Synthèse et étude de cages moléculaires photo-modulables et génération de nano-cristaux d'or par photo-catalyse supramoléculaire

Cédric Mongin

▶ **To cite this version:**

Cédric Mongin. Synthèse et étude de cages moléculaires photo-modulables et génération de nano-cristaux d'or par photo-catalyse supramoléculaire. Autre. Université Sciences et Technologies - Bordeaux I, 2013. Français. NNT : 2013BOR14996 . tel-01124149

HAL Id: tel-01124149
https://theses.hal.science/tel-01124149

Submitted on 6 Mar 2015

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.

THÈSE

Présentée à

L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 1

Ecoles Doctorales des Sciences Chimiques

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR

Spécialité : Chimie Organique

Par

Cédric MONGIN

Synthèse et étude de cages moléculaires photo-modulables et génération de nano-cristaux d'or par photo-catalyse supramoléculaire

Soutenue le 18 Décembre 2013 devant la commission d'examen :

Isabelle LERAY	Directrice de Recherche, ENS Cachan	Rapporteur
Bruno THERRIEN	Professeur Associé, Univ. Neuchâtel	Rapporteur
Valérie HEITZ	Professeur, Univ. Strasbourg	Examinatrice
Didier ASTRUC	Professeur, Univ. Bordeaux	Président
Brigitte BIBAL	Maître de Conférences, Univ. Bordeaux	Directrice de thèse
Dario M. BASSANI	Directeur de Recherche, Univ. Bordeaux	Directeur de thèse

Institut des Sciences Moléculaires - Université Bordeaux 1

CNRS UMR 5255

Bâtiment A12, 351 cours de la libération

33405 TALENCE cedex

Groupe Nanostructures Organiques

Bâtiment A12, 1er Etage Est

351 cours de la libération

33405 TALENCE cedex

Synthèse et étude de cages moléculaires photo-modulables et génération de nano-cristaux d'or par photo-catalyse supramoléculaire.

Résumé :

Les objectifs de cette thèse sont articulés autour de deux axes principaux : la synthèse et l'étude de cages moléculaires photo-modulables, et la génération de nano-cristaux d'or par photo-catalyse supramoléculaire. Ces deux thématiques sont reliées entre elles par l'exploitation des propriétés photophysiques et photochimiques d'un motif commun, le 9,10-diphénylanthracène (DPA). Dans un premier temps, de nouvelles architectures tridimensionnelles photo-modulables de type cage moléculaire ont été conçues et étudiées. En présence d'oxygène, l'irradiation directe ou sensibilisée du DPA permet de former réversiblement le dérivé endoperoxyde et ainsi moduler les propriétés de complexation de la cage. Les différentes stratégies de synthèse mises en place reposent sur l'exploitation conjuguée de la réactivité de la 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine, et de réactions de chimie « click » (métathèse des oléfines, cycloaddition de Huisgen). L'étude et la modulation des propriétés des reconnaissances ont été effectuées sur des sels de cations alcalins (sodium et césium) et suivies par émission de fluorescence et spectroscopie d'absorption UV-visible. Les résultats obtenus avec deux cages possédant des constantes d'associations élevées (logK = 8,7 pour le cation sodium) montrent une augmentation de la constante d'association d'un facteur 10 et 20 pour respectivement le sodium et le césium entre la forme DPA et la forme endoperoxyde. Dans un second temps, des photocatalyseurs supramoléculaires basés sur le chromophore DPA ont été étudiés en vue de la synthèse de nano-cristaux d'or nus. L'association du chromophore avec des thioéthers permet de former un complexe en phase organique par extraction de sels d'or(III) depuis une phase aqueuse. L'irradiation à 400nm permet la réduction de l'or(III) par transfert d'énergie depuis le 9,10-diphénylanthracène. Les atomes d'or sont ensuite relargués en phase aqueuse pour former des nano-cristaux nus qui ont pu être caractérisés par MET, XPS, AFM et DLS. Par ailleurs, ce procédé est catalytique dans le toluène et un système de réduction en flux continu a été mis au point permettant un turnover moyen de 150.

Mots clés : 9,10-diphénylanthracène, cage moléculaire photo-modulable, endoperoxyde, complexation, photo-catalyse, catalyseur supramoléculaire, nano-cristaux d'or.

Synthesis and study of photo-gated molecular cages and generation of gold nanocrystals by supramolecular photocatalysis.

Summary:

The goals of this thesis are organized around two major axes: the synthesis and study of photo-gated molecular cages, and the generation of gold nanocrystals by supramolecular photocatalysis. These two themes are connected by the use of the photochemical and photophysical properties of a common chromophore, 9,10-diphenylanthracene (DPA). Three-dimensional photo-gated cage-like architectures were designed and synthesized. Various synthetic strategies based on the combined use of the 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine unit and "click" chemistry reactions (olefin metathesis, Huisgen cycloaddition) were employed for the synthesis. In the presence of oxygen, sensitized or direct irradiation of the DPA chromophore forms the corresponding endoperoxide derivative, thereby modulating the binding properties of the cage. The study and the modulation of the recognition properties were performed on various alkali metal cations and a strong binding of sodium and cesium was evidenced by fluorescence emission and UV-visible absorption spectroscopy. The cages investigated possessed high association constants towards sodium and cesium cations (logK = 8.7 for the sodium cation) which could be reversibly increased by a factor 10 and 20 for sodium and cesium, respectively, upon formation of the endoperoxide. Supramolecular photocatalysis of gold(III) reduction based on the DPA chromophore was also studied for the preparation of uncapped gold nanocrystals. The combination of the DPA chromophore with thioether chains allows the formation of a complex in the organic phase by extraction of gold(III) chloride from an aqueous phase. Irradiation at 400 nm enables the reduction gold(III) by energy transfer from the 9,10-diphenylanthracene followed by oxidation of the solvent. The gold atoms are subsequently released in the aqueous phase to form uncapped nanocrystals characterized using TEM, XPS, AFM, and DLS techniques. Furthermore, the process is catalytic in toluene, where a continuous flow reactor was developed. The latter allowed an average catalytic turnover of 150 to be determined.

Keywords: 9,10-diphenylanthracene, photo-modulable molecular cage, endoperoxide, complexation, photo-catalysis, supramolecular catalysis, gold nanocrystals.

À Solène...

À mes parents...

Remerciements

Cette thèse est le fruit de trois années de travail réalisées sous la direction du Docteur Brigitte Bibal et du Docteur Dario Bassani à l'Institut des Sciences Moléculaires de l'Université de Bordeaux 1 au sein du groupe Nanostructures Organiques (NEO).

Je remercie Monsieur Philippe Garrigues, directeur de l'ISM, de m'avoir accueilli au sein de l'institut.

Je remercie le Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche (MESR) pour m'avoir permis d'effectuer cette thèse et de l'avoir financer, l'école doctorale des sciences chimiques de l'Université Bordeaux 1 et le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) pour leurs différents soutiens financiers au cours de cette thèse.

Je tiens à remercier tous les membres du jury d'avoir accepté d'évaluer cette thèse : Docteur Isabelle Leray, directrice de recherche à l'ENS Cachan, Professeur Associé Bruno Therrien de l'Université de Neuchâtel, Professeur Valérie Heitz de l'Université de Strasbourg et le Professeur Didier Astruc de l'Université Bordeaux 1.

Je remercie Noël Pinaud et Jean Michel Lasnier pour toutes les études RMN effectuées au cours de ces trois dernières années. Je remercie Stéphane Massip et Aline Lacoudre pour les études cristallographiques. Je remercie également Claire Mouche et Patricia Castel pour leurs analyses en spectrométrie de masse ainsi que toute l'équipe du CESAMO pour leur aide.

Je remercie Elisabeth Sellier pour les études de microscopie électronique en transmission ainsi que le Docteur Gediminas Jonusauskas pour les mesures en absorption transitoire. Je remercie également le Docteur Reiko Oda pour le prêt de l'appareillage DLS.

Je remercie tout spécialement Brigitte et Dario pour m'avoir encadré pendant ces trois années, pour m'avoir fait confiance et pour m'avoir permis d'aborder une chimie variée qui s'étend de la synthèse organique à la photochimie en passant par la chimie supramoléculaire.

Merci aux membres permanents du groupe NEO, à Jean-Luc Pozzo, Jean-Pierre Desvergne, Jean-Marc Vincent, Nathan McClenaghan, André Del Guerzo, Dominique Lastécouères pour leurs aides et leurs soutiens tout au long de ces années.

Merci à Pascale Godard pour sa grande disponibilité, sa sympathie et pour toute l'aide qu'elle m'a apporté pendant ces trois ans.

Un grand merci à Damien Jardel pour sa sympathie, nos discussions et pour les bons moments partagés au cours de ces trois années

Merci à Lydie pour sa bonne humeur légendaire, son soutien et les bons moments partagés au labo. Merci également à Robin pour sa gentillesse et sa sympathie en particulier au moment de rédiger.

Merci également à Quentin et Hugo, les successeurs, pour leur sympathie et leur soutien pendant la dernière année.

Merci également aux nouveaux arrivants dans le bureau, Philip, Kars et Arka pour leur bonne humeur.

Je remercie mes coéquipiers de laboratoire qui se sont succédé pendant ces années et je tiens à remercier chaleureusement tous les membres, actuels et anciens, du groupe NEO qui ont contribué à garder cette ambiance si chaleureuse au sein du laboratoire.

Table des matières

Listes des sigles et abréviations.....VII

Introduction générale.....IX

1. Introduction 1-1

1.1. L'ANTHRACENE 1-1

1.1.1. Découverte et Histoire 1-1

1.1.2. Photochimie et Photophysique de l'Anthracène 1-2

1.1.2.1. Rappels théoriques 1-2

1.1.2.2. Propriétés photochimiques et photophysiques de l'anthracène 1-5

1.1.3. Influence de la substitution des positions 9 et 10 de l'anthracène 1-11

1.1.4. Exemples d'applications de l'anthracène 1-14

1.2. CAGES MOLECULAIRES ET RECEPTEURS PHOTO-MODULABLES..... 1-16

1.2.1. Les cages moléculaires..... 1-16

1.2.1.1. Les cages moléculaires par réactions classiques 1-17

1.2.1.2. Les cages moléculaires par cycloaddition de Huisgen.....1-27

1.2.1.3. Les cages moléculaires par métathèse 1-29

1.2.1.4. Conclusion sur les cages moléculaires 1-32

1.2.2. Récepteurs photo-modulables 1-33

1.2.2.1. Les dérivés azobenzènes 1-33

1.2.2.2. Les dérivés d'ortho-nitrobenzhydrols.....1-35

1.2.2.3. Les réarrangements électrocycliques 1-36

1.2.2.4. Les cycloadditions photo-induites.....1-38

1.3. CONCLUSION : CAGE MOLECULAIRE COVALENTE PHOTO-MODULABLE ? 1-41

2. Cages moléculaires basées sur la réactivité de la triazine..... 2-1

2.1. LA 2,4,6-TRICHLORO-*S*-TRIAZINE 2-1

2.1.1. Histoire et propriétés 2-1

2.1.1.1. Réactivité en présence de nucléophiles.....2-2

2.1.1.2. Autres réactions utilisant la triazine 2-4

2.1.2. Utilisation de nos jours 2-8

2.1.2.1. La triazine dans les colorants 2-8

2.1.2.2. La triazine : un puissant pesticide 2-10

2.1.2.3. Les résines mélamines 2-11

2.1.2.4. La triazine et la médecine.....2-12

2.2. MACROCYCLES EXPLOITANT LA TRIAZINE 2-13

2.3. SYNTHESE DE LA CAGE EXPLOITANT LA REACTIVITE DE LA 2,4,6-TRICHLORO-S-TRIAZINE 2-15

2.3.1. Synthèse des motifs 9,10-diphénylanthracène 2-17

2.3.2. Synthèse des motifs diamines 2-21

2.3.2.1. Synthèse de la fenêtre pentaéthylène glycol 49 2-21

2.3.2.2. Synthèse de la fenêtre thioéther 53 2-22

2.3.3. Synthèse des cages 57, 58 et 59 ..... *2-24*
2.3.3.1. Synthèse des macrocycles 54, 55 et 56 2-24
2.3.3.2. Synthèse des cages 57, 58 et 59 2-28
2.3.4. Etude des propriétés de complexation des macrocycles C14 et C16 ..... *2-32*
2.3.4.1. Macrocycle C16 : complexation de cations mous 2-32
2.3.4.2. Macrocycle C14 : complexation de cations durs 2-34
2.4. CONCLUSION DE LA CAGE BASEE SUR LA REACTIVITE DE LA TRIAZINE 2-34

3. Cage moléculaire par chimie « click » 3-1

3.1. LA CYCLOADDITION DE HUISGEN 3-1
3.1.1. Histoire et développement *3-1*
3.1.2. Principaux systèmes catalytiques commerciaux *3-3*
3.1.2.1. Systèmes sans ligand 3-4
3.1.2.2. Systèmes catalytiques avec ligands 3-4
3.1.3. Exemples d'applications *3-6*
3.2. SYNTHESE DE LA CAGE 73 PAR CHIMIE « CLICK » 3-10
3.2.1. Synthèse des précurseurs *3-11*
3.2.1.1. Synthèse du motif DPA alcyne 71 3-11
3.2.1.2. Synthèse du motif bisazoture 72 3-13
3.2.2. Synthèse de la cage 73 ..... *3-14*
3.2.3. Caractérisation et propriétés photophysiques de la cage *3-16*
3.2.4. Essais de complexation de cations par la cage 73 ..... *3-18*
3.3. CONCLUSION DE LA SYNTHESE DE CAGE PAR CHIMIE « CLICK » 3-19

4. Cages moléculaires photo-modulables par métathèse 4-1

4.1. LA METATHESE DES OLEFINES 4-1
4.1.1. Histoire et premières avancées *4-1*
4.1.2. Les principaux catalyseurs *4-3*
4.1.3. Exemples d'utilisation de la métathèse des oléfines *4-5*
4.2. SYNTHESE DES CAGES PHOTO-MODULABLES 4-9
4.2.1. Synthèse de la Cage G1H2 ..... *4-9*
4.2.2. Synthèse de la cage G2H2 ..... *4-14*
4.3. ETUDES RMN ET PHOTOPHYSIQUES DES CAGES G1H2 ET G2H2 4-19
4.3.1. Etude RMN à température variable des cages G1H2 et G2H2 ..... *4-19*
4.3.1.1. Etude RMN de la Cage G1H2 4-19
4.3.1.2. Etude RMN de la Cage G2H2 4-22
4.3.1.3. Conclusion de l'étude RMN 4-24
4.3.2. Propriétés photophysiques des cages G1H2 et G2H2 ..... *4-25*
4.3.2.1. Etude photophysique de la Cage G1H2 4-25
4.3.2.2. Etude photophysique de la Cage G2H2 4-27
4.3.2.3. Conclusion de l'étude photophysique 4-28
4.4. ETUDE PHOTOCHIMIQUE DES CAGES G1H2 ET G2H2 4-28
4.4.1. Etude photochimique de la Cage G2H2 ..... *4-29*
4.4.1.1. Formation de l'endopéroxyde G2H2P 4-29

4.4.1.2. Etude de la cycloréversion de la cage G2H2P 4-33
4.4.2. Etude de la modulation photo-induite de la Cage G1H2 4-39
4.4.3. Conclusion de l'étude photochimique 4-41
4.5. ETUDE DE LA COMPLEXATION DE CATIONS ALCALINS PAR LES CAGES G1H2 ET G2H2 4-41
4.5.1. Etude de la complexation par la cage G1H2 4-42
4.5.1.1. Détermination des candidats 4-42
4.5.1.2. Dosage de NaBARF par la cage G1H2 4-42
4.5.1.3. Dosage de CsBARF par la cage G1H2 4-47
4.5.1.4. Conclusion de la complexation de la cage G1H2 4-50
4.5.2. Influence de la photo-modulation sur la complexation par la cage G1H2 4-50
4.5.2.1. Dosage compétitif de NaBARF par les cages G1H2 et G1H2P 4-51
4.5.2.2. Dosage compétitif de CsBARF par les cages G1H2 et G1H2P 4-54
4.5.2.3. Conclusion de l'étude de la complexation compétitive 4-57
4.5.3. Etude de la complexation de NaBARF par la cage G2H2 4-57
4.5.4. Conclusion de l'étude de complexation de cations 4-58
4.6. CONCLUSION DES CAGES PHOTO-MODULABLES PAR METATHESE 4-59

5. Nano-cristaux d'or par photo-catalyse supramoléculaire 5-1

5.1. LES NANOPARTICULES D'OR 5-1
5.2. PRINCIPALES VOIES DE SYNTHESE DES NANOPARTICULES D'OR 5-4
5.2.1. Voies de synthèse classiques 5-4
5.2.2. Synthèse de nanoparticules d'or par photo-réduction 5-7
5.2.3. Conclusion de la synthèse des nanoparticules d'or 5-9
5.3. SYNTHESE DES CATALYSEURS 5-10
5.3.1. Synthèse du DPAS 5-10
5.3.2. Synthèse du DPAS2 5-11
5.3.3. Conclusion de la synthèse des ligands 5-13
5.4. PROPRIETES PHOTOPHYSIQUES DES LIGANDS 5-13
5.5. ETUDE DE LA COMPLEXATION DE L'OR(III) 5-14
5.5.1. Complexation de l'or(III) par DPAS 5-15
5.5.2. Complexation de l'or(III) par DPAS2 5-15
5.5.2.1. Détermination de la stœchiométrie du complexe DPAS2:Au^{III} 5-18
5.5.2.2. Détermination de la structure tridimensionnelle du complexe DPAS2:Au^{III} 5-21
5.5.3. Conclusion de la complexation de l'or(III) 5-25
5.6. PHOTO-REDUCTION DE L'OR(III) 5-26
5.6.1. Suivi par spectrométrie UV-visible 5-26
5.6.2. Suivi par émission de fluorescence 5-28
5.6.3. Conclusion de la photo-réduction 5-30
5.7. MECANISME DE REDUCTION DE L'OR(III) 5-31
5.7.1. Mécanisme d'extinction de la fluorescence 5-31
5.7.2. Mécanisme de réduction de l'or(III) 5-35
5.7.3. Mécanisme de la réduction photo-induite 5-38
5.8. APPLICATION A LA SYNTHESE DE NANOPARTICULES D'OR 5-40
5.8.1. Procédure de synthèse 5-40

5.8.2. Caractérisation des nanoparticules *5-41*
5.8.2.1. Analyse UV-visible 5-41
5.8.2.2. Mesure par DLS 5-42
5.8.2.3. Caractérisation par MET et AFM 5-44
5.8.2.4. Conclusion de la caractérisation des objets 5-46
5.9. PHOTO-REDUCTION EN FLUX CONTINU DE L'OR(III) CATALYSEE PAR LE DPAS2 5-47
5.9.1. Montage expérimental *5-47*
5.9.2. Suivi de la réduction par spectrométrie d'absorption UV-visible *5-48*
5.9.3. Conclusion de la génération en flux continu *5-50*
5.10. CONCLUSION DE LA SYNTHESE DE NANO-CRISTAUX D'OR PAR PHOTO-CATALYSE 5-50

6. Conclusion et perspectives 6-1

7. Experimental section 7-1

7.1. CHEMICAL ACTINOMETRY 7-1
7.2. SYNTHESIS 7-2
7.2.1. Synthesis of amine derivatives *7-3*
7.2.2. Synthesis of 9,10-diphenylanthracene derivatives *7-8*
7.2.3. Triazine based Macrocycles *7-11*
7.2.4. Cage using click chemistry *7-13*
7.2.5. Cage using metathesis *7-15*
7.2.5.1. Cage G1H2 7-15
7.2.5.2. Cage G2H2 7-18
7.2.6. Gold(III) ligands *7-21*
7.3. ENDOPEROXIDE FORMATION 7-24
7.4. TITRATION EXPERIMENTS 7-25
7.4.1. General procedure for titration of cage G1H2 and G2H2 ..... *7-25*
7.4.1. General procedure for competitive titration of cage G1H2 and G2H2 ..... *7-26*
7.5. GOLD NANOPARTICLES SYNTHESIS 7-26

Listes des sigles et abréviations

Solvants et réactifs :

Ar : Argon
CH_2Cl_2 : Dichlorométhane
CH_3CN : Acétonitrile
DCA : 9,10-dicyanoanthracène
DIPEA : *N*,*N*-diisopropyléthylamine
DMSO : Diméthylsulfoxyde
DPA : 9,10-diphénylanthracène
THF : Tétrahydrofurane

Techniques et caractérisation

CCM : Chromatographie sur couche mince
DRX : Diffraction des rayons X
GC-MS : Chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse
MET : Microscopie électronique en transmission
RMN : Résonance magnétique nucléaire
UV-visible : Ultraviolet-visible

Unités

Å : Angström	Hz : Hertz	mL : Millilitre	ns : Nanoseconde
°C : Degré Celsius	K : Kelvin	mM : Millimolaire	ppm : Partie par million
cm : Centimètre	Kcal : Kilocalorie	min : Minute	ps : Picoseconde
eV : ElectronVolt	M : Molaire	ms : Milliseconde	s : Seconde
fm : Femtoseconde	MHz : Mégahertz	nm : Nanomètre	µL : Microlitre
h : Heure	mg : Milligramme	nM : Nanomolaire	µM : Micromolaire

Abréviations et symboles

AuNPs : Nanoparticules d'or
ESH : Electrode standard à hydrogène
PET : Transfert d'électron photo-induit
Rdt : Rendement
RCM : Fermeture de cycle par métathèse
R_f : Rapport frontal
TA : Température ambiante

Introduction Générale

La miniaturisation des technologies est un indice du progrès technique et représente un enjeu dans de nombreux domaines. En parallèle avec le fort développement de l'électronique et de l'informatique, les recherches ont conduit à la conception d'objets à des échelles de plus en plus petites. Cette évolution suit une loi empirique énoncée par Moore selon laquelle la densité des transistors dans les circuits des micro-processeurs est multipliée par deux tous les deux ans.[1] Les procédés de fabrication actuels utilisent une approche dite descendante ou « top-down » qui consiste à graver les transistors dans le silicium des puces. Actuellement, la finesse atteinte en grande série est de 14 nm (début 2014) et des recherches sont en cours afin d'atteindre des finesses de 7 à 5 nm. Cependant, ce processus commençant à atteindre ses limites, l'approche inverse, dite ascendante ou « bottom up » peut aussi être envisagée. Dans ce cas, des briques élémentaires sont assemblées avec l'objectif de former un objet plus grand et fonctionnel. Cette échelle appartenant aux domaines des molécules (quelques dizaines ou centaines d'atomes), cette approche nécessite le recours à la chimie.

Les progrès des 30 dernières années dans les domaines de la synthèse organique et de la chimie supramoléculaire ont permis la conception de systèmes fonctionnels de plus en plus complexes. La littérature contient un grand nombre d'exemples de systèmes moléculaires permettant de mimer des machines ou des processus biologiques.[2] Par ailleurs, certains systèmes moléculaires utilisent la lumière en tant que carburant. Ceci permet de modifier l'état énergétique et conformationnel des molécules en évitant l'introduction d'éléments externes. Nous nous sommes intéressés au cours de ce travail aux cages moléculaires modulables via des réactions photochimiques. En effet, nous sommes partis du constat qu'il existe une grande variété de systèmes de type cage moléculaire permettant la reconnaissance de composés. Par ailleurs, il existe également de nombreux récepteurs moléculaires photo-modulables. Cependant, il n'existe que très peu d'exemples de cages moléculaires photo-modulables et aucun, à notre connaissance, exploitant une structure covalente. Un tel composé permettrait par exemple, de complexer une espèce au sein d'une cavité isolée du milieu extérieur, puis d'agir comme agent de transport et enfin de relarguer son invité par l'action d'un stimulus lumineux, ou encore de permettre des applications en photo-catalyse ou en électronique moléculaire.

[1] Moore, G. E. *Electronics Magazine* **1965**, *38*.
[2] (a) Balzani, V.; Credi, A.; Venturi, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1542–1550. (b) Kinbara, K.; Aida, T. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1377–1400. (c) Balzani, V.; Credi, A.; Raymo, F. M.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3348–3391.

Les objectifs de cette thèse sont donc la conception, la synthèse et l'étude de cages moléculaires covalentes. La synthèse des composés exploite la réactivité de la 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine et la modulation photo-induite met en jeu les propriétés photochimiques et photophysiques du 9,10-diphénylanthracène.

Le chapitre 1 est une étude bibliographique sur les dérivés anthracènes et leurs propriétés, sur les cages moléculaires et leurs voies de synthèses, et enfin sur les récepteurs photo-modulables et les réactions photochimiques mises en jeu.

Le chapitre 2 porte sur la synthèse de macrocycles et de cages par substitution nucléophile en exploitant la réactivité de la triazine. Un rappel bibliographique sur la chimie de la triazine sera présenté, puis la synthèse des composés sera détaillée.

Le chapitre 3 présente une autre voie de synthèse, permettant l'accès à des cages moléculaires par chimie « click ». Dans ce cas la cycloaddition de Huisgen est utilisée, par l'intermédiaire de quatre réactions successives, lors de l'étape de macrocyclisation.

Le chapitre 4 concerne l'obtention de cages moléculaires modulables par stimulus lumineux en exploitant la métathèse. Les composés ont été obtenus via des réactions de fermeture de cycle par métathèse puis leurs propriétés de complexation et de modulation ont été étudiées.

Le chapitre 5 traite d'un autre domaine sans rapport direct avec les cages moléculaires, la synthèse de nanoparticules d'or par voie photochimique. Il a été découvert au cours du projet que certains composés permettent de complexer l'or(III) et qu'un processus de réduction photo-induit est mis en jeu si les complexes sont irradiés. La synthèse des composés et l'étude mécanistique du processus de réduction ainsi que la caractérisation des nanoparticules sont donc présentées.

Introduction

Introduction

1. INTRODUCTION 1-1

1.1. L'ANTHRACENE 1-1

1.1.1. Découverte et Histoire 1-1

1.1.2. Photochimie et Photophysique de l'Anthracène 1-2

1.1.2.1. Rappels théoriques 1-2

1.1.2.2. Propriétés photochimiques et photophysiques de l'anthracène 1-5

1.1.3. Influence de la substitution des positions 9 et 10 de l'anthracène 1-11

1.1.4. Exemples d'applications de l'anthracène 1-14

1.2. CAGES MOLECULAIRES ET RECEPTEURS PHOTO-MODULABLES 1-16

1.2.1. Les cages moléculaires 1-16

1.2.1.1. Les cages moléculaires par réactions classiques 1-17

1.2.1.2. Les cages moléculaires par cycloaddition de Huisgen 1-27

1.2.1.3. Les cages moléculaires par métathèse 1-29

1.2.1.4. Conclusion sur les cages moléculaires 1-32

1.2.2. Récepteurs photo-modulables 1-33

1.2.2.1. Les dérivés azobenzènes 1-33

1.2.2.2. Les dérivés d'ortho-nitrobenzhydrols 1-35

1.2.2.3. Les réarrangements électrocycliques 1-36

1.2.2.4. Les cycloadditions photo-induites 1-38

1.3. CONCLUSION : CAGE MOLECULAIRE COVALENTE PHOTO-MODULABLE ? 1-41

1. Introduction

La synthèse et l'étude des cages moléculaires est un domaine qui passionne les chimistes depuis plus de trente ans. Les applications de ces architectures sont très variées et vont de la détection de composés,[1] au transport de substances actives à visées thérapeutiques,[2] ou encore les nanoréacteurs.[3] Dans une autre perspective, les récepteurs photo-modulables sont également très étudiés depuis une trentaine d'années.[4] Leur capacité à modifier leurs propriétés de reconnaissance sous stimuli lumineux en font des cibles de choix pour certaines applications médicales (relarguage contrôlé de substance actives par exemple).

Ce projet de recherche a donc pour objet la synthèse et l'étude de nouveaux containers moléculaires covalents photo-modulables basés sur l'utilisation du 9,10-diphénylanthracène. Ce modèle permettra par la suite d'envisager une généralisation et un développement plus ambitieux de ce concept dans différents domaines.

1.1. L'Anthracène

1.1.1. Découverte et Histoire

L'anthracène est un composé polyaromatique de formule $C_{14}H_{10}$ dont la découverte est partagée entre plusieurs chimistes du XIX^{ème} siècle.[5] Découvert une première fois en 1832 lors de l'extraction de goudron de houille par Dumas et Laurent, ces derniers ont proposé une formule erronée ($C_{15}H_{12}$) pour ce composé qu'ils nommèrent anthracène. Cependant, en 1857, Fritzsche découvrit une substance très proche du composé de Dumas et Laurent mais de formule $C_{14}H_{10}$. De plus en 1862, Anderson décrivit un composé hydrocarboné de formule $C_{14}H_{10}$ qu'il nomma anthracène bien que ces propriétés étaient totalement différentes de celles décrites par Dumas et Laurent. Enfin, en 1866, Limpricht réussit pour la première fois à produire de manière synthétique l'anthracène en chauffant du chlorure de benzyle avec de l'eau à 180°C confirmant la formule $C_{14}H_{10}$. La même année Berthelot confirma qu'il était possible d'obtenir l'anthracène

[1] In *Anion Receptor Chemistry*; Sessler, J. L.; Gale, P. A.; Cho, W.-S., Eds.; The Royal Society of Chemistry, 2006; pp. 320–369.
[2] Ma, Z.; Moulton, B. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 1623–1641.
[3] Vriezema, D. M.; Comellas Aragonès, M.; Elemans, J. A. A. W.; Cornelissen, J. J. L. M.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1445–1490.
[4] Natali, M.; Giordani, S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4010–4029.
[5] *Chemical News and Journal of Industrial Science*; Chemical news office., 1775.

par chauffage de nombreux petits composés hydrocarbonés comme le toluène, le styrène ou le benzène.

Les propriétés intéressantes de cette molécule ont favorisé l'apparition de multiples stratégies de synthèse permettant la préparation à grande échelle de l'anthracène, et remplaçant ainsi la méthode classique de distillation de l'huile anthracénique issue de la houille difficile à mettre en œuvre. A ce moment la structure de l'anthracène n'est pas encore établie avec certitude mais la relation entre la structure des précurseurs (benzène, toluène…) permis d'affirmer que ce composé est un dérivé polyaromatique constitué de trois noyaux fusionnés. L'assemblage linéaire des noyaux aromatiques (contrairement au phénanthrène) ne sera démontré avec certitude qu'avec l'apparition des techniques d'analyses modernes (IR, RMN, DRX) à partir des années 1940. Depuis cette première découverte, de nombreux dérivés de l'anthracène ont été synthétisés en vue d'applications dans des domaines très divers tels que la chimie supramoléculaire,[6] ou encore l'électronique moléculaire (OLED, OFET),[7] mais pour la plupart reliées aux propriétés photochimiques et photophysiques du cœur polyaromatique.

1.1.2. Photochimie et Photophysique de l'Anthracène

1.1.2.1. Rappels théoriques

Un état électronique excité résulte de l'absorption d'un photon pour générer un état dont la configuration électronique est plus haute en énergie que l'état fondamental. Au cours d'une transition électronique, la règle de conservation de spin de Wigner impose la conservation du moment de spin global et, pour la plupart des molécules, l'état excité sera donc un état singulet. Par la suite, la multiplicité de l'état excité peut évoluer vers un état triplet moins énergétique. Cette conversion est favorisée par les interactions spin-orbite au sein d'états nπ* et par la proximité d'atomes lourds.

Le diagramme de Jablonski-Perrin (Figure 1-1) représente l'ensemble des processus de désexcitation possibles après absorption d'un photon pour générer un état excité. Si ce dernier est un état excité supérieur à S_1, il évoluera vers S_1 par relaxation vibronique selon la règle de Kasha. Au cours du processus de fluorescence, l'émission se produit à partir d'un état singulet.

[6] Yoshizawa, M.; Klosterman, J. K. *Chem. Soc. Rev.* **2014**.
[7] (a) Huang, J.; Su, J.-H.; Tian, H. *J. Mat. Chem.* **2012**, *22*, 10977–10989. (b) Belser, P.; Bernhard, S.; Blum, C.; Beyeler, A.; De Cola, L.; Balzani, V. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *190–192*, 155–169.

La durée de vie de luminescence est très courte, 10^{-10} à 10^{-7} s. L'écart énergétique entre les transitions $\nu = 0$ de l'état fondamental vers l'état excité et $\nu = 0$ de S_1 vers S_0 est couramment appelé déplacement de Stokes. Il correspond à la perte d'énergie entre le photon absorbé et le photon émis, essentiellement par relaxation conformationnelle de l'état excité. Si l'émission se produit à partir d'un état triplet vers l'état fondamental S_0, elle est nommée phosphorescence. Dans ce cas la durée de vie de luminescence est plus grande (10^{-6} - 10^{-1} s) en raison de la nature interdite de la transition. Quand une molécule se désactive vers l'état fondamental S_0 à partir d'un état singulet excité S_1, sans émettre de photon, toute l'énergie d'excitation est transformée en chaleur. Ce processus est appelé conversion interne et est favorisé par une faible différence énergétique entre l'état fondamental et l'état excité. Une transition non radiative a alors lieu vers un niveau vibrationnel de l'état fondamental, isoénergétique de l'état S_1 (10^{8} à 10^{9} s^{-1}), puis une relaxation vibrationnelle (10^{12} à 10^{10} s^{-1}) vers l'état fondamental qui intervient plus facilement en phase liquide lorsque la molécule perd son excès d'énergie vibrationnelle par collision avec le solvant ou d'autres molécules présentes dans le milieu. D'autres processus peuvent se produire à partir d'un état excité et notamment un transfert d'électron photo-induit (PET), intervenant par exemple dans la photosynthèse ou encore un transfert d'énergie. Ces deux derniers points seront abordés plus tard dans ce mémoire.

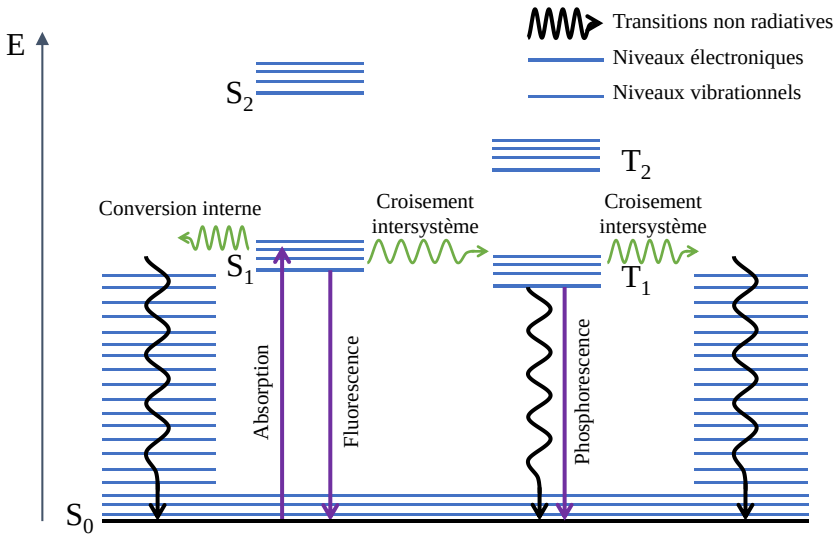


Figure 1-1 : Diagramme de Jablonski-Perrin.

Une molécule dans l'état excité S_1 peut retourner à l'état fondamental par fluorescence avec une constante radiative k_F ou par voie non-radiative c'est-à-dire principalement par conversion interne avec une constante k_{IC} ou évoluer vers l'état triplet par un croisement intersystème avec une constante k_{ISC}. Une constante k_{NR} est alors définie regroupant les deux

constantes non-radiatives k_{IC} et k_{ISC}. Dans le cas d'une solution contenant une espèce fluorescente M excitée par une impulsion très courte, la cinétique de désexcitation suit alors la loi suivante :

$$-\frac{d[\,^1M^*]}{dt} = (k_F + k_{NR}) \cdot [\,^1M^*]$$

Équation 1-1 : Cinétique de décroissance de la fluorescence, où $[\,^1\boldsymbol{M}^*]$ représente la concentration de molécule M à l'état excité S_1, $\boldsymbol{k_F}$ la constante de vitesse de désexcitation par fluorescence et $\boldsymbol{k_{NR}}$ la constante de vitesse globale de désexcitation non radiative.

L'intensité de fluorescence I_F mesurée à l'instant t étant proportionnelle au nombre de molécules à l'état excité, la résolution de l'équation différentielle implique une décroissance exponentielle de l'intensité de fluorescence caractérisée par la durée de vie τ de l'état excité correspondant au temps d'occupation moyen de l'état excité S_1. I_F peut donc être définit comme :

$$I_F = k_F \cdot [M^*] = k_F \cdot [M^*]_0 \cdot e^{-\frac{t}{\tau}} \qquad avec \qquad \tau = \frac{1}{k_F + k_{NR}}$$

Équation 1-2 : Variation de l'intensité de fluorescence en fonction du temps, où $\boldsymbol{I_F}$ représente l'intensité de fluorescence, $\boldsymbol{k_F}$ la constante de vitesse de désexcitation par fluorescence, $[\boldsymbol{M}^*]_{\boldsymbol{0}}$ la concentration initiale de molécule M à l'état excité et $\boldsymbol{\tau}$ la durée de vie de l'état excité.

De plus, la mesure de la durée de vie de l'état excité est en général indépendante de la longueur d'onde d'excitation et d'émission. Le rendement quantique de fluorescence Φ_F est défini comme le rapport du nombre de photons émis par fluorescence sur le nombre de photons absorbés. Le rendement quantique d'un composé peut être obtenu par comparaison avec une référence dont le rendement quantique est connu. Connaissant τ et Φ_F il est possible de déterminer k_R et k_{NR}.

$$\Phi_F = \frac{nombre\ de\ photons\ émis}{nombre\ de\ photons\ absorbés} = \frac{k_R}{k_R + k_{NR}} = k_R \cdot \tau$$

Équation 1-3 : Détermination du rendement quantique de fluorescence.

La phosphorescence obéit au même schéma à ceci près qu'il s'agit d'une désexcitation depuis un état triplet vers un état fondamental singulet.

1.1.2.2. Propriétés photochimiques et photophysiques de l'anthracène

Le premier état singulet excité (S_1) de l'anthracène, de symétrie ^1L_b, se situe à 76 kcal·mol^{-1} au-dessus de S_0 (S_0 → S_1, Figure 1-2) et correspond à une bande d'absorption entre 300 et 370 nm.[8] Pour cette transition, le coefficient d'absorption molaire est de 9000 $M^{-1}.cm^{-1}$ et la structuration vibrationnelle observée est caractéristique du noyau anthracène. En effet, la structuration des bandes d'absorption correspond aux modes vibratoires de la molécule. Dans le cas de l'anthracène ces modes de vibration correspondent principalement à la « respiration » des cycles aromatiques dont les niveaux d'énergie sont suffisamment espacés pour être observés en spectrométrie d'absorption électronique. L'état singulet du deuxième niveau excité (S_2) de l'anthracène possède une symétrie ^1L_a et est situé à une différence d'énergie de 114 kcal·mol^{-1} au-dessus de l'état fondamental S_0 ce qui correspond à une bande d'absorption intense (200 000 $M^{-1}.cm^{-1}$) vers 260 nm (S_0 → S_2, Figure 1-2). Par ailleurs, la transition S_0→T_1 étant interdite de spin, elle possède un coefficient d'absorption très faible (< 10^{-3} $M^{-1}.cm^{-1}$ à 550 nm) et n'est pas observée.

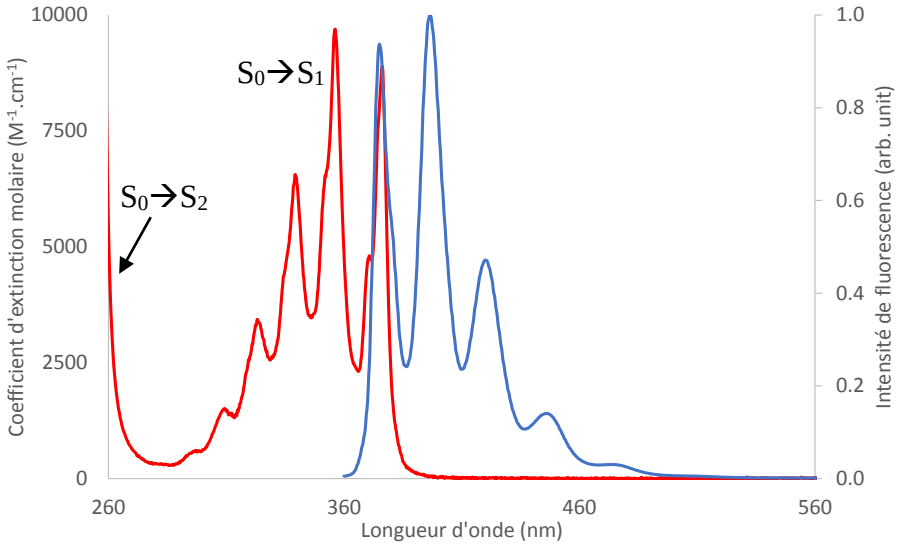


Figure 1-2 : Spectre d'absorption et d'émission de l'anthracène.

Quand une solution d'anthracène est irradiée à une longueur d'onde autour de 350 nm l'état excité S_1 est peuplé et possède une durée de vie moyenne de 5 ns. La molécule à l'état excité dispose alors de plusieurs chemins pour revenir à l'état fondamental. La désexcitation par émission de fluorescence est observée avec un rendement quantique de l'ordre de 0,3. Cependant, l'état triplet T_2 étant très proche de l'état S_1 (–2 kcal·mol^{-1} en dessous) la conversion

[8] (a) Turro, N. J. *Modern Molecular Photochemistry*; University Science Books, 1991. (b) Dürr, H.; Bouas-Laurent, H. *Photochromism: Molecules and Systems: Molecules and Systems*; Elsevier Science, 2003.

intersystème de l'état S_1 vers T_2 est efficace, avec un rendement quantique de 0,7 (Figure 1-3). L'état triplet T_2, d'une durée de vie de 200 ps, se désexcite par voie non radiative vers l'état T_1, d'une durée de vie plus longue comprise entre 100 µs - 10 ms en solution (en fonction du solvant) et 20 ms à l'état solide. En solution, la durée de vie est fortement impactée par la concentration en raison du processus d'annihilation triplet-triplet. Cet état redescend ensuite vers l'état S_0 soit par un processus non radiatif, soit par phosphorescence ou encore par fluorescence retardée. Ce dernier processus correspond à une annihilation triplet-triplet par transfert d'énergie suite à une collision entre deux molécules à l'état triplet conduisant à la formation d'un état S_1 et d'un état S_0. La fluorescence de S_1 est donc observée de manière retardée. En solution, la désexcitation non radiative et la fluorescence retardée sont les deux voies principales de désexcitation,[9] cependant il a été démontré qu'à l'état cristallin l'anthracène peut être phosphorescent.[10] Par ailleurs, il a été établi que pour de nombreux dérivés anthracène, la somme des rendements quantique de fluorescence et de croisement intersystème (vers T_2) est proche de 1. L'anthracène peut également former des excimères à l'état solide ou en solution.[11] L'excimère correspond à la formation d'un complexe 1:1 entre une molécule à l'état excité et une autre à l'état fondamental, énergétiquement stable dans l'état excité mais dissociatif à l'état fondamental.[8] L'excimère peut évoluer selon les mêmes processus photophysiques décrits ci-dessous, par voies radiatives ou non-radiatives. L'émission de fluorescence a lieu à une longueur d'onde supérieure (environ à 540 nm pour une solution d'anthracène) par rapport à celle du monomère (qui émet environ à 405 nm pour la même solution) et cette bande est large et non structurée. La géométrie de cet excimère est une configuration de type sandwich légèrement décalée pour un excimère intermoléculaire, mais pour des excimères intramoléculaires, des orientations différentes des sous-unités anthracène peuvent conduire à des excimères différents.[12, 13]

[9] Parker, C. A.; Hatchard, C. G. *Proc. R. Soc. Lond. A* **1962**, *269* , 574–584.
[10] Cowan, D.; Drisko, R. In *Elements of Organic Photochemistry - Chapter 2*; Springer US, 1976; pp. 19–74.
[11] (a) McVey, J. K.; Shold, D. M.; Yang, N. C. *J. Chem. Phys.* **1976**, *65*. (b) Förster, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 333–343.
[12] (a) Ferguson, J.; Castellan, A.; Desvergne, J.-P.; Bouas-Laurent, H. *Chem. Phys. Lett.* **1981**, *78*, 446–450. (b) Ferguson, J.; Morita, M.; Puza, M. *Chem. Phys. Lett.* **1976**, *42*, 288–292.
[13] (a) Becker, H. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 145–172. (b) Bouas-Laurent, H.; Castellan, A.; Desvergne, J.-P.; Lapouyade, R. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 248–263. (c) Bouas-Laurent, H.; Castellan, A.; Desvergne, J.-P.; Lapouyade, R. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 43–55.

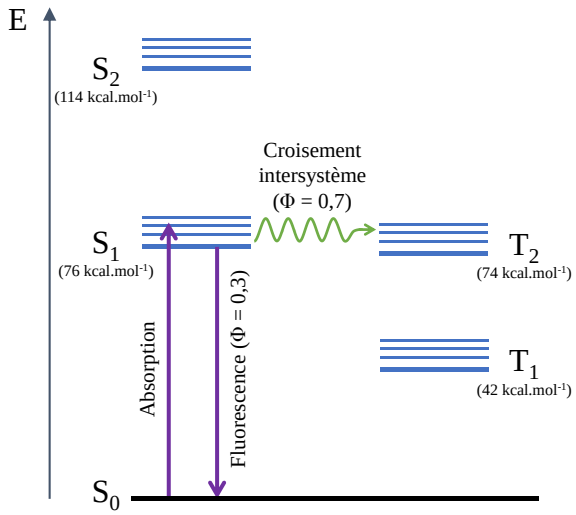


Figure 1-3 : Diagramme Joblonski-Perrin de l'anthracène.

L'anthracène peut également intervenir dans de nombreuses réactions photochimiques, comme par exemple, la formation des photo-dimères au cours d'une réaction [4π+4π] réversible thermiquement et photochimiquement (Schéma 1-1). Les dimères sont formés par irradiation à 350 nm, puis ceux-ci peuvent ensuite revenir à la forme monomère de l'anthracène, soit par irradiation (autour de 270 nm), soit par chauffage. Par ailleurs, il a été démontré que, comme pour la formation de l'excimère, l'état S_1 est impliqué dans cette photo-réaction et que la formation des photo-dimères est précédée par la formation d'un excimère émissif ou non. Lorsque l'anthracène est substitué, il est possible d'obtenir des dimères différents. Ainsi, l'anthracène substitué en position C-9 peut donner deux types de dimères : le dimère tête-queue (**1**, Schéma 1-1) et le dimère tête-tête (**2**, Schéma 1-1). Le ratio entre le dimère tête-tête et tête-queue est variable en fonction des groupements (taille, effets électroniques) et, dans le cas de dimères intramoléculaires, de la contrainte structurelle exercée. La stabilité des deux types de dimères est généralement différente avec des demi-vies de l'ordre de quelques années à plusieurs milliers d'années pour les dimères tête-queue, tandis que la demi-vie est de l'ordre de quelques heures pour les dimères tête-tête. Toutefois, le temps du retour thermique est généralement différent dans des dimères intramoléculaires et il peut être affecté par la nature et l'emplacement des substituants.

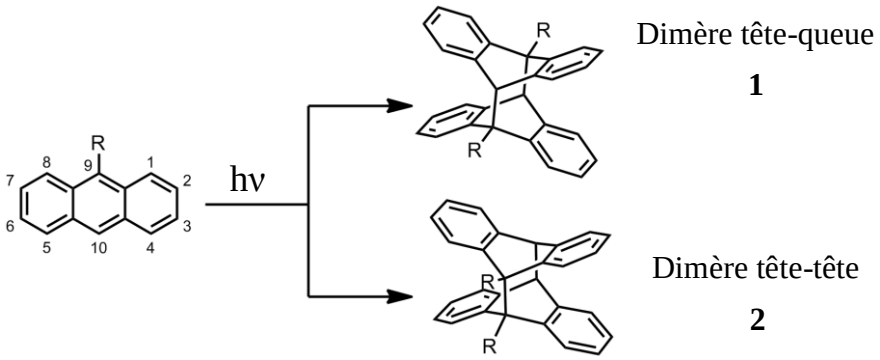


Schéma 1-1 : Photo-dimérisation de l'anthracène substitué en position 9.

L'anthracène peut également être impliqué dans des réactions thermiques de type [4π+2π] avec certaines espèces activées. L'une des principales réactions mène à l'oxydation de l'anthracène en anthraquinone en présence de dioxygène. Cette cycloaddition [4π+2π] entre l'anthracène (diène) et l'oxygène à l'état excité singulet (diénophile) conduit à la formation d'un endopéroxyde de manière quantitative (molécule **4**, Schéma 1-2). Ce dernier se décompose ensuite progressivement en anthraquinone (molécule **5**, Schéma 1-2). Cette réaction est dans la majorité des cas, sélective des positions C-9 et C-10, et peut être promue par la lumière. L'anthracène à l'état excité S_1 évolue, par croisement intersystème, vers l'état excité T_1 puis transfert son énergie à la molécule de dioxygène. Le dioxygène à l'état fondamental triplet paramagnétique T_0 passe alors à l'état excité singulet S_1 et l'anthracène redescend à son état fondamental S_0 (Figure 1-4). L'oxygène singulet ainsi généré est une espèce diamagnétique dans un état métastable très réactive avec une demi-vie de plusieurs minutes en phase gazeuse et de quelques microsecondes en solution.

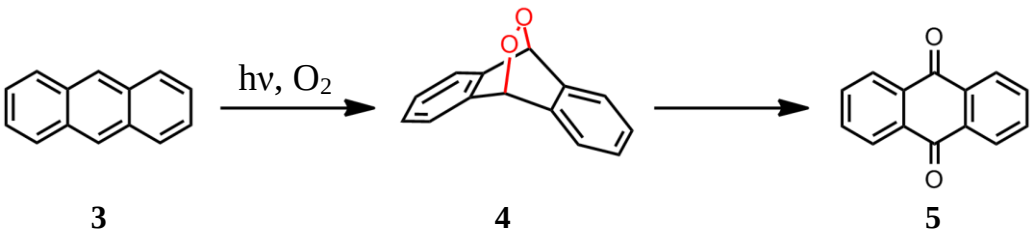


Schéma 1-2 : Oxydation de l'anthracène par l'oxygène singulet.

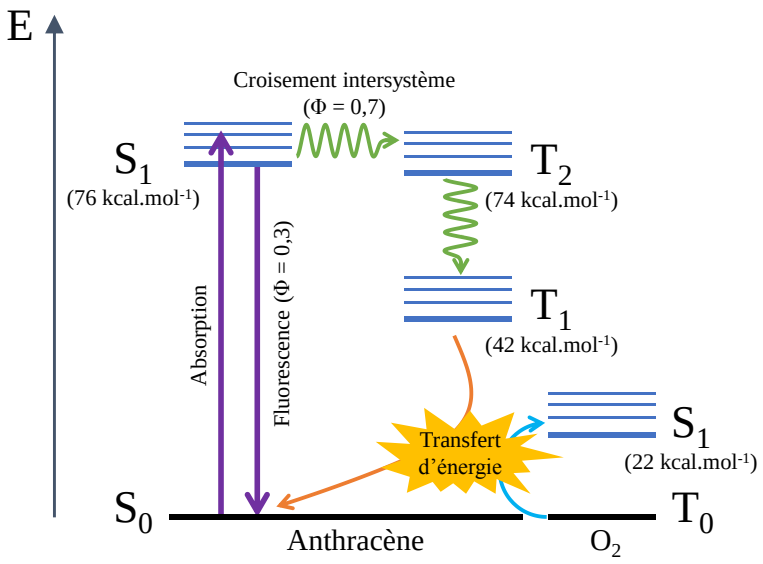


Figure 1-4 : Génération de l'oxygène singulet.

Cette cycloaddition est réversible photochimiquement par irradiation à 270 nm et thermiquement.[14, 15b] La réaction de rétro Diels-Alder entraîne la régénération de l'anthracène ainsi que la libération d'oxygène à l'état singulet et triplet selon un ratio dépendant de la structure de l'endopéroxyde.[15] L'endopéroxyde permet donc le stockage et la libération contrôlée d'oxygène singulet. L'anthracène peut également former des produits de cycloaddition avec des diénophiles activés tels que les dérivés de l'anhydride maléique et du maléimide (Schéma 1-3). Cette réaction est également réversible thermiquement et permet de régénérer les réactifs initiaux.

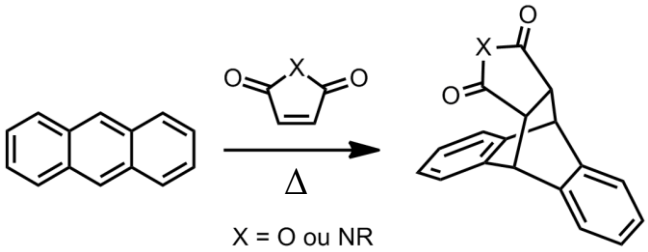


Schéma 1-3 : Cycloaddition de l'anthracène avec un dérivé maléique.

L'anthracène peut participer dans des réactions de transfert d'électron photo-induit. Une réaction de transfert d'électron peut être décrite comme le déplacement d'un électron du donneur D vers l'accepteur A.[16] En négligeant l'interaction électrostatique, l'énergie libre de

[14] Turro, N. J.; Chow, M.-F.; Rigaudy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1300–1302.
[15] (a) Eisenthal, K. B.; Turro, N. J.; Dupuy, C. G.; Hrovat, D. A.; Langan, J.; Jenny, T. A.; Sitzmann, E. V J. *Phys. Chem.* **1986**, *90*, 5168–5173. (b) Olea, A.; Wilkinson, F. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 4518–4524.
[16] (a) G. J. Kavarnos, *Top. Curr. Chem.* **1990**, *156*, 21. (b) P. Suppan, *Top. Curr. Chem.* **1992**, *163*, 95.

cette réaction est donnée par la différence entre le potentiel d'oxydation du donneur et le potentiel de réduction de l'accepteur. Lors d'une réaction de transfert d'électron photo-induit, l'un des deux partenaires se trouve dans un état excité. L'avantage de cette réaction photo-induite est que les propriétés électrochimiques de la molécule excitée changent. Ainsi, cette dernière devient un meilleur donneur d'électron et en même temps un meilleur accepteur d'électron. Les potentiels d'oxydation (donneur) et de réduction (accepteur) à l'état excité peuvent aisément être approximé par l'équation de Rehm-Weller (Équation 1-4). La Figure 1-5 illustre ce qui a été décrit précédemment.

$$E_{ox}(D)^* = E_{ox}(D) - E^* \qquad et \qquad E_{red}(A)^* = E_{red}(A) + E^*$$

Équation 1-4 : Détermination des potentiels d'oxydation et de réduction à l'état excité, où $\boldsymbol{E_{ox}(D)^*}$ correspond au potentiel d'oxydation du donneur, $\boldsymbol{E_{red}(A)^*}$ au potentiel de réduction de l'accepteur, et $\boldsymbol{E^*}$ à l'énergie de l'état excité.

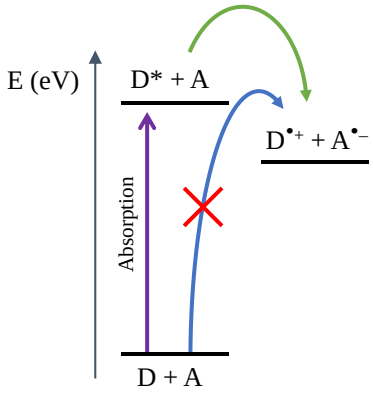


Figure 1-5 : Représentation d'un transfert d'électron photo-induit.

L'anthracène à l'état fondamental possède un potentiel d'oxydation de 1,09 V/ESH et un potentiel de réduction de –1,93 V/ESH. L'état S_1 se situant à 3,31 eV au-dessus de S_0, les potentiels d'oxydation et de réduction sont respectivement de $E_{ox}(Anth)_{S1} = -2{,}22\ V/ESH$ et $E_{red}(Anth)_{S1} = 1{,}38\ V/ESH$ pour l'anthracène dans l'état excité S_1. Il est alors aisé de remarquer que dans l'état excité S_1 l'anthracène devient à la fois très oxydant et très réducteur. Il en est de même pour l'état triplet T_1 (E_{T1} = 1,85 eV) avec $E_{ox}(Anth)_{T1} = -0{,}69\ V/ESH$ et $E_{red}(Anth)_{T1} = -0{,}08\ V/ESH$. Une fois la paire radical anion/radical cation formée celle-ci peut évoluer vers d'autres réactions (oxydation, réduction) ou se recombiner afin de régénérer le couple donneur/accepteur à l'état fondamental. Le processus de transfert d'électron peut avoir lieu de façon intermoléculaire et également intramoléculaire. Le processus PET est bien

connu et a été largement étudié et utilisé.[17] Par exemple, le groupe de Shinkai a utilisé le transfert d'électron photo-induit afin de permettre la détection de la complexation de carbohydrates.[18] Dans ce cas la fluorescence du récepteur non complexé est éteinte par PET entre l'anthracène et une amine tertiaire en position C-9. Une fois le complexe formé, le doublet non liant de l'amine est engagé dans le processus de complexation et ne peut donc plus participer au transfert d'électron photo-induit ainsi rendant ainsi le complexe fluorescent.

Les propriétés photophysiques et photochimiques de l'anthracène ont donc été très exploitées depuis sa découverte. De nombreux dérivés ont été synthétisés en vue de modifier et/ou d'améliorer certaines caractéristiques du noyau polyaromatique (exaltation de la fluorescence, stabilisation des positions 9 et 10, solubilité, décalage des spectres d'absorption/émission) afin de l'utiliser pour des applications précises.

1.1.3. Influence de la substitution des positions 9 et 10 de l'anthracène

Les principaux inconvénients de l'anthracène sont son instabilité en présence de lumière et d'oxygène (conduisant à la formation irréversible d'anthraquinone) et sa faible solubilité dans les solvants. Hydrocarbure polyaromatique sans hétéroatome, il est peu soluble dans les solvants polaires ce qui limite les possibilités d'utilisation. La modification de l'anthracène la plus employée consiste à substituer les positions 9 et 10 par des groupements fonctionnels. Cela a plusieurs effets, tout d'abord la formation de l'anthraquinone, résultant de la décomposition de l'endopéroxyde, n'est plus possible. Cela augmente considérablement la stabilité photochimique de la molécule puisque la formation de l'endopéroxyde est réversible. Le deuxième avantage de cette modification est de permettre le déplacement de la bande d'absorption et d'émission de l'anthracène en fonction de la nature électronique du substituant. Un effet électro-donneur aura donc pour effet un déplacement hypsochrome alors qu'un substituant électro-attracteur aura un effet bathochrome. De plus, la substitution va également avoir un effet sur le coefficient d'absorption molaire lié à la transition $S_0 \rightarrow S_1$. Les propriétés photophysiques de la molécule sont donc fortement impactées, les niveaux d'énergie des états excités singulets et triplets sont modifiés impliquant ainsi des variations du rendement quantique et de la durée de vie de fluorescence. Les fonctionnalisations les plus classiques

[17] (a) Kavarnos, G. J.; Turro, N. J. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 401–449. (b) Wasielewski, M. R. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 435–461.
[18] James, T. D.; Sandanayake, K. R. A. S.; Iguchi, R.; Shinkai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8982–8987.

utilisent de groupements méthyl porteurs d'hétéroatomes (azote ou oxygène), des extensions de type acétylène, des cyanures ou encore des groupements phényles (Schéma 1-4).

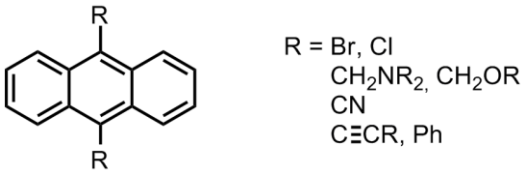


Schéma 1-4 : Substitution 9,10 de l'anthracène

Dans le cadre de ce travail nous nous sommes principalement intéressé à la génération d'oxygène singulet et à la formation d'endopéroxyde. Dans cet objectif, deux cas sont intéressants à étudier : la substitution par deux fonctions cyanures et la substitution par deux phényles. La présence de deux cyanures impactent de manière très significative sur la capacité de l'anthracène à sensibiliser l'oxygène singulet. En effet, dans le cas de l'anthracène non substitué les rendements quantique de sensibilisation, depuis les états singulet excité S_1 et triplet T_1 (Φ_T = 70%), sont respectivement de 10% et 90% dans l'acétonitrile.[19] Lorsque des groupements cyanures sont introduits en position 9 et 10 les rendements quantiques de sensibilisation depuis les états singulet S_1 et triplets (Φ_T = 0,07%) augmentent respectivement jusqu'à 50% et 100%. Le 9,10-dicyanoanthracène (DCA) est donc beaucoup plus efficace pour générer de l'oxygène singulet à partir de son état singulet mais la conversion vers l'état triplet ne se produit plus (Tableau 1-1).

Composés	***Energie S_1 (kcal·mol^{-1})***	***Energie T_1 (kcal·mol^{-1})***	***Φ_F***	***τ (ns)***	***Φ_T***	***$\Phi s_{\Delta O2}$ (singulet)***	***$\Phi_{T\Delta O2}$ (triplet)***
Anthracène	76	42	0,30	4,5	0,7	0,1	0,9
DCA	68	42	0,87	15,0	0,07	0,5	1,0
DPA	73	41	0,95	8,5	0,02	0,0	1,0

Tableau 1-1 : Données expérimentales des dérivés anthracènes obtenues dans l'acétonitrile (Φ_T = rendement quantique du croisement intersystème, $\Phi s_{\Delta O2}$ et $\Phi_{T\Delta O2}$ = rendement quantique de formation de l'oxygène singulet à partir, respectivement, de l'état excité singulet S_1 et de l'état triplet T_1).

Lors de la substitution par des groupements phényles, on observe un phénomène différent. Dans ce cas les rendements quantiques de sensibilisation de l'oxygène, depuis les états singulet excité S_1 et triplet T_1 (Φ_T = 0,03%), sont respectivement de 0% et 100%. On remarque que le 9,10-diphénylanthracène (DPA) est un très mauvais candidat pour la

[19] Olea, A. F.; Wilkinson, F. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 4518–4524.

génération efficace d'oxygène singulet (Tableau 1-1). En revanche, ce composé encombré par les deux phényles an position 9 et 10 est très stable photochimiquement et possède un rendement quantique de fluorescence proche de 1. La réaction avec l'oxygène singulet conduit exclusivement à la formation d'un endopéroxyde très stable thermiquement et photochimiquement. La régénération de l'anthracène peut ensuite être effectuée par irradiation à 270 nm ou par chauffage à une température supérieure à 100 °C ce qui entraîne le relargage d'oxygène singulet et triplet (Schéma 1-5).[15, 20] De plus, la formation de l'endopéroxyde à un impact très important sur la géométrie de la molécule. Le DPA est composé d'un cœur poly-aromatique plan et de deux phényles quasi-perpendiculaires au plan anthracène. Lors de la formation de l'endopéroxyde les carbones 9 et 10 passent d'une hybridation sp^2 à une hybridation sp^3 ce qui entraîne une « courbure » de la molécule avec des angles de 105° entre les oxygènes (1) et les carbones (2 et 3) et de 108° entre les deux carbones (2 et 3) (Schéma 1-5).

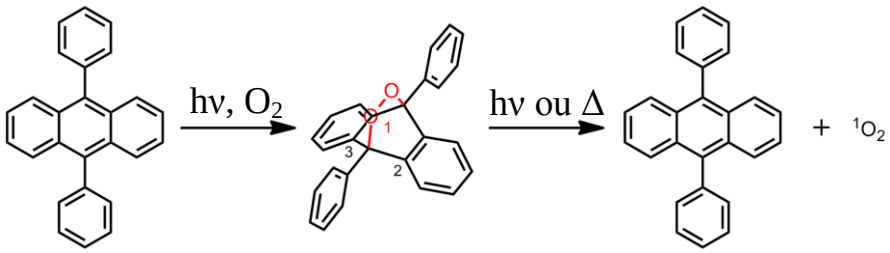


Schéma 1-5 : Réactivité du 9,10-diphénylanthracène en présence d'oxygène.

La substitution des positions 9 et 10 a également un impact important sur les propriétés électrochimiques de l'anthracène (Tableau 1-2). A la vue des potentiels d'oxydation on remarque aisément que l'anthracène est plus réducteur que le DPA à l'état fondamental et excité (S_1 ou T_1). De plus, à l'état fondamental le DPA et l'anthracène ont des potentiels de réduction similaires. Cependant, le niveau S1 du DPA étant plus bas en énergie que celui de l'anthracène ce dernier est un meilleur oxydant à l'état excité S_1. Par ailleurs, le DCA est beaucoup plus oxydant que l'anthracène et le DPA à l'état fondamental, et à l'état excité (S_1 ou T_1) d'où son utilisation dans de nombreuses réactions de photo-oxydation par PET.[21]

[20] Wasserman, H. H.; Scheffer, J. R.; Cooperb, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4991–4996.
[21] (a) Fukuzumi, S.; Fujita, M.; Otera, J.; Fujita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10271–10278. (b) Gaillard, E. R.; Whitten, D. G. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 292–297. (c) Futamura, S.; Kusunose, S.; Ohta, H.; Kamiya, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 15–19. (d) Ando, W.; Nagashima, T.; Saito, K.; Kohmoto, S. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1979**, 154–156.

Composés	$E_{ox}S_0$ *(V/ESH)*	$E_{red}S_0$ *(V/ESH)*	E_{S_1} *(eV)*	$E_{ox}S_1$ *(V/ESH)*	$E_{red}S_1$ *(V/ESH)*	E_{T_1} *(eV)*	$E_{ox}T$ *(V/ESH)*	$E_{red}T_1$ *(V/ESH)*
Anthracène	1,09	-1,93	3,31	-2,22	1,38	1,82	-0,73	-0,08
DCA	-	-0,95	2,90	-	1,95	1,85	-	0,87
DPA	1,22	-1,94	3,21	-1,99	1,27	1,78	-0,56	-0,16

Tableau 1-2 : Récapitulatif des potentiels d'oxydation et de réduction ainsi que des niveaux d'énergie S_1 et T_1 pour quelques dérivés anthracène.[22]

1.1.4. Exemples d'applications de l'anthracène

Les dérivés de l'anthracène étant des composés très fluorescents ils ont très vite suscité un intérêt pour des applications commerciales et industrielles. En recherche l'anthracène est couramment utilisé comme sonde fluorescente afin de suivre un processus chimique ou biologique (reconnaissance moléculaire, processus enzymatique). La fluorescence étant une propriété très sensible à l'environnement de la molécule et à la répartition électronique sur la molécule, il est possible d'incorporer un motif fluorophore dont l'émission de fluorescence sera affectée (décalage, extinction, exaltation) par le processus sondé (complexation, concentration d'oxygène).[23]

L'anthracène possède également des propriétés d'auto-assemblage intéressantes. Dans le cas d'une molécule non substituée d'anthracène, la cristallisation est dirigée par des interactions π-π et CH-π en une structure compacte. En revanche, si l'anthracène est substitué sur ses positions 2 et 3 par des chaines alcanes (Schéma 1-6), la molécule devient un organogelateur.[24] C'est-à-dire capable de gélifier un solvant avec moins de 1% massique de molécule gélifiante.

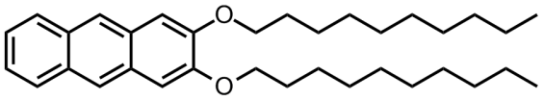


Schéma 1-6 : 2,3-Bis(n-décyloxy)anthracène (DDOA).[24]

[22] Montalti, M.; Credi, A.; Prodi, L.; Gandolfi, T. *Handbook of Photochemistry, Third Edition*; Taylor & Francis, 2006.
[23] (a) Kobayashi, H.; Ogawa, M.; Alford, R.; Choyke, P. L.; Urano, Y. *Chem. Rev.* **2009**, *110*, 2620–2640. (b) Kim, J. S.; Quang, D. T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3780–3799. (c) Cao, H.; Heagy, M. *J. Fluorescence* **2004**, *14*, 569–584.
[24] (a) Brotin, T.; Utermohlen, R.; Fages, F.; Bouas-Laurent, H.; Desvergne, J.-P. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1991**, 416–418. (b) Olive, A. L.; Guerzo, A.; Belin, C.; Reichwagen, J.; Hopf, H.; Desvergne, J.-P. *Res. Chem. Interm.* **2008**, *34*, 137–145.

Les propriétés de luminescence des anthracènes sont également utilisées dans la fabrication des tubes dit « fluorescents », où l'anthracène est utilisé comme émetteur lumineux.[25] Ces tubes, sont basés sur une réaction chimiluminescente, mettant en jeux un dérivé du diphényloxalate. Celle-ci permet la génération d'une espèce très haute en énergie formée à l'état excité qui réagira par transfert d'énergie avec un composé fluorescent et provoquera la coloration et l'émission de lumière (Schéma 1-7). Les fluorophores les plus utilisés sont le 9,10-diphénylanthracène (bleu), le 9,10-bis(phényléthynyl)anthracène (vert), le rubrène (jaune), la Rhodamine 6G (orange) ou encore la Rhodamine B (rouge) (Figure 1-6).

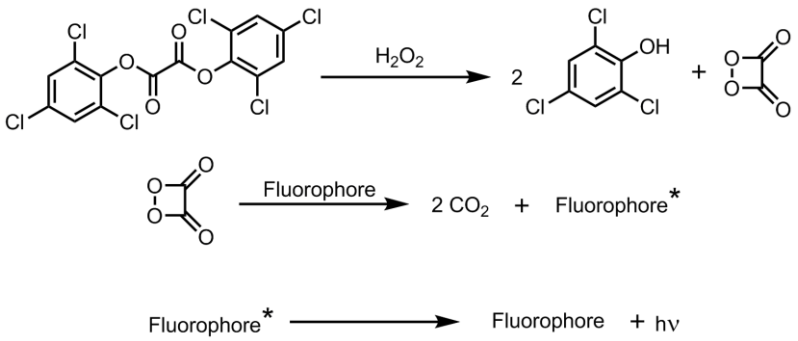


Schéma 1-7 : Mécanisme de luminescence des « glow sticks »

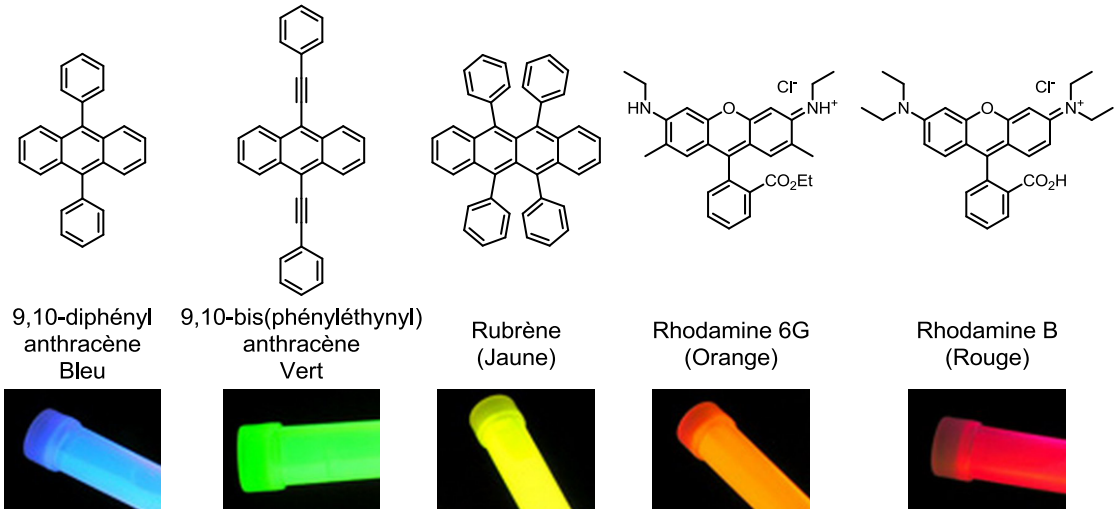


Figure 1-6 : Colorants usuels pour tubes luminescents

Cette liste non exhaustive des applications potentielles et avérées des dérivés de l'anthracène démontre l'intérêt porté à ce composé. Bien que découvert il y a presque 200 ans, l'utilisation de cette petite molécule dans des technologies de pointes et d'avenir prouve bien son intérêt dans la chimie. Dans le cadre de ce projet, nous nous sommes concentrés sur

[25] Mohan, A. G.; Turro, N. J. *J. Chem. Educ.* **1974**, *51*, 528.

l'exploitation de la réactivité du 9,10-diphénylanthracène vis-à-vis de l'oxygène singulet afin de concevoir une nouvelle famille de récepteur cage modulable photochimiquement.

1.2. Cages moléculaires et Récepteurs photo-modulables

Les structures moléculaires de type cage sont une famille de molécules qui passionne les chimistes depuis plus de trente ans. Il faut cependant distinguer au minimum trois grands types d'assemblages au sein de cette famille : les cages covalentes (formées comme leur nom l'indique, uniquement par des liaisons covalentes), les assemblages supramoléculaires (par liaisons hydrogène et interactions ioniques principalement)[26] et les cages utilisant la chimie de coordination (liaisons de coordination entre un ligand et un métal de transition)[27]. Dans ce projet nous nous sommes intéressés essentiellement aux cages formées par liaisons covalentes, les autres structures seront donc abordées de manière succincte.

Les récepteurs photo-modulables sont également une classe de molécules très étudiée depuis les années 1980. L'idée de pouvoir affecter une constante d'association par simple action de la lumière est très intéressante et ce thème a vue l'apparition de nombreux systèmes. Un rappel sur les principaux exemples de photo-modulation sera donc effectué. Enfin la combinaison des deux mondes : cage et photo-modulation sera présentée à travers les quelques exemples contenus dans la littérature.

1.2.1. Les cages moléculaires

Pour ce projet des contraintes ont été fixées autour du terme cage moléculaire. Celles-ci devront répondre à plusieurs critères : structure au minimum tri-macrocyclique avec une base (polyaromatique, macrocycle, hétéroatome) à chaque extrémité à partir desquelles sont fixés, trois fenêtres ou plus incluant éventuellement des motifs de reconnaissance (Figure 1-7). De plus, toutes les liaisons permettant de former la structure doivent être covalentes. La morphologie finale de l'objet peut donc être comparée à celle d'une cage à oiseaux.

[26] (a) Adriaenssens, L.; Ballester, P. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 3261–3277. (b) Conn, M. M.; Rebek, J. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1647–1668.
[27] (a) Fujita, M. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 417–425. (b) Sato, S.; Murase, T.; Fujita, M. In *Supramolecular Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd, 2012.

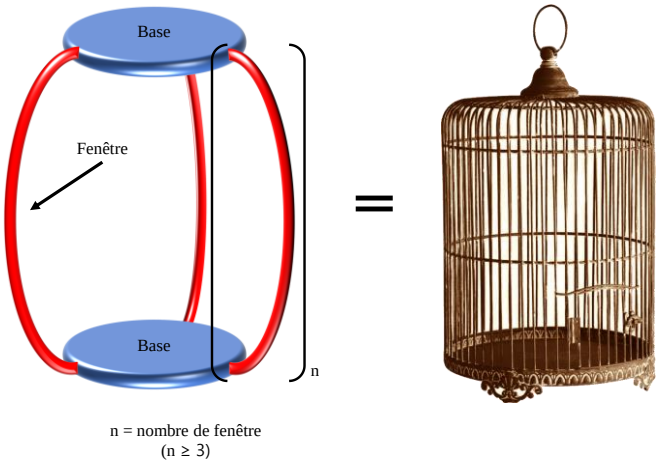


Figure 1-7 : Représentation illustrée d'une cage moléculaire.

Cette présentation sera articulée en trois parties : tout d'abord la synthèse de cage au moyen de réactions classiques (substitution nucléophile, couplage peptidique) sera abordée, ensuite les cages obtenues par cycloaddition de Huisgen seront présentées, et enfin celles synthétisées par métathèse seront exposées.

1.2.1.1. Les cages moléculaires par réactions classiques

La littérature contient un très grand nombre d'exemples de cages moléculaires. Un panel représentatif de ce domaine est donc présenté. Les premiers travaux sur les containers moléculaires datent du début des années 1980. Les équipes de Cram et Collet conçoivent les premières structures de type cage. En 1985, l'équipe de Cram a présenté le premier carcérand.[28] Ces molécules consistent en l'assemblage de deux unités calixarènes par des liaisons covalentes de manière à former une molécule possédant une cavité interne fermée (Schéma 1-8).

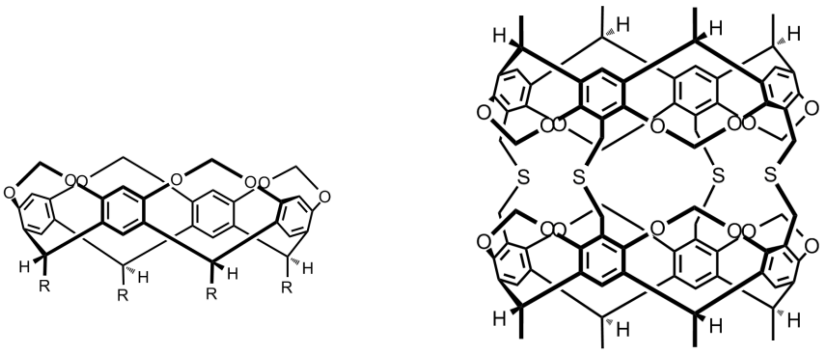
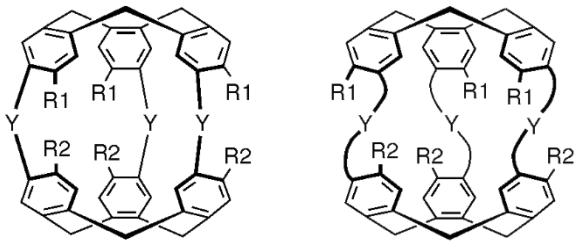


Schéma 1-8 : Calix-[4]-arène et Carcérand de première génération.[28]

[28] (a) Cram, D. J.; Karbach, S.; Kim, Y. H.; Baczynskyj, L.; Kallemeyn, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2575–2576. (b) Cram, D. J.; Stewart, K. D.; Goldberg, I.; Trueblood, K. N. *J. Am.* Chem. *Soc.* **1985**, *107*, 2574–2575.

Ces cages moléculaires ont montré des propriétés de reconnaissances intéressantes vis-à-vis des cations alcalins et pour certaines petites molécules neutres tels la pyrazine ($K = 10^6\ M^{-1}$) ou le 1,4-dioxane ($K = 3\times10^5\ M^{-1}$). Dans les premiers exemples de carcérands, l'invité était piégé à l'intérieur de la cavité et ne pouvait en sortir sans rompre les liaisons covalentes des fenêtres. Le processus de reconnaissance exploite principalement deux propriétés : les effets solvophobes et les interactions non covalentes faible de type CH-π et Van der Waals. Par la suite, ces molécules ont été reprises par de nombreuses autres équipes afin d'introduire de nouvelles fonctionnalités et ainsi reconnaitre de nouvelles cibles.[29]

En parallèle, l'équipe de Collet étudiait une nouvelle famille de containers, les cryptophanes.[30] Formés par l'assemblage covalent de deux unités cyclotrivératrylène, ces molécules, comme les carcérands, possèdent une cavité interne fermée pouvant recevoir une molécule invitée (Schéma 1-9). Les cryptophanes existent sous la forme de deux diastéréoisomères notés *syn* et *anti*.



Syn *Anti*

Schéma 1-9 : Structure générale des cryptophanes.[30]

Depuis les premiers cryptophanes, de nombreuses structures dérivées permettant l'encapsulation et la reconnaissance de composés d'intérêts ont été conçues. L'encapsulation de xénon et son exploitation en RMN ont permis de déterminer les vitesses d'échange et les énergies de décomplexation et de complexation.[31] La complexation du césium(I) dans l'eau a également été développée avec l'utilisation de cryptophanes énantiopures.[32] La constante d'association est de l'ordre de $6\times10^9\ M^{-1}$ et permet la détection de césium(I) à des concentrations sub-micromolaire par ECD. Enfin, la détection de petite molécules gazeuses

[29] Warmuth, R. In *Supramolecular Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd, 2012.
[30] Gabard, J.; Collet, A. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1981**, 1137–1139.
[31] Fairchild, R. M.; Joseph, A. I.; Holman, K. T.; Fogarty, H. A.; Brotin, T.; Dutasta, J.-P.; Boutin, C.; Huber, G.; Berthault, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15505–15507. (b) Brotin, T.; Devic, T.; Lesage, A.; Emsley, L.; Collet, A. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1561–1573.
[32] Brotin, T.; Montserret, R.; Bouchet, A.; Cavagnat, D.; Linares, M.; Buffeteau, T. *J. Org. Chem.* **2011**, *77*, 1198–1201.

telles que le méthane est également possible en utilisant une famille de cryptophanes assemblées par ponts disulfures.[33]

Au cours des années 1980, le groupe de Vögtle a développé de nombreuses structures de type cage.[34] En particulier, une cage portant des fenêtres biprydine (a, Schéma 1-10) a été présentée. Celle-ci permet la complexation et la protection vis-à-vis de l'oxydation de dérivés phénol dans les solvants organiques.[35] Le 1,3,5-trihydoxybenzène (b, Schéma 1-10) est reconnu avec une constante 1×10^4 M^{-1} dans le dichlorométhane par la formation de liaisons hydrogène entre les pyridines et les phénols permettant ainsi d'éviter leur oxydation.

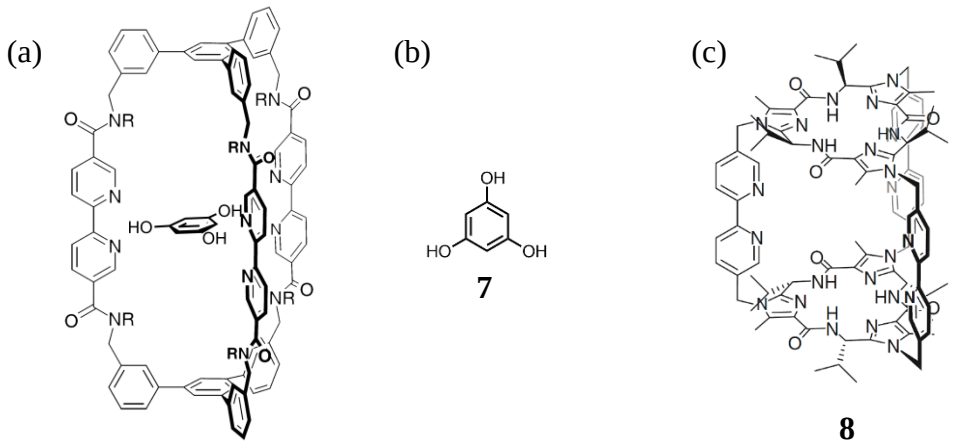
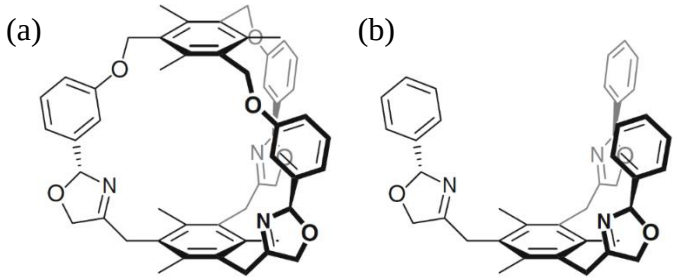


Schéma 1-10 : Structure : (a) de la cage tris-bypiridine avec le 1,3,5-trihydroxybenzène complexé,[35] et (b) du 1,3,5-trihydroxybenzène (c) de la cage conçue par le groupe de Haberhauer.[36]

Plus récemment, sur le même concept, l'équipe de Haberhauer a développé une cage basée sur un cyclopeptide très similaire à celle de Vögtle (c, Schéma 1-10).[36] Cependant, la constante d'association avec le composé **7** a été évaluée à 150 M^{-1} (contre 1×10^4 M^{-1} avec **6**). Cette diminution drastique a été attribuée à la taille de la cavité qui est trop petite pour permettre un positionnement optimum de l'invité. La preuve a été apportée par la synthèse du même composé mais ne portant qu'un seul cyclopeptide (structure de type cavitand). Dans ce cas, la constante d'association envers **7** est de 700 M^{-1}. La préorganisation de la cage **8** est meilleure que celle du cavitand mais la structure de ce dernier permet à l'hôte de s'adapter à la forme de l'invité. La constante d'association est donc supérieure. L'équipe de Ahn est parvenue aux mêmes conclusions avec la synthèse de récepteurs de type cage dévoués à la reconnaissance

[33] Little, M. A.; Donkin, J.; Fisher, J.; Halcrow, M. A.; Loder, J.; Hardie, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 764–766.
[34] Franke, J.; Vögtle, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 219–221.
[35] Ebmeyer, F.; Vögtle, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 79–81.
[36] Haberhauer, G.; Oeser, T.; Rominger, F. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6718–6726.

d'ammonium chiraux (**9**, Schéma 1-11).[37] Les résultats montrent que les constantes d'association sont inférieures dans la cage (**9**, Schéma 1-11) que dans le cavitand (**10**, Schéma 1-11). Ceci a été attribué à la gêne stérique engendrée par le benzène supérieur de la cage **9** qui bloque le positionnement optimal de l'invité.



9 **10**

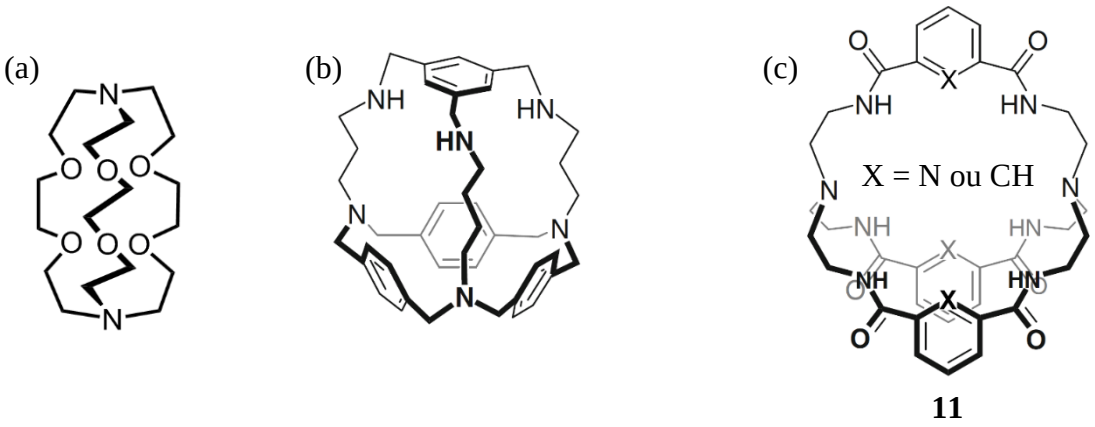
Schéma 1-11 : Structures (a) de la cage et (b) du cavitand synthétisés par le groupe de Ahn.[37]

Ces exemples montrent que la nature des interactions est un élément important mais n'est pas le seul facteur à prendre en compte. La taille de la cavité et la complémentarité de forme entre l'hôte et l'invité sont des points à ne pas négliger dans la conception d'un récepteur. La notion de coefficient de packing, introduite par Rebek en 1998,[38] permet d'estimer de manière empirique que le ratio idéal entre le volume du site de reconnaissance et celui de l'invité est de l'ordre de 0,55. Ceci signifie donc que la moitié de l'espace dans la cavité doit rester inoccupé afin de ne pas bloquer les modes de vibration de la molécule invitée.

A la fin des années 60, Lehn et Sauvage ont grandement participé au développement de la chimie supramoléculaire. Les cryptands, structures de type cage (a, Schéma 1-12) aujourd'hui largement répandus, ont été développées à cette époque pour la reconnaissance sélective et efficace de cations et d'anions.[39] Par la suite, dans les années 80, le groupe de Jean-Marie Lehn[40] a développé une cage de type azacyclophane (b, Schéma 1-12) permettant la reconnaissance d'anions avec des constantes d'association supérieures à 10^4 M^{-1} dans l'eau grâce à la présence d'amines protonées. Récemment, Bowman-James et coll. ont présenté une cage de type polyamide permettant l'encapsulation des ions fluorure dans le DMSO avec des constantes d'association comprises entre 8×10^5 M^{-1} pour **11** (X = N, Schéma 1-12) de 3×10^4 M^{-1}

[37] Sambasivan, S.; Kim, S.-G.; Choi, S. M.; Rhee, Y. M.; Ahn, K. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4228–4231.
[38] Mecozzi, S.; Rebek Julius, J. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1016–1022.
[39] (a) Dietrich, B.; Lehn, J. M.; Sauvage, J. P. *Tet. Lett.* **1969**, *10*, 2885–2888. (b) Dietrich, B.; Lehn, J. M.; Sauvage, J. P.; Blanzat, J. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1629–1645. (c) Lehn, J. M.; Sauvage, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6700–6707.
[40] Fujita, T.; Lehn, J.-M. *Tet. Lett.* **1988**, *29*, 1709–1712.

pour **11** (X = CH, Schéma 1-12).[41] Cependant, la synthèse de ces composés est difficile avec un rendement lors de l'étape de formation de la cage de l'ordre de 10% pour X = N ou CH, et de 2% si les amides sont transformées en thioamides.

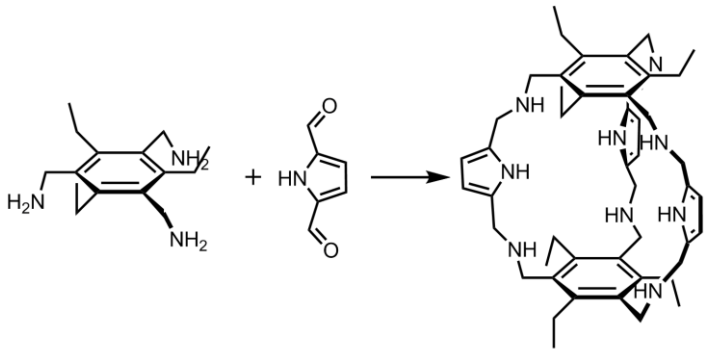


11

Schéma 1-12 : Structures de : (a) cryptand,[39] (b) azacyclophane de Lehn,[40] (c) polyamide de Bowman-James.[41]

Une structure similaire à celles présentée par Lehn et Bowman-James a été présentée en 2005 par le groupe de Roelens.[42] La cage est composée de bases aromatiques benzène reliées entre elles par trois fenêtres poly-azotés comportant deux amines et un pyrrole (**12**, Schéma 1-13). Cette cage est obtenue de manière ingénieuse en combinant une structure de type « fly-trap » avec la formation réversible d'imine. La gêne stérique existant au niveau d'un benzène hexa-substitué permet une répartition des substituants 1,3,5 et 2,4,6 de part et d'autre du plan aromatique central permettant ainsi une préorganisation de la structure. Le composé désiré est obtenu en une seule étape de manière quantitative par précipitation à partir de précurseurs amines et aldéhydes (Schéma 1-13). Cette cage peut complexer les monosaccharides substitués avec des constantes d'association de l'ordre de 5×10^4 M^{-1} dans le chloroforme.

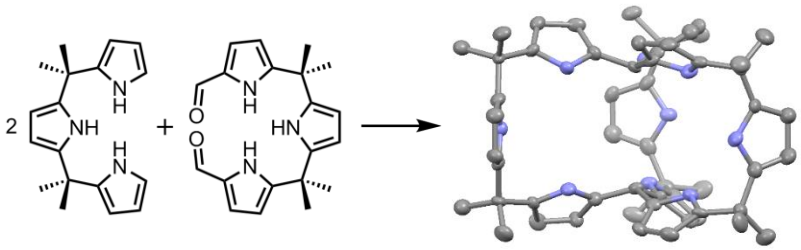
[41] Kang, S. O.; Day, V. W.; Bowman-James, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *75*, 277–283.
[42] Francesconi, O.; Ienco, A.; Moneti, G.; Nativi, C.; Roelens, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6693–6696.



12

Schéma 1-13 : Synthèse de la cage fly trap.[42]

Afin d'exploiter les propriétés de reconnaissance des dérivés amines, le groupe de Sessler a conçu, en 2001, une cage de type cryptand (**13**, Schéma 1-14).[43] L'étape de macrocyclisation est également réalisée en une seule étape par la formation de trois macrocycles. Cependant, le rendement est de 15% seulement montrant ainsi les limites de cette stratégie. Le composé **13** possède des propriétés de reconnaissance vis-à-vis de plusieurs anions (nitrate, fluorure) avec des constantes de l'ordre de 500 à 2×10^3 M^{-1} dans le dichlorométhane. Il est proposé que les anions ne soient pas complexés au centre de la cavité, mais à l'extérieur entre les fenêtres. La stœchiométrie des complexes varie alors de 1:1 à 1:3 (cage/anion) en fonction de la nature de l'anion. Cette structure a été reprise en 2010 par Kohnke avec des résultats comparables.[44]



13

*Schéma 1-14 : Synthèse de la cage type cryptand et structure DRX de la cage **13**.*[43]

A la fin des années 90, une autre cage de type polyamide a été développée par le groupe de Davis et baptisée « temple » (**14a**, Schéma 1-15).[45] Cette structure complexe, composée de deux bases aromatiques biphényles et de fenêtres amide permet, également, de reconnaître des

[43] Bucher, C.; Zimmerman, R. S.; Lynch, V.; Sessler, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9716–9717.
[44] Cafeo, G.; Colquhoun, H. M.; Cuzzola, A.; Gattuso, M.; Kohnke, F. H.; Valenti, L.; White, A. J. P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6263–6266.
[45] Davis, A. P.; Wareham, R. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2270–2273.

dérivés de carbohydrate organosolubles avec des constantes d'association de l'ordre de 1×10^3 M^{-1} dans un mélange 92:8 chloroforme/méthanol. Ces dernières ont été remesurées dans le chloroforme et dans ce cas les constantes sont de l'ordre de 10^5 M^{-1} indiquant que le méthanol est très compétiteur pour la formation des complexes. Une différence d'un facteur dix dans les constantes d'association a été mise en évidence à l'avantage des carbohydrates portant uniquement des groupements en position équatoriale (dits « all equatorial ») par rapport à ceux portant des groupements en position axiale. Ceci peut s'expliquer par la présence de bases aromatiques induisant une gêne stérique au niveau des positions axiales ainsi que par la formation d'interaction CH-π pour les composés « all equatorial ». En 2002, la structure a évoluée afin de permettre la reconnaissance sélective de disaccharides.[46] Pour cela, les bases biphényles ont été remplacées par des terphényles afin d'allonger la structure. Enfin, en 2005, la modification des chaines latérales de la cage (**14b**, Schéma 1-15) avec des fonctions carboxylates a permis l'obtention d'une cage hydrosoluble.[47] Les constantes d'association se sont révélées faibles (en moyenne < 50 M^{-1}) à l'exception des carbohydrates *N*-acétylés qui sont reconnus avec une constante de 700 M^{-1} dans l'eau. Bien que les résultats de complexation avec cette cage soient excellents, la synthèse complexe (rendement global < 5%) a provoqué l'abandon de cette structure au profit de motifs plus simples.[48]

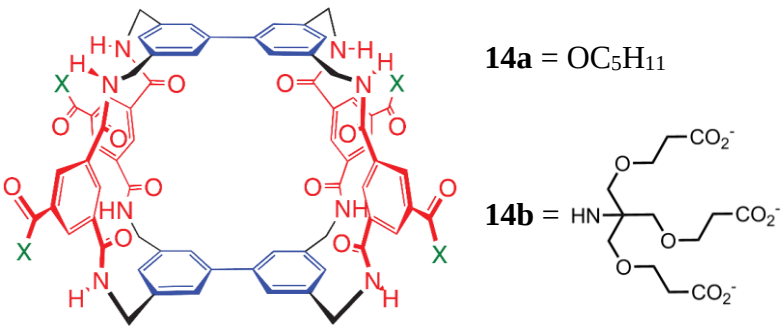
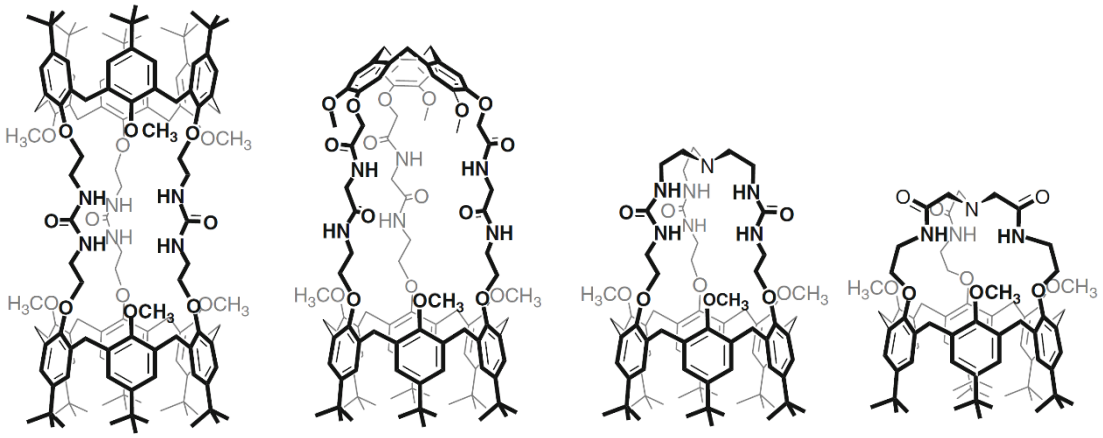


Schéma 1-15 : Cage "temple" de Davis.[46, 47]

Parmi les cages comportant des fonctions amides Le Gac et Jabin ont présenté une famille de composés exploitant des calix[6]arènes et des réactions de couplage peptidique ou de formation d'urées (Schéma 1-16).[49] Les composés sont obtenus par formation séquentielle

[46] (a) Klein, E.; Lecollinet, G.; Dominey, A. P.; Velasco, T.; Davis, A. P. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4267–4270. (b) Ferrand, Y.; Crump, M. P.; Davis, A. P. *Science* **2007**, *318* , 619–622.
[47] (a) Crump, M. P.; Davis, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 298–302. (b) Barwell, N. P.; Crump, M. P.; Davis, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7673–7676.
[48] Ke, C.; Destecroix, H.; Crump, M. P.; Davis, A. P. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 718–23.
[49] Le Gac, S.; Jabin, I. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 548–557.

« one pot » de trois fonctions amides. Le rendement varie en fonction des conditions expérimentales (concentration et température principalement) avec un maximum de 50% à 50°C et à 10 mM. Le premier composé synthétisé (**16**, Schéma 1-16) permet l'encapsulation d'espèces neutres par liaisons hydrogène ou de paire d'ions par interactions ion-dipôle avec des constantes d'association comprises entre 200 M^{-1} pour les ions et 1×10^4 M^{-1} pour des dérivés de pyrrolidinone dans le chloroforme. Par la suite, d'autres molécules similaires ont été conçues (composés **17** et **18**, Schéma 1-16)[50] et une, en particulier, s'est révélée être très intéressante (**15**, Schéma 1-16).[51] Ce composé permet de complexer des sulfates d'ammonium avec des constantes d'association supérieures à 10^{13} M^{-1} dans un mélange chloroforme/méthanol (90:10), par encapsulation complète de la paire d'ions.



15 **16** **17** **18**

Schéma 1-16 : Cages poly-amides développées par Jabin.[49, 50, 51]

Une nouvelle famille de cages moléculaires utilisant la triazine et munie de fenêtres polyéthers a été présentée par le groupe de Wang en 2007.[52] La synthèse est effectuée par deux macrocyclisations successives. La première consiste à former un premier macrocycle à partir de motif di-triazine et d'un dérivé résorcinol (50% de rendement, **19**, Schéma 1-17). La seconde macrocyclisation fait intervenir le macrocycle précédemment obtenu et une diamine avec un rendement compris entre 20% avec $n = 1$ (**20**, Schéma 1-17) et 80% avec $n = 3$ ou 5 (**20**, Schéma 1-17). En apparence cette cage ressemble plus à deux macrocycles indépendants de tailles très différentes, mais elle présente deux bases (triazine) et trois fenêtres (un polyéther et deux résorcinols). Ce composé a été conçu pour complexer les cations par interaction ion-dipôle. Cependant, aucune interaction avec des cations métalliques (alcalins, transition ou terre rare)

[50] (a) Lascaux, A.; Le Gac, S.; Wouters, J.; Luhmer, M.; Jabin, I. *Org. Biomol. Chem* **2010**, *8*, 4607–4616. (b) Ménand, M.; Jabin, I. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2159–2169.
[51] Moerkerke, S.; Ménand, M.; Jabin, I. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11712–11719.
[52] Hou, B.-Y.; Wang, D.-X.; Yang, H.-B.; Zheng, Q.-Y.; Wang, M.-X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5218–26.

n'a pu être mise en évidence. Seul le fluorure de tétrabutylammonium est complexé avec une constante de 2×10^3 M^{-1} dans un mélange acétonitrile/chloroforme (90:10). Ce comportement a été attribué à une interaction entre le fluorure et les NH de la triazine sans participation du motif polyéther. Cette molécule est donc un récepteur pour les ions fluorures.

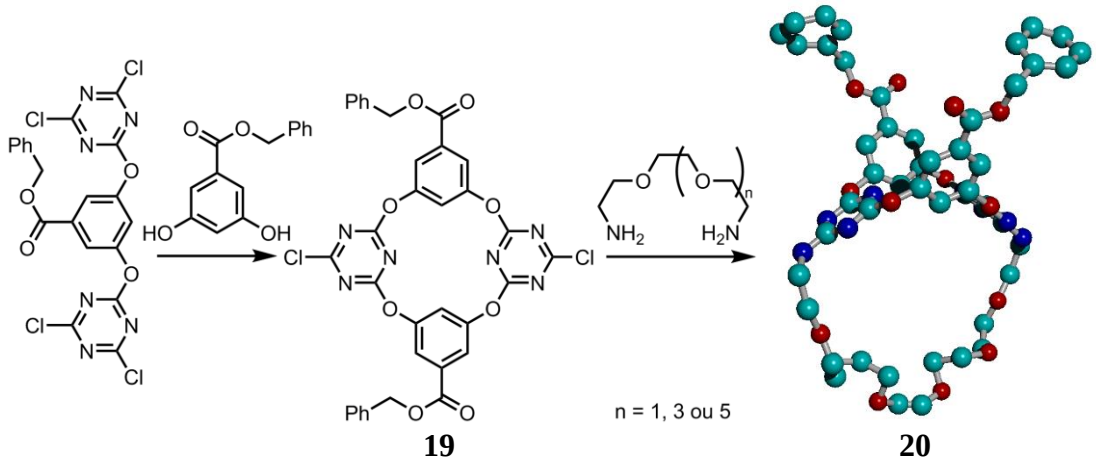


Schéma 1-17 : Synthèse de la cage exploitant la réactivité de la triazine et structure DRX de la cage.[52]

Par la suite, une cage exploitant la triazine avec l'objectif de reconnaître des anions par interaction anion-π a été décrites par Wang et coll. en 2010 (**21**, Schéma 1-18).[53] L'étape de formation de la cage est une triple substitution nucléophile des chlorures de la triazine par le 1,3,5-trishydroxybenzène avec 35% de rendement. Les constantes d'association 1:1 sont, respectivement de 360 M^{-1}, 150 M^{-1} et 95 M^{-1} pour le fluorure, le chlorure et le bromure de tétrabutylammonium dans l'acétonitrile. Cette molécule permet donc une reconnaissance sélective modérée (×2 par rapport au chlorure et ×4 par rapport au bromure) des anions fluorures.

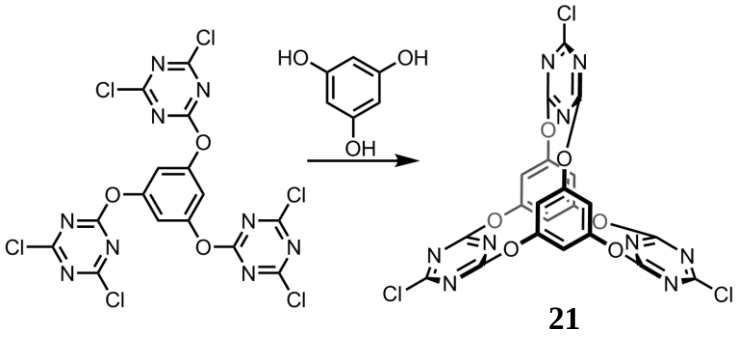


Schéma 1-18 : Cage triazine pour la reconnaissance d'anions.[53]

[53] Wang, D.-X.; Wang, Q.-Q.; Han, Y.; Wang, Y.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13053–13057.

Dans le domaine des cages moléculaires exploitant les interactions ion-dipôle, Chiu et Chao ont présenté en 2006 une cage polyéther possédant quatre bras.[54] Cette structure est obtenue en trois étapes à partir du 2,3,6,7-tétrahydroxy-9,10-diméthyl-9,10-dihydro-9,10-éthanoanthracène (**22**, Schéma 1-19). La formation de la cage est effectuée en une seule fois par quatre réactions de substitution nucléophile des groupements tosyles avec 8% de rendement (**23**, Schéma 1-19). Ce composé permet la complexation de dérivé de diméthyldiazapyrénium avec des constantes d'association comprises entre 300 et 2×10^4 M^{-1} dans l'acétonitrile ainsi que la détection sélective de cation calcium par émission de fluorescence.

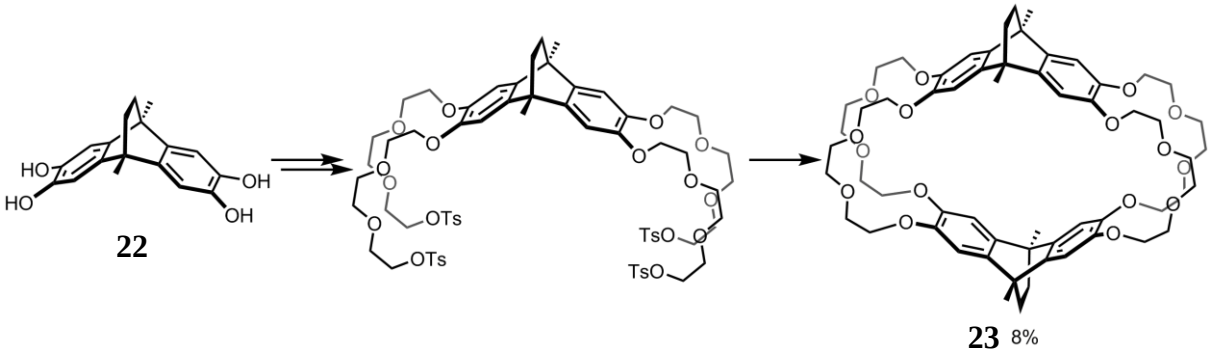


Schéma 1-19 : Cage conçue par Chiu et Chao.[54]

Cette cage a également été utilisée en 2009 dans le but de créer un muscle moléculaire.[55] Le composé **23** a été exploité au sein d'un rotaxane comportant deux stations de type ammonium et pyridinium (Figure 1-8). La nature du contre-ion influençant les interactions dialkylammonium/éther couronne, le mouvement moléculaire a pu être contrôlé par échange d'anion entre l'hexafluorophosphate et le fluorure. L'ajout d'un sel de fluor dans le milieu provoque la contraction du « muscle » par décoordination des ammoniums et complexation des pyridiniums. Cette modification provoque un changement conformationnel du rotaxane par repliement de la chaine, mimant ainsi le mouvement d'une fibre musculaire. Le processus est réversible par précipitation des ions fluorures en ajoutant du tétrafluoroborate de calcium.

[54] (a) Lin, C.-F.; Liu, Y.-H.; Lai, C.-C.; Peng, S.-M.; Chiu, S.-H. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4594–4599. (b) Lin, C.-F.; Liu, Y.-H.; Lai, C.-C.; Peng, S.-M.; Chiu, S.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3176–3181.
[55] Chuang, C.-J.; Li, W.-S.; Lai, C.-C.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M.; Chao, I.; Chiu, S.-H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 385–388.

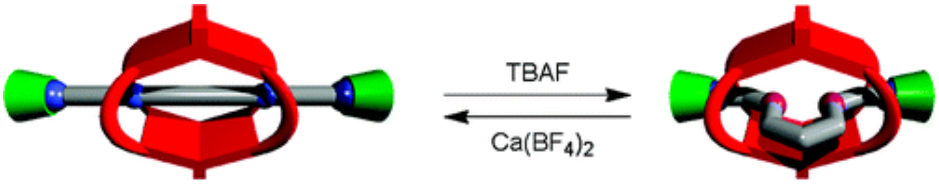


Figure 1-8 : Représentation du muscle moléculaire.[55]

Enfin, en 2013, Conn et Rebek ont présenté une capsule moléculaire permettant d'encapsuler des espèces neutres dans des solvants organiques.[56] Inspirée par les capsules supramoléculaires précédemment développées au sein du groupe,[57] celle-ci est formée par des liaisons réversibles imines avec un rendement de 92%. Les composés encapsulés sont similaires à ceux utilisés pour les autres capsules précédemment développées dans le groupe (chaines alcanes, polyaromatiques, dimères par liaison hydrogène).

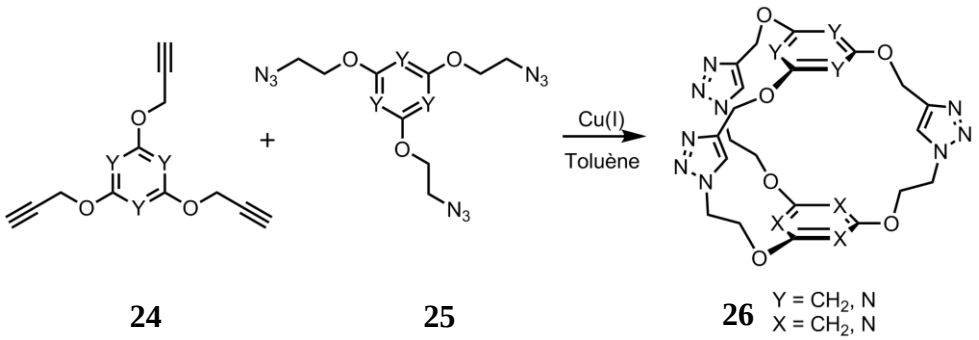
Au regard des différents exemples précédemment cités un constat s'impose : l'étape de formation de la cage est le point difficile dans la synthèse de containers moléculaires. Certaines méthodologies fonctionnent, telles que celles exploitant la formation d'imines ou la triazine, mais la plupart affichent des rendements compris entre 5 et 40%. Par ailleurs, les méthodologies exploitant la formation de bases de Schiff sont très efficaces. En effet, cette réaction étant réversible, elle tend à former le produit thermodynamique. S'il s'agit du composé désiré le rendement est quasi-quantitatif et dans le cas contraire aucune cage n'est formée. Dans l'optique d'améliorer cette étape de fermeture, des méthodologies basées sur des réactions dites « click » ont été développées.

1.2.1.2. Les cages moléculaires par cycloaddition de Huisgen

Le groupe de Santoyo-Gonzalez est le premier, en 2008, à décrire la synthèse d'une cage moléculaire via une étape de macrocyclisation exploitant la cycloaddition de Huisgen (**26**).[58] La structure est obtenue par trois réactions « click » entre une base triazoture (**25**) et une autre trialcyne (**24**) avec plus de 80% de rendement (Schéma 1-20). Afin d'expliquer ce rendement très élevé en l'absence de préorganisation, un effet gabarit autour du toluène (solvant de la réaction) a été proposé après observation en RMN ^{1}H de signaux correspondant à une molécule

[56] Asadi, A.; Ajami, D.; Rebek, J. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1212–1215.
[57] Conn, M. M.; Rebek, J. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1647–1668.
[58] Morales-Sanfrutos, J.; Ortega-Mun, M.; Lopez-Jaramillo, J.; Hernandez-Mateo, F.; Santoyo-Gonzalez, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7772–7774.

de solvant encapsulée. Malgré l'efficacité de la réaction, l'utilité de cette cage est très limitée en raison de la faible taille de la cavité interne.



24 **25** **26**

Schéma 1-20 : Premier exemple de cage moléculaire synthétisée par chimie « click ».[58]

A la même période, David a proposé la synthèse de cage chirale en une seule étape en exploitant l'efficacité de la cycloaddition de Huisgen associée à la formation de bases de Schiff.[59] Un dérivé trialcyne, un azoture portant des fonctions aldéhydes et une diamine sont introduit en même temps dans le milieu réactionnel en présence de cuivre(I). La cage est alors formée avec 70% de rendement. Ce rendement est expliqué par l'équilibre permanent induit par la formation réversible de base de Schiff qui conduit à l'obtention du produit thermodynamique. Cette cage a montré une très forte affinité pour les ions nickel(II) par rapport aux autres cations de métaux de transition (cuivre(II), cobalt(II) zinc(II)).

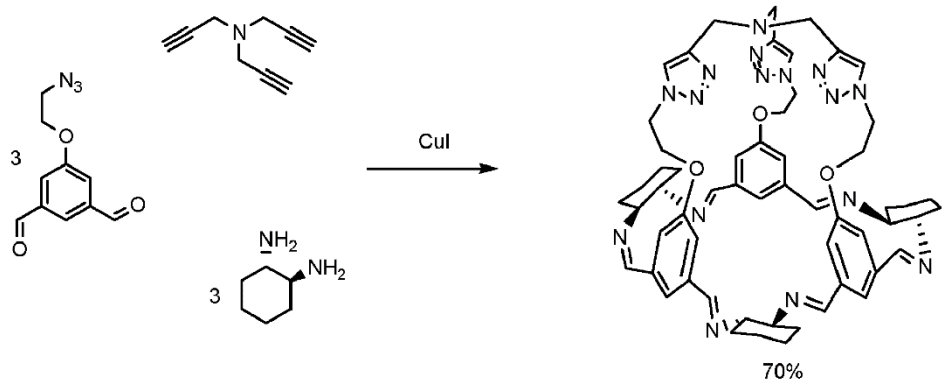


Schéma 1-21 : Synthèse "one pot" de la cage conçue par David et coll.[59]

La même année, Kubik a présenté la synthèse d'une cage basée sur l'assemblage de deux cyclopeptides (**27a** et **27b**, Schéma 1-22) par trois fenêtres triazoles dans un mélange eau/méthanol.[60] L'étape de formation de la cage est particulièrement délicate. En effet, la réaction entre les deux partenaires est très lente. De plus le chauffage est à proscrire afin d'éviter

[59] Steinmetz, V.; Couty, F.; David, O. R. P. *Chem. Comm.* **2009**, 343–345.
[60] Fiehn, T.; Goddard, R.; Seidel, R. W.; Kubik, S. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7241–7255.

la formation de produits secondaires. Cependant, dans des conditions de pseudo-haute dilution (10^{-6} M) et en présence d'un excès de catalyseur (20 équivalents) la cage est obtenue avec un rendement de 28% (**28**, Schéma 1-22). Ce composé a montré une très forte affinité pour certains anions et en particulier le sulfate (*K*a = 10^5 M^{-1} dans un mélange eau/méthanol (50:50)).

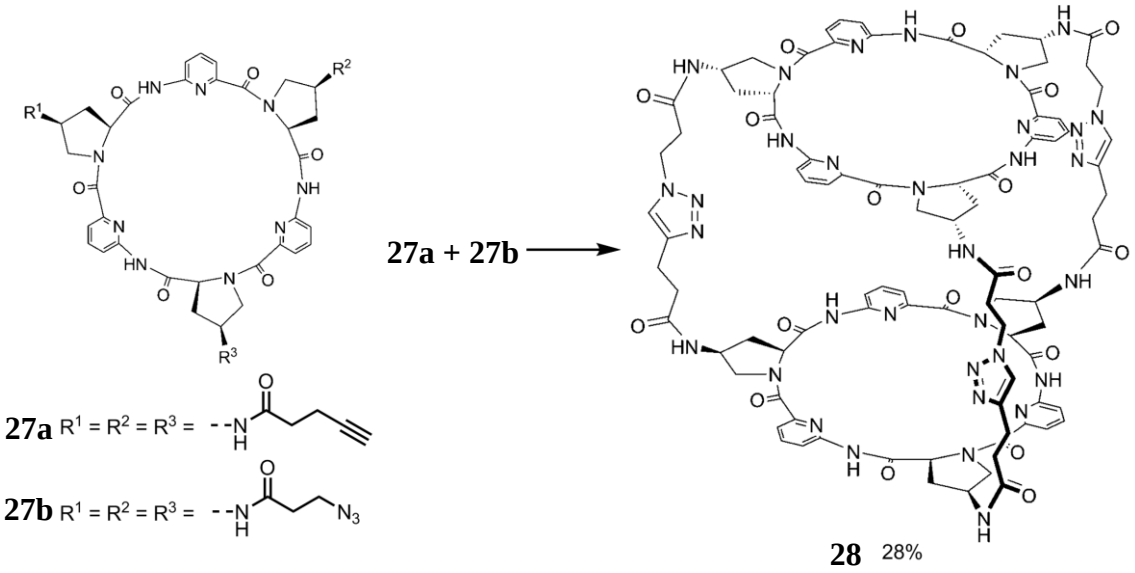


Schéma 1-22 : Synthèse de la cage bicyclopeptide.[60]

Ces trois exemples permettent de mettre en évidence que la cycloaddition de Huisgen peut être très efficace pour la formation de cages moléculaires. En effet, si le rendement global est ramené au rendement par formation de triazole, alors les réactions précitées sont efficaces. Par exemple, dans le cas du bicyclopeptide **28** le rendement est de 28% ce qui correspond à plus de 65% par réaction. Cependant, cette stratégie reste encore peu utilisée pour la formation de cages moléculaires.

1.2.1.3. Les cages moléculaires par métathèse

La métathèse est en principe une réaction utile pour la formation de cages moléculaires symétriques en permettant l'assemblage de motifs identiques. L'une des premières structures de type cage obtenue par métathèse a été rapporté par Ghadiri et Clark au milieu des années 90.[61] Celle-ci est formée de deux unités cyclopeptides, connus pour former des nanotubes supramoléculaires,[62] reliés entre eux par deux fenêtres fermées par métathèse (Schéma 1-23). La synthèse de ce composé exploite l'auto-assemblage par liaison hydrogène des sous unités

[61] Clark, T. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12364–12365.
[62] Ghadiri, M. R.; Granja, J. R.; Milligan, R. A.; McRee, D. E.; Khazanovich, N. *Nature* **1993**, *366*, 324–327.

peptides, formant ainsi un dimère avec une constante d'association de 99 M^{-1} dans le chloroforme, afin de préorganiser la structure pour l'étape de fermeture de cycle par métathèse. La cage est donc obtenue avec un rendement de 65% soit plus de 80% par réaction. Les liaisons hydrogène sont maintenues dans la cage permettant de former autant de bras fermant la cavité.

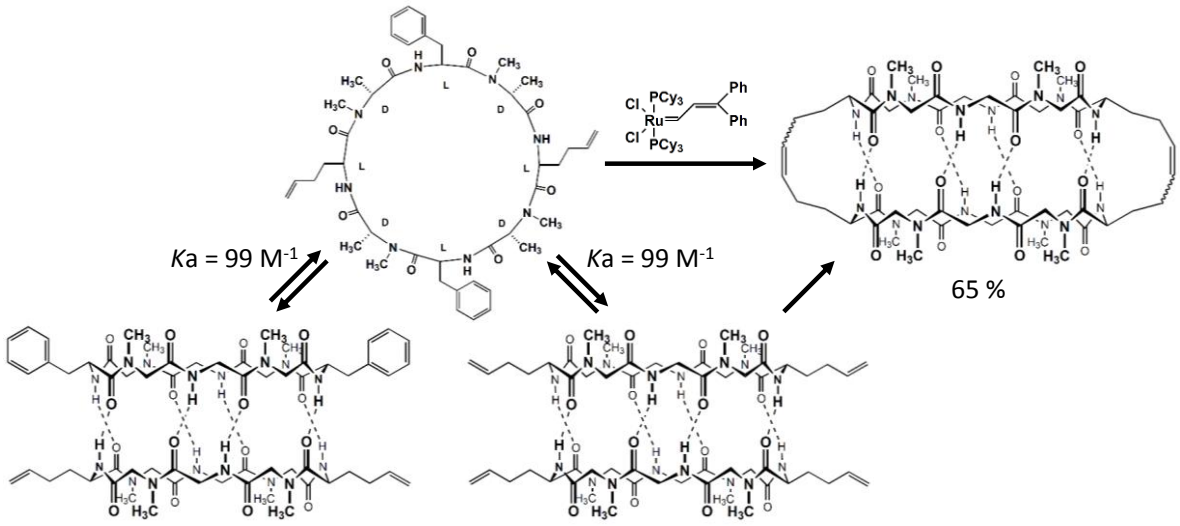


Schéma 1-23 : Cage moléculaire obtenue par le Ghadiri et Clark.[61]

Plus récemment, l'équipe de Konishi a conçu une voie de synthèse permettant l'obtention de cages moléculaires contenant un nanocluster d'or emprisonné.[63] La stratégie employée utilise une nanoparticule d'or stabilisée par des thiols comportant une pyridine. Cette dernière permet, par la suite, la coordination de six métallo-porphyrines (Zn^{2+}) fonctionnalisées par des alcènes. La réaction de métathèse, effectuée en présence de catalyseur de Grubbs 2ème génération, conduit à la formation d'une cage avec un rendement de 50%, ce qui correspond à 95% par réaction (douze métathèses entre six porphyrines). La cage est donc composée de six porphyrines reliées par des espaceurs alcènes avec un nanocluster d'or, Au_{55}, encapsulé en son centre. Les ligands pyridine-thiols sont ensuite échangés par des hexanethiols afin de libérer le cluster et lui permettre de « flotter » dans la cavité (Schéma 1-24). Le cluster est alors stable dans des conditions de hautes températures (180°C) et en présence d'ions halogénures qui sont connus pour provoquer l'agrégation des nanoparticules. L'espace interstitiel dans la cavité permet à de petites molécules de venir au contact de la nanoparticule à l'intérieur de la cage, ouvrant ainsi la voie à de potentielles applications en catalyse. Les résultats obtenus en 2006 et présentant l'époxydation du styrène en sont un exemple.[64]

[63] Inomata, T.; Konishi, K. *Chem. Comm.* **2003**, 1282–1283.
[64] Konishi, K.; Xu, F.; Murakami, Y. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 476–477.

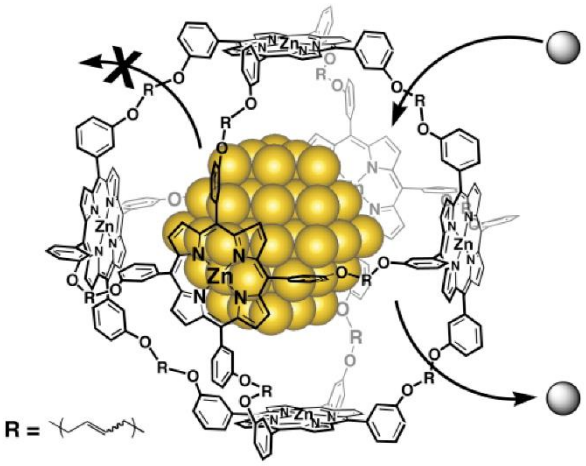


Schéma 1-24 : Cage porphyrine contenant un cluster d'or.[63]

Une autre structure exploitant les propriétés de complexation de la porphyrine pour la formation d'une cage moléculaire par métathèse a été présentée en 2012 par l'équipe de Heitz.[65] Pour cela deux métallo-porphyrines (Zn^{2+}) fonctionnalisées par des alcènes sont reliées entre elle par une molécule de 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octane (DABCO) par coordination des azotes sur le zinc des porphyrines. Les huit fonctions alcènes sont ensuite couplées en présence de catalyseur de Grubbs 2ème génération pour former la cage désirée avec 40% de rendement après plusieurs purifications (Figure 1-9). Ce résultat correspond à un rendement de 80% par réaction (quatre métathèses en une seule étape). La cage finale est ensuite obtenue par décoordination du DABCO et démétallation en milieu acide. Cette cage est donc un exemple élégant de l'exploitation d'un effet gabarit pour la formation d'une structure complexe.

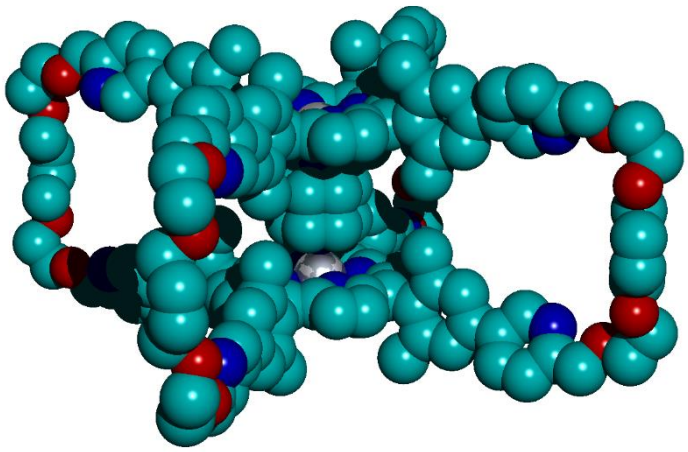


Figure 1-9 : Structure DRX de la cage biporphyrine métallée (Zn^{2+}) avec le DABCO complexé.[65]

[65] Taesch, J.; Heitz, V.; Topic, F.; Rissanen, K. *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 5118–5120.

La métathèse a également été utilisée par le groupe de Huang en 2009 pour la formation de cage moléculaire.[66] Ces structures, nommées complexe Taco, sont obtenues par une stratégie analogue à celle des « magic rings » développés par Grubbs et Stoddart.[67] Dans ce cas une association de type sandwich entre un paraquat et deux dérivés résorcinol est exploitée afin de préorganiser la cage autour d'un fil moléculaire. La métathèse est ensuite effectuée en présence de catalyseur de Grubbs 2ème génération avec plus de 85% de rendement pour les deux exemples présentés. L'un permet la synthèse d'un hybride cage-rotaxane (a, Schéma 1-25) et l'autre celle d'une cage-caténane (b, Schéma 1-25).

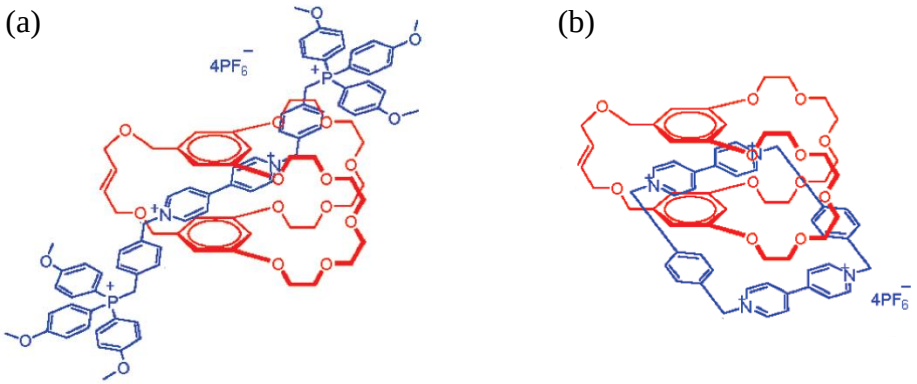


Schéma 1-25 : Complexe Taco (a) rotaxane (b) caténane.[66]

Ces quatre exemples illustrent bien les avantages apportés par la métathèse lors de la synthèse de cages moléculaires. L'effet gabarit permet également d'accroitre les rendements en préorganisant les précurseurs, par interaction moléculaire, ou coordination. Les rendements présentés sont alors élevés avec plus de 85% par réaction de métathèse. Cependant, les exemples exploitant la métathèse pour la synthèse de cages moléculaires sont encore peu présents dans la littérature.

1.2.1.4. Conclusion sur les cages moléculaires

La littérature est riche en exemples de cages moléculaires. Cependant, les stratégies de synthèse sont relativement similaires. Les cages obtenues par chimie « classique » utilisent une gamme limitée de réactions (substitution nucléophile, couplage peptidique, amination réductrice) conduisant à des rendements globaux souvent faibles (< 20%). Quelques exemples permettent de dépasser cette valeur, par exemple par l'exploitation de la formation réversible

[66] Li, S.; Liu, M.; Zheng, B.; Zhu, K.; Wang, F.; Li, N.; Zhao, X.-L.; Huang, F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3350–3353.
[67] (a) Guidry, E. N.; Cantrill, S. J.; Stoddart, J. F.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2129–2132. (b) Kilbinger, A. F. M.; Cantrill, S. J.; Waltman, A. W.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3281–3285.

de bases de Schiff. Le recours à des réactions « click » (cycloaddition de Huisgen, métathèse) a permis une amélioration importantes de ces rendements, en particulier lorsqu'elles sont associées à un effet gabarit. Cependant, si les réactions sont décrites comme fonctionnant parfaitement lors de la formation d'une seule nouvelle liaison, leur mise en œuvre pour la conception de cages moléculaires, qui nécessitent plusieurs réactions « one-pot », est plus délicate et est donc peut exploitée à ce jour. Par ailleurs, les applications de ces composés sont diverses : reconnaissance moléculaire (cations, anions, molécules neutres), catalyse, stabilisation de nanoparticules, machines moléculaires.

1.2.2. Récepteurs photo-modulables

Les récepteurs photo-modulables sont des composés qui ont la propriété de pouvoir moduler leurs capacité de reconnaissance vis-à-vis d'une espèce par l'action d'un stimulus lumineux (Figure 1-10). Ce processus peut-être réversible pour certains motifs de photo-modulation. La littérature concernant les récepteurs photo-modulables est riche et un choix de présentation centré sur la nature de la photo-modulation a donc été effectué. Les principaux exemples peuvent être classés selon les réactions photochimiques utilisées : réarrangements d'*ortho*-nitrobenzhydrols, isomérisations *cis/trans* (azobenzène ou stilbène), réactions d'électrocyclisation (spyrooxazine, diaryléthène) et photo-dimérisations 2π+2π (stilbène et cinnamate) et 4π+4π (anthracène).

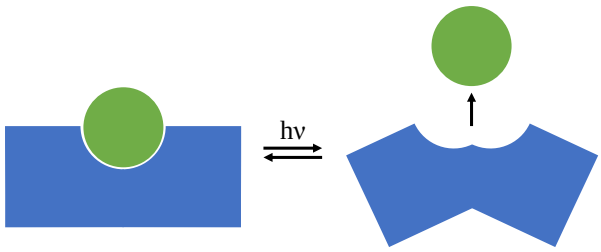


Figure 1-10 : Représentation symbolique d'un récepteur photo-modulable.

1.2.2.1. Les dérivés azobenzènes

Les premiers exemples de récepteurs photo-modulables exploitant les azobenzènes ont été développés par les groupes de Shinkai[68] et de Erlanger[69] au début des années 80. Le système décrit par Shinkai est composée de deux éthers-couronnes (benzo-15-C-5) reliés par un

[68] Shinkai, S.; Nakaji, T.; Ogawa, T.; Shigematsu, K.; Manabe, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 111–115.
[69] Blank, M.; Soo, L. M.; Wassermann, H. N.; Erlanger, B. F. *Science* **1981**, *214* , 70–72.

azobenzène (Schéma 1-26). L'isomérisation *cis/trans* de l'azobenzène induit un repliement de la molécule et donc un rapprochement des deux éthers-couronnes à la manière d'un battement d'aile de papillon. Il a été montré que la forme *trans* est très adaptée à la reconnaissance du sodium mais ne permet pas la complexation de cations plus volumineux tels que le rubidium ou le potassium. En revanche, la structure sandwich adoptée par la forme *cis* permet une complexation efficace des cations potassium, rubidium et césium. Il a également été remarqué que le complexe sandwich inhibe le retour thermique de l'azobenzène permettant ainsi de conserver la molécule sous sa forme *cis* thermodynamiquement moins stable. Cette molécule a par la suite était utilisée comme agent de transport pour le potassium dans un système biphasique. L'irradiation permet de complexer fortement le cation avec la formation un complexe sandwich puis le complexe se déplace. Une fois arrivé dans un environnement plongé dans le noir, le potassium est relargué par retour de l'azobenzène à sa forme *trans*.

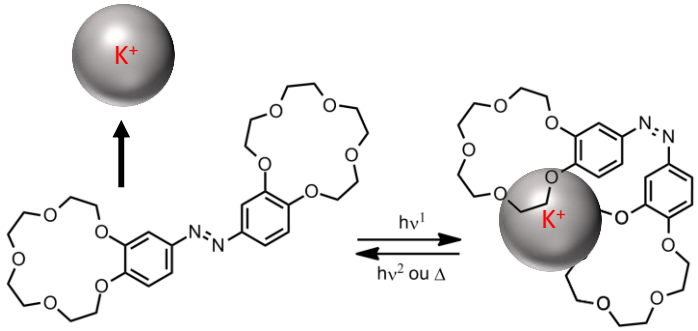


Schéma 1-26 : Principe de fonctionnement du récepteur « Butterfly » de Shinkai.[68]

L'isomérisation des azobenzènes a été reprise dans de très nombreux exemples afin de permettre la modulation de forme ou de taille de sites de reconnaissance. En particulier en 2013, Rebek a présenté un récepteur ditopique basé sur deux cavitands hexa-amides reliés entre eux par un azobenzène (Schéma 1-27).[70] Ce composé peut adopter différentes formes selon les conditions expérimentales et donc s'adapter à différents invités. La taille de la molécule invitée (deux adamantanes reliés par une chaine alcane) induit une modification de l'équilibre *cis/trans* de l'azobenzène ainsi que différente conformation dans la forme du récepteur (*C*, *S*, *W* et *V* - Schéma 1-27). La complémentarité de taille est donc directement corrélée à la répartition des différentes conformations présentes en solution. Dans ce cas, une adéquation entre le récepteur pour l'invité la conformation *cis*-*V* est obtenue en solution après irradiation.

[70] Busseron, E.; Lux, J.; Degardin, M.; Rebek, J. *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 4842–4844.

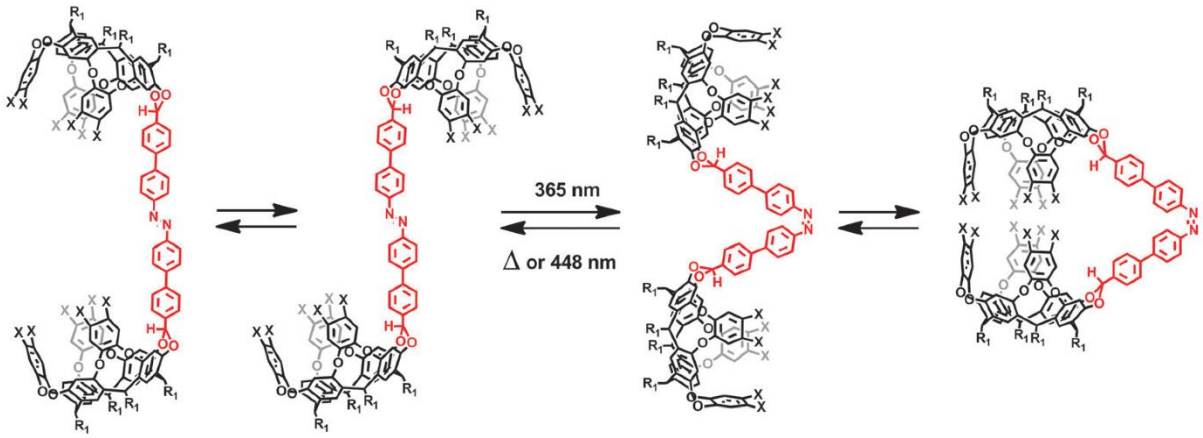


Schéma 1-27 : Cavitand ditopique photo-modulable présenté par Rebek.[70]

L'azobenzène présente un inconvénient non négligeable : le ratio *cis/trans* répond à un équilibre photo-stationnaire. L'irradiation ne peut donc pas conduire à la formation de l'isomère cis avec 100% de conversion. Par ailleurs, bien que la liste de récepteurs exploitant l'azobenzène soit très longue,[71] leur principe de fonctionnement est identique à ces deux exemples.

1.2.2.2. Les dérivés d'ortho-nitrobenzhydrols

Les premiers récepteurs photo-modulables exploitant la photochimie des *ortho*-nitrobenzhydrols ont été développés, entre autres, par Tsien dans les années 1980.[72] Le composé est alors un dérivé de BAPTA fonctionnalisé par un groupement latéral *ortho*-nitrobenzhydrol, connu pour être un récepteur efficace pour le calcium, (Schéma 1-28). La constante d'association des BAPTA vis-à-vis du calcium est très dépendante des substituants des benzènes latéraux. La présence de groupement électro-attracteur ou électro-donneur entraîne une modification de la densité électronique au niveau des acides carboxyliques ainsi qu'une variation du p*K*a. Le concept présenté par Tsien utilise donc une fonctionnalisation des benzènes qui permettrait un basculement entre un caractère donneur (complexant le calcium) et un caractère attracteur (libérant le calcium). L'introduction du motif *ortho*-nitrobenzhydrols répond à ce critère. Ce groupement se présente sous la forme d'un groupement éther benzylique (donneur) qui sous irradiation se transforme en benzophénone (attracteur).[73] Pour le composé

[71] (a) Hunter, C. A.; Togrul, M.; Tomas, S. *Chem. Comm.* **2004**, 108–109. (b) Hunter, C. A.; Togrul, M.; Tomas, S. *Chem. Comm.* **2004**, 108–109. (c) Wang, Y.; Bie, F.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3630–3633. (e) Lee, S.; Flood, A. H. *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, *26*, 79–86.
[72] Adams, S. R.; Kao, J. P. Y.; Grynkiewicz, G.; Minta, A.; Tsien, R. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3212–3220.
[73] Patchornik, A.; Amit, B.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6333–6335.

présenté (Schéma 1-28), cette modification chimique induit une variation d'un facteur 50 entre la constante d'association de la forme nitrobenzhydrol ($7{,}2\times10^{7}$ M^{-1}) et celle de la forme nitrosobenzophénone ($1{,}5\times10^{6}$ M^{-1}).

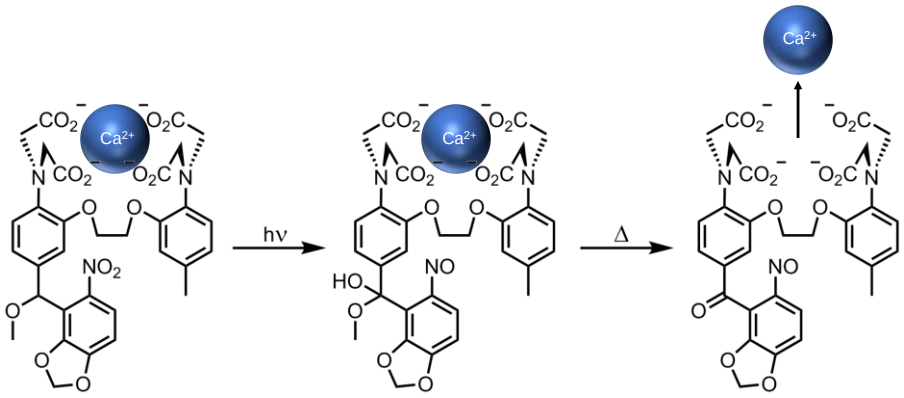


Schéma 1-28 : Principe de fonctionnement du récepteur photo-modulable dérivé du BAPTA.[72]

Par ailleurs, l'utilisation en milieu cellulaire d'un composé similaire et portant deux groupements *ortho*-nitrobenzhydrols a été présentée par del Campo en 2012.[74] En effet, le calcium est un messager important impliqué dans le fonctionnement des cellules. La capacité à provoquer des pics de concentration en ions calcium par simple stimulus lumineux est donc une application intéressante dans l'étude du fonctionnement cellulaire. Ce groupement photo-modulable permet donc d'impacter une constante d'association par une modification de la densité électronique sur la molécule et non par une modification de sa forme ou de sa taille. Ce type de contrôle est donc particulièrement adapté dans le cas d'interactions de type ion/ion, ion/dipôle ou liaison hydrogène. Cependant, cette photo-modulation présente l'inconvénient d'être irréversible photochimiquement ou thermiquement. Une fois utilisé, le récepteur/éjecteur n'est pas recyclable. Cette irréversibilité explique probablement le développement limité de ce processus.

1.2.2.3. Les réarrangements électrocycliques

Plusieurs motifs photochromes sont désignés par cette dénomination : les spiropyranes, les spirooxazines, les chromènes, ou encore les diaryléthènes. Ces fonctions ont été très utilisées dans les récepteurs photo-modulables en raison de l'important changement de forme induit par l'action de la lumière.[71a] Les travaux de Irie sont un exemple de l'exploitation du photochromisme des diaryléthènes pour induire un changement conformationnel dans un

[74] Cui, J.; Gropeanu, R. A.; Stevens, D. R.; Rettig, J.; del Campo, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7733–7740.

récepteur supramoléculaire.[75] L'association de deux éthers couronnes reliés par un espaceur diaryléthène permet, par irradiation, un repliement de la molécule (Schéma 1-29). Ce concept est très similaire au récepteur papillon développé par Shinkai et présenté précédemment. L'irradiation en lumière visible (λ > 500 nm) permet l'ouverture du cycle et le repliement de la molécule. Cette forme est adaptée pour la formation de complexe sandwich avec des cations alcalins de grandes tailles (rubidium, césium(I)). Ensuite, par irradiation UV (λ ~ 330 nm), l'électrocyclisation permet la libération du cation par éloignement des éthers couronnes suite au rétablissement de la conjugaison dans le composé.

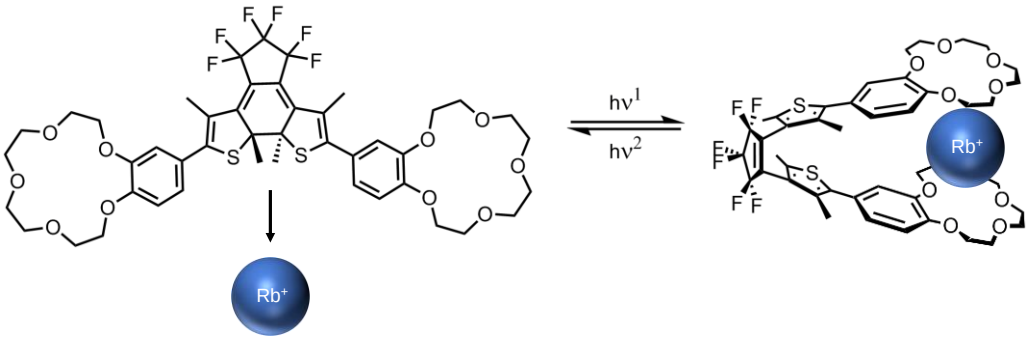


Schéma 1-29 : Principe de fonctionnement des récepteur photo-modulables diaryléthènes.[75]

Ce concept a par la suite été repris pour la conception de récepteurs dédiés à la reconnaissance de cibles plus complexes tels que les carbohydrates.[76] Le photochromisme des diaryléthènes est très utilisé en raison de sa grande stabilité dans le temps. Ce type de photo-modulation ne subit pas de fatigue avec le nombre de cycles et permet une modulation totalement réversible photochimiquement.

Les spiropyranes sont également une famille de molécule utilisés dans la photo-modulation de récepteurs. Le travail de Inouye sur les récepteurs pour la guanine est un exemple intéressant et met en valeur le motif spiropyridopyrane.[77] Un motif spiropyrane a été fonctionnalisé avec une pyridine d'un côté et avec un cyclopentadiène de l'autre, permettant de former une structure ferrocène de type « tweezer » (Schéma 1-30). En forme fermée aucune interaction n'est possible avec la cible (guanine). En revanche, le récepteur ouvert possède des sites interactions complémentaires de ceux de la guanine (Schéma 1-30). La complexation est alors assurée par la formation de six liaisons hydrogène. La constante d'association de la forme

[75] Takeshita, M.; Irie, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6643–6649.
[76]Takeshita, M.; Uchida, K.; Irie, M. *Chem. Comm.* **1996**, 1807–1808.
[77] (a) Inouye, M.; Kim, K.; Kitao, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 778–780.(b) Takase, M.; Inouye, M. *Chem. Comm.* **2001**, 2432–2433.

fermée, ne complexant pas la guanine, est très faible et a été supposée nulle (*K*a ~ 0 M^{-1}), tandis que celle de la forme ouverte est élevée ($4{,}2\times10^5$ M^{-1}).

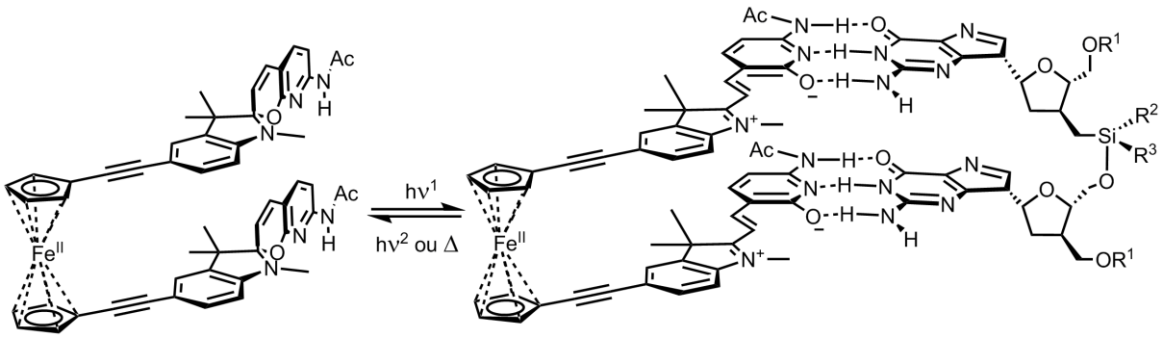


Schéma 1-30 : Récepteur spiropyridopyrane dédié à la reconnaissance de guanine.[77]

Comme les diaryléthènes, les spiropyranes sont des composés proposant une réversibilité photochimique totale. L'irradiation UV provoque l'ouverture de la structure puis l'irradiation visible la referme. L'apparition de charge dans la forme ouverte en fait un motif particulièrement adapté à la reconnaissance par interaction ionique ou ion/dipôle. De nombreux exemples existent dans la littérature permettant la complexation photo-modulable sélective du zinc(II)[78] ou de cation lanthanides,[79] mais aussi de molécules biologiques *in vitro*[80] et *in vivo*[81].

1.2.2.4. Les cycloadditions photo-induites

La photo-modulation par les réactions de cycloaddition concerne principalement l'anthracène. En effet, comme précédemment présenté (1.1.2.2, page 1-5), l'anthracène peut dimériser sous l'action de la lumière par un processus de cycloaddition 4π+4π. Les premiers exemples exploitant ce phénomène datent du début des 1980 avec les travaux de Bouas-Laurent et Desvergne sur les photo-cycloisomères.[82] La présence de cations permet de diriger la dimérisation des anthracènes fonctionnalisés par des motifs éthylènes glycols vers la formation de macrocycles (Schéma 1-31). Le photo-dimère s'est révélé très stable en présence de cations mais retourne rapidement à la forme ouverte lorsque le cation est retiré du pseudo-éther couronne, par exemple en présence d'un solvant compétiteur.

[78] Natali, M.; Soldi, L.; Giordani, S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7612–7617.
[79] Liu, Z.; Jiang, L.; Liang, Z.; Gao, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3214–3220.
[80] Shao, N.; Jin, J. Y.; Cheung, S. M.; Yang, R. H.; Chan, W. H.; Mo, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4944–4948.
[81] Shao, N.; Jin, J.; Wang, H.; Zheng, J.; Yang, R.; Chan, W.; Abliz, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *132*, 725–736.
[82] (a) Desvergne, J.-P.; Bouas-Laurent, H. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1978**, 403–404. (b) Bouas-Laurent, H.; Castellan, A.; Desvergne, J.-P. *Pure and Appl. Chem.* **1980**, *52*, 2633–2648.

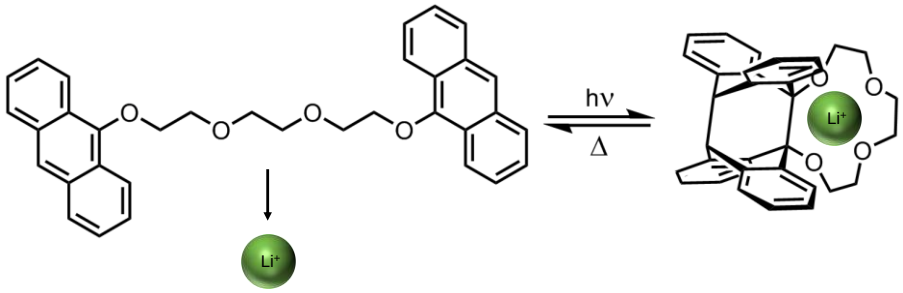


Schéma 1-31 : Principe de formation du photocycloisomère par réaction 4π+4π.[82]

Par la suite ce concept a été développé par différents groupe de recherche avec la conception de macrocycle plus complexe et plus grand.[83] Cependant, un exemple en particulier nous intéresse dans le cadre de ce travail. En 2004, Bouas-Laurent et Desvergne ont présenté un composé bisanthracène macrocyclique fonctionnalisé par des polyéthers, autorisant la modulation de la structure par la formation de l'endopéroxyde correspondant (Schéma 1-32).[84] Ce macrocycle, déjà connu dans la littérature, permet la formation de complexe 1:1 et 1:2 avec les ions sodium avec des constantes d'association respectives de 178 et 236 M^{-1} dans l'acétonitrile.[85] Il est intéressant de noter que la constante d'association 1:2 à l'état excité (500 M^{-1}) est plus de deux fois supérieure à celle de l'état fondamentale. Un fort effet coopératif a donc lieu à l'état excité ($K_{12} > 4 \times K_{11}$) qui a été attribué à l'interaction entre les deux noyaux anthracène et à la formation d'un excimère contre-balançant ainsi la répulsion électrostatique entre les cations. En effet lors de la complexation de deux ions sodium la structure se replie sur elle-même mettant ainsi les aromatiques en contact. Puis sous irradiation un des anthracènes est excité ce qui provoque la formation d'un excimère à longue durée de vie (100 - 200 ns) permettant de stabiliser le complexe (Schéma 1-32). La complexation du sodium a donc pu être suivie par l'augmentation de l'émission de fluorescence de l'excimère à 550 nm et la diminution de celle de l'anthracène à 450 nm. Le passage à l'état excité permet donc une modulation des propriétés de complexation. L'endopéroxyde correspondant a lui été obtenu par chance au cours d'une recristallisation du bisanthracène. En effet, toutes les tentatives pour photo-oxyder le bisanthracène ont conduit à la fragmentation de la molécule et à la formation d'anthraquinone. De plus, l'impact de l'endopéroxyde sur la complexation n'a pas été étudié. La dimérisation des anthracènes a été étudiée en présence et en l'absence de sodium avec respectivement la

[83] (a) Bouas-Laurent, H.; Castellan, A.; Daney, M.; Desvergne, J. P.; Guinand, G.; Marsau, P.; Riffaud, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 315–317. (b) Alfimov, M. V; Fedorova, O. A.; Gromov, S. P. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2003**, *158*, 183–198.
[84] Marsau, P.; Guinand, G.; Hinschberger, J.; Desvergne, J.; Bouas-laurent, H. *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 1085–1089.
[85] Desvergne, J.-P.; Bouas-Laurent, H.; Perez-Inestrosa, E.; Marsau, P.; Cotrait, M. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *185–186*, 357–371.

formation du 9,9'-10,10'-[4 π+ 4π] cyclomère, avec un rendement quantique > 4×10^{-3}, et celle du 1,9'-4,10'-[4 π+ 4π] cyclomère, avec un rendement quantique de 4×10^{-4}. Le sodium permet donc diriger la cycloaddition ainsi que d'augmenter le rendement quantique de la réaction d'un facteur > 10.[83a]

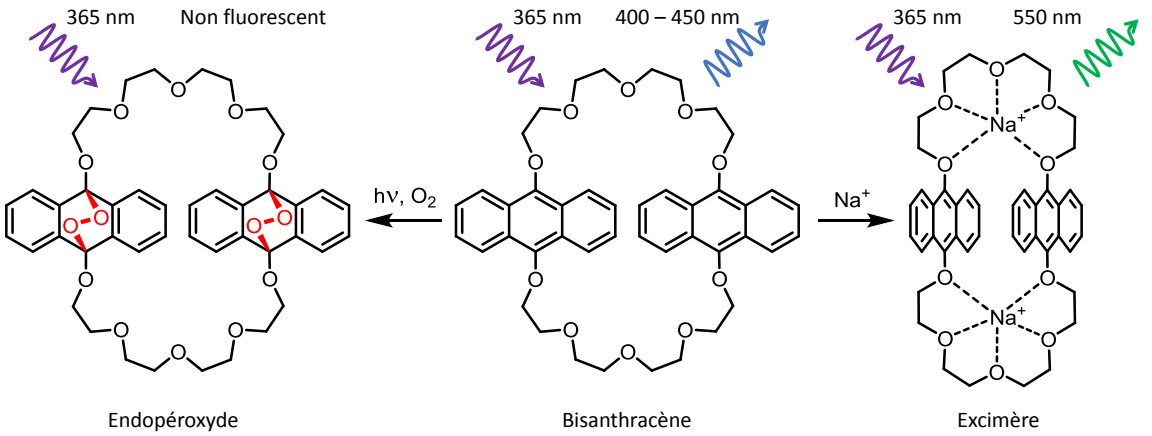


Schéma 1-32 : Bisanthracène macrocyclique présenté par Bouas-Laurent et Desvergne.[84, 85]

Un autre exemple de récepteur, basé sur un motif de reconnaissance de type Hamilton,[86] et permettant la complexation photo-modulée de dérivés de barbiturique a été développé dans le groupe.[87] La formation de six liaisons hydrogène entre un dérivé de barbiturique et le motif Hamilton permet la formation du complexe avec une constante d'association de 4×10^{4} M^{-1}. La dimérisation des anthracènes, induite par irradiation UV, permet une diminution de la constante d'association d'un facteur > 1000 par encombrement stérique du site de reconnaissance (Schéma 1-33). De plus, le processus est réversible par rétro-cycloaddition thermique.

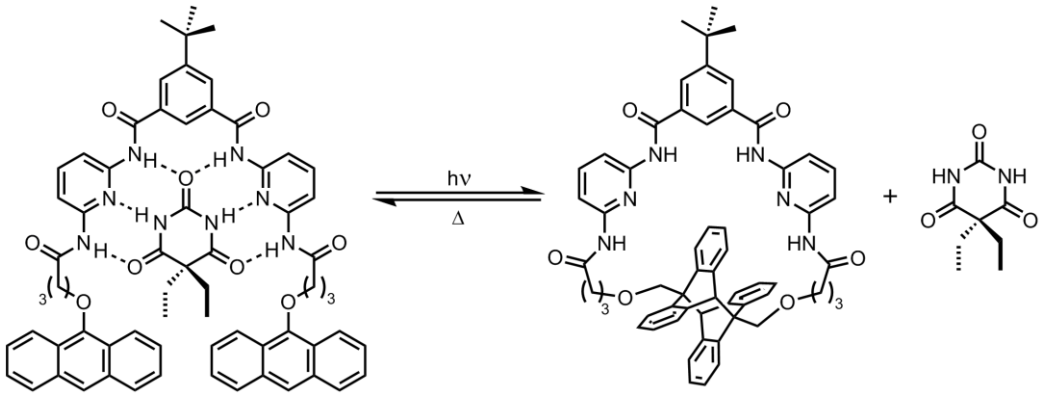


Schéma 1-33 : Principe de fonctionnement d'un récepteur type Hamilton photo-modulable.[87]

[86] Chang, S. K.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1318–1319.
[87] Molard, Y.; Bassani, D. M.; Desvergne, J.-P.; Moran, N.; Tucker, J. H. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8523–8531.

Des résorcin[4]arènes fonctionnalisés par des anthracènes ont été synthétisés à la même époque par les groupes de Mattay et de Anselmetti.[88] Par stimulus UV, la dimérisation des anthracènes provoque la fermeture de la cavité permettant soit de piéger une molécule invitée, soit de bloquer l'accès au site de reconnaissance (Figure 1-11). A température ambiante le photo-produit est stable pendant plusieurs semaines et la cyclo-réversion peut être réalisée par chauffage à 60°C. Par la suite, ces deux concepts ont été repris afin de permettre la fonctionnalisation contrôlée de surface.[89]

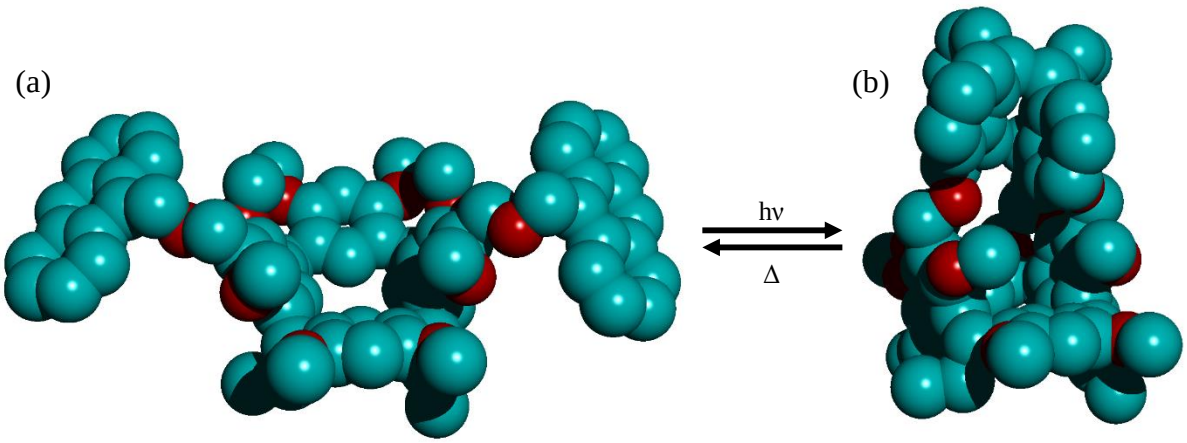


Figure 1-11 : Formes (a) ouverte et (b) fermée d'un résorcin[4]arène fonctionalisé par des anthracènes.[88]

Au regard de ces exemples, l'anthracène est un motif de photo-modulation efficace. En effet, la dimérisation par cycloaddition 4π+4π photo-induite permet une large variation dans la géométrie des récepteurs et donc une modification importante des propriétés de complexation. La cycloréversion thermique est, selon les cas, efficace dès la température ambiante ou un peu plus élevée afin de restaurer la structure anthracène. Le processus est stable au cours des cycles lorsque les expériences sont réalisées en l'absence d'oxygène.

1.3. Conclusion : Cage moléculaire covalente photo-modulable ?

A travers cette sélection d'exemples de la littérature, deux constats peuvent être réalisés : la synthèse efficace de cage moléculaire est encore aujourd'hui un défi et il n'existe pas, à notre connaissance, d'exemple de cage moléculaire covalente photo-modulable. Cependant, des exemples de cages photo-modulables assemblées par liaisons de coordination ont déjà

[88] Schafer, C.; Mattay, J. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2004**, *3*, 331–333.
[89] (a) Liang, C.-K.; Dubacheva, G. V; Buffeteau, T.; Cavagnat, D.; Hapiot, P.; Fabre, B.; Tucker, J. H. R.; Bassani, D. M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12748–12758. (b) Schäfer, C.; Eckel, R.; Ros, R.; Mattay, J.; Anselmetti, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1488–1489.

rapportés. Fujita a été parmi les premiers à proposer une cage auto-assemblée photo-modulable en 2007.[90] Cependant, il ne s'agit pas de modulation de forme ou de taille mais de modification de l'hydrophobicité de la cavité par l'intermédiaire de l'isomérisation *cis/trans* d'azobenzènes. En 2013, le groupe de Clever a développé un système de cages assemblées par coordination de ligands pyridine aux palladiums(II).[91] Cette structure, s'inspirant des travaux de Fujita,[92] est composée de motifs diaryléthènes fonctionnalisés avec des pyridines. En mélangeant le ligand avec du tétrafluoroborate de tétrakis(acétonitrile)palladium(II) dans un ratio 2:1 la cage s'auto-assemble de manière quantitative. Grâce au motif diaryléthène déjà présenté (1.2.2.3, page 1-36), la photo-modulation de la cage induit un raccourcissement ou une élongation de la structure, en fonction de la longueur d'onde employée. L'influence de la photo-modulation de la cage sur les propriétés de reconnaissance a été déterminée par rapport à la complexation d'un anion dodécafluorododécaborate ($B_{12}F_{12}^{2-}$). De manière surprenante, il est apparu que la forme contractée complexe mieux cet anion que la forme allongée avec respectivement 10^4 M^{-1} et 10^2 M^{-1} soit un facteur 100 entre les deux conformations dans l'acétonitrile.

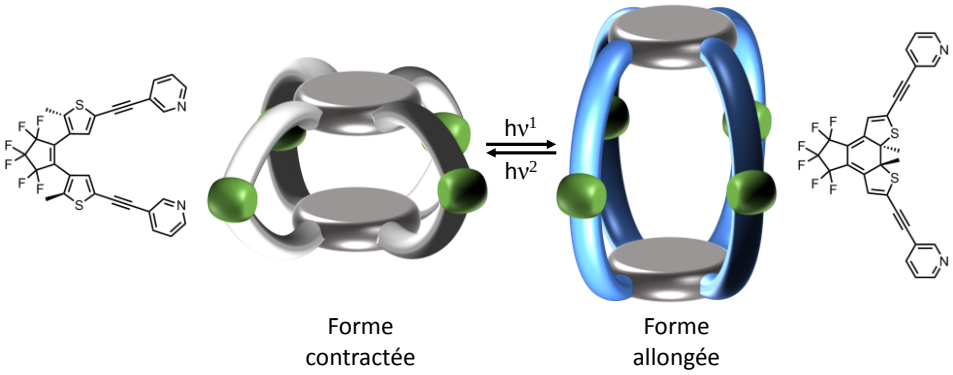


Figure 1-12 : Illustration de la photo-modulation de la cage conçue par Clever.[91]

Cet exemple est, à notre connaissance, le seul dans littérature exploitant de manière efficace la photo-modulation d'une cage de manière à impacter ses propriétés de reconnaissance. L'encapsulation sélective de molécules invitées par des cages moléculaires a déjà été appliquée à la séparation et à la purification de composés,[93] à la stabilisation de

[90] (a) Murase, T.; Sato, S.; Fujita, M. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5225–5228. (b) Murase, T.; Sato, S.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5133–5136.
[91] Han, M.; Michel, R.; He, B.; Chen, Y.-S.; Stalke, D.; John, M.; Clever, G. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1319–1323.
[92] Fujita, M.; Oguro, D.; Miyazawa, M.; Oka, H.; Yamaguchi, K.; Ogura, K. *Nature* **1995**, *378*, 469–471.
[93] Meng, W.; Breiner, B.; Rissanen, K.; Thoburn, J. D.; Clegg, J. K.; Nitschke, J. R. *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3541–3545.

composés hautement réactifs et d'intermédiaires réactionnels,[94] à la détection moléculaire,[95] ou encore à la catalyse.[3] Toutes ces applications nécessitent une constante d'association la plus élevée possible afin de former des complexes très stables. Cependant, d'autres applications requièrent un contrôle dynamique sur la constante de formation du complexe. C'est le cas, en particulier des applications de transport et relarguage utilisé en médecine (bio-imagerie, vectorisation de principes actifs).[96] Dans ce cas il est important de pouvoir déterminer précisément dans le temps et l'espace si les molécules invitées sont à l'intérieur ou à l'extérieur de la cavité. Un procédé idéal serait donc que la cage puisse moduler elle-même ses propriétés de reconnaissance par l'action de la lumière, sans avoir recours à un composé tierce.

Dans cet objectif nous avons conçu une nouvelle famille de cages moléculaires photo-modulables covalentes en exploitant la réactivité de la 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine et basée sur la formation réversible de l'endopéroxyde du 9,10-diphénylanthracène (Figure 1-13). Pour cela différentes stratégie de synthèse ont été envisagées : des réactions classiques de substitution nucléophile et des réactions « click » (cycloaddition de Huisgen et métathèse des oléfines). La formation réversible (thermique ou photochimique) d'un endopéroxyde du DPA, via une réaction de type [4π+2π] avec l'oxygène singulet, a été pour la première fois exploitée dans une cage moléculaire avec l'objectif d'induire un changement conformationnel important au niveau de la cavité. La cage développée dans ce travail est un modèle qui sera ensuite amené à évoluer.

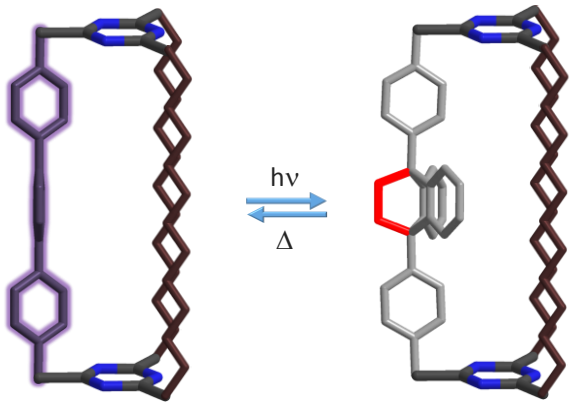


Figure 1-13 : Représentation illustrée du concept de cage photo-modulable développé dans ce projet.

[94] (a) Mal, P.; Breiner, B.; Rissanen, K.; Nitschke, J. R. *Science* **2009**, *324* , 1697–1699. (b) Iwasawa, T.; Hooley, R. J.; Rebek, J. *Science* **2007**, *317* , 493–496.
[95] Kang, S. O.; Llinares, J. M.; Day, V. W.; Bowman-James, K. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3980–4003.
[96] Schmitt, F.; Freudenreich, J.; Barry, N. P. E.; Juillerat-Jeanneret, L.; Süss-Fink, G.; Therrien, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *134*, 754–757. Lewis, J. E. M.; Gavey, E. L.; Cameron, S. A.; Crowley, J. D. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 778–784.

Chapitre 2 : Cages moléculaires basées sur la réactivité de la triazine

Chapitre 2 : Cages moléculaires basées sur la réactivité de la triazine

2. CAGES MOLECULAIRES BASEES SUR LA REACTIVITE DE LA TRIAZINE 2-1

2.1. LA 2,4,6-TRICHLORO-*S*-TRIAZINE 2-1

2.1.1. Histoire et propriétés 2-1

2.1.1.1. Réactivité en présence de nucléophiles 2-2

2.1.1.2. Autres réactions utilisant la triazine 2-4

2.1.2. Utilisation de nos jours 2-8

2.1.2.1. La triazine dans les colorants 2-8

2.1.2.2. La triazine : un puissant pesticide 2-10

2.1.2.3. Les résines mélamines 2-11

2.1.2.4. La triazine et la médecine 2-12

2.2. MACROCYCLES EXPLOITANT LA TRIAZINE 2-13

2.3. SYNTHESE DE LA CAGE EXPLOITANT LA REACTIVITE DE LA 2,4,6-TRICHLORO-S-TRIAZINE 2-15

2.3.1. Synthèse des motifs 9,10-diphénylanthracène 2-17

2.3.2. Synthèse des motifs diamines 2-21

2.3.2.1. Synthèse de la fenêtre pentaéthylène glycol 49 2-21

2.3.2.2. Synthèse de la fenêtre thioéther 53 2-22

2.3.3. Synthèse des cages 57, 58 et 59 2-24

2.3.3.1. Synthèse des macrocycles 54, 55 et 56 2-24

2.3.3.2. Synthèse des cages 57, 58 et 59 2-28

2.3.4. Etude des propriétés de complexation des macrocycles C14 et C16 2-32

2.3.4.1. Macrocycle C16 : complexation de cations mous 2-32

2.3.4.2. Macrocycle C14 : complexation de cations durs 2-34

2.4. CONCLUSION DE LA CAGE BASEE SUR LA REACTIVITE DE LA TRIAZINE 2-34

2. Cages moléculaires basées sur la réactivité de la triazine

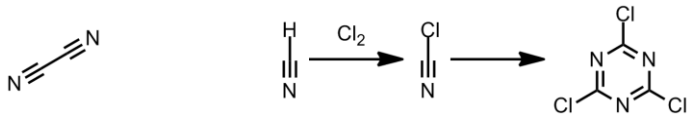
Dans ce chapitre seront évoquées la synthèse, la caractérisation et l'étude de composés macrocycliques et de cages issus de la réactivité de la triazine. Dans un premier temps une présentation détaillée de la triazine sera effectuée puis l'obtention des molécules désirées sera discutée.

2.1. La 2,4,6-trichloro-*s*-triazine

Une présentation de l'histoire de ce composé sera d'abord effectuée, puis les réactions majeures impliquant sa réactivité seront détaillées, enfin quelques exemples d'utilisation seront présentés.

2.1.1. Histoire et propriétés

La 1,3,5-trichloro-2,4,6-triazine, ou encore chlorure cyanurique, est un composé connu depuis 1827. Il est alors considéré comme étant le trichlorure de cyanogène (**29** -Schéma 2-1).[1] Sa composition a été déterminée plus tard par Liebig qui l'a préparée en faisant circuler du dichlore à travers du thiocyanate de potassium sec.[2] Dans le même temps, Georges Serullas a converti un échantillon impur de chlorure de cyanogène (**30** - Schéma 2-1) en chlorure cyanurique par exposition à la lumière du soleil (**31** - Schéma 2-1).[1] Cependant, ce dernier a été considéré comme étant un isomère, et non le trimère de chlorure de cyanogène, pendant de nombreuses années.



29 **30** **31**

*Schéma 2-1 : Molécule de cyanogène **29** et synthèse du chlorure cyanurique **31**.*

En 1867 la relation entre le trimère et le monomère du chlorure de cyanogène est toujours incomprise.[3] Les analyses infrarouge et ultraviolet s'accordent sur la structure proposée pour la triazine et indiquent que les atomes de chlore sont effectivement reliés aux

[1] Serullas, G. Ann. *Chim. Phys.* **1828**, *20*, 369.
[2] Liebig, J. *Pogg. Ann.* **1829**, *15*, 359.
[3] Gautier, A. *Ann.* **1867**, *141*, 122.

carbones.[4] Il faudra attendre le milieu du XX^{ème} siècle pour obtenir une meilleure compréhension de ce phénomène. Aujourd'hui la triazine est un produit de commodité fabriqué à hauteur de 200 000 tonnes chaque année via un processus en deux étapes.[5] La première nécessite de chlorer l'acide cyanhydrique en présence de dichlore, puis la seconde consiste à trimériser à haute température le chlorure de cyanogène, précédemment formé, pour obtenir exclusivement le composé désiré : la 1,3,5-trichloro-2,4,6-triazine.[6] La trimérisation peut également être effectuée dans un solvant inerte en présence d'acide chlorhydrique à partir du chlorure de cyanogène.[7]

La triazine est un solide incolore qui fond à 145°C et bout à 198°C.[8] Ce composé est soluble dans l'acétonitrile, l'éther et l'heptane.[8] Il est également soluble dans l'acide acétique, l'éthanol et le DMSO, mais réagit violement avec ces solvants.[8] Il est insoluble dans l'eau et est hydrolysé à une température supérieure à 10°C[8]. Comme le montre les exemples précédents la triazine est très sensible aux composés nucléophiles. Le cycle aromatique est appauvri par la présence des trois chlores, ce qui le rend très réactif vis-à-vis des substitutions nucléophiles aromatiques. Le déplacement des chlores évolue donc en ordre décroissant de réactivité. Cette molécule est utilisée dans de nombreuses réactions qui vont maintenant être détaillées.[9]

2.1.1.1. Réactivité en présence de nucléophiles

Dans le cas des réactions avec les alcools les deux premiers chlores sont aisément substitués en présence d'une base faible pour former le composé monochloré,[10] cependant le dernier chlore est peu réactif dans ces conditions (Schéma 2-2). Pour déplacer ce dernier il est nécessaire d'avoir recours aux alcoolates ou phénolates alcalins, néanmoins dans ces conditions il n'y a plus de sélectivité et il n'est donc pas possible de contrôler le nombre de substitutions.

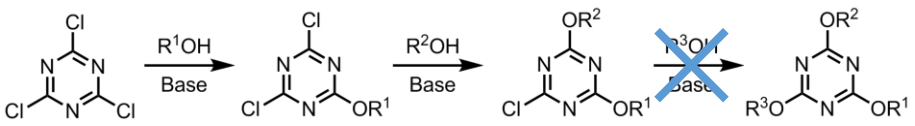


Schéma 2-2 : Réactivité de la triazine avec les alcools.[10]

[4] Klotz, I. M.; Askounis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 801–803.
[5] Huthmacher, K.; Most, D. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2000**.
[6] Schulz, H.; Huemer, H. *Research and Production* **1953**, 454.
[7] Migrdichian, V. Cyanuric Chloride. US Patent. CAN 399464, **1941**.
[8] American Cyanamid Co. *New Product Bulletin* **1952**.
[9] Blotny, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9507–9522.
[10] Dudley, J. R.; Thurston, J. T.; Schaefer, F. C.; Holm-Hansen, D.; Hull, C. J.; Adams, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2986–2990.

Pour les réactions mettant en jeu des amines la situation est différente. Les amines étant de manière générale plus nucléophiles que les alcools il est possible de substituer les trois chlores de manière contrôlée en fonction de la température (Schéma 2-3).[11] La première substitution a lieu à 0°C, la seconde entre 20 et 50°C et la dernière à 90-100°C. Bien évidemment certaines amines très réactives (allylique, propargylique) vont réagir avec les trois chlores dès 0°C tandis que certaines (3,5-dinitroaniline) ne donneront lieu qu'à une seule substitution aromatique à 100°C.

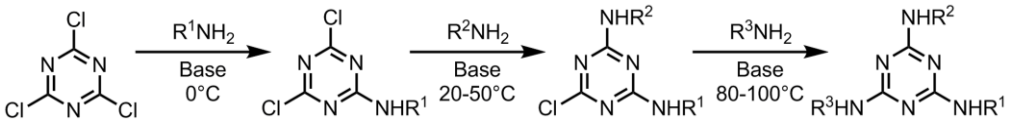


Schéma 2-3 : Réactivité de la triazine avec les amines.[11]

Le même type de réactivité est observé avec les aminoesters, les sulfonamides, les hydrazines ou les cyanamides. Il est également possible de faire réagir la triazine avec des dérivés de pyridine. Les composés alors formés sont des sels de pyridinium plus ou moins stables en fonction des groupements portés par la pyridine. Les amines tertiaires encombrées tels que la *N*-méthylmorpholine ou la *N*-méthylpipéridine, peuvent également réagir avec la triazine pour former des sels d'ammoniums très réactifs, utilisés comme intermédiaires activés en synthèse.

Finalement, les thiols peuvent réagir de manière très efficace avec la triazine.[12] Le p*K*a des thiols étant bas (environ 10), il est très facile de les déprotoner avec une base classique (hydroxyde de sodium, carbonate de sodium), dès lors le thiolate formé a une réactivité suffisante pour substituer les trois chlores (Schéma 2-4).

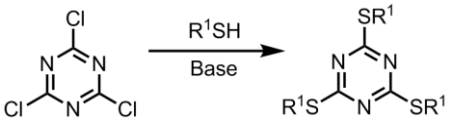


Schéma 2-4 : Réactivité de la triazine avec les thiols.[12]

D'autres nucléophiles peuvent également réagir avec la triazine, comme par exemple l'azoture de sodium qui permet de former un puissant explosif : le triazoture cyanurique, le nitrite d'argent(I) pour former la trinitro-s-triazine, également très explosive. Enfin, les réactifs

[11] (a) Cuthbertson, W.; Moffatt, J. *J. Chem. Soc.* **1948**, 563. (b) Banks, C. K.; Gruhzit, O. M.; Tillitson, E. W.; Controulis, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1771–1775. (c) Witschonke, C. *Anal. Chem.* **1954**, *26*, 562.
[12] (a) Hofmann, A. *Ber.* **1885**, *18*, 2196. (b) D'Alelio, G.; Underwood, J. *Chem. Abstracts* **1943**, *37*.

de Grignard et autres lithiens réagissent également avec la triazine pour former des produits d'alkylation par déplacement des trois chlores.

La triazine est donc un réactif très utile pour les réactions nucléophiles séquentielles contrôlées. Il peut être utilisé comme brique pour construire une molécule plus complexe par voie convergente. Dans les cas où le chlorure cyanurique ne propose pas une réactivité suffisante il peut être remplacé par le bromure cyanurique, obtenu par la même voie de synthèse et beaucoup plus réactif, mais plus délicat à utiliser.[13]

2.1.1.2. Autres réactions utilisant la triazine

La triazine est aussi couramment utilisée comme agent de chloration pour les alcools.[14] Cette réaction était initialement effectuée à température de reflux de l'alcool par ajout progressif de triazine avec des rendements de l'ordre de 50%. Aujourd'hui une nouvelle méthodologie permet d'obtenir des rendements supérieurs à 90% à température ambiante tout en étant chimio-tolérante aux fonctions amines protégées (Boc, Fmoc ou Cbz).[15] De plus, la réaction est régio-sélective vis-à-vis des alcools cinnamiques et permet, dans le cas de diols, d'obtenir strictement le composé mono-chloré en utilisant un seul équivalent de triazine. Cette réaction est effectuée dans le dichlorométhane en présence de DMF (catalytique) et passe par la formation d'un intermédiaire activé de type Vilsmeier résultant de la réaction entre la triazine et le DMF (Schéma 2-5). Dans le cas d'un alcool porté par un carbone asymétrique, il y a inversion de configuration. La réaction est très rapide dans la majorité des cas (15 à 30 minutes) et permet de récupérer le produit par simple filtration pour éliminer l'acide cyanurique.

[13] Ponomarew, J. *Ber.* **1885**, *18*, 3261.
[14] Sandler, S. R. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3967–3968.
[15] De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 553–555.

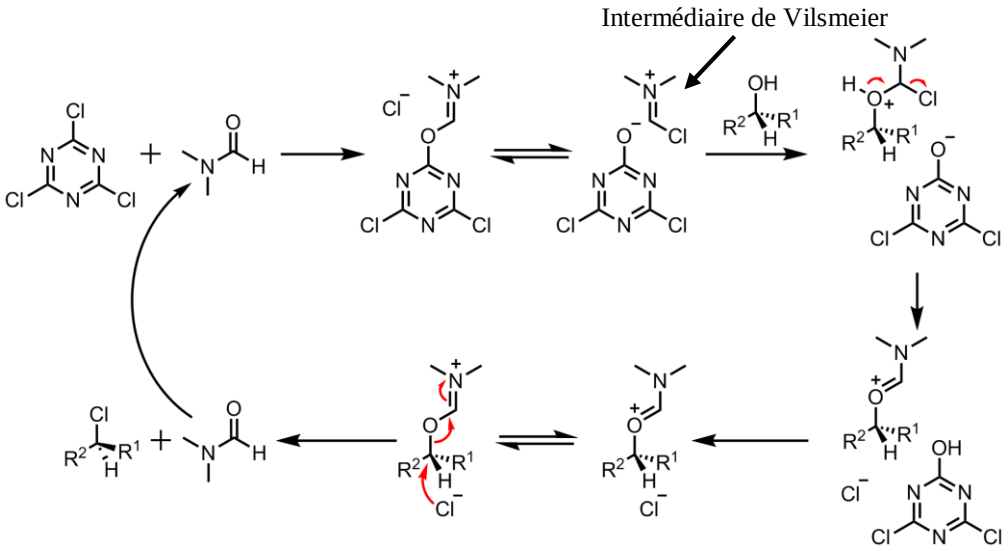


Schéma 2-5 : Mécanisme de chloration des alcools en présence de triazine et de DMF.[14, 15]

Une autre réaction datant de 1886 permet de synthétiser un chlorure d'acide à partir d'un dérivé d'acide carboxylique en présence d'une base.[16] L'acide carboxylique substitue un chlore pour former un ester activé, puis le chlore vient cliver l'ester pour former le chlorure d'acide (Schéma 2-6). Ce fonctionnement est analogue aux agents de couplage peptidique classique. Cette réaction a donc été optimisée dans le but de permettre la synthèse de peptides, d'esters ou d'amides à moindre coût (Schéma 2-6).[17] Il est également possible de préparer des azotures d'acyles,[18] des lactames[19] ou encore des lactones macrocycliques[20] par cette méthode. Plus récemment, un dérivé lié à une résine de triazine a été préparé, ouvrant ainsi la voie à la chimie supportée et à la synthèse rapide et bon marché de bibliothèques d'amides.[21]

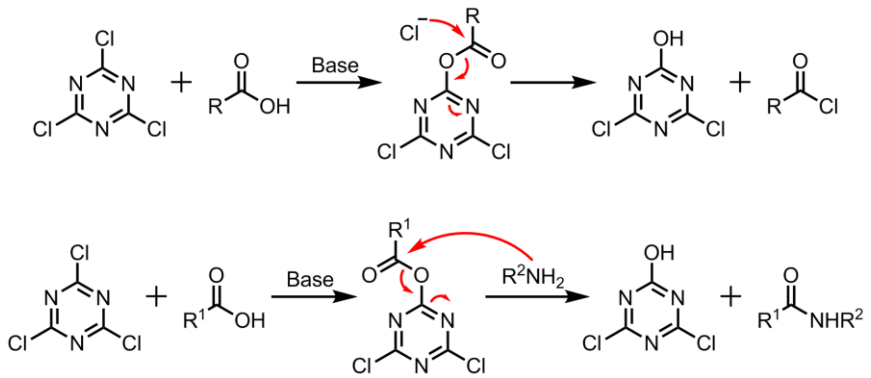


Schéma 2-6 : Mécanisme de chloration des acides carboxyliques,[16] *et de synthèse d'amides.*[17]

[16] Senier, A. *Ber.* **1886**, *19*, 311.
[17] Venkataraman, K.; Wagle, D. R. *Tet. Lett.* **1979**, *20*, 3037–3040.
[18] Bandgar, B. P.; Pandit, S. S. *Tet. Lett.* **2002**, *43*, 3413–3414.
[19] Van der Veen, J. M.; Bari, S. S.; Krishnan, L.; Manhas, M. S.; Bose, A. K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5758–5762.
[20] Venkataraman, K.; Wagle, D. R. *Tet. Lett.* **1980**, *21*, 1893–1896.
[21] Masala, S.; Taddei, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1355–1357.

Une autre réaction, rapportée par Gold,[22] peut être d'un intérêt non négligeable quant à sa mise en œuvre en comparaison des méthodes usuelles : la déshydratation des amides en nitriles. Cette réaction peut aussi être effectuée en présence de DMF (Schéma 2-7)[23] via un intermédiaire Vilsmeier comme pour la chloration des alcools. En l'absence de DMF le processus est direct.[24]

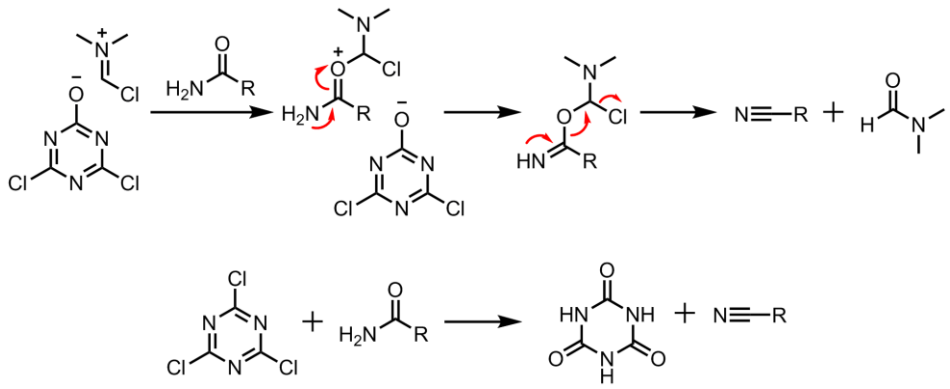


Schéma 2-7 : Mécanisme de déshydratation des amides avec et sans DMF. [23, 24]

Gold a également remarqué que, dans le cas d'un mélange DMF/triazine (3:1) dans le dioxane à chaud, un dégagement de dioxyde de carbone avait lieu ainsi que la formation d'un précipité.[22] La structure chimique de ce dernier est un iminium nommé réactif de Gold (**32** - Schéma 2-8). Il est formé par ouverture de cycle de l'adduit 3.DMF : Triazine. Gold a montré que ce réactif réagit avec les guanidines et les amidines pour former des triazines mono- ou disubstituées en fonction de la nature de l'amidine. Il a également été montré que ce composé réagit avec : les amines pour former des *N*,*N*-diméthylamidine, les cétones pour former des *N*,*N*-diméthylaminocétones et les amides pour donner des *N'*-acyl-*N*,*N*-diméthylformamides (Schéma 2-8).[25]

[22] Gold, H. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 956–959.
[23] Journet, M.; Cai, D.; DiMichele, L. M.; Hughes, D. L.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2411–2417.
[24] Olah, G. A.; Narang, S. C.; Fung, A. P.; Gupta, B. G. B. *Synthesis* **1980**, 657–658.
[25] Grupton, J. T.; Andrews, S. A. *Organic Syntheses* **1986**, *64*, 85–91.

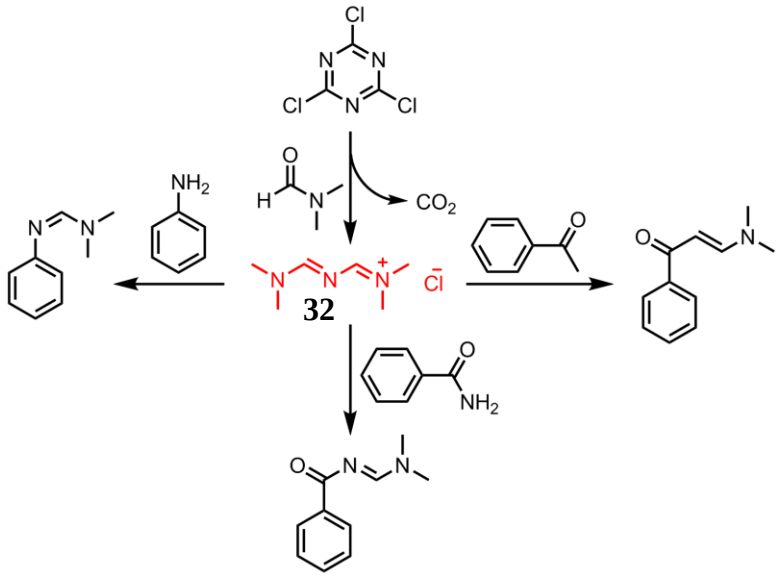


Schéma 2-8 : Réactif de Gold.[22]

La triazine peut également être un substitut dans la majorité des réactions utilisant le chlorure de thionyle ou le chlorure d'oxalyle (oxydation de Swern).[26] Elle peut également être utilisée pour la réduction des acides carboxyliques en alcool en présence de borohydrure de sodium.[27] Cette réduction a l'avantage d'être beaucoup plus douce que les conditions classiques de réduction des acides carboxyliques et permet la compatibilité avec des fonctions sensibles comme les amines protégées (Boc, Fmoc, Cbz). Cette méthodologie présente également l'avantage d'éviter la racémisation lors de la réduction d'acides aminés chiraux. La triazine s'est également révélée très efficace dans la désoxygénation de sulfoxyde pour former le thioéther correspondant sans réaction secondaire.[28]

Le chlorure cyanurique est également sensible aux conditions réductrices. Il est en effet possible de remplacer les chlores par des hydrogènes en utilisant des conditions classiques. Les dérivés monochlorés dans les conditions d'hydrogénation en présence de palladium(0) sur charbon (H_2/PdC) à température ambiante sont réduits et le chlore est remplacé par un hydrogène (Schéma 2-9).[29] Il est également possible de dépolymériser la triazine en la traitant avec du tétrahydruroaluminate de lithium (LAH) pour régénérer l'acide cyanhydrique par un processus en plusieurs étapes.[30] Tout d'abord le chlorure cyanhydrique est réduit par LAH pour

[26] De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7907–7909.
[27] Falorni, M.; Porcheddu, A.; Taddei, M. *Tet. Lett.* **1999**, *40*, 4395–4396.
[28] Olah, G. A.; Fung, A. P.; Balaram Gupta, B. G.; Narang, S. C. *Synthesis* **1980**, *1980*, 221.
[29] Mattson, R. J.; Denhart, D. J.; Catt, J. D.; Dee, M. F.; Deskus, J. A.; Ditta, J. L.; Epperson, J.; Dalton King, H.; Gao, A.; Poss, M. A.; Purandare, A.; Tortolani, D.; Zhao, Y.; Yang, H.; Yeola, S.; Palmer, J.; Torrente, J.; Stark, A.; Johnson, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4245–4248.
[30] Grundmann, C.; Beyer, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1948–1949.

former la 1,3,5-triazine et du trichlorure d'aluminium. Ce dernier permet ensuite la dépolymérisation catalytique de la 1,3,5-triazine en acide cyanhydrique. S'il reste des traces de LAH, ce dernier va alors réagir avec l'acide cyanhydrique pour former du tétracyanoaluminate de lithium (Schéma 2-9) et un dégagement de dihydrogène.

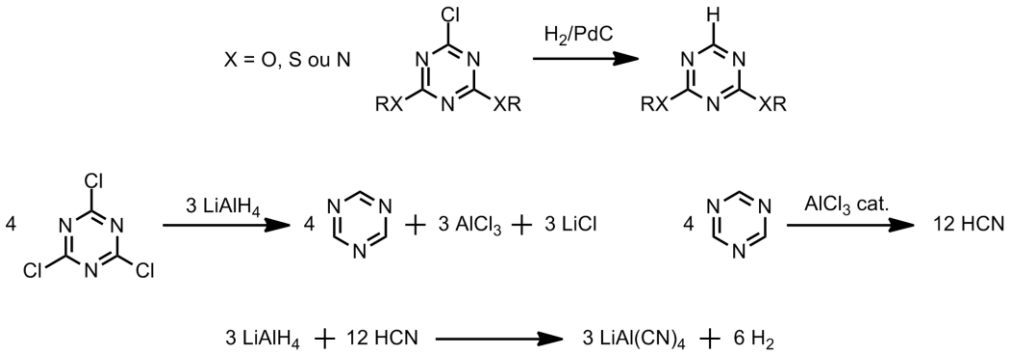


Schéma 2-9 : Réduction de la triazine.[29, 30]

Comme nous avons pu le voir, la 1,3,5-trichloro-s-triazine est un composé peu coûteux, facile à manipuler et proposant de multiples possibilités de réactivité. Il n'est donc pas étonnant de la retrouver dans de multiples utilisations commerciales et industrielles allant de la biotechnologie aux matériaux en passant par le textile.

2.1.2. Utilisation de nos jours

L'industrie a très tôt montré un fort intérêt pour le chlorure cyanurique. La plupart des utilisations de la triazine concernent la substitution d'un ou plusieurs chlores par des amines. Le nombre de brevets impliquant l'utilisation de triazine a explosé au début du XX^{ème} siècle avec le développement de l'industrie des colorants et des pesticides.

2.1.2.1. La triazine dans les colorants

L'utilisation du chlorure cyanurique est en effet un moyen très simple de combiner différents chromophores pour obtenir l'effet désiré, les dérivés azobenzènes et anthraquinones étant les plus utilisés. De plus, il a été montré que les dérivés mono- ou dichlorés de la triazine ont une affinité particulière pour le coton et qu'il est possible de greffer de manière covalente la triazine au textile.[31] En effet, le coton possède à sa surface une multitude de fonctions

[31] (a) Jiang, W.; Meng, W.; Qing, F.-L. *J. Appl. Polym. Sci.* **2006**, *100*, 4561–4564. (b) Mehmood, A.; Phillips, D. A. S.; Bone, J. A.; Taylor, J. A. *Coloration Technology* **2009**, *125*, 43–52. (c) Gorenšek, M. *Dyes and Pigments* **1999**, *40*, 225–233.

hydroxyles, dues à la présence de cellulose.[32] La cellulose est un polymère de glucose. Toutes les fonctions alcools des sucres n'étant pas impliquées dans la polymérisation, de nombreux sites nucléophiles permettent le greffage de la triazine (Schéma 2-10). Cette association pigment/textile a donc provoqué un fort engouement pour les composés utilisant la triazine. Ces composés présentaient l'avantage d'être simples à produire et à greffer sur les textiles.

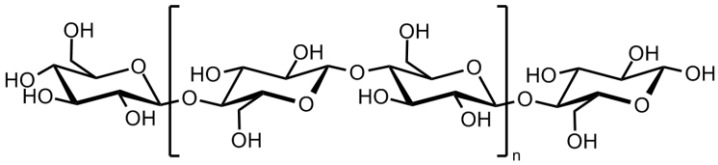


Schéma 2-10 : Cellulose

Les composés utilisés par les industries étant sous brevet, la structure chimique et les voies de synthèse des molécules sont tenues secrètes. Cependant, quelques chimistes ont, par analyse des produits de dégradation des fibres, pu reconstituer certaines molécules. L'une des plus connues est la Chlorantine Fast Blue 8G® (Schéma 2-11) composée de deux motifs azobenzènes et d'une triazine mono-chlorée[33]. Cette molécule peut être liée de manière covalente au coton par trempage dans une solution aqueuse basique de pigments à 40°C.

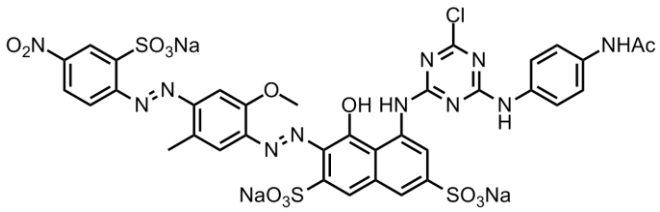


Schéma 2-11 : Chlorantine Fast Blue 8G®.[33]

De nombreuses autres molécules ont été synthétisées tels que les Cibanones[34] ou certains agents de blanchiment optiques[35]. Les applications sont variées et vont de la coloration des hydrocarbures, à la protection UV de produits photosensibles. Aujourd'hui encore, de nouveaux colorants sont créés, en particulier des dérivés utilisant des pyridiniums (Schéma 2-12).[36] Les dérivés de la pyridine sont, en effet, suffisamment nucléophiles pour substituer totalement les chlores de la triazine par un effet de réactions en chaine. La première substitution a pour effet d'appauvrir encore plus le cycle triazine ce qui accélère la seconde substitution et

[32] Klemm, D.; Philipp, B.; Heinze, T.; Heinze, U.; Wagenknecht, W. *Comprehensive Cellulose Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 1998; pp. 1–165.
[33] Fierz-David, H.; Matter, M. *J. Soc. Dyers and Colourists* **1937**, *53*, 424.
[34] Venkataraman, K. *The Chemistry of Synthetic Dyes* **1952**, 892.
[35] Adams, D.; Wilson, R. *Chem. Abstracts* **1950**, *44*, 5606.
[36] Cherioux, F.; Audebert, P.; Hapiot, P. *Chem. Mater.* **1998**, *10*, 1984–1989.

de même pour la troisième. Cependant, la triazine devient alors très réactive vis-à-vis des autres nucléophiles et de l'eau. La substitution de la triazine par des pyridiniums a pour effet d'étendre la conjugaison sur toute la molécule et donc de décaler la bande d'absorption de l'ultraviolet vers le rouge. Ce décalage peut être modulé par extension de la conjugaison en fonction des substituants portés par la pyridine.[36] De plus, la plupart de ces colorants ont un coefficient d'extinction molaire de l'ordre de 10^8 $M^{-1}cm^{-1}$ permettant ainsi de travailler avec des quantités très faibles. Le greffage sur textile est également très simple à mettre en place puisque, comme précisé précédemment, les molécules sont sensibles aux nucléophiles. Une simple incubation du coton en présence du composé suffit à déplacer un motif pyridinium et à greffer le colorant sur les fibres de cellulose (Schéma 2-12).[37] De nombreux autres motifs ont été utilisés mais le principe de fixation de la couleur est toujours identique.

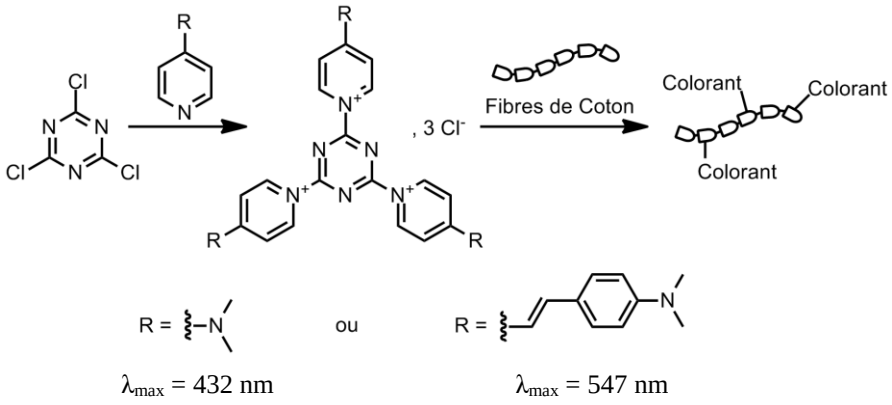


Schéma 2-12 : Colorants triazine pyridinium.[36, 37]

2.1.2.2. La triazine : un puissant pesticide

Un autre grand champ d'application du chlorure cyanurique concerne la fabrication de pesticides. Il a été remarqué que les composés contenant un cycle triazine sont très efficaces comme insecticide, herbicide et traitement préventif. L'un des composés les plus utilisés de nos jours est l'Atrazine (Schéma 2-13).[38] Cette molécule, de formule très simple, est un puissant herbicide. Aux Etats-Unis il s'agit du second herbicide le plus utilisé, après le Roundup®, avec plus de 40 000 tonnes par an consommées.[39] Cependant, cette molécule a été interdite en Europe en 2004 mais il s'agit encore de l'herbicide le plus utilisé dans le monde en raison de son très bas coût.[40] Ce composé fonctionne par blocage de la plastoquinone inhibant ainsi le système de

[37] Renfrew, A. H. .; Bates, I.; Kampyli, V.; Phillips, D. A. *Dyes and Pigments* **2004**, *60*, 85–90.
[38] Müller, F.; Applebyki, A. P. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2000.
[39] Agence Américaine de Protection de l'Environnement : www.epa.gov/teach/chem_summ/Atrazine_summary.pdf
[40] « EU ban on spray 'wrecks' crop trial », Financial Times, 13 oct. 2003, p. 25

photosynthèse de la plante.[38] Il s'agit d'un composé très stable dont l'utilisation provoque la polémique en raison de sa grande toxicité envers tout le règne animal (mammifères, amphibiens, poissons…) et bien évidemment végétal. Il agit alors comme un perturbateur endocrinien et a été mis en cause dans le développement de certains cancers dit « hormonaux » tels que les cancers du sein ou de la prostate.[41] Sa demi-vie dans les sols est en moyenne de 44 jours et varie en fonction de la nature du sol. Ce composé est principalement dégradé par des micro-organismes possédant les gènes AtzA-C, le produit de décomposition étant utilisé comme source de carbone et d'azote. De manière générale, tous les dérivés de l'Atrazine sont aujourd'hui soumis à controverse et une commission européenne est chargée d'évaluer le risque de ces composés pour décider, ou non, du maintien de leur commercialisation.

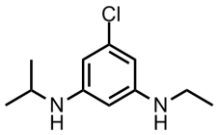


Schéma 2-13 : Atrazine.[38]

2.1.2.3. Les résines mélamines

Une utilisation très importante de la triazine est la fabrication de résine mélamine-formol. Bien que le chlorure cyanurique ne soit pas la voie industrielle choisie, il est possible d'obtenir de la mélamine par substitution des trois chlores,[42] puis la résine par polymérisation en présence de formaldéhyde (Schéma 2-14).[43]

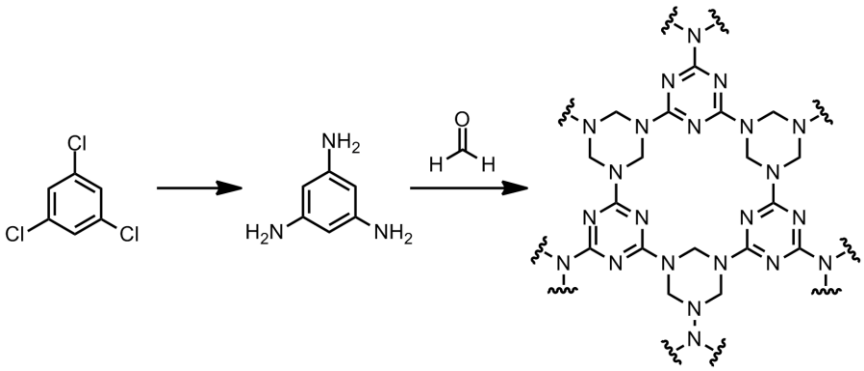


Schéma 2-14 : Synthèse de la mélamine et polymérisation.[42]

Ces résines ont une dureté et une rigidité exceptionnelles, une très bonne résistance à la chaleur, à la lumière, à la plupart des agents chimiques, à l'abrasion et au feu ; elles sont de plus

[41] Mizota, K.; Ueda, H. *Toxicological Sciences* **2006**, *90*, 362–368.
[42] (a) Lemoult, P. *Ann. Chim. Phys.* **1849**, *16*, 338. (b) Luo, Y.; Zhang, L.; Yang, W.; Liu, W.; Lu, W.; Li, M. *J. Labelled Compd. and Radiopharm* **2011**, *54*, 171–172.
[43] Dudley, J. R. *Chem. Inds* **1949**, *Feb*.

un excellent isolant électrique. Tous ces avantages font que la résine mélamine-formol a connu un succès international dans l'après-guerre et continue d'être utilisée, aujourd'hui encore, dans de nombreux domaines (meubles avec le Formica®, ustensiles alimentaires, téléphones et petits objets électriques). Un autre usage moins noble de la mélamine concerne la fraude alimentaire. En effet, celle-ci est utilisée pour accroître artificiellement le taux de protéine d'un aliment (augmentation du taux d'azote).[44] Cette pratique touche tous les secteurs alimentaires : nourriture pour bétail, animaux domestiques, humains et filière bio.

2.1.2.4. La triazine et la médecine

Enfin, le chlorure cyanurique rentre également en jeu dans la synthèse de certains composés pharmaceutiques et en particulier dans le traitement de certaines maladies parasitaires impliquant des organismes protozoaires tels que les dysenteries ou la malaria.[45] Dans ce dernier cas il est connu que les molécules portant une fonction quinoline (comme la quinine) ont un effet bénéfique et préventif. Un composé portant une quinoline analogue de la quinine a donc été synthétisé en utilisant un cœur triazine (Schéma 2-15).

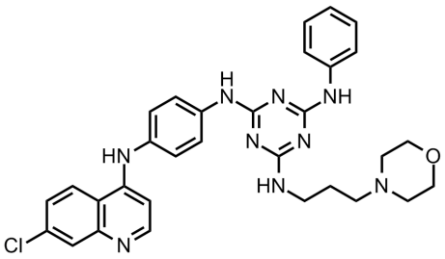


Schéma 2-15 : Molécule anti-malaria exploitant la chimie de la triazine.[45]

A la vue de ces exemples d'utilisation de la 2,4,6-trichloro-*s*-triazine dans des applications concrètes il est évident que cette simple petite molécule inorganique est, malgré l'ancienneté de sa découverte, un composé important dans de nombreux domaines. Sa chimie originale, sa simplicité de mise en œuvre, sa grande stabilité lui ont permis de trouver une place dans de nombreuses applications.

Dans ce chapitre nous allons nous intéresser uniquement aux premières propriétés citées (2.1.1.1 - page 2-2), c'est-à-dire la substitution nucléophile aromatique séquentielle par des

[44] Source FDA : www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM175984.pdf
[45] Kumar, A.; Srivastava, K.; Raja Kumar, S.; Siddiqi, M. I.; Puri, S. K.; Sexana, J. K.; Chauhan, P. M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 676–690.

fonctions amines. Cette réactivité a déjà été exploitée pour la synthèse de macrocycles fonctionnalisés dont quelques exemples vont maintenant être présentés.

2.2. Macrocycles exploitant la triazine

Dans la littérature, plusieurs exemples exploitant la réactivité de la triazine pour la formation de macrocycles existent. Les travaux de Shamsipur par exemple exploite la triazine pour la synthèse de pseudo-éther couronne (**33**, Schéma 2-16).[46] Le composé est obtenu par quatre substitutions nucléophiles successives « one pot » des chlorures de la triazine avec 26% de rendement. Ce résultat peut paraître faible mais, au regard de la complexité de la réaction celui-ci est excellent, et montre l'intérêt que la triazine peut apporter dans de telles réactions. Le composé **33** obtenu est ensuite utilisé pour la reconnaissance de cation de métaux de transitions (Cu(II), Co(II), Hg(II), Ni(II)) dans l'acétonitrile avec des constantes d'association comprises entre 10^4 et 10^6 M^{-1}.

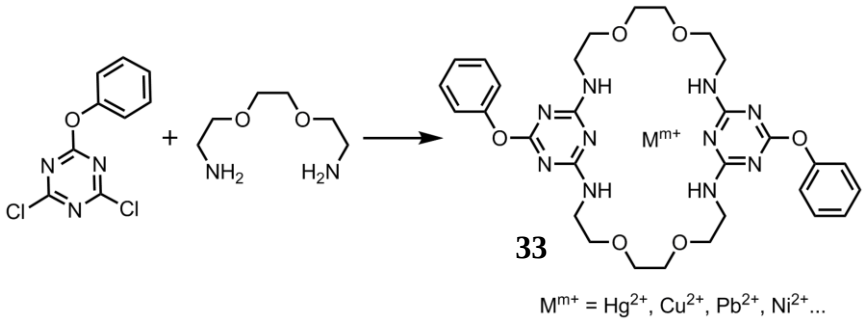


Schéma 2-16 : Synthèse d'un macrocycle triazine pseudo-éther couronne.[46]

Un autre exemple de réaction permettant la synthèse de macrocycle en une seule étape a été développé par Wang.[47] Les molécules sont des analogues de calix[4]arène perfluorés électron-déficients (Schéma 2-17). Les composés sont synthétisés en une seule étape par ajout séquentiel de fenêtres de type phénol. Les rendements varient entre 50% et plus de 90% en fonction du substituant R porté par la triazine. S'il s'agit d'une amine le rendement diminue. Cette dernière enrichie la triazine et la nucléo-fugacité des chlorures diminue. En revanche, s'il s'agit d'un éther le caractère donneur est plus faible et la réactivité du chlorure augmente.

[46] Pourghobadi, Z.; Seyyed-Majidi, F.; Daghighi-Asli, M.; Parsa, F.; Moghimi, A.; Ganjali, M. R.; Aghabozorg, H.; Shamsipur, M. *Polish J. Chem.* **2000**, *74*, 837–846.
[47] Yang, C.; Chen, Y.; Wang, D.-X.; Zhao, L.; Wang, M.-X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4414–4417.

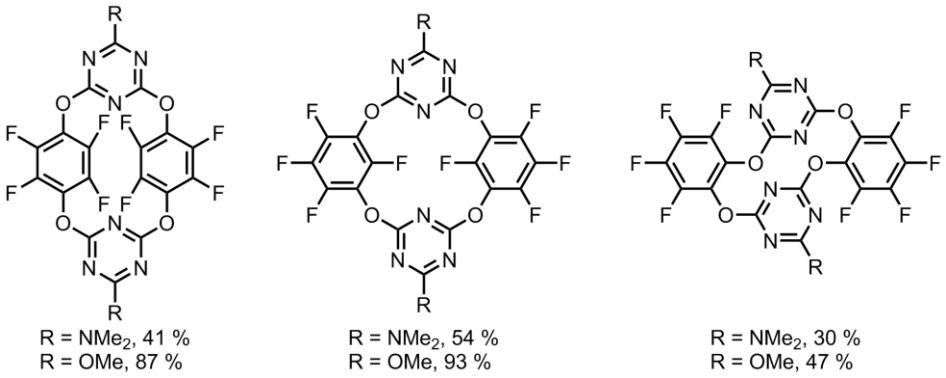
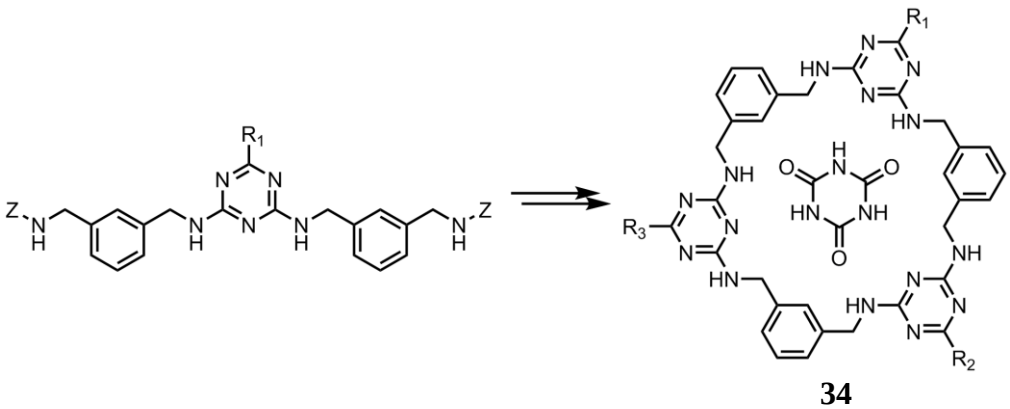


Schéma 2-17 : Dérivés de calix[4]arène perfluorés exploitant la triazine.[47]

Des macrocycles basés sur la morphologie des récepteurs Hamilton et permettant la complexation d'espèces neutres par liaisons hydrogène ont également été développés par Lowe.[48] Ces structures sont obtenues par croissance séquentielle d'un motif triazine. Chaque étape est réalisée avec des rendements supérieurs à 80%. La dernière étape consiste à cycliser la molécule pour former le macrocycle. Cette étape est plus délicate à mettre en place avec des rendements d'environ 30%. Cette baisse de rendement par rapport aux étapes précédentes est expliquée par la présence des rotamères. Les molécules présentent plusieurs triazines substituées par des amines secondaires entrainant ainsi la présence de nombreux conformères. Les produits majoritaires des réactions sont donc des oligomères. Cependant, plusieurs macrocycles ont été synthétisés dont un en particulier a montré des propriétés de reconnaissance intéressantes vis-à-vis de l'acide cyanurique (Schéma 2-18). Le composé **34** peut s'associer avec l'acide cyanurique dans le chloroforme avec une constante de 2×10^4 M^{-1}. De plus, le complexe formé est suffisamment stable pour être purifié sur gel de silice.

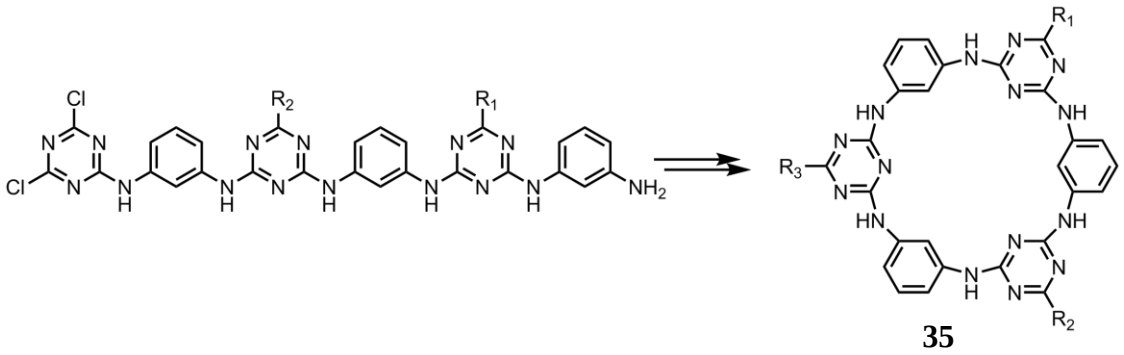


34

Schéma 2-18 : Macrocycle triazine de type récepteur Hamilton.[48]

[48] Löwik, D. W. P. M.; Lowe, C. R. *Eur. J. Org. Chem* **2001**, *2001*, 2825–2839.

Le composé **34** peut également s'associer avec des carbohydrates organo-solubles avec des constantes d'environ 5×10^3 M^{-1}. Par la suite, Lowe a développé un nouveau macrocycle, plus rigide avec un rendement de cyclisation de 62% (**35**, Schéma 2-19).[49] Cependant, contrairement à **34**, le macrocycle **35** n'est pas plan, mais adopte une structure distordue empêchant ainsi la complexation de l'acide cyanurique et des carbohydrates.



35

*Schéma 2-19 : Synthèse du macrocycle **35**.*[49]

Les exemples de la littérature montrent que la triazine peut être un motif intéressant pour la synthèse de macrocycle. Il a également été présenté (1.2.1.1, page 1-17) que la triazine peut permettre la synthèse de cages moléculaires avec des rendements allant de moyens à élevés en fonction de la structure du composé et des fonctions présentes. La synthèse de la cage a donc été inspirée par ces méthodologies.

2.3. Synthèse de la cage exploitant la réactivité de la 2,4,6-trichloro-s-triazine

Le laboratoire possède une grande expérience dans le domaine de la photochimie et en particulier celle de l'anthracène. Les travaux novateurs dans ce domaine effectués par Henri Bouas-Laurent et Jean-Pierre Desvergne nous ont guidés dans le choix du 9,10-diphénylanthracène (Figure 2-1).[50] Ce dernier sera utilisé pour ses propriétés photophysiques (fluorescence), photochimiques (formation réversible d'endopéroxyde), chimiques (accès synthétique aisé) et structurelles (rigidité et grande taille).

[49] Yang, X.; Lowe, C. R. *Tet. Lett.* **2003**, *44*, 1359–1362.
[50] (a) Bouas-Laurent, H.; Castellan, A.; Desvergne, J.-P.; Lapouyade, R. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 248–263. (b) Bouas-Laurent, H.; Castellan, A.; Desvergne, J.-P.; Lapouyade, R. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 43–55.

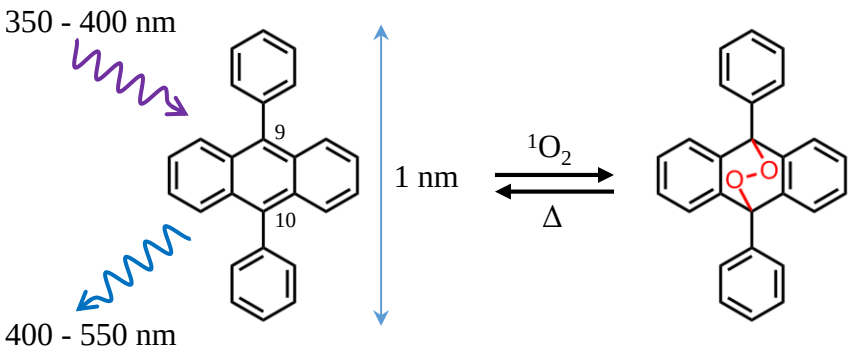


Figure 2-1 : Propriétés du 9,10-Diphénylanthracène.

Par ailleurs, nous avons choisi la 1,3,5-trichloro-2,4,6-triazine (communément nommée triazine) (**31**, Schéma 2-1) comme base structurelle de la cage. Ce choix résulte également de la bonne connaissance de cette molécule et de sa chimie dans le laboratoire. Nous venons en effet de voir que la chimie de la triazine permet de substituer séquentiellement et de manière contrôlée (en fonction de la température) les trois chlores par des groupements nucléophiles (amines, alcools, thiols…) (Schéma 2-20 et 2.1.1.1 page 2-2). Nous avons donc décidé d'associer ces deux motifs afin de créer une structure de base portant la rigidité, le motif de photo-modulation et celui de détection (Schéma 2-21). Les motifs de reconnaissance et les cages seront formés dans un second temps par la substitution des chlores restant sur la triazine.

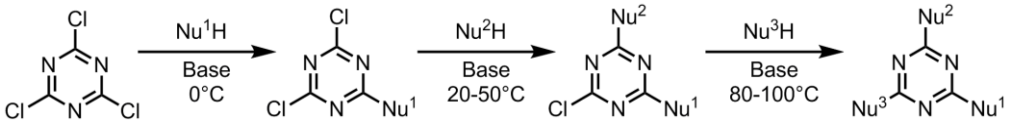


Schéma 2-20 : Réactivité de la triazine.

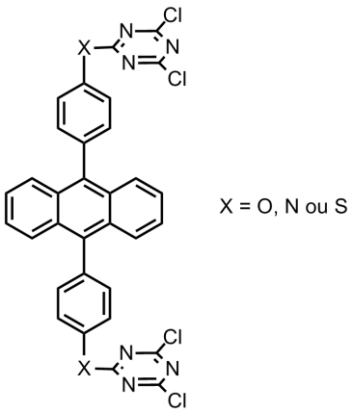


Schéma 2-21 : Structure primaire de la cage.

Comme évoqué précédemment, la stratégie de synthèse doit être efficace afin d'obtenir les composés avec des rendements satisfaisants, eu égard à la complexité des molécules et aux exemples de la littérature. La synthèse s'effectue donc par la préparation d'un 9,10-diphénylanthracène fonctionnalisé par des groupements nucléophiles ainsi que par la synthèse de fenêtres diamines. Le DPA est ensuite greffé sur la triazine puis la formation d'un premier macrocycle, par réaction avec un premier motif diamine, est effectuée sans isolation du composé intermédiaire. Ce macrocycle est isolé puis mis à réagir avec un autre équivalent du dérivé diamine pour former la cage (Schéma 2-22).

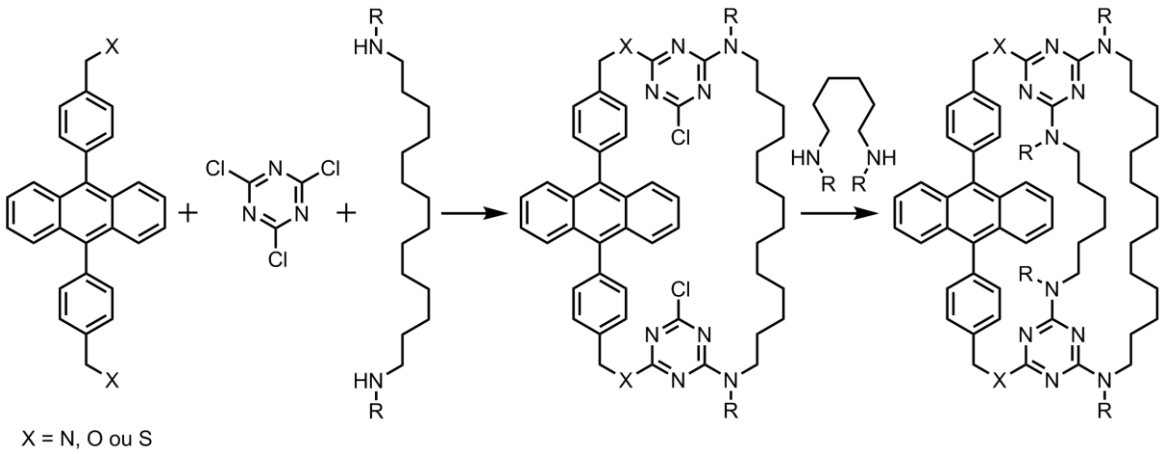


Schéma 2-22 : Voie de synthèse des cages exploitant la réactivité de la triazine.

Nous avons donc commencé par synthétiser le motif 9,10-diphénylanthracène fonctionnalisé. Puis la synthèse des fenêtres diamines sera détaillée. Enfin, la formation des macrocycles et des cages sera présentée.

2.3.1. Synthèse des motifs 9,10-diphénylanthracène

L'assemblage du 9,10-diphénylanthracène sur la triazine a nécessité l'introduction de groupements nucléophiles en position *para* des phényles (alcool, amine ou thiol). Pour cela, la mise en place de fonctions aldéhydes a été choisie. Ces dernières permettent un accès synthétique aisé aux différents groupements précédemment cités. Une voie classique d'obtention des 9,10-diphénylanthracènes a été utilisée : le couplage de Suzuki. Le 9,10-dibromoanthracène (**36**) avec l'acide 4-formylphénylboronique (**37**) en présence du catalyseur palladium(0) tétrakis(triphénylphosphine) dans un mélange toluène/eau/éthanol (4:2:1) à 110°C dans le noir sous argon permet d'obtenir le DPA-dialdéhyde (**38**) avec un

rendement de 98% sans purification (Schéma 2-23). Le produit précipite dans le milieu réactionnel pour être isolé par simple filtration.

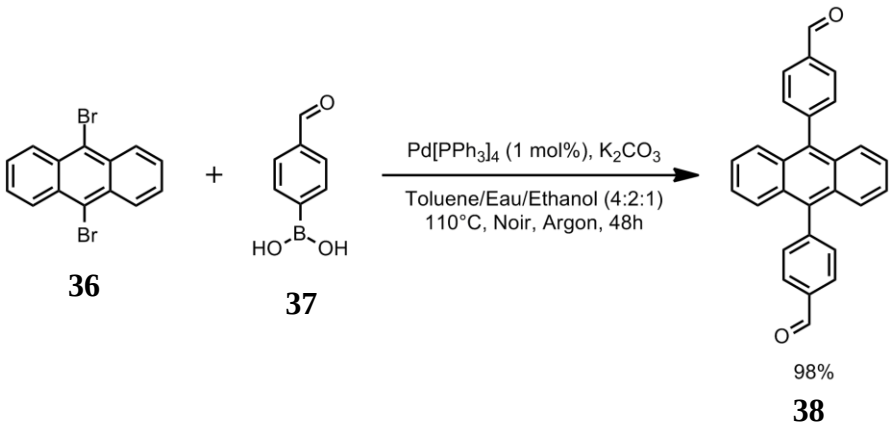


Schéma 2-23 : Synthèse du DPA-dialdéhyde.

Le composé **38** a été caractérisé par RMN (^{1}H, ^{13}C), spectrométrie de masse, point de fusion et diffraction des rayons X (Figure 2-2). La structure DRX permet de mettre en évidence l'orthogonalité des phényles en position 9 et 10 par rapport au centre polyaromatique.

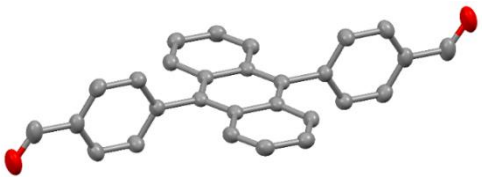


*Figure 2-2 : Structure RX de **38**.*

Afin de fonctionnaliser la triazine, la fonction aldéhyde doit être transformée en groupement nucléophile. Le composé **38** a donc été réduit en alcool par le borohydrure de sodium (Schéma 2-24). La conversion est totale, cependant le produit obtenu s'est révélé être quasi-insoluble dans la majorité des solvants à l'exception du DMSO à chaud.

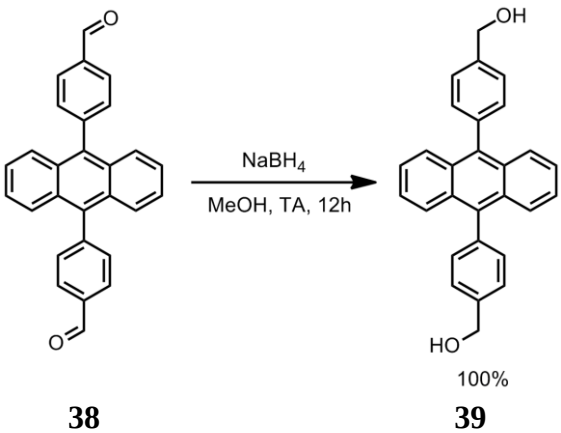


Schéma 2-24 : Synthèse du DPA-dialcool (38).

Des monocristaux du composé **39** ont été obtenus et analysé par diffraction des rayons X. La structure permet de mettre en évidence qu'une molécule de DMSO par alcool est impliquée dans une liaison hydrogène (Figure 2-3). La faible solubilité de ce composé a entraîné une baisse drastique de la réactivité de la molécule vis-à-vis de la triazine et le produit de substitution n'a pas pu être obtenu en quantité suffisante en raison du faible pourcentage de conversion.

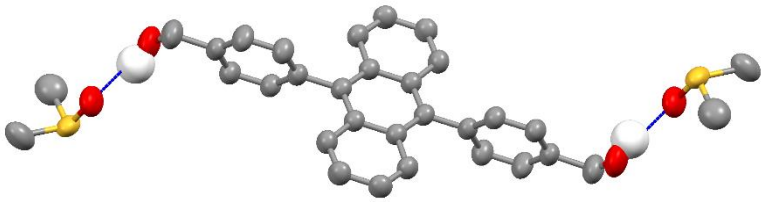


*Figure 2-3 : Structure RX de **39** montrant les liaisons hydrogène entre les alcools et le DMSO.*

Une solution simple a donc été mise en place pour augmenter la solubilité de la molécule tout en conservant un caractère nucléophile fort. L'introduction d'une amine secondaire portant une longue chaine alkyle permettrait une augmentation de la solubilité dans les solvants organiques peu polaires. Une amination réductrice en deux étapes a été mise en place, avec dans un premier temps la formation quantitative d'une imine par réaction de la *n*-octylamine avec **38** (Schéma 2-25). Le composé diimine (**40**) est isolé par filtration, puis est réduit en amine en présence de borohydrure de sodium (Rdt = 97%). Le composé **41** est soluble dans la majorité des solvants organiques et a été caractérisé par RMN, spectrométrie de masse, point de fusion et diffraction des rayons X (Figure 2-4). L'analyse de la structure montre que l'organisation du cristal est due à l'interdigitation des chaines octyles et à du π-stacking.

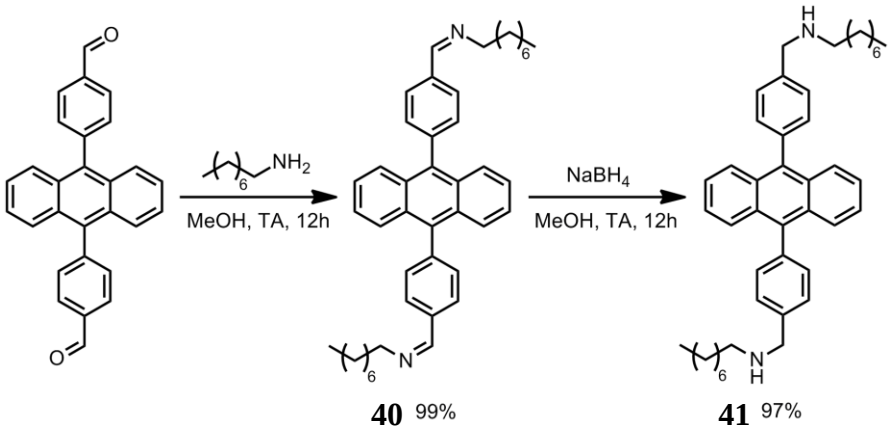


*Schéma 2-25 : Synthèse de **41**.*

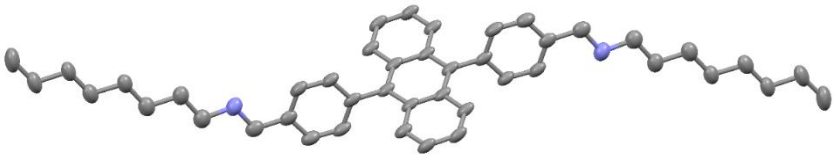
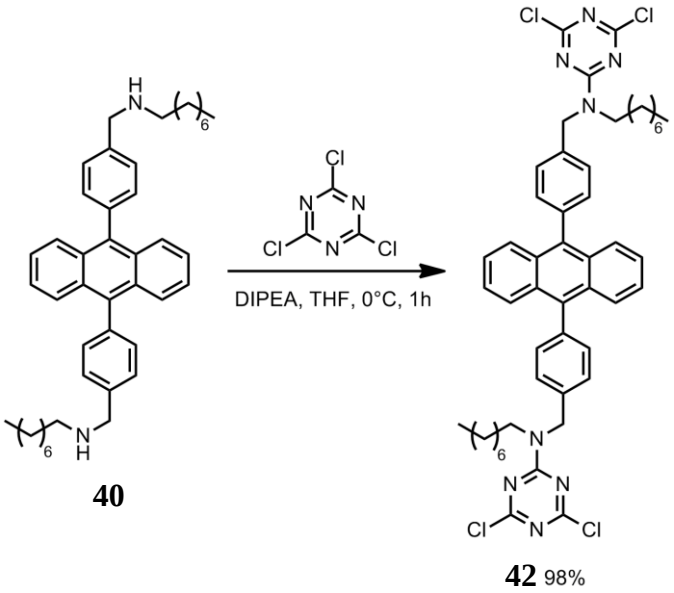


*Figure 2-4 : Structure RX de **41**.*

La réactivité de ce composé avec la triazine est élevée dès 0°C dans le THF (Rdt = 98%) et permet de substituer sélectivement un chlore sur chaque triazine si la réaction est effectuée en présence de deux équivalents de triazine et d'obtenir ainsi le composé **42** (Schéma 2-26).



40 **42** 98%

*Schéma 2-26 : Synthèse de **42**.*

Le second paramètre important de cette réaction est la nature de la base utilisée et sa quantité. Les expériences ont montré que si la réaction était effectuée en présence d'une base minérale telle que le carbonate de potassium la cinétique était plus lente. En effet, le composé **41** joue alors deux rôles : nucléophile et base soluble. La déprotonation des amines par le carbonate de potassium est beaucoup plus lente compte tenu de l'insolubilité du sel dans le THF. Une base soluble est donc préférable pour cette réaction. La *N*,*N*-diisopropyléthylamine est la plus utilisée. Cependant il a été montré que cette base n'était pas inerte vis-à-vis de la triazine et qu'en présence d'un excès par rapport à **41** une réaction secondaire de substitution nucléophile avait lieu.[51]

[51] Kolesinska, B.; Kaminski, Z. J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3573–3576.

2.3.2. Synthèse des motifs diamines

Trois diamines ont été choisies en tant que barreaux de la cage. Le premier est un modèle commercial qui a servi à la mise en place de la procédure expérimentale à moindre coût synthétique : la 1,12-dodécanediamine (C12, **43**). Dans un second temps, un composé plus long (C14) basé sur un motif pentaéthylène glycol a été synthétisé pour permettre la reconnaissance de cations durs et de molécules chargées (ammoniums). Enfin, un dernier composé portant des fonctions thioéthers (C16) a été conçu dans l'objectif de complexer les cations mous.

2.3.2.1. Synthèse de la fenêtre pentaéthylène glycol 49

La synthèse de ce composé utilise une voie connue de conversion des alcools terminaux des éthylènes glycols en fonction amine.[52] Cette synthèse en trois étapes (Schéma 2-27) commence par une tosylation de l'alcool en présence de chlorure de tosyle, puis le tosylate **44** est substitué par un azoture. Enfin le composé **45** est réduit en amine primaire en présence de tétrahydruroaluminate de lithium. Cette voie de synthèse permet d'obtenir le dérivé diamine **46** avec 90% de rendement en trois étapes (litt. 34%).[52]

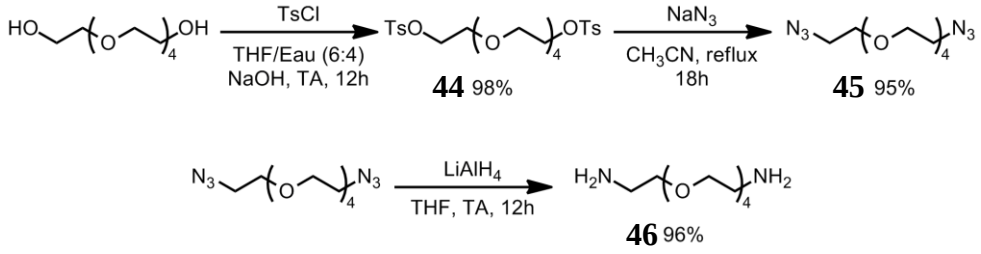


*Schéma 2-27 : Synthèse de motif pentaéthylène glycol diamine **46**.*

Le composé **46** a ensuite été mono *N*-méthylé pour des raisons pratiques. En effet, les dérivés de triazine portant des fonctions NH comme l'Atrazine (Schéma 2-13, page 2-11) ont tendance à s'agréger. Cette propriété a pour conséquence de diminuer drastiquement leur solubilité et de compliquer les étapes de purification. Un processus en trois étapes a été choisi (Schéma 2-28). La première consiste à protéger le groupement amine avec une fonction *tert*-butylcarbamate (Boc), puis ce carbamate **47** est *N*-méthylé en présence d'hydrure de sodium et d'iodométhane. Enfin, le groupement protecteur est clivé en milieu acide de manière à obtenir

[52] Dorweiler, J. D.; Nemykin, V. N.; Ley, A. N.; Pike, R. D.; Berry, S. M. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 9365–9376.

le diammonium **49** désiré. Le composé a été conservé sous forme ammonium pour des raisons pratiques (plus stable, solide). Le rendement global de ces trois étapes est de 93%.

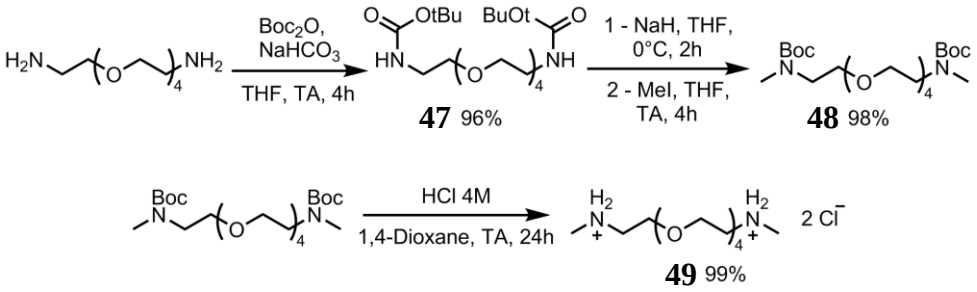


*Schéma 2-28 : Synthèse du composé N-méthylé **49**.*

Cette voie de synthèse répond aux exigences fixées initialement, à savoir : rendements élevés (85% au global en six étapes) et facilité de mise en œuvre. Le composé **49** permettra la synthèse de cages, portant des motifs polyéthers dédiés à la reconnaissance de cations « durs ». La synthèse présentée ensuite permettra l'obtention d'une fenêtre portant des thioéthers et dédiée à la reconnaissance de cations « mous ».

2.3.2.2. Synthèse de la fenêtre thioéther 53

Une voie originale et actuelle a été utilisée pour la synthèse de cette fenêtre. En effet, l'introduction des thioéthers a été réalisée via une réaction thiol-ène photo-amorcée entre un thiol commercial et une amine protégée portant une fonction alcène préalablement synthétisée (Schéma 2-29). La synthèse commence donc par la protection de l'allylamine par un groupement Boc (**50**), ce dernier est ensuite *N*-méthylé (**51**) dans les mêmes conditions que **48**.

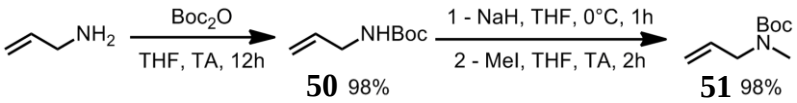


*Schéma 2-29 : Synthèse du composé N-méthylallylcarbamate **51**.*

Le composé **51** est ensuite engagé dans la réaction de thiol-ène avec le 3,6-dioxa-1,8-octanedithiol en présence du photo-initiateur Irgacure 651. La thiol-ène est une réaction radicalaire.[53] Le mécanisme (Schéma 2-30) propose l'attaque régiosélective d'un radical soufre sur le carbone terminal de l'alcène pour générer le radical carboné. Puis, par arrachement d'un hydrogène sur un autre thiol, le radical soufre est régénéré et peut propager la réaction. Cette

[53] Hoyle, C. E.; Bowman, C. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1540–73.

réaction qui fait partie des réactions « clicks » est de plus en plus utilisée, en particulier dans le domaine des matériaux et polymères en raison de sa facilité de mise en œuvre et de son efficacité.[54]

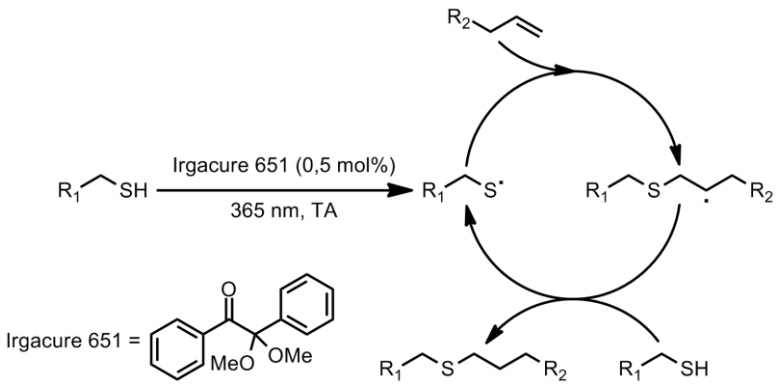


Schéma 2-30 : Mécanisme de la thiol-ène photo-initiée.[53]

Dans le cas de la formation du composé **52** une double réaction click sera réalisée. Les réactifs étant liquides la synthèse est effectuée sans solvant (Schéma 2-31) en contrôlant la température (réaction exothermique). Le milieu est irradié avec une simple lampe CCM à 365 nm pendant 30 minutes (amorçage) puis la suite de la réaction a lieu dans le noir. Cette réaction, comme beaucoup de réactions radicalaires, est très sensible à la présence d'oxygène. Le milieu est donc dégazé par des cycles vide/argon avant irradiation. Le composé **52** est isolé avec 100% de rendement.

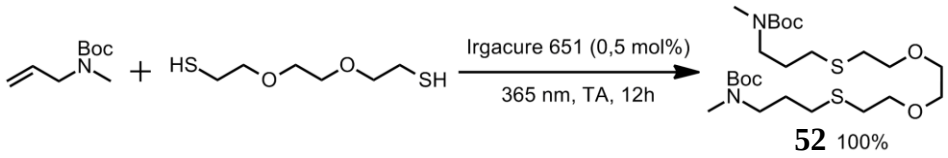


*Schéma 2-31 : Synthèse de **52** par réaction thiol-ène.*

La dernière étape de cette synthèse, comme dans le cas du composé **49**, est la déprotection des carbamates qui est réalisée en milieu acide (Schéma 2-32). Dans ce cas également, le composé **53** est conservé à l'état d'ammonium pour des raisons pratiques.

[54] (a) Lowe, A. B. *Polymer Chemistry* **2010**, *1*, 17. (b) Kade, M. J.; Burke, D. J.; Hawker, C. J.; Burke, D. J. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2010**, *48*, 743–750.

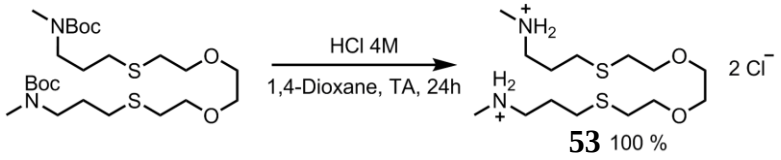


*Schéma 2-32 : Synthèse de la fenêtre thioéther **53**.*

Le rendement global de cette synthèse est excellent avec plus de 96% en quatre étapes. Ce résultat est également conforme aux exigences initiales du projet. La prochaine étape est donc la formation des cages. Les premiers tests ont été réalisés en utilisant la 1,12-dodécane diamine commerciale, puis les composés précédemment synthétisés ont été utilisés.

2.3.3. Synthèse des cages 57, 58 et 59

La stratégie de synthèse de la cage repose sur deux macrocyclisations successives. La première est effectuée en même temps que la mise en place du DPA sur la triazine. Ce macrocycle est isolé, purifié puis engagé dans l'étape de formation de la cage (Schéma 2-33).

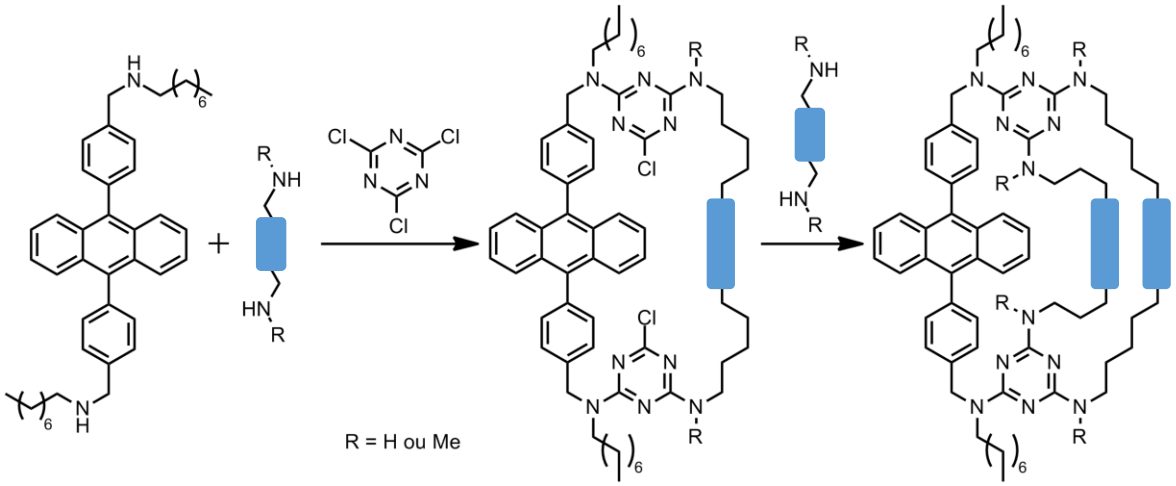


Schéma 2-33 : Voie de synthèse de la cage exploitant la réactivité de la triazine.

2.3.3.1. Synthèse des macrocycles 54, 56 et 55

Le premier macrocycle synthétisé par cette voie est composé du motif diphénylanthracène diamine **40** et de la fenêtre 1,12-dodécanediamine (C12, **43**). Le diphénylanthracène diamine (**41**) est engagé avec deux équivalents de triazine en présence de base, de manière à substituer un chlore par molécule, puis le composé 1,12-dodécanediamine (C12, **43**) est ajouté en présence de base également et le milieu est chauffé à 50°C pour faciliter la seconde substitution. Cette réaction permet donc en une seule étape dans le même ballon d'obtenir le macrocycle désiré,

macrocycle C12 (**54**, Schéma 2-34), avec un rendement quasi-quantitatif. Cependant, cette molécule présente une solubilité limitée aux solvants suivants : solvants halogénés, THF et toluène. Cette faible solubilité est expliquée par la présence des groupements NH sur la triazine induisant des phénomènes d'auto-agrégations (2.3.2.1, page 2-21).

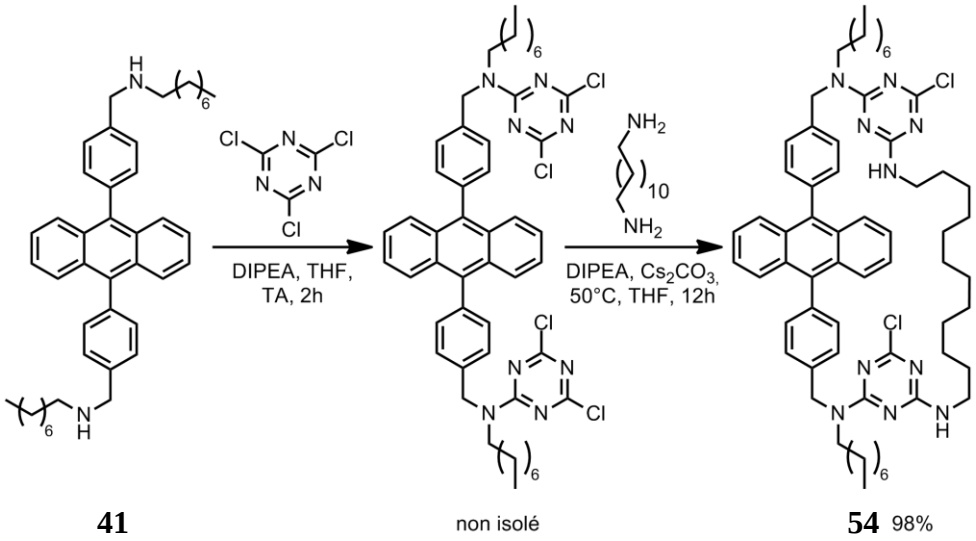
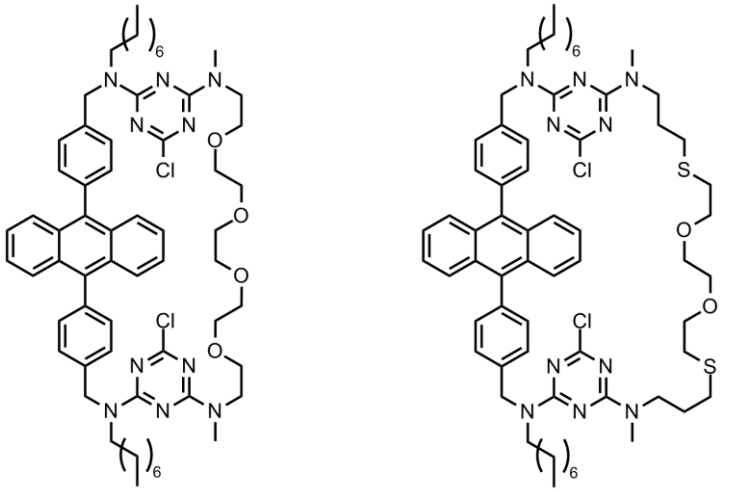


*Schéma 2-34 : Synthèse du macrocycle C12 (**54**).*

La même stratégie a été appliquée aux deux autres fenêtres **49** et **53**. Cependant, la fenêtre **49** est plus longue et plus flexible que la 1,12-dodécanediamine ce qui a entraîné une chute du rendement de formation du macrocycle et l'apparition de petits oligomères. Avec 60% (**55** - Schéma 2-35) le rendement reste tout de même très acceptable et diminuer la concentration ou modifier la température n'ont permis de l'améliorer. Le composé **55**, qui ne présente de groupe NH, est en revanche beaucoup plus soluble que son homologue C12 (insoluble uniquement dans : eau et méthanol) et est simple à purifier par chromatographie sur colonne, démontrant ainsi l'impact des liaisons NH sur les propriétés physico-chimiques de la molécule.

Le dernier macrocycle (**56**) comporte une fenêtre (**53**) avec encore deux atomes de plus (C16) et deux atomes de soufre ont remplacé deux atomes d'oxygène. Comme pour le composé (**55**) le rendement n'est pas quantitatif mais de 45% dans des conditions optimisées (**56** - Schéma 2-35).



55 60% **56** 45%

*Schéma 2-35 : Macrocycle C14 (**55**) et C16 (**56**).*

Cette molécule (**56**) montre la même solubilité que **55**. Cependant, il a été noté que ce composé n'est pas stable en présence de lumière. En effet, la CCM d'un échantillon exposé à la lumière et d'un autre gardé dans le noir est radicalement différente, avec dans le premier cas une tâche qui ne migre pas (R_f = 0) et, dans le second cas, une tâche qui migre comme le composé **55** dans les mêmes conditions de purification (R_f = 0,6 - toluène/acétate d'éthyle, 60:40). Ce comportement est inattendu : le diphénylanthracène étant stable photochimiquement et les autres composés ne montrant pas d'instabilité particulière, le phénomène observé provient vraisemblablement des thioéthers présents dans la fenêtre du macrocycle. La présence des thioéthers, prévue pour complexer les cations « mous », provoque donc une instabilité photochimique de la molécule conduisant à sa modification, d'où la variation de comportement sur silice. Il est documenté dans la littérature que la photo-oxydation des thioéthers peut être sensibilisée par des chromophores et fluorophores organiques, et en particulier par l'anthracène.[55] Le mécanisme admis (Schéma 2-36) repose sur un transfert d'électron depuis le soufre vers l'anthracène à l'état excité, suivi par un enchainement de réactions impliquant l'oxygène et conduisant à la formation de sulfoxydes.[55]

[55] (a) Bonesi, S. M.; Manet, I.; Freccero, M.; Fagnoni, M.; Albini, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4844–4857. (b) Baciocchi, E.; Crescenzi, C.; Lanzalunga, O. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4469–4478.

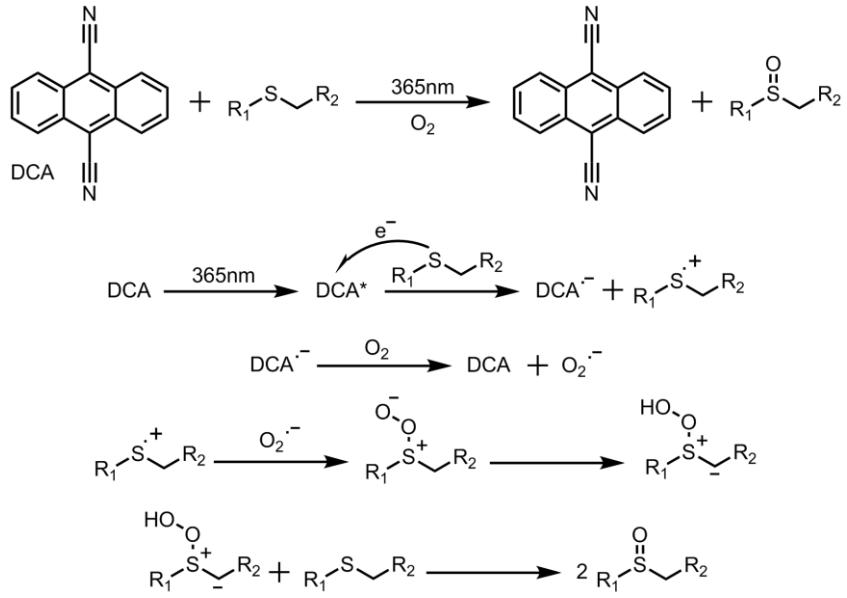


Schéma 2-36 : Réaction et mécanisme d'oxydation photo-sensibilisée des thioéthers.[55]

Les exemples proposés reposent sur des réactions intermoléculaires entre un sensibilisateur et des thioéthers.[55] Dans notre cas, la réaction peut avoir lieu en intramoléculaire ce qui expliquerait la cinétique très rapide et la grande sensibilité. La formation des sulfoxydes provoque une modification de la polarité de la molécule et son affinité pour la silice. Pour mettre en évidence le transfert d'électron, une expérience d'irradiation suivie par RMN a été mise en place. Le composé **56** est solubilisé dans du dichlorométhane-d_2 (polaire) ou dans du benzène-d_6 (apolaire). Les deux échantillons sont irradiés à 365nm et un spectre RMN est enregistré à intervalle fixe (Figure 2-5). Dans le cas du dichlorométhane les signaux des thioéthers commencent à disparaître dès 15 minutes d'irradiation et de nouveaux pics complexes apparaissent, signe que la réaction n'est peut-être pas aussi contrôlée que dans la littérature, en partie à cause de la proximité du centre réactif et du sensibilisateur. La réaction peut continuer jusqu'à la sulfone ou l'acide sulfonique par rupture de la liaison C-S en alpha du thioéther. Dans le cas du benzène, même après trois heures d'irradiation aucun produit de dégradation n'est observé. Le fait que la molécule se dégrade dans un solvant polaire et pas dans un solvant apolaire est en accord avec un mécanisme par transfert d'électron. Ce composé a donc été manipulé avec précaution dans le noir afin d'éviter sa dégradation.

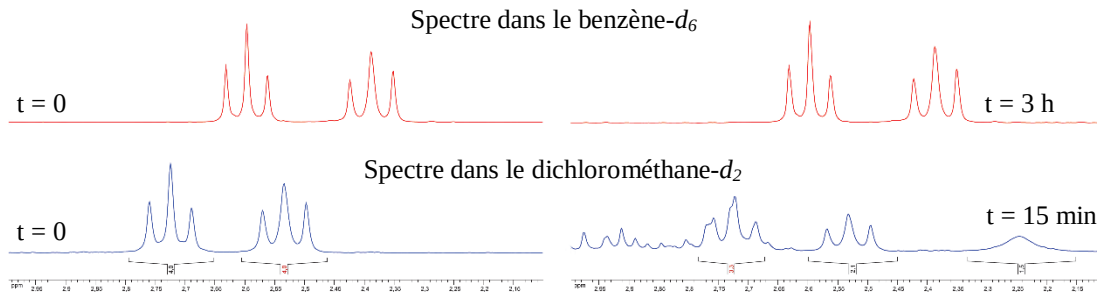


*Figure 2-5 : RMN ^{1}H (200MHz, 298K) de **56** dans le benzène-d_6 et le dichlorométhane-d_2 avant et après irradiation à 365 nm, zoom sur la région des thioéthers.*

Les trois macrocycles ont donc été synthétisés avec succès avec des rendements allant de correct à excellent pour ce type de réaction. La dernière étape est la synthèse des trois cages en utilisant les diamines précédemment synthétisées.

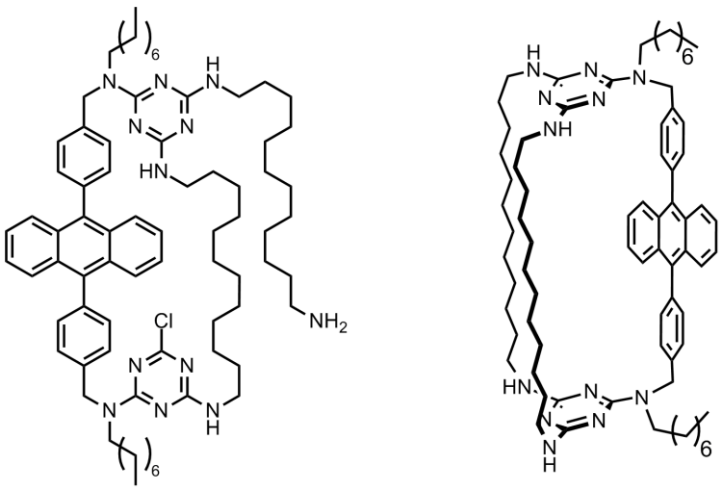
2.3.3.2. Synthèse des cages 57, 58 et 59

La formation de la cage consiste à mettre en place la dernière fenêtre (Schéma 2-33). Cependant, comme présenté précédemment, la substitution du troisième chlore de la triazine est difficile. Le macrocycle C12 (**54**) est le premier à avoir été étudié afin trouver les conditions optimales de la réaction en raison de son faible coût synthétique. Pour cela nous avons dû avoir recours à des températures d'environ 100°C. Le THF est, d'après la littérature et notre expérience, le meilleur solvant pour les réactions avec les triazines. Cependant sa température d'ébullition est de 66°C, un montage sous pression est donc requis pour atteindre les 100°C nécessaires. De plus, cette dernière étape met en jeu une réaction intermoléculaire puis une intramoléculaire. La dilution est donc un facteur clé compte tenu des risques d'oligomérisation, mais également de la faible réactivité des composés. Les essais et résultats sont reportés dans le Tableau 2-1.

Expérience	***Température (°C)***	***Temps (h)***	***Concentration (mM)***	***% Rendement (% Conversion)***
1	100	48	1	10 (10)
2	80	72	1	4 (12)
3	100	48	5	20 (20)
4	80	72	5	12 (26)
5	100	48	10	3 (45)

*Tableau 2-1 : Conditions expérimentales pour la synthèse de cage C12 (**57**) et pourcentage de conversion (déterminé par RMN ^{1}H). Conditions communes : solvant (THF), tube sous pression, base (DIPEA + Cs_2CO_3).*

Les résultats permettent de mettre en évidence qu'une température de 100°C semble nécessaire pour un meilleur contrôle de la réaction. En effet, lorsque les réactions ont lieues à 80°C (expériences 2 et 4) la vitesse de réaction diminue et des produits non désirés se forment (oligomères, substitution de deux amines sur le même macrocycle…). Le rendement n'est que de 4% à 80°C (Expérience 2) mais le pourcentage de conversion est de 12% ce qui traduit qu'une partie des réactif n'évolue pas vers la cage. En revanche, à 100°C la cage (**57**, Schéma 2-37) est l'unique produit formé (10%) (Expérience 1). Comme on peut le voir la réaction est lente et, même en prolongeant le temps de réaction à 96h ou plus, le gain de rendement est faible et des réactions parasites apparaissent par exposition prolongée à ces hautes températures en milieu basique. L'augmentation de la concentration pour augmenter la cinétique a donc été envisagée. Dans un premier temps la concentration a été portée à 5 mM. A 100°C (Expérience 3) on note une amélioration du rendement (20%) sans apparition de produit secondaire, tandis qu'à 80°C (Expérience 4) le même phénomène qu'à 1 mM est observé. Une concentration plus élevée à 100°C a donc été essayée mais à 10 mM le rendement s'écroule et les produits majoritaires sont des oligomères. Les conditions idéales semblent donc être 100°C à 5mM dans le THF pendant 48 heures. Prolonger le temps de réaction n'améliore pas le rendement et provoque également des dégradations. Lors de l'analyse par spectrométrie de masse du milieu réactionnel, la présence de la cage, du macrocycle et du macrocycle avec une extrémité de la fenêtre attachée est observée (Figure 2-6).



54b **57**

*Schéma 2-37 : Précurseur de la cage (**54b**) et Cage C12 (**57**).*

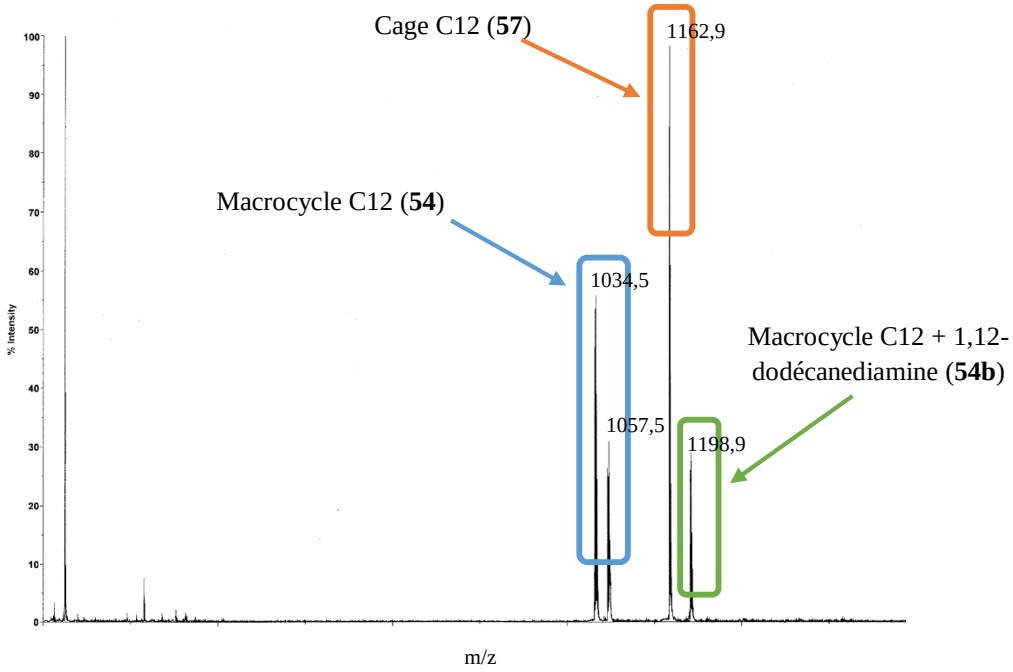


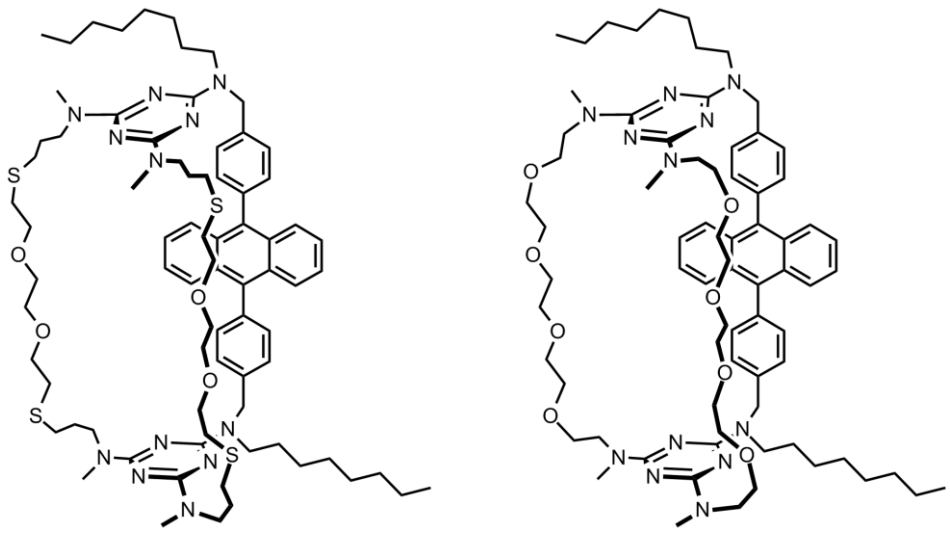
Figure 2-6 : Spectre de masse (MALDI) du milieu réactionnel de formation de la cage mettant en évidence la cage et les intermédiaire de la réaction (Expérience 3 - Tableau 2-1).

Cependant, malgré l'efficacité de la réaction (absence de produit secondaire) la cage C12 (**57**) n'a pas pu être isolée pure. En effet, la présence des quatre NH, ajoutée à la très faible solubilité du composé dans la plupart des solvants, rend les purifications du composé très difficiles. En revanche, l'objectif de ce composé modèle, qui était de tester la voie de synthèse, est un succès. Pour la suite les cages synthétisées possèderont des amines *N*-méthylées permettant de s'affranchir des problèmes d'agrégation et de solubilité.

Le macrocycle C16 (**56**) est le second à être engagé dans la macrocyclisation finale. Dans ce cas la réaction est effectuée dans le noir total afin d'éviter la dégradation des fonctions thioéthers. Les mêmes conditions que pour la cage C12 (**57**) sont utilisées (THF, 5mM, 100°C, 48h). L'analyse RMN montre un pourcentage de conversion vers le composé désiré (**58**) d'environ 5% et donc bien inférieur à la cage précédente. La présence de produits secondaires (probablement des oligomères) est observée en tant que produit majoritaire. Ce comportement rejoint donc la réactivité observée lors de la première macrocyclisation. En revanche, le comportement du produit lors des purifications est bien meilleur, la solubilité est excellente dans la plupart des solvants usuels et les différents produits sont bien identifiables par CCM. Malgré ces propriétés intéressantes ce composé n'a pas pu être isolé pur. En effet, comme dans le cas du macrocycle, cette molécule s'est révélée très instable photochimiquement. Une exposition du composé (en solution ou solide) de quelques secondes à la lumière ambiante suffit à dégrader la molécule de manière non négligeable. Seule une manipulation dans un solvant

comme le benzène, le toluène ou l'hexane, ou une manipulation sous lumière rouge permettent de se prémunir de ce phénomène ce qui, ajouté au très faible pourcentage de conversion, limite et complexifie considérablement l'utilisation de cette molécule.

Pour finir sur la synthèse de ces composés, la synthèse de la cage C14 (**59**) a été essayée. A partir du macrocycle C14 (**55**) et toujours dans les conditions les plus favorables trouvées, le pourcentage de conversion vers la cage reste inférieur à celui de la cage C16 (environ 2%). Environ 20% du réactif de départ est consommé. Les produits majoritaires ne sont donc pas ceux attendus. L'analyse par spectrométrie de masse du milieu a permis de confirmer que le composé désiré est bien formé, ainsi que des produits de haute masse (> 4000 Da) confirmant donc la présence de petits oligomères (entre quatre et six motifs). Les produits secondaires ne migrent pas sur silice, la purification de la cage est donc relativement simple. La cage C14 présente une bonne solubilité dans les solvants usuels ainsi qu'une grande stabilité photochimique. Cependant, le très faible pourcentage de conversion restreint le potentiel de cette molécule et ne permet pas d'envisager une étude complète sur la complexation de petites molécules ainsi que sur la formation réversible de l'endopéroxyde. Dans l'objectif d'évaluer le potentiel des composés, les propriétés des macrocycles C14 et C16 ont été étudiées et des essais de complexation ont donc été réalisés.



58 **59**

*Schéma 2-38 : Cage C16 (**58**) et C14 (**59**).*

2.3.4. Etude des propriétés de complexation des macrocycles C14 et C16

Dans un premier temps la complexation du macrocycle C16 (**56**) vis-à-vis de cations métalliques « mous » a été étudiée. Ce macrocycle étant très instable photochimiquement, la photo-modulation du diphénylanthracène n'a pas été explorée. Dans un second temps le macrocycle C14 (**55**) a été testé vis-à-vis de cations métalliques durs.

2.3.4.1. Macrocycle C16 : complexation de cations mous

Les thiols et les thioéthers de manière générale sont de bons ligands pour les cations mous tels que le mercure, l'argent, l'or, le palladium, le cuivre ou le platine.[56] Dans le cas du macrocycle C16 (**56**) la présence de deux thioéthers espacés par un éthylène glycol peut permettre la complexation de ces cations. Pour cette étude, une sélection de sels a été effectuée : tétrafluoroborate d'argent(I) ($AgBF_4$), acide tétrachloroaurique ($HAuCl_4$), chlorure de palladium(II) ($PdCl_2$), chlorure de platine ($PtCl_2$). Les tests ont été effectués dans le dichlorométhane. Les cations métalliques étant insolubles dans ce solvant la formation du complexe a été réalisée par sonication du sel en présence du ligand en solution. Le suivi de la complexation par extraction solide/liquide a été effectué soit par spectroscopie UV-Vis soit par RMN ^{1}H.

Les résultats qualitatifs montrent clairement que ce composé est capable de complexer l'argent(I) et l'or(III) de manière efficace. Dans le cas de l'argent aucun changement des propriétés photophysiques (absorption, fluorescence…) du diphénylanthracène n'est observé (Figure 2-7). En revanche, malgré la complexité des signaux, l'analyse RMN ^{1}H montre une disparition des protons en alpha des thioéthers et l'apparition d'un signal large.

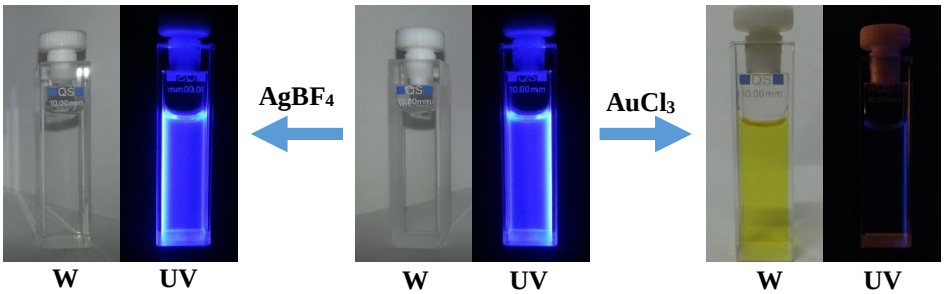


*Figure 2-7 : Macrocycle C16 (**56**) sous lumière tungstène (W) et UV en présence d'ions argent(I) ou or(III).*

[56] Cooper, S. R. *Accounts of Chemical Research* **1988**, *21*, 141–146.

Pour le complexe d'or(III), un changement net des propriétés photophysiques est observé. Le spectre d'absorption UV-Vis montre une nouvelle bande large à 320 nm correspondant à l'or(III) (transition d-d) et aucun changement n'est observé dans la transition $S_0 \rightarrow S_1$ du diphénylanthracène (Figure 2-8). En revanche, une décroissance quasi-totale de l'intensité de fluorescence est observée en présence d'or (Figure 2-7) suggérant une interaction forte entre l'or(III) et le diphénylanthracène à l'état excité. De plus, comme dans le cas de l'argent(I), une modification importante des signaux en alpha des thioéthers est observée en RMN ^{1}H et on remarque que la stœchiométrie du complexe fait intervenir un macrocycle et deux atomes d'or(III) signifiant que chaque soufre est lié à un atome d'or(III).

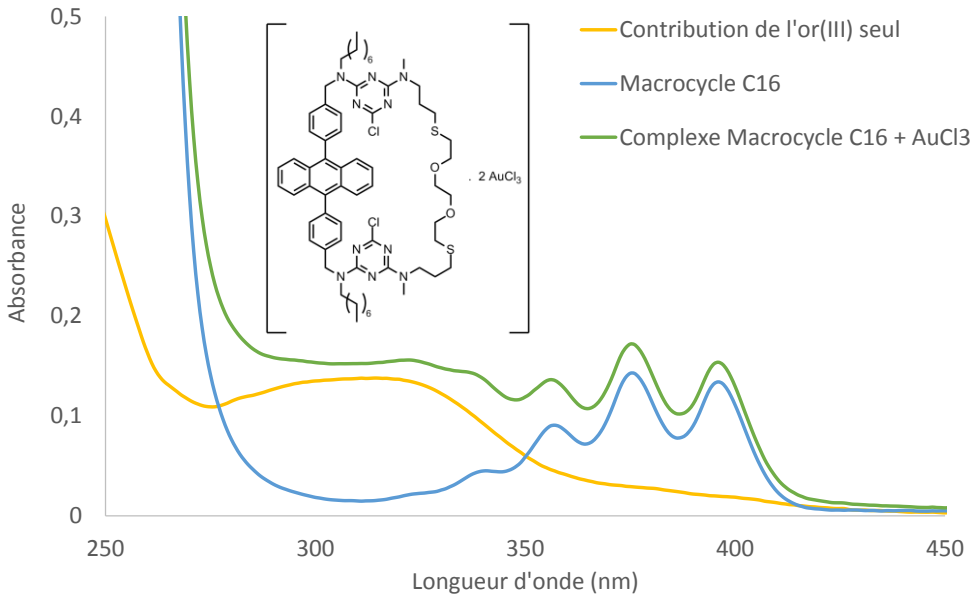


*Figure 2-8 : Spectre d'absorption UV-visible (CH_2Cl_2) du macrocycle C16 (**56**) (bleu), du complexe avec l'or(III) (vert) et de la contribution de l'or(III) (jaune).*

Par ailleurs, si la solution de complexe d'or(III) est exposée à la lumière ambiante, la décoloration de la solution jaune ainsi que le retour de la fluorescence sont observés en quelques dizaines de minutes. Le spectre d'absorption UV-visible ne présente plus de bande caractéristique de l'or(III). En outre, si l'exposition est prolongée, un dépôt d'or métallique se forme sur le verre. L'or(III) est donc réduit en or(0). Si une solution du complexe est laissée dans le noir aucun changement n'est observé après plusieurs jours, prouvant qu'il s'agit bien d'un processus photochimique. Ce macrocycle (**56**) est donc capable de photo-réduire très efficacement l'or(III) en or(0). Ceci ouvre des perspectives intéressantes non prévues comme par exemple la génération de nanoparticules d'or. Les complexes d'or(III) incorporant un diphénylanthracène et des thioéthers ont donc été étudiés et les résultats sont présentés dans le Chapitre 5.

2.3.4.2. Macrocycle C14 : complexation de cations durs

La complexation de cations durs par le macrocycle C14 (**55**) a été étudiée qualitativement afin d'estimer le potentiel de ce composé. Le choix des cibles s'est porté sur les métaux alcalins et les ammoniums. Trois sels ont été choisis : l'hexafluorophosphate de sodium ($NaPF_6$), l'hexafluorophosphate de potassium (KPF_6) et l'hexafluorophosphate d'ammonium (NH_4PF_6). Les études ont été réalisées dans un mélange dichlorométhane/acétonitrile (80:20) ou dans du dichlorométhane par sonication. Le suivi de la complexation a été réalisé par spectroscopie d'absorption UV-visible et RMN ^{1}H. Malgré la présence du motif pentaéthylène glycol, aucune modification RMN, d'absorption ou de fluorescence n'a pu être observée. Contrairement à un éther couronne, les oxygènes sont disposés de manière linéaire et contrainte. Ils ne semblent donc pas pouvoir entourer les cations pour assurer une bonne complexation. Dans ce cas, la structure cage pourrait permettre la complexation par la présence de deux chaines glycol face à face, mimant ainsi un éther couronne. Ainsi, la problématique reste l'accès synthétique efficace à une cage moléculaire en trouvant une stratégie de macrocyclisation innovante.

2.4. Conclusion de la cage basée sur la réactivité de la triazine

Le très faible rendement de la dernière étape et les difficultés de purification ne correspondent pas aux objectifs initiaux du projet. En revanche, la synthèse de cette molécule a permis de mieux connaître et de maîtriser la chimie particulière de la triazine. Cependant, la réactivité du dérivé monochloré de la triazine n'est pas suffisante pour permettre la formation du container par substitution nucléophile en présence d'une diamine avec un rendement satisfaisant. En revanche, lorsque la concentration n'est pas un obstacle pour le contrôle de la réaction, il est possible de substituer le troisième chlore par des amines ou certains alcools avec des rendements quasi quantitatifs. Une nouvelle stratégie, inspirée par les travaux sur les cages moléculaires par chimie « click » présent dans la littérature a donc été envisagée.[57] Celle-ci repose sur la formation d'un précurseur ayant tous les positions de la triazine substituées, puis celui-ci sera cyclisé et la cage sera formée dans une dernière étape par cycloaddition de Huisgen.

[57] (a) Morales-Sanfrutos, J.; Ortega-Mun, M.; Lopez-Jaramillo, J.; Hernandez-Mateo, F.; Santoyo-Gonzalez, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7772–7774. (b) Steinmetz, V.; Couty, F.; David, O. R. P. *Chem. Comm.* **2009**, 343–345. (c) Fiehn, T.; Goddard, R.; Seidel, R. W.; Kubik, S. *Chemistry – A European Journal* **2010**, *16*, 7241–7255.

Chapitre 3 : Cage moléculaire par chimie « click »

Chapitre 3 : Cage moléculaire par chimie « click »

3. CAGE MOLECULAIRE PAR CHIMIE « CLICK » 3-1

3.1. LA CYCLOADDITION DE HUISGEN 3-1

3.1.1. Histoire et développement 3-1

3.1.2. Principaux systèmes catalytiques commerciaux 3-3

3.1.2.1. Systèmes sans ligand 3-4

3.1.2.2. Systèmes catalytiques avec ligands 3-4

3.1.3. Exemples d'applications 3-6

3.2. SYNTHESE DE LA CAGE 73 PAR CHIMIE « CLICK » 3-10

3.2.1. Synthèse des précurseurs 3-11

3.2.1.1. Synthèse du motif DPA alcyne 71 3-11

3.2.1.2. Synthèse du motif bisazoture 72 3-13

3.2.2. Synthèse de la cage 73 3-14

3.2.3. Caractérisation et propriétés photophysiques de la cage 3-16

3.2.4. Essais de complexation de cations par la cage 73 3-18

3.3. CONCLUSION DE LA SYNTHESE DE CAGE PAR CHIMIE « CLICK » 3-19

3. Cage moléculaire par chimie « click »

Les réactions de chimie « click » sont de plus en plus utilisées pour la formation de molécules complexes de grande taille. Dans le cas de la formation d'un container moléculaire l'utilisation d'une réaction click lors de l'étape de fermeture pourrait permettre une augmentation significative du rendement par rapport aux des exemples classiques de la littérature.[1] Plusieurs systèmes réactionnels répondent aux critères de réactions « click », tels que les cycloadditions d'espèces insaturées (1,3-dipolaires, Diels-Alder), certaines substitution nucléophiles (ouverture d'hétérocycles tendus), les additions sur des liaisons carbone-carbone (époxydation, thiol-ène, addition de Michaël) ou encore la métathèse. Ces réactions doivent répondre à certains critères : rendements élevés, pas de sous-produit ou sous-produit inoffensifs, stéréospécificités et bien d'autres. Par ailleurs, dans ce chapitre, le terme « click » sera utilisé uniquement pour désigner la cycloaddition de Huisgen.

3.1. La cycloaddition de Huisgen

La cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen est une réaction entre un dipolarophile (alcène, alcyne, carbonyle ou nitrile) et un composé 1,3-dipolaire (azoture, oxyde de nitrile, diazo-alcane) qui conduit à la formation d'un hétérocycle à cinq atomes.

3.1.1. Histoire et développement

Cette réaction, initialement découverte par Michaël à la fin du XIX^{ème} siècle et développée par Huisgen à partir des années 1960, requiert en général des températures élevées et n'est pas stéréospécifique.[2] La cycloaddition [2+3] entre un alcyne et un azoture, en particulier, conduit à la formation d'un 1,2,3-triazole sous la forme de deux régio-isomères 1,4 et 1,5 (Schéma 3-1).

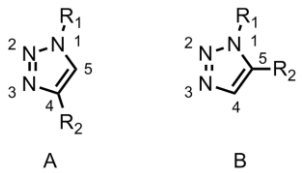


Schéma 3-1 : Régio-isomères 1,4 (A) et 1,5 (B) du triazole.[2]

[1] Kubik, S. *Top. Curr. Chem.* **2012**, *319*, 1–34.
[2] Huisgen, R. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley.; New York, 1984; pp. 1–176.

Cette réaction, identifiée comme « click » en 2001 par Sharpless,[3] a été utilisée en 2002 de manière thermique afin de permettre la synthèse rapide de dérivés de tétrazoles à partir d'un azoture et d'un nitrile.[4] Cette même année, Meldal a introduit l'utilisation de sels de cuivre(I) pour catalyser la réaction entre un azoture et un alcyne,[5] permettant ainsi la synthèse à température ambiante de composés 1,2,3-triazoles substitués (1,4) régio-sélectifs. La CuAAC (Cu^{I}-catalysed Azide-Alkyne 1,3-dipolar Cycloaddition) venait de naître. Cette réaction a été développée en parallèle par Sharpless et Meldal et un mécanisme a rapidement été proposé.[6]

Le cycle catalytique proposé par Sharpless en 2002 (Schéma 3-2) commence par la formation d'un complexe acétylure de cuivre (**60**) qui évolue en complexe azoture acétylure de cuivre (**61**). La proximité des centres réactifs favorise la formation d'un métallacycle vinylidène (**62**). La contraction du cycle suivie d'une protonation conduit à la formation du triazole désiré (**64**).

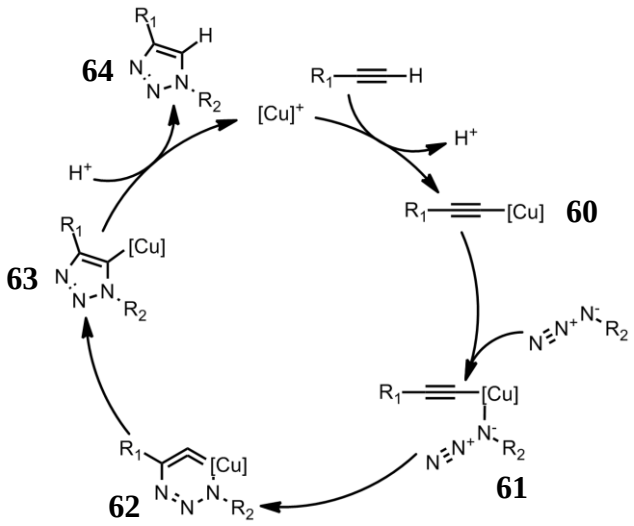


Schéma 3-2 : Mécanisme proposé par Sharpless en 2002 pour la CuAAC.[6]

Ce mécanisme a été révisé par Finn un peu plus tard.[7] Ce dernier propose la formation d'un dimère de cuivre au cours du cycle catalytique. Ce mécanisme est particulièrement valable en l'absence de ligand encombrant autour du cuivre limitant la dimérisation. Cependant la nature exacte des complexes de cuivre impliquée dans la réaction est encore aujourd'hui peu connue. En 2007, Straub a réussi à isoler un complexe cuivre(I) triazole (**63**), intermédiaire clé

[3] Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
[4] (a) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2110–2113. (b) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2113–2116.
[5] Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.
[6] Rostovtsev, V. V; Green, L. G.; Fokin, V. V; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.
[7] Rodionov, V. O.; Fokin, V. V; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210–2215.

de la réaction click, montrant par la même occasion que la présence de dimère n'est pas obligatoire.[8]

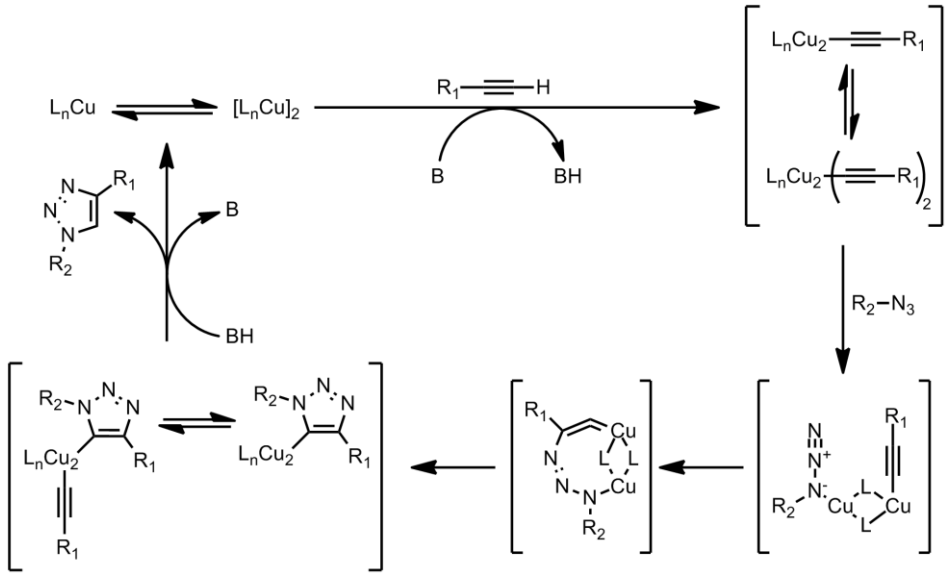


Schéma 3-3 : Mécanisme révisé par Finn impliquant un dimère de cuivre(I).[8]

Cette réaction, remise au goût du jour par Sharpless, Fokin et Meldal au début des années 2000, a depuis connu un succès important auprès de toute la communauté des chimistes, et est utilisée dans de nombreux domaines tels que la chimie fine, les matériaux, la biochimie et les polymères. Cet engouement a entraîné le développement de nombreux systèmes catalytiques adaptés en fonction des besoins (greffage de protéines sur surface, réaction dans l'eau ou encore réaction intramoléculaire). Quelques-uns des principaux systèmes vont maintenant être présentés.

3.1.2. Principaux systèmes catalytiques commerciaux

L'espèce catalytique active lors de la cycloaddition de Huisgen est le cuivre(I). Cependant le cuivre dans cet état d'oxydation n'est pas stable en solution. En présence d'oxygène il est oxydé en cuivre(II) et il se dismute en cuivre(0) et cuivre(II) en solution. Pour obtenir le cuivre(I) nécessaire au cycle catalytique, plusieurs systèmes ont été développés. Tout d'abord, seront présentés les systèmes sans ligand, puis ceux où le cuivre est complexé.

[8] Nolte, C.; Mayer, P.; Straub, B. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2101–2103.

3.1.2.1. Systèmes sans ligand

Le système catalytique développé initialement par Sharpless est encore aujourd'hui, le plus utilisé en raison de sa simplicité.[6] Il consiste à réduire *in situ* du sulfate de cuivre(II) ($CuSO_4$) en présence d'ascorbate de sodium (Schéma 3-4) en excès dans l'eau et à température ambiante. Les triazoles sont isolés avec des rendements élevés en 12 à 24 heures par simple filtration. Ce système est efficace, peu coûteux et simple à mettre en œuvre, mais il nécessite une charge catalytique élevée (> 10 mol%) et les réactifs doivent être partiellement soluble en milieu aqueux.

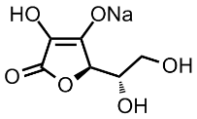


Schéma 3-4 : Structure de l'ascorbate de sodium.

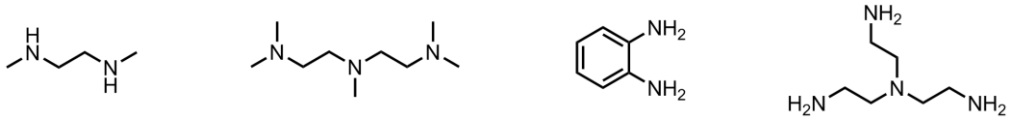
Une autre solution est l'utilisation directe de sel de cuivre(I), tel que l'iodure de cuivre en absence d'oxygène. Il est également possible d'utiliser du cuivre(I) supporté, par exemple sur zéolite,[9] ou sous forme de nanoparticules.[10] Un désavantage notable est que le cuivre non complexé peut être piégé par les triazoles formés au cours de la réaction, en particulier dans les macromolécules polytriazoles (dendrimères, polymères, cages…) nécessitant alors une étape de lavage supplémentaire. L'utilisation de cuivre en quantité stœchiométrique par fonction triazole peut alors être nécessaire.

3.1.2.2. Systèmes catalytiques avec ligands

La présence d'un ligand du cuivre améliore en général l'activité catalytique, ce qui permet de réduire la charge en cuivre et d'utiliser des conditions plus douces applicables à un grand nombre de systèmes. Il existe un grand nombre de ligands possibles, les familles ont par ailleurs des structures très variées ainsi que des conditions opérationnelles très différentes rendant ainsi leur comparaison directe difficile. Certains de ces ligands nécessitent plusieurs étapes de synthèse et ceci n'est pas l'objectif de ce projet. L'utilisation d'un système commercial efficace a donc été mise en avant. Une sélection de ligand sera donc présentée avec quelques exemples de structures.

[9] Chassaing, S.; Kumarraja, M.; Sani Souna Sido, A.; Pale, P.; Sommer, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 883–886.
[10] Zhang, Z.; Dong, C.; Yang, C.; Hu, D.; Long, J.; Wang, L.; Li, H.; Chen, Y.; Kong, D. *Adv. Synth. & Catal.* **2010**, *352*, 1600–1604.

La plus grande famille de ligands pour le cuivre est sans conteste celle des amines. L'azote a une très grande affinité pour le cuivre ce qui rend ces systèmes très stables. De plus les amines peuvent également jouer le rôle de base pour accélérer l'étape de formation de l'acétylure. Les ligands utilisés sont souvent des polyamines comme la tris(2-aminoethyl)amine (TREN, **68**) et ses dérivés,[11] la *N*,*N*'-diméthyléthylènediamine (**65**),[12] ou la 1,2-phénylènediamine (**67**).[13] La triamine *N*,*N*'*N*''-pentaméthyldiethylènetriamine (PMDETA) est également très souvent employée en chimie « click » (**66**, Schéma 3-5).[14] Ces ligands associés à du cuivre(I) permettent une grande efficacité mais sont cependant très sensibles vis-à-vis de l'oxygène.



65 **66** **67** **68**

Schéma 3-5 : Ligands polyamines.[12, 13, 14, 14]

Les dérivés de pyridine, et en particulier la lutidine (**69**),[15] ou les bipyridines (**70**),[16] ont également été utilisés en tant que ligands avec des résultats encourageants (Schéma 3-6).

69 **70**

Schéma 3-6 : Ligands pyridines.[15, 16]

Comme vu précédemment, les triazoles sont également affins de cuivre. Il a donc paru naturel de les utiliser comme ligands pour des catalyseurs. Un, en particulier, a connu un grand succès au point de devenir commercial : le tris-(benzyltriazolylméthyl)amine (TBTA, Schéma 3-7).[17] Les pourcentages de conversion pour des composés modèles sont supérieurs à 90% avec une charge inférieure à 1 mol%. Cependant, en présence d'amine sur les substrats, le pourcentage de conversion diminue considérablement limitant l'utilisation de ce catalyseur.

[11] Candelon, N.; Lastecoueres, D.; Diallo, A. K.; Ruiz Aranzaes, J.; Astruc, D.; Vincent, J.-M. *Chem. Comm.* **2008**, 741–743.
[12] Hartwig, S.; Hecht, S. *Macromolecules* **2009**, *43*, 242–248.
[13] Baron, A.; Bleriot, Y.; Sollogoub, M.; Vauzeilles, B. *Org. & Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1898–1901.
[14] Lonsdale, D. E.; Bell, C. A.; Monteiro, M. J. *Macromolecules* **2010**, *43*, 3331–3339.
[15] (a) Sirivolu, V. R.; Chittepu, P.; Seela, F. *ChemBioChem* **2008**, *9*, 2305–2316. (b) Díaz, D. D.; Rajagopal, K.; Strable, E.; Schneider, J.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6056–6057.
[16] Lewis, W. G.; Magallon, F. G.; Fokin, V. V; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9152–9153.
[17] Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853–2855.

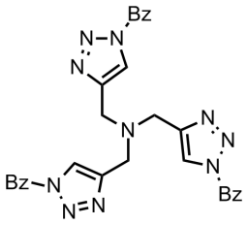
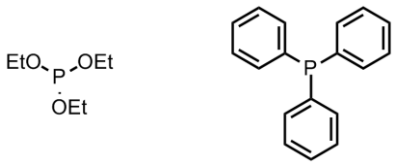


Schéma 3-7 : Structure du TBTA.[17]

Les ligands phosphorés (Schéma 3-8) sont également très employés pour la CuAAC et de manière générale en chimie organométallique. La triphénylphosphine (**71**) a très rapidement été essayée après la découverte de la CuAAC et les résultats se sont révélés très prometteurs.[18] L'ajout d'une base azotée dans le milieu réactionnel permet d'améliorer significativement l'efficacité de la réaction. De plus, ces catalyseurs, et en particulier le complexe PPh_3CuBr, se sont révélés être relativement stables aux conditions ambiantes et également solubles dans la plupart des solvants organiques, facilitant ainsi leur utilisation.



71

Schéma 3-8 : Exemples de ligands phosphorés.[18]

L'intérêt des ligands pour complexer le cuivre est donc indéniable, permettant une augmentation de la réactivité ainsi que la conception de catalyseur en phase homogène pour les solvants organiques. La chimie click est utilisée dans de nombreux domaines et quelques exemples vont être présentés.

3.1.3. Exemples d'applications

La cycloaddition de Huisgen catalysée au cuivre(I) est utilisée dans de nombreux champs d'application allant du domaine biomédical aux matériaux.[19] L'efficacité de cette réaction est en général utilisée en synthèse convergente afin de créer des molécules complexes

[18] (a) Pérez-Balderas, F.; Ortega-Muñoz, M.; Morales-Sanfrutos, J.; Hernández-Mateo, F.; Calvo-Flores, F. G.; Calvo-Asín, J. A.; Isac-García, J.; Santoyo-González, F. *Orga. Lett.* **2003**, *5*, 1951–1954. (b) Lal, S.; Díez-González, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2367–2373.

[19] (a) Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249.(b) Fournier, D.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. *Chem. Soc. Rev*. **2007**, *36*, 1369. (c) Lutz, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2007**, *46*, 1018. (d) Wang, Q.; Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3192. (e) Whiting, M.; Tripp, J. C.; Lin, Y.-C.; Lindstrom, W.; Olson, A. J.; Elder, J. H.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Med. Chem*. **2006**, *49*, 7697.

par formation d'un hétérocycle à cinq chainons. Cette approche permet de générer rapidement de grandes bibliothèques en combinant différents motifs. Ceci permet par exemple d'attacher deux protéines entre elle ou de relier un sucre à un peptide. La chimie click a par exemple été utilisée afin d'effectuer une fonctionnalisation haute densité de l'ADN par introduction de résidus alcyne au sein de l'assemblage.[20] La fonctionnalisation de peptides pour la reconnaissance de protéines est également une application possible. L'efficacité de cette réaction permet en outre la modification de surface. Chaikof a pu ainsi immobiliser des sucres, des protéines ou autre biomolécule sur une lame de verre (Figure 3-1).[21] Le greffage d'une biotine permet par exemple la reconnaissance et l'immobilisation de la streptavidine. La préservation de l'activité des biomolécules greffées est un résultat ouvrant la voie à de multiples applications, comme les micro-puces ou les bio-senseurs.

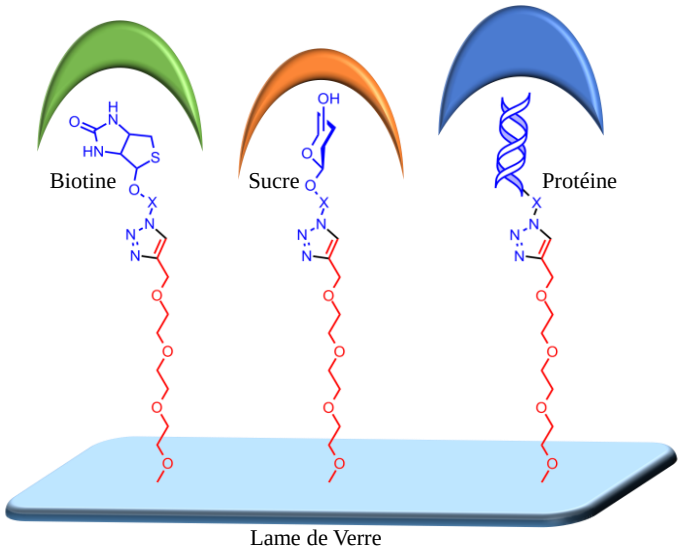


Figure 3-1 : Représentation de la fonctionnalisation de surface par chimie « click ».[21]

Un autre exemple surprenant de fonctionnalisation de cibles biologiques par chimie « click » a été présenté par Finn, Fokin et Sharpless en 2003.[22] La cycloaddition a été mise en place pour fonctionnaliser la face extérieure d'un virus, le virus de la mosaïque du niébé, par l'intermédiaire de résidus amines et thiols. Ce virus est composé de 60 copies identiques de deux protéines asymétriques assemblées autour d'un brin unique d'ARN. Le greffage de sondes fluorescentes par chimie « click » permet de localiser le virus et de suivre ses déplacements.

[20] Gierlich, J.; Burley, G. A.; Gramlich, P. M. E.; Hammond, D. M.; Carell, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3639–3642.
[21] Sun, X.-L.; Stabler, C. L.; Cazalis, C. S.; Chaikof, E. L. *Bioconjugate Chem.* **2005**, *17*, 52–57.
[22] Wang, Q.; Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Fokin, V. V; Sharpless, K. B.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3192–3193.

Les applications potentielles sont très variées dans le domaine du diagnostic médical et pour la compréhension de certains mécanismes biologiques.

Une autre application de chimie « click » est la conception et la synthèse de macromolécules. Les dendrimères, par exemple, sont de grandes molécules hyperbranchées aux nombreuses applications (transport de substances bioactives, synthèse et stabilisation de nanoparticule).[23] La synthèse de dendrimères depuis 30 ans a toujours dû faire face à de nombreuses difficultés de purification, en partie à cause de réactions incomplètes lors de la croissance du dendrimère. Cependant, l'efficacité de la CuAAC permet de réduire ce problème. En effet, Fokin a été parmi les premiers à synthétiser un dendrimère en exploitant la chimie « click ».[24] Toutes les étapes de croissance sont quantitatives simplifiant ainsi les purifications. Ce concept a depuis été repris de nombreuses fois, entre autres par le groupe Astruc afin de préparer par exemple des dendrimères fonctionnalisés par des cobalticiums ou des férrocènes avec de potentielles applications dans l'électronique et les batteries moléculaires.[25]

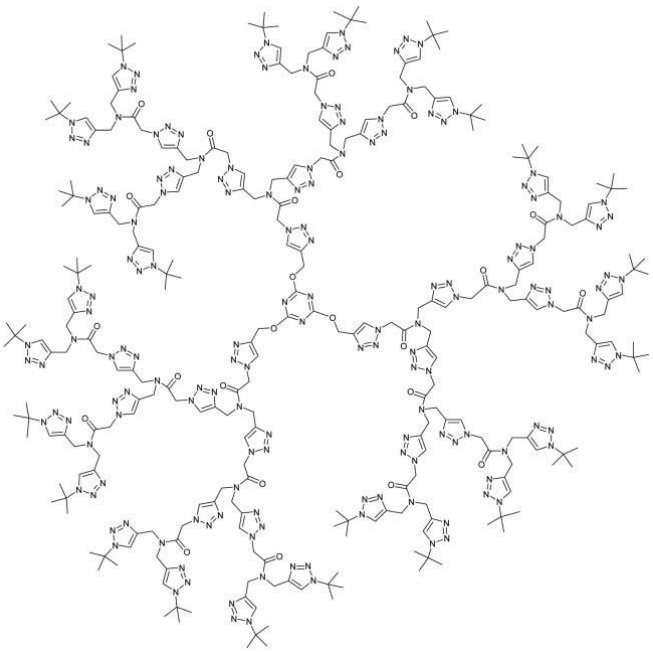


Schéma 3-9 : Dendrimère sythétisé par Fokin en utilisant la CuAAC.[24]

[23] Astruc, D.; Boisselier, E.; Ornelas, C. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1857–1959.
[24] Wu, P.; Feldman, A. K.; Nugent, A. K.; Hawker, C. J.; Scheel, A.; Voit, B.; Pyun, J.; Fréchet, J. M. J.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928–3932.
[25] (a) Rapakousiou, A.; Wang, Y.; Belin, C.; Pinaud, N.; Ruiz, J.; Astruc, D. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 6685–6693. (b) Ornelas, C.; Ruiz Aranzaes, J.; Cloutet, E.; Alves, S.; Astruc, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 872–877. (c) Astruc, D.; Zhao, P.; Liang, L.; Rapakousiou, A.; Djeda, R.; Diallo, A.; Kusamoto, T.; Ruiz, J.; Ornelas, C. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mat.* **2013**, *23*, 41–49.

Enfin, la CuAAC est également utilisée dans la synthèse de supra-molécules comme les caténanes ou les rotaxanes. En 2005, Leigh a utilisé la CuAAC pour la synthèse de rotaxanes contrôlée par effet gabarit.[26] Dans ce cas, l'anneau du rotaxane joue le rôle de ligand pour le cuivre(I), ce qui lui permet d'obtenir un rendement de formation de l'assemblage supérieur à 80%. Plus récemment cette stratégie a été utilisée, toujours par Leigh, dans la conception d'une machine moléculaire dédiée à la synthèse de petits oligopeptides.[27] La machine (Schéma 3-10) assemblant les peptides est matérialisée par l'anneau du rotaxane et avance le long d'un axe ponctué par des sites réactionnels dédiés au rallongement du peptide. Ce travail est l'un des plus beaux exemples de machines moléculaires à ce jour. En 2008, Stoddart a également montré qu'il était possible de synthétiser des rotaxanes multi-bras en une seule étape et de manière quantitative.[28]

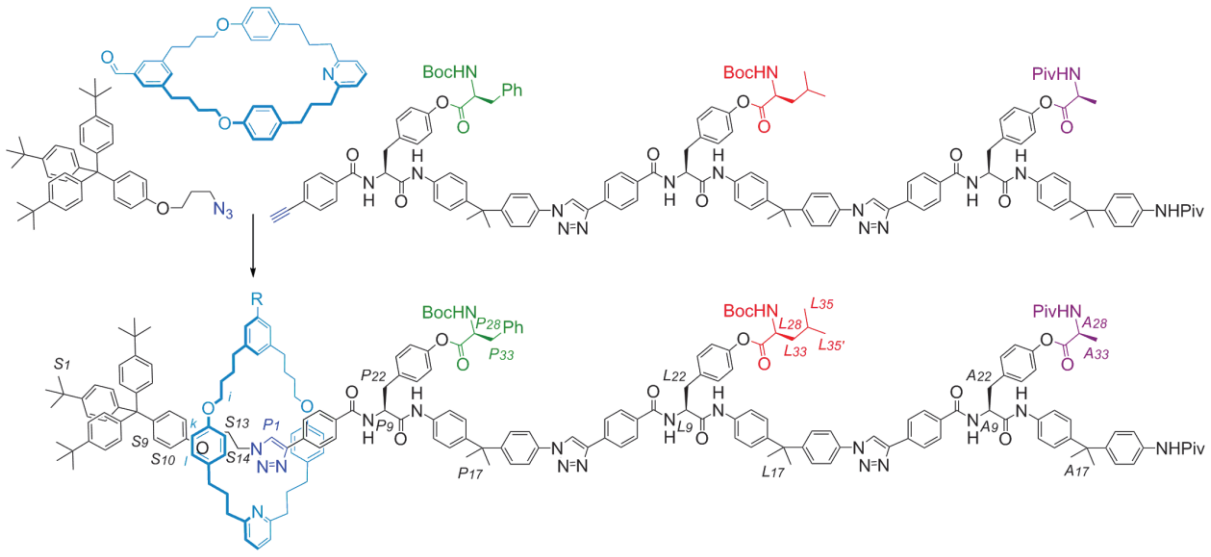


Schéma 3-10 : Machine moléculaire permettant la synthèse de petits oligopeptides.[27]

La CuAAC est donc une réaction très utile dans de nombreux domaines. Comme présenté précédemment, celle-ci a déjà été utilisée avec des rendements variables très dépendant du substrat et des conditions expérimentales notamment pour la formation de macrocycles avec les travaux de Flood[29] et de containers avec les travaux de Santoyo-Gonzalez[30] et Kubik[31]

[26] Aucagne, V.; Hänni, K. D.; Leigh, D. A.; Lusby, P. J.; Walker, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2186–2187.
[27] Lewandowski, B.; De Bo, G.; Ward, J. W.; Papmeyer, M.; Kuschel, S.; Aldegunde, M. J.; Gramlich, P. M. E.; Heckmann, D.; Goldup, S. M.; D'Souza, D. M.; Fernandes, A. E.; Leigh, D. A. *Science* **2013**, *339* , 189–193.
[28] Spruell, J. M.; Dichtel, W. R.; Heath, J. R.; Stoddart, J. F. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 4168–77.
[29] Li, Y.; Flood, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2649–52.
[30] (a) Morales-Sanfrutos, J.; Ortega-Mun, M.; Lopez-Jaramillo, J.; Hernandez-Mateo, F.; Santoyo-Gonzalez, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7772–7774. (b) Morales-Sanfrutos, J.; Ortega-Mun, M.; Lopez-Jaramillo, J.; Hernandez-Mateo, F.; Santoyo-Gonzalez, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7768–7771.
[31] Fiehn, T.; Goddard, R.; Seidel, R. W.; Kubik, S. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 7241–55.

(1.2.1.2, page 1-27). Notre intérêt vis-à-vis de cette réaction porte bien évidemment sur son efficacité mais également sur la post-fonctionnalisation du groupement triazole. En effet, il a déjà été démontré par Busseron[32] et Pandey[33] qu'il est possible d'alkyler sélectivement l'azote en position 3 (Figure 3-2). Cette réaction permet l'obtention d'un triazolium, composé ionique, ouvrant la voie vers de nouvelles perspectives : modification de la solubilité (solvant polaire, eau), motif de reconnaissance ionique. Pour le développement de cette stratégie nous nous sommes inspirés de la littérature et nous nous sommes appuyés sur les travaux antérieurs et l'expérience des membres du laboratoire.

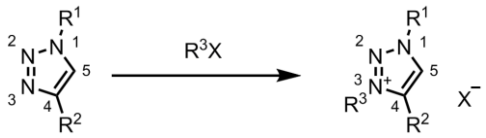


Figure 3-2 : Formation du triazolium.[32, 33]

3.2. Synthèse de la cage 74 par chimie « click »

La stratégie de synthèse repose sur trois points clés : la synthèse du chromophore anthracène (déjà présenté dans le chapitre 2) et des fenêtres, l'assemblage sur la triazine, et enfin la formation de la cage (Schéma 3-11). La synthèse de la cage par chimie « click » va donc maintenant être présentée.

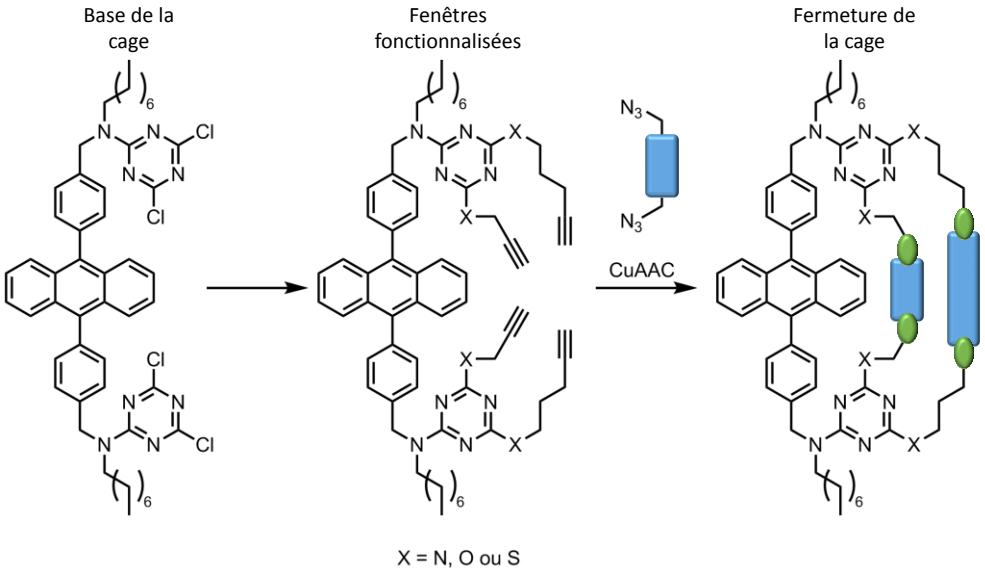


Schéma 3-11 : Stratégie de synthèse de la cage par chimie « click ».

[32] Coutrot, F.; Busseron, E. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 4784–4787.
[33] Kumar, A.; Pandey, P. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 165–168.

3.2.1. Synthèse des précurseurs

Pour la synthèse de cette cage, le DPA diamine (**41**) synthétisé précédemment a été réutilisé en raison de sa bonne solubilité dans les solvants utilisés et de sa réactivité vis à vis de la triazine. La substitution des chlores ne peut être effectuée que de manière symétrique entre les deux triazine. Ceci implique dans le cas de la cycloaddition de Huisgen un recours à une seconde molécule bi-fonctionnalisée pour former la cage (Schéma 3-11).

3.2.1.1. Synthèse du motif DPA alcyne 72

Le choix a été fait d'introduire des fonctions alcynes sur les triazines par l'intermédiaire d'un alcool propargylique. Ce choix est justifié par l'accès aisé au réactif ainsi que par son réactivité élevée vis-à-vis de la triazine. La stratégie développée permet l'obtention du composé **72** tétra-alcyne en une seule étape à partir de **41** (Schéma 3-12).

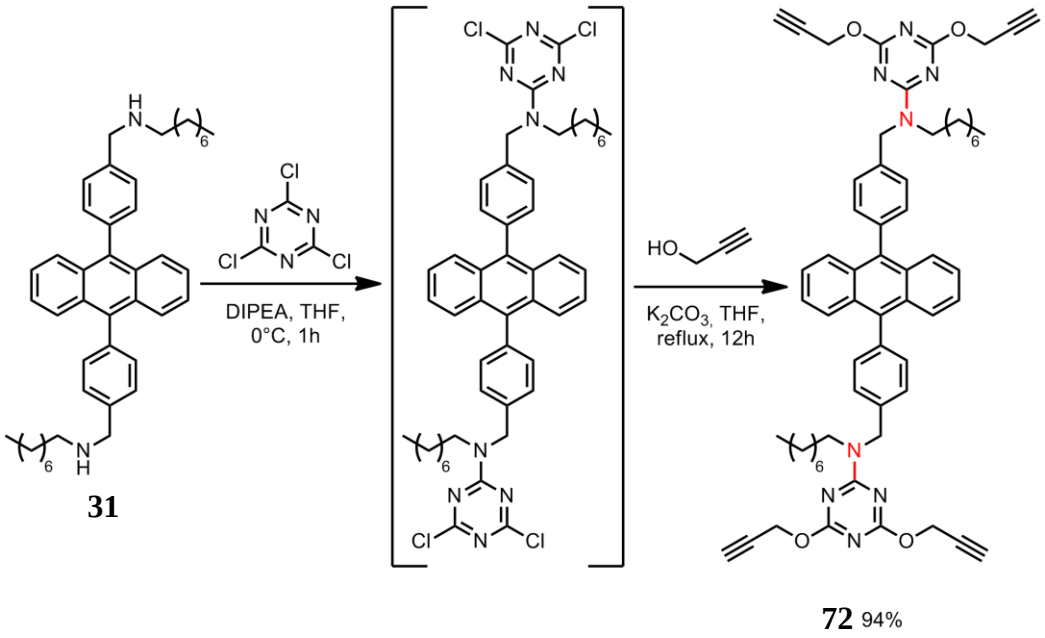


*Schéma 3-12 : Synthèse de **72**.*

L'analyse de ce composé par RMN a permis de mettre en évidence un phénomène propre à la structure des 2,4,6-triazines substituées par des amines. En effet, la rotation autour de liaison C-N (en rouge sur le Schéma 3-12) n'a pas lieu à l'échelle de temps de la RMN à température ambiante. La gêne stérique de la chaine octyle et du motif benzyle ajoutée à l'énergie de conjugaison de la liaison C-N provoque ce blocage de conformation. Ceci a déjà

été mis en évidence et étudié dans la littérature par les laboratoires Servier[34] et Avecia[35]. Ces conformères sont nommés « rotamères ». Ce phénomène a pour effet de rendre inéquivalents en RMN les deux motifs propargyliques (Figure 3-3) ainsi que les deux autres carbones de la triazine (Figure 3-4).

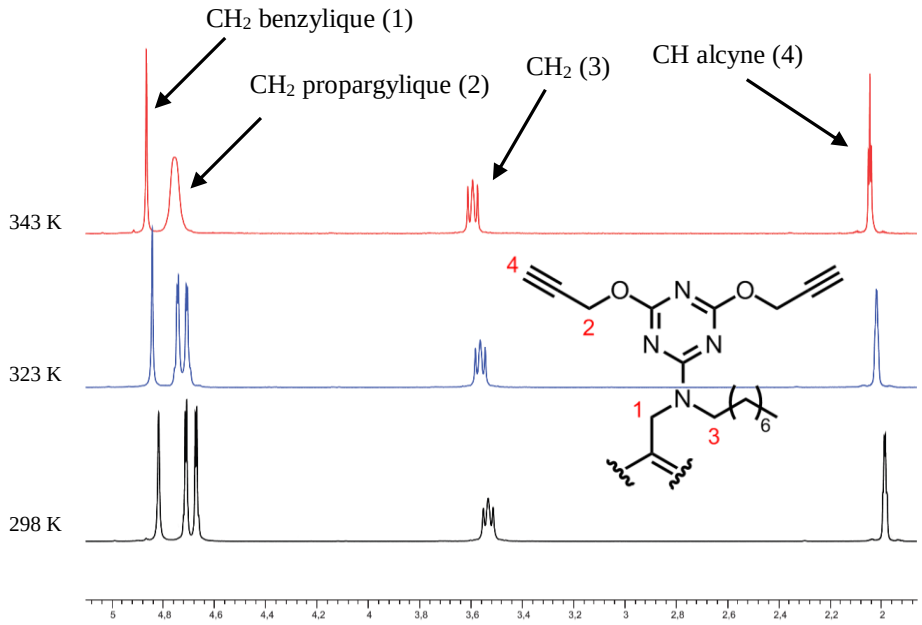


*Figure 3-3 : Spectre RMN ^{1}H (400 MHz, benzène-d_6) de **72** de 298 à 343 K, région de 2 à 5 ppm.*

Le spectre RMN montre deux types de signaux pour les CH_2 propargyliques (2 - Figure 3-3) sous forme de doublets (couplage avec le CH terminal de l'alcyne) à température ambiante. Lorsque l'échantillon est chauffé à 343 K on note la coalescence du signal, ce qui indique la libre rotation de la liaison et provoque donc l'observation d'un signal moyen. Ces mesures nous ont permis de déterminer l'énergie d'activation de la rotation de la liaison. En effet, à la température de coalescence la condition pour que les deux pics se fondent en un seul est :

$$k_{Tc} = \frac{\pi}{\sqrt{2}}|\nu_A - \nu_B|$$

Équation 3-1 : Constante de vitesse d'inversion des rotamères à la température de coalescence, avec respectivement $\boldsymbol{\nu_A}$ et $\boldsymbol{\nu_B}$ les fréquences de résonance des protons du rotamère A et du rotamère B, et $\boldsymbol{k_{TC}}$ la constante de vitesse du processus observé à la température de coalescence.

En combinant l'Équation 3-1 avec celle de Eyring il est possible de remonter aux données cinétiques de la réaction d'échange.

[34] Amm, M.; Platzer, N.; Guilhem, J.; Bouchet, J. P.; Volland, J. P. *Magn. Res. Chem.* **1998**, *36*, 587–596.
[35] Birkett, H. E.; Harris, R. K.; Hodgkinson, P.; Carr, K.; Charlton, M. H.; Cherryman, J. C.; Chippendale, A. M.; Glover, R. P. *Magn. Res. Chem.* **2000**, *38*, 504–511.

$$k = \frac{k_B T}{h}\, e^{-\frac{\Delta G^*}{RT}} \qquad soit \qquad \frac{\pi}{\sqrt{2}}|\nu_A - \nu_B| = \frac{k_B T_c}{h}\, e^{-\frac{\Delta G^*}{RT_c}}$$

Équation 3-2 : Relation de Eyring et combinaison des deux équations, où ΔG^* *correspond à l'énergie d'activation de l'équilibre observé,* k *la constante de vitesse de l'équilibre,* k_B *la constante de Boltzmann,* T *la température,* h *la constante de Planck, et* R *la constante des gaz parfait.*

Il est alors possible d'extraire l'énergie d'activation de la réaction d'échange comme étant égale à :

$$\Delta G^* = RT_c \cdot ln\frac{k_B T_c \sqrt{2}}{\pi \cdot h|\nu_A - \nu_B|} \qquad soit \qquad \Delta G^* = 1{,}99 \cdot 10^{-3} \cdot T_c \cdot \left(22{,}96 + \ln\frac{T_c}{\Delta_\nu}\right)$$

Équation 3-3 : Détermination de l'énergie d'activation en fonction de la température de coalescence, où ΔG^* *correspond à l'énergie d'activation,* k *la constante de vitesse de l'équilibre,* k_B *la constante de Boltzmann,* Tc *la température de coalescence,* h *la constante de Planck, et* R *la constante des gaz parfait.*

La coalescence des signaux ayant lieu à environ 330 K, l'énergie d'activation de la rotation de la liaison C-N a été estimée à 17 kcal·mol^{-1}. A titre de comparaison cela correspond environ à l'énergie de 7 à 8 liaisons hydrogène. Ce phénomène est également observé en RMN ^{13}C avec la non-équivalence des carbones de la triazine (Figure 3-4). Les carbones 2 et 3 présentent une différence de 0,2 ppm.

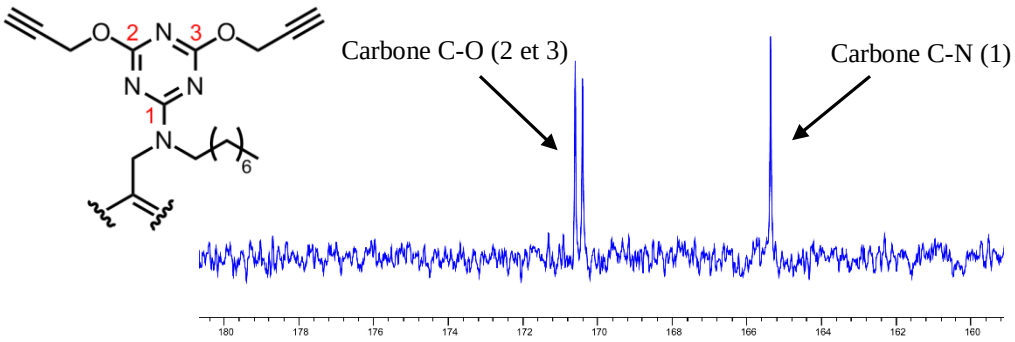


Figure 3-4 : Spectre RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) de **72** *à 298 K, région de 160 à 180 ppm.*

L'étape suivante de la conception de cette cage est la synthèse d'un motif bis-azoture qui sera ensuite couplé au précurseur DPA pour former la cage.

3.2.1.2. Synthèse du motif bisazoture 73

Une structure dérivée de l'azoture de benzyle a été choisie en raison de la réactivité de ces composés observée dans la littérature.[4b] D'après la modélisation, la taille de ce composé devait être au minimum celle d'un benzène. La structure modèle choisie a donc été le

1,4-bis(azidométhyl)benzène (**73**). Ce dernier a été obtenu de manière classique par substitution nucléophile du dérivé bromé par l'azoture de sodium (Schéma 3-13).[4b]

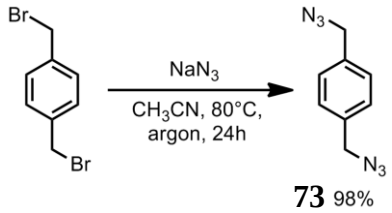


*Schéma 3-13 : Synthèse du composé **73**.*

La synthèse des précurseurs de la cage s'est donc déroulée sans difficulté majeure mis à part la mise en évidence des rotamères sur la triazine. Le rendement global pour l'obtention du composé **72** est de 89% sur quatre étapes, ce qui est en accord avec notre objectif initial de synthèse efficace. Les précurseurs de la cage étant prêts, la dernière étape de la synthèse consiste à utiliser la chimie « click » pour relier le DPA (**72**) avec le bis-azoture (**73**) via une ambitieuse quadruple CuAAC.

3.2.2. Synthèse de la cage 74

Cette étape consiste en 4 réactions « click » successives, deux intermoléculaires et deux intramoléculaires (Schéma 3-14). Ce type de réaction a déjà été étudiée dans la littérature (1.2.1.2, page 1-27). Le principal problème est de limiter les réactions de polymérisation au profit de la formation d'objets discrets.

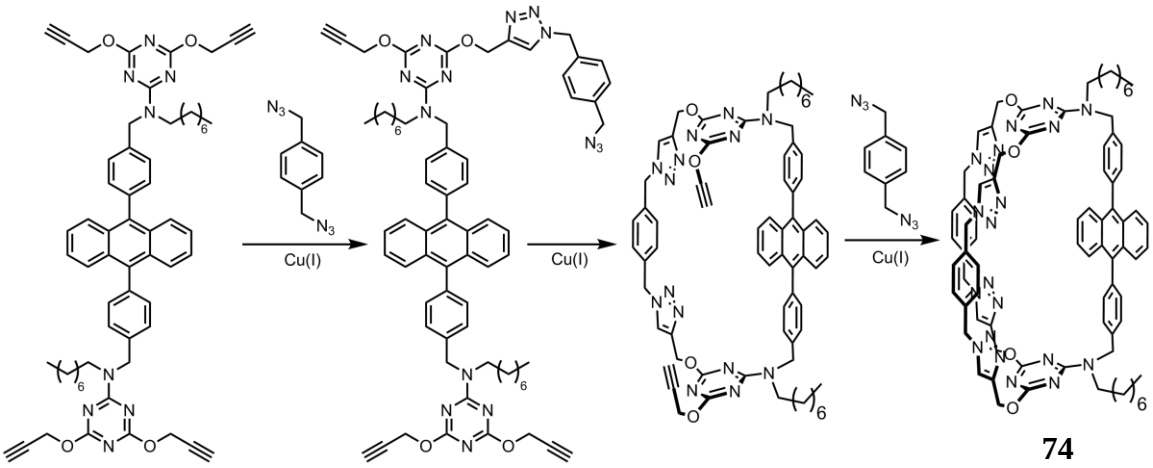


*Schéma 3-14 : Synthèse de la cage **74**.*

Pour cette réaction, plusieurs conditions ont été essayées en faisant varier quatre paramètres essentiels : la concentration, la température, le catalyseur et la méthode d'ajout des réactifs. Pour des raisons de solubilité des espèces, le choix du solvant a été limité au dichlorométhane, toluène et THF. La concentration est un point clé, elle doit être suffisamment élevée pour permettre une réaction rapide lors de l'étape intermoléculaire sans pour autant provoquer l'apparition d'oligomères. Pour cela, deux méthodes d'introduction ont été utilisées. La première, classique, consiste à diluer les réactifs dans le solvant puis à ajouter le catalyseur. La seconde utilise un pousse-seringue pour introduire de manière contrôlée une faible quantité d'un pré-mélange de réactifs à une solution de catalyseur. L'avantage de la seconde méthode est de permettre de travailler en pseudo-haute dilution (1 µM) sans les inconvénients d'une telle expérience (quantité de solvant). Par ailleurs, les catalyseurs choisis sont des dérivés du cuivre(I) et donc très sensibles à l'oxygène. Cette réaction doit donc être effectuée en solvant dégazé et sous gaz inerte. Le choix des catalyseurs s'est porté sur des composés commerciaux dont l'efficacité avait déjà été démontrée lors d'expériences antérieures. Enfin, la température a été modifiée pour compenser la dilution importante des réactions. Les résultats des différents essais sont résumés dans le Tableau 3-1.

Expérience (Solvant)	***Température (°C)***	***Catalyseur (Charge mol%)***	***Méthode (Concentration M)***	***% Rendement (% Conversion)***
1 (CH_2Cl_2)	40	CuOAc (20)	1×10^{-3}	0 (60)
2 (Toluène)	60	CuOAc (20)	1×10^{-3}	0 (90)
3 (Toluène)	110	CuOAc (20)	1×10^{-3}	4 (100)
4 (Toluène)	110	CuI.PMDETA (10)	1×10^{-3}	0 (100)
5 (Toluène)	110	CuOAc (10)	Pseudo haute dilution 1×10^{-3} (fin)	2 (100)
6 (Toluène)	110	CuI.PPh_3 (10)	1×10^{-3}	0 (90)
7 (THF)	60	CuI.PMDETA (20)	1×10^{-3}	0 (60)
7 (THF)	60	CuOAc (20)	1×10^{-3}	0 (40)

Tableau 3-1 : Récapitulatif des principales conditions de "click" essayées pour former la cage.

Comme le montrent les résultats, cette étape est difficile. La conversion est excellente pour toutes les réactions (disparition complète des produits de départ), à l'exception des réactions inférieures à 60°C. Cependant, le produit majoritaire n'est pas le composé attendu. Le produit obtenu est un solide qui précipite pendant la réaction et qui se révèle insoluble dans la

totalité des solvants, ce qui laisse penser qu'il pourrait s'agir d'un oligomère réticulé. Dans le cas des réactions où le composé désiré est obtenu (expérience 3 et 5), ce dernier est isolé par simple filtration et lavage pour éliminer les résidus de cuivre. La réaction est très rapide : une disparition complète des produits de départ est constatée en 2 heures et l'apparition d'un nouveau produit est observé par CCM. Les meilleurs résultats ont été obtenus dans le toluène à reflux en présence de 20 à 30 mol% de CuOAc à une concentration de l'ordre du millimolaire, avec un rendement d'environ 5%. Ce rendement n'est pas si faible compte tenu de la réaction mise en jeu et correspond à environ 50% par réaction.

3.2.3. Caractérisation et propriétés photophysiques de la cage

Le produit **74** a pu être purifié et isolé, puis caractérisé par RMN, spectrométrie de masse, point de fusion et HPLC. Le composé présente un spectre RMN complexe dû à la présence de rotamères. Les fenêtres triazoles ne sont pas équivalentes, ceci étant dû aux rotamères induits par la liaison C-N reliant le DPA à la triazine (Schéma 3-12). Il en découle donc un dédoublement des signaux et en particulier ceux des CH des triazoles (Figure 3-5).

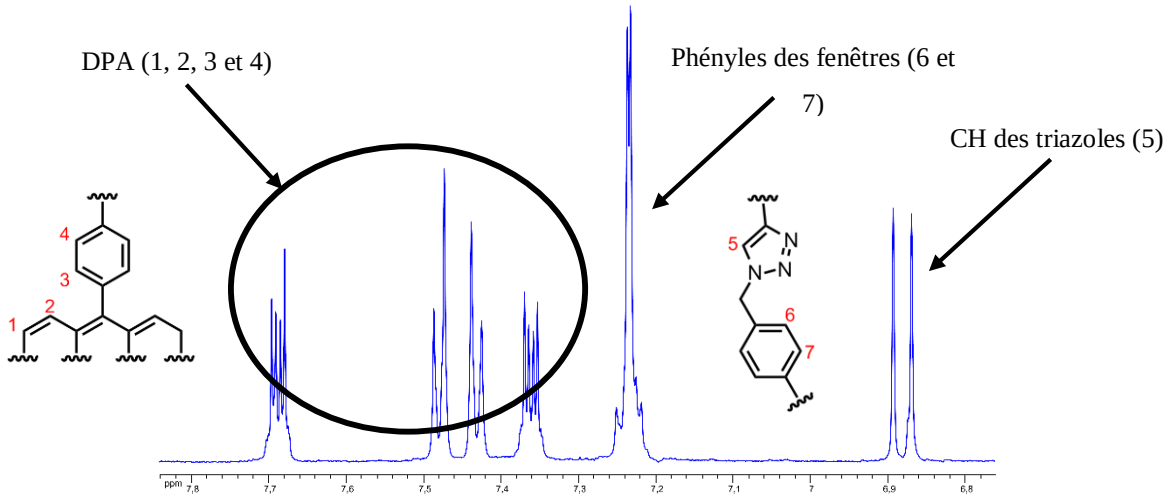


*Figure 3-5 : Spectre RMN 1H (600 MHz, CH_2Cl_2) de **74**, région aromatique.*

Le composé peut alors prendre une configuration pseudo-*cis* ou pseudo-*trans* en fonction de la position des chaines octyles et des groupements benzyles. Dans les deux cas les triazoles seront non équivalents en RMN et donc la détermination du ratio *cis*/*trans* n'est pas possible. Les analyses RMN en température, jusqu'à 140°C, n'ont pas permis d'atteindre la coalescence des signaux signifiant que la rotation possède une énergie d'activation supérieure à 22 kcal·mol^{-1}. Ce blocage de conformation est vraisemblablement dû à la structure de type

cage. De plus l'analyse du composé en HPLC présente un seul pic, ce qui sous-entend que la différence structurelle n'est pas suffisante pour induire une variation significative dans les propriétés de solubilité.

La présence de rotamères a été mise en évidence par RMN 2D ^{1}H-^{1}H NOESY. Cette méthode permet d'établir des corrélations entre noyaux à travers l'espace en exploitant l'effet nucléaire Overhauser (NOE). Les tâches présentes sur la carte 2D renvoient directement aux noyaux proches spatialement sur la molécule. Dans le cas du composé **74** les interactions recherchées correspondent aux protons des triazoles avec les protons de la chaine octyle de l'amine et/ou les protons benzyliques du DPA. La carte 2D permet en effet de mettre en évidence qu'un des pics des triazoles corrèle uniquement avec le pic du CH_2 benzylique et que l'autre est en interaction avec la chaine octyle (Figure 3-6).

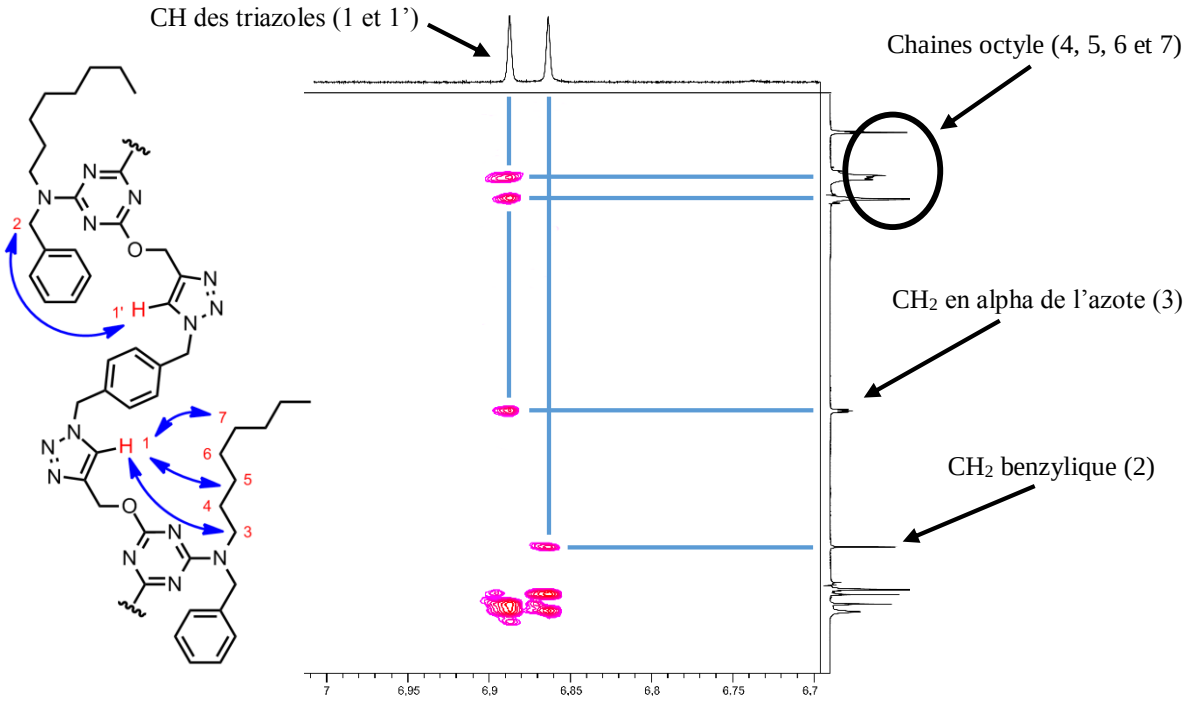


*Figure 3-6 : Spectre RMN NOESY (600 MHz, CD_2Cl_2) de **74**, région des triazoles.*

La structure de type cage permet de bloquer complétement la conformation. Il n'est plus possible, comme dans le cas de **72**, de rétablir un signal moyen en chauffant l'échantillon. Cependant, les propriétés photophysiques du DPA ne sont pas affectées par ces différentes conformations, le rendement quantique et la durée de vie de fluorescence sont semblables à ceux d'un DPA standard avec des valeurs de Φ_F = 0,92 et τ = 7 ns. Les bandes d'absorption et d'émission de fluorescence subissent en revanche un effet bathochrome avec un maximum d'absorbance à 377 nm ($\varepsilon \sim 13000\ M^{-1}\cdot cm^{-1}$) et un maximum d'émission à 420 nm (Figure 3-7)

contre respectivement 373 nm (ε ~ 14000 $M^{-1}\cdot cm^{-1}$) et λ_{max} = 405 nm pour un DPA non substitué. Ce phénomène est vraisemblablement dû à la substitution en *para* du phényle par un groupement de type benzyle amine donneur. La conservation des propriétés de luminescence liées à l'anthracène confirme que la cage moléculaire à base de DPA pourrait sonder son environnement par émission de fluorescence.

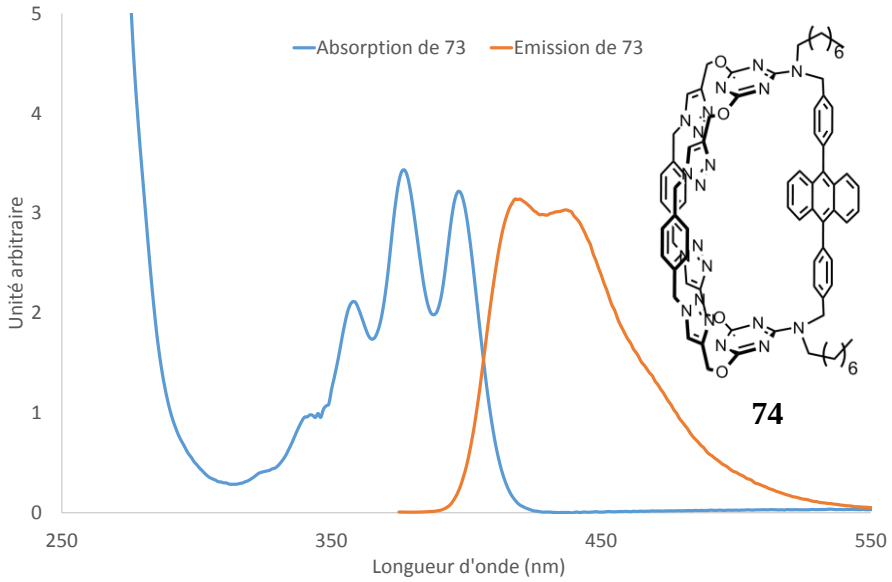


*Figure 3-7 : Spectres d'absorption et d'émission (CH_2Cl_2) normalisés de **74**.*

3.2.4. Essais de complexation de cations par la cage 74

La complexation de molécules neutres par cette cage repose en grande partie sur un effet solvophobe dans la mesure où il n'y a pas de site de complexation ou de groupement de reconnaissance spécifique. En revanche, les triazoles pourraient permettre la reconnaissance de cations métalliques affins de ligands azotés tels que le cuivre, comme cela a été démontré dans le cas du catalyseur TBTA utilisé en chimie « click ».[17] De plus, une post-fonctionnalisation des groupements triazoles permettrait d'introduire de nouveaux motifs de reconnaissance sans modifier la voie de synthèse initiale. Les triazoliums sont par exemples connus pour être de bons motifs reconnaissances pour les anions.[32, 33]

Dans les faits, le composé **74** s'est révélé être insoluble dans les solvants organiques polaires, tels que l'acétonitrile, l'acétone ou encore l'éthanol, permettant d'utiliser l'effet solvophobe comme force motrice de la complexation de petites molécules organiques. Les tests effectués dans des solvants moins polaires, tels que le dichlorométhane ou le THF n'ont pas permis de détecter de complexation de cations métalliques (Na^+, K^+, Cu^{2+}) par RMN ou

émission de fluorescence. De plus, la quantité limitée de composé **74** n'a pas permis d'envisager une étude avancée.

3.3. Conclusion de la synthèse de cage par chimie « click »

Le recours à la chimie « click » n'a pas permis une amélioration du rendement de formation de la cage. La réactivité des motifs synthétisés est du même ordre que celle des exemples de la littérature. En revanche, le contrôle de la réaction a été difficile à mettre en place et la formation d'oligomères n'a pas pu être évitée. Cependant, le composé a pu être obtenu, caractérisé et analysé. Par ailleurs, le phénomène d'isomérie rotationnelle a pu être mis en évidence sur le précurseur alcyne et sur la cage. D'autre part, la confirmation que les propriétés photophysiques de l'anthracène conservées dans une structure de type cage est un point très important pour la suite du projet. Dans un second temps, la stratégie de synthèse a donc été modifiée. Nous savons maintenant, grâce à l'expérience acquise au cours des deux stratégies développées précédemment, qu'il serait préférable d'avoir recours à une réaction intramoléculaire plutôt qu'à une ou plusieurs réactions intermoléculaires lors de l'étape permettant de former la cage. Etant donné qu'il n'est pas possible de substituer différemment les deux triazines tout en conservant un rendement raisonnable, l'utilisation de réactions utilisant deux fonctions différentes (cycloaddition de Huisgen ou couplage peptidique par exemple) n'est pas envisageable. Dans ce cas la seule solution est l'utilisation d'une réaction d'homo-couplage. L'une des plus connues est bien évidement la métathèse entre deux alcènes, mais il existe également le couplage de Glaiser, entre deux alcynes. Les réactions de fermeture de cycle par métathèse étant très connues et très efficaces dans de nombreux cas, notre choix s'est naturellement porté sur cette réaction.

Chapitre 4 : Cages moléculaires photo-modulables par métathèse

Chapitre 4 : Cages moléculaires photo-modulables par métathèse

4. CAGES MOLECULAIRES PHOTO-MODULABLES PAR METATHESE 4-1

4.1. LA METATHESE DES OLEFINES 4-1

4.1.1. Histoire et premières avancées 4-1

4.1.2. Les principaux catalyseurs 4-3

4.1.3. Exemples d'utilisation de la métathèse des oléfines 4-5

4.2. SYNTHESE DES CAGES PHOTO-MODULABLES 4-9

4.2.1. Synthèse de la Cage G1H2 4-9

4.2.2. Synthèse de la cage G2H2 4-14

4.3. ETUDES RMN ET PHOTOPHYSIQUES DES CAGES G1H2 ET G2H2 4-19

4.3.1. Etude RMN à température variable des cages G1H2 et G2H2 4-19

4.3.1.1. Etude RMN de la Cage G1H2 4-19

4.3.1.2. Etude RMN de la Cage G2H2 4-22

4.3.1.3. Conclusion de l'étude RMN 4-24

4.3.2. Propriétés photophysiques des cages G1H2 et G2H2 4-25

4.3.2.1. Etude photophysique de la Cage G1H2 4-25

4.3.2.2. Etude photophysique de la Cage G2H2 4-27

4.3.2.3. Conclusion de l'étude photophysique 4-28

4.4. ETUDE PHOTOCHIMIQUE DES CAGES G1H2 ET G2H2 4-28

4.4.1. Etude photochimique de la Cage G2H2 4-29

4.4.1.1. Formation de l'endopéroxyde G2H2P 4-29

4.4.1.2. Etude de la cycloréversion de la cage G2H2P 4-33

4.4.2. Etude de la modulation photo-induite de la Cage G1H2 4-39

4.4.3. Conclusion de l'étude photochimique 4-41

4.5. ETUDE DE LA COMPLEXATION DE CATIONS ALCALINS PAR LES CAGES G1H2 ET G2H2 4-41

4.5.1. Etude de la complexation par la cage G1H2 4-42

4.5.1.1. Détermination des candidats 4-42

4.5.1.2. Dosage de NaBARF par la cage G1H2 4-42

4.5.1.3. Dosage de CsBARF par la cage G1H2 4-47

4.5.1.4. Conclusion de la complexation de la cage G1H2 4-50

4.5.2. Influence de la photo-modulation sur la complexation par la cage G1H2 4-50

4.5.2.1. Dosage compétitif de NaBARF par les cages G1H2 et G1H2P 4-51

4.5.2.2. Dosage compétitif de CsBARF par les cages G1H2 et G1H2P 4-54

4.5.2.3. Conclusion de l'étude de la complexation compétitive 4-57

4.5.3. Etude de la complexation de NaBARF par la cage G2H2 4-57

4.5.4. Conclusion de l'étude de complexation de cations 4-58

4.6. CONCLUSION DES CAGES PHOTO-MODULABLES PAR METATHESE 4-59

4. Cages moléculaires photo-modulables par métathèse

L'utilisation de la métathèse pour former des cages moléculaires est abordée dans ce chapitre. Dans un premier temps un rappel bibliographique sur la réaction de métathèse sera effectué, puis la synthèse des cages sera présentée et, enfin, l'étude des propriétés photophysiques, photochimiques et de reconnaissance des composés sera discutée.

4.1. La métathèse des oléfines

4.1.1. Histoire et premières avancées

La métathèse, au sens général, est une réaction chimique permettant l'échange d'un ou plusieurs atomes entre deux molécules structuralement proches. Le mot métathèse vient du grec *meta* (changer) et *tera* (place). L'échange d'ions entre deux espèces pour former la paire la plus stable est un exemple de métathèse. La plus connue de ces réactions est la métathèse des oléfines, mais il existe également celle des alcynes[1] et des alcanes[2]. La métathèse des oléfines est une réaction connue depuis les années 1950. En effet, des chercheurs de Du Pont se sont rendu compte que de l'éthylène et du butène sont formés lorsque du propène est chauffé en présence de molybdène. Par la suite, le groupe industriel a développé et breveté un processus de polymérisation du norbornène catalysé par des complexes à base d'aluminium et titane. La première polymérisation par ouverture de cycle par métathèse (« Ring Opening Metathesis Polymerization », ROMP) avait ainsi été découverte. Dans les années 1960, d'autres monomères éthyléniques ont été polymérisées, tel que le cyclopentène, en utilisant les premiers catalyseurs contenant des halogénures de tungstène ou de molybdène.

Le mécanisme réactionnel a longtemps été sujet à discussion et modification. Ceux proposés par Caldéron (1968), Petit (1971) ou Grubbs (1972) sont en désaccord avec certains faits expérimentaux et ce n'est qu'avec les travaux de Chauvin,[3] au début des années 1970, que le mécanisme a enfin été élucidé. Les travaux de Casey,[4] Katz,[5] et Grubbs,[6] ont ensuite permis

[1] Mortreux, A.; Blanchard, M. *J. Chem. Soc., Chem. Com.* **1974**, 786–787.
[2] Vidal, V.; Théolier, A.; Thivolle-Cazat, J.; Basset, J.-M. *Science* **1997**, *276*, 99–102.
[3] Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161.
[4] Casey, C. P.; Burkhardt, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7808.
[5] Katz, T. J.; McGinnis, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592.
[6] Grubbs, R. H.; Carr, D. D.; Hoppin, C.; Burk, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3478.

de le confirmer. L'importance d'une espèce métallo-carbène, ou plus précisément d'un métal alkylidène (**75**), est très rapidement mise en évidence comme étant l'espèce clé de la propagation de la réaction (Initiation, Schéma 4-1). Le mécanisme d'initiation actuel est toujours celui proposé par Chauvin : la coordination du métal alkylidène sur l'oléfine conduit à la formation d'un métallacyclobutane intermédiaire (**76**). Ensuite, le métallacyclobutane se réarrange pour former un autre complexe de coordination qui permet l'obtention de l'espèce active dans le cycle catalytique (**77**). Enfin, dans les années 1980, avec les travaux de Schrock sur des catalyseurs constitués d'alkylidènes non stabilisés, le mécanisme a été définitivement établi et universellement reconnu.

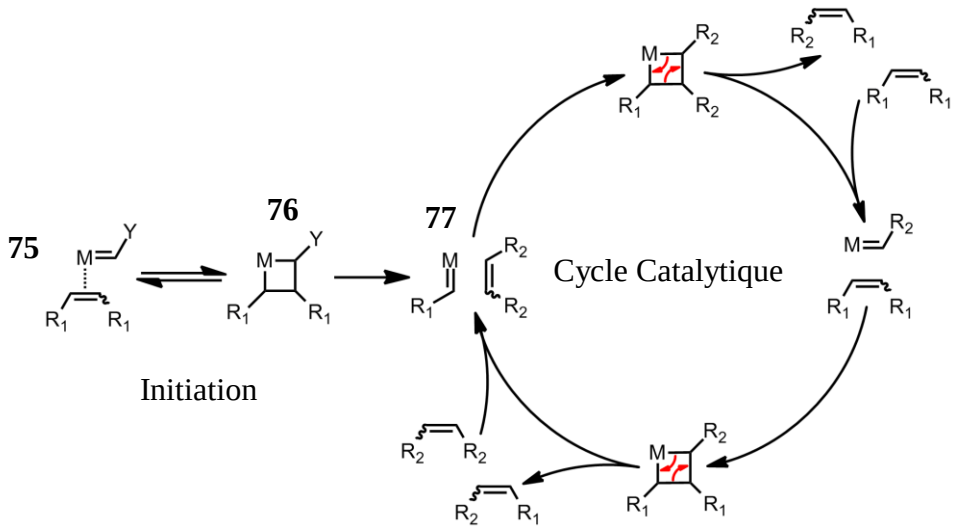


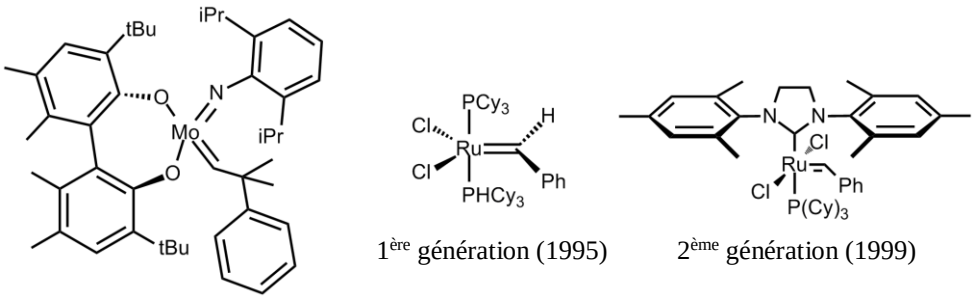
Schéma 4-1 : Mécanisme de la métathèse proposé par Chauvin.[3]

La métathèse des oléfines est une réaction sous contrôle thermodynamique, c'est-à-dire équilibrée. Pour déplacer cet équilibre, et donc obtenir une conversion totale, une approche est d'utiliser des alcènes terminaux. Dans ce cas, un des produits de la métathèse est l'éthylène, facilement éliminable du milieu réactionnel. Par ailleurs, la réaction conduit également à l'obtention d'alcènes de géométrie *Z* ou *E* de manière non contrôlée.

La métathèse des oléfines a été très rapidement adoptée par les chimistes du monde entier, y compris les industriels. De nombreuses équipes de recherches ont essayé de développer des catalyseurs et des applications pour cette réaction avec plus ou moins de succès. En 2005, Chauvin, Schrock et Grubbs ont reçu le prix Nobel de Chimie pour leurs travaux sur la découverte, la compréhension et le développement de la métathèse.

4.1.2. Les principaux catalyseurs

Les catalyseurs les plus utilisés aujourd'hui sont ceux de Schrock et de Grubbs (Schéma 4-2). Les premiers utilisent du tungstène(VI)[7] ou du molybdène(VI)[8] et ont l'avantage d'être très réactifs. Cependant, ils sont également très sensibles à l'eau, à l'oxygène et réagissent avec un certain nombre de fonctions chimiques. Les seconds utilisent du ruthénium(II) et présentent l'avantage d'être relativement stables vis-à-vis de l'eau et de l'oxygène.[9] En revanche, ils sont moins actifs et l'étape d'initiation est plus lente.



Catalyseur de Schrock (1990) | 1ère génération (1995) | 2ème génération (1999) — Catalyseurs de Grubbs

Schéma 4-2 : Principaux catalyseurs pour la métathèse utilisés aujourd'hui et commerciaux.[7, 8, 9]

Ces catalyseurs ont nécessité de longues années de recherches avant d'être efficaces. L'équipe de Schrock a été précurseur dans ce domaine avec la synthèse et la caractérisation de complexes d'alkylidène de tantale(V) et de niobium(V).[10] Cependant, aucun d'entre eux ne catalysait la métathèse. En effet les métallacycles formés se décomposent par β-élimination, conduisant à la dimérisation des oléfines. Il a fallu attendre jusqu'aux années 1980 pour voir le premier complexe niobium-alkylidène catalysant la métathèse. Ce catalyseur est la preuve par l'expérience du mécanisme de Chauvin. L'équipe de Schrock a alors accentué ses efforts pour concevoir de nouveaux complexes d'alkylidène avec du molybdène et du tungstène, connus pour être les plus efficaces en métathèse. Les recherches portèrent leurs fruits avec l'obtention de complexes portant des groupements encombrants, assurant une relative stabilité sans diminuer l'activité catalytique.[11] Aujourd'hui ces complexes sont commerciaux et sont encore parmi les plus actifs (Schéma 4-2).

[7] (a) Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 342–348. (b) Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592–4633.
[8] (a) Malcolmson, S. J.; Meek, S. J.; Sattely, E. S.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Nature* **2008**, *456*, 933–937. (b) Murdzek, J. S.; Schrock, R. R. *Organometallics* **1987**, *6*, 1373–1374.
[9] Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2009**, *110*, 1746–1787.
[10] (a) Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6796. (b)
[11] Schrock, R.; Rocklage, S.; Wengrovius, J.; Rupprecht, G.; Fellmann, J. *J. Mol. Catal.* **1980**, *8*, 73–83.

Dans le même temps, l'équipe de Grubbs travaillait également à la conception de catalyseurs. Grubbs s'est intéressé très tôt à la métathèse, proposant un mécanisme dès 1972 et travaillant à la conception de métal alkylidènes efficaces. Le choix du ruthénium par Grubbs n'est pas surprenant : en 1965 Natta publia un article montrant la polymérisation du cyclobutène en présence de chlorure de ruthénium ($RuCl_3$) par ouverture de cycle.[12] Grubbs s'inspira de ces travaux et publia en 1988 la polymérisation du 7-oxanorbornène catalysé par des complexes de ruthénium. Cette réaction est d'autant plus remarquable qu'elle a lieu dans l'eau.[13] Peu après il montra que la polymérisation d'espèces peu contraintes, telles que le cyclooctène, était également possible. Le choix du ruthénium fut donc un pari payant. La suite logique ne tarda pas : dès le début des années 1990 Grubbs, montra des complexes de ruthénium vinylidènes efficaces pour les réactions de polymérisation par métathèse.[14] En 1995 le nouveau catalyseur, aujourd'hui appelé Grubbs 1ère génération (Schéma 4-2), permit une simplification des procédures de métathèse.[15] En effet, ce complexe est stable à l'air et peut être manipulé et utilisé sans avoir recours à une atmosphère inerte. Cette simplicité d'utilisation et la grande demande des chimistes du monde entier ont permis la rapide commercialisation de cette molécule et son utilisation massive dans les réactions de métathèse. Pour ce catalyseur, des études mécanistiques ont montré que l'étape limitante du processus d'initiation est la dissociation du ligand phosphine. Afin de remédier à cela, l'équipe de Grubbs a eu l'idée de remplacer une des phosphines par un bis-aminocarbène, développé par Arduengo.[16] Ce ligand a pour effet de rendre plus labile la liaison ruthénium-phosphine et donc d'accélérer l'étape d'initiation. Ce nouveau catalyseur s'est de plus révélé beaucoup plus stable thermiquement que la première génération, ce qui a contribué à son essor rapide.[17] Par la suite, de nombreux groupes de recherche ont proposé leur version du catalyseur afin de gagner en stabilité, de proposer une stéréosélectivité et une régiosélectivité, ou d'améliorer la solubilité. Certains sont également devenus commerciaux, tels ceux proposés par Hoveyda. Aujourd'hui, cependant, les plus utilisés restent les catalyseurs de Grubbs de 1ère et 2ème génération (Schéma 4-2).

[12] Natta, G.; Dall'asta, G.; Porri, L. *Die Makromolekulare Chemie* **1965**, *81*, 253–257.
[13] Novak, B. M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7542–7543.
[14] Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974–3975.
[15] Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039–2041.
[16] Arduengo, A. J. *Accounts of Chemical Research* **1999**, *32*, 913–921.
[17] Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.

4.1.3. Exemples d'utilisation de la métathèse des oléfines

L'un des principaux secteurs grands utilisateurs de la métathèse est la pétrochimie. En effet, l'une des applications de la métathèse est la synthèse de propylène à partir d'éthylène et de but-2-ène issus des vapocraqueurs. La demande en propylène est devenue si forte à la fin des années 1990 et dans les années 2000 que le procédé utilisant la métathèse est devenue rentable. Cependant, ces molécules ne présentent aucun groupement fonctionnel sensible. De plus, les industriels préfèrent travailler avec des catalyseurs hétérogènes plus faciles à manipuler et à recycler. Dans ce cas les catalyseurs unimoléculaires développés par Schrock et Grubbs ne sont pas utiles. Par ailleurs, maîtriser les conditions de réaction (atmosphère inerte, sans eau…) est quelque chose d'acquis chez les industriels. Aujourd'hui le propylène est donc produit à partir de catalyseurs au tungstène ou au ruthénium hétérogène.

L'avantage des catalyseurs évolués de Schrock et Grubbs est leur tolérance envers de nombreux groupes fonctionnels. Ceci a permis l'utilisation de la métathèse de manière généralisée dans la chimie et non plus uniquement pour les réactions mettant en jeu des oléfines non fonctionnalisées. Les réactions de métathèses ont été divisées en quatre grandes familles de réactions et sont résumées dans le Schéma 4-3.

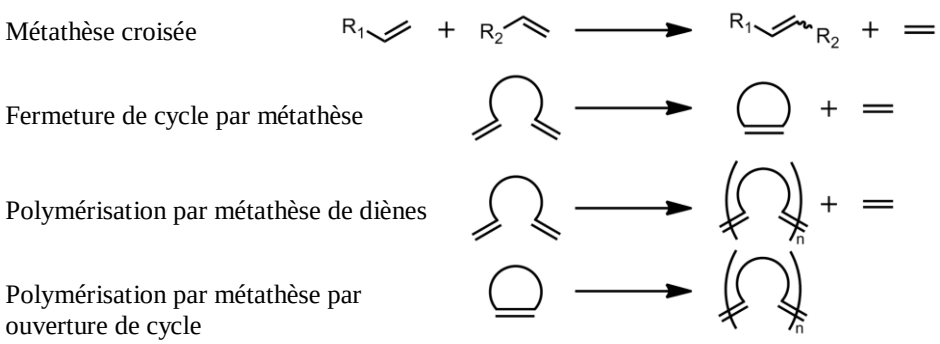
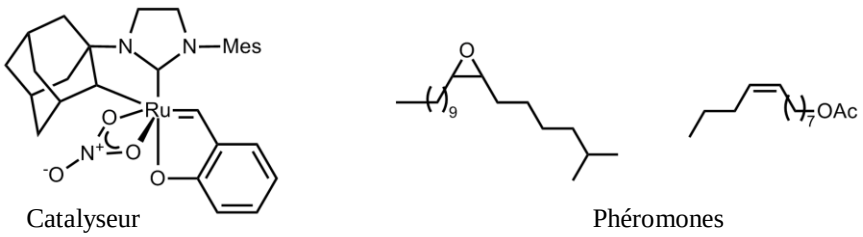


Schéma 4-3 : Les différentes familles de métathèses.

La liste d'exemples présents dans la littérature exploitant ces réactions étant quasi-infini une sélection a été effectuée. L'intérêt porté aux phéromones d'insectes augmente exponentiellement ces dernières années en raison de leur utilisation en tant que répulsifs ou pièges à insectes. Les phéromones étant spécifiques à certains insectes et non toxiques pour le reste de la faune et de la flore, ce moyen de lutter contre les infestations de nuisibles est beaucoup plus écologique. Seule l'espèce ciblée est piégée contrairement aux pesticides classiques à spectres larges. Ce sont souvent des molécules assez simples, composées d'une

chaine alcane comportant une insaturation et/ou des fonctions époxyde ou alcool et terminées par une fonction alcool ou ester (Schéma 4-4). L'accès à ces molécules par voie classique est donc assez fastidieux et nécessite de longues voies de synthèse pour obtenir un motif très simple. La métathèse croisée, c'est-à-dire faisant intervenir une réaction intermoléculaire entre deux oléfines différentes est donc particulièrement adaptée (Schéma 4-3). L'équipe de Grubbs a récemment publié une étude et une méthodologie très efficaces permettant l'obtention d'une grande variété de ces molécules.[18] Cette stratégie repose sur la synthèse de précurseurs simples (ester, époxyde…) portant une double liaison, ou sur l'utilisation de substances naturelles très abondantes, souvent issues d'huiles végétales (olive, palme…). Ensuite la production de la phéromone est assurée par métathèse croisée entre les deux précurseurs. Le défi de cette réaction est donc de contrôler l'échange des groupements entre les deux oléfines. L'astuce est souvent de travailler avec un grand excès d'un des deux alcènes, en général le plus volatil, qui sera facilement éliminé et recyclé à la fin. En fonction du catalyseur choisi, il est également possible de contrôler la stéréochimie *Z* ou *E* de la double liaison. Les pourcentages de conversion sont compris entre 60 et 80%, et la stéréosélectivité en moyenne entre 75 et 95% (stéréoisomère *Z*) dans le cas d'un catalyseur de Grubbs au ruthénium adapté (Schéma 4-4).



Catalyseur Phéromones

Schéma 4-4 : Catalyseur de Grubbs Z-stéréosélectif et exemples de structures de phéromones d'insectes.[18]

L'industrie des polymères est également intéressée par la métathèse. Les premières avancées de celle-ci ont d'ailleurs été effectuées par la recherche sur la ROMP. En 2002, le groupe de Grubbs a présenté une nouvelle méthodologie pour la synthèse de polymères cycliques.[19] Pour cela un catalyseur cyclique dérivé de la 2ème génération a été préparé (**78**, Schéma 4-5). La procédure, permettant l'obtention sélective de polymères cycliques de manière contrôlée par un mécanisme combiné d'expansion de cycle et de ROMP, est nommée polymérisation par expansion de cycle (« Ring-Expansion Metathesis Polymerization », REMP). Les cycles synthétisés ont une masse dépendant du ratio catalyseur/monomère et

[18] Herbert, M. B.; Marx, V. M.; Pederson, R. L.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 310–314.
[19] (a) Bielawski, C. W.; Benitez, D.; Grubbs, R. H. *Science (New York, N.Y.)* **2002**, *297*, 2041–4. (b) Xia, Y.; Boydston, A. J.; Yao, Y.; Kornfield, J. a; Gorodetskaya, I. a; Spiess, H. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2670–7.

pouvant atteindre plus de 400 kDa avec un indice de polydispersité (PDI) compris entre 1,3 et 1,8. L'intérêt des polymères repose sur leurs caractéristiques physico-chimiques très différentes de leurs homologues linéaires (Tc et Tg modifiées, surface hydrodynamique et viscosité plus faible), ceci ayant été imputé à l'absence de groupements terminaux. Les potentielles applications industrielles pour ces nouveaux polymères sont très variées cependant, la quantité de ruthénium résiduel après purification, estimée à 230 ppm en moyenne, est pour l'instant un problème à résoudre. Cette méthodologie a également été appliquée à la synthèse de polymères macrocycliques « dendronisés ».[20] Pour cela, un dérivé de norbornène dicarboximide fonctionnalisé par des triesters a été polymérisé en présence du catalyseur cyclique afin de produire des macrocycles portant des motifs dendritiques (Schéma 4-5). Ces derniers ont une masse pouvant dépasser les 6 MDa avec un PDI inférieur à 1,5 (1,2 si M < 4 MDa) et ont été caractérisés sous la forme d'objet unique de type « donut » en AFM.

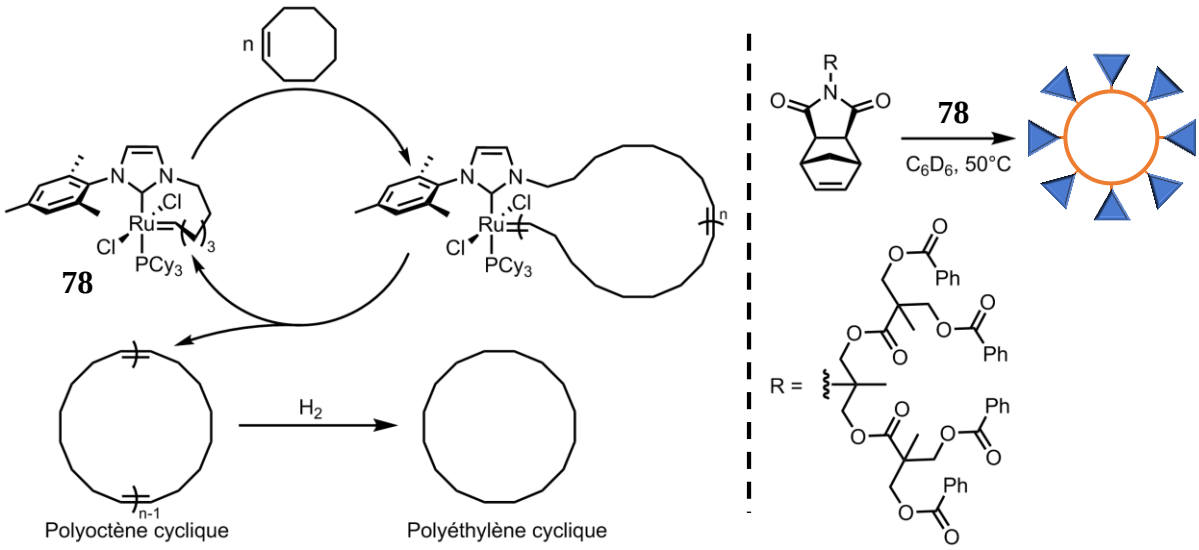


Schéma 4-5 : Cycle catalytique d'obtention de polymères cycliques,[19] et représentation d'un polymère dendritique.[20]

Le défi d'aujourd'hui est de parvenir à synthétiser des polymères contenant des fonctionnalités intéressantes et en contrôlant la stéréosélectivité de la réaction. Un autre exemple intéressant du progrès de la chimie des polymères associés à la métathèse est la synthèse de composés cycliques de type « charm bracelet » (bracelet à breloques en français).[21]

[20] Boydston, A. J.; Holcombe, T. W.; Unruh, D. a; Fréchet, J. M. J.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5388–9.
[21] Clark, P. G.; Guidry, E. N.; Chan, W. Y.; Steinmetz, W. E.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3405–3412.

En combinant la ROMP avec le concept des « magic rings »[22] et également la macrocyclisation par chimie « click », l'équipe de Grubbs a été en mesure d'obtenir un macro-caténane (Schéma 4-6). Les macrocycles synthétisés contiennent en moyenne 2 à 3 « breloques » de type éther couronne. La synthèse s'effectue en deux temps. Tout d'abord, l'obtention d'un polymère macrocyclique par ROMP et chimie « click » est effectuée. Le polymère macrocyclique contient alors des fonctions amines protégées par des carbamates qui, une fois déprotégées et protonées, servent de gabarits, lors de l'étape de fermeture de cycle par métathèse (« Ring Closing Metathesis », RCM), selon le principe des « magic ring » (Schéma 4-6). Ce type de molécules, non envisagées il y a une quinzaine d'années, exploite parfaitement les progrès de la métathèse, tout particulièrement ceux de la RCM, et ouvre de nombreuses perspectives quant à l'obtention de macromolécules fonctionnalisées.

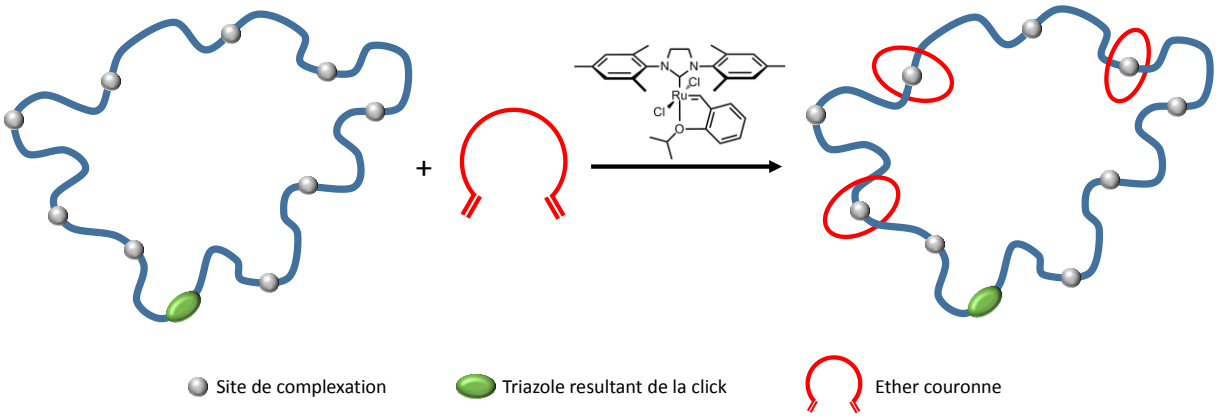


Schéma 4-6 : Représentation de la synthèse des "charm bracelet" par RCM.[22]

Dans ce projet, seule la RCM a été utilisée. Cette réaction a l'avantage de pouvoir être effectuée à température ambiante, sans précaution particulière, avec les catalyseurs de Grubbs 1ère et 2ème génération. La réaction la plus favorisée dans ce cas est la formation de cycles à cinq chainons dérivés du cyclopentène. Cependant, la limite supérieure de taille est, elle, quasi-infinie et permet d'obtenir des macrocycles à plusieurs dizaines d'atomes mais, dans ce cas, la frontière entre fermeture de cycle et polymérisation est plus difficile à percevoir. Par ailleurs, des cages moléculaires ont déjà été synthétisées par cette méthode avec des résultats intéressants (1.2.1.3, page 1-29).[23] La synthèse, la caractérisation et l'étude des cages vont donc maintenant être présentées.

[22] Kilbinger, A. F. M.; Cantrill, S. J.; Waltman, A. W.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3281–3285.
[23] (a) Inomata, T.; Konishi, K. *Chem. Comm.* **2003**, 1282–1283. (b) Taesch, J.; Heitz, V.; Topic, F.; Rissanen, K. *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 5118–5120. (c) Clark, T. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12364–12365.

4.2. Synthèse des cages photo-modulables

La stratégie employée exploite également la réactivité de la triazine pour la mise en place des différentes fenêtres. Deux cages ont été synthétisées (Schéma 4-7). La première, la Cage **G1H2** (**86**) exploite une seule RCM à partir du précurseur macrocyclique **55** (Schéma 2-35). La seconde, la cage **G2H2** (**92**), résulte de deux métathèses successives à partir du précurseur **42** (Schéma 2-26) commun à toutes les synthèses.

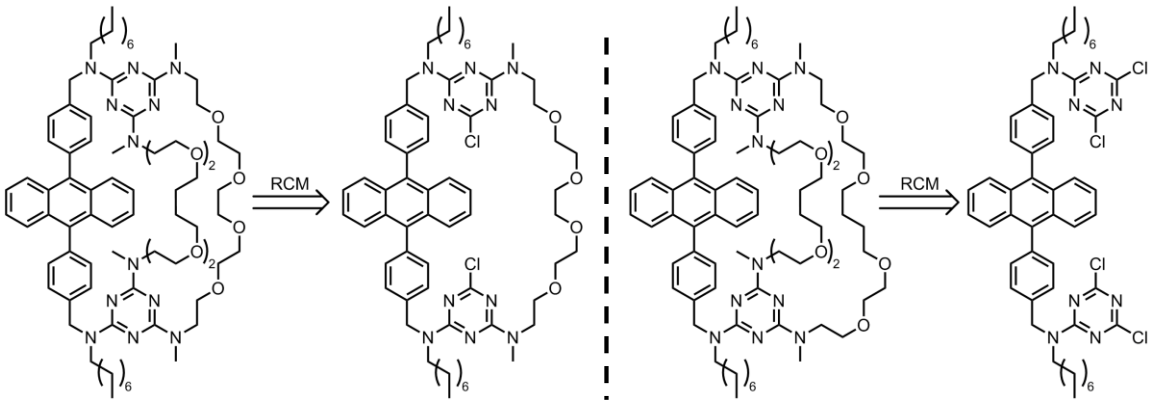
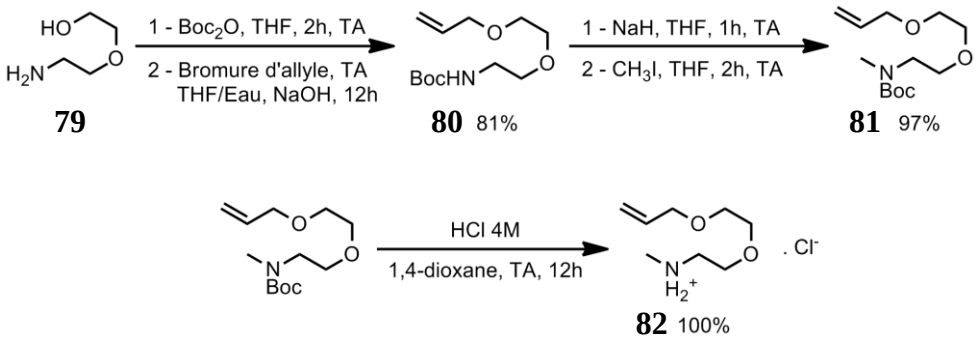


*Schéma 4-7 : Rétro-synthèse des cages (**86**) et (**92**).*

4.2.1. Synthèse de la Cage G1H2

Le choix a été fait d'utiliser le macrocycle C14 (**55**) en raison de sa solubilité élevée et de la relative facilité de sa synthèse. L'obtention de la cage est très rapide puisqu'il s'agit uniquement d'introduire des bras portant un alcène terminal par substitution des troisièmes chlores puis de fermer la molécule par métathèse (**86,** Schéma 4-7).

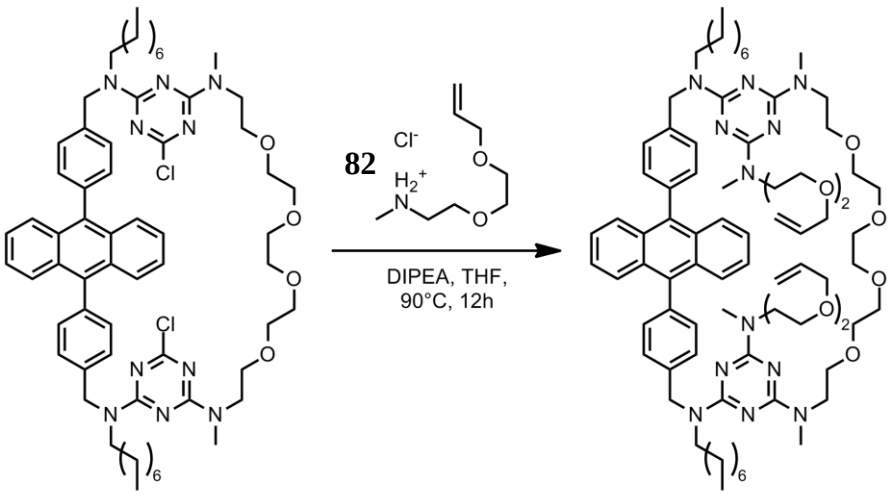
Pour cela, un espaceur fonctionnalisé avec une *N*-méthylamine d'un côté et avec un alcène terminaux de l'autre a été synthétisé en s'inspirant de la voie de synthèse de la fenêtre C14 (**49**, Schéma 2-23). Le motif est composé d'éthylène glycol afin d'accroître la solubilité de la molécule et permettre la complexation de molécules invitées. La première étape consiste en une protection de l'amine du 2-(2-aminoéthoxy)éthanol (**79**, Schéma 4-8) par un carbamate, puis l'alcool est alkylé avec du bromure d'allyle afin de mettre en place la double liaison (**80**). Le carbamate est ensuite *N*-méthylé (**81**) puis déprotégé. L'ammonium (**82**) obtenu est conservé et utilisé tel quel pour des raisons pratiques. Le composé **82** est obtenu en trois étapes avec un rendement de 79% (Schéma 4-8).



79 **80** 81% **81** 97% **82** 100%

*Schéma 4-8 : Synthèse du bras pour la métathèse (**82**).*

La double liaison est mise en place sur le macrocycle C14 (**55**) par substitution du troisième chlore sur la triazine. Comme précisé précédemment, cette réaction nécessite une température élevée et la procédure est identique à celle mise en place pour former les cages **57**, **58** et **59** (Schéma 2-37, page 2-29 et Schéma 2-38, page 2-31). Cependant, dans ce cas la concentration n'est pas une limitation (pas de risque de polymérisation), au contraire, et la réaction a été effectuée dans le minimum de THF. Le rendement est de 92% (Schéma 4-9) et le composé (**83**) est soluble dans les solvants organiques usuels (THF, CH_2Cl_2, toluène, acétone).



55 **83** 92%

*Schéma 4-9 : Synthèse du précurseur (**83**) de la cage **G1** (**85**).*

La prochaine étape est donc la formation de la cage par RCM. Le catalyseur de Grubbs 2ème génération a été choisi pour sa plus grande stabilité et sa meilleure réactivité. Le choix a été fait de travailler à 10 mol% de catalyseur dans un premier temps puis de moduler cette charge en fonction des résultats. Plusieurs conditions ont été essayées et sont rapportées dans le Tableau 4-1 (concentration, température, catalyseur, effet gabarit).

Expériences	*Catalyseur (10 mol%)*	*Solvant*	*Concentration (mM)*	*Température (°C)*	*% Rendement (% Conversion) en 24h*
1	Grubbs 2ème Gen.	CH_2Cl_2	10	TA	0 (5)
2	Grubbs 2ème Gen.	CH_2Cl_2	10	40	0 (100)
3	Grubbs 2ème Gen.	CH_2Cl_2	5	40	5 (100)
4	Grubbs 2ème Gen.	Toluène	5	80	0 (50)
5	Grubbs 1ère Gen.	CH_2Cl_2	5	40	0 (40)
6	Grubbs 2ème Gen. + 1eq NaBARF	CH_2Cl_2	5	40	98 (100) en 4h

*Tableau 4-1 : Conditions pour la formation de la cage **G1 (85)**, conditions communes : dégazé, argon, noir.*

Comme le montre les résultats, la fermeture par métathèse n'est pas simple à effectuer. Dans un premier temps la réaction a été essayée dans des conditions classiques (Expérience 1). Cependant, à température ambiante aucune réactivité n'est observée et le macrocycle est récupéré inchangé. En revanche, si ce milieu est chauffé à 40°C (Expérience 2), la disparition des réactifs est observée en quelques heures. La température élevée est donc nécessaire pour faire commencer la réaction. Cependant la concentration de 10 mM est trop élevée pour obtenir une réaction intramoléculaire contrôlée et aucun produit désiré n'est formé. Si la concentration est divisée par deux, soit 5 mM (Expérience 3), l'analyse du milieu montre une faible conversion vers la cage. Diminuer la concentration d'avantage n'a pas eu d'effet bénéfique supplémentaire sur le contrôle de la réaction. L'hypothèse est alors que la cage est une structure trop contrainte pour permettre une métathèse intramoléculaire à ces températures. La réaction a été effectuée à 80°C (Expérience 4) mais aucune amélioration n'a pu être mise en évidence. Le catalyseur de Grubbs 1ère génération a également été essayé (Expérience 6) sans aucun succès non plus, ce dernier étant rapidement dégradé. La modification de la charge catalytique n'a eu aucun impact sur le contrôle de la réaction intramoléculaire.

Cependant, la cage **G1** a été conçue pour reconnaître et encapsuler les cations, en particulier les alcalins. Le fait d'ajouter un cation dans le milieu pourrait donc permettre de préformer la cage puis de la fermer par métathèse sur le principe des « magic ring » de Grubbs[22]. La réaction a été essayée dans les même conditions que l'expérience 3 mais en ajoutant du tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate de sodium (NaBARF, (**84**, Schéma 4-10)) dans le milieu. Ce sel associe un cation alcalin avec un anion borate, très encombré et très

hydrophobe, lui permettant d'être soluble dans le dichlorométhane.[24] Comme le montre le pourcentage de conversion (Expérience 6) l'impact est important et permet de passer de 5% de conversion avec une réaction non contrôlée à 98% de conversion sans sous-produit. L'ajout d'un équivalent de sodium(I) permet probablement de préformer la cage très efficacement dans le dichlorométhane et de contrôler complètement la réaction intramoléculaire.

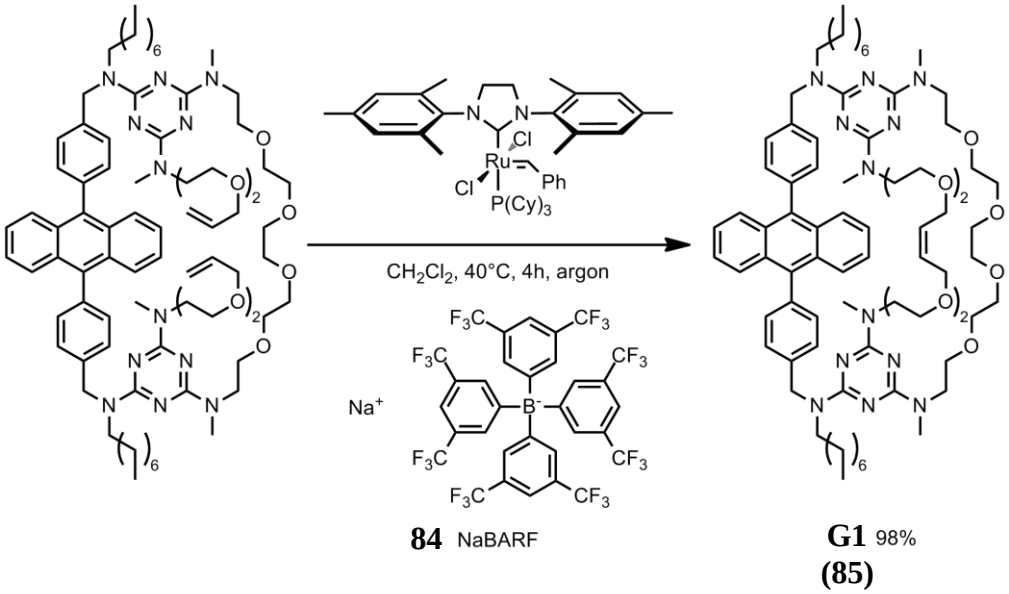


*Schéma 4-10 : Synthèse de la cage **G1** (**85**) par métathèse en utilisant l'effet gabarit.*

La modélisation (AM1) du complexe préformé a donc été effectuée afin d'en évaluer la structure tridimensionnelle. Le logiciel Hyperchem® a été utilisé pour toutes les modélisations présentées dans ce mémoire. Un protocole a été mis en place afin d'effectuer les calculs dans les mêmes conditions. Tout d'abord le composé est représenté en 2D avec ChemDraw® puis est exporté en fichier MDL vers Hyperchem®. La structure 2D est convertie en 3D et optimisée dans un premier temps par mécanique moléculaire (MM+) puis par un modèle semi-empirique (AM1) dans le vide. Une fois la structure optimisée une séquence de dynamique moléculaire est exécutée (AM1, 300 K, 20 ps, pas : 0,001 ps). La structure est ensuite optimisée à nouveau en AM1 puis l'opération est répétée une seconde fois. Les modélisations de complexes cationiques ont été réalisées en présence du contre-ion de manière à obtenir un système neutre.

Les résultats montre que la proximité des deux doubles liaisons dans le complexe semble favoriser grandement le processus intramoléculaire (a, Figure 4-1). Le sodium(I) (en violet) est entouré par six atomes d'oxygène et est isolé du milieu extérieur, la distance entre les alcènes

[24] (a) Brookhart, M.; Grant, B.; Volpe, A. F. *Organometallics* **1992**, *11*, 3920–3922. (b) Yakelis, N. A.; Bergman, R. G. *Organometallics* **2005**, *24*, 3579–3581.

est alors en moyenne de 4 Å. En l'absence de sodium(I) les doubles liaisons s'éloignent et divergent (b, Figure 4-1) pour diminuer les contraintes sur la structure. La distance moyenne est alors d'environ 25 Å, ce qui explique le non contrôle de la réaction. L'effet gabarit est donc primordial dans l'obtention de la cage **G1** et permet un rendement, lors de l'étape de RCM, supérieur à 90% (Schéma 4-10). Par ailleurs, en fin de réaction, le catalyseur est empoisonné par ajout d'éthylvinyl éther afin d'éviter les réactions de métathèse parasites pendant le traitement et l'isolation du produit.

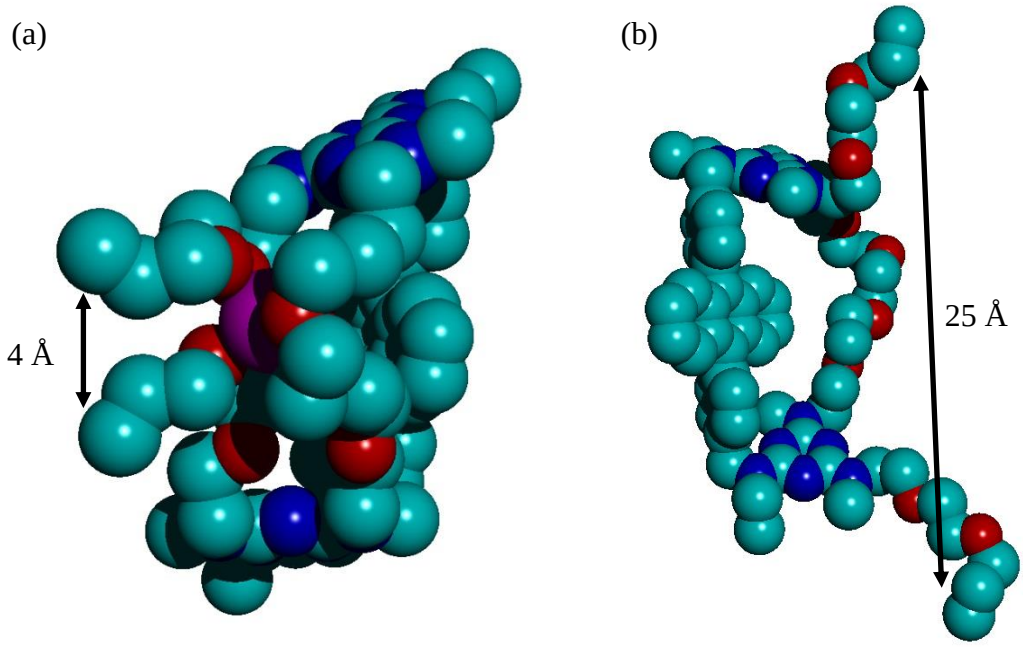
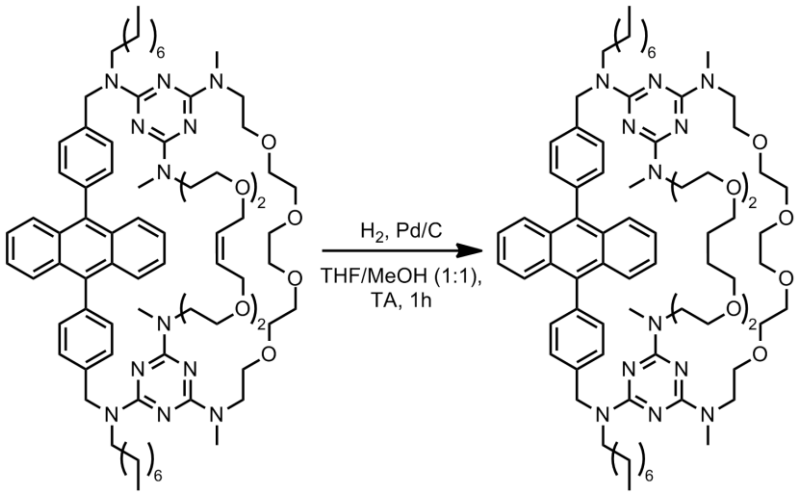


Figure 4-1 : Modélisation exécutée avec Hyperchem® en utilisant la méthode semi-empirique AM1 dans le vide en présence du contre-ion BARF : (a) Macrocycle avec le sodium(I) (b) Macrocycle sans sodium.

La cage **G1** a donc été obtenue avec un rendement de 98%. La dernière étape de la synthèse est la réduction de la double liaison formée lors de la métathèse. Des conditions classiques d'hydrogénation des alcènes ont été utilisées : hydrogène à pression atmosphérique en présence de palladium sur charbon actif (Schéma 4-11). Le rendement de la réduction est de 100% en une heure et le produit est récupéré par filtration. La réduction a également l'avantage de piéger dans le charbon les dernières traces de ruthénium présentes dans le composé après la métathèse.



G1 (**85**) **G1H2** (**86**) 100%

*Schéma 4-11 : Réduction de la cage **G1** (**85**) pour former la cage **G1H2** (**86**).*

La stratégie exploitant la RCM a permis la synthèse efficace de la cage **G1H2** en exploitant un effet gabarit. La cage présente une fenêtre pentaéthylène glycol et une composée de deux diéthylènes glycols reliés par un espaceur butane, la rigidité de la structure et la photo-modulation étant assurées par le 9,10-diphénylanthracène. Le rendement global par rapport à l'anthracène est de 50% sur 8 étapes dont deux macrocyclisations. La première macrocyclisation (Schéma 2-35), exploitant la réactivité de la triazine, est l'étape limitante de cette voie. Une seconde cage, nommée **G2H2**, a donc été conçue. Le recours à deux RCM successives permet d'obtenir un composé avec deux fenêtres identiques et également un meilleur rendement.

4.2.2. Synthèse de la cage G2H2

La stratégie de synthèse de la cage **G2H2** (**93**) exploite la réactivité de la triazine pour mettre en place en une seule étape le 9,10-diphénylanthracène, une première chaine terminée par un alcène pour la première métathèse et une troisième chaine post-fonctionnalisable pour la seconde métathèse. Cette molécule est ensuite cyclisée par une première RCM afin de former un premier macrocycle, puis une seconde RCM est effectuée pour former la cage désirée. La synthèse a été effectuée par deux métathèses successives, et non par une seule entre quatre alcènes, comme dans le cas de la cage par chimie click, afin de conserver un meilleur contrôle sur la réaction. En effet, lorsque la réaction est effectuée en une seule fois un seul produit est obtenu de manière quantitative. Cependant, il ne s'agit pas de la cage mais du double pseudo éther couronne (**87**, Schéma 4-12).

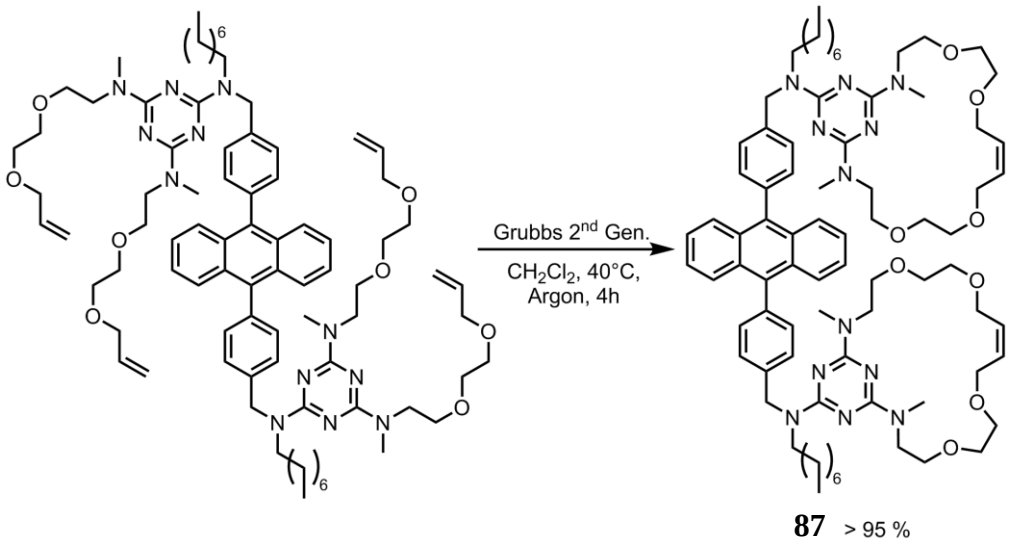


Schéma 4-12 : Synthèse du pseudo diéther couronne.

Le composé **82,** précédemment décrit (Schéma 4-8, page 4-10), est engagé dans la synthèse du précurseur du premier macrocycle (**88**, Schéma 4-13) en utilisant la même stratégie que pour la synthèse des macrocycles C12, C14, et C16 (**54**, **55**, **56**, Schéma 2-34) mais avec une étape de plus pour aller jusqu'à la triazine trisubstituée.

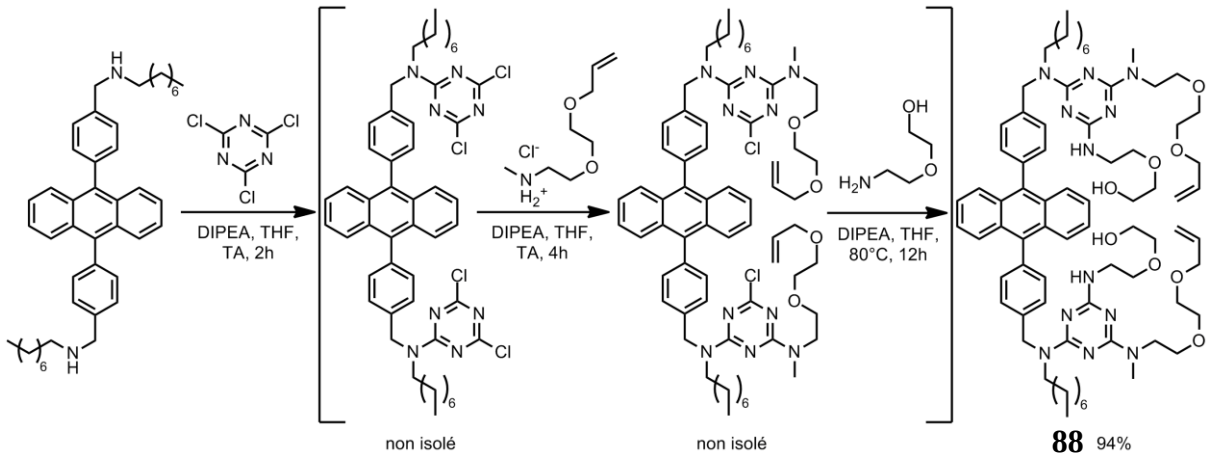


*Schéma 4-13 : Synthèse du précurseur du macrocycle (**88**).*

L'exploitation de la réactivité de la triazine permet d'obtenir en une seule étape le précurseur du macrocycle et de la cage avec un rendement de 94%. Le composé **88** est ensuite engagé dans la première macrocyclisation par métathèse. Plusieurs conditions ont été essayées pour optimiser la réaction dont les résultats sont rapportés dans le Tableau 4-2.

Expérience	*Catalyseur (10 mol%)*	*Solvant*	*Concentration (mM)*	*Température (°C)*	*% Rendement (% Conversion) en 24h*
1	Grubbs 2ème Gen.	CH_2Cl_2	10	TA	5 (5)
2	Grubbs 2ème Gen.	Toluène	10	TA	0 (2)
3	Grubbs 2ème Gen.	CH_2Cl_2	10	40	30 (100)
4	Grubbs 2ème Gen.	Toluène	10	80	0 (60)
5	Grubbs 2ème Gen.	CH_2Cl_2	5	40	94 (100) en 4h
6	Grubbs 2 me Gen.	Toluène	5	80	20 (50)
7	Grubbs 1ère Gen.	CH_2Cl_2	5	40	46 (50)

Tableau 4-2 : Conditions de la première macrocyclisation, conditions communes : dégazé, argon, noir.

D'après les résultats des premiers essais de métathèse, comme dans le cas de la cage **G1** (Tableau 4-1), la macrocyclisation de cette molécule nécessite une élévation de la température pour fonctionner. Les réactions à température ambiante, même concentrées, n'ont montré qu'un très faible pourcentage de conversion et aucune formation d'oligomère (expériences 1 et 2). Lorsque la température est augmentée, une augmentation du pourcentage de conversion est constatée dans le dichlorométhane, mais la réaction est peu contrôlée avec l'apparition de nombreux produits (expérience 3). Dans le toluène, aucune conversion vers le macrocycle n'est observée mais une dégradation du catalyseur et du produit de départ a lieu (expérience 4). La concentration a donc été diminuée à 5 mM et, dans ce cas, dans le dichlorométhane la réaction est quasi quantitative en deux heures sans formation de produits secondaires (expérience 5). Dans le toluène la conversion reste faible et peu contrôlée (expérience 6). La température est donc aussi importante que la concentration. L'utilisation du catalyseur de 1ère génération provoque, comme attendu, une baisse de la conversion (expérience 7). A 40°C le catalyseur se dégrade assez rapidement et la réaction s'arrête. Par ailleurs, diminuer la charge catalytique diminue également le pourcentage de conversion, et ce même en compensant par une augmentation du temps de réaction. Le fait de pouvoir diminuer la charge catalytique aurait permis de simplifier la purification du composé en diminuant la quantité de ruthénium à éliminer. De plus, pour ce composé, aucun effet gabarit bénéfique n'a pu être mis en évidence. Le macrocycle **G2** est donc obtenu avec un rendement de 94% (**89**, Schéma 4-14) dans des conditions opératoires douces.

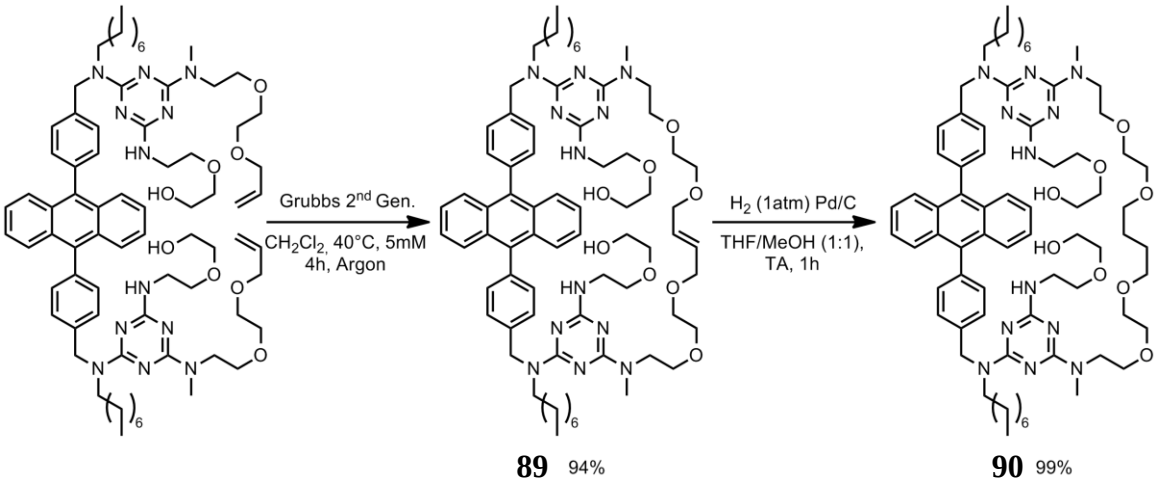


*Schéma 4-14 : Synthèse des Macrocycle **G2** (**89**) et G2H (**90**).*

Le composé **89** est ensuite réduit dans les conditions classiques d'hydrogénation des alcènes pour donner le macrocycle hydrogéné **90** de manière quantitative (Schéma 4-14). L'hydrogénation est effectuée après la RCM, et non pas à la fin de la synthèse, afin d'éviter les réactions de métathèse croisées lors de la formation de la cage qui conduiraient à l'obtention du composé **87** (Schéma 4-12). La suite de la synthèse consiste à mettre en place les deux doubles liaisons pour la seconde métathèse. Pour cela, les alcools du macrocycle sont allylés en présence de bromure d'allyle et d'hydroxyde de sodium. Le composé **91**, précurseur de la cage, est obtenu avec un rendement de 92% (Schéma 4-15).

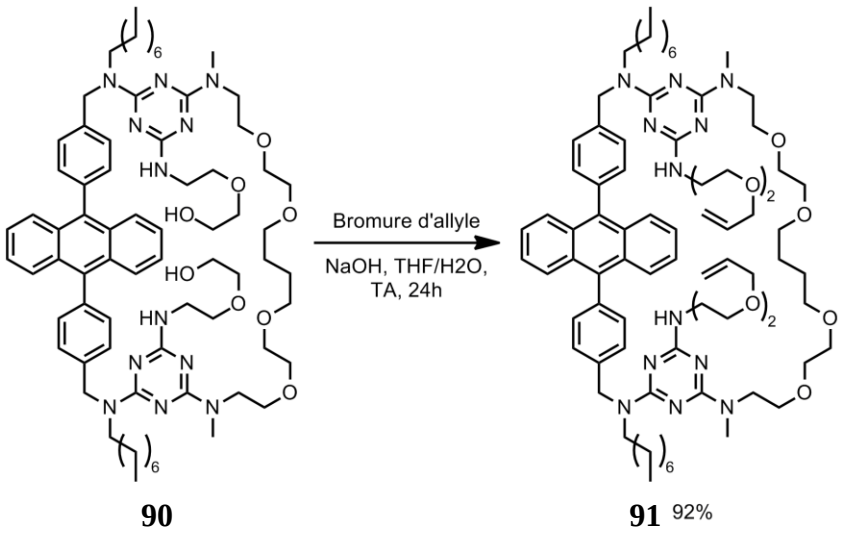


*Schéma 4-15 : Mise en place des groupements allyles sur le précurseur de la cage (**91**).*

La dernière étape de la synthèse consiste à former la cage par RCM. Les conditions utilisées pour la cage **G1H2** ont été reproduites (Schéma 4-10). En parallèle, les mêmes conditions sans NaBARF ont été essayées (Tableau 4-3).

Expérience	*Catalyseur (10 mol%)*	*Solvant*	*Concentration (mM)*	*Température (°C)*	*% Rendement*
1	Grubbs 2nd Gen. + NaBARF	CH_2Cl_2	5	40	95 (6h)
2	Grubbs 2nd Gen.	CH_2Cl_2	5	40	3 (24h)
3	Grubbs 1ère Gen. + NaBARF	CH_2Cl_2	5	40	45 (12h)

*Tableau 4-3 : Conditions de formation de la cage **G2**, conditions communes : dégazé, argon, noir.*

Les résultats montrent que le comportement de cette réaction est identique à celui de la formation de la cage **G1**. En présence de sodium(I) (expérience 1) l'effet gabarit est très efficace et permet l'obtention du composé de manière quasi quantitative (**93**, Schéma 4-16), alors qu'en son absence (expérience 2) la réaction conduit à la formation de composés non désirés de manière non contrôlée. Cependant, bien que le pourcentage de conversion soit quasi-quantitatif, l'isolation de cette cage a été difficile en raison de la présence des groupements NH sur la triazine. La solubilité de ce composé est inférieure à celle de la cage **G1H2** et, de plus, il a tendance à s'agréger en solution emprisonnant par la même occasion des impuretés, telles que des résidus de ligands du catalyseur de Grubbs ou du NaBARF. Les purifications par chromatographie, CCM préparative ou HPLC n'ont pas permis d'éliminer ces impuretés et la cage **G2** n'a pas pu être isolée pure. Le degré de pureté après trois chromatographies sur colonne gel de silice, une CCM préparative et une HPLC est estimé à 70% par RMN et par spectrométrie d'absorption UV-visible. Ce composé a ensuite été réduit dans les mêmes conditions que la cage **G1H2** (Schéma 4-11). Le résultat (Schéma 4-16) est identique avec une conversion quantitative en une heure. Cette étape n'a permis aucune amélioration de la solubilité de la molécule ni augmentation de sa pureté. Le composé a donc était utilisé tel quel en tenant compte de son degré de pureté et aussi du fait que les impuretés n'ont pas eu d'impact sur les études suivantes.

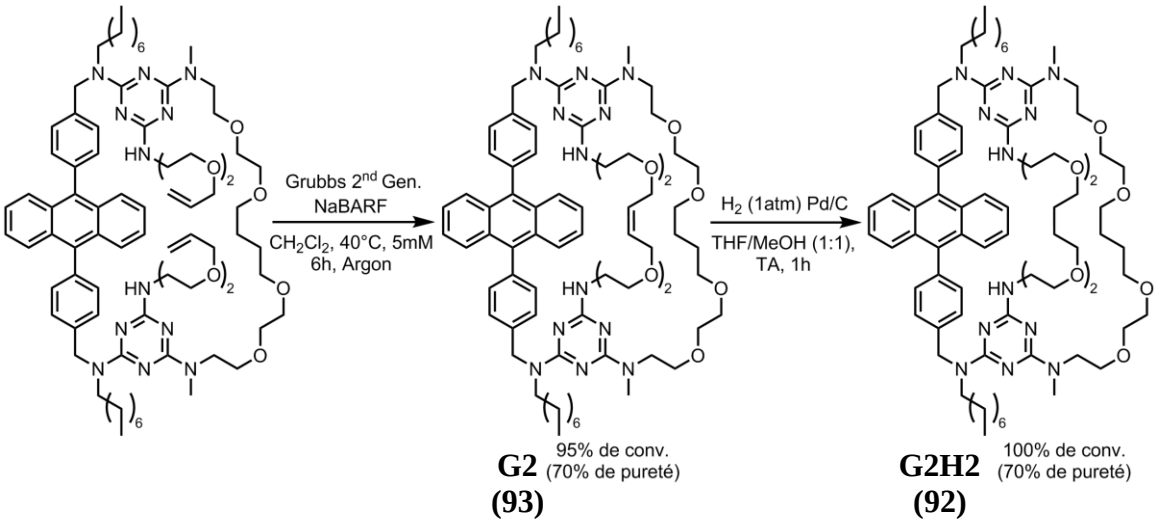


*Schéma 4-16 : Synthèse de la cage **G2H2 (92)**.*

La stratégie de synthèse exploitant la RCM est donc un succès et a permis l'obtention de deux cages moléculaires portant une unité diphénylanthracène, avec des rendements élevés en comparaison de ce qui existe dans la littérature. Les propriétés de reconnaissance et de photo-modulation ont ensuite été évaluées par les techniques RMN, UV-visible et émission de fluorescence.

4.3. Etudes RMN et photophysiques des cages G1H2 et G2H2

Dans un premier temps, une étude RMN des composés a été effectuée afin de mettre en évidence la présence de rotamères. Dans un second temps, les propriétés photophysiques des cages ont été mesurées et comparées à celles du diphénylanthracène.

4.3.1. Etude RMN à température variable des cages G1H2 et G2H2

4.3.1.1. Etude RMN de la Cage G1H2

Le spectre RMN de la cage **G1H2** à température ambiante est très mal résolu, ce qui complique l'identification du composé. Les signaux sont larges et certains ne sont tout simplement pas visibles. Ce phénomène est dû à un équilibre conformationnel au niveau de la triazine, trop rapide pour pouvoir dissocier les pics et trop lent pour observer les signaux moyens par rapport à l'échelle de temps de la RMN (~ 1 ms). Une étude en température a donc été effectuée sur la cage **G1** et la cage **G1H2**. A 293 K (Figure 4-2) tous les signaux sont larges à l'exception du méthyl terminal des chaines octyles. En revanche, quand la température

augmente (360 - 370 K), la résolution de l'ensemble des signaux RMN s'améliore et certains très peu visibles apparaissent (benzyle et alcène).

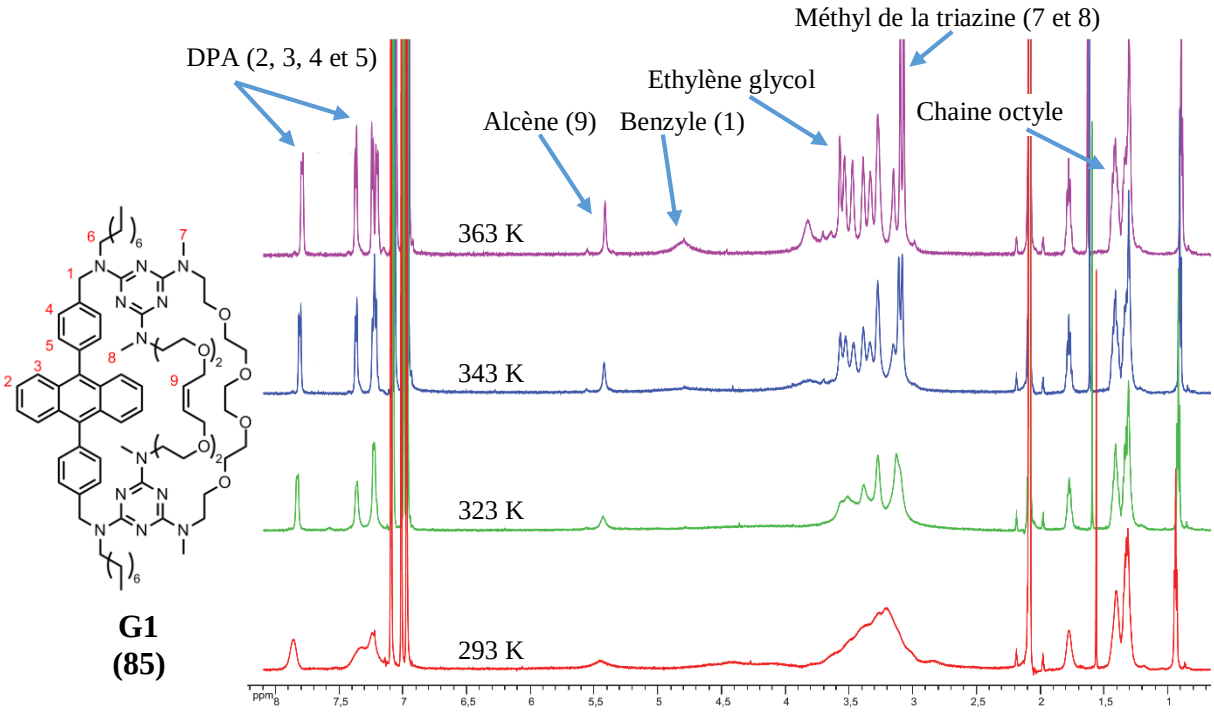
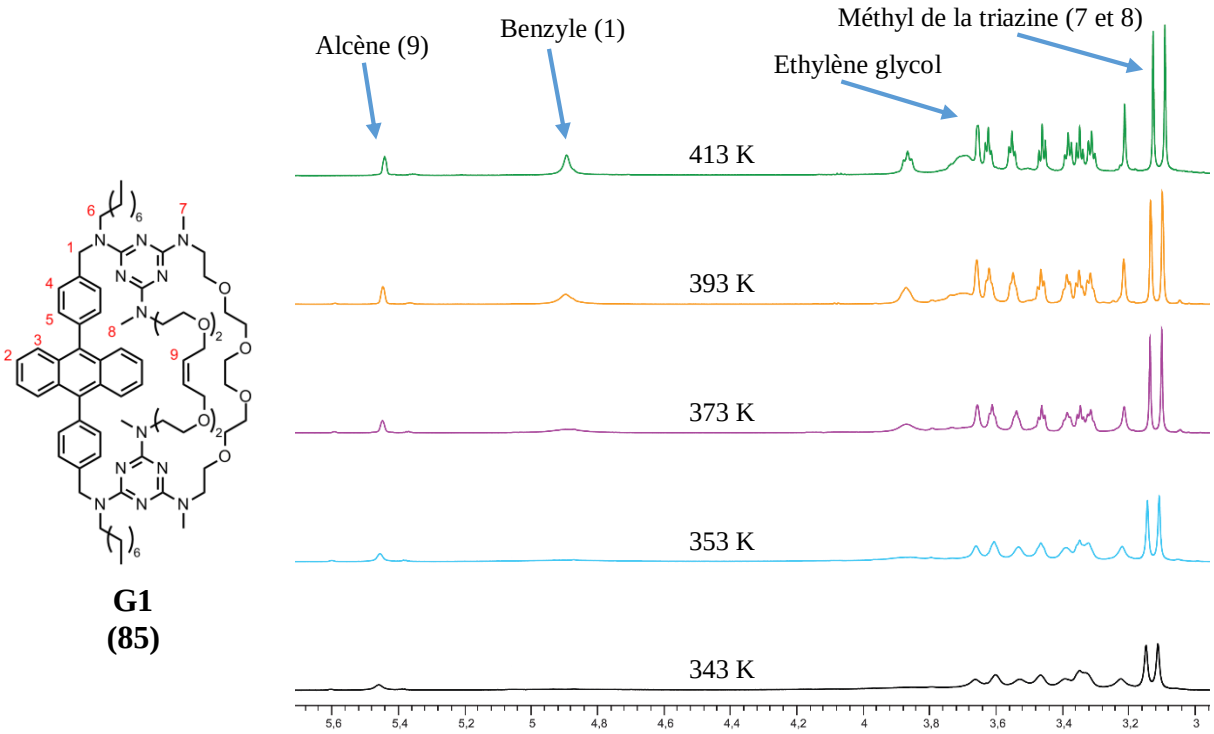


*Figure 4-2 : RMN ^{1}H (600 MHz, toluène-d_8) de la cage **G1** (**85**) entre 293 et 363 K.*

A 363 K, tous les signaux sont attribués mais la multiplicité des éthers n'est pas visible. Cependant, il est aisé d'identifier la structure de type cage grâce au déplacement chimique des protons éthyléniques et éther. En effet, la structure tridimensionnelle impose aux fenêtres de se localiser en face du DPA, ainsi les protons centraux se retrouve donc dans le cône de blindage du noyau aromatique. En regardant la RMN ^{1}H, les signaux éthyléniques et éthers centraux sont blindés d'environ 0,5 à 1 ppm par rapport à une molécule ouverte similaire tel que le pseudo diéther couronne (**87**) ce qui confirme l'agencement de type container. Une expérience à température variable (jusqu'à 413 K) a ensuite été effectuée dans le 1,2-dichlorobenzène.

Le spectre RMN proton dans le 1,2-dichlorobenzène-d_4 à 413 K permet de mettre en évidence les couplages des protons des motifs éthylènes glycols (Figure 4-3). La température de coalescence des signaux, estimée à 330 K pour les protons éthylène glycol, permet de déterminer que l'énergie d'activation ($\Delta G^{\#}$) liée à la présence de rotamères est de 16 kcal·mol^{-1} (Équation 3-3, page 3-13). Si on observe le proton benzylique la température de coalescence est plus élevée (380 K) ce qui correspond à un $\Delta G^{\#}$ de 18 kcal·mol^{-1}. Ces deux valeurs sont équivalentes à celles obtenus avec le composé **72** (page 3-11) indiquant ainsi que la structure cage ne semble pas induire de contraintes supplémentaires. Par ailleurs, une séquence de

dynamique moléculaire à 413 K (Hyperchem®, AM1, 20 ps, pas = 0,001 ps) a permis de mettre en évidence que la rotation des liaisons C-NR_2 de la triazine est possible. La RMN du carbone 13 subit également les problèmes de résolution et, à température ambiante, aucun signal n'est visible. Il faut chauffer l'échantillon au minimum à 70°C pour obtenir un rapport signal sur bruit acceptable. L'utilisation de la RMN pour l'étude de ces composés est donc limitée et une complexation ne pourra par exemple pas être suivie par faute de résolution suffisante.



G1
(85)

*Figure 4-3 : RMN ^1H (600 MHz, 1,2-dichlorobenzène-d_4) de la cage **G1** (**85**) entre 343 et 413 K, zoom sur la région des éthers.*

Les spectres de la cage **G1H2** sont similaires, avec une RMN à température ambiante mal résolue et une nette amélioration de la résolution à haute température. L'absence des signaux éthyléniques confirme bien la réduction. De plus, on peut remarquer que la température requise pour obtenir un signal résolu est inférieure de plus de 30 K par rapport à la cage **G1**. En effet, pour ce composé le $\Delta G^{\#}$ par rapport aux protons éthylène glycol est de15 kcal·mol^{-1} et de 17 kcal·mol^{-1} pour les protons benzyliques. Ceci permet de conclure que la double liaison induit une faible contrainte supplémentaire dans la structure, rendant plus difficile le mouvement des azotes branchés sur la triazine. L'absence de signaux dans la région aromatique, autres que ceux de l'anthracène, confirme la pureté du composé et l'absence de résidus de BARF ou de catalyseur. La cage a également été analysée par spectrométrie de masse haute résolution afin de confirmer la formule brute.

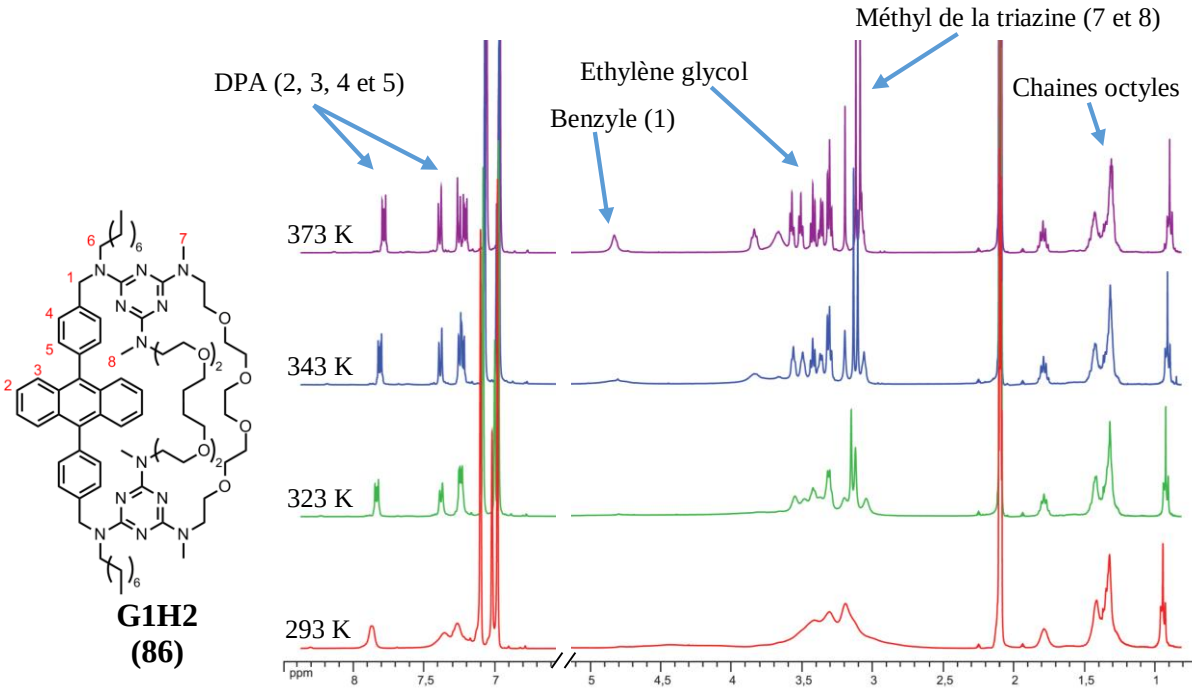


*Figure 4-4 : RMN ^{1}H (400 MHz, toluène-d_8) de la cage **G1H2 (86)** entre 293 et 373 K.*

Les analyses RMN en température variable montrent la présence de rotamères pour les cages **G1** et **G1H2**. A température ambiante, en raison de la structure macrocyclique, les azotes reliés à la triazine doivent osciller sans pour autant pouvoir faire une rotation complète de 180°, ce qui induit cet élargissement des signaux. L'élévation de la température permet de dépasser la barrière énergétique, et donc de rétablir la rotation, d'où l'observation de signaux moyens fins. Une étude à basse température aurait également pu être effectuée afin de figer l'agitation de la molécule et donc d'observer chaque conformère. Cependant les ressources à notre disposition ne permettaient pas de descendre à une température suffisamment basse pour obtenir un résultat intéressant.

4.3.1.2. Etude RMN de la Cage G2H2

La cage **G2H2** a également été étudiée par RMN afin de mesurer l'impact du rallongement d'une des deux fenêtres, mais surtout l'influence des groupements NH, présents sur la triazine, sur les rotamères. Le premier point intéressant à noter est la faible résolution du spectre à 373 K en comparaison de la cage **G1H2** indiquant que, contrairement à l'attendu, les NH de la triazine semble augmenter la barrière de rotation de la triazine. Le $\Delta G^{\#}$ pour ce composé (par rapport aux éthylènes glycols) est de 19 kcal·mol^{-1} contre 15 kcal·mol^{-1} pour la cage **G1H2**. Cette augmentation de de 4 kcal·mol^{-1} pourrait correspondre à la formation de liaisons hydrogène entre les NH et les azotes du cycle triazine de manière à former des dimères ou des agrégats supramoléculaire. Cependant des études complémentaires sont nécessaires afin

de valider cette hypothèse (modélisation des interactions, détermination du nombre d'agrégation).

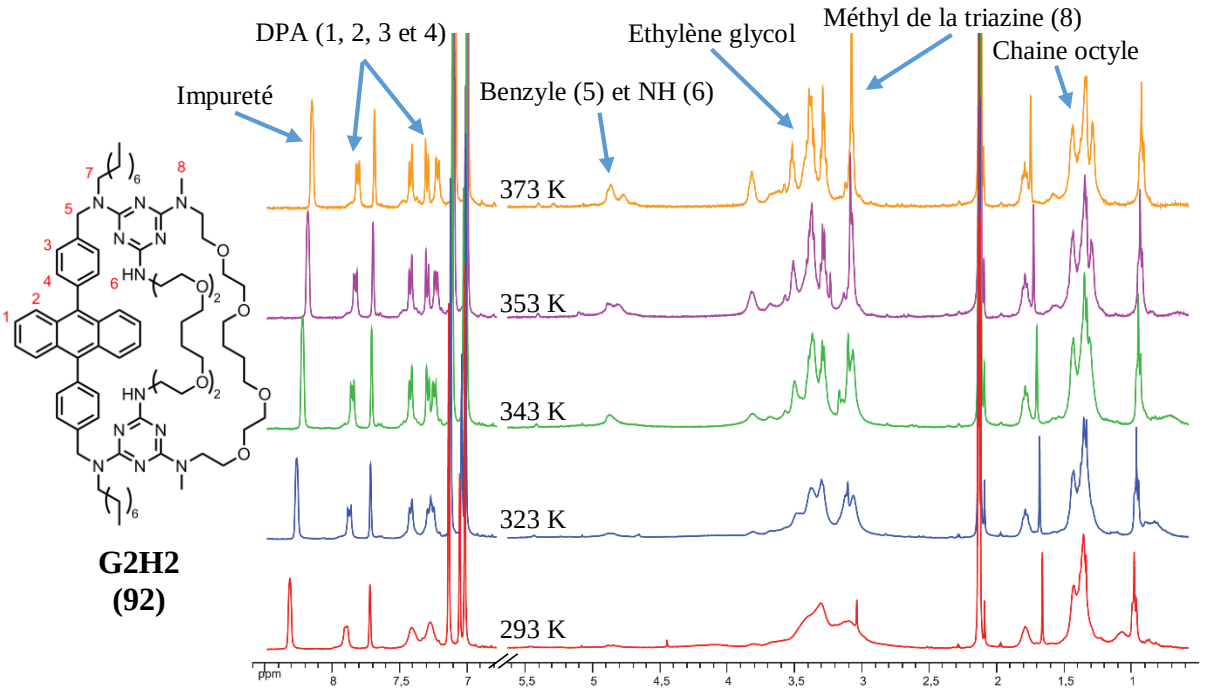


*Figure 4-5 : RMN ^{1}H (400 MHz, toluène-d_8) de la cage **G2H2 (92)** entre 293 et 373 K.*

De plus, comme le montre la RMN ^{1}H de la cage **G2H2**, la présence d'impuretés autour de la région aromatique suggère que les résidus sont issus de la dégradation des ligands du catalyseur de Grubbs ou du BARF. Pour confirmer la présence de BARF, une RMN du ^{19}F a été effectuée (Figure 4-6). La présence d'un singulet unique avec un déplacement proche des trifluorométhyles du BARF confirme sa présence. En revanche, l'absence de signal sur la RMN du ^{23}Na permet de supposer qu'il ne s'agit pas d'un sel de sodium(I).

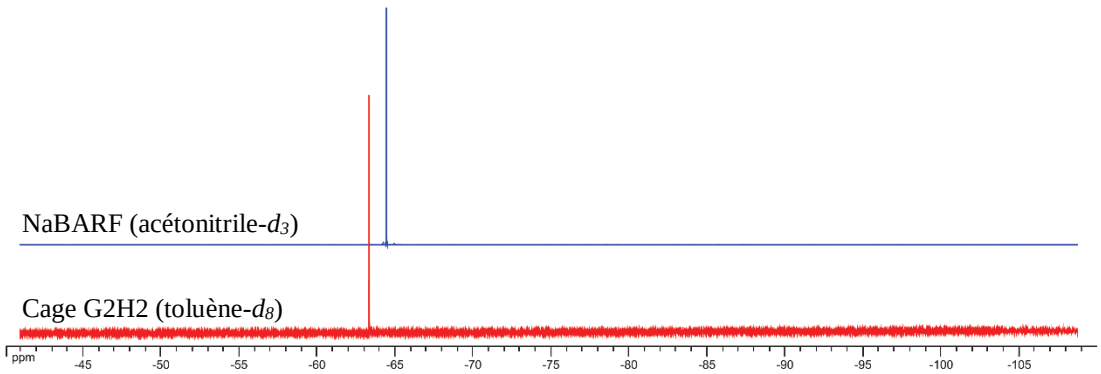


*Figure 4-6 : RMN ^{19}F (376 MHz) de la cage **G2H2** (toluène-d_8) et de NaBARF (acétonitrile-d_3).*

Par ailleurs, la RMN du ^{31}P n'a pas permis de mettre en évidence les traces éventuelles de phosphine issue de la métathèse. L'analyse par spectrométrie de masse par ionisation positive (ESI) révèle la présence de pics de faibles masses moléculaires, absents des spectres de la cage **G1H2**, mais ne correspondant pas à un composé utilisé lors de la synthèse, ce qui suggère la présence d'un produit de dégradation. De plus, la présence de l'endopéroxyde indique que le 9,10-diphénylanthracène a été oxydé en partie au cours de la dernière étape (seconde RCM et réduction), ce qui n'a jamais été le cas pour tous les autres composés précédemment synthétisés. La photo-oxydation est très lente par irradiation directe (rendement quantique de fluorescence élevé). Celle-ci a donc pu être provoquée chimiquement par un produit de décomposition. L'oxydation chimique est simple à mettre en œuvre, la présence de peroxyde d'hydrogène permet, par exemple, l'oxydation rapide des positions 9 et 10.[25] Par ailleurs, l'analyse par ionisation négative n'a révélé la présence que d'un seul composé ayant une masse de 205 Da, ne correspondant ni à un intermédiaire de synthèse ni à un fragment. La présence de ces impuretés n'a pour l'instant pas été élucidée mais l'impossibilité de purifier le composé nécessiterait de refaire la synthèse. Cependant, par manque de temps, celle-ci n'a pas pu être effectuée et le composé a été utilisé tel quel pour les tests préliminaires, en tenant compte de la présence des impuretés dans les calculs.

4.3.1.3. Conclusion de l'étude RMN

La RMN est, en général, une technique puissante et très utilisée pour l'analyse structurelle de molécules et d'assemblages supramoléculaires. Dans notre cas, la complexité induite par la présence de rotamères rend cette technique difficilement exploitable dans les conditions habituelles. La caractérisation peut être effectuée sans problème à haute température mais un suivi de complexation n'est pas envisageable. Pour cela, d'autres techniques devront être utilisées telles que l'absorbance UV-visible, l'émission de fluorescence ou encore la micro calorimétrie.

[25] Pierlot, C.; Nardello, V.; Schrive, J.; Mabille, C.; Barbillat, J.; Sombret, B.; Aubry, J.-M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2418–2423.

4.3.2. Propriétés photophysiques des cages G1H2 et G2H2

Les propriétés photophysiques (absorbance UV-visible, émission, rendement quantique et durée de vie de fluorescence) des cages ont été étudiées et comparées à celles du 9,10-diphénylanthracène.

4.3.2.1. Etude photophysique de la Cage G1H2

Le spectre d'absorption UV-visible (Figure 4-7) de la cage **G1H2** a été enregistré dans différents solvants et des valeurs de coefficient d'absorption similaires au diphénylanthracène pour la transition $S_0 \rightarrow S_1$ ont été obtenues. Le coefficient d'absorption molaire maximal est de 12100 $M^{-1}.cm^{-1}$ à 378 nm pour la cage **G1H2** contre 13800 $M^{-1}.cm^{-1}$ à 373 nm pour le 9,10-diphénylanthracène. La région inférieure à 300 nm présente une absorbance différente due à la présence de la bande d'absorption de la triazine. On remarque également un effet bathochrome modéré d'environ 5 à 10 nm toujours pour la transition $S_0 \rightarrow S_1$. Par ailleurs, l'influence du solvant sur le spectre d'absorption est négligeable et aucun solvatochromisme n'a été mis en évidence (dichlorométhane, toluène, acétonitrile, 1,4-dioxane, propylène carbonate)

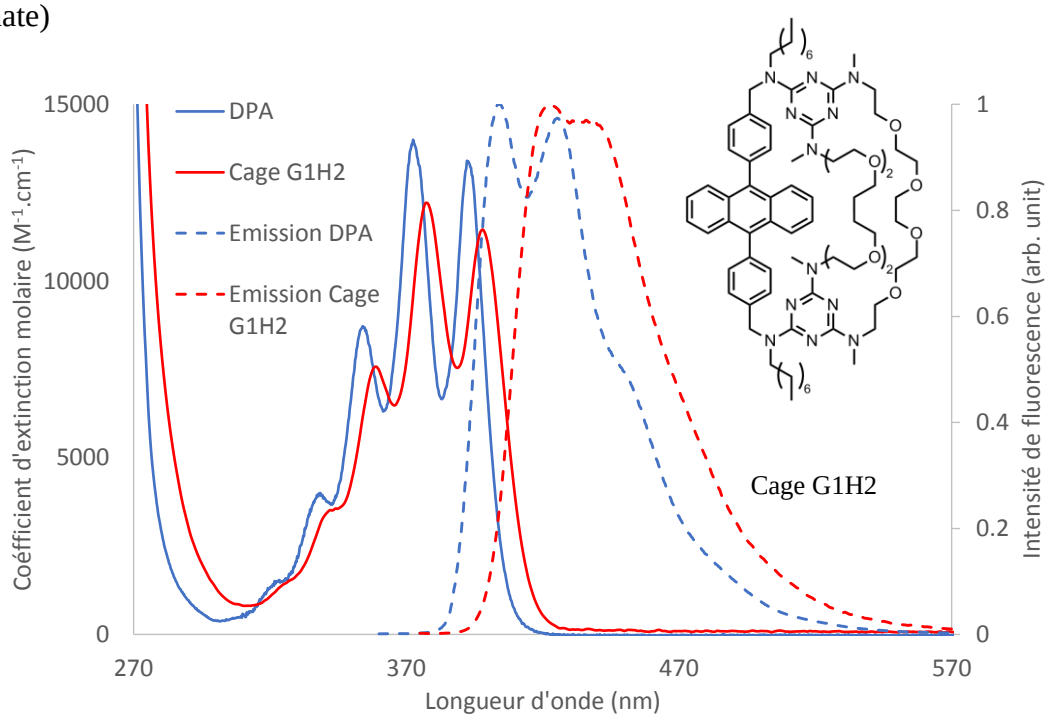


*Figure 4-7 : Spectre d'absorption UV-visible et spectre d'émission de fluorescence de la cage **G1H2** et du 9,10-diphénylanthracène (CH_2Cl_2, 298 K, λ_{exc} = 365 nm).*

Le spectre d'émission (Figure 4-7) est également décalé d'environ 15 nm mais présente la même structuration que le composé de référence. Cependant, le déplacement de Stokes est

plus important dans le cas de la cage (25 nm contre 10 nm). Le rendement quantique de fluorescence de la cage, mesuré par rapport au sulfate de quinine (Φ = 0,55, Équation 4-1),[26] est du même ordre de grandeur que le diphénylanthracène, c'est-à-dire environ 0,95 dans le dichlorométhane en l'absence d'oxygène et 0,92 en solution aérée. L'impact de l'oxygène, est comme attendu, minime et la conservation des propriétés de fluorescence permettra d'exploiter ce phénomène pour le suivi des processus de complexation.

$$\Phi_{cage} = \Phi_{ref} \times \left({I_{Cage}}/{I_{ref}} \right) \times \left({n^2}_{solvant} / {n^2}_{solvant\ ref} \right)$$

*Équation 4-1 : Calcul du rendement quantique de fluorescence « **Φ** » en fonction de l'intensité de fluorescence « **I** » et de l'indice de réfraction du solvant « **n** »*

Le déclin de fluorescence est mono-exponentiel avec une durée de vie très similaire à celle de la référence DPA (τ = 7 - 8 ns) et peu sensible à la présence de dioxygène, avec respectivement τ = 6,5 ns (argon) et τ = 6,3 ns (air) dans le dichlorométhane. La cage **G1H2** (**86**) possède donc des propriétés photophysiques proches de celles du DPA. Le rendement quantique de fluorescence est élevé et quasiment insensible à la présence d'oxygène, ce qui permettra de réaliser les expériences en présence d'air.

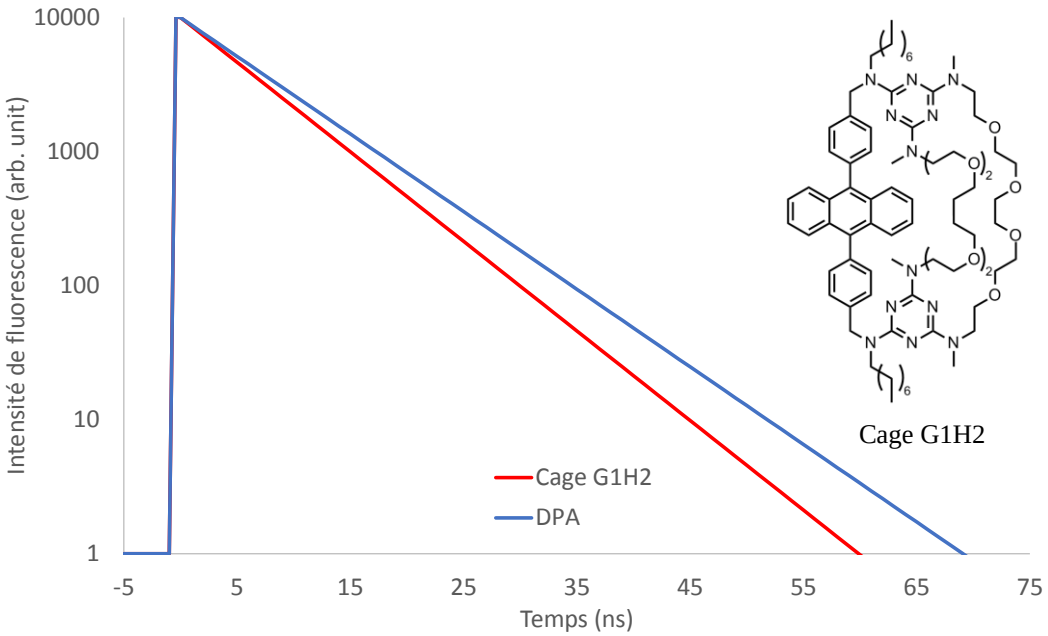


*Figure 4-8 : Décroissance de l'intensité de fluorescence de la cage **G1H2** et du DPA dans le dichlorométhane et sous argon (298 K, λ_{exc} = 363 nm).*

[26] Fletcher, A. N. *Photochem. Photobiol.* **1969**, *9*, 439–444.

4.3.2.2. Etude photophysique de la Cage G2H2

La structure de la cage **G2H2** (**92**) est similaire à celle de la cage **G1H2** (**86**). La cage **G2H2** contenant une certaine quantité d'impuretés non identifiées, le spectre d'absorption a été réalisé en supposant que les coefficients d'extinction molaire à 376 nm des deux cages sont identiques. Les résultats (Figure 4-9) montrent que les niveaux électroniques des deux composés sont équivalents pour la transition $S_0 \rightarrow S_1$. Les spectres se superposent quasiment parfaitement et le même déplacement par rapport au DPA est observé. En revanche, dans la zone de la transition $S_0 \rightarrow S_2$, l'analyse du spectre permet de constater une absorbance différente due à la présence des impuretés. Le coefficient d'extinction molaire est donc surévalué dans cette zone. L'absorbance dans cette région du spectre, associé à l'étude RMN, confirme qu'il s'agit bien de résidus de composés aromatiques.

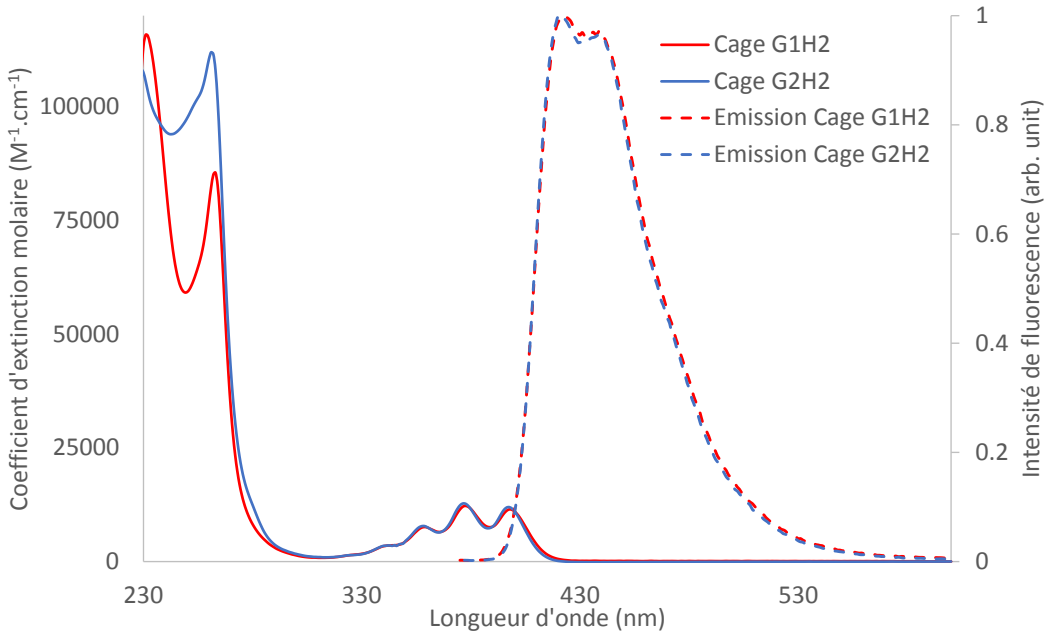


*Figure 4-9 : Spectre d'absorption UV-visible et spectre d'émission de fluorescence de la cage **G2H2** (70% de pureté) et de la cage **G1H2** dans le dichlorométhane (298 K, λ_{exc} = 365 nm).*

Les spectres d'émission de fluorescence (Figure 4-9) sont, eux, parfaitement superposés montrant ainsi que l'impureté a peu d'impact sur les propriétés de fluorescence de la cage. Le rendement quantique de fluorescence a lui aussi été calculé par rapport au sulfate de quinine et les valeurs obtenues sont très proches de celles de la cage **G1H2** avec 0,86 sous argon et 0,78 en présence d'air. La variation sur les valeurs peut aussi être due aux impuretés. Lors de la mesure de la durée de vie de fluorescence (Figure 4-10) il est apparu que la décroissance répondait à une équation bi-exponentielle, contrairement à l'attendu. Deux durées de vie entrent

donc en jeu dans la décroissance de fluorescence : une rapide de 1 ns environ avec une contribution de 6% et une seconde, plus longue, de 6,3 ns, avec une contribution de 94%, plus en accord avec la valeur attendue.

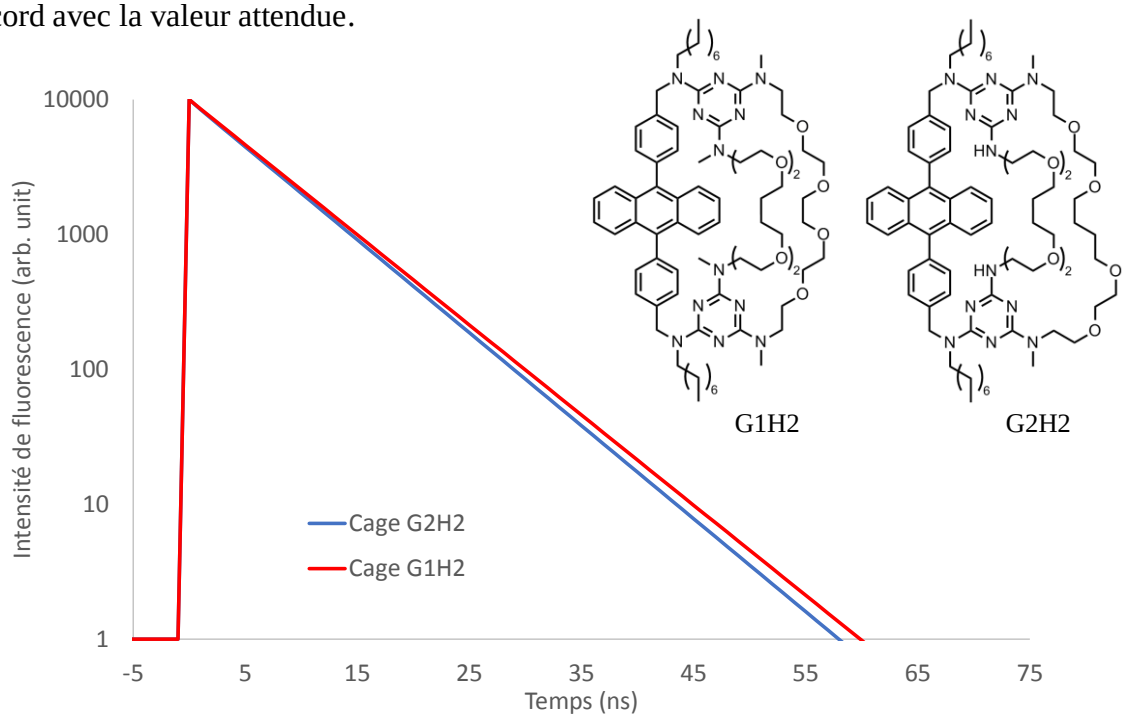


*Figure 4-10 : Décroissance de l'intensité de fluorescence de la cage **G2H2** (70% de pureté) et **G1H2** dans le dichlorométhane et sous argon (298 K, λ_{exc} = 363 nm).*

Les impuretés présentes dans l'échantillon influent donc de manière très modérée sur les propriétés photophysiques, principalement par une diminution légère de la fluorescence. Le composé sera donc utilisé tel quel pour la suite de l'étude mais les valeurs seront remesurées avec un composé pur issu d'une nouvelle synthèse.

4.3.2.3. Conclusion de l'étude photophysique

Les deux cages présentent des propriétés photophysiques proches de celles du 9,10-diphénylanthracène. Par ailleurs, un léger déplacement bathochrome sur les spectres d'absorption et d'émission est observé. Ceci peut être induit par la présence de bras éthérés à proximité du noyau aromatique, ce qui aurait pour effet d'augmenter la polarité du milieu au voisinage du chromophore.

4.4. Etude photochimique des cages G1H2 et G2H2

Le 9,10-diphénylanthracène peut réagir de manière quantitative avec l'oxygène singulet pour former l'endopéroxyde correspondant (1.1.2, page 1-2). Dans notre cas, ce phénomène

sera exploité pour moduler la forme et la taille de la cavité de la cage afin d'induire une modulation dans ses propriétés de reconnaissance. L'addition d'une molécule d'oxygène sur les positions 9 et 10 permet de passer d'une géométrie plane sp^2 à une géométrie « courbe » sp^3 induisant, selon la face ayant réagi, un repliement des aromatiques périphériques vers l'intérieur ou l'extérieur de la cavité, sachant que la conformation n'est pas bloquée et que le cœur anthracène peut pivoter autour de l'axe 9,10 (Figure 4-11) si la gêne stérique des deux fenêtres n'est pas trop importante.

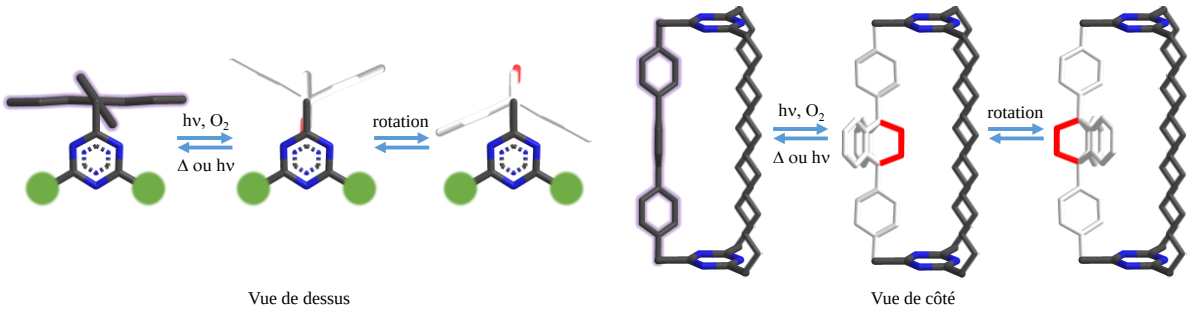


Figure 4-11 : Représentation de la cage endopéroxyde et de l'influence sur la géométrie de la cavité.

La formation réversible de l'endopéroxyde a été étudiée et la stabilité du cycle oxydation/réduction évaluée dans différentes conditions. La photo-oxydation par irradiation directe et sensibilisée a été essayée, ainsi que le retour par irradiation et thermique. L'impact du solvant sur la sensibilisation a également été examiné. Les conditions expérimentales ont été mises au point avec la cage **G2H2**, disponible en plus grande quantité malgré la présence d'impuretés (30%, Schéma 4-16 : Synthèse de la cage **G2H2** (**92**).Schéma 4-16), puis appliquées à la cage **G1H2**.

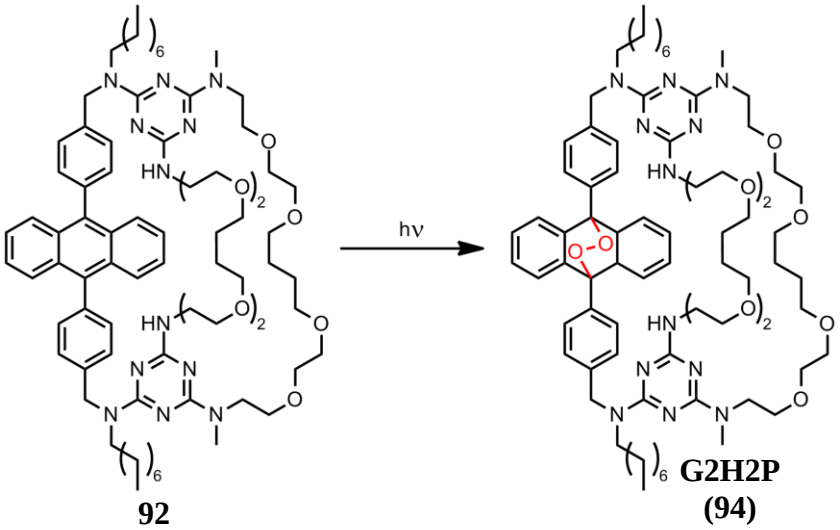
4.4.1. Etude photochimique de la Cage G2H2

Dans un premier temps les conditions de formation de l'endopéroxyde seront présentées, puis la régénération du DPA sera détaillée. Enfin, la stabilité du système sera évaluée.

4.4.1.1. Formation de l'endopéroxyde G2H2P

Comme précédemment expliqué, le 9,10-diphénylanthracène réagit rapidement et quantativement avec l'oxygène singulet pour former l'endopéroxyde correspondant (Chapitre 1.1.3, page 1-11). Ce processus nécessite pour cela de convertir l'oxygène de l'état fondamental

triplet vers l'état excité singulet. Ce processus peut être réalisé directement par transfert d'énergie entre le DPA à l'état excité et l'oxygène à l'état triplet T_0, ou par l'intermédiaire d'un photo-sensibilisateur.[28] L'oxygène singulet peut également être généré par voie chimique mais ce point ne sera pas abordé.



92 **G2H2P (94)**

*Schéma 4-17 : Génération de la cage endopéroxyde **G2H2P** (**94**, 70% de pureté).*

La sensibilisation directe a été essayée en premier car plus simple et plus élégante à mettre en œuvre. Pour cela la cage, **G2H2** est irradiée entre 330 et 400 nm en présence d'air. Les premiers résultats sont peu encourageants et la conversion est très faible, et ce même après plusieurs heures d'irradiation. L'expérience a donc été relancée mais cette fois sous pression atmosphérique d'oxygène pur. Dans ce cas la conversion fonctionne et l'endopéroxyde est obtenu à plus de 80% en 5 heures. Le rendement quantique formation de l'endopéroxyde a été calculé à 365 nm par actinométrie (Figure 4-12), en prenant le ferrioxalate de potassium comme référence, et avec lampe à mercure haute pression de 150 W muni d'un monochromateur.[27]

[27] Montalti, M.; Credi, A.; Prodi, L.; Gandolfi, T. *Handbook of Photochemistry*; Taylor & Francis, 2006.

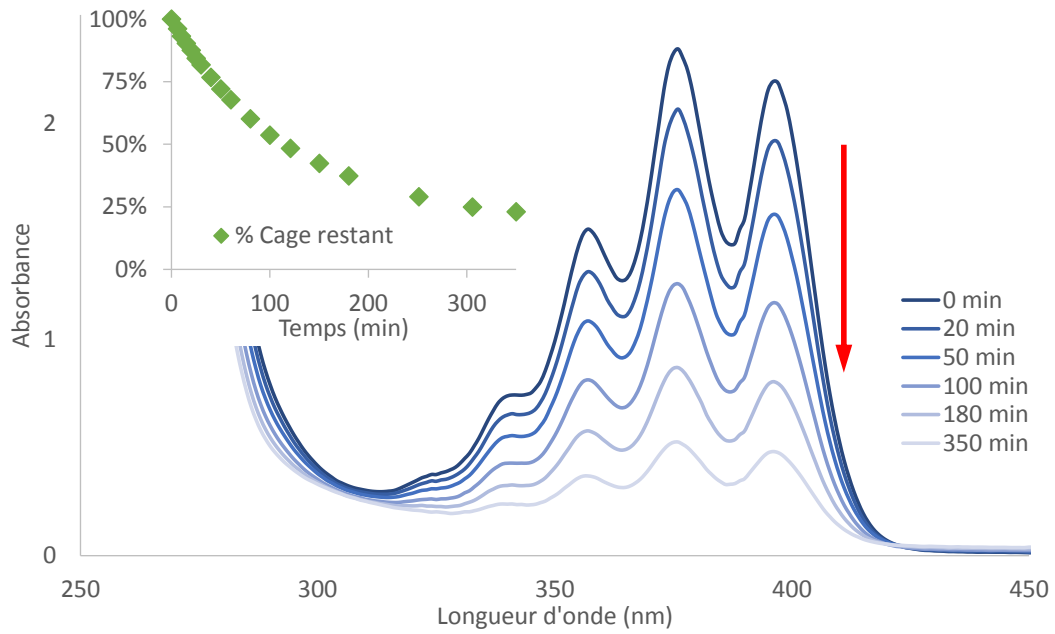


*Figure 4-12 : Suivi de la décroissance d'absorbance lors de la formation de l'endopéroxyde **G2H2P** par irradiation directe de la cage **G2H2** (70% de pureté) à 365 nm sous pression atmosphérique d'oxygène à 25°C.*

La sensibilisation fonctionne (20% de conversion en 30 minutes) mais le rendement quantique est de l'ordre de 1%, ce qui est en accord avec les propriétés photophysiques mesurées précédemment et avec celles du DPA. Les temps d'irradiation nécessaires sont donc longs (> 4 heures). Afin d'accélérer le processus, une photo-sensibilisation de l'oxygène a donc été mise en place.

Le photo-sensibilisateur devait répondre à certains critères : ne pas absorber dans la même zone que la cage, être soluble dans les solvants organiques classiques et ne pas subir de photo-blanchiment. Le choix s'est donc porté sur le bleu de méthylène (MB) (Schéma 4-18) très connu et utilisé dans la littérature en raison de son faible coût et de sa grande efficacité.[28] Ce composé absorbe la lumière entre 500 et 700 nm, une irradiation par la lumière du soleil est donc suffisante.

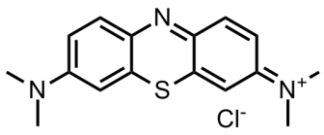


Schéma 4-18 : Structure du bleu de méthylène (MB).

La génération de l'endopéroxyde a été effectuée dans le dichlorométhane à température ambiante, sous condition aérées, par irradiation avec une lampe tungstène filtrée à travers du

[28] Derosa, M. C.; Crutchley, R. J. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *233-234*, 351–371.

pyrex afin d'éliminer les longueurs d'onde dans l'UV. Le suivi par absorption UV-visible montre une diminution rapide (20% de conversion en 10 minutes) de la transition $S_0 \rightarrow S_1$ associée au diphénylanthracène démontrant ainsi l'efficacité de la sensibilisation.

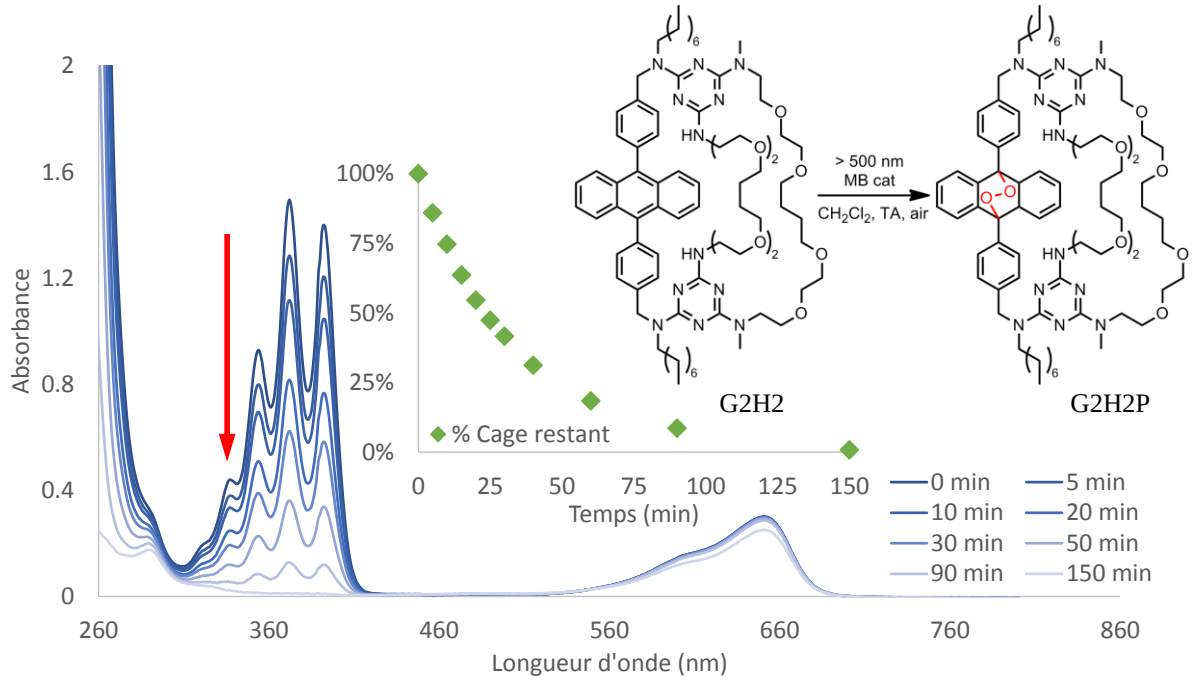


*Figure 4-13 : Photo-oxydation sensibilisée catalytiquement par le bleu de méthylène (3 mol%) de la cage **G2H2** (70% de pureté) dans le dichlorométhane à 25°C sous air.*

Le rendement quantique de sensibilisation de l'oxygène singulet par le bleu de méthylène est d'environ 0,6 sans photo-blanchiment, permettant ainsi l'utilisation d'une quantité sub-stœchiométrique (ici 3 mol%), afin de faciliter son élimination après réaction.[29] La sensibilisation avec le bleu de méthylène permet d'obtenir une conversion de 100% comme le montre la disparition totale de la bande $S_0 \rightarrow S_1$ et également l'extinction complète de la fluorescence (Figure 4-14).

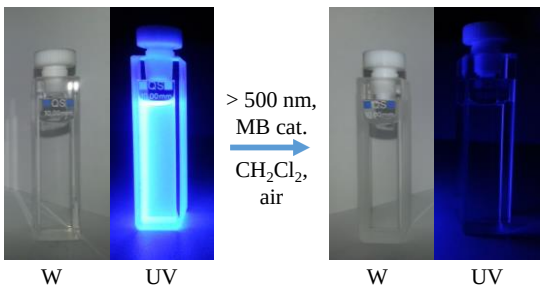


Figure 4-14 : Mise en évidence de l'extinction de fluorescence lors de la formation de l'endopéroxyde (W = lampe tungstène, UV : λ = 365 nm).

[29] Wilkinson, F.; Helman, W. P.; Ross, A. B. *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1993**, *22*.

La photo-sensibilisation a également été réalisée dans d'autres solvants, cependant un certain nombre réagissent, entre autre le DMF ou les alcools, avec l'oxygène singulet formé et/ou le bleu de méthylène. Il est donc préférable d'utiliser un solvant difficilement oxydable comme le dichlorométhane.

4.4.1.2. Etude de la cycloréversion de la cage G2H2P

Il existe deux voies simples pour régénérer le diphénylanthracène. La première s'effectue par irradiation directe de l'endopéroxyde à 254 nm. L'endopéroxyde étant un composé haut en énergie, la simple excitation de la molécule permet le relarguage d'un mélange d'oxygène singulet et triplet dans le milieu. Cependant, selon les substituants du DPA, ce retour peut être modéré car d'autres voies de désexcitation sont possibles.[30] En effet, pour un retour efficace la rupture des liaisons doit s'effectuer sur les C-O de l'endopéroxyde (Schéma 4-19) cependant elle peut également se produire au niveau de la liaison O-O, entraînant alors un réarrangement et la migration des atomes d'oxygène (Schéma 4-19). La voie préférentielle étant dépendante de la structure du diphénylanthracène, il est difficile de prévoir le comportement de la cage.

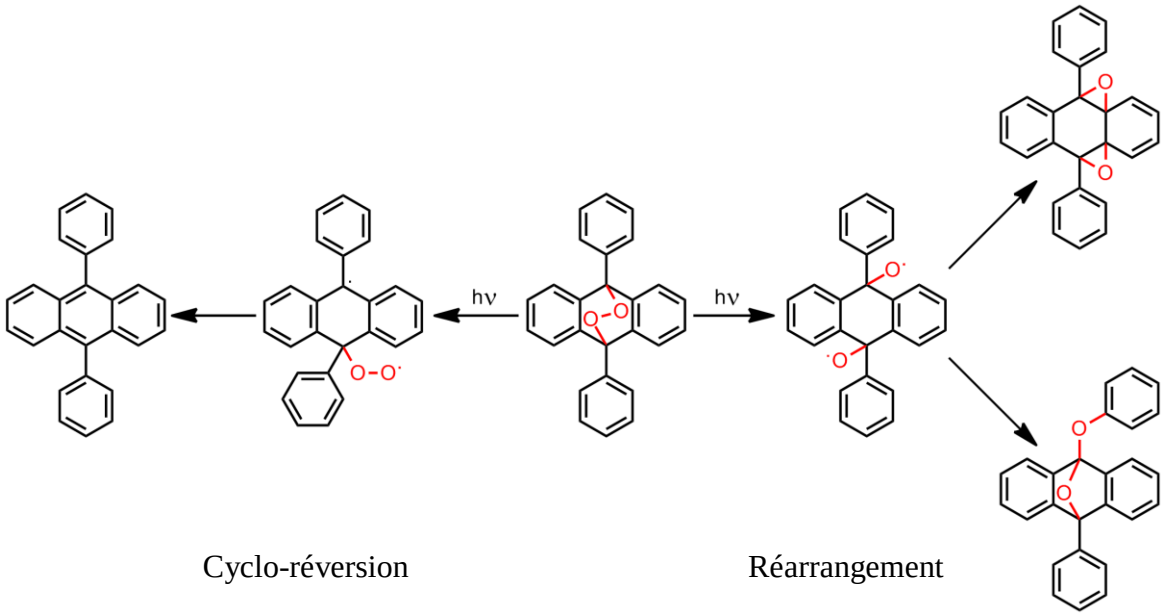


Schéma 4-19 : Evolution de l'endopéroxyde du DPA sous irradiation.[30]

[30] (a) Schmidt, R.; Schaffner, K.; Trost, W.; Brauer, H.-D. *J. Org. Chem.* **1984**, *88*, 956–958. (b) Eisenthal, K. B.; Turro, N. J.; Dupuy, C. G.; Hrovat, D. A.; Langan, J.; Jenny, T. A.; Sitzmann, E. V *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 5168–5173. (c) Donkers, R. L.; Workentin, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1688–98.

La cage **G2H2** endopéroxyde (**G2H2P**, **94**) a donc été préparée par photo-sensibilisation de l'oxygène par le bleu de méthylène dans le dichlorométhane selon la voie décrite précédemment (Figure 4-13). Le bleu de méthylène a ensuite été éliminé du milieu réactionnel par simple filtration sur célite. La cage **G2H2P** est ensuite irradiée à 254 nm par une lampe à mercure basse pression et le retour est suivi par absorption UV-visible.

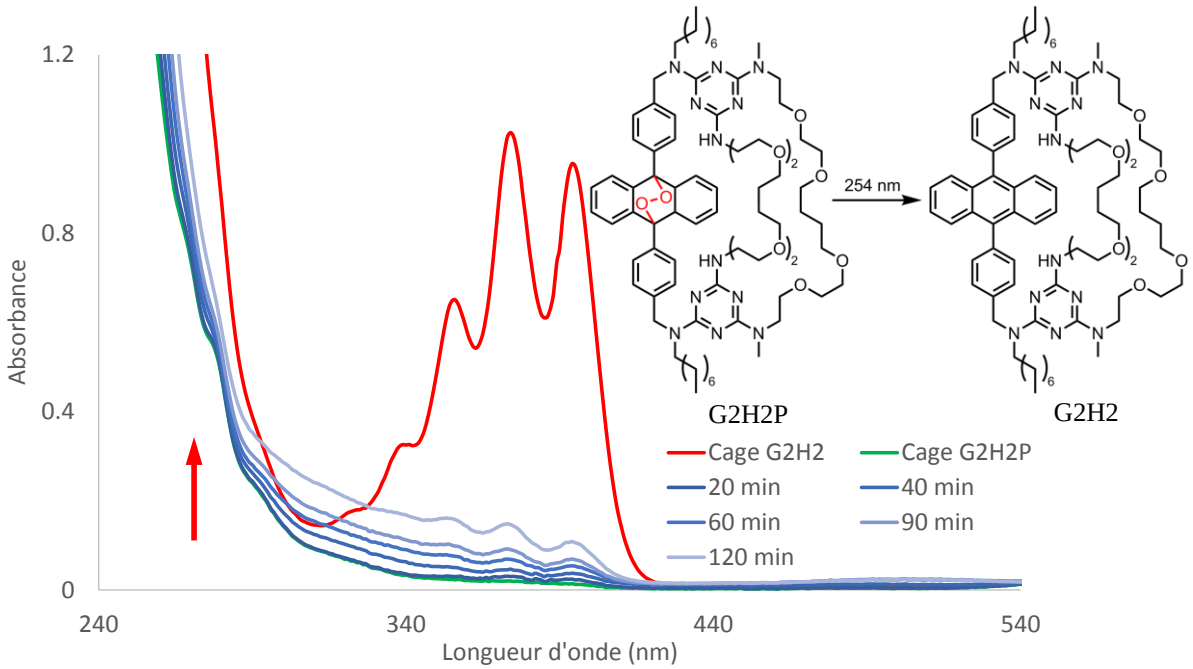


*Figure 4-15 : Suivi de la cyclo-réversion de la cage **G2H2P** (70% de pureté) par irradiation à 254 nm dans le dichlorométhane.*

Comme le montre le suivi, la cyclo-réversion (Figure 4-15) est très peu efficace. Le diphénylanthracène n'est régénéré qu'en très faible proportion par rapport au spectre initial de la cage **G2H2**. De plus, l'augmentation de l'absorbance ne correspond pas uniquement au spectre de la cage initiale, suggérant une dégradation de la molécule sous irradiation. Ceci peut être causé par les réarrangements du diphénylanthracène ou par la dégradation de la triazine qui, elle aussi, absorbe à 254 nm. La dégradation des dérivés de triazine sous irradiation a déjà été étudiée dans la littérature dans le cas de l'estimation de la rémanence des herbicides.[31]

L'influence de la triazine a donc été mesurée en effectuant la cyclo-réversion sur un composé modèle, présent au laboratoire, ne comportant pas de triazine (**95**, Figure 4-16) mais portant des fonctions éther comme les cages. L'endopéroxyde correspondant a été obtenu suivant la même procédure que pour la cage **G2H2P**.

[31] (a) Klementova, S.; Zlamal, M. *Photochem. & Photobiol. Sciences* **2013**, *12*, 660–663. (b) Nick, K.; Schöler, H. F.; Mark, G.; Söylemez, T.; Akhlaq, M. S.; Schuchmann, H.-P.; von Sonntag, C. *J. Water SRT - Aqua* **1992**, *41*, 82–87.

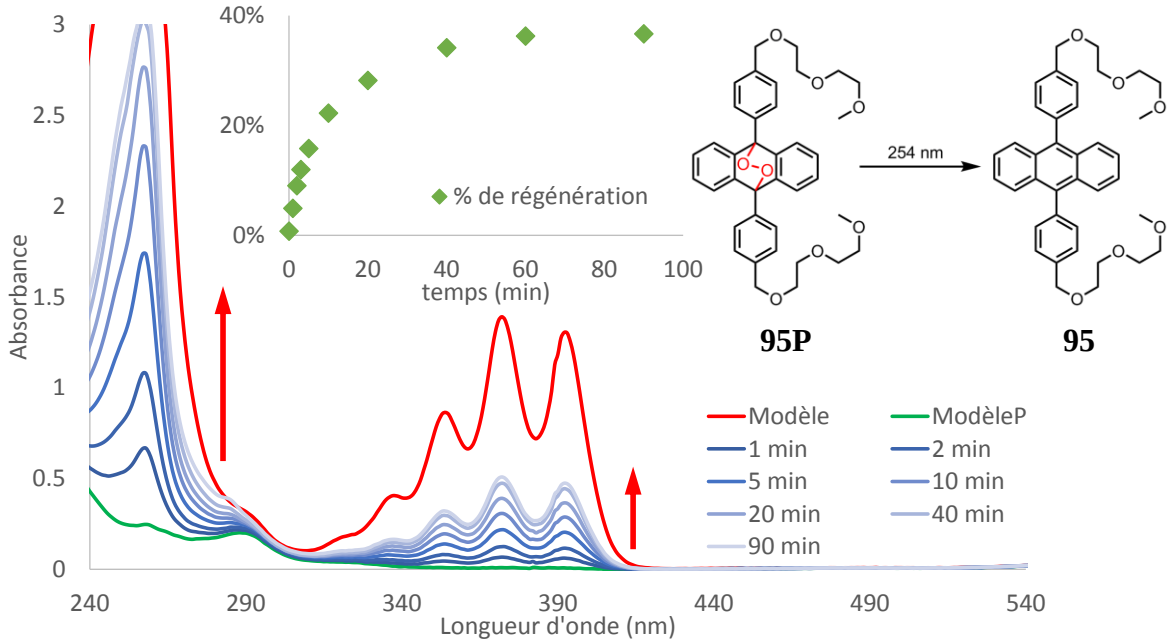


*Figure 4-16 : Cyclo-réversion du composé modèle **95P** à 254 nm dans le dichlorométhane.*

Le suivi (Figure 4-16) permet de montrer que le diphénylanthracène est régénéré par irradiation à 254 nm. Cependant, le retour n'est pas total et la cyclo-réversion s'arrête à environ 40%. Ce plateau peut s'expliquer par deux phénomènes : tout d'abord, l'existence de réarrangement provoquant la décomposition du cœur anthracène, et le fait que le diphénylanthracène absorbe beaucoup plus à 254 nm que l'endopéroxyde. La lumière est donc absorbée en quasi-totalité par le DPA et la cyclo-réversion s'arrête. En conclusion, ce résultat montre que la présence de la triazine influence bien le retour photochimique de l'endopéroxyde et ne permet pas l'utilisation de ce processus pour contrôler la photo-modulation de la cage. La voie thermique a donc été utilisée pour effectuer la régénération du cœur anthracène.

Les endopéroxydes du diphénylanthracène sont stables à température ambiante. Cependant, lorsqu'ils sont chauffés à une température supérieure à 80°C, ils se décomposent en libérant de l'oxygène singulet et triplet, et en régénérant le diphénylanthracène.[32]

[32] (a) Turro, N. J.; Chow, M.-F.; Rigaudy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1300–1302. (b) Turro, N. J.; Chow, M. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7218–7224. (c) Schmidt, R.; Brauer, H.-D. *J. Photochem.* **1986**, *34*, 1–12. (d) Rickborn, B. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., 2004.

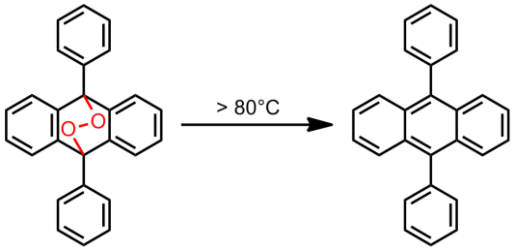


Schéma 4-20 : Retour thermique du 9,10-diphénylanthracène.[32]

L'efficacité du retour est également très dépendante du substrat. Cependant, le processus est censé être plus sélectif que le retour photochimique. De plus, la cyclo-réversion thermique nécessite des températures élevées (> 80°C), et donc un solvant approprié n'interférant pas avec le processus. Pour cette réaction, l'*ortho*-xylène est un solvant de référence très stable et avec un point d'ébullition à 140 °C. Le seul inconvénient est qu'il présente une longueur d'onde de coupure à 300 nm rendant difficilement exploitable les transitions plus hautes en énergie lors du suivi de la réaction. La cage **G2H2P** a donc été solubilisée dans l'*ortho*-xylène et chauffée à différentes températures afin d'évaluer la stabilité du composé.

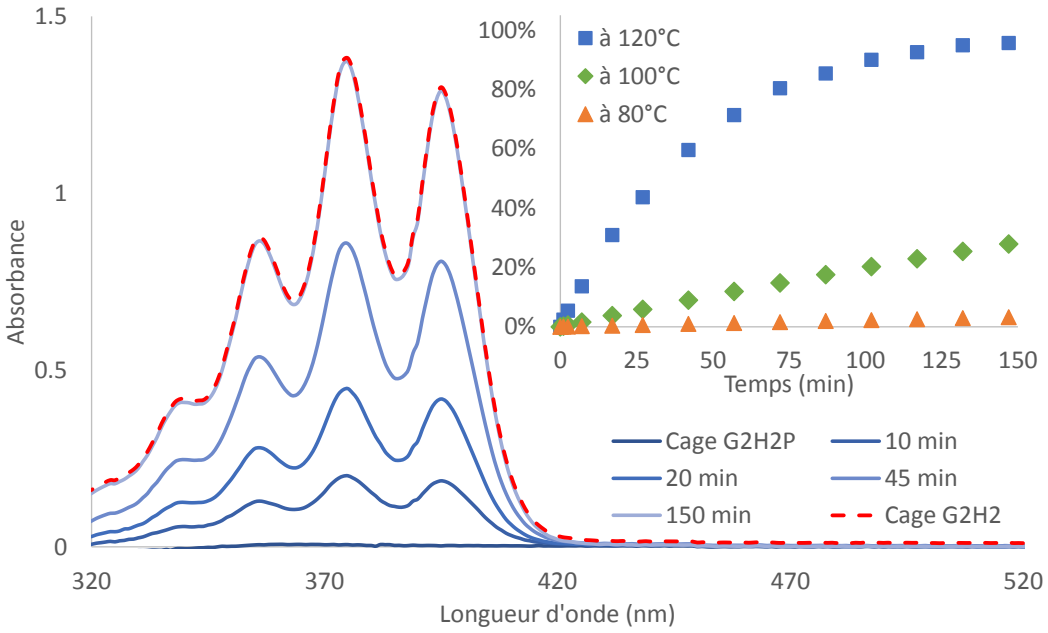


*Figure 4-17 : Suivi UV-visible de la régénération de la cage **G2H2** (70% de pureté) dans l'ortho xylène. La superposition des spectres (bleu) représente le retour à 120°C.*

Les résultats (Figure 4-17) montrent, comme attendu, que la température a un impact important sur la cinétique. La cyclo-réversion est totale après 1h30 à 120°C alors qu'elle n'est que de 30% et de 3% à, respectivement, 100°C et 80°C. La réaction de décomposition de l'endopéroxyde répond à une cinétique d'ordre 1 (a, Équation 4-2). Le calcul de la pente de la

variation du logarithme de [**G2H2P**]/[**G2H2P**] en fonction du temps (en seconde) permet donc de déterminer la constante de vitesse de la réaction de décomposition de l'endopéroxyde pour chaque température (80, 100 et 120°C, (a) Figure 4-18). D'après la loi d'Arrhenius (b, Équation 4-2), l'énergie d'activation de la réaction a été évaluée à 32 kcal·mol^{-1} en calculant le coefficient directeur de la droite de la variation de la constante de vitesse en fonction de l'inverse de la température ((b) Figure 4-18) et cette valeur est similaire à celle du DPA (~ 32 kcal·mol^{-1}).[32b] La demi-vie de l'endopéroxyde ($t_{1/2}$ = ln(2)/k) a également pu être extrapolée à différentes température : 300 000 ans à -20°C, 60 ans à 20°C et 35 minutes à 120°C.

(a) $\ln\frac{[G2H2P]}{[G2H2P]_0} = -k \cdot t$ (b) $\mathrm{k} = A \cdot e^{\frac{-E_a}{RT}}$ soit $\ln(k) = -\frac{E_a}{RT} + \ln A$

*Équation 4-2 : (a) Relation entre l'avancement de la réaction et **k** la constante de vitesse (s^{-1}), (b) Relation entre E_a l'énergie d'activation ($J.mol^{-1}$) et **k** la constante de vitesse (s^{-1})*

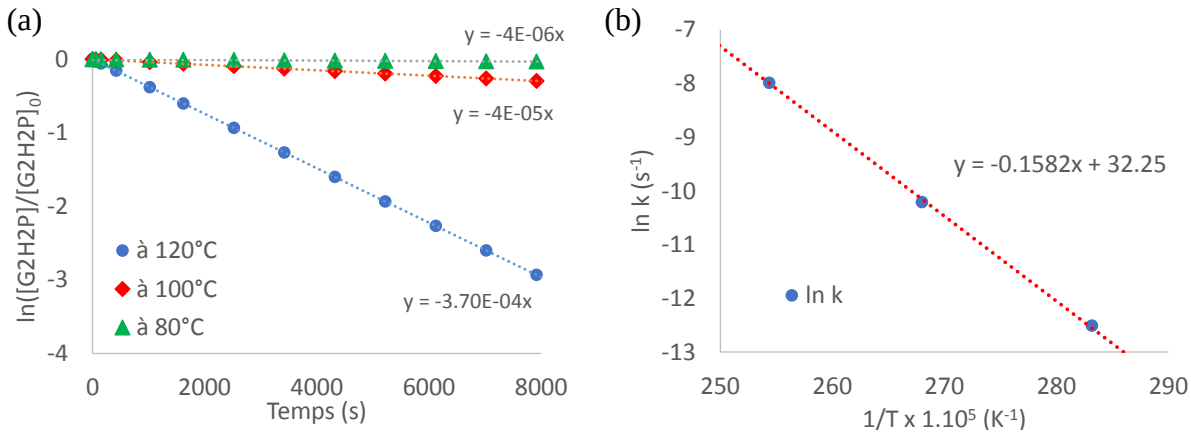


*Figure 4-18 : (a) Variation de ln([**G2H2P**]/ [**G2H2**]) en fonction du temps (s), (b)Variation du logarithme de la constante de vitesse (s^{-1}) en fonction de l'inverse de la température (1×10^5 K^{-1}).*

La cage **G2H2P** est donc très stable à température ambiante et le retour thermique est quantitatif à 120°C en 1h30. Le retour a également été essayé dans d'autres solvants à hauts points d'ébullition tels que le DMF ou le 1,4-dioxane. Dans ces solvants, le pourcentage de conversion était inférieur avec l'apparition de nouvelles bandes d'absorption suggérant des réactions parasites entre le solvant et l'oxygène singulet libéré.

La formation sensibilisée de l'endopéroxyde et le retour thermique étant établis, l'étape suivante est l'étude de stabilité du système dans le temps. Pour cela, les deux réactions ont été effectuées dans le même montage par alternance de séquences d'irradiation et de chauffage. Le propylène carbonate a été choisi comme solvant en raison de son très haut point d'ébullition (240°C), de l'efficacité des deux réactions ainsi que de la solubilité élevée de la cage et du bleu

de méthylène dans ce solvant. Par ailleurs, la longueur de coupure de ce solvant est basse (220 nm) ce qui permet une exploitation totale des spectres d'absorption UV-visible.

Le suivi des cycles a été effectué aux trois longueurs maximales (357, 376, 396 nm) de la transition $S_0 \rightarrow S_1$ du diphénylanthracène puis reporté sous forme d'oscillation entre 0 et 100% de cage **G2H2** (Figure 4-19).

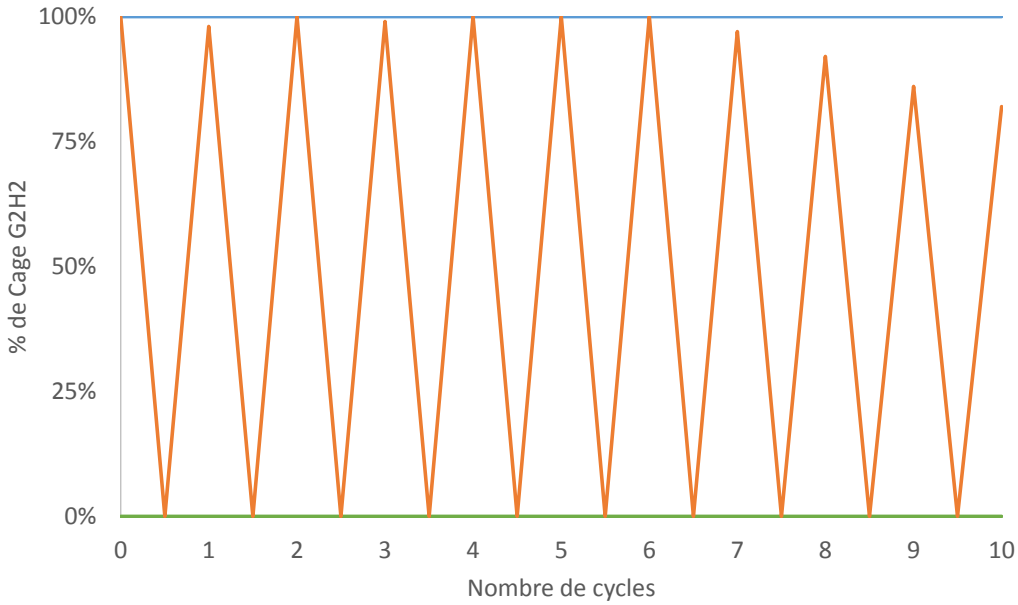


*Figure 4-19 : Suivi des cycles photo-oxydation/cyclo-réversion de la cage **G2H2** (70% de pureté) dans le propylène carbonate.*

Le système est stable jusqu'à 6 cycles (retour quantitatif). Cependant, à 120°C le bleu de méthylène se dégrade assez rapidement ce qui a pour effet de ralentir l'étape de photo-oxydation. La solution a donc été rechargée (ajout de bleu de méthylène neuf) au sixième cycle. Ce rechargement coïncide avec le début de la baisse d'efficacité du processus, et laisse penser qu'une trop grande quantité de bleu de méthylène influe sur le retour thermique. Les produits de dégradation du sensibilisateur peuvent, en effet, perturber le système et entraîner une diminution de son efficacité. Ce résultat reste tout de même encourageant et montre que le système est très stable et qu'il pourra être utilisé plusieurs fois avant de se fatiguer.

Les conditions expérimentales étant au point et efficace malgré la présence d'impuretés pour la cage **G2H2** (70% de pureté), elles ont été transférées à la cage **G1H2** afin de comparer les deux systèmes.

4.4.2. Etude de la modulation photo-induite de la Cage G1H2

Les mêmes conditions d'expérience que pour la cage **G2H2** ont été appliquées à la cage **G1H2**. Cependant, il est apparu que l'endopéroxyde de ce composé est beaucoup plus stable. A 120°C le retour thermique est très lent (> 3h). Le composé a alors été chauffé à 140°C. Dans ces conditions une cinétique acceptable (100% de conversion en 1h) a été observée. En revanche, à cette température la dégradation du bleu de méthylène est très rapide et ne permet pas de faire plus de deux cycles. Dans ce cas, le bleu de méthylène a été remplacé par le rose de bengale (Schéma 4-21) qui présente un rendement quantique de sensibilisation de l'oxygène singulet d'environ 0,8, supérieur à celui du bleu de méthylène.[28, 29] Ce composé présente donc l'unique désavantage d'être très peu soluble dans les solvants organiques usuels tels que le dichlorométhane ou le toluène. Il reste cependant très soluble dans le propylène carbonate utilisé pour cette expérience.

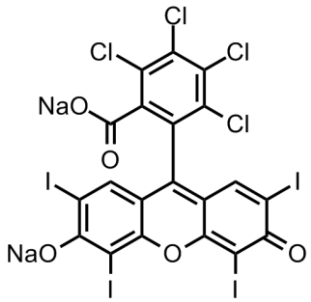


Schéma 4-21 : Structure du rose de bengale (RB).

L'expérience a donc été réalisée par irradiation (> 500 nm) d'une solution de cage **G1H2** en présence de 15 mol% de rose de bengale (RB) dans le propylène carbonate, pour la formation de l'endopéroxyde (rouge, Figure 4-20), puis par chauffage à 140°C pour la cyclo-réversion (bleu, Figure 4-20).

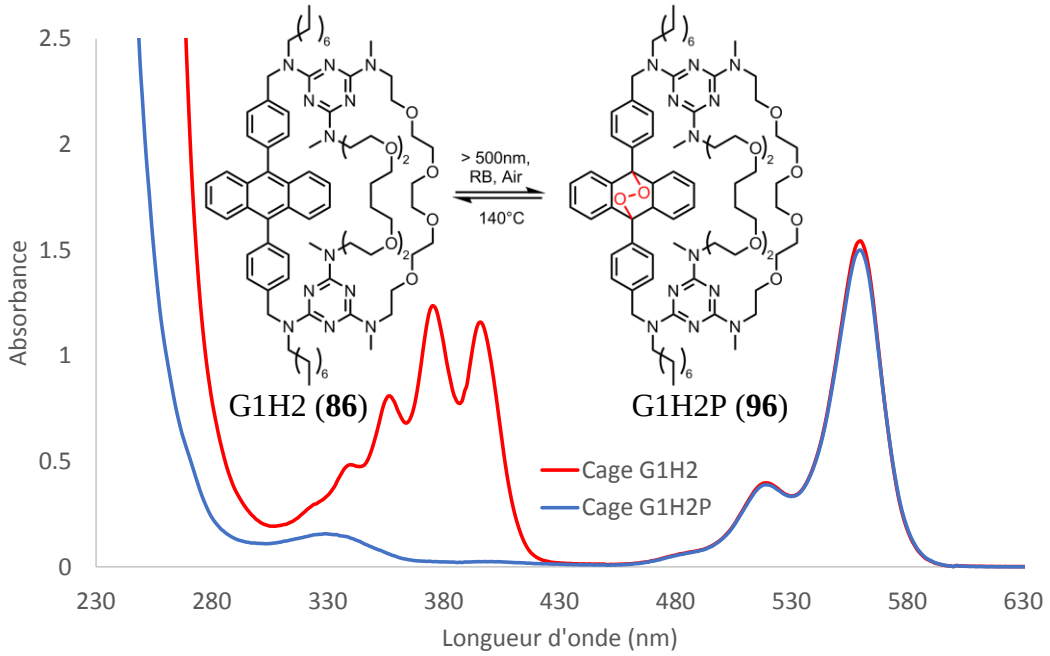


*Figure 4-20 : Spectre d'absorption UV-visible de la cage **G1H2** (rouge) et **G1H2P** (bleu) en présence de rose de bengale dans le propylène carbonate.*

Les cycles (Figure 4-21) ont été réalisés avec la même solution dans les mêmes conditions que pour la cage **G2H2**.

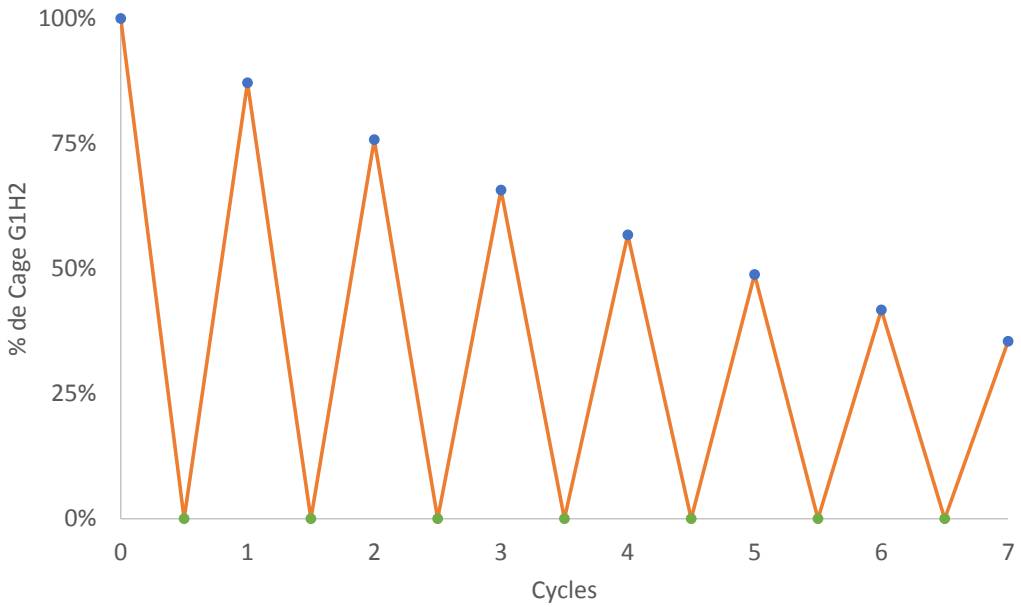


*Figure 4-21 : Suivi des cycles photo-oxydation/cycloreversion de la cage **G1H2** dans le propylène carbonate.*

Compte tenu de la bonne stabilité du rose de bengale, les cycles ont pu être effectués sans rechargement en photo-sensibilisateur. Contrairement à la cage **G2H2**, le DPA n'est pas régénéré à 100% à chaque cycle. Seuls 90% reviennent à l'état initial. Cette différence n'est à

ce jour pas encore élucidée. Il est possible que les résidus présents dans la cage **G2H2** jouent un rôle puisque les résultats des mesures de fluorescence de cette cage ont montré que les impuretés avaient une influence sur la durée de vie et la décroissance de fluorescence du composé. Par ailleurs, un retour de 90% par cycle pour la cage **G1H2** démontre une réversibilité comparable à ce qui existe dans la littérature pour les diphénylanthracènes[33]. La structure de type cage n'affecte donc que très peu les propriétés photochimiques du DPA.

4.4.3. Conclusion de l'étude photochimique

Les deux cages conservent les propriétés intéressantes du diphénylanthracène, en termes de stabilité et de réactivité. La formation de l'endopéroxyde dans les deux cas est possible sans sensibilisateur, mais le processus est long et non total. En revanche, photo-sensibilisée, la réaction est rapide et quantitative. Les dérivés endopéroxydes sont stables dans les conditions ambiantes pendant plusieurs années. La réaction de rétro Diels-Alder n'est pas possible par irradiation en raison de la présence du noyau triazine. Cependant, la cyclo-réversion thermique fonctionne entre 90 et 100% à des températures > 100°C. Ces molécules sont donc un exemple de cages moléculaires photo-modulables et thermiquement recyclables. L'étape suivante est donc l'étude de la complexation de ces cages vis-à-vis de différentes cibles ainsi que la quantification de l'impact de la formation de l'endopéroxyde correspondant sur les constantes d'association.

4.5. Etude de la complexation de cations alcalins par les cages G1H2 et G2H2

Les cages **G1H2** et **G2H2** ont été conçues en vue de la complexation d'espèces cationiques dans les solvants organiques. Les deux fenêtres comportant les éthylènes glycols agissent alors comme un équivalent d'éther couronne. Les interactions mises en jeu pourraient être de type ion-dipôle entre les éthers du récepteurs et des cations métalliques ou des ammoniums. Dans un premier temps l'étude a été effectuée sur la cage **G1H2** pure afin de déterminer des candidats ayant des constantes d'association élevées. Ensuite, l'impact de la photo-modulation sur la constante d'association a été mesuré. Puis la cage **G2H2** a été étudiée dans les mêmes conditions en prenant en compte la présence des impuretés. Les résultats des deux cages ont finalement été comparés.

[33] Turro, N. J.; Chow, M.; Rigaudyo, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7218–7224.

4.5.1. Etude de la complexation par la cage G1H2

La cage **G1H2** est soluble dans la plupart des solvants organiques à l'exception des plus polaires. Pour cette première étude, les solvants choisis sont le dichlorométhane et l'acétonitrile. Il s'agit de solvants classiquement utilisés dans la littérature pour effectuer des dosages de cations alcalins. Dans un premier temps la détermination des candidats sera présentée, puis les dosages et l'évaluation des constantes d'association seront exposés avec et sans endopéroxyde.

4.5.1.1. Détermination des candidats

La synthèse des cages utilise un effet gabarit dirigé par le sodium(I) lors de l'étape de métathèse. Il semble donc évident que la cage complexe les métaux alcalins. Les premiers essais ont donc été effectués avec les sels hexafluorophosphate et perchlorate de sodium, de potassium et d'ammonium dans l'acétonitrile pur et dans le dichlorométhane en présence du minimum d'acétonitrile pour assurer la solubilité du sel. Dans tous les cas aucun changement, que ce soit en absorption UV-visible ou en émission de fluorescence, n'a pu être détecté.

La complexation de ces espèces étant quasi certaine, une expérience d'ajout solide de NaBARF à une solution de cage **G1H2** dans le dichlorométhane a été effectuée. Dans ce cas une exaltation de fluorescence a pu être mise en évidence. Cet essai a donc permis de déterminer le premier candidat. Il semble donc que l'anion ait une influence non négligeable sur les propriétés photophysiques de la cage. La paire d'ions est également bien plus lâche dans les sels de BARF. Il s'agit, en effet, de l'un des anions les moins coordinants. Le cation est donc beaucoup plus disponible que dans le cas des sels hexafluorophosphate et perchlorate. Les candidats pour cette première étude seront donc des sels dérivés du BARF.

4.5.1.2. Dosage de NaBARF par la cage G1H2

Ces sels étant à la fois solubles dans le dichlorométhane et l'acétonitrile, le dosage a été réalisé dans le premier solvant en raison de la meilleure solubilité de la cage et afin d'être cohérent avec les études photophysiques et chimiques. Le suivi de la complexation a été réalisé par émission de fluorescence et par absorption UV-visible (la RMN, peu exploitable, n'a pas été utilisée). Une solution de cage **G1H2** (15 µM dans le dichlorométhane) est préparée, puis des aliquots de 2 µL d'une solution de NaBARF (1,15 mM dans du dichlorométhane) sont ajoutés, de sorte que chaque ajout correspondent à 0,05 eq de sodium(I) par rapport à la cage

G1H2. La variation totale de volume au cours de l'expérience ne dépassant pas 5%, l'influence de la dilution a été négligée.

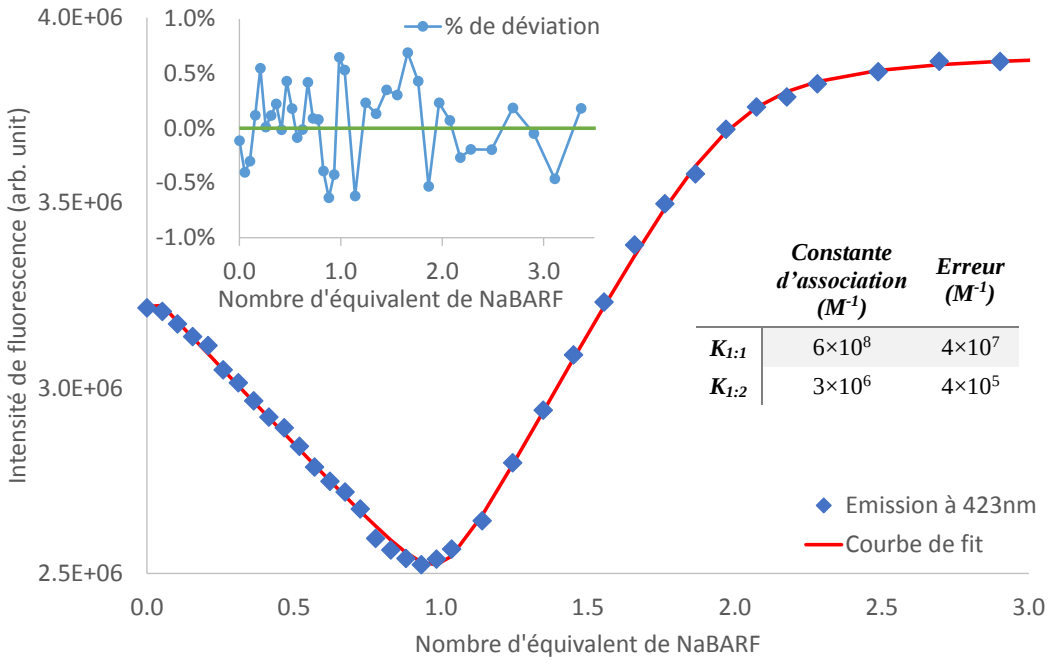


Figure 4-22 : Suivi du dosage de NaBARF par émission de fluorescence (λ_{exc} = 365 nm, λ_{em} = 423nm) dans le dichlorométhane à 25°C.

Les résultats du dosage (Figure 4-22) sont très intéressants. Comme observé lors d'études préliminaires, un ajout d'une grande quantité de NaBARF provoque une exaltation de fluorescence. Cependant, le dosage commence par une diminution de fluorescence jusqu'à un équivalent de NaBARF pour ensuite augmenter jusqu'à deux équivalents où un plateau est atteint. La cage semble donc être capable de complexer un premier sodium(I) très fortement, puis un second de manière moindre. A la vue de l'allure des courbes, les constantes d'association sont très fortes en raison du faible écart à la linéarité. De plus, la première constante est beaucoup plus grande (facteur 100) que la seconde, ce qui permet l'observation des deux phénomènes quasi indépendamment.

Les points expérimentaux ont été comparés à un modèle mathématique de régression linéaire des moindres carrés en utilisant le logiciel WinEqNMR. L'erreur sur les constantes d'association mesurées est en général inferieure ou égal à 10% ce qui est acceptable compte tenu de l'ordre de grandeur des valeurs calculées. Un modèle 1:2 (cage/sodium) a été choisi en raison de l'allure des courbes. Une diminution quasi-linéaire jusqu'à un équivalent de sodium(I) puis une augmentation tendant vers deux suggère qu'un complexe 1:1 est formé en premier puis

évolue vers un second complexe 1:2. La courbe calculée (en rouge, Figure 4-22) est en très bon accord avec les données expérimentales, avec une déviation toujours inférieure à 1%. Les constantes d'association sont effectivement très élevées avec un K_1 de 6×10^8 M^{-1} et un K_2 de 3×10^6 M^{-1}. Ceci est très bien mis en évidence lorsque l'on représente l'évolution des fractions molaires des différentes espèces présentes en solution (Figure 4-23).

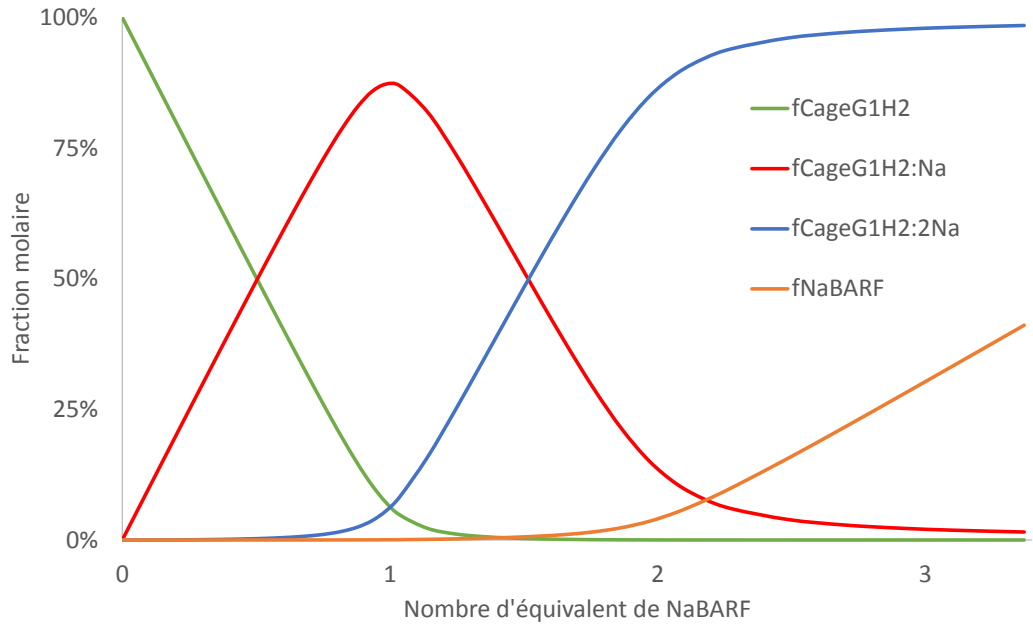


Figure 4-23 : Evolution de fractions molaires des espèces en fonction du nombre d'équivalent de sodium(I).

Par ailleurs, un faible décalage de l'émission de fluorescence d'environ 4 nm est également observé lors de l'ajout du premier équivalent de sodium(I) (a, Figure 4-24). Dans la seconde partie du dosage, seule l'augmentation de fluorescence est observée (b, Figure 4-24).

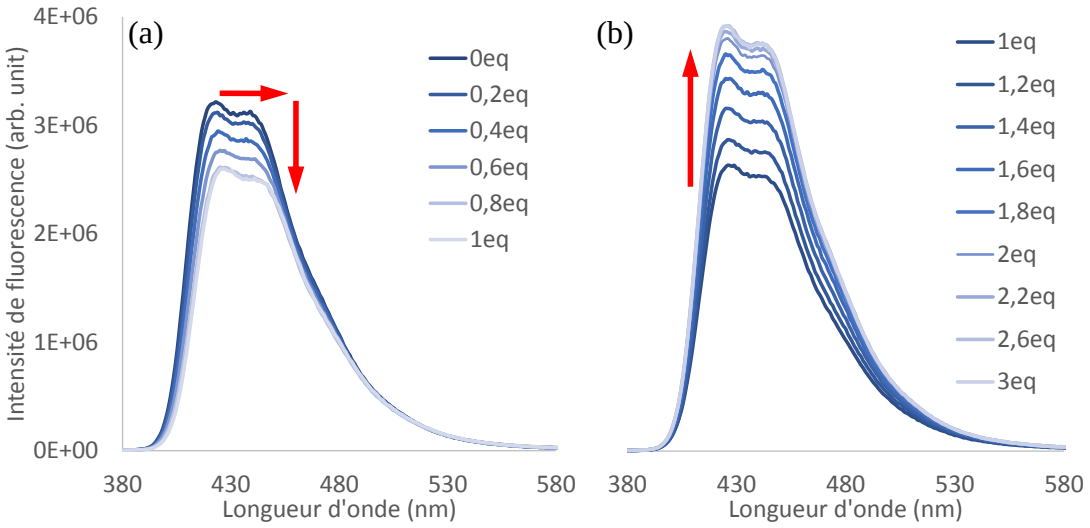


Figure 4-24 : Variation du spectre d'émission au cours du dosage de NaBARF dans le dichlorométhane : (a) entre 0 et 1 équivalent de sodium(I) (b) entre 1 et 3 équivalents de sodium(I).

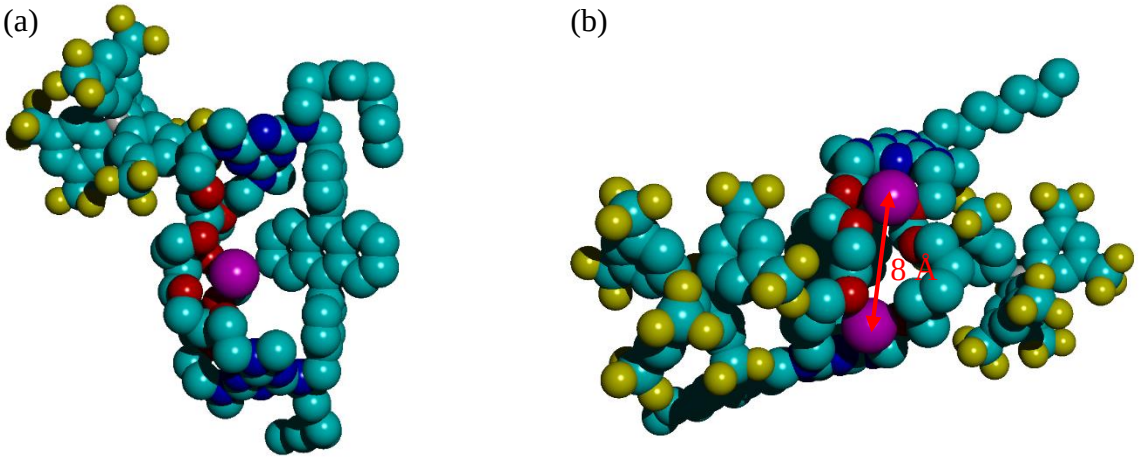


*Figure 4-25 : Modélisation exécutée avec Hyperchem® en utilisant la méthode semi-empirique AM1 dans le vide en présence du contre-ion BARF : (a) Cage **G1H2** avec un sodium(I) (b) Cage **G1H2** avec deux sodiums(I).*

Une modélisation qualitative des complexes 1:1 et 1:2 a été effectuée en utilisant le modèle semi-empirique AM1 dans le vide en présence de BARF. Dans le cas du complexe 1:1 on remarque que le sodium(I) se place préférentiellement au centre des fenêtres éthylènes glycols de manière à interagir avec six oxygènes, d'où la formation d'un assemblage très fort. Cette observation est, de plus, en accord avec la sphère de coordination du sodium(I) qui est comprise entre 4 et 6. En revanche, pour le complexe 1:2 la répulsion électrostatique entre les deux cations tend à les faire se positionner chacun à une extrémité de la structure. La distance entre les deux ions est alors d'environ 8 Å et chacun d'entre eux se retrouve donc en interaction avec quatre oxygènes. Ce résultat de modélisation est bien sûr à prendre avec une certaine réserve compte tenu des simplifications effectuées, mais cela peut donner des indications sur la structure tridimensionnelle de ces composés.

La complexation a également été suivie par spectrométrie d'absorption UV-visible (Figure 4-26). Comme pour l'émission de fluorescence, entre 0 et 1 équivalent de sodium(I) un effet bathochrome, ainsi qu'une modification des maximums et minimums d'absorption, sont observés au niveau de la transition $S_0 \rightarrow S_1$ du DPA (a, Figure 4-26). Entre 1 et 3 équivalents, une très faible augmentation globale de l'absorbance, d'environ 0,003, est observée (b, Figure 4-26). Aucun changement, si ce n'est l'augmentation due au BARF, n'est observé au niveau de la transition $S_0 \rightarrow S_2$. La comparaison des points expérimentaux avec le modèle mathématique permet d'obtenir les mêmes résultats que le suivi par fluorescence. Cependant, les variations d'absorbance restant très faibles, le suivi par émission de fluorescence a été préféré en raison de sa plus grande sensibilité.

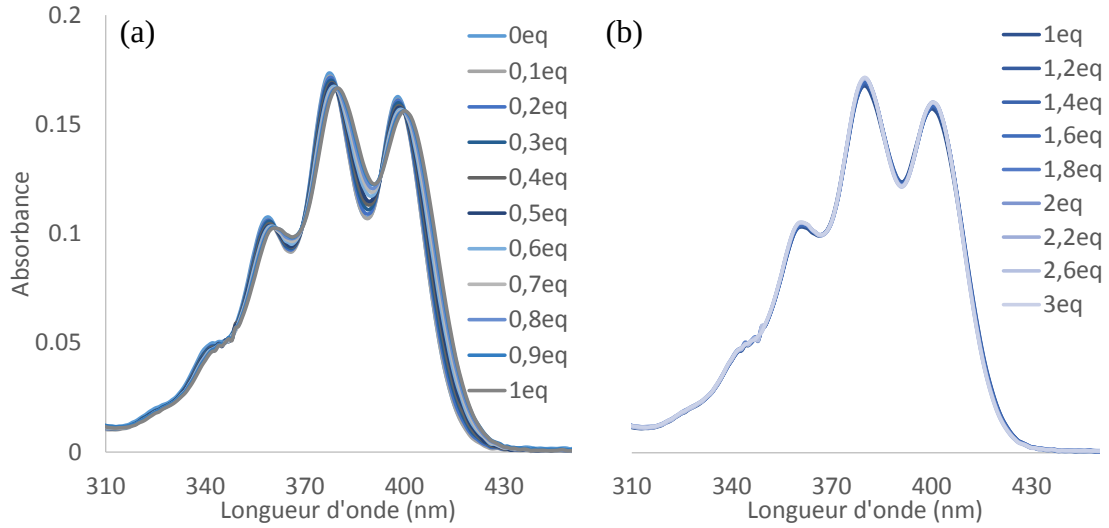


Figure 4-26 : Variation du spectre d'absorption au cours du dosage de NaBARF dans le dichlorométhane : (a) entre 0 et 1 équivalent de sodium(I) (b) entre 1 et 3 équivalents de sodium(I).

Comme anticipé par l'effet gabarit observé en présence de NaBARF lors de sa synthèse, la cage **G1H2** complexe très bien le sodium(I). Il est possible d'associer deux cations par cages avec des constantes d'association supérieures à 10^6 M^{-1} dans le dichlorométhane. Le même dosage a été effectué dans l'acétonitrile : dans ce cas, aucune complexation n'a pu être mise en évidence. Le dosage effectué dans un mélange dichlorométhane/acétonitrile (90:10) a été réalisé afin d'évaluer l'impact d'un solvant polaire sur la constante d'association. En présence de 10% d'acétonitrile les constantes d'association sont de 10^7 M^{-1} (baisse d'un facteur 100) pour le premier équilibre et à 10^3 M^{-1} (baisse d'un facteur 1000) pour le second. La complexation semble donc en grande partie dirigée par un effet solvophobe qui exalte l'association ion-dipôle de la cage. Cependant, ce résultat reste en accord avec les valeurs de la littérature pour les éthers couronnes, pour lesquels les constantes d'association dans les solvants polaires sont également faibles si le sel est bien solvaté.[34]

La cage **G1H2** complexant très bien le NaBARF dans le dichlorométhane avec une stœchiométrie 1:2, la complexation de cations plus volumineux pourrait permettre de faire évoluer cet équilibre vers un ratio 1:1 tout simplement par gène stérique et répulsion électrostatique. Le dosage de cations plus volumineux va donc être maintenant présenté.

[34] Gokel, G. W.; Leevy, W. M.; Weber, M. E. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2723–2750.

4.5.1.3. Dosage de CsBARF par la cage G1H2

En accord avec les propriétés du pseudo-éther couronne, le choix du cation a été restreint à la colonne des métaux alcalins. Dans cette colonne le césium est un élément très intéressant : volumineux (rayon ionique de 167 pm en comparaison des 102 pm du sodium), affin d'oxygène et lié à la problématique du traitement des effluents radioactifs des centrales nucléaires. Le césium 133 est le seul isotope stable mais le césium 137, par exemple, est un produit issu de la fission de l'uranium. De plus, du césium (135 et 134) peut également être rejeté lors d'accidents liés à une activité « nucléaire ». Il est donc très intéressant de pouvoir détecter simplement cet élément. Pour cela, le sel de CsBARF a été préparé par échange d'anion entre du nitrate de césium(I) et du NaBARF dans l'eau à 90°C (Schéma 4-22). Le CsBARF précipite instantanément puis est isolé par simple filtration. La pureté du composé a été déterminée par la RMN du ^{133}Cs et du ^{23}Na dans l'acétonitrile-d_3. La présence d'un seul singulet sur le spectre du césium à 22 ppm et l'absence de pic sur le spectre du sodium à -33 ppm confirme l'efficacité de l'échange.

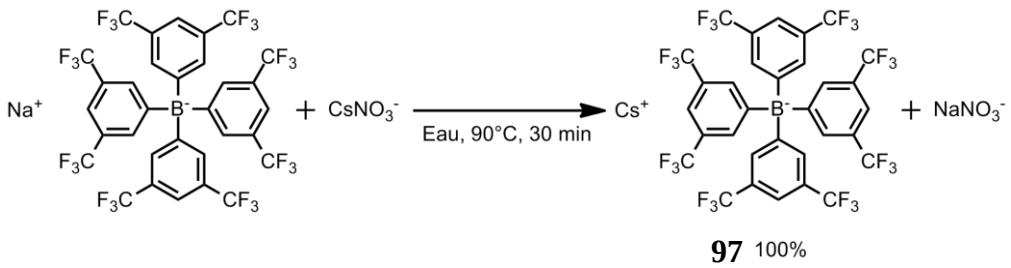


Schéma 4-22 : Préparation du CsBARF.

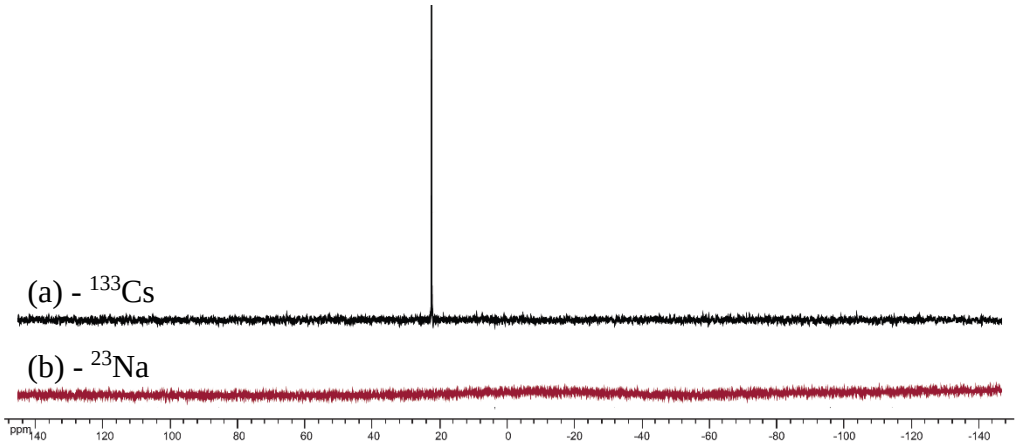


Figure 4-27 : (a) Spectre (52 MHz, CD_3CN) ^{133}Cs et (b) Spectre (106 MHz, CD_3CN) ^{23}Na de CsBARF.

La procédure du dosage est ensuite la même que pour le sodium(I). Comme le montre le suivi du dosage (Figure 4-28), et comme anticipé, un seul équivalent de sel est complexé. Ce

processus provoque une extinction de fluorescence, comme dans le cas du sodium(I), puis un plateau est atteint. Le fait de rajouter un grand nombre d'équivalents de césium(I) supplémentaires (jusqu'à 30eq) n'a pas provoqué d'évolution, ni dans le spectre d'émission ni dans celui d'absorption. Comme montré par la modélisation AM1 (Figure 4-29), le césium(I) est trop volumineux pour permettre à deux atomes de venir se complexer dans les fenêtres éthers sans une gêne stérique et électrostatique importante. De plus, le césium(I) (sphère de coordination 6 - 10) peut être coordiné par plus d'oxygènes que le sodium(I) (sphère de coordination 4 - 6). Dans la littérature[34] il existe de nombreux exemples de complexes de césium(I) de type « sandwich » où le cation est en interaction avec au moins huit atomes d'oxygène.

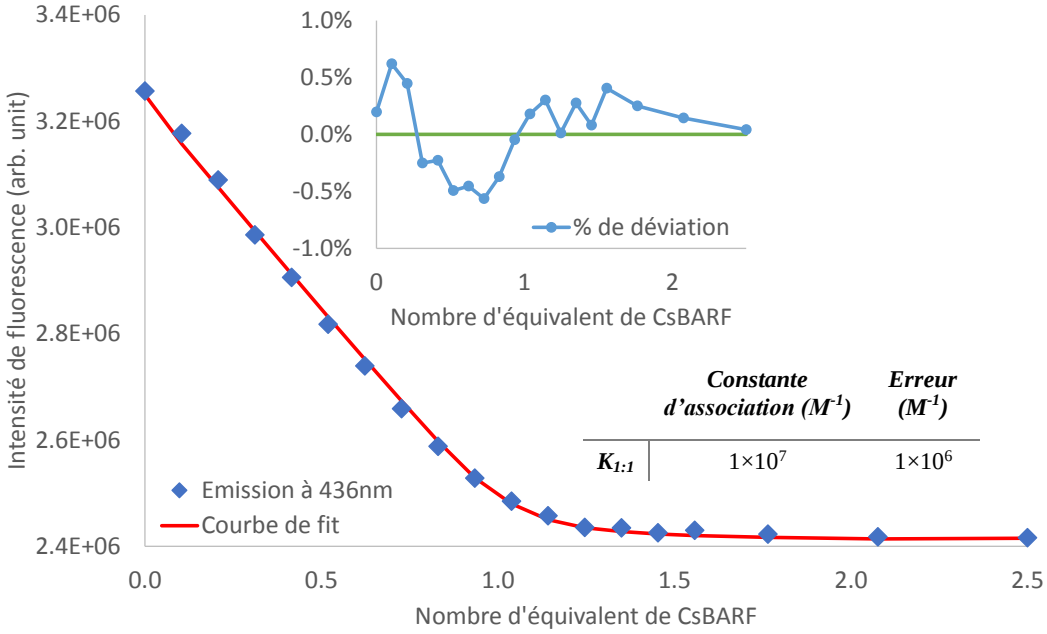


Figure 4-28 : Suivi du dosage de CsBARF par émission de fluorescence (λ_{exc} = 365 nm, λ_{em} = 436nm) dans le dichlorométhane à 25°C.

La comparaison des points expérimentaux avec un modèle mathématique 1:1 a permis d'extraire une constante d'association de 1×10^7 M^{-1} avec un très bon accord entre les points expérimentaux et ceux calculés. Comme dans le cas du sodium(I), le complexe a été modélisé afin de pouvoir visualiser la structure tridimensionnelle de l'assemblage.

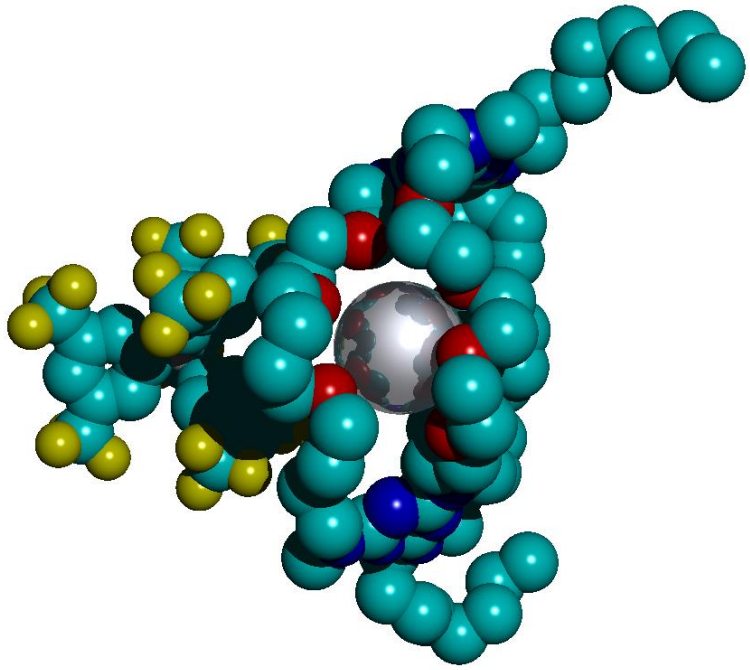


*Figure 4-29 : Modélisation du complexe césium:cage **G1H2** exécutée avec Hyperchem® en utilisant la méthode semi-empirique AM1 dans le vide en présence du contre-ion BARF.*

Les spectres d'émission de fluorescence ainsi que celui d'absorption subissent, également, un déplacement bathochrome lors du suivi de la complexation du même ordre de grandeur que dans le cas du sodium(I).

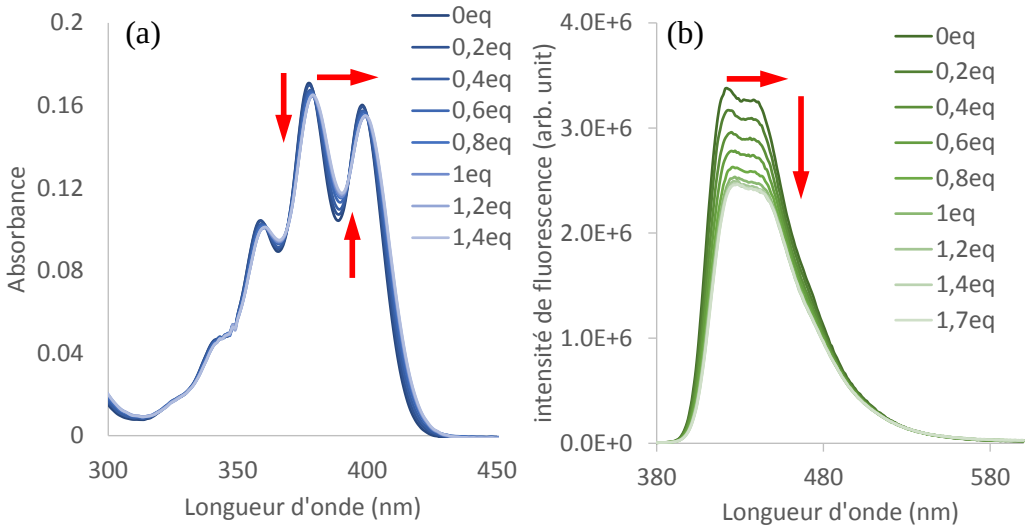


*Figure 4-30 : Variation des spectres d'absorption (a) et d'émission (λ_{exc} = 365 nm) (b) au cours du dosage de CsBARF par la cage **G1H2** dans le dichlorométhane à 25°C*

4.5.1.4. Conclusion de la complexation de la cage G1H2

La cage **G1H2** permet donc de complexer avec des constantes d'association élevées ($> 10^6$ M^{-1}) le sodium(I) et le césium(I). La détection de ce processus n'a pu être possible qu'en présence du contre-ion BARF. Ce dernier point reste cependant sans explication pour l'instant. Le BARF permet de former une paire plus lâche et donc de rendre le cation plus disponible. Une autre explication serait que les aromatiques appauvris par la présence de groupements trifluorométhyles pourraient interagir avec le DPA et perturber ses propriétés photophysiques. Dans ce cas, des méthodes alternatives pour le suivi du processus de complexation (RMN, micro-calorimétrie) pourraient être intéressantes.

4.5.2. Influence de la photo-modulation sur la complexation par la cage G1H2

La photo-modulation de la cage est, comme présentée dans la partie 4.4 page 4-28, très efficace. Cependant, l'endopéroxyde présente un inconvénient majeur pour permettre le suivi de la complexation : il n'est pas fluorescent et n'absorbe qu'à des longueurs d'onde courtes (< 280 nm). De fait, les techniques utilisées pour la cage **G1H2** ne peuvent pas être employées directement. L'astuce a donc été de mettre en place un dosage compétitif entre la cage **G1H2** et **G1H2P**. En effet, la cage **G1H2** permet la détection de la complexation par émission de fluorescence, la présence d'une espèce compétitrice va permettre de modifier la courbe de dosage en fonction du ratio des constantes d'association des deux participants. En utilisant la même concentration pour les deux espèces (15 µM), si les constantes sont identiques la courbe sera la même, mais décalée d'un facteur deux. Si l'une des deux est plus grande il y aura un changement de pente au cours du dosage. Ensuite, la courbe sera comparée à un modèle mathématique incluant deux réactifs, un titrant et deux ou quatre complexes de manière à extraire les constantes d'association. Celles de la cage **G1H2** seront ensuite comparées aux valeurs précédemment trouvées.

$$\mathbf{G1H2} + Na^+ \overset{K_1}{\rightarrow} [\mathbf{G1H2} \cdot Na]^+ \quad puis \quad [\mathbf{G1H2} \cdot Na]^+ + Na^+ \overset{K_2}{\rightarrow} [\mathbf{G1H2} \cdot 2Na]^{2+}$$

$$\mathbf{G1H2P} + Na^+ \overset{K_{1P}}{\longrightarrow} [\mathbf{G1H2P} \cdot Na]^+ \quad puis \quad [\mathbf{G1H2P} \cdot Na]^+ + Na^+ \overset{K_{2P}}{\longrightarrow} [\mathbf{G1H2P} \cdot 2Na]^{2+}$$

*Équation 4-3 : Equilibres mise en jeu lors du dosage compétitif du sodium(I) entre les cages **G1H2** et **G1H2P***

4.5.2.1. Dosage compétitif de NaBARF par les cages G1H2 et G1H2P

Le dosage a été réalisé dans les mêmes conditions que pour la cage **G1H2**, c'est-à-dire avec une concentration de cage **G1H2** égale à celle de la cage **G1H2P** (15 µM) dans le dichlorométhane. Le NaBARF est ajouté par aliquot de 2 µL correspondant à 0,05 équivalent de sodium(I), la variation de volume totale restant inférieure à 10%. Le suivi a été réalisé par émission de fluorescence et absorption UV-visible.

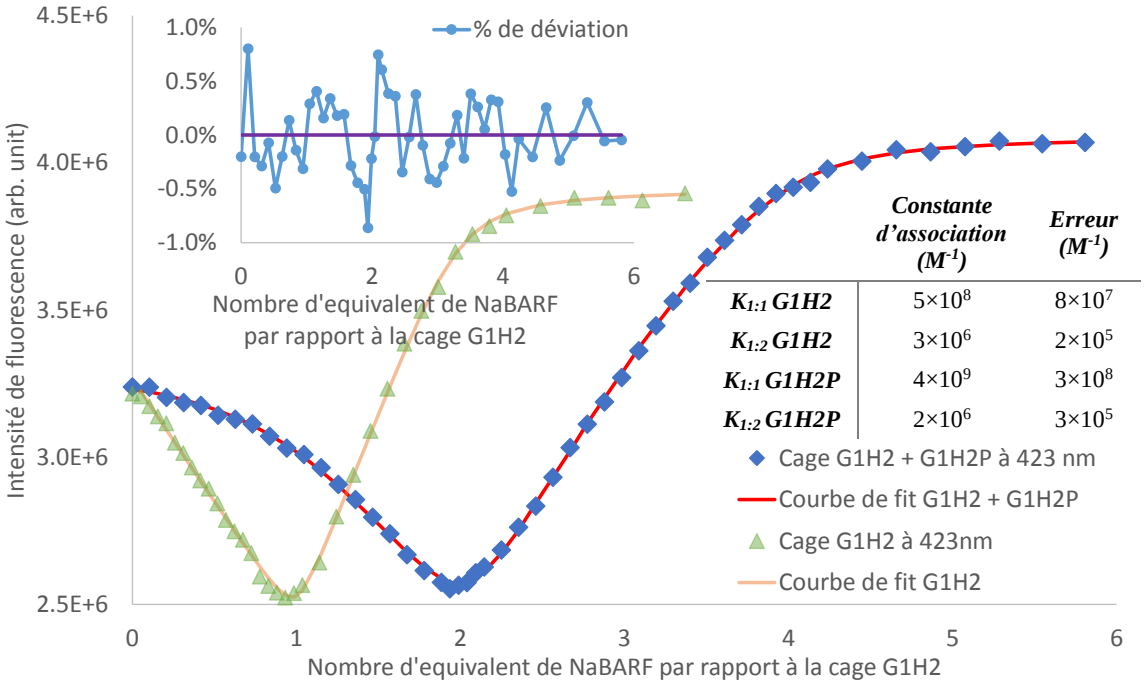


*Figure 4-31 : Suivi du dosage compétitif de NaBARF entre les cages **G1H2** et **G1H2P** par émission de fluorescence (λ_{exc} = 365 nm, λ_{em} = 423nm) dans le dichlorométhane à 25°C.*

L'allure de courbe de dosage (Figure 4-31) permet de déduire directement que la constante d'association de cage endopéroxyde **G1H2P** est supérieure pour le complexe 1:1, en raison du changement de pente entre 0 et 2 équivalents. Puis, du même ordre de grandeur pour le complexe 1:2 puisqu'il n'y a aucun changement de pente et que la courbe va jusqu'à 4 équivalents. La comparaison à un modèle mathématique permet d'extraire les constantes d'association des quatre complexes. A la marge d'erreur près, on retrouve les mêmes valeurs pour la cage **G1H2** (K_{11} = 5×10^8 M^{-1} et K_{12} = 3×10^6 M^{-1}) que lors du premier dosage, ce qui confirme la validité de la méthode et des résultats. Pour la cage endopéroxyde **G1H2P**, la première constante est effectivement supérieure d'un facteur 10 à celle de la cage **G1H2**, avec une constante d'environ 4×10^9 M^{-1}. La seconde constante est, comme prévu, du même ordre de grandeur que celle de la cage **G1H2**, avec 2×10^6 M^{-1}.

L'évolution des spectres de fluorescence est identique au précédent dosage de la cage **G1H2** seule, avec un décalage et une réduction de l'émission lors de l'ajout du premier équivalent, puis une exaltation avec le second cation. Le même comportement est observé par absorption UV-visible. En revanche, l'évolution des fractions molaires (Figure 4-32) des espèces est beaucoup plus intéressante et permet de mettre en évidence la différence entre les constantes d'association des deux cages. La décroissance de la cage **G1H2P** est beaucoup plus rapide que celle de la cage **G1H2**. En revanche, les deux complexes 1:1 disparaissent quasiment parallèlement.

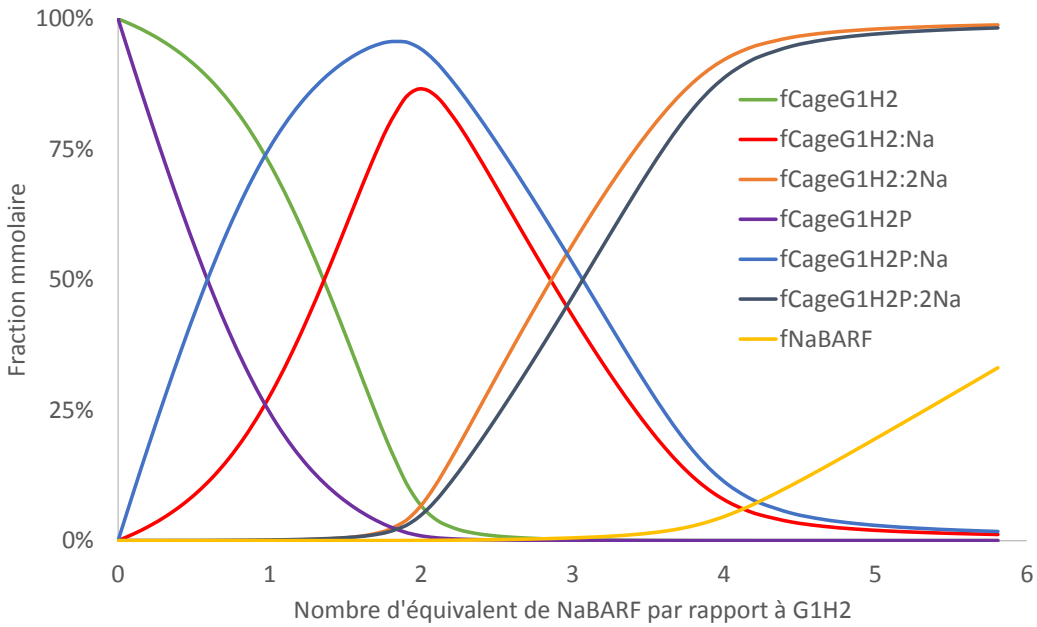


Figure 4-32 : Evolution de fractions molaires des espèces lors du dosage compétitif en fonction du nombre d'équivalent de sodium(I).

La photo-modulation a donc bien un effet sur les propriétés complexantes de la cage, tout du moins lors de l'ajout du premier équivalent. Le fait que seule la première constante soit affectée suggère que les oxygènes de l'endopéroxyde participent à la complexation. En effet, pour le complexe 1:1, la modélisation a permis de remarquer que le sodium(I) se plaçait préférentiellement au centre des deux fenêtres éthylène glycol. Or, dans cette position, le cation se trouve à proximité des oxygènes du pont endopéroxyde et ces derniers peuvent donc participer à la complexation, augmentant ainsi la constante d'association. La modélisation qualitative (AM1) du complexe Cage **G1H2P** avec un sodium(I) a été réalisée afin d'évaluer la structure tridimensionnelle de cet assemblage (Figure 4-33).

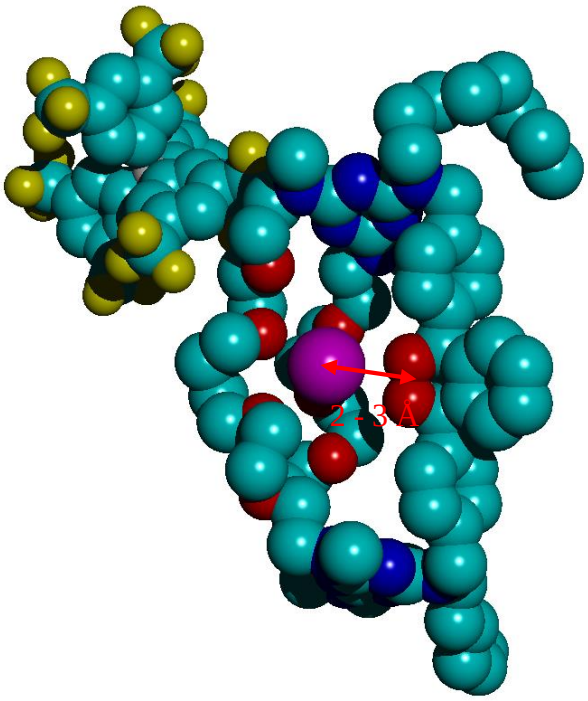


*Figure 4-33 : Modélisation du complexe sodium:cage **G1H2P** exécutée avec Hyperchem® en utilisant la méthode semi-empirique AM1 dans le vide en présence du contre-ion BARF.*

La modélisation du complexe permet d'estimer la distance entre le sodium(I) et les oxygènes de l'endopéroxyde entre 2 et 3 Å. Cette distance est en accord avec les valeurs admises pour des interactions ion-dipôle fortes. Le cation est par conséquent en interaction avec six à sept oxygènes. La formation de l'endopéroxyde permet donc d'augmenter l'affinité de la cage pour le sodium(I) grâce à des interactions supplémentaires. Les phényles périphériques se placent alors à l'extérieur de la cavité, limitant ainsi la gêne stérique. Ce dosage est également la preuve que les oxygènes ne sont pas fixés dans une seule position extérieure ou intérieure mais qu'il y a des rotations dans la structure, comme supposé dans la partie 4.4 page 4-29.

Lors de l'ajout du second équivalent, la constante des deux cages est identique. En effet, si l'hypothèse faite lors du dosage de la cage **G1H2** est juste, les deux sodium(I) se positionnent le plus loin possible l'un de l'autre afin de limiter la répulsion électrostatique. Ceci signifie que, dans ce cas, aucun des cations ne peut interagir avec les oxygènes de l'endopéroxyde. Les constantes des deux cages sont donc identiques si on néglige l'énergie de réorganisation des complexes. La modélisation (Figure 4-34) du complexe a été effectuée dans les mêmes conditions que précédemment afin d'évaluer la probabilité de cette hypothèse.

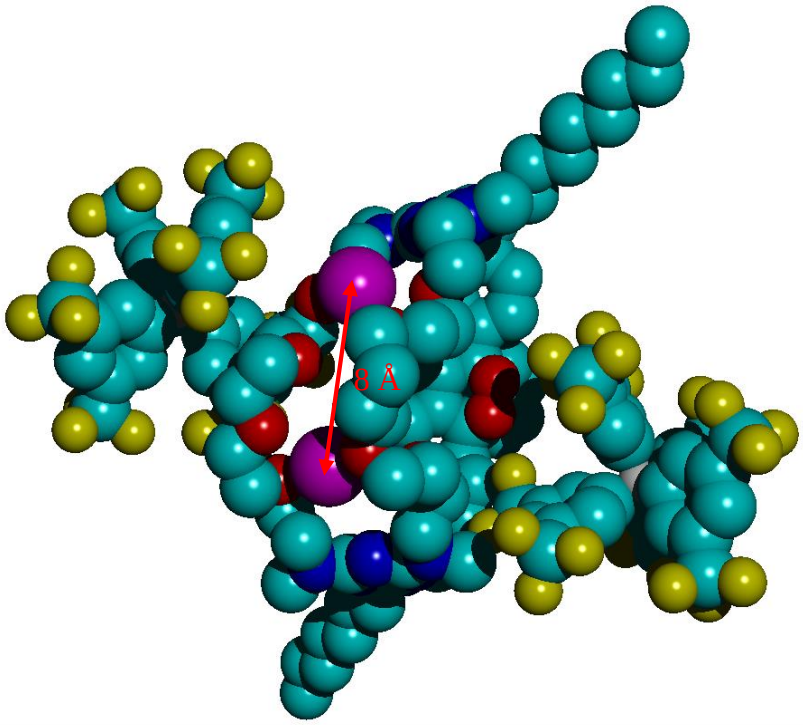


*Figure 4-34 : Modélisation du complexe Cage:2.Sodiums **G1H2P** exécutées avec Hyperchem® en utilisant la méthode semi-empirique AM1 dans le vide en présence du contre-ion BARF.*

Dans ce cas, la structure du complexe permet effectivement de se rendre compte que les oxygènes de l'endopéroxyde ne peuvent pas participer au processus de complexation du deuxième équivalent de sodium(I). La répulsion électrostatique entre les cations Na(I) provoque une élongation de la structure ayant pour conséquence l'éloignement de l'endopéroxyde. Chaque cation métallique est alors complexé par quatre oxygènes, comme dans le cas de la cage **G1H2**, d'où une constante d'association similaire entre les deux complexes.

La photo-modulation de la cage **G1H2** permet donc une augmentation de la première constante d'association avec le sodium(I). Ceci étant causé par des interactions supplémentaires avec les oxygènes des endopéroxydes, le même phénomène devrait être présent dans le cas du césium(I).

4.5.2.2. Dosage compétitif de CsBARF par les cages G1H2 et G1H2P

Les mêmes conditions de dosage que dans le cas du dosage compétitif du sodium(I) ont été utilisées pour le césium(I). Le suivi du dosage a été réalisé par émission de fluorescence et absorption UV-visible (Figure 4-35).

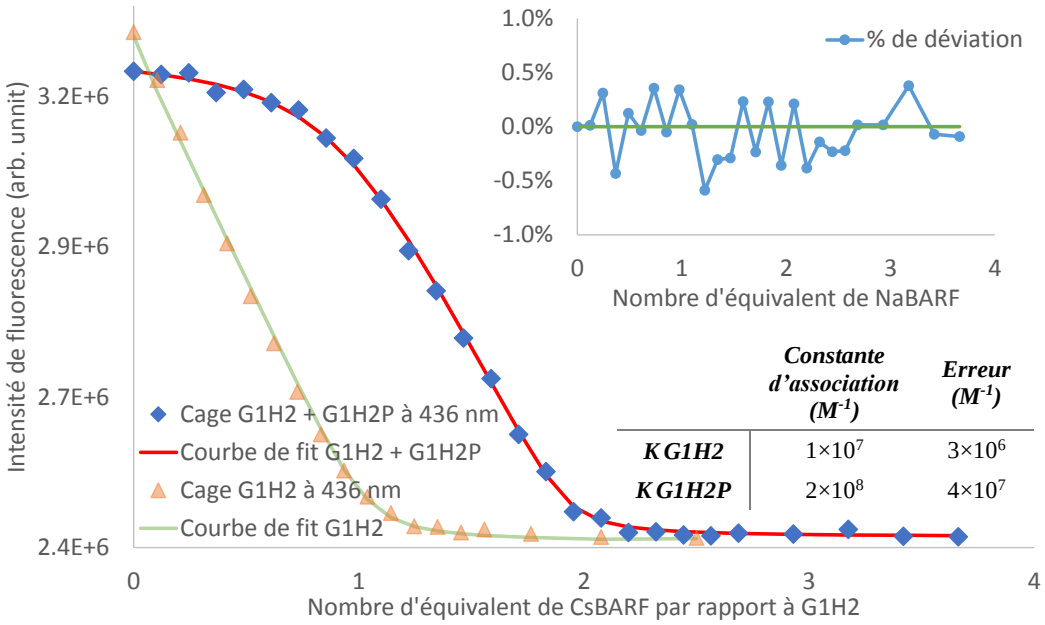


*Figure 4-35 : Suivi du dosage compétitif de CsBARF entre les cages **G1H2** et **G1H2P** par émission de fluorescence (λ_{exc} = 365 nm, λ_{em} = 436nm) dans le dichlorométhane à 25°C.*

L'allure de la courbe de dosage permet, comme dans le cas du sodium(I), de voir très clairement que la cage endopéroxyde **G1H2P** complexe le césium(I) beaucoup plus fortement que la cage **G1H2**. La confrontation au modèle mathématique permet d'extraire les constantes d'association des deux complexes. Dans le cas de la cage **G1H2**, une valeur identique à celle du premier dosage (1×10^7 M^{-1}) est retrouvée, validant ainsi l'expérience. La constante du complexe **G1H2P** est, quant à elle, vingt fois supérieure avec 2×10^8 M^{-1}. Cette grande différence de constante d'association se retrouve dans l'évolution des fractions molaires (Figure 4-36). Avec un équivalent de césium(I) ajouté, le rapport des deux complexes formés est alors de près de 80% de l'espèce **G1H2P**:Cs^+ et donc de seulement 20% de **G1H2**:Cs^+. Ainsi, dans le cas du césium(I), la photo-modulation a plus d'impact que pour le sodium(I).

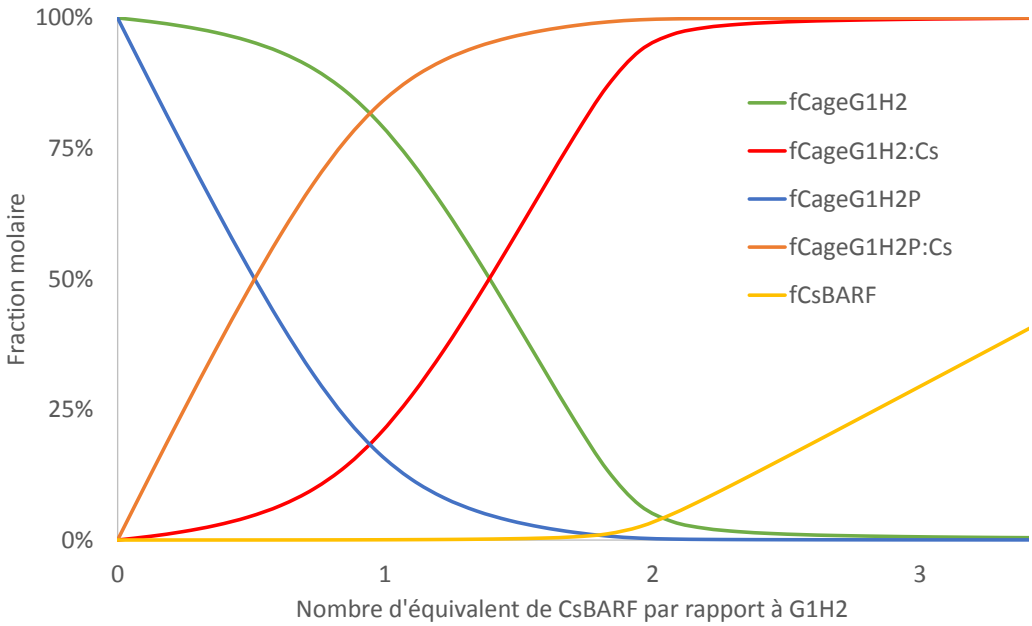


Figure 4-36 : Evolution de fractions molaires des espèces lors du dosage compétitif en fonction du nombre d'équivalent de césium(I).

Le césium(I) étant plus volumineux que le sodium(I) et sa sphère de coordination plus grande, il semble plus adapté à cette cage. La modélisation de ce complexe a également été exécutée afin de visualiser l'agencement tridimensionnel potentiel du complexe (Figure 4-37).

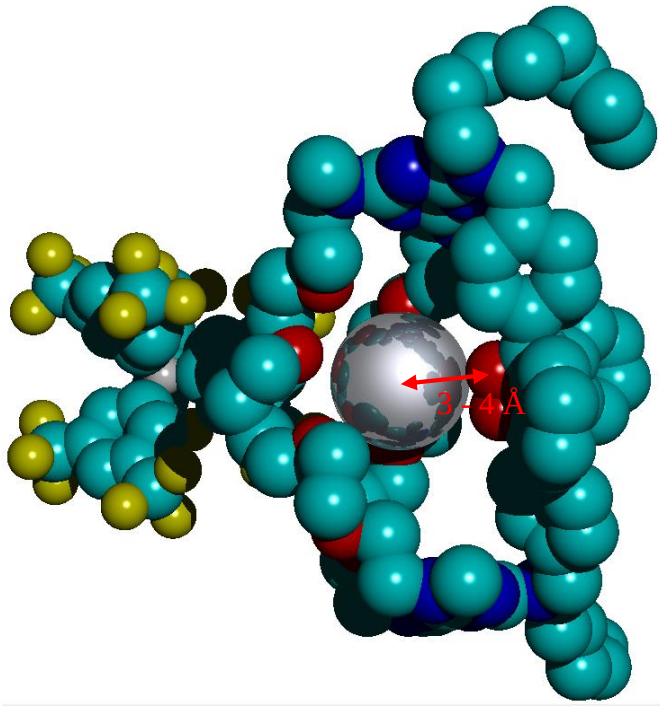


*Figure 4-37 : Modélisation du complexe Césium:Cage **G1H2P** exécutée avec Hyperchem® en utilisant la méthode semi-empirique AM1 dans le vide en présence du contre-ion BARF.*

Le césium(I) est en interaction avec huit oxygènes au sein de la cavité, dont ceux de l'endopéroxyde. La distance moyenne entre les oxygènes de l'endopéroxyde et le césium(I) oscille entre 3 et 4 Å dénotant une forte interaction. L'hypothèse sur la raison de l'augmentation de la constante d'association semble donc en accord avec la modélisation.

4.5.2.3. Conclusion de l'étude de la complexation compétitive

Le dosage compétitif de la cage **G1H2** et **G1H2P** a permis de déterminer la constante d'association de l'endopéroxyde en dépit du fait qu'il ne soit pas fluorescent. La photo-modulation a un impact non négligeable sur les propriétés de reconnaissance de la cage avec une augmentation d'un facteur 10 à 20 de la constante d'association vis-à-vis des cations alcalins sodium(I) et césium(I). Le recoupement des données de ce dosage (émission de fluorescence et absorption UV-visible) avec celles d'une autre technique autorisant le dosage séparé des deux cages, telle que la micro-calorimétrie, permettrait de valider des résultats obtenus de manière indépendante.

4.5.3. Etude de la complexation de NaBARF par la cage G2H2

Le dosage de NaBARF par la cage **G2H2** a été effectué. Cependant, celle-ci n'étant pas pure et les impuretés n'étant pas clairement identifiées, les résultats sont à prendre avec réserve. Afin de déterminer la concentration de la cage il a été supposé que les coefficients d'extinction molaire des deux composés **G1H2** et **G2H2** sont égaux (13000 $M^{-1}\cdot cm^{-1}$ à 377 nm). Le dosage a été effectué dans les mêmes conditions que pour la cage **G1H2**. L'allure de la courbe de dosage (Figure 4-38) est similaire à celle de la cage **G1H2** néanmoins, le ratio des deux constantes, $K_{1:1}$ et $K_{1:2}$, est nettement moins grand que pour l'autre cage. La comparaison à un modèle mathématique a permis d'extraire les deux constantes : $K_{11} = 2\times10^{7}$ M^{-1} et $K_{12} = 2\times10^{6}$ M^{-1}. La première constante n'est plus que dix fois supérieure à la seconde (facteur 100 pour la cage **G1H2**). Ceci peut provenir du fait que, contrairement à **G1H2**, **G2H2** ne possède pas de fenêtre pentaéthylène glycol, mais deux fenêtres diéthylène glycol liées par un butyle (issu de la métathèse). Il n'y a donc pas d'oxygènes centraux permettant au sodium(I) de se positionner au centre des fenêtres. Le cation est donc décalé vers une extrémité de la cage. Pour le second sodium(I) la constante est du même ordre de grandeur, suggérant une structure similaire avec les deux cations à chaque extrémité de la structure. Cependant, il n'y a pas d'exaltation de fluorescence comme pour la cage **G1H2**. Le complexe semble donc adopter un agencement différent qui n'influence pas le fluorophore de la même façon. Cependant, la

modélisation des complexes n'a pas permis de mettre en évidence une différence structurelle notable entre les deux cages. Bien évidemment, la modélisation n'est pas une preuve en soit, mais cela suggère que le dosage pourrait être erroné. Il semble que celles-ci impactent de manière non négligeable sur le processus de complexation. L'étude devrait donc être réalisée une seconde fois avec un échantillon pur.

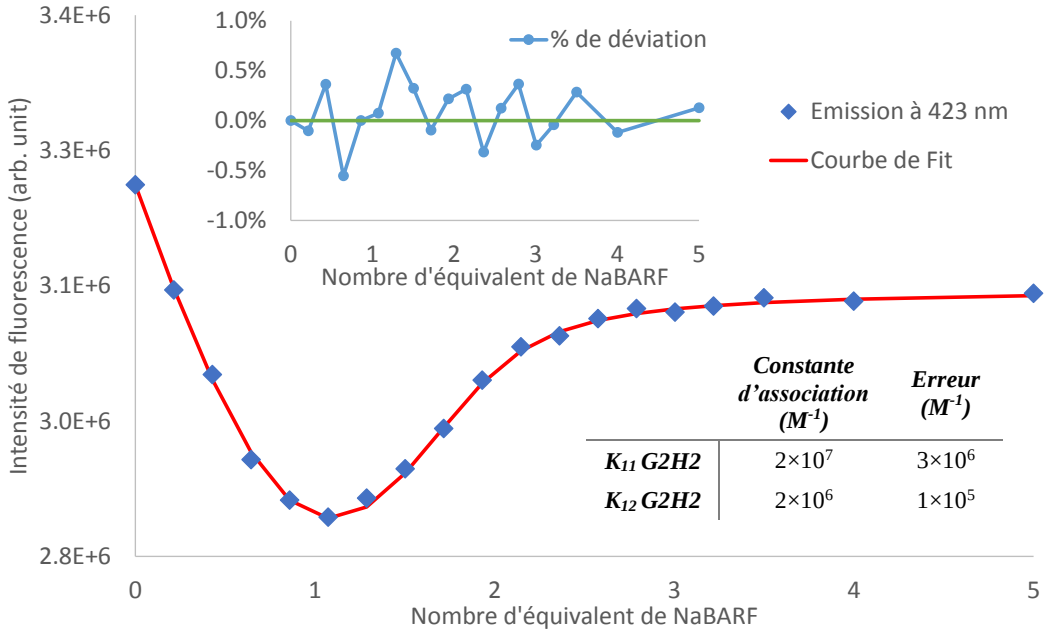


Figure 4-38 : Suivi du dosage de NaBARF par émission de fluorescence (λ_{exc} = 365 nm, λ_{em} = 423nm) de la cage ***G2H2*** *(70% de pureté) dans le dichlorométhane à 25°C.*

4.5.4. Conclusion de l'étude de complexation de cations

Les cages obtenues par métathèse permettent de complexer les cations alcalins avec des constantes d'association supérieures à 10^6 M^{-1} dans le dichlorométhane. La stœchiométrie des complexes dépend de la taille du cation : dans le cas du sodium(I), deux cations peuvent être complexés alors que, dans le cas du césium(I), un seul peut se lier à la cage. Dans une étude future il serait donc intéressant d'évaluer plus finement l'impact de la taille et de la charge du cation métallique invité (Li^+, Mg^{2+}, Eu^{3+}) ou de l'ammonium (NH_4^+, $H_3^+NCH_2CH_2CH_2NH_3^+$). L'influence de la formation de l'endopéroxyde a pu être quantifiée et, comme attendu, une modification de la constante d'association a pu être mise en évidence. L'ordre de grandeur de ce changement, compris entre 10 et 20, n'est pour l'instant pas exceptionnel au point de pouvoir former un complexe au détriment de l'autre, mais pour un composé modèle et une première étude il s'agit là d'un résultat très encourageant. Ensuite, en modifiant les motifs de reconnaissance des fenêtres et/ou la solubilité de la cage (pour travailler en solvant aqueux par

exemple), il sera possible d'augmenter l'impact de cette modulation (en jouant sur la taille de la cavité par exemple plutôt que sur la présence d'interactions supplémentaires).

4.6. Conclusion des cages photo-modulables par métathèse

La photo-oxydation d'un diphénylanthracène peut impacter sur les propriétés de reconnaissance de l'objet moléculaire. L'exploitation combinée de la réactivité de la triazine et de la métathèse a permis de synthétiser des cages moléculaires photo-modulables avec un rendement excellent (> 50%) en comparaison du nombre d'étapes et de la complexité de la synthèse des molécules fonctionnalisées de type container par chimie covalente. L'utilisation d'un motif 9,10-diphénylanthracène a permis l'introduction des propriétés de photo-modulation et fluorescence dans la molécule. La stabilité et la réversibilité du cycle anthracène/endopéroxyde est comparable aux données de la littérature avec au moins 90% de retour sur dix cycles. Les photo-oxydations directes et sensibilisées fonctionnent, avec toutefois une meilleure efficacité en cas de photo-sensibilisation. La réversibilité photochimique n'est pas possible en raison de la présence des triazines mais la cyclo-réversion thermique a été possible au moyen de températures élevées (> 100°C). La complexation de cations alcalins a pu être mise en évidence par deux techniques spectroscopiques lors de l'utilisation du contre-ion BARF. Les constantes d'association sont très élevées dans le dichlorométhane (> 10^6 M^{-1}) et la taille du cation permet de moduler la stœchiométrie finale du complexe. L'influence de l'endopéroxyde s'est traduite par une augmentation des constantes d'association probablement en raison d'interactions supplémentaires entre les cations et les oxygènes du pont endopéroxyde.

Cations	***Cage G1H2 (M^{-1})***	***Cage G1H2P (M^{-1})***	***Cage G2H2 (M^{-1})***
Na^+	$K_{11} = 5\times10^8$ ($\pm 8\times10^7$) $K_{12} = 3\times10^6$ ($\pm 2\times10^6$)	$K_{11} = 4\times10^9$ ($\pm 3\times10^8$) $K_{12} = 2\times10^6$ ($\pm 3\times10^6$)	$K_{11} = 2\times10^7$ ($\pm 3\times10^6$) $K_{12} = 2\times10^6$ ($\pm 1\times10^5$)
Cs^+	$K_{11} = 1\times10^7$ ($\pm 3\times10^6$)	$K_{11} = 2\times10^8$ ($\pm 4\times10^7$)	

*Tableau 4-4 : Récapitulatif des constantes d'association des cages **G1H2**, **G1H2P** et **G2H2** (70% de pureté) avec les cations Na^+ et Cs^+ dans le dichlorométhane à 298 K.*

Cette molécule est donc un exemple de modulation de propriétés de reconnaissance employant, pour la première fois, un DPA. L'impact très fort du conte-anion sur la détection de la complexation pourrait être un moyen de détecter des anions à travers la reconnaissance de leurs cations. Un exemple simple à mettre en place serait la complexation de carboxylate de

sodium(I)/potassium(I)/césium(I) portant des groupements chromophores afin, par exemple, de détecter un processus de FRET entre le DPA et le chromophore du contre-ion. Il serait également intéressant de pouvoir élargir le champ d'application de celle-ci à d'autres cibles que les cations alcalins. Pour cela, une modification des bras et/ou des chaines latérale pourrait permettre l'introduction de nouveaux motifs de reconnaissance ou hydro-solubilisants. Une telle structure hydrosoluble ouvrirait alors la porte à la complexation photo-modulable d'espèces par effet hydrophobe.

Chapitre 5 : Nano-cristaux d’or par photo-catalyse supramoléculaire

Chapitre 5 : Nano-cristaux d'or par photo-catalyse supramoléculaire

5. NANO-CRISTAUX D'OR PAR PHOTO-CATALYSE SUPRAMOLECULAIRE 5-1

5.1. LES NANOPARTICULES D'OR 5-1

5.2. PRINCIPALES VOIES DE SYNTHESE DES NANOPARTICULES D'OR 5-4

5.2.1. Voies de synthèse classiques 5-4

5.2.2. Synthèse de nanoparticules d'or par photo-réduction 5-7

5.2.3. Conclusion de la synthèse des nanoparticules d'or 5-9

5.3. SYNTHESE DES CATALYSEURS 5-10

5.3.1. Synthèse du DPAS 5-10

5.3.2. Synthèse du DPAS2 5-11

5.3.3. Conclusion de la synthèse des ligands 5-13

5.4. PROPRIETES PHOTOPHYSIQUES DES LIGANDS 5-13

5.5. ETUDE DE LA COMPLEXATION DE L'OR(III) 5-14

5.5.1. Complexation de l'or(III) par DPAS 5-15

5.5.2. Complexation de l'or(III) par DPAS2 5-15

5.5.2.1. Détermination de la stœchiométrie du complexe DPAS2:Au^{III} 5-18

5.5.2.2. Détermination de la structure tridimensionnelle du complexe DPAS2:Au^{III} 5-21

5.5.3. Conclusion de la complexation de l'or(III) 5-25

5.6. PHOTO-REDUCTION DE L'OR(III) 5-26

5.6.1. Suivi par spectrométrie UV-visible 5-26

5.6.2. Suivi par émission de fluorescence 5-28

5.6.3. Conclusion de la photo-réduction 5-30

5.7. MECANISME DE REDUCTION DE L'OR(III) 5-31

5.7.1. Mécanisme d'extinction de la fluorescence 5-31

5.7.2. Mécanisme de réduction de l'or(III) 5-35

5.7.3. Mécanisme de la réduction photo-induite 5-38

5.8. APPLICATION A LA SYNTHESE DE NANOPARTICULES D'OR 5-40

5.8.1. Procédure de synthèse 5-40

5.8.2. Caractérisation des nanoparticules 5-41

5.8.2.1. Analyse UV-visible 5-41

5.8.2.2. Mesure par DLS 5-42

5.8.2.3. Caractérisation par MET et AFM 5-44

5.8.2.4. Conclusion de la caractérisation des objets 5-46

5.9. PHOTO-REDUCTION EN FLUX CONTINU DE L'OR(III) CATALYSEE PAR LE DPAS2 5-47

5.9.1. Montage expérimental 5-47

5.9.2. Suivi de la réduction par spectrométrie d'absorption UV-visible 5-48

5.9.3. Conclusion de la génération en flux continu 5-50

5.10. CONCLUSION DE LA SYNTHESE DE NANO-CRISTAUX D'OR PAR PHOTO-CATALYSE 5-50

5. Nano-cristaux d'or par photo-catalyse supramoléculaire

Lors de la synthèse du macrocycle C16 (**56**, page 2-26) il est apparu que cette molécule pouvait complexer l'or(III) et que, par irradiation lumineuse, l'or était réduit au degré d'oxydation(0). Dans ce chapitre, une molécule simplifiée, dérivée de ce macrocycle, permettant la complexation et la photo-réduction catalytique de l'or(III) en nano cristaux d'or(0) va être présentée. Tout d'abord, une présentation abrégée des nanoparticules d'or sera effectuée, puis une revue de la littérature sur la photo-génération de nanoparticules d'or sera réalisée. Enfin le système développé pendant cette thèse sera détaillé.

5.1. Les nanoparticules d'or

Les nanoparticules d'or bénéficient d'un intérêt qui ne s'essouffle pas depuis l'antiquité. De nombreux thèmes de recherche en font leur clé de voute en raison de leurs propriétés remarquables et de nombreux articles et revues leurs sont consacrés.[1] Le nombre de publication comportant le terme « gold nanoparticles » est en croissance quasi exponentielle depuis une décennie (Figure 5-1).

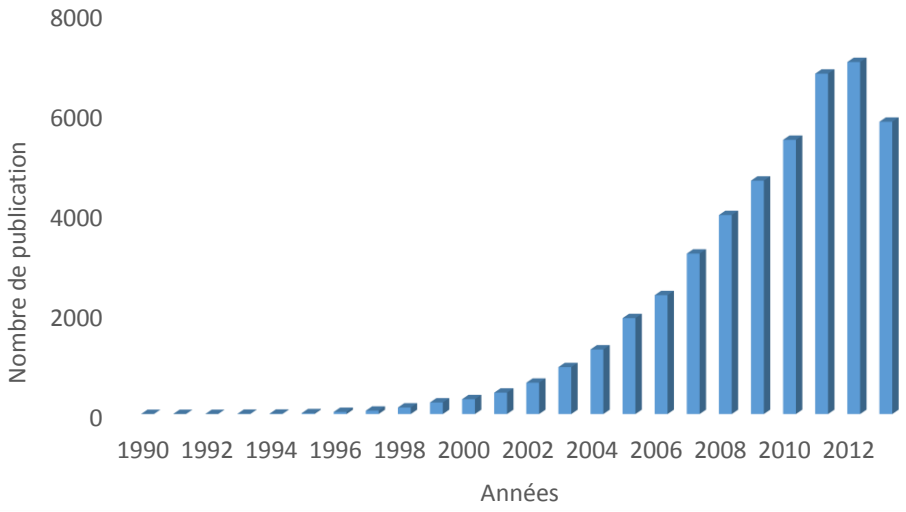


Figure 5-1 : Evolution du nombre de publications associées au mot clé "Gold Nanoparticles" depuis 1990.

Les solutions colloïdales de métaux nobles sont connues depuis l'antiquité dans le monde entier. On les utilisait principalement comme décoration et pigment dans les verres et

[1] (a) Zhao, P.; Li, N.; Astruc, D. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 638–665. (b) Daniel, M.-C.; Astruc, D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 293–346.

poteries. L'une des pièces les plus connues est la coupe de Lycurgue datant du IVe siècle après J.C. (Figure 5-2). On sait aujourd'hui que le verre qui la compose contient des nanoparticules d'or et d'argent de 50 à 70 nm, lui conférant des propriétés optiques particulières. Verte en lumière réfléchie, elle prend des teintes de rouge et de rose en lumière transmise.

Figure 5-2 : Coupe de Lycurgue en lumière transmise (gauche) et réfléchie (droite).

Par la suite, de nombreux artisans les ont utilisés pour colorer les verres et notamment les vitraux, comme ceux de la cathédrale de Chartres. L'or colloïdal était également utilisé pour ces propriétés curatives. En effet, des mentions d'or « potable » ont été retrouvées dans des écrits datant de plus 2000 ans avant J.C. en Chine et également en Egypte. Pline l'ancien en donne d'ailleurs quelques recettes tout en émettant quelques doutes sur son efficacité.[2] A cette époque le processus de formation des nanoparticules était inconnu et la découverte probablement le fruit du hasard. Au moyen-âge et à la renaissance, les alchimistes essayaient tant bien que mal de reproduire ce breuvage, mais à l'époque il n'était point question d'or colloïdale au sens que l'on connaît aujourd'hui, mais de solution d'or(III) dans de l'eau régale ou même pire d'amalgame de mercure. Cette boisson aux couleurs jaune/orangé était bien entendu « mortelle » aux deux sens du terme et l'intoxication de Diane de Poitiers en est un exemple.[3] Au XVII^{ème} siècle, différents processus pour produire de l'or nanoparticulaire sont inventés, dont le fameux Pourpre de Cassius issu de la réaction entre de l'or(III) et du chlorure d'étain(II).[4] Le pigment obtenu peut être dispersé en solution aqueuse et il est alors fait mention d'or potable, mais cette fois sous la forme de solution rose, preuve de la présence de nanoparticules d'or.[5] Aujourd'hui encore les pigments d'or sont utilisés pour leurs propriétés esthétiques, comme dans le cas de la collection Vega « rubis » de Baccarat (Figure 5-3).

[2] De Sivry, L. P. *Histoire naturelle de Pline*; Chez la veuve Desaint, rue du Foin., 1771.
[3] CHARLIER, P. *La Revue du praticien* **2010**, *60*, 290–293.
[4] Savage, G. *Glass and Glassware*; Octopus Book; London, 1975.
[5] Helcher, H. H. *Aurum Potabile oder Gold Tinstur*; Klossen, J. H.; Breslau and Leipzig, 1718.

Figure 5-3 : Verres de couleur « rubis » de la gamme Vega de Baccarat obtenu par incorporation de nanoparticules d'or dans la matrice vitreuse.

Il faudra attendre le XIX^{ème} siècle pour observer un réel progrès dans le domaine des nanoparticules d'or. En 1842, John Herschel, inventa un nouveau procédé photographique basé sur la réduction d'or(III) en or(0) colloïdal.[6] Le Chrysotype, en hommage au grec *chrysós* (or), utilise un processus photochimique pour réduire, pendant la prise d'image, le citrate de fer(III) en fer(II). Le fer(II), au moment du développement, réagit ensuite avec une solution d'or(III) pour former de l'or(0) et du fer(III). L'or était également utilisé comme stabilisant pour les films développés à l'argent. L'or(III) réagit avec l'argent(0) pour former de l'argent(I) et de l'or(0) beaucoup plus stable dans le temps que l'argent.

La chimie moderne de l'or colloïdal commence réellement dans les années 1850, lorsque Michael Faraday synthétise le premier échantillon pur de nanoparticules d'or.[7] Pour cela il utilise la réduction d'ions tétrachloroaurates par du phosphore dans du disulfure de carbone. Les observations de Faraday lui ont ensuite permis de formuler une théorie empirique sur la relation entre la couleur des vitraux et les nanoparticules. Il faudra cependant attendre le début du XX^{ème} siècle avec les travaux de Gilles de Mie pour voir apparaître la première théorie reliant la couleur avec la taille des nanoparticules.[8]

Au XXème siècle de nombreuses méthodes ont été développées afin de synthétiser différentes familles de nanoparticules. Le contrôle de la taille, de la forme mais également la stabilité dans le temps et la solubilité ont été parmi les enjeux clés du développement du secteur des nanoparticules. Les principales méthodes de synthèse vont donc maintenant être présentées.

[6] Ware, M. *Gold Bulletin* **2006**, *39*, 124–131.
[7] Faraday, M. Philosophical Transactions of the Royal Society of London **1857**, 147, 145–181.
[8] (a) Mie, G. *Annalen der Physik* **1908**. (b) Lilienfeld, P. *Applied Optics* **1991**, *30*, 4696–4698.

5.2. Principales voies de synthèse des nanoparticules d'or

Tout d'abord les voies d'obtention « historiques » et les plus connues vont être présentées ainsi que certaines de leur évolution. Puis dans un second temps la génération de nanoparticules par réduction photo-induite sera décrite plus en détail.

5.2.1. Voies de synthèse classiques

La méthode, aujourd'hui encore, la plus populaire pour la synthèse de nanoparticules d'or est sans conteste celle mise au point par Turkevitch en 1951.[9] Cette méthode très simple met en jeu la réduction d'ions tétrachloroaurates en présence de citrate de sodium dans l'eau à 90 - 100°C (Schéma 5-1). La taille des particules peut être contrôlée en modifiant le ratio or/citrate de sodium et est comprise entre 10 et 20 nm. Cette méthode est particulièrement adaptée lors de synthèse de nanoparticules destinées à être fonctionnalisées en raison de la labilité des citrates.

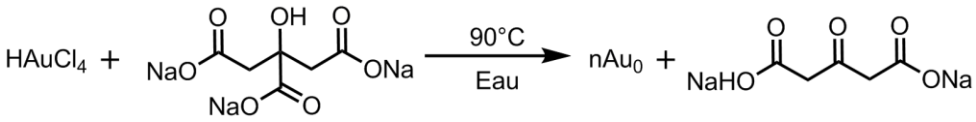


Schéma 5-1 : Synthèse de nanoparticules d'or via la méthode Turkevitch.[9]

En 1994, une nouvelle voie de synthèse a été mise au point par Brust et Schiffrin.[10] Cette voie, inspirée par Faraday, utilise un système biphasique eau/solvant organique et des ligands de type thiol. Les thiols et l'or peuvent se lier très fortement (avec une énergie de liaison comparable à certaines liaisons covalentes mais de manière réversible) en raison de la nature « molle » du soufre et de l'or. Ceci permet d'obtenir des nanoparticules très stables pouvant être manipulées, précipitées et redispersées sans risque d'agrégation. Pour cela, les ions tétrachloroaurates sont extraits en phase organique avec du bromure de tétraoctylammonium par échange d'ion en présence de thiol. L'or est ensuite réduit par ajout d'une solution aqueuse de borohydrure de sodium (Schéma 5-2). La solution orangée passe alors à une couleur marron rouge en quelques secondes. Cette méthode permet la synthèse de nanoparticules quasi-monodisperses avec une gamme de taille comprise entre 1,5 et 6 nm et stabilisées par des alcanethiols.

[9] Turkevich, J.; Stevenson, P. C.; Hillier, J. *Discussions of the Faraday Society* **1951**, *11*, 55–75.
[10] Brust, M.; Walker, M.; Bethell, D.; Schiffrin, D. J.; Whyman, R. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, 801–802.

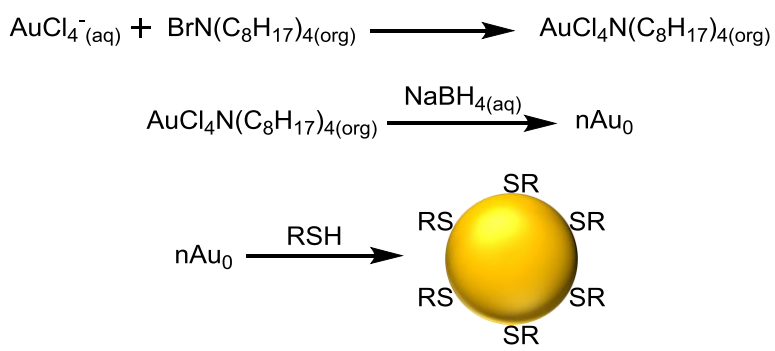


Schéma 5-2 : Synthèse de nanoparticules d'or via la méthode Brust-Schiffrin.[10]

Beaucoup plus récemment, en 2006, une nouvelle stratégie basée sur les ultrasons a été développée par Han.[11] La synthèse a lieu dans l'eau en présence de glucose et d'ions tétrachloroaurates. Le principe repose sur la coupure de molécules d'eau en radicaux hydroxyles (HO•) et hydrogènes (H•) au voisinage des zones de cavitation provoquées par les ondes ultrasonores. Les radicaux formés réagissent ensuite avec du glucose pour générer des espèces réductrices qui à leur tour vont réagir avec l'or(III) afin de former de l'or(0). Dans ces conditions les nanoparticules sont obtenues sont la forme de nano-rubans d'une dizaine de nanomètres d'épaisseur sur 50 de large et plusieurs micromètres de long.

Une autre méthode très utilisée, développée en 2001 par Murphy et Jana[12] et reprise par Chan et Perrault[13] en 2009, consiste à introduire des germes dans le milieu de croissance des nanoparticules. Les atomes d'or réduits vont donc s'agglomérer autour de germes et les faire croître. Ce procédé est analogue à celui employé dans les films photographiques mais dans ce cas l'argent est remplacé par l'or. Tout d'abord l'or(III) est réduit en or(I) par de l'hydroquinone, puis les nanoparticules présentes en tant que germes vont avoir un double rôle. Le premier est de permettre la réduction catalytique de l'or(I) en or(0) et le second de fournir un substrat de croissance aux nouvelles particules. Cette méthode permet de contrôler la taille des nanoparticules formées en fonction de la quantité de germes ajoutées au départ. La croissance est relativement monodisperse et permet l'obtention de nanoparticules sphériques de grandes tailles entre 50 et 200 nm. L'ajout d'un stabilisant tel que le citrate permet d'obtenir une suspension colloïdale stable et fonctionnalisable.

[11] Zhang, J.; Du, J.; Han, B.; Liu, Z.; Jiang, T.; Zhang, Z. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1134–1137.
[12] Jana, N. R.; Gearheart, L.; Murphy, C. J. *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 2313–2322.
[13] Perrault, S. D.; Chan, W. C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17042–17043.

Encore plus récemment, en 2013, Parola et Navarro ont utilisé une méthode dérivée de celle de Turkevitch.[14] La réduction de l'or s'effectue en deux étapes, en utilisant dans un premier temps l'acétylacétonate de sodium puis le citrate de sodium. Pour cela une solution d'acide tetrachloraurique dans de l'eau est portée à ébullition, puis une solution d'acétylacétonate de sodium est ajoutée suivie très rapidement (en quelques secondes) par un mélange d'acétylacétonate de sodium et de citrate de sodium. La solution devient très rapidement rouge, signe de la formation de nanoparticules. Dans ce cas l'acétylacétonate de sodium permet de réduire l'or(III) en or(I) puis l'ajout de citrate provoque la réduction de l'or(I) en or(0) et la nucléation des nanoparticules. Celle-ci sont, dans ce cas, stabilisée par un polymère portant des groupements thiols. Cette procédure permet la synthèse de nanoparticules monodisperses de tailles allant de 10 nm à 100 nm.

Une autre grande voie d'obtention de nanoparticules d'or est l'ablation laser. En 2001, Kondow a démontré que l'irradiation, par un laser Nd:YAG à 532 nm cadencé à 10 Hz, d'une plaque d'or déposé dans une solution aqueuse de dodécylsulfate de sodium (SDS) permettait d'obtenir des nanoparticules avec une taille comprise entre 1 et 15 nm.[15] L'augmentation de la quantité de SDS permet de diminuer la taille des objets et d'améliorer la monodispersité. Le mécanisme invoqué indique que lors de l'impact laser sur la surface métallique un nuage d'atomes d'or est décroché par rupture des liaisons or-or métal par excitation de la bande plasmon. Les atomes d'or libérés s'assemblent rapidement en particules qui sont à leur tour stabilisées par le SDS. Plus récemment, en 2012, Giammanco a montré qu'il était possible de synthétiser des nanoparticules par ablation laser dans de l'acétone pure sans « stabilisant ».[16] Dans ce cas les objets, en réalité stabilisés par l'énolate de l'acétone, sont obtenus sous la forme de particules sphériques avec une taille monodisperse comprise entre 2 et 8 nm. Il est à noter que le processus fonctionne également dans l'eau pure. L'avantage de ce processus est de permettre la synthèse de nanoparticules avec le moins de contaminants possible (pas de ligand, pas de réducteur).

[14] Navarro, J. R. G.; Lerouge, F.; Cepraga, C.; Micouin, G.; Favier, A.; Chateau, D.; Charreyre, M.-T.; Lanoë, P.-H.; Monnereau, C.; Chaput, F.; Marotte, S.; Leverrier, Y.; Marvel, J.; Kamada, K.; Andraud, C.; Baldeck, P. L.; Parola, S. *Biomaterials* **2013**, *34*, 8344–8351.
[15] Mafuné Fumitaka; Kohno, J.; Takeda, Y.; Kondow, T.; Sawabe, H. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 5114–5120.
[16] Giorgetti, E.; Muniz-Miranda, M.; Marsili, P.; Scarpellini, D.; Giammanco, F. *J. Nanopart. Research* **2012**, *14*, 1–13.

Les principales méthodes de synthèse de nanoparticules d'or ont donc été présentées. Il en existe encore des dizaines telles que celles utilisant les dendrimères,[17] les polymères,[18] ou les zéolites. Cependant une autre voie va maintenant être détaillée plus en détail : la photo-réduction.

5.2.2. Synthèse de nanoparticules d'or par photo-réduction

La littérature expose trois types de photo-génération de nanoparticules d'or. La première développée par Scaiano[19] utilise un photo-réducteur, la seconde utilisée par El-Sayed[20] se base sur l'excitation directe de l'or(III) et en enfin la dernière, et la plus extrême, exploite la radiolyse par rayon γ,[21] pour réduire les ions tétrachloroaurates.

Le groupe de Scaiano a été le premier à proposer une procédure simple permettant la synthèse par voie photochimique de nanoparticules d'or nues. Pour cela, la stratégie repose sur la photo-génération de radicaux de type kétyle (Schéma 5-3) capables de réduire l'or(III) jusqu'à l'or(0). Le groupe de Scaiano exploite des photo-initiateurs de radicaux connus : les dérivés Irgacure, également utilisés dans de nombreuses réactions radicalaires, tel que la réaction de thiol-ène. Il est également possible d'utiliser des dérivés de la benzophénone. Ces derniers, sous irradiation au niveau de la transition n-π*, vont passer à l'état excité et peuvent arracher un hydrogène au solvant afin de former un radical kétyle. Il faut, bien évidemment, introduire au minium trois équivalents de l'espèce réductrice par rapport à l'or comme dans le cas d'une réduction chimique classique.

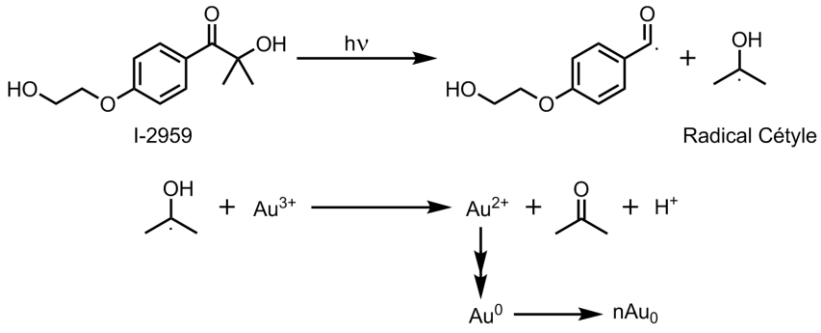


Schéma 5-3 : Réduction d'or(III) photo-induite par génération de radicaux kétyles.[19]

[17] Boisselier, E.; Astruc, D. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1759–1782.
[18] (a) Shan, J.; Tenhu, H. *Chem. Comm.* **2007**, 4580–4598. (b) Balazs, A. C.; Emrick, T.; Russell, T. P. *Science* **2006**, *314* , 1107–1110.
[19] McGilvray, K. L.; Decan, M. R.; Wang, D.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15980–15981.
[20] Eustis, S.; Hsu, H.-Y.; El-Sayed, M. A. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 4811–4815.
[21] (a) Henglein, A. *Langmuir* **1999**, *15*, 6738–6744. (b) Henglein, A.; Meisel, D. *Langmuir* **1998**, *14*, 7392–7396.

Depuis, ce procédé pour la réduction de métaux a été appliqué à d'autres éléments tels que l'argent,[22] le cuivre,[23] le cobalt,[24] ou bien exploité pour la formation de particules mixtes ou « core-shell ».[25] Ce procédé a également été repris afin de créer un nouveau type de catalyseur pour la CuAAC en permettant la réduction contrôlée du cuivre(II) en cuivre(I) actif pendant la réaction.[26]

L'autre voie possible pour la photo-réduction de l'or(III) passe par l'irradiation directe décrite dans les travaux de El-Sayed[20] et de Zhao[27]. D'autres exemples existent, en particulier celui de Pal,[28] qui effectue la synthèse de nanoparticules d'or par photo-activation en milieu micellaire. El-Sayed s'appuie sur le fait que l'or(III) est très oxydant ($E_{red}(Au^{III}/Au^{0})$ = 1,5 V/ESH) et l'est encore plus à l'état excité. Dans ce cas, en utilisant un solvant suffisamment réducteur l'obtention de nanoparticules d'or est possible. Pour cela le choix des dérivés glycol et polyéthylène glycol s'est rapidement imposé. Ces solvants peuvent facilement être oxydés et possèdent une viscosité élevée ce qui facilite la stabilisation des nanoparticules. Un mécanisme a été proposé (Schéma 5-4) dans lequel l'or(III) subit une première réduction en or(II). Ce dernier étant dans un état métastable il se dismute en or(I) et or(III). L'or(III) retourne alors au début du cycle et l'or(I) se dismute à nouveau en or(II) et or(0) conduisant à la formation des nanoparticules. Ce processus a l'inconvénient d'être très lent, en effet, la réduction de l'or(III) en or(II) suivie de la dismutation est une étape rapide. La cinétique de formation des nanoparticules d'or est donc égale à la vitesse de la réaction la plus lente donc celle de la disparition de l'or(I).

[22] (a) Scaiano, J. C.; Billone, P.; Gonzalez, C. M.; Marett, L.; Marin, M. L.; McGilvray, K. L.; Yuan, N. *Pure and Appl. Chem.* **2009**, *81*, 635–647. (b) Maretti, L.; Billone, P. S.; Liu, Y.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13972–80.
[23] Pacioni, N. L.; Pardoe, A.; McGilvray, K. L.; Chretien, M. N.; Scaiano, J. C. *Photochem. & Photobiol. Sciences* **2010**, *9*, 766–774.
[24] Wee, T.-L.; Sherman, B. D.; Gust, D.; Moore, A. L.; Moore, T. A.; Liu, Y.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16742–16745.
[25] Gonzalez, C. M.; Liu, Y.; Scaiano, J. C. *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 11861–11867.
[26] Harmand, L.; Cadet, S.; Kauffmann, B.; Scarpantonio, L.; Batat, P.; Jonusauskas, G.; McClenaghan, N. D.; Lastécouères, D.; Vincent, J.-M. *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7249–7253.
[27] Dong, S.; Tang, C.; Zhou, H.; Zhao, H. *Gold Bulletin* **2004**, *37*, 187–195.
[28] Mandal, M.; Ghosh, S. K.; Kundu, S.; Esumi, K.; Pal, T. *Langmuir* **2002**, *18*, 7792–7797.

$Au^{3+}Cl_4^- \xrightarrow{hv} [Au^{3+}Cl_4^-]^*$	*Excitation*
$[Au^{3+}Cl_4^-]^* \xrightarrow{glycol} Au^{2+}Cl_3^- + Cl^{\cdot}$	*Réduction*
$2\ Au^{2+}Cl_3^- \rightarrow Au^{+}Cl_2^- + Au^{3+}Cl_4^-$	*Dismutation rapide*
$4\ Au^{+}Cl_2^- \rightarrow 2\ Au^{2+}Cl_3^- + 2\ Au^0 + 2\ Cl^-$	*Dismutation lente*
$3\ Au^{+}Cl_2^- \rightarrow Au^{3+}Cl_4^- + 2\ Au^0 + 2\ Cl^-$	*Bilan de la dismutation*
$Au^{m+} \xrightarrow{glycol} Au^0\ (m: 3,\ 2,\ 1)$	*Bilan de la réduction par le glycol*
$n\ Au^0 \rightarrow (Au^0)_n$	*Croissance des nanoparticules*

Schéma 5-4 : Mécanisme de photo-réduction par irradiation directe de l'or(III) dans les solvants type glycol.[20, 27]

Avec ce procédé, les nanoparticules sont relativement stables dans le temps grâce à la viscosité des glycols. Cependant au bout de quelques jours un phénomène d'agrégation commence à se faire ressentir. La taille des particules obtenues avec ce processus est variable et dépend en partie de cinétique de réduction et de la température (influençant la viscosité). Zhao[27] a démontré que la présence de germes (argent ou or) accélérait la cinétique de formation. Ce phénomène, bien connu, provient de la réduction catalytique de l'or(I) au contact des germes. De plus, ceci permet d'obtenir des objets plus petits et de taille mieux contrôlée.

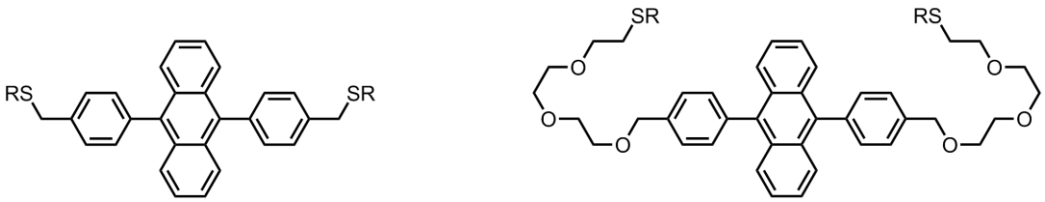
5.2.3. Conclusion de la synthèse des nanoparticules d'or

Tous ces exemples montrent que depuis l'antiquité il n'y a eu que peu d'évolution dans la synthèse des nanoparticules métalliques. Aujourd'hui, bien évidemment, la compréhension des mécanismes et des propriétés est bien meilleure, de même que la maîtrise des procédés. Cependant, la réduction de l'or utilise toujours un réducteur sacrificiel stœchiométrique, qu'il soit généré chimiquement ou de manière photochimique. Il n'existe pas à l'heure où ces lignes sont écrites de système catalytique pour générer des nanoparticules d'or. Le système de Zhao et El-Sayed s'en approche, dans le sens où le réducteur utilisé est le solvant, mais nécessite des conditions particulières et rend difficile l'exploitation des nanoparticules. De plus, aujourd'hui, l'un des enjeux majeurs dans le domaine des nanoparticules d'or est la formation d'objets cristallins nus aux formes et dimensions contrôlées. Le champ d'application de ces nano-cristaux est très large et s'étend de la catalyse à l'imagerie avec la Diffusion Raman de Surface Exaltée (SERS - Surface Enhanced Raman Scattering).

Ce projet a donc pour objectif la synthèse et l'étude de nouveaux photo-catalyseurs pour la synthèse de nano-cristaux d'or nus. Pendant la synthèse du macrocycle C16 (**56**, page 2-26) nous nous étions rendu compte que ce composé complexe et réduit l'or(III) en nanoparticules solubles en milieu aqueux. Cependant, la synthèse de cette molécule est relativement longue et délicate à réaliser, en particulier l'étape de formation du macrocycle. Afin de simplifier l'accès synthétique au photo-catalyseur, des composés analogues ont été conçus. La synthèse de ces derniers va donc maintenant être décrite, puis l'étude du processus de complexation sera détaillée et enfin la synthèse et la caractérisation des nanoparticules seront abordées.

5.3. Synthèse des catalyseurs

Le 9,10-diphénylanthracène semble jouer un rôle clé dans le processus de réduction de l'or en raison de l'extinction quasi-totale de fluorescence. De plus, comme cela a été vu dans les chapitres précédents, il s'agit d'une molécule très stable photochimiquement. Par ailleurs les fonctions thioéthers sont indispensables à la complexation de l'or. La voie la plus simple serait donc de fonctionnaliser un DPA de manière symétrique avec des fonctions thioéthers (Schéma 5-5). Pour cela deux molécules ont été choisies l'une portant les thioéthers directement en position benzylique sur le DPA (**DPAS**, **99**) et l'autre ayant des thioéthers espacés du DPA par un motif diéthylène glycol (**DPAS2**, **102**).

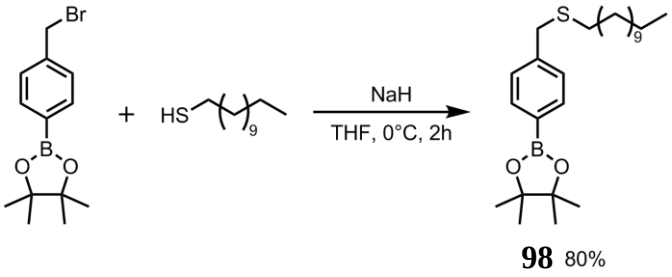


99 R = $C_{12}H_{25}$ **102** R = $C_{12}H_{25}$

Schéma 5-5 : Structure des molécules cibles.

5.3.1. Synthèse du DPAS

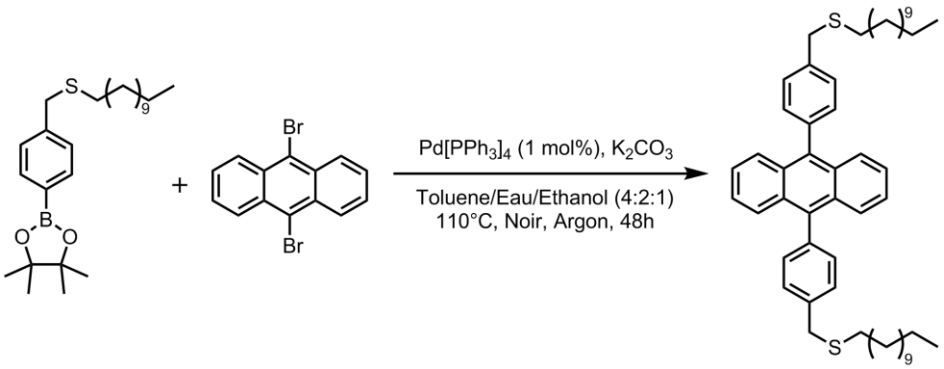
La méthode la plus simple pour synthétiser un DPA est le couplage de Suzuki entre le 9,10-dibromoanthracène et un acide phénylboronique fonctionnalisé. Il s'agit de la même stratégie utilisée dans le chapitre 2 pour la synthèse du DPA-diamine (**41**). La première étape consiste à synthétiser le motif thioéther par substitution nucléophile du dodécanethiol sur le 4-bromomethylphenylboronic acide pinacol ester (Schéma 5-6) avec un rendement de 80%.



98 80%

*Schéma 5-6 : Synthèse du composé thioéther benzylique (**98**).*

Le composé **98** est ensuite engagé dans un couplage de Suzuki avec le 9,10-dibromoanthracène afin d'obtenir le composé désiré DPA portant des thioéthers en position benzylique (Schéma 5-7) avec un rendement de 67%.



99 67%

*Schéma 5-7 : Synthèse de composé **DPAS** (**99**).*

Le composé **DPAS** (**99**) est obtenu en deux étapes avec 54% de rendement. Ce composé est extrêmement sensible à lumière et s'oxyde très rapidement. Le rendement isolé modéré (67%) lors de l'étape de couplage de Suzuki en comparaison des précédentes synthèses s'explique donc par la difficulté de purification et d'isolation de la molécule.

5.3.2. Synthèse du DPAS2

La synthèse de ce composé reprend la stratégie de **DPAS** (**99**). Pour cette molécule, un espaceur diéthylène glycol a été inséré entre le DPA et le thioéther. La mise en place du motif thioéther a été inspirée par la synthèse de la fenêtre du macrocycle C16 (**56**, page 2-26). La première étape consiste à mettre en place le thioéther par une réaction thiol-ène entre le dodécanethiol et le diéthylèneglycolmonovinyl éther (Schéma 5-8) dans les mêmes conditions que pour le composé **52** (page 2-23) avec 100% de rendement. Ensuite, cette molécule (**100**)

est engagée dans une substitution nucléophile sur le bromure de 4-bromobenzyle afin de former le précurseur pour la réaction de Suzuki avec un rendement de 93% (**101**, Schéma 5-8).

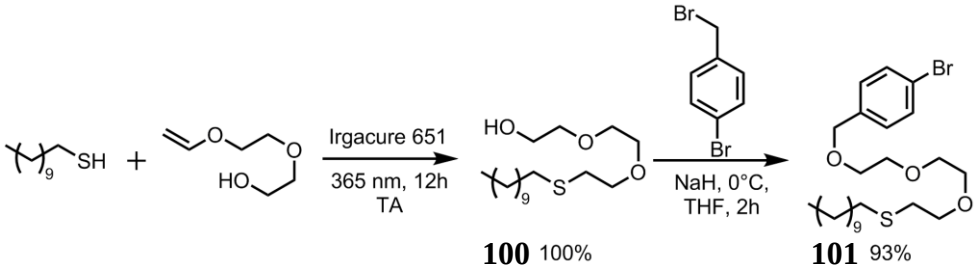


*Schéma 5-8 : Synthèse du précurseur (**101**) pour la Suzuki.*

La molécule **101** est ensuite engagée dans la réaction de couplage de Suzuki avec l'ester 9,10-anthracènedibronic pinacol (Schéma 5-9). Pour cette synthèse la position du bore et de l'halogène pour le couplage ont été inversé afin d'éviter les réactions secondaires entre l'alcool et l'ester boronique lors de la mise en place du thioéther (Schéma 5-8). Le couplage de Suzuki est effectué dans les mêmes conditions que pour **DPAS** et permet d'obtenir le composé **DPAS2** (**102**, Schéma 5-9) avec 78% de rendement et un rendement global de 74% sur trois étapes.

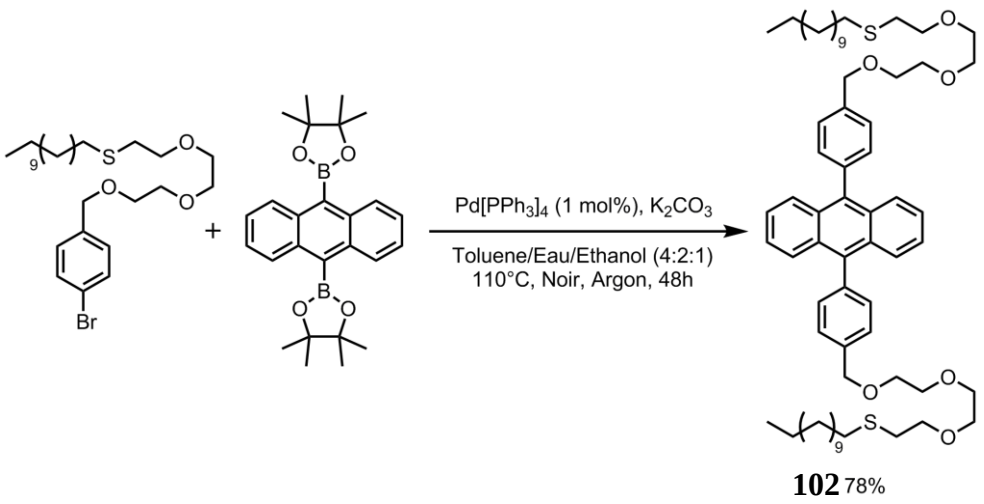


*Schéma 5-9 : Synthèse de **DPAS2 (102)** par couplage de Suzuki.*

Le **DPAS2** (**102**) est sensible à lumière mais moins que le composé **DPAS** (**99**). Le thioéther étant plus loin du DPA (environ 15 Å), cela doit permettre une meilleure stabilité photochimique. Sa manipulation est plus aisée et son isolation également.

5.3.3. Conclusion de la synthèse des ligands

Deux composés dérivés du DPA et portant des thioéthers ont pu être synthétisés au moyen d'une stratégie simple et efficace malgré l'instabilité des produits finaux. Les rendements globaux varient de modéré, avec 54% pour **DPAS**, à élevé, avec 74% pour **DPAS2**. Les propriétés photophysiques des molécules vont maintenant être étudiées.

5.4. Propriétés photophysiques des ligands

Les propriétés des molécules **99** et **102** ont été étudiées en parallèle, en ce qui concerne la détermination du coefficient d'extinction molaire, le rendement quantique et la durée de vie de fluorescence. Les spectres UV-visible (Figure 5-4) des deux composés subissent, comme pour les dérivés DPA synthétisés précédemment, un déplacement bathochrome de la transition $S_0 \rightarrow S_1$ avec un maximum d'absorbance à 376 nm (373 pour le DPA). Les spectres sont relativement insensibles aux différents solvants utilisés pendant l'étude (dichlorométhane et toluène), et les coefficients d'extinction molaire sont du même ordre de grandeur que celui du DPA seul (13800 $M^{-1}.cm^{-1}$), avec respectivement pour **DPAS** et **DPAS2**, 14400 $M^{-1}cm^{-1}$ et 14500 $M^{-1}.cm^{-1}$ à 376 nm.

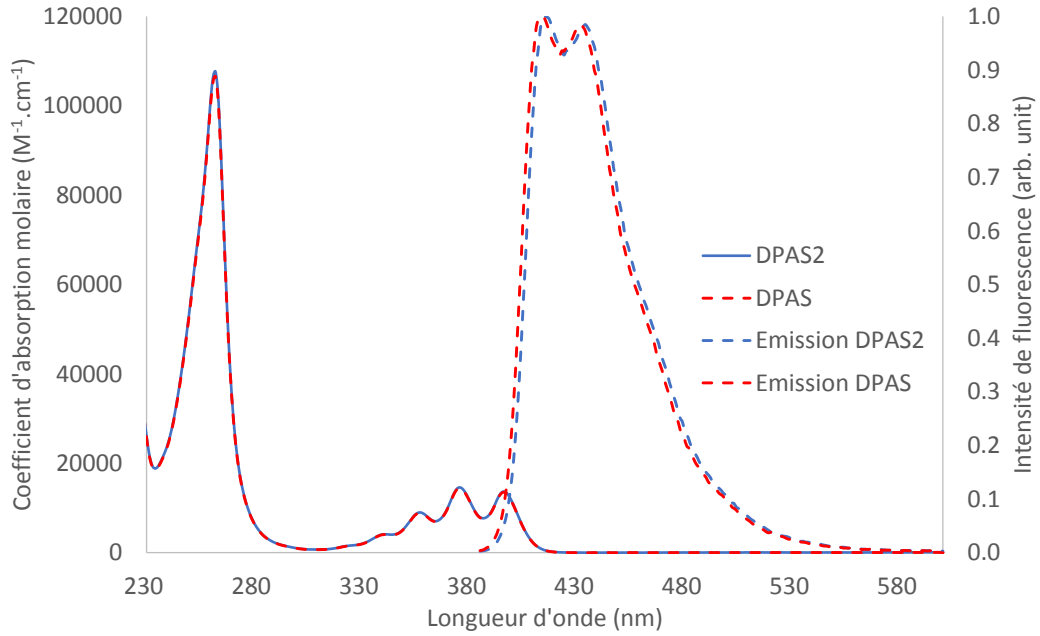


*Figure 5-4 : Spectre d'absorption UV-visible et d'émission de fluorescence (λ_{exc} = 365 nm) de **DPAS** et **DPAS2** dans le dichlorométhane.*

Les spectres d'émission de fluorescence sont également comparables à ceux des dérivés du DPA précédemment synthétisés. Une augmentation du déplacement de Stokes (5 nm de plus par rapport au DPA) est observée ainsi qu'un décalage de l'émission de 10 nanomètres environ avec un maximum à 415 nm. Le rendement quantique de fluorescence a été mesuré par rapport au sulfate de quinine. Les valeurs obtenues sont proches de celle d'un DPA (0,9 - 0,95) standard avec 0,92 pour **DPAS2** et 0,80 pour **DPAS**. La valeur inférieure de **DPAS** retranscrit bien la plus grande instabilité photochimique de ce composé à l'instar du macrocycle C16 (Schéma 2-36, page 2-27). En revanche, la valeur élevée de Φ_F pour le **DPAS2** montre bien que le processus de photo-oxydation des atomes de soufre est limité. La durée de vie de fluorescence n'a été mesuré que pour le composé **DPAS2** à 7,2 ns ce qui est une valeur semblable à celle du DPA standard (7 - 8 ns).

Les propriétés du DPA sont donc assez faiblement impactées par la présence des thioéthers, à l'exception du rendement quantique de fluorescence de **DPAS** qui diminue à 0,8. La complexation de l'or(III) par ces ligands va maintenant être décrite.

5.5. Etude de la complexation de l'or(III)

Le macrocycle C16 peut complexer l'or en solution organique et également par extraction d'une phase aqueuse. Dans cette étude les deux phénomènes vont être évalués afin de déterminer si la stratégie de formation du complexe a un impact sur sa structure. L'or a été utilisé sous deux formes ioniques : tout d'abord la plus connue, l'acide tétrachloroaurique ($HAuCl_4$), et également la forme chlorure d'or(III) ($AuCl_3$). L'avantage du second sel est de permettre une complexation directe de l'or(III) sans passer par l'intermédiaire tétrachloroaurate qui nécessite l'éjection d'un chlorure pour former le complexe. Cette étude a été effectuée dans plusieurs solvants, le dichlorométhane, le toluène et l'acétone. Pour les deux premiers, l'or(III) n'est pas soluble quel que soit sa forme, la complexation ne peut donc avoir lieu que par extraction liquide/liquide ou solide/liquide. Dans le cas de l'acétone, les composés d'or(III) ainsi que les dérivés DPA sont solubles, une étude en solution est donc possible. Dans un premier temps la complexation par le composé **DPAS** sera présentée puis, dans un second temps celle par le **DPAS2**.

5.5.1. Complexation de l'or(III) par DPAS

La complexation a été suivie de deux manières distinctes, tout d'abord par spectrométrie d'absorption UV-visible afin de suivre la bande de transition *d-d* de l'or(III) et ensuite par RMN ^{1}H en suivant l'évolution du déplacement chimique des protons autour du thioéther.

La formation du complexe a été effectuée par sonication du solide or(III) dans une solution contenant le **DPAS**. Cependant, dans ce cas aucune absorbance associée à l'or(III) n'a pu être mesuré, de plus aucune variation de fluorescence, comme dans le cas du macrocycle C16, n'a pu être mis en évidence. La complexation par extraction a donné exactement le même résultat que la sonication et la complexation en solution dans l'acétone n'a pas permis de mettre en évidence de complexation par RMN (signaux inchangés). Ces résultats sont identiques pour les deux composés d'or(III). Ces résultats montrent donc que le **DPAS** ne permet pas la complexation de l'or(III). La même étude a ensuite été effectuée avec **DPAS2**.

5.5.2. Complexation de l'or(III) par DPAS2

La même procédure que pour la complexation de **DPAS** est reprise pour **DPAS2**. Dans ce cas les résultats sont radicalement différents. En effet, lors de la sonication de $HAuCl_4$ dans le dichlorométhane ou le toluène, une coloration jaune de la phase organique et une perte complète de la fluorescence apparaissent en quelques minutes. De plus, lors de l'utilisation de $AuCl_3$ le processus est encore plus rapide (quelques secondes), démontrant que l'éjection d'un chlorure ralentit le processus de complexation. Le suivi UV-visible de la complexation a été effectué pour tous les solvants cités et avec les deux composés d'or(III). Dans tous les cas l'allure des spectres est identique et ne permet pas distinguer de différences de complexation entre les espèces.

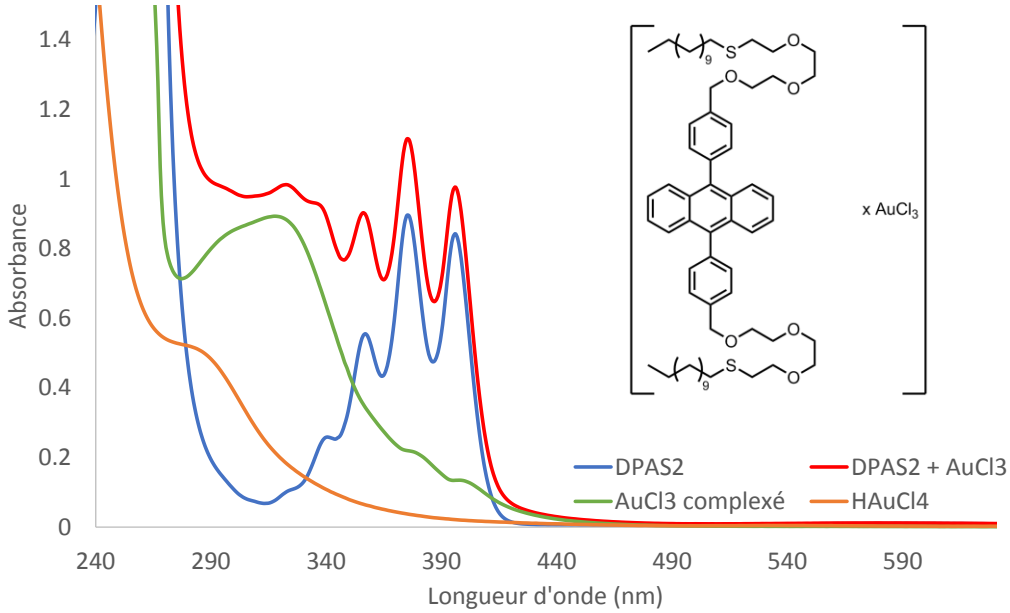


*Figure 5-5 : Spectre d'absorption UV-visible dans le dichlorométhane de **DPAS2**, du complexe **DPAS2**+ Au(III), de $AuCl_3$ (par soustraction de **DPAS2** dans le complexe) et dans l'eau de $HAuCl_4$.*

Le spectre dans le dichlorométhane (Figure 5-5) permet de mettre en évidence un déplacement bathochrome net de la bande d'absorption de l'or(III) (330 nm, en vert sur la Figure 5-5) par rapport à l'espèce en phase aqueuse (290 nm) (en orange sur la Figure 5-5). L'or(III) complexé absorbe jusqu'à 500 nm environ et recouvre donc un partie du spectre d'absorption et d'émission de **DPAS2**. Le spectre d'absorption de **DPAS2** est peu impacté par la présence de l'or(III) et l'augmentation d'absorbance est due uniquement à la contribution de l'or. En revanche, la fluorescence est réduite de 95% étayant ainsi une interaction entre l'or(III) et le **DPAS** à l'état excité.

Le complexe a également été caractérisé par RMN ^{1}H dans le dichlorométhane et l'acétone. Les spectres sont très similaires et seule l'influence du solvant sur les déplacements chimique a été mise en évidence. Dans ces conditions seul le spectre dans le dichlorométhane-d_2 sera présenté.

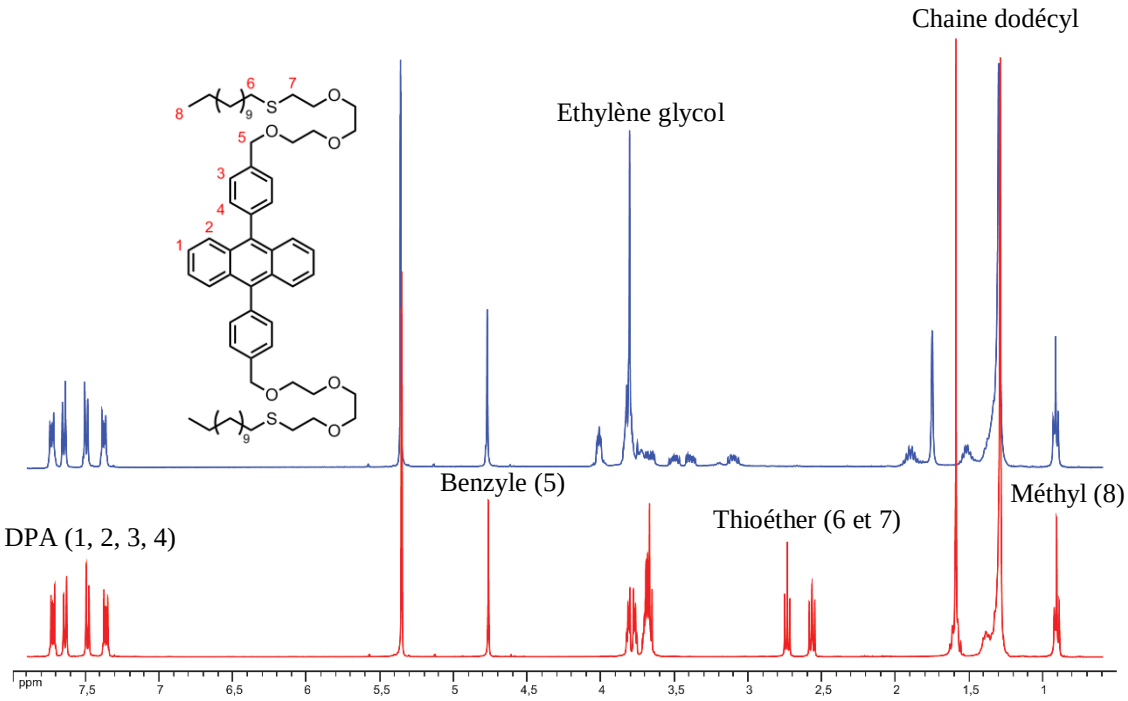


*Figure 5-6 : Spectre RMN ^{1}H (400 MHz, CD_2Cl_2) de **DPAS2** (rouge) et du complexe **DPAS2**.Au(III) (bleu).*

La différence entre la RMN ^{1}H du complexe (rouge, Figure 5-6) et celle le ligand seul (bleu, Figure 5-6) est visible dans deux régions. Les protons en α du soufre disparaissent complétement et de nouveaux signaux complexes apparaissent plus déblindés. Les éthylènes glycol sont également affectés avec un déblindage global des signaux. On remarque également que les signaux du DPA ne sont pas affectés par la présence de l'or(III).

La comparaison des spectres HSQC des deux espèces (**DPAS2** et complexe) a permis d'attribuer le déplacement chimique des thioéthers dans le complexe (Figure 5-7). Les systèmes de deux triplets entre 2,5 et 2,8 ppm se transforment en système complexe de deux paires de multiplets entre 3 et 3,8 ppm. La corrélation HSQC permet de relier ces paires à deux carbones correspondant aux positions α des thioéthers. Les carbones sont déblindés d'une dizaine de ppm dans le complexe. Les carbones des éthylènes glycol sont peu affectés à l'exception de celui en position β par rapport aux thioéthers.

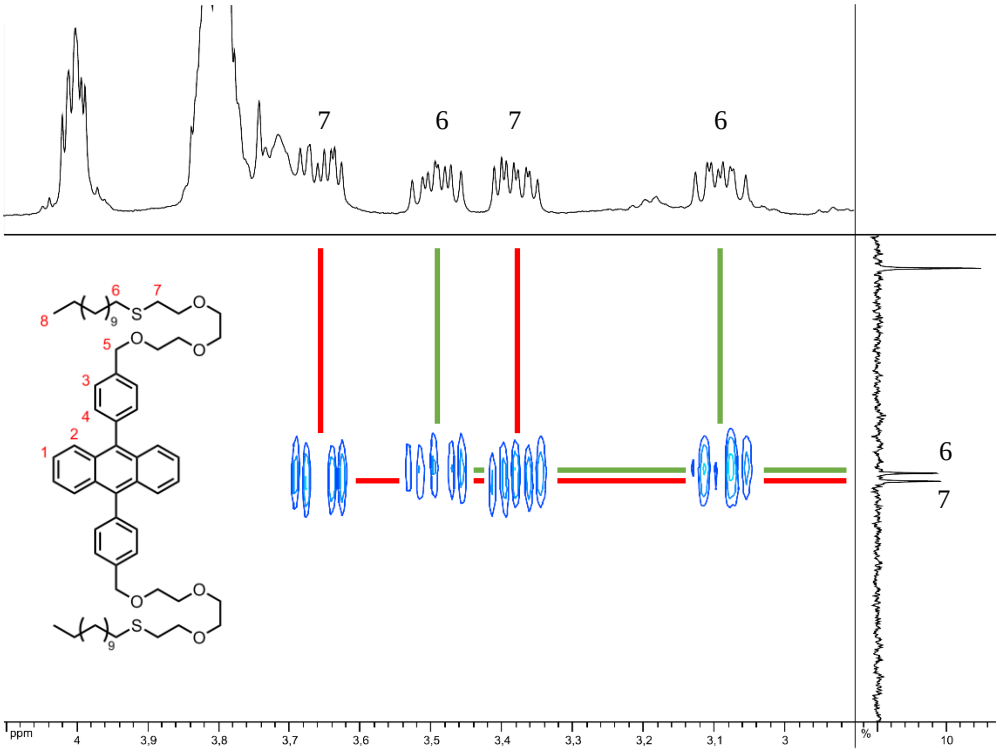


*Figure 5-7 : Spectre HSQC (400 MHz, CD_2Cl_2) du complexe **DPAS2**.Au(III), zoom sur la région thioéther.*

Cette démultiplication des signaux des thioéthers peut être due à la géométrie de l'atome de soufre. En effet, au sein d'un thioéther, l'atome de soufre (hybridé sp^3) adopte une géométrie coudée. En revanche, dans le cas d'une coordination sur un métal le soufre se retrouve en géométrie tétraédrique générant ainsi une chiralité portée par le soufre.[29] Les signaux RMN complexe sont donc peut-être dus à l'existence du complexe sous la forme de diastéréoisomères ou à la présence de protons diastéréotopiques.

5.5.2.1. Détermination de la stœchiométrie du complexe DPAS2:Au^{III}

Par la suite, la stœchiométrie du complexe **DPAS2** et $AuCl_3$ a été déterminée. Tout d'abord, une évaluation de la quantité d'or(III) que la molécule peut extraire directement du solide a été effectuée. Pour cela, une solution de **DPAS2** dans le dichlorométhane a été préparée puis des petits ajouts solides de $HAuCl_4$ ou $AuCl_3$ ont été réalisés jusqu'à ce que le solide ne dissolve plus. L'absorbance de la solution a été mesurée entre chaque ajout permettant ainsi de suivre l'évolution de la formation du complexe (Figure 5-8).

[29] Murray, S. G.; Hartley, F. R. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 365–414.

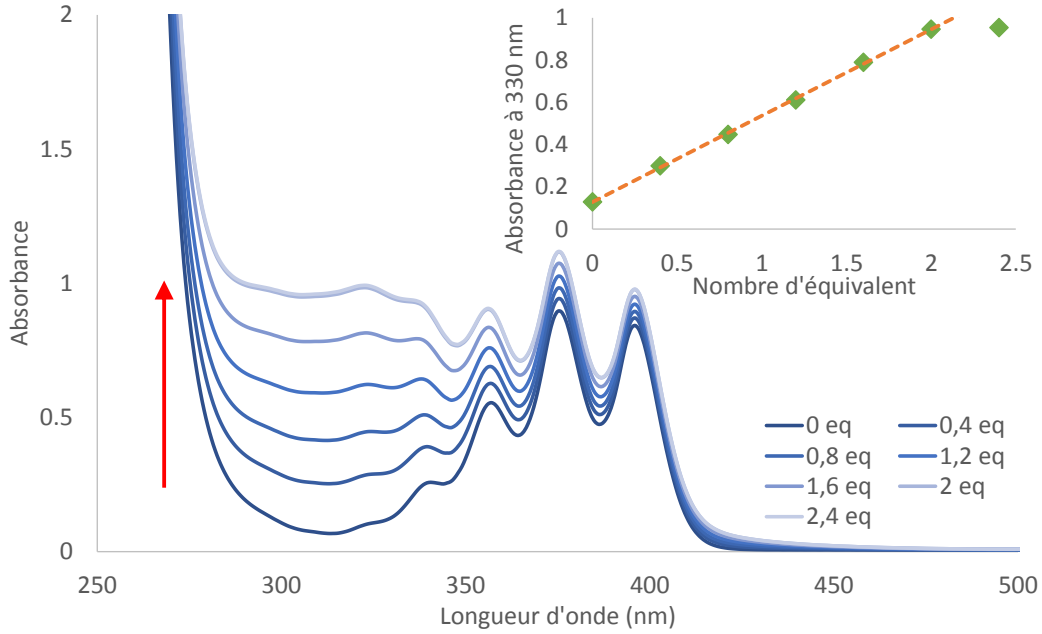


*Figure 5-8 : Suivi par spectrométrie d'absorption UV-visible de la complexation de l'or(III) par **DPAS2** par extraction solide-liquide dans le dichlorométhane.*

D'après cette expérience, le maximum d'or(III) dissous par le **DPAS2** est de deux équivalents, soit un atome d'or(III) par thioéther. Le suivi UV-visible appui ces observations en montrant que l'absorbance à 330 nm augmente jusqu'à deux équivalents puis n'évolue plus.

Cette observation a été confirmée par une seconde expérience. L'or(III) a été extrait depuis une phase aqueuse vers une phase organique (dichlorométhane). Dans ce cas, une quantité constante d'or(III) dissoute dans l'eau est extraite avec des quantités croissantes d'une solution de **DPAS2**. La diminution de l'absorbance de l'or(III) en phase aqueuse (Figure 5-9) est ensuite directement corrélée à la concentration ce qui permet de déterminer le nombre d'équivalent extrait par **DPAS2**. Le résultat est également comparé à une extraction sans **DPAS2** dans la phase organique afin de vérifier que l'or(III) n'est pas soluble en phase organique.

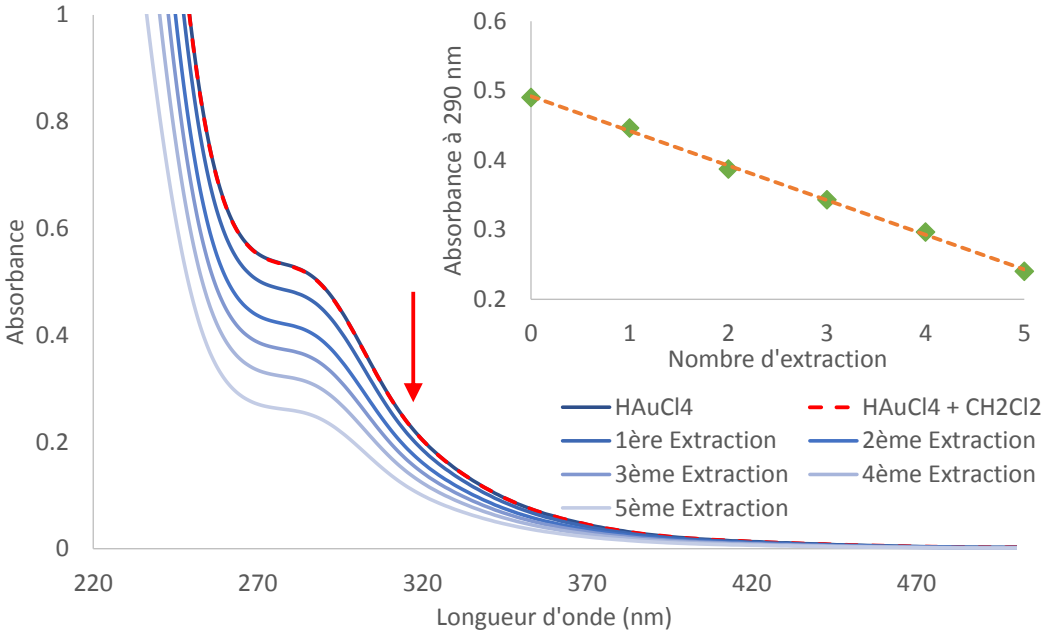


*Figure 5-9 : Evolution de l'absorbance de la solution aqueuse d'or(III) au cours des extractions par **DPAS2**.*

La diminution régulière de l'absorbance à 250 - 370 nm à chaque nouvelle extraction correspond à une quantité d'or(III) égale à deux fois celle de **DPAS2** présente en phase organique. De plus, en l'absence de **DPAS2** dans la phase organique, aucun transfert n'est observé et l'absorbance reste inchangée.

L'analyse par spectrométrie de masse (ESI et FD) a permis de mettre en évidence le complexe **DPAS2**.2$AuCl_3$: masse de 1630 Da (Figure 5-11 et Figure 5-11). L'échantillon ayant été préparé dans le dichlorométhane, et le complexe n'étant pas stable à la lumière dans ce solvant, la présence de pic correspondant à des degrés d'oxydation inférieurs de l'or sont également observés (Figure 5-11).

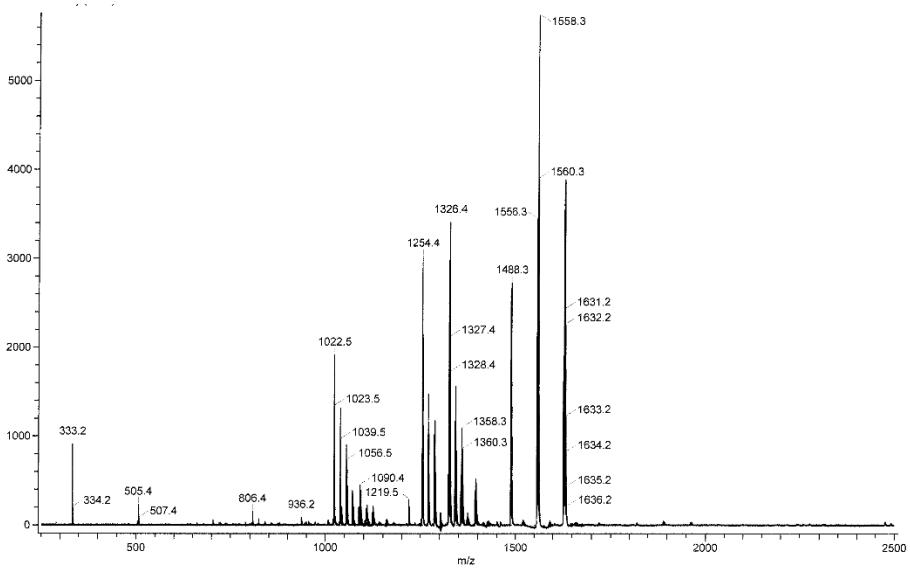


*Figure 5-10 : Spectre de masse (FD) du complexe **DPAS2**.2$AuCl_3$.*

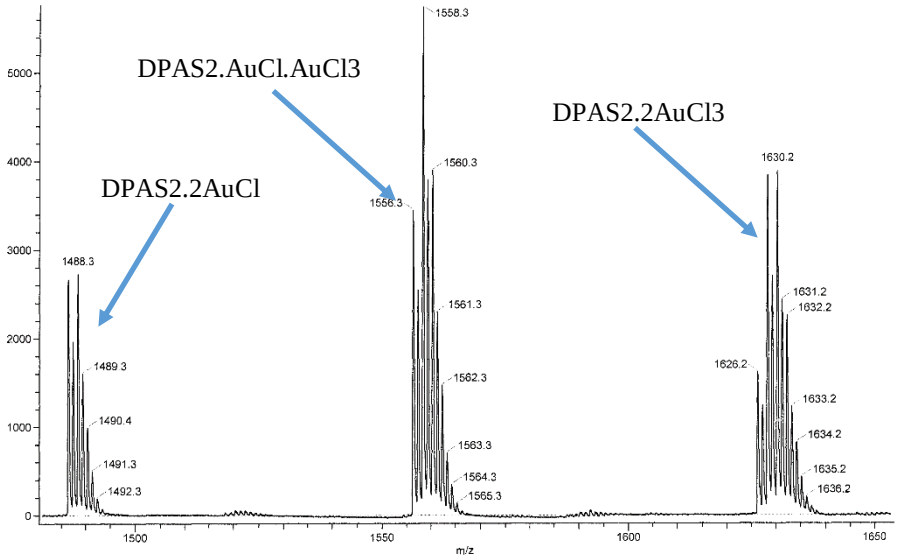


*Figure 5-11 : Région 1500-1600 Da du spectre de masse (FD) du complexe **DPAS2**.2AuCl$_3$.*

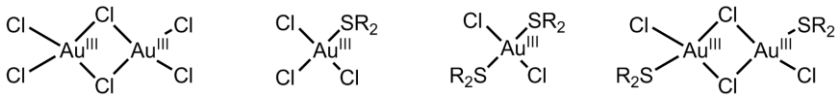
Aucune constante d'association n'a pu être mesurée par les méthodes classiques (RMN, fluorescence, UV-visible). Dans tous les cas les points obtenus forment une droite avec un plateau à deux équivalents sans aucun écart à la linéarité. Ces résultats permettent donc de supposer une constante supérieure à 10^{10} M^{-1}.

Ces expériences concordent que le ligand **DPAS2** extrait deux équivalents d'or(III), soit un par fonction thioéther. Cependant, pour l'instant aucune information ne permet de déterminer la structure tridimensionnelle du complexe en solution.

5.5.2.2. Détermination de la structure tridimensionnelle du complexe DPAS2:Au^{III}

Il est connu dans la littérature que l'or(III) peut adopter différentes conformations au sein de ligands.[29, 30, 31] Il peut être lié à un seul point de coordination, plusieurs, ou encore former des dimères (comme dans le cas de AuCl$_3$, **103**, Schéma 5-10). En présence de ligand thioéther l'or(III) peut être coordiné par un ou deux thioéthers[29, 31] (**104** et **105**, Schéma 5-10) ou former des dimères avec des chlorures pontants[29, 30, 31] (**106**, Schéma 5-10). Il est par ailleurs rare d'observer l'or(III) lié à un seul ligand. Les interactions or-or sont très fortes et tendent à faire dimériser les complexes d'or.

[30] Gimeno, C. Modern Supramolecular Gold Chemistry: Gold-Metal Interactions and Applications; Laguna, A., Ed.; WILEY-VCH.; 2008; pp. 1 – 63.
[31] (a) Housecroft, C. E. *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *164*, 667–691. (b) Fesenko, E. V; Budarin, L. I.; Levchenko, E. S. *Teoreticheskaya i Eksperimental'naya Khimiya* **1990**, *26*, 637–640. (c) Blake, A. J.; Gould, R. O.; Greig, J. A.; Holder, A. J.; Hyde, T. I.; Schroder, M. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1989**, 876–878.



103 **104** **105** **106**

Schéma 5-10 : Coordination de l'or(III).

La méthode permettant d'attribuer définitivement la structure du complexe serait la diffraction des rayons X. Cependant, le composé **DPAS2** et le complexe d'or(III) correspondant sont des huiles et il n'est donc pas possible d'obtenir des cristaux. D'autres techniques d'analyses ont été utilisées pour proposer une structure tridimensionnelle pour ce complexe métallique. D'après la littérature,[29, 30, 31] le complexe se trouve sous une forme dimère impliquant la formation d'un macrocycle par coordination de deux $AuCl_3$ comme présentée dans la modélisation (Figure 5-12).

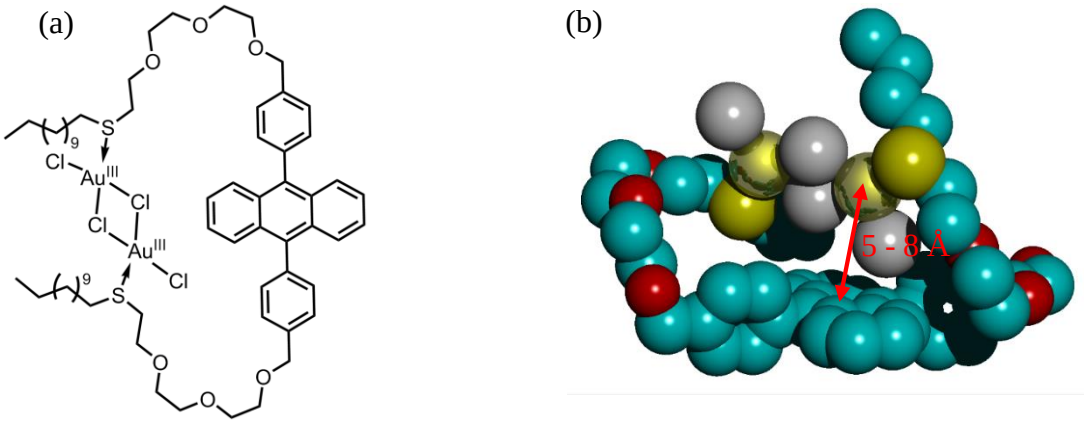


*Figure 5-12 : (a) Représentation 2D et (b) modélisation effectuée avec Hyperchem® par mécanique moléculaire (MM+) dans le vide du dimère de d'or(III) dans le complexe **DPAS2**.2AuCl₃.*

Dans cette représentation l'or(III) adopte une géométrie plane carrée avec deux atomes de chlorures pontant. Le niveau de calcul utilisé pour cette modélisation (MM+) permet de montrer la possible existence de ce complexe : les deux sites de coordination sont suffisamment proches dans l'espace pour permettre la formation du dimère pontant. De plus, la distance anthracène-or(III) est comprise entre 5 et 8 Å en fonction de la position des bras éthylène glycol. Cette structure permet donc de mettre quasiment en contact l'or et le DPA. Dans le cas d'un complexe non ponté la distance moyenne entre l'or(III) et le noyau DPA serait de 16 Å.

Pour mettre en évidence la structure macrocyclique du complexe **DPAS2**:2Au^{III} des expériences de RMN DOSY (Diffusion-Ordered Spectroscopy) ont été réalisées. En effet, si la molécule adopte cette géométrie son volume hydrodynamique sera inférieur à celui du complexe non cyclique. De ce fait, la constante de diffusion du complexe devrait être plus grande que celle du **DPAS2**.

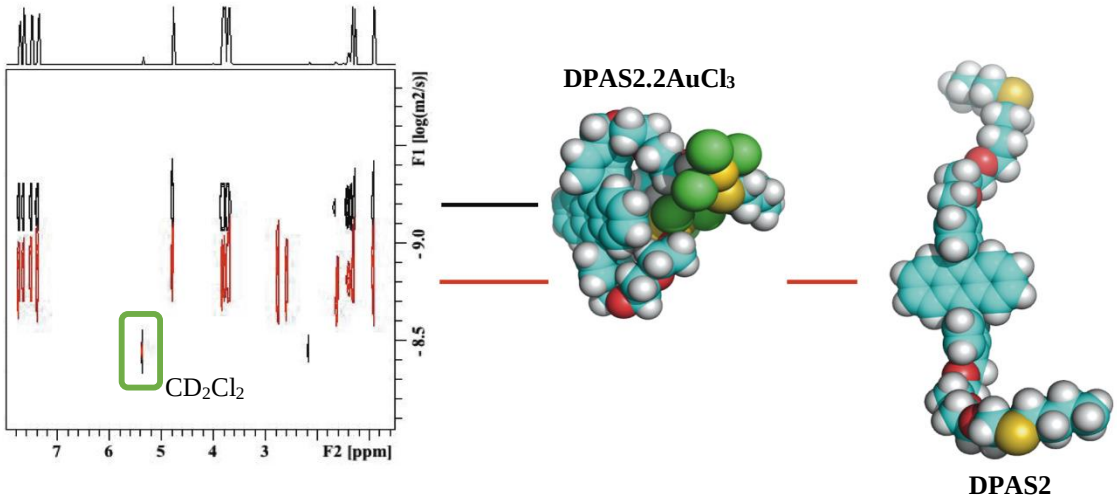


*Figure 5-13 : Superposition des spectres RMN DOSY (600 MHz, CD_2Cl_2) de **DPAS2** et de **DPAS2**.2$AuCl_3$.*

Comme le montre la superposition les spectres DOSY (Figure 5-13) le coefficient de diffusion du complexe ($5{,}44\times10^{-10}$ $m^2.s^{-1}$, bleu, Figure 5-13) est sensiblement plus faible que celle de **DPAS2** ($1{,}75\times10^{-9}$ $m^2.s^{-1}$, rouge, Figure 5-13). Par ailleurs, le coefficient de diffusion du dichlorométhane ($2{,}84\times10^{-9}$ $m^2.s^{-1}$ pour **DPAS2** et $2{,}91\times10^{-9}$ $m^2.s^{-1}$ pour le complexe) est en accord avec la valeur de la littérature comprise entre 3×10^{-9} et 4×10^{-9} $m^2.s^{-1}$. Contrairement à l'hypothèse de départ la constante de diffusion du complexe n'est pas plus grande que celle du ligand **DPAS2**. Cependant, les tâches de corrélation étant étroites, cela permet d'affirmer que le complexe n'est pas sous forme d'oligomère en solution.

L'équation de Stokes-Einstein permet d'estimer le rayon hydrodynamique d'une espèce en solution en faisant l'approximation d'un objet sphérique (a, Équation 5-1). Cependant, si cette équation peut être utilisée pour le complexe macrocyclique (quasi-sphère d'après l'hypothèse), elle n'est pas adaptée au **DPAS2** (oblongue). En effet, si l'équation sphérique est appliquée le volume hydrodynamique de **DPAS2** (r_H = 2,7 Å et V_s = 92 $Å^3$) est du même de grandeur que celui du dichlorométhane (r_H = 1,7 Å). Ce résultat n'étant réaliste compte tenu de la taille de la molécule une version généralisée de l'équation de Stokes-Einstein a été utilisée en faisant l'approximation d'objet de type oblongue (b, Équation 5-1).

(a) $$D = \frac{kT}{6\pi\eta r_H}$$ (b) $$D = \frac{kT}{6\pi\eta r_H} \times G(p) \;\; et \;\; G(p) = (1-p^2)^{-\frac{1}{2}} \times \ln\left[\frac{1+(1-p^2)^{\frac{1}{2}}}{p}\right]$$

*Équation 5-1 : (a) Relation de Stokes-Einstein, où **D** est le coefficient de diffusion, **k** la constante de Boltzmann, **T** la température lors de l'analyse, **η** la viscosité dynamique du solvant et $\mathbf{r_H}$ le rayon hydrodynamique de la molécule considérée sphérique. (b) Relation de Stokes-Einstein révisée par Perrin, où **G(p)** correspond à une fonction de **p**, et **p** au ratio de la longueur sur la largeur de l'ellipsoïde.*

La modélisation du complexe a permis de déterminer approximativement ses dimensions : 12×20×13 Å. Au regard de cette estimation il apparaît que le complexe s'apparente à un cube ou pavé et que l'approximation de la sphère est valable. Le volume hydrodynamique issu de la modélisation (3011 $Å^3$) est en parfait accord avec l'utilisation des donnée issu de la DOSY avec l'équation sphérique de Stokes-Einstein (r_H = 8,9 Å, V_s = 3000 $Å^3$). Pour **DPAS2** les dimensions issues de la modélisation sont très différentes avec 64×9 Å si l'on considère l'axe passant par les trois noyaux aromatiques de l'anthracène ou 64×4 Å si l'on considère l'axe passant par les phényles perpendiculaires à l'anthracène. La forme sphérique n'est donc pas adaptée à cette molécule. En revanche, l'approximation oblongue semble être appropriée. Le volume hydrodynamique issu de la modélisation est donc de 3309 $Å^3$. Les données issu de la DOSY ont ensuite été utilisée avec l'équation oblongue de Stokes Einstein en prenant une valeur intermédiaire de 5 Å (comprise entre celle des phényles et celle de l'anthracène) pour la taille de la largeur de l'oblongue. Dans ce cas le volume hydrodynamique calculée (r_H = 9,2 Å, V_s = 3300 $Å^3$) est en parfait accord avec la modélisation du ligand **DPAS2** et est cohérent avec les résultats obtenu pour le complexe. Ces résultats suggèrent donc que le complexe adopte bien une structure de type compacte dans le dichlorométhane.

La RMN du ^{35}Cl et ^{37}Cl du complexe **DPAS2**:2$AuCl_3$ a été réalisée afin de mettre en évidence deux populations de chlores (pontant et non pontant). Cependant, les signaux, trop larges, ne permettent pas d'en apprendre plus sur la structure de la molécule. Par ailleurs, des études RMN ^1H sont en cours au moment où ces lignes sont écrites afin de déterminer la structure à partir des constantes de couplage des éthylènes glycols dans le complexe.

Le mécanisme d'extinction de la fluorescence pourrait également fournir des informations. En effet, selon le processus mis en jeu, la distance entre le fluorophore et le « quencheur » a un impact différent sur l'efficacité de l'extinction de fluorescence. Pour le complexe **DPAS2**.2$AuCl_3$, l'extinction de la fluorescence est quasi-totale, ce qui prouve que le processus est très efficace. Plusieurs processus peuvent alors être invoqués dont deux grandes familles : le transfert d'électron et le transfert d'énergie. Dans le cas d'un transfert d'électron photo-induit, nous pouvons estimer l'énergie libre de ce processus en utilisant l'équation de Rehm-Weller (Équation 5-2).[32]

[32] (a) Rehm, D.; Weller, A. *Isr. J. Chem.* **1970**, *8*, 259. (b) Rehm, D.; Weller, A. *Ber. Bunsenges Phys. Chem.* **1969**, *73*, 834.

$$\Delta G_{ET} = E_D^{ox} - E_A^{red} - E_{h\nu}$$

Équation 5-2 : Relation de Rehm-Weller, ΔG_{ET} correspond à l'enthalpie libre de la réaction, E_D^{ox} au potentiel d'oxydation du donneur, E_A^{red} au potentiel de réduction de l'accepteur et $E_{h\nu}$ à l'énergie d'excitation.

En considérant les potentiels d'oxydation du DPA ($E_{DPA^{\cdot+}/DPA} = 1{,}22$ V/ESH) et de réduction de l'or ($E_{AuCl_4^-/Au^0} = 1$ V/ESH) ainsi que l'énergie de la transition utilisée (E_{365nm} = 3,4 eV), la valeur de ΔG_{ET} est estimée à –3,18 eV soit –73 kcal·mol^{-1}. L'énergie libre de la réaction étant négative le processus de transfert d'électron photo-induit est favorable thermodynamiquement. Par ailleurs, le potentiel de réduction de l'or(III) dépend de la nature des ligands (entre 0,8 et 1,5 V/ESH). Cependant, étant donné que l'énergie libre du transfert d'électron photo-induit conserve une valeur négative dans cette plage de valeurs, ce processus de réduction semble possible dans notre cas d'un point de vue thermodynamique.

Si le mécanisme est un transfert d'énergie de type Förster ou Dexter deux paramètres importants sont à prendre en compte : le recouvrement des spectres d'émission et d'absorption du donneur et de l'accepteur, mais surtout la distance entre ceux-ci. En effet, dans le cas du mécanisme de Förster l'efficacité varie en $1/r^6$ (a, Équation 5-3) et dans le cas de Dexter en e^{-r} (b, Équation 5-3). Dans les deux cas l'efficacité du transfert diminue drastiquement avec la distance. De plus, dans le cas du complexe **DPAS2**.2$AuCl_3$ le recouvrement spectral est loin d'être favorable (Figure 5-5) ce qui implique, s'il s'agit d'un transfert d'énergie, une distance inférieure à 10 Å ce qui semble valider la structure macrocyclique et éliminer celle étendue. L'étude de ce mécanisme a donc été réalisée.

5.5.3. Conclusion de la complexation de l'or(III)

La complexation de l'or(III) par les composés **DPAS** (**99**) et **DPAS2** (**102**) a été étudiée. Seul le ligand **DPAS2** permet la coordination de l'or(III) par extractions solide/liquide et liquide/liquide ou en solution. Les analyses par spectrométrie d'absorption UV-visible et masse indiquent une stœchiométrie du complexe de 1:2 (**DPAS2**/Au) attribué à la complexation d'un atome d'or(III) par chaque thioéther. La structure tridimensionnelle de ce complexe est encore sujette à caution les données de modélisations combinées aux résultats de la DOSY et à la littérature conduisent à émettre l'hypothèse d'une structure compacte repliée sur elle-même. Cependant, aucune analyse n'a permis pour l'instant de mettre en évidence une éventuelle structure pontée. Le suivi de la réduction de l'or(III) va maintenant être présenté.

5.6. Photo-réduction de l'or(III)

La photo-réduction de l'or(III) a été suivie par deux techniques : spectrométrie d'absorption UV-visible et émission de fluorescence. La première permet de suivre la disparition de la bande d'absorption de l'or(III) au cours de l'irradiation et la seconde le retour de la fluorescence consécutif à la réduction.

5.6.1. Suivi par spectrométrie UV-visible

Le suivi a été réalisé dans plusieurs solvants (dichlorométhane, toluène, acétone et THF). Il est apparu que le solvant était sans impact significatif sur l'allure du spectre ou sur la cinétique de la réduction. Seuls les résultats obtenus dans le dichlorométhane sont présentés.

Le complexe **DPAS2**.2$AuCl_3$ a été préparé par sonication de $HAuCl_4$ ou $KAuCl_4$ jusqu'à ce que la bande correspondant à l'or(III) n'évolue plus ou par extraction depuis une phase aqueuse. Aucune différence n'a été observée, au cours du suivi de la réduction, entre ces deux méthodes. L'une ou l'autre ont donc été employées en fonction de la facilité de la mise en œuvre.

La photo-réduction a été effectuée au moyen soit d'une simple lampe pour CCM (365 nm, 4 W), soit avec une lampe à mercure haute pression équipée d'un monochromateur (150W, 365 nm). L'unique différence entre l'utilisation de ces deux lampes correspond simplement à la différence de puissance radiative. La lampe pour CCM n'étant pas monochromatique le flux de photons est bien supérieur à celui sortant du monochromateur de la lampe à mercure.

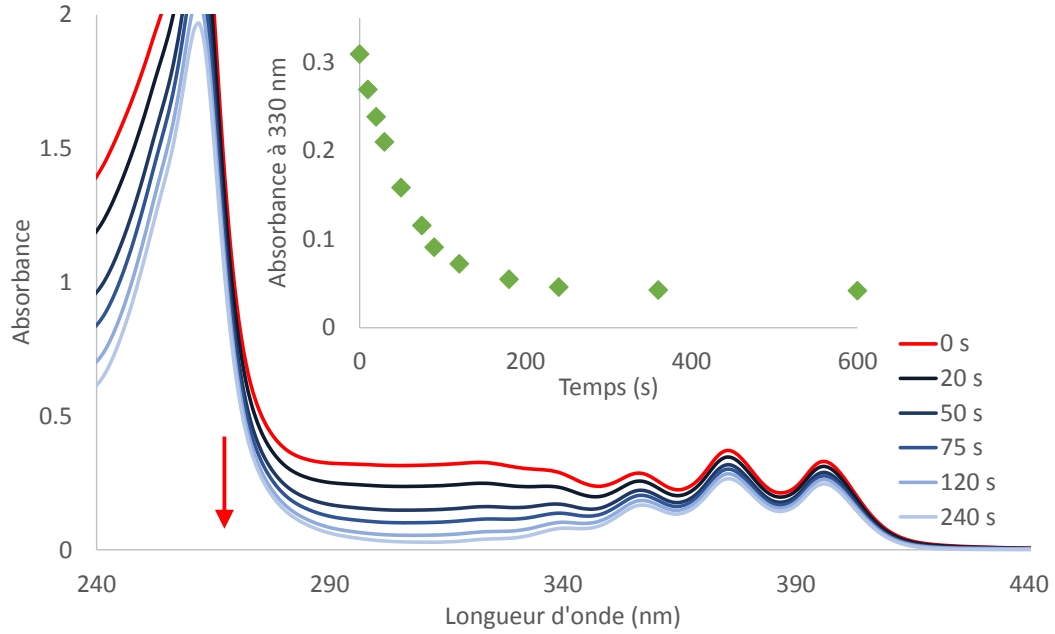


Figure 5-14 : Suivi par spectrométrie UV-visible de la photo-réduction de l'or(III) à 365 nm (lampe CCM) dans le dichlorométhane avec une concentration en or : [Au] = 4×10^{-5} M.

Le suivi UV-visible (Figure 5-14) de la réaction montre que le processus est très rapide. En moins de quatre minutes d'irradiation par une lampe CCM (à 365 nm) la totalité de l'or(III) a été consommé. De plus, aucune autre bande d'absorption correspondant à un degré d'oxydation plus élevé de l'or n'est détectée. L'or(III) possède une configuration électronique [Xe]4f^{14}5d^{8} et présente donc une transition *d-d* (courbe noire, Figure 5-15). Si l'or(III) est réduit en or(II) sa configuration devient alors [Xe]4f^{14}5d^{9}. L'or(II) présente donc également une transition *d-d* (courbe rouge, Figure 5-15). Il devrait donc présenter une bande d'absorption similaire à celle de l'or(III). En revanche, si l'or(II) est réduit en or(I) sa configuration devient [Xe]4f^{14}5d^{10}. Dans ce cas, aucune transition *d-d* n'est possible et en conséquence l'or(I) n'absorbe pas de lumière dans le domaine UV-visible (courbe verte, Figure 5-15).

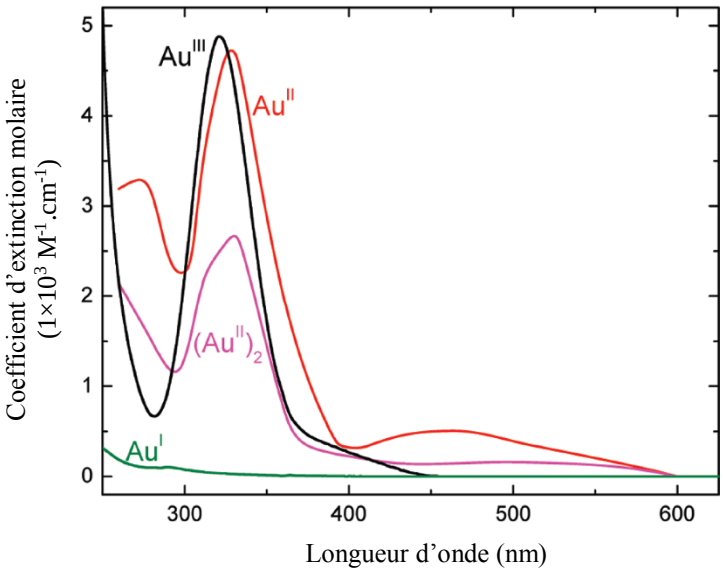


Figure 5-15 : Spectres UV-visible de l'or(III), de l'or(II), du dimère d'or(II) et de l'or(I) dans le 2-propanol (reproduit depuis J. Phys. Chem. A **2011**, 115, *383–91).*

Ce suivi permet donc de supposer que le complexe a été au moins réduit jusqu'à l'or(I). De plus aucun dépôt d'or ou formation de particule n'est observé ce qui permet de supposer que le complexe reste à l'état or(I).

5.6.2. Suivi par émission de fluorescence

Le suivi par émission de fluorescence a été réalisé par irradiation directement dans le fluorimètre. La source d'excitation a été utilisée pour la réduction et comme sonde pour la fluorescence. La fente d'excitation a donc été ouverte à 10 nm pour maximiser le flux de photon entrant et la fente de détection fermée à 0,2 nm afin de ne pas saturer le détecteur. La détection a été effectuée à 415 nm, ce qui correspond au maximum d'émission du **DPAS2.** Un spectre avant formation du complexe et après irradiation a été enregistré afin de vérifier le retour total de la fluorescence.

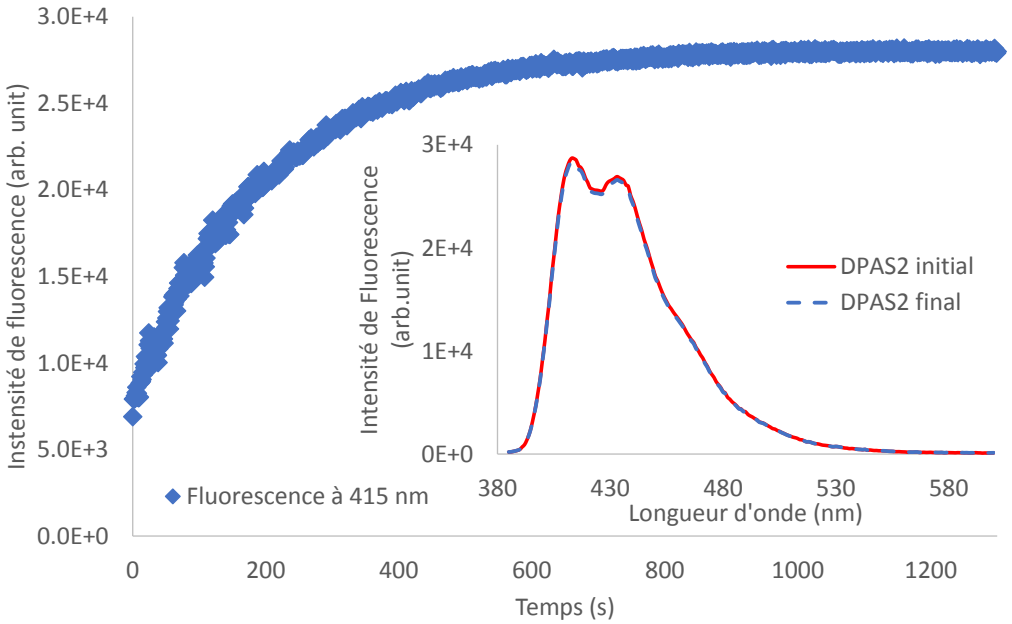


Figure 5-16 : Suivi de la réduction de l'or(III) par retour de la fluorescence (λ_{exc} = 365 nm, λ_{em} = 415 nm) dans le dichlorométhane avec une concentration en or(III) : [Au] = 2 µM.

Le suivi (Figure 5-16) montre un retour rapide de la fluorescence. Cependant à cette concentration le processus est très rapide et il est très difficile d'obtenir les points initiaux. Les spectres initial et final sont parfaitement superposés ce qui prouve que l'anthracène n'est pas dégradé au cours du processus. La détermination du rendement quantique de réduction de l'or(III) a été effectuée en faisant deux hypothèses : (a) le processus permet de réduire deux atomes d'or(III) en or(I) par molécule (ceci correspond donc à quatre sensibilisations successives) et (b) la réduction complète des deux atomes d'or(III) complexés est nécessaire pour un retour complet de la fluorescence. Cette expérience a été réalisée avec une solution plus concentrée ([Au] = 0,12 mM) afin d'obtenir une densité optique de 1,2 (plus de 92% de lumière absorbée). Un actinomètre classique, le ferrioxalate de potassium, a été utilisé comme référence[33].

[33] Montalti, M.; Credi, A.; Prodi, L.; Gandolfi, T. *Handbook of Photochemistry, Third Edition*; Taylor & Francis, 2006.

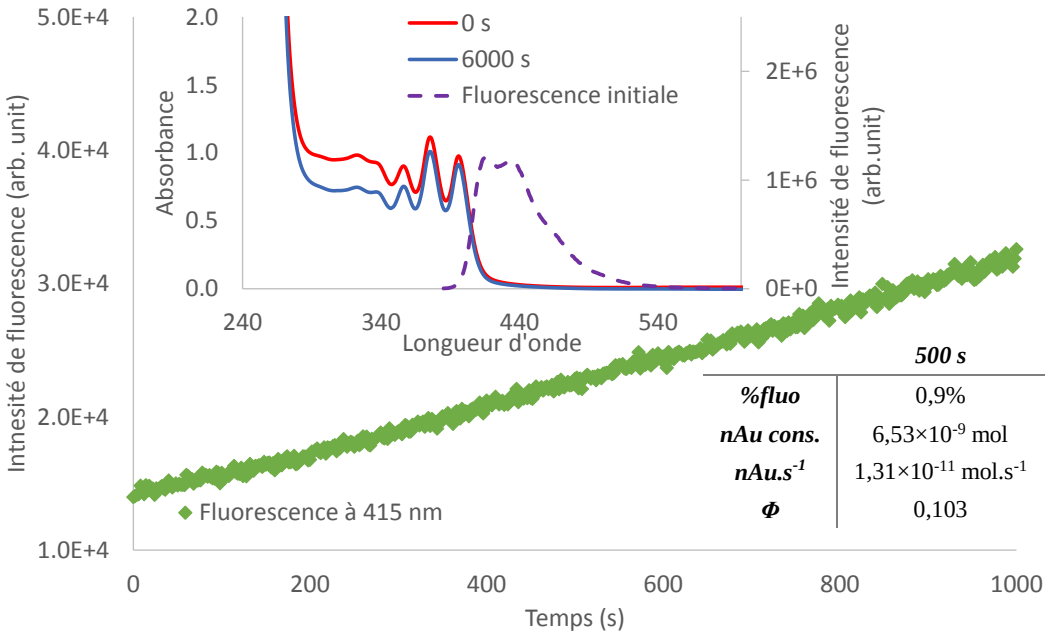


Figure 5-17 : Suivi de la réduction de l'or(III) par retour de la fluorescence (λ_{exc} = 365 nm, λ_{em} = 415 nm) dans le dichlorométhane avec une concentration en or(III) : [Au] = 0,12 mM.

Le suivi du retour (Figure 5-17) permet de mesurer une extinction de fluorescence de 99% par rapport à la fluorescence initiale de la même solution avant ajout d'or(III). Le retour pris entre 0 et 500 secondes est linéaire, la pente est donc proportionnelle au rendement quantique. Le rendement quantique calculé est valable, selon l'hypothèse de départ, pour quatre sensibilisations successives. Le résultat est donc multiplié par quatre ce qui donne environ 0,1. En considérant que l'extinction de fluorescence est de 99%, cela signifie que 90% de l'énergie transférée est perdue par d'autres voies telles que la désexcitation non radiative de l'or(III). Les résultats obtenus ont été comparés et validés par spectroscopie d'absorption UV-visible.

5.6.3. Conclusion de la photo-réduction

La réduction a pu être suivie par spectrométrie UV-visible (disparition de la bande de l'or(III)) et par émission de fluorescence (retour de la fluorescence du **DPAS2**). L'analyse UV-visible permet de supposer que l'irradiation conduit à la formation d'or(I) qui n'absorbe pas. Le suivi du retour de fluorescence, exploitant cette hypothèse, permet l'évaluation d'un rendement quantique de réduction de l'ordre de 0,1. La majorité de l'énergie transférée à l'or est donc dispersée par d'autres voies.

5.7. Mécanisme de réduction de l'or(III)

5.7.1. Mécanisme d'extinction de la fluorescence

Comme énoncé précédemment plusieurs processus peuvent expliquer l'extinction de la fluorescence. Les principaux sont le transfert d'électron photo-induit, le transfert d'énergie de type Förster (FRET) et le transfert d'énergie de type Dexter.

Le premier implique un transfert depuis l'anthracène à l'état excité vers l'or(III) à l'état fondamental en générant le radical cation du DPA et de l'or(II). Si ce mécanisme est correct il devrait donc être possible de mettre en évidence le radical cation. Pour cela, une expérience d'absorption transitoire femtoseconde résolue en temps a été réalisée. Cependant, aucune trace de radical cation n'a pu être mise en évidence (Figure 5-18). Ce résultat compromet donc fortement le mécanisme de transfert d'électron. En revanche, cette expérience a permis de mesurer la vitesse de réaction entre l'état S_1 du **DPAS2** et l'or(III) qui est de l'ordre de 5×10^{10} s^{-1} (Figure 5-19). De plus, il a été mis en avant que la dépopulation de l'état excité décroît à la même vitesse que la repopulation de l'état fondamental. Cela signifierait que le retour d'électron sur le radical cation est au moins aussi rapide que le transfert. Ceci est peu probable compte tenu de la constante de vitesse d'extinction de fluorescence (~ 5×10^{10} s^{-1}). De plus, la polarité du solvant n'a pas d'impact sur la vitesse du processus. Ce deuxième résultat tend encore à éliminer le processus de transfert d'électron photo-induit.

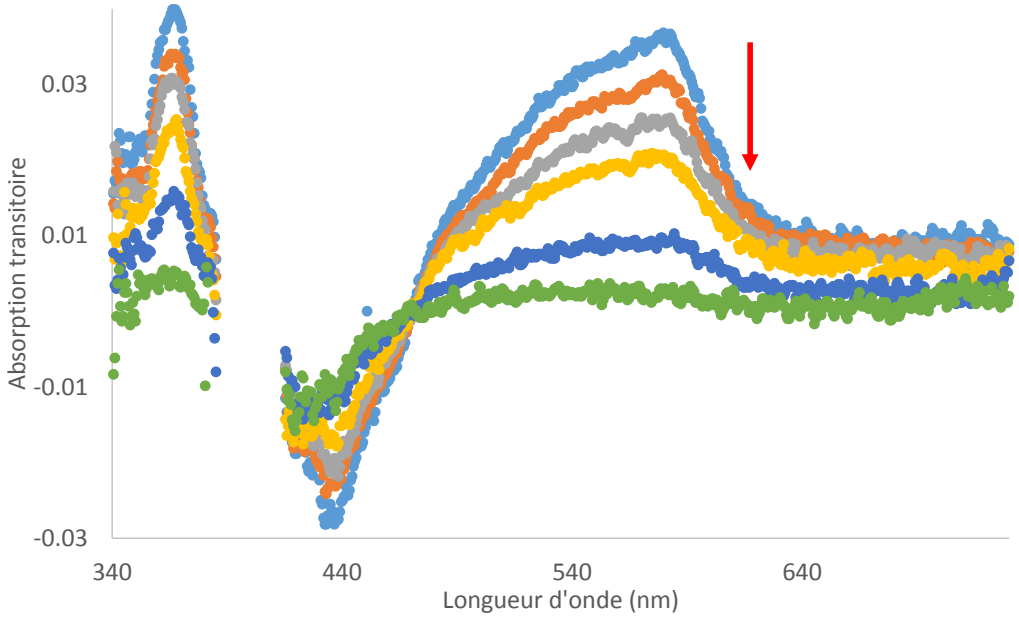


Figure 5-18 : Spectre d'absorption transitoire à différents temps après excitation (λ_{exc} = 380 nm, impulsion de 40 fs) d'une solution du complexe DPAS2.2AuCl₃ dans du toluène

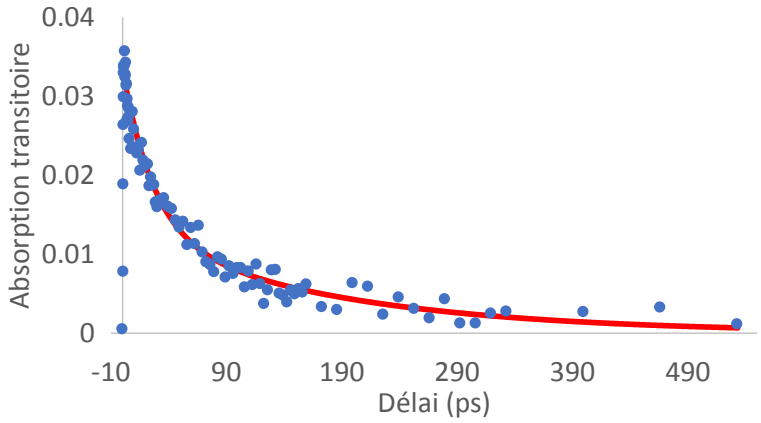


Figure 5-19 : Décroissance du signal transitoire à 560 nm correspondant à l'état 1S du DPA dans le complexe DPAS2.2AuCl$_3$. La courbe pleine représente le meilleur accord mathématique avec un constante de 3,7×10^{10} s^{-1}.*

Il semble plus probable que le mécanisme fasse intervenir un transfert d'énergie entre le **DPAS2** et l'or(III). Le transfert d'énergie de type Dexter consiste en un échange d'électron simultané entre le donneur et l'accepteur (Figure 5-20).[34] Ce processus nécessite un recouvrement spectral du donneur (émission) et de l'accepteur (absorption) et ne fonctionne donc qu'à très courte distance (entre 3 et 5 Å).

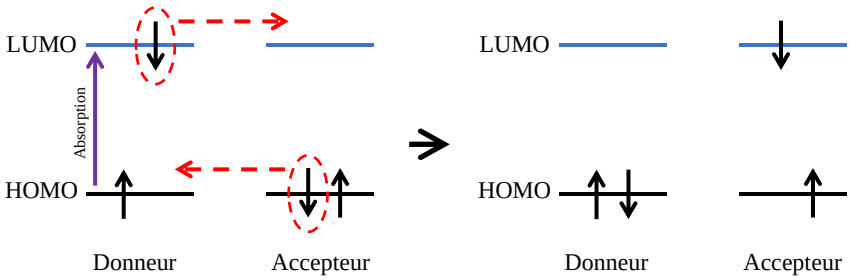


Figure 5-20 : Transfert d'énergie de type Dexter.

Le transfert d'énergie de type Förster nécessite un bon recouvrement spectral mais dans ce cas il n'y a pas de transfert d'électron mais une interaction entre les moments dipolaires de transition de l'accepteur et du donneur, nécessitant une orientation adéquate des molécules pour être efficace.[35] Il s'agit donc d'une interaction coulombienne et fréquemment appelée couplage dipôle-dipôle (Figure 5-21).

[34] Dexter, D. L. *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*, 836.
[35] Förster, T. *Ann. Phys.* **1948**, *437*, 55–75.

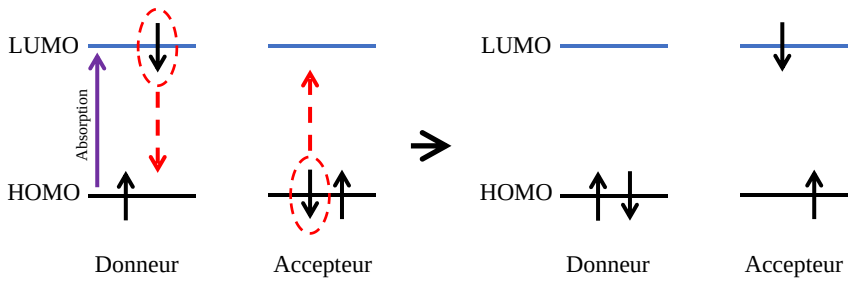


Figure 5-21 : Transfert d'énergie de type Förster.

L'efficacité de ces deux processus est extrêmement dépendante de la distance entre le donneur et l'accepteur (Équation 5-3). En effet, l'efficacité du mécanisme de Dexter décroît de manière exponentielle avec la distance tandis que celle du Förster varie en $1/r^6$.

(a) $k_{ET} = \frac{1}{\tau_D}\left(\frac{R_0}{r}\right)^6 \; avec \; R_0 = Cste * \left(\frac{\kappa^2 \Phi_D^0 J}{n^4}\right)^{1/6}$ Förster

(b) $k_{ET} \; \alpha \; \frac{h}{2\pi} J \, e^{\frac{-2r}{L}}$ Dexter

Équation 5-3 : Formule mathématique pour calculer la constante de vitesse des transferts Förster et Dexter, où k_{ET} correspond à la vitesse du processus, τ_D la durée de vie de la fluorescence du donneur, R_0 la distance entre le donneur et l'accepteur pour laquelle l'efficacité du transfert est de 50%, κ^2 le facteur d'orientation des dipôles de transition du donneur et de l'accepteur, Φ_D^0 le rendement quantique de fluorescence du donneur seul, n l'indice de réfraction du milieu, J l'intégrale de recouvrement entre l'émission du donneur et l'absorption de l'accepteur, r la distance entre le donneur et l'accepteur, et L somme des rayons de Van der Waals du donneur et de l'accepteur.

Les deux constantes de vitesse ont donc été calculées en utilisant la distance donneur-accepteur comme variable. L'intégrale de recouvrement (*J*) a été calculée à partir du spectre d'absorption du complexe et le spectre d'émission du **DPAS2** seul (Figure 5-22). Il est intéressant de remarquer que l'or(III) possède un maximum d'absorption plus haut en énergie que l'émission du **DPAS2**. Cependant, dans le complexe, l'or(III) possède une bande d'absorption très large (s'étendant jusqu'à 500 nm) ce qui permet d'obtenir un recouvrement partiel avec l'émission du **DPAS2.** Les constantes de vitesse des deux processus ont ensuite été calculées en fonction de la distance entre les deux participants (Figure 5-23).

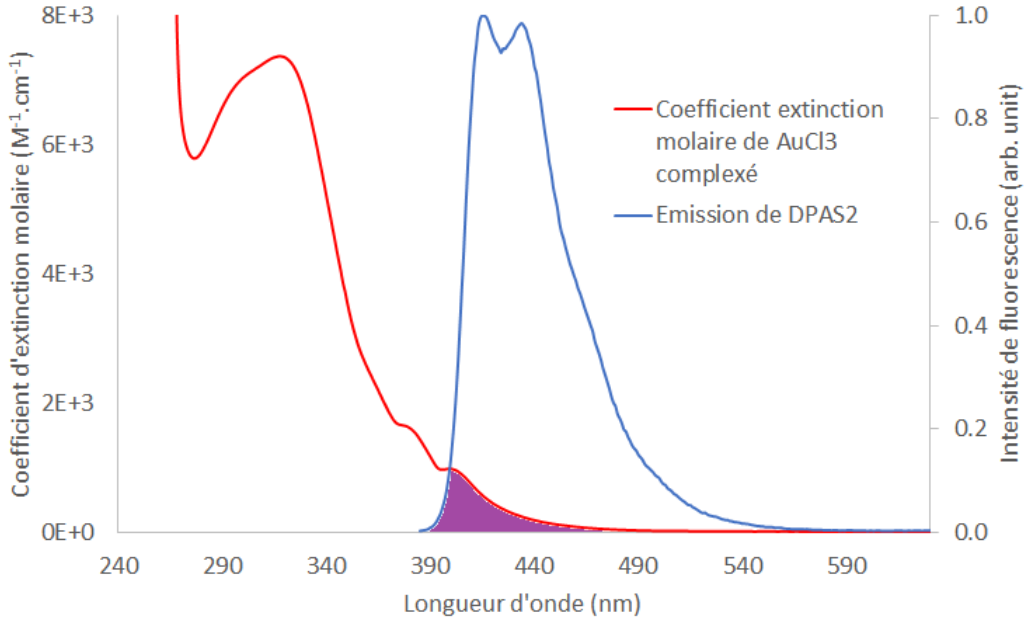


*Figure 5-22 : Recouvrement spectral entre l'absorption de Au(III) et l'émission de **DPAS2**.*

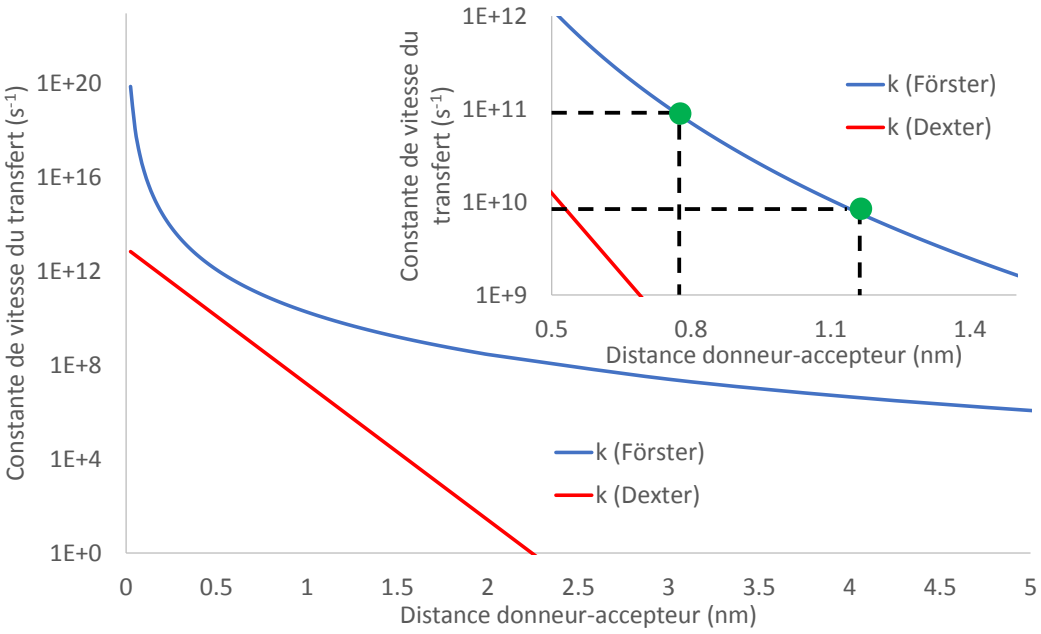


Figure 5-23 : Variation de la constante de vitesse du transfert d'énergie (échelle logarithmique) en fonction de la distance donneur-accepteur.

La variation de la constante de vitesse en fonction de la distance (Figure 5-23) permet de mettre en évidence que la distance correspondant à la vitesse de réaction mesurée précédemment (5×10^{10} s^{-1}) se situe entre 0,8 et 1,1 nm pour un processus de type Förster. Cette distance correspond au résultat obtenu lors de la modélisation du complexe macrocyclique. Ce résultat permet donc, encore une fois, d'appuyer l'hypothèse d'un dimère d'or(III). En revanche, dans cette plage, le transfert par processus Dexter est plus lent (10^8 - 10^6 s^{-1}). De plus,

le recouvrement orbitalaire important requis par le mécanisme de Dexter entrainerait une modification sur le spectre d'absorption. Le processus mis en jeu semble donc bien être un transfert d'énergie de type Förster. L'excitation du **DPAS2** permet, par transfert d'énergie, d'exciter l'or(III) de manière très efficace. La longueur d'onde utilisée (jusqu'à 400 nm) est, de plus, beaucoup moins énergétique que celle nécessaire lors de l'excitation directe de l'or(III) à 254 nm.

5.7.2. Mécanisme de réduction de l'or(III)

L'or(III) est très oxydant ($E^0_{(Au3+/Au0)}$ = 1,5 V) et l'or(III) à l'état excité l'est encore plus. Le mécanisme de réduction le plus probable est donc l'oxydation d'une espèce présente dans le milieu. Si la réaction est effectuée dans le dichlorométhane (solvant très difficilement oxydable) nous observons que la molécule **DPAS2** est dégradée au cours de l'irradiation (Figure 5-24). Dans ce cas le **DPAS2** joue donc le rôle de réducteur sacrificiel. L'analyse par spectrométrie de masse du milieu met en évidence la présence de fragments de **DPAS2**, correspondant à la perte des bras thioéthers, ainsi que l'absence du complexe **DPAS2**.2$AuCl_3$ à 1630 Da.

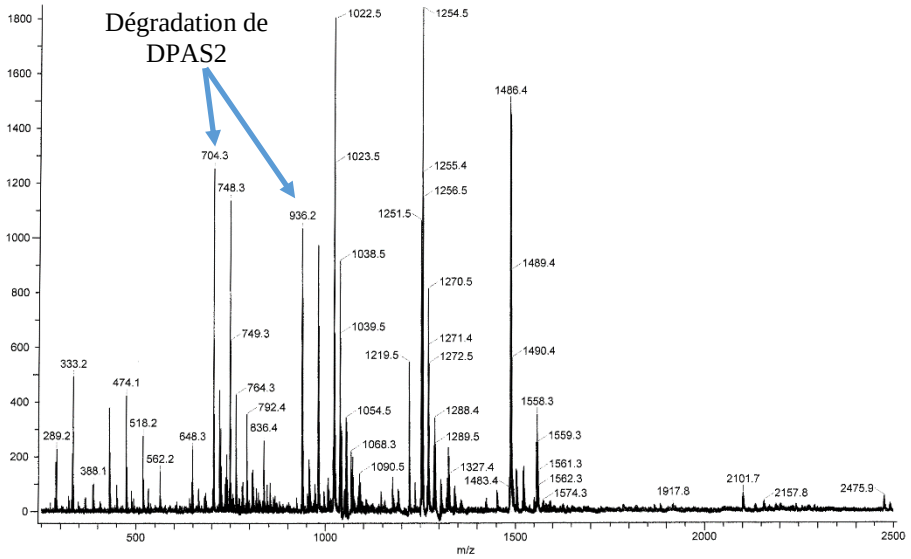


*Figure 5-24 : Spectre de masse (FD) du complexe **DPAS2**.2$AuCl_3$ après irradiation dans le dichlorométhane.*

Cependant, si la réaction est effectuée dans un solvant plus facilement oxydable par l'or(III), comme le toluène, le **DPAS2** reste intact pendant l'irradiation (Figure 5-25) et les produits d'oxydation du toluène sont détectés par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS). Sur le chromatogramme (Figure 5-26) sont identifiés du

benzaldéhyde majoritairement (3,90 min), du chloro-toluène (3,84 min) et du chlorure de benzyle (4,44 min).

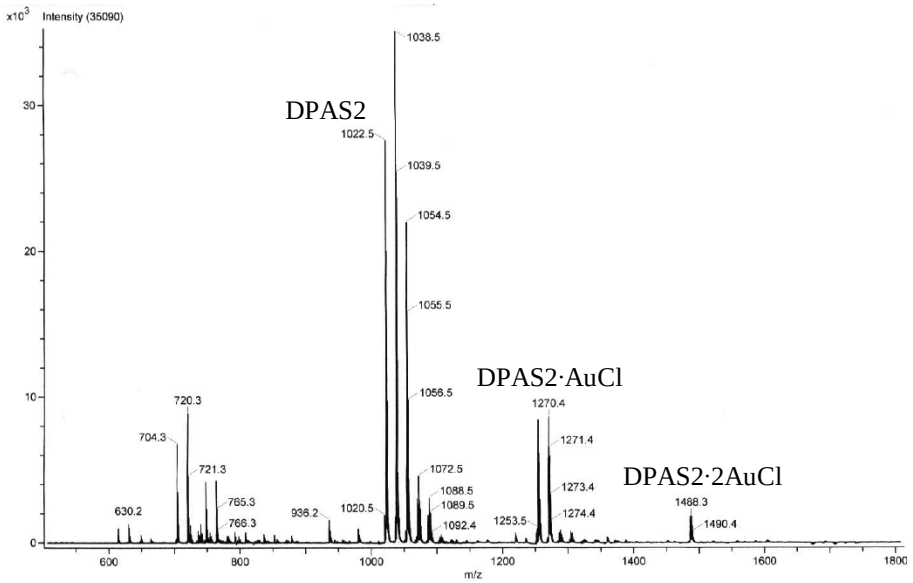


*Figure 5-25 : Spectre de masse (FD) du complexe **DPAS2**.2AuCl₃ après irradiation dans le toluène.*

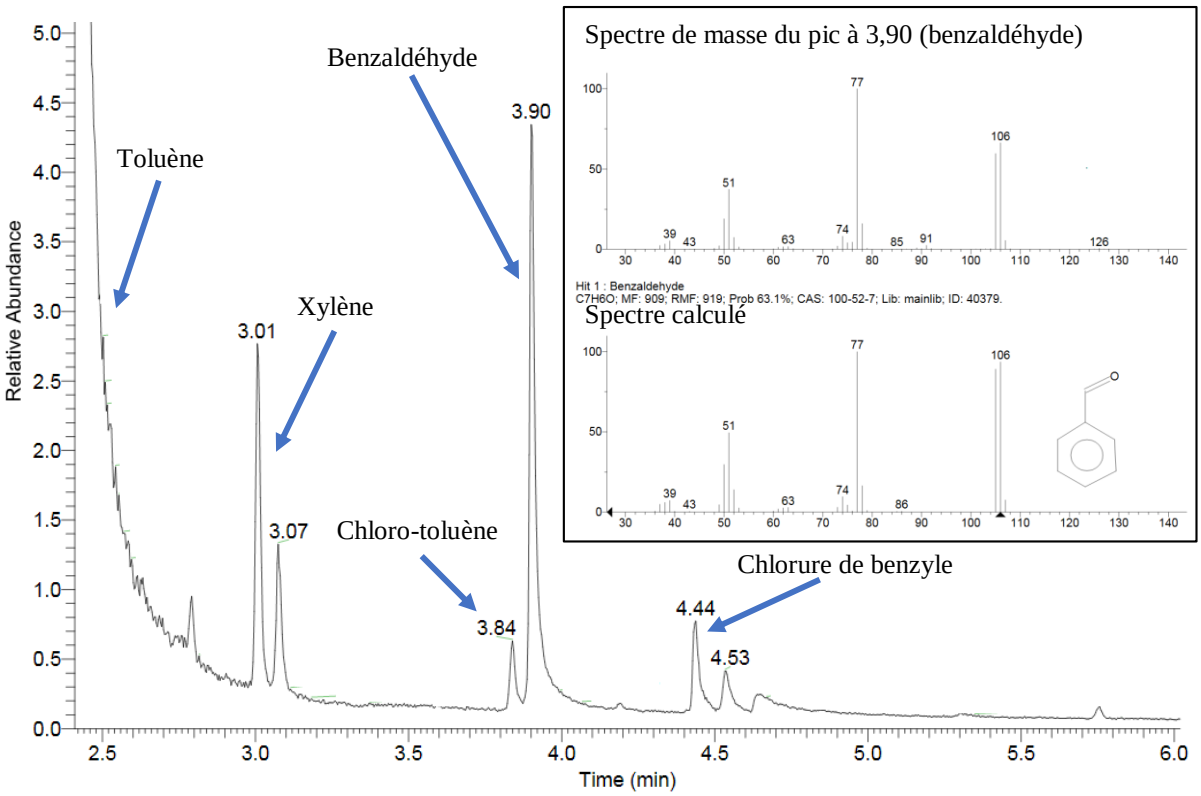


Figure 5-26 : Chromatogramme GC-MS de la phase toluène après réduction de l'or(III).

Au vu de ces résultats, nous proposons qu'une première excitation de l'or(III) permet de le réduire en or(II) par oxydation du toluène. L'or(II) peut alors emprunter deux voies de réduction. Premièrement, il peut se dismuter, pour reformer de l'or(III) et de l'or(I). Cependant, ce processus nécessite la présence de deux or(II) au même moment sur la molécule ou une

réaction intermoléculaire. L'autre processus passe par un second transfert d'énergie. En effet, l'or(II) absorbe dans la même zone que l'or(III) et en présence de dimère l'absorbance est décalée vers le rouge augmentant ainsi le recouvrement spectral entre le donneur et l'accepteur.[36] Si le recouvrement augmente la vitesse de transfert également, donc le processus d'excitation de l'or(II) est plus rapide que celui de l'or(III). Enfin, l'or(II) a un potentiel d'oxydation ($E^0_{(Au2+/Au0)}$ = 1,8 V) encore plus élevé que celui de l'or(III) permettant sa réduction.

Cette hypothèse est confirmée par le suivi cinétique de la réaction. En effet, seul la décroissance de l'or(III) est observée sans apparition de bande correspondant à l'or(II). De plus, si l'irradiation est arrêtée à mi-parcours, aucune augmentation de la bande de l'or(III), résultant du processus de dismutation n'est observée, et ce même après plusieurs dizaines de minutes. L'or(II) semble donc être réduit en or(I) aussi rapidement qu'il est formé.

Enfin, l'or(I), n'absorbe pas dans la région spectrale de l'émission du **DPAS2**.[36] La fluorescence n'est plus éteinte et le processus de photo-sensibilisation et de transfert d'énergie s'arrête. Ceci a pu être mis en évidence par irradiation du complexe et analyse du milieu par spectrométrie de masse. Dans ce cas, seuls les adduits or(I) sont détectés. De plus, aucune nanoparticule n'est formée par la seule irradiation du complexe dans un solvant organique comme le toluène.

L'or(I) peut donc être réduit en or(0) par plusieurs processus. Premièrement, un dismutation mettant en jeu trois or(I) pour former deux or(0) et un or(III). Cependant, comme l'ont montré El-Sayed[20] et Zhao[27] ce processus est très lent. Ce processus a été observé en laissant une solution après irradiation dans le toluène, jusqu'à disparition complète de la bande de l'or(III), dans le noir. Un spectre UV-visible a ensuite été enregistré à intervalle de trois jours (Figure 5-27). Effectivement, la bande correspondant à l'or(III) réapparaît, mais le processus dure plusieurs dizaines d'heures et la totalité de l'or(I) ne s'est pas dismutée.

[36] Dey, G. R.; El Omar, A. K.; Jacob, J. A.; Mostafavi, M.; Belloni, J. J. *Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 383–91.

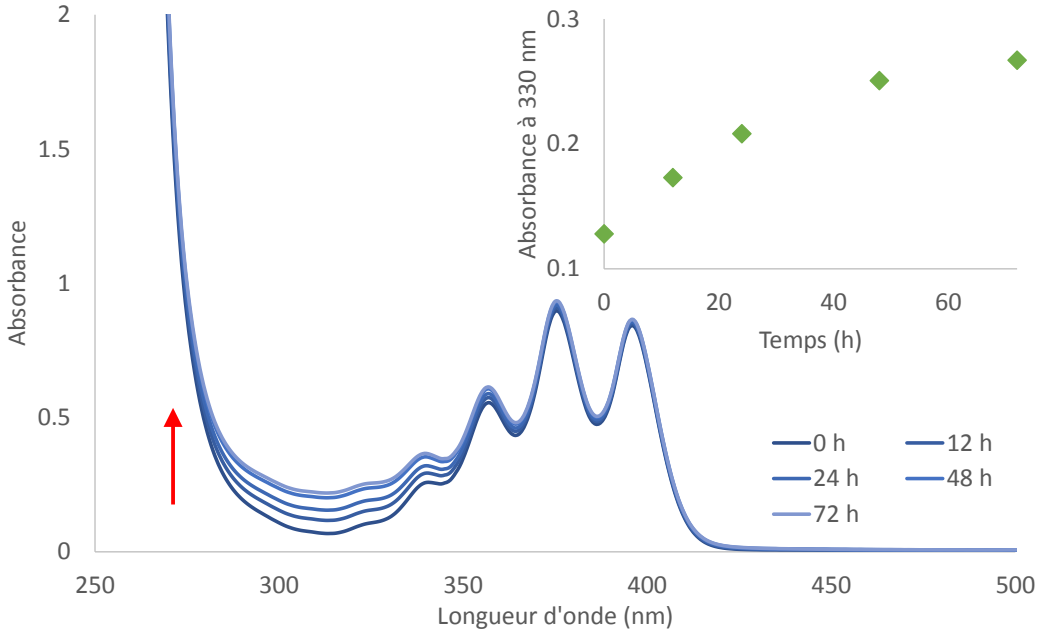


Figure 5-27 : Mise en évidence de la dismutation de l'or(I) par suivi UV-visible de l'or(III).

Le second processus pouvant être impliqué dans la réduction de l'or(I) fait intervenir de l'eau. En effet, en présence d'eau l'or(I), qui est dans un état métastable, est réduit suivant le même schéma que lors de la dismutation avec une cinétique plus rapide. L'eau agit donc comme un catalyseur de la dismutation de l'or(I)[37]. Ce processus est facilement mis en évidence. La photo-réduction de l'or(III) en absence d'eau conduit à l'or(I) métastable tandis que la même réduction en présence d'eau conduit à la formation d'or métallique. A la vue de tous ces éléments un mécanisme de photo-réduction de l'or(III) par le **DPAS2** peut donc être proposé.

5.7.3. Mécanisme de la réduction photo-induite

Les résultats obtenus au cours des expériences exposées ci-dessus permettent de proposer un mécanisme :

- L'extinction de fluorescence est attribuée à un transfert d'énergie du **DPAS2** vers l'or(III) ou l'or(II) liée avec une constante de vitesse supérieure ou égale à 5×10^{10} s^{-1}.
- La photo-réduction dans le toluène a permis de mettre en évidence la présence de produits d'oxydation tels que le benzaldéhyde.
- La présence d'eau est nécessaire pour former, dans un délai raisonnable, de l'or métallique.

[37] (a) Patnaik, P. *Handbook of Inorganic Chemicals*; McGraw-Hill, 2003. (b) Li, C.; Wang, J. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd, 2001.

- Le **DPAS2** n'est pas dégradé au cours de la réaction et peut donc à nouveau participer à un cycle catalytique de réduction.
- Le p*H* de la phase aqueuse diminue au cours du processus de réduction.

Un mécanisme compatible avec ces observations est donc proposé dans le Schéma 5-11.

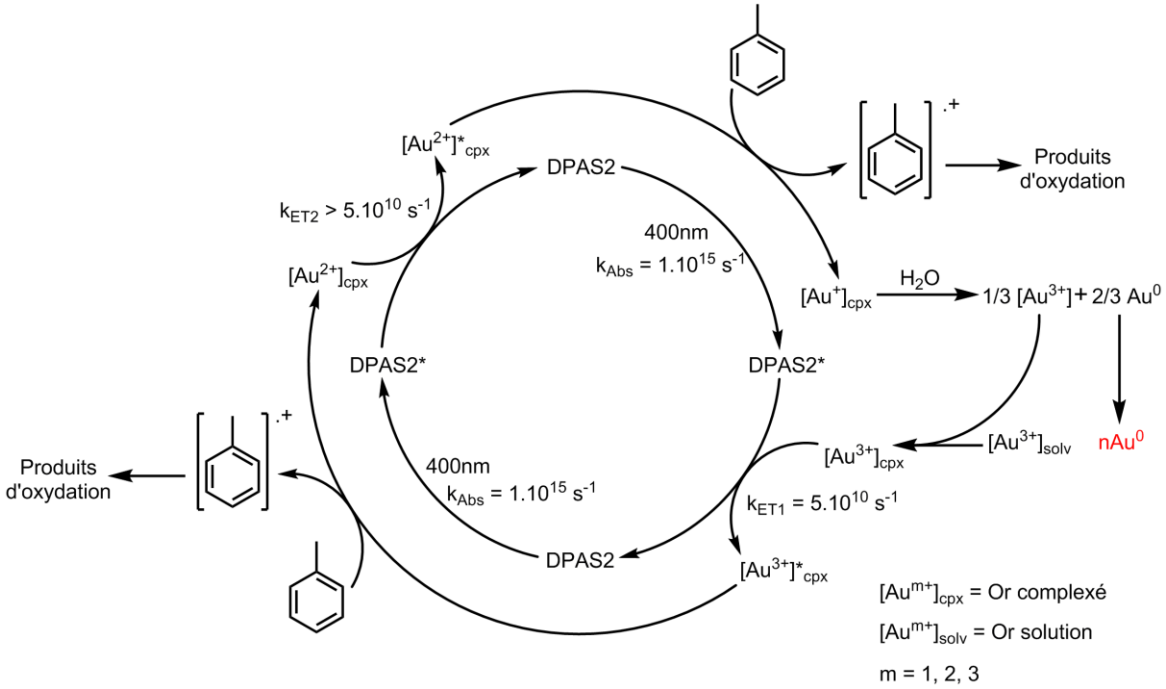


*Schéma 5-11 : Cycle de la réduction photo-induite de l'or(III) en or(0) sensibilisée par le **DPAS2**.*

L'or(III) est complexé par le ligand **DPAS2**, puis le **DPAS2** excité transfère son énergie à l'or(III). L'or(III) oxyde le toluène pour générer l'or(II) et le radical cation du toluène. Ce dernier évolue ensuite par éjection d'un proton benzylique pour former le radical benzyle qui est ensuite neutralisé dans le milieu[38]. L'or(II) complexé est, à son tour, excité par transfert d'énergie puis oxyde à nouveau le solvant. L'or(I) formé est ensuite réduit, par dismutation en présence d'eau, en or(0) et or(III). Ce dernier intègre à nouveau le cycle de réduction. A la vue de ce mécanisme il apparaît que le **DPAS2** agit comme un photo-sensibilisateur de l'or(III) et de l'or(II). Il doit donc pouvoir être recyclé à la fin de l'expérience.

[38] Todres, Z. V *Ion-Radical Organic Chemistry: Principles and Applications*; Taylor & Francis, 2002.

5.8. Application à la synthèse de nanoparticules d'or

La génération de nanoparticules d'or nues a été étudiée dans deux solvants, le dichlorométhane (non oxydable) et le toluène (oxydable) afin d'étudier l'impact sur la croissance des particules. Pour rappel, dans le toluène le **DPAS2** est intact à la fin du cycle catalytique tandis qu'il est dégradé dans le dichlorométhane. Un protocole précis a été mis au point afin de garantir la reproductibilité des résultats. Les nanoparticules ont ensuite été caractérisées par diffusion de la lumière (« Dynamic Light Scattering », DLS), spectrométrie UV-visible, microscopie électronique à transmission (MET) et microscopie à force atomique (AFM).

5.8.1. Procédure de synthèse

Une solution de **DPAS2** dans le solvant désiré (CH_2Cl_2 ou toluène) comprise entre 0,1 et 1 mM est préparée puis conservée dans le noir. Une solution d'or(III) ($HAuCl_4$ ou $KAuCl_4$) dans de l'eau milliQ avec une concentration environ trois fois celle de **DPAS2** est préparée puis conservée dans le noir. Dix millilitres de chaque solution sont introduits dans un tube en verre fermé. La phase aqueuse est jaune et la phase organique incolore (a, Figure 5-28). L'or(III) est extrait au moyen d'un agitateur à mouvement orbital (300 tr/min, 15 min) dans le noir. Le tube est ensuite centrifugée à 3000 tr/min pendant 15 minutes afin de séparer les phases, puis la phase aqueuse est prélevée et remplacée par la même quantité d'eau milliQ. La phase organique est alors jaune et la phase aqueuse quasi incolore (b, Figure 5-28). Le tube est replacé sur l'agitateur à mouvement orbital. L'agitation est démarrée pendant une minute à 300 tr/min puis la lampe d'irradiation (365 nm, 6W) est allumée tout en conservant l'agitation. Lorsque la phase organique est incolore (environ 15 minutes) la lampe est éteinte et l'agitation est arrêtée 15 minutes plus tard. Deux cas se présentent alors, pour le dichlorométhane la phase aqueuse est devenue rose/rouge, signe de la présence de nanoparticules d'or, la phase organique étant quasi incolore (c, Figure 5-28). Dans le cas du toluène les deux phases sont incolores. Les nanoparticules ne sont pas encore formées. Ceci est dû à la dégradation du **DPAS2** dans le dichlorométhane sous irradiation. Le relarguage de l'or(I) est donc facilité. Ce processus a lieu en même temps que l'irradiation. Dans le cas du toluène le **DPAS2** n'est pas dégradé. Le toluène joue le rôle de réducteur sacrificiel, et donc l'or(I) est beaucoup moins disponible pour réagir avec l'eau. Le processus de réduction est donc plus long et la nucléation des particules également. De plus, la miscibilité de l'eau dans le dichlorométhane (2 - 3 $g.L^{-1}$) est supérieure

à celle dans le toluène (< 0,3 $g.L^{-1}$). Il y a donc moins d'eau dans le toluène que dans le dichlorométhane, nécessaire pour la dernière étape de réduction. Les nanoparticules migrent ensuite dans la phase aqueuse en raison de la nature hydrophile de l'or[39]. Il est a noté qu'aucun stabilisant n'est ajouté aux nanoparticules qui sont donc « nues » en solution aqueuse.

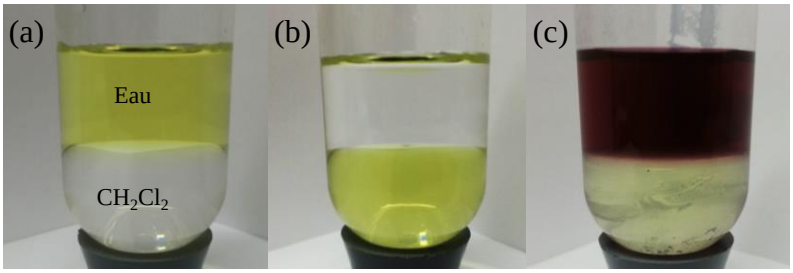


Figure 5-28 : Photographies des différentes phases du processus dans un mélange dichlorométhane/eau.

5.8.2. Caractérisation des nanoparticules

Les nanoparticules ont été analysées tout d'abord par spectrométrie d'absorption UV-visible, puis par diffusion de la lumière. Les objets ont ensuite été visualisés par MET et AFM.

5.8.2.1. Analyse UV-visible

L'enregistrement du spectre UV-visible (Figure 5-29) a été effectué directement après l'arrêt de l'irradiation pour le dichlorométhane et deux heures après pour le toluène. Les deux spectres sont caractéristiques de la présence de nanoparticules avec une bande plasmon à 535 nm pour celles générées depuis le dichlorométhane (rouge) et à 540 nm pour celles générées dans le toluène.

[39] Smith, T. *Journal of Colloid and Interface Science* **1980**, *75*, 51–55.

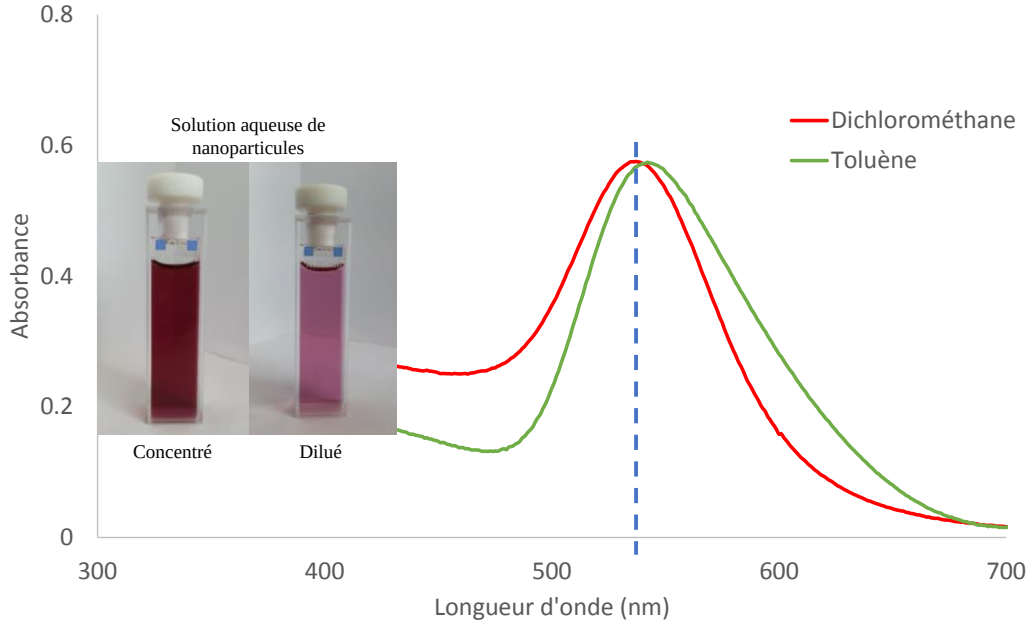


Figure 5-29 : Spectre UV-visible de nanoparticules d'or dans l'eau générées depuis du dichlorométhane (rouge) et du toluène (vert).

D'après l'allure des spectres la taille des particules peut être évaluée à 20 - 30 nm pour celles générées dans le dichlorométhane et 40 - 50 nm pour celle obtenues dans le toluène.[40] Cependant, les équations sont données pour des particules sphériques ou de type « nanorod ». Cependant, le déplacement de la bande plasmon ainsi que sa forme sont fortement corrélés à la géométrie de la nanoparticule et pour l'instant la forme de ces objets est indéterminée.[41]

5.8.2.2. Mesure par DLS

Les mesures DLS ont été réalisées à l'Institut Européen de Chimie et Biologie (IECB) sur l'appareillage gracieusement mis à disposition par le Dr. Reiko Oda. La taille est évaluée en émettant l'hypothèse d'un objet sphérique. Or, selon la taille des nanoparticules l'angle optimal de diffusion varie. Il est donc possible, comme nous le verrons, de masquer complètement une population en le faisant varier. Dans un premier temps la solution générée à partir du toluène a été mesurée (Figure 5-30). La distribution de taille montre, selon l'angle choisit, deux populations très distinctes. A 90° les petites particules (0,6 ± 0,04 nm) apparaissent prédominantes tandis qu'à 25° les grandes particules sont exaltées (20 ± 2 nm).

[40] (a) Amendola, V.; Meneghetti, M. *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 4277–4285. (b) Haiss, W.; Thanh, N. T. K.; Aveyard, J.; Fernig, D. G. *Anal. Chem.* **2007**, *79*, 4215–4221.
[41] (a) Jain, P. K.; Lee, K. S.; El-Sayed, I. H.; El-Sayed, M. A. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 7238–7248. (b) Millstone, J. E.; Hurst, S. J.; Métraux, G. S.; Cutler, J. I.; Mirkin, C. A. *Small* **2009**, *5*, 646–664.

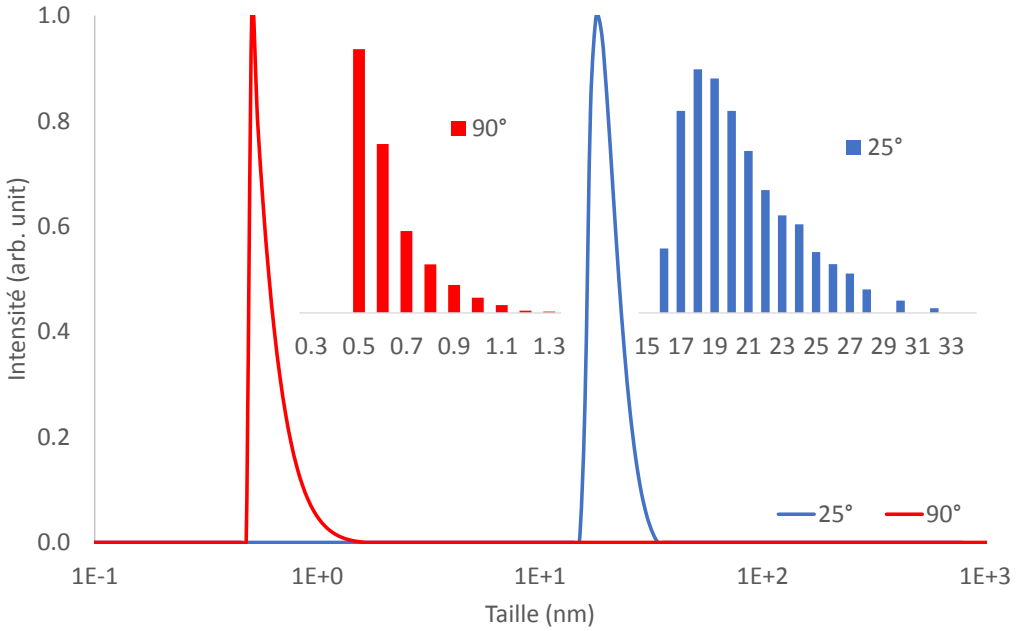


Figure 5-30 : Distribution de taille (DLS) des nanoparticules issues du toluène à 25° (bleu) et 90° (rouge).

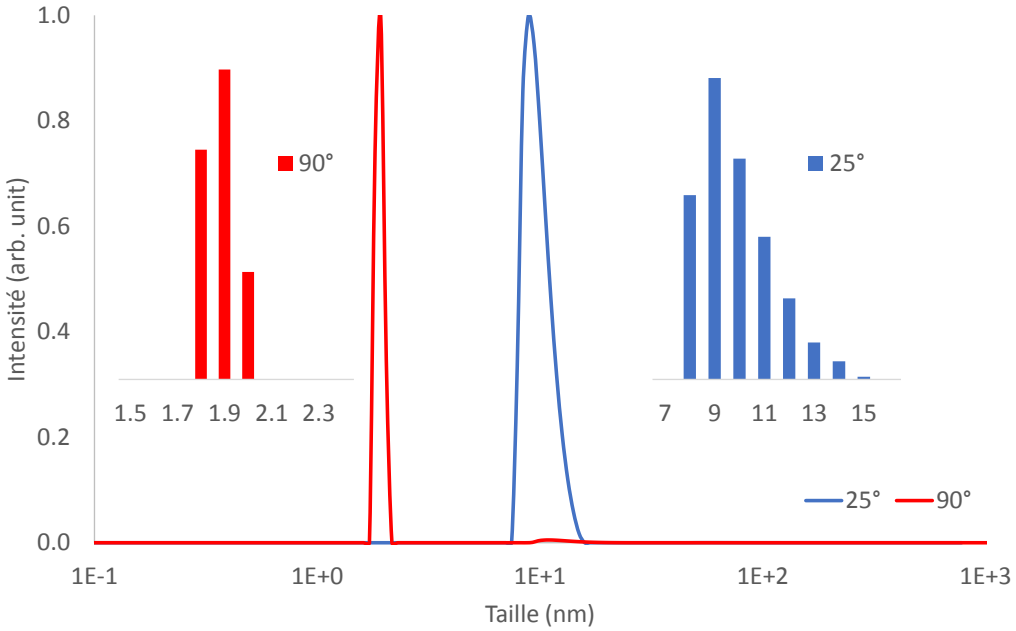


Figure 5-31 : Distribution de taille (DLS) des nanoparticules issues du dichlorométhane à 25° (bleu) et 90° (rouge).

L'analyse de la solution générée dans le dichlorométhane a également été effectuée (Figure 5-31). La même allure de distribution que dans le toluène est observée avec des petites particules détectées à 90° (1,9 ± 0,1 nm) et des plus volumineuses à 25° (9,8 ± 0,7 nm).

Deux hypothèses peuvent alors être formulées à partir de ces données. La première, et la plus simple, il y a au moins deux populations de particules bien distinctes. Celles issues du toluène sont moins monodisperses que celles générées dans le dichlorométhane en raison du

temps de maturation plus long nécessaire. Ou seconde hypothèse, les particules obtenues ne sont pas sphériques mais d'une forme géométrique à définir avec un côté « long » ou « épais » et un autre « fin ». La lumière n'est donc pas diffusée de la même façon en fonction de l'orientation de l'objet dans le faisceau. Afin d'être fixé sur la morphologie de ces nanoparticules des expériences de MET et AFM ont été réalisées.

5.8.2.3. Caractérisation par MET et AFM

Les analyses MET ont été réalisées au Centre de Ressources en Microscopie Electronique et Microanalyse (CREMEM) à Talence. Deux appareils ont été utilisés, un microscope à transmission 200FX (MET) et un 2200FX haute résolution (HRMET). Deux types d'échantillons ont été analysés : la solution issue du dichlorométhane et celle du toluène.

(a) (b)

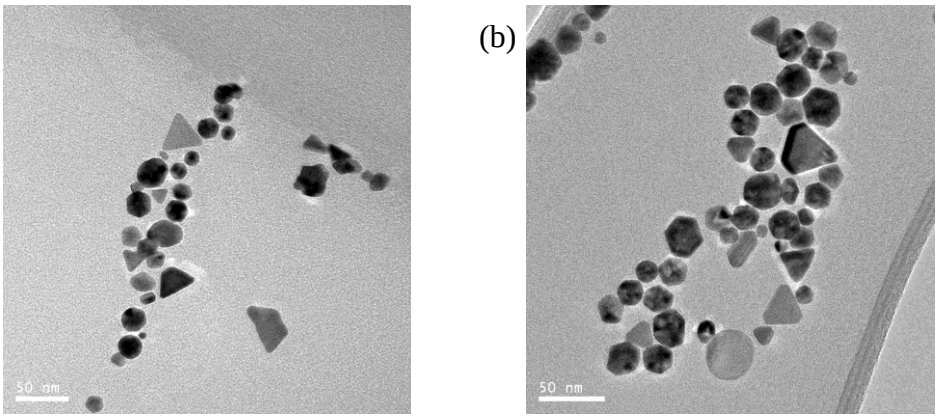


Figure 5-32 : (MET Haute résolution : Vue d'ensemble de nanoparticules d'or générées dans le toluène (a) et le dichlorométhane (b).

La vue d'ensemble dans les deux échantillons (Figure 5-32) permet de se rendre compte que les particules ne sont pas sphériques mais adoptent des formes géométriques régulières (triangle, hexagone) et sont fortement cristallines. La mesure de la taille des objets, avec le logiciel ImageJ, indique une taille moyenne de 20 nm dans les deux solutions aqueuses. Les objets semblent relativement plats ce qui pourrait expliquer la différence de résultats entre les mesures MET et DLS/UV-visible.

D'après les observations effectuées les cristaux semblent croître à partir d'objets plus petit (3 - 5 nm) et sphériques (a, Figure 5-33). En effet, les particules ne sont pas stabilisées par ajout de ligand dans la phase aqueuse. Il paraît donc normal qu'elles s'agrègent pour former des objets de dimension supérieure. Cependant, cette agrégation semble contrôlée et dirigée vers la formation d'objets bien définis, comme par exemple un triangle (b, Figure 5-33).

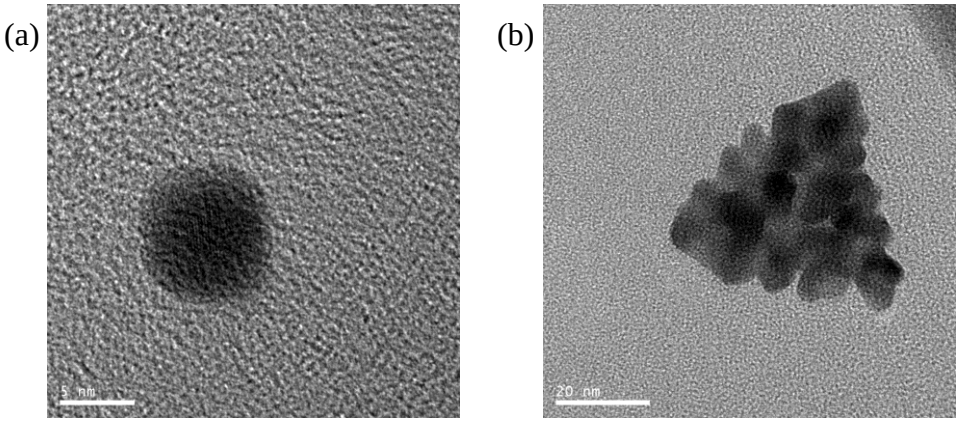


Figure 5-33 : (a) germe sphérique à l'origine des nanoparticules géométriques (b) triangle en cours de formation par fusion de sous unités sphériques.

La cristallinité des objets géométriques a pu être observée en visualisant les plans atomiques et en effectuant la transformée de Fourier du signal (Figure 5-34).

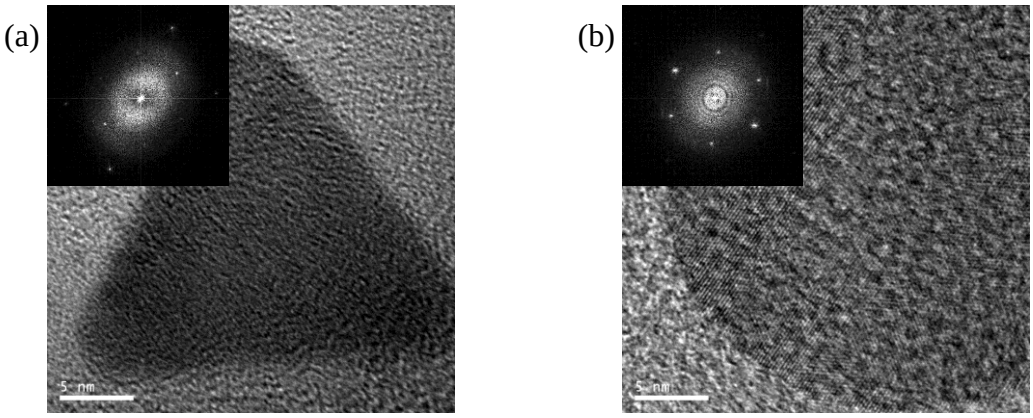


Figure 5-34 : Nano-cristaux d'or : (a) triangle généré dans le toluène, (b) particule sphérique générée dans le dichlorométhane.

Comme le montrent les figures de diffraction obtenues, que ce soit dans le dichlorométhane (b) ou le toluène (a), les objets obtenus sont cristallins et les plans atomiques bien visibles.

Une mesure sur un échantillon âgé de 24 heures préparé dans le toluène a également été réalisée. La solution est toujours rose translucide sans dépôt au fond de l'échantillon. Dans ce cas on voit clairement que les objets sont plus volumineux pour atteindre une taille de 200 nm environ (Figure 5-35). Cependant la régularité géométrique est conservée indiquant que les particules s'agrègent en se réarrangeant.

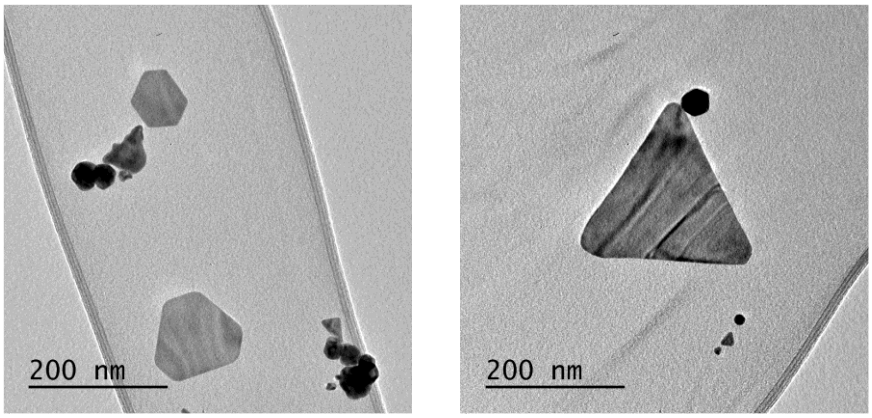


Figure 5-35 : Nanoparticules d'or générées dans le toluène après 24h de maturation.

Les nanoparticules ont également été observées en AFM (Figure 5-36) pour compléter l'étude morphologique des nano-objets. Les échantillons ont été préparés par évaporation lente d'une goutte de solution aqueuse de nanoparticules d'or sur une lame de verre. Par ailleurs, ce procédé semble avoir provoqué l'agrégation des objets.

(a) (b)

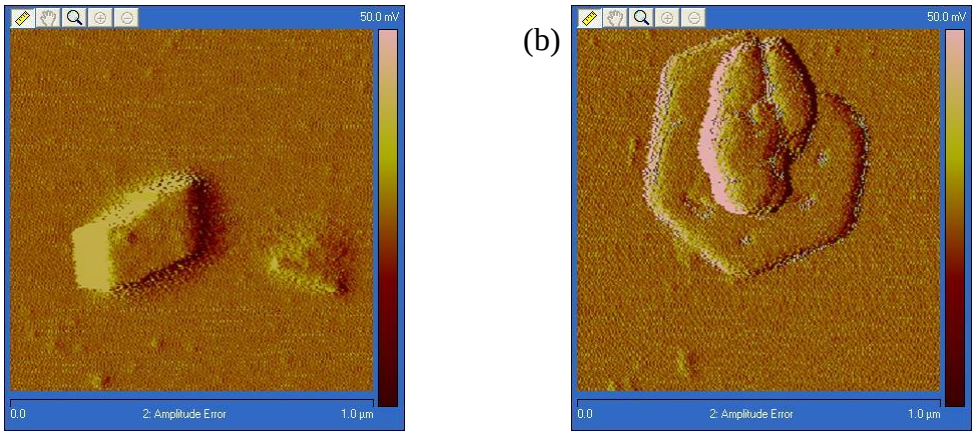


Figure 5-36 : Images AFM de nanoparticules d'or générées dans le dichlorométhane et déposé sur lame de verre par évoparation de la phase aqueuse.

L'AFM permet de retrouver des objets similaires à ceux observés en MET (triangle (a), hexagone (b)). Les objets sont plats avec, respectivement, une hauteur comprise entre 5 et 30 nm pour une largeur de 70 à 300 nm pour le triangle (a) et l'hexagone (b). Cependant l'évaporation lente de l'eau a provoqué l'agrégation d'un grand nombre d'objet (partie supérieure de l'hexagone). D'autres analyses devront donc être effectuées avec une autre méthode de dépôt afin de limiter l'agrégation.

5.8.2.4. Conclusion de la caractérisation des objets

Les nanoparticules d'or obtenues par photo-sensibilisation de l'or(III) par le **DPAS2** sont des objets cristallins aux formes géométriques régulières. Les conditions de synthèse

n'ayant pas été optimisées l'amplitude de morphologie et de taille (moyenne de 20 nm) n'est pas suffisamment contrôlée. Cependant, les objets se sont montrés très stables dans le temps. Après plusieurs semaines et mois aucun dépôt n'est apparu au fond des échantillons à l'exception de ceux dont la concentration en or(III) initiale était supérieure au millimolaire. Dans ce cas les agrégats rose/rouge peuvent être redispersé par simple agitation et la solution redevient complètement translucide (Figure 5-37).

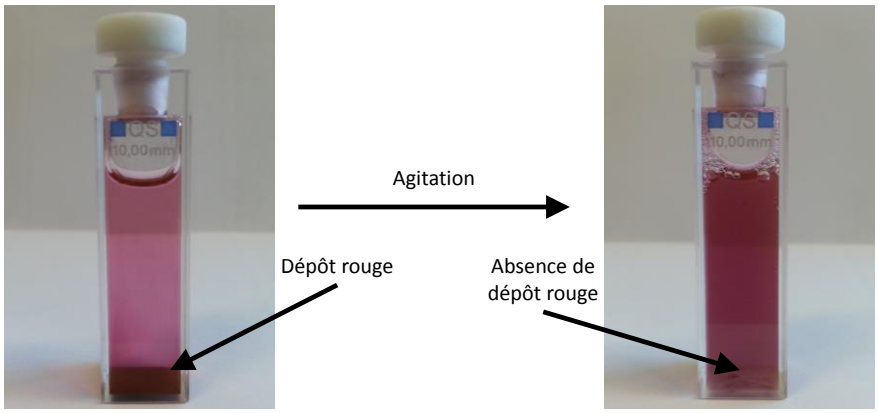


Figure 5-37 : Redispersion du dépôt de nanoparticules dans un échantillon âgé de 3 mois.

5.9. Photo-réduction en flux continu de l'or(III) catalysée par le DPAS2

D'après les observations effectuées et le mécanisme proposé, le **DPAS2** est capable de photo-sensibiliser de manière catalytique la réduction de l'or(III). Un montage expérimental a donc été conçu afin de mettre en évidence ce processus et de déterminer le nombre de cycles maximum du **DPAS2**.

5.9.1. Montage expérimental

Le montage se compose de trois parties : la chambre d'extraction/relarguage de l'or, le photo-réacteur et la pompe (Schéma 5-12). L'or(III) est extrait au niveau de la chambre d'extraction par le **DPAS2** grâce à une agitation vigoureuse. Le toluène dans lequel est dissous le complexe est aspiré dans le photo-réacteur, composé d'un serpentin en verre, où il est irradié par deux diodes électroluminescentes (LED 400 nm, 10W). Cette étape permet de réduire l'or(III) en or(I). La solution traverse la pompe (type HPLC à pistons) puis est réinjectée dans la phase aqueuse à travers un verre fritté de manière à générer une émulsion. A ce moment

l'or(I) est réduit en or(0) dans l'émulsion par l'eau et le **DPAS2** rejoint la phase organique. Ce dernier peut à nouveau participer à un cycle de photo-réduction à travers le réacteur.

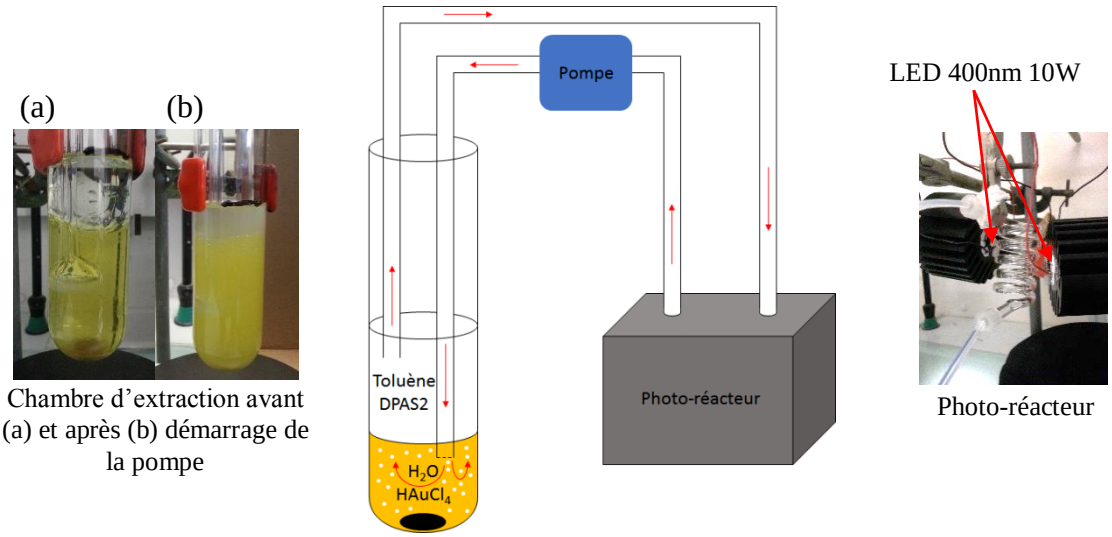
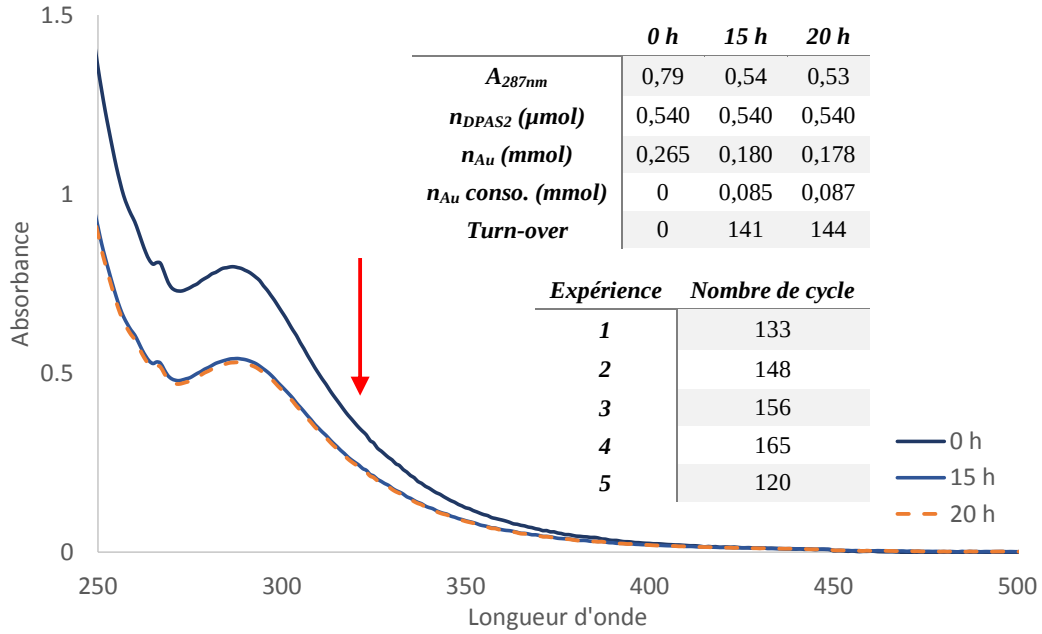


*Schéma 5-12 : Montage permettant d'évaluer le nombre maximum de cycle du **DPAS2**.*

Le module d'irradiation a été séparée de la partie extraction afin d'éliminer la réduction parasite de l'or(III) sous rayonnement UV intense. Bien que peu efficace, ce phénomène fausserait le résultat.

5.9.2. Suivi de la réduction par spectrométrie d'absorption UV-visible

Les premiers essais ont été effectués avec 500 équivalents d'or par rapport au **DPAS2**. La concentration de photo-catalyseur utilisée pour les expériences était de 10 µM. Le procédé d'extraction de l'or(III) vers la phase organique fonctionne. La phase organique est donc non fluorescente en entrée du photo-réacteur. En sortie du serpentin la solution a retrouvé une intensité de fluorescence correspondant à la concentration employée, signe que la réduction en or(I) fonctionne parfaitement. Lorsque le toluène est réinjecté dans l'eau en fin de parcours, l'or(I) est censé être réduit en or(0) par l'eau. Cependant, comme constaté précédemment ce processus est lent et cette expérience ne fait pas exception. Dans ce cas tout l'or(I) n'est pas réduit par un seul passage. Ceci a pour conséquence que du **DPAS2** complexé avec de l'or(I) repart dans le circuit. Dans ce cas la molécule est fluorescente puisqu'il n'y a pas de transfert d'énergie entre le **DPAS2** et l'or(I), or le **DPAS2** se dégrade lorsqu'il est irradié de manière prolongé (endopéroxyde, oxydation des thioéthers…) ce qui pour conséquence de diminuer la quantité de photo-catalyseur dans le milieu. Ce phénomène est donc un processus parasite du système sondé et va donc diminuer le turn-over maximal du catalyseur.



	0 h	15 h	20 h
A_{287nm}	0,79	0,54	0,53
n_{DPAS2} (µmol)	0,540	0,540	0,540
n_{Au} (mmol)	0,265	0,180	0,178
n_{Au} conso. (mmol)	0	0,085	0,087
Turn-over	0	141	144

Expérience	Nombre de cycle
1	133
2	148
3	156
4	165
5	120

Figure 5-38 : Suivi UV-visible de la consommation de l'or(III) en phase aqueuse

Le suivi de la réaction est effectué par analyse UV-visible de la phase aqueuse (Figure 5-38). Il sera noté l'absence de bande plasmon liée aux nanoparticules. En effet, dans ces conditions aucune formation de nanoparticule n'est observée mais de l'or métallique se dépose sur les parois de la chambre d'extraction. La décroissance de la bande de l'or(III) mesurée et permet de conclure à un nombre de cycle de plus de 140 avant dégradation totale du **DPAS2** en 15 heures. Ce résultat est la valeur moyenne obtenue sur cinq expériences. Chaque processus de réduction de l'or(III) nécessitant deux sensibilisation successive (Au(III) → Au(II) → Au(I)) il faut multiplier ce résultat par deux ce qui permet de dire que le **DPAS2** permet de faire plus de 280 cycles de réduction dans ces conditions avant d'être dégradé.

Afin d'améliorer le système, il faudrait pouvoir accélérer la réduction de l'or(I) dans la phase aqueuse. Pour cela plusieurs solutions sont possibles comme augmenter la surface de contact entre le toluène et l'eau en améliorant l'émulsion. Cependant, une technique en particulier a retenu notre attention. Inspiré de la croissance par germe, des nanoparticules synthétisées indépendamment avec le **DPAS2** ont été introduites dans le milieu. Cette technique permet de réduire catalytiquement l'or(I) en or(0) sans impacter l'or(III). Dans ce cas, la réduction de l'or(I) est très efficace et permet d'accélérer le processus en optimisant le relarguage. Cependant, la croissance des nouvelles particules se faisant autour des germes, une fois une certaine taille atteinte la précipitation d'un solide rose est observé et ce avant que tout l'or(III) ne soit réduit. Dans ce cas le processus précédent reprend le relais et l'or(I) n'est plus réduit efficacement.

5.9.3. Conclusion de la génération en flux continu

Le procédé mis au point fonctionne avec un montage simple de conception et de fonctionnement. Cependant des optimisations sont encore nécessaires. La réduction de l'or(I) est un point crucial dans le processus et la présence de germes a grandement amélioré cette étape. En outre, le bon ratio or(III)/germe doit être déterminé pour permettre l'achèvement de la réduction sans sédimentation des nanoparticules.

5.10. Conclusion de la synthèse de nano-cristaux d'or par photo-catalyse

L'association du DPA avec des bras thioéthers a permis la complexation efficace de l'or(III) en phase organique. Par transfert d'énergie entre l'état excité du DPA vers l'or(III) ce dernier est réduit en or(II). Le processus est réitéré pour conduire au complexe d'or(I). Ce dernier n'absorbant pas dans la région d'émission du DPA, aucun transfert d'énergie n'est possible. L'or(I) est réduit en or(0) par réaction avec l'eau et conduit à la formation de nanoparticules nues cristallines de formes triangulaire ou hexagonales majoritairement. Le **DPAS2**, en présence d'un solvant oxydable tel que le toluène, agit comme un photo-sensibilisateur catalytique pour la réduction de l'or(III) avec un nombre de cycle mesuré de l'ordre de 300 mais probablement, beaucoup plus élevé dans des conditions optimales.

A ce jour DPAS2 est le premier photo-catalyseur pour la synthèse de nanoparticules d'or. Auparavant, seul des photo-réducteurs sacrificiels avaient été conçus. Il était alors nécessaire d'employer une quantité minimum de trois équivalents pour réduire l'or(III) en or(0). Par ailleurs, les travaux de El-Sayed et Zhao ont mis en évidence la réduction directe de l'or(III) avec des temps et puissance d'irradiation aussi supérieurs. De plus, la longueur d'onde utilisée était plus énergétique (254 nm) que dans notre cas (400 nm). Les particules préparées avec le **DPAS2** sont cristallines et nues puisqu'aucun ligand n'est ajouté pendant la synthèse. Il a été possible de les fonctionnaliser par simple ajout d'un ligand hydrosoluble ou en utilisant un système de ligands organosolubles (dodécanethiol) et co-solvant (éthylène glycol) pour les transférer en solvant organique. Le complexe **DPAS2**.2$AuCl_3$ est parfaitement stable dans le temps en étant à l'abri de la lumière. Il peut donc être préformé, puis utilisé en fonction des besoins en nanoparticules. Les nanoparticules d'or formées sont assez stables dans le temps et malgré une sédimentation il est toujours possible de les redisperser de façon homogène.

Conclusion

6. Conclusion et perspectives

Ce travail a atteint deux objectifs très distincts mais reliés entre eux à travers l'exploitation des propriétés photo-chimiques et photophysiques du 9,10-diphénylanthracène.

Dans un premier temps, une nouvelle famille de cages moléculaires a été développée en exploitant la réactivité de la 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine. L'exploitation de la fermeture de cycle par métathèse (RCM) a permis la synthèse efficace de deux composés avec un rendement global supérieur à 50%. Enfin, la fonction de reconnaissance a été introduite par l'utilisation de fenêtre de type éthylène glycol. La photo-modulation a été assurée par la formation réversible de l'endopéroxyde du DPA. La stabilité du cycle de photo-modulation est comparable à celle du DPA libre avec en moyenne plus de 90% de réversibilité par cycle. La complexation de cations alcalins (sodium et césium(I)) a été effectuée avec succès dans le dichlorométhane avec des constantes d'association comprises entre 10^6 M^{-1} pour le césium(I) et 10^6 à 10^9 M^{-1} pour le sodium(I). Le suivi de la complexation a été effectué par émission de fluorescence et spectrométrie d'absorption UV-visible. Il a été démontré que la taille du cation influence la stœchiométrie maximale du complexe formé (1:2 avec le sodium et 1:1 avec le césium(I)). L'influence de la photo-modulation a pu être mise en évidence au moyen d'un dosage compétitif entre la cage et la cage endopéroxyde. Dans le cas des cations alcalins la présence la photo-oxydation entraine une augmentation de la constante d'association d'un facteur 10 à 20. L'hypothèse proposée est une contribution des oxygènes de l'endopéroxyde pour la complexation des cations permettant ainsi une meilleure stabilisation du complexe. La synthèse et les propriétés de ces nouvelles cages photo-modulables sont donc prometteuses. Néanmoins, quelques points demandent des recherches complémentaires.

- La purification des cages moléculaires est assez difficile (solubilité limitée, agrégation, résidus issus du catalyseur de Grubbs). L'utilisation d'une autre méthode pour neutraliser le catalyseur de Grubbs en fin de réaction ou l'utilisation d'un catalyseur supporté serait une alternative.[1]
- La structure tridimensionnelle des cages ou leurs complexes n'a pas pu être déterminée expérimentalement. Des mono-cristaux de la cage **G1H2** ont été obtenus

[1] (a) Ahmed, M.; Barrett, A. G. M.; Braddock, D. C.; Cramp, S. M.; Procopiou, P. A. *Tet. Lett.* **1999**, *40*, 8657–8662. (b) Allen, D. P.; Van Wingerden, M. M.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1261–1264. (c) Bru, M.; Dehn, R.; Teles, J. H.; Deuerlein, S.; Danz, M.; Müller, I. B.; Limbach, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11661–11671.

mais de taille insuffisante pour permettre une collecte complète en DRX. Des essais de cristallisation et de croissance cristalline sont donc à envisager.

- La complexation d'autres cations mono-chargés, tels que des ammoniums - en vue d'applications d'intérêt biologique - ou multichargés - en vue d'applications permettant la transition haut spin/bas spin par photo-modulation du DPA - seraient intéressants.[2]
- L'impact du BARF a été mis en avant sans pour autant être rationnalisé. La détermination de la cause de cet effet semble donc une priorité afin de pouvoir évaluer si d'autres contre-ions seraient susceptibles d'influencer la fluorescence des cages.
- Les cages synthétisées ne sont solubles que dans les solvants organiques peu polaires. Une nouvelle génération hydrosoluble serait une avancée majeure pour la reconnaissance d'espèces neutres en exploitant un effet hydrophobe.
- La mise en place de motifs de reconnaissance plus évolués que les éthers, tels que des amides ou des groupements chargés permettrait de nouvelles perspectives pour la reconnaissance de cibles autres que les cations alcalins.

Dans un second temps, un nouveau processus de réduction de l'or(III) a été conçu. Un dérivé du DPA portant des groupements thioéthers (**DPAS2**) s'est révélé être un excellent ligand pour l'or(III). La structure du complexe semble être de type dimère d'or(III) ponté. La complexation a pour effet de mettre à proximité immédiate (5 - 8 Å) le DPA et l'or(III) provoquant ainsi une extinction complète de la fluorescence de l'anthracène par un processus de transfert d'énergie. Malgré le faible recouvrement spectral du donneur et de l'accepteur, la proximité des espèces permet une efficacité et une constante de vitesse du transfert supérieure à 10^{10} s^{-1}. Le **DPAS2** permet la photo-sensibilisation de l'or(III) jusqu'à l'or(I) par oxydation sacrificielle du toluène. Ce dernier est ensuite réduit par réaction avec l'eau pour former de l'or(0). Le rendement quantique de photo-réduction a été estimé à 0,1. La réduction en or(0) permet la formation de nanoparticules nues cristallines de formes et de taille relativement contrôlée. Le fonctionnement catalytique du processus a pu être démontré en réalisant une expérience de photo-réduction en flux continu et le nombre de cycle catalytique maximum pour cette expérience non optimisée est supérieur à 280. Ce procédé de réduction de l'or(III) est le seul exemple à notre connaissance permettant la photo-réduction catalytique efficace de

[2] Thies, S.; Sell, H.; Bornholdt, C.; Schütt, C.; Köhler, F.; Tuczek, F.; Herges, R. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16358–16368.

l'or(III) en nanoparticules sans utilisation de réducteur sacrificiel externe ou de ligands stabilisants. Cependant, quelques points demanderaient des recherches complémentaires.

- L'étape limitante du processus est le relarguage de l'or(I). Ce problème a été partiellement résolu par ajout de germes dans le milieu. Il faudrait donc optimiser les conditions afin d'obtenir une croissance contrôlée.
- Le fait de pouvoir générer de l'or(I) à partir d'or(III) par réduction photo-induite peu cependant avoir un intérêt en catalyse. En effet, les propriétés de l'or(I) sont parfois différentes de celles de l'or(III). La synthèse d'oxazoles par cyclisation de propargyl amides en est un exemple.[3] Une étude préliminaire a donc été effectuée. En présence de **DPAS2**.2AuCl$_3$ la réaction conduit à la formation du composé insaturé endocyclique (**107**, Figure 6-1) comme attendu avec l'or(III). En revanche, avec le **DPAS2**.2AuCl, obtenu par réduction photo-induite, le composé insaturé exocyclique (**108**, Figure 6-2) est obtenu majoritairement et plus rapidement ce qui est en accord avec la réactivité de l'or(I). Il est donc possible de moduler la réactivité du catalyseur par irradiation. Ce processus est donc une application intéressante à développer.

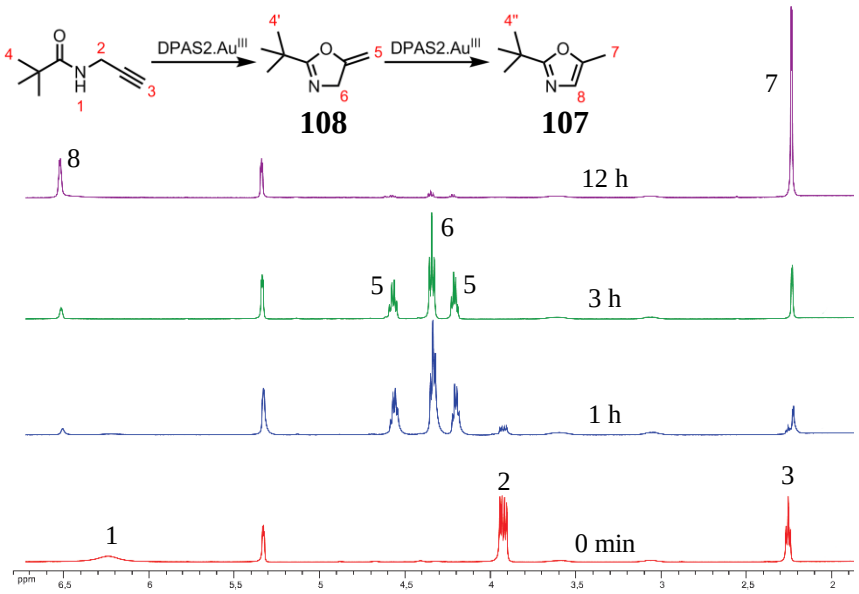


*Figure 6-1 : Suivi RMN ^{1}H (200 MHz, CD_2Cl_2/toluène-d_8) de la formation de l'oxazole endocyclique (1 mol% de **DPAS2**.Au^{III}, 0,15 M d'amide)*

[3] Weyrauch, J. P.; Hashmi, a S. K.; Schuster, A.; Hengst, T.; Schetter, S.; Littmann, A.; Rudolph, M.; Hamzic, M.; Visus, J.; Rominger, F.; Frey, W.; Bats, J. W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 956–63.

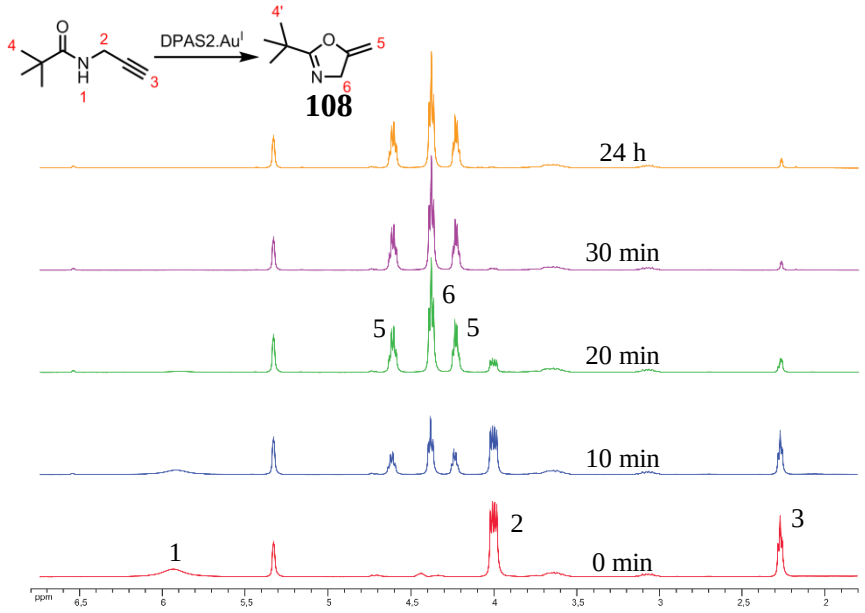


*Figure 6-2 : Suivi RMN ^{1}H (200 MHz, CD_2Cl_2/toluène-d_8) de la formation de l'oxazole exocyclique (1 mol% de **DPAS2**.Au^{I}, 0,15 M d'amide)*

- Il serait souhaitable d'améliorer le contrôle de la taille et de la forme des nanoparticules en fin de réduction. Pour cela un étude préliminaire sur l'impact de l'ajout de citrate de sodium (5 équivalents par or(III)) comme stabilisant dans la phase aqueuse juste avant l'irradiation a été réalisée. L'analyse par MET de la phase organique avant irradiation et de la phase aqueuse après, a permis de mettre en évidence une morphologie des nanoparticules d'or très différentes. Dans ce cas des « fils » d'or(0) de 3 nm de large sur plusieurs centaines de long sont obtenus après irradiation. De plus, l'analyse de la phase organique avant irradiation a permis de mettre en évidence des structures de type tubulaire. L'or(III) semble confiné dans les parois (plus foncé sur l'image). L'épaisseur de la paroi mesure 3 nm en moyenne ce qui correspond à la largeur des fils d'or(0) obtenus. Le citrate semble donc permettre la formation d'assemblages supramoléculaires en phase organique de type micelle ou vésicule et ainsi diriger la morphologie des nanoparticules. Ces premiers résultats sont très intéressants et l'influence d'un stabilisant sur la morphologie des objets sera donc à étudier plus en détail.

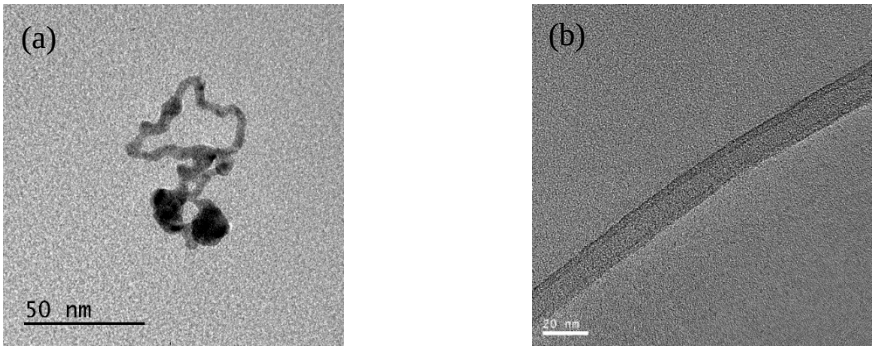


Figure 6-3 : Images MET de (a) nano-fils d'or(0) (b) nanotubes d'or(III)

- L'intérêt porté des nano-cristaux d'or depuis ces dernières années est en constante augmentation en raison de leurs propriétés intéressante en SERS (Surface-Enhanced Raman Spectroscopy).[4] L'étude de ces objets en vue d'application SERS sera donc à effectuer.
- L'optimisation du processus de génération en flux continu est un point clé permettant d'envisager la production de nanoparticules à grande échelle. Il s'agit du premier exemple permettant la photo-génération catalytique continue de nanoparticules d'or. Une optimisation de la réduction de l'or(I) ajouté à une séparation de la chambre de relarguage et de la chambre d'extraction permettrait en théorie de soutirer les nanoparticules d'or d'un côté et d'ajouter l'or(III) à réduire de l'autre.
- Dans ce projet seul l'or(III) a été étudié mais il est tout à fait possible d'étendre ce concept à d'autres métaux soit en étudiant le **DPAS2** vis-à-vis de A_g^+, Pd^{2+}, soit en modifiant les sites de complexation associés au DPA. Il serait alors intéressant de modifier le choix du fluorophore afin d'optimiser son recouvrement spectral avec l'accepteur métallique. De plus le choix du solvant devra être fait avec soin pour permettre son oxydation par le métal excité.

Finalement, nous avons revisité les propriétés d'une molécule connue depuis plus de 100 ans pour développer deux nouvelles applications originales et innovantes. L'une exploite la réactivité photochimique du DPA tandis que l'autre, ses propriétés photophysiques. Ces deux systèmes ouvrent donc de nouvelles perspectives dans le domaine des récepteurs photo-modulables de type cage moléculaire et dans celui, fort populaire, de la synthèse de nanoparticules d'or.

[4] Zhu, Z.; Meng, H.; Liu, W.; Liu, X.; Gong, J.; Qiu, X.; Jiang, L.; Wang, D.; Tang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1593–1596.

Experimental section

Experimental section

7. EXPERIMENTAL SECTION..... 7-1

7.1. CHEMICAL ACTINOMETRY 7-1

7.2. SYNTHESIS 7-2

7.2.1. Synthesis of amine derivatives 7-3

7.2.2. Synthesis of 9,10-diphenylanthracene derivatives 7-8

7.2.3. Triazine based Macrocycles 7-11

7.2.4. Cage using click chemistry 7-13

7.2.5. Cage using metathesis 7-15

7.2.5.1. Cage G1H2 7-15

7.2.5.2. Cage G2H2 7-18

7.2.6. Gold(III) ligands 7-21

7.3. ENDOPEROXIDE FORMATION 7-24

7.4. TITRATION EXPERIMENTS 7-25

7.4.1. General procedure for titration of cage G1H2 and G2H2 7-25

7.4.1. General procedure for competitive titration of cage G1H2 and G2H2 7-26

7.5. GOLD NANOPARTICLES SYNTHESIS 7-26

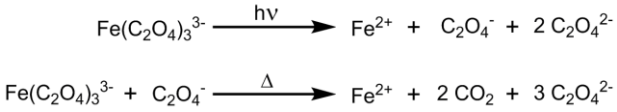
7. Experimental section

All commercially available chemicals were reagent grade and used without further purification. All solvents were distilled: dichloromethane and acetonitrile over calcium hydride, toluene over sodium and THF over sodium/benzophenone. Dry methanol and dry DMSO was purchased over molecular sieves. All other solvents were used without further purification. All reactions were carried out using standard Schlenk techniques under an argon or nitrogen atmosphere. Flash column chromatography was carried out on silica gel 230–400 mesh.

NMR Spectra were recorded on Bruker AvanceIII 200, AvanceII 300, AvanceII 400 or AvanceIII 600 spectrometers. Chemical shifts are defined with respect to TMS = 0 ppm for ^{1}H and ^{13}C NMR spectra and were measured relative to residual solvent peaks. The following abbreviations were used to describe the signals: s for singlet, d for doublet, t for triplet, q for quadruplet, m for multiplet, br for broad. ESI (electrospray ionization) and FD (field desorption) mass spectrometry were performed using a Qstar Mass Elite (Applied Biosystems). Elemental analysis was measured on a Thermo Fisher Scientific Flash 2000. UV-visible spectra were recorded at room temperature on a Varian Cary 5000 or Hitachi U3300 spectrometers using quartz cells (1 cm). Fluorescence emission spectra were recorded on a HORIBA JOBIN-YVON Fluorolog 3.

7.1. Chemical Actinometry

Quantum yield of the direct photo-oxygenation of cage **G2H2** and the photo-reduction of gold(III) were performed using chemical actinometry. Potassium ferrioxalate can be used as chemical actinometer up to 500 nm according to the following decomposition process:

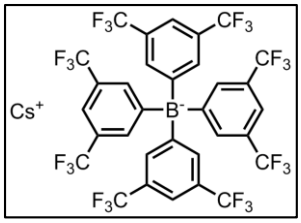


A "micro-version" of the Hatchard and Parker method was used as recommended by Fisher.[1] 3 mL of a 0.012 M solution of ferrioxalate in a spectrometric cell is irradiated at any wavelength between 254 and 436 nm, while an identical sample is maintained in the dark. At the end of irradiation, 0.5 mL of buffered phenanthroline solution is added and the absorbance at 510 nm measured. Inert atmosphere a temperature control are not necessary, moreover stirring is recommended. The irradiation time must be short to avoid more than 10% decomposition. The absorbance at 510 nm is directly correlated to the photo flux emitted by the lamp with the following equations:

$$moles\ Fe^{2+} = \frac{V \cdot \Delta A}{l \cdot \varepsilon_{510}} \qquad soit \qquad Nh\nu/t = \frac{moles\ Fe^{2+}}{\Phi_\lambda \cdot t \cdot F}$$

Moles of Fe^{2+} produced is given by the first equation, where V is the total volume (3.5 mL), l is the optical path and ε_{510} is the molar extinction coefficient of $Fe(phen)_3^{2+}$. So the photon flux (einstein) is deduced by the second one, where Φ_λ is the quantum yield of production of Fe^{2+} at λ, t is the irradiation time and F is the fraction of light absorbed by the solution ($F = 1 - 10^{-A}$).

7.2. Synthesis



Cesium tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate (97): A solution of NaBARF (200 mg, 0.23 mmol) was heated in milliQ water (90 mL) to 90°C. Then, a solution of cesium nitrate (220 mg, 1.1 mmol) in milliQ water (10 mL) was added and a white precipitate was formed instantly. The solution was heated at 90°C for 30 minutes and then cooled slowly to room temperature. The reaction mixture was filtered and the solid was washed with milliQ water (3×20 mL) and dried under vacuum for 48 hours. Cesium BARF is a white solid (216 mg, 94%).

^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 7.70 (m, C**H**, 8H), 7.67 (s, C**H**, 4H).

^{13}C NMR (100MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 162.3 (Cq, $^1J_{C\text{-}B}$ = 50 Hz), 135.4 (CH), 129.6 (Cq, $^2J_{CF}$ = 31 Hz), 125.2 (Cq, $^1J_{C\text{-}F}$ = 273 Hz), 118.0 (CH).

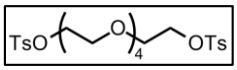
^{19}F NMR (376MHz, CD_3CN): δ (ppm) = -64.46 (s).

[1] Montalti, M.; Credi, A.; Prodi, L.; Gandolfi, T. *Handbook of Photochemistry, Third Edition*; Taylor & Francis, 2006.

^{11}B NMR (128MHz, CD_3CN): δ (ppm) = -6.70 (s).

^{133}Cs NMR (52MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 22.31 (s).

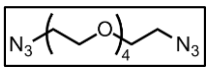
7.2.1. Synthesis of amine derivatives



Pentaethyleneglycol-ditosylate (44)[2]: To a cold solution (0°C) of pentaethyleneglycol (10 g, 42 mmol) in THF (75 mL) was added tosyl chloride (32 g, 170 mmol). The reaction mixture was stirred for 5 minutes, then a solution of potassium hydroxide (20 g, 340 mmol) in distilled water (50 mL) was dropwise added and the reaction mixture was kept at 0°C during the addition. Then the reaction was allowed to warm to room temperature and was stirred 12 hours. After concentration under reduced pressure, the residue was poured in an ammonium chloride solution (5 M, 100 mL). The aqueous phase was extracted with dichloromethane (5×50 mL). The organic phases were collected, dried and evaporated under reduced pressure. The product is a colorless oil (22.5 g, 98%).

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.77 (d, J = 8.3 Hz, C**H**, 4H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, C**H**, 4H), 4.13 (d, J = 4.8 Hz, TsOC**H$_2$**CH_2, 4H), 3.66 (d, J = 4,8 Hz, $TsOCH_2C$**H$_2$**, 4H), 3.58-3.55 (m, OC**H$_2$**C**H$_2$**O, 12H), 2.42 (s, C**H$_3$**, 6H).

HRMS (ESI): calcd for $C_{24}H_{34}O_{10}S_2$ m/z = 546.1593; found m/z = 569.1486 $[M + Na]^+$.

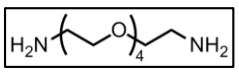


Pentaethyleneglycol-diazide (45)[2]: To a solution of **44** (11g, 20 mmol) in dry acetonitrile (50 mL) under argon was added sodium azide (6.5 g, 0.1 mol). The reaction mixture was refluxed for 18 hours. The reaction was cooled to room temperature and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified on chromatography column (silica gel, hexane:ethyl acetate, 25:75). The product is a colorless liquid (5.5 g, 95 %).

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.68 (t, J = 5.0 Hz, N_3CH_2C**H$_2$**, 4H), 3.65 (s, OC**H$_2$**C**H$_2$**O, 12H), 3.36 (t, J = 5.0 Hz, N_3C**H$_2$**CH_2, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 73.5 (CH_2), 71.5 (CH_2), 53.8 (CH_2N_3).

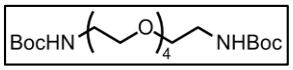
[2] Dorweiler, J. D.; Nemykin, V. N.; Ley, A. N.; Pike, R. D.; Berry, S. M. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 9365–76.

HRMS (ESI): calcd for $C_{10}H_{20}N_6O_4$ m/z = 288.1546; found m/z = 311.1437 $[M + Na]^+$.



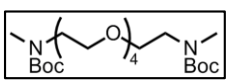
Pentaethyleneglycol-diamine (46)[2]: To a cold suspension (-20°C) of $LiAlH_4$ (2.3 g, 60 mmol) in dry THF (200 mL) under argon was dropwise added a solution of **45** (12 g, 40 mmol) in dry THF (100 mL). Then reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 12 hours. The reaction mixture was cooled to 0°C and a solution of sodium hydrogenocarbonate (10 %, 10 mL) was dropwise added and the reaction was stirred until the gray suspension turn white. The reaction mixture was filtered and the solid was washed with dry THF (2×50 mL). The filtrate was evaporated under reduced pressure to yield a pale yellow oil (9.1 g, 96 %).

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.60 - 3.55 (m, OC**H**$_2$C**H**$_2$O, 12H), 3.44 (t, J = 5.2 Hz, NH_2CH_2C**H**$_2$, 4H), 2.79 (t, J = 5.2 Hz, NH_2C**H**$_2CH_2$, 4H), 1.50 (s, N**H**$_2CH_2CH_2$, 4H).
MS (ESI): calcd for $C_{10}H_{24}N_2O_4$ m/z = 236.2; found m/z = 222.2 $[M - NH_2 + H]^+$.



Pentaethyleneglycol-di-*tert*-butylcarbamate (47): To a cold solution (0°C) of di-*tert*-butyldicarbonate (11 g, 50 mmol) in THF (75 mL) was added a solution of **46** (5 g, 21 mmol) in THF (25 mL) and sodium hydrogenocarbonate (8.4 g, 100 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 4 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure then the residue was suspended in diethyl ether (50 mL) and washed with distilled water (100 mL) and brine (100 mL). The organic phases were collected and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on chromatography column (silica gel, hexane:ethyl acetate:methanol, 50:40:10) to yield a colorless oil (8.8 g, 96 %).

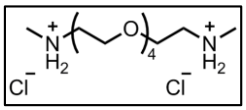
^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 5.05 (br, N**H**, 2H), 3.70 - 3.57 (m, OC**H**$_2$C**H**$_2$O, 12H), 3.52 (t, J = 5.1 Hz, NCH_2C**H**$_2$, 4H), 3.30 (m, NC**H**$_2CH_2$, 4H), 1.42 (s, C**H**$_3$, 18H).
HRMS (ESI): calcd for $C_{20}H_{40}N_2O_8$ m/z = 436.5402; found m/z = 459.2684 $[M + Na]^+$.



Pentaethyleneglycol-di-*tert*-butyl-*N*-methylcarbamate (48): To a suspension of sodium hydride (60% in mineral oil, 5 g, 120 mmol) in anhydrous THF (200 mL) under nitrogen at 0°C was added dropwise a solution of **47** (13 g, 30 mmol) in anhydrous THF (50 mL). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 hours. The reaction mixture was cooled to about 10°C and iodomethane (15 mL, 240 mmol) was dropwise added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 4 hours. The reaction was quenched by dropwise

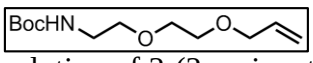
addition at 0°C of an aqueous mixture of ammonium chloride and sodium thiosulfate (saturated solution, 1:1, 200 mL). The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was extracted with diethyl ether (4×50 mL), dried over magnesium sulfate and evaporated under reduced pressure. The colorless oil was purified on chromatography column (silica gel, hexane:ethyl acetate, 50:40). The product is a colorless oil (13.7 g, 98%).

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.70 - 3.57 (m, OC**H**$_2$C**H**$_2$O, 12H), 3.56 (t, J = 5.7 Hz, NCH$_2$C**H**$_2$, 4H), 3.36 (m, NC**H**$_2$CH$_2$, 4H), 2.88 (s, NC**H**$_3$, 6H), 1.43 (s, C**H**$_3$, 18H).
HRMS (ESI): calcd for $C_{22}H_{44}N_2O_8$ m/z = 464.5934; found m/z = 487.2982 $[M + Na]^+$, 365.2652 $[M - Boc + Na]^+$.



Pentaethyleneglycol-diammonium dichloride (49)[3]: To a solution of **48** (10 g, 21.5 mmol) in anhydrous diethyl ether (10 mL) was added a solution of hydrogen chloride in 1,4-dioxane (4 M, 50 mL). The reaction mixture was stirred for 24 hours, then the volatile materials were evaporated and the product was dried for 12 hours under reduced pressure. The product is a white hygroscopic solid (7.2 g, 99%).

^{1}H NMR (300MHz, D_2O): δ (ppm) = 3.82 (t, J = 4.9 Hz, C**H**$_2$CH$_2$N, 4H), 3.77 – 3.69 (m, C**H**$_2$O, 12H) 3.29 (t, J = 4.9 Hz, C**H**$_2$N, 4H), 2,78 (s, C**H**$_3$, 6H). ^{13}C NMR (75MHz, D_2O): δ (ppm) = 69.6 (CH2), 65.3 (CH2), 48.4 (CH2), 32.7 (CH3).



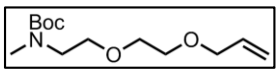
***tert*-butyl (2-(2-(allyloxy)ethoxy)ethyl)carbamate (80):** To a solution of 2-(2-aminoethoxy)ethanol (20 mL, 0.2 mol) in THF (50 mL) at 0°C was added dropwise a solution of di-tert-butyl-dicarbonate (43 g, 0.2 mol) in THF (50 mL) over 1 hour. The reaction mixture was then allowed to stir at room temperature for 2 hours. Then allyl bromide (52 mL, 0.6 mol) was added, the reaction mixture was cooled to 0°C and a solution of sodium hydroxide (16 g, 0.4 mmol) in deionized water (50 mL) was added dropwise over 2 hours. The reaction mixture was then allowed to stir at room temperature for 12 hours. Then a saturated aqueous solution of ammonium chloride (100 mL) was added to the reaction mixture and the biphasic mixture was concentrated under reduced pressure to remove the THF. The aqueous residue was extracted with diethyl ether (5×50 mL), dried over

[3] Shan, M.; Carlson, K. E.; Bujotzek, A.; Wellner, A.; Gust, R.; Weber, M.; Katzenellenbogen, J. A.; Haag, R. *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 707–715.

magnesium sulfate, and evaporated to yield a pale yellow oil which was purified on chromatography column (silica gel, hexane:ethyl acetate, 80:20) to yield a colorless oil (40.2 g, 81%).

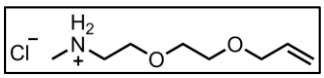
^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 5.93-5.78 (m, H_2C=C**H**-C, 1H), 5.25-5.09 (m, **H_2**C=CH, 2H), 5.01 (br, N**H**, 1H), 3.96 (dt, J_d= 5.6 Hz, J_t= 1.3 Hz, C**H_2**-CH, 2H), 3.59-3.50 (m, C**H_2**O, 4H), 3.48 (t, J = 5.2Hz, NCH_2C**H_2**, 2H), 3.25 (m, NC**H_2**, 2H), 1.37 (s, C**H_3**, 9H).
^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 156.1 (Cq), 134.7 (CH), 117.3 (CH2), 72.3 (CH2), 70.4 (CH2), 70.3 (CH2), 69.4 (CH2), 40.5 (CH2), 28.5 (CH3).

HRMS (ESI): calcd for $C_{12}H_{23}NO_4$ m/z = 245.1627; found m/z = 212.0923 [M – tBu + Na]$^+$, 268.1517 [M + Na]$^+$.



***Tert* - butyl (2 - (2 - (allyloxy) ethoxy)ethyl)(*N* - methyl)carbamate (81):** To a suspension of sodium hydride (60% in mineral oil, 4g, 100 mmol) in anhydrous THF (250 mL) under nitrogen at 0°C was added dropwise a solution of **80** (12.5 g, 50 mmol) in anhydrous THF (50 mL). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour. The reaction mixture was cooled to about 10°C and iodomethane (12.5 mL, 200 mmol) was dropwise added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 hours. The reaction was quenched by dropwise addition at 0°C of an aqueous mixture of ammonium chloride and sodium thiosulfate (saturated solution, 1:1, 200 mL). The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was extracted with diethyl ether (3×50 mL), dried over magnesium sulfate and evaporated under reduced pressure. The colorless oil was purified on chromatography column (silica gel, hexane:ethyl acetate, 80:20) to remove the mineral oil. The product is a colorless oil (12.58 g, 97%).

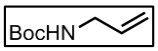
^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 5.97-5.76 (m, H_2C=C**H**-C, 1H), 5.31-5.08 (m, **H_2**C=CH, 2H), 3.99 (dt, J_d= 5.8 Hz, J_t= 1.3 Hz, C**H_2**-CH, 2H), 3.62-3.50 (m, C**H_2**-O, 6H), 3.36 (t, J = 5.7 Hz, C**H_2**-N, 2H), 2.88 (s, N-C**H_3**, 3H), 1.42 (s, C**H_3**, 9H).
HRMS (ESI): calcd for C13H25NO4 m/z = 259.1784; found m/z = 226.1065 [M – tBu + Na]$^+$, 282.1668 [M + Na]$^+$.



2-(2-(allyloxy)ethoxy)-*N*-methylethane ammonium chloride (82): To a solution of **81** (10 g, 39 mmol) in anhydrous diethyl ether (10 mL) was added a solution of hydrogen chloride in 1,4-dioxane (4 M, 40 mL). The

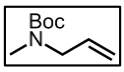
reaction mixture was stirred for 12 hours, then the volatile materials was evaporated. The product was dried for 12 hours under reduced pressure and obtained as a viscous oil (7.4 g, 98%).

^{1}H NMR (300MHz, D_2O): δ (ppm) = 6.01-5.82 (m, H_2C=C**H**-C, 1H), 5.42-5.11 (m, **H_2**C=CH, 2H), 4.01 (dt, J_d= 5.7 Hz, J_t= 1.4 Hz, C**H_2**-CH, 2H), 3.82 (t, J = 5.0 Hz, C**H_2**CH_2N, 2H), 3.74 – 3.65 (m, C**H_2**O, 4H) 3.31 (t, J = 4.9 Hz, C**H_2**N, 2H), 2,78 (s, C**H_3**, 3H).



***tert*-butyl allylcarbamate (50)[4]:** To a solution of allylamine (1.50 mL, 20 mmol) in THF (25 mL) at 0°C was added dropwise a solution of di-tert-butyl-dicarbonate (3.4 g, 20 mmol) in THF (25 mL) over 1 hour. The reaction mixture was then allowed to stir at room temperature for 12 hours. Then a saturated aqueous solution of ammonium chloride (100 mL) was added to the reaction mixture and the biphasic mixture was concentrated under reduced pressure to remove the THF. The aqueous residue was extracted with diethyl ether (5x50 mL), dried over magnesium sulfate, and evaporated to yield colorless crystals (3.1 g, 98%).

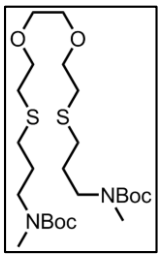
^{1}H NMR (200MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 5.77 (m, C=C**H**, 1H), 5.11 (m, C=C**H_2**, 2H), 4.62 (br, N**H**, 1H), 3.71 (t, J = 4.8 Hz, C**H_2**N, 2H), 1.42 (s, C**H_3**, 9H).



***tert*-butyl allyl(*N*-methyl)carbamate (51)[5]:** To a suspension of sodium hydride (60% in mineral oil, 4g, 100 mmol) in anhydrous THF (250 mL) under nitrogen at 0°C was added dropwise a solution of **50** (10 g, 64 mmol) in anhydrous THF (50 mL). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour. The reaction mixture was cooled to about 10°C and iodomethane (12.5 mL, 200 mmol) was dropwise added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 hours. The reaction was quenched by dropwise addition at 0°C of an aqueous mixture of ammonium chloride and sodium thiosulfate (saturated solution, 1:1, 200 mL). The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was transferred in a separatory funnel, extracted with diethyl ether (3×50 mL), dried over magnesium sulfate and evaporated under reduced pressure. The colorless oil was purified on chromatography column (silica gel, hexane:ethyl acetate, 80:20) to remove the mineral oil. The product is a colorless oil (10.7 g, 98%).

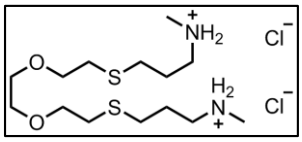
[4] Tayama, E.; Sugai, S. *Tet. Lett.* **2007**, *48*, 6163–6166.
[5] Somi Reddy, M.; Narender, M.; Nageswar, Y. V. D.; Rama Rao, K. *Synlett* **2006**, *2006*, 1110–1112.

^{1}H NMR (200MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 5.76 (m, C=C**H**, 1H), 5.11 (m, C=C**H$_2$**, 2H), 3.80 (d, J = 4.9 Hz, C**H$_2$**N, 2H), 2.81 (s, C**H$_3$**, 3H) 1.42 (s, C**H$_3$**, 9H).



7,10 - dioxa - 4,13 - dithiahexadecane - 1,16 - di - (*N* - methyl - *tert* - butyl carbamate) (52): To a degassed mixture of 3,6-Dioxa-1,8-octanedithiol (3.3 mL, 20 mmol) and tert-butyl allyl(methyl)carbamate (6.9 g, 40 mmol) was added Irgacure 651 (1 mol%, 103 mg, 0.4 mmol). The reaction mixture was irradiated at 365 nm for 2 hours and stirred for 12 hours. The product was used without further purification as a colorless oil (10.5 g, 100%).

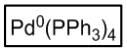
^{1}H NMR (200MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.63 (t, J = 6.9 Hz, C**H$_2$**O, 4H), 3.61 (s, C**H$_2$**O, 4H), 3.28 (t, J = 6.9 Hz, C**H$_2$**N, 4H), 2.84 (s, C**H$_3$**, 3H), 2.71 (t, J = 6.9 Hz, C**H$_2$**S, 4H), 2.53 (t, J = 6.9 Hz, C**H$_2$**S, 4H), 1.79 (m, C**H$_2$**, 4H), 1.45 (s, C**H$_3$**, 9H).
HRMS (ESI): calcd for $C_{24}H_{48}N_2O_6S_2$ m/z = 524.2954; found m/z = 547.2858 $[M+Na]^+$.



7,10 - dioxa - 4,13 - dithia hexadecane - 1,16-di- (*N* - methyl - ammonium) dichloride (53): To a solution of **52** (2.6 g, 5 mmol) in anhydrous diethyl ether (10 mL) was added a solution of hydrogen chloride in 1,4-dioxane (4 M, 10 mL). The reaction mixture was stirred for 12 hours, then the volatile materials was evaporated and the product was dried for 12 hours under reduced pressure. The product is a highly hygroscopic solid (1.98 g, 99%).

^{1}H NMR (200MHz, methanol-*d_4*): δ (ppm) = 3.67 (t, J = 6.9 Hz, C**H$_2$**O, 4H), 3.61 (s, C**H$_2$**O, 4H), 3.10 (t, J = 6.9 Hz, C**H$_2$**N, 4H), 2.73 (t, J = 6.9 Hz, C**H$_2$**S, 4H), 2.70 (s, C**H$_3$**, 3H), 2.68 (t, J = 6.9 Hz, C**H$_2$**S, 4H), 1.96 (m, C**H$_2$**, 4H).
HRMS (ESI): calcd for $C_{14}H_{34}N_2O_2S_2$ m/z = 326.2051; found m/z = 325.1987 $[M-H]^+$.

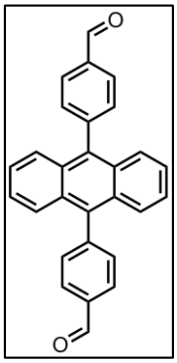
7.2.2. Synthesis of 9,10-diphenylanthracene derivatives



Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)[6]: To a suspension of Palladium (II) chloride (355 mg, 2 mmol) in dry dimethylsulfoxide (140 mL) was added triphenylphosphine (2.63g, 10 mmol). The reaction mixture was quickly heated to 140°C and this temperature was kept until the reaction mixture become orange/red transparent

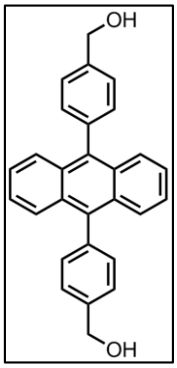
[6] Mihigo, S. O.; Mammo, W.; Bezabih, M.; Andrae-Marobela, K.; Abegaz, B. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2464–2473.

without solid in suspension. The temperature was decreased to 100°C and hydrazine hydrate (0.5 mL, 10 mmol) was added. Instantly a yellow precipitate was formed and the reaction mixture was stirred for 10 minutes. The temperature was slowly decreased to 0°C then the solid was filtered and washed with absolute ethanol (20 mL) and diethyl ether (20 mL). The yellow crystalline solid (2.2 g, 95%) was dried under reduced pressure and was stored under argon at -18°C in a schlenk tube.



9,10-di(4-formylphenyl)anthracene (38)[7]: To a solution of 4-formylphenyl boronic acid (10 g, 66.7 mmol) in a mixture of toluene (80 mL), water (40 mL) and ethanol (20 mL) in the dark under argon atmosphere was added 9,10-dibromoanthracene (10 g, 29.8 mmol) and potassium carbonate (20 g, 144.7 mmol). The reaction mixture was degassed by argon bubbling for 1 hour. Then solid tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) (689 mg, 0.60 mmol) was added and the reaction mixture was heated to reflux for 48 hours. The reaction mixture was allowed to cool at room temperature, filtered and the solid was washed with toluene (10 mL), ethanol (25 mL), water (50 mL), ethanol (50 mL) and dried under vacuum for 24 hours. The product is a yellow crystalline solid (11.28 g, 98%).

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 10.20 (s, C**H**O, 2H), 8.13 (d, J = 8.1 Hz, C**H**, 4H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, C**H**, 4H), 7.60 (m, C**H**, 4H), 7.35 (m, C**H**, 4H).
^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 192.2 (CHO), 146.0 (Cq), 136.4 (Cq), 136.0 (Cq), 132.3 (CH), 130.1 (CH), 129.6 (CH), 126.7 (CH), 125.9 (CH).
HRMS (FD): calcd for $C_{28}H_{18}O_2$ m/z = 386.1307; found m/z = 386.1325 $[M]^{+\cdot}$.

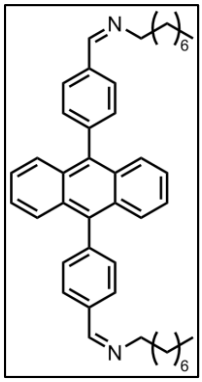


9,10-di(4-hydroxymethylphenyl)anthracene (39): To a suspension of **38** (2 g, 5.2 mmol) in dry methanol (20 mL) at 0°C was added solid sodium borohydride. The reaction mixture was vigorously stirred for 12 hours. Then the suspension was filtered and the solid was washed with methanol (100 mL) and dried under vacuum for 12 hours to yield a white powder (2 g, 99%).

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-*d_6*): δ (ppm) = 7.60 (m, C**H**, 8H), 7.41 (m, C**H**, 8H), 5.35 (t, J = 5.7 Hz, O**H**, 2H), 4.70 (d, J = 5.7 Hz, C**H**$_2$, 4H).

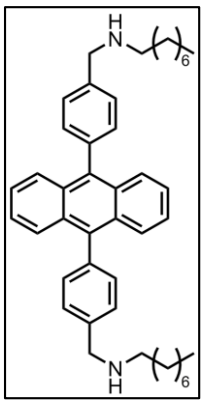
[7] Kotha, S.; Ghosh, A. K. *Synlett* **2002**, *2002*, 451–452.

^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ (ppm) = 140.2 (Cq), 138.0 (Cq), 137.6 (Cq), 130.9 (CH), 129.7 (Cq), 128.0 (CH), 126.9 (CH), 125.4 (CH), 66.5 (CH_2).
HRMS (ESI): calcd for $C_{28}H_{22}O_2$ m/z = 390.1620; found m/z = 413.1327 $[M+Na]^+$, 803.2722 $[2M+Na]^+$.



9,10-di(4-(octylimino)methylphenyl)anthracene (40): To a suspension of **38** (5 g, 12.9 mmol) in dry methanol (30 mL) was added n-octylamine (12.8 mL, 77.4 mmol). The reaction mixture was vigorously stirred at room temperature for 48 hours. Dry methanol (30 mL) was added, the reaction mixture was filtered and the solid was washed with methanol (3×50 mL) to remove the excess of amine. The solid was dried under vacuum for 12 hours to yield a pale yellow powder (7.75 g, 99%).

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.44 (s, C**H**=N, 2H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, C**H**, 4H), 7.67 (m, C**H**, 4H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, C**H**, 4H), 7.31 (m, C**H**, 4H), 3.69 (t, J = 7.0 Hz, C**H**$_2$N, 4H), 1.76 (m, C**H**$_2$, 4H), 1.50-1.20 (m, C**H**$_2$, 20H).
^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 160.6 (CHN), 141.6 (Cq), 136.9 (Cq), 136.0 (Cq), 131.9 (CH), 129.9 (Cq), 128.3 (CH), 127.0 (CH), 125.4 (CH), 62.2 (CH_2), 32.1 (CH_2), 31.3 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 27.7 (CH_2), 22.9 (CH_2), 14.4 (CH_3).
HRMS (FD): calcd for $C_{44}H_{52}N_2$ m/z = 608.4130; found m/z = 608.4135 $[M]^{+\cdot}$.



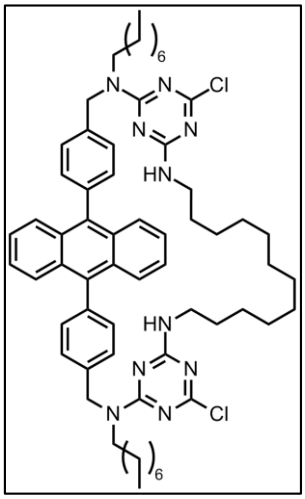
9,10-di(4-(octylamino)methylphenyl)anthracene (41): To a cold solution of sodium borohydride (3 g, 79.3 mmol) in dry methanol (100 mL) at 0°C under nitrogen atmosphere was added dropwise a solution of **40** (5 g, 8.2 mmol) in dichloromethane (100 mL) over 2 hours. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 12 hours. The reaction was quenched by dropwise addition of 2 N aqueous solution of hydrochloric acid (50 mL) at 0°C. Then, the volatile materials were removed under reduced pressure and the residue was suspended in 1 M aqueous solution of sodium hydroxide (150 mL). The yellow solid was filtered and washed with 1 M aqueous solution of sodium hydroxide (2×50 mL), water (3×50 mL) and dry under vacuum for 12 hours. The yellow solid was recrystallized from boiling ethanol (60 mL) to yield yellow crystals (4.85g, 97%).

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.69 (m, C**H**, 4H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, C**H**, 4H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, C**H**, 4H), 7.30 (m, C**H**, 4H), 3.95 (s, PhC**H**$_2$, 4H), 2.77 (t, J = 7.1 Hz, C**H**$_2$N, 4H), 1.60 (m, C**H**$_2$CH$_2$N, 4H), 1.46-1.24 (m, C**H**$_2$, 20H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, C**H**$_3$, 6H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 140.1 (Cq), 137.8 (Cq), 137.2 (Cq), 131.5 (CH), 130.1 (Cq), 128.3 (CH), 127.2 (CH), 125.1 (CH), 54.3 (CH_2), 50.1 (CH_2), 32.1 (CH_2), 30.4 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.5 (CH_2), 27.7 (CH_2), 22.9 (CH_2), 14.3 (CH_3).

HRMS (FD): calcd for $C_{44}H_{56}N_2$ m/z = 612.4443; found m/z = 612.4437 $[M]^{+\cdot}$.

7.2.3. Triazine based Macrocycles

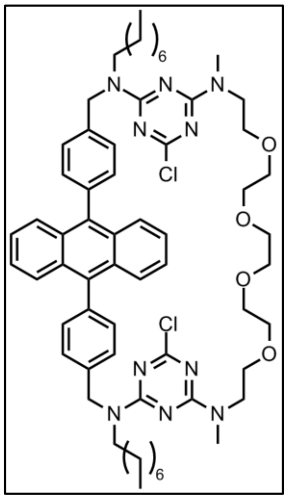


Macrocycle C12 (54): To a cold solution of 1,3,5-trichloro-*s*-triazine (184 mg, 1 mmol) in anhydrous THF (50 mL) was added a solution of **41** (306 mg, 0.5 mmol) and DIPEA (175 µL, 1 mmol) in anhydrous THF (50 mL). The reaction mixture was stirred 2 hours at room temperature. Then a solution of 1,12-diaminododecane (100 mg, 0.5 mmol) and *N*,*N*-diisopropyl-ethylamine (175 µL, 1mmol) in anhydrous THF (50 mL) was added, followed by cesium carbonate (3.25 g, 10 mmol) addition. The reaction mixture was stirred at 50°C for12 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was suspended in water (150 mL) and extracted with dichloromethane (4×40 mL). The organic phases were collected, dried, and evaporated. The residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate, 60:40) to yield a white solid (508 mg, 98 %).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.64 (m, C**H**, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, C**H**, 3H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, C**H**, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, C**H**, 3H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, C**H**, 1H), 7.28 (m, C**H**, 1H), 7.15 (m, C**H**, 3H), 7.09 (m, C**H**, 3H), 5.50 (br, N**H**, 2H), 4.83 (s, PhC**H**$_2$, 4H), 3.81 (m, NC**H**$_2$, 4H), 3.28 (m, C**H**$_2$N, 1H), 3.17 (m, C**H**$_2$N, 3H), 1.71 (m, C**H**$_2$, 4H), 1.45-1.20 (m, C**H**$_2$, 20H), 1.11 (m, C**H**$_2$, 4H), 0.97 - 0.54 (m, 22H, C**H**$_3$ and C**H**$_2$).

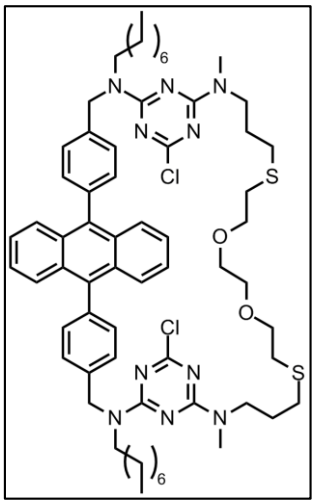
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 169.0 (Cq), 168.9 (Cq), 165.6 (Cq), 165.4 (Cq), 140.6 (Cq), 138.6 (Cq), 138.0 (Cq), 137.8 (Cq), 136.7 (Cq), 131.7 (CH), 130.0 (Cq), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.2 (CH), 126.1 (CH), 125.2 (CH), 123.6 (CH), 51.8 (CH_2), 51.5 (CH_2),

49.0 (CH_2), 48.9 (CH_2), 41.6 (CH_2), 32.1 (CH_2), 30.5 (CH_2), 30.3 (CH_2), 30.1 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.5 (CH_2), 28.4 (CH_2), 27.7 (CH_2), 27.1 (CH_2), 22.9 (CH_2), 14.4 (CH_3).
MS (MALDI-TOF): calcd for $C_{62}H_{80}Cl_2N_{10}$ m/z = 1034.5; found m/z = 1035.5 $[M+H]^+$.



Macrocycle C14 (55): To a cold solution of 1,3,5-trichloro-*s*-triazine (370 mg, 2 mmol) in anhydrous THF (50 mL) was added a solution of **41** (613 mg, 1 mmol) and DIPEA (350 µL, 2 mmol) in anhydrous THF (50 mL). The reaction mixture was stirred 2 hour at room temperature. Then a solution of **49** (338 mg, 1 mmol) and *N*,*N*-diisopropyl-ethylamine (350 µL, 2mmol) in anhydrous THF (50 mL) was added, followed by cesium carbonate (3.25 g, 10 mmol) addition. The reaction mixture was stirred at 40°C for 24 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was suspended in water (150 mL) and extracted with diethyl ether (4×40 mL). The organic phases were collected, dried, and evaporated. The residue was purified on chromatography column (silica gel, toluene:ethyl acetate, 60:40) to yield a white solid (660 mg, 60 %).

^{1}H NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.60 (d, J = 8.3 Hz, C**H**, 4H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, C**H**, 4H), 7.19 (m, C**H**, 4H), 7.12 (m, C**H**, 4H), 4.79 (s, PhC**H$_2$**, 4H), 3.87 - 3.48 (m, C**H$_2$**, 10H), 3.26 - 2.96 (m, C**H$_2$**, 20H), 1,70 (m, 4H, C**H$_2$**), 1.42 - 1.21 (m, C**H$_2$**, 20H) , 0.87 (t, J = 6.6 Hz, C**H$_3$**, 6H).
^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 169.4 (Cq), 164.9 (Cq), 164.7 (Cq), 140.3 (Cq), 138.8 (Cq), 131.3 (Cq), 127.6 (CH), 125.9 (CH), 123.3 (CH), 70.2 (CH_2), 70.0 (CH_2), 69.9 (CH_2), 69.3 (CH_2), 68.4 (CH_2), 51.1 (CH_2), 49.1 (CH_2), 48.6 (CH_2), 36.3 (CH_3), 31.9 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 28.3 (CH_2), 26.9 (CH_2), 22.7 (CH_2), 14.1 (CH_3).
HRMS (FD): calcd for $C_{62}H_{80}Cl_2N_{10}O_4$ m/z = 1098.5741; found m/z = 1098.5737 $[M]^{+\cdot}$.



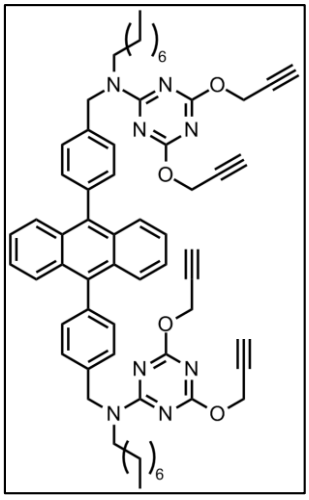
Macrocycle C16 (56): To a cold solution of 1,3,5-trichloro-*s*-triazine (370 mg, 2 mmol) in anhydrous THF (50 mL) was added a solution of **41** (613 mg, 1 mmol) and DIPEA (350 µL, 2 mmol) in anhydrous THF (50 mL). The reaction mixture was stirred 2 hour at room temperature. Then a solution **53** (398 mg, 1 mmol) and *N*,*N*-diisopropyl-ethylamine (350 µL, 2mmol) in anhydrous THF (50 mL was added, followed by cesium carbonate (3.25 g, 10 mmol) addition. The reaction mixture was stirred at 50°C for12 hours. The solvent was removed and reduced pressure and the residue was suspended in water (150 mL) and extracted with dichloromethane (4×40 mL). The organic phases was collected, dried, and evaporated. The residue was purified on chromatography column (silica gel, hexane:ethyl acetate, 30:70) to yield a highly light sensitive white solid (545 mg, 47 %).

^{1}H NMR (400MHz, Acetone-*d*$_6$): δ (ppm) = not reported spectrum as the existence of rotamers induced complex signals.

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone-d$_6$): δ (ppm) = 170.1 (Cq), 166.2 (Cq), 165.9 (Cq), 139.3 (Cq), 138.3 (Cq), 137.8 (Cq), 136.7 (Cq), 132.3 (CH), 130.9 (Cq), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 126.2 (CH), 71.2 (CH_2), 70.2 (CH_2), 51.5 (CH_2), 49.0 (CH_2), 48.6 (CH_2), 35.2 (CH_3), 32.7 (CH_2), 32.1 (CH_2), 28.7 (CH_2), 28.0 (CH_2), 27.6 (CH_2), 23.4 (CH_2), 14.5 (CH_3).

HRMS (FD): calcd for $C_{64}H_{84}Cl_2N_{10}O_2S_2$ m/z = 1158.5597; found m/z = 1158.5565 $[M]^{\cdot+}$.

7.2.4. Cage using click chemistry



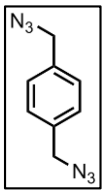
Tetra-alkyne precursor (72): To a cold solution of 1,3,5-trichloro-*s*-triazine (370 mg, 2 mmol) in anhydrous THF (30 mL) was added a solution of **41** (613 mg, 1 mmol) and DIPEA (350 µL, 2 mmol) in anhydrous THF (10 mL). The reaction mixture was stirred 2 hour at room temperature. Then propargyl alcohol (1.1 mL, 20 mmol) was added followed by the solid addition of cesium carbonate (2.8 g, 20 mmol). The reaction mixture was heated to reflux for 24 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, filtered and the solvent was removed and

reduced pressure. The residue was purified on chromatography column (silica gel, dichloromethane) to yield a white solid (930 mg, 94 %).

^{1}H NMR (200MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.67 (m, C**H**, 4H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, C**H**, 4H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, C**H**, 4H), 7.32 (m, C**H**, 4H), 5.03 (s, PhC**H$_2$**, 4H), 5.00 (t, J = 2.5 Hz, OC**H$_2$**, 8H), 3.70 (t, J = 7.4 Hz, NC**H$_2$**, 4H), 2;47 (m, C**H**, 4H), 1.70 (m, C**H$_2$**, 4H), 1.45-1.14 (m, CH2, 20H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, C**H$_3$**, 6H).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 171.4 (Cq), 171.2 (Cq), 167.4 (Cq), 138.2, 136.8, 131.5, 129.9, 127.7, 126.9, 125.1, 78.1, 75.0, 74.9, 54.8, 50.1, 47.3, 31.9, 29.4, 29.3, 27.4, 27.0, 22.7, 14.1.

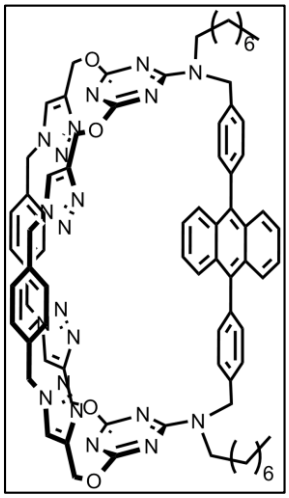
MS (MALDI-TOF): calcd for $C_{62}H_{66}N_8O_4$ m/z = 986.5; found m/z = 987.5 $[M+H]^{+\cdot}$.



1,4-bis(azidomethyl)benzene (73)[8]: To a solution of 1,4-bis(bromomethyl)benzene (2.6 g, 10 mmol) in dry acetonitrile (30 mL) under argon was added sodium azide (2.6 g, 40 mmol). The reaction mixture was heated to reflux for 16 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and was quenched by dropwise addition of water (50 mL). The solvent was carefully evaporated under reduced pressure (explosion hazard) and the residue was extracted with dichloromethane (3×20 mL). The organic phases were collected, dried, and evaporated to yield pale yellow crystals (1.8g, 98 %).

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.34 (s, C**H**, 4H), 4.35 (s, C**H$_2$**, 4H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 135.6 (Cq), 128.7 (CH), 54.4 (CH_2).



Cage-Click (74): To a degassed solution of **72** (99 mg, 0.1 mmol) and **73** (38 mg, 0.2 mmol) in toluene (100 mL) in the dark under argon was added copper(I) acetate (20 mol%, 3 mg, 0.02 mmol). The reaction was heated to reflux and stirred for 24 hours under argon. The mixture was concentrated under vacuum and the residue was purified on chromatography column (silica gel, dichloromethane/methanol, 90:10) to yield a white solid (5 mg, 5%).

[8] Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2113–2116.

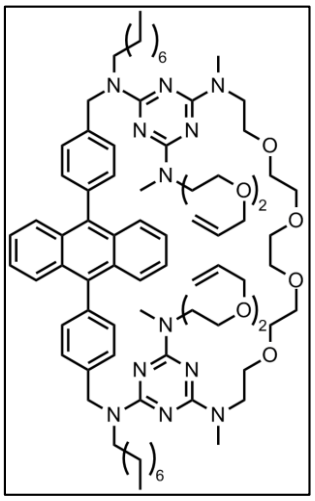
^{1}H NMR (600MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.69 (m, C**H**, 4H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, C**H**, 4H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, C**H**, 4H), 7.36 (m, C**H**, 4H), 7.26-7.21 (m, C**H**, 8H), 6.89 (s, C**H**, 2H), 6.86 (s, C**H**, 2H), 5.57 (br, C**H$_2$**, 8H), 5.50 (s, C**H$_2$**, 4H), 5.41 (s, C**H$_2$**, 4H), 4.94 (s, C**H$_2$**, 4H), 3.63 (t, J = 7.3 Hz, C**H$_2$**, 4H), 1.43-1.30 (m, CH2, 24H), 0.93 (t, J = 6.8 Hz, C**H$_3$**, 6H).

^{13}C NMR (150 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 171.4 (Cq), 171.3 (Cq), 166.6 (Cq), 145.4 (Cq), 138.0 (Cq), 137.2 (Cq), 136.7 (Cq), 135.9 (Cq), 135.8 (Cq), 131.5 (CH), 129.9 (Cq), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 127.6 (CH), 126.8 (CH), 125.1 (CH), 121.73 (CH), 121.5 (CH), 54.3 (CH_2), 60.6 (CH_2), 53.4 (CH_2), 50.1 (CH_2), 47.4 (CH_2), 31.9 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 27.4 (CH_2), 27.0 (CH_2), 22.7 (CH_2), 13.9 (CH_3).

HRMS (FD): calcd for $C_{78}H_{82}N_{20}O_4$ m/z = 1362.6828; found m/z = 1362.6832 $[M]^{+\cdot}$.

7.2.5. Cage using metathesis

7.2.5.1. Cage G1H2

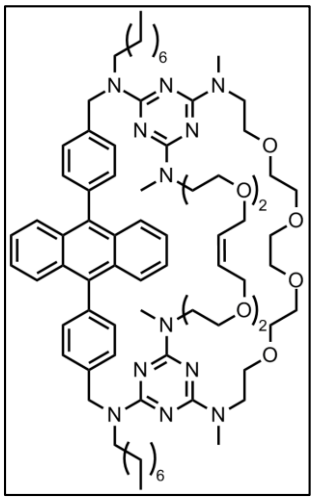


Macrocycle C14 Allyl (83): To a solution of **55** (550 mg, 0.5 mmol) in anhydrous THF (5 mL) was added a solution of **82** (600 mg, 3 mmol) and DIPEA (1.74 mL, 10 mmol) in anhydrous THF (5 mL). The reaction mixture was heated to 90°C in a pressure tube for 12 hours. After cooling to room temperature volatile material was removed under reduced pressure and the residue was purified on chromatography column (silica gel, toluene:ethyl acetate, 40:60) to yield a yellow fluorescent oil (610 mg, 92 %).

^{1}H NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.68 (m, C**H**, 4H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, C**H**, 4H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, C**H**, 4H), 7.30 (m, C**H**, 4H), 5.89 (m, C=C**H**, 2H), 5.25 (dd, J_1 = 17.4 Hz, J_2 = 1.5 Hz, C=C**H$_2$**, 2H), 5.15 (dd, J_1 = 10.3 Hz, J_2 = 1.5 Hz, C=C**H$_2$**, 2H), 4.81 (s, PhC**H$_2$**, 4H), 4.01 (d, J = 5.5 Hz, C**H$_2$**, 4H), 3.80 - 3.70 (br, C**H$_2$**, 12H), 3.70 - 3.60 (m, C**H$_2$**, 12H), 3.40 - 2.85 (br, C**H$_2$**, 28H), 1,71 (br, 4H, C**H$_2$**), 1.40 - 1.20 (m, C**H$_2$**, 20H), 0.87 (t, J = 6.6 Hz, C**H$_3$**, 6H).

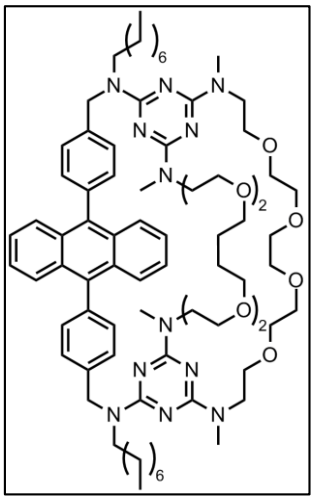
^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 165.7 (Cq), 139.9 (Cq), 137.2 (Cq), 137.0 (Cq), 135.0 (CH), 131.3 (CH), 130.1 (Cq), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 125.2 (CH), 117.3 (CH_2), 72.5 (CH_2), 70.0 (CH_2), 70.7 (CH_2), 70.4 - 69.5 (CH_2), 51.0 (CH_2), 49.0 - 48.1 (CH_2), 35.8 (CH_3),

35.7 (CH_3), 32.1 (CH_2), 30.1 - 29.4 (CH_2), 28.6 (CH_2), 27.5 (CH_2), 22.9 (CH_2), 14.3 (CH_3).
HRMS (FD): calcd for $C_{78}H_{112}N_{12}O_8$ m/z = 1344.8726; found m/z = 1344.8731 $[M]^{+\cdot}$.



Cage G1 (85): To a refluxing solution of **83** (300 mg, 0.2 mmol) in anhydrous dichloromethane (150 mL) under argon was added the Grubbs 2nd generation catalyst (9 mg, 10 µmol) in anhydrous dichloromethane (1 mL) once every hour for 4 hours. After the last addition the reaction mixture was refluxed 2 more hours. The reaction was cooled to room temperature and hydrogen peroxide in water (30%, 150 mL) was slowly added. The reaction was stirred 3 hours and the solvent was evaporated under reduced pressure. The aqueous residue was extracted with diethyl ether (4×50 mL), the organic phases was collected, dried and evaporated. The product was purified on chromatography column (silica gel, toluene/ethyl acetate/methanol, 40:60) and a pale yellow solid was obtained (253 mg, 95 %).

^{1}H NMR (600MHz, *o*-dichlorobenzene-*d*$_4$, 413 K): δ (ppm) = 7.72 (m, C**H**, 4H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, C**H**, 4H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, C**H**, 4H), 7.24 (m, C**H**, 4H), 5.44 (t, J = 2.3 Hz, C**H**=C**H**, 2H), 4.89 (s, PhC**H$_2$**, 4H), 3.86 (t, J = 6.9 Hz, C**H$_2$**, 4H), 3.70 (br, C**H$_2$**, 8H), 3.65 (d, J = 2.3 Hz, C**H$_2$**, 4H), 3.62 (t, J = 5.0 Hz, C**H$_2$**, 4H), 3.46 (t, J = 5.6 Hz, C**H$_2$**, 4H), 3.38 (t, J = 5.6 Hz, C**H$_2$**, 4H), 3.35 (t, J = 5.6 Hz, C**H$_2$**, 4H), 3.31 (t, J = 5.6 Hz, C**H$_2$**, 4H), 3.21 (s, C**H$_2$**, 4H), 3.13 (s, C**H$_3$**, 6H), 3.09 (s, C**H$_3$**, 6H), 1,82 (q, J = 6.9 Hz, 4H, C**H$_2$**), 1.50 - 1.25 (m, C**H$_2$**, 20H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, C**H$_3$**, 6H).
^{13}C NMR (150 MHz, toluène-*d*$_8$): δ (ppm) = 166.1 (Cq), 140.3 (Cq), 131.6 (CH), 130.7 (Cq), 72.2 - 68.5 (CH_2), 48.9 (CH_2), 35.9 (CH_3), 32.5 (CH_2), 30.4 - 28.2 (CH_2), 27.8 (CH_2), 23.2 (CH_2), 14.5 (CH_3).
HRMS (FD): calcd for $C_{76}H_{108}N_{12}O_8$ m/z = 1316.8413; found m/z = 1316.8363 $[M]^{+\cdot}$.



Cage G1H2 (86): To a cold suspension of Palladium on Carbon (10% Pd) in methanol (5 mL) was added a solution of **85** (100 mg, 7.5 µmol) in THF (5 mL). The reaction was flushed out under vacuum and filled in with hydrogen (3 times). The reaction was carried under hydrogen atmosphere and stirred 1 hour. The hydrogen atmosphere was removed under vacuum then the reaction mixture was filtered and the filter cake was washed with THF. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the product was obtained as a white solid (99 mg, 99%).

^{1}H NMR (400MHz, toluène-*d*$_8$, 373 K): δ (ppm) = 7.78 (m, C**H**, 4H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, C**H**, 4H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, C**H**, 4H), 7.20 (m, C**H**, 4H), 4.82 (s, PhC**H$_2$**, 4H), 3.82 (t, J = 6.9 Hz, C**H$_2$**, 4H), 3.65 (br, C**H$_2$**, 8H), 3.56 (t, J = 5.3 Hz, C**H$_2$**, 4H), 3.49 (t, J = 5.3 Hz, C**H$_2$**, 4H), 3.41 (t, J = 5.8 Hz, C**H$_2$**, 4H), 3.35 (t, J = 5.8 Hz, C**H$_2$**, 4H), 3.29 (m, C**H$_2$**, 8H), 3.18 (s, C**H$_2$**, 4H), 3.11 (s, C**H$_3$**, 6H), 3.07 (s, C**H$_3$**, 6H), 3.06 (br, C**H$_2$**, 4H), 1,78 (q, J = 7.2 Hz, 4H, C**H$_2$**), 1.48 - 1.21 (m, C**H$_2$**, 20H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, C**H$_3$**, 6H).

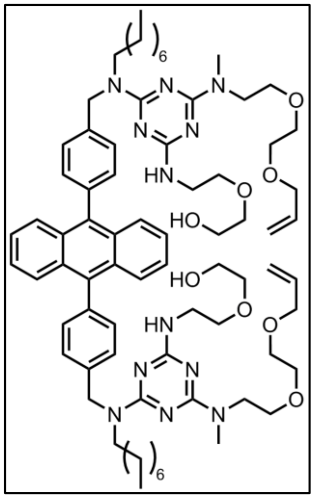
^{13}C NMR (100 MHz, toluène-*d*$_8$, 343 K): δ (ppm) = 165.2 (Cq), 164.9 (Cq), 139.3 (Cq), 137.1 (Cq), 136.8 (Cq), 135.0 (CH), 131.3 (CH), 130.1 (Cq), 128.7 (CH), 127.9 (CH), 125.1 (CH), 70.5 - 68.5 (CH_2), 47.8 (CH_2), 35.4 (CH_3), 35.3 (CH_3), 32.1 (CH_2), 30.0 - 28.6 (CH_2), 27.5 (CH_2), 26.6 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.0 (CH_3).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (nm), ε ($M^{-1}.cm^{-1}$) = 263 (85460), 342 (3517), 359 (7576), 377 (12200), 398 (11460).

HRMS (FD): calcd for $C_{76}H_{110}N_{12}O_8$ m/z = 1318.8570; found m/z = 1318.8537 $[M]^{+\cdot}$.

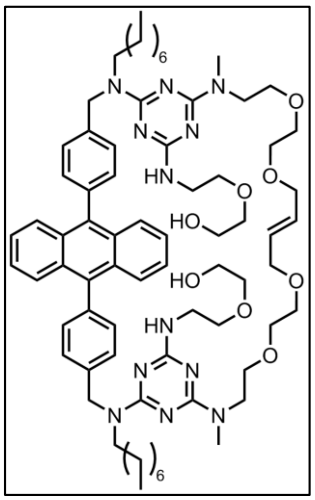
Elemental analysis (%): C 67.91, H 8.18, N 12.30 (calcd for $C_{76}H_{110}N_{12}O_8$: C 69.17, H 8.40, N 12.74)

7.2.5.2. Cage G2H2



Metathesis Macrocycle Precursor (88): To a cold solution of 1,3,5-trichloro-*s*-triazine (609 mg, 3.3 mmol) in anhydrous THF (50 mL) was added a solution of **41** (1 g, 1.63 mmol) and DIPEA (600 µL, 3.43 mmol) in anhydrous THF (20 mL). The reaction mixture was stirred 1 hour at room temperature. Then a solution of **82** (645 mg, 3.3 mmol) and DIPEA (1.25 mL, 7mmol) in anhydrous THF (20 mL) was added and the reaction mixture was stirred until completion of the reaction monitored by TLC. A solution of 2-(2-aminoethoxy)ethanol (7 mL, 49 mmol) in anhydrous THF (10 mL) was added and the reaction mixture was heated to reflux and stirred for 12 hours. The reaction was cooled to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was suspended in water (100 mL) and was extracted with diethyl ether (4×50 mL). The organic phases was collected, dried and evaporated under reduced pressure. The product was purified on chromatography column (silica gel, toluene/ethyl acetate/methanol, 50:40:10) to obtain a pale yellow fluorescent sticky oil (1.8 g, 92%).

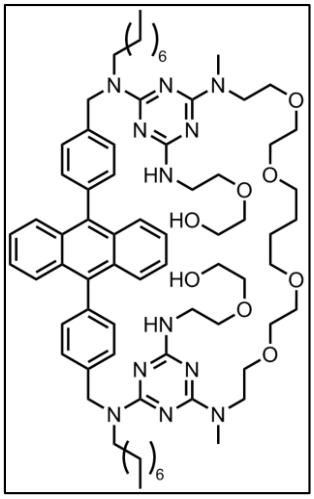
^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.71 (m, C**H**, 4H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, C**H**, 4H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, C**H**, 4H), 7.32 (m, C**H**, 4H), 5.91 (m, C=C**H**, 2H), 5.37 - 5.02 (br, N**H** and C=C**H$_2$**, 6H), 4.98 (s, PhC**H$_2$**, 4H), 4.03 (br, C**H$_2$**, 4H), 3.88 - 3.50 (br, C**H$_2$**, 32H), 3.18 (s, C**H$_3$**, 6H), 1.67 (br, 4H, C**H$_2$**), 1.50 - 1.15 (m, C**H$_2$**, 20H), 0.92 (t, J = 6.9 Hz, C**H$_3$**, 6H).



Metathesis Macrocycle (89): To a refluxing solution of **88** (646 mg, 0.5 mmol) in anhydrous dichloromethane (500 mL) under argon was added the Grubbs 2nd generation catalyst (21 mg, 25µmol) in anhydrous dichloromethane (1 mL) once every hour for 4 hours. After the last addition the reaction mixture was refluxed 2 more hours. The reaction was cooled to room temperature and hydrogen peroxide in water (30%, 150 mL) was slowly added. The reaction was stirred 3 hours and the solvent was evaporated under reduced pressure. The aqueous residue was

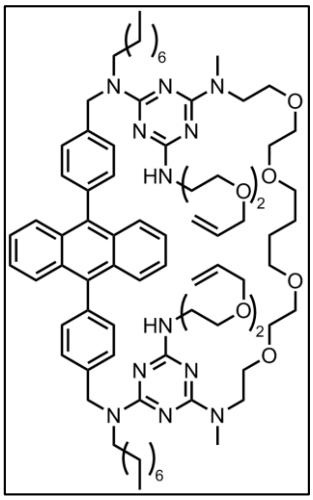
extracted with diethyl ether (4×50 mL), the organic phases was collected, dried and evaporated. The product was purified on chromatography column (silica gel, toluene/ethyl acetate/methanol, 30:60:10) to obtain a pale yellow solid (631 mg, 93%).

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.73 (m, C**H**, 4H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, C**H**, 4H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, C**H**, 4H), 7.28 (m, C**H**, 4H), 5.41 (br, **H**C=C**H**, 2H), 5.05 (br, N**H**, 2H), 4.84 (s, PhC**H$_2$**, 4H), 3.82 (br, C**H$_2$**, 4H), 3.80 - 3.40 (br, C**H$_2$**, 16H), 3.40 - 2.85 (br, 16H), 1.70 (br, 4H, C**H$_2$**), 1.50 - 1.15 (m, C**H$_2$**, 20H), 0.90 (t, J = 6.9 Hz, C**H$_3$**, 6H).
HRMS (FD): calcd for $C_{72}H_{102}N_{12}O_8$ m/z = 1262.7944; found m/z = 1262.7902 $[M]^{+\cdot}$.



Metathesis Macrocycle-H2 (90): To a cold suspension of Palladium on Carbon (10% Pd) in methanol (10 mL) was added a solution of **89** (200 mg, 0.15 mmol) in THF (10 mL). The reaction was flushed out under vacuum and filled in with hydrogen (3 times). The reaction was carried under hydrogen atmosphere and stirred 1 hour. The hydrogen atmosphere was removed under vacuum then the reaction mixture was filtered and the filter cake was washed with THF. The filtrate was concentrated under reduced pressure and a white solid (198 mg, 99%) was obtained.

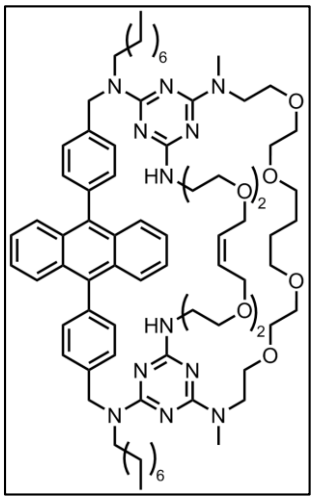
^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.73 (m, C**H**, 4H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, C**H**, 4H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, C**H**, 4H), 7.28 (m, C**H**, 4H), 5.05 (br, N**H**, 2H), 4.84 (s, PhC**H$_2$**, 4H), 3.80 - 3.25 (br, C**H$_2$**, 36H), 3.12 (br, 9H), 1.90 (br, C**H$_2$**, 4H), 1.70 (br, 4H, C**H$_2$**), 1.50 - 1.15 (m, C**H$_2$**, 20H), 0.90 (t, J = 6.9 Hz, C**H$_3$**, 6H).
HRMS (FD): calcd for $C_{72}H_{102}N_{12}O_8$ m/z = 1264.8100; found m/z = 1264.815 $[M]^{+\cdot}$.



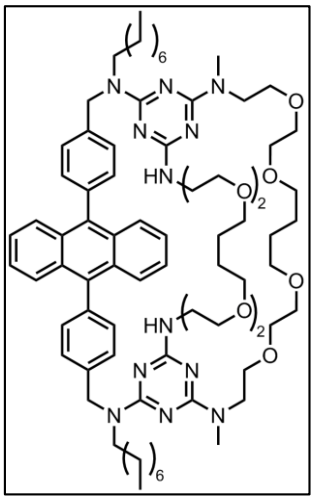
Metathesis Macrocycle-Allyl (91): To a solution of **90** (200 mg, 0.15 mmol) in THF (2 mL) was added allyl bromide (2 mL). The solution was stirred for 10 minutes then crushed Sodium Hydroxide (60 mg, 1.5 mmol) was added. The reaction mixture was stirred under nitrogen for 24 hours. Water (30 mL) was added and the mixture was extracted with Diethyl Ether (3x15 mL). The organic phases was collected, dried, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on chromatography column (silica gel, toluene/ethyl acetate, 50:50) and a white solid (190 mg, 92%) was obtained.

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.70 (m, C**H**, 4H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, C**H**, 4H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, C**H**, 4H), 7.34 (m, C**H**, 4H), 5.96 (m, C**H**=CH_2, 2H), 5.40 - 5.05 (m, CH=C**H$_2$**, 4H), 5.02 (br, N**H**, 2H), 4.89 (s, PhC**H$_2$**, 4H), 4.06 (d, J = 5.5 Hz, CH-C**H$_2$**, 4H) 3.85 - 2.95 (br, 32H), 1.70 (br, 4H, C**H$_2$**), 1.50 - 1.15 (m, C**H$_2$**, 20H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, C**H$_3$**, 6H).

HRMS (FD): calcd for $C_{76}H_{110}N_{12}O_8$ m/z = 1344.8726; found m/z = 1344.8751 $[M]^{+\cdot}$.



Cage G2 (93): To a refluxing solution of **91** (206 mg, 0.15 mmol) and sodium tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate (133 mg, 0.15 mmol) in anhydrous dichloromethane (100 mL) under argon was added the Grubbs 2nd generation catalyst (6.4 mg, 7.5 µmol) in anhydrous dichloromethane (1 mL) once every hour for 4 hours. After the last addition the reaction mixture was refluxed 2 more hours. The reaction was cooled to room temperature and hydrogen peroxide in water (30%, 50 mL) was slowly added. The reaction was stirred 3 hours and the solvent was evaporated under reduced pressure. The aqueous residue was extracted with diethyl ether (4×50 mL), the organic phases was collected, dried and evaporated. The product was purified on chromatography column (silica gel, toluene/ethyl acetate, 20:80) and a pale yellow solid (184 mg, 91% = mixture of cage **G2** (70%) and impurities (30%)) was obtained.

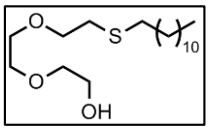


Cage G2H2 (92): To a cold suspension of Palladium on Carbon (10% Pd) in methanol (5 mL) was added a solution of **93** (100 mg, 7.5 µmol) in THF (5 mL). The reaction was purged under vacuum and filled in with hydrogen (3 times). The reaction was carried under dihydrogen atmosphere and stirred 1 hour. The hydrogen atmosphere was removed under vacuum and the reaction mixture was filtered on celite using THF as eluent. The filtrate was concentrated under reduced pressure and a white solid was obtained (99 mg, 99% = mixture of cage **G2H2** (70%) and impurities (30%)).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (nm), ε ($M^{-1}.cm^{-1}$) = 342 (3530), 358 (7800), 377 (12760), 397 (11950).

HRMS (FD): calcd for C76H110N12O8 m/z = 1318.8570; found m/z = 1318.8431 $[M]^{+\cdot}$.

7.2.6. Gold(III) ligands

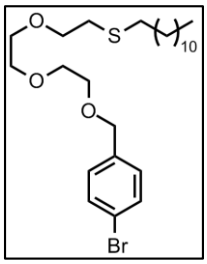


2-(2-(2-(dodecylthio)ethoxy)ethoxy)ethanol (100): To a degassed mixture of 1-dodecanethiol (10 g, 50 mmol) and diethylene glycol monovinyl ether (6.6 g, 50 mmol) was added Irgacure 651 (1 mol%, 128 mg, 0.5 mmol). The reaction mixture was irradiated at 365 nm for 2 hours and stirred for 12 hours. The product was used without further purification as a white crystalline solid (16.6 g, 100%).

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.80-3.50 (m, C**H**$_2$O, 10H), 2.70 (t, J = 7.2 Hz, C**H**$_2$S, 2H), 2.53 (t, J = 7.2 Hz, C**H**$_2$S, 2H), 2.4 (t, J = 5.6 Hz, O**H**, 1H), 1.56 (m, SCH_2C**H**$_2$, 2H), 1.45-1.15 (m, C**H**$_2$, 18H), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, C**H**$_3$, 3H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 72.5 (CH_2), 71.0 (CH_2), 70.4 (CH_2), 70.3 (CH_2), 61.8 (CH_2), 32.6 (CH_2), 31.9 (CH_2), 31.4 (CH_2), 29.8-29.3 (CH_2), 28.9 (CH_2), 14.1 (CH_3).

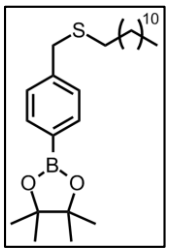
HRMS (ESI): calcd for $C_{18}H_{38}O_3S$ m/z = 334.2542; found m/z = 334.2498 $[M]^{+\cdot}$.



1-(4-bromophenyl)-2,5,8-trioxa-11-thiatricosane (101): To a cold suspension of sodium hydride (60 % in mineral oil, 600 mg, 15 mmol) in THF (50 mL) was added a solution of **100** (4 g, 12 mmol) in THF (15 mL). The reaction mixture was stirred for 30 minutes at 0°C, then a solution of 4-bromobenzyl bromide (2.6 g, 10 mmol) in THF (10 mL) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was quenched by addition of saturated an ammonium chloride solution (10 mL) and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was poured in water (50 mL) and extracted with diethyl ether (4x25 mL). The organic phases were collected, dried and evaporated under reduced pressure. The residue was purified on chromatography column (silica gel, hexane/ethyl acetate, 80:20) and a colorless oil (4.68 g, 93 %) was obtained.

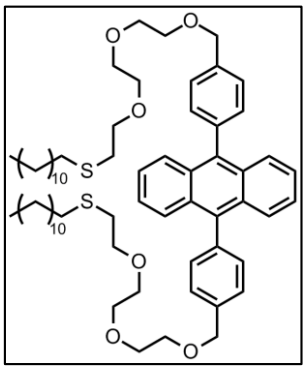
^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.47 (d, J =8.0 Hz, C**H**, 2H), 7.23 (d, J =8.0 Hz, C**H**, 2H), 4.53 (s, PhC**H**$_2$O, 2H), 3.80-3.50 (m, C**H**$_2$O, 10H), 2.70 (t, J = 7.2 Hz, C**H**$_2$S, 2H), 2.53 (t, J = 7.2 Hz, C**H**$_2$S, 2H), 1.56 (m, SCH$_2$C**H**$_2$, 2H), 1.45-1.15 (m, C**H**$_2$, 18H), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, C**H**$_3$, 3H).

HRMS (FD): calcd for $C_{25}H_{43}BrO_3S$ m/z = 502.2116; found m/z = 502.2086 $[M]^{+\cdot}$.



4-((dodecylthio)methyl)phenylboronic acid pinacol ester (98): To a cold suspension of sodium hydride (60% in mineral oil, 120 mg, 3 mmol) in anhydrous THF (30 mL) was added a solution of 1-dodecanethiol (0.6 mL, 2.5 mmol) in anhydrous THF (5 mL). The reaction mixture was stirred for 30 minutes, then a solution of 4-(bromomethyl)benzeneboronic acid pinacol ester (594 mg, 2 mmol) in anhydrous THF (5 mL) was dropwise added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 2 hours. The reaction was quenched by dropwise addition of saturated an ammonium chloride solution (20 mL) and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was poured in water (50 mL) and was extracted with diethyl ether (4×20 mL). Organic phases was dried, evaporated and the residue was purified on chromatography column (silica gel, hexane/ethyl acetate, 90:10) and a colorless oil (670 mg, 80 %) was obtained.

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.75 (d, J =8.2 Hz, C**H**, 2H), 7.30 (d, J =8.2 Hz, C**H**, 2H), 3.69 (s, PhC**H**$_2$S, 2H), 2.37 (t, J = 7.2 Hz, CH_2C**H**$_2$S, 2H), 1.52 (m, SCH_2C**H**$_2$, 2H), 1.33 (s, C**H**$_3$, 12H) 1.35-1.15 (m, C**H**$_2$, 18H), 0.87 (t, J = 6.5 Hz, C**H**$_3$, 3H).



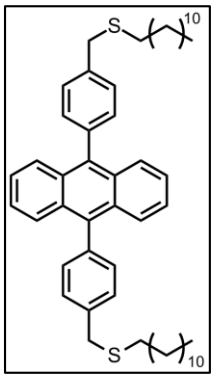
9,10-bis (4-(2,5,8-trioxa-11-thiatricosyl)phenyl) anthracene (102): To a solution of **101** (3.5 g, 7 mmol) in a mixture of toluene (20 mL), water (10 mL) and ethanol (5 mL) in the dark under argon atmosphere was added 9,10-anthracenediboronic acid bis(pinacol) ester (1 g, 2.3 mmol) and potassium carbonate (6 g, 45 mmol). The reaction mixture was degassed by argon bubbling for 1 hour. Then solid tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) (1 mol%, 27 mg, 23 µmol) was added and the reaction mixture was heated to reflux for 48 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was poured in water (100 mL) and extracted with diethyl ether (4x30 mL). The organic phases were collected, dried and evaporated, the residue was purified on chromatography column (silica gel, dark, hexane/ethyl acetate, 80:20) and a yellow fluorescent oil (1.85 g, 78 %) was obtained. The product is highly sensitive to light and oxygen.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.70 (m, C**H**, 4H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, C**H**, 4H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, C**H**, 4H), 7.352 (m, C**H**, 4H), 4.76 (s, PhC**H**$_2$O, 4H), 3.84-3.77 (m, C**H**$_2$O, 8H), 3.76-3.64 (m, C**H**$_2$O, 12H), 2.73 (t, J = 7.2 Hz, C**H**$_2$S, 4H), 2.53 (t, J = 7.2 Hz, C**H**$_2$S, 4H), 1.56 (m, SCH_2C**H**$_2$, 4H), 1.45-1.15 (m, C**H**$_2$, 36H), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, C**H**$_3$, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 138.5 (Cq), 137.7 (Cq), 137.0 (Cq), 131.5 (CH), 130.3 (Cq), 127.9 (CH), 127.1 (CH), 125.1 (CH), 73.5 (CH_2), 71.2 (CH_2), 71.0 (CH_2), 70.9 (CH_2), 70.5 (CH_2), 70.0 (CH_2), 32.8 (CH_2), 32.1 (CH_2), 31.6 (CH_2), 30.0 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.0 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.3 (CH_3).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (nm), ε ($M^{-1}.cm^{-1}$) = 262 (108000), 341 (4110), 357 (9000), 375 (14560), 397 (13680).

HRMS (FD): calcd for $C_{64}H_{94}O_6S_2$ m/z = 1022.6492; found m/z = 1022.6525 $[M]^{+\cdot}$.



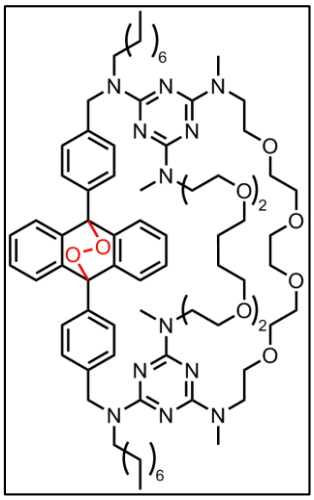
9,10-bis(4-((dodecylthio)methyl)phenyl)anthracene (99): To a solution of **98** (600 mg, 1.4 mmol) in a mixture of toluene (12 mL), water (6 mL) and ethanol (3 mL) in the dark under argon atmosphere was added 9,10-dibromoanthracene (170 mg, 0.5 mmol) and potassium carbonate (345 mg, 2.5 mmol). The reaction mixture was degassed by argon bubbling for 1 hour. Then solid tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) (3 mol%, 17 mg, 15 µmol) was added and the reaction mixture was heated to reflux for 48 hours. The reaction mixture was allowed to cool at room temperature, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was poured in water (100 mL) and extracted with diethyl ether (4x30 mL). Organic phases was collected, dried and evaporated, the residue was purified on chromatography column (silica gel, dark, hexane/dichloromethane, 80:20) and a white fluorescent solid was obtained (254 mg, 67 %). Product is highly sensitive to light and oxygen.

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.69 (m, C**H**, 4H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, C**H**, 4H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, C**H**, 4H), 7.32 (m, C**H**, 4H), 3.89 (s, PhC**H**$_2$S, 4H), 2.59 (t, J = 7.2 Hz, CH_2C**H**$_2$S, 4H), 1.66 (m, SCH_2C**H**$_2$, 4H), 1.45-1.05 (m, C**H**$_2$, 36H), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, C**H**$_3$, 6H).

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (nm), ε ($M^{-1}.cm^{-1}$) = 262 (107000), 341 (4070), 357 (8900), 375 (14410), 396 (13540).

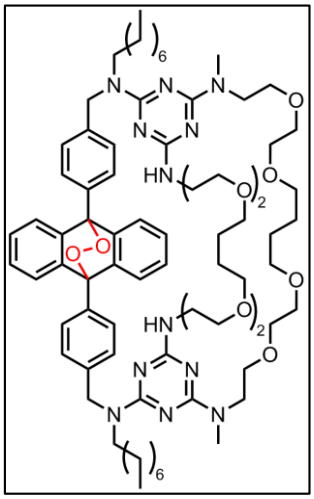
7.3. Endoperoxide formation

Cage **G1H2** (**86**) and **G2H2** (**92**) endoperoxide were synthesized using the same procedure. Cage (5 mg, 3.8 µmol) was dissolved in dichloromethane (10 mL) and methylene blue was added (1 mg, 3.1 µmol). The reaction mixture was left under air and was irradiated with a tungsten lamp (60 W) for 2 hours. The solvent was evaporated, the residue was suspended in ethyl acetate and filtered on celite to remove methylene blue. The filtrate was evaporated and the endoperoxide was obtained as a white solid (5.1 mg, 100%).



Cage G1H2P (96):

HRMS (FD): calcd for C76H110N12O10 m/z = 1350.8434; found m/z = 1350.8513 $[M]^{+\cdot}$.



Cage G2H2P 94:

HRMS (FD): calcd for C76H110N12O10 m/z = 1350.8434; found m/z = 1350.8466 $[M]^{+\cdot}$.

7.4. Titration experiments

7.4.1. General procedure for titration of cage G1H2 and G2H2

Aliquots (2 µL) of a guest solution (variable concentration) in dichloromethane were added to 3 mL of a solution of cage (**G1H2** or **G2H2**) in dichloromethane (45 nmol, [cage] = 15 µM) placed in a fluorimeter cell of 1 cm width. The sample was shaken carefully after each addition and UV and fluorescence spectra were recorded at 298 K. The excitation wavelength was set at 365 nm. The UV and fluorescence spectral changes were observed upon addition of guest. The variations of the maximum emission intensity of the 9,10-diphenylanthracene upon addition of the cation were collected to determine the binding constant *K*a using either a non linear least square curve-fiting program implemented within

Excel, or using WinEqNMR software.[9] The stoechiometry model was choosen in function of the cation (1:2 for sodium and 1:1 for cesium).

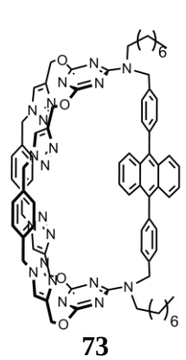
7.4.1. General procedure for competitive titration of cage G1H2 and G2H2

Aliquots (2 µL) of a guest solution (variable concentration) in dichloromethane were added to 3 mL of a solution of cage (**G1H2** or **G2H2**) and of its corresponding endoperoxide in dichloromethane (45 nmol of each compound, [cage + endoperoxide] = 30 µM) placed in a fluorimètre cell of 1 cm width. The sample was shaken carefully after each addition and UV and fluorescence spectra were recorded at 298 K. The excitation wavelength was set at 365 nm. The UV and fluorescence spectral changes were observed upon addition of guest. The variations of the maximum emission intensity of the 9,10-diphenylanthracene upon addition of the cation were collected to determine the binding constant *K*a using either a non linear least square curve-fiting program implemented within Excel, or using WinEqNMR software.[9] The stoechiometry model was choosen in function of the cation (1:2 for sodium and 1:1 for cesium) and the contribution of the endoperoxide was taken into account by using a model with 4 complexes (sodium) or 2 complexes (cesium).

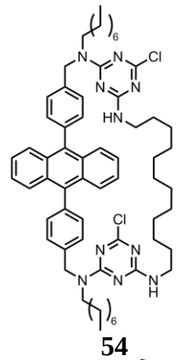
7.5. Gold nanoparticles synthesis

All gold nanoparticles solutions were prepared according to the following procedure. A solution of **DPAS2** (**102**) in dichloromethane (0.1 to 1 mM, 10 mL) or toluene (0.1 to 1 mM, 10 mL) was prepared in a centrifugation tube (50 mL). An appropriate volume of a solution of tetrachloroauric acid in milliQ water (4 mM, 50 mL) was added to provide 4 equivalents of gold(III) per **DPAS2**. MilliQ water was added to fulfill the total volume to 10mL. The biphasic system was agitated on an orbital stirring table at 300rpm for 15 minutes. The emulsion was centrifuged at 3000rpm for 15 minutes, then the aqueous phase was removed and replaced by milliQ water (10 mL). The reaction mixture was agitated and irradiated at 365 nm (TLC lamp, 6W) in the same time on an orbital stirring table at 300rpm for 15 minutes. The aqueous phase become red and the organic phase colorless. The reaction mixture was centrifuged at 1500rpm for 15 minutes and the aqueous phase, containing gold nanoparticles was collected and used without further purification.

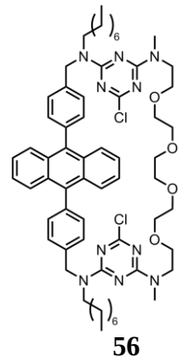
[9] Hynes, M. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 311–312.



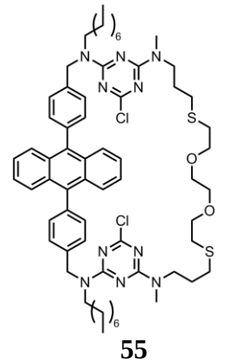
73



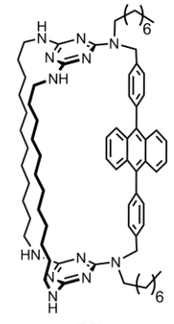
54



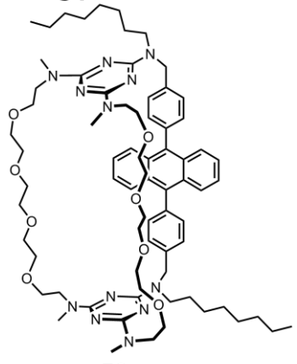
56



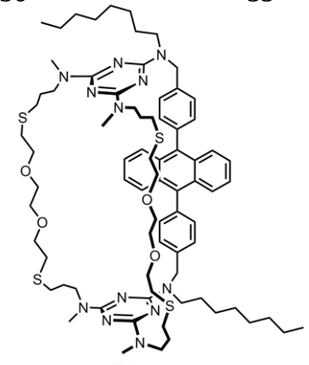
55



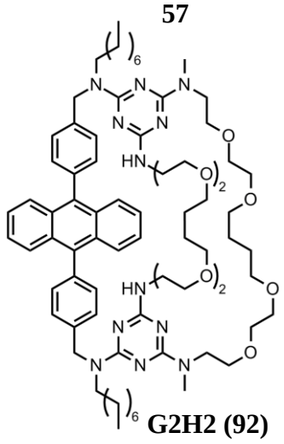
57



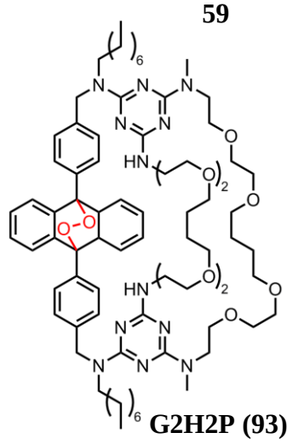
59



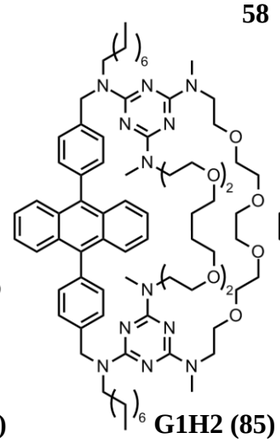
58



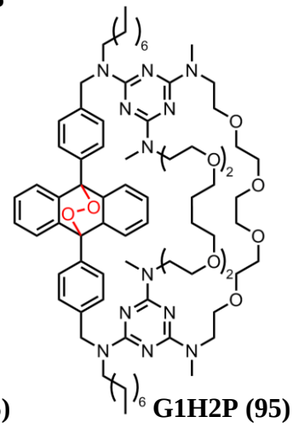
G2H2 (92)



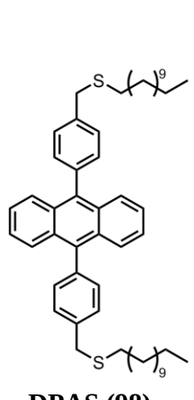
G2H2P (93)



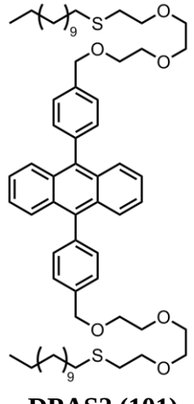
G1H2 (85)



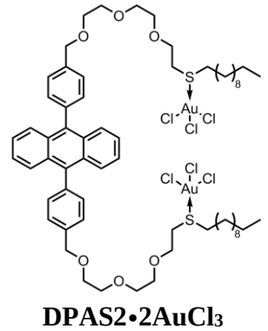
G1H2P (95)



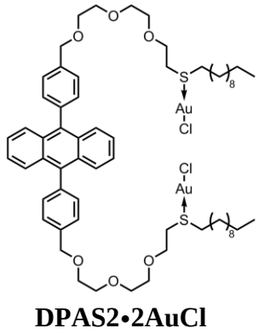
DPAS (98)



DPAS2 (101)



DPAS2•2AuCl$_3$



DPAS2•2AuCl