. Poorters, D. Matt, B. Benmerad, F. Balegroune, L. Toupet, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 2588; (e) A. Puglisi, G. Tabbì, G. Vecchio, *J. Inorg. Biochem.* **2004**, 98, 969; (f) R. Breslow, C. Schmuck, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6601; (g) R. Breslow, E. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8931; (h) X. Zhang, K. Sasaki, Y. Kuroda, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4872; (i) K. Koga, D. Q. Yuan, K. Fujita, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6855

Cette approche a notamment été utilisée par G. Vecchio pour greffer un complexe  $Mn^{II}(Cl)$ -Salen sur les position vicinales 6<sup>A</sup> et 6<sup>B</sup> d'une  $\beta$ -cyclodextrine dans le but de construire un mîme de la superoxyde dismutase (SOD) (Figure 88).<sup>142</sup>



**Figure 88.** Complexe  $Mn^{III}$ -salen-cyclodextrine

La bis-fonctionnalisation de la couronne primaire des  $\alpha$ -cyclodextrines peut aussi être effectuée à partir d'une cyclodextrine monofonctionnalisée et grâce à l'utilisation de réactifs encombrés stériquement (Figure 89).<sup>143,144</sup>



**Figure 89.** Bis-fonctionnalisation par un groupement stériquement encombré

Ainsi, lorsqu'un substituant encombré est introduit sur l'une des fonctions hydroxyles d'une cyclodextrine, les positions voisines verront leur réactivité diminuée. La deuxième substitution se fera préférentiellement sur les positions les plus éloignées.

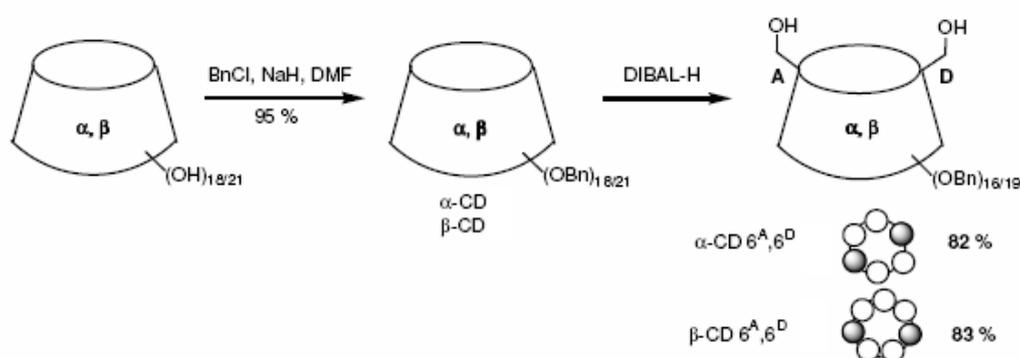
<sup>142</sup> (a) V. Lanza, G. Vecchio, *J. Inorg. Biochem.* **2009**, 103, 381; (b) A. Puglishi, G. Tabbi, G. Vecchio, *J. Inorg. Biochem.* **2004**, 98, 969

<sup>143</sup> D. Armspach, D. Matt, *Carbohydr. Res.* **1998**, 310, 129

<sup>144</sup> D. Q. Yuan, C. Yang, T. Fukuda, K. Fujita, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 565

Parallèlement à ces deux approches, il en a été découvert une troisième qui permet la bis-fonctionnalisation de la couronne primaire des cyclodextrines quelle que soit leur nature ( $\alpha$  ou  $\beta$ ).

Cette méthode consiste en une déprotection sélective d'une cyclodextrine perfonctionnalisée. Les  $\alpha$ - et  $\beta$ -cyclodextrines sont tout d'abord perbenzylées dans des conditions déjà décrites dans la littérature<sup>145</sup> puis soumises à l'action de l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H). Dans ces conditions, les diols AD (à partir d' $\alpha$ - et de  $\beta$ -cyclodextrine), correspondant à une dé-*O*-benzylation des positions 6<sup>A</sup> et 6<sup>D</sup> diamétralement opposées ont pu être obtenu avec de très bons rendements (Figure 90).<sup>146</sup>



**Figure 90.** Bis-fonctionnalisation de cyclodextrine via une perbenzylation et une déprotection sélective

## B. Stratégie adoptée pour la synthèse du complexe $\text{Cu}^{\text{II}}$ -salen-CD

Parmi toutes les méthodes que nous venons de présenter, celle consistant à utiliser du DIBAL-H sur des cyclodextrines *per*-benzylées nous apparaît plus appropriée. Tout d'abord, la bis-fonctionnalisation est obtenue avec de meilleurs rendements. Ensuite, l'obtention de diols AD est particulièrement intéressante dans la cadre de notre objectif qui consiste à greffer les deux parties du ligand salen sur deux unités glucopyranosidiques relativement éloignées afin d'obtenir une bonne distorsion de l'ensemble du complexe  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -salen-CD.

<sup>145</sup> T. Sato, H. Nakamura, Y. Ohno, T Endo, *Carbohydr. Res.* **1990**, 199, 31

<sup>146</sup> A. J. Pearce, P. Sinaÿ, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 3610

Pour ces raisons, nous avons décidé d'utiliser cette méthode comme point de départ de notre bis-fonctionnalisation. En outre, pour s'affranchir des problèmes de purification nous avons opté pour l' $\alpha$ -cyclodextrine (structure symétrique) plutôt que la  $\beta$ -cyclodextrine. Notre schéma de synthèse est décrit dans la Figure 91. Les deux premières étapes de perbenzylation et débenzylation conduisant au diol AD **4** ont été réalisées suivant les protocoles déjà décrits dans la littérature par l'équipe du professeur M. Sollogoub.<sup>147</sup> La suite de la synthèse se fait par des réactions plus « classiques » de fonctionnalisation de cyclodextrines.

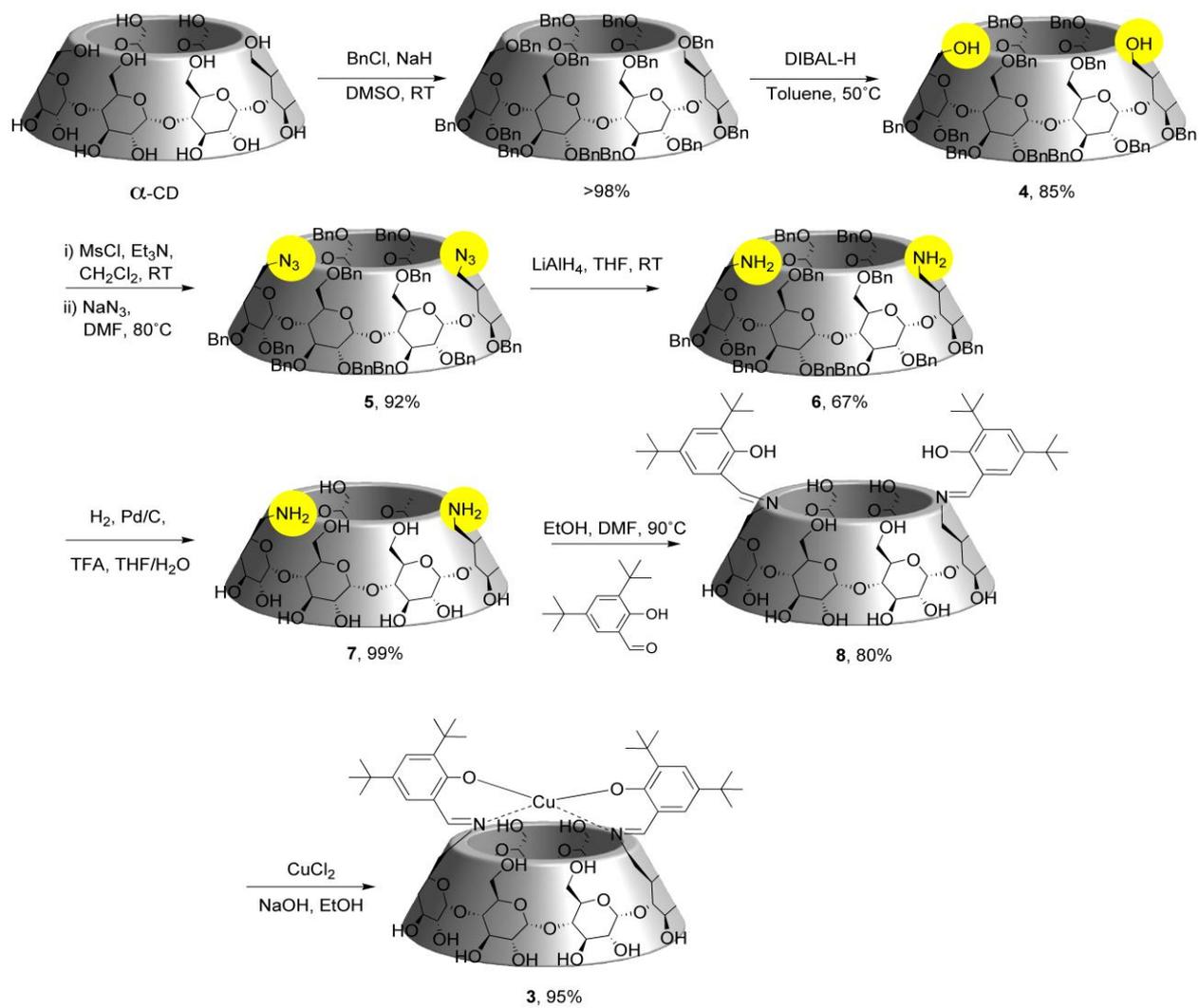
Une fois la déprotection sélective des groupes alcools réalisée, il a fallu les convertir en groupes amines. Pour ce faire, les fonctions alcools du composé **4** (Figure 91) ont été métylées puis substituées par des groupes azido. La réduction de ces derniers par le tétrahydroaluminate d'aluminium ( $\text{LiAlH}_4$ ) a conduit au composé diaminé **6**. La cyclodextrine a ensuite été totalement déprotégée par hydrogénolyse des groupes benzyliques. Ici, il est important de noter que la réduction des groupes azido a été réalisée avant l'étape d'hydrogénolyse de façon à ne pas empoisonner le catalyseur (palladium sur charbon). Cette stratégie donne ainsi de biens meilleurs rendements comparée à celle utilisée jusqu'ici.<sup>148</sup>

C'est à partir de cette cyclodextrine modifiée **7** que le complexe  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -salen-CD **3** a pu véritablement être construit via une condensation classique en présence de 3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldéhyde, dans un mélange EtOH / DMF pour des raisons de solubilité. L'ultime étape a consisté à complexer un atome de cuivre à partir du chlorure de cuivre. Les détails de cette synthèse, ainsi que la caractérisation du complexe final sont donnés dans la Partie Expérimentale.

---

<sup>147</sup> T. Lecourt, A. hérault, A. J. Pearce, M. Sollogoub, P. Sinay, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2960

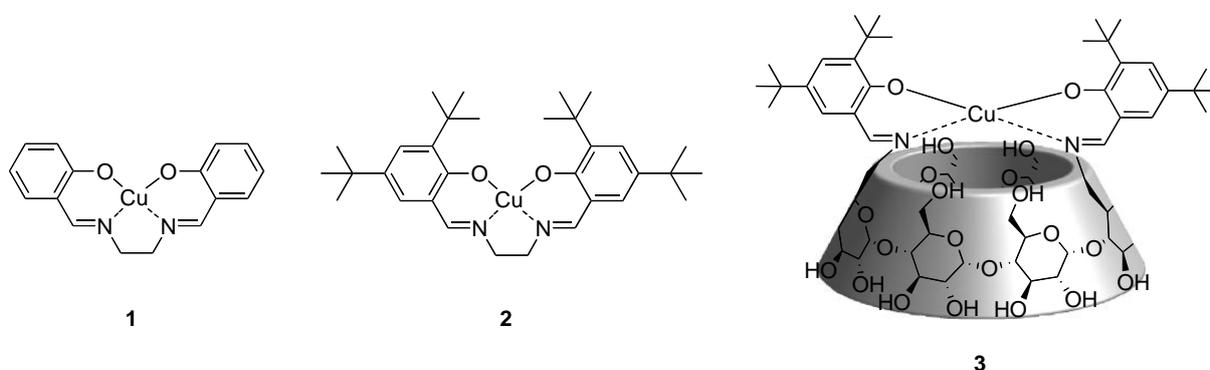
<sup>148</sup> D.-Q. Yuan, C. Yang, T. Fukuda, K. Fujita, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 565



**Figure 91.** Synthèse du complexe Cuivre (II) 6<sup>A</sup>, 6<sup>D</sup>-dideoxy-6<sup>A</sup>, 6<sup>D</sup>-di[(*tert*-butyl-*N*-salicylidene)imino]- $\alpha$ -cyclodextrine

#### IV. Etude électrochimique du complexe Cu<sup>II</sup>-salen-CD **3**

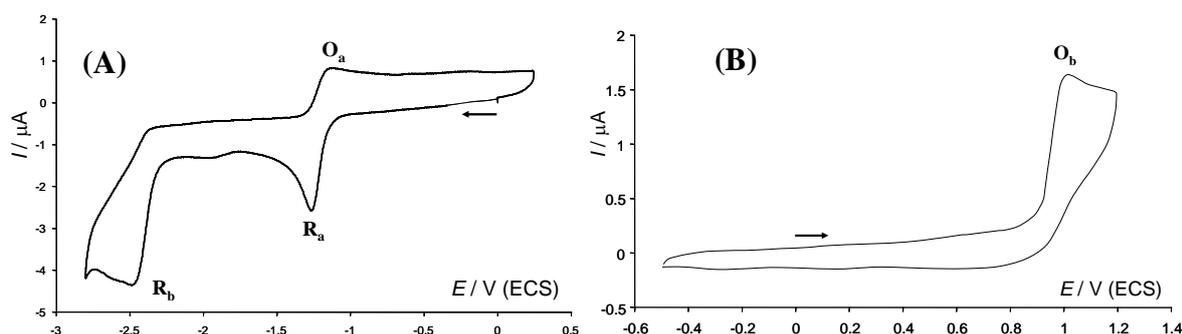
Avant d'étudier le comportement électrochimique du complexe Cu<sup>II</sup>-salen-CD **3** (Figure 92) que nous venons de synthétiser il nous a paru judicieux d'étudier deux autres complexes de type Cu<sup>II</sup>-salen non greffés sur une cyclodextrine afin d'établir un comportement de référence (Figure 92). Tout d'abord, je présenterai donc le comportement électrochimique d'un complexe Cu<sup>II</sup>-salen non substitué, puis celui d'un complexe substitué par des groupes *tert*-butyl en positions *ortho* et *para* des noyaux aromatiques (Figure 92, complexes **1** et **2**). Je terminerai par l'étude du complexe Cu<sup>II</sup>-salen-CD **3**. Bien évidemment, nous ne nous bornerons pas aux études en oxydation car le complexe Cu<sup>II</sup>-salen-CD peut être également intéressant pour d'autres types de réactions.



**Figure 92.** Complexes de type Cu<sup>II</sup>-salen étudiés électrochimiquement

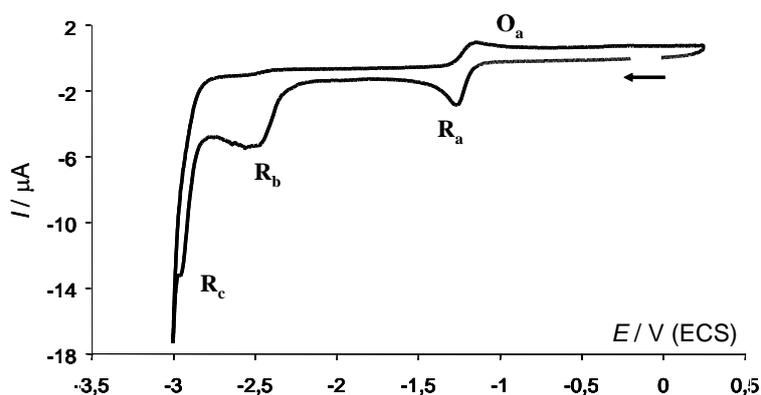
## A. Etude du comportement électrochimique des complexes 1 et 2

La Figure 93 montre le voltamogramme du complexe Cu-salen non substitué **1** obtenu, en réduction, à une électrode de carbone vitreux en milieu DMF (Figure 93-A). En accord avec les travaux de D. G. Peters deux vagues de réduction sont observées entre -1,00 et -2,60 V/ECS.<sup>149</sup> La première, réversible, est localisée à -1,18 V/ECS tandis que la seconde se situe à -2,49 V/ECS. Le premier système ( $R_a / O_a$ ) correspond au couple redox  $Cu^{II} / Cu^I$  alors que la seconde vague de réduction doit correspondre à la réduction du  $Cu^I$  en  $Cu^0$ .



**Figure 93.** Voltammogrammes du complexe **1** ( $2 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) obtenus en milieu DMF +  $NBu_4BF_4$  ( $0.1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) à  $v=200 \text{ mV.s}^{-1}$ , en réduction à une électrode de carbone vitreux ( $\varnothing=1 \text{ mm}$ ) (A) et en oxydation à une électrode de platine ( $\varnothing=0.5 \text{ mm}$ ) (B)

Cette réduction doit s'accompagner de la production de  $Cu^0$  du ligand puisque la réduction du ligand salen dianionique libre a pu être observée à -2,95 V/ECS (Figure 94).



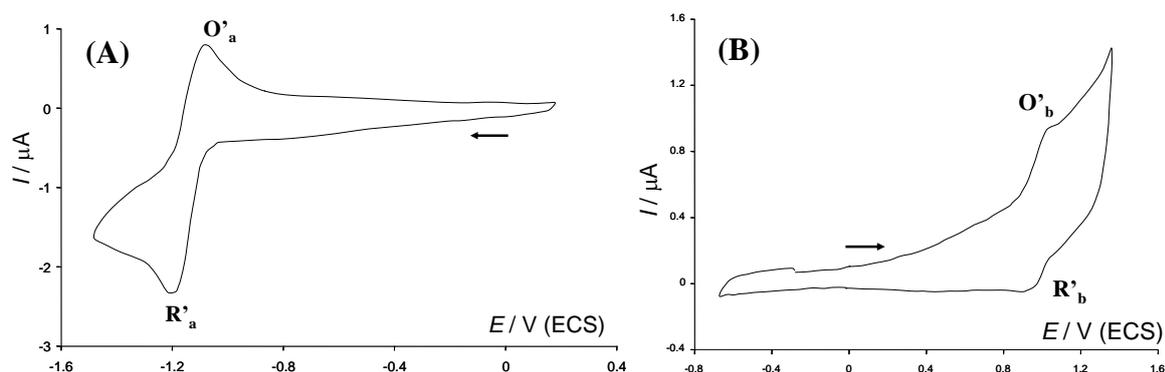
**Figure 94.** Voltammogramme du complexe **1** ( $2 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) obtenu après extension de la gamme des potentiels jusque -3,00V/ECS, en milieu DMF +  $NBu_4BF_4$  ( $0.1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) à  $v=200 \text{ mV s}^{-1}$  à une électrode de carbone vitreux ( $\varnothing=1 \text{ mm}$ )

<sup>149</sup> M.J. Samide, D.G. Peters, *J. Electroanal. Chem.* **1998**, 443, 95

Par analogie aux sels de cobalt, le cuivre(0) produit, doit subir une réaction de nucléation conduisant à du cuivre solide. Néanmoins, et contrairement aux sels de cobalt étudiés précédemment, aucune vague de redissolution anodique de cuivre solide n'a pu être mise en évidence suggérant la formation de ce dernier en solution et non pas à la surface de l'électrode.

L'oxydation du complexe **1** à une électrode de carbone vitreux étant mal définie, une électrode de platine a été utilisée (Figure 93-B). Dans ces conditions, on observe une vague d'oxydation dont l'irréversibilité à  $200 \text{ mV.s}^{-1}$  indique une faible stabilité de l'espèce générée radicalaire dans cette gamme de temps.

L'étude électrochimique du complexe **2** comportant des groupes *tert*-butyl sur les positions *ortho* et *para* de chacun des noyaux aromatiques du salen a pu être réalisée en réduction et en oxydation à une même électrode de carbone vitreux. Comme le montre la Figure 95, la réduction du complexe **2** ressemble à celle du complexe **1**.



**Figure 95.** Voltammogrammes réalisés à une électrode de carbone vitreux ( $\varnothing = 1 \text{ mm}$ ) en milieu DMF +  $\text{NBu}_4\text{BF}_4$  ( $0.1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) à  $v=200 \text{ mV.s}^{-1}$ , en réduction pour le complexe **2** ( $2 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) (A) et en oxydation pour le complexe **2** ( $1 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) (B)

Comme précédemment, le système réversible  $\text{R}'_a / \text{O}'_a$  est situé au même potentiel malgré la présence de substituants *tert*-butyl en positions *ortho* et *para* des noyaux aromatiques ( $E_{\text{R}'_a} = -1,18 \text{ V/ECS}$ ). La réversibilité de la vague  $\text{R}'_a$  indique une bonne stabilité cinétique du complexe cuivre(I) électrogénéré. Par contre, le comportement en oxydation du complexe **2** diffère du complexe précédent. La Figure 95 montre en effet que l'oxydation du complexe apparaît à un potentiel moins positif et présente une certaine réversibilité ( $E_{\text{O}'_b} = +0,88 \text{ V/ECS}$ ).

Ce résultat montre que la présence des groupes électro-donneurs *tert*-butyl sur les noyaux aromatiques du ligand salen permet de stabiliser thermodynamiquement et cinétiquement le radical phenoxy électrogénéré. Un effet similaire avait déjà été mis en évidence par voltamétrie cyclique et RPE avec un complexe de type Cu-salen possédant un « bras » éthylène diamine et non pas éthylène diimine comme dans le cas présent.<sup>150</sup> La vague d'oxydation  $O'_b$  doit donc correspondre à l'oxydation de la partie  $\mu$ -phenolato en radical  $\mu$ -phénoxy. En d'autres termes, le processus d'oxydation implique le ligand et non le métal (Figure 96).

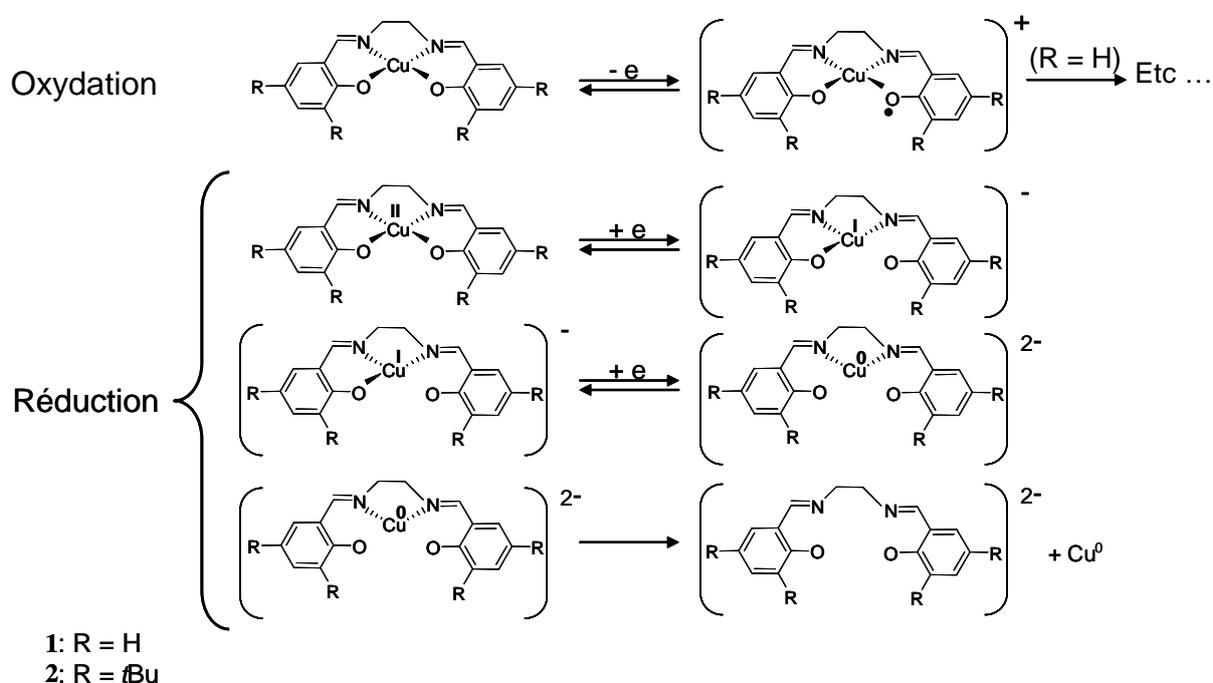


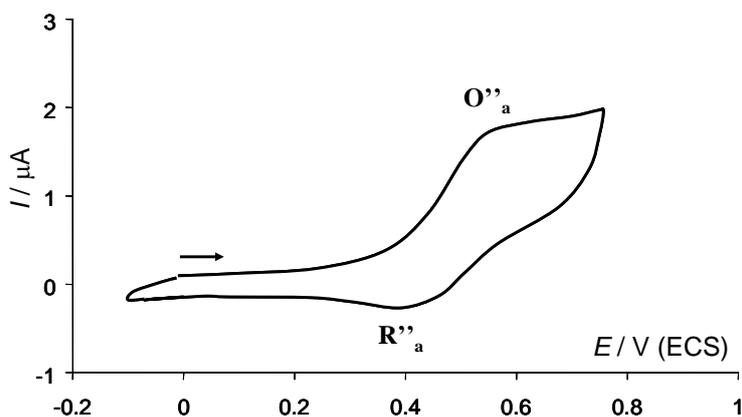
Figure 96. Processus d'oxydation et de réduction des complexes 1 et 2

<sup>150</sup> E. Saint-Aman, S. Ménage, J.L. Pierre, E. Defrancq, G. Gellon, *New. J. Chem.* **1998**, 22, 393

## B. Etude du comportement électrochimique du complexe Cu<sup>II</sup>-salen-CD (3)

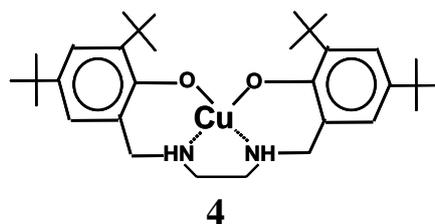
### 1. En oxydation

Comme observé avec le complexe **2**, l'oxydation du complexe Cu<sup>II</sup>-salen-CD apparaît réversible dès les faibles vitesses de balayage confirmant ainsi la stabilisation du radical phénoxy électrogénéré en présence des groupes *tert*-butyl (Figure 97).



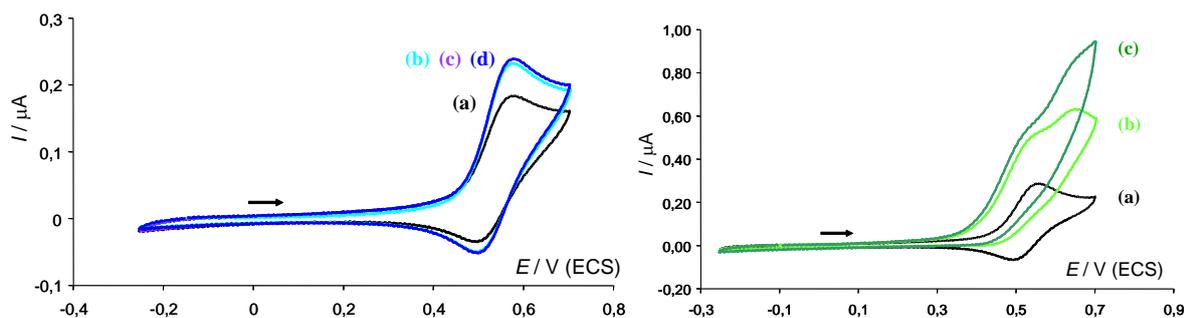
**Figure 97.** Voltammogramme du complexe **3** (1 mmol.L<sup>-1</sup>) en milieu DMF + NBu<sub>4</sub>BF<sub>4</sub> (0.1 mol.L<sup>-1</sup>) à une électrode de carbone vitreux (Ø=1 mm) à v=200mV.s<sup>-1</sup>, obtenu en oxydation

Ce résultat est d'autant plus important qu'il montre que la présence du motif cyclodextrine n'affecte pas la stabilité du radical phénoxy. La suite logique de ce travail est d'étudier la réactivité du complexe [Cu<sup>II</sup>-salen]<sup>•+</sup>-CD électrogénéré vis-à-vis d'un alcool primaire et en présence d'une base, sur l'échelle de temps d'une voltamétrie cyclique et d'une électrolyse préparative. Cependant, une telle étude nécessite d'engager une quantité non négligeable de complexe **3**. Avant cela nous avons donc voulu caractériser le comportement électrochimique d'un modèle éprouvé de la GO en présence d'un alcool primaire et d'une base. Pour ce faire, nous avons préparé et étudié le complexe de cuivre(II) possédant un ligand N, N'-bis (2-hydroxy-3,5-di-*tert*-butylbenzyl)-1,2-ethylenediamine **4** (Figure 98).<sup>150</sup>



**Figure 98.** Complexe cuivre(II) N, N'-bis (2-hydroxy-3,5-di-*tert*-butylbenzyl)-1,2-ethylenediamine **4**

Contre toute attente l'étude par voltamétrie cyclique de ce complexe **4**, en présence d'alcool benzylique ou de dicyclohexylamine (utilisée comme base) n'est pas aussi triviale (Figure 99).



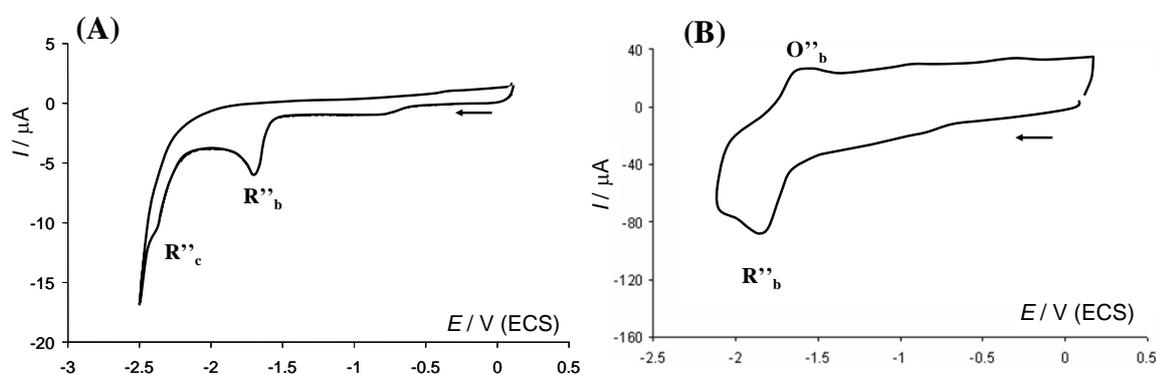
**Figure 99.** Voltammogrammes du complexe **4** ( $1 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) en milieu DMF +  $\text{NBu}_4\text{BF}_4$  ( $0.1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) à une électrode de platine ( $\varnothing=0,5 \text{ mm}$ ) à  $v=100\text{mV.s}^{-1}$  (A) : en absence (a) et présence de 10 (b), 20 (c), et 30 (d) équivalents molaire d'alcool benzylique, et (B) : en absence (a) et présence de 1 (b) et 2 (c) équivalents molaires de dicyclohexylamine

Tout d'abord, la Figure 99-A montre que les courants des vagues d'oxydation et de réduction du complexe  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -salen se trouvent modifiés en présence d'alcool. Même si le phénomène semble se stabiliser après ajout de 30 équivalents d'alcool benzylique, ce résultat surprenant suggère toutefois une modification de l'état de surface de l'électrode. Ensuite, en absence d'alcool, l'addition de base conduit à une perte de réversibilité de la vague d'oxydation du complexe **4** et une augmentation de l'intensité de cette dernière (Figure 99-B). Ce comportement, quant à lui, suggère l'existence d'une complexation entre la base et le cuivre. Compte tenu de ces résultats inattendus et du temps qu'il me restait pour terminer mon travail de thèse, la réactivité du complexe obtenu par oxydation du complexe **3** à été momentanément suspendue. En effet, il apparaît important de mieux comprendre les phénomènes observés avec le complexe **4** avant de poursuivre avec le complexe **3**.

## 2. En réduction

Parallèlement à l'étude réalisée en oxydation, nous avons étudié le comportement électrochimique du complexe **3** ainsi que la réactivité du complexe cuivre(I) correspondant électrogénéré.

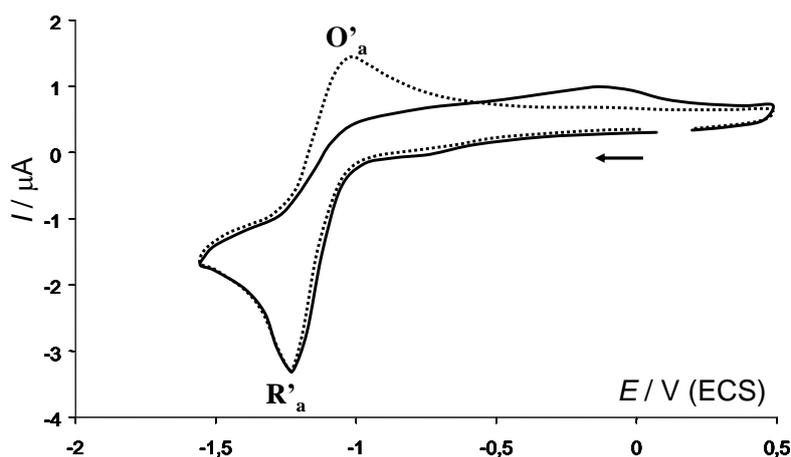
Le comportement électrochimique du complexe **3** dans lequel le ligand salen a été greffé de façon covalente sur la face primaire d'une  $\alpha$ -cyclodextrine montre un comportement électrochimique (Figure 100) différent de ceux observés pour les complexes **1** et **2**.



**Figure 100.** Voltammogramme du complexe **3** ( $1 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) en milieu DMF +  $\text{NBu}_4\text{BF}_4$  ( $0.1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) à une électrode de carbone vitreux ( $\varnothing=1 \text{ mm}$ ) à  $v=200 \text{ mV.s}^{-1}$  (A), et à  $30 \text{ V.s}^{-1}$  (B)

Tout d'abord, la réduction du complexe **3** apparaît irréversible aux faibles vitesses de balayage des potentiels, mais devient réversible pour des vitesses supérieures à  $30 \text{ V s}^{-1}$  (Figure 100-B). Ce résultat semble indiquer que le transfert d'électron est suivi d'une réaction chimique relativement lente. Puisque les cyclodextrines sont connues pour être de bons donneurs de protons, l'irréversibilité de  $R''_b$  pourrait être due à la protonation de l'espèce anionique électrogénérée. A plus haute vitesse de balayage, cette réaction de protonation ne serait plus suffisamment rapide, permettant alors la stabilisation de l'espèce bas-valente  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -salen-CD.

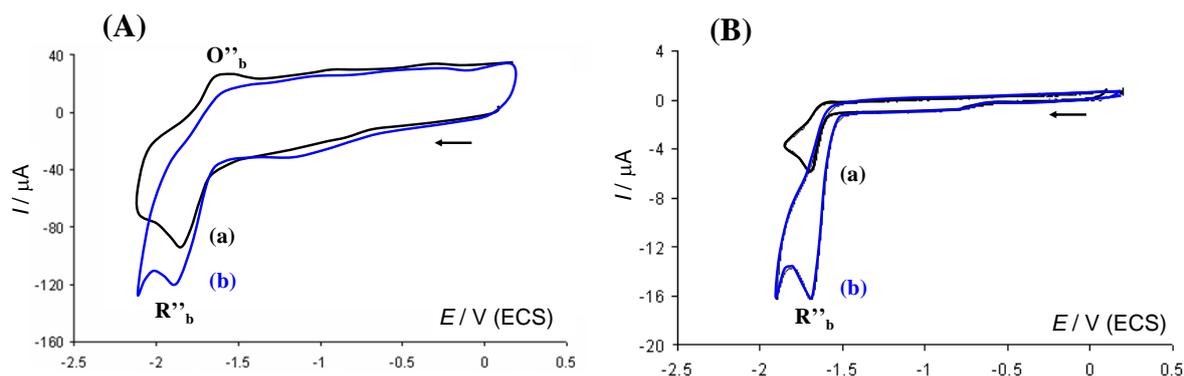
Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons réalisé une expérience consistant à additionner un équivalent molaire d' $\alpha$ -cyclodextrine à une solution contenant le complexe **2** non greffé sur la cyclodextrine. Dans ces conditions, et comme le montre la Figure 101 la vague de réduction  $R'_a$  initialement réversible devient irréversible.



**Figure 101.** Voltammogrammes du complexe **2** ( $2 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) en milieu DMF +  $\text{NBu}_4\text{BF}_4$  ( $0.1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) à une électrode de carbone vitreux ( $\Phi=1 \text{ mm}$ ) à  $v=200\text{mV.s}^{-1}$  en absence (...) et présence (—) de 1 éq. de  $\alpha$ -cyclodextrine

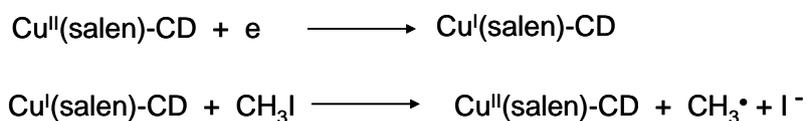
En outre, si l'on répète l'expérience avec une  $\alpha$ -cyclodextrine perbenzylée la vague  $R'_a$  reste réversible. Ces résultats montrent clairement la possibilité d'une réaction entre les parties phénolate du salen et des protons apportés par la cyclodextrine. Cette protonation conduirait ainsi à un complexe  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -salen protoné qui pourrait être réduit au niveau de la vague de réduction  $R'_a$  à  $-2,40 \text{ V/ECS}$  (Figure 101).

Suite à ces résultats, nous nous sommes intéressés à la réactivité du complexe  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -salen-CD (Figure 100) vis-à-vis d'un dérivé halogéné, l'iodométhane. Nous nous sommes placés dans des conditions permettant de générer le complexe bas-valent de façon stable, c'est-à-dire à des vitesses de balayage supérieures à  $30 \text{ V s}^{-1}$  (Figure 102-A).



**Figure 102.** Voltammogrammes du complexe 3 ( $1 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) en milieu DMF +  $\text{NBu}_4\text{BF}_4$  ( $0.1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) à une électrode de carbone vitreux ( $\varnothing=1 \text{ mm}$ ) en absence (a) et présence (b) de 100 éq.de iodométhane à  $v=30 \text{ V s}^{-1}$  (A) et  $200 \text{ mV s}^{-1}$  (B)

Dans ces conditions, l'addition de quantités croissantes de dérivé halogéné conduit à la disparition totale de la réversibilité (vague  $\text{O}''_b$ ) et à une augmentation de l'intensité de la vague  $\text{R}''_b$  (Figure 102-A). En outre, cette augmentation est d'autant plus importante que la vitesse de balayage est basse indiquant bien la présence d'une réaction qui dépend du facteur temps (Figure 102-B). Ces observations sont caractéristiques d'un processus rédox catalytique dans lequel le complexe de cuivre(II) initial est régénéré, en accord avec l'augmentation de l'intensité de  $\text{R}''_b$ . La réaction qui conduit à la régénération du complexe cuivre(II) initial correspond très vraisemblablement à la réduction du dérivé halogéné par le complexe de cuivre(I) électrogénéré. A noter que cette réaction, observée pour des vitesses supérieures à  $30 \text{ V.s}^{-1}$ , est par conséquent plus rapide que la protonation du complexe de cuivre(I).



**Figure 103**

## V. Conclusion

L'objectif du travail présenté dans ce dernier chapitre était la synthèse et l'activation électrochimique d'un complexe  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -salen greffé sur deux unités glucopyranosidiques diamétralement opposées de la couronne primaire d'une  $\alpha$ -cyclodextrine. Les résultats obtenus jusqu'ici en oxydation montrent que ce type de complexe pourrait être un futur modèle de la Galactose Oxydase avec l'avantage de posséder une cyclodextrine pour la réalisation d'oxydations sélectives d'alcools primaires en milieux aqueux. Les résultats obtenus en réduction montrent que ce type de complexe est capable d'activer des dérivés halogénés, ce qui est encourageant pour le développement de réactions catalytiques sélectives en milieux aqueux.



## Bibliographie Chapitre 4

- <sup>125</sup> (a) E. I. Solomon, E. J. Baldwin, M. D. Lowery, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 521; E. I. Solomon, M. D. Lowery, *Science* **1993**, 259, 1575; (b) W. Kaim, J. Rall, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 43; (c) M. Fontecave, J. L. Pierre, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 170, 125
- <sup>126</sup> J. W. Whittaker, *Adv. Protein Chem.* **2002**, 60
- <sup>127</sup> M. M. Whittaker, P. J. Kersten, N. Nobuhumi, J. Sanders-Loehr, E. S. Schweizer, J. W. Whittaker, *J. Bio. Chem.* **1996**, 271, 681
- <sup>128</sup> N. Ito, S. E. V. Phillips, K. D. S. Yadav, P. F. Knowles, *J. Mol. Biol.* **1994**, 238, 794
- <sup>129</sup> J. W. Whittaker, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2347
- <sup>130</sup> M. M. Whittaker, D. P. Ballou, J. W. Whittaker, *Biochem.* **1998**, 37, 8426
- <sup>131</sup> J. W. Whittaker, *Metal Ions in Biological Systems*, Edité par H. Sigel et A. Sigel, Marcel Dekker INC. New-York **1994**, 30, 315
- <sup>132</sup> M. M. Whittaker, C. A. Ekberg, J. Peterson, M. S. Sendova, E. P. Day, J. W. Whittaker, *J. Mol. Cat. B.: Enzym.* **2000**, 8, 3
- <sup>133</sup> (a) U. Rajendra, R. Viswanathan, M. Palaniandavar, M. Lakshminarayanan, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 3563 ; (b) F. Michel, F. Thomas, S. Hamman, C. Philouze, E. Saint-Aman, J.L. Pierre, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 3684 ; (c) A. Philibert, F. Thomas, C. Philouze, S. Hamman, E. Saint-Aman, J. L. Pierre, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 3803
- <sup>134</sup> (a) F. Thomas, G. Gellon, I. Gautier-Luneau, E. Saint-Aman, J. L. Pierre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 114, 3173 ; (b) F. Michel, F. Thomas, S. Hamman, E. Saint-Aman, C. Bucher, J. L. Pierre, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 4115
- <sup>135</sup> E. Bill, J. Müller, T. Weyhermüller, K. Wieghardt, *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 5795
- <sup>136</sup> N. Kitajima, K. Whang, Y. Moro-Oka, A. Ushida, Y. Sasada, *Chem. Commun.* **1986**, 1504
- <sup>137</sup> E. Saint-Aman, S. Ménage, J. L. Pierre, E. Defrancq, G. Gellon, *New. J. Chem.* **1998**, 393
- <sup>138</sup> (a) Y. Wang, J. L. Dubois, B. Hedman, K. O. Hodgso, T. D. P. Stack, *Science* **1998**, 279, 537 ; (b) Y. Wang, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 13097
- <sup>139</sup> (a) R. C. Pratt, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8716; (b) R. C. Pratt, T. D. P. Stack, *Inorg. Chem.* **2005**, 7, 2367
- <sup>140</sup> F. Thomas, O. Jarjays, C. Duboc, C. Philouze, E. Saint-Aman, J. L. Pierre, *Dalton Trans.* **2004**, 2662
- <sup>141</sup>(a) I. Tabushi, K. Shimokawa, N. Shimizu, H. Shirakata, K. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 7855; (b) I. Tabushi, Y. Kuroda, K. Yokota, L. C. Yuan, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 711; (c) D. Q. Yuan, S. Immel, K. Koga, M. Yamagishi, K. Fujita, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 3501; (d) D. Armspach, L. Poorters, D. Matt, B. Benmerad, F. Balegroune, L. Toupet, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 2588; (e) A. Puglisi, G. Tabbì, G. Vecchio, *J. Inorg. Biochem.* **2004**, 98, 969; (f) R. Breslow, C. Schmuck, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6601; (g) R. Breslow, E. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8931; (h) X. Zhang, K. Sasaki, Y. Kuroda, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4872; (i) K. Koga, D. Q. Yuan, K. Fujita, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6855
- <sup>142</sup> (a) V. Lanza, G. Vecchio, *J. Inorg. Biochem.* **2009**, 103, 381; (b) A. Puglisi, G. Tabbì, G. Vecchio, *J. Inorg. Biochem.* **2004**, 98, 969
- <sup>143</sup> D. Armspach, D. Matt, *Carbohydr. Res.* **1998**, 310, 129
- <sup>144</sup> D. Q. Yuan, C. Yang, T. Fukuda, K. Fujita, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 565
- <sup>145</sup> T. Sato, H. Nakamura, Y. Ohno, T Endo, *Carbohydr. Res.* **1990**, 199, 31
- <sup>146</sup> A. J. Pearce, P. Sinaÿ, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 3610
- <sup>147</sup> T. Lecourt, A. hérault, A. J. Pearce, M. Sollogoub, P. Sinaÿ, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2960
- <sup>148</sup> D.-Q. Yuan, C. Yang, T. Fukuda, K. Fujita, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 565
- <sup>149</sup> M.J. Samide, D.G. Peters, *J. Electroanal. Chem.* **1998**, 443, 95
- <sup>150</sup> E. Saint-Aman, S. Ménage, J.L. Pierre, E. Defrancq, G. Gellon, *New. J. Chem.* **1998**, 22, 393



## **Conclusion**



La thématique centrale à l'origine de ce travail de thèse était l'élaboration de structures moléculaires intégrant ou hébergeant un complexe métallique au sein d'une matrice-hôte dans la perspective de confiner les réactions entre le métal et un substrat dans un volume sub-nanométrique et donc d'orienter la sélection des substrats et l'évolution des intermédiaires et produits de réaction par des contraintes stériques et structurales. Notre choix s'est porté sur les cyclodextrines, oligosaccharides cycliques répondant à ces critères à la fois par leurs propriétés d'inclusion réversible et sélective de molécules, ainsi que pour la richesse de leur chimie de fonctionnalisation, nous laissant un choix appréciable de cibles cyclodextrine- ligand accessibles pour mener à bien le projet.

Outre la problématique intrinsèque de préparation et de caractérisation des cyclodextrines modifiées, nous avons voulu sonder la réactivité de complexes associant le cobalt et le cuivre à des cyclodextrines respectivement mono- et bi-fonctionnalisées dans le contexte de la catalyse organométallique et biomimétique.

Dans un premier temps, les cyclodextrines ont été mono-fonctionnalisées par des ligands azotés bi- et tri-dentate de façon à créer un environnement coordinant relativement « flexible » au voisinage de la cavité. Les résultats obtenus à partir des complexes formés entre le cobalt et les cyclodextrines fonctionnalisées  $L_1CD$ ,  $L_2CD$ , et  $L_3CD$  ont montré des comportements électrochimiques très différents malgré des différences de squelette mineures ( $L_1CD$  et  $L_2CD$  en particulier). Dans le DMF, les complexes  $Co-L_xCD$  ( $x = 1, 2, \text{ ou } 3$ ) adoptent très vraisemblablement des conformations très spécifiques, ces complexes pouvant être stables ( $L_1CD$ ) ou instables ( $L_2CD$ ). Il est ressorti de cette étude que les propriétés redox du cobalt associé aux ligands  $L_xCD$  ne peuvent pas être interprétées comme une somme des contributions du motif cyclodextrine et du bras complexant. Ainsi, dans l'exemple spécifique des complexes entre le cobalt et les cyclodextrines mono-fonctionnalisées par des bras azotés, nous avons obtenu non pas un complexe cobalt- $L_x$  immobilisé dans une cyclodextrine, mais une association dans laquelle la cyclodextrine influence considérablement la complexation du cobalt, que ce soit en tant que ligand de première ou de seconde sphère de coordination.

Parallèlement, l'évaluation électrochimique de la réactivité du cobalt(I) électrogénéré à partir du complexe  $Co-L_1CD$  vis-à-vis d'halogénures benzyliques et aromatiques a montré que des intermédiaires organocobalt peuvent être formés à partir de précurseurs stables dans une cyclodextrine fonctionnalisée. Sur le plan cinétique, les réactions entre le cobalt(I) et les halogénures aromatiques se sont avérées lentes, ce qui était attendu et dans une certaine mesure recherché compte tenu des contraintes stériques et structurales du ligand  $L_1CD$ .

Si un procédé catalytique mettant en jeu ces étapes réactionnelles voyait son efficacité diminuée par cette contrainte cinétique, elle pourrait être exploitée pour stabiliser « in utero » des intermédiaires organométalliques très réactifs en solution et ainsi envisager une évolution différente pour ces composés.

Dans un second temps, nous avons mis en œuvre une approche consistant à di-fonctionnaliser la face primaire d'une  $\alpha$ -cyclodextrine par greffage d'un complexe  $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{salen})$  de façon à explorer les propriétés rédox du cuivre immobilisé dans une structure nettement plus rigide. Dans ce contexte, la stratégie de synthèse adoptée a consisté à greffer le ligand au niveau de deux unités glucopyranosidique éloignées et opposées afin de former une anse de panier au dessus de la cavité de la cyclodextrine induisant ainsi des distorsions de l'ensemble « cyclodextrine-ligand » pouvant exalter la réactivité du métal. L'étude électrochimique a montré que le complexe  $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{salen})\text{-CD}$  réagit avec l'iodométhane et que le complexe  $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{salen})\text{-CD}]$  s'oxyde de façon réversible sur l'échelle de temps de la voltamétrie cyclique. Cette propriété valide l'utilisation de ce complexe en tant que mime d'enzymes à cuivre comme la Galactose Oxydase.

Ce travail a finalement permis de sonder la stabilité et la réactivité de complexes associant le cobalt et le cuivre à des cyclodextrines modifiées par un bras complexant. Notre approche, très en amont des applications en catalyse qu'offrent potentiellement ces matrices fonctionnalisées, a montré que les facteurs conformationnels gouvernent l'accessibilité chimique et électrochimique du métal dans la structure. En conséquence, il apparaît difficile d'anticiper le comportement d'un métal confiné dans une cyclodextrine à partir de la seule structure primaire de l'hôte cyclodextrine-ligand. L'élaboration de systèmes catalytiques performants basés sur cette association métal-ligand-cyclodextrine relève donc encore de la chimie expérimentale. Cet axe de recherche que nous venons de débiter dans le cadre de ma thèse a naturellement pour finalité d'utiliser ces systèmes catalytiques en milieu aqueux. Dans ce contexte, les résultats obtenus en milieu organique notamment pour le complexe  $\text{Co-L}_1\text{CD}$  nous permettront de faire en phase aqueuse la distinction entre les composés présents dans la cavité du seul fait de leur inclusion de ceux réellement activés par le métal.

## **Partie Expérimentale**



## I. Les produits chimiques

### A. Les solvants

Le diméthylformamide anhydre utilisé est distillé sur hydrure de calcium ( $\text{CaH}_2$ ) sous pression réduite, puis conservé dans un schlenk sous atmosphère inerte et à l'abri de la lumière. Il est dégazé avant chaque utilisation.

Le tétrahydrofurane est distillé sur sodium et benzophénone, l'éther diéthylique sur hydroxyde de potassium.

L'eau utilisée est distillée.

### B. L'électrolyte support

Le sel de tétrafluoroborate de tétrabutylammonium,  $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$  est préparé au laboratoire. Il est synthétisé à partir d'un mélange équimolaire d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium  $n\text{-Bu}_4\text{N}^+$ ,  $\text{HSO}_4^-$  et de tétrafluoroborate de sodium  $\text{Na}^+$ ,  $\text{BF}_4^-$  dans l'eau, selon la réaction suivante :

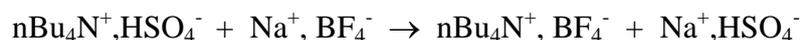


Figure 104

#### Mode opératoire :

Le tétrafluoroborate de tétrabutylammonium est préparé à partir de l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (130,0 g) et du tétrafluoroborate de sodium (44,0 g). Chacun de ces deux sels est dissout dans l'eau (400,0 mL). Les deux solutions sont mélangées et agitées pendant 3 heures. Un précipité blanc abondant de tétrafluoroborate de tétrabutylammonium se forme. Le solide est filtré, lavé à l'eau et repris avec du dichlorométhane. La phase organique est extraite, séchée sur sulfate de magnésium pendant une heure, filtrée et concentrée sous vide. Le solide obtenu est repris dans un minimum d'acétate d'éthyle puis précipité dans de l'éther de pétrole. Après filtration, le solide blanc est séché sous vide à  $60^\circ\text{C}$  pendant une demi-journée. Il est conservé à l'étuve entre chaque utilisation.

## C. Les réactifs

Les réactifs utilisés sont commercialisés par Acros ou Aldrich. La 6-amino-6-deoxy- $\beta$ -cyclodextrine est achetée chez Biocyclex. La 6-amino-6-deoxy-heptakis-tri-*O*-methyl- $\beta$ -cyclodextrine est un don de l'équipe du Dr J. M. Mallet (UMR 7203, Laboratoire des BioMolécules).

## II. Les méthodes d'analyse

### A. RMN, analyse élémentaire et pouvoir rotatoire

Les spectres RMN protons et carbones ont été effectués sur un appareil Bruker 250 MHz du Département de Chimie de l'Ecole Normale Supérieure, ainsi que sur un Bruker 400 MHz du service d'analyses - RMN de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris.

Les spectres de masse ont été effectués au service de spectrométrie de masse de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris.

Les analyses élémentaires ont été réalisées par le service de microanalyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (Gif-Sur-Yvette).

Les mesures de pouvoir rotatoire ont été réalisées sur un polarimètre Perkin Elmer 343 ( $c = \text{g}/100 \text{ mL}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

## B. Spectrophotométrie UV-Visible

Les spectres UV-Visible sont enregistrés avec un spectrophotomètre Perkin Elmer Lambda 45. Les solutions sont placées dans des cuves de quartz de 1 cm d'épaisseur d'une contenance d'environ 1 mL.

La spectrophotométrie est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance d'une substance chimique donnée en solution. Plus cette espèce est concentrée, plus elle absorbe la lumière dans les limites de proportionnalités énoncées par la loi de Beer-Lambert :  $A_\lambda = \epsilon_\lambda I c$  où  $A$  est l'absorbance de la solution (sans unité) pour une longueur d'onde  $\lambda$ ,  $\epsilon_\lambda$  est le coefficient d'absorption molaire (en  $\text{l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ ) pour une longueur d'onde  $\lambda$ ,  $I$  est la largeur de la cuve (en cm) et  $c$  la concentration de l'espèce absorbante (en  $\text{mol.L}^{-1}$ ).

Le principe du spectromètre consiste en une source constituée de deux lampes qui permettent un continuum d'émission sur toute la gamme de longueur d'onde UV-Visible :

- Lampe au deutérium qui émet des longueurs d'ondes de 180 à 400 nm (UV).
- Lampe au tungstène qui émet des longueurs d'ondes de 400 à 800 nm (Visible).

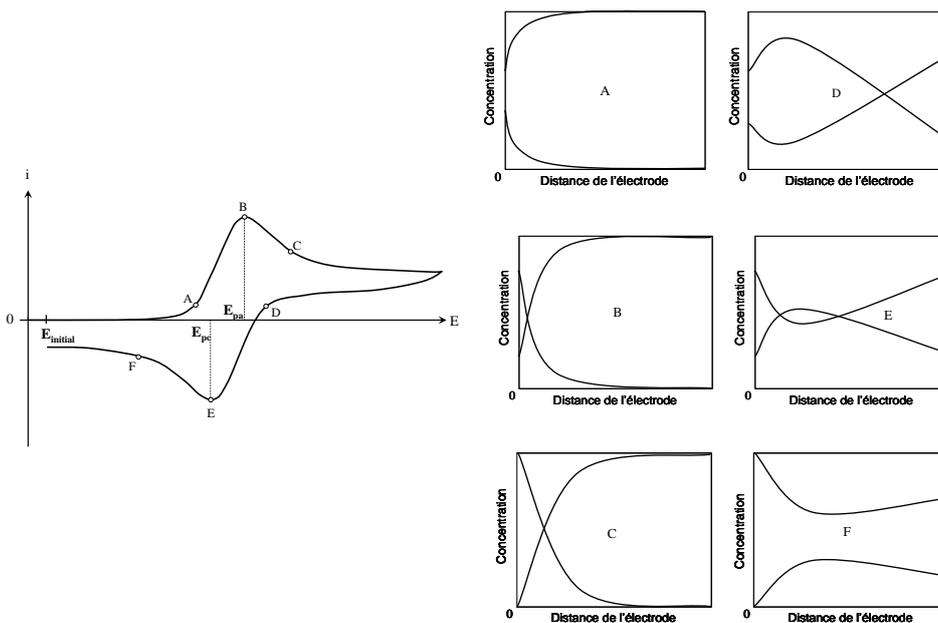
Le spectre d'absorption se traduit par le tracé de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde  $A = f(\lambda)$ .

Dans les conditions de l'expérience, une cuve de quartz contenant le solvant est placée dans le spectrophotomètre à l'emplacement prévu, cette cuve « référence » sert alors d'étalon pour toute la durée de l'expérience. Des solutions de concentrations connues en substrat sont préalablement préparées. Pour chaque concentration, la solution est placée dans la cuve « analyte ». L'expérience peut alors être lancée, et est répétée pour chaque solution.

### C. Voltamétrie cyclique

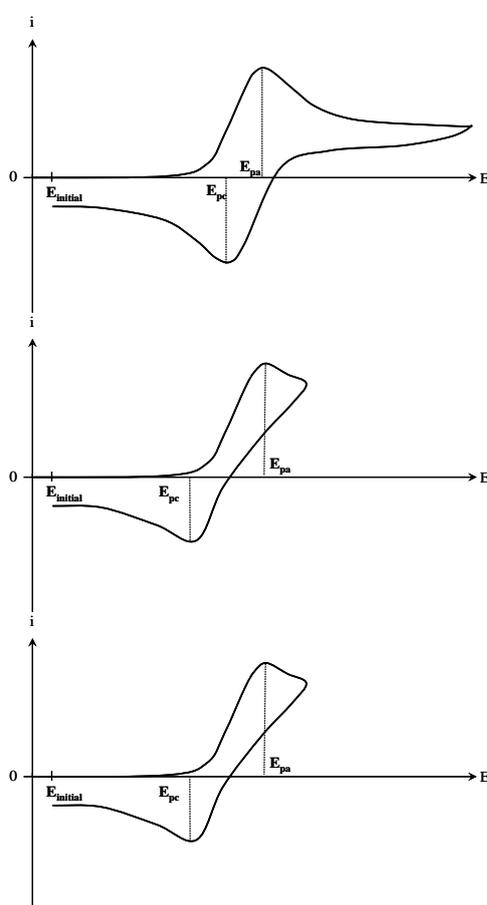
Les voltamogrammes cycliques sont enregistrés à température ambiante sous flux d'argon, avec un potentiostat Autolab (PGSTAT 20).

Dans cette technique, le potentiostat applique un balayage linéaire de potentiel en fonction du temps  $E(t) = E_i + vt$ . La réponse observée est en courant en fonction du potentiel imposé  $i = f(E)$ . Le potentiel initial  $E_i$  est choisi de façon à ce que la substance étudiée soit stable, au voisinage de l'électrode. A ce potentiel, le courant faradique est donc nul. Si, à partir de  $E_i$  on diminue le potentiel d'électrode, le pouvoir réducteur de l'électrode augmente. Ainsi, quand le potentiel de l'électrode devient suffisamment réducteur (dans le cas d'une espèce réductible), un flux d'électrons passe de l'électrode vers la solution. Ce passage d'électrons équivaut à un courant (cathodique dans le cas d'une réduction) qui croît au fur et à mesure du balayage. Ce courant traduit une consommation du substrat au voisinage de l'électrode. Le courant atteint alors un pic, et diminue par la suite. Ce maximum de courant est dû à l'épuisement à la surface de l'électrode de l'espèce électroactive, qui diffuse de la solution vers l'électrode. Après le pic, le courant est donc contrôlé par la vitesse de diffusion de l'espèce, de la solution vers la surface de l'électrode et décroît en  $1/\sqrt{t}$ . Ainsi, au voisinage de l'électrode s'établissent des profils de concentration ; ce voisinage caractérisé par la diffusion de l'espèce est appelé couche de diffusion. La figure suivante montre schématiquement ces phénomènes.



**Figure 105.** Allure des profils de concentration à l'électrode, à différents points du tracé du voltamogramme cyclique (A-F) d'un système rapide en régime de diffusion pure

Après avoir réduit l'espèce électroactive on peut inverser le sens de balayage de la gamme de potentiel (en gardant la même vitesse de balayage). Si l'espèce électrogénérée est stable chimiquement, celle-ci est alors retransformée en sa forme initiale. Cette courbe intensité-potentiel retour, a la même allure que la courbe aller (dans ce sens on parle de courant anodique). Le voltamogramme ainsi obtenu est dit réversible. Lorsque l'espèce créée n'est pas stable, le voltamogramme est irréversible. Néanmoins, on peut lutter contre la réaction chimique en augmentant la vitesse de balayage et faire réapparaître la réversibilité. La figure ci-dessous montre trois voltamogrammes à divers degrés de réversibilité :



**Figure 106.** Voltamogrammes à divers degrés de réversibilité : voltamogramme réversible (système rapide) (en haut), voltamogramme réversible (système lent) (au milieu), voltamogramme irréversible (en bas)

### III. L'instrumentation électrochimique

#### A. La cellule électrochimique

La cellule électrochimique est formée de 5 entrées, dont une dédiée à l'entrée/sortie de l'argon, une seconde plus large permettant l'addition des réactifs, et les 3 dernières pour les électrodes: électrode de travail, de référence et contre-électrode (Figure 107).

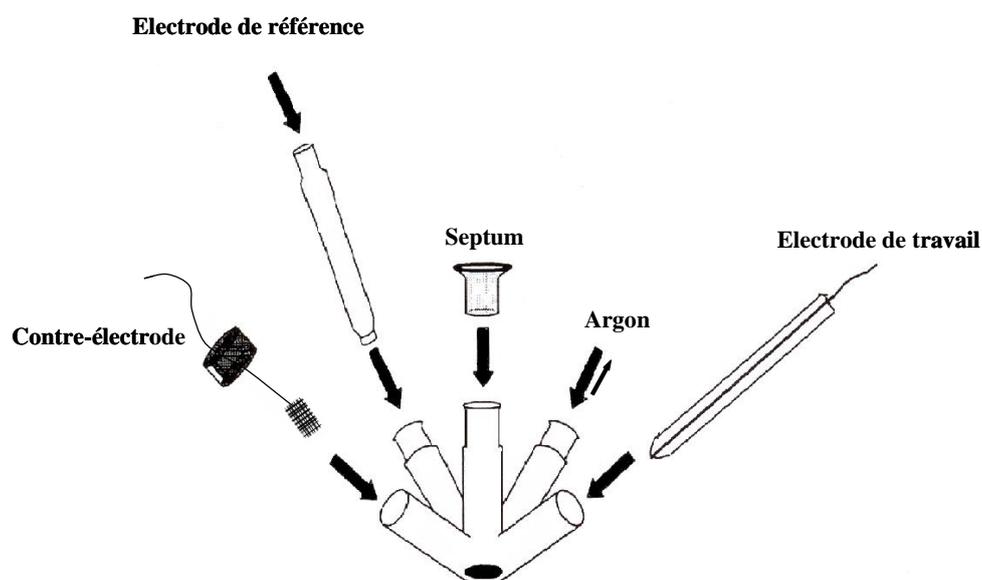


Figure 107

#### B. Les électrodes

##### 1. Les électrodes de travail

Les électrodes de travail sont fabriquées au laboratoire. La méthode de fabrication utilisée à pour but de sceller thermiquement des fils cylindriques de platine ou de carbone vitreux de différents diamètres.

## Matériel :

- Fil de platine ( $\varnothing=0,5\text{mm}$ , GoodFellow) ou de carbone vitreux ( $\varnothing=1\text{mm}$  et  $3\text{mm}$ , GoodFellow)
- Pipettes en « verre mou »
- Fil nickel-chrome
- Laque argent : Elecolit, vernis acrylique, argent de type 340

## Fabrication :

La pipette en « verre mou » à l'extrémité effilée est nettoyée à l'acide nitrique concentré, puis rincée à l'eau et l'acétone. On coupe environ 5 cm du micro-fil (platine ou carbone vitreux) et environ 20 cm du fil nickel-chrome. On passe le micro-fil par la tête de la pipette jusqu'au début du corps. Puis, on attache la pipette verticalement au-dessus du centre d'une résistance chauffante constituée de deux spires de large diamètre dégageant par effet joule une chaleur importante. Au fur et à mesure que le verre fond sur le micro-fil, on descend la pipette grâce à un dispositif de positionnement latéral et vertical. On scelle ainsi le verre sur environ 1 cm. La soudure terminée, on attend quelques minutes avant de retirer la pipette afin d'éviter un choc thermique qui endommagerait l'électrode. Le fil de métal est maintenant scellé à la pipette. Avec le fil nickel-chrome, on fait une boucle de souplesse. On glisse ce fil dans le corps de la pipette et on fait un contact mécanique entre le fil nickel-chrome et celui du métal pur. Le contact électrique entre les deux fils se fera par un amalgame. On chauffe du fil de soudure, on récupère deux petites billes d'amalgame et on les introduit dans la pipette. La soudure est alors réalisée à l'aide d'un décapeur thermique.

On vérifie l'état du micro-fil et de la soudure à l'aide d'un microscope électronique, en cherchant d'éventuelles pliures/cassures de la jonction des deux fils, ou la présence de bulles d'air. Puis on la polit sur la polisseuse Mecapol P220V avec des papiers de verre de granulométrie différente. On teste l'électrode par voltamétrie cyclique puis on colle un bouchon avec un connecteur (douille « banane ») à l'extrémité du corps de la pipette.

## **2. L'électrode de référence**

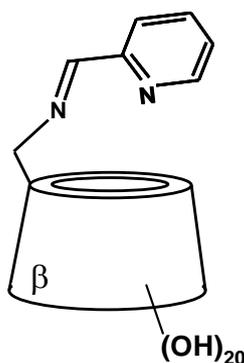
C'est une électrode au calomel saturée (ECS). L'électrode est séparée de la solution par un pont en verre muni d'un fritté, contenant le solvant et l'électrolyte support à la même concentration que la solution.

## **3. La contre-électrode**

La contre-électrode est constituée d'une grille d'or.

## IV. Synthèses et caractérisations chimiques

- **6-(Imino-2-pyridine)-6-deoxy- $\beta$ -cyclodextrine (L<sub>1</sub>CD)**



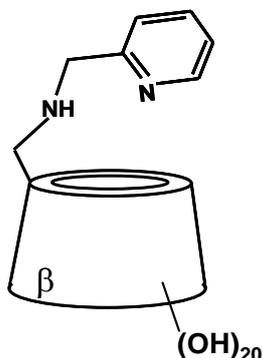
La 6-Amino-6-deoxy- $\beta$ -Cyclodextrine (500,0 mg, 0.5 mmol, 1 éq.) est dissoute dans de l'éthanol absolu (7,0 mL) et la 2-pyridine-carboxyaldehyde (43,0  $\mu$ L, 0.5 mmol, 1 éq.) est ajoutée. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le précipité obtenu est filtré et lavé à l'éthanol chaud pour donner le produit souhaité sous forme de poudre blanche avec un rendement de 80%.

RMN<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 400 MHz,  $\delta$  ppm) :  $\delta$  8.54 (d, 1H, <sup>3</sup>J 4.8 Hz, pyrH<sub>ortho</sub>), 8.37 (s, 1H, N=CH), 7.90-7.87 (m, 2H, pyrH<sub>meta</sub>, pyrH<sub>para</sub>), (t, 1H, <sup>3</sup>J 4.8 Hz, pyrH<sub>meta</sub>), 5.04-5.03 (d, 1H, <sup>3</sup>J 3.5Hz, H1), 4.98 (s, 4H, H1), 4.94-4.93 (d, 1H, <sup>3</sup>J 3.7 Hz, H1), 4.93-4.92 (d, 1H, <sup>3</sup>J 3.6 Hz, H1), 4.27 (d, 1H, <sup>2</sup>J 12.4 Hz, H6), 3.92 (t, 1H, H5), 3.92-3.66 (m, 24H, 7xH3, 6xH5, 11xH6), 3.63-3.41 (m, 16H, 7xH2, 7xH4, 2xH6).

ESI-HRMS : m/z (%) : 1245.4032 (100) [M+Na]<sup>+</sup>

Analyse élémentaire (%): Calculé pour C<sub>48</sub>H<sub>74</sub>N<sub>2</sub>O<sub>34</sub> : C 47.14, H 6.10, N 2.29, O 44.48; Obtenu: C 45.98, H 6.02, N 2.31, O 45.05.

- **6-(Amino-2-pyridine)-6-deoxy- $\beta$ -cyclodextrine (L<sub>2</sub>CD)**



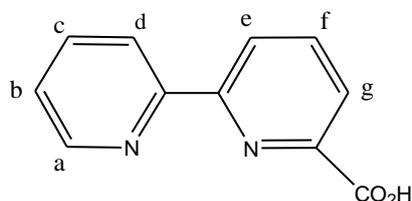
La 6-Amino-6-deoxy- $\beta$ -Cyclodextrine (0.2 g, 0.2 mmol, 1 éq.) et la 2-pyridine-carboxyaldehyde (30,0  $\mu$ L, 0.2 mmol, 1éq.) sont introduites en milieu mixte méthanol (2,0 mL) et diméthylformamide (4,0 mL). Le mélange réactionnel est laissé à 80°C pendant une nuit. Après retour à température ambiante, le borohydrure de sodium (8,0 mg, 0.2 mmol, 1 éq.) est ajouté. Après 2 heures, un volume d'eau est additionnée (5,0 mL), puis la solution est filtrée et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est dissout dans un minimum d'eau distillée portée à 80°C, puis précipité à chaud dans un bain d'acétone à 4°C (200,0 mL). Après filtration, le solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne sephadex ® G-15 pour donner le composé pur avec 49% de rendement.

RMN<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 250 MHz,  $\delta$  ppm):  $\delta$  8.54 (d, 1H, <sup>3</sup>J 4.6Hz, pyrH<sub>ortho</sub>), 7.90 (t, 1H, <sup>3</sup>J 7.9Hz, pyrH<sub>para</sub>), 7.47 (d, 1H, <sup>3</sup>J 7.9Hz, pyrH<sub>meta</sub>), 7.43 (t, 1H, <sup>3</sup>J 7.8Hz, pyrH<sub>meta</sub>), 5.11 (d, 1H, <sup>3</sup>J 3.6 Hz, H1), 5.10-5.07 (6H, m, 6xH1), 4.00-3.38 (42H, CH<sub>2</sub>, 7xH2, 7xH3, 7xH4, 7xH5, 12xH6), 3.02 (1H, d, <sup>2</sup>H 12 Hz, H6), 2.85 (1H, d, <sup>2</sup>J 12 Hz, H6)

ESI-MS : m/z : 1226.1 [M+H]<sup>+</sup>

Analyse élémentaire (%): Calculé pour C<sub>48</sub>H<sub>76</sub>O<sub>34</sub>N<sub>2</sub>: C 47.06, H 6.25, N 2.29, O 44.4 ;  
Obtenu : C 47.01, H 6.24, N 2.29, O 44.34

- **Acide-2,2'-bipyridine-6-carboxilique**



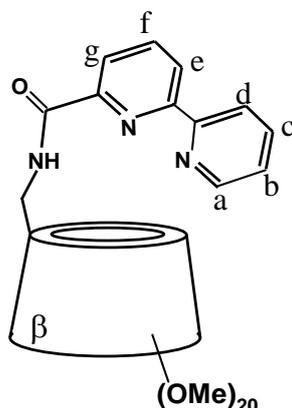
Dans un schlenk sous atmosphère inerte, la 6-bromo-2,2'-bipyridine (1.0 g, 4.3 mmol, 1 éq.) et le tétrahydrofurane distillé (75,0 mL) sont additionnés. Le mélange réactionnel est refroidi à  $-80^{\circ}\text{C}$  avec un bain azote liquide et éther de pétrole. Le dioxyde de carbone sous forme de carboglace (50,0 g) est introduit dans un 2<sup>ème</sup> schlenk, placé lui aussi dans le bain azote liquide et éther de pétrole. Le n-butyllithium (2.5 M dans le cyclohexane) (2.4 mL, 5.8 mmol, 1.6 éq.) est ajouté dans le 1<sup>er</sup> schlenk au goutte à goutte pendant 10 minutes. La couleur de la solution passe d'incolore à rouge foncé. A la fin de l'addition, le mélange est laissé sous agitation pendant 5 minutes supplémentaires puis il est canulé dans le 2<sup>ème</sup> schlenk, la solution devient rose pâle. Après 15 minutes à  $-80^{\circ}\text{C}$ , le mélange est progressivement remonté à température ambiante et prend une couleur orange. Le solvant est évaporé sous vide. Le solide jaune citron obtenu est repris avec de l'éther diéthylique (20,0 mL) et une solution de soude concentrée (15,0 mL, 1 M), la phase organique est extraite avec de l'éther diéthylique (3x20,0 mL). La phase aqueuse est récupérée et acidifiée avec une solution d'acide chlorhydrique (5 M) jusqu'à PH 1. Après évaporation du solvant, le résidu de couleur orange est de nouveau rincé et filtré avec du chloroforme. Après quelques heures à l'étuve, le composé de couleur blanche est obtenu avec un rendement de 40%.

RMN<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 250 MHz,  $\delta$  ppm):  $\delta$  8.78 (1H, d, <sup>3</sup>J 5.5 Hz, Ha), 8.69-8.57 (2H, m, Hd, Hc), 8.35 (1H, dd, <sup>3</sup>J 6.5 Hz, <sup>4</sup>J 2 Hz, Hg), 8.18-8.13 (2H, m, He, Hf), 8.05 (1H, t, <sup>3</sup>J 6 Hz, <sup>3</sup>J 7 Hz, Hb)

RMN<sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O, 250 MHz,  $\delta$  ppm):  $\delta$  166.8 (1C, C=O), 148.0 (1C, Ca), 147.4-145.8 (3C, 3xCq), 141.9 (1C, Cg), 140.8 (1C, Cb), 127.8 (2C, Cc, Cd), 125.8-124.5 (2C, Ce, Cf.)

IC-MS : m/z (%) : 199.2 (100) [M-H]<sup>-</sup>

- **6-(2,2'-Bipyridine-6-amido)-6-deoxy-heptakis-tri-*O*-methyl- $\beta$ -cyclodextrine (L<sub>3</sub>CD)**



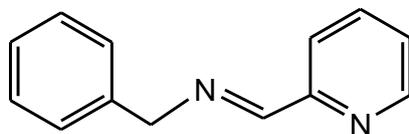
L'acide 2,2'-bipyridine-carboxilique (4.1 mg, 33.2  $\mu$ mol, 1 $\acute{e}$ q.) et la 6-Amino-6-deoxy-heptakis-tri-*O*-methyl- $\beta$ -cyclodextrine (47,0 mg, 33.2  $\mu$ mol, 1  $\acute{e}$ q.) sont introduits dans du diméthylformamide distillé (1,5 mL). Le 1-hydroxybenzotriazole (4.5 mg, 33.2  $\mu$ mol, 1 $\acute{e}$ q.), le 4 diméthylaminopyridine (4.1 mg, 33.2  $\mu$ mol, 1  $\acute{e}$ q. ) et le *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (14.0 mg, 73.1  $\mu$ mol, 2.2  $\acute{e}$ q.) sont ajoutés successivement. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 20 heures. Après évaporation sous vide du diméthylformamide, le résidu est repris avec de l'eau (2,0 mL), la phase aqueuse est lavée avec du dichlorométhane, extraite et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle puis acétate d'éthyle/méthanol/eau 20/1/1). Le produit final est obtenu avec un faible rendement de 35%.

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz,  $\delta$  ppm) :  $\delta$  8.70 (bd, 2H, <sup>3</sup>J 4.8 Hz, Ha, NH), 8.60 (d, 1H <sup>3</sup>J 7.7 Hz, Hd<sub>a</sub>), 8.52 (d, 1H, <sup>3</sup>J 8.2 Hz, Hc), 8.22 (d, 1H, <sup>3</sup>J 7.7 Hz, Hg), 7.99 (t, 1H, <sup>3</sup>J 7.7 Hz, Hf), 7.82 (t, 1H, <sup>3</sup>J 7.2 Hz, He), 7.34 (q, 1H, <sup>3</sup>J 5 Hz, <sup>3</sup>J 7 Hz, Hb), 5.28 (d, 1H, <sup>3</sup>J 3.7 Hz, H1), 5.18-5.12 (m, 5H, H1), 5.07 (d, 1H, <sup>3</sup>J 3.5 Hz, H1), 3.97-3.42 (m, 42H, 7xH2, 7xH3, 7xH4, 7xH5, 14xH6), 3.40-3.15 (60H, 20xOCH<sub>3</sub>)

ESI-MS : m/z : 1620.2 [M+a]<sup>+</sup>

Analyse élémentaire (%) : Calculé pour C<sub>73</sub>H<sub>117</sub>N<sub>3</sub>O<sub>35</sub> : C 54.91, H 7.39, N 2.63, O 35.07 ;  
Obtenu : C 54.85, H 7.43, N 2.61, 35.02

- **2-(N-Benzyl)imino-pyridine (L<sub>1</sub>)**



La benzylamine (0.6 mL, 5.3 mmol, 1 éq.) est ajoutée à une solution de 2-pyridine-carboxyaldehyde (0.5 mL, 5.3 mmol, 1 éq.) dans de l'ether diéthylique anhydre (2,0 mL). Le mélange réactionnel est chauffé à 40°C pendant 12 heures. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous vide. De l'eau est additionnée (5,0 mL), la phase organique est extraite avec du dichlorométhane (3x5,0 mL), séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit final est obtenu sous forme d'huile jaune avec un rendement de 95%.

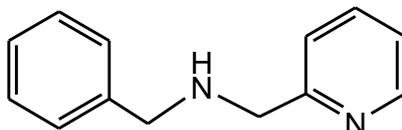
RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ ppm) : δ 8.65 (d, 1H, <sup>3</sup>J 4.6 Hz, pyrH<sub>ortho</sub>), 8.49 (s, 1H, N=CH), 8.08-8.05 (d, 1H, <sup>3</sup>J 7.7 Hz, pyrH<sub>meta</sub>), 7.76-7.70 (td, 1H, <sup>3</sup>J 7.6 Hz, pyrH<sub>para</sub>), 7.07-6.97 (m, 6H, 5xBnH, pyrH<sub>meta</sub>), 4.88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>)

RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ ppm) : δ 162.8 (1C, CH=N), 154.9 (1C, pyrCq), 149.4 (1C, pyrCH<sub>ortho</sub>), 138.7 (1C, BnCq), 136.5 (1C, pyrCH<sub>meta</sub>), 128.6 (2C, 2xBnCH), 128.2 (2C, 2xBnCH), 127.2 (1C, BnCH), 124.8 (1C, pyrCH<sub>meta</sub>), 121.4 (1C, pyrCH<sub>para</sub>), 64.9 (2C, 2xCH<sub>2</sub>)

IC-MS : m/z (%) : 197.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>

Analyse élémentaire (%) : Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub> : C 79.59, H 6.16, N 14.27 ; Obtenu : C 78.78, H 6.35, N 14.02

- **2-(N-Benzyl)amino-pyridine (L<sub>2</sub>)**



La 2-pyridine-carboxyaldehyde (0.5 mL, 5.3 mmol, 1 éq.) et la benzylamine (0.6 mL, 5.3 mmol, 1 éq.) sont mis en présence avec de l'ether diéthylique anhydre (2,0 mL). Le mélange est agité pendant une nuit puis le borohydrure de sodium (0.2 mg, 5.8 mmol, 1.1 éq.) en solution dans de l'éthanol (5,0 mL) est additionné. Après 3h, une solution d'acide chlorhydrique est ajoutée (5,0 mL, 1M), la phase organique est extraite avec du dichloromethane, séchée sur sulfate de magnesium et concentrée sous vide. Le produit est obtenu avec un rendement de 75%.

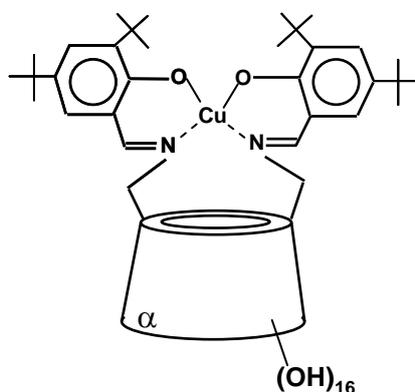
RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ ppm) : δ 8.49 (1H, d, <sup>3</sup>J 4.6 Hz, pyrH<sub>ortho</sub>), 7.57 (1H, td, <sup>3</sup>J 7.7 Hz, <sup>2</sup>J 1.7 Hz, pyrH<sub>para</sub>), 7.03-7.31 (m, 7H, 5xPhH, 2xpyrH<sub>meta</sub>), 3.86 (s, 2H, pyrCH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 2H, CH<sub>2</sub>)

RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ ppm) : δ 159.7 (1C, pyrC<sub>q</sub>), 149.3 (1C, pyrCH<sub>ortho</sub>), 140.1 (1C, C<sub>q</sub>), 136.5 (1C, pyrC<sub>para</sub>), 128.4, 128.3, 127.0 (6C, 6xBnC), 122.0, 120.0 (1C, pyrC<sub>meta</sub>), 54.5 (1C, pyrCH<sub>2</sub>), 53.5 (1C, CH<sub>2</sub>)

IC-MS : m/z (%) 199.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>

Analyse élémentaire : Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> : C 78.75, H 7.12, N 14.13 ; Obtenu : C 78.72, H 7.10, N 14.09

- **6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-Dideoxy-6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-di[(*tert*-butyl-*N*-salicylidène)imino]-α-cyclodextrine**

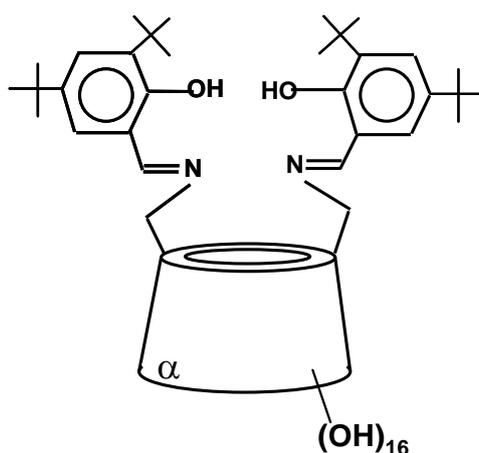


Une solution d'hydroxyde de sodium dans l'éthanol (5g.L<sup>-1</sup>, 2éq.) et de dichlorure de cuivre (2,0 mg, 15 μmol, 1éq.) est additionnée à une solution d'éthanol (1,0 mL) contenant l'α-cyclodextrine-disalen (21,0 mg, 15 μmol, 1éq.). La solution est mélangée pendant 12 heures à température ambiante sous atmosphère inerte, puis le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est repris avec de l'éther (2x3 mL) pour donner le complexe α-cyclodextrine-disalencuivre (II) sous forme de poudre verte avec un rendement de 96%.

$[\alpha]_D^{20} +104$  (*c* 0.05, méthanol)

HRMS (ESI)  $[M+Na]^+$ : Calculé pour C<sub>66</sub> H<sub>100</sub> N<sub>2</sub> O<sub>30</sub> Cu Na: 1486.5549; Obtenu: 1486.5096.

- **6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-Dideoxy-6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-di[(*tert*-butyl-*N*-salicylidène-cuivre<sup>II</sup>)imino]- $\alpha$ -cyclodextrine**



Le 3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldehyde (33 mg, 140  $\mu$ mol, 3 eq.) est ajouté à une solution de 6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-Dideoxy-6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-Diamino- $\alpha$ -cyclodextrine (40 mg, 610  $\mu$ mol, 1 eq.) dans l'éthanol (5.0 mL) et le diméthylformamide (1.0 mL) sous atmosphère inerte. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 12h, puis refroidi jusqu'à température ambiante et évaporé sous vide. Le résidu est lavé avec de l'acétone pour donner le produit souhaité sous forme de poudre jaune avec un rendement de 80%.

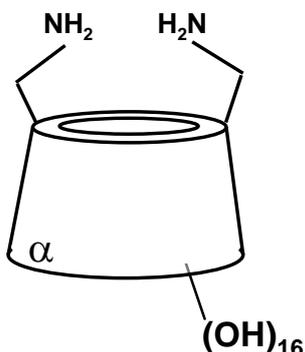
$[\alpha]_D^{20} +89.0$  (*c* 1.0, methanol)

RMN<sup>1</sup>H (MeOD, 400 MHz,  $\delta$  ppm):  $\delta$  8.46 (s, 2H, 2 $\times$ N=C-H), 7.38 (d, 2H, <sup>4</sup>*J* 2.1 Hz, 2 $\times$ H arom.), 7.19 (d, 2H, <sup>4</sup>*J* 2.1 Hz, 2 $\times$ H arom.), 4.98 (d, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> 2.8 Hz, 2 $\times$ H1), 4.95 (d, 4H, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> 2.7 Hz, 4 $\times$ H1), 4.17 (bdd, 2H, <sup>3</sup>*J* 9.2 Hz, <sup>3</sup>*J* 4.3 Hz, 2 $\times$ H5), 4.07 – 3.92 (m, 12H, 4 $\times$ H6, 2 $\times$ H5, 6 $\times$ H3), 3.88 – 3.72 (m, 10H, 8 $\times$ H6, 2 $\times$ H5), 3.59 – 3.44 (m, 12H, 6 $\times$ H2, 6 $\times$ H4), 1.41 (s, 18H, *t*Bu), 1.31 (s, 18H, *t*Bu)

RMN<sup>13</sup>C (MeOD, 100 MHz,  $\delta$  ppm):  $\delta$  170.06 (2 $\times$ C=N), 159.45 (2C), 141.29 (2C), 137.55 (2C), 119.54 (2C) (8 $\times$ C arom. quat.), 127.97 (2C), 127.56 (2C) (4 $\times$ C arom. tert.), 104.01 (2C), 103.84 (2C), 103.57 (2C) (6 $\times$ C1), 85.24 (2C), 83.26 (2C), 83.00 (2C) (6 $\times$ C4), 75.27 (2C), 75.21 (2C), 75.07 (2C) (6 $\times$ C3), 73.90 (8C) (6 $\times$ C2, 2 $\times$ C5), 73.76 (2 $\times$ C5), 71.98 (2 $\times$ C5), 61.91 (2C), 61.73 (2C), 60.23 (2C) (6 $\times$ C6), 35.91 (2C), 35.01 (2C) (4 $\times$ C *t*Bu quat.), 31.93 (2C), 30.03 (2C) (4 $\times$ CH<sub>3</sub>)

HRMS (ESI) [M+Na]<sup>+</sup>: Calculé pour C<sub>66</sub> H<sub>102</sub> N<sub>2</sub> O<sub>30</sub> Na : 1425.64096; Obtenu: 1425.64119 (+0.2 ppm)

- **6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-Dideoxy-6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-diamino- $\alpha$ -cyclodextrine**



La 6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-Dideoxy-6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-diamino-hexadeca-*O*-benzyl- $\alpha$ -cyclodextrine (100 mg, 0.041 mmol, 1 eq.) est dissoute dans un mélange composé d'eau (2 mL) et de tétrahydrofurane (6 mL) sous atmosphère inerte. L'acide trifluoroacétique (25  $\mu$ L) et le palladium sur charbon actif 10% (50 mg) sont additionnés. Le mélange réactionnel est placé sous atmosphère de dihydrogène pendant 12h, puis filtré sur célite et concentré sous vide. Le résidu est lavé avec une solution eau/méthanol (5 mL) et les solvants sont évaporés sous vide. Le mélange résiduel est lavé avec du chloroforme (5 mL) pour donner le produit final sous forme de poudre avec un rendement de 99%.

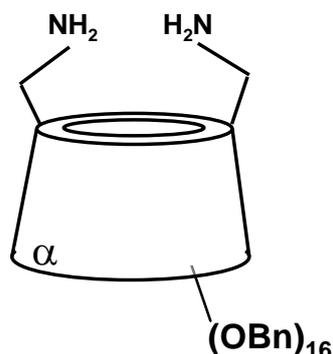
$[\alpha]_D^{20} +76.2$  (*c* 0.5, méthanol)

RMN<sup>1</sup>H (MeOD, 400 MHz,  $\delta$  ppm):  $\delta$  5.00 (d, 2H,  $^3J_{1,2}$  3.1 Hz, 2 $\times$ H1), 4.97 (d, 2H,  $^3J_{1,2}$  3.3 Hz, 2 $\times$ H1), 4.93 (d, 2H,  $^3J_{1,2}$  3.1 Hz, 2 $\times$ H1), 4.17 (bdd, 2H,  $^3J$  8.0 Hz,  $^3J$  8.8 Hz, 2 $\times$ H5), 4.02 –3.68 (m, 18H, 6 $\times$ H3, 4 $\times$ H5, 8 $\times$ H6), 3.67 – 3.43 (m, 12H, 6 $\times$ H2, 6 $\times$ H4), 3.17 (bd, 2H,  $^3J$  6.5 Hz, 2 $\times$ H6), 3.14 (bd, 2H,  $^3J$  7.9 Hz, 2 $\times$ H6)

RMN<sup>13</sup>C (MeOD, 100 MHz,  $\delta$  ppm):  $\delta$  103.80 (2C), 103.70 (2C), 103.20 (2C) (6 $\times$ C1), 85.20 (2C), 83.29 (2C), 82.97 (2C) (6 $\times$ C4), 75.02 (2C), 74.89 (2C), 74.61 (2C) (6 $\times$ C3), 74.06 (2C), 73.63 (2C), 73.59 (2C), 73.53 (2C), 73.52 (2C) (6 $\times$ C2, 4 $\times$ C5), 69.70 (2 $\times$ C5), 61.95 (2C), 61.88 (2C), 41.96 (2C) (6 $\times$ C6)

HRMS (ESI)  $[M+H]^+$ : Calculé pour C<sub>36</sub> H<sub>63</sub> N<sub>2</sub> O<sub>28</sub>: 971.35619; Obtenu: 971.35553 (-0.7 ppm)

- **6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-Dideoxy-6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-diamino-hexakis-tri-*O*-benzyl- $\alpha$ -cyclodextrine**



Le tétrahydroaluminat de lithium ( $\text{LiAlH}_4$ ) (92 mg, 2.44 mmol, 6 eq.) est ajouté à une solution de 6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-Dideoxy-6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-diazido-hexadeca-*O*-benzyl- $\alpha$ -cyclodextrine (1.0 g, 0.406 mmol, 1 eq.) dans le tétrahydrofurane anhydre (10 mL) à température ambiante et sous atmosphère inerte. Le mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant 2h. Après addition d'eau, le tétrahydrofurane est évaporé. Le résidu est dissout dans l'acétate d'éthyle (15 mL) et lavé avec de l'eau (10 mL) et une solution diluée d'acide chlorhydrique (1 mol. L<sup>-1</sup> dans l'eau, 10 mL). Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3×15 mL). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution d'hydroxyde de sodium (1 mol. L<sup>-1</sup> dans l'eau, 10 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées sous vide. La chromatographie sur gel de silice du résidu (éluant: dichlorométhane/méthanol: 40/1) donne le produit souhaité sous forme de poudre avec un rendement de 80%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +36.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ )

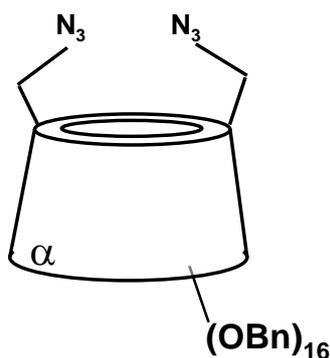
$R_f$  0.30 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  : 95/5)

$\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  ppm):  $\delta$  7.35-6.85 (m, 80H, H arom.), 5.50 (d, 2H,  $^3J_{1,2}$  3.6 Hz, 2×H1), 5.31 (d, 2H,  $^2J$  10.5 Hz, 2×CHPh), 5.09 (d, 2H,  $^2J$  10.8 Hz, 2×CHPh), 4.85-4.60 (m, 18H, 14×CHPh, 4×H1), 4.50-4.20 (m, 14H, 10×CHPh, 4×H5), 4.11 (t, 2H,  $^3J_{2,3}$  9.4 Hz, 2×H3), 4.04-3.84 (m, 12H, 4×H3, 4×H4, 4×H6), 3.82-3.65 (m, 8H, 4×CHPh, 2×H4, 2×H5), 3.62 (d, 2H,  $^3J_{5,6}$  10.4 Hz, 2×H6), 3.54 (d, 2H,  $^3J_{5,6}$  10.6 Hz, 2×H6), 3.46 (dd, 2H,  $^3J_{1,2}$  3.8,  $^3J_{2,3}$  10.0 Hz, 2×H2), 3.35 (dd, 2H,  $^3J_{1,2}$  3.4,  $^3J_{2,3}$  9.8 Hz, 2×H2), 3.23 (dd, 2H,  $^3J_{1,2}$  3.0,  $^3J_{2,3}$  9.6 Hz, 2×H2), 2.78 (bd, 2H,  $^3J_{5,6}$  13.4 Hz, 2×H6), 2.77 (bd, 2H,  $^3J_{5,6}$  13.8 Hz, 2×H6)

RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz,  $\delta$  ppm):  $\delta$  139.35 (2C), 139.32 (2C), 139.31 (2C), 138.57 (2C), 138.36 (2C), 138.21 (2C), 138.10 (2C), 138.02 (2C) (16 $\times$ C arom. quat.), 128.40-128.10, 128.05-127.85, 127.75-127.50, 127.17-126.93, 126.77, 126.39 (m, 80 $\times$ C arom. tert.), 98.36 (2C), 98.27 (2C), 98.02 (2C) (6 $\times$ C1), 81.38 (2C), 80.98 (2C), 80.92 (4C), 80.76 (2C), 80.66 (2C) (6 $\times$ C3, 6 $\times$ C4), 79.89 (2C), 79.10 (2C), 77.99 (2C) (6 $\times$ C2), 76.24 (2C), 75.95 (2C), 74.13 (2C), 73.48 (2C), 73.41 (2C), 73.34 (2C), 72.99 (2C), 72.26 (2C) (16 $\times$ CH<sub>2</sub>Ph), 71.98 (2C), 71.90 (2C), 71.06 (2C) (6 $\times$ C5), 69.69 (2C), 69.10 (2C), 42.64 (2C) (6 $\times$ C6)

HRMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup>: Calculé pour C<sub>148</sub> H<sub>159</sub> N<sub>2</sub> O<sub>28</sub>: 2412.1079; Obtenu: 2412.1084 (+0.2 ppm)

- **6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-Dideoxy-6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-diazido-hexakis-tri-*O*-benzyl- $\alpha$ -cyclodextrine**



De l'azide de sodium (1.6 g, 25.2 mmol, 8 eq.) est additionné à une solution de 6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-dideoxy-6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-dimésyle-hexakis-tri-*O*-benzyl- $\alpha$ -cyclodextrine<sup>151</sup> (8.1 g, 3.15 mmol, 1 eq.) dans le DMF (45 mL) à température ambiante sous atmosphère inerte. Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 12h. Après retour à température ambiante, le DMF est évaporé. Le résidu est dissout avec de l'acétate (20 mL) et rincé avec de l'eau (20 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 $\times$ 20 mL). Les phase organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Après chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle: 5/1 $\rightarrow$ 3/1), le produit est obtenu sous forme de poudre avec un rendement de 92%.

<sup>151</sup> O. Bistri, P. Sinaÿ, J. Jiménez Barbero, M. Sollogoub, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 9757

$[\alpha]_D^{20} +52.0$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

$R_f$  0.50 (cyclohexane/AcOEt : 3/1)

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz,  $\delta$  ppm) :  $\delta$  7.36-7.15 (m, 80H, H arom.), 5.31 (d, 2H, <sup>2</sup>*J* 10.7 Hz, 2×CHPh), 5.23 (d, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> 3.5 Hz, 2×H1), 5.19 (d, 2H, <sup>2</sup>*J* 11.0 Hz, 2×CHPh), 5.05 (d, 2H, <sup>2</sup>*J* 11.4 Hz, 2×CHPh), 5.00 (d, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> 3.1 Hz, 2×H1), 4.99 (d, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> 3.1 Hz, 2×H1), 4.92 (d, 2H, <sup>2</sup>*J* 11.0 Hz, 2×CHPh), 4.89 (d, 2H, <sup>2</sup>*J* 11.4 Hz, 2×CHPh), 4.86 (d, 2H, <sup>2</sup>*J* 10.7 Hz, 2×CHPh), 4.65 (d, 2H, <sup>2</sup>*J* 12.3 Hz, 2×CHPh), 4.56 (d, 4H, <sup>2</sup>*J* 11.8 Hz, 4×CHPh), 4.53 (d, 2H, <sup>2</sup>*J* 12.7 Hz, 2×CHPh), 4.50 (d, 2H, <sup>2</sup>*J* 12.4 Hz, 2×CHPh), 4.47 (d, 4H, <sup>2</sup>*J* 13.6 Hz, 4×CHPh), 4.45 (s, 4H, 2×CH<sub>2</sub>Ph), 4.43 (d, 2H, <sup>2</sup>*J* 11.2 Hz, 2×CHPh), 4.18 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub> 8.3, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4</sub> 9.7 Hz, 2×H3), 4.14-4.09 (m, 6H, 4×H3, 2×H6), 4.05-3.99 (m, 8H, 4×H4, 2×H5, 2×H6), 3.95 (bd, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> 9.6 Hz, 2×H5), 3.89 (bdd, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> 9.4, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> 2.9 Hz, 2×H5), 3.77 (bd, 2H, <sup>2</sup>*J* 11.0 Hz, 2×H6), 3.75 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4</sub> 8.6, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> 8.6 Hz, 2×H4), 3.65 (bd, 2H, <sup>2</sup>*J* 10.3 Hz, 2×H6), 3.59 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> 2.0, <sup>2</sup>*J* 10.5 Hz, 2×H6), 3.56 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> 3.7, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub> 9.9 Hz, 2×H2), 3.53-3.49 (m, 4H, 2×H2, 2×H6), 3.45 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> 3.3, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub> 9.9 Hz, 2×H2)

RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz,  $\delta$  ppm) :  $\delta$  140.25 (2C), 140.22 (2C), 140.20 (2C), 139.38 (2C), 139.20 (2C), 139.12 (2C), 139.01 (2C), 138.99 (2C) (16×C arom. quat.), 128.38-126.88 (m, 80×C arom. tert.), 98.96 (2C), 98.79 (2C), 98.25 (2C) (6×C1), 80.87 (2C), 80.81 (2C), 80.68 (2C) (6×C3), 80.42 (2C), 80.03 (2C), 79.61 (2C) (6×C4), 79.32 (2C), 78.99 (2C), 78.44 (2C) (6×C2), 75.86 (2C), 75.74 (2C), 75.04 (2C), 73.48 (2C), 73.46 (2C), 73.12 (2C), 72.90 (2C), 72.60 (2C) (16×CH<sub>2</sub>Ph), 71.86 (2C), 71.64 (2C), 70.78 (2C) (6×C5), 69.47 (2C), 68.91 (2C), 52.34 (2C) (6×C6)

HRMS (ESI) [M+2Na]<sup>++</sup>: Calculé pour C<sub>148</sub> H<sub>154</sub> N<sub>6</sub> O<sub>28</sub> Na<sub>2</sub>: 1254.52978; Obtenu: 1254.53318 (+2.8 ppm)