



HAL
open science

Immobilisation des systèmes cavitaires métalliques bio-inspirés sur électrode d'or via les monocouches auto-assemblées pour la détection et la catalyse

Ferdinand Evoung-Evoung

► **To cite this version:**

Ferdinand Evoung-Evoung. Immobilisation des systèmes cavitaires métalliques bio-inspirés sur électrode d'or via les monocouches auto-assemblées pour la détection et la catalyse. Autre. Université de Bretagne occidentale - Brest, 2016. Français. NNT : 2016BRES0053 . tel-01477422

HAL Id: tel-01477422

<https://theses.hal.science/tel-01477422v1>

Submitted on 27 Feb 2017

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.



université de bretagne
occidentale

UNIVERSITE
BRETAGNE
LOIRE

THÈSE / UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE

sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE

Mention : Science de la Matière-Chimie

École Doctorale SICMA (ED 373)

présentée par

**Ferdinand EVOUNG-
EVOUNG**

Préparée à l'Université de Bretagne

**Immobilisation des systèmes cavitaires
métalliques bio-inspirés sur électrode
d'or via les monocouches auto-assemblées
pour la détection et la catalyse**

Thèse soutenue le 15 septembre 2016

Devant le jury composé de :

Eric LEVILLAIN

Directeur de recherche CNRS, Université d'Angers / *rapporteur*

Bernd SHOLLHORN

Professeur, Université Paris Diderot CNRS / *rapporteur*

Olivia REINAUD

Professeur, Université Paris 5 René Descartes / *examineur*

Corinne LAGROST

Chargée de recherche CNRS, Université de Rennes / *examineur*

Frédéric GLOAGUEN

Directeur de recherche CNRS, Université de Bretagne Occidentale/
examineur

Yves LE MEST

Directeur de recherche CNRS, Université de Bretagne
Occidentale/*directeur de thèse*

Nicolas LE POUL

Chargé de recherche CNRS, Université de Bretagne Occidentale/
co-encadrant de thèse

Thèse de doctorat

Université de Bretagne Occidentale-UFR Sciences et Techniques

Ecole Doctorale Santé, Information, Communication, Mathématiques, Matière (SICMA)

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE

Mention : Sciences de la matière

Spécialité : chimie

Présentée par :

FERDINAND EVOUNG EVOUNG

Immobilisation des systèmes cavitaires métalliques bio-inspirés sur électrode d'or via les monocouches auto-assemblées pour la détection et la catalyse

Soutenue le 15 septembre 2016 devant le jury composé de

Rapporteurs :

Dr. Eric LEVILLAIN, Directeur de recherche CNRS, Université d'Angers

Pr. Bernd SCHOLLHORN, Professeur, Université de Paris Diderot

Examineurs :

Dr. Corinne LAGROST, Chargée de recherche CNRS, Université de Rennes 1

Pr. Olivia REINAUD, Professeur, Université de Paris-Descartes

Dr. Frédéric GLOAGUEN, Directeur de recherche CNRS, Université de Bretagne Occidentale

Dr. Yves LE MEST, Directeur de recherche CNRS, Université de Bretagne Occidentale

Dr. Nicolas LE POUL, Chargé de recherche CNRS, Université de Bretagne Occidentale

Abréviations	1
Chapitre I : Fonctionnalisation d'électrodes par les monocouches auto-assemblées (SAMs) : Etude bibliographique	3
1. Méthode Générales pour la fonctionnalisation des surfaces	6
1.1. Modification par élaboration des matrices polymères	6
1.2. Modification par dépôt de films multicouches	7
1.3. Modification de surface par formation de monocouches	8
1.3.1. Historique des monocouches	8
1.3.2. Stratégie de greffage de monocouches	9
2. Monocouches auto-assemblées de dérivés organosoufrés sur or	14
2.1. Dérivés thiols greffés sur or	15
2.2. Dérivés disulfures greffés sur or	17
2.3. Exemples d'applications des SAMs de dérivés organosoufrés sur or	18
2.3.1. Capteurs chimiques et biochimiques	18
2.3.2. Electrocatalyseurs moléculaires	19
2.3.3. Electronique organique et moléculaire	20
2.4. Protocoles de greffage de monocouches de dérivés soufrés sur or	21
2.4.1. Pré-conditionnement des électrodes d'or avant greffage	21
2.4.2. Greffage de dérivés soufrés sur or	22
2.5. Méthodes de caractérisation des monocouches auto-assemblées	24
2.5.1. Caractérisation électrochimique des SAMs	24
2.5.2. Caractérisations non électrochimiques des surfaces modifiées par les SAMs	29
2.6. Immobilisation de complexes métalliques organosoufrés sur surface d'or	31
2.6.1. Greffage directe de complexes métalliques organosoufrés sur or	32
2.6.2. Greffage de ligands organo-soufrés sur or suivi d'une complexation	34
2.6.3. Greffage de complexes sur or par post-fonctionnalisation	35
2.6.4. Principe de la «Click-chemistry »	37

Sommaire

2.6.5. Greffage sur surface par « Click » et « Electroclick »	40
2.6.6. Greffage sur surface par « Electroclick » auto-induite	41
3. Chimie supramoléculaire et Surface	44
3.1. Récepteurs moléculaires	44
3.1.1. Cyclodextrines	45
3.1.2. Cucurbit[n]uriles	46
3.1.3. Calix[n]arènes fonctionnalisés	46
3.2. Systèmes cavitaires sur surfaces	49
4. Objectifs de la thèse	54
Références	57

Chapitre II : Immobilisation du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{calix}[6]\text{tren}-\text{N}_3(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ sur une électrode d'or modifiée par « électroclick »

1. Systèmes biomimétiques de métallo-enzymes	63
2. Chimie hôte-invité du ligand calix[6]tren	66
3. Chimie hôte-invité du complexe Zn-calix[6]tren	67
4. Chimie hôte invité du complexe Cu-calix[6]tren	68
5. Conclusions et objectifs du travail	71
Références	72
Manuscript submitted:	73
"Immobilization of monolayers incorporating Cu funnel complexes onto gold electrodes. Application to the selective electrochemical recognition of primary alkylamines in water"	

Chapitre III : Immobilisation sur électrode d'or du complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{calix}[6]\text{TMPA}-\text{DT}(\text{CH}_3\text{CN})]^+$

1. Monocouches auto-assemblées des dérivés dithiolane sur or	124
2. Ligand tmpa et complexe Cu-tmpa	127
3. Ligand calix[6]tmpa et complexes Cu-calix[6]tmpa	128
4. Conclusions et objectifs du travail	132

Sommaire

Références	135
Manuscript in preparation:	137
"Electrochemically-assisted immobilization of a cuprous supramolecular complex as self-assembled monolayers onto gold electrodes"	
Chapitre IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II}-DPA	153
1. Introduction générale	154
1.1. Les metalloprotéines à Fer héminiques et non héminiques	155
1.1.1. Les Protéines à Fer héminiques	155
1.1.2. Les protéines à Fer non héminiques	156
1.2. Le fer et la chimie du dioxygène	157
2 Immobilisation des systèmes synthétiques sur électrode d'or	161
2.1. Exemple de la cytochrome <i>c</i> oxydase (Cco)	161
2.2. Exemple des modèles d'oxygénases	163
2.2.1. Modèles fonctionnels dinucléaires	163
2.2.2. Modèles mononucléaires	164
3 Etude du complexe Fe ^{II} DPA	166
3.1. Synthèse du complexe	166
3.2. Etude électrochimique du complexe en solution	169
4 Immobilisation sur électrode d'or du complexe dithiolane Fe ^{II} DPA	170
4.1. Description de la stratégie de greffage	170
4.2. Résultats électrochimiques obtenus pendant et après le greffage du complexe	171
4.2.1. Caractérisation électrochimique de la monocouche auto-assemblée	172
4.3. Etude de la réactivité vis-à-vis du dioxygène	174
4.3.1. Influence du pH sur le complexe greffé	174
4.3.2. Comportement de l'électrode modifiée dans H ₂ O/KNO ₃ + tampon phosphate à pH=5.7	175
4.3.3. Réactivité vis-à-vis du dioxygène de l'électrode modifiée dans H ₂ O/KNO ₃ + tampon phosphate à pH=5.7	176
4.3.4. Effet du dioxygène sur l'électrode modifiée dans KCl/H ₂ O	

Sommaire

	+ tampon phosphate (0.1M) pH=5.7	177
5.	Conclusion	179
	Références	180
	Conclusion générale	183
	Annexes	187

Liste des abréviations

E_{app} : Potentiel appliqué

E_{pa} : Potentiel de pic anodique

E_{pc} : Potentiel de pic cathodique

ΔE_p : Différence de potentiel entre pic anodique et pic cathodique

F : Constante de faraday (96485 C.mol⁻¹)

ECS : Electrode au calomel saturé

A : Surface de l'électrode (cm²)

CuAAC : copper-Catalysed Azide/Alkyne cycloaddition.

MeCN : Acétonitrile

Q : Quantité de charge(C)

v : vitesse de balayage (V.s⁻¹)

Fc : Ferrocène

I_p : Intensité du courant de pic

EtOH : Ethanol

θ : Taux de recouvrement

SAM : Self assembled monolayer(Monocouche auto-assemblée)

E_{1/2} : Potentiel de demi-vague

H₂SO₄ : Acide sulfurique

DT : Dithiolane

EA : Electro-assisté

F⁻ : Ions Fluorures

Cl⁻ : Ions Chlorures

Br⁻ : Ions Bromures

Pr-NH₂ : Propylamine

ipr-NH₂ : isopropylamine

Bu-NH₂ : Butylamine

tBu-NH₂ : Tertio-butylamine

Oct-NH₂ : octylamine

Log : Logarithme à base 10

K_a : Constante de vitesse d'absorption

T : Température (°C)

R : constante universelle des gaz parfaits (8,3144J.mol⁻¹.K⁻¹)

A_{pic} : Air du pic

NA : Nombre d'Avogadro (6,022141x10²³mol⁻¹)

Liste des abréviations

n : Nombre d'électrons échangés

C : Concentration (mol/L ou mmol)

A : Surface de l'électrode (cm²)

s⁻¹ : secondes (unité de mesure du temps)

Γ : Concentration surfacique (mol/cm²)

mM : Milli molaire

M : Masse molaire

Fc : Ferrocène

Fc⁺ : Ferrocénium

réf : référence

éq ou équiv : équivalent molaire

CHAPITRE I

Fonctionnalisation d'électrodes par des monocouches auto-assemblées (SAMs) : étude bibliographique

CHAPITRE I : Fonctionnalisation d'électrodes par des monocouches auto-assemblées (SAMs) : étude bibliographique

La modification de surfaces par des objets moléculaires fonctionnels connaît un essor considérable depuis une dizaine d'années. Les objectifs sont à la fois fondamentaux : comprendre les phénomènes aux interfaces et les processus d'adsorption, contrôler et optimiser la morphologie, taille, épaisseur des micro- ou nano-structures déposées, mais également applicatifs : développer des surfaces mono-ou multifonctionnelles pour des utilisations dans divers domaines (médical, optique, énergie, biomatériaux, mécanique et métallurgique).^{1,2,3,4,5,6,7}

La fonctionnalisation par des objets moléculaires est typiquement basée sur une approche de type « bottom up » (litt. « du bas vers le haut »).^{8,9,10} Elle consiste à modéliser l'objet moléculaire ou supramoléculaire (1-10 nm) en préalable à son immobilisation sur la surface souhaitée. Cette approche se distingue de la stratégie « top-down » (litt. « du haut vers le bas ») qui se base sur la miniaturisation d'un objet ou d'une surface. L'approche « bottom-up » a suscité un intérêt particulier du fait que les fonctionnalités intrinsèques de l'objet moléculaire (optique, électronique, magnétique) sont pour la plupart du temps conservées sur surface. De cette manière, les propriétés de l'objet peuvent être optimisées en amont de l'étape de greffage, ce qui offre un avantage non négligeable pour ce qui concerne les caractérisations physico-chimiques (plus faciles sur espèces non greffées). Cependant, il arrive également que le greffage sur surface modifie de manière significative les propriétés de l'objet. La structuration de la surface peut en effet générer des effets de contraintes, souhaités ou non, qui placent l'objet dans un environnement différent, et confèrent ainsi de nouvelles propriétés. D'autres effets liés à la nature chimique des composants ou aux conditions d'études (hydrophobicité, interactions répulsives/attractives...) peuvent également intervenir. L'un des défis majeurs actuels consiste ainsi à pouvoir concevoir et prévoir les fonctionnalités de ces systèmes en fonction des caractéristiques chimiques et morphologiques (structure) de la surface utilisée. Le choix du type d'organisation de surface et des groupements moléculaires associés est donc d'une importance capitale.

De manière intéressante, la modification des propriétés par greffage peut être mise en parallèle avec ce que la Nature a réalisé au travers de millions d'années. En effet, les métalloprotéines possèdent un site actif métallique enfoui au cœur d'une poche protéique issue de résidus acido-aminés. L'arrangement spatial de cette seconde sphère de coordination

CHAPITRE I : Fonctionnalisation d'électrodes par des monocouches auto-assemblées (SAMs) : étude bibliographique

confère des effets de milieu (contraintes) qui peuvent prendre part activement à la fonctionnalité de la protéine (catalyse...).¹¹ Ainsi, l'environnement joue un rôle non négligeable sur les propriétés, d'une manière analogue à ce qui peut être observé dans le cadre de surfaces fonctionnalisées. Le contrôle de cet environnement sur des surfaces peut ainsi permettre d'aboutir à des propriétés uniques.

1. Méthodes générales pour la fonctionnalisation de surfaces

De nombreuses stratégies ont été développées pour immobiliser des objets moléculaires sur surface, pour la plupart en fonction du champ d'application souhaité. On peut typiquement les classer selon le degré de structuration : matrices polymères, multicouches et monocouches.

1.1 Modification par élaboration des matrices polymères

Cette méthode consiste à piéger les espèces d'intérêts (espèces redox, biomolécules, enzymes...), à l'intérieur d'un film polymère. Plusieurs voies de formation de ces polymères peuvent être utilisées :¹² réseau réticulé d'époxydes,^{13,14} électropolymérisation,^{15,16} photopolymérisation.¹⁷

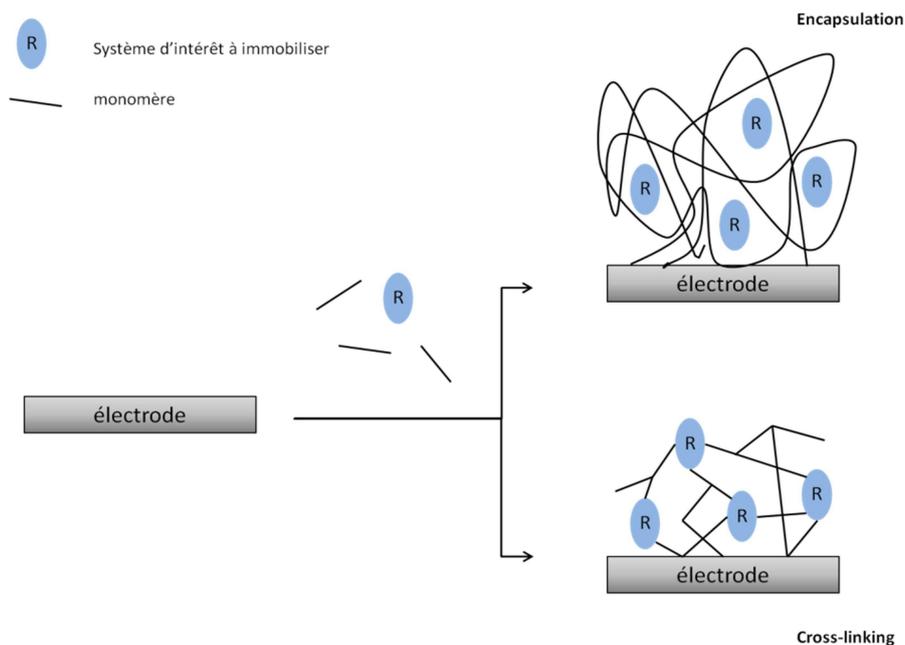


Figure 1.1 : Formation de polymères conducteurs par encapsulation ou cross-linking (adapté de la référence 12).

Les systèmes d'intérêt peuvent faire partie intégrante du polymère (cross-linking)^{18,19} ou être piégés durant sa formation (encapsulation)^{15,20} (Figure 1.1). Les électrodes sont ainsi modifiées par un film adsorbé à leur surface. Cette technique s'applique aussi bien à la modification d'électrodes soit par des complexes métalliques^{21,22} soit par des enzymes.¹² Ces méthodes ont l'avantage d'être facilement mises en œuvre et peu onéreuses. Cependant, elles nécessitent de travailler avec de fortes concentrations en monomère (pyrole, aniline, thiophène)¹² et en espèces à immobiliser. De plus, les objets, et tout particulièrement les

enzymes, immobilisés par cross-linking ont tendance à perdre leur activité. Enfin, les polymères conducteurs ne permettent pas l'obtention de couches homogènes, que cela soit en termes d'objets à immobiliser ou d'accessibilité du substrat.

1.2. Modification par dépôt de films multicouches

La méthode de dépôt couche par couche (LbL : « layer by layer ») est basée sur les interactions électrostatiques qui existent entre les espèces anioniques et cationiques qui sont alternativement adsorbées sur un support.^{23,24} Un substrat est mis au contact d'une solution de polycations. Ceux-ci s'adsorbent sur la surface, et les molécules non adsorbées sont éliminées par simple rinçage. La surface résultante est chargée positivement par surcompensation de charges lors de l'adsorption. En conséquence, lorsque le substrat est mis en contact avec une autre solution contenant des espèces chargées (polyanions, nanoparticules, enzymes...), un phénomène spontané d'adsorption de ces espèces sur la surface est observé (Figure 1.2). La surcompensation de charge permet ainsi la construction de films multicouches organisés. Cette construction est typiquement mise en évidence par la mesure du potentiel zêta. De manière classique, le processus d'adsorption est assuré par simple trempage du substrat dans une solution de polycations/polyanions, mais des méthodes récentes ont démontré l'utilisation de procédés aérosol (spray),²⁵ ou « spin-coating ».²⁶

Les films multicouches présentent de nombreux avantages dans le domaine des biomatériaux, en raison de la grande variété de choix des polyélectrolytes, de la modulation de leurs propriétés physicochimiques et de la possibilité de les fonctionnaliser, c'est-à-dire de conférer au film une ou des propriété(s) spécifique(s), soit en le modifiant chimiquement ou physiquement, par insertion de protéines ou peptides actifs.²⁴

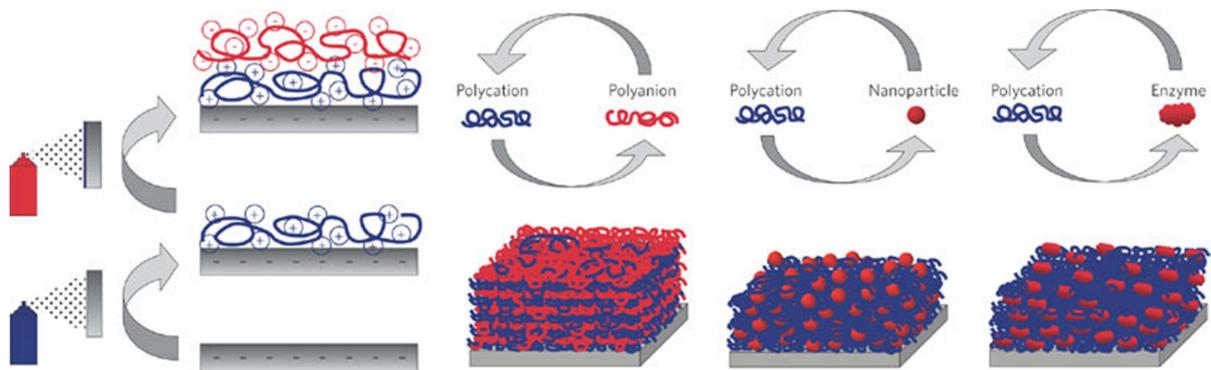


Figure 1.2 : Construction simplifiée d'un film multicouche polyelectrolytes, par dépôts successifs (ici par spray) de polycations et d'espèces anioniques sur un substrat (adapté de la référence 25).

En dépit de ses applications diverses, la fonctionnalisation par multicouches reste une méthode limitée en raison du risque élevé de dénaturation des composés actifs inclus dans le film par réactions chimiques et/ou exposition lumineuse, et du faible choix de surfaces modifiables (substrat polarisé).

1.3. Modification de surfaces par formation de monocouches

1.3.1. Historique des monocouches

Au 19^{ème} siècle, les travaux de Pockels, Rayleigh, Hardy et Devaux se sont concentrés sur l'étude fondamentale des interfaces huile-eau en préparant des structures organisées en couches, connues actuellement sous le nom de « film de Langmuir ». ^{27,28} Ces auteurs ont mis ainsi en évidence un réarrangement de molécules amphiphiles par diffusion à la surface d'un liquide (l'eau) et une organisation de type monocouche où les têtes hydrophobes sont dirigées vers l'extérieur. En 1917, Langmuir démontra le fait qu'une goutte d'huile (molécule amphiphile) déposée sur une surface statique d'eau pouvait s'étaler jusqu'à former un film mono-moléculaire. ²⁹ En 1935, Blodgett décrit le dépôt en monocouche sur substrat solide (verre), et développa la préparation de films multicouches par immersions répétitives (films de « Langmuir-Blodgett »). ^{30,31} En 1946, Zisman signala l'adsorption spontanée d'un tensioactif sur une surface métallique en platine, générant ainsi une couche mono-moléculaire, considérée comme la première génération de monocouches auto-assemblées (Self-Assembled Monolayers, SAMs). ³² Le terme monocouche auto-assemblée n'apparaîtra de façon officielle

qu'en 1983 suite aux travaux de Neitzer et Sargiv, sur la formation de multicouches par adsorption sur une surface de SiO₂.³³ Depuis cette découverte, de nombreuses études systématiques sur le système d'assemblage moléculaires ont été initiées, à l'instar des travaux de Nuzzo et Allara³⁴ qui ont élaboré des monocouches auto-assemblées d'alcanes-thiolates sur une surface d'or à partir d'une solution diluée de dialkyle disulfure. Par ailleurs, de nombreux systèmes de monocouches ont été étudiés en jouant notamment sur la nature des molécules immobilisées. Celles-ci peuvent en effet conférer leurs propriétés physico-chimiques à la surface pour générer de nouveaux matériaux dotés de nouvelles propriétés optiques (adsorbats chiraux), électroniques (adsorbats électroactifs), mécaniques et/ou chimiques intéressantes.³⁵

1.3.2. Stratégies de greffage de monocouches

Une monocouche est définie comme un assemblage compact dit bidimensionnel et constitué d'atomes, de molécules ou de cellules, organisés et ordonnés à l'issue d'une adsorption sur une surface. Lorsque le greffage est spontané et conduit à un assemblage moléculaire ordonné, on parle de monocouches auto-assemblées (SAMs).

Le principe de greffage en monocouche repose sur une affinité entre fonctions chimiques de l'espèce adsorbée et de la surface. On considère classiquement que le mécanisme de greffage nécessite la présence de trois groupements spécifiques (Figure 1.3) :^{36,37}

- **Un groupement de tête (Y) :** Il s'agit d'un site d'encrage possédant une grande affinité avec le substrat ce qui permet son adhésion via une liaison moyennement forte. Il est responsable de l'orientation du processus d'assemblage.
- **Un groupement fonctionnel terminal (X) :** Il s'agit d'une fonction chimique (CO₂H, OH, N₃, NH₂, Cl, CN, etc...) qui confère ses propriétés physicochimiques au substrat (hydrophile, hydrophobe...). Ces groupes fonctionnels peuvent être utilisés pour greffer d'autres molécules, biomolécules et nanostructures via des liaisons covalentes dans le cadre d'une post-fonctionnalisation. Sa réactivité s'avère donc un paramètre crucial. De plus pour une raison d'orientation, le groupe fonctionnel doit avoir une faible affinité voire même être inerte vis-à-vis du substrat.

- **Un espaceur (R)** : il s'agit le plus souvent d'une chaîne aliphatique de longueur variable entre le groupement fonctionnel et le groupement de tête. Celle-ci contribue à la stabilité de la monocouche à travers les interactions de type Van der Waals et « hydrophobes » entre les chaînes adjacentes. Généralement, plus la chaîne est longue plus l'assemblage est stable.

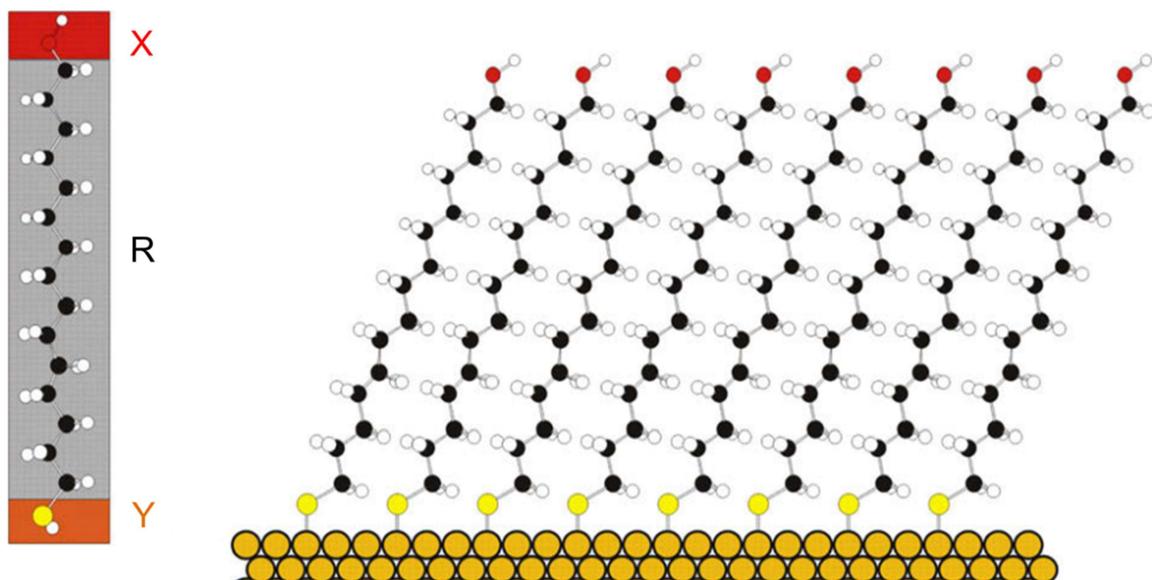


Figure 1.3 : Représentation schématique d'une monocouche (Y : groupement de tête), (R : espaceur), (X : groupement terminal). Adapté de la référence 37.

Comme indiqué dans le Tableau 1.1, il existe une multitude de combinaisons possibles pour le greffage de monocouches. Une grande majorité des fonctionnalisations concerne les dérivés soufrés (thiols, disulfures..) sur substrat métallique. Cette approche a en effet été largement utilisée du fait de sa facile mise en œuvre et de sa bonne reproductibilité. Elle reste aujourd'hui probablement la méthode par défaut pour le greffage d'espèces sur surfaces.

CHAPITRE I : Fonctionnalisation d'électrodes par des monocouches auto-assemblées (SAMs) : étude bibliographique

Tableau 1.1. Dérivés greffables en monocouches sur métaux, oxydes métalliques et semiconducteurs.^{35,36,38}

Dérivés greffables	Surface	Dérivés greffables	Surface
ROH	Fe _x O _y	RSSR'	Ag
	Si-H		Au
	Si		CdS
RCOO ⁻ /RCOOH	α-Al ₂ O ₃	R-(CH-SS-CH ₂ -CH ₂)	Pd
	Fe _x O _y	RCSSH	Au
	Ni		Au
	Ti/TiO ₂	RS ₂ O ₃ Na ⁺	CdSe
RCOO-OOCR	Si:H		Au
Ene-diol	Fe ₂ O ₃		Cu
RHN ₂	FeS ₂	RSeH	Ag
	Mica		Au
	Inox 316L		CdS
	YBa ₂ Cu ₃ O _{7-δ}	RSeSeR'	CdSe
	CdSe		Au
RCN	Ag	R ₃ P	Au
	Au		FeS ₂
RN ₂ ⁺ (BF ₄ ⁻)	GaAs		CdS
	Pd		CdSe
	Si:H		CdTe
RSH	Ag	R ₃ PO	Co
	Ag ₉₀ Ni ₁₀		CdS
	AgS		CdSe
	Au		CdTe
	AuAg	RPO ₃ ²⁻ /(RP(O)(OH) ₂)	Al
	AuCu		AlOH
	Au _x Pd _{1-x}		Ca ₁₀ (PO ₄ CO ₃) ₆ (OH) ₂
	CdTe		GaAs
	CdSe		GaN
	CdS		ITO
	Cu		Mica
	FePt		TiO ₂
	GaAs		ZrO ₂
	Ge		CdSe
	Hg		CdTe
	InP	RPO ₄ ²⁻	Al ₂ O ₃
	Ir		Nb ₂ O ₅
	Ni		Ta ₂ O ₃
	PbS		TiO ₂
	Pd	RNC	Pt
	PdAg	RHCCH ₂	Si
	Pt	RCCH	Si:H
	Ru	RSiX ₃	HfO ₂
		(X=H,Cl,OCH ₂ CH ₃)	
	Inox 316L		ITO
	YBa ₂ Cu ₃ O _{7-δ}		PtO
	Zn		TiO ₂
	ZnSe		ZrO ₂
	ZnS		
RSAc	Au		
R-(CH-S-CH ₂)	Au		
RSR'	Au		

CHAPITRE I : Fonctionnalisation d'électrodes par des monocouches auto-assemblées (SAMs) : étude bibliographique

Deux autres approches ont également été développées ces dernières années pour l'obtention de monocouches liées de manière covalente à la surface :

(i) Sels d'aryles-diazoniums

Mise en évidence il y a plus de vingt ans,³⁹ la réduction électrochimique de sels d'aryle-diazonium ($R-N_2^+$) permet de générer un radical aryle à la surface de l'électrode. L'instabilité de l'espèce formée aboutit à la formation d'une liaison covalente entre l'aryle et la surface (carbone, métal...) (Figure 1.3).⁴⁰ Les sels de diazonium pouvant se révéler peu stables et parfois explosifs, une génération *in situ* de ces sels a été élaborée à partir d'amines aromatiques.^{41,42}

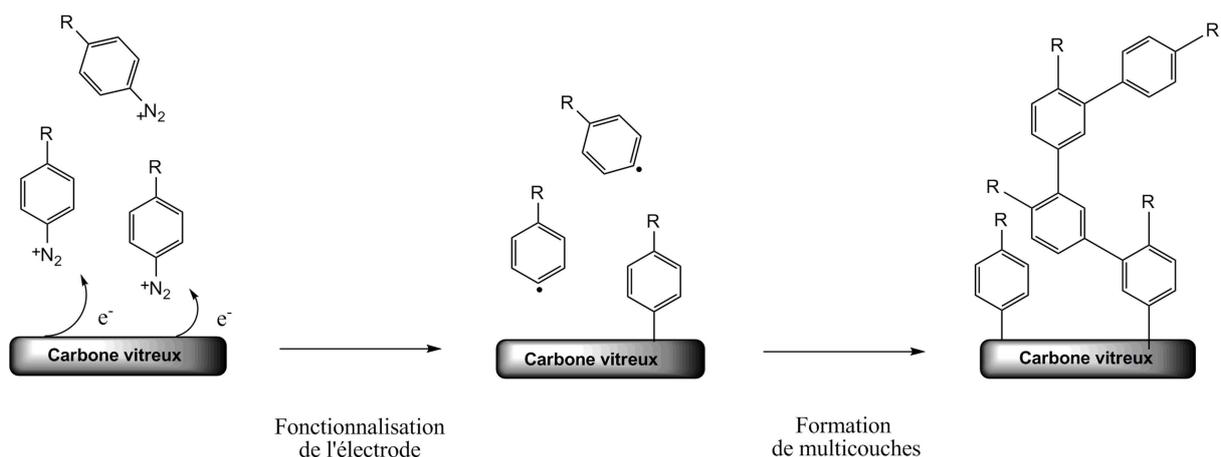


Figure 1.4 : Illustration de mécanisme de réduction électrochimique des sels de diazonium et de modification d'électrode.

Cette technique permet de fonctionnaliser un grand nombre de substrats : le carbone (HOPG,⁴³ fibres⁴⁴), des métaux (or, platine, fer, cuivre),^{45,46,47,48} mais également certains semi-conducteurs (silicium).⁴⁹ En général, la réduction électrochimique des sels de diazonium conduit à la formation de multicouches^{50,51} par réaction des radicaux sur les molécules déjà immobilisées (Figure 1.4). Certains travaux récents ont néanmoins montré la possibilité de former des monocouches par introduction de groupements stériques^{52,53} ou de radicaux de type DPPH.⁵⁴

(ii) *Dérivés organosilanes*

Les monocouches à base d'alkylchlorosilane ou d'alkylakoxisilane requièrent une surface hydroxylée pour leur formation.⁵⁵ Celle-ci repose sur la structuration *in-situ* de polysiloxanes qui sont connectés par des liaisons Si-O-Si (Figure 1.5). Comme indiqué dans le Tableau 1.1, plusieurs type de surfaces ont ainsi été modifiés : l'oxyde de silicium, l'oxyde d'aluminium, le quartz, le mica.⁵⁶ La reproductibilité de la formation des monocouches est très sensible aux conditions réactionnelles. Un excès d'eau entraîne une polymérisation en solution suivie d'un dépôt sur la surface,⁵⁷ alors qu'une faible concentration en eau cause la formation de monocouches incomplètes.⁵⁸ La température joue également un rôle dans la compétition entre la réaction de polymérisation en solution et la réaction avec la surface. Lorsque la température diminue, la réaction de surface est favorisée, la longueur de chaînes a aussi une influence sur la formation des monocouches ordonnées.⁵⁶

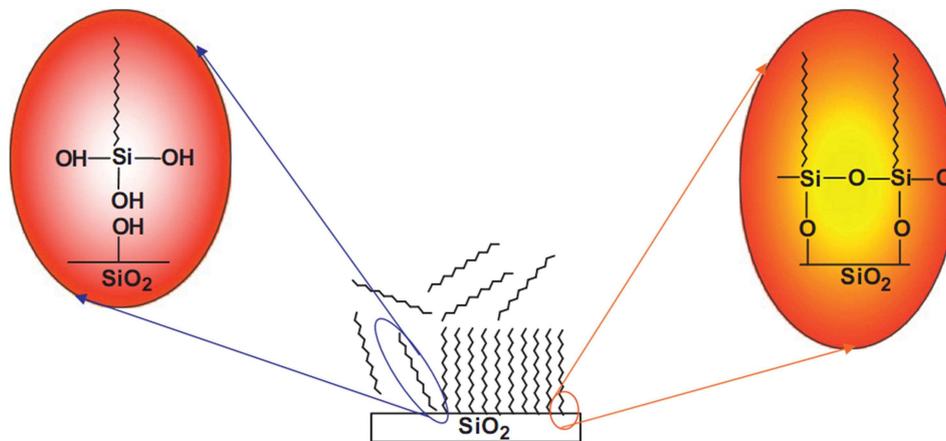


Figure 1.5 : Formation de monocouches sur substrat de silicium oxydé. Adapté de la référence 59.

En comparaison des méthodes précédemment citées (polymères, multicouches), le greffage de monocouches présente plusieurs avantages :

- La méthode de préparation est généralement simple, car sans conditions opératoires difficiles, ni équipements sophistiqués.
- Les monocouches présentent une bonne définition des propriétés interfaciales, ce qui est un atout particulier pour l'analyse des surfaces par des méthodes physicochimiques

(électrochimie, XPS...) d'électrons lorsqu'on souhaite utiliser des surfaces conductrices (électrodes).

- Les propriétés physicochimiques des espèces sont classiquement conservées avec le greffage.

2. Monocouches auto-assemblées de dérivés organosoufrés sur or

L'or est le substrat le plus utilisé pour la réalisation de SAMs. Une des raisons provient de la grande affinité entre le soufre et l'or et la faible différence d'électronégativité ($\Delta\chi=0.04$ sur l'échelle de Pauling) entre ces deux atomes.⁶⁰ Ceci confère un caractère semi-covalent (40 kcal/mol) à la liaison non polaire qui s'établit entre les deux atomes.^{36,61} Cette affinité est cohérente au regard du caractère mou du couple soufre/or (respectivement anion/cation) selon le principe de Pearson,⁶² contrairement aux fonctions acides ou amines qui possèdent un caractère dur et réagissent faiblement avec l'or. D'un point de vue plus expérimental, un aspect intéressant est la possibilité de préparer des couches minces d'or par évaporation ou par dépôt électrochimique. Les substrats d'or sont communément utilisés pour l'analyse de couches minces de composés organiques par différentes techniques (IR, XPS, SPR). Enfin, l'or est un métal noble et son absence de toxicité le rend compatible avec les milieux biologiques.

L'or présente une affinité avec de nombreux dérivés (Tableau 1.1) : organosoufrés, trialkylphosphines, phosphinines, cyanés, organoséléniés, organosilanes. Cependant, les composés organosoufrés constituent la famille la plus développée pour la fabrication de SAMs sur or. Parmi eux, les dérivés alcanethiols ont été les plus utilisés, mais il existe également un nombre important d'exemples de SAMs basées sur des dérivés sulfure, et disulfure, xanthate ou thiocarbamates (Figure 1.6). Le greffage de cycles aromatiques porteurs d'une fonction thiol est également possible comme par exemple dans le cas du thiophénol ou de la mercaptopyridine (Figure 1.6). Des molécules d'intérêt biologique comme la cystéine et la thiourée peuvent également être immobilisées sur des surfaces d'or.

CHAPITRE I : Fonctionnalisation d'électrodes par des monocouches auto-assemblées (SAMs) : étude bibliographique

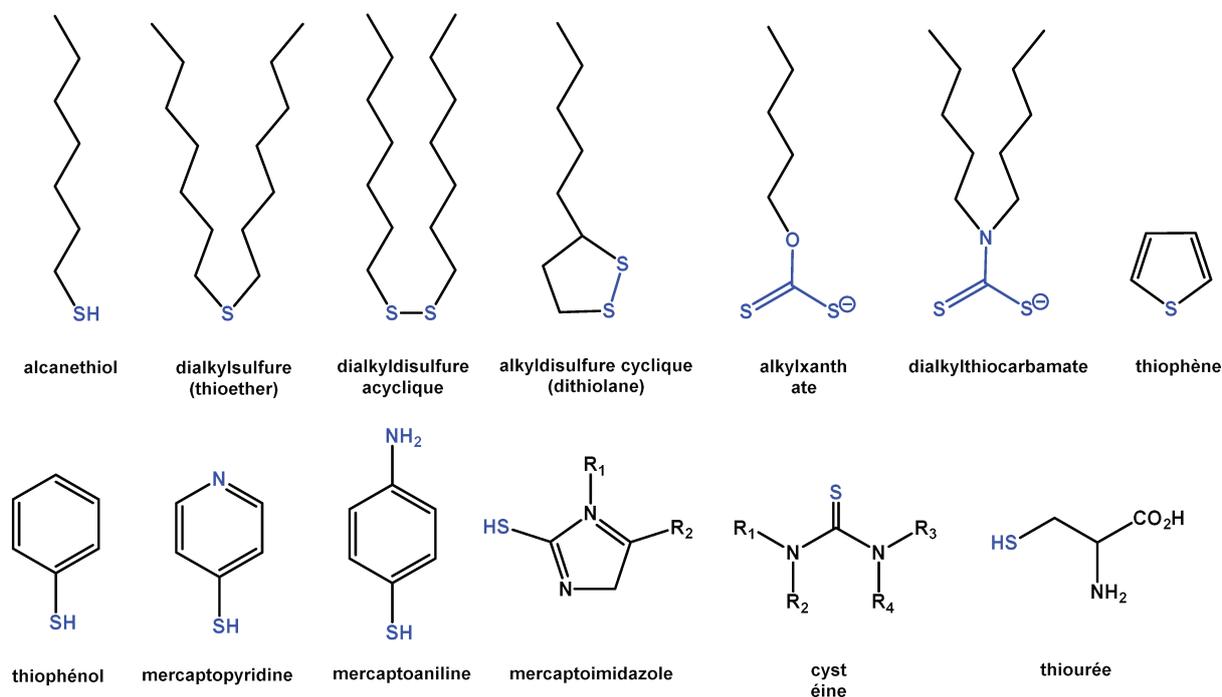


Figure 1.6 : Dérivés organosoufrés utilisés pour l'élaboration de SAMs sur or.

2.1 Dérivés thiols greffés sur or

Les alcanethiols sont les précurseurs les plus utilisés parmi les dérivés organosoufrés pour former des monocouches sur une surface d'or. Le processus d'auto-assemblage des alcanethiols sur un substrat est fonction de la nature des molécules qui constituent la monocouche. La variation de différents groupements (R, X) peut induire des changements significatifs au niveau de la cinétique de greffage et de la stabilité des couches formées. De manière générale, les SAMs formées par les alcanethiols à longue chaîne ($n_{CH_2} > 10$) sont plus stables que les SAMs formées par des chaînes plus courtes du fait des interactions stabilisantes entre chaînes alkyles.⁶³ La disposition de la monocouche vis-à-vis de la surface est caractérisée par un angle d'inclinaison de la chaîne d'alcane-thiol (α) qui est peu affecté par la longueur de chaîne (Figure 1.7).

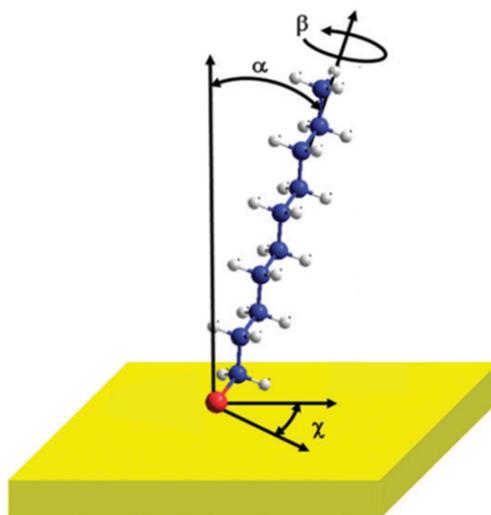


Figure 1.7 : Représentation schématique du decanethiol adsorbé sur or. (angle d'inclinaison $\alpha=30^\circ$; angle de rotation β). Adapté de la référence 35.

Le mécanisme de formation de la liaison or-soufre à partir de thiols n'est à ce jour pas encore complètement élucidé.^{36,61} Le nombre d'études mécanistiques reste faible comparé à celui portant sur les propriétés physicochimiques des monocouches. Parmi les hypothèses proposées, l'une d'entre elles suggère la formation d'un thiolate et la libération d'une molécule de dihydrogène selon l'équation (1) :⁶⁴



Il s'agit d'une adsorption oxydative du thiol R-SH sur la surface d'or puis d'une élimination réductrice du dihydrogène (Figure 1.8). Cependant, il n'existe aucune preuve expérimentale de l'existence de ces états intermédiaires. Les énergies de liaison de RS-H, H₂ et RS-Au (87, 104, et 40 kcal mol⁻¹, respectivement), indiquent que l'adsorption d'un thiol sur l'or correspond à un processus spontané exothermique (- 5 kcal mol⁻¹).⁵⁶

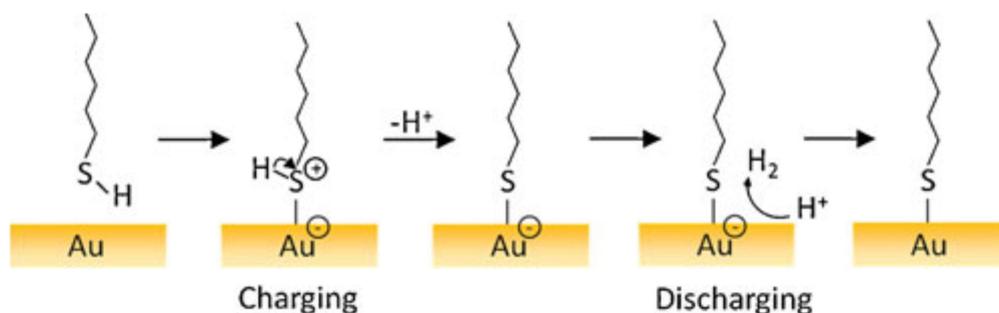
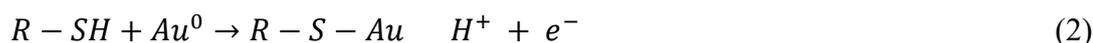


Figure 1.8 : Mécanisme d'adsorption des thiols sur une surface d'or s'accompagnant d'une élimination du dihydrogène. Adapté de la référence 61.

La présence du dihydrogène n'ayant pu être détectée expérimentalement, un autre mécanisme suggéré met en jeu un processus électrochimique impliquant une étape de transfert d'électron selon l'équation :

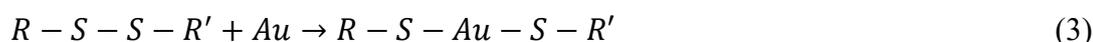


Selon Paik *et al.*, il s'agit d'un processus d'oxydation anodique basé sur l'observation d'un courant en chronoampérométrie lors de l'adsorption du nonanethiol sur or à différents potentiels.⁶⁴

2.2 Dérivés disulfures greffés sur or

Les disulfures ont été dans l'ensemble beaucoup moins étudiés par comparaison aux alcanethiols. Une des raisons est leur faible solubilité dans les solvants organiques par rapport aux thiols. Deux classes de disulfures sont généralement considérés : les disulfures acycliques présentant deux chaînes (symétriques ou dissymétriques), et les disulfures cycliques de type dithiolane (ou acide thioctique) présentant une seule chaîne (Figure 1.6).

Les monocouches obtenues par les disulfures acycliques présentent un motif structural similaire à ceux obtenus avec des alcanes-thiols. Ils correspondent à une cassure de la liaison S-S donnant deux motifs indépendants :



Un autre mécanisme mettant en jeu un transfert électronique a été également proposé par Paik *et al.* dans le cas de l'adsorption de disulfures sur l'or.⁶⁴ Ils lui associent un processus cathodique (coupure hétérolytique), selon l'équation :



Dans le cas des dialkylsulfures (thioéthers), le processus est différent. Les données spectroscopiques indiquent qu'une liaison dative entre le soufre et l'or est à l'origine de la monocouche.⁶⁵ La coupure de liaison carbone - soufre lors du processus de formation n'a pas été mise en évidence expérimentalement.⁶⁶ Par comparaison aux dérivés thiols et disulfure, la monocouche est faiblement organisée à température ambiante mais l'augmentation de la température (60°C) permet d'apporter des améliorations sur cet aspect.⁶⁷

2.3 Exemples d'applications des SAMs de dérivés organosoufrés sur or

La possibilité d'insérer différents groupements fonctionnels sur les précurseurs organosoufrés de monocouches en amont du greffage permet d'envisager une multitude d'applications. Dans un premier temps, les monocouches ont suscité un intérêt notoire pour la protection de métaux contre la corrosion ainsi que pour le contrôle des propriétés de mouillabilité et de friction des surfaces.^{36,56,68} Par la suite, des SAMs plus élaborées ont été développées dans le domaine des capteurs chimiques/biologiques, de la catalyse et de l'électronique moléculaire.

2.3.1 Capteurs chimiques et biochimiques.

Les électrodes modifiées par des monocouches se sont révélées comme étant très intéressantes pour la détection de substrats chimiques et biochimiques.^{61,69,70} Le principe est de faire varier les propriétés redox (potentiel standard, cinétique du transfert d'électron, capacité de la double couche électrochimique...) des systèmes greffés lorsque l'analyte est en interaction avec la monocouche. Plusieurs approches ont été développées dépendant à la fois de la technique utilisée (voltammétrie, spectroscopie d'impédance) mais également de l'entité redox sensible (analyte, élément de la monocouche, surface). On peut citer par exemple le greffage sur or de dérivés soufrés porteurs de macrocycles pouvant complexer certains cations

de manière sélective (Ba^{2+} , Figure 1.9). La présence en surface d'alkanethiols porteurs d'une sonde redox (ferrocène) permet la reconnaissance de ces cations par effet de transduction : l'insertion d'un cation dans le macrocycle génère une modification de l'environnement électrostatique autour de la sonde et modifie en conséquence la réponse électrochimique.⁷¹

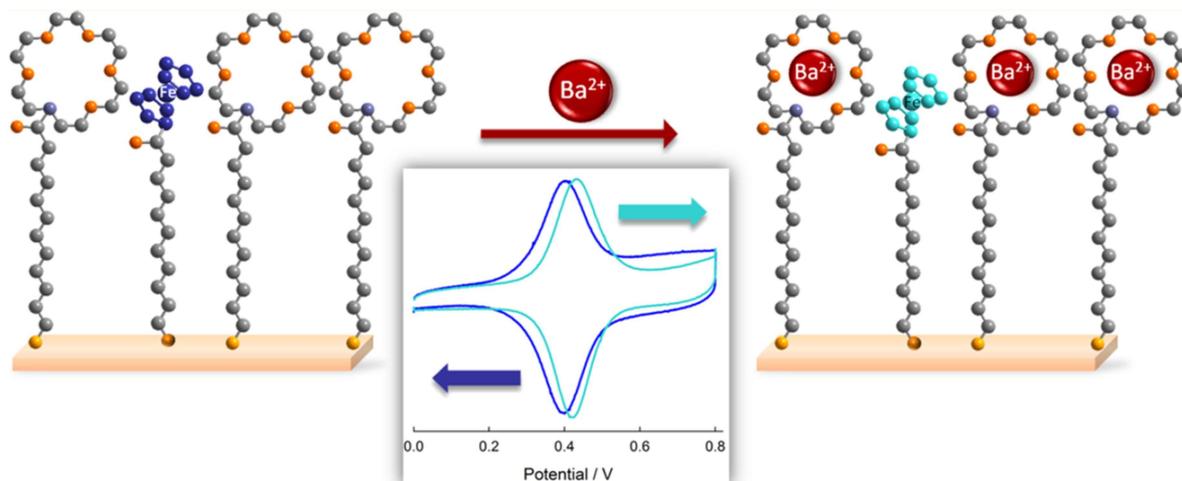


Figure 1.9 : Principe de la transduction électrochimique pour la détection d'ions Ba^{2+} . Adapté de la référence 71.

Comme pour tout capteur, la sélectivité et la sensibilité sont ajustables, ici par modification des éléments constituant la monocouche, mais également par variation des conditions de détection (pH, force ionique, température...). Concernant les capteurs biologiques, la complémentarité de certaines fonctions a permis de développer un certain nombre de systèmes efficaces. On peut citer l'exemple de biocapteurs basés sur le principe d'assemblage de brins d'ADN cibles sur un oligodéoxynucléotide (ODN) complémentaire immobilisé sur une surface. L'appariement des brins complémentaires est suivi à partir de la réponse électrochimique d'une sonde redox greffée sur un ODN.⁷²

2.3.2 Electrocatalyseurs moléculaires.

Quelques travaux relatent l'utilisation de monocouches auto-assemblées fonctionnalisées pour l'élaboration de réactions électrocatalytiques. Par post-fonctionnalisation, des SAMs ont ainsi été exploitées comme point d'ancrage d'enzymes sur la surface (laccases, glucose oxydase etc...).^{73,74,75} De manière analogue, des catalyseurs à base de complexes de métaux de transition ou de nanoparticules ont été élaborés.^{5,76,77,78} Un

exemple récent a ainsi démontré la réduction à 4 électrons du dioxygène par des monocouches auto-assemblées de complexe de cuivre sur or de manière électrocatalytique (Figure 1.10).⁷⁹ Dans un autre exemple, des assemblages utilisant des nanoparticules d'oxyde d'iridium fixées à des monocouches par des liens carboxylates présentent des propriétés catalytiques pour l'oxydation de l'eau.⁸⁰ Il apparaît cependant qu'un des points limitants des composés organosoufrés immobilisés est la fragilité de la liaison Au-S qui limite la fenêtre électrochimique et ne permet pas d'accéder à certaines réactions, comme typiquement la réduction du CO₂.

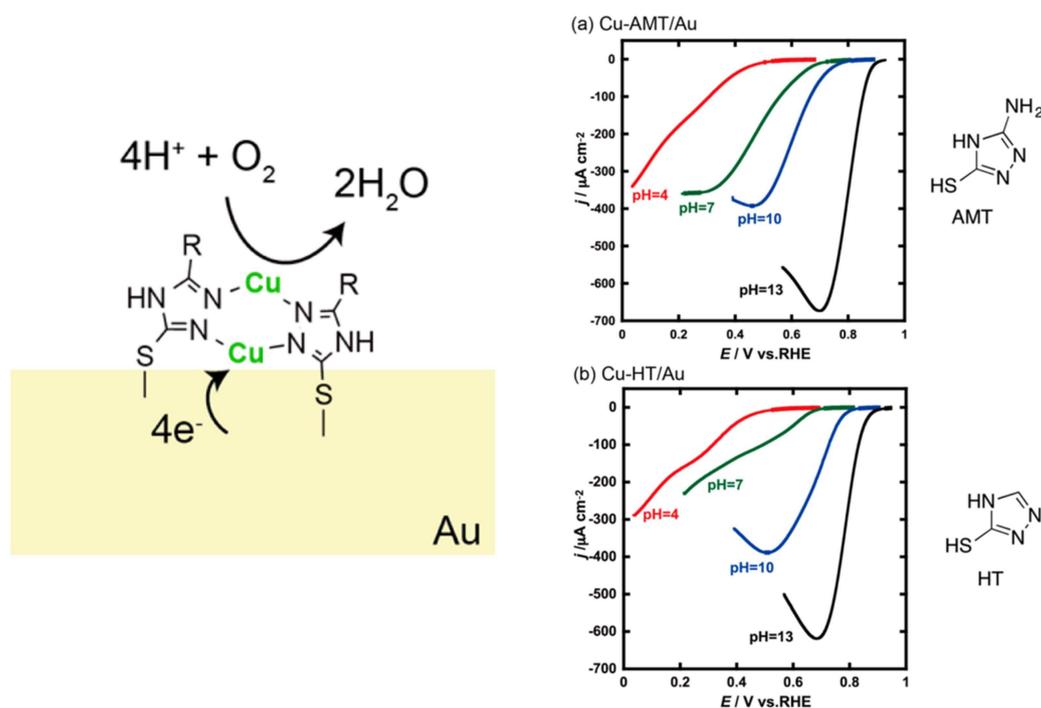


Figure 1.10 : Réduction électrocatalytique du dioxygène sur des SAMs de complexes de cuivre. Adapté de la référence 79.

2.3.3 Electronique organique et moléculaire.

L'insertion de groupements donneurs ou accepteurs d'électrons (porphyrine, TTF, ferrocène, fullerène C₆₀) dans des dérivés soufrés a permis d'étudier les phénomènes photoinduits sur surface. On peut citer comme exemples les propriétés de conversion photovoltaïque de SAMs associant le fullerène C₆₀ à des systèmes conjugués dérivés du thiophène.^{81,82}

En électronique moléculaire, les monocouches peuvent être utilisées en tant que fil, diode, transistor ou interrupteur. L'intérêt est de permettre un espacement de faible distance

(nm) entre deux éléments par une couche d'épaisseur préalablement modulable. Le contact sur la surface externe de la monocouche est réalisé par évaporation d'un métal, par une goutte de mercure, ou par la pointe d'un microscope STM ou AFM.⁸³ Ce type d'application a été particulièrement recherchée ces dernières années pour le développement des machines moléculaires. Il a ainsi démontré que l'application d'un courant à l'aide d'une pointe STM sur un groupement redox immobilisé sur surface pouvait induire un mouvement de rotation contrôlée de la molécule greffée.⁸⁴ Dans un autre exemple, Stoddart *et al.* ont utilisé des rotaxanes immobilisés sur or et comportant des unités TTF et bis-viologène macrocyclique pour générer un interrupteur moléculaire.⁸⁵

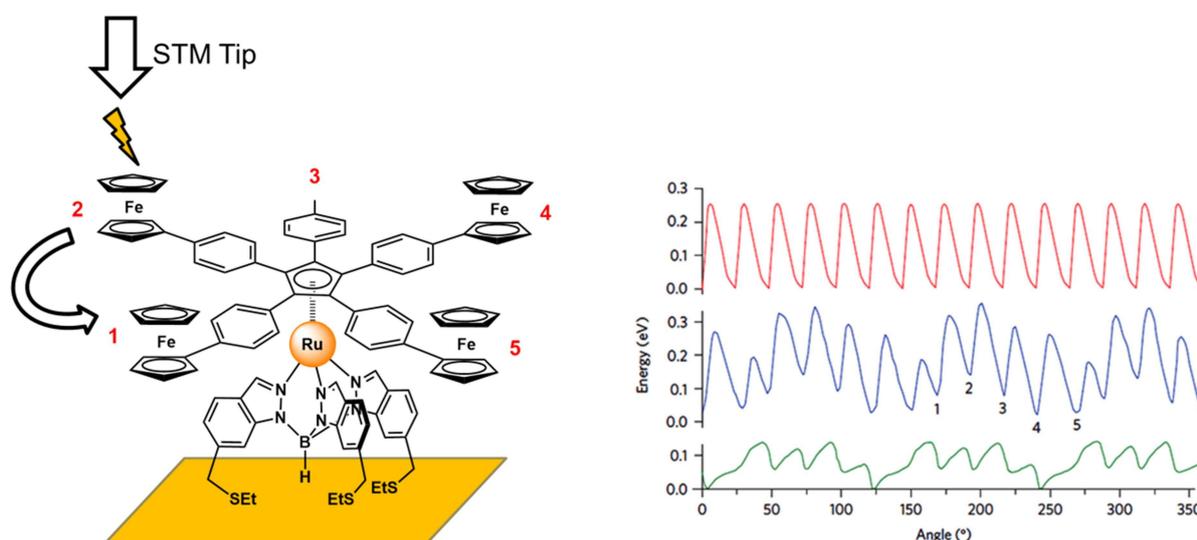


Figure 1.11 : Principe du rotor moléculaire sur surface activé par une pointe STM. Adapté de la référence 84.

2.4. Protocoles pour le greffage de monocouches de dérivés soufrés sur or

2.4.1. Pré-conditionnement des électrodes d'or avant greffage

Plusieurs méthodes de conditionnement sont possibles, elles dépendent chacune du type d'électrode d'or utilisée. Dans le cas d'électrodes de type PVD (dépôt plasma) n'ayant pas eu de contact avec l'air ou des solvants, aucun traitement particulier n'est requis avant de les plonger dans une solution de dérivé soufré. Pour celles ayant été exposées, un traitement à la solution « piranha » (H_2O_2/H_2SO_4) est recommandée, il permet d'éliminer les impuretés organiques sur la surface. Pour les électrodes non PVD, une procédure classique de cyclage

dans l'acide sulfurique dilué est préconisée. Les électrodes, fraîchement polies sur alumine (μm) et passées aux ultrasons, subissent des cycles voltammétriques dans une solution diluée d'acide sulfurique (0.1mol.L^{-1}) entre 0.3 et 1.3 V *vs.* ECS ($v=0.2\text{ V.s}^{-1}$). Cette procédure permet d'éliminer les oxydes en réorganisant légèrement la surface de l'électrode au niveau atomique. Le pic de réduction vers 0.70 V *vs.* ECS correspond à la désorption de la couche d'oxyde formée à la surface de l'électrode d'or vers 1.15V (Figure 1.12).⁸⁶ L'intégration de ce pic permet d'obtenir la charge totale liée à la désorption de la couche d'oxyde. Grâce à cette charge, il est possible de connaître la rugosité de la surface d'or. Pour une électrode d'or idéale (structure polycristalline et régulière), le facteur de rugosité est de 3 (surface réelle/surface géométrique) avec un rapport charge/aire proche $400\ \mu\text{C.cm}^{-2}$.⁸⁷

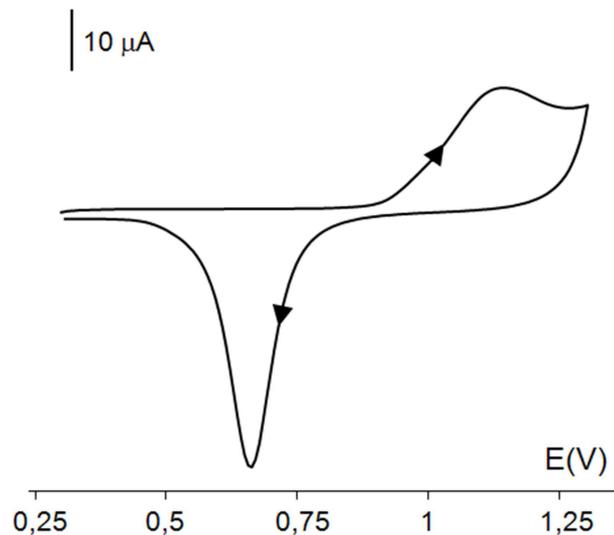


Figure 1.12 : Voltammétrie cyclique d'une électrode d'or non modifiée dans H_2SO_4 (aq) (0.1 mol.L^{-1}); réf: ECS.

2.4.2. Greffage de dérivés soufrés sur or

Comme indiqué précédemment, le principe de formation de monocouches de dérivés soufrés sur or est basé sur l'adsorption spontanée des espèces sur la surface. Typiquement, le substrat d'or est plongé dans une solution milli-molaire de dérivé soufré pendant 24h puis rincée avec le solvant de greffage (Figure 1.13). Des études cinétiques ont mis en évidence que dans une phase initiale le thiol se lie au substrat d'or, sans ordre ou orientation précise. Dans une deuxième phase, qui représente l'étape lente du mécanisme, les chaînes alkyles de la

molécule se réorganisent en établissant des interactions intermoléculaires de type Van der Waals, ce qui confère ordre et stabilité à la monocouche.⁶³

La formation de la monocouche dépend de plusieurs facteurs qui affectent de manière significative la structure de la monocouche et la vitesse de sa formation. Le temps d'immersion de la surface dans une solution contenant le dérivé soufré, la concentration en dérivé de cette solution et de la longueur des chaînes ont une influence notable sur la cinétique de la formation de la monocouche. Par exemple, les interactions de type Van der Waals conduisent à stabilisation énergétique de la SAM de l'ordre de 1.0 kcal/mol par motif CH₂ de la chaîne.⁶³

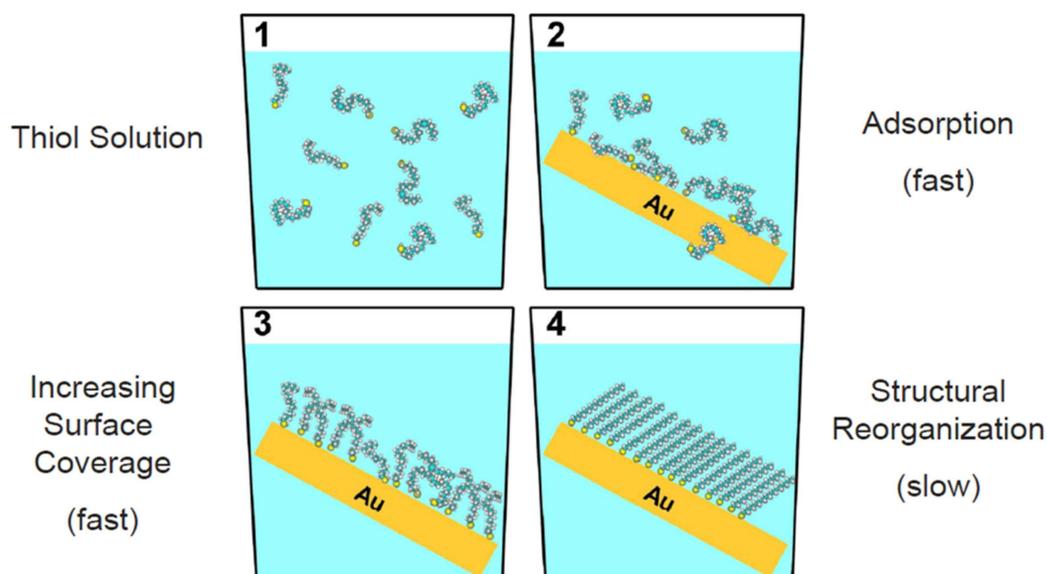


Figure 1.13: Etapes de formation de monocouches auto-assemblées d'alcane-thiols sur or.

D'autres paramètres tels que la nature du solvant, la température, la présence d'impuretés, la présence de dioxygène dans la solution, l'état de la surface (rugosité, présence de couches isolantes), peuvent également jouer un rôle non négligeable :

- **Le solvant :** L'effet du solvant sur le processus d'assemblage reste difficilement perceptible. Les interactions solvant-adsorbat affectent à la fois l'équilibre thermodynamique et la cinétique de l'assemblage. L'éthanol est le solvant le plus utilisé dans la formation des SAMs à base d'alcane-thiols sur or. Il permet de solvater

une large gamme d'alcanethiols hydrophobes avec des longueurs de chaînes très différentes, même si la solubilité diminue avec l'allongement de la chaîne. Le diméthylformamide, le tétrahydrofurane et l'acétonitrile permettent la formation de SAMs avec des propriétés relativement équivalentes à celles obtenues dans l'éthanol.^{36,88} De manière générale, les propriétés du dérivé soufré (polarité, mobilité, solubilité...) dépendent de la nature du solvant. Cependant il est difficile de déterminer le paramètre qui régit cette dépendance (solvatation, polarité...)⁴⁷

- **La température** : La température joue un rôle non négligeable dans le processus d'adsorption-désorption. Pour des températures supérieures à 25°C (50-70°C selon le solvant utilisé), la cinétique de formation de la SAM et la qualité du dépôt en termes de défauts sont améliorées.^{89,90} Il a été démontré que la température influe directement la première phase du processus d'adsorption.⁹¹
- **Les impuretés** : Les impuretés peuvent perturber le processus d'adsorption dans cas des solutions extrêmement diluées en adsorbat. Ce sont généralement des produits secondaires du substrat. Dans le cas des thiols, les disulfures, issus de l'oxydation de ces derniers, n'affectent que faiblement la formation de la SAM thiols sur or du fait de leur faible solubilité par rapport aux thiols.
- **L'état de la surface** : La composition chimique (présence ou absence d'oxydes), la structure (rugosité, degré de cristallinité, présence de défauts...) et le degré de pureté de la surface d'or (présence d'impuretés physico- ou chimisorbées à la surface de l'or...) gouvernent le procédé de formation des SAMs et influence grandement sa qualité.^{36,63}

2.5 Méthodes de caractérisation des monocouches auto-assemblées

Un aspect important de la fonctionnalisation de surfaces par des objets moléculaires concerne la caractérisation de la surface par des méthodes spectroscopiques et électrochimiques.

2.5.1. Caractérisation électrochimique des SAMS

Après greffage des dérivés soufrés, la surface de l'électrode modifiée est classiquement rincée avec le solvant utilisée pour le greffage. Lorsque la monocouche ne contient pas

intrinsèquement de groupement électroactif, l'étude par voltammétrie cyclique dans une solution de ferricyanure $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6]^{3-}$ (sonde redox) permet de déterminer la qualité du greffage. En effet, l'absence de signal redox, attribuable au couple $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6]^{3-}/[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]^{4-}$ indique que la monocouche de thiols, présente à la surface de l'électrode, bloque le transfert électronique (Figure 1.14). D'autres sondes peuvent être utilisées en milieu aqueux comme le complexe $[\text{Ru}^{\text{III}}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$, la dopamine, ou le ferrocene-methanol.^{92,93} Chaque sonde répond de manière différente à un type donné de monocouches, sur la base essentiellement d'interactions électrostatiques, ou autres (hydrophiles/hydrophobes, interactions π - π ...). Par exemple, le signal voltammétrique pour le ferrocene-methanol n'est pas nécessairement bloqué en présence de monocouches d'alcane-thiol à faible espacement, car les propriétés hydrophobes de la sonde lui permettent une inclusion potentielle dans les couches.

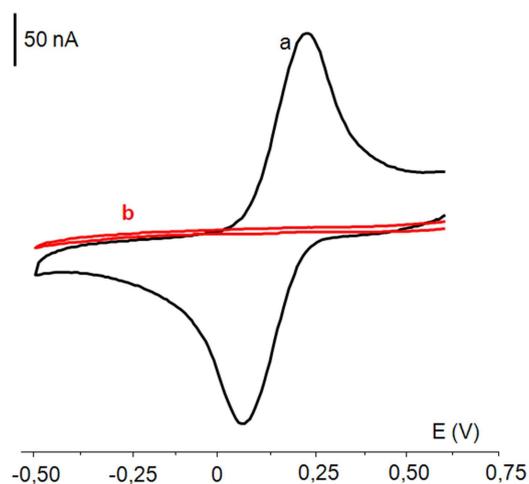


Figure 1.14. Voltammétries cycliques enregistrées dans une solution de $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ ($1.10^{-3}\text{mol.L}^{-1}$) avec une électrode d'or (a) non modifiée et (b) modifiée avec du decanethiol dans $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ (0.1mol.L^{-1}) ; réf. : ECS.

Lorsque les monocouches possèdent une entité redox, la voltammétrie cyclique à différentes vitesses de balayages dans une solution ne contenant pas d'espèces électroactives est classiquement utilisée pour mettre en évidence le greffage. En effet, le courant de pic (i_p) pour un système immobilisé est proportionnel à la vitesse de balayage (v), de manière différenciée avec une espèce diffusant en solution ($i_p = f(v^{1/2})$). D'autres informations sur la monocouche et son environnement peuvent être déterminées à partir de ces courbes. Théoriquement, la réponse voltammétrique à basse vitesse de balayage pour des monocouches

possédant un système redox rapide est celle présentée en Figure 1.15. Le voltammogramme présente deux pics (oxydation et réduction) au même potentiel de pic (E_p).⁹⁴

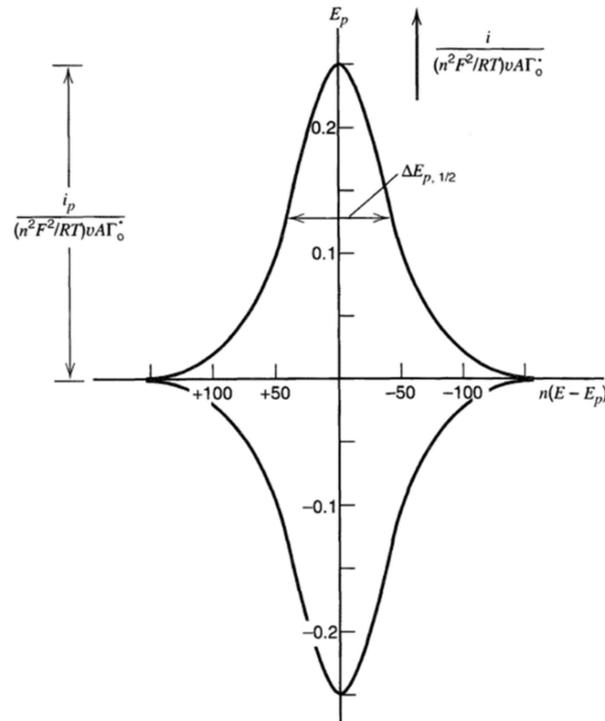


Figure 1.15 : Voltammogramme théorique d'une monocouche pour un système redox réversible. Adapté de la référence 94.

Le potentiel standard E^0 (en V) est classiquement déterminée à partir des valeurs des pics anodique (E_{pa}) et cathodique (E_{pc}) selon l'équation (5) :

$$E^0 = \frac{1}{2} (E_{pc} + E_{pa}) \quad (5)$$

La largeur de pic à mi-hauteur ($\Delta E_{p,1/2}$ ou FWHM pour « full width at half-wave ») est théoriquement égale de 90.6 mV at 298 K (équation (6)) : Elle est fonction du nombre d'électrons (n) échangés.

$$FWHM = 3.53 \frac{RT}{nF} = \frac{90,6}{n} \quad (6)$$

[R est la constante de gaz parfaits, T la température et F la constante de Faraday]

CHAPITRE I : Fonctionnalisation d'électrodes par des monocouches auto-assemblées (SAMs) : étude bibliographique

Une valeur de $\Delta E_{p,1/2}$ différente de 90.6 mV est classiquement attribuée à des effets électrostatiques au voisinage de l'espèce électro-active (interactions répulsives ou attractives entre centre redox greffés).^{94,95,96}

Pour un système réversible, le courant de pic (i_p en A) est proportionnel à la vitesse de balayage (v) et à la concentration de surface (Γ de surface) selon l'équation (7) :

$$i_p = \frac{(nF)^2}{4RT} vA\Gamma \quad (7)$$

Ainsi, Γ peut être déterminé à partir de la droite i_p en fonction de v . De manière alternative, il est calculé par intégration du pic anodique/cathodique.

Lorsque la vitesse de balayage augmente, la séparation entre pics anodiques et cathodiques ($\Delta E_p = E_{pa} - E_{pc}$) augmente également. Cet effet provient d'une limite cinétique du transfert d'électron. En effet, la constante de vitesse standard (k^0 en s^{-1}) du transfert s'exprime selon une équation de type Arrhenius intégrant l'énergie d'activation du processus (ΔG^*) :

$$k^0 = A e^{-\frac{\Delta G^*}{RT}} \quad (8)$$

ΔG^* inclue à la fois l'énergie nécessaire au transfert électronique entre l'électrode et l'espèce redox au travers de la monocouche, mais également les énergies de réorganisation externe (électrolyte, environnement) et interne (espèce redox) générées lors du processus. Pour les monocouches porteuses de films bloquants tels que les alcanethiols, le transfert d'électron s'opère par effet tunnel le long de la chaîne aliphatique car cette dernière n'est pas conductrice. On estime que la constante de vitesse décroît exponentiellement avec la distance (x) séparant l'unité redox de la solution selon un paramètre β indépendant du potentiel (équation (9)) :⁹⁴

$$k^0(x) = k^0(x=0)e^{-\beta x} \quad (9)$$

En 1979, Laviron a publié un traitement mathématique utilisant la voltammétrie cyclique pour la détermination de la constante cinétique de transfert électronique (k^0) des espèces adsorbées sur une électrode non inter-agissantes (modèle de Langmuir).⁹⁷ La méthode est basée sur l'approximation de Butler-Volmer (variation linéaire de l'énergie d'activation avec le potentiel). Par la suite, elle a été étendue à d'autres conditions intégrant par exemple les interactions entre centres redox (modèle de Frumkin).^{98,99} La constante de vitesse standard k^0 s'exprime ainsi selon l'équation (10), α étant le coefficient de barrière cinétique (typiquement $\alpha = 0.5$) :

$$\log k^0 = \alpha \log(1 - \alpha) + (1 - \alpha) \log \alpha - \log(RT/nFv) - \frac{\alpha(1-\alpha)nF\Delta E_p}{2,3RT} \quad (10)$$

Le calcul de k^0 nécessite la valeur de α . Pour les vitesses de balayage élevées, lorsque la cinétique de transfert d'électrons devient le processus limitant ($\Delta E_p > 200$ mV), les courbes E_p vs $\log(v)$ tendent à devenir des droites. L'intersection de celles-ci avec la droite représentant le potentiel E^0 du couple étudié permet d'obtenir les valeurs v_a et v_c . Le coefficient de transfert α est alors calculé grâce à l'équation (11) :

$$\frac{\alpha}{(1-\alpha)} = \frac{v_a}{v_c} \quad (11)$$

Lorsque la condition $\Delta E_p < 200$ mV ne peut être atteinte, il est possible d'estimer k^0 à partir de l'équation (12), m pouvant être déterminé à partir des ΔE_p calculés pour $\alpha = 0.5$:

$$m = RTk^0/Fnv \quad (12)$$

Bien que la voltammétrie cyclique soit la méthode la plus courante pour caractériser les SAMs, la spectroscopie d'impédance a également été largement utilisée.^{100, 101} Elle consiste à faire varier le potentiel appliqué de manière alternative sur une large gamme de fréquences (1 mHz – 1 MHz) autour du potentiel standard du couple redox. L'utilisation de faibles amplitudes de variation de potentiel (typiquement 10 mV), permet de se situer dans des conditions où la réponse électrochimique est limitée par le transfert d'électrons. Cette méthode donne ainsi accès de manière directe à la résistance de transfert de charge (R_{ct}) et par

approximations à la constante de vitesse standard k^0 . Elle est aussi indicative de la capacité de charge (C_{dl}) de la couche. Son seul inconvénient est de reposer pour l'analyse sur des modèles de circuits électriques équivalents qui peuvent rapidement s'avérer déconnectés de toute réalité physique. Cependant, de nombreux exemples rapportent l'utilisation de cette méthode pour la détection d'analytes sur la base de variation de R_{ct} et C_{dl} .¹⁰²

2.5.2. Caractérisations non électrochimiques des surfaces modifiées par les SAMs

Différentes méthodes physico-chimiques sont également utilisées, couplées ou non aux méthodes électrochimiques, pour la caractérisation des monocouches. On peut lister comme techniques principales (détails en annexes) :

- L'ellipsométrie¹⁰³
- La microscopie à force atomique (AFM)¹⁰⁴
- La microscopie à effet tunnel (STM)¹⁰⁵
- La spectrométrie de photoélectrons induits par rayons X (XPS)^{36,106}
- La spectroscopie infrarouge de surface à angle rasant (IRRAS)¹⁰⁷
- La mesure d'angle de contact¹⁰⁸
- La résonance plasmonique de surface (SPR)¹⁰⁹
- La microbalance à quartz (QCM)¹¹⁰
- La spectroscopie Raman de surface (SERS)¹¹¹

Ces méthodes permettent d'accéder à des informations sur la morphologie des SAMs (AFM, STM, ellipsométrie), mais également sur leur composition chimique (XPS, IRRAS) ou leur épaisseur (QCM). Elles peuvent également être utilisées pour des réactions d'activation de processus spécifiques (par exemple, pointe STM pour l'injection de courant dans un rotor moléculaire, cf. Figure 1.11).

On peut souligner que les caractérisations spectroscopiques de type UV-Visible-NIR utilisées pour des molécules en solution ont été peu développées.^{112,113,111} La limite provient du fait que ces techniques dépendent de l'épaisseur de la couche et non pas uniquement du nombre d'espèces immobilisées comme pour les techniques électrochimiques. En conséquence, le signal récupéré est faible. On peut citer pour exemple récent un montage permettant la caractérisation spectroélectrochimique UV-Vis résolue dans le temps de

CHAPITRE I : Fonctionnalisation d'électrodes par des monocouches auto-assemblées (SAMs) : étude bibliographique

groupements bithiophènes immobilisés sur or. Ces études nécessitent cependant des conditions expérimentales optimales (rugosité du substrat d'accroche, faible rapport signal/bruit, espèce chromophores à fort coefficient d'extinction).

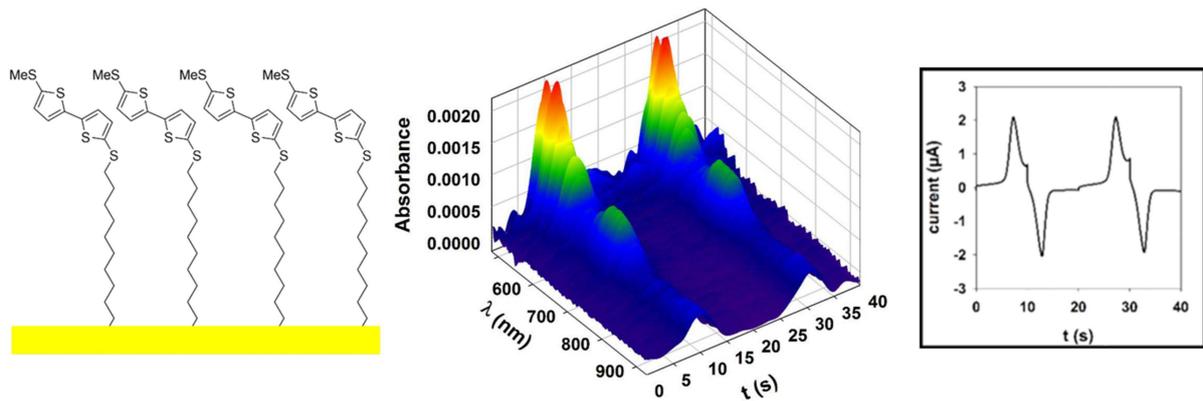


Figure 1.15 : Exemple de spectro-electrochimie UV-Vis résolue dans le temps pour des SAMs de bithiophènes. Adapté de la référence 112.

2.6. Immobilisation de complexes métalliques organosoufrés sur surface d'or

Le greffage de complexes de métaux de transitions sur surface est une voie en pleine expansion pour le développement de capteurs et catalyseurs, l'intérêt étant de pouvoir reproduire les propriétés spécifiques que les complexes démontrent en solution. De plus, le contrôle de la structure des surfaces constitue un enjeu majeur pour l'élaboration de nouveaux matériaux. Classiquement, l'immobilisation de complexes métalliques peut être réalisée selon trois stratégies (Figure 1.6) :

- (i) le greffage par voie directe qui consiste à faire réagir une surface avec une solution contenant l'objet d'intérêt,
- (ii) le greffage direct du ligand suivi d'une complexation par réaction de l'électrode modifiée avec une solution contenant un sel métallique.
- (iii) le greffage par post-fonctionnalisation qui nécessite en première étape l'immobilisation d'un précurseur fonctionnalisable, et en deuxième étape une réaction avec le complexe en solution.

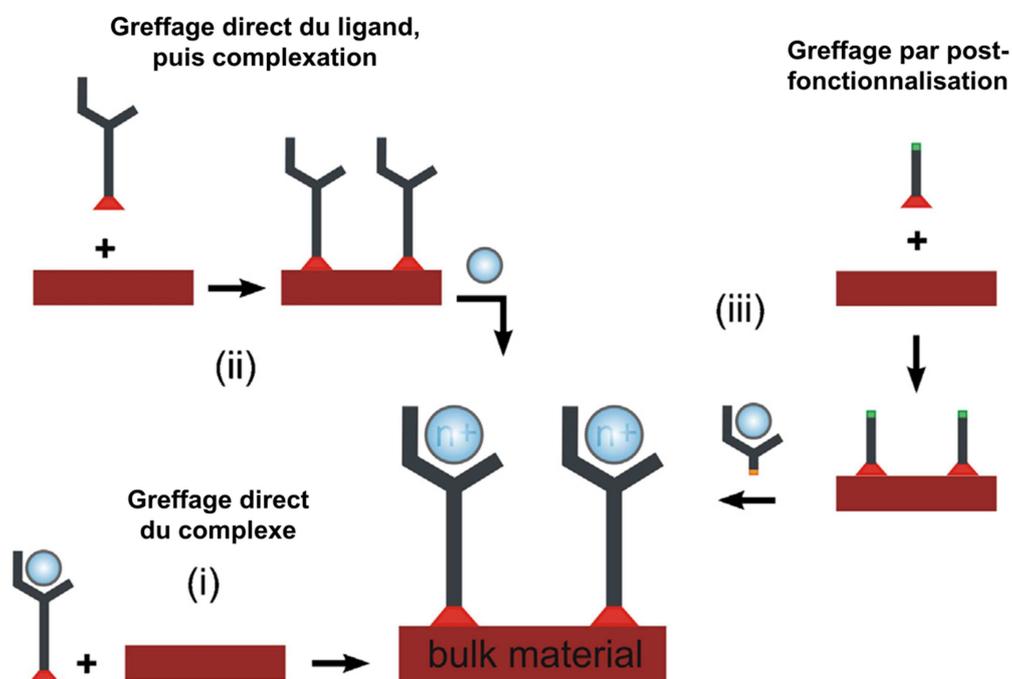


Figure 1.16: Représentation des trois voies d'immobilisation classiques des complexes métalliques. Adapté de la référence 114.

2.6.1. Greffage direct de complexes métalliques organosoufrés sur or

L'immobilisation directe de complexes métalliques organosoufrés (Fe, Ru, Cu, Ni, Co Zn..) sur surface d'or a été plutôt développée dans les années 1990 et 2000 (Figure 1.17).^{115, 116,117,118,119,120,121} Elle reste néanmoins aujourd'hui une voie de greffage intéressante car les propriétés de coordination (géométrie autour du métal...) du complexe sont généralement maintenues avec le greffage. Cependant, cette approche nécessite la synthèse souvent difficile (car instables) de ligands organiques fonctionnalisés par des entités soufrées (thiol, disulfure). De plus, la partie organosoufrée du ligand fonctionnalisé est susceptible de réagir avec l'ion métallique (Cu^{n+} , Fe^{n+} ..), ce qui peut inhiber le greffage. Enfin, il n'est pas possible de suivre le greffage du complexe *in-situ*.

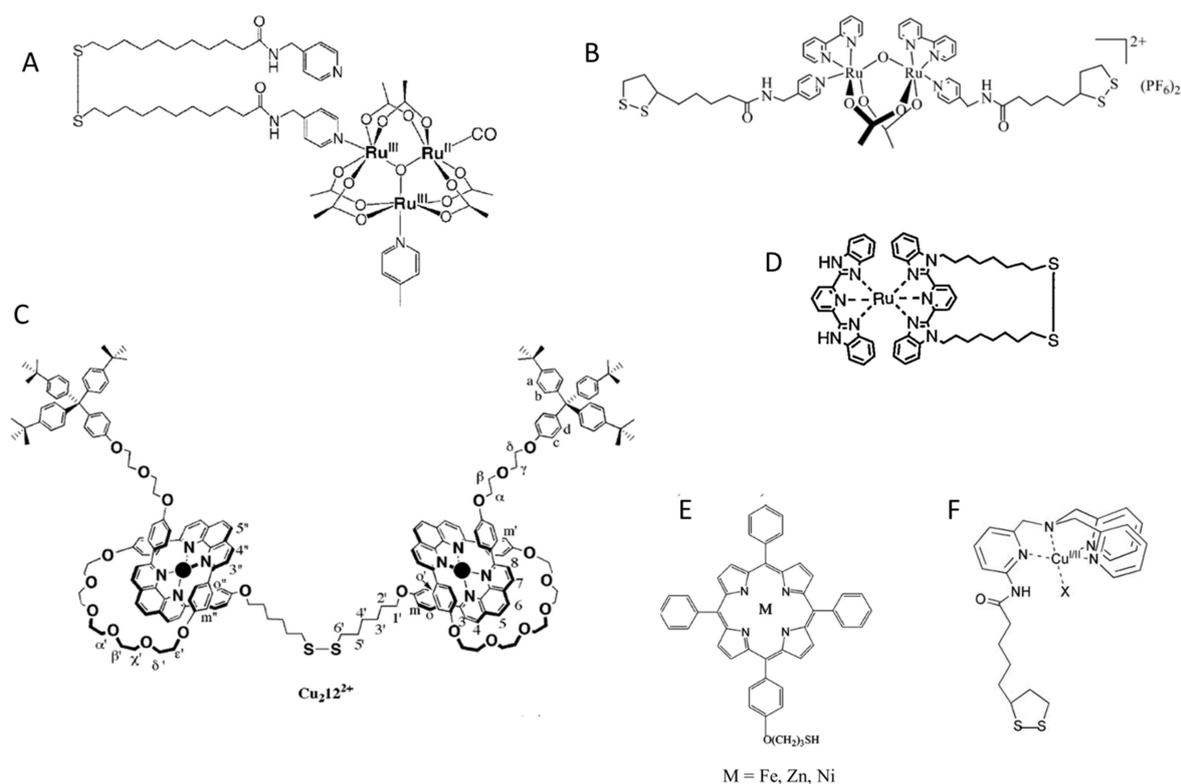


Figure 1.17 : Exemples de complexes métalliques organosoufrés greffés par voie directe sur or. Adaptés des réfs. A) 117; B) 116 ; C) 118; D) 119; E) 121; F) 120.

Une stratégie typique pour intégrer une fonction soufrée sur le complexe avant greffage consiste à préfonctionnaliser le ligand par un groupement amine ou acide carboxylique. En effet, une liaison amide est formée par réaction avec un composé

organosoufré porteur du groupement complémentaire (acide ou amine). On peut ainsi mentionner comme exemple le greffage sur d'un complexe de cuivre possédant un ligand tripodal dérivé du TMPA (TMPA= tris-(méthylpyridyl)amine), fonctionnalisé par un groupement dithiolane. La réponse électrochimique du système greffé a montré un comportement lié à un changement de coordination associé à l'état redox du complexe (Figure 1.18).¹²⁰ L'électrode greffée a été utilisée comme sonde à ions cyanures par spectroscopie d'impédance.¹⁰²

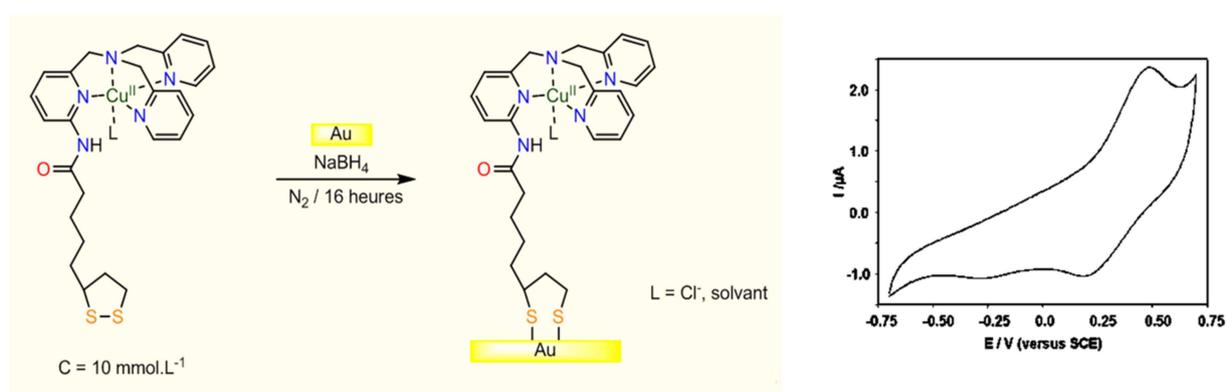


Figure 1.18 : Greffage par voie directe du complexe $[Cu(TMPA-dithiolane)L]^{2+}$ et réponse voltammétrique de l'électrode modifiée, $v = 0,1 \text{ V.s}^{-1}$ dans $H_2O/NaCl$. Adaptée de la référence 120.

De manière alternative, le greffage direct de molécules peut être accéléré par polarisation électrochimique de l'électrode d'or. Selon le composé organosoufré utilisé pour le greffage, les conditions sont variables. Ma *et al.*¹²² ont ainsi démontré la possibilité de formation d'une monocouche d'alcane compacte sur une électrode d'or par application d'un potentiel anodique modéré (entre 0.2 et 0.6 V *vs.* Ag/AgCl) pendant 15 minutes dans une solution 5 mM d'alcanethiols dans l'éthanol (0.1M $LiClO_4$). De manière analogue, l'étude de l'effet du potentiel du substrat en or sur le processus d'adsorption a été réalisée par Riepl *et al.*¹²³ Il a été montré qu'il était possible de former une monocouche par application d'un potentiel de 0.3 V *vs.* ECS pour des alcanethiols. Paik *et al.* ont attribué ce phénomène à une oxydation électrochimique des atomes d'or (cf. équation (2) décrite plus haut).¹²⁴ Les composés disulfures peuvent également être greffés par polarisation de l'électrode. Les premiers essais ont porté sur le dipropyl-disulfure (0 V *vs.* Ag/AgCl). Récemment, cette approche a été utilisée pour le greffage de dérivées de l'acide thioctique (dithiolane) porteurs d'une sonde redox (ferrocène) (Figure 1.19).¹²⁵ Le greffage est réalisé par cyclage rapide ($v =$

10 V/s, 180 cycles) entre -0.4 V et 0.5 V vs ECS avec un maintien de potentiel à -0.4 V pendant 13 secondes à chaque cycle. Les études menées suggèrent que le processus d'absorption n'est pas faradique (pas de réduction électrochimique de la liaison S-S). Ainsi, la formation électrochimiquement assistée de monocouches auto-assemblées présente une alternative intéressante à la méthode conventionnelle passive car elle est facile à mettre en œuvre, rapide tout en garantissant la reproductibilité des expériences. De plus, elle permet l'utilisation de faibles quantités de produits (de l'ordre du micro-molaire) et un suivi in situ de l'évolution du greffage.

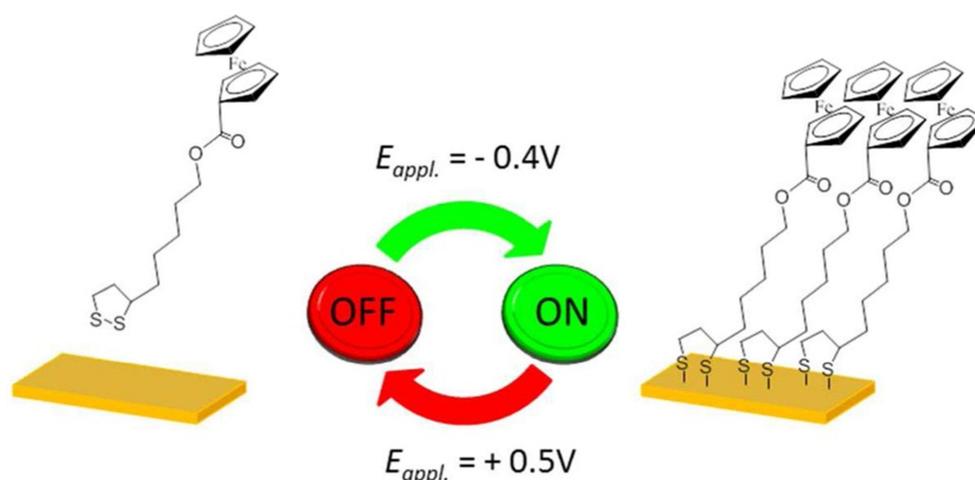


Figure 1.19: Principe du greffage électrochimiquement assisté sur or d'un dérivé ferrocényle porteur d'un groupement dithiolane. Adapté de la référence 125.

2.6.2. Greffage de ligands organosoufrés sur or suivi d'une complexation

Cette approche en deux étapes a été essentiellement utilisée avec différents métaux de transition pour l'élaboration de systèmes multicouches (Layer By Layer) pour des applications en électronique moléculaire ou détection.^{126,127, 128,129,130} Le principe est de réaliser dans un premier temps une monocouche stable possédant des ligands azotés ou oxygénés comme groupements terminaux. Dans un deuxième temps, la surface modifiée est plongée dans une solution le plus souvent aqueuse contenant un sel métallique en concentration relativement élevée (1-10 mM). La complexation est ainsi réalisée pendant une durée définie par l'expérimentateur. Un des principaux avantages de cette approche est qu'elle surmonte le problème de réaction potentielle entre le groupement organosoufré et l'ion

métallique. Elle permet d'autre part d'envisager une variété de complexes métalliques greffables avec un seul type de ligand. Cependant, le principal inconvénient est le contrôle de la sphère de coordination du métal pour le complexe immobilisé. En effet, pour la plupart de temps, la sphère est partielle et des molécules de solvants ou contre-ions viennent la compléter (Figure 1.20). Un autre désavantage est la possible démétallation de la monocouche lors de l'introduction d'une troisième étape pour compléter la sphère de coordination (par exemple, motifs terpyridines sur la Figure 1.20, étape 2). Cette approche impose donc l'utilisation de ligands très stabilisants. Enfin, les conditions de métallation peuvent être compliquées à contrôler dues aux réactions annexes potentielles (protonation du ligand ou formation d'hydroxydes).

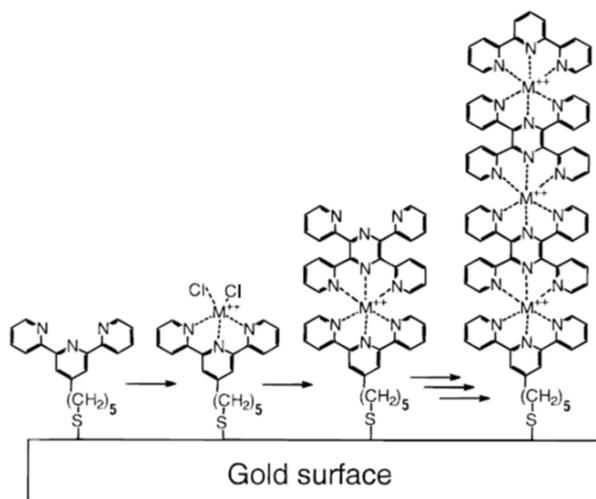


Figure 1.20 : Principe du greffage d'un ligand organosoufré suivi d'une métallation ($M=Co^{2+}$) puis formation de multicouches. Adapté de la référence 126.

2.6.3. Greffage de complexes sur surface d'or par post-fonctionnalisation

Cette stratégie est la plus récente parmi les trois présentées dans ce manuscrit. Elle est basée sur une première étape de pré-modification de la surface par un composé organosoufré possédant une fonction terminale spécifique. Dans un deuxième temps, la surface modifiée est plongée dans une solution contenant la molécule d'intérêt (un complexe métallique...). Le greffage s'opère par réaction entre la fonction terminale sur la monocouche et un groupement fonctionnel présent sur la molécule d'intérêt (Figure 1.21).^{131,132} La deuxième étape de cette approche peut être réalisée par une variété de réactions s'effectuant de préférence dans les conditions douces (solvant, température) pour éviter la dégradation des monocouches.^{36,121,133}

CHAPITRE I : Fonctionnalisation d'électrodes par des monocouches auto-assemblées (SAMs) : étude bibliographique

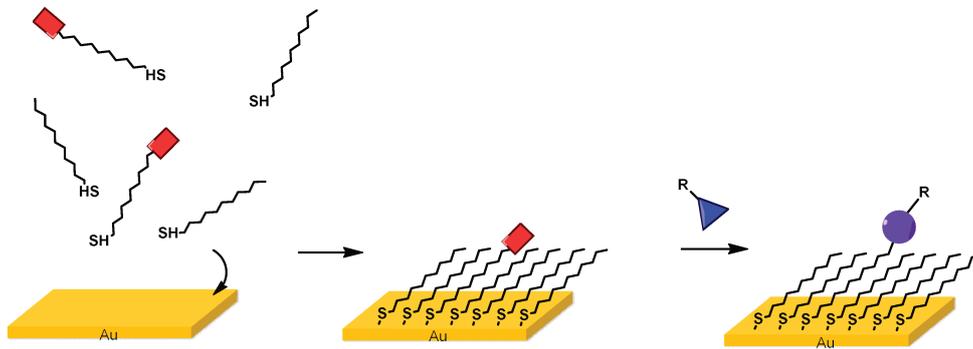


Figure 1.21. Principe de la post-fonctionnalisation d'une électrode pour des SAMs.

Tableau 1.2. Exemples de réactions utilisées pour la post-fonctionnalisation de monocouches.³⁶

Groupement terminal	Molécule d'intérêt	Liaison formée

Certaines de ces réactions nécessitent la présence d'un catalyseur métallique, telle que la cycloaddition azoture-alcyne de Huisgen conduisant à la formation de triazole-1,2,3. Un grand nombre de ces réactions a été répertorié par Huck,¹³¹ et repris par Whitesides (Tableau 1.2).³⁶ La post-fonctionnalisation basée sur la réaction entre une amine primaire et un acide carboxylique ou chlorure d'acyle généré *in-situ* conduisant à la formation d'une liaison amide reste l'une des voies les plus utilisées de manière générale.

2.6.4. Principes de la « click-chemistry »

Le concept de « chimie click » été introduit en 2001 par Sharpless et *al.* définit un groupe de réactions d'une grande efficacité.¹³⁴ Ces réactions répondent à une série de caractéristiques précises. Une réaction « click » doit être :

- Modulable,
- Aboutir à des rendements élevés,
- Générer des sous-produits inoffensifs,
- Etre stéréospécifique,
- S'effectuer selon un protocole simple,
- Utiliser des matériaux de base et des réactifs qui sont facilement disponibles.

Des transformations chimiques présentant ces critères nécessitent généralement une forte enthalpie réactionnelle ($> 20 \text{ kcal.mol}^{-1}$), afin de conduire rapidement à un produit unique. Parmi les différentes réactions de « chimie click », la cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen, catalysée par le Cu(I) entre un azoture et un alcyne est la réaction représentant au mieux le concept, en raison de sa simplicité et de son efficacité.¹³⁴ Cette transformation désigne la cyclisation entre un composé 1,3-dipolaire (azoture, diazoalcane, oxyde de nitrile) et un dipolarophile (alcyne, alcène). La cycloaddition entre un azoture et un alcyne conduit à la formation d'une unité 1,2,3-triazole. Les triazoles sont des composés très stables, généralement inertes face à des conditions réductives ou oxydantes et cela même à température élevée. Ils possèdent un grand moment dipolaire (4,4-5,6 D) et une capacité à générer des ponts hydrogènes.¹³⁵ Bien que la cycloaddition ait subie récemment un engouement important, elle est connue en réalité depuis plus d'un siècle. Elle a été découverte initialement par Michael en 1893,¹³⁶ puis étudiée en profondeur par Huisgen à partir de

CHAPITRE I : Fonctionnalisation d'électrodes par des monocouches auto-assemblées (SAMs) : étude bibliographique

1963.¹³⁷ Le protocole de l'époque nécessitait des températures élevées et conduisait, après plusieurs jours de réactions, à un mélange de régioisomères : le triazole substitué en 1,4 et le triazole substitué en 1,5. (Figure 1.22).

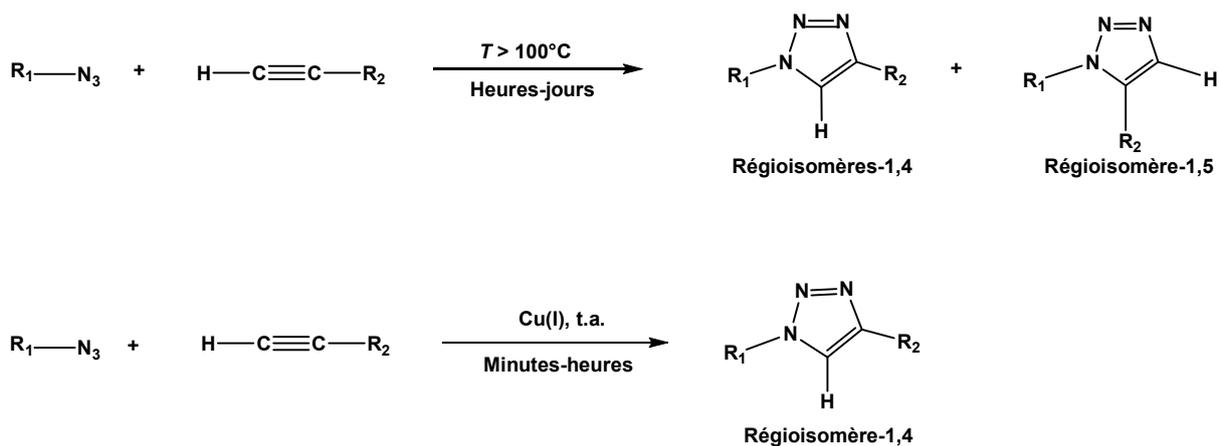


Figure 1.22: Réaction de cycloaddition entre un azoture et un alcyne par processus thermique (haut) et catalysée par Cu(I) (bas).

La communauté scientifique n'a toutefois pas montré beaucoup d'intérêt pour cette réaction jusque dans les années 2000 où son véritable potentiel a commencé à être exploité. Les groupes de Sharpless¹³⁸ et Meldal¹³⁹ ont développé une nouvelle version de la réaction de Huisgen. Leurs travaux, effectués de manière indépendante, ont démontré que l'utilisation du cuivre (I) comme catalyseur permet une synthèse à température ambiante, rapide et régiosélective, où seul le régioisomère 1,4- du triazole est formé. Cette technique de couplage qui s'effectue dans les conditions douces, tolère un grand nombre de groupe fonctionnel et aboutit généralement à de hauts rendements. La cycloaddition 1,3-dipolaire peut également s'effectuer à différents pH (4 à 12), ainsi que dans une grande variété de solvant, sans en altérer l'efficacité. Différentes sources de cuivre(I) peuvent être employées. Ce dernier peut être introduit directement sous forme de complexe de cuivre(I) ou généré *in-situ*. Le cuivre(I) étant facilement oxydable, la deuxième voie est souvent préférée. Cette méthode pratique et économique consiste en la formation du cuivre (I) par réduction d'un sel de cuivre(II) en présence d'un réducteur (habituellement du sulfate de cuivre en présence d'ascorbate de sodium). Récemment il a été montré que d'autres composés métalliques (NiCl₂, PtCl₂, PdCl₂, complexe de Ru), présentent également une activité catalytique pour cette réaction. Il est à

noter que l'utilisation de certains complexes de ruthénium peut favoriser la formation du régioisomère 1,5- du triazole, isomère que l'on ne peut pas obtenir par la voie classique qui utilise le cuivre(I) comme catalyseur.¹⁴⁰

Le mécanisme du cycle catalytique de la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre(I) a suscité de nombreuses recherches.^{138, 141, 142} Un article récent publié par Jin *et al.* a permis d'isoler une espèce dinucléaire du cuivre pontée par un triazole (Figure 1.23).¹⁴³ Le cycle catalytique proposé débute par la génération d'un acétylure de cuivre(I) associée à une déprotonation. Deux mécanismes sont alors en compétition, selon la nucléarité du complexe acétylure. Le premier concerne l'activation de l'azoture par coordination avec le complexe mononucléaire cuivre suivi de la formation d'un complexe mononucléaire Cu triazole puis réaction avec un second dérivé éthyne. Ce mécanisme non concerté est en parfait accord avec la régiosélectivité de la réaction. En effet la coordination de l'alcyne et de l'azoture au cuivre force la formation unique du régioisomère 1,4- du triazole. Le second mécanisme (plus rapide) en compétition est basé sur la formation d'une espèce dinucléaire de cuivre porteur d'un ligand triazolyle pontant.

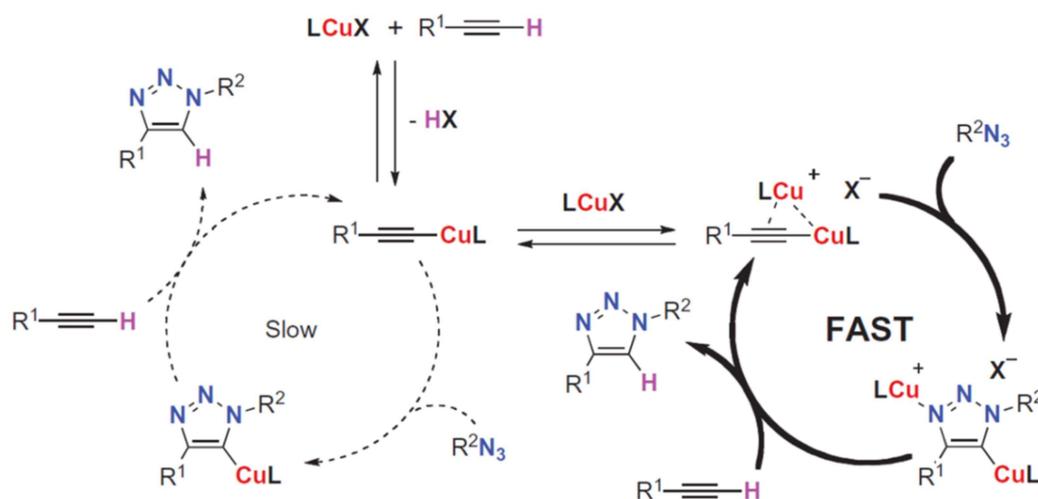


Figure 1.23: Cycle catalytique de la réaction 1,3-dipolaire de Huisgen catalysée par le cuivre(I) proposé par Jin *et al.* Adapté de la référence 143.

Aujourd'hui, la majeure partie de la chimie click, se focalise sur la cycloaddition 1,3-dipolaire. Cette réaction est désormais devenue un outil incontournable aussi bien pour les organiciens que pour les chimistes des matériaux ou les biochimistes. De nombreux exemples de son utilisation en chimie supramoléculaire sont présentés dans la revue de Binder et

Sachsenhofen.¹⁴⁴ Récemment Nierengarten *et al.* ont démontré que la « chimie click » pouvait être employée dans l'élaboration de fullerènes (C₆₀).¹⁴⁵ La chimie click a également montré son efficacité dans l'immobilisation des systèmes supramoléculaires biomimétiques à l'instar de la cytochrome *c* oxydase.¹⁴⁶

2.6.5. Greffage sur surface par « click » et « électroclick »

La réaction de click alcyne-azoture catalysée par le cuivre (CuAAC) nécessite la présence d'un complexe de cuivre (I) qui est généralement obtenu *in situ* par réduction d'un sel de Cu(II) en présence d'ascorbate du fait de l'instabilité du Cu(I). Le premier exemple de click sur surface utilisant cette stratégie a été rapporté en 2004 par Chidsey *et al.*¹⁴⁷ Des surfaces modifiées par des dérivés du ferrocène ont ainsi été élaborées et étudiées par électrochimie et spectroscopies IRRAS et XPS.¹⁰⁷

Par la suite, le même groupe s'est intéressé à l'élaboration d'une nouvelle méthode électrochimique permettant la génération du catalyseur par voie électrochimique, d'où le terme « électroclick » (Figure 1.24).¹⁴⁸ La fonctionnalisation a ainsi été effectuée par cyclage voltammétrique dans une solution contenant de l'éthynylferrocène ainsi que du sulfate de cuivre (II) en faibles concentrations (1 μM). Pour cette fonctionnalisation, l'électrode de travail a été pré-modifiée par une monocouche mixte d'alcanethiols et d'azido-undecanethiols. Le potentiel a été maintenu à une valeur permettant la réduction monoélectronique du catalyseur ($E = -0.30\text{V vs ECS}$). L'augmentation du nombre de centre métalliques immobilisés, a été suivie grâce à l'augmentation de l'intensité des pics du système, la couche étant parfaitement isolante avant greffage (Figure 1.24).

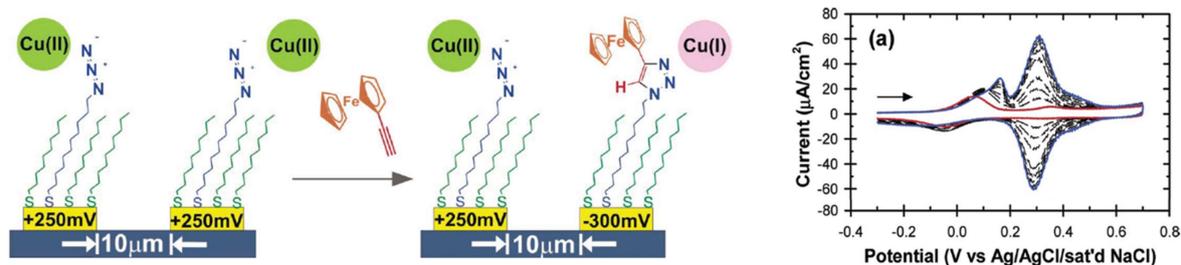


Figure 1.24: Principe de l'électroclick développé par Chidsey *et al.* pour le greffage d'éthynylferrocène sur des monocouches mixtes d'alcanethiol et d'azido-undecanethiol. Adapté de la référence 148.

Cette méthode présente plusieurs avantages par rapport à l'approche purement « chimique »:

- (i) De faibles concentrations en catalyseur et espèce à greffer sont nécessaires ($1 \mu\text{M}$);
- (ii) Le greffage est rapide (30 min) et peut être suivi par électrochimie lorsque l'objet à greffer possède des propriétés redox dans la gamme de potentiel accessible;
- (iii) Le taux souhaité de molécules greffées est ajustable par arrêt du cyclage électrochimique.

Cette approche « électroclick » a été par la suite utilisée pour la fonctionnalisation d'électrodes graphitiques¹⁴⁹ et de polymères redox (PEDOT) porteurs de groupements azotures.¹⁵⁰

2.6.6. Greffage sur surface par « électroclick auto-induite »

Sur la base de ces résultats, une approche alternative a été développée en 2010 pour le greffage de complexes de cuivre modèles d'enzymes sur électrode d'or. Le principe est le même que celui développé par Chidsey *et al.* pour l'électroclick, mais avec la différence de ne pas utiliser de catalyseur de cuivre supplémentaire, tel que du sulfate de cuivre. Cette stratégie, nommée à juste titre « électroclick auto-induite », est basée sur la réduction *in situ* d'un complexe de Cu(II) porteur d'un groupement éthyne. Le greffage s'effectue par cyclage voltammétrique de manière identique à l'électroclick (Figure 1.25).¹⁵¹

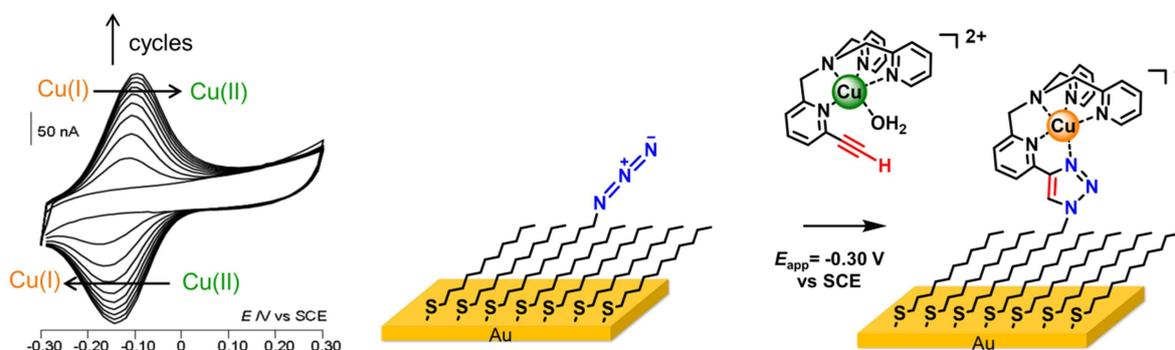


Figure 1.25 : Courbes voltammétriques obtenues lors du greffage du complexe $[\text{Cu}(6\text{-eTMPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ sur électrode d'or par « électroclick auto-induite ». Adapté de la référence 151.

Le complexe modèle choisi en premier essai possède un ligand tripodal et tétradente avec 3 groupements picolyles et une amine tertiaire. Pour réaliser le greffage, un des groupements picolyle est substitué par un groupement éthyne en position α de l'atome d'azote. Le complexe ainsi formé, $[\text{Cu}(6\text{-eTMPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ (avec eTMPA = ethynyl-tris(méthylpyridyl)amine), a été greffé sur des couches mixtes de manière analogue à l'éthynylferrocène, mais sans catalyseur additionnel. La réponse voltammétrique pour le processus Cu(II)/Cu(I) est quasi-réversible et stable en milieu aqueux. Ce complexe greffé a été utilisé pour la réduction électrocatalytique d'ions nitrite.⁷⁷ La possibilité de contrôler le taux de greffage par électroclick et de moduler les propriétés redox a été pleinement démontrée. En effet, les meilleures valeurs du TOF (Turnover Frequency) déterminées à partir du courant limite des courbes d'électrocatalyse ont été obtenues pour les plus faibles taux de greffage (Figure 1.26).

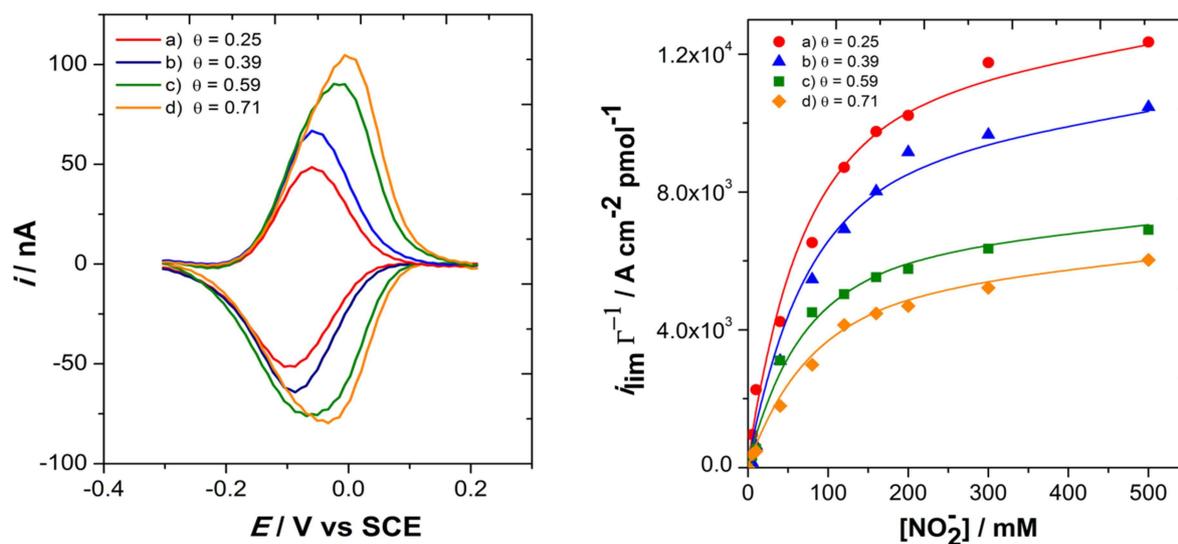


Figure 1.26: Courbes voltammétriques obtenues après greffage du complexe $[\text{Cu}(6\text{-eTMPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ sur électrode d'or par « électroclick auto-induite » pour différents taux de greffage θ (gauche), et valeurs du courant limite obtenu pour la réduction électrocatalytique d'ions nitrite selon le taux de greffage et la concentration en ions nitrite. Adapté de la référence 77.

Enfin, l'approche d'« électroclick auto-induite » a été utilisée pour développer une méthode générique de fonctionnalisation d'électrode à l'aide d'une plateforme possédant deux groupements alcyne dont l'un est protégé. Dans une première étape, un composé d'intérêt R (Figure 1.27) à terminaison azoture réagit avec une plateforme BMPPA (bis-pyridyl-méthyl-propargylamine) par chimie « click » chimique en présence de Cu(I). Le ligand obtenu est

CHAPITRE I : Fonctionnalisation d'électrodes par des monocouches auto-assemblées (SAMs) : étude bibliographique

déprotégé par NBu_4F puis métallé avec du cuivre (II). L'espèce produite est alors greffable par « électroclick auto-induite » sur une électrode d'or porteuse de groupements azotures terminaux. Cette méthode a été utilisée pour le greffage de sondes redox (dérivés ferrocényles) afin d'étudier le transfert d'électrons s'opérant entre l'électrode et le groupement R.^{152,153} Les études électrochimiques ont montré l'importance du métal au niveau structural pour favoriser ce transfert au travers de la monocouche. Par comparaison avec la méthode « électroclick » simple, cette approche permet d'insérer un médiateur redox entre la monocouche, et ainsi de favoriser le transfert électronique.

Etape 1: pré-fonctionnalisation du dérivé BMPPA



Etape 2: immobilisation sur surface du ligand BMPA pré-fonctionnalisée

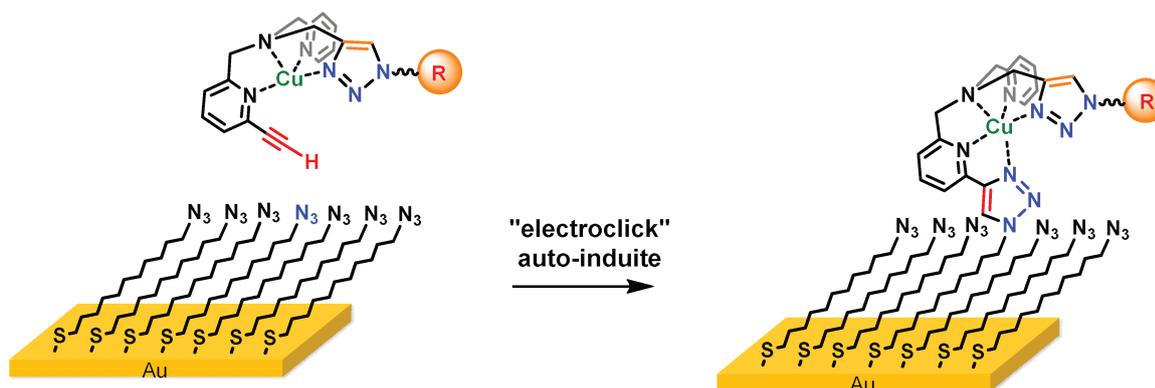


Figure 1.27: Stratégie d' « électroclick auto-induite » appliquée au greffage de molécules d'intérêt par utilisation de la plateforme BMPPA. Adapté de la référence 153.

3. Chimie supramoléculaire et surfaces

La chimie supramoléculaire est un vaste domaine de recherche qui vise à concevoir des édifices stabilisés par des interactions non covalentes entre plusieurs molécules organiques et inorganiques. Les systèmes supramoléculaires sont typiquement constitués d'un récepteur (host) et d'un ou de plusieurs invités (guest(s)). Ils sont activement présents dans les processus biologiques, tels que les processus d'assemblage de deux brins d'ADN en double hélice pour le stockage de l'information génétique, de formation de la capsule de certains virus, ou du maintien de la bicouche phospholipidique constituant la membrane cellulaire.^{154,155} La chimie supramoléculaire vise donc à comprendre les mécanismes régissant ces processus et à reproduire ces assemblages pour des applications en reconnaissance moléculaire, détection ou catalyse.¹⁵⁶

3.1. Récepteurs moléculaires

A l'exemple de ce qui se fait dans la nature, le chimiste s'est attelé à mettre au point une variété d'espèces supramoléculaires capables de reconnaître des espèces chimiques spécifiques. Ainsi les récepteurs moléculaires synthétiques sont au cœur de la chimie supramoléculaire. Ils procurent un apport théorique important et peuvent trouver des applications en nanoscience, science séparative, biologie, médecine, catalyse, chimie analytique, science des matériaux ou industrie alimentaire.¹⁵⁶ Les premiers travaux ont porté sur la conception des récepteurs artificiels pour cations (ions métalliques et ammoniums). Par la suite les récepteurs destinés à la complexation des molécules neutres ou d'anions ont été développés.^{157,158,159} Dans la poursuite de ces travaux, une voie de recherche consiste à s'orienter vers la conception d'une nouvelle famille de molécules possédant un squelette de base qui soit facilement modulable pour des applications de reconnaissance en milieu organique et aqueux. Dans cette nouvelle famille de molécules, on retrouve des récepteurs moléculaires présentant une cavité. Ces récepteurs concaves sont généralement des macrocycles pouvant encapsuler des molécules organiques, ils sont communément appelés « cavitands ».¹⁵⁶ On peut citer (Figure 1.28) :

- Les cucurbituriles CB[n] (n=5, 6, 8, 10)
- Les calixarènes (n=4, 5, 6, 8)

- Les resorcin[n]arènes (n=4, 5)
- Les cryptophanes
- Les cyclodextrines CD[n]
- Les cyclotrivrétrilènes
- Les éthers-couronnes

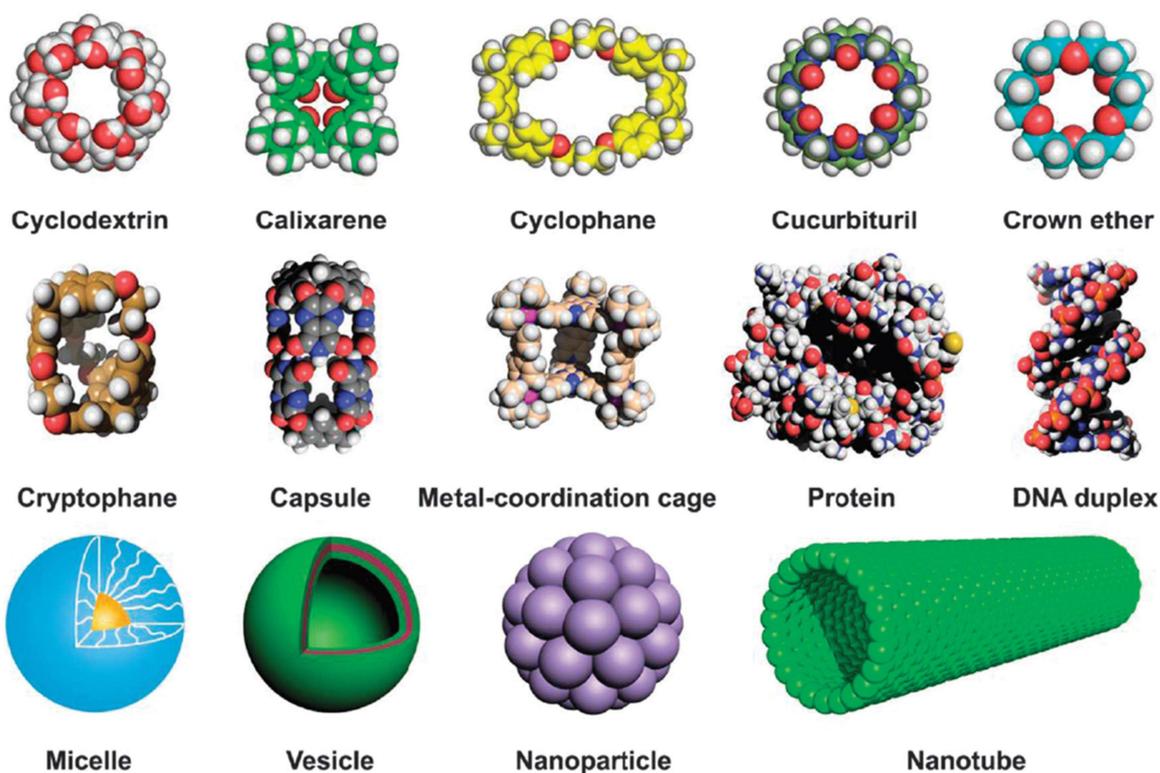


Figure 1.28: Illustration schématique des récepteurs moléculaires macrocycliques possédant une cavité. Adapté de la référence 156.

3.1.1 Cyclodextrines

Les cyclodextrines (CDs) sont des oligomères cycliques formés à partir d'unités glucopyronase. Les α , β , γ cyclodextrines sont constitués de 6, 7, et 8 unités glucopyronases. Les cyclodextrines peuvent accueillir des petites molécules invités organiques, inorganiques ou biologiques dans leur cavité hydrophobes en solution aqueuse, et former les complexes d'inclusion. Du fait de leurs propriétés, les CDs sont utilisées dans diverses applications comme la vectorisation de principes actifs, la reconnaissance moléculaire, la détection, la cosmétique, l'industrie agro-alimentaire, la catalyse, ou encore l'industrie textile.^{156,160,161,162}

3.1.2 Cucurbit[n]uriles

A l'instar des cyclodextrines, les cucurbit[n]uriles (CB[n]), peuvent servir de molécules modèles pour la construction d'enzymes artificielles supramoléculaires. Ils possèdent généralement un site de coordination et un ou plusieurs groupes fonctionnels. Ils ont été largement utilisés en chimie supramoléculaire.^{163,164} Cependant, l'utilisation des CB[n] reste limitée à cause des difficultés liées à leur synthèse et notamment à l'introduction d'un groupements fonctionnels.

3.1.3. Calix[n]arènes fonctionnalisés

Les calix[n]arènes sont des molécules macrocycliques composés de n -sous-unités phénoliques para-substituées et reliées entre elles par des méthylènes pontants. Ils sont issus de la réaction de macrocyclisation du *para-tBu*-phénol avec le formaldéhyde en présence d'une base (Figure 1.29).¹⁶⁵ Le nombre d'unités phénoliques peut varier de 4 à 20, dépendant des conditions de réaction (base utilisée, température...). La position des groupements tertio-butyles en position para des fonctions phénols est importante pour l'obtention de calix[n]arènes en une seule étape avec de bons rendements. Très peu d'exemples de *p*-aryl-calixarènes ont été décrits.¹⁵⁶

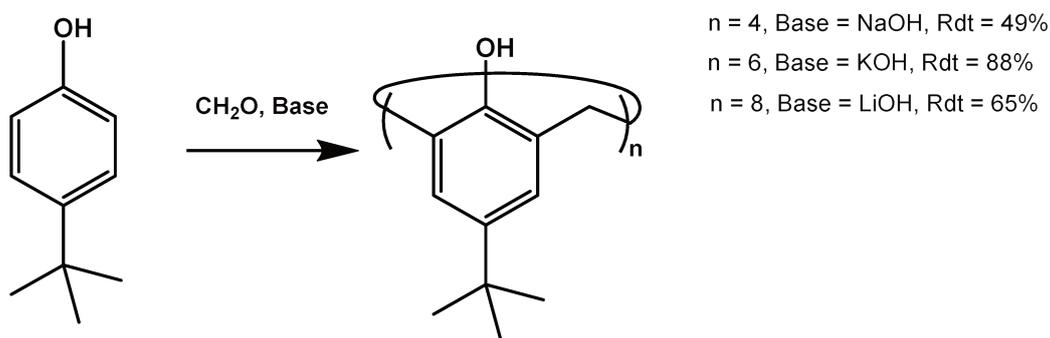


Figure 1.29 : Synthèse du *p-tBu*-calix[n]arène.

Etymologiquement, le terme « calixarène » provient de la fusion des mots « calice », en référence à la forme de vase « *calix* en grec », que les calixarènes peuvent adopter, et « arène » en référence aux cycles aromatiques formant les parois de ce vase. Depuis les

années 90, ils ont été étudiés au niveau moléculaire (modification structurale) et supramoléculaire (conception des récepteurs par exemples) et ils ont fait l'objet de nombreux brevets.^{166,167} Une des applications industrielles les plus connue consiste en l'extraction du césium radioactif des solutions des produits de finitions des centrales nucléaires par un calix[4]couronne.¹⁶⁸

Les calix[n]arènes possèdent une conformation dite cône lorsque tous les groupes hydroxyles pointent dans la même direction. On peut alors distinguer deux régions : « Le petit col » est la région des groupes hydroxyles tandis que « le grand col » situé en position para.

Les calix[4]arènes présentent l'avantage, de posséder une grande rigidité conformationnelle par rapport aux autres oligomères de degré supérieur ($n=6, 8$), l'inversion cône-cône étant rendue difficile par le diamètre du petit col. En effet dans le cas du *p-tBu*-calix[4]arène, seule la rotation des groupes hydroxyles est possible, les mouvements de rotations sont donc limités. Le blocage complet de l'édifice peut avoir lieu en fonctionnalisant le petit col par des groupements plus encombrants qu'un groupe éthyle, groupements qui ne peuvent alors plus passer dans la cavité. Toutefois, la petite taille de la cavité des calix[4]arènes (de l'ordre de 4.5Å de diamètre intérieur au niveau du petit col est peu propice à l'inclusion de molécules organiques.¹⁶⁷ Les calix[4]arènes sont donc beaucoup plus utilisés comme plate-forme pré-organisatrice, pour la construction d'un site de reconnaissance à l'extérieur de la cavité. La mise au point de récepteurs dont les propriétés de reconnaissance sont contrôlées par la cavité est ainsi difficilement envisageable par les calix[4]arènes à part pour les petites molécules (O_2, H_2, CO, H^+).

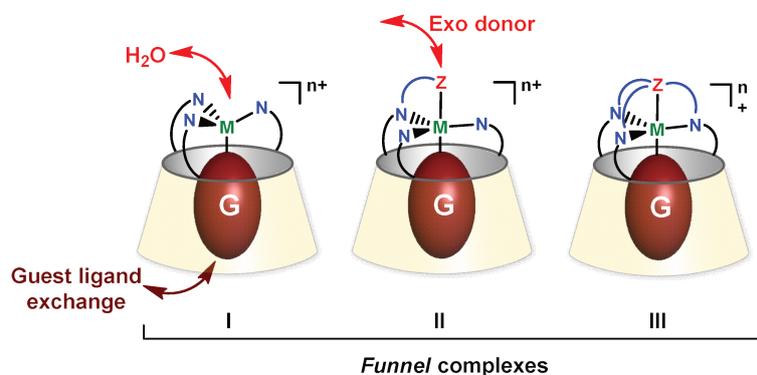


Figure 1.30 : Complexes Cu-calix[6]arènes N-fonctionnalisés comme modèles supramoléculaires d'enzymes à cuivre. Adapté de la référence 169.

Les calix[6]arènes présentent une cavité dont le diamètre intérieur au niveau du petit col est de l'ordre de 8 Å. Ceci permet l'inclusion de molécules organiques et par conséquent le développement d'une chimie hôte-invité. Toutefois l'aptitude de *p-tBu*-calix[6]arènes à se comporter comme un récepteur moléculaire n'a été que relativement peu étudiée. En effet l'extension du macrocycle de deux unités phénoliques par rapport au calix[4]arènes, augmente le diamètre de la structure et donc aussi sa flexibilité. Cette flexibilité défavorise la formation d'une cavité bien définie,¹⁶⁷ et peu dès lors nuire aux propriétés réceptrices des calix[6]arènes. Cependant, la fonctionnalisation de calix[6]arènes sur le petit col avec des groupements donneurs (N, O, P) a permis de contourner cette difficulté. En effet, la complexation d'ions métalliques (Cu, Zn) fixe le calix[6]arène dans une conformation cône et ouvre la voie à une chimie de type hôte-invité. Cette stratégie, développée par Reinaud *et al.* a permis d'associer les propriétés de coordination et redox d'un métal de de transition avec une cavité hydrophobe.¹⁶⁹ Trois générations de ligands calix[n]arènes conduisant à l'obtention de complexes entonnoirs ont été ainsi élaborées (Figure 1.30) :

La première génération de ligands calix[6]arènes présente trois hétérocycles ou trois bras amino-alkyles sur le petit col. Ces tridentes (calix[6] N_3) sont obtenus par alkylation directe du *p-tBu*-calix[6]arène *O*-protégé, en positions alternées, par des groupements méthyles. Ils forment une grande famille de ligands biomimétiques N_3 -fonctionnalisés avec de nouvelles propriétés électroniques et stériques.¹⁷⁰ La deuxième génération de ligands est obtenue par introduction d'un groupement donneur différent au voisinage de la sphère de coordination de l'ion métallique.¹⁷¹ Les ligands présentent donc un quatrième groupement donneur lié de façon covalente à l'un des bras azoté. En présence de cuivre, ce groupement est héli-labile car dépendant du degré redox du métal. Pour la troisième génération (« calix-aza-cryptants »), les trois bras de coordination sur le petit col sont liés à un quatrième groupement donneur (N, P). La variation des bras azotés a permis d'aboutir à la synthèse de différents calix[6]arènes chapeautés: calix[6] PN_3 , calix[6]tren, calix[6]tmpa, calix[6]tac (Figure 1.31).¹⁷²⁻¹⁷⁴ Ces systèmes cavitaires présentent la propriétés de forcer la coordination du substrat via le cône calix[6]arène. De nombreuses études spectroscopiques et électrochimiques ont ainsi montré l'influence du cône sur les échanges d'invités et les propriétés redox des complexes.¹⁶⁹

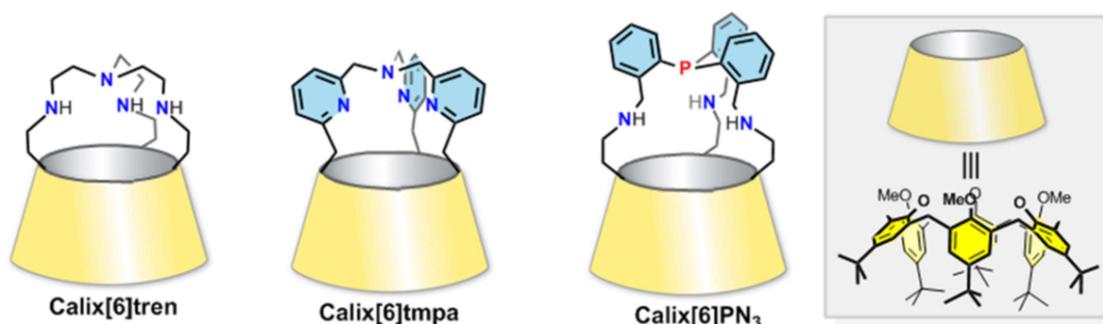


Figure 1.31 : Complexes Cu-calix[6]azacryptants Adapté de la référence 169.

3. 2. Systèmes cavitaires sur surfaces

Diverses approches ont été employées pour la modification des surfaces (électrodes et nanoparticules) par des cavités organiques. Pour les surfaces métalliques, comme l'or et le platine, des cavités organosoufrées (thiol, disulfure, thioester...) ont été largement utilisées, car leur chimisorption spontanée conduit à des monocouches auto-assemblées très ordonnées, compactes et stables.^{175,176} Bien que très polyvalente, cette stratégie présente des limites liées à la faible stabilité thermique de la liaison Au-S (fenêtre électrochimique restreinte). La fonctionnalisation de surfaces à l'aide de méthodes de physisorption ou par intégration dans des matrices a également été développé pour les cavités.^{163,177,178} Toutefois, dans la plupart des cas, la structure de la surface, l'accès du substrat et l'orientation de la cavité ne sont pas contrôlés.

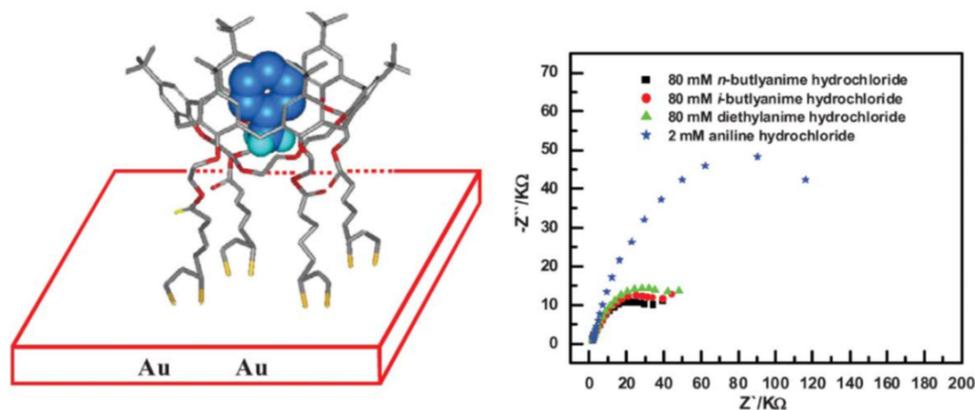


Figure 1.32: Détection sélective d'aniline par spectroscopie d'impédance par des monocouches de calix[6]arènes. Adapté de la référence 179.

D'un point de vue applicatif, les phénomènes de reconnaissance moléculaire basés sur les systèmes hôte-invité suscitent un intérêt considérable. Tout particulièrement, leur immobilisation sur des surfaces conductrices permet d'envisager et de concevoir des capteurs électrochimiques ayant de propriétés de sélectivité élevées,^{178,179,180,181,182} mais également des catalyseurs.¹⁸³ Trois familles principales de récepteurs ont été immobilisées sur surface : les cyclodextrines (CDs), les calix[n]arènes et les cucurbit[n]urils (CBn).

Une grande majorité de ces systèmes a été développée dans un objectif de réaliser des capteurs efficaces se basant sur les propriétés hôte-invité.^{181,184-190} Par modification de la taille, de la nature et des fonctions chimiques de la cavité, différentes familles de substrats ont pu être ainsi détectées : composés hydrophobes,^{183,191,192} ions^{193,194} ou complexes métalliques.¹⁵⁸ Le processus de reconnaissance dépend des interactions entre l'hôte et l'invité, de type hydrophobe, électrostatique, Van der Waals, ou liaisons hydrogènes. Par exemple, la détection électrochimique picomolaire d'acide folique par des électrodes de carbone fonctionnalisées avec des calix[n]arènes (n = 4, 6, 8) a été réalisée sur la base des liaisons hydrogènes entre la cavité et le substrat.¹⁸⁷ Dans un autre exemple, la reconnaissance de fullerène par des surfaces fonctionnalisées avec des calix[8]arènes s'est fondée sur des interactions hydrophobes.¹⁹⁵ De manière intéressante, la fixation sur surface d'un calix[6]arène rigidifié par un groupement éther-couronne sur le petit col a permis de détecter sélectivement l'aniline vis-à-vis d'amines aliphatiques (Figure 1.32).¹⁷⁹ Plus récemment, des électrodes d'or modifiées avec calix[4,6,8]arènes fonctionnalisés par des dérivés soufrés ont démontré une forte reconnaissance supramoléculaire de la dopamine.¹⁸² L'utilisation d'un microlevier sur lequel a été déposé un dérivé calix[4]arène à terminaisons ester a permis également la détection sélective d'ions calcium (vs Mg^{2+} , Sr^{2+}) (Figure 1.33).¹⁸⁴

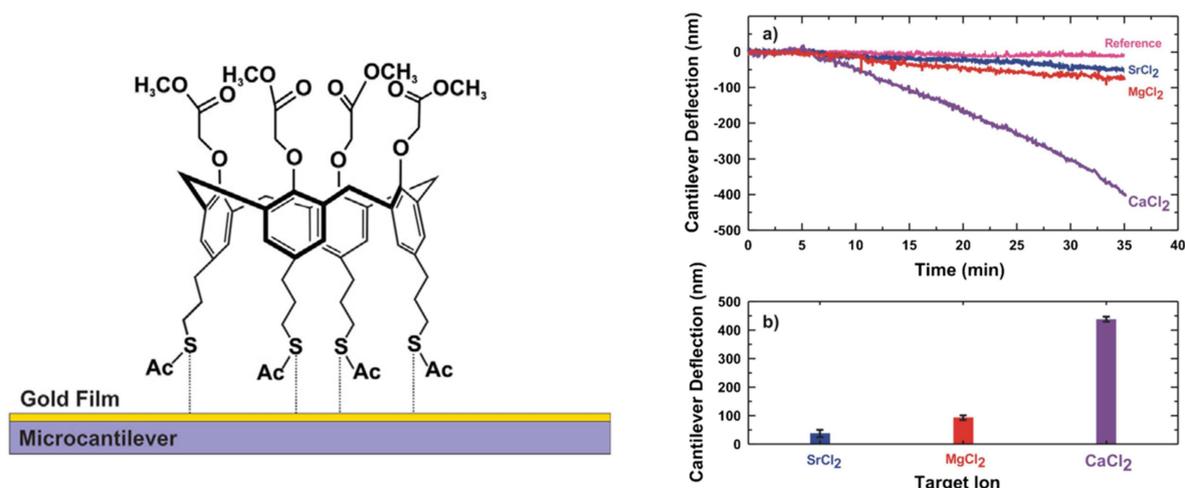


Figure 1.33: Détection sélective d'ions calcium sur des monocouches de calix[4]arènes. Adapté de la référence 184.

Dans ces exemples, la taille de la cavité s'est avérée primordiale pour la détection de substrat, mais également les groupements terminaux permettant des interactions avec le substrat. Les cavités greffées ont également été utilisées comme plateformes pour la détection/absorption de molécules ou des protéines.¹⁶⁶ Par exemple, des surfaces recouvertes de dérivés CDs ont permis la capture efficace de protéines modifiées sur des matrices solides.¹⁹⁶ Cette approche a été également utilisée pour incorporer un médiateur électronique (ferrocène), afin de contrôler l'oxydation du glucose par la glucose oxydase sur surface (Figure 1.34).¹⁹⁷ Dans le domaine de l'énergie, la fonctionnalisation de particules de noir de carbone par des calix[6]quinone a permis d'obtenir des composites aux propriétés remarquables pour le cyclage galvanostatique de batteries.¹⁹⁸ Des travaux ont également montré que les surfaces modifiées par une cavité pouvaient trouver des applications pour le dépôt de films minces supramoléculaires, pour l'obtention de systèmes hôte-invité à interactions supramoléculaires multivalentes,^{199,200} ou le développement de machines moléculaires.²⁰¹

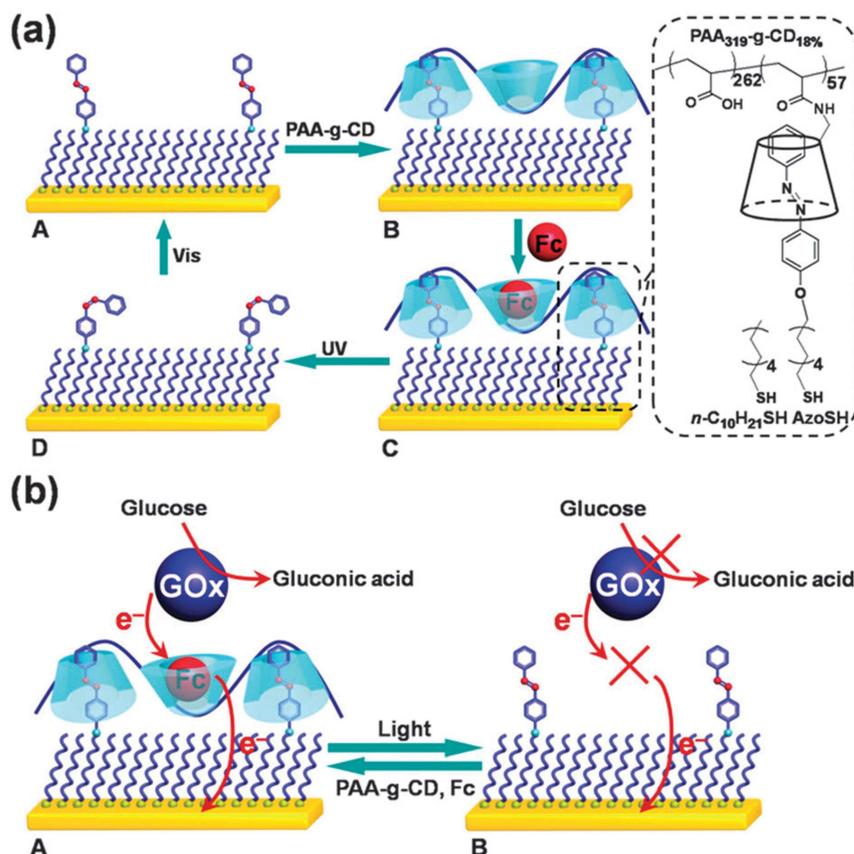


Figure 1.34: Oxydation du glucose par la glucose oxydase par contrôle du transfert électronique sur les surfaces modifiées de CDs. Adapté de la référence 197.

Quelques exemples de réactions catalytiques utilisant les cavités organiques greffées sur des surfaces ont été également rapportés. Tous impliquent des systèmes organosoufrés. Par exemple, la fonctionnalisation d'électrodes de platine par des monocouches de dérivés calix[4]arènes a permis de concevoir des surfaces peu sensibles à la réduction du dioxygène, mais toujours actives vis-à-vis de l'hydrogène.^{202,203} Dans un autre exemple, des systèmes cucurbit[6]uriles greffés sur des nanoparticules de Pd, au ou Pt ont démontré une bonne activité catalytique pour des réactions de formation de liaisons carbone-carbone et carbone-azote.²⁰⁴ La cavité a été ainsi utilisée comme plateforme polyvalente pour le greffage de nanoparticules métalliques de Pd. De manière similaire, des nanoparticules d'or ont été modifiées par des cyclodextrines afin de permettre la fixation sur surface de catalyseurs à base de cuivre.²⁰⁵ Ces systèmes catalytiques multi-métalliques ont été étudiés comme modèles d'estérase. Par ailleurs, des monocouches de CDs déposées sur or et platine ont été utilisées pour l'oxydation photocatalytique de quinones (TiO₂).²⁰⁶ De manière remarquable, ce système

s'est avéré comme toujours fonctionnel en présence d'autres contaminants, démontrant que l'amélioration de la photodégradation détectée était due à des sites de reconnaissance moléculaire sur surface.

En définitive, la plupart des systèmes cavitaires immobilisés sur surface ont trouvé des applications dans le domaine de la détection, très peu d'exemples sont en effet décrits pour des réactions catalytiques. Une raison possible est la difficulté de contrôler l'orientation de la cavité par rapport à la surface. De plus, la fragilité de la liaison Au-S (facilement réductible) restreint le panel de réactions catalytiques d'intérêt (oxygène, proton, dioxyde de carbone, oxydation de l'eau...). De manière intéressante, il apparaît également qu'aucun système cavitaire sur surface n'ait été associé à un métal de transition dans l'objectif de coupler les propriétés de type hôte-invité à celles du métal (réactivité).

4. Objectifs de la thèse

Comme abordé au sein de ce chapitre, la fonctionnalisation d'électrodes par des monocouches auto-assemblées de complexes métalliques est un sujet en plein essor étant donné le large spectre d'applications (détection, catalyse, systèmes bistables...) associées aux propriétés des centres métalliques. De manière analogue, l'immobilisation sur surface de systèmes cavitaires s'est essentiellement attachée à développer l'aspect supramoléculaire de type « hôte-invité » de ces systèmes sans y associer véritablement d'autres fonctionnalités.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés au travers de cette thèse à assembler de manière contrôlée ces deux concepts pour élaborer des surfaces fonctionnalisées par des systèmes cavitaires métalliques, l'intérêt étant de coupler les propriétés des métaux (catalyse, détection) à celles des cavités, notamment pour la sélectivité du substrat. A notre connaissance, cette approche n'avait jamais été abordée jusqu'ici et tout un travail exploratoire s'est dessiné au travers du parcours.

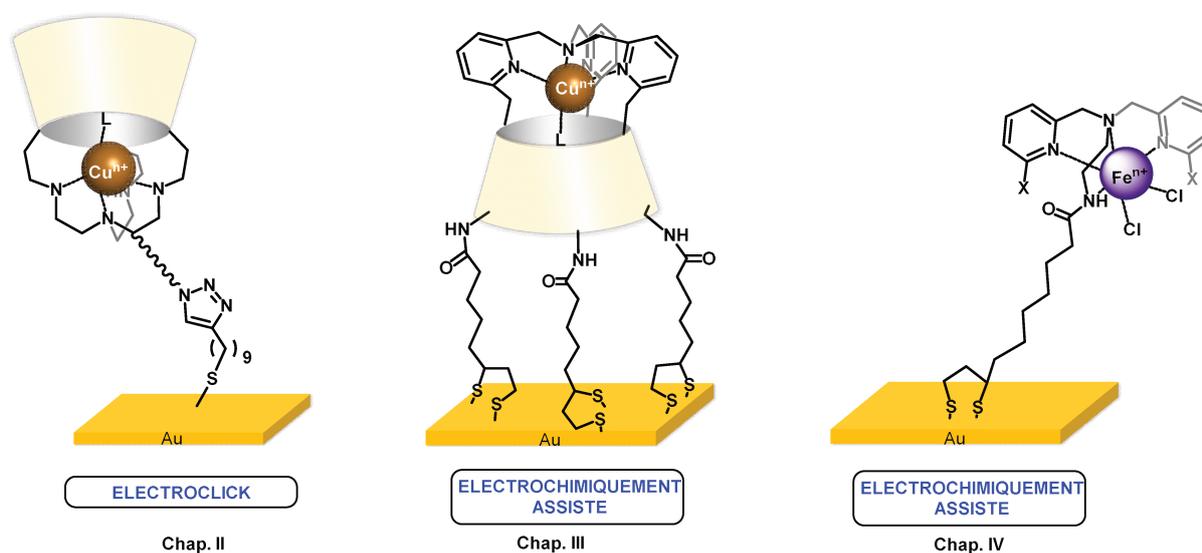


Figure 1.35: Représentation schématique des complexes Cu-calix[6]tren, Cu-calix[6]tmpa et Fe-bpa greffés sur or.

Afin de contrôler au maximum les propriétés physico-chimiques des systèmes greffés, et sur la base des travaux réalisés au laboratoire à Brest dans l'équipe d'Yves Le Mest, deux stratégies d'immobilisation ont été choisies : 1) le greffage par post-fonctionnalisation sur or par utilisation de l'électroclick ou électroclick auto-induite de type CuAAC¹⁵¹ ; 2) le greffage

par voie directe électrochimiquement assisté sur or.¹²⁵ Ces deux méthodes nous ont semblé effectivement comme relativement simples à mettre en œuvre tout en permettant un très bon contrôle du greffage.

Du côté supramoléculaire, nous avons basé nos études sur des complexes de cuivre calix[6]arènes N-fonctionnalisés greffables sur électrodes. Les études antérieures en solution ont en effet démontré que l'incorporation d'une cavité calix[6]arène permettaient de générer des propriétés tout à fait nouvelles par des effets supramoléculaires dans la cavité.¹⁶⁹ De plus, la cavité peut servir de « filtre » pour la détection de molécules cibles. Le choix des ligands calix[6]cryptants (tren et tmpa (tren=tris(aminoethyl)amine), tmpa=tris(pyridylmethyl)amine)) a été effectué en référence aux travaux électrochimiques antérieurs sur ces complexes de cuivre par l'équipe de Brest. La présentation de ce travail est ainsi organisée en quatre chapitres :

Le premier chapitre concerne l'étude bibliographique de la fonctionnalisation d'électrodes par des SAMs avec une focalisation particulière sur les complexes métalliques et les systèmes cavitaires.

Dans le second chapitre, nous nous sommes intéressés au greffage du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{calix}[6]\text{tren-N}_3)(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ par électroclick sur électrode d'or (Figure 1.35). Ces travaux concernent la synthèse et la caractérisation de ce complexe en solution, son immobilisation sur surface d'or, la caractérisation des monocouches formées par méthodes spectroscopiques et électrochimiques, et enfin l'utilisation de ces monocouches pour la détection sélective d'amines aliphatiques. Ce chapitre se présente sous la forme d'une introduction brève sur le sujet, et d'une présentation des résultats expérimentaux sous forme d'article (en anglais).

Le troisième chapitre est consacré au greffage d'un complexe de cuivre dérivé du calix[6]tmpa par voie directe et électrochimiquement assistée (Figure 1.35). Le complexe de Cu(I) formé, porteur de trois fonctions dithiolanes, a été caractérisé en solution, puis greffé sur électrode. Ce complexe immobilisé présente des propriétés de type hôte-invité détectables par électrochimie en milieux organique et aqueux. De manière analogue au deuxième chapitre, une introduction en français reprend les principaux points sur le sujet, et les résultats expérimentaux sont exposés et discutés sous forme d'article (en anglais).

Enfin, dans le quatrième chapitre enfin, l'approche du greffage électrochimiquement assisté est ouverte à des complexes non cavitaires du Fer(II) à terminaison dithiolane (Figure

1.35). La synthèse du complexe et sa caractérisation sont abordées dans un premier temps. Le greffage et les propriétés redox du système immobilisé sont ensuite exposés. Dans l'objectif de promouvoir la catalyse hétérogène, la réactivité vis-à-vis du dioxygène du complexe ainsi immobilisé ont fait l'objet d'une attention toute particulière.

En définitive, une conclusion ainsi que les perspectives viennent couronner le travail réalisé.

Références

- (1) Bakker, E.; Qin, Y. *Anal. Chem.* **2006**, *78*, 3965.
- (2) Shen, L.; Chen, Z.; Li, Y.; He, S.; Xie, S.; Xu, X.; Liang, Z.; Meng, X.; Li, Q.; Zhu, Z.; Li, M.; Le, X. C.; Shao, Y. *Anal. Chem.* **2008**, *80*, 6323.
- (3) Cracknell, J. A.; Vincent, K. A.; Armstrong, F. A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2439.
- (4) Gratzel, M. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 6841.
- (5) Collman, J. P.; Devaraj, N. K.; Decreau, R. A.; Yang, Y.; Yan, Y. L.; Ebina, W.; Eberspacher, T. A.; Chidsey, C. E. *Science* **2007**, *315*, 1565.
- (6) Le Goff, A.; Artero, V.; Jusselme, B.; Tran, P. D.; Guillet, N.; Metaye, R.; Fihri, A.; Palacin, S.; Fontecave, M. *Science* **2009**, *326*, 1384.
- (7) Pron, A.; Gawrys, P.; Zagorska, M.; Djurado, D.; Demadrille, R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2577.
- (8) Sakamoto, R.; Hoshiko, K.; Liu, Q.; Yagi, T.; Nagayama, T.; Kusaka, S.; Tsuchiya, M.; Kitagawa, Y.; Wong, W. Y.; Nishihara, H. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6713.
- (9) Diaz Fernandez, Y. A.; Gschneidtner, T. A.; Wadell, C.; Fornander, L. H.; Lara Avila, S.; Langhammer, C.; Westerlund, F.; Moth-Poulsen, K. *Nanoscale* **2014**, *6*, 14605.
- (10) Whitesides, G. M.; Grzybowski, B. *Science* **2002**, *295*, 2418.
- (11) Williams, R. J. P. *Eur. J. Biochem.* **1995**, *234*, 363.
- (12) Sassolas, A.; Blum, L. J.; Leca-Bouvier, B. D. *Biotechnol. Adv.* **2012**, *30*, 489.
- (13) Gregg, B. A.; Heller, A. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 5976.
- (14) Gregg, B. A.; Heller, A. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 5970.
- (15) Cosnier, S. *Biosens. Bioelectron.* **1999**, *14*, 443.
- (16) Cosnier, S. *Anal. Lett.* **2007**, *40*, 1260.
- (17) Ichimura, K. *J. Polym. Sci.* **1984**, *22*, 2817.
- (18) Bunte, C.; Prucker, O.; Konig, T.; Ruhe, J. *Langmuir* **2010**, *26*, 6019.
- (19) Martins, M.; Boas, M. V.; de Castro, B.; Hillman, A. R.; Freire, C. *Electrochim. Acta* **2005**, *51*, 304.
- (20) Chu, Y. M.; Lin, C. C.; Chang, H. C.; Li, C.; Guo, C. *Biosens. Bioelectron.* **2011**, *26*, 2334.
- (21) Back, R.; Lennox, R. B. *Langmuir* **1992**, *8*, 959.
- (22) Gallaway, J. W.; Calabrese Barton, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8527.
- (23) Decher, G. *Science* **1997**, *277*, 1232.
- (24) Xiao, F. X.; Pagliaro, M.; Xu, Y. J.; Liu, B. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 3088.
- (25) Bruening, M.; Dotzauer, D. *Nat. Mater.* **2009**, *8*, 449.
- (26) Lee, Y. M. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2009**, *9*.
- (27) Hardy, W. B. *Proc. R. Soc.* **1912**, *90*, 610.
- (28) Pockels, A. *Nature* **1892**, *46*, 418.
- (29) Langmuir, I. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1917**, *3*, 251.
- (30) Blodgett, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1007.
- (31) Blodgett, K. B.; Langmuir, I. *Phys. Rev.* **1937**, *51*, 964.
- (32) Bigelow, W. C.; Glass, E.; Zisman, W. A. *J. Colloid. Sci.* **1947**, *2*, 563.
- (33) Netzer, L.; Sagiv, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 674.
- (34) Nuzzo, R. G.; Allara, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4481.
- (35) Vericat, C.; Vela, M. E.; Benitez, G.; Carro, P.; Salvarezza, R. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1805.
- (36) Love, J. C.; Estroff, L. A.; Kriebel, J. K.; Nuzzo, R. G.; Whitesides, G. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1103.

CHAPITRE I : Fonctionnalisation d'électrodes par des monocouches auto-assemblées (SAMs) : étude bibliographique

- (37) Kind, M.; Wöll, C. *Prog. Surf. Sci.* **2009**, *84*, 230.
- (38) Vericat, C.; Vela, M. E.; Corthey, G.; Pensa, E.; Cortés, E.; Fonticelli, M. H.; Ibañez, F.; Benitez, G. E.; Carro, P.; Salvarezza, R. C. *RSC Advances* **2014**, *4*, 27730.
- (39) Delamar, M.; Hitmi, R.; Pinson, J.; Saveant, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5883.
- (40) Allongue, P.; Delamar, M.; Desbat, B.; Fagebaume, O.; Hitmi, R.; Pinson, J.; Savéant, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 201.
- (41) Baranton, S.; Belanger, D. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 24401.
- (42) Breton, T.; Belanger, D. *Langmuir* **2008**, *24*, 8711.
- (43) Kariuki, J. K.; McDermott, M. T. *Langmuir* **1999**, *15*, 6534.
- (44) Bath, B. D.; Martin, H. B.; Wightman, R. M.; Anderson, M. R. *Langmuir* **2001**, *17*, 7032.
- (45) Lehr, J.; Williamson, B. E.; Flavel, B. S.; Downard, A. J. *Langmuir* **2009**, *25*, 13503.
- (46) Ghilane, J.; Delamar, M.; Guilloux-Viry, M.; Lagrost, C.; Mangeney, C.; Hapiot, P. *Langmuir* **2005**, *21*, 6422.
- (47) Adenier, A.; Bernard, M.-C.; Chehimi, M. M.; Cabet-Deliry, E.; Desbat, B.; Fagebaume, O.; Pinson, J.; Podvorica, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4541.
- (48) Bernard, M.-C.; Chaussé, A.; Cabet-Deliry, E.; Chehimi, M. M.; Pinson, J.; Podvorica, F.; Vautrin-UI, C. *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 3450.
- (49) Stewart, M. P.; Maya, F.; Kosynkin, D. V.; Dirk, S. M.; Stapleton, J. J.; McGuinness, C. L.; Allara, D. L.; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 370.
- (50) Brooksby, P. A.; Downard, A. J. *Langmuir* **2004**, *20*, 5038.
- (51) Kariuki, J. K.; McDermott, M. T. *Langmuir* **2001**, *17*, 5947.
- (52) Combellas, C.; Kanoufi, F.; Pinson, J.; Podvorica, F. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8576.
- (53) Leroux, Y. R.; Fei, H.; Noel, J. M.; Roux, C.; Hapiot, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14039.
- (54) Menanteau, T.; Levillain, E.; Breton, T. *Langmuir* **2014**, *30*, 7913.
- (55) Sagiv, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 92.
- (56) Ulman, A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1533.
- (57) Brandriss, S.; Margel, S. *Langmuir* **1993**, *9*, 1232.
- (58) Le Grange, J. D.; Markham, J. L.; Kurkjian, C. R. *Langmuir* **1993**, *9*, 1749.
- (59) Pillai, S.; Pai, R. K. *Ultramicroscopy* **2009**, *109*, 161.
- (60) Pauling, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 3570.
- (61) Mandler, D.; Kraus-Ophir, S. *J. Solid State Electrochem.* **2011**, *15*, 1535.
- (62) Pearson, R. G. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 250.
- (63) Schreiber, F. *Prog. Surf. Sci.* **2000**, *65*, 151.
- (64) Paik, W.-k.; Eu, S.; Lee, K.; Chon, S.; Kim, M. *Langmuir* **2000**, *16*, 10198.
- (65) Takiguchi, H.; Sato, K.; Ishida, T.; Abe, K.; Yase, K.; Tamada, K. *Langmuir* **2000**, *16*, 1703.
- (66) Anne, A.; Cambril, E.; Chovin, A.; Demaille, C.; Goyer, C. *ACS Nano* **2009**, *3*, 2927.
- (67) Schönherr, H.; Vancso, G. J.; Huisman, B.-H.; van Veggel, F. C. J. M.; Reinhoudt, D. N. *Langmuir* **1999**, *15*, 5541.
- (68) Schreiber, F. *J. Phys.: Condens. Matter* **2004**, *16*, R881.
- (69) Flink, S.; Veggel, F. C. J. M. v.; Reinhoudt, D. N. *Adv. Mater.* **2000**, *12*, 1315.
- (70) Goldenberg, L. M.; Bryce, M. R.; Petty, M. C. *J. Mater. Chem.* **1999**, *9*, 1957.
- (71) Blanchard, P. Y.; Boisard, S.; Dias, M.; Breton, T.; Gautier, C.; Levillain, E. *Langmuir* **2012**, *28*, 12067.
- (72) Ihara, T.; Nakayama, M.; Murata, M.; Nakano, K.; Maeda, M. *Chem. Commun.* **1997**, 1609.
- (73) Balland, V.; Hureau, C.; Cusano, A. M.; Liu, Y.; Tron, T.; Limoges, B. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7186.

CHAPITRE I : Fonctionnalisation d'électrodes par des monocouches auto-assemblées (SAMs) : étude bibliographique

- (74) Katz, E.; Sheeney-Haj-Ichia, L.; Willner, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 3292.
- (75) Tian, Y.; Mao, L.; Okajima, T.; Ohsaka, T. *Anal. Chem.* **2004**, *76*, 4162.
- (76) Kim, S.-K.; Park, W.-C.; Lim, D.-Y.; Hong, H.-G. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 817.
- (77) Orain, C.; Porras-Gutiérrez, A. G.; Evoung Evoung, F.; Charles, C.; Cosquer, N.; Gomila, A.; Conan, F.; Le Mest, Y.; Le Poul, N. *Electrochem. Commun.* **2013**, *34*, 204.
- (78) Hiratsu, T.; Suzuki, S.; Yamaguchi, K. *Chem. Commun.* **2005**, 4534.
- (79) Kato, M.; Oyaizu, N.; Shimazu, K.; Yagi, I. *J. Phys. Chem. C* **2016**.
- (80) Gambardella, A. A.; Feldberg, S. W.; Murray, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5774.
- (81) Kim, K.-S.; Kang, M.-S.; Ma, H.; Jen, A. K. Y. *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 5058.
- (82) Hirayama, D.; Takimiya, K.; Aso, Y.; Otsubo, T.; Hasobe, T.; Yamada, H.; Imahori, H.; Fukuzumi, S.; Sakata, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 532.
- (83) James, D. K.; Tour, J. M. *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 4423.
- (84) Perera, U. G.; Ample, F.; Kersell, H.; Zhang, Y.; Vives, G.; Echeverria, J.; Grisolia, M.; Rapenne, G.; Joachim, C.; Hla, S. W. *Nat. Nanotechnol.* **2013**, *8*, 46.
- (85) Tseng, H. R.; Wu, D.; Fang, N. X.; Zhang, X.; Stoddart, J. F. *Chemphyschem* **2004**, *5*, 111.
- (86) Burke, L. D.; Buckley, D. T.; Morrissey, J. A. *Analyst* **1994**, *119*, 841.
- (87) Hoogvliet, J. C.; Dijkstra, M.; Kamp, B.; van Bennekom, W. P. *Anal. Chem.* **2000**, *72*, 2016.
- (88) Chaki, N. K.; Vijayamohanan, K. *Biosens. Bioelectron.* **2002**, *17*, 1.
- (89) Lewis, P. A.; Donhauser, Z. J.; Mantoosh, B. A.; Smith, R. K.; Bumm, L. A.; Kelly, K. F.; Weiss, P. S. *Nanotechnology* **2001**, *12*, 231.
- (90) Kawasaki, M.; Sato, T.; Tanaka, T.; Takao, K. *Langmuir* **2000**, *16*, 1719.
- (91) Love, J. C.; Wolfe, D. B.; Haasch, R.; Chabinye, M. L.; Paul, K. E.; Whitesides, G. M.; Nuzzo, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2597.
- (92) Rondinini, S.; Vertova, A.; Pilan, L. *Electroanalysis* **2003**, *15*, 1297.
- (93) Pozo, M.; Blanco, E.; Fatas, E.; Hernandez, P.; Quintana, C. *Analyst* **2012**, *137*, 4302.
- (94) Bard, A. J.; Faulkner, L. R. *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*; Wiley, 2000.
- (95) Alévêque, O.; Blanchard, P.-Y.; Breton, T.; Dias, M.; Gautier, C.; Levillain, E.; Seladji, F. *Electrochem. Commun.* **2009**, *11*, 1776.
- (96) Laviron, E. *J. Electroanal. Chem. Interf. Electrochem.* **1974**, *52*, 395.
- (97) Laviron, E. *J. Electroanal. Chem. Interf. Electrochem.* **1979**, *101*, 19.
- (98) Laviron, E.; Roullier, L. *J. Electroanal. Chem. Interf. Electrochem.* **1980**, *115*, 65.
- (99) Alévêque, O.; Blanchard, P.-Y.; Gautier, C.; Dias, M.; Breton, T.; Levillain, E. *Electrochem. Commun.* **2010**, *12*, 1462.
- (100) Sheffer, M.; Vivier, V.; Mandler, D. *Electrochem. Commun.* **2007**, *9*, 2827.
- (101) Ganesh, V.; Pandey, R. R.; Malhotra, B. D.; Lakshminarayanan, V. *J. Electroanal. Chem.* **2008**, *619-620*, 87.
- (102) Ganesh, V.; Calatayud Sanz, M. P.; Mareque-Rivas, J. C. *Chem. Commun.* **2007**, 5010.
- (103) Canepa, M.; Maidecchi, G.; Toccafondi, C.; Cavalleri, O.; Prato, M.; Chaudhari, V.; Esaulov, V. A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 11559.
- (104) Chen, S.; Li, L.; Boozer, C. L.; Jiang, S. *Langmuir* **2000**, *16*, 9287.
- (105) Li, L.; Chen, S.; Jiang, S. *Langmuir* **2003**, *19*, 3266.
- (106) Bourg, M.-C.; Badia, A.; Lennox, R. B. *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 6562.
- (107) Collman, J. P.; Devaraj, N. K.; Eberspacher, T. P.; Chidsey, C. E. *Langmuir* **2006**, *22*, 2457.

CHAPITRE I : Fonctionnalisation d'électrodes par des monocouches auto-assemblées (SAMs) : étude bibliographique

- (108) Zeng, X.; Xu, G.; Gao, Y.; An, Y. *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 450.
- (109) Sigal, G. B.; Mrksich, M.; Whitesides, G. M. *Langmuir* **1997**, *13*, 2749.
- (110) Nebel, C.; Calard, F.; Jarrosson, T.; Lere-Porte, J. P.; Breton, T.; Serein-Spirau, F. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7622.
- (111) Ivashenko, O.; van Herpt, J. T.; Feringa, B. L.; Rudolf, P.; Browne, W. R. *J. Phys. Chem. C* **2013**, *117*, 18567.
- (112) Alévêque, O.; Levillain, E.; Sanguinet, L. *Electrochem. Commun.* **2015**, *51*, 108.
- (113) Ashur, I.; Schulz, O.; McIntosh, C. L.; Pinkas, I.; Ros, R.; Jones, A. K. *Langmuir* **2012**, *28*, 5861.
- (114) Pallavicini, P.; Dacarro, G.; Diaz-Fernandez, Y. A.; Taglietti, A. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *275*, 37.
- (115) Luo, J.; Isied, S. S. *Langmuir* **1998**, *14*, 3602.
- (116) Zhang, H. X.; Abe, M.; Zhang, Y.; Li, G.; Ye, S.; Osawa, M.; Sasaki, Y. *Langmuir* **2013**, *29*, 10110.
- (117) Zhou, W.; Zhang, Y.; Abe, M.; Uosaki, K.; Osawa, M.; Sasaki, Y.; Ye, S. *Langmuir* **2008**, *24*, 8027.
- (118) Weber, N.; Hamann, C.; Kern, J. M.; Sauvage, J. P. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 6780.
- (119) Haga, M.-a.; Hong, H.-G.; Shiozawa, Y.; Kawata, Y.; Monjushiro, H.; Fukuo, T.; Arakawa, R. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 4566.
- (120) Ganesh, V.; Calatayud Sanz, M. P.; Mareque-Rivas, J. C. *Chem. Commun.* **2007**, 804.
- (121) Lu, X.; Li, M.; Yang, C.; Zhang, L.; Li, Y.; Jiang, L.; Li, H.; Jiang, L.; Liu, C.; Hu, W. *Langmuir* **2006**, *22*, 3035.
- (122) Ma, F.; Lennox, R. B. *Langmuir* **2000**, *16*, 6188.
- (123) Riepl, M.; Mirsky, V. M.; Wolfbeis, O. S. *Mikrochim. Acta* **1999**, *131*, 29.
- (124) Chon, S.; Paik, W.-k. *PCCP* **2001**, *3*, 3405.
- (125) Sahli, R.; Fave, C.; Raouafi, N.; Boujlel, K.; Schollhorn, B.; Limoges, B. *Langmuir* **2013**, *29*, 5360.
- (126) Maskus, M.; Abruña, H. D. *Langmuir* **1996**, *12*, 4455.
- (127) Haga, M.; Kobayashi, K.; Terada, K. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2688.
- (128) Nishimori, Y.; Kanaizuka, K.; Murata, M.; Nishihara, H. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 367.
- (129) Sakamoto, R.; Katagiri, S.; Maeda, H.; Nishihara, H. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 1493.
- (130) Driscoll, P. F.; Douglass, E. F., Jr.; Phewluangdee, M.; Soto, E. R.; Cooper, C. G.; Macdonald, J. C.; Lambert, C. R.; McGimpsey, W. G. *Langmuir* **2008**, *24*, 5140.
- (131) Sullivan, T. P.; Huck, W. T. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 17.
- (132) Nebhani, L.; Barner-Kowollik, C. *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 3442.
- (133) Frasconi, M.; Mazzei, F.; Ferri, T. *Anal. Bioanal. Chem.* **2010**, *398*, 1545.
- (134) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
- (135) Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302.
- (136) Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1893**, *48*, 94.
- (137) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565.
- (138) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
- (139) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
- (140) Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923.
- (141) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.
- (142) Iacobucci, C.; Reale, S.; Gal, J. F.; De Angelis, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 3065.
- (143) Jin, L.; Tolentino, D. R.; Melaimi, M.; Bertrand, G. *Sci Adv* **2015**, *1*, e1500304.

CHAPITRE I : Fonctionnalisation d'électrodes par des monocouches auto-assemblées (SAMs) : étude bibliographique

- (144) Binder, W. H.; Sachsenhofer, R. *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 952.
- (145) Nierengarten, J. F.; Iehl, J.; Oerthel, V.; Holler, M.; Illescas, B. M.; Munoz, A.; Martin, N.; Rojo, J.; Sanchez-Navarro, M.; Cecioni, S.; Vidal, S.; Buffet, K.; Durka, M.; Vincent, S. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3860.
- (146) Decréau, R. A.; Collman, J. P.; Hosseini, A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1291.
- (147) Collman, J. P.; Devaraj, N. K.; Chidsey, C. E. D. *Langmuir* **2004**, *20*, 1051.
- (148) Devaraj, N. K.; Dinolfo, P. H.; Chidsey, C. E.; Collman, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1794.
- (149) Devadoss, A.; Chidsey, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5370.
- (150) Hansen, T. S.; Daugaard, A. E.; Hvilsted, S. r.; Larsen, N. B. *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 4483.
- (151) Gomila, A.; Le Poul, N.; Cosquer, N.; Kerbaol, J. M.; Noel, J. M.; Reddy, M. T.; Jabin, I.; Reinaud, O.; Conan, F.; Le Mest, Y. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 11516.
- (152) Orain, C.; Le Poul, P.; Le Mest, Y.; Le Poul, N. *J. Electroanal. Chem.* **2013**, *710*, 48.
- (153) Orain, C.; Le Poul, N.; Gomila, A.; Kerbaol, J. M.; Cosquer, N.; Reinaud, O.; Conan, F.; Le Mest, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 594.
- (154) Blasie, C. A.; Berg, J. M. *Biochemistry* **2004**, *43*, 10600.
- (155) Lawrence, D. S.; Jiang, T.; Levett, M. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2229.
- (156) Dong, Z.; Luo, Q.; Liu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7890.
- (157) Conn, M. M.; Rebek, J. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1647.
- (158) Mallon, C. T.; Forster, R. J.; Keyes, T. E. *Analyst* **2011**, *136*, 5051.
- (159) Gale, P. A. *Chem. Commun.* **2008**, 4525.
- (160) Filippini, G.; Goujon, F.; Bonal, C.; Malfreyt, P. *J. Phys. Chem. C* **2014**, *118*, 3102.
- (161) Yang, H.; Yuan, B.; Zhang, X.; Scherman, O. A. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2106.
- (162) Villalonga, R.; Cao, R.; Fragoso, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3088.
- (163) Blanco, E.; Quintana, C.; Hernández, L.; Hernández, P. *Electroanalysis* **2013**, *25*, 263.
- (164) Kim, J.; Kim, Y.; Baek, K.; Ko, Y. H.; Kim, D.; Kim, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8389.
- (165) Gutsche, C. D.; Dhawan, B.; No, K. H.; Muthukrishnan, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3782.
- (166) Nimse, S. B.; Kim, T. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 366.
- (167) Ikeda, A.; Shinkai, S. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1713.
- (168) Dozol, J. F.; Dozol, M.; Macias, R. M. *J. Incl. Phenom. Macro.* **2000**, *38*, 1.
- (169) Le Poul, N.; Le Mest, Y.; Jabin, I.; Reinaud, O. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2097.
- (170) Sénèque, O.; Rondelez, Y.; Le Clainche, L.; Inisan, C.; Rager, M.-N.; Giorgi, M.; Reinaud, O. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, *2001*, 2597.
- (171) Sénèque, O.; Campion, M.; Douziech, B.; Giorgi, M.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *Dalton Trans.* **2003**, 4216.
- (172) Jabin, I.; Reinaud, O. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3416.
- (173) Zeng, X.; Coquiere, D.; Alenda, A.; Garrier, E.; Prange, T.; Li, Y.; Reinaud, O.; Jabin, I. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6393.
- (174) Zeng, X.; Hucher, N.; Reinaud, O.; Jabin, I. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6886.
- (175) Domínguez, C. S. H.; Quintana, M. C.; Hernández, P. *Electroanalysis* **2013**, *25*, 1217.
- (176) Ma, X.; Xue, Y.; Dai, L.; Urbas, A.; Li, Q. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, *2013*, 2682.
- (177) Mendez-Ardoy, A.; Steentjes, T.; Kudernac, T.; Huskens, J. *Langmuir* **2014**, *30*, 3467.
- (178) Zhou, J.; Chen, M.; Diao, G. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2013**, *5*, 828.
- (179) Zhang, S.; Echegoyen, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 791.
- (180) Chen, M.; Meng, Y.; Zhang, W.; Zhou, J.; Xie, J.; Diao, G. *Electrochim. Acta* **2013**, *108*, 1.
- (181) Cormode, D. P.; Evans, A. J.; Davis, J. J.; Beer, P. D. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 6532.
- (182) Zheng, G.; Chen, M.; Liu, X.; Zhou, J.; Xie, J.; Diao, G. *Electrochim. Acta* **2014**, *136*, 301.

CHAPITRE I : Fonctionnalisation d'électrodes par des monocouches auto-assemblées (SAMs) : étude bibliographique

- (183) Campiña, J. M.; Martins, A.; Silva, F. *Electrochim. Acta* **2009**, *55*, 90.
- (184) Alodhayb, A.; Saydur Rahman, S. M.; Rahman, S.; Valluru, G. K.; Georghiou, P. E.; Beaulieu, L. Y. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2014**, *203*, 766.
- (185) Desch, R. J.; Daniel, B.; Frierson, A.; Miyahara, L.; Turner, B. T.; Kim, J.; Fantini, J. L.; Guliants, V. V.; Thiel, S. W.; Pinto, N. G. *Indust. Engin. Chem. Res.* **2013**, *52*, 16755.
- (186) Snejdarkova, M.; Poturnayova, A.; Rybar, P.; Lhotak, P.; Himl, M.; Flidrova, K.; Hianik, T. *Bioelectrochemistry* **2010**, *80*, 55.
- (187) Vaze, V. D.; Srivastava, A. K. *Electrochim. Acta* **2007**, *53*, 1713.
- (188) Chen, H.; Lee, M.; Choi, S.; Kim, J.-H.; Choi, H.-J.; Kim, S.-H.; Lee, J.; Koh, K. *Sensors* **2007**, *7*, 1091.
- (189) Zhang, S.; Cardona, C. M.; Echegoyen, L. *Chem. Commun.* **2006**, 4461.
- (190) Cavalleri, O.; Vignolo, M.; Strano, G.; Natale, C.; Rolandi, R.; Thea, S.; Prato, M.; Gonella, G.; Canepa, M.; Gliozzi, A. *Bioelectrochemistry* **2004**, *63*, 3.
- (191) Majewska, U. E.; Chmurski, K.; Biesiada, K.; Olszyna, A. R.; Bilewicz, R. *Electroanalysis* **2006**, *18*, 1463.
- (192) Pandey, R. K.; Lakshminarayanan, V. *Thin Solid Films* **2014**, *562*, 367.
- (193) Chamberlain, R. V.; Slowinska, K.; Majda, M.; Bühlmann, P.; Aoki, H.; Umezawa, Y. *Langmuir* **2000**, *16*, 1388.
- (194) Domi, Y.; Ikeura, K.; Okamura, K.; Shimazu, K.; Porter, M. D. *Langmuir* **2011**, *27*, 10580.
- (195) Zhang, S.; Echegoyen, L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9874.
- (196) Yang, L.; Gomez-Casado, A.; Young, J. F.; Nguyen, H. D.; Cabanas-Danes, J.; Huskens, J.; Brunsveld, L.; Jonkheijm, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19199.
- (197) Wan, P.; Xing, Y.; Chen, Y.; Chi, L.; Zhang, X. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5994.
- (198) Pirnat, K.; Dominko, R.; Cerc-Korosec, R.; Mali, G.; Genorio, B.; Gaberscek, M. *J. Power Sources* **2012**, *199*, 308.
- (199) Crespo-Biel, O.; Dordi, B.; Reinhoudt, D. N.; Huskens, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7594.
- (200) Crespo-Biel, O.; Lim, C. W.; Ravoo, B. J.; Reinhoudt, D. N.; Huskens, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 17024.
- (201) Hu, C.; Lan, Y.; Tian, F.; West, K. R.; Scherman, O. A. *Langmuir* **2014**, *30*, 10926.
- (202) Genorio, B.; Strmcnik, D.; Subbaraman, R.; Tripkovic, D.; Karapetrov, G.; Stamenkovic, V. R.; Pejovnik, S.; Markovic, N. M. *Nat. Mater.* **2010**, *9*, 998.
- (203) Genorio, B.; Subbaraman, R.; Strmcnik, D.; Tripkovic, D.; Stamenkovic, V. R.; Markovic, N. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 5468.
- (204) Yun, G.; Hassan, Z.; Lee, J.; Kim, J.; Lee, N. S.; Kim, N. H.; Baek, K.; Hwang, I.; Park, C. G.; Kim, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 6414.
- (205) Li, X.; Qi, Z.; Liang, K.; Bai, X.; Xu, J.; Liu, J.; Shen, J. *Catal. Lett.* **2008**, *124*, 413.
- (206) Ghosh-Mukerji, S.; Haick, H.; Schvartzman, M.; Paz, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10776.

CHAPITRE II

Immobilisation du $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{calix}[6]\text{tren-N}_3)(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ sur une électrode d'or modifiée par électroclick.

CHAPITRE II : Immobilisation du $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{calix}[6]\text{tren-N}_3)(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ sur une électrode d'or modifiée par électroclick

1. Systèmes biomimétiques de métallo-enzymes

Environ 30% des protéines répertoriées contiennent un ou plusieurs ions métalliques dans leur site actif.¹ Le rôle du métal peut être structural, tel que pour les enzymes à zinc. Le métal peut également participer aux réactions de manière indirecte (par exemple un transfert d'électrons vers un autre site) ou directe (reconnaissance, catalyse) pour la transformation sélective de substrats. Souvent, la fonctionnalité du site métallique est associée à la structure du squelette protéique, qui pré-organise le site de coordination de l'ion métallique et qui fournit une cavité et un couloir pour l'approche contrôlée d'une molécule exogène en vue d'une réactivité avec le métal. Le site actif peut présenter un ou plusieurs ions métalliques de nature et degré redox défini (+I, +II, ...): Fer, Cuivre, Manganèse, Zinc. L'environnement autour du métal est assuré par des ligands azotés, oxygénés ou soufrés issus d'acides aminés (histidine, méthionine, tyrosine...) et une ou plusieurs molécules d'eau.

Les enzymes possèdent des propriétés de catalyse exceptionnelles en milieu biologique. Cependant, elles sont difficilement utilisables en dehors des conditions physiologiques, du fait de leur dénaturation. Une stratégie classique consiste à s'inspirer du site actif des enzymes pour générer des catalyseurs ou capteurs synthétiques efficaces. Cette approche biomimétique a été amorcée au début des années 1980 en se basant sur la résolution structurale des sites actifs d'enzymes. Elle a conduit à l'obtention de nombreux systèmes moléculaires aux propriétés remarquables mais inférieures à celles des enzymes. En effet, les complexes de métaux présentent un ligand polydente permettant de mimer uniquement la première de coordination de l'ion métallique dans l'enzyme, en termes géométriques et électroniques. Cette approche a souvent conduit vers la formation d'espèces polynucléaires inactives (Figure 2.1). L'introduction de groupements stériques sur les ligands n'a pas non plus abouti à de meilleurs résultats car l'accès du substrat au centre métallique est bloqué (Figure 2.1).

Une alternative basée sur la chimie supramoléculaire de type « hôte-invité » a été développée par l'équipe d'O. Reinaud à la fin des années 1990.^{2,3} Elle est basée sur l'utilisation de calix[6]arènes fonctionnalisés par des ligands sur le petit col. Ainsi, la cavité calixarène joue le rôle de la poche protéique qui sélectionne et conduit le substrat vers le centre métallique, tandis que les bras coordinants reproduisent l'environnement naturel produit par des résidus d'acides aminés présents dans les enzymes (Figure 2.1). Différents métaux de transition ont été associés à cette cavité hydrophobe (Cu, Zn, Co, Ni).^{4,5,6}

CHAPITRE II : Immobilisation du $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{calix}[6]\text{tren-N}_3)(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ sur une électrode d'or modifiée par électroclick

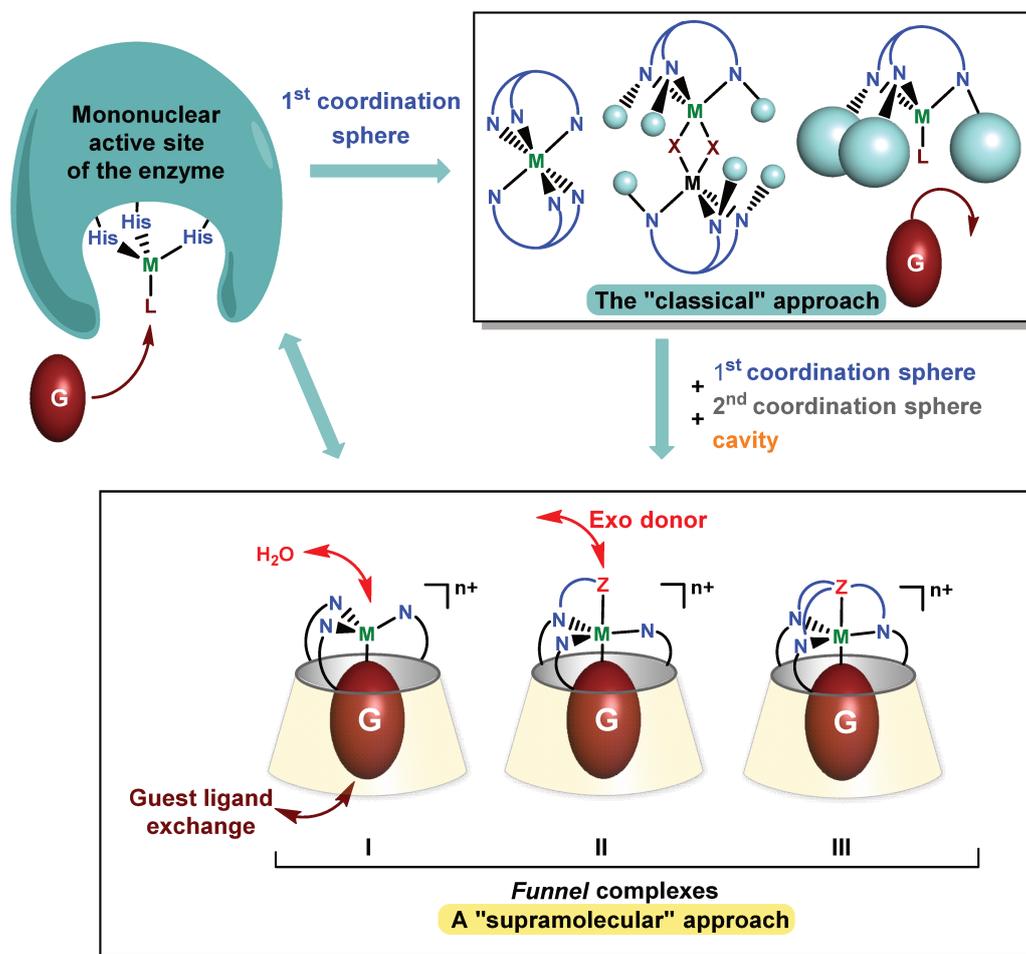


Figure 2.1 : Complexes Cu-calix[6]arènes N-fonctionnalisés comme modèles supramoléculaires d'enzymes à cuivre. Adapté de la référence 3.

Trois générations de ligands calix[n]arènes conduisant à l'obtention de complexes entonnoirs (essentiellement Zn et Cu) ont été ainsi élaborées (Figure 2.1).³ La troisième génération (« calix-aza-cryptants ») présente un intérêt remarquable. En effet, les trois bras de coordination sur le petit col sont liés à un quatrième groupement donneur ($Z = \text{N}, \text{P}$, Figure 2.1), forçant la coordination du substrat via le cône calix[6]arène. Différents chapeaux calix[6]arènes ont ainsi été dérivés: PN_3 , tren, tmpa, tac (Figure 2.2), permettant d'obtenir une variété de complexes aux propriétés aisément modulables. Les études spectroscopiques et électrochimiques ont montré l'influence du cône sur les échanges d'invités et les propriétés redox des complexes. Tout particulièrement, les complexes calix[6]tren à zinc et à cuivre ont démontré des propriétés intéressantes liées au pouvoir fortement donneur du ligand tren.

2. Chimie hôte-invité du ligand calix[6]tren

La synthèse du ligand calix[6]tren a été rapportée en 2003. Elle est réalisée en 5 étapes en partant du calix[6]arène tris-methoxy hexa-tert-butylé.⁷ Le greffage covalent du chapeau tren à l'unité calix[6]arène permet de rigidifier l'édifice moléculaire du macrocycle, les liaisons covalentes empêchent le pivotement de trois (sur six) unités arènes autour des ponts méthylène. Le ligand calix[6]tren définit donc une cavité même en l'absence d'un ion métallique coordonné aux atomes d'azote. Cette caractéristique rend le macrocycle calix[6]tren intéressant pour des études en chimie hôte-invité. En effet il a été montré que ce ligand est un récepteur pour des cations ammoniums primaires.⁸ Une interaction faible a été observée dans le cas des cations ammoniums secondaires et aucune interaction n'a été observée dans le cas des cations ammoniums quaternaires. Dans sa version perprotonnée, le ligand peut complexer des molécules organiques polaires telles que des alcools primaires (MeOH, EtOH), des nitriles (MeCN, EtCN), des amides (MeCONH₂, DMF), des aldéhydes (MeCHO) ou encore du DMSO (Figure 2.2).

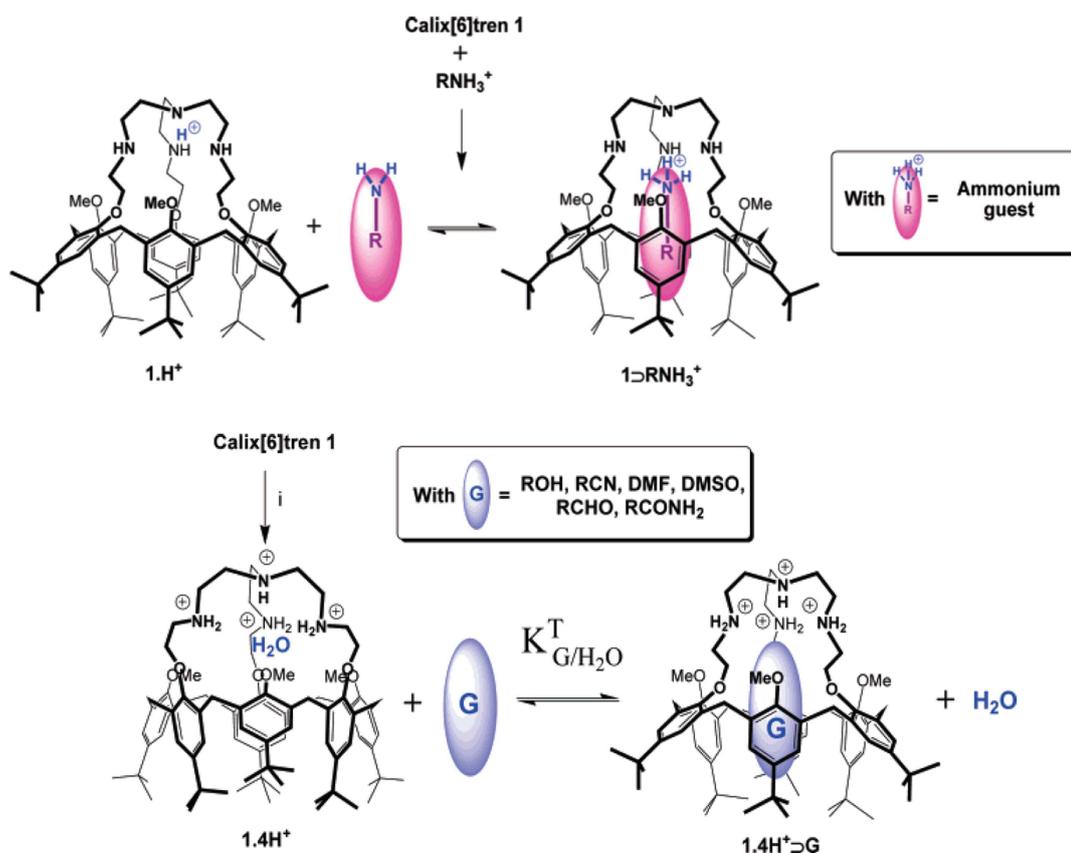


Figure 2.2 : Propriétés host-guest du ligand calix[6]tren. Adapté de la référence 8.

CHAPITRE II : Immobilisation du $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{calix}[6]\text{tren-N}_3)(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ sur une électrode d'or modifiée par électroclick

Les complexes d'inclusion obtenus, sont généralement stabilisés par un ensemble de contributions :

- Des interactions charge-dipôle entre la cavité polarisée et l'invité encapsulé ;
- Des liaisons hydrogènes entre l'invité et le chapeau tren tétraprotoné ;
- Des interactions CH- π entre la chaîne aliphatique de l'invité encapsulé et les unités aromatiques du calix[6]tren.

3. Chimie hôte-invité du complexe Zn-calix[6]tren

D'autres travaux réalisés sur le ligand calix[6]tren ont montré la coordination possible au zinc.^{9,8} Le complexe mononucléaire résultant, présente un ion zincique tetracoordiné au macrocycle (par trois azotes secondaires et l'azote tertiaire du chapeau tren), possédant un site de coordination vacant disponible à l'interaction avec une molécule exogène, dirigée vers le centre de la cavité définie par le calix[6]arène. Un quatrième ligand, exogène, vient compléter la sphère de coordination du métal.

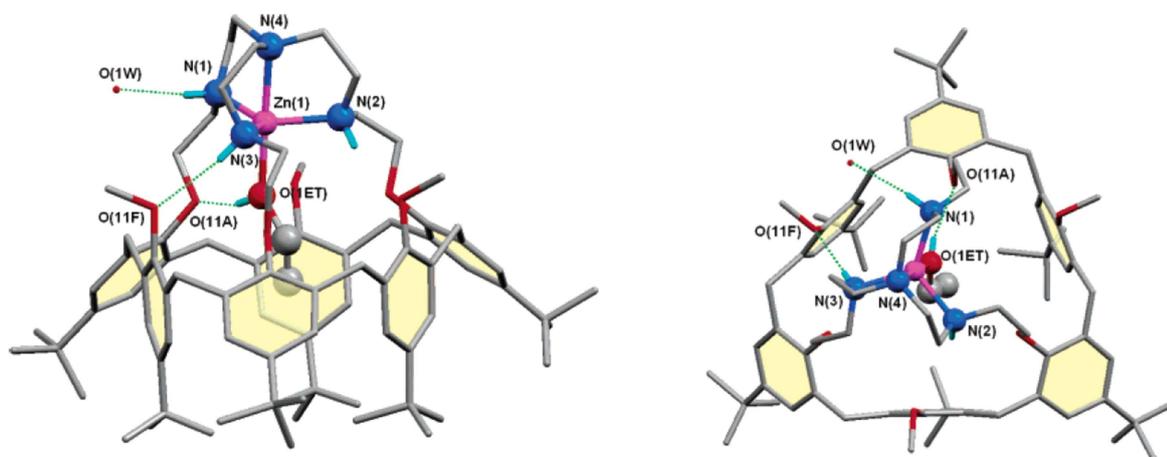


Figure 2.3 : Structure RX du complexe $[\text{Zn}(\text{calix}[6]\text{tren})(\text{EtOH})]^{2+}$, vues de côté (gauche) et de haut (droite). Adapté de la référence 8.

Des études conduites avec un tel complexe en solution dans le chloroforme ont permis de mettre en évidence ses capacités réceptrices vis-à-vis d'amines primaires (propylamine, l'octylamine), d'amides (DMF, MeCONH₂) et d'alcools.⁸ Une structure RX obtenue pour le complexe $[\text{Zn}(\text{calix}[6]\text{tren})(\text{EtOH})]^{2+}$ atteste que la stabilité du complexe provient d'interactions faibles (liaisons H, interactions CH- π) entre la molécule d'éthanol et le cône calixarène (Figure 2.3). Elle démontre également la légère distorsion du complexe en

CHAPITRE II : Immobilisation du $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{calix}[6]\text{tren-N}_3)(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ sur une électrode d'or modifiée par électroclick

conformation bipyramide trigonale vers une géométrie tétragonale. La signature RMN observée pour le complexe zincique ne change pas après l'ajout de deux équivalents d'anion chlorure ou de quatre équivalents d'anions hydroxo (CDCl_3), conditions dans lesquelles le complexe zincique obtenu avec le ligand calixarène porteur de trois groupements imidazoles n'est pas stable (formation d'espèces dimères ou précipitation du métal sous la forme $\text{Zn}(\text{OH})_2$). Ce résultat indique de façon non ambiguë que l'introduction d'une unité coordinante tren permet un bon contrôle de la nucléarité du système. De plus, la complexation au centre métallique en résulte renforcée.

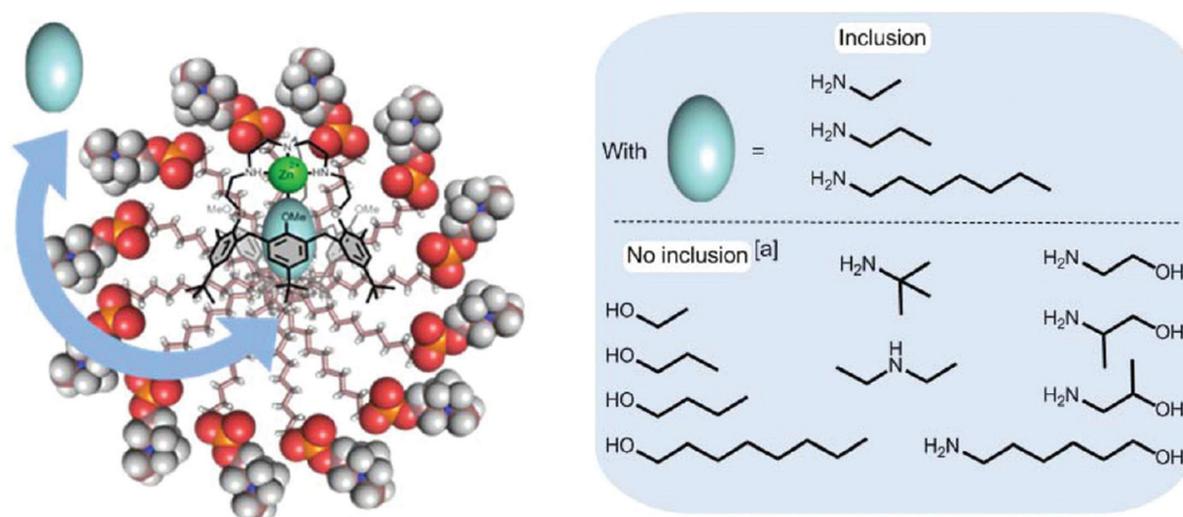


Figure 2.4 : Propriétés réceptrices du complexe $[\text{Zn}(\text{calix}[6]\text{tren})(\text{L})]^{2+}$ vis-à-vis de différents invités en milieu micellaire. Adapté de la référence 10.

Plus récemment, des études hôte-invité par RMN ont été réalisées avec le complexe zincique en milieu aqueux en présence de micelles.¹⁰ Ces travaux ont démontré que le complexe peut extraire de manière sélective des amines primaires du milieu aqueux (pH=6-9) par un effet hydrophobe associé à la taille de la cavité calixarène (Figure 2.4).

4. Chimie hôte-invité du complexe Cu-calix[6]tren

Le ligand calix[6]tren s'est également révélé comme pouvant complexer le cuivre (II) : le centre métallique est penta-coordiné dans une géométrie pseudo bipyramide trigonale.¹¹ Quatre positions de coordination sont occupées par le chapeau tren et le cinquième site est disponible pour la coordination d'une molécule exogène au sein de la cavité (cf EtOH, Figure 2.4). Ce site peut être occupé par une molécule de DMF, d'éthanol ou d'acétonitrile. Les

CHAPITRE II : Immobilisation du $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{calix}[6]\text{tren}-\text{N}_3)(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ sur une électrode d'or modifiée par électroclick

spectres RPE et d'adsorption UV-visible observés pour le complexe cuivrique en solution dans CH_2Cl_2 ne présentent aucune modification en présence de base (2,6-lutidine, Et_3N) ou d'ions chlorures. Dans les mêmes conditions, le complexe cuivrique obtenu avec le ligand calixarène tris-imidazoles n'est pas stable (formation d'espèces dimères ou précipitation du métal sous la forme $\text{Cu}(\text{OH})_2$). Ces résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle, l'introduction d'une unité coordinante tren permet un bon contrôle de la nucléarité du système, faisant du calix[6]tren un candidat de choix pour des études potentielles en chimie hôte-invité.

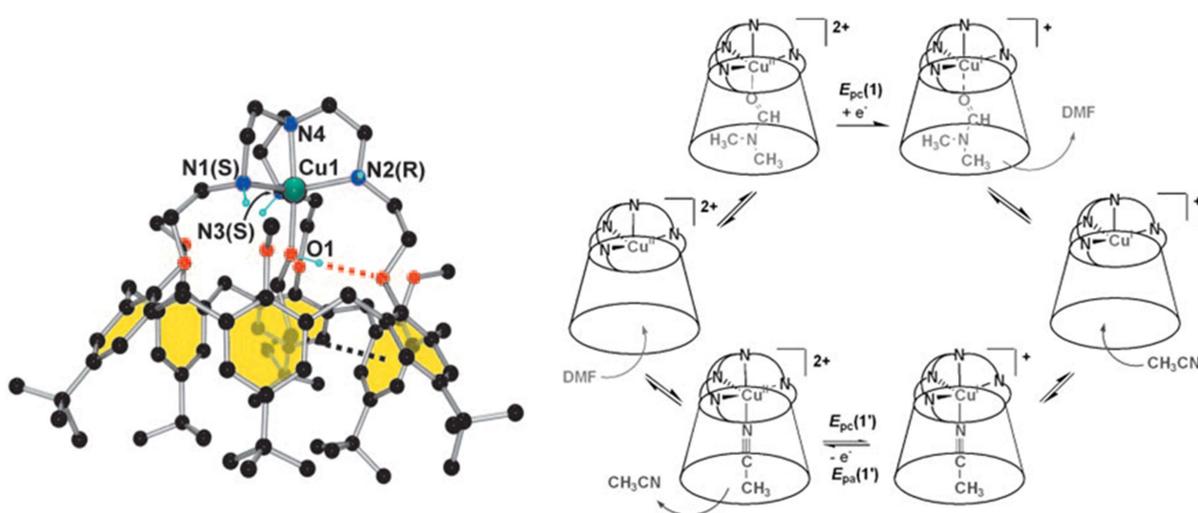


Figure 2.5 : Structure RX du complexe $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{tren})(\text{EtOH})]^{2+}$, et processus d'échange de ligand exogène (CH_3CN vs DMF) contrôlé par l'état redox du cuivre. Adapté de la référence 11.

Les études d'échange de ligand exogène pour ce complexe ont été réalisées par électrochimie en se basant sur le système redox $\text{Cu}(\text{II})/\text{Cu}(\text{I})$. Les différences de propriétés de coordination entre ces deux états redox (tetracoordiné/pentacoordiné) induisent des modifications conformationnelles souvent détectables par électrochimie (variation du potentiel, perte de réversibilité), dont l'analyse redox se place dans le cadre d'un schéma carré. Dans le cas du complexe $\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{tren})$, le processus d'échange du ligand DMF par CH_3CN n'est possible que par passage à l'état redox (+I), on parle lors de « redox-driven guest interconversion » (Figure 2.5).¹¹

CHAPITRE II : Immobilisation du $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{calix}[6]\text{tren}-\text{N}_3)(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ sur une électrode d'or modifiée par électroclick

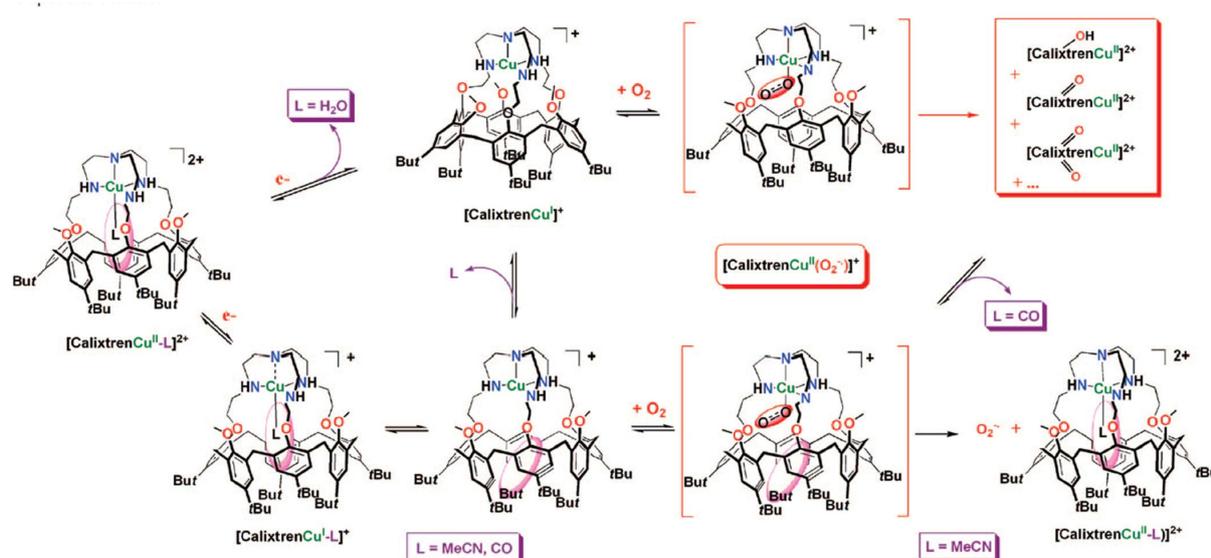


Figure 2.6 : Réactivité du complexe $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{tren})]^{1+}$ vis-à-vis d' O_2 selon les conditions expérimentales. Adapté de la référence 12.

Le complexe cuivreux $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-calix}[6]\text{tren}$ a également été synthétisé par réaction avec $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4](\text{PF}_6)$.¹³ Le complexe formé n'est pas stable à l'air, car il réagit très rapidement avec O_2 en solution et à l'état solide dû à l'effet donneur du chapeau tren. Il est stabilisé par coordination de nitriles ou CO .¹³

La réactivité de ce complexe vis-à-vis du dioxygène a été également étudiée.¹² Il est en effet un rare modèle potentiel de complexe de cuivre superoxo ($\text{Cu}-\text{O}_2$) car le calix[6]arène fonctionnalisé inhibe la formation de dimères. Les études démontrent que ce complexe est capable d'activer l'oxygène. L'intermédiaire formé conduit à l'oxydation du ligand sur un ou (deux) groupement(s) CH_2 . Les produits d'oxydation obtenus dépendent du solvant dans lequel la réaction est conduite. En particulier :

- Dans le dichlorométhane le complexe réagit avec O_2 pour catalyser l'oxydation à quatre électrons d'un ou deux groupement(s) CH_2 .
- Dans un mélange dichlorométhane/acétone (1 : 1) le complexe réagit avec O_2 pour catalyser l'oxydation d'un seul groupement CH_2 à deux ou quatre électrons ;
- Dans l'acétonitrile le ligand reste intact.

Dans tous les cas étudiés, le centre métallique à la fin de la réaction se trouve dans son état redox +II (Figure 2.6).

5. Conclusions et objectifs du travail

En résumé, le ligand calix[6]tren, présente une structure qui associe un site de coordination potentiel pour un métal avec l'unité calix[6]arène. Les études menées ont permis d'aboutir aux conclusions suivantes :

- Il peut complexer et stabiliser un ion cuivre ou zinc au sein de l'unité tren. Dans ces complexes, l'ion métallique est confiné à proximité de la cavité et est ainsi protégé du milieu extérieur par la structure du calix[6]azacryptant.
- Le métal présente un site de coordination vacant dirigé vers le centre de la cavité hydrophobe défini par des unités aromatiques du macrocycle. Un tel site est disponible pour l'interaction avec des molécules neutres polaires.
- Le complexe cuivreux possède des propriétés intéressantes pour l'activation d' O_2 .
- Les propriétés de sélectivité vis-à-vis d'amines primaires liés à des effets cavitaires ont été démontrées en milieu micellaire.

Sur la base de ces données, nous nous sommes intéressés à l'immobilisation d'un complexe Cu-calix[6]tren sur électrode afin d'utiliser les propriétés couplées de la cavité et du métal pour des applications en détection et catalyse. A notre connaissance, aucun exemple de ce type n'avait été répertorié jusqu'ici. La stratégie de greffage choisie pour optimiser l'accès du substrat et favoriser la reconnaissance de ce dernier, est basée sur l'approche de l'électroclick (CuAAC) développée au sein de notre équipe^{14,15} pour des monocouches auto-assemblées et largement détaillée dans le chapitre I. Cette approche a nécessité la synthèse d'un ligand calix[6]tren à terminaison azoture pour le greffage sur électrode d'or (Figure 2.7). L'électrode modifiée par ce complexe de cuivre ainsi obtenue a été utilisée pour la détection sélective de petites molécules par voie électrochimique.

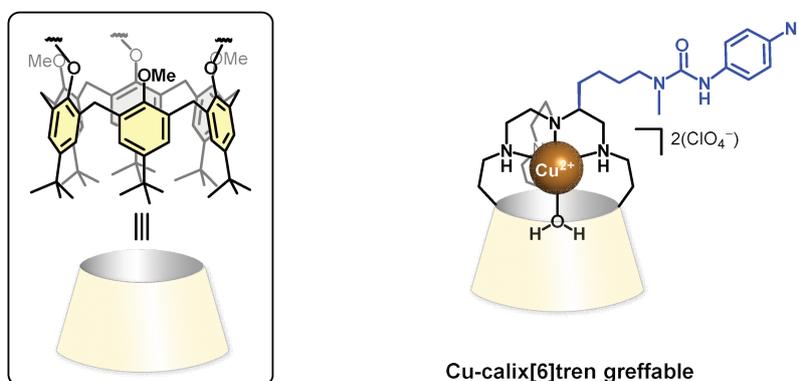


Figure 2.7 : Représentation schématique du ligand calix[6]tren à terminaison azoture greffable sur électrode

CHAPITRE II : Immobilisation du $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{calix}[6]\text{tren-N}_3)(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ sur une électrode d'or modifiée par électroclick

Références

- (1) Messerschmidt, A.; Huber, R.; Poulas, T.; Wieghardt, K.; Cygler, M.; Bode, W., 2006.
- (2) Blanchard, S.; Le Clainche, L.; Rager, M.-N.; Chansou, B.; Tuchagues, J.-P.; Duprat, A. F.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2732.
- (3) Le Poul, N.; Le Mest, Y.; Jabin, I.; Reinaud, O. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2097.
- (4) Le Clainche, L.; Giorgi, M.; Reinaud, O. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 3436.
- (5) Sénèque, O.; Giorgi, M.; Reinaud, O. *Supramol. Chem.* **2003**, *15*, 573.
- (6) Sénèque, O.; Champion, M.; Giorgi, M.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, *2004*, 1817.
- (7) Jabin, I.; Reinaud, O. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3416.
- (8) Darbost, U.; Rager, M. N.; Petit, S.; Jabin, I.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8517.
- (9) Darbost, U.; Zeng, X.; Rager, M.-N. I.; Giorgi, M.; Jabin, I.; Reinaud, O. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, *2004*, 4371.
- (10) Brunetti, E.; Inthasot, A.; Keymeulen, F.; Reinaud, O.; Jabin, I.; Bartik, K. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2931.
- (11) Izzet, G.; Douziech, B.; Prange, T.; Tomas, A.; Jabin, I.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 6831.
- (12) Izzet, G.; Zeitouny, J.; Akdas-Killig, H.; Frapart, Y.; Ménage, S.; Douziech, B.; Jabin, I.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9514.
- (13) Izzet, G.; Rager, M. N.; Reinaud, O. *Dalton Trans.* **2007**, 771.
- (14) Orain, C.; Le Poul, P.; Le Mest, Y.; Le Poul, N. *J. Electroanal. Chem.* **2013**, *710*, 48.
- (15) Gomila, A.; Le Poul, N.; Cosquer, N.; Kerbaol, J. M.; Noel, J. M.; Reddy, M. T.; Jabin, I.; Reinaud, O.; Conan, F.; Le Mest, Y. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 11516.

Immobilization of monolayers incorporating Cu funnel complexes onto gold electrodes. Application to the selective electrochemical recognition of primary alkylamines in water

Gaël De Leener,^{a,b} Ferdinand Evoung-Evoung,^c Angélique Lascaux,^a Jeremy Mertens,^d Ana Gabriela Porras-Gutierrez,^{c,‡} Nicolas Le Poul,^{c,*} Corinne Lagrost,^e Diana Over,^b Yann R. Leroux,^e François Reniers,^d Philippe Hapiot,^e Yves Le Mest,^c Ivan Jabin,^{a,*} Olivia Reinaud^{b,*}

^a *Laboratoire de Chimie Organique, Université libre de Bruxelles (ULB), Avenue F. D. Roosevelt 50 CP160/06, B-1050 Brussels, Belgium.* ^b *Laboratoire de Chimie et de Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, CNRS UMR 8601, 45 rue des Saints Pères, 75006 Paris, France.* ^c *CNRS UMR 6521, Université de Bretagne Occidentale, 6 Avenue Le Gorgeu, CS 93837, 29238 Brest, France.* ^d *Chimie Analytique et Chimie des Interfaces, Université libre de Bruxelles (ULB), CP 255, Campus de la Plaine, Boulevard du Triomphe, 1050 Brussels, Belgium.* ^e *Institut des Sciences Chimiques de Rennes, UMR CNRS 6226, Université de Rennes 1, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes, France.*
nicolas.lepoul@univ-brest.fr; olivia.reinaud@parisdescartes.fr; ijabin@ulb.ac.be.

Abstract

Immobilization of a copper funnel complex based on a calix[6]azacryptand on gold modified electrodes is reported. Two different methodologies are described. One is based on alkyne-terminated thiol self-assembled monolayers. The other relies on the electrografting of a calix[4]arene platform bearing diazonium functionalities at its large rim and carboxylic functions at its small rim and which is postfunctionalized with alkyne moieties. In both cases, the CuAAC electroclick methodology revealed to be a method of choice for grafting the calix[6]azacryptand onto the monolayers. The surface-immobilized complex was fully characterized by surface spectroscopies and electrochemistry in organic and aqueous solvents. The Cu complex displays a well-defined quasi-reversible system in cyclic voltammetry associated to the Cu(II)/Cu(I) redox process. Remarkably, this redox process triggers a powerful selective detection of primary alkylamines in water at micromolar level, based on a cavity recognition process.

Introduction

Host-guest chemistry at surfaces remains a challenging topic for the development of supramolecular sensors and heterogeneous catalysts. It is also of great interest for the construction of efficient multifunctional devices, which can be controlled and tuned by host-guest interactions.¹ Nature is a vast

[‡] Present address: Laboratoire PHENIX, CNRS UMR 8234, Université Pierre et Marie Curie, 4 place Jussieu, 75252 Paris Cedex 5, France.

Manuscript submitted

source of inspiration for such interfacial systems. Hence, molecular recognition in biological media occurs thanks to structural arrangements, which generate beneficial low-range energetic effects (*e.g.* H-bonding, van der Waals interactions). A cavity receptor, such as those found in enzymes, can also provide size and shape selection for guest binding. Many synthetic hosting systems based on organic cavities have been designed, offering various shape, size and chemical composition that can be modulated according to the target objectives. Cyclodextrins (CD), cucurbiturils (CB) and calixarenes have been the most studied in solution and on surface for the specific detection of a large panel of metal ions and molecules.² Calixarenes offer several advantages: they have a flexible core prone to induced-fit behavior and they are relatively easily functionalizable, being thus tunable for an optimized response towards a defined target guest. Whereas calixarene-based probes for metal ions have been largely investigated,³ fewer examples have been reported for their use for small molecule probes. Indeed, the development of probes for small molecules raises not only problems of selective recognition but also methods of detection. Grafting the receptors on an electro-active surface is an appealing strategy. With calixarenes, detection methods based on impedance measurements have been widely used.⁴ Some examples of direct detection of small molecules have been also reported, provided they are electroactive.^{4a,5} For amines, detection of dopamine, tyramine, aniline and related compounds have been described, but rare are those for non-electroactive guests.^{4b,4c}

In a general manner, immobilization of such hosting systems has been performed on the basis of the very good affinity of sulfur (thiol, dithiolane, thioether) compounds towards metallic (Au, Ag, Pt) surfaces, resulting into the spontaneous formation of self-assembled monolayers (SAMs).^{3,4b,6} Other strategies, based on photochemical activation of alkene arms for grafting onto silicon,⁷ or hydrophobic interactions between a water-soluble calixarene and reduced graphene oxide^{4a} were also developed. Among the great number of examples on electrodes or nanoparticles,^{4d,6a,6e,8} none has reported so far the combination of a redox transition metal with a cavity on a surface. In a related domain, our group has developed the synthesis and spectroscopic/electrochemical studies in solution of calix[6]arene-based metal complexes. These so-called funnel complexes are mimics of the protein pocket of metallo-enzymes that is connected to the solvent through a hydrophobic corridor participating to the substrate selection.⁹ Their recognition properties towards neutral guest molecules have been largely described. These efficiently associate host-guest interactions and a coordination bond to the metal ion embedded at the bottom of the funnel displayed by the half-open calixarene cone. In particular, among the best guests with divalent transition metal ions are primary amines. These are strongly bound to the funnel complex in various conditions, including organic solvents,¹⁰ water¹¹ and even micelles.¹² With non-redox active metal ions, methods of detections such as NMR, ITC or fluorescence are classically used. With a redox-active metal ion such as copper, host-guest behavior can be monitored by electrochemical means. Indeed with the copper calix[6]arene complexes bearing a tren coordinating cap (calix[6]tren,¹³ see Figure 1), we have evidenced redox-driven mechanisms in solution for the guest binding-unbinding processes depending on the relative affinity of Cu(II) and Cu(I) vs the guest

Manuscript submitted

coordinating function.^{9,14} Hence, the Cu-calix[6]tren complexes appeared as promising candidates for amines sensing when immobilized onto an electrode.

The present study addresses three objectives: (i) synthesize a calixarene-based ligand bearing a graftable moiety (Figure 1), (ii) immobilize the corresponding Cu-complex as monolayers onto an electrode surface, and (iii) exploit the modified electrode by such open-shell Cu cavitory complexes for the selective detection of small molecules by direct electrochemical response. Strategies affording monolayers (vs multilayer) were chosen to optimize substrate access and recognition. The “electroclick” approach (Cu electrocatalyzed Azide-Alkane Cycloaddition, CuAAC) previously developed by our group was specifically used with gold modified electrodes.¹⁵ The capacities of one of this system are illustrated by the selective primary alkylamines detection as a proof of concept.

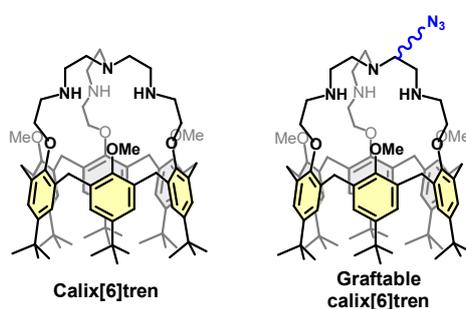


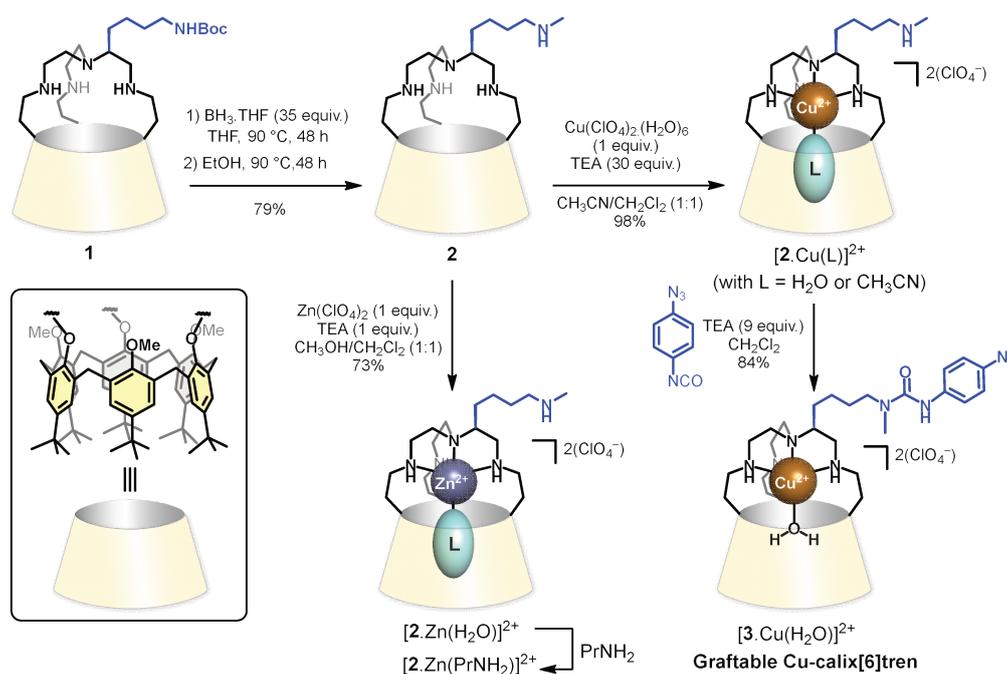
Figure 1. Structures of the calix[6]tren ligand (left) and the targeted ligand (right).

Results and discussion

1. Synthesis and characterization of receptors **2**, **3** and their Zn^{II} and Cu^{II} complexes

The synthesis of the targeted calix[6]tren ligand required the introduction of an appending graftable arm on the tren unit. To this aim, we used a mono-functionalized calix[6]tren amide precursor **1** that was recently reported by some of us (Scheme1).¹⁶ Reduction of the amido and carbamate groups of **1** with $BH_3 \cdot THF$ led to the corresponding mono-functionalized calix[6]tren **2** in 79% yield. To obtain a derivative that could be grafted through a CuAAC “click” reaction, an azide function was then introduced at the level of the appending arm. For this, protection of the secondary amino groups of the tren moiety was first achieved in 98% yield through formation of the corresponding Cu^{2+} complex $[2.Cu(H_2O)]^{2+}$. This cupric complex was then reacted with an excess of 1-azido-4-isocyanatobenzene in presence of TEA, affording the targeted Cu-complex $[3.Cu(H_2O)]^{2+}$ in 84% yield. A full characterization of the cupric complexes $[2.Cu(L)]^{2+}$ and $[3.Cu(L)]^{2+}$ was achieved by EPR, UV-Visible, FTIR and CV measurements (see SI). In particular, EPR spectroscopy in frozen dichloromethane of $[2.Cu(H_2O)]^{2+}$ displayed a rhombic signature that is typical of a Cu complex in distorted trigonal bipyramidal (TBP) geometry. In order to evaluate the host-guest properties of this new family of calix[6]tren ligand by 1H NMR spectroscopy, the synthesis of the zinc complex

$[2.Zn(H_2O)]^{2+}$ was also achieved in 73% yield by addition of 1 equiv. of $Zn(ClO_4)_2(H_2O)_6$ to ligand **2**. Similarly to what was observed with the parent calix[6]tren ligand,¹⁷ further addition of $PrNH_2$ led to the formation of the complex $[2.Zn(PrNH_2)]^{2+}$, as attested by the appearance of high-field shifted resonances belonging to the alkyl chain of the intra-cavity coordinated amine (Figure S3). All these results demonstrate that the presence of an appended arm on the tren cap of receptors **2** and **3** does not affect significantly their metal complexation and hosting properties. Compound $[3.Cu(L)]^{2+}$ appears therefore as a good candidate for studying host-guest interactions involving an immobilized host, in both organic and aqueous environments.



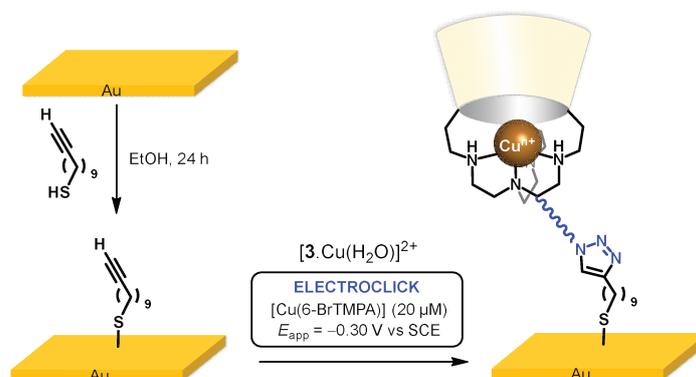
Scheme 1. Schematic pathway for the ligand and complexes syntheses.

2. “Electroclick” grafting of $[3.Cu(H_2O)]^{2+}$ onto alkyne-terminated thiol-modified gold electrodes

We have previously developed a two-step “electroclick” grafting procedure that allows electrochemical monitoring of the grafting of Cu complexes on a pre-functionalized gold electrode.¹⁵ This strategy was used to immobilize the $[3.Cu(H_2O)]^{2+}$ complex onto gold. As a first step, the gold electrode was soaked into an ethanolic solution of undec-10-yne-1-thiol for 24 h (Scheme 2). After a thorough washing with absolute ethanol and purified water, the modified electrode was introduced in an aqueous HEPES buffer solution (pH = 9.4) containing 20 μM of $[3.Cu(H_2O)]^{2+}$ as well as 20 μM of Cu-catalyst $[Cu(6-BrTPMA)(H_2O)]^{2+}$ (TPMA = tris(2-pyridylmethyl)amine).¹⁸ The grafting of the Cu-calix[6]tren complex was achieved by cycling 30 times the potential between 0.70 V and -0.30 V vs SCE with a 3 minutes hold at -0.30 V between each cycle. The immobilization of $[3.Cu(H_2O)]^{2+}$ was revealed by the appearance of CV redox process with a gradual increase of the

Manuscript submitted

current intensity. After 30 cycles, the intensity of the peaks reached a maximum constant value, suggesting that all accessible “clickable” sites have undergone cycloaddition at the surface (Figure 2A). It was verified by blank procedures that the concomitant presence of both $[\mathbf{3}.\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ and the catalyst is a prerequisite for the grafting procedure and that there was no pollution of the layer by the electroactive catalyst (Figure S20).



Scheme 2. Strategy for electroclick grafting of $[\mathbf{3}.\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ as monolayers on alkyne-terminated thiol-modified gold electrodes.

The variation of anodic and cathodic peak currents as a function of time was used to determine the kinetics of the process, assuming that the applied scan rate (0.1 V/s) was high enough not to perturb the kinetics of grafting. Surface coverage θ was evaluated by peak integration and plotted against time (Figure 2B, red plots). As a first approach, the kinetics were assumed to follow a Langmuir isotherm model (black plots, $n = 1$ see below) based on a pseudo first order reaction, as previously done with analogous complexes or ferrocene grafted by electroclick.^{15b,18-19} As shown in Figure 2B ($n = 1$), the simulated curve does not match with the experimental plots ($k = 1.35 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$). No better fit could be obtained by variation of k value, which indicates that the grafting process does not follow a classical Langmuir isotherm model. The process started accelerating after 1000 seconds to finally attain a steady-state regime after *ca.* 4000 seconds. Such a change in the kinetic regime was not previously observed for electroclick reactions. Here, the acceleration of the process may be ascribed to positive cooperative effects between the immobilized complexes. To ascertain this hypothesis, simulation was performed by assuming a JMAK model based on the Avrami equation, which is related to nucleation processes on surfaces:²⁰

$$\theta(t) = 1 - \exp[-kt]^n$$

where n is the Avrami number and k the kinetic constant.

Hence, for $n = 1$ the model is identical to the Langmuir model (no nucleation). Increase of n induces a distortion of the curve such that the process gently accelerates before attaining a steady state regime, as usually obtained for chain reactions. As shown in Figure 2B, the best fit with the experimental

Manuscript submitted

curve was found for $n = 2.8$ and $k = 1.35 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ (blue plots). These data indicate that the grafting of the calix[6]arene complexes occurs preferentially through a nucleation process²¹ that needs sufficient precursor/catalyst being produced to trigger the reaction. Possibly, immobilization of the first Cu-calix[6]tren complexes on the modified electrode favors the propagation of the electron transfer on the upper side of the monolayer, hence inducing higher kinetics for the click reaction. Additionally, the anchoring of calix-complexes on the modified surface is helped by supramolecular interactions (hydrophobic effect) due to first grafted calix[6]tren copper complexes. Noteworthy, the value of k ($1.35 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$) is significantly lower by one order of magnitude than those obtained for grafted ferrocene or small Cu complexes (typically between 2 and $3 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$).¹⁸ Such a result can be ascribed to steric effects of the calixarene ligand, which slow down the rate of click reaction on the gold surface.

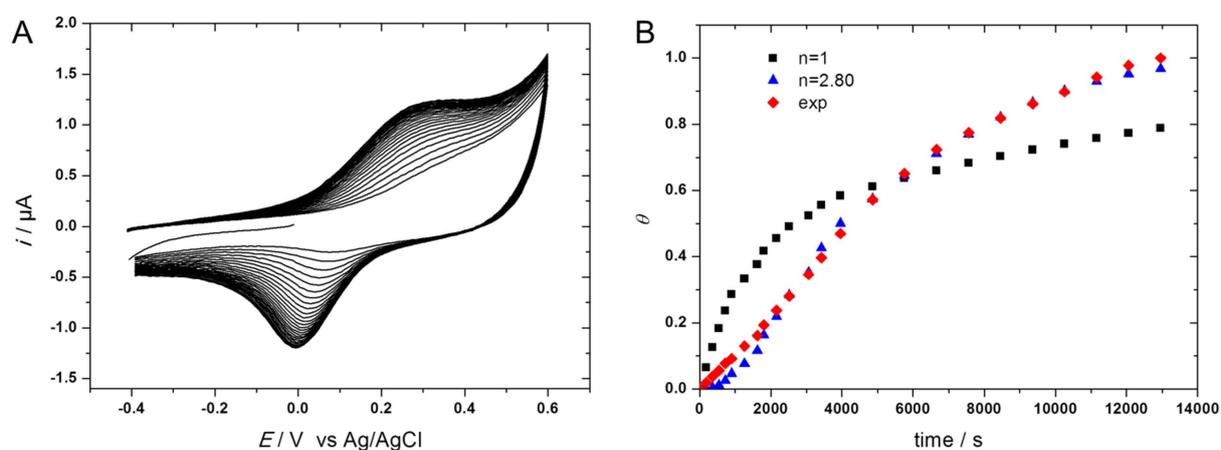


Figure 2. Grafting of $[3.Cu(H_2O)]^{2+}$ on an alkyne-terminated thiol-modified gold electrode under Ar in H_2O/KNO_3 0.1 M + HEPES 0.05 M (pH = 9.4) + 20 μM $[Cu(6\text{-BrTMPA})(H_2O)]^{2+}$ + 20 μM $[3.Cu(H_2O)]^{2+}$. A) Successive CVs during the grafting process ($v = 0.1 \text{ V/s}$, E / V vs Ag/AgCl, 30 cycles). B) Monitoring of the surface coverage θ as a function of time obtained during the grafting: experimental (red) and simulated plots for: $n = 1$ (black) and $n = 2.8$ (blue) with $k = 1.35 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$.

3. Surface characterization of SAMs incorporating the copper complexes $[3.Cu(H_2O)]^{2+}$

Contact angle measurements were performed on the alkyne-thiols SAMs, before and after the electroclick coupling of the Cu-calix[6]tren complex, by using the sessile drop method (Figure S21). The static contact angles of the modified surfaces were found to be equal to $81 \pm 1^\circ$ and $82 \pm 4^\circ$ for the alkyne-terminated SAM and the SAM functionalized with $[3.Cu(H_2O)]^{2+}$. The contact angle values are similar and can be compared to the value of $66 \pm 2^\circ$ obtained for a bare gold surface. They indicate that hydrophobic layers were formed onto the gold surfaces after the immobilization procedures, as expected. To go further with the analyses of the SAMs, ellipsometric measurements were performed to

Manuscript submitted

evidence the change in layer thickness before and after the immobilization of the $[3.Cu(H_2O)]^{2+}$ complex. By considering a 28° tilt angle, as typically found for *n*-alkanethiolate SAMs on gold,²² the estimated thickness of 1.32 ± 0.3 nm for the thiol platform is in agreement, within the experimental error, with the calculated value (1.43 nm).²³ Once the electroclick procedure was achieved, the thickness of the layers increased to 3.3 ± 0.5 nm. By considering a theoretical length of 1.37 nm for the bridging arm at the tren cap and an axial length of 1.2 nm for the calix[6]tren complex,¹⁴ the thickness of the immobilized layer could be estimated to 3.88 nm. Such a value corresponds well within the experimental error to the experimentally estimated values. This result is an additional indication of the grafting of the calix copper complexes onto the alkyne-thiol platform.

X-ray photoelectron spectroscopy was used to determine the composition of the SAMs, before and after the electroclick procedure. Important changes were detected on the survey spectra after the coupling of the copper complexes on the surface. The survey spectra display the characteristic peaks corresponding to the organic layers (C 1s at 285 eV, N 1s at 400.5 eV, O 1s at 533 eV and S 2p at 163 eV) and to the substrate (Au $4f_{7/2}$ at 84 eV) (Figure 3A). The gold and sulfur signals decreased after the electroclick procedure relatively to the C 1s signal (Figures 3A and C), which is attributable to overlayer screening by the Cu-calix[6]tren complex. Interestingly, a signal due to the Cu $2p_{3/2}$ photoelectrons near 933 eV (Figure 3B) is detected for the modified surfaces that underwent the electroclick procedure. At this point, it cannot be fully excluded that residual copper species originating from the copper catalyst used in the CuAAC reaction contribute to this signal, together with the copper complex. However, an extensive rinsing followed the electroclick procedure, allowing to confidently assign this copper signal to the grafted Cu-calix[6]tren complex. The electrochemical behavior of the corresponding modified surfaces fully supports this proposal (*vide infra*).

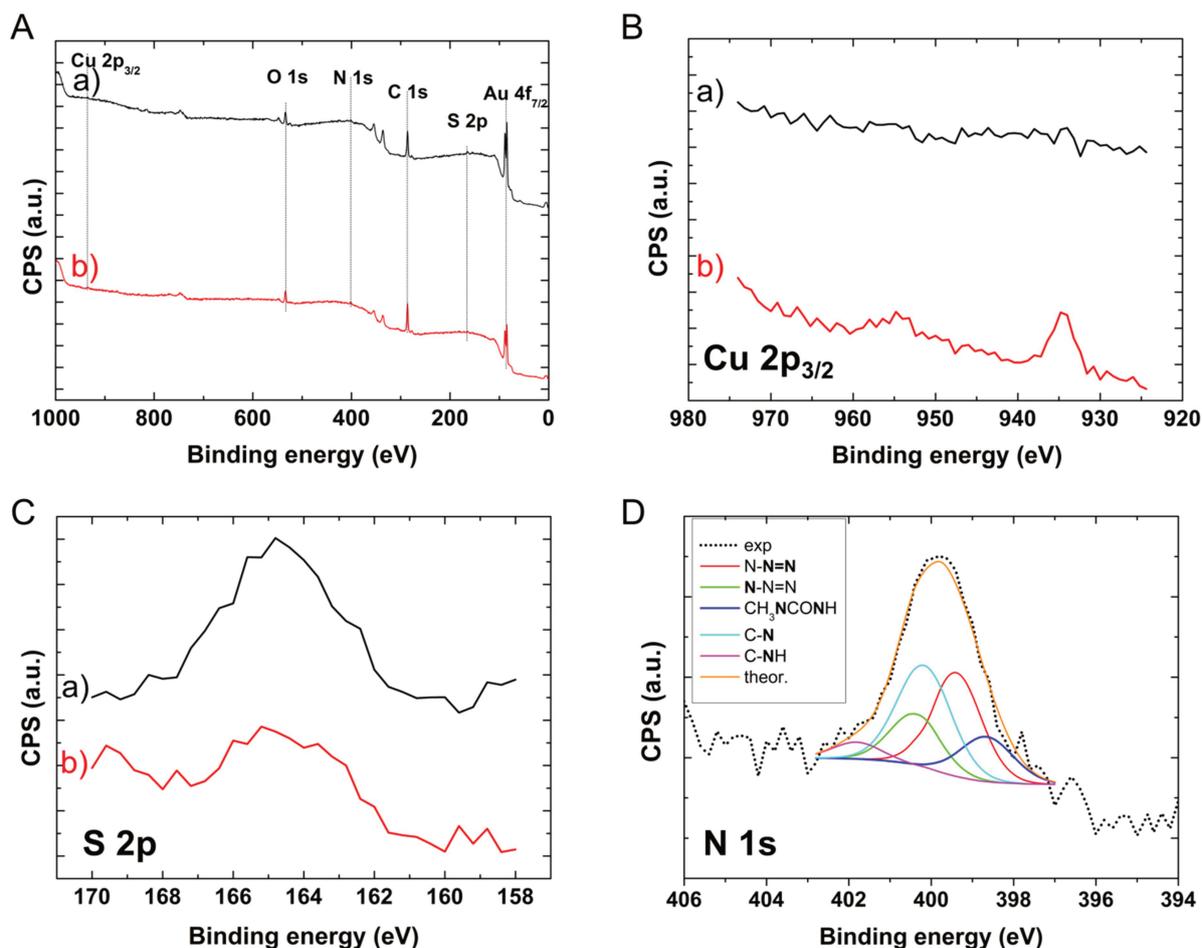


Figure 3. XPS spectra of a gold surface modified by self-assembled monolayers of alkyne-terminated thiol a) before (black) and b) after (red) electroclick of $[3.Cu(H_2O)]^{2+}$: A) Survey; B) Comparison of the spectra in the $Cu\ 2p_{3/2}$ region; C) Comparison of the spectra in the $S\ 2p$ region; D) XPS high-resolution of the $N\ 1s$ core level spectrum (and the corresponding fitting decomposition) after electroclick of $[3.Cu(H_2O)]^{2+}$.

A close inspection of the high resolution $N\ 1s$ spectrum further supports the presence of the Cu-calix[6]tren complex after the electroclick procedure. The $N\ 1s$ signal could be decomposed into several components (Figure 3D). The components at 399.4 and 400.4 (± 0.2) eV with a ratio of peaks area being 2:1 are assigned to the triazole unit.²⁴ The component at 398.6 (± 0.2) eV could be attributed to the amide environment of the appended arm of the complex. The two other peaks at 400.1 and 401.8 (± 0.2) eV correspond to the nitrogen atoms involved in the tren cap. The component at 401.8 eV accounts for only 5 % of the whole signal and is probably due to protonated tren associated to a small part of demetallated calix-complex. By considering that the copper signal is mainly due to the immobilized copper complex, the relative atomic concentration ratio Cu/S and S/N equal to 0.2 and 0.37, respectively. This suggests that 20 to 30 % of the reactive ethynyl *termini* have undergone a CuAAC reaction with the azide-terminated calix[6]tren Cu complex. Such an observation is consistent with the large size of the complex.

4. Voltammetric studies of surface-immobilized Cu-calix[6]tren in aqueous solvents

Electrochemical investigations of the Cu-calix[6]tren modified surfaces were performed in the same electrolytic and pH conditions that were used for the immobilization process: potassium nitrate 0.1 M with HEPES buffer (pH = 9.4, 0.1M). As shown in Figure 4A, a quasi-reversible system was detected at $E^0 = 0.11$ V vs Ag/AgCl/NaCl ($\Delta E_p = 190$ mV at $\nu = 0.1$ V/s). It is assigned to the Cu(II)/Cu(I) redox couple. The variation of the scan rate led to an expected increase of both peak current and peak potential separation (Figure S23). However, anodic and cathodic peak intensities do not follow a linear variation with scan rate as typically observed for immobilized species (Figure S23B). Hence, for $\nu > 0.1$ V/s, the slope of the (i_p vs ν) curve is significantly decreasing. Such departure from linearity was previously observed for Cu-complexes grafted onto gold modified electrode as SAMs,^{15b,18} and can be ascribed to sluggish electron transfer associated to reorganizational effects. The voltammetric behavior of the modified electrode was also investigated in organic solvents. In pure dichloromethane, a total loss of the Cu(II)/Cu(I) faradic process was observed (Figure 4B). Addition of acetonitrile did not modify the redox response. Subsequent soaking and voltammetric studies in aqueous electrolyte restored partially the original signal by ca. 50% (Figure 4B, red and green curves). Such a behavior may arise from the slow diffusion of PF_6^- counterions into the SAMs upon electron transfer in organic solvents.

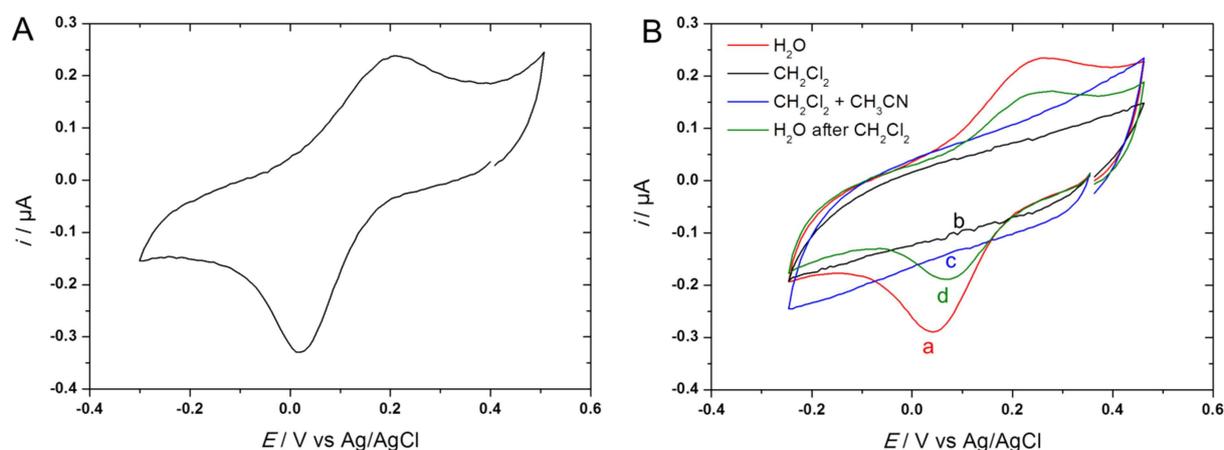


Figure 4. A) CV ($\nu = 0.05$ V/s) of the grafted Cu-calix[6]tren in $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ 0.1 M + HEPES 0.05 M (pH = 9.4); B) Successive CVs ($\nu = 0.05$ V/s) of the grafted Cu-calix[6]tren in a) $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ 0.1 M + HEPES 0.05 M (pH = 9.4) (red), b) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ 0.2 M (black), c) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (2% $\text{CH}_3\text{CN} = 250$ mM) NBu_4PF_6 0.1 M (blue) and d) $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ 0.1 M + HEPES 0.05 M (pH = 9.4) (green).

Experimental surface concentration was determined by integration of the current signal at low scan rates in water ($\Gamma = 1.3 \pm 0.2 \times 10^{-10}$ mol/cm²). The resulting value is approximately 3-times lower than that obtained for a monolayer of ferrocene grafted by CuAAC under similar conditions.¹⁸ Such a result is in agreement with the difference of size between $[\mathbf{3}.\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ and the ferrocene derivative,

Manuscript submitted

as concluded from XPS analysis. It thus suggests that one single monolayer of Cu-calix[6]tren complex was formed. The redox properties of the immobilized complexes were also investigated as a function of pH. As shown in Figure 5A, the progressive decrease of pH induces a decrease of the peak currents intensity as well as a positive shift of the formal potential (*ca.* 60 mV/decade for E_{pc} , Figure 5B). This indicates that the Cu(II)/Cu(I) electron transfer is coupled to proton exchange (Proton-Coupled Electron Transfer, PCET), as previously observed with other copper complexes.²⁵ This is due to the concomitant protonation of a bound ligand (eg. a hydroxide ion in water) upon reduction of Cu(II). Below pH = 5.4, the peaks of the grafted Cu complex were no longer detected. Hence, at a sufficiently low pH, the tren cap of the ligand can be protonated and Cu(II) is released in solution, leading to the disappearance of the redox response. This is corroborated by the important decrease of the signal at pH = 9.4 subsequently to soaking into solution of pH = 5.4 for 30 minutes (Figure S24B, curve b). Total disappearance was observed after 60 minutes (Figure S24B, curve c). Noteworthy, almost all the initial signal was restored at pH = 9.4 by soaking such a demetallated electrode into a 3 M solution of CuSO₄ (H₂O/EtOH, 50:50 v/v) for 24 h (Figure S24A, curve c). This demonstrates that Cu complex demetallation/remetallation cycles can be performed with the SAM.

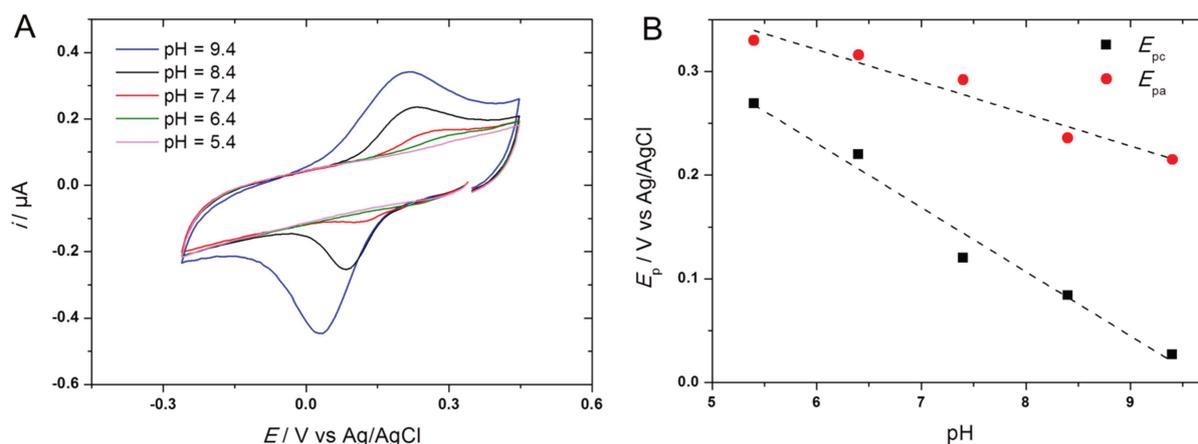


Figure 5. A) CVs ($v = 0.1$ V/s, E / V vs Ag/AgCl) of the grafted Cu-calix[6]tren in H₂O/KNO₃ 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M at different pH values (decreasing manner: 9.4, 8.4, 7.4, 6.4, 5.4). B) Plots of E_{pa} (red circles) and E_{pc} (black squares) vs pH.

Hence, these electrochemical studies show that the thiol-based grafting procedure leads to a modified surface presenting a good voltammetric response in water of the Cu(II)/Cu(I) process associated to the grafted Cu-calix[6]tren. The next step was to investigate the Cu(II)/Cu(I) response of the immobilized calix-complexes to guest ligands by electrochemical means in solution.

5. Electrochemical sensing of alkylamines by SAMs of Cu-calix[6]tren in water

Previous studies have shown that calix[6]arene-based tris(imidazole)Zn(II) complexes display remarkable sensing properties towards neutral organic molecules in organic solvents.¹⁰ This is due to

Manuscript submitted

the combination of metal coordination, embedment in the heart of the calix-cavity and second coordination sphere effects such as H-bonding between the oxygen lone pairs at the small rim and the bound guest. Selective coordination of primary alkylamines, based on the chemical nature, size and shape of the guest was evidenced.¹⁰ More recently, a water-soluble version of the ligand that can bind a neutral amine and a zinc cation in an allosteric manner near physiological pH was developed.¹¹ The self-assembly process displayed a remarkable set of biomimetic properties with a spectacular pseudo- pK_a shift of ca. 7 units for the amino-guest. Similarly, with the calix[6]tren ligand, recent NMR studies showed that the $[Zn(calix[6]tren)(H_2O)]^{2+}$ complex was sensitive and selective towards primary amines in an aqueous environment in presence of micelles at a millimolar level.¹² The process was interpreted as a guest ligand exchange (water against amine) controlled by the size of the calix[6]arene cone relative to the amine and by specific host-guest supramolecular CH- π interactions. Hence, guest coordination was observed with aliphatic amines such as butyl or heptylamine whereas "bulky" amines such as *tert*-butylamine did not bind. Aiming at reproducing such effects in aqueous solutions with immobilized Cu complexes, the response of the Cu-calix[6]tren modified electrode was investigated in electrolytic solutions containing various amines at pH = 9.4. Starting from the aqua copper complex immobilized at the electrode, the addition of non-bulky linear primary amines induced a negative shift of the standard potential E^0 associated to the Cu(II)/Cu(I) process by *ca.* 100 mV (Figure 6A and S25). The formal potential E^0 and the peak-to-peak separation were not significantly impacted by the variation of the chain length of the linear amine (propyl, butyl, heptyl, octyl) (Table 1). This result falls in line with the similar donor properties of the amines (see pK_a values in Table 1). Interestingly, for all the studied amines, CV of the complex in HEPES solution (pH = 9.4) after rinsing the modified electrode for a few seconds with water (HEPES, pH = 9.4) matched the initial signal with little loss of peak current, as shown in Figure 6.B (curve c). This means that amine-water exchange is fully reversible.

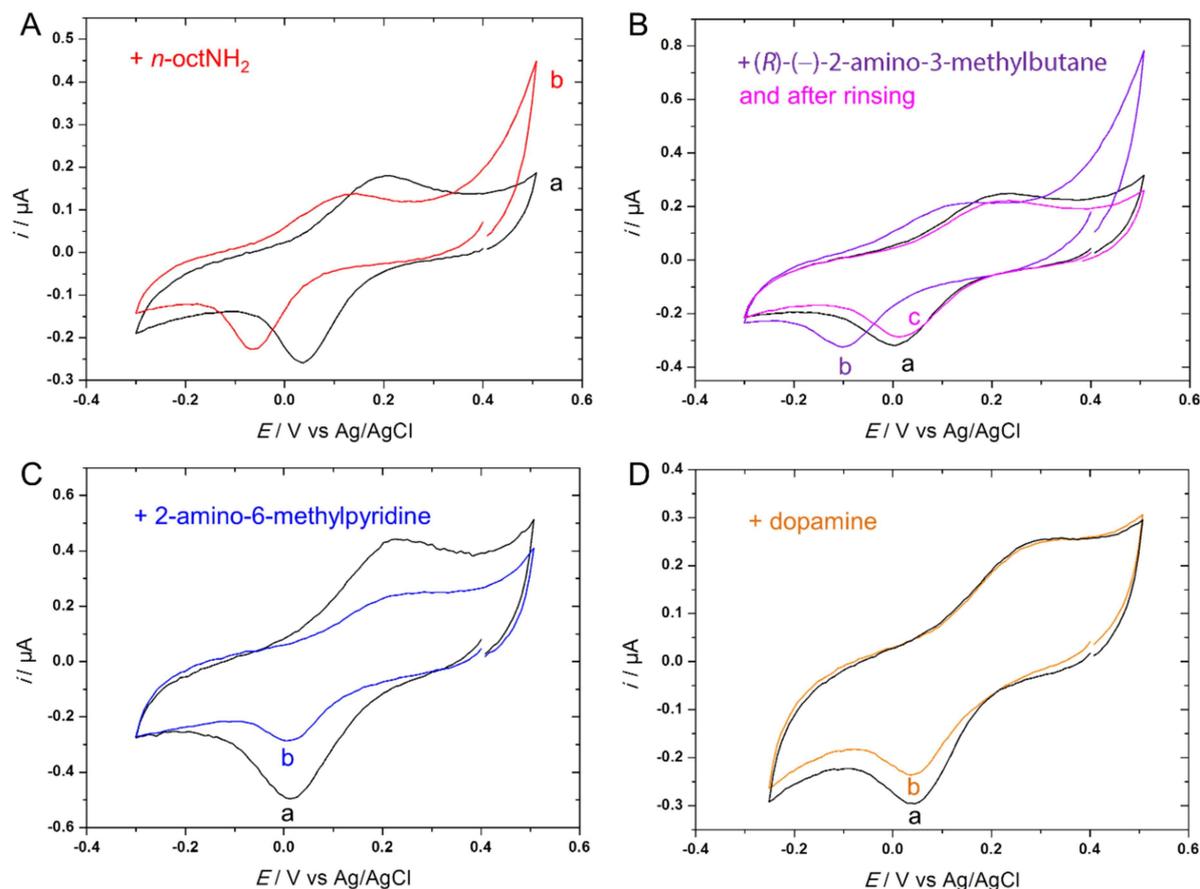


Figure 6. CVs (E / V vs Ag/AgCl) of the grafted Cu-calix[6]tren in H_2O/KNO_3 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M (pH = 9.4 for A, B, and C, pH = 10.4 for D) before (a, black) and after addition of amine (b, colored): A) 20 μM *n*-OctNH₂ (red); B) 20 μM (*R*)-(-)-2-amino-3-methylbutane (purple); curve c (cyan): in amine-free solution after rinsing; C) 50 μM 2-amino-6-methylpyridine (blue); D) 50 μM dopamine (orange) (pH = 10.4).

The same experiments were then performed with bulkier primary amines, such as *iso*-propylamine, (*R*)-(-)-2-amino-3-methylbutane, *tert*-butylamine and 3-phenylpropylamine (20 μM). For the two first guests, a negative shift of the redox system was detected as in the case of non-bulky and primary alkylamines (Figure 6.B, 7A and Table 1). Inversely, for *tert*-butylamine and 3-phenylpropylamine, no significant change was observed (Figure S26, A and C). This result is in full agreement with those obtained with the analogous Zn complex embedded in micelles (no coordination of *t*BuNH₂).¹² In addition, cyclic and bulkier amines such as benzylamine and 2-amino-6-methylpyridine were also shown to have no effect on the reduction peak potential value (Figures 6C and S26B, respectively), even at higher concentration (2 mM). In most cases, a decrease of the current peak was observed, which may be ascribed to Cu demetallation and/or SAMs disorganization. The constancy of the redox potential upon addition of these amines can be related to the absence of coordination of the amine to the Cu center, in strong contrast to the primary alkylamines (Scheme 3). Such a selectivity of the redox response of the grafted electrode may be ascribed to two main effects: (i) the size of the calix[6]arene cone that is too narrow to host amines bearing bulky groups in close proximity to the

Manuscript submitted

amino donor (nor secondary or tertiary amines),^{10,26} and (ii) the presence of *t*Bu groups at the large rim of the calix[6]arene that form a gate at the entrance of the cavity: the bulkier the guest moiety expanding through the gate, the lower the host-guest affinity, due to the energy cost for its opening.²⁷ Indeed, the electrode remained responsive to a primary amine displaying a long aliphatic chain (hexyl) and a bulky (“dansyl”) terminal group floating in the solvent outside the cavity, as for linear alkylamines (*N*-Dansyl-1,6-hexanediamine, Figure S27).

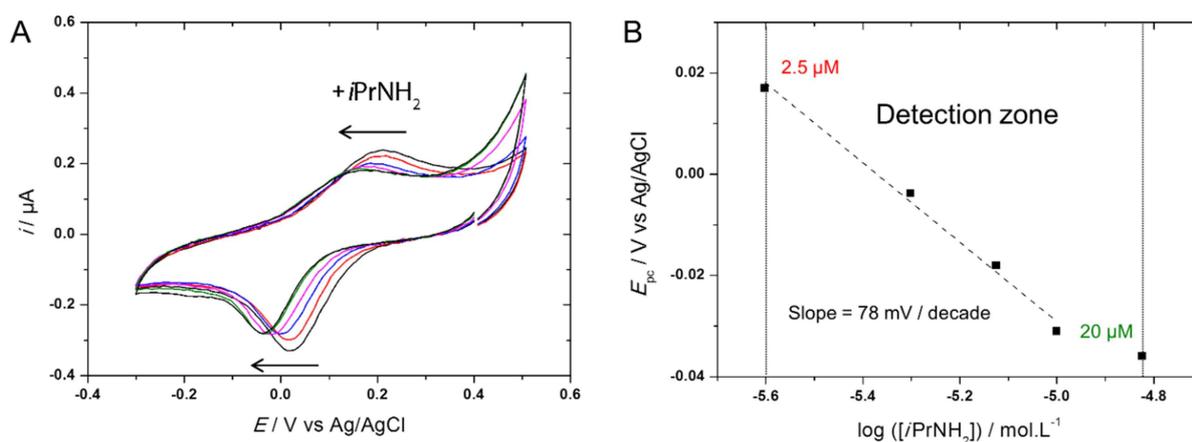


Figure 7. A) CV (E / V vs Ag/AgCl) of the grafted Cu-calix[6]tren in $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M ($\text{pH} = 9.4$) upon successive addition of *iso*-propylamine (0 μM , 2.5 μM , 5 μM , 7.5 μM , 10 μM , 20 μM); B) Corresponding plots of E_{pc} vs $\log([i\text{PrNH}_2])$ for 2.5 $\mu\text{M} < C < 20 \mu\text{M}$.

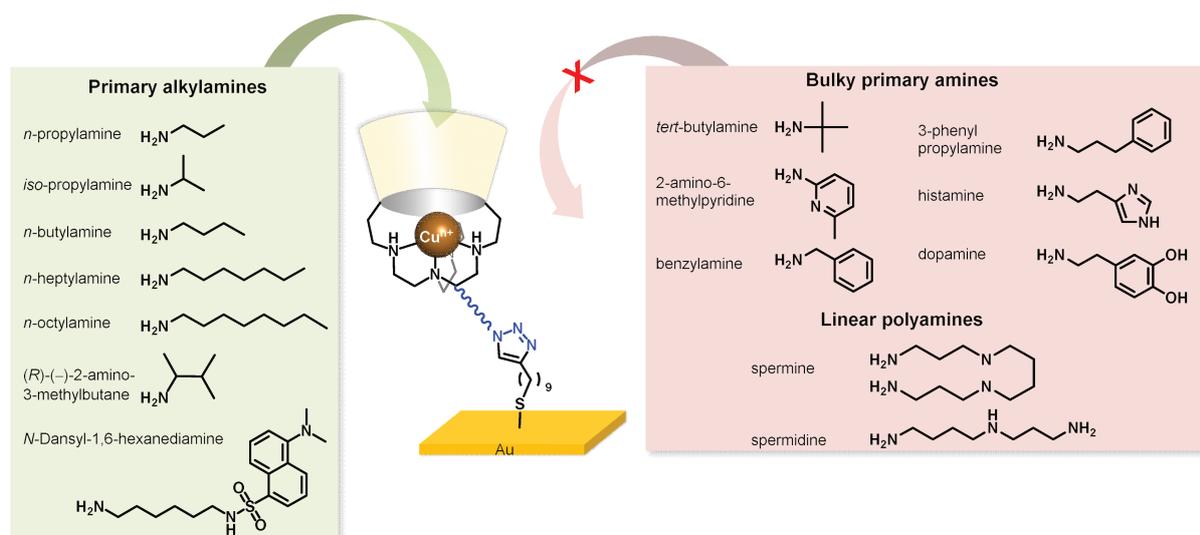
To further investigate the electrode response to amine concentration, we performed progressive addition of *iPrNH*₂ in the 2.5 - 20 μM concentration range (buffered solution). Cyclic voltammetry was characterized by a progressive shift of E^0 (Figure 7A), which follows a linear trend as shown by plots of E_{pc} against $\log([i\text{PrNH}_2])$ (78 mV/decade) (Figure 7B). This redox behavior is typical of a fast and reversible exchange of ligand (amine vs water) associated to the electron transfer process. It evidences that the calix[6]arene cone (large rim access) is oriented towards the bulk solution on the top side of the SAMs. In addition, minimum and maximum detection limits were evaluated from the CV response: the detection zone ranges from 2.5 μM to 20 μM , which is of interest for the development of potentiometric sensors (*vide supra*) (Figure 7).

Table 1. Electrochemical data upon addition of amine (20 μ M) to the thiol-based [3.Cu(L)]²⁺ modified electrode (E /V vs Ag/AgCl/NaCl 3M) at pH = 9.4.

Guest	E^0 /V	E_{pa} /V	E_{pc} /V	ΔE_p /mV	pKa (H ₂ O)
no guest	0.11	0.21	0.02	190	-
<i>n</i> -propylamine	0.00	0.10	-0.11	210	10.54 ²⁸
<i>iso</i> -propylamine	-0.01	0.10	-0.12	220	10.63 ²⁸
<i>n</i> -butylamine	0.00	0.10	-0.10	200	10.60 ²⁸
(<i>R</i>)-(-)-2-amino-3-methylbutane	0.01	0.12	-0.10	220	10.86 ^a
<i>n</i> -heptylamine	0.03	0.11	-0.05	160	10.67 ²⁸
<i>n</i> -octylamine	0.03	0.12	-0.06	180	10.65 ²⁸
<i>N</i> -Dansyl-1,6-hexanediamine	0.07	0.17	-0.03	200	10.60 ^a
<i>tert</i> -butylamine	0.11	0.21	0.02	190	10.68 ²⁸
3-phenylpropylamine	0.11	0.21	0.02	190	10.20 ²⁹
2-amino-6-methylpyridine	0.11	0.21	0.02	190	7.60 ³⁰
benzylamine	0.11	0.26	0.02	240	9.34 ²⁸
histamine	0.11	0.21	0.02	190	9.75 ²⁸
dopamine	0.11	0.21	0.02	190	8.93 ²⁸
spermine	0.11	0.21	0.02	190	8.83 ³¹
spermidine	0.11	0.21	0.02	190	8.34 ³¹

^aCalculated using Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software V11.02 (© 1994-2016 ACD/Labs).

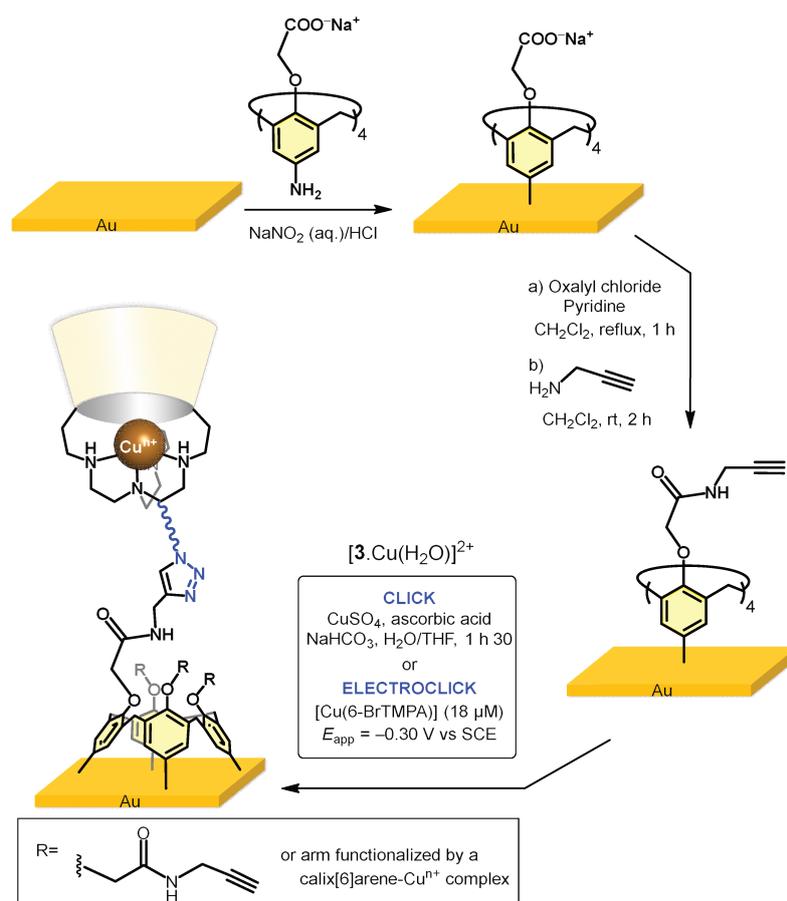
Electrochemical studies were also carried out with biological relevant amines. For dopamine and histamine, a decrease of the peak current was detected, as observed for synthetic cyclic amines without modification of the reduction peak potential (Figures 8D and S26D, respectively). Increase of the pH until 10.4 for dopamine did not modify the behavior upon addition. With linear polyamines such as spermine or spermidine (Figure S27), no significant change of the redox behavior could be observed. This further illustrates the high selectivity of the recognition process, which makes possible the use of these electrodes for the micromolar detection of alkylamine in the presence of the biological dopamine and analogs (too bulky), as well as polyamines (polyprotonated and too hydrophilic).



Scheme 3. Survey of the affinities displayed by the grafted Cu-calix[6]tren complex for various guests presenting a primary amino function, as measured by CV in water.

6. Electrochemical sensing of alkylamines in organic solvents by Cu-calix[6]tren grafted on a calix[4]arene-modified electrode

A further challenge was to investigate the possible detection of amines in both aqueous and organic solvents on the basis of the electroclick grafting strategy. Since the redox signal of the copper ion immobilized as thiol-based SAMs disappears in presence of dichloromethane, we modified the first step (pre-functionalization of the electrode) such that the S-Au bond was replaced by a stronger bond. Hence, on the basis of a recent method,^{32,33} the gold substrate was pre-modified with a calix[4]arene moiety bearing four carboxylate groups at the small rim (Scheme 4). The calix[4]arene platform was electrografted at the gold electrode by reduction of the *in situ* produced calix[4]arene tetradiazonium salt. As previously demonstrated, a monolayer of calix[4]arene was obtained according to this procedure. The resulting monolayer was further functionalized with propargylamine using acyl chloride activation (Scheme 4).³⁴



Scheme 4. Strategy for electroclick grafting of $[3.Cu(H_2O)]^{2+}$ as monolayers on alkyne-terminated calix[4]arene modified gold electrodes.

Such a procedure allows the functionalization of the gold electrode with covalently attached monolayers terminated by reactive ethynyl arms. The “click” grafting procedure was first evaluated with azido-methylferrocene as a model compound (with copper sulfate and ascorbic acid as reactants). After the grafting process and a thorough washing of the surface, a reversible system that is typical of a ferrocene assembly was observed in EtOH/LiClO₄ 0.1 M ($E_{pc} = 0.48$ V and $E_{pa} = 0.52$ V vs Ag/AgCl, $\nu = 0.1$ V/s, Figure S28). Plots of i_p vs ν were linear (Figure S28B), indicating the effective immobilization of the Fc molecule on the surface. Surface concentration was evaluated to $\Gamma = 4.4 \times 10^{-10}$ mol/cm², which is a value classically reported for ferrocene monolayers.³² This preliminary result validated our two-step post-functionalization methodology on calix[4]arene-modified electrodes. The next step has thus consisted in immobilizing the Cu-calix[6]tren complex on the calix[4]arene platform by both click and electroclick approaches (Scheme 4). The reactions were performed in the same experimental conditions as for azide-methylferrocene. Resulting surfaces were analyzed by cyclic voltammetry. In water (pH = 6.8, MES buffer), both click and electroclick approaches display similar results. For electroclick, *in-situ* grafting was monitored by CV as shown in Figure A. As for the thiol-based procedure, anodic and cathodic peaks appeared upon cycling at 0.2 V and -0.1 V respectively. Noteworthy, a supplementary process appeared after 10 cycles with the increase of an

Manuscript submitted

anodic peak at 0.0 V and a cathodic peak at -0.5 V (Figure 8A). However, these peaks disappeared after washing of the modified electrode and successive cycling in an electroactive-free solution, whereas the principal system at 0.1 V remained present. Such a behavior can be inferred to non-specific adsorption of Cu-complex on the surface.

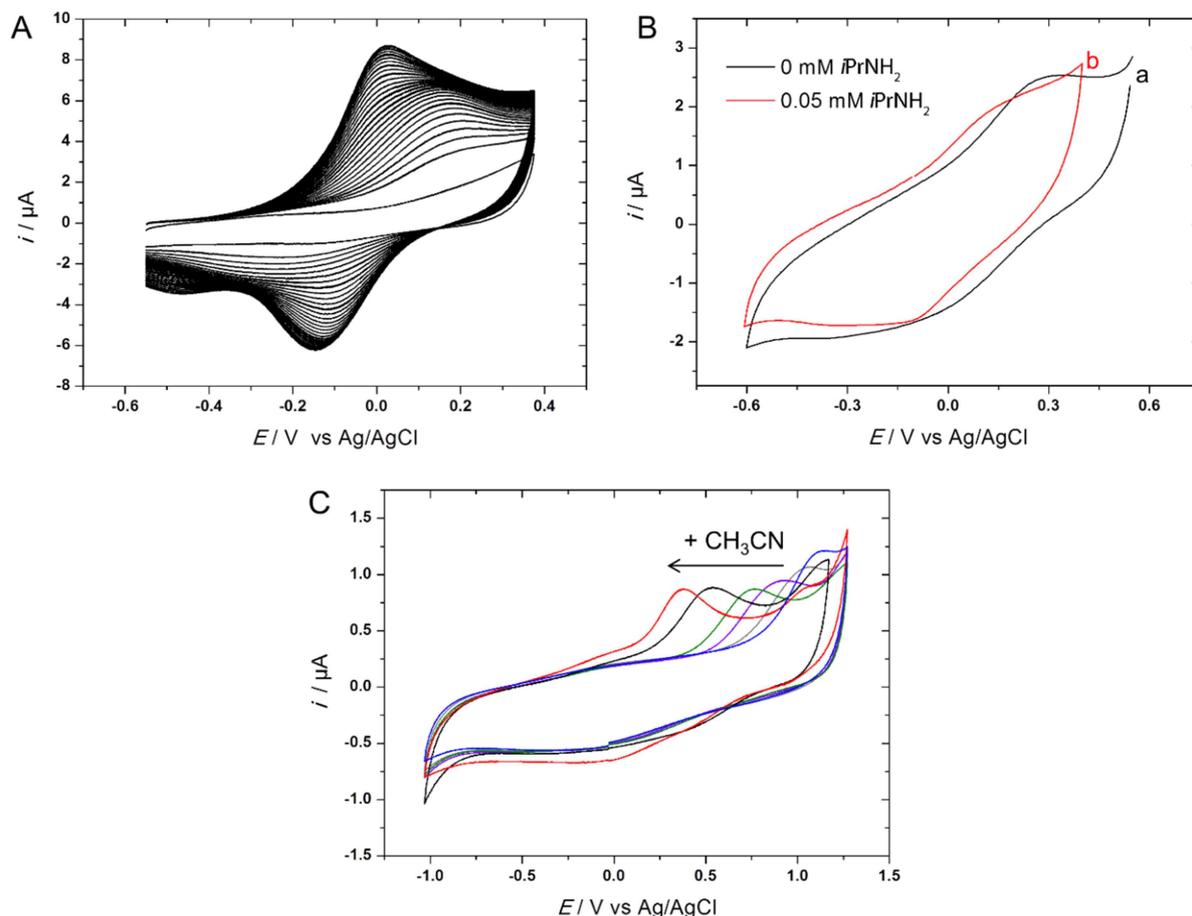


Figure 8. A) CVs ($v = 0.1$ V/s, E /V vs Ag/AgCl, 25 cycles) obtained during the grafting of $[\mathbf{3.Cu(H_2O)}]^{2+}$ on an alkyne-terminated calix[4]arene modified gold electrode in $\text{H}_2\text{O}/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ 0.1 M + HEPES 0.1 M (pH = 9.2) + $18 \mu\text{M}$ $[\text{Cu}(6\text{-BrTMPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ + $6 \mu\text{M}$ of $[\mathbf{3.Cu(H_2O)}]^{2+}$; B) CVs ($v = 0.1$ V/s, E /V vs Ag/AgCl) at a Cu-calix[6]tren-grafted calix[4]arene modified gold electrode in $\text{H}_2\text{O}/\text{KCl}$ 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M (pH = 9.1) before (a, black) and after (b, red) addition of 55 mM *iso*-propylamine; C) CVs ($v = 0.1$ V/s, E /V vs Ag/AgCl) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ 0.2 M at a Cu-calix[6]tren-grafted on calix[4]arene modified gold electrode upon gradual addition of CH_3CN (blue: before addition, grey: 2.5 mM CH_3CN , purple: 10 mM, green: 60 mM, black: 250 mM, red: 0.8 M (4% vol. = 500 mM)).

After rinsing with water and ethanol, the modified electrodes were studied in both aqueous and organic solvents. In water (pH = 9.1), the voltammetric signal (Figure 8B, curve a and Figure S29) matched with that obtained with the thiol-SAMs approach. CV experiments were also achieved in different organic solvents. Indeed, as shown in Figure 8B (blue curve), the Cu-calix[6]tren complex grafted on the calix[4]arene platform displayed a low-intensity voltammetric signal in

Manuscript submitted

dichloromethane, associated to large peak-to-peak separation: a reduction peak was observed at *ca.* 0 V vs Ag/AgCl while its oxidation counterpart was located at 1.3 V. Such effect is ascribed to the binding/unbinding of water associated to the Cu(II)/Cu(I) redox process.¹⁴ Addition of acetonitrile induced a drastic negative shift of the oxidation peak potential as a result of the coordination of CH₃CN at the Cu(I) redox state (E_{pa} = 0.40 V vs Ag/AgCl, Figure 8B). Only a small modification of the reduction peak at *ca.* 0.0 V was observed. These results evidence the detection of a guest (CH₃CN) in organic media by the immobilized copper complex, as found for solution studies (Figure S8). Anodic and cathodic peak potential values for the grafted complex in CH₂Cl₂/CH₃CN (96:4 v/v, E_{pa} = 0.40 V, E_{pc} = -0.02 V vs Ag/AgCl), were found to be similar to those found for the free diffusing [2.Cu(CH₃CN)]²⁺ analogous complex in similar conditions (E_{pa} = 0.52 V, E_{pc} = -0.25 V vs Ag/AgCl, Figure S8). It shows that Cu funnel complexes grafted on the modified surface are little perturbed by electrostatic effects due to their close proximity.

Amine sensing by the grafted Cu complex was investigated under similar conditions as for the thiol monolayer. As found with thiol-based SAMs, the addition of *iso*-propylamine in a buffered aqueous solution (HEPES 0.1 M, pH = 9.1) induced a negative shift of the redox system by *ca.* 120 mV (Figure 8B, curve b). This value is similar to those found with the thiol system (Table 1) and demonstrates that amine sensing is not affected by the nature of the grafted alkyne-based system (thiol or calix[4]arene).

7. Conclusion

The work herein described relates an original strategy aimed at obtaining electrochemical probes for small molecules. The idea was to use a supramolecular system previously developed, namely a funnelcomplex based on calix[6]arene as a molecular receptor and connect it to an electrode that is used as a detector device. For this, an organization as a monolayer grafted on a gold electrode was targeted, in order to optimize the access of the analytes to the metal center through the calix funnel. Hence, three key points for this strategy have been validated by the work herein described:

i) The successful synthesis of a calix[6]tren ligand bearing an anchoring arm at the level of the small rim of the conic cavity.

ii) Its covalent grafting on gold electrodes modified by a monolayer terminated by alkyne moieties. For this purpose the electroclick CuAAC procedure previously described by us was efficiently utilized. Two different monolayers were tested. One is a classical SAM obtained with alkyne-terminated thiols. The other exploits a recent methodology based on the covalent electrografting of a calix[4]arene platform that is then post-functionalized with alkyne terminated arms at its small rim. In both cases, electro-detection of copper bound to the immobilized tren cap was evidenced.

Manuscript submitted

iii) The corresponding quasi-reversible Cu(II)/Cu(I) system, as detected by cyclic voltammetry, proved to be sensitive to guest ligands. Whereas the thiol-based monolayer was responsive only in water, the calix[4]arene-based monolayer was responsive in both aqueous and organic solvents.

The open-shell cavitory property of the Cu complexes on the modified electrodes was exploited for the selective electrochemical detection of alkylamines as a proof of concept. Control of the amine-Cu(II) coordination by the calix[6]arene cavity was demonstrated by voltammetry. Selective detection of amines was obtained at micromolar concentration. The electrochemical response is characterized by a 100 mV shift of the Cu(II)/Cu(I) redox potential in the presence of an amine that is coordinated to the metal center through the calix[6]-funnel. The system displayed the selectivity awaited for a funnel complex.^{10,26,35} It relies on the donor ability of the guest ligand (amines are excellent donors) and on the shape complementarity between the conic macrocyclic receptor and the guest: selective primary amine binding (over secondary and tertiary) due to the narrowness of the small rim at which the *N*-donor is coordinated, narrow alkyl moieties in the cone, whereas large substituent floating outside the calix[6]arene are tolerated. It is important to note that the detection through the copper center allows obtaining a response of amines that are non-electroactive, which has been scarcely reported in the literature. Also interestingly, it is shown that the calix[4]-monolayer is effective in both aqueous and organic media and could be used for the detection of acetonitrile (below 1 % v/v) in a non-coordinating solvent (i.e. non-competitive for an interaction with the metal center).

Hence, this study shows that our strategy is very promising for obtaining a device sensitive to a variety of neutral molecules. Indeed, the grafting methodology of the receptor is relatively straightforward, efficient and easy to implement. The receptor is highly tunable:³⁶ other nitrogenous caps have been shown to confer very different hosting properties to the copper complexes,³⁷ other metal ions will give different affinities,³⁸ and methodologies allowing to introduce various functionalities at the calix[6]arene large rim give rise to multitopic recognition.³⁹ Also, since the recognition pattern is based on the embedded part of the analytes, molecules bearing large groups can potentially be recognized, as long as their large group stands outside of the cavity. Hence large biological molecules may be targeted provided they are functionalized by a spacer arm equipped with a terminal primary amino function.

At last, the strategy developed here opens the way to the immobilization of many other supramolecular systems that incorporate redox-active metals for sensing and catalysis purposes.

Manuscript submitted

Experimental section

Materials and methods

Most of the reactions were performed under an inert atmosphere. Anhydrous CHCl_3 , CH_2Cl_2 , CH_3CN and CH_3OH were obtained commercially or distilled from CaH_2 (CHCl_3 , CH_2Cl_2) or P_2O_5 (CH_3CN , CH_3OH) under an inert atmosphere. Anhydrous DMF was obtained commercially or through distillation over a mixture of MgSO_4 , 4 Å molecular sieves and silica gel under argon. Anhydrous THF was obtained from distillation on Na/benzophenone. Water was purified with a filtration system (resistivity = 18.2 MΩ.cm). All the solvents and reagents for the syntheses were at least reagent grade quality and were used without further purification. The reagents and solvents used for surface chemistry were of high purity grade.

^1H NMR spectra were recorded at 300 or 600 MHz. ^{13}C NMR spectra showed poor signal-to-noise ratio because of the asymmetric functionalization pattern of the compounds and thus cannot be described. The chemical shifts are expressed in ppm and traces of residual solvents were used as internal standard. CDCl_3 was filtered through a short column of basic alumina to remove traces of DCl . Most of the ^1H NMR spectra signals were assigned on the basis of 2D NMR analyses (COSY, HSQC, HMBC). NMR spectra were recorded at 298 K unless otherwise stated. Chemical shifts are quoted on the δ scale, coupling constants (J) are expressed in Hertz (Hz). Multiplicity of signals are given by the following abbreviations: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), dd (doublet of doublet), m (multiplet) and “b” refers to “broad signal”.

The EPR spectra were recorded on a X band EPR spectrometer (9.4 GHz, 100 K).

ESI-HRMS analyses were performed using methanol as a solvent. High resolution mass spectra were recorded with an ESI-MS spectrometer equipped with an orbitrap or with a TOF spectrometer.

FTIR spectra were recorded on a potassium bromide window or a FTIR spectrometer equipped with an ATR (Attenuated Total Reflectance) unity (germanium crystal). Reflection-absorption infrared spectra were recorded with an infrared incident beam at a 75° angle from the normal to the surface. 500 scans were collected and averaged at 1 cm^{-1} resolution.

The UV-Visible spectra were recorded in quartz cells with an optical path of 1 cm.

Specific optical rotations were measured on an automatic polarimeter and were based on the equation $[\alpha] = (100 \cdot \alpha_{\text{read}}) / (l \cdot C)$ where the concentration C is in g/100 mL and the path length l is in decimeters. The units of specific rotation, (deg.mL)/g.dm, and the units of concentration are implicit and are not included with the reported value.

Cyclic voltammograms were recorded with an electrochemical analyzer in a three-electrode setup with an Ag/AgCl/NaCl 3 M ($E = -0.02\text{ V}$ vs SCE, aqueous media), or an Fc/Fc⁺ (organic media) reference

Manuscript submitted

electrode and a platinum foil or electrode as counter electrode. All potential were recalibrated vs Ag/AgCl/NaCl 3 M ($E_{Fc+/Fc} = +0.43$ V vs Ag/AgCl).

XPS spectra were acquired using a Mg K α X-ray source ($h\nu = 1253.6$ eV) operating at 200 W with a 45° takeoff angle (TOA). Here the photoelectron TOA is defined as the angle between the surface normal and the axis of the analyzer lens. Survey spectra (0–1000 eV) were acquired with an analyzer pass energy of 187.85 eV (100 ms time/step, 0.05 s; 0.8 eV/step; 6 scans); Zooms on the Cu 2p and S 2p regions were performed by the accumulation of 30 scans at a 187.85 eV pass energy at 0.4 eV/step with a 300 ms dwell time; high-resolution of the N 1s core level spectrum was acquired at 46.95 eV of pass energy (dwell time; 0.3 s; 0.2 eV/step; 30 scans). Binding energies were referenced to the Au 4f_{7/2} peak at 84.0 eV. The relative atomic concentration for surface composition was calculated using the integrated peaks areas; the peaks area were normalized by the manufacturer-supplied sensitivity factor (Au 4f_{7/2}; 1.9, S 2p; 0.35, C 1s; 0.205, N 1s; 0.38, O 1s; 0.63, Cu 2p_{3/2}; 4.3). The composition was calculated using the average value of three measurements on individual spots for each sample. The core level N 1s spectra were peak-fitted using an adapted software.

Contact angle measurements were performed on an easy drop goniometer equipped with a camera by using a sessile drop method (2 μ L of ultrapure water drops). Contact angles were calculated over an average of 5 measurements. They were determined using a tangent or circle fitting model.

Monolayers thicknesses were estimated by ellipsometry. The polarization angles Ψ and Δ were recorded in the 380-900 nm wavelength range at different incident angles of 65.70 and 75°. The optical constants were fitted with the following values taken for bare gold: $n_s = 0.203$, $k_s = 3.43$. The thicknesses for the organic layer were estimated from a Cauchy model by assuming $n = 1.50$ (refraction index) and $k = 0$ (extinction coefficient).

Caution!

- Although we have not encountered any problem, it is noted that small azide derivatives and perchlorate salts of metal complexes with organic ligands are potentially explosive and should be handled with appropriate precautions.
- The use of phosgene and triphosgene necessitates a particular attention due to the high toxicity of phosgene (gaseous).

Electrode modification.

- Thiol-alkyne self-assembled monolayers
 - SAMs preparation

A commercial gold removable tip electrode was used. Before modification, the surface of the gold electrode ($A = 0.07$ cm²) was prepared following a classical procedure: after a polish on a slurry with

Manuscript submitted

alumina (1 μm), the electrode was sonicated in water and cycled between 0.5 and 1.4 V vs Ag/AgCl in H_2SO_4 0.1 M (40 scans) to remove gold oxide, washed with water, then ethanol and dried under slight flow of N_2 before being introduced in the solution containing the thiol derivative. The electrode was kept in a non-mixed undec-10-yne-1-thiol 1 mM solution (solvent: EtOH) for 12 h under N_2 . After thorough washing with pure EtOH, the electrode was stocked in distilled water.

- Electroclick procedure

Grafting of the $[\mathbf{3}.\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ complex onto modified gold electrodes was performed according to a previously published procedure:¹⁶ the electrode was dipped in an aqueous HEPES buffer solution (pH = 9.4) containing 20 μM of $[\mathbf{3}.\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ (previously dissolved in acetone in mM concentration) as well as 20 μM of Cu-catalyst $[\text{Cu}(\text{6-BrTMPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$. The grafting of the complexes was achieved *in situ* by cycling 30 times the potential between 0.70 V and -0.40 V vs Ag/AgCl with a 3 minutes hold at -0.40 V between each cycle.

• Calix[4]arene monolayers

Gold substrates were commercial disk electrodes of 3 mm diameter, thoroughly polished (successively with 5 μm SiC paper, 1 μm Diamond polishing Pad(DP)–Nap paper with diamond DP-paste, 1 μm DP–Nap paper with 0.3 μm Al_2O_3 slurry).

Surface modification by electrochemical reduction of *in situ* generated diazonium cations and activation of the carboxylic acid function were performed using already published methodologies.^{32,34}

- Functionalization of the surface with propargylamine

The system was placed in ice bath. Then a CH_2Cl_2 solution (20 mL) of 6 mmol.L^{-1} propargylamine (7.7 μL) was introduced under argon atmosphere with an excess of triethylamine (30 mM, 16 μL , 5 equiv.). After 5 min. stirring in the ice bath, the system was allowed to react at room temperature for 3 h 15. After reaction, the electrodes were immersed into CH_3OH to quench the non-reacted functions on the surface and rinsed with CH_3OH and CH_2Cl_2 .

Manuscript submitted

- Click chemistry procedure

In a glovebox, three electrodes (gold) were soaked into 2.5 mL of freshly distilled and deaerated THF containing $[3.Cu(H_2O)]^{2+}$ (4.5 mg, 9 mM). 1.25 mL of a deaerated aqueous solution of copper sulfate (16 mM) and 1.25 mL of a deaerated aqueous mixture of ascorbic acid (23 mM) and sodium hydrogenocarbonate (95 mM) were then added. The trouble dark yellow reaction mixture was agitated at room temperature for 1 h 30. The electrodes were then washed in THF under agitation in the glovebox for 1 h. In order to oxidize copper(I) reduced during the Cu-catalyzed Azide-Alkane Cycloaddition reaction, the electrodes were plunged into a freshly distilled and deaerated CH_2Cl_2/NBu_4PF_6 (0.2M) solution in the glovebox and a +1 V potential was applied during 5 min.

- Electroclick procedure

Under inert atmosphere, $[3.Cu(H_2O)]^{2+}$ was dissolved in H_2O/KNO_3 0.1 M/HEPES 0.1 M (pH 9.5-10) starting from a stock solution in THF (1 mM, 24 μ L). The catalyst $Cu^{II}(6-BrTMPA)(H_2O)]^{2+}$ was added (72 μ L) from a stock solution in acetone (0.01 M, final concentration = 18 μ M). A -0.50 V potential (vs Ag/AgCl) was applied during 3 min. and a cyclic voltammetry was then measured. This cycle was repeated until the intensity of the grafting curve did not increase anymore. The electrode was thoroughly washed with water under inert atmosphere before analysis (pH 9.5).

Synthesis and characterization of compounds.

Compound **1** and *N*-Dansyl-1,6-hexanediamine were prepared according to procedures previously described in the literature.^{16,40} All reactions were conducted under an inert atmosphere.

- **Synthesis of compound 2**

In a sealed reactor, $BH_3.THF$ (4.45 mL, 1 M, 4.46 mmol) was added at 0 °C to a solution of the calix[6]trenamide **1** (185 mg, 0.127 mmol) in THF (5 mL). After the effervescence had stopped, the reaction mixture was heated at 90 °C for 48 h then cooled to 0 °C and ethanol was added dropwise until the effervescence ceased. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in ethanol (10 mL) and heated at 90 °C for 48 h. The ethanol was evaporated under reduced pressure and the residue was heated at 50 °C under high vacuum for 5 h. The obtained solid was dissolved in CH_2Cl_2 (25 mL) and washed vigorously with an aqueous solution of NaOH (1 M, 10 mL) for 1 h. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 \times 10 mL) and the combined organic layers were washed with water (2 \times 20 mL) then concentrated under reduced pressure. The crude residue was triturated with CH_3CN and the resulting white precipitate was isolated by centrifugation to give the calix[6]tren **2** (133.0 mg, 79%). mp 240 °C (dec.); $[\alpha]_D^{20} = +21.1$ (c = 0.96, $CHCl_3$); IR (KBr): $\nu = 2962, 1482, 1460, 1362, 1202, 1120\text{ cm}^{-1}$; the NMR analysis of **2** was done in presence of Imi and TFA: 1H NMR of $[2.nH\Im]^{n+}$ (600 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ_H (ppm) 0.23 (s_b, 2H,

Manuscript submitted

Imi_{in}), 0.30 (s_b, 2H, Imi_{in}), 0.74 (s_b, 27H, *t*Bu), 1.32-1.85 (m, 35H, *t*Bu+ CH₂CH₂CH₂CH₂NHCH₃), 2.81 (s_b, 3H, NHCH₃), 2.93-3.65 (m, 17H, NCH₂+ NCH+ CH₂NH + ArCH_{2eq}), 3.87 (m, 9H, OCH₃), 4.04-4.50 (m, 18H, CH₂NH + OCH₂+ ArCH_{2ax}), 4.78 (s_b, 1H, NHImi_{in}), 4.79 (s_b, 1H, NHImi_{in}), 6.45-6.52 (m, 3H, ArH), 6.70 (s, 3H, ArH), 7.24-7.33 (m, 3H, ArH), 7.39 (s, 3H, ArH), 9.92-10.14 (m, 3H, ⁺NH); HRMS (ESI-TOF) calculated for C₈₆H₁₂₆N₅O₆ [M+H]⁺: 1324.9708; measured: 1324.9709.

- **Synthesis of compound [2.Zn(H₂O)]²⁺**

To a solution containing calix[6]tren $\mathbf{2}$ (10.0 mg, 0.0076 mmol) in distilled CH₂Cl₂ (0.5 mL) was added Zn(ClO₄)₂(H₂O)₆ (2.81 mg, 0.0076 mmol) dissolved in anhydrous CH₃OH (0.5 mL) and triethylamine (1.02 μ L, 0.0076 mmol) The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. After concentration to a third of the volume by bubbling argon through the solution, a precipitate was obtained. It was separated from the solvent by centrifugation, washed with cold CH₃OH and dried under vacuum to give [2.Zn(H₂O)](ClO₄)₂(8.8 mg, 73%) as a white solid. IR(NaCl): ν = 2964, 2873, 1480, 1363, 1199, 1109, 625 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CD₃CN/CDCl₃ 1:1, 298 K) δ _H (ppm): 0.63-0.79 (m, 27H, *t*Bu), 1.28-1.90 (m, 35H, *t*Bu + CH₂CH₂CH₂CH₂NHCH₃), 2.53-2.88 (m, 3H, NHCH₃), 2.88-3.75 (m, 17H, NCH₂+ NCH+ CH₂NH + ArCH_{2eq}), 3.76-3.96 (m, 9H, OCH₃), 4.00-4.66 (m, 18H, CH₂NH+ ArCH_{2ax}+CH₂O), 6.20-6.74 (m, 6H, ArH), 7.11-7.43 (m, 6H, ArH); HRMS (ESI-TOF) calculated for C₈₆H₁₂₆N₅O₆Zn [M+H]³⁺: 462.9661; measured: 462.9651.

- **Synthesis of compound [2.Cu(H₂O)]²⁺**

Dry acetonitrile (1.5 mL) containing Cu(ClO₄)₂(H₂O)₆ (14.0 mg, 0.038 mmol) was added to calix[6]tren $\mathbf{2}$ (50.1 mg, 0.038 mmol) in CH₂Cl₂ (2.5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. After removal of the solvents under reduced pressure, the green solid was redissolved in CH₂Cl₂ (3 mL) and the solution was filtered through celite before removal of the solvent to yield pure [2.Cu(H₂O)](ClO₄)₂ as a green powder (64.1 mg, 98%). IR (KBr): ν = 2961, 1482, 1362, 1202, 1108, 623 cm⁻¹; HRMS (ESI-Orbitrap) calculated for C₈₆H₁₂₅CuN₅O₆ [M]²⁺: 693.4463; measured: 693.4415.

- **Synthesis of 1-azido-4-isocyanatobenzene**

This compound was already synthesized in the literature but with another synthetic strategy.⁴¹

In a reactor, 4-azidoaniline hydrochloride (0.410 g, 2.40 mmol) was dissolved in anhydrous THF (16 mL). Triphosgene (0.713 g, 2.403 mmol) was dissolved in anhydrous THF (16 mL) and injected in the reactor. Freshly distilled triethylamine (2.92 mL, 21.63 mmol) was then added in one portion. A white smoke was immediately formed (gaseous phosgene). The reactor was sealed and vigorously agitated at room temperature for 19 h. The excess of phosgene was removed by argon bubbling into the solution

Manuscript submitted

and the mixture was concentrated under reduced pressure. The crude residue was rapidly filtered and the solid was washed with anhydrous THF. The solvent was removed under reduced pressure to afford 1-azido-4-isocyanatobenzene as a brown oil (quant.) that was used without further purification. IR (KBr): $\nu = 3054, 2982, 2259, 2103 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ_{H} (ppm) 7.08 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2H, ArH), 6.97 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2H, ArH).

- **Synthesis of compound $[\mathbf{3}.\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$**

1-azido-4-isocyanatobenzene (18.8 mg, 0.117 mmol) was dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 (0.5 mL). $[\mathbf{2}.\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ (23.6 mg, 0.015 mmol) was dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 (0.5 mL) and added dropwise to the solution containing the isocyanate. Anhydrous triethylamine (10 μL , 0.074 mmol) was added and the mixture was agitated at room temperature. After 17 h, the reaction mixture was washed with water (1 mL) for 15 min. The organic layer was evaporated under reduced pressure and the crude residue was centrifuged in cold CH_3CN (3 x 1 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford calix[6]tren $[\mathbf{3}.\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ as a green-brown solid (84%, 21.8 mg). IR (KBr): $\nu = 3287, 2962, 2115, 1504, 1481, 1362, 1201, 1106, 624 \text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI-Orbitrap) calculated for $\text{C}_{93}\text{H}_{129}\text{CuN}_9\text{O}_7$ $[\text{M}]^{2+}$: 773.9666; measured: 773.9640.

Acknowledgements

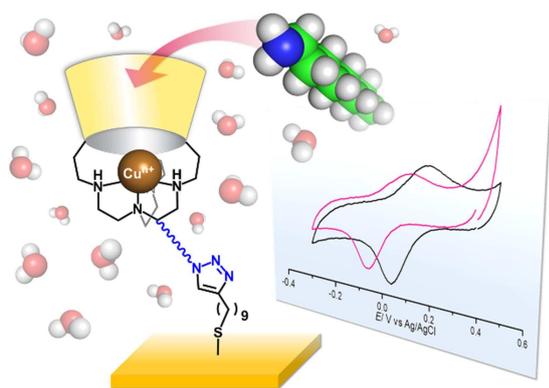
This work was supported by the Fonds de la Recherche Scientifique-FNRS (FRFC 2.4.617.10.F Project and G. D. L. PhD grant), the Agence Nationale de la Recherche (ANR10-BLAN-714 Cavityzyme(Cu) Project), the De Brouckère-Solvay and Michel Kaisin funds (G.D.L. travel grants) and was undertaken within the framework of the COST Action CM-1005 "Supramolecular Chemistry in Water".

Supporting Information Available:

1D and 2D NMR spectra of all new organic compounds and NMR host-guest studies of compounds **2** and $[\mathbf{2}.\text{Zn}(\text{L})]^{2+}$, EPR, UV-Visible and CV experiments of $[\mathbf{2}.\text{Cu}(\text{L})]^{2+}$ and $[\mathbf{3}.\text{Cu}(\text{L})]^{2+}$. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

Graphical abstract

Manuscript submitted



References

1. Yang, H.; Yuan, B.; Zhang, X.; Scherman, O. A. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2106-2115.
2. Dong, Z.; Luo, Q.; Liu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7890-7908.
3. Nimse, S. B.; Kim, T. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 366-386.
4. (a) Zhou, J.; Chen, M.; Diao, G. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2013**, *5*, 828-836; (b) Zheng, G.; Chen, M.; Liu, X.; Zhou, J.; Xie, J.; Diao, G. *Electrochim. Acta* **2014**, *136*, 301-309; (c) Zhang, S.; Echegoyen, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 791-794; (d) Zhang, S.; Cardona, C. M.; Echegoyen, L. *Chem. Commun.* **2006**, 4461-4473.
5. Vaze, V. D.; Srivastava, A. K. *Electrochim. Acta* **2007**, *53*, 1713-1721.
6. (a) Alodhayb, A.; Saydur Rahman, S. M.; Rahman, S.; Valluru, G. K.; Georghiou, P. E.; Beaulieu, L. Y. *Sens. Actuator B-Chem.* **2014**, *203*, 766-773; (b) Nakaji-Hirabayashi, T.; Endo, H.; Kawasaki, H.; Gemmei-ide, M.; Kitano, H. *Environ. Sci. Technol.* **2005**, *39*, 5414-5420; (c) Zhang, S.; Palkar, A.; Echegoyen, L. *Langmuir* **2006**, *22*, 10732-10738; (d) Genorio, B.; He, T.; Meden, A.; Polanc, S.; Jamnik, J.; Tour, J. M. *Langmuir* **2008**, *24*, 11523-11532; (e) Cormode, D. P.; Evans, A. J.; Davis, J. J.; Beer, P. D. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 6532-6541.
7. Boccia, A.; Lanzilotto, V.; Zaroni, R.; Pescatori, L.; Arduini, A.; Secchi, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 4444-4451.
8. (a) Genorio, B.; Strmcnik, D.; Subbaraman, R.; Tripkovic, D.; Karapetrov, G.; Stamenkovic, V. R.; Pejovnik, S.; Markovic, N. M. *Nat. Mater.* **2010**, *9*, 998-1003; (b) Siurdyban, E.; Brotin, T.; Heuze, K.; Vellutini, L.; Buffeteau, T. *Langmuir* **2014**, *30*, 14859-14867; (c) Pulkkinen, P. M. S.; Hassinen, J.; Ras, R. H. A.; Tenhu, H. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 13453-13460; (d) Mendez-Ardoy, A.; Steentjes, T.; Kudernac, T.; Huskens, J. *Langmuir* **2014**, *30*, 3467-3476; (e) Ma, X.; Xue, Y.; Dai, L.; Urbas, A.; Li, Q. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 2682-2686; (f) Domi, Y.; Ikeura, K.; Okamura, K.; Shimazu, K.; Porter, M. D. *Langmuir* **2011**, *27*, 10580-10586; (g) Dubacheva, G. V.; Van der Heyden, A.; Dumy, P.; Kaftan, O.; Auzely-Velty, R.; Coche-Guerente, L.; Labbe, P. *Langmuir* **2010**, *26*, 13976-13986; (h) Ha, J. M.; Solovyov, A.; Katz, A. *Langmuir* **2009**, *25*, 10548-10553; (i) Campiña, J. M.; Martins, A.; Silva, F. *Electrochim. Acta* **2009**, *55*, 90-103.
9. Le Poul, N.; Le Mest, Y.; Jabin, I.; Reinaud, O. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2097-106.
10. Sénèque, O.; Rager, M.-N.; Giorgi, M.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6183-6189.
11. Bistri, O.; Colasson, B.; Reinaud, O. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 811-818.
12. Brunetti, E.; Inthasot, A.; Keymeulen, F.; Reinaud, O.; Jabin, I.; Bartik, K. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2931-2938.
13. Jabin, I.; Reinaud, O. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3416-3419.
14. Izzet, G.; Douziech, B.; Prangé, T.; Tomas, A.; Jabin, I.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 6831-6836.
15. (a) Gomila, A.; Le Poul, N.; Cosquer, N.; Kerbaol, J. M.; Noel, J. M.; Reddy, M. T.; Jabin, I.; Reinaud, O.; Conan, F.; Le Mest, Y. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 11516-11518; (b) Orain, C.; Le Poul, N.; Gomila, A.; Kerbaol, J. M.; Cosquer, N.; Reinaud, O.; Conan, F.; Le Mest, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 594-602.
16. Lascaux, A.; Delahousse, G.; Ghostin, J.; Bouillon, J.-P.; Jabin, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5272-5278.
17. Darbost, U.; Rager, M.-N.; Petit, S.; Jabin, I.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8517-8525.
18. Orain, C.; Le Poul, P.; Le Mest, Y.; Le Poul, N. *J. Electroanal. Chem.* **2013**, *710*, 48-58.
19. Collman, J. P.; Devaraj, N. K.; Eberspacher, T. P.; Chidsey, C. E. *Langmuir* **2006**, *22*, 2457-2464.
20. (a) Hohman, J. N.; Thomas, J. C.; Zhao, Y.; Auluck, H.; Kim, M.; Vijselaar, W.; Kommeren, S.; Terfort, A.; Weiss, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8110-8121; (b) Saavedra, H. M.; Barbu, C. M.; Dameron, A. A.; Mullen, T. J.; Crespi, V. H.; Weiss, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10741-10746.
21. Lhenry, S.; Leroux, Y. R.; Orain, C.; Conan, F.; Cosquer, N.; Le Poul, N.; Reinaud, O.; Le Mest, Y.; Hapiot, P. *Langmuir* **2014**, *30*, 4501-4508.

22. Park, J. S.; Vo, A. N.; Barriet, D.; Shon, Y. S.; Lee, T. R. *Langmuir* **2005**, *21*, 2902-2911.
23. The molecular length was determined by molecular mechanics energy minimization with Chem3D software. It was estimated to 13.45 Å considering an Au-S bond length of 2.4 Å.
24. Qin, G.; Santos, C.; Zhang, W.; Li, Y.; Kumar, A.; Erasquin, U. J.; Liu, K.; Muradov, P.; Trautner, B. W.; Cai, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16432-16441.
25. (a) Su, X. J.; Gao, M.; Jiao, L.; Liao, R. Z.; Siegbahn, P. E.; Cheng, J. P.; Zhang, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4909-4914; (b) Thorseth, M. A.; Letko, C. S.; Rauchfuss, T. B.; Gewirth, A. A. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 6158-6162; (c) Zhang, J.; Anson, F. C. *J. Electroanal. Chem.* **1992**, *341*, 323-341.
26. Sénèque, O.; Rager, M.-N.; Giorgi, M.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6183-6189.
27. Rondelez, Y.; Duprat, A.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1334-1340.
28. Lide, D. R. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. 84th ed.; CRC Press: 2003; p 2620.
29. Hall, H. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5441-5444.
30. Ramon, G.; Davies, K.; Nassimbeni, L. R. *CrystEngComm* **2014**, *16*, 5802-5810.
31. Frassinetti, C.; Alderighi, L.; Gans, P.; Sabatini, A.; Vacca, A.; Ghelli, S. *Anal. Bioanal. Chem.* **2003**, *376*, 1041-1052.
32. Mattiuzzi, A.; Jabin, I.; Mangeney, C.; Roux, C.; Reinaud, O.; Santos, L.; Bergamini, J. F.; Hapiot, P.; Lagrost, C. *Nat. Commun.* **2012**, *3*, 1130-1138.
33. Santos, L.; Mattiuzzi, A.; Jabin, I.; Vandencastele, N.; Reniers, F.; Reinaud, O.; Hapiot, P.; Lhenry, S.; Leroux, Y.; Lagrost, C. *J. Phys. Chem. C* **2014**, *118*, 15919-15928.
34. Noel, J. M.; Sjöberg, B.; Marsac, R.; Zigah, D.; Bergamini, J. F.; Wang, A.; Rigaut, S.; Hapiot, P.; Lagrost, C. *Langmuir* **2009**, *25*, 12742-12749.
35. Coquière, D.; Le Gac, S.; Darbost, U.; Sénèque, O.; Jabin, I.; Reinaud, O. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2485-2500.
36. Rebilly, J.-N.; Colasson, B.; Bistri, O.; Over, D.; Reinaud, O. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 467-489.
37. (a) Izzet, G.; Zeng, X.; Over, D.; Douziech, B.; Zeitouny, J.; Giorgi, M.; Jabin, I.; Mest, Y. L.; Reinaud, O. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 375-377; (b) Izzet, G.; Zeng, X.; Akdas, H.; Marrot, J.; Reinaud, O. *Chem. Commun.* **2007**, 810-812.
38. Sénèque, O.; Campion, M.; Giorgi, M.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 1817-1826.
39. (a) Coquiere, D.; de la Lande, A.; Marti, S.; Parisel, O.; Prange, T.; Reinaud, O. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 10449-10454; (b) Coquière, D.; de la Lande, A.; Parisel, O.; Prangé, T.; Reinaud, O. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11912-11917; (c) Lejeune, M.; Picron, J.-F.; Mattiuzzi, A.; Lascaux, A.; De Cesco, S.; Brugnara, A.; Thiabaud, G.; Darbost, U.; Coquière, D.; Colasson, B.; Reinaud, O.; Jabin, I. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3838-3845.
40. Bringmann, G.; Gampe, C. M.; Reichert, Y.; Bruhn, T.; Faber, J. H.; Mikyna, M.; Reichert, M.; Leippe, M.; Brun, R.; Gelhaus, C. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6104-6115.
41. Holtschmidt, V. H.; Oertel, G. *Angew. Makromol. Chem.* **1969**, *9*, 1-15.

Supporting Information

Immobilization of monolayers incorporating Cu funnel complexes onto gold electrodes. Application to the selective electrochemical recognition of primary alkylamines in water

Gaël De Leener,^{a,b} Ferdinand Evoung-Evoung,^c Angélique Lascaux,^a Jeremy Mertens,^d Ana Gabriela Porras-Gutierrez,^c Nicolas Le Poul,^{c,*} Corinne Lagrost,^c Diana Over,^b Yann R. Leroux,^f François Reniers,^d Philippe Hapiot,^c Yves Le Mest,^c Ivan Jabin,^{a,*} Olivia Reinaud^{b,*}

^a *Laboratoire de Chimie Organique, Université libre de Bruxelles (ULB), Avenue F. D. Roosevelt 50 CP160/06, B-1050 Brussels, Belgium.* ^b *Laboratoire de Chimie et de Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, CNRS UMR 8601, 45 rue des Saints-Pères, 75006 Paris, France.* ^c *UMR CNRS 6521, Université de Bretagne Occidentale, 6 Avenue Le Gorgeu, CS 93837, 29238 Brest, France.* ^d *Chimie Analytique et Chimie des Interfaces, Université libre de Bruxelles (ULB), CP 255, Campus de la Plaine, Boulevard du Triomphe, 1050 Brussels, Belgium.* ^e *Institut des Sciences Chimiques de Rennes, UMR CNRS 6226, Université de Rennes 1, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes, France.*

nicolas.lepoul@univ-brest.fr; olivia.reinaud@parisdescartes.fr; ijabin@ulb.ac.be.

Table of Content

1. Characterization of compounds 2 and $[2.Zn(L)](ClO_4)_2$.....	S4
Figure S 1: 1H NMR spectrum ($CDCl_3$, 600 MHz, 298 K) of 2 in the presence of 13 equiv. of TFA and 20 equiv. Imi.....	S4
Figure S 2: HSQC NMR spectrum ($CDCl_3$, 600 MHz, 298 K) of compound 2 in the presence of 13 equiv. of TFA and 20 equiv. Imi.....	S5
Figure S 3: 1H NMR spectrum ($CDCl_3/CD_3CN$ 2:3, 600 MHz, 298 K) of $[2.Zn(CD_3CN)](ClO_4)_2$ and $[2.Zn(PrNH_2)](ClO_4)_2$	S6
Figure S 4: COSY NMR spectrum ($CDCl_3/CD_3CN$ 1:1, 600 MHz, 298 K) of complex $[2.Zn(CD_3CN)](ClO_4)_2$	S6
Figure S 5: HSQC NMR spectrum ($CDCl_3/CD_3CN$ 1:1, 600 MHz, 298 K) of complex $[2.Zn(CD_3CN)](ClO_4)_2$	S7
Figure S 6: HMBC NMR spectrum ($CDCl_3/CD_3CN$ 1:1, 600 MHz, 298 K) of complex $[2.Zn(CD_3CN)](ClO_4)_2$	S7
2. Characterization of compound $[2.Cu(L)](ClO_4)_2$	S8
Figure S 7: EPR spectra of $[2.Cu(H_2O)]^{2+}$ in frozen CH_2Cl_2 upon addition of different coordinating co-solvents: CH_3OH , CH_3CN , DMF and EPR spectra of $[2.Cu(H_2O)]^{2+}$ and $[Cu(calix[6]tren)(H_2O)]^{2+}$ in frozen CH_2Cl_2	S8
Figure S 8: CVs ($v = 0.1$ V/s, E / V vs $Ag/AgCl$) obtained for $[2.Cu(H_2O)]^{2+}$ in CH_2Cl_2/NBu_4PF_6 0.2 M under argon, before and after addition of CH_3CN (0.2% v/v, Pt electrode) and before and after addition of $iPrNH_2$ (5 equiv., glassy carbon electrode).....	S9
Table S 1: EPR spectroscopic and electrochemical data for $[Cu(calix[6]tren)(H_2O)]^{2+}$, $[2.Cu(L)]^{2+}$ and $[3.Cu(L)]^{2+}$ complexes in CH_2Cl_2/NBu_4PF_6 0.1 M upon addition of different coordinating co-solvents (1:1 v/v) or $iPrNH_2$ (0.2% v/v).....	S10
Figure S 9: Room temperature UV-Visible spectra of $[2.Cu(L)](ClO_4)_2$ in CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2/CH_3OH 1:1, CH_2Cl_2/CH_3CN 1:1, CH_2Cl_2/DMF 1:1.....	S10
Figure S 10: Experimental and simulated EPR spectra of $[2.Cu(H_2O)]^{2+}$ in a frozen CH_2Cl_2	S11
Figure S 11: Experimental and simulated EPR spectra of $[2.Cu(CH_3OH)]^{2+}$ in a frozen CH_2Cl_2/CH_3OH 1:1 mixture.	S11
Figure S 12: Experimental and simulated EPR spectra of $[2.Cu(CH_3CN)]^{2+}$ in a frozen CH_2Cl_2/CH_3CN 1:1 mixture.	S12
Figure S 13: Experimental and simulated EPR spectra of $[2.Cu(DMF)]^{2+}$ in a frozen CH_2Cl_2/DMF 1:1 mixture.	S12
3. Characterization of compound $[3.Cu(L)](ClO_4)_2$.....	S13
Figure S 14: Room temperature UV-Visible spectra of $[3.Cu(L)](ClO_4)_2$ in CH_2Cl_2 and CH_2Cl_2/CH_3CN 1:1.	S13
Figure S 15: EPR spectra of $[3.Cu(L)]^{2+}$ in frozen CH_2Cl_2 upon addition of different coordinating co-solvents (1:1 v/v): CH_3OH , CH_3CN , DMF and EPR spectra of $[3.Cu(H_2O)]^{2+}$ and $[Cu(calix[6]tren)(H_2O)]^{2+}$ in frozen CH_2Cl_2	S14
Figure S 16: Experimental and simulated EPR spectra of $[3.Cu(H_2O)]^{2+}$ in frozen CH_2Cl_2	S14

Manuscript submitted ; SI

Figure S 17: Experimental and simulated EPR spectra of $[3.Cu(CH_3OH)]^{2+}$ in a frozen CH_2Cl_2/CH_3OH 1:1 mixture. S14

Figure S 18: Experimental and simulated EPR spectra of $[3.Cu(CH_3CN)]^{2+}$ in a frozen CH_2Cl_2/CH_3CN 1:1 mixture. S15

Figure S 19: CV (2 cycles, $v = 0.1$ V/s, E /V vs Ag/AgCl) of $[3.Cu(H_2O)]^{2+}$ at a Pt electrode in CH_2Cl_2/NBu_4PF_6 0.1 M. S15

4. Immobilization on thiol-modified gold electrodes and surface characterization. S15

Figure S 20: CVs ($v = 0.1$ V/s, E /V vs Ag/AgCl, 50 cycles, under Ar) obtained during the grafting of $[3.Cu(L)]^{2+}$ on an alkyne-terminal decanethiol modified gold electrode in H_2O/KNO_3 0.1 M + HEPES 0.05 M (pH = 9.4); A) with 20 μ M of $[Cu^{II}(6 BrTMPA)(H_2O)]^{2+}$ before and after addition of $[3.Cu(L)]^{2+}$; B) with 20 μ M of $[3.Cu(L)]^{2+}$ before and after addition of $[Cu^{II}(6-BrTMPA)(H_2O)]^{2+}$. S16

Figure S 21: Characterization of the modified gold substrates by contact angle measurements. Images of a 2 μ l water droplet in contact with a bare gold substrate, a thiols modified surface, a substrate modified with thiols and $[3.Cu(L)]^{2+}$ complex. S17

Figure S 22: IRRAS spectra of thiol SAMs onto gold surface before and after the electroclick procedure. S17

5. Electrochemical studies after grafting. S18

Figure S 23: A) CVs (0.02 V/s $< v < 0.4$ V/s, E /V vs Ag/AgCl) at a $[3.Cu(L)]^{2+}$ -grafted thiol modified gold electrode in H_2O/KNO_3 0.1 M + HEPES buffer (pH = 9.4); B) Plots of anodic and cathodic peak currents (i_{pa} and i_{pc}) vs scan rate v ; C) Plots of anodic and cathodic peak potentials (E_{pa} and E_{pc}) vs log v S18

Figure S 24: A) CVs ($v = 0.06$ V/s, E /V vs Ag/AgCl) of the grafted $[3.Cu(L)]^{2+}$ decanethiol modified gold electrode in H_2O/KNO_3 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M at pH = 9.4 before and after the decrease of the pH until 5.4, then remetallation in $CuSO_4$ 3 M (EtOH/ H_2O 1:1 v:v); B) CVs ($v = 0.06$ V/s, E /V vs Ag/AgCl) of the grafted $[3.Cu(L)]^{2+}$ decanethiol modified gold electrode in H_2O/KNO_3 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M at pH = 9.4 before and after dipping for 30 min and 60 min in pH = 5.4, then rinsing. S18

Figure S 25: CVs (E /V vs Ag/AgCl) of the grafted $[3.Cu(L)]^{2+}$ decanethiol modified gold electrode in H_2O/KNO_3 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M (pH = 9.4) before and after addition of 0.02 mM n-butylamine, *iso*-propylamine, n-heptylamine and n-propylamine. S19

Figure S 26: CVs (E /V vs Ag/AgCl) of the grafted $[3.Cu(L)]^{2+}$ decanethiol modified gold electrode in H_2O/KNO_3 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M (pH = 9.4) before and after addition of 0.02 mM *tert*-butylamine, benzylamine, phenylpropylamine and histamine. S20

Figure S 27: CVs (E /V vs Ag/AgCl) of the grafted $[3.Cu(L)]^{2+}$ decanethiol modified gold electrode in H_2O/KNO_3 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M (pH = 9.4) before and after addition of 0.02 mM spermine, 0.02 mM spermidine and 0.02 mM *N*-Dansyl-1,6-hexanediamine. S21

Figure S 28: CVs (0.02 V/s $< v < 0.5$ V/s, E /V vs Ag/AgCl) at a Fc-grafted calix[4]arene modified gold electrode in EtOH/ $LiClO_4$ 0.1M and plots of anodic and cathodic current peaks (i_{pa} and i_{pc}) vs scan rate v S21

Figure S 29: CVs (0.01 V/s $< v < 0.2$ V/s, E /V vs Ag/AgCl, under N_2) at a $[3.Cu(L)]^{2+}$ -grafted calix[4]arene modified gold electrode in H_2O/KNO_3 0.05 M + HEPES buffer 0.05 M (pH = 9.1) and plots of anodic and cathodic current peaks (i_{pa} and i_{pc}) vs scan rate v S22

1. Characterization of compounds **2** and $[2.Zn(L)](ClO_4)_2$

1H NMR spectrum of **2** in $CDCl_3$ exhibited a very complicated and broad NMR signature, due to the presence of a stereogenic center at the level of the tren cap as well as to the presence of multiple conformations in slow exchange. However, similarly to what was observed on closely related compounds,¹ the addition of an excess of imidazidin-2-one (Imi) and TFA led to a simpler spectrum corresponding to the host-guest complex $[2.(nH)\supset Imi]^{n+}$ ($n = 4$ or 5), allowing us to characterize the monofunctionalized calix[6]tren **2** (Figure S 1). The NMR assignment was confirmed by an HSQC experiment (Figure S 2). The deshielded signals of the OMe groups and the high-field shifted resonances of the guest ($\delta_{Imi\ in} = 0.23$ and 0.30 ppm) confirm the inclusion of an Imi molecule in the calixarene cavity.

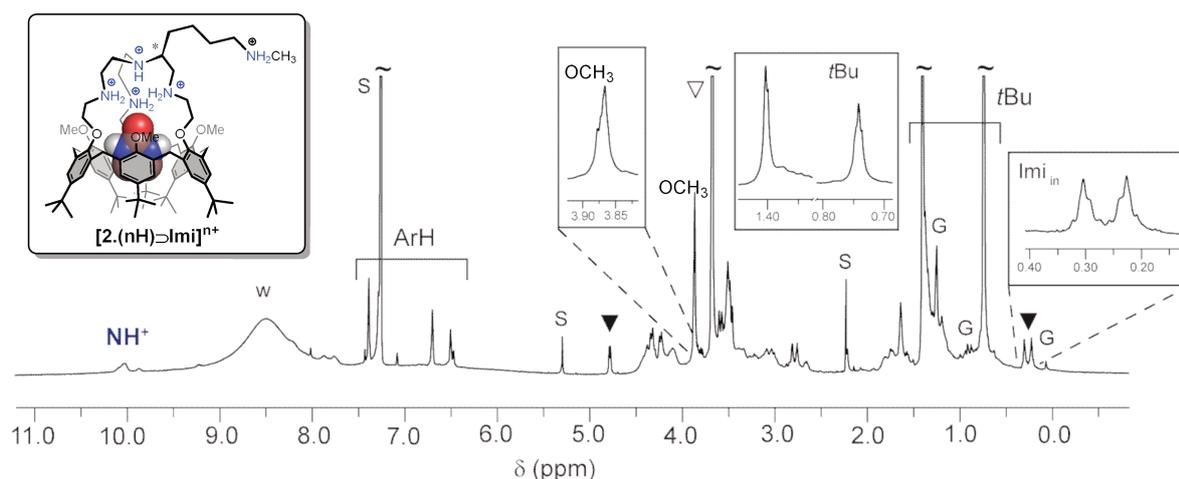


Figure S 1: 1H NMR spectrum ($CDCl_3$, 600 MHz, 298 K) of **2** in the presence of 13 equiv. of TFA and 20 equiv. Imi; ∇ : free Imi; \blacktriangledown : included Imi. S: solvent; w: water; G: grease.

¹ Menand, M.; Jabin, I. *Chemistry* **2010**, *16*, 2159-69; Lascaux, A.; Le Gac, S.; Wouters, J.; Luhmer, M.; Jabin, I. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4607-4616; Lascaux, A.; De Leener, G.; Fusaro, L.; Topic, F.; Rissanen, K.; Luhmer, M.; Jabin, I. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 738-746.

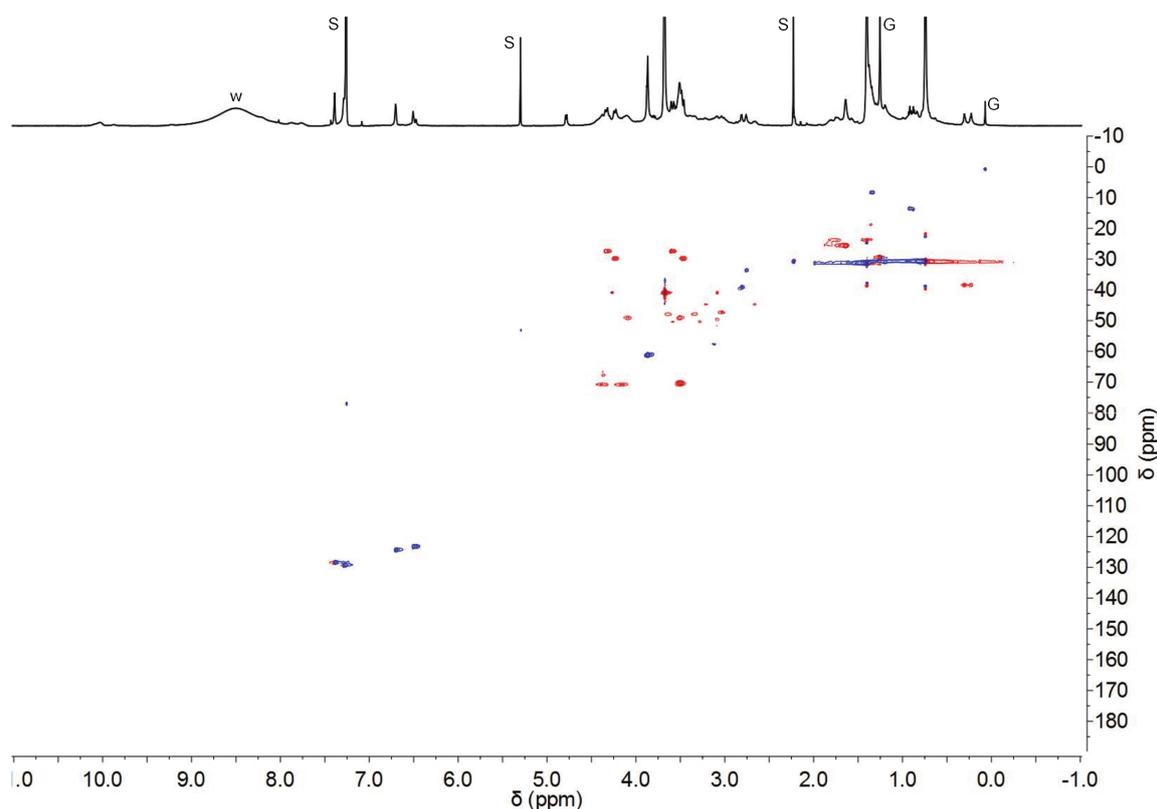


Figure S 2: HSQC NMR spectrum (CDCl_3 , 600 MHz, 298 K) of compound **2** in the presence of 13 equiv. of TFA and 20 equiv. Imi.

In order to confirm that the addition of an appending arm on the binding tren unit would not affect the recognition properties of the corresponding metal complexes, the synthesis of the zinc complex $[\mathbf{2}.\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ was achieved in 73% yield by addition of 1 equiv. of $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ to ligand **2** in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:1 after precipitation and washing of the complex with cold CH_3OH . The ^1H NMR spectrum of this complex in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 2:3 showed a major NMR profile characteristic of an asymmetric C_1 Zn-complex, evidencing the coordination of the metal ion to the tren core. The binding properties of the zinc complex were evaluated through the addition of PrNH_2 . Similarly to what was observed with the parent calix[6]tren ligand,² coordination of this amine into the cavity was clearly detected by the appearance of high-field shifted resonances belonging to its alkyl chain.

² Darbost, U.; Rager, M.-N.; Petit, S.; Jabin, I.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8517-8525.

Manuscript submitted ; SI

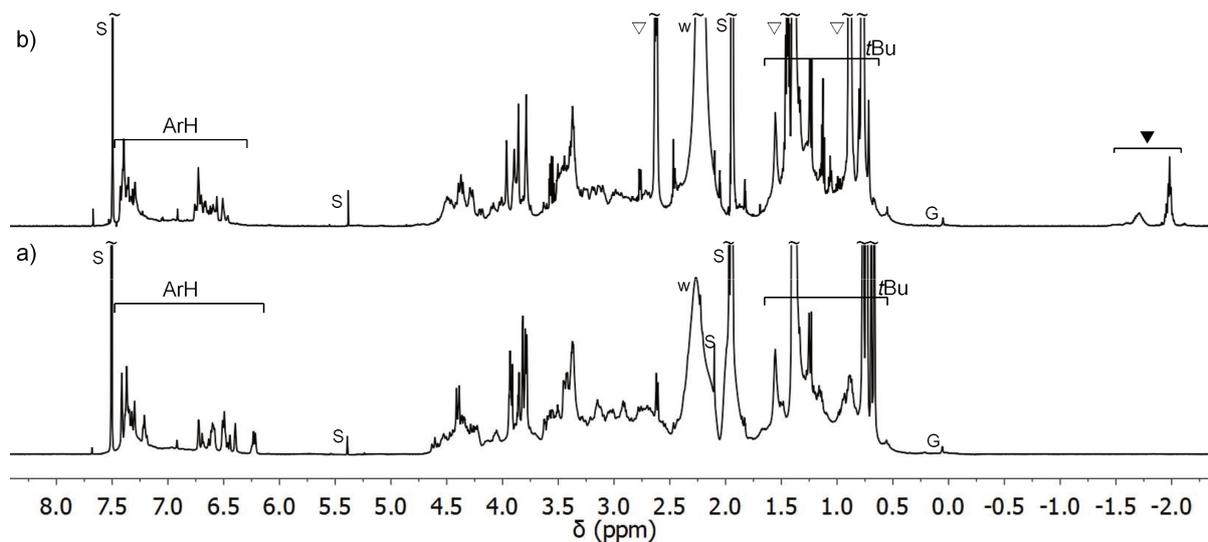


Figure S 3: ^1H NMR spectrum ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 2:3, 600 MHz, 298 K) of a) $[\text{2.Zn}(\text{CD}_3\text{CN})](\text{ClO}_4)_2$, b) $[\text{2.Zn}(\text{PrNH}_2)](\text{ClO}_4)_2$; \blacktriangledown : PrNH_2 in, \triangledown : PrNH_2 out, S: solvent, w: water, G: grease.

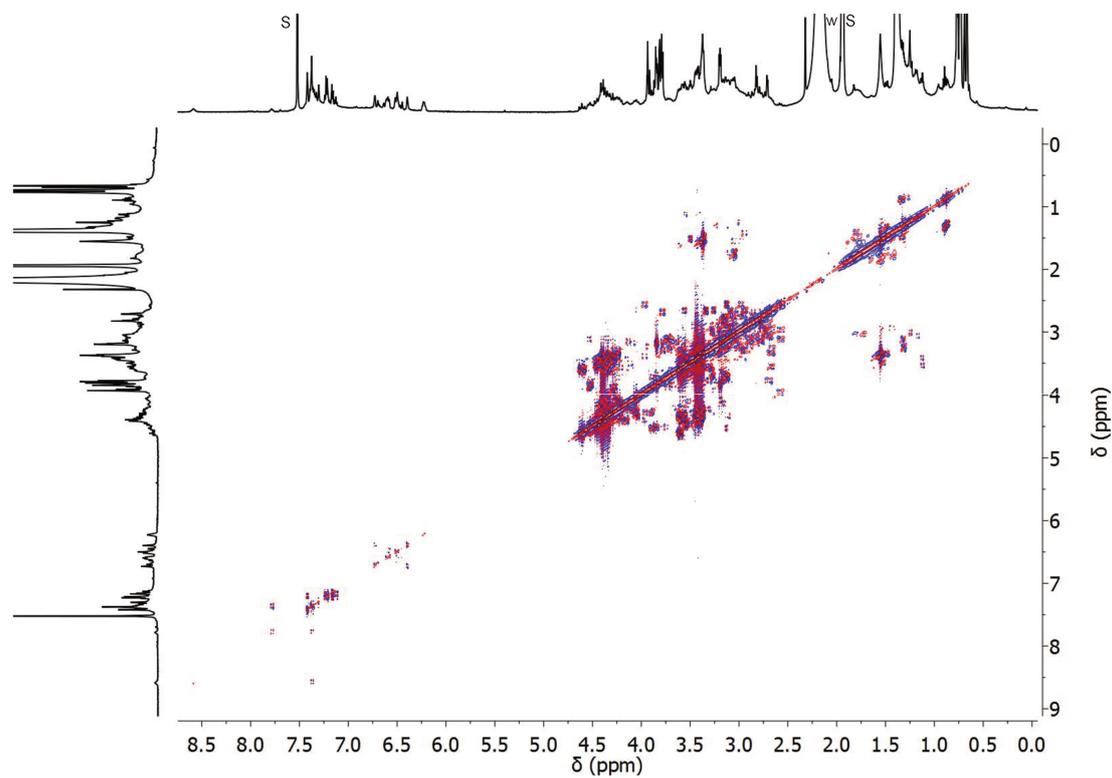


Figure S 4: COSY NMR spectrum ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 1:1, 600 MHz, 298 K) of complex $[\text{2.Zn}(\text{CD}_3\text{CN})](\text{ClO}_4)_2$.

Manuscript submitted ; SI

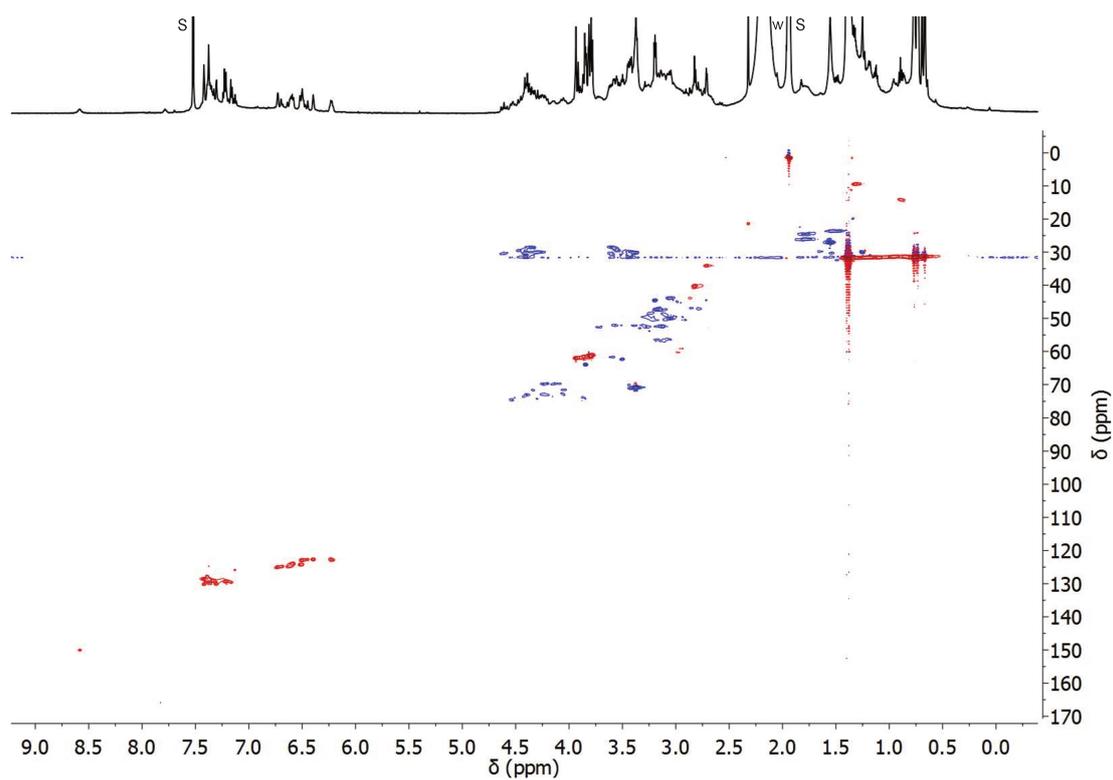


Figure S 5: HSQC NMR spectrum ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 1:1, 600 MHz, 298 K) of complex $[\text{2.Zn}(\text{CD}_3\text{CN})](\text{ClO}_4)_2$.

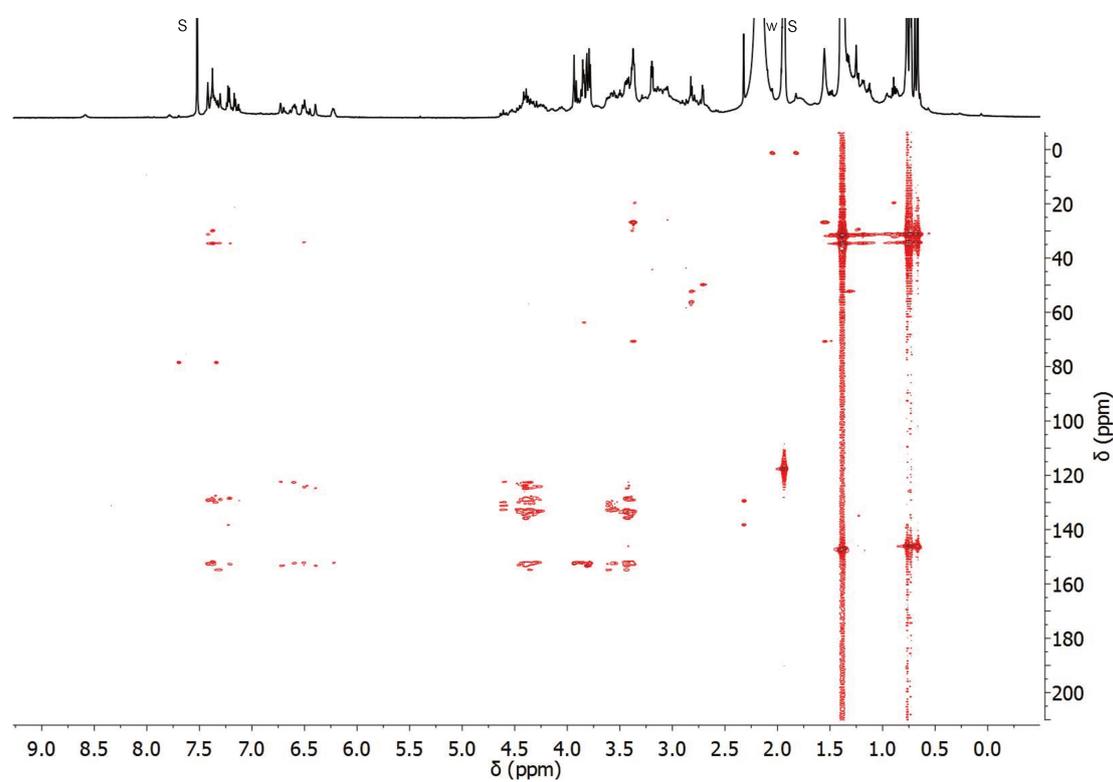


Figure S 6: HMBC NMR spectrum ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 1:1, 600 MHz, 298 K) of complex $[\text{2.Zn}(\text{CD}_3\text{CN})](\text{ClO}_4)_2$.

2. Characterization of compound $[2.Cu(L)](ClO_4)_2$

Characterization of the cupric complex $[2.Cu(L)]^{2+}$ was achieved by EPR, UV-Visible and CV measurements. EPR spectroscopy in frozen dichloromethane displayed a rhombic signature that is typical of a Cu complex in distorted trigonal bipyramidal (TBP) geometry (Figure S 7A, curve a). Addition of coordinating co-solvents (1:1 v/v; EtOH, CH₃CN, DMF) modified both, the UV-Visible absorptions and the EPR spectra (Table 1), which indicates its coordination to the metal center.³ The presence of multiple lines in the EPR spectra (Figure S 7A, curves b-d) indicates the presence of diastereoisomeric complexes arising from the different relative configurations of the three secondary nitrogen moieties bound to Cu(II). Such a behavior, together with the spectroscopic data, is very similar to those previously reported for the parent calix[6]tren-based Cu(II) complex (see Figure S 7B and Table S1).⁴

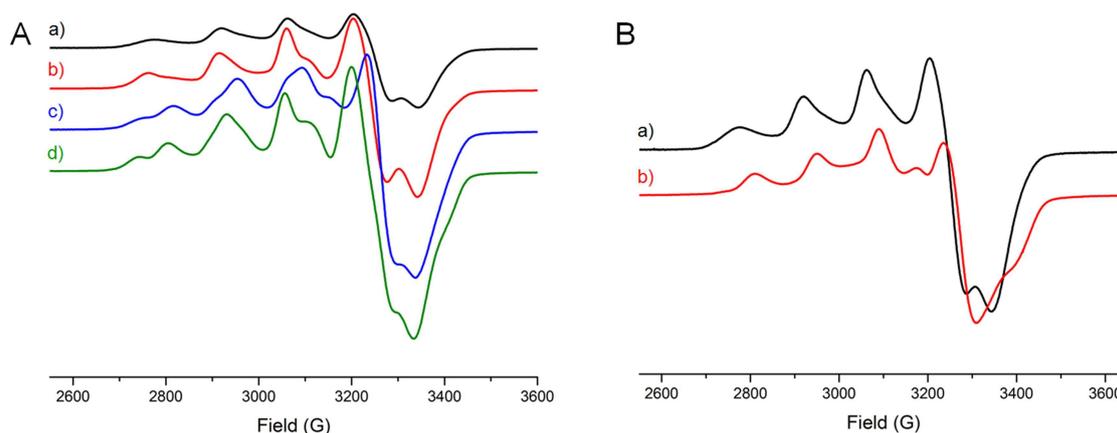


Figure S 7: A) EPR spectra of $[2.Cu(H_2O)]^{2+}$ in frozen CH_2Cl_2 ($T = 100$ K) upon addition of different coordinating co-solvents (1:1 v/v): (a) No addition, (b) CH_3OH , (c) CH_3CN , and (d) DMF ; B) EPR spectra of (a) $[2.Cu(H_2O)]^{2+}$ and (b) $[Cu(calix[6]tren)(H_2O)]^{2+}$ in frozen CH_2Cl_2 ($T = 100$ K).

As shown in Figure S8A, voltammetric studies of $[2.Cu(L)]^{2+}$ in CH_2Cl_2/NBu_4PF_6 0.2 M display a reduction peak at $E_{pc} = -0.32$ V vs Ag/AgCl at a platinum electrode and a broad oxidation peak at $E_{pa} = 0.64$ V on the return scan ($v = 0.1$ V/s). Variation of the scan rate and/cycles number did not modify the redox behavior in a significant manner. The large peak-to-peak separation is due to the reorganization of the coordination sphere around the copper ion (ligand decoordination/coordination) upon electron transfer as previously observed with $[Cu(calix[6]tren)(H_2O)]^{2+}$. Addition of acetonitrile

³ EPR spectra of the complex in pure solvents (DMF, CH₃CN, CH₃OH) could not be performed because of the very low solubility of the complex in these media.

⁴ Izzet, G.; Zeitouny, J.; Akdas-Killig, H.; Frapart, Y.; Ménage, S.; Douziech, B.; Jabin, I.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9514-9523.

Manuscript submitted ; SI

(0.2% v. in CH_2Cl_2 , Figure S 8A, b) led to a better defined redox system ($E_{\text{pc}} = -0.25$ V and $E_{\text{pa}} = 0.52$ V vs Ag/AgCl at a platinum electrode). This can be attributed to the coordination of an acetonitrile molecule to the metal center in the calixarene cavity, as observed by EPR and for $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{tren})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$. Interestingly, the addition of a few equivalents (i.e. 5 equiv.) of $i\text{PrNH}_2$ to a dichloromethane solution of $[\mathbf{2}.\text{Cu}(\text{L})]^{2+}$ led to a negative shift of the reduction peak ($E_{\text{pc}} = -0.30$ V vs Ag/AgCl). This is attributable to the coordination of the amine to the metal center inside the cavity as previously shown with analogous Cu calix[6]arene complexes.⁵ All these results demonstrate that the addition of a substituent on the tren cap does not affect the geometry of the complex (essentially trigonal bipyramidal), nor its hosting properties.

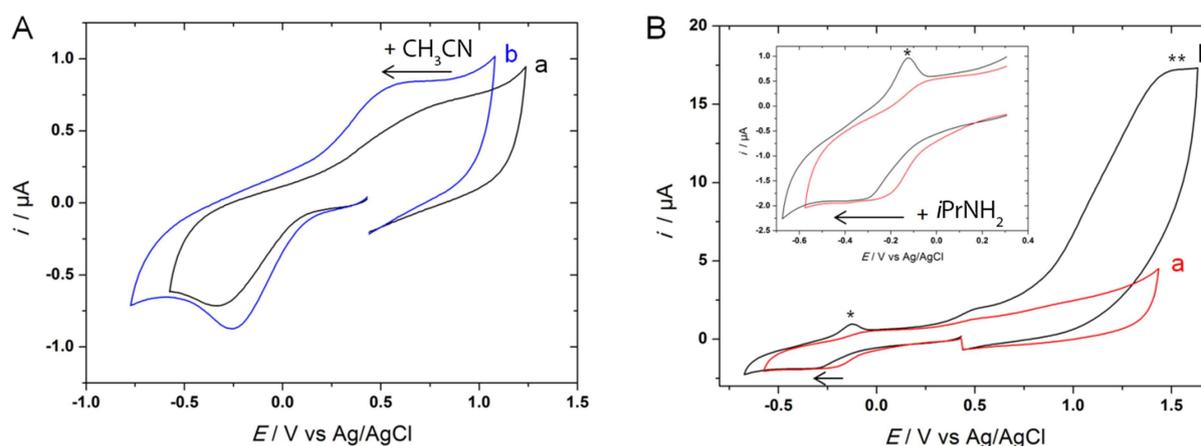


Figure S 8: CVs ($\nu = 0.1$ V/s, E / V vs Ag/AgCl) obtained for $[\mathbf{2}.\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ 0.2 M under argon. (A) a) before and b) after addition of CH_3CN (0.2% v/v, Pt electrode); (B) a) before and b) after addition of $i\text{PrNH}_2$ (5 equiv., glassy carbon electrode); *Cu(0) redissolution peak. ** Oxidation peak of free $i\text{PrNH}_2$. Inset: zoom part of the 0.4 V to -0.7 V potential range.

⁵ Menard, N.; Heriot, Y.; Le Mest, Y.; Reinaud, O.; Le Poul, N.; Colasson, B., *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10611.

Table S 1: EPR spectroscopic and electrochemical data for $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{tren})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$, $[\text{2.Cu(L)}]^{2+}$ and $[\text{3.Cu(L)}]^{2+}$ complexes in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ 0.1 M upon addition of different coordinating co-solvents (1:1 v/v) or $i\text{PrNH}_2$ (0.2% v/v).

	$\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{cm}^{-1}\text{M}^{-1}$)	Deconvoluted λ/nm (half width/ cm^{-1})	EPR parameters ^a (A/Gauss)	$E_{\text{pc}} / \text{V}^{\text{d,f}}$	$E_{\text{pa}} / \text{V}^{\text{d,f}}$
$[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{tren})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$	666 (82)	669 (483), 830 (655), 1015 (1002)	$g_1 = 2.019$ (36.4), $g_2 = 2.129$ (69.7), g_3 $= 2.228$ (145.4)	-0.51	0.46
$[\text{2.Cu}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$	661 (77)	645 (248), 820 (189), 953 (89)	$g_1 = 2.020$ (5), $g_2 =$ 2.115 (60), $g_3 = 2.245$ (142) ^c	-0.32	0.64
$[\text{2.Cu}(\text{CH}_3\text{OH})]^{2+}$	768 (95)	654 (114), 669 (368), 905 (878),	$g_1 = 2.020$ (5), $g_2 =$ 2.120 (55), $g_3 =$ 2.245(145) ^c	-0.27	0.43/0.68
$[\text{2.Cu}(\text{CH}_3\text{CN})]^{2+}$	684 (62)	675 (139), 758 (463), 999 (129)	$g_1 = 2.020$ (5), $g_2 = 2.100$ (55), $g_3 = 2.220$ (140) ^c	-0.25	0.52
$[\text{2.Cu}(i\text{PrNH}_2)]^{2+}$	b	b	b	-0.30 ^e	0.50 ^e
$[\text{3.Cu}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$	675 (101)	655 (279), 827 (191)	$g_1 = 2.012$ (10), $g_2 =$ 2.145 (85), $g_3 = 2.242$ (145)	-0.22 ^e	0.68/0.98 ^e
$[\text{3.Cu}(\text{CH}_3\text{OH})]^{2+}$	b	b	$g_1 = 2.012$ (10), $g_2 =$ 2.145 (85), $g_3 =$ 2.242(145) ^c	b	b
$[\text{3.Cu}(\text{CH}_3\text{CN})]^{2+}$	764 (99)	654(114), 669 (368), 905 (878)	$g_1 = 2.045$ (70), $g_2 =$ 2.130 (75), $g_3 = 2.221$ (140) ^c	b	b

^a From simulated spectra; ^b Not performed; ^c Data for the major species; ^d At a platinum working electrode; ^e At a glassy carbon working electrode; ^f Values given vs Ag/AgCl/NaCl 3 M ($E = 0.43$ V vs Fc); ^g Peak not detected.

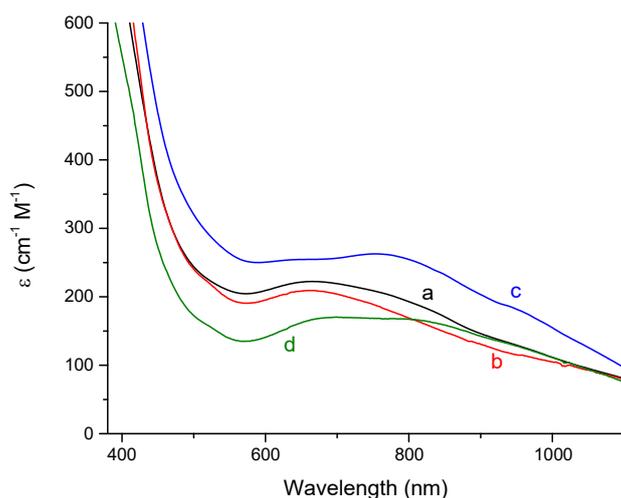


Figure S 9: Room temperature UV-Visible spectra of $[\text{2.Cu(L)}](\text{ClO}_4)_2$ (2.0 mM) in (a) CH_2Cl_2 , (b) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:1, (c) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ 1:1, (d) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ 1:1.

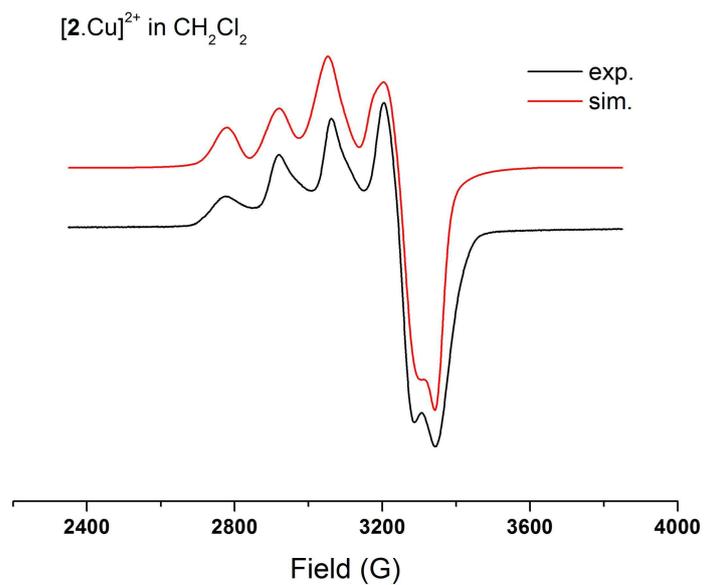


Figure S 10: Experimental (black) and simulated (red) EPR spectra of $[2.Cu(H_2O)]^{2+}$ in a frozen CH_2Cl_2 ($T = 100$ K).

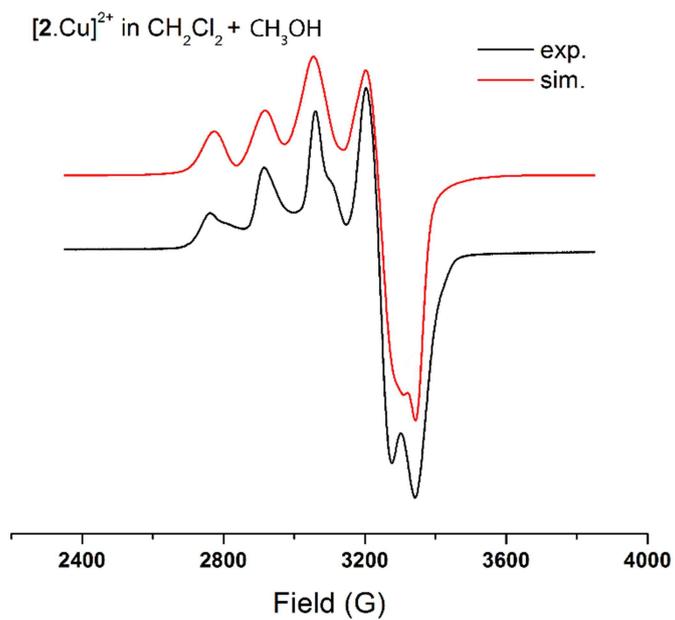


Figure S 11: Experimental (black) and simulated (red) EPR spectra of $[2.Cu(CH_3OH)]^{2+}$ in a frozen CH_2Cl_2/CH_3OH 1:1 mixture ($T = 100$ K).

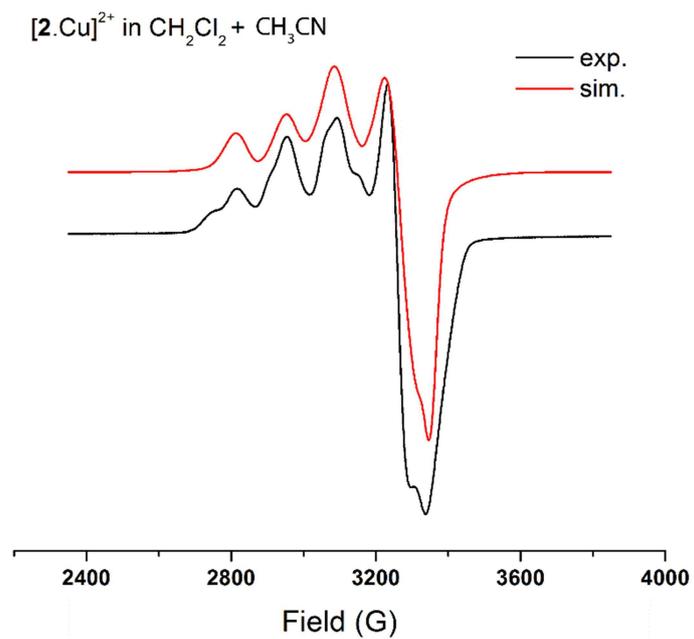


Figure S 12: Experimental (black) and simulated (red) EPR spectra of $[2.Cu(CH_3CN)]^{2+}$ in a frozen CH_2Cl_2/CH_3CN 1:1 mixture ($T = 100$ K).

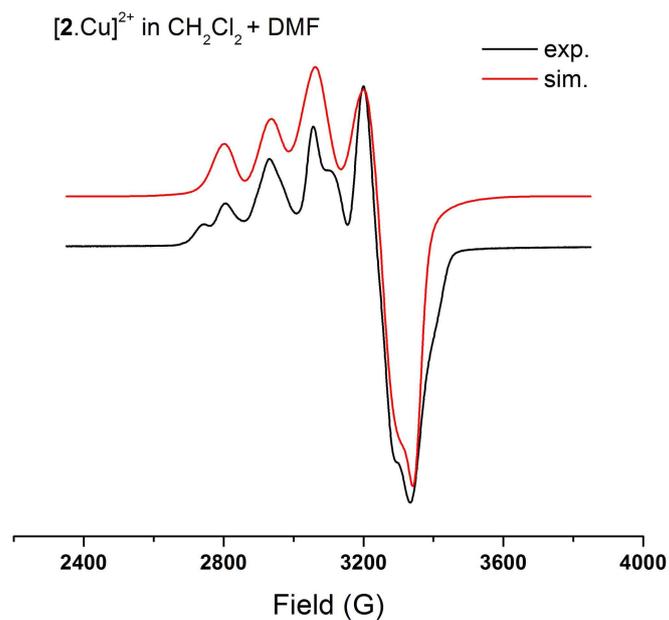


Figure S 13: Experimental (black) and simulated (red) EPR spectra of $[2.Cu(DMF)]^{2+}$ in a frozen CH_2Cl_2/DMF 1:1 mixture ($T = 100$ K).

3. Characterization of compound $[3.Cu(L)](ClO_4)_2$

FTIR spectra (KBr, solid) of the $[3.Cu(H_2O)]^{2+}$ complex displayed a sharp absorption band at $\nu = 2044\text{ cm}^{-1}$ ascribed to the free azido group. UV-Vis spectroscopy of the $[3.Cu(L)]^{2+}$ complex was performed in dichloromethane and in the presence of acetonitrile (1:1 v/v). The maximum wavelengths are in full agreement with the TBP geometry observed by EPR as well as with the coordination of CH_3CN (Table S1 and Figure S14). EPR spectroscopy of $[3.Cu(L)]^{2+}$ in frozen dichloromethane displayed a rhombic signature (TBP geometry) (Figure S15A, curve a) and the addition of coordinating co-solvents (1:1 v/v; CH_3OH , CH_3CN , DMF) modified the EPR spectra, as in the case of $[2.Cu(L)]^{2+}$ due, again, to the coordination of a guest molecule in the calixarene cavity (Figure S15A, curves b-d). The resulting data (Table S1 and Figure S14) are very close to those found for the analogous $[Cu(calix[6]tren)(H_2O)]^{2+}$ and $[2.Cu(L)]^{2+}$ complexes. They indicate that the azido arm has little effect on the geometry of the complex. Voltammetric studies of $[3.Cu(L)]^{2+}$ in CH_2Cl_2/NBu_4PF_6 0.2 M (Figure S19) showed a broad reduction peak at $E_{pc} = -0.22\text{ V}$ vs Ag/AgCl at a glassy carbon electrode and two oxidation peaks at $E_{pa} = 0.68\text{ V}$ and 0.98 V ($\nu = 0.1\text{ V/s}$). The presence of two oxidation peaks contrasts with the observation of a single peak for $[2.Cu(H_2O)]^{2+}$ and $[Cu(calix[6]tren)(H_2O)]^{2+}$ (Table S1). It can be ascribed to the oxidation of the amide-arylazido moiety of the linker. All these observations confirm that the addition of an appending arm on the tren cap of calix[6]tren in order to obtain receptors **2** and **3** does not affect significantly neither their geometry and complexation properties nor their host-guest behavior.

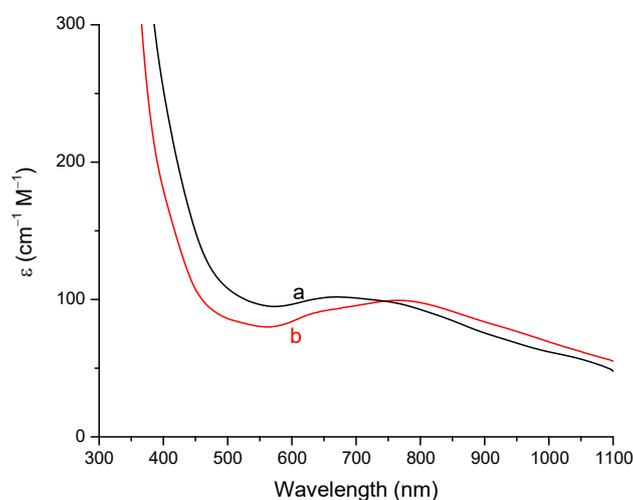


Figure S 14: Room temperature UV-Visible spectra of $[3.Cu(L)](ClO_4)_2$ (2.0 mM) in (a) CH_2Cl_2 , (b) CH_2Cl_2/CH_3CN 1:1.

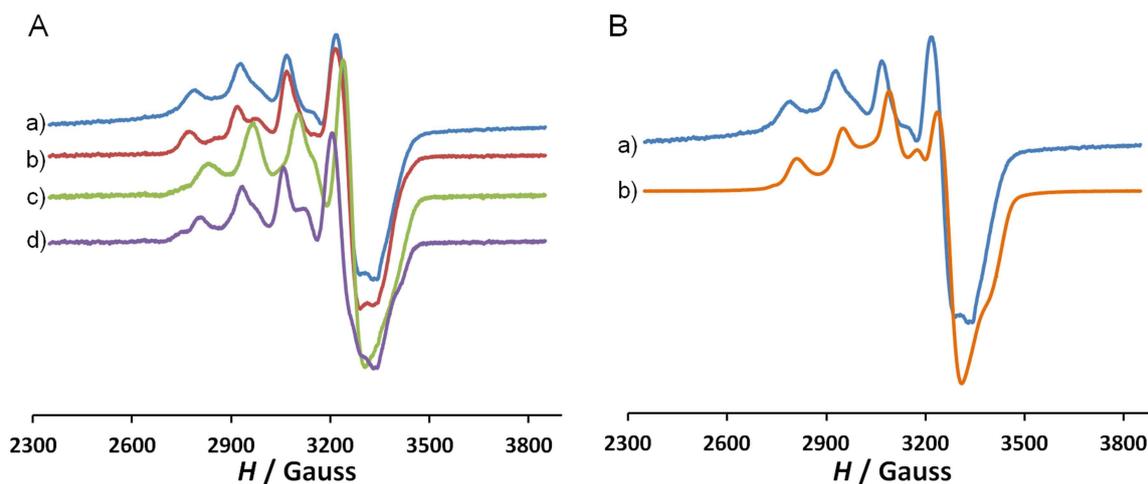


Figure S 15: A) EPR spectra of $[3.Cu(L)]^{2+}$ in frozen CH_2Cl_2 ($T = 100$ K) upon addition of different coordinating co-solvents (1:1 v/v): (a) No addition, (b) CH_3OH , (c) CH_3CN , and (d) DMF ; B) EPR spectra of (a) $[3.Cu(H_2O)]^{2+}$ and (b) $[Cu(calix[6]tren)(H_2O)]^{2+}$ in frozen CH_2Cl_2 ($T = 100$ K).

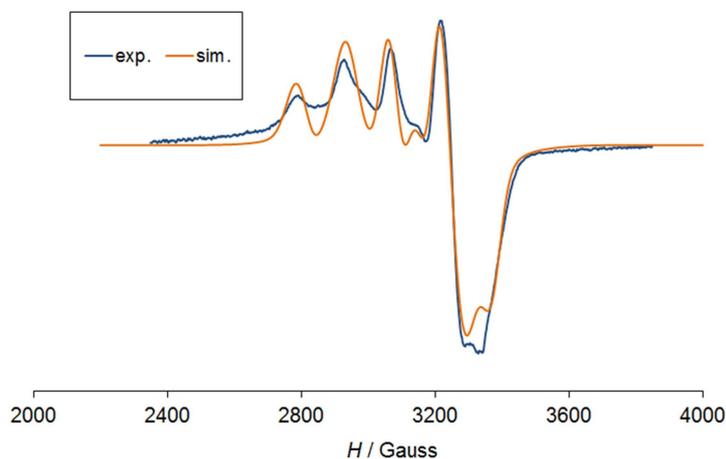


Figure S 16: Experimental (blue) and simulated (orange) EPR spectra of $[3.Cu(H_2O)]^{2+}$ in frozen CH_2Cl_2 ($T = 100$ K).

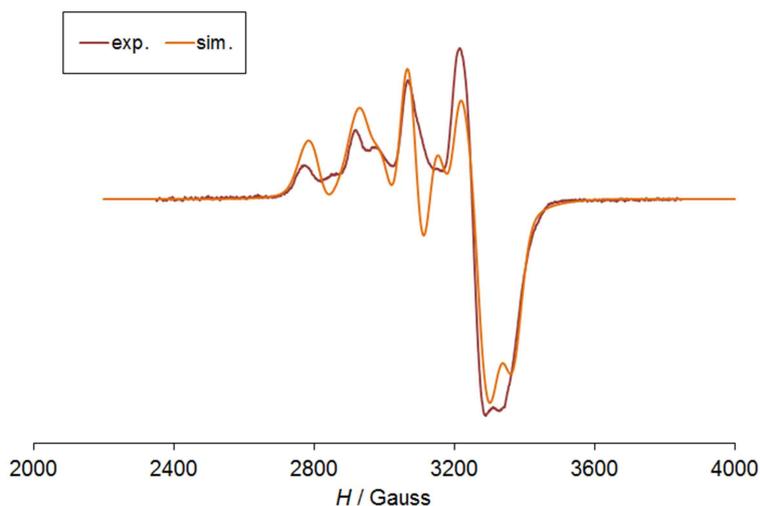


Figure S 17: Experimental (brown) and simulated (orange) EPR spectra of $[3.Cu(CH_3OH)]^{2+}$ in a frozen CH_2Cl_2/CH_3OH 1:1 mixture ($T = 100$ K).

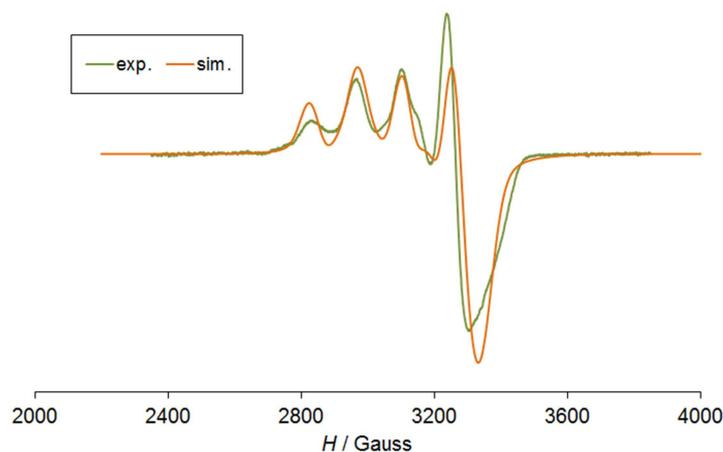


Figure S 18: Experimental (green) and simulated (orange) EPR spectra of $[3.Cu(CH_3CN)]^{2+}$ in a frozen CH_2Cl_2/CH_3CN 1:1 mixture ($T = 100$ K).

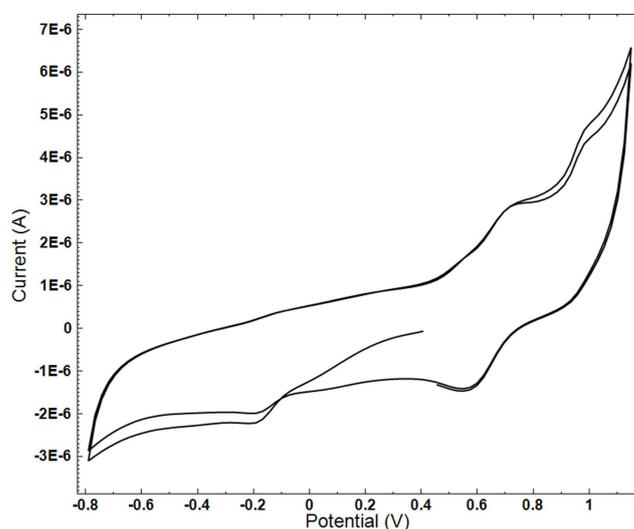


Figure S 19: CV (2 cycles, $v = 0.1$ V/s, E/V vs $Ag/AgCl$) of $[3.Cu(H_2O)]^{2+}$ at a Pt electrode in CH_2Cl_2/NBu_4PF_6 0.1 M.

4. Immobilization on thiol-modified gold electrodes and surface characterization

To assess that the signal variation detected over cycling was due to grafting of the calixarene complex, control experiments were performed without the $[3.Cu(L)]^{2+}$ complex but with the catalyst $[Cu(6-BrTMPA)(H_2O)]^{2+}$ in a 20 μ M concentration. No change was detected on the CV over 10 cycles (see Figure S20, Panel A, blue curves). However, when the Cu-calixarene complex was added (20 μ M), a single quasi-reversible at 0.2 V vs $Ag/AgCl$ clearly appeared as the cycling was performed. Inversely, the same experiment without the Cu-catalyst $[Cu(6-BrTMPA)(H_2O)]^{2+}$ did not lead to the grafting of $[3.Cu(L)]^{2+}$ (Figure S20, Panel B, red curves). This demonstrates that the surface reaction observed by CV corresponds to the grafting of the calix complex. Moreover, it shows that the

Manuscript submitted ; SI

electrochemically-reduced azide complex is not able to self-trigger the electroclick reaction. Attempts were performed with higher concentration (2 mM) in $[3.Cu(L)]^{2+}$ without catalyst: a small increase of the current was observed over cycling. After thorough rinsing with water, the modified electrode was studied in an aqueous solution free of any electroactive species. A redox system could be observed for the first cycle but disappeared for the subsequent scans.

Infrared reflection absorption spectroscopic (IRRAS) spectra were recorded on gold plates modified with alkyne-thiol platforms, before and after the electroclick procedure. Before the electroclick procedure, the IRRAS spectrum of the alkyne-terminated-alkane platform displays a weak band at 2120 cm^{-1} , which can be ascribed to the $C\equiv C$ stretching vibration of the alkyne-*termini* (Figure S22).⁶

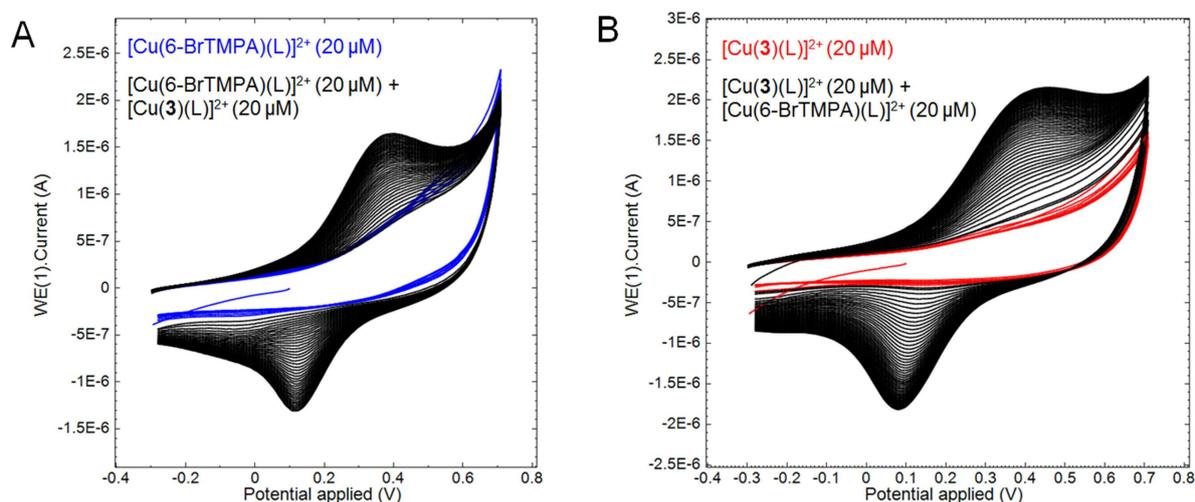


Figure S 20: CVs ($\nu = 0.1\text{ V/s}$, E/V vs $Ag/AgCl$, 50 cycles, under Ar) obtained during the grafting of $[3.Cu(L)]^{2+}$ on an alkyne-terminal decanethiol modified gold electrode in H_2O/KNO_3 0.1 M + HEPES 0.05 M ($pH = 9.4$); A) with $20\text{ }\mu\text{M}$ of $[Cu^{II}(6-BrTMPA)(H_2O)]^{2+}$ before (blue) and after (black) addition of $[3.Cu(L)]^{2+}$ ($20\text{ }\mu\text{M}$); B) with $20\text{ }\mu\text{M}$ of $[3.Cu(L)]^{2+}$ before (red) and after (black) addition of $[Cu^{II}(6-BrTMPA)(H_2O)]^{2+}$ ($20\text{ }\mu\text{M}$).

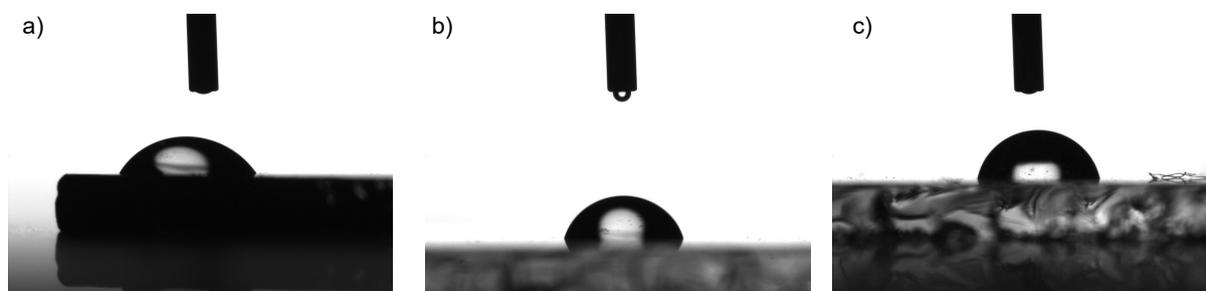


Figure S 21: Characterization of the modified gold substrates by contact angle measurements. Images of a $2\text{ }\mu\text{L}$ water droplet in contact with (a) a bare gold substrate, (b) a thiols modified surface, (c) a substrate modified with thiols and $[3.Cu(L)]^{2+}$ complex.

⁶ Socrates, G. *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies: Tables and Charts*, 3rd ed.; Wiley: 2004; p 366.

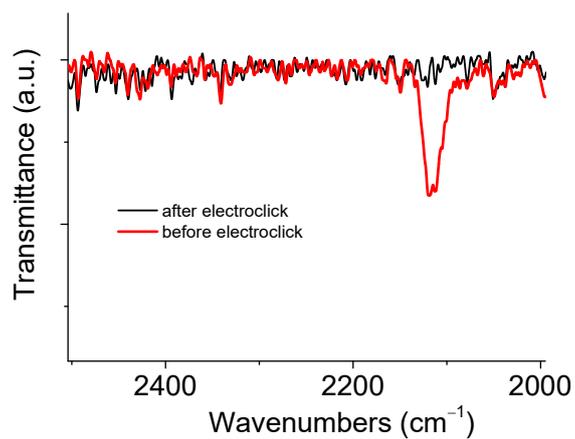


Figure S 22: IRRAS spectra of thiol SAMs onto gold surface before and after the electroclick procedure.

5. Electrochemical studies after grafting

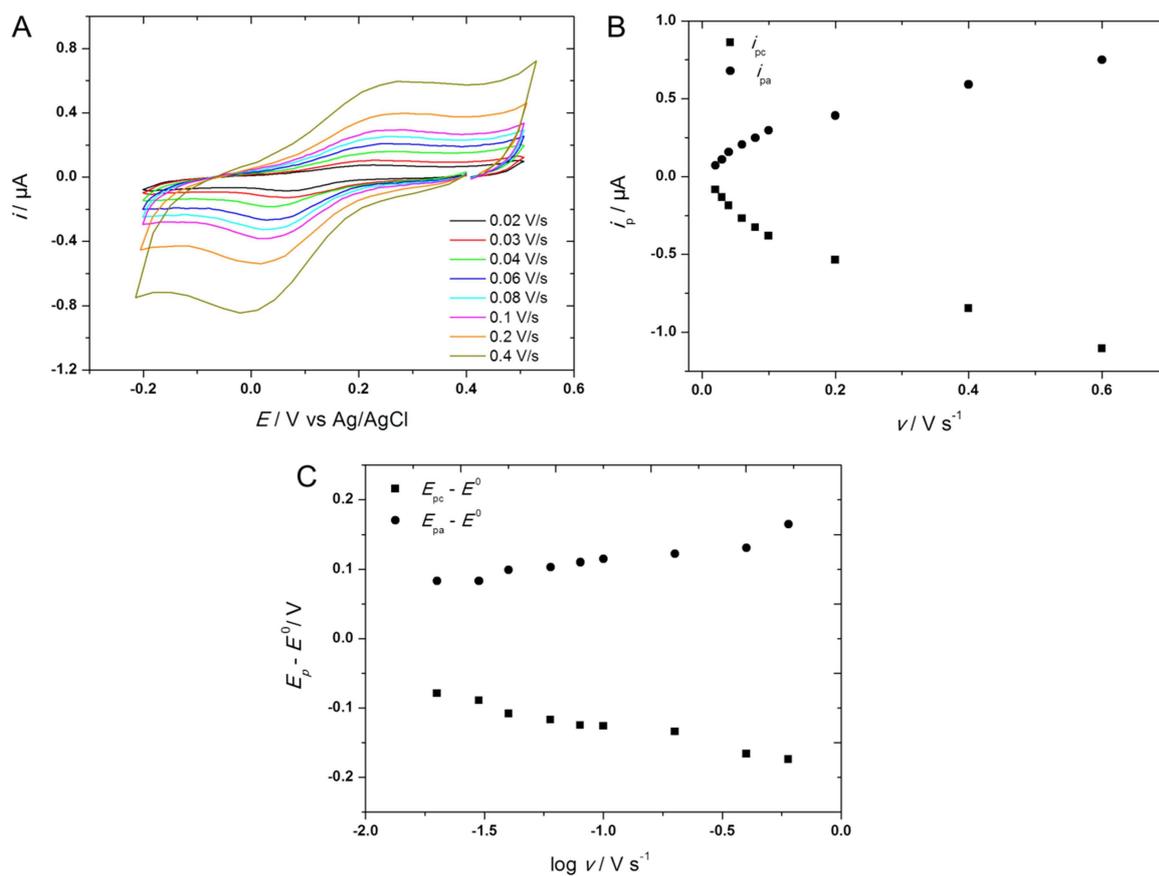


Figure S 23: A) CVs ($0.02 \text{ V/s} < \nu < 0.4 \text{ V/s}$, $E / \text{V vs Ag/AgCl}$) at a $[3.\text{Cu(L)}]^{2+}$ -grafted thiol modified gold electrode in $\text{H}_2\text{O/KNO}_3$ 0.1 M + HEPES buffer ($\text{pH} = 9.4$); B) Plots of anodic and cathodic peak currents (i_{pa} and i_{pc}) vs scan rate ν ; C) Plots of anodic and cathodic peak potentials (E_{pa} and E_{pc}) vs $\log \nu$.

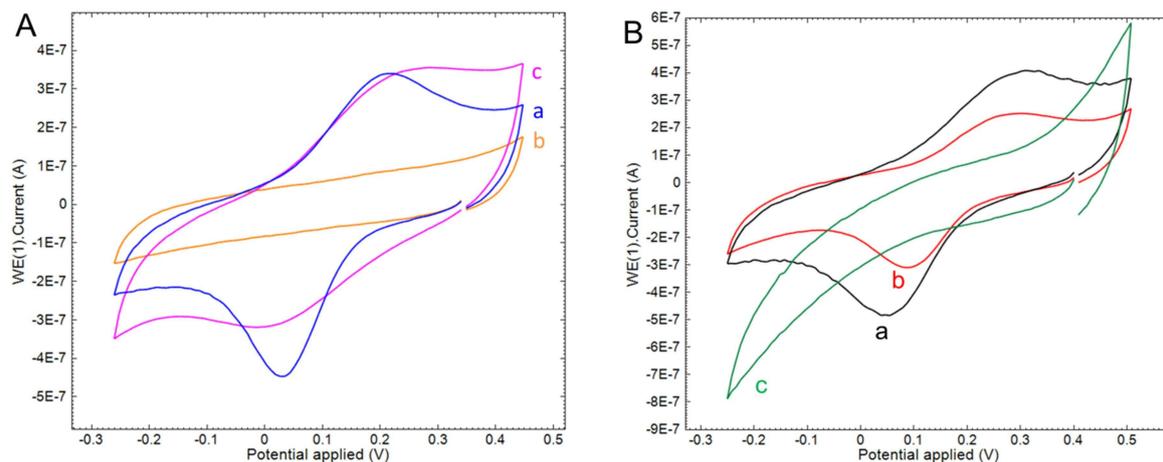


Figure S 24: A) CVs ($v = 0.06$ V/s, E /V vs Ag/AgCl) of the grafted $[3.Cu(L)]^{2+}$ decanethiol modified gold electrode in H_2O/KNO_3 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M at pH = 9.4 a) before (blue) and b) after (orange) the decrease of the pH until 5.4, then c) remetalation in $CuSO_4$ 3 M (EtOH/ H_2O 1:1 v:v); B) CVs ($v = 0.06$ V/s, E /V vs Ag/AgCl) of the grafted $[3.Cu(L)]^{2+}$ decanethiol modified gold electrode in H_2O/KNO_3 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M at pH = 9.4 a) before (black) and after dipping for b) 30 min and c) 60 min in pH = 5.4, then rinsing.

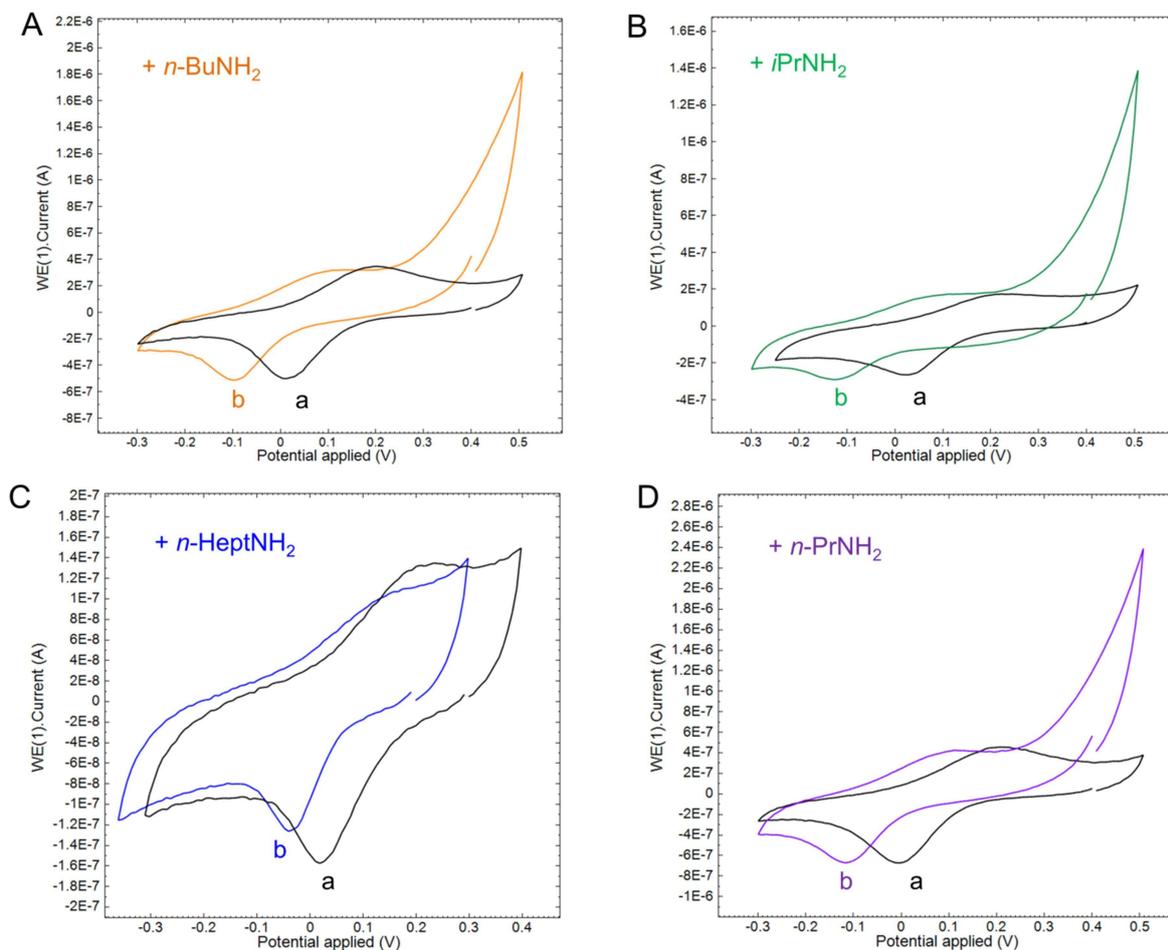


Figure S 25: CVs (E /V vs Ag/AgCl) of the grafted $[3.Cu(L)]^{2+}$ decanethiol modified gold electrode in H_2O/KNO_3 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M (pH = 9.4) before (a, black) and after (b, colored) addition of 0.02 mM *n*-butylamine (A), *iso*-propylamine (B), *n*-heptylamine (C) and *n*-propylamine (D).

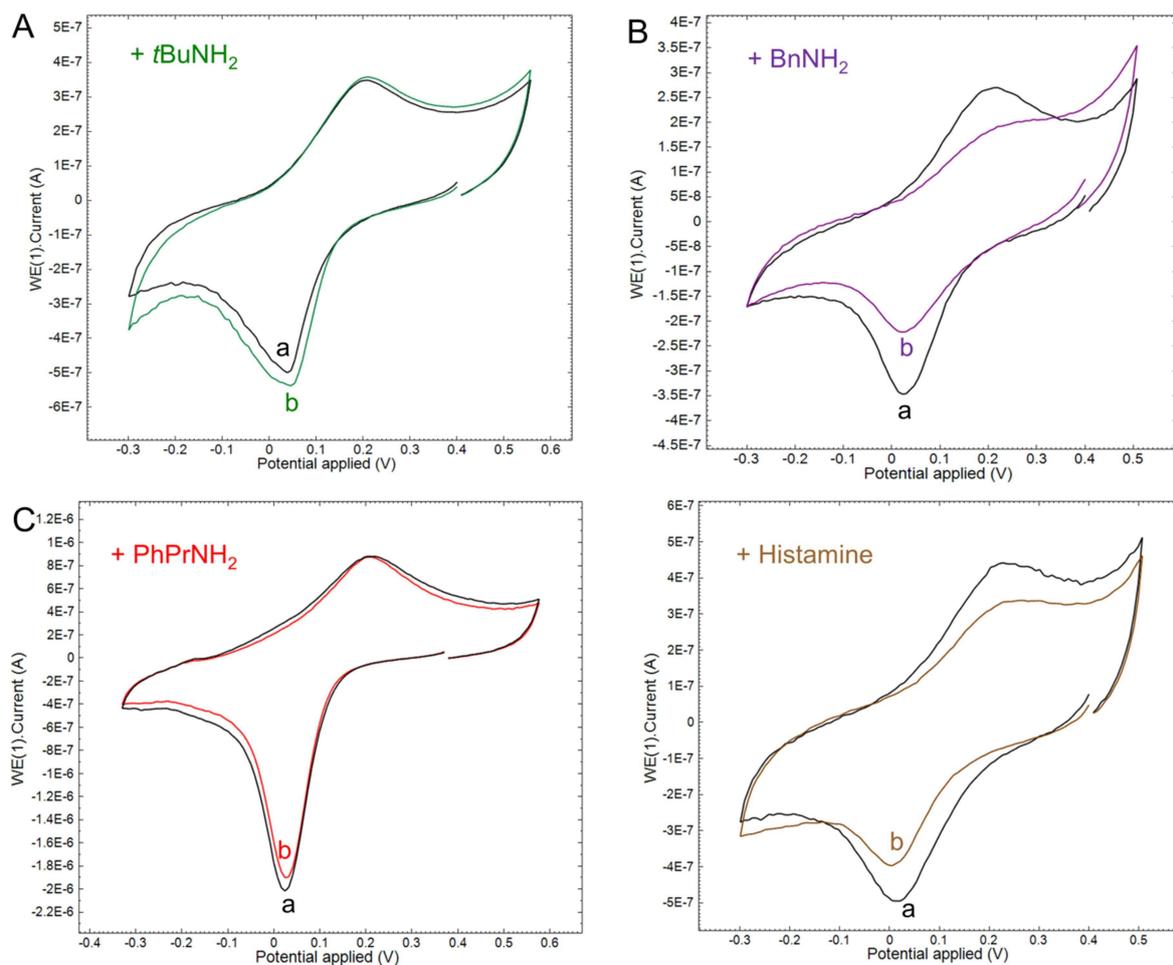


Figure S 26: CVs (E/V vs $Ag/AgCl$) of the grafted $[3.Cu(L)]^{2+}$ decanethiol modified gold electrode in H_2O/KNO_3 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M ($pH = 9.4$) before (a, black) and after (b, colored) addition of 0.02 mM tert-butylamine (A), benzylamine (B), phenylpropylamine (C) and histamine (D).

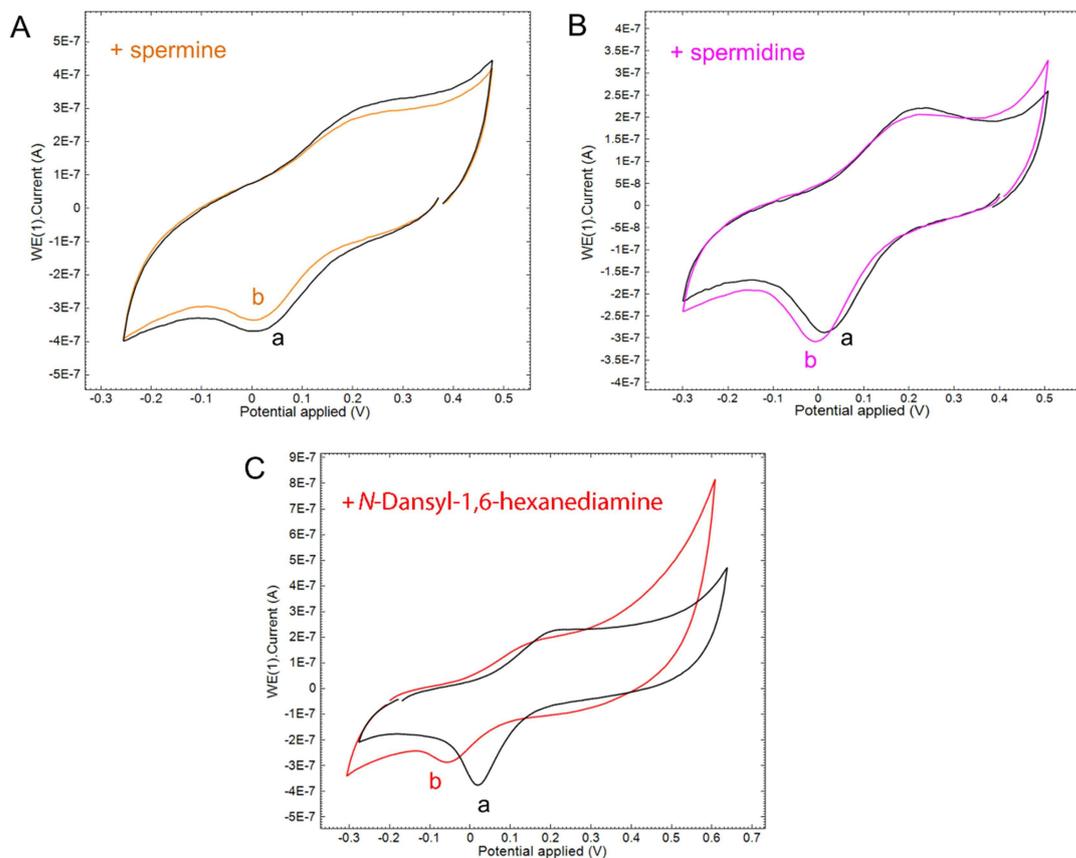


Figure S 27: CVs (E/V vs $Ag/AgCl$) of the grafted $[3.Cu(L)]^{2+}$ decanethiol modified gold electrode in H_2O/KNO_3 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M ($pH = 9.4$) before (a, black) and after (b, colored) addition of 0.02 mM spermine (A), 0.02 mM spermidine (B) and 0.02 mM *N*-Dansyl-1,6-hexanediamine (C).

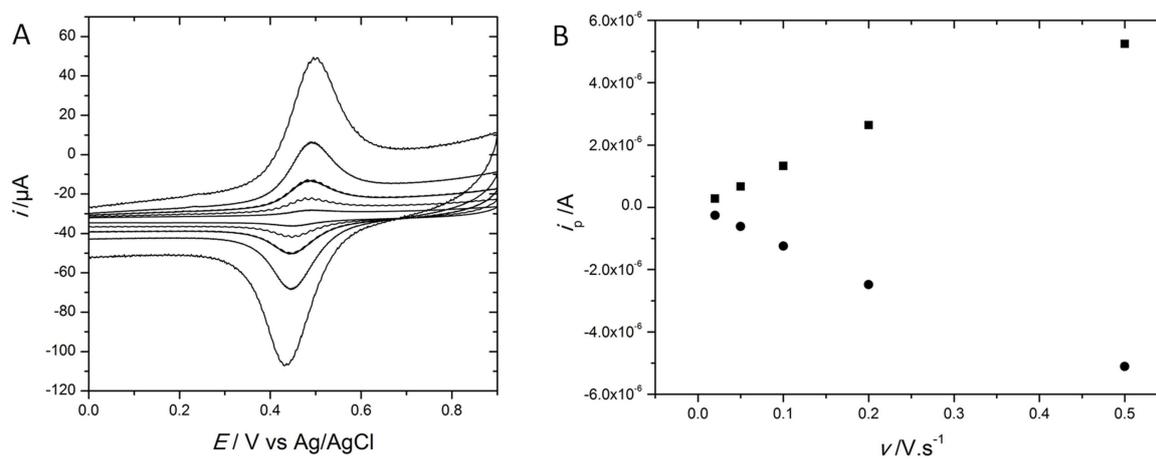


Figure S 28: A) CVs ($0.02 V/s < v < 0.5 V/s$, E/V vs $Ag/AgCl$) at a Fc-grafted calix[4]arene modified gold electrode in $EtOH/LiClO_4$ 0.1M; B) Plots of anodic and cathodic current peaks (i_{pa} and i_{pc}) vs scan rate v .

Manuscript submitted ; SI

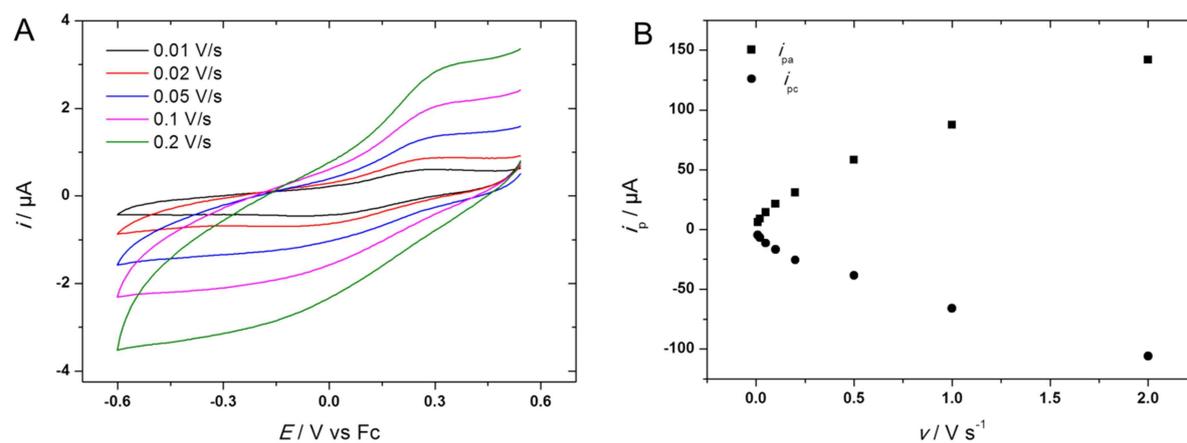


Figure S 29: A) CVs ($0.01 \text{ V/s} < v < 0.2 \text{ V/s}$, E / V vs Ag/AgCl , under N_2) at a $[\text{3.Cu(L)}]^{2+}$ -grafted calix[4]arene modified gold electrode in $\text{H}_2\text{O/KNO}_3$ 0.05 M + HEPES buffer 0.05 M ($\text{pH} = 9.1$); B) Plots of anodic and cathodic current peaks (i_{pa} and i_{pc}) vs scan rate v .

CHAPITRE III

Immobilisation sur électrode d'or du complexe
 $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{calix}[6]\text{TMPA-DT})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$

1. Monocouches auto-assemblées de dérivés dithiolane sur or

Depuis leur découverte au début des années 1980 par Nuzzo et Allara,¹ les monocouches auto-assemblées de composés organosoufrés sur un substrat d'or constituent les systèmes les plus étudiés grâce notamment à leur relative facilité de préparation, leur robustesse et leur stabilité due à l'établissement d'une liaison relativement forte entre l'or et le soufre.^{2,3,4} Différents dérivés organosoufrés ont été utilisés en tant qu'adsorbats, pour former des monocouches auto-assemblées sur des surfaces planes ou sur des nanoparticules d'or : thiols, disulfures, thioethers....². Les dérivés thiols et disulfures sont parmi les deux plus utilisés. La chimisorption spontanée des disulfures sur or implique la coupure de la liaison S—S et la formation de la liaison S—Au semblable à celle obtenue dans le cas des thiols selon un processus spontané exothermique.^{5,6} Le mécanisme détaillé de formation reste cependant encore mal connu.⁷

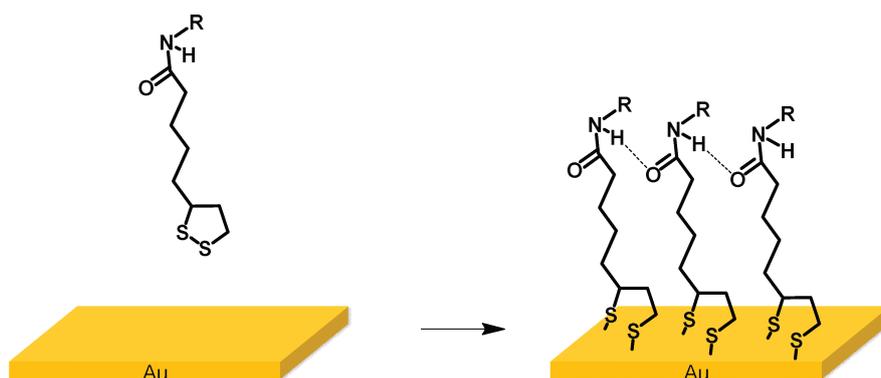


Figure 3.1 : Principe du greffage de dérivés d'acide thioïque sur or (R représente une fonction/objet d'intérêt).

Les dérivés porteurs d'une fonction dithiolane ont été largement développés pour la fonctionnalisation de surfaces d'or par monocouches auto-assemblées. Ils sont classiquement synthétisés à partir de l'acide thioïque (lipoïque) par formation d'un chaînon amide (Figure 3.1). En effet, il est possible d'introduire le cycle 1,2-dithiolane comme fonction d'accroche sur une diversité de structures élaborées à l'instar des protéines,^{8,9} cavités organiques (calixarène..),^{10,11,12,13,14} peptides,¹⁵ rotaxanes,¹⁶ complexes métalliques^{17,18,19,20,21} ou molécules organiques.^{22,23,24} Plusieurs raisons sont classiquement invoquées pour justifier l'utilisation des dérivés dithiolanes par comparaison aux disulfures ou thiols équivalents : (i) ils sont généralement plus robustes et faciles à manipuler d'un point de vue synthétique, (ii) ils permettent une accroche sur surface par deux liaisons Au-S (effet chélate) ce qui renforce la

CHAPITRE III : Immobilisation sur électrode d'or du complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{calix}[6]\text{TMPA-DT})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$

stabilité de la monocouche, (iii) la présence de groupements amides sur la chaîne améliore la stabilité latérale des monocouches par des liaisons hydrogènes (Figure 3.1).^{24,23,25,26,27}

Plusieurs travaux dans la littérature ont ainsi décrit l'utilisation de dithiolane comme groupement d'accroche pour la formation de monocouches sur surfaces pour des applications analytiques et biologiques, de manière analogue aux autres dérivés soufrés. A titre d'exemple, un capteur électrochimique à partir d'un complexe de cuivre porteur d'une fonction dithiolane a été immobilisé sur une électrode d'or pour la reconnaissance spécifique d'ions cyanures en milieu physiologique.²¹ Dans cet exemple, le suivi par impédance a permis de révéler que le comportement électrochimique du complexe était modifié en présence de cyanures, alors qu'aucun changement n'était détecté pour d'autres ions interférents (H_2PO_4^- , AcO^- , NO_3^- , F^-) (Figure 3.2). Le principe de la détection (limite 10 μM) est basé est celui de la démétallation du complexe qui induit une augmentation de la résistance du transfert de charge entre la sonde redox (ferricyanure) et l'or.

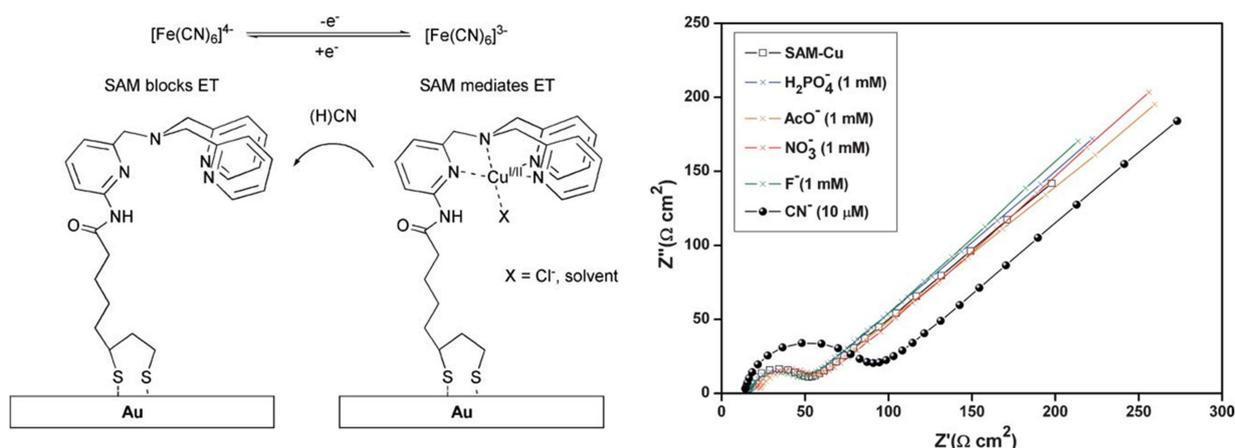


Figure 3.2 : Détection spécifiques d'ions cyanures pour un complexe de cuivre greffé sur or par spectroscopie d'impédance. Adapté de la référence 21.

Dans un autre exemple, des récepteurs cavitaires de type calix[4]arène ont été fonctionnalisés par des une sonde redox (ferrocène) et des bras dithiolanes pour le greffage sur électrode d'or. Les monocouches auto-assemblées ont permis la détection d'anions (Cl^- , H_2PO_4^-) en milieux organique et aqueux par effet de complexation au niveau des quatre groupements amides sur les différents bras (Figure 3.3). L'effet a été quantifié par voltammétrie cyclique sur la base du signal de la sonde ferrocène incorporée (interactions électrostatiques).¹⁴ La détection spécifique d'ions perrhenates (ReO_4^-) en milieu aqueux, en compétition avec des ions dihydrogénophosphates a été attribuée à des effets de solvation.

CHAPITRE III : Immobilisation sur électrode d'or du complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{calix}[6]\text{TMPA-DT})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$

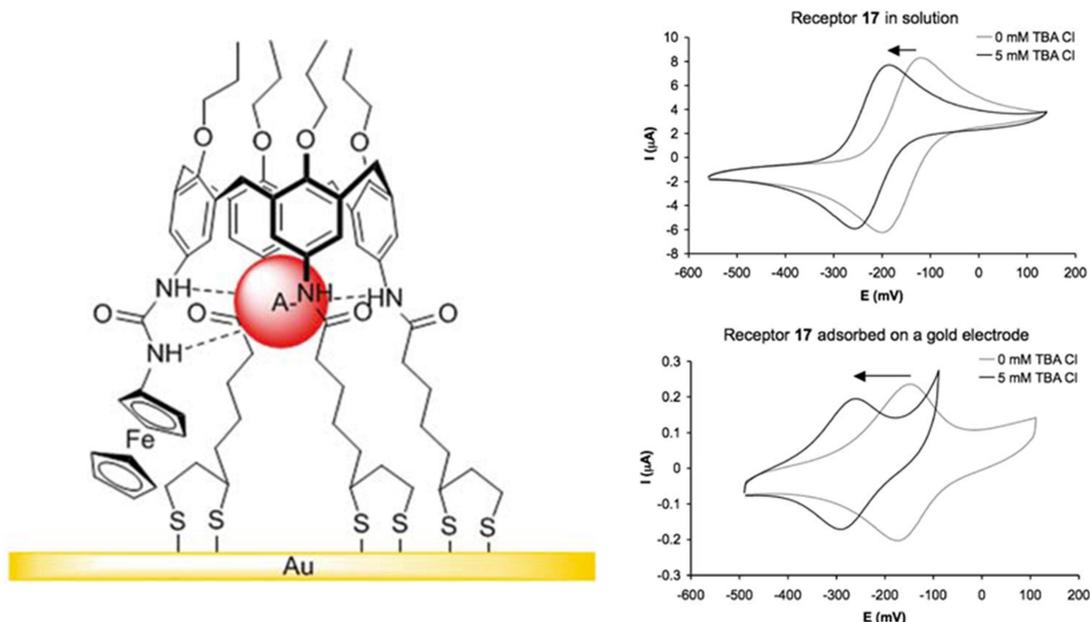


Figure 3.3 : Récepteur de calix[4]arène fonctionnalisé par le ferrocène, immobilisé sur une électrode d'or et réponse voltammétrique du complexe en solution et greffé en absence et présence d'ions chlorures (milieu $\text{CH}_3\text{CN}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Adapté de la référence 14.

De manière intéressante, une méthode de greffage de systèmes porteurs de bras dithiolane basée sur la polarisation d'électrodes été récemment proposé.¹⁹ Cette méthode s'appuie sur de précédentes études sur des alcanethiols montrant que la polarisation anodique permet la formation de liaisons Au-S de manière reproductible, rapide et contrôlée.^{28,29,30,31} Elle s'appuie également que les résultats obtenus par Paik *et al.* sur le greffage de disulfure de dipropyle par légère polarisation (0 V vs Ag/AgCl) de l'électrode.⁷ Dans le cas de dithiolanes, la méthode a été testée avec un dérivé porteur d'une sonde redox (1,2-dithiolan-3-yl)pentyl ferrocenecarboxylate, Figure 3.4) afin de suivre la cinétique de greffage *in situ* sur une électrode d'or polycristalline.¹⁹ La procédure est basée sur le cyclage (180 cycles) entre -0.4 V et +0.9 V vs SCE dans $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NBu}_4\text{BF}_4$ à haute vitesse de balayage ($v = 10$ V/s) avec un maintien de potentiel à $E = -0.4$ V pendant 13 secondes à chaque cycle. Comme indiqué sur la Figure 3.4A, l'intensité du courant augmente avec le cyclage pour finalement atteindre une valeur limite. La réduction de la fenêtre électrochimique à 0.3 V cumulée à l'absence de maintien de potentiel entraîne une faible augmentation du courant attribuée à l'adsorption spontanée des espèces (Figure 3.4B). La valeur de la borne inférieure du potentiel joue un rôle crucial puisqu'une valeur trop positive (0.5 V) entraîne la rupture de la liaison Au-S des espèces adsorbées spontanément (Figure 3.4C). Cette méthode propose donc de manière

CHAPITRE III : Immobilisation sur électrode d'or du complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{calix}[6]\text{TMPA-DT})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$

intéressante le greffage quantitatif d'espèces redox spécifiques avec un suivi *in situ* par méthode électrochimique (résolution temporelle élevée). Elle offre aussi l'avantage de permettre de travailler en faibles concentrations (μM).

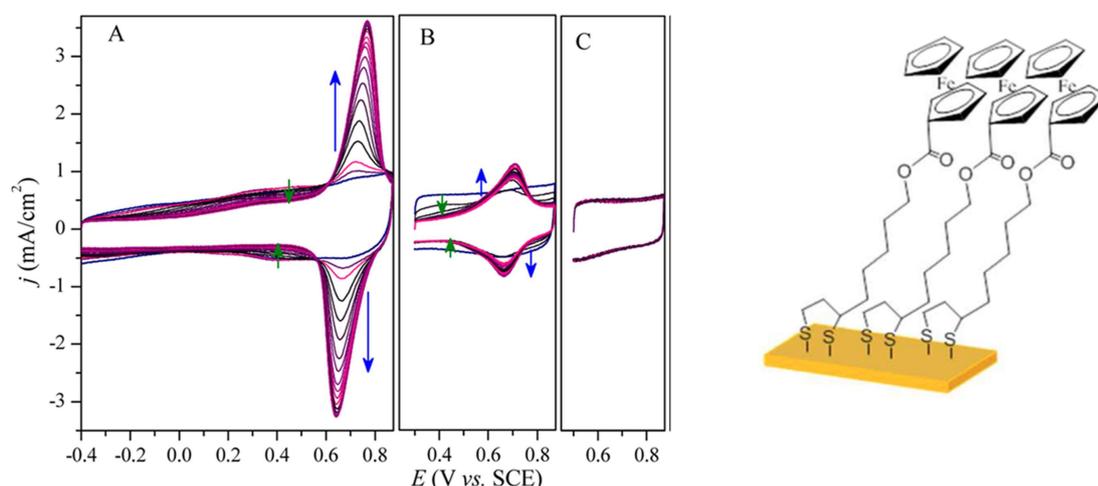


Figure 3.4 : Voltammogrammes cyclique obtenus pendant le greffage sur électrode d'or polycristalline du 1,2-dithiolan-3-yl)pentyl ferrocenecarboxylate) dans $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NBu}_4\text{BF}_4$. A) cyclage entre -0.4 V et $+0.9\text{ V}$ avec 13 sec. de maintien de potentiel à -0.4 V à chaque cycle ; B) cyclage entre $+0.3\text{ V}$ et $+0.9\text{ V}$ sans arrêt de potentiel à chaque cycle. B) cyclage entre $+0.5\text{ V}$ et $+0.9\text{ V}$ avec 13 sec. de maintien de potentiel à $+0.5\text{ V}$ à chaque cycle. Adapté de la référence 19.

2. Ligand tmpa et complexes Cu-tmpa

Le ligand tris(2-pyridylméthyl)amine (tmpa) est connu pour former des complexes stables avec les ions métalliques de faibles rayons atomiques ($\sim 0,8\text{ \AA}$) tels que les ions $\text{Zn}(\text{II})$, $\text{Cu}(\text{I})$, $\text{Cu}(\text{II})$... (Figure 3.5).³² Le complexe cuivreux $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{tmpa})(\text{L})]^+$ ($\text{L}=\text{H}_2\text{O}$, CH_3CN) est très réactif vis-à-vis du dioxygène. Il forme un complexe dinucléaire trans- μ -1,2 peroxy $[(\text{tmpa})\text{Cu}(\text{O}_2)\text{Cu}(\text{tmpa})]^{2+}$ transitoire qui a été caractérisé à -80°C par différentes spectroscopies (UV-Vis, Raman) et DRX en 1988.³³ De nombreux dérivés de complexe Cu-TMPA ont été synthétisés depuis et ont conduit à l'obtention d'une variété de complexes $\text{Cu}_n:\text{O}_2$ capables de catalyser l'oxydation de substrats organiques en phase homogène (Figure 3.5).^{34,35,36,37,38,39} Le complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{tmpa})(\text{L})]^+$ en solution aqueuse présente également des propriétés électrocatalytiques pour la réduction à 4 électrons du dioxygène.⁴⁰ Le greffage de cette famille de complexes sur électrodes à l'état $\text{Cu}(\text{II})$ a été réalisé de diverses manières. Gewirth *et al.* ont ainsi exploré les propriétés électrocatalytiques pour la réduction de O_2 avec le complexe intégré dans une matrice Nafion.⁴¹ Mareque-Rivas *et al.* ont montré que le complexe de $\text{Cu}(\text{II})$ greffé en monocouches auto-assemblées sur or par voie directe

CHAPITRE III : Immobilisation sur électrode d'or du complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{calix}[6]\text{TMPA-DT})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$

(dithiolane) possédait des propriétés de détection d'anions (Figure 3.2).^{20,21} Plus récemment, il a été démontré que ce complexe greffé par « électroclick » par post-fonctionnalisation sur or pouvait catalyser de manière contrôlée la réduction d'ions nitrite en milieu aqueux.⁴²

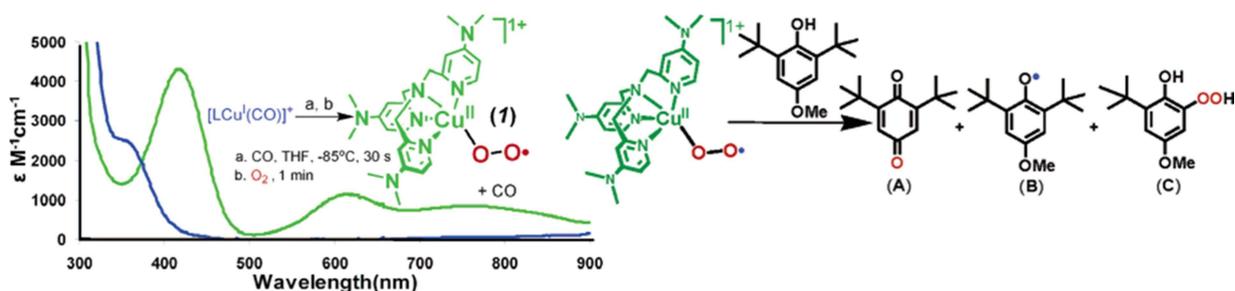


Figure 3.5 : Caractéristiques UV-Vis du complexe $[\text{Cu}(\text{tpma})\text{O}_2]^+$ « superoxo end-on » et sa réactivité vis-à-vis de substrats organiques. Adapté de la référence 39.

3. Ligand calix[6]tpma et complexes Cu-calix[6]tpma

Parmi les nombreux dérivés du ligand tpma synthésisés au cours de ces dernières années, on peut mentionner celui associé à une cavité calix[6]arène. Le ligand calix[6]tpma a été synthésisé en 2006 par l'équipe d'O. Reinaud (Figure 3.6).⁴³ En solution, le ligand calix[6]tpma adopte une géométrie « cône » de symétrie C_{3v} . Comme dans le cas du composé calix[6]tren, le ligand calix[6]tpma définit une cavité même en l'absence d'un ion métallique coordonné au macrocycle. Cependant, il se différencie des autres calix[6]aza cryptants (tren, PN3, tac) au niveau de la conformation alternée des anisoles du calix[6]arène.⁴⁴ En effet, pour le ligand calix[6]tpma, la contrainte exercée par le chapeau force les oxygènes pontants vers l'extérieur de la cavité, et les groupements méthoxy vers l'intérieur (Figure 3.6). En conséquence, les orbitales non liantes des oxygènes pontants sont dirigées vers l'extérieur du calix[6]arène, et le diamètre sur le petit col est relativement plus large que celui observé classiquement pour les ligand calixarène analogues, ce qui affecte certaines propriétés de complexation (Figure 3.7). Comme pour les autres calix[6]azacryptants, le ligand calix[6]tpma ne complexe pas les molécules neutres polaires telles que l'éthanol. Il ne complexe pas non plus le cation Na^+ seul. Cependant, une étude RMN a démontré que la complexation d'éthanol était réalisable en présence d'ions Na^+ (Figure 3.6).⁴³ Cet effet allostérique est également observé avec d'autres molécules neutres (amine, DMF...) avec une affinité remarquable pour les amides et urées cycliques (Figure 3.6). Le ligand calix[6]tpma a démontré d'autre part une affinité pour les cations alkylammoniums (Figure 3.6). Il présente

CHAPITRE III : Immobilisation sur électrode d'or du complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{calix}[6]\text{TMPA-DT})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$

de plus la particularité d'être seulement monoprotonable, à l'inverse des autres calix[6]arènes. Cet effet peut être lié aux propriétés faiblement basiques (vs amines) des groupements pyridyles du chapeau tmpa.⁴³

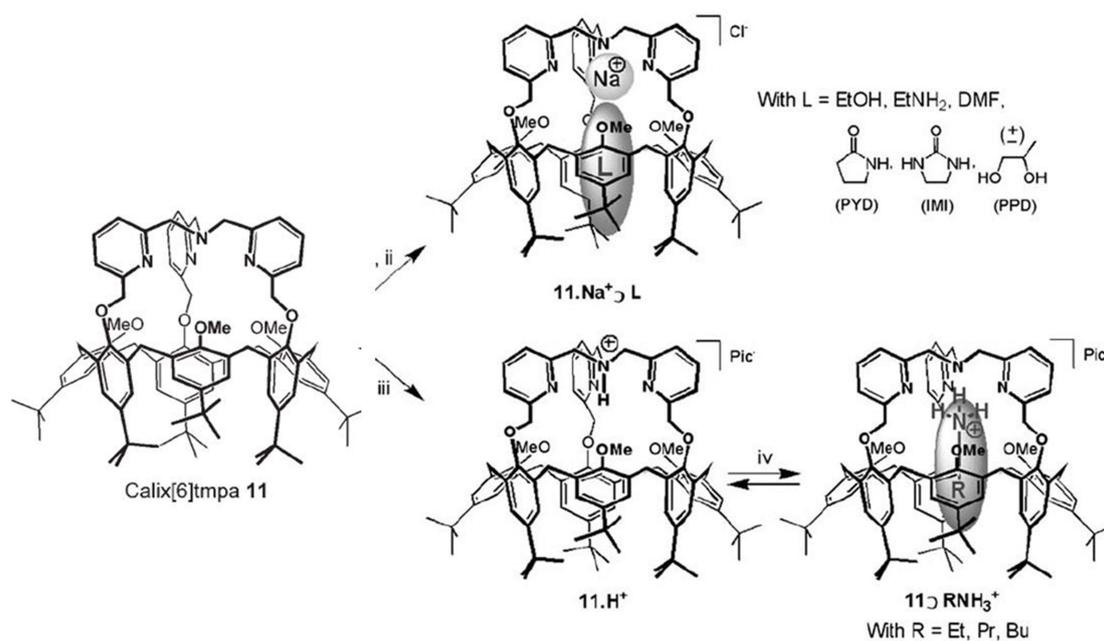


Figure 3.6 : Caractéristiques hôte-invité du ligand calix[6]tmpa. Adapté de la référence 43.

Comme pour les autres calix[6]azacryptants, le ligand calix[6]tmpa peut complexer un cation cuivre aux états redox Cu(II) ou Cu(I). Selon le sel de Cu(I) choisi pour la synthèse (avec ou sans CH₃CN), le complexe cuivreux résultant $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{calix}[6]\text{tmpa})(\text{L})]^+$ possède ou non un ligand exogène (L = Ø (pas de ligand) ou CH₃CN). A l'état solide, $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{calix}[6]\text{tmpa})(\text{Ø})]^+$ interagit avec O₂. La réaction aboutit à l'oxydation à quatre électrons d'une unité CH₂ du ligand.⁴⁵ De manière intéressante, à la fin de cette réaction, le centre métallique est dans son état réduit Cu^I malgré la présence de dioxygène. En effet, le deuxième processus d'oxydation du ligand n'est pas observé, du fait de l'appauvrissement de la densité électronique d'un des groupements pyridyles lors de la première réaction.⁴⁵ Lorsque L = CH₃CN, la réaction d'oxydation du macrocycle à l'état solide est complètement inhibée du fait de l'effet protecteur de l'invité fortement lié au métal.⁴⁵ En solution, quelle que soit la nature du ligand L, le complexe cuivreux ne réagit pas avec le dioxygène.

Les complexes cuivriques $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{calix}[6]\text{tmpa})(\text{L})]^{2+}$ ont été également synthétisés.⁴⁶ Le centre métallique est pentacoordiné dans une géométrie bipyramide trigonale (Figure 3.7, L = CH₃CN). L'ion cuivrique possède un site de coordination dirigé vers le centre de la cavité

CHAPITRE III : Immobilisation sur électrode d'or du complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{calix}[6]\text{TMPA-DT})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$

disponible pour une interaction avec une molécule exogène. Ce site vacant peut être occupé par les invités neutres polaires tels que les molécules de CH_3CN , DMF ou encore EtOH . Le complexe $\text{Cu}(\text{II})$ présente une extrême affinité pour l'acétonitrile, du fait de la présence d'interactions stabilisantes entre l'invité et l'hôte ($\text{CH}-\pi$ et liaison H). De manière intéressante, le chapeau tmpa induit des propriétés particulières: comme mentionné précédemment pour le ligand, le chapeau tmpa force une conformation inverse des anisoles avec des doublets non liants des oxygènes pontants qui sont dirigés vers l'extérieur de la cavité. Ceci induit une affinité pour certains anions (OH^- , Cl^- , F^-), effet qui n'était pas observé pour les autres complexes cuivriques calix[6]tren et calix[6] PN_3 (Figure 3.7).⁴⁶

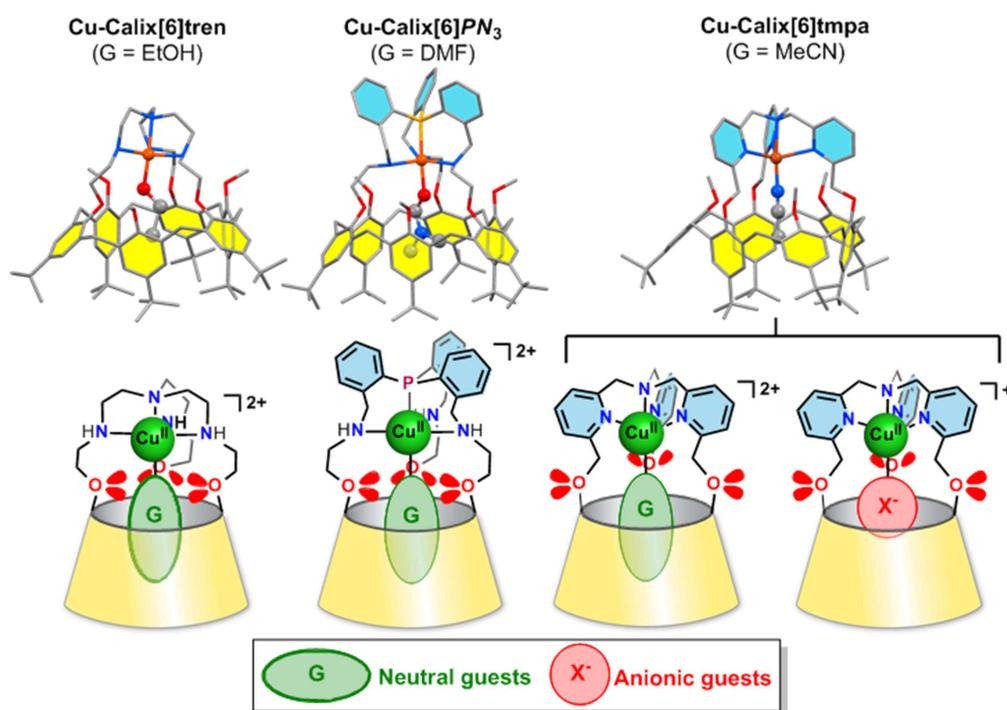


Figure 3.7 Structures RX et caractéristiques hôte-invité du complexe Cu-calix[6]tmpa, comparées aux complexes cuivriques calix[6]tren et calix[6] PN_3 . Adapté de la référence 44.

Une étude comparative par voltammétrie cycliques entre les complexes $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{tmpa})(\text{L})]^{2+}$ et $[\text{Cu}(\text{tmpa})(\text{L})]^{2+}$ a permis de mettre en évidence l'influence du cône calixarène sur les propriétés redox des complexes de cuivre, les deux complexes présentant des caractéristiques structurales similaires à l'état solide.⁴⁷ Les deux systèmes présentent un système réversible dans l'acétonitrile et le DMF mais à des potentiels différents. En effet, le complexe $\text{Cu}(\text{II})$ -calixtmpa se réduit à $E^0 = 0.05 \text{ V}$ vs Fc dans CH_3CN alors que le complexe $\text{Cu}(\text{II})$ tmpa se réduit à un potentiel beaucoup plus bas ($E^0 = -0.40 \text{ V}$ vs Fc). Cette

CHAPITRE III : Immobilisation sur électrode d'or du complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{calix}[6]\text{TMPA-DT})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$

différence notable s'explique par des effets stériques : le calix[6]arène défavorise la stabilisation du métal par l'électrolyte (solvant/contre-anions), ce qui affecte le plus haut degré redox (+II). L'ion $\text{Cu}(\text{II})$ étant moins stabilisé dans le cas du calixarène, le potentiel se trouve déplacé vers les valeurs positives. Cet effet avait déjà été observé pour des complexes Cu-tmpa diversement substitués. Un autre point intéressant concerne l'échange de ligand exogène (CH_3CN vs DMF) associé au degré redox du cuivre (+II, +I). La réponse voltammétrique différente est attribué à la présence du cône calix[6]arène qui empêche la formation d'espèces associatives à $\text{Cu}(\text{II})$ (Figure 3.8). En conséquence, l'équilibre entre les espèces $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{calix}[6]\text{tmpa})(\text{CH}_3\text{CN})]^{2+}$ et $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{calix}[6]\text{tmpa})(\text{DMF})]^{2+}$ est lent (par rapport à la vitesse de mesure) ce qui induit un comportement redox tout à fait atypique. La réponse voltammétrique n'est donc pas fonction de la composition de la solution mais du ligand présent dans la cavité avant le début du cyclage. Partant de l'espèce nitrilo à $\text{Cu}(\text{II})$, l'échange de ligand $\text{CH}_3\text{CN-DMF}$ ne peut avoir pas lieu tant que la réduction en $\text{Cu}(\text{I})$ n'est pas réalisée, même si thermodynamiquement plus favorable. On parle alors d'interconversion de ligand contrôlée par un switch redox (Figure 3.8).⁴⁷

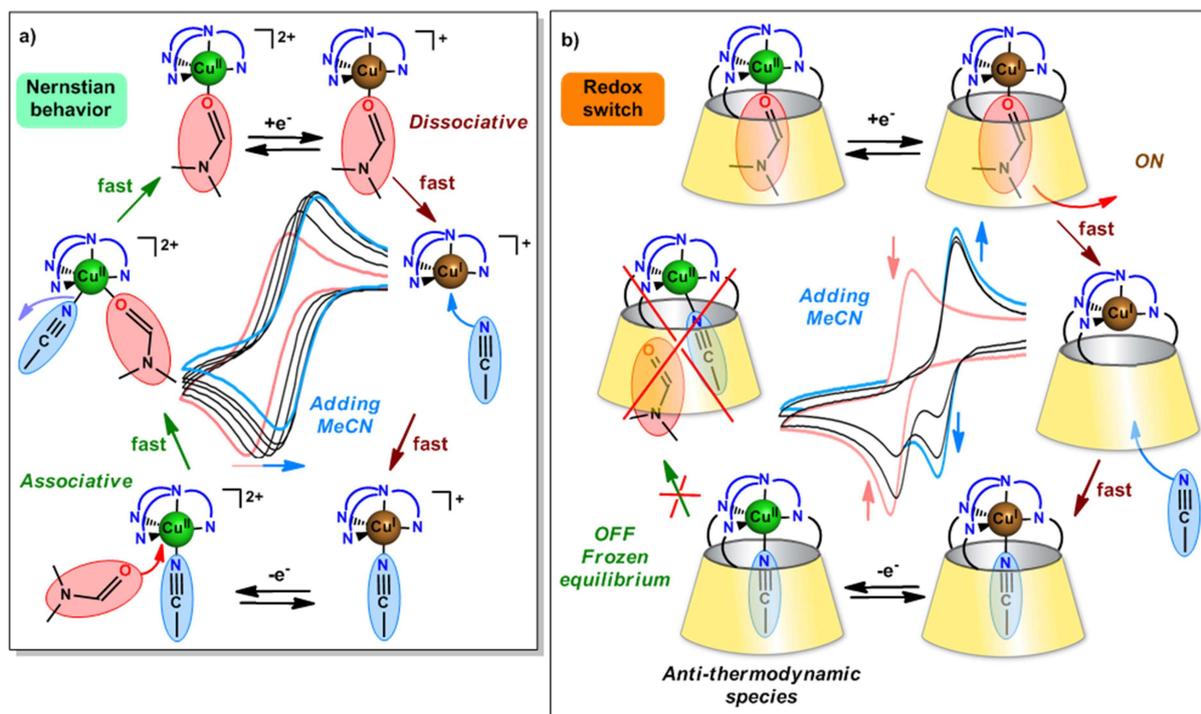


Figure 3.8 Structures RX et caractéristiques hôte-invité du complexe $\text{Cu-calix}[6]\text{tmpa}$, comparées aux complexes cuivriques $\text{calix}[6]\text{tren}$ et $\text{calix}[6]\text{PN}_3$. Adapté de la référence 44.

CHAPITRE III : Immobilisation sur électrode d'or du complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{calix}[6]\text{TMPA-DT})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$

Ainsi, les complexes Cu-calix[6]tmpa présentent des propriétés originales et intéressantes en chimie « hôte-invité » en milieu organique. L'objectif suivant a été de poursuivre les études en milieu aqueux et d'utiliser les propriétés hydrophobes de la cavité calix[6]arène pour une meilleure reconnaissance de molécules invitées. Dans ce cadre, un ligand calix[6]arène hydrosoluble a été récemment synthétisé, par introduction de trois groupements hydrosolubles (ammonium) sur le grand col (Figure 3.9).⁴⁸ La complexation par du Cu(II) a montré que les propriétés redox originales observées en milieu organique étaient conservées en milieu aqueux (déplacement du potentiel, affinité pour l'acétonitrile).⁴⁸ De manière intéressante, une étude par spectroscopies UV-Vis et RPE couplée à des calculs théoriques a démontré une affinité particulière du complexe cuivrique vis-à-vis d'ions fluorures à pH modéré (pH = 6-7) (Figure 3.9).⁴⁹ Cette propriété est d'autant plus remarquable que la détection d'ions F^- en milieu aqueux est difficile du fait leur forte énergie de solvation ($\Delta_r G^0_{\text{hyd}} = -429 \text{ kJ mol}^{-1}$).⁴⁹ Cet effet a été attribué à une désolvatation partielle des fluorures conduisant à une espèce $[\text{F}\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O}]$ stabilisée par interactions faibles dans le cône calix[6]arène.

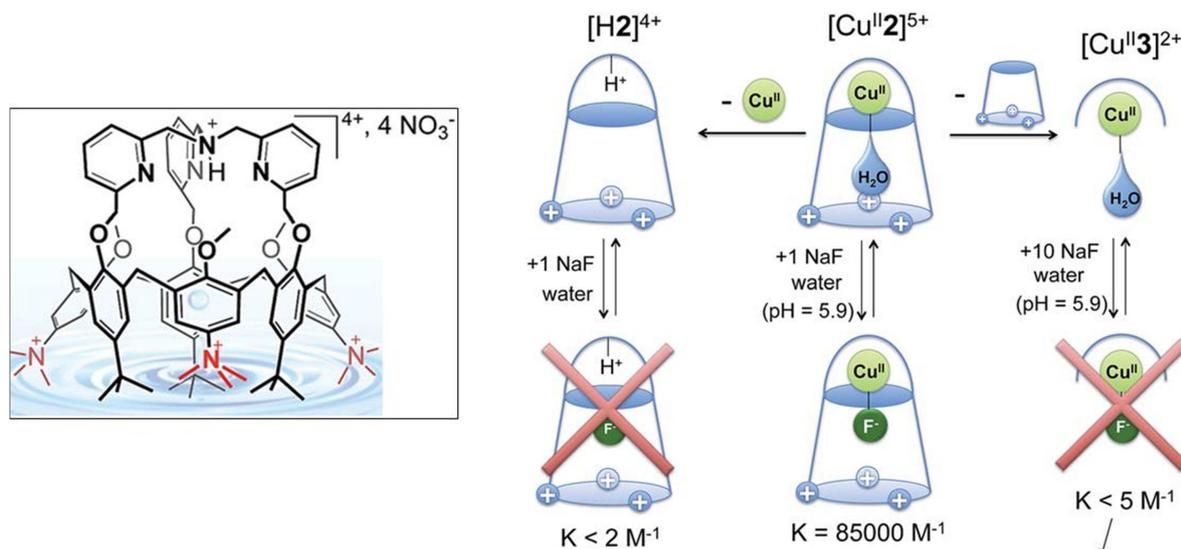


Figure 3.9 Ligand calix[6]tmpa hydrosoluble (gauche) et propriétés de détection du complexe cuivrique vis-à-vis d'ions fluorures. Adapté de la référence 49.

4. Conclusions et objectifs du travail

Les différents travaux menés sur le ligand calix[6]tmpa et ses complexes métalliques ont montré des propriétés originales de coordination conduisant à des comportements tout à fait inédits liés au choix du chapeau tmpa (vs calix[6]tren et calix[6]PN₃):

CHAPITRE III : Immobilisation sur électrode d'or du complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{calix}[6]\text{TMPA-DT})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$

- Complexation couplée d'ions Na^+ et molécules neutres dans la cavité.
- Monoprotonation du ligand du ligand tmpa sur l'amine.
- Complexations d'ions cuivre (+I et +II) dans le chapeau tmpa avec un site de coordination vacant dirigé vers le centre de la cavité hydrophobe. Ce site permet la coordination de molécules neutres polaires mais également d'anions de petite taille.
- Réactivité du complexe cuivreux avec O_2 à l'état solide conduisant à une auto-oxydation.
- Complexes hydrosolubles : maintien des propriétés redox en milieu aqueux et sélectivité vis-à-vis d'ions fluorures.

L'ensemble de ces résultats nous a donc conduit à envisager l'immobilisation d'un complexe Cu-calix[6]tmpa sur électrode. L'objectif a été de mettre au point une procédure reproductible pour l'immobilisation du complexe sur électrode, puis d'étudier les propriétés redox (Cu(II)/Cu(I)) du complexe greffé pour des applications en détection et/ou catalyse. Comme pour le complexe Cu-calix[6]tren greffé (cf Chapitre II), aucun exemple de ce type n'avait été rapporté à notre connaissance avant le début de ce projet. Parmi les nombreuses stratégies de greffage possibles (post-fonctionnalisation, greffage direct du complexe, du ligand...), nous nous sommes intéressés à celle basée sur le greffage par voie électrochimiquement assistée utilisant des molécules porteuses de un ou plusieurs groupements dithiolanes pour former des monocouches auto-assemblées.¹⁹ En effet, cette méthode a démontré des aspects en bonne adéquation avec le complexe calix[6]tmpa à greffer : (i) bonne reproductibilité du greffage, (ii) suivi *in-situ* par voltammétrie, (iii) faible concentration en complexe nécessaire (μM), (iv) relative facilité de mise en œuvre.

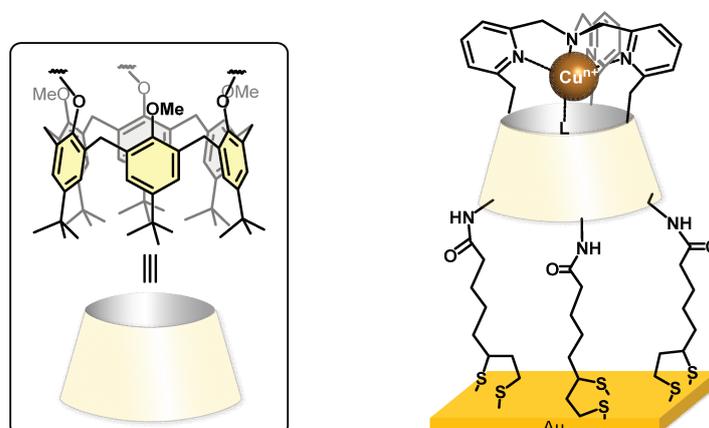


Figure 3.10 : Complexe Cu-calix[6]tmpa à terminaisons dithiolanes greffé sur or.

CHAPITRE III : Immobilisation sur électrode d'or du complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{calix}[6]\text{TMPA-DT})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$

Dans cette optique, nous avons donc entrepris, en collaboration avec B. Colasson et O. Reinaud (Université Paris Descartes) la synthèse et l'immobilisation du complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{calix}[6]\text{tmpa-DT})]^+$ sur électrode, la synthèse du ligand étant effectuée par nos collaborateurs. Le ligand présente trois bras dithiolanes sur le grand col introduits par réaction entre l'acide thioctique et le ligand calix[6]tmpa tris-amine (Figure 3.10). La formation du complexe Cu^{I} a été effectuée en milieu organique. Le complexe greffé sur électrode a été caractérisé par des études électrochimiques.

CHAPITRE III : Immobilisation sur électrode d'or du complexe [Cu^I(calix[6]TPMPA-DT)(CH₃CN)]⁺

Références

- (1) Nuzzo, R. G.; Allara, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4481.
- (2) Love, J. C.; Estroff, L. A.; Kriebel, J. K.; Nuzzo, R. G.; Whitesides, G. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1103.
- (3) Mandler, D.; Kraus-Ophir, S. *J. Solid State Electrochem.* **2011**, *15*, 1535.
- (4) Ulman, A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1533.
- (5) A. Ulman *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1533.
- (6) Bain, C. D.; Biebuyck, H. A.; Whitesides, G. M. *Langmuir* **1989**, *5*, 723.
- (7) Paik, W.-k.; Eu, S.; Lee, K.; Chon, S.; Kim, M. *Langmuir* **2000**, *16*, 10198.
- (8) Zhang, X.; Du, X.; Huang, X.; Lv, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9248.
- (9) Balland, V.; Hureau, C.; Cusano, A. M.; Liu, Y.; Tron, T.; Limoges, B. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7186.
- (10) Alodhayb, A.; Saydur Rahman, S. M.; Rahman, S.; Valluru, G. K.; Georghiou, P. E.; Beaulieu, L. Y. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2014**, *203*, 766.
- (11) S. Zhang, L. E. *J. Org. Chem* **2005**, *70*, 9874.
- (12) Zhang, S.; Echegoyen, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 791.
- (13) Kim, J.; Kim, Y.; Baek, K.; Ko, Y. H.; Kim, D.; Kim, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8389.
- (14) Cormode, D. P.; Evans, A. J.; Davis, J. J.; Beer, P. D. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 6532.
- (15) Kitagawa, K.; Morita, T.; Kimura, S. *Langmuir* **2005**, *21*, 10624.
- (16) Ma, X.; Xue, Y.; Dai, L.; Urbas, A.; Li, Q. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, *2013*, 2682.
- (17) Zhang, H.-X.; Sasaki, Y.; Abe, M.; Zhang, Y.; Ye, S.; Osawa, M.; Uosaki, K. *J. Electroanal. Chem.* **2014**, *714-715*, 51.
- (18) Zhang, H. X.; Abe, M.; Zhang, Y.; Li, G.; Ye, S.; Osawa, M.; Sasaki, Y. *Langmuir* **2013**, *29*, 10110.
- (19) Sahli, R.; Fave, C.; Raouafi, N.; Boujlel, K.; Schollhorn, B.; Limoges, B. *Langmuir* **2013**, *29*, 5360.
- (20) Ganesh, V.; Calatayud Sanz, M. P.; Mareque-Rivas, J. C. *Chem. Commun.* **2007**, 804.
- (21) Ganesh, V.; Calatayud Sanz, M. P.; Mareque-Rivas, J. C. *Chem. Commun.* **2007**, 5010.
- (22) Ivashenko, O.; van Herpt, J. T.; Feringa, B. L.; Rudolf, P.; Browne, W. R. *J. Phys. Chem. C* **2013**, *117*, 18567.
- (23) Marten, J.; Erbe, A.; Critchley, K.; Bramble, J. P.; Weber, E.; Evans, S. D. *Langmuir* **2008**, *24*, 2479.
- (24) Weidner, T.; Bretthauer, F.; Ballav, N.; Motschmann, H.; Orendi, H.; Bruhn, C.; Siemeling, U.; Zharnikov, M. *Langmuir* **2008**, *24*, 11691.
- (25) Kunze, J.; Leitch, J.; Schwan, A. L.; Faragher, R. J.; Naumann, R.; Schiller, S.; Knoll, W.; Dutcher, J. R.; Lipkowski, J. *Langmuir* **2006**, *22*, 5509.
- (26) Clegg, R. S.; Hutchison, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5319.
- (27) Sabapathy, R. C.; Bhattacharyya, S.; Leavy, M. C.; Cleland, W. E.; Hussey, C. L. *Langmuir* **1998**, *14*, 124.
- (28) Ma, F.; Lennox, R. B. *Langmuir* **2000**, *16*, 6188.
- (29) Meunier-Prest, R.; Legay, G.; Raveau, S.; Chiffot, N.; Finot, E. *Electrochim. Acta* **2010**, *55*, 2712.
- (30) Diao, P.; Hou, Q.; Guo, M.; Xiang, M.; Zhang, Q. *J. Electroanal. Chem.* **2006**, *597*, 103.
- (31) Riepl, M.; Mirsky, V. M.; Wolfbeis, O. S. *Mikrochim. Acta* **1999**, *131*, 29.
- (32) Blackman, A. G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, *2008*, 2633.
- (33) Jacobson, R. R.; Tyeklar, Z.; Farooq, A.; Karlin, K. D.; Liu, S.; Zubieta, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3690.
- (34) Lee, J. Y.; Karlin, K. D. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2015**, *25*, 184.
- (35) Kakuda, S.; Rolle, C. J.; Ohkubo, K.; Siegler, M. A.; Karlin, K. D.; Fukuzumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**.

CHAPITRE III : Immobilisation sur électrode d'or du complexe [Cu^I(calix[6]TMPA-DT)(CH₃CN)]⁺

- (36) Lee, J. Y.; Peterson, R. L.; Ohkubo, K.; Garcia-Bosch, I.; Himes, R. A.; Woertink, J.; Moore, C. D.; Solomon, E. I.; Fukuzumi, S.; Karlin, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9925.
- (37) Kieber-Emmons, M. T.; Ginsbach, J. W.; Wick, P. K.; Lucas, H. R.; Helton, M. E.; Lucchese, B.; Suzuki, M.; Zuberbühler, A. D.; Karlin, K. D.; Solomon, E. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4935.
- (38) Karlin, K. D.; Itoh, S. *Copper Oxygen Chemistry*; Wiley, 2011.
- (39) Maiti, D.; Fry, H. C.; Woertink, J. S.; Vance, M. A.; Solomon, E. I.; Karlin, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 264.
- (40) Asahi, M.; Yamazaki, S.; Itoh, S.; Ioroi, T. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 10705.
- (41) Thorseth, M. A.; Letko, C. S.; Rauchfuss, T. B.; Gewirth, A. A. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 6158.
- (42) Orain, C.; Porrás-Gutiérrez, A. G.; Evoung Evoung, F.; Charles, C.; Cosquer, N.; Gomila, A.; Conan, F.; Le Mest, Y.; Le Poul, N. *Electrochem. Commun.* **2013**, *34*, 204.
- (43) Zeng, X.; Coquiere, D.; Alenda, A.; Garrier, E.; Prange, T.; Li, Y.; Reinaud, O.; Jabin, I. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6393.
- (44) Le Poul, N.; Le Mest, Y.; Jabin, I.; Reinaud, O. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2097.
- (45) Thiabaud, G.; Guillemot, G.; Schmitz-Afonso, I.; Colasson, B.; Reinaud, O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 7383.
- (46) Izzet, G.; Zeng, X.; Akdas, H.; Marrot, J.; Reinaud, O. *Chem. Commun.* **2007**, 810.
- (47) Le Poul, N.; Douziech, B.; Zeitouny, J.; Thiabaud, G.; Colas, H.; Conan, F.; Cosquer, N.; Jabin, I.; Lagrost, C.; Hapiot, P.; Reinaud, O.; Le Mest, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17800.
- (48) Thiabaud, G.; Brugnara, A.; Carboni, M.; Le Poul, N.; Colasson, B.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2500.
- (49) Brugnara, A.; Topić, F.; Rissanen, K.; Lande, A. d. I.; Colasson, B.; Reinaud, O. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3897.

Electrochemically-assisted immobilization of a cuprous supramolecular complex as self-assembled monolayers onto gold electrodes

F. Evoung-Evoung,^a Y. Le Mest,^a O. Reinaud,^b B. Colasson,^b N. Le Poul^a

^a UMR CNRS 6521, Université de Bretagne Occidentale, 6 Avenue Le Gorgeu, CS 93837, 29238 Brest, France.

^b Laboratoire de Chimie et de Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, CNRS UMR 8601, 45 rue des Saints-Pères, 75006 Paris, France.

Abstract

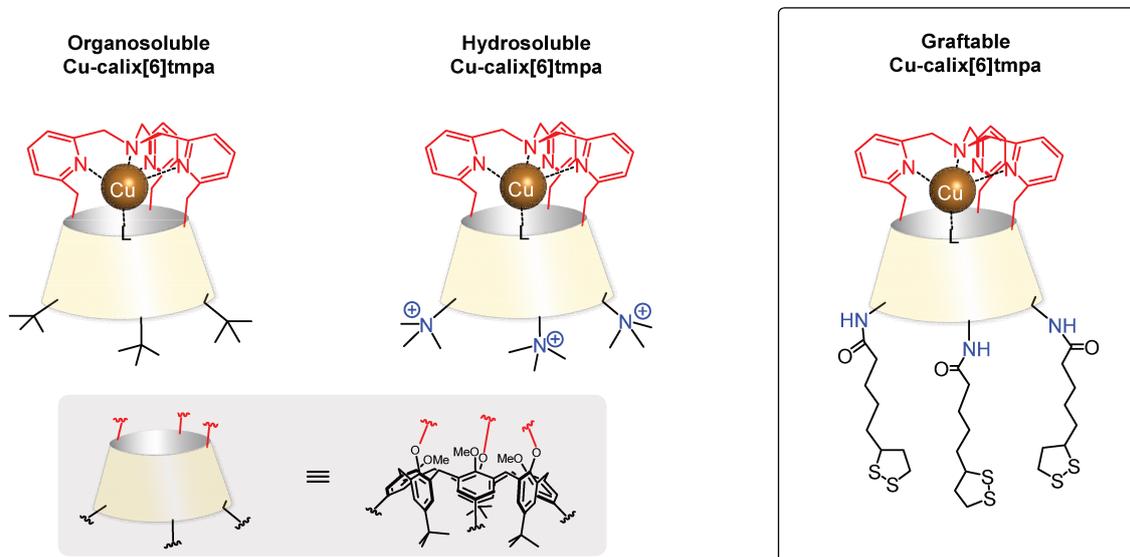
Calix[6]azacryptand copper(I) complexes bearing dithiolane anchoring groups were immobilized as self-assembled monolayers onto gold by electrochemical polarization. The surface-immobilized complex displays a well-defined quasi-reversible redox system associated to the Cu(II)/Cu(I) redox process in organic and aqueous solvents. Specific response of the grafted complex to fluoride anions was detected by voltammetry.

Introduction

Surface patterning with redox metal complexes remains a challenging topic since many multifunctional devices can be envisaged owing to structural, redox, spectroscopic properties in various domains (sensing, catalysis, molecular electronics, molecular machinery...).^{1,2,3} Most of redox metal complexes have been immobilized as self-assembled monolayers (SAMs) on gold electrodes by ligand functionalization with sulfur groups (thiol, dithiolane, thioether) because of their high affinity for metals (Au, Ag, Pt).⁴ Main studies on electrodes modified with SAMs of metal complexes have essentially focused on ferrocene-terminated derivatives, since ferrocene is an ideal redox probe characterized by fast electron transfer kinetics and good stability.^{1,5-9} This has led to a better understanding of how SAMs structure impacts electron transfer and electrochemical responses. In few cases, ferrocene was coupled to another specific moiety (organic cavity for example) to probe electrostatic interactions changes on the surface in response to a stimulus (ion complexation, pH...).^{10,11,12} Metal complexes with an open coordination sphere have been less extensively immobilized of

Manuscript in preparation

surfaces, despite their well-known properties in catalysis and sensing.^{1-3,12-21} One main reason is the poor stability of these complexes due to reactions between thiol or disulfide groups and metal ions. Three strategies have been classically considered for the immobilization of redox metals complexes as SAMs¹: (i) direct grafting of the complex on the surface; (ii) grafting of the ligand followed by metalation and (iii) post-functionalization such as azide-alkyne click reaction or acyl chloride – amine condensation. Most of studies have been based on the first two methods, especially with Au-S systems because of the relative easiness of procedure (simple dipping). Interestingly, an alternative method based on the electrochemical polarization of a gold electrode for the direct grafting of ferrocene-terminated dithiolane species was recently reported.²² According to the authors, this method offers several advantages such as a fast reaction, *in situ* monitoring, low substrate concentration (μM) and stronger Au-S binding. Indeed, dithiolane compounds are very appealing in comparison to thiols and disulfides because: (i) they are generally more robust and easy to handle, (ii) their grafting is favored by a chelate effect which strengthens the stability of monolayers, (iii) the presence of groups amide chain improves lateral stability of the monolayers by hydrogen bonding.²³⁻²⁷



Scheme 1. Cu-calix[6]tmpa derivatives previously described (left) and studied in this work (right)

Our group has recently described a unique example of a copper complex coupled a calix[6]arene cavity immobilized as SAMs on gold by electroclick post-functionalization.²⁸ The Cu-calix[6]azacryptant complex was shown to be specifically sensitive to aliphatic

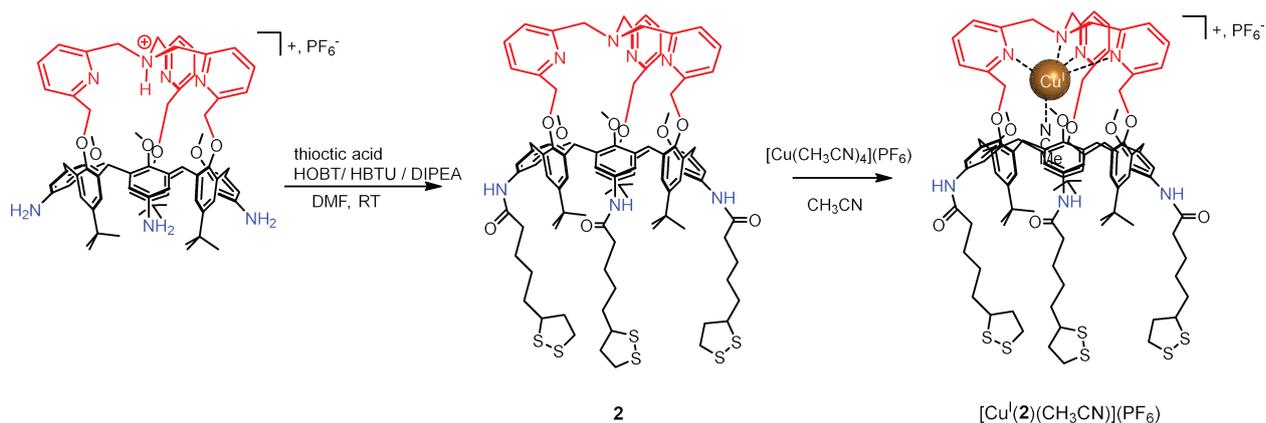
Manuscript in preparation

amines in aqueous media owing to cavity effects. In the pursue to this work, we present here the grafting of a N-functionalized calixarene copper(I) complex bearing a tmpa cap (tmpa = tris(methylpyridine)amine²⁹), hence namely $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{tmpa})]^+$ (Scheme 1).³⁰ This complex has shown unclassical guest exchange properties associated to cavity effects in both organic and aqueous solvents.³¹⁻³⁴ Moreover, it is sensitive to dioxygen at solid state.³⁵ Noticeably, the Cu-TMPA analogous complex has been grafted as SAMs or in a matrix on electrode to perform electrocatalytic reactions (dioxygen reduction, nitrite ions reduction)^{17,36} and for the detection of anions (cyanide).³⁷ Thus, the present study aims at synthesizing a calix[6]TMPA ligand bearing graftable dithiolane moieties (compound **2**) and immobilize it copper(I) complex as self-assembled monolayers onto a gold electrode by the electrochemically polarization grafting strategy described above. As preliminary results voltammetric studies in water of the grafted complex have been carried out to illustrated cavitory effects.

Results and discussion

1. Ligand **2** and $[\text{Cu}^{\text{I}}(\mathbf{2})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$ complex : syntheses and characterizations

Synthesis of the tris-dithiolane calix[6]TMPA ligand **2** is carried out starting from the previously described tris-amino calix[6]TMPA ligand **1** by reaction with thioctic acid at 0° C (Scheme 2). Electron-Spray Ionization mass spectrometry and NMR spectroscopy attests for the formation of ligand **2**.



Scheme 2. Syntheses of ligand **2** and complex $[\text{Cu}(\mathbf{2})(\text{CH}_3\text{CN})](\text{PF}_6)$.

The ^1H NMR spectrum taken in different solvents is quite broad and/or complicated even at elevated temperature (Figure 1). This is attributed to the existence of several

Manuscript in preparation

conformations in which one or two aromatic units are flipped upside down as it has already been observed for an analogous ligand.³⁸

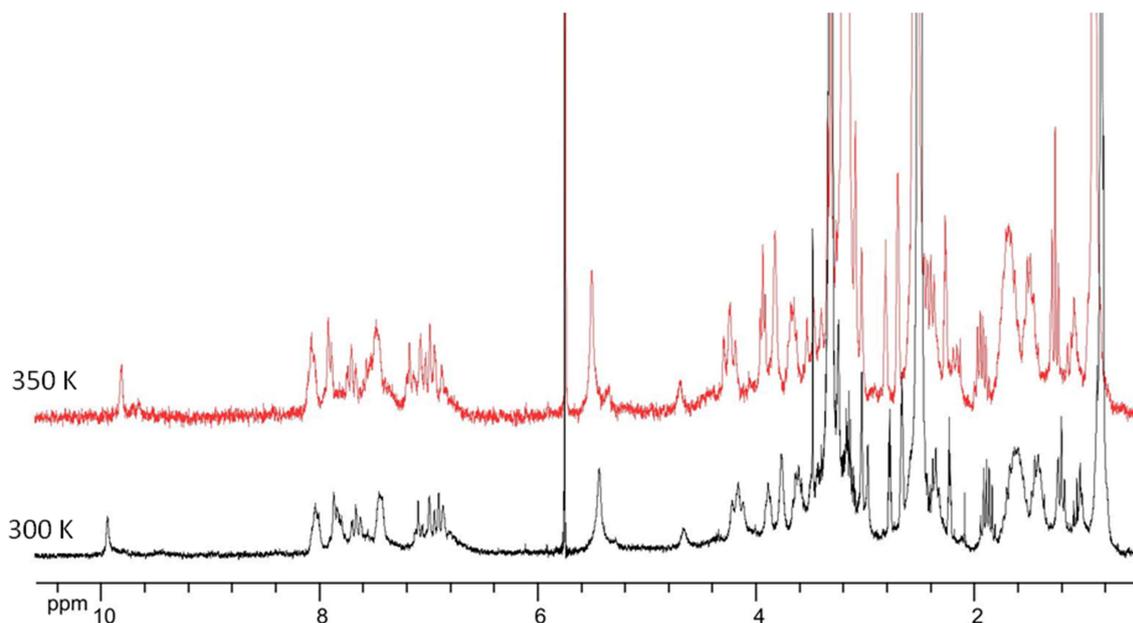


Figure 1. ^1H NMR spectra of the ligand at $T=$ 300 K and 350 K (DMSO- d_6 , 250 MHz).

As shown in Figure 2A, cyclic voltammetry of the ligand **2** in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ under argon is characterized by an irreversible oxidation peak at $E_{\text{pa}} = 0.8$ V vs Fc. Addition of one equivalent of $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4](\text{PF}_6)$ leads to immediate disappearance of this peak and concomitant growth of a quasi-reversible system at $E^0 = 0.04$ V vs Fc (*ca.* 0.46 V vs Ag/AgCl) with $\Delta E_{\text{p}} = 130$ mV at $\nu = 0.1$ V/s (Figure 2B). No signal is detected at 0.65 V vs Fc meaning that the reaction between $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4](\text{PF}_6)$ and **2** is quantitative. Thus, the quasi-reversible system at 0.04 V can be ascribed to the Cu(I)-Cu(II) redox process for the cuprous calix[6]arene complex. The value of the standard potential (0.04 V vs Fc) is almost identical to that obtained for the hexa-tertbutyl parent complex, $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{TMPA})(\text{MeCN})]^+$ ($E^0 = 0.05$ V vs Fc) in the same experimental conditions (Scheme 1).³³ It thus confirms the formation of $[\text{Cu}(\mathbf{2})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$. Variation of the scan rate displays a linear dependence of anodic and cathodic peak currents with $\nu^{1/2}$ as expected for a diffusion-limited process.

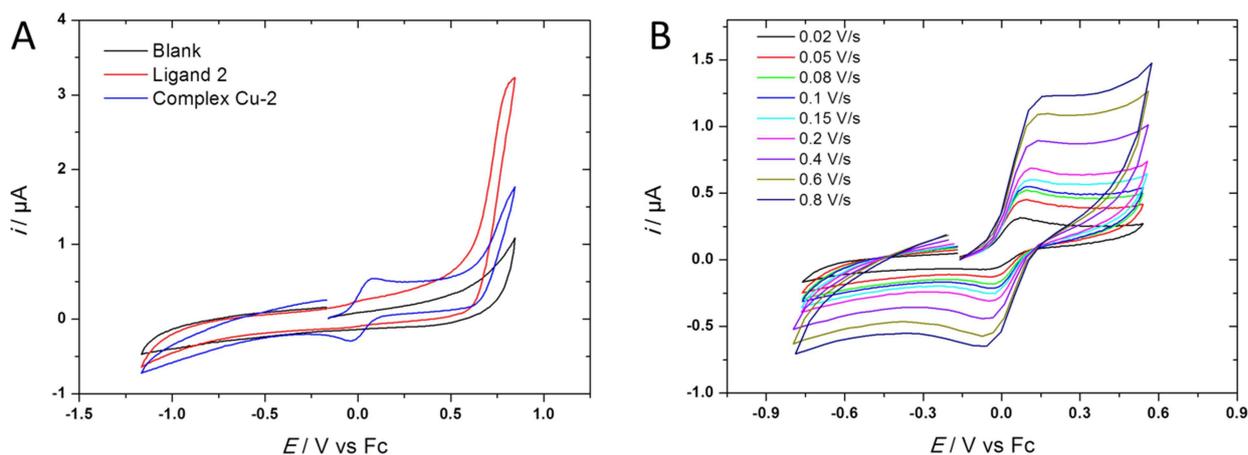
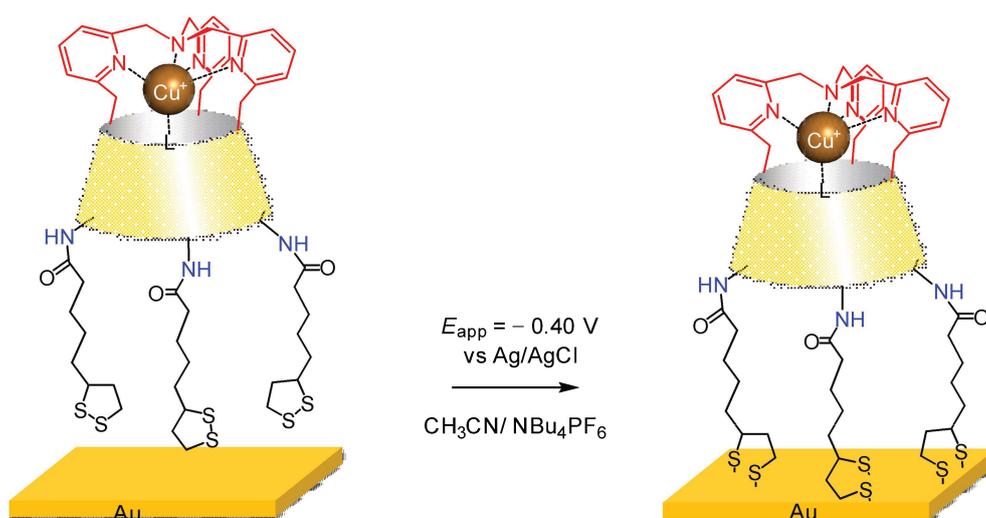


Figure 2. A) CVs ($v = 0.1$ V/s, $E / \text{V vs Fc}$) at a Pt working electrode in $\text{CH}_3\text{CN} / \text{NBu}_4\text{PF}_6$ 0.1 M. of **2** (red curve) and addition of 1 equiv. of $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]^+$ (blue curve) ($C = 0.1$ mM); Back curve : blank solution, B) CVs of $[\text{Cu}(\mathbf{2})(\text{CH}_3\text{CN})_4]^+$ at various scan rates ($0.02 \text{ V/s} < v < 0.8 \text{ V/s}$).

2. Electrochemical grafting of $[\text{Cu}^{\text{I}}(\mathbf{2})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$ onto a gold electrode.

Immobilization of $[\text{Cu}(\mathbf{2})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$ is performed by electrochemical polarization of a freshly prepared modified electrode in a solution of the Cu(I) complex (1 μM) in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ 0.1 M under argon (Scheme 3). As shown in Figure 3A, the grafting is monitored by cyclic voltammetry. A progressive growth of both anodic and cathodic peak currents is observed at *ca.* $E = 0.2 \text{ V vs Ag/AgCl}$, which can be assigned to the Cu(I)/Cu(II) redox process of the immobilized complex. Increase of the current is found to be higher for the anodic peak than for the cathodic peak. Such effect was previously observed for the electroclick grafting of a copper complex bearing a ferrocenyl group on a modified azido-thiol gold electrode. It was ascribed to the combination of both surface-bound and diffusing Cu-complex redox signals.³⁹ Here, such explanation is unlikely due to the lower concentration in Cu-**2** complex in solution (1 μM) as well as a lower diffusion coefficient. Probably, ion compensation upon charge transfer is more facilitated for the oxidation process than reduction.. After 180 cycles, the current intensities stop increasing. Plots of the cathodic peak current (i_{pc}) values against time allow estimating the kinetics of grafting, by assuming that surface coverage is proportional to the cathodic peak current. As shown in Figure 2B, the experimental values match well with a theoretical curve that assumes a pseudo-first order reaction for $k = 0.004 \text{ s}^{-1}$.



Scheme 3. Electrochemical grafting of $[\text{Cu}(\text{2})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$ onto gold ($\text{L} = \text{CH}_3\text{CN}$).

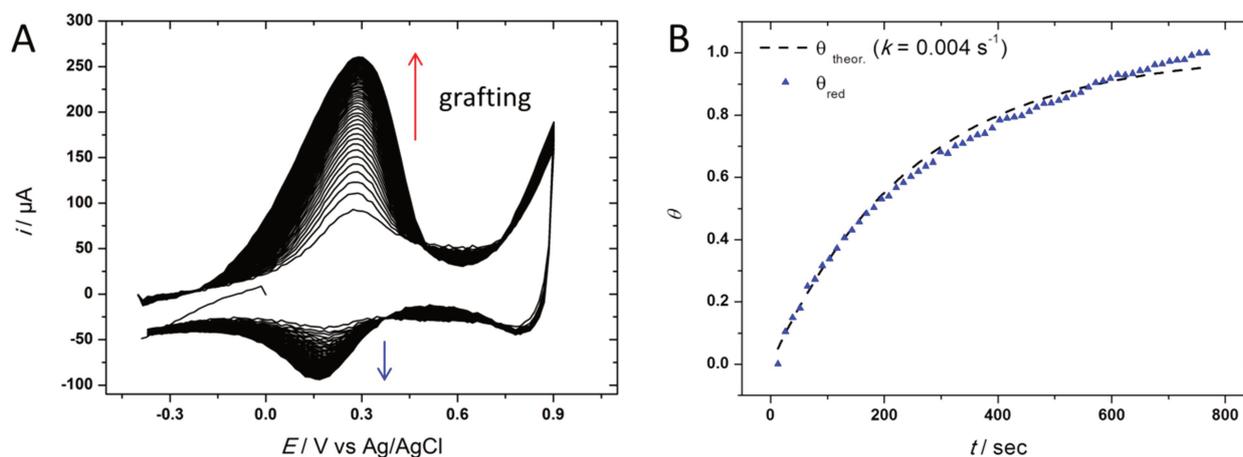


Figure 3. A) CVs ($\nu = 10 \text{ V/s}$, 180 cycles with hold for 13 sec at -0.4 V) obtained during the electrochemical grafting of $[\text{Cu}(\text{2})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$ ($1 \mu\text{M}$) onto gold in $\text{CH}_3\text{CN} / \text{NBu}_4\text{PF}_6$ 0.1 M . B) Corresponding surface coverage values from anodic cathodic (blue triangles) parts of the CV during the grafting. Dotted line: simulated curve obtained for a Langmuir pseudo-first order adsorption with $k = 0.004 \text{ s}^{-1}$.

3. Redox behavior of the grafted $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{2})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$ complex in organic solvents.

After thorough washing with acetonitrile, the modified electrode has first been studied by cyclic voltammetry in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ 0.1 M . The voltammogram shows no signal on the $[-0.6\text{V} \text{ to } 0.7 \text{ V}]$ potential range whatever the scan rate (not shown). However, studies in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ 0.1 M were more fruitful (Figure 4A). The CV

Manuscript in preparation

response displays a reversible system at $E^0 = 0.14$ V vs Ag/AgCl ($\Delta E_p = 140$ mV at 0.05 V.s⁻¹), a value close to that found for the system appearing during the grafting (*ca.* 0.2 V, Figure 3A). This means that the species which is grafted has not evolved after the grafting. Plots of anodic and cathodic peak current against scan rate display a linear trend with a slight decrease of the slope at high scan rate. This is typical of a surface-controlled process with sluggish electron-transfer.

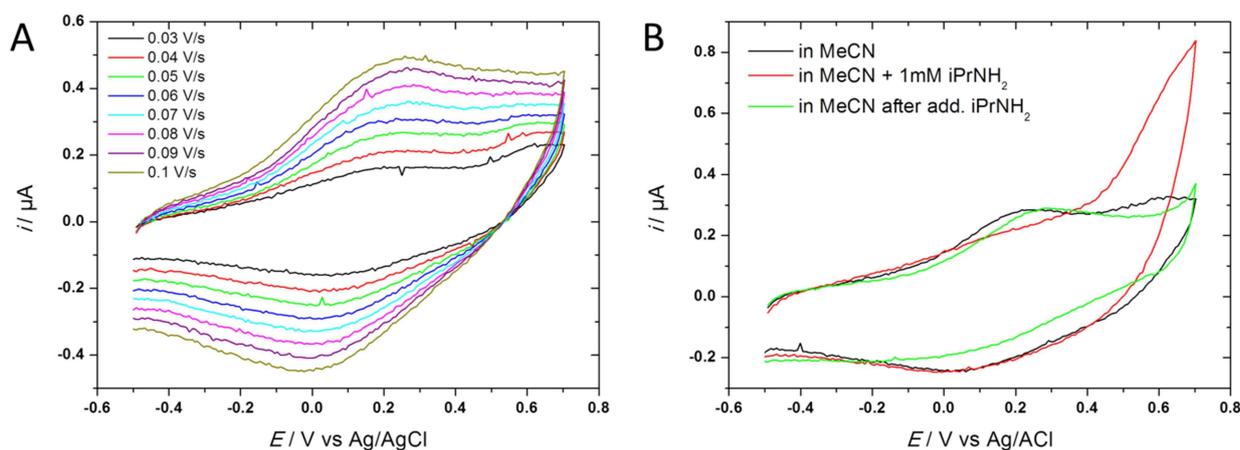


Figure 4. A) CVs (0.02 V/s $< \nu < 0.1$ V/s, E / V vs Ag/AgCl) at a modified-[Cu(2)(CH₃CN)]⁺ gold electrode in CH₃CN / NBu₄PF₆ 0.1 M. B) CVs ($\nu = 0.05$ V/s, E / V vs Ag/AgCl) at a modified-[Cu(2)(CH₃CN)]⁺ gold electrode in CH₃CN / NBu₄PF₆ 0.1 M before (black) and after (red) addition of *i*PrNH₂ (1 mM). Green curve: CV in CH₃CN/NBu₄PF₆ 0.1 M after voltammetric studies in acetonitrile solution containing *i*PrNH₂.

Subtraction of baseline current allows the determination of the full-widths at half peak ($\Delta E_{p,1/2} = 380$ mV and 490 mV, respectively) for the anodic and cathodic peaks at 0.05 V/s. These values are far from the reversible case (90.6 mV at 298 K) and suggest high repulsive interactions between redox centers on the surface assuming a Frumkin isotherm model. Integration of the cathodic peak current at 0.05 V/s yields the surface concentration. The calculated value ($\Gamma = 1.4 \cdot 10^{-11}$ mol.cm⁻²) is relatively low in comparison to ferrocene-terminated analogous systems ($1.5 \cdot 10^{-10} < \Gamma < 6 \cdot 10^{-10}$ mol.cm⁻²).⁷ If one assumes that the Cu-2 complex roughly as a sphere of 19 Å diameter,³² thus the theoretical surface concentration should be approximately $\Gamma_{\text{theo}} = 4.3 \cdot 10^{-11}$ mol.cm⁻² with 3D compacity in a face-centred cubic arrangement ($\Gamma_{\text{theo}} = 4.0 \cdot 10^{-10}$ mol.cm⁻² for ferrocene systems). Hence, the low value of Γ for Cu-2 can be undoubtedly ascribed to the large size of the Cu complex. Additionally electrostatic

Manuscript in preparation

repulsions between charge complexes and ungrafted dithiolane arm may hinder the complex immobilization.

When comparing to the redox features of the diffusing $[\text{Cu}^{\text{I}}(\mathbf{2})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$ in acetonitrile, it appears clearly that the standard potential value is decreased by 320 mV ($E^0 = 0.46$ V vs Ag/AgCl for the freely diffusing species). Such decrease was not expected on the basis of previous studies reporting immobilized redox systems. Indeed, it is usually observed that the potential increases when the species is grafted, due to a local environment which disfavours charge compensation at the higher redox state. For instance, $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{TMPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ is reduced at $E^0 = -0.34$ V vs SCE in aqueous media (pH=7) when freely diffusing,⁴⁰ and at $E^0 = -0.01$ V vs SCE when immobilized in a matrix on graphitic electrodes.⁴¹ Hence, the decrease of the potential value for $[\text{Cu}^{\text{I}}(\mathbf{2})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$ depicts a destabilization of the Cu(I) redox state and/or stabilization of the Cu(II) state. Here, the effect might be geometrical: grafting of the dithiolane arms may force lone pairs from oxygen atoms at the upper rim to stand closer to the metal center. Since electron density rises, the Cu(I) complex is less stabilized and the redox potential decreases.

Host-guest chemistry was then investigated in this solvent using isopropylamine in mM concentration as ligand. As shown in Figure 4B, addition induces a decrease of the anodic peak at 0.2 V with concomitant appearance of a new peak at 0.6 V. Noticeably, the reduction peak does not significantly vary. After rinsing with acetonitrile, the electrode displays partly the initial signal (anodic peak at 0.2 V) in an amine-free solution (Figure 4B, green curve). Such behavior is consistent with an exchange of neutral ligand at Cu(I) redox state, i.e. acetonitrile against amine. The new anodic peak, at 0.6 V may be ascribed to the oxidation of either the grafted Cu(I)-amino complex, and/or free amine on gold electrode.

4. Redox behavior of the grafted $[\text{Cu}^{\text{I}}(\mathbf{2})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$ complex in aqueous solvents.

Voltammetric studies of the grafted complex were also performed in aqueous solvents. As first experiments, studies in absence of coordinating anions were carried out in $\text{KNO}_3/0.1$ M (pH = 5.4). Figure 5A displays the CVs at different scan rates. A low-intensity reversible system is detected at $E^0 = 0.20$ V vs Ag/AgCl with 80 mV peak separation at 0.1 V/s. Plots of peak current against scan rate follow a linear trend

Manuscript in preparation

(Figure 5B). This data seems to indicate that an acetonitrile ligand is still coordinated to the metal ion ($E^0 = 0.14$ V vs Ag/AgCl in CH₃CN/NBu₄PF₆).

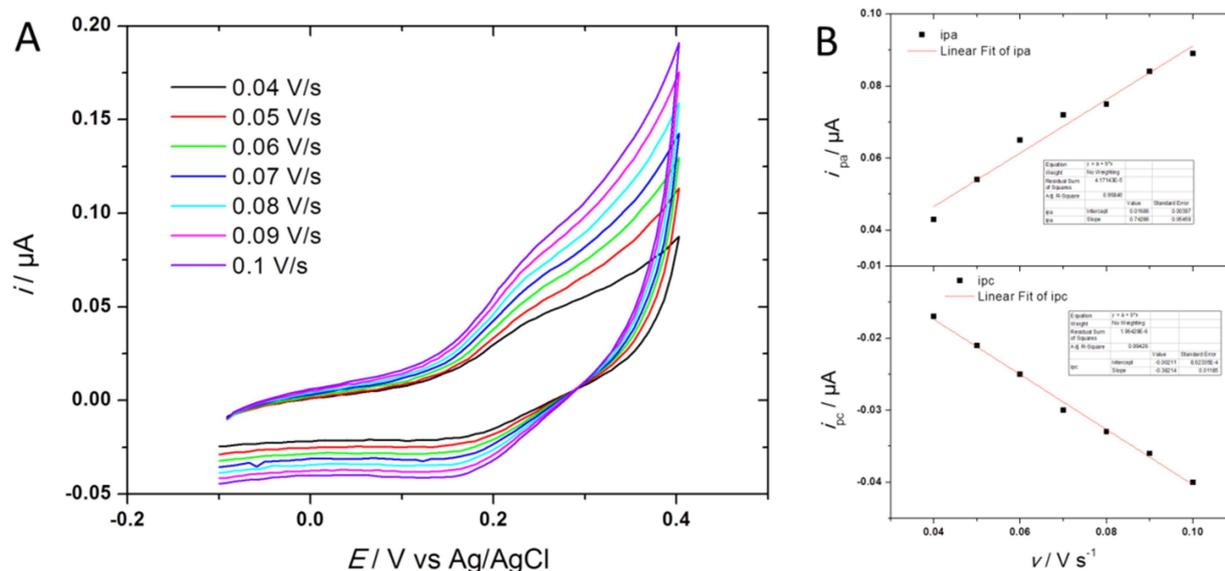


Figure 5. A) CVs ($0.04 \text{ V/s} < v < 0.1 \text{ V/s}$, $E / \text{V vs Ag/AgCl}$) at a modified-[Cu(2)(CH₃CN)]⁺ gold electrode in H₂O / KNO₃ 0.1 M (pH=5.4). B) Corresponding plots of i_{pa} and i_{pc} vs v .

We then performed the experiments at pH=9.7 in HEPES buffer solution. Slight modifications appeared after addition of 10 mM of KF: shift by ca.30 mV of the reduction peak and slight decrease of the peak anodic and cathodic peak currents. Further addition did not modify the CV. This behavior may be ascribed to fluoride coordination to Cu(II) as previously reported with the hydrosoluble complex.

Metal-calix[6]arene complexes are known for being excellent amine receptors.⁴² For instance, a Zn-calix[6]tren complex was shown to specifically allow alkylamine detection in solution.⁴³ More recently, a Cu-calix[6]tren immobilized as SAMs by electroclick on gold displayed sensing properties owing to the supramolecular interactions between the calix[6]arene cone and the aliphatic chain in supplement to the metal-amine coordinating bond.²⁸ Addition of heptylamine was then carried out on a [Cu^I(2)(CH₃CN)]⁺ modified gold electrode in basic medium (HEPES buffer pH=9.7) to ensure the neutral form of the amine, as previously done with a grafted Cu-calix[6]tren complex. As shown in Figure 6A, a negative shift of both cathodic and anodic peaks is observed starting from the Cu(II) redox state (a pre-equilibrium time of 20 seconds was applied). Free amine is also detected at 0.5 V vs Ag/AgCl. This result can be ascribed to the coordination of the amine to the copper centre as depicted in Scheme 4.

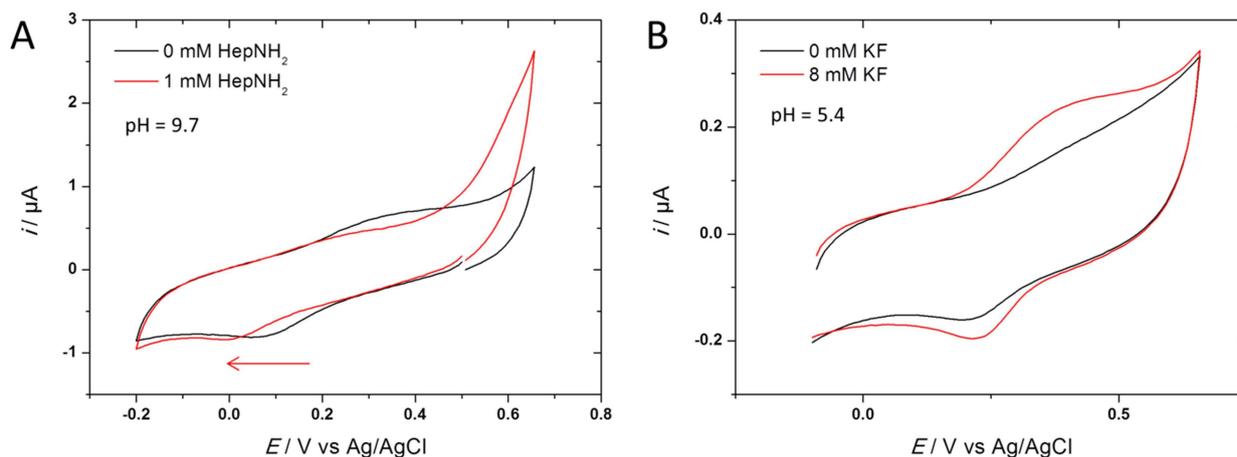


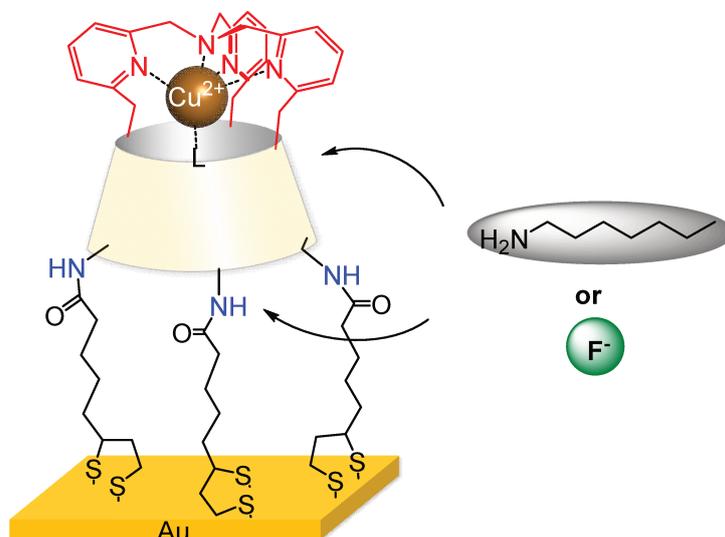
Figure 5 A) CVs ($\nu = 0.1$ V/s, E / V vs Ag/AgCl) at a modified- $[\text{Cu}(\mathbf{2})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$ gold electrode in $\text{H}_2\text{O} / \text{KNO}_3$ 0.1 M before (black) and A) after (red) addition of heptylamine (1 mM) (pH = 9.7, HEPES 0.1 M); B) before (black) and after (blue) addition of KF (10 mM) (pH = 5.4).

Addition of fluorides to the grafted copper complex was also carried out since Cu ions are prone to coordinate such anions. Another reason is a recent report on a hydrosoluble Cu-calix[6]tmpa complex which showed high affinity for fluoride anions in water due to the presence of the calixarene cone.³¹ As shown in Figure 5B, an increase of the peak current associated to fluoride addition (8 mM) was detected by voltammetry. Interestingly, the cathodic peak is slightly moved positive upon addition of KF. To ascertain that the observed effect is ascribed to fluoride coordination to copper, and not structural changes of monolayer, the same tests were performed with two other analogous systems. The first one is a hexyl-ferrocene redox molecule bearing a terminal dithiolane moiety which can be grafted by the electrochemically-assisted procedure. The second one is an analogous Cu complex bearing a tmpa core but without a calix[6]arene moiety. It can be grafted according to an electroclick method previously described. Conversely to Cu-2, no modification of the CV could be observed for both of these systems. It thus strongly suggests that the modification of the CV for Cu-2 is due to fluoride coordination to the copper centre.

For these ligand exchange reactions, two different pathways can be considered. The first one involves the coordination of the substrate via the lower rim of the calixarene cone. This seems likely to happen if the amido arms do not hinder the motion of the amine (i.e. one of the three arms is not coordinated). Another possibility is the unbinding of one pyridyl

Manuscript in preparation

group on the cap and coordination of the amine by the upper rim of the calixarene. In that specific case, solvent molecules (H_2O) can complete the coordination sphere if necessary.



Scheme 4. Possible pathways for the coordination of heptylamine or fluoride anions to the grafted Cu-calix[6]tampa complex ($\text{L} = \text{CH}_3\text{CN}$).

Conclusions

In summary, this study reports the synthesis and the immobilization of a Cu(I) - calix[6]arene complex bearing a tripodal 4-aza tampa cap at the small rim and three terminated-dithiolane moieties at the large rim. Prior to complexation, the ungrafted Cu(I) complex displays similar redox properties as its analogous Cu-calix[6]tampa complex in acetonitrile, which indicates that dithiolane arms do not interfere with Cu centre. The supramolecular complex has been immobilized as self-assembled monolayers onto gold by electrochemical polarization of the electrode, allowing *in-situ* monitoring of the kinetics of grafting. In electroactive-free organic and aqueous solution, the nitrile-grafted complex displays a well-defined quasi-reversible redox system associated to the Cu(II)/Cu(I) redox process. Ligand exchange was shown to be easily detectable by cyclic voltammetry for neutral (primary amine) and anionic (fluoride species). Hence, these results fully demonstrate that direct immobilization of a redox-metal supramolecular complex can be alternatively performed on gold surfaces by electrochemical polarization of the electrode. Such strategy will be of interest for the future grafting of analogous supramolecular species.

Experimental section

Materials and methods

Most of the reactions were performed under an inert atmosphere. Anhydrous CHCl_3 , CH_2Cl_2 , CH_3CN and CH_3OH were obtained commercially or distilled from CaH_2 (CHCl_3 , CH_2Cl_2) or P_2O_5 (CH_3CN , CH_3OH) under an inert atmosphere. Anhydrous DMF was obtained commercially or through distillation over a mixture of MgSO_4 , 4 Å molecular sieves and silica gel under argon. Anhydrous THF was obtained from distillation on Na/benzophenone. Water was purified with a filtration system (resistivity = 18.2 MΩ.cm). All the solvents and reagents for the syntheses were at least reagent grade quality and were used without further purification. The reagents and solvents used for surface chemistry were of high purity grade.

^1H NMR spectra were recorded at 300 or 600 MHz. The chemical shifts are expressed in ppm and traces of residual solvents were used as internal standard. CDCl_3 was filtered through a short column of basic alumina to remove traces of DCl. Chemical shifts are quoted on the δ scale, coupling constants (J) are expressed in Hertz (Hz). ESI-HRMS analyses were performed using methanol as a solvent. High resolution mass spectra were recorded with an ESI-MS spectrometer equipped with an orbitrap or with a TOF spectrometer.

Cyclic voltammograms were recorded with an electrochemical analyzer in a three-electrode setup with an Ag/AgCl/NaCl 3 M ($E = -0.02$ V vs SCE, aqueous media), or an Fc/Fc⁺ (organic media) reference electrode and a platinum foil or electrode as counter electrode. All potential were recalibrated vs Ag/AgCl/NaCl 3 M ($E_{\text{Fc}^+/\text{Fc}} = +0.43$ V vs Ag/AgCl).

Electrode modification.

Electrode conditioning: before modification, the surface of the gold electrode ($A = 0.07$ cm²) was prepared following a classical procedure: after a polish on a slurry with alumina (1 μm), the electrode was sonicated in water and cycled between 0.5 and 1.4 V vs SCE in H_2SO_4 0.1 M (40 scans) to remove gold oxide, washed with water, then ethanol and dried under slight flow of N_2 before being introduced in the acetonitrile solution containing the copper complex (1 μM) in the glovebox.

Electrochemically-assisted procedure: grafting of the $[\text{Cu}(\mathbf{2})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$ complex onto gold was performed according to a previously published procedure²²: the electrode was dipped in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ 0.1 M solution containing 1 μM of $[\text{Cu}(\mathbf{2})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$. The grafting of the complexes was achieved *in situ* by cycling 180 times the potential between 0.90 V and -0.40

Manuscript in preparation

V vs Ag/AgCl ($v = 10$ V/s) with a 13 sec hold at -0.40 V between each cycle. After the grafting, the electrode was rinsed with pure acetonitrile and readily studied.

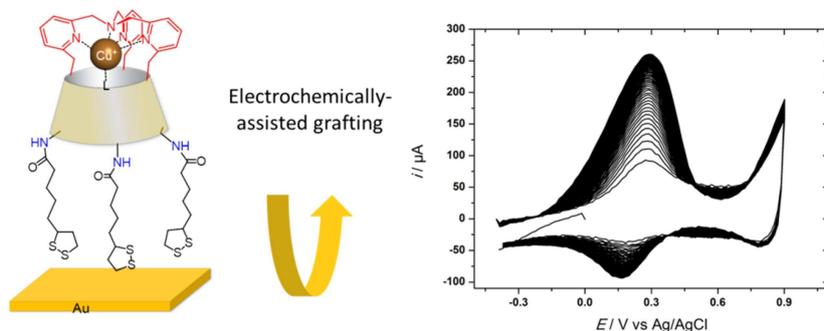
Synthesis and characterization of compounds.

$X_6\text{TMPA}^{\text{NH}_2}$ (50 mg, 0.037 mmol) was dissolved in dry DMF (2.5 mL) and the flask was purged with Ar. Then, at 0°C , thioctic acid (25 mg, 3.3 eq), HOBT (55 mg, 11 eq), DIPEA (47 μL , 7.5 eq) and finally HBTU (50.5 mg, 3.6 eq) were added into the solution. The solution was stirred at RT under Ar for 24 h. After that time, 10 mL of water were added. The white precipitate was filtrated and washed with water. The solid was then taken in CH_2Cl_2 (5 mL) and H_2O (1 M NaOH, 1 mL). The aqueous layer was extracted 2 times with 5 mL of CH_2Cl_2 and the organic phase was finally washed with water and dried over Na_2SO_4 . After filtration and removal of the solvent, 40 mg of the product were obtained as an off-white solid (60% yield). HRMS (ESI+, MeOH): calcd for $\text{C}_{102}\text{H}_{124}\text{O}_9\text{N}_7\text{S}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) $m/z = 1782.7779$; found $m/z = 1782.7731$.

Acknowledgements

This work was supported by Campus France and Ministère de la Recherche in Gabon (PhD Grant for F.E.E.). Pr B. Schollhorn, Dr C. Favre and Dr B. Limoges are thanked for helpful discussion on the electrochemically-assisted procedure.

Graphical abstract



References

- (1) Eckermann, A. L.; Feld, D. J.; Shaw, J. A.; Meade, T. J. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 1769.
- (2) Haga, M.; Kobayashi, K.; Terada, K. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2688.
- (3) Sakamoto, R.; Katagiri, S.; Maeda, H.; Nishihara, H. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 1493.
- (4) Love, J. C.; Estroff, L. A.; Kriebel, J. K.; Nuzzo, R. G.; Whitesides, G. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1103.
- (5) Chidsey, C. E. *Science* **1991**, *251*, 919.
- (6) Chidsey, C. E. D.; Bertozzi, C. R.; Putvinski, T. M.; Mujisce, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4301.
- (7) Lee, L. Y.; Sutherland, T. C.; Rucareanu, S.; Lennox, R. B. *Langmuir* **2006**, *22*, 4438.
- (8) Norman, L. L.; Badia, A. *J. Phys. Chem. C* **2011**, *115*, 1985.
- (9) Yokota, Y.; Mino, Y.; Kanai, Y.; Utsunomiya, T.; Imanishi, A.; Fukui, K.-i. *J. Phys. Chem. C* **2015**, *119*, 18467.
- (10) Beulen, M. W. J.; van Veggel, F. C. J. M.; Reinhoudt, D. N. *Chemical Communications* **1999**, 503.
- (11) Blanchard, P. Y.; Boisard, S.; Dias, M.; Breton, T.; Gautier, C.; Levillain, E. *Langmuir* **2012**, *28*, 12067.
- (12) Perera, U. G.; Ample, F.; Kersell, H.; Zhang, Y.; Vives, G.; Echeverria, J.; Grisolia, M.; Rapenne, G.; Joachim, C.; Hla, S. W. *Nat. Nanotechnol.* **2013**, *8*, 46.
- (13) Balland, V.; Hureau, C.; Cusano, A. M.; Liu, Y.; Tron, T.; Limoges, B. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7186.
- (14) Collman, J. P.; Devaraj, N. K.; Decreau, R. A.; Yang, Y.; Yan, Y. L.; Ebina, W.; Eberspacher, T. A.; Chidsey, C. E. *Science* **2007**, *315*, 1565.
- (15) Gambardella, A. A.; Feldberg, S. W.; Murray, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5774.
- (16) Ganesh, V.; Calatayud Sanz, M. P.; Mareque-Rivas, J. C. *Chem. Commun.* **2007**, 804.
- (17) Gomila, A.; Le Poul, N.; Cosquer, N.; Kerbaol, J. M.; Noel, J. M.; Reddy, M. T.; Jabin, I.; Reinaud, O.; Conan, F.; Le Mest, Y. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 11516.
- (18) Lu, X.; Li, M.; Yang, C.; Zhang, L.; Li, Y.; Jiang, L.; Li, H.; Jiang, L.; Liu, C.; Hu, W. *Langmuir* **2006**, *22*, 3035.
- (19) Sakamoto, R.; Hoshiko, K.; Liu, Q.; Yagi, T.; Nagayama, T.; Kusaka, S.; Tsuchiya, M.; Kitagawa, Y.; Wong, W. Y.; Nishihara, H. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6713.
- (20) Weber, N.; Hamann, C.; Kern, J. M.; Sauvage, J. P. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 6780.
- (21) Zhang, H. X.; Abe, M.; Zhang, Y.; Li, G.; Ye, S.; Osawa, M.; Sasaki, Y. *Langmuir* **2013**, *29*, 10110.
- (22) Sahli, R.; Fave, C.; Raouafi, N.; Boujlel, K.; Schollhorn, B.; Limoges, B. *Langmuir* **2013**, *29*, 5360.
- (23) Clegg, R. S.; Hutchison, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5319.
- (24) Kunze, J.; Leitch, J.; Schwan, A. L.; Faragher, R. J.; Naumann, R.; Schiller, S.; Knoll, W.; Dutcher, J. R.; Lipkowsky, J. *Langmuir* **2006**, *22*, 5509.
- (25) Marten, J.; Erbe, A.; Critchley, K.; Bramble, J. P.; Weber, E.; Evans, S. D. *Langmuir* **2008**, *24*, 2479.
- (26) Sabapathy, R. C.; Bhattacharyya, S.; Leavy, M. C.; Cleland, W. E.; Hussey, C. L. *Langmuir* **1998**, *14*, 124.

Manuscript in preparation

- (27) Weidner, T.; Bretthauer, F.; Ballav, N.; Motschmann, H.; Orendi, H.; Bruhn, C.; Siemeling, U.; Zharnikov, M. *Langmuir* **2008**, *24*, 11691.
- (28) De Leener, G.; Evoung-Evoung, F.; Lascaux, A.; Mertens, J.; Porrás-Gutierrez, A.-G.; Le Poul, N.; Lagrost, C.; Over, D.; Leroux, Y. R.; Reniers, F.; Hapiot, P.; Le Mest, Y.; Jabin, I.; Reinaud, O. *submitted*.
- (29) Jacobson, R. R.; Tyeklar, Z.; Farooq, A.; Karlin, K. D.; Liu, S.; Zubieta, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3690.
- (30) Zeng, X.; Coquiere, D.; Alenda, A.; Garrier, E.; Prange, T.; Li, Y.; Reinaud, O.; Jabin, I. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6393.
- (31) Brugnara, A.; Topić, F.; Rissanen, K.; Lande, A. d. l.; Colasson, B.; Reinaud, O. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3897.
- (32) Izzet, G.; Zeng, X.; Akdas, H.; Marrot, J.; Reinaud, O. *Chem. Commun.* **2007**, 810.
- (33) Le Poul, N.; Douziech, B.; Zeitouny, J.; Thiabaud, G.; Colas, H.; Conan, F.; Cosquer, N.; Jabin, I.; Lagrost, C.; Hapiot, P.; Reinaud, O.; Le Mest, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17800.
- (34) Thiabaud, G.; Brugnara, A.; Carboni, M.; Le Poul, N.; Colasson, B.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2500.
- (35) Thiabaud, G.; Guillemot, G.; Schmitz-Afonso, I.; Colasson, B.; Reinaud, O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 7383.
- (36) Thorseth, M. A.; Letko, C. S.; Rauchfuss, T. B.; Gewirth, A. A. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 6158.
- (37) Ganesh, V.; Calatayud Sanz, M. P.; Mareque-Rivas, J. C. *Chem. Commun.* **2007**, 5010.
- (38) Brugnara, A.; Fusaro, L.; Luhmer, M.; Prange, T.; Colasson, B.; Reinaud, O. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2754.
- (39) Orain, C.; Le Poul, N.; Gomila, A.; Kerbaol, J. M.; Cosquer, N.; Reinaud, O.; Conan, F.; Le Mest, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 594.
- (40) Asahi, M.; Yamazaki, S.; Itoh, S.; Ioroi, T. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 10705.
- (41) Thorseth, M. A.; Tornow, C. E.; Tse, E. C. M.; Gewirth, A. A. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 130.
- (42) Le Poul, N.; Le Mest, Y.; Jabin, I.; Reinaud, O. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2097.
- (43) Brunetti, E.; Inthasot, A.; Keymeulen, F.; Reinaud, O.; Jabin, I.; Bartik, K. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2931.

CHAPITRE IV

Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II}-DPA

CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II}-DPA

Les travaux exposés dans ce chapitre correspondent aux résultats préliminaires d'une étude débutée en collaboration avec le Dr. Dominique Mandon. Ils concernent les propriétés électrochimiques en solution d'un complexe non-héminique du fer ainsi que la description de son immobilisation en mono-couche auto-assemblée sur surface d'or. Les premiers résultats d'interaction entre le complexe immobilisé et le dioxygène sont présentés. Les synthèses ont été réalisées par le Dr. Martina Sandroni, et les éléments bibliographiques apportés par Massinissa Ayad, doctorant.

1. Introduction générale

Compte tenu qu'elle se positionne bien souvent en amont et au service des autres industries, la chimie, est considérée en premier lieu par les enjeux environnementaux et elle se doit de réaliser d'importants efforts pour cadrer au concept de chimie verte et de développement durable. La chimie d'oxydation est actuellement dominée par le recours à des produits toxiques ou onéreux et s'accompagne de cout élevés de production. L'oxygène moléculaire, constituant de l'air, est une source quasi-inépuisable dont l'utilisation à des fins d'oxydation a été négligée pendant les périodes où les contraintes énergétiques et écologiques étaient moins cruciales. De nombreux processus datent de cette époque : la chimie des matières plastiques par exemples utilise les dérivés de l'acide adipique, obtenus à la base par hydrogénation des phénols selon des procédés éprouvés mais dangereux et coûteux. Dans ce cadre, l'approche biomimétique permettant d'obtenir de façon propre les alcanes fonctionnalisés est ambitieuse et particulièrement intéressante. La conversion du méthane (gaz à effet de serre) en méthanol est un autre exemple emblématique du fossé existant entre les voies d'accès industrielles (réformage : 830°C, 18 bars, et hydrogénation : 250°C, 15 à 100 bars d'hydrogène), et les voies de biosynthèse bactérienne basées sur l'utilisation de métalloenzymes travaillant à température ambiante et pression atmosphérique. Dans notre contexte actuel très tendu en matière d'accessibilité aux ressources énergétiques et d'exigences environnementales, il est plus que nécessaire pour le chimiste de mettre au point des procédés économes, propres et éco-compatibles.

Dans cette optique, les principes de l'approche biomimétique en chimie d'oxydation (chimie actuellement énergivore et peu écologique) sont des principes de chimie douce par

CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II}-DPA

nature, et suscitent un intérêt considérable en particulier dans le domaine de l'activation et de la fonctionnalisation de liaisons C—H par l'oxygène moléculaire.

Le fer est bien connu pour activer l'oxygène moléculaire dans le monde biologique, permettant ainsi la catalyse de nombreuses réactions d'oxydation thermodynamiquement défavorisées. Il s'agit du métal de transition le plus abondant sur terre. On le trouve principalement dans la nature sous forme de minerais ou sous forme de composé chimique comme l'hydroxyde de fer.

L'approche « matériaux bio-inspirés » à l'interface chimie-biologie est donc particulièrement adaptée au contexte actuel, mais encore peu développée. Celle-ci prend appui sur l'étude de l'univers biologique à l'échelon moléculaire. Le monde biologique présente une diversité impressionnante de réactions chimiques faisant intervenir des métaux et l'oxygène dans des conditions par nature éco-compatibles : biosynthèse de l'éthylène, biosynthèse des pénicillines pour n'en citer que quelques-unes. L'enjeu est ici d'offrir une alternative à moyen terme aux méthodes traditionnelles de la carbochimie de synthèse.

De nombreux composés à base de fer et réactifs vis-à-vis du dioxygène ont été synthétisés, ils sont constitués d'un centre métallique environné de ligands simples, le plus souvent de structure tripodale.

Dans ce chapitre nous abordons la synthèse ainsi que l'aspect réactivité avec le dioxygène moléculaire de l'un d'entre eux à savoir le Fe^{II}DPA^{[1], [2], [3]} au travers d'une collaboration établie avec le Dr. Dominique Mandon.

1.1. Les métalloprotéines à Fer héminiques et non héminiques

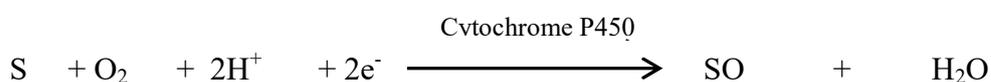
De nombreuses réactions présentes dans le monde du vivant sont catalysées par des métalloprotéines contenant un site actif mononucléaire à fer, réagissant sur l'oxygène moléculaire. De nouvelles structures sont régulièrement mises à jour correspondant à des fonctions variées. Nous avons choisi de présenter quelques-unes parmi les plus connues des sites actifs présents au sein de ces protéines. Il existe principalement deux catégories de métallo-enzymes à fer : les métallo-enzymes à fer héminiques et les non héminiques.^[4]

1.1.1. Les protéines à Fer héminiques

Les cytochromes P450 sont les plus connus de la famille des hémoprotéines. On les retrouve dans de multiples organismes (mammifères, champignons, plantes, bactéries). Chez

CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II}-DPA

l'homme, où ils sont principalement présents dans divers organes (intestins, reins poumons) dont le foie où ils participent à la dégradation de composés xénobiotiques (médicaments, toxines, polluants). L'appellation cytochrome P450 provient de la forte adsorption à 450nm de la forme réduite de l'hémoprotéine complexé au monoxyde de carbone^[5]. Ces enzymes sont des puissants oxydants et sont capables d'effectuer des réactions d'oxydation telles : l'hydroxylation d'alcanes, l'époxydation d'une double liaison C=C ou encore l'hydroxylation d'aromatiques. Les cytochromes P450 sont capables de catalyser l'insertion d'un atome d'oxygène du dioxygène et ce pour de nombreux substrats, et le second atome d'oxygène d'O₂ est réduit pour former une molécule d'eau. Deux électrons sont nécessaires pour l'activation réductrice du dioxygène et sont apportés par la NADPH selon l'équation bilan suivante :



Leur site actif contient un centre mononucléaire de Fe^{III} coordonné à quatre atomes d'azote d'une protoporphyrine et attaché à la chaîne polypeptidique par un ligand cystéinate axial (Figure 1). La sixième position de coordination du fer est vacante ou occupée par une molécule d'eau et permet la fixation du dioxygène.

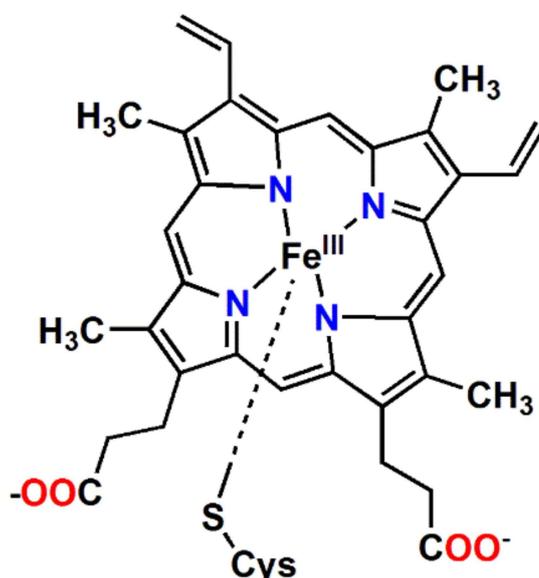


Figure1 : Modèle biomimétique d'une hémoprotéine (ici la P450)

1.1.2. Les protéines à Fer non héminiques

Toutes les métalloprotéines à fer non héminiques ont un environnement autour du métal semblable qui est constitué de deux histidines, de trois molécules d'eau. La sphère de

CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II} -DPA

coordination est complétée soit par un aspartate soit par un glutamate. On parle alors de triade 2-His-1-carboxylate. Des études ont montré que le fer contenu dans cette famille d'enzymes est très peu réactif vis-à-vis du dioxygène. Ces enzymes utilisent un cofacteur qui permet d'activer le fer en se liant à ce dernier ce qui conduit au départ de deux ligands exogènes. Le fer^{II} devient pentacoordiné et plus réactif vis-à-vis du dioxygène.

Il existe plusieurs exemples d'activation du dioxygène par les métalloprotéines à fer non hémiques (Figure 2), nous abordons ci-dessous en détail une métalloprotéine à fer non hémique dont l'activité implique la coordination du dioxygène au métal : les hydroxylases ptériques dépendantes.

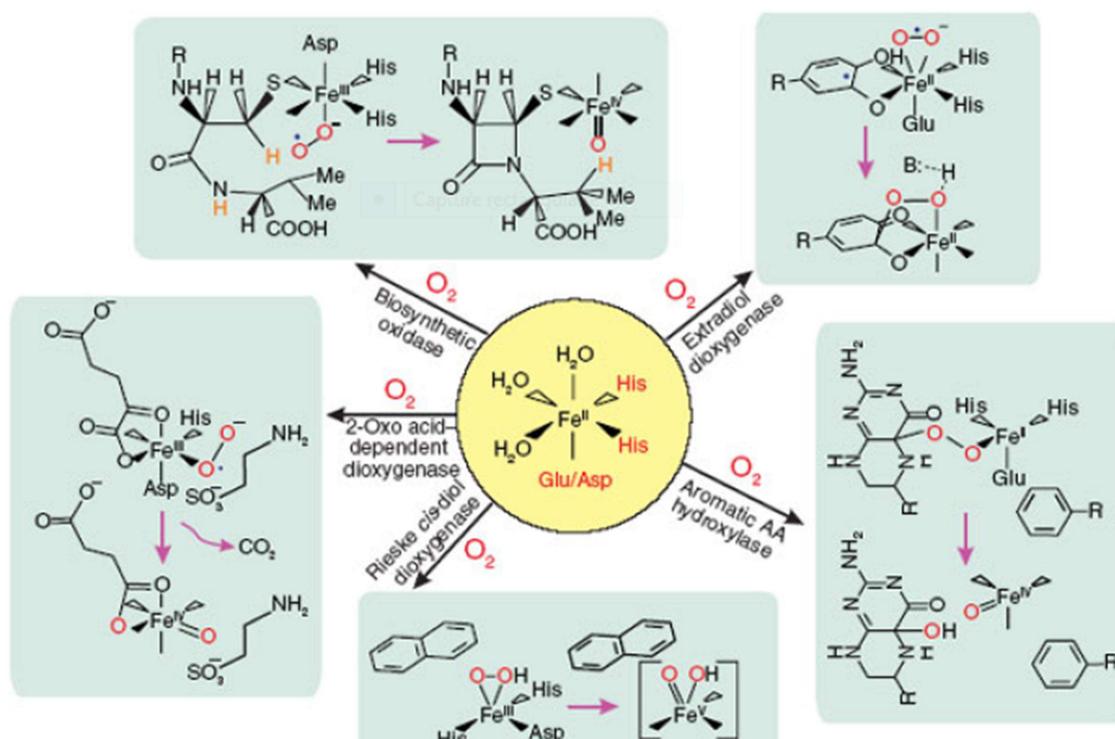


Figure 1.1 : Quelques exemples d'activation de l'oxygène par les enzymes à fer non hémiques

Les hydroxylases ptériques dépendantes sont une petite famille d'enzymes essentielles à la physiologie des mammifères qui utilisent le co-facteur tétrahydrobioptérine (BH_4) comme source de deux électrons^[6]. Cette famille d'enzymes inclut le phénylalanine (PAH), tyrosine et tryptophane hydroxylases qui effectuent les réactions d'hydroxylations spécifiques des aromatiques des acides aminés correspondants^[7]. Ces trois métalloprotéines renferment dans leur site actif un fer mononucléaire et utilisent le tétrahydrobioptérine comme réactif et co-

CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II}-DPA

facteur respectivement dans les réactions d'hydroxylation. Une représentation du site actif est donnée ci-dessous (Figure 1.2).

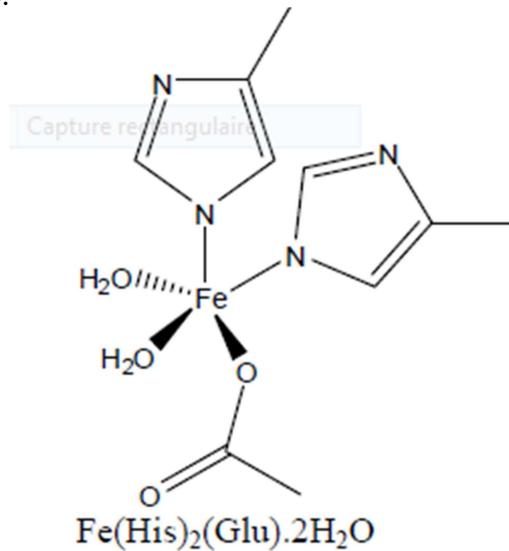


Figure 1.2 : Site actif des oxygénases ptérides-dépendantes

Dans la suite nous allons détailler un exemple de ces hydroxylases ptérides dépendantes : la phénylalanine hydroxylase (PAH)^[8]. L'enzyme PAH catalyse la conversion de la L-phénylalanine en L-tyrosine en utilisant le BH₄ comme co-facteur. Cette réaction est indiquée sur la figure suivante (Figure 1.3)

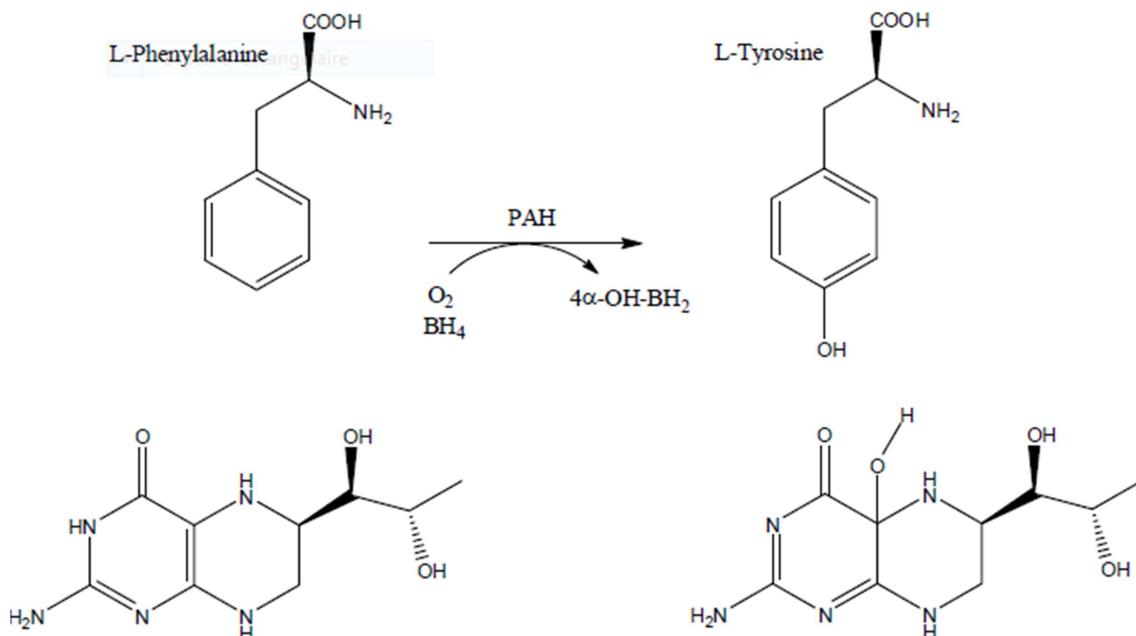


Figure 1.3 : Transformation de la L-phénylalanine en L-tyrosine par la phénylalanine hydroxylase PAH^[9]

Le co-facteur tétrahydroptéridine est indispensable à cette enzyme, puisqu'il est source d'électrons. Le BH₄ est oxydé en quinoïde dihydrobioptéridine qui est ensuite réduit par un

CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II}-DPA

ensemble de réactions pour générer l'espèce de départ^{[10], [11]}. La structure par diffraction des rayons X de la phénylalanine hydroxylase montre que le site actif de cette enzyme (Figure 1.4) est constitué d'un centre métallique Fe^{II} lié à deux histidines, un carboxylate et à trois molécules d'eau. Le co-facteur BH₄ se trouve à proximité du centre métallique. La distance entre le site de réaction BH₄ et le centre métallique Fe^{II}/Fe^{III} est de 5.9Å.

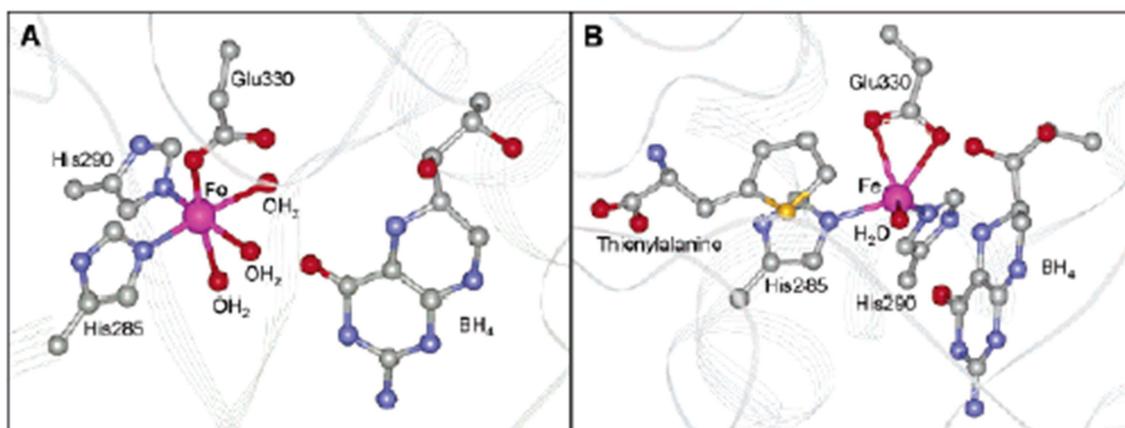


Figure 1.4 : Structure du phénylalanine hydroxylase : (A) complexe Fe^{II} en présence de BH₄ (B) complexe Fe^{III} en présence de BH₄ et de L-thiénylalanine.

Les données structurales et spectroscopiques connues des intermédiaires réactionnels des hydroxylases ptériques dépendantes servent de base pour proposer un mécanisme d'activation du dioxygène^{[12], [13], [14]}. Mais celui-ci est encore mal compris.

Un mécanisme postulé pour l'activation du dioxygène par les hydroxylases ptéridentates est proposé sur la figure 1.5. Le ligand Glu₃₃₀ est monodente dans le complexe de départ, devient bidente après élimination de deux molécules d'eau de la sphère de coordination. L'ion métallique se place alors en coordinence 5 et adopte une géométrie pyramidale à base carrée, le co-facteur se rapproche du centre métallique, réduisant la distance FeC4 α qui passe de 5.9Å à 4.5Å et une molécule de dioxygène est insérée. L'on postule la formation d'un adduit entre le complexe de Fe^{II} et le co-facteur BH₄ qui est décrit comme un complexe Fe^{II}-peroxoptérine (C). La liaison O—O est coupée de manière hétérolytique pour former la 4 α -hydroxyptérine (BH₃OH) et une espèce Fe^{IV}=O (D), cette dernière pouvant être responsable de l'hydroxylation d'acides aminés. A la fin du cycle catalytique, le site actif revient dans son état initial Fe^{II} (F----A). (Figure 1.5)

CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II}-DPA

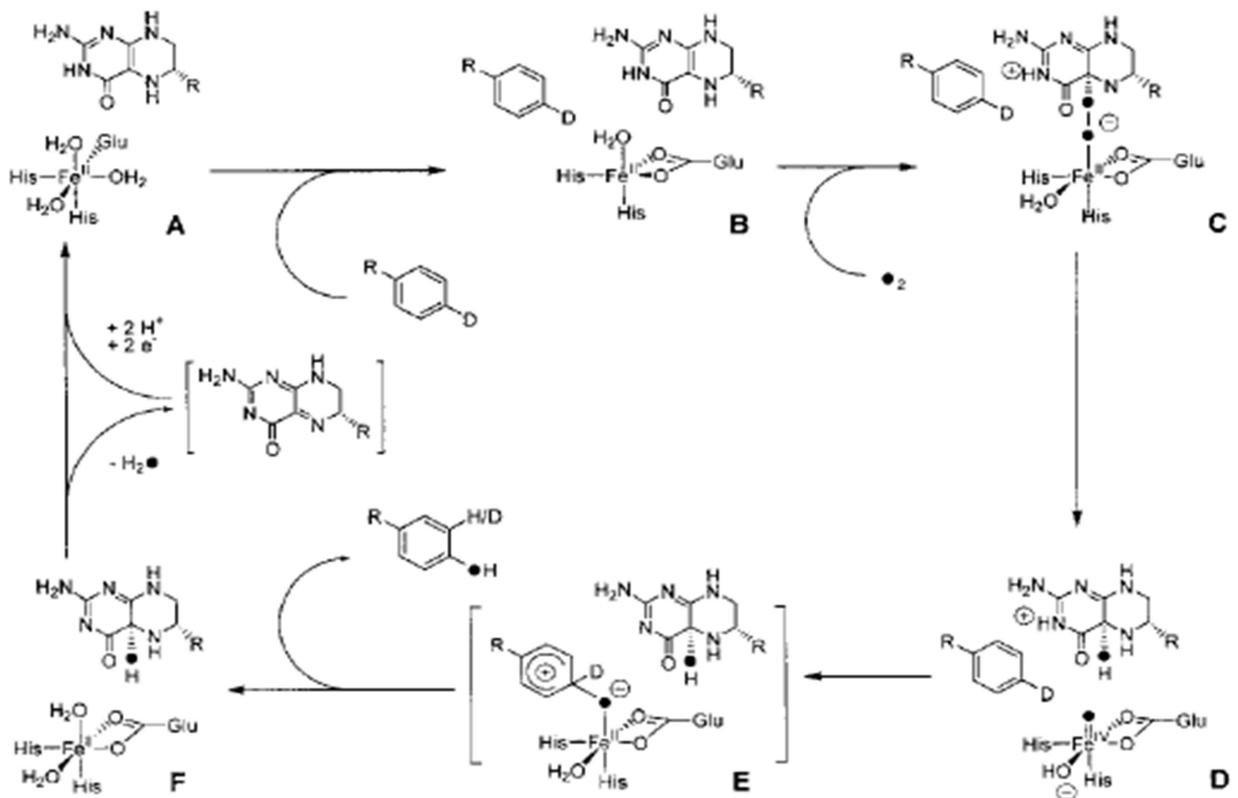


Figure 1.5 : Mécanisme proposé pour l'activation de O₂ par les hydroxylases ptéridines-dépendantes^[6].

1.2. Le fer et la chimie du dioxygène

La question qu'on peut se poser est celle de savoir pourquoi faire intervenir un métal dans la chimie du dioxygène ?

En effet, il semble évident que les réactions de transfert d'atomes d'oxygène sur un substrat organique à partir d'oxygène moléculaire nécessitent le clivage de la liaison O-O, qui est une réaction exothermique favorable. Toutefois, la réactivité du dioxygène avec les molécules organiques à température ambiante est faible, une faible réactivité due à son état fondamental de triplet (c'est en effet un biradical). Il faut alors considérer que la plupart des composés organiques stables présentent un état singulet c'est-à-dire que tous leurs électrons sont appariés. Les réactions entre les molécules à l'état singulet et les molécules à l'état triplet pour donner des produits à l'état singulet sont normalement interdites, elles ne sont autorisées que si les produits ont eux-mêmes un état triplet, elles sont alors extrêmement endothermiques, ce qui justifie la relative inertie de l'oxygène moléculaire. Pour contourner ce problème, on peut imaginer l'activation du dioxygène afin de le faire réagir c'est-à-dire changer son état de spin.

CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II}-DPA

Pour surmonter cette barrière cinétique inhérente aux réactions de l'oxygène à l'état de spin triplet, les chimistes s'inspirent de ce qui se fait dans la nature, qui utilise les métallo-enzymes dont le site actif est constitué d'ions métalliques tels que le fer, le cuivre, le manganèse etc...

Ces métaux de transition possèdent des degrés d'oxydation appropriés et peuvent réagir directement avec le dioxygène à l'état triplet pour former une espèce activée qui peut effectuer dans de cas précis et de façon spécifique, certaines oxydations biologiques.

2. Immobilisation des systèmes synthétiques sur électrode d'or

Un des défis du chimiste est de reproduire au mieux ce que les systèmes naturels réalisent très bien. L'intérêt est alors de disposer des systèmes synthétiques pour la même utilisation. Dans ces systèmes naturels, il a été montré que la structure du site catalytique ainsi que la seconde sphère de coordination du métal était très importantes. D'autre part, l'activation du dioxygène demande un apport d'électrons contrôlé provenant des cofacteurs. Les équipes de Collman et Dey ont tenté de reproduire l'apport d'électrons au site catalytique, par greffage de complexes de Fe^{II} biomimétiques. Les électrodes permettent l'apport d'électrons au centre métallique, nécessaires à l'activation réductrice du dioxygène ou à sa réduction complète.

2.1. Exemple de la Cytochrome *c* oxydase (Cco)

Collman a développé les systèmes biomimétiques de cytochrome *C* (Cco), qui catalysent la réduction du dioxygène en eau. Cette réduction à quatre électrons doit se faire sans générer des espèces toxiques telles que les espèces réactives du dioxygène (O₂^{•-}, O₂²⁻ etc...). Les modèles synthétisés par cette équipe permettent de retrouver le même environnement autour du site actif porphyrinique que dans la Cco (Figure 2.2)^[15].

Le site actif de la Cco présente une porphyrine de fer et un cuivre distal (Cu_B), coordonné par trois histidines. Une tyrosine (Tyr₂₄₄) est dans l'environnement proche du cuivre distal. Le rôle du cuivre (Cu_B) et de la tyrosine (Tyr₂₄₄) est encore débattu ainsi que le mécanisme global. Cependant il a été montré que chacun effectuait la médiation d'un électron permettant la coordination du dioxygène sur le site actif en plus des deux électrons fournis par le fer de l'hème^[15]. Cette rapide réduction intramoléculaire dans l'environnement intramoléculaire diminue le temps de vie des espèces réactives du dioxygène. L'équipe de Collman a donc

CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II}-DPA

développé les modèles structuraux du site actif de la Cco, possédant deux sites redox, un hème et un cuivre distal coordonné par des imidazoles, avec un phénol à proximité du cuivre distal remplaçant la Tyr₂₄₄.

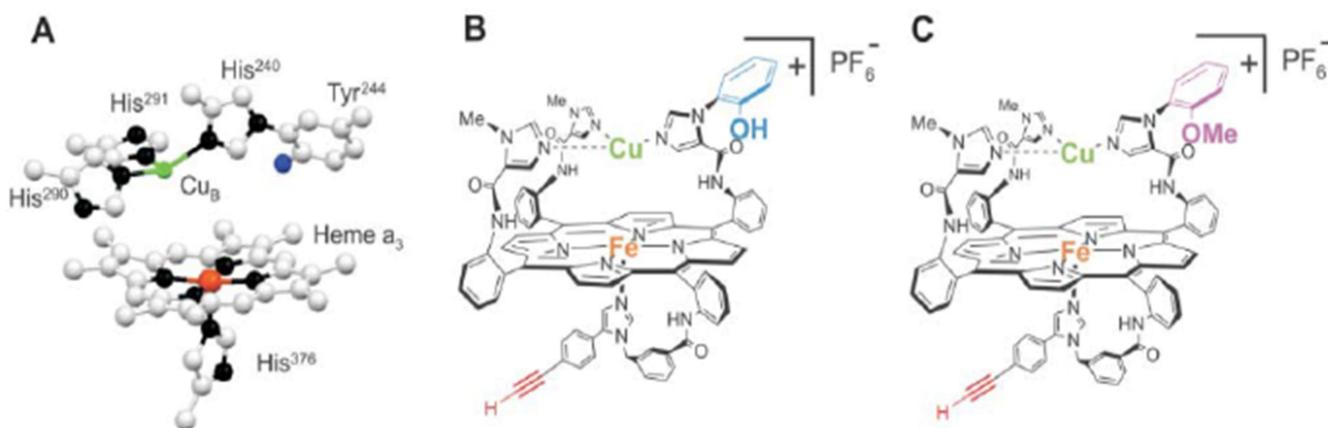


Figure 2.2 : (A) Structure du site actif de la Cco provenant du cœur d'un bovin, (B) et (C) modèles structuraux du site actif de la Cco^[15].

Il a été montré que le cuivre distal et le phénol sont nécessaires pour la réduction sélective à quatre électrons du dioxygène à pH potentiel physiologique^[16]. Par ailleurs, pour certains complexes modèles effectuant la réduction à quatre électrons, il a été prouvé que l'on pouvait aboutir à la formation du fer (IV) ainsi que des radicaux de phénol impliquant la formation des espèces réactives du dioxygène.

Pour maîtriser cet apport d'électrons aux complexes modèles, l'équipe de Collman a greffé ces complexes sur des électrodes d'or. Les systèmes sur électrodes sont des couches moléculaires auto-assemblées (SAMs). Les complexes sont reliés à la surface d'or par des liaisons de type Au-S. Pour cela les modèles sont fonctionnalisés avec un bras alcyne qui, par chimie click réagit avec un azoture préalablement greffé sur la surface d'or.^[17]

CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II}-DPA

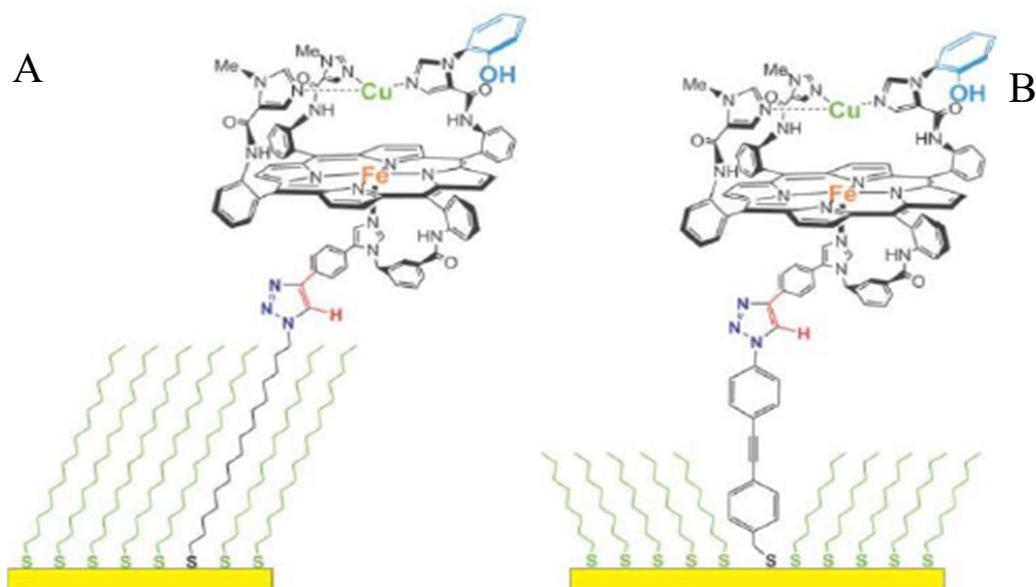


Figure 2.3 : Schéma des modèles synthétiques de Cco par une chaîne aliphatique (A), et par une chaîne conjuguée (B), sur une électrode d'or modifiée par une SAM selon Colman et *al.*[22]

La vitesse de transfert d'électrons entre le complexe et l'électrode peut être modulée selon la nature et la longueur de la chaîne du film. Dans le cas de la chaîne aliphatique (A) le transfert d'électrons est lent ($K^{\circ} = 6 \text{ s}^{-1}$), tandis que dans le cas de la chaîne conjuguée (B) le transfert est rapide ($K^{\circ} = 1 \times 10^4 \text{ s}^{-1}$). Le potentiel auquel la catalyse démarre est le même dans le cas des systèmes lent et rapide.

Les résultats de ces études montrent clairement que les systèmes synthétiques sont capables de présenter une activité catalytique aussi performante que les métalloenzymes et ce, dans les conditions expérimentales semblables.

2.2. Exemples des modèles d'oxygénases

2.2.1 Modèles fonctionnels dinucléaires

Une adaptation de ces systèmes en remplaçant du cuivre par du fer(II) a également été faite par Colman et *al.*^[18]. Le système avec un Fe^{II} hémunique et un Fe^{II} non hémunique est capable d'activer le dioxygène en générant un intermédiaire Fe^{III}-(μ -peroxo)-Fe^{III}. Cette espèce évolue par rupture homolytique de liaison O—O, en un complexe hémunique/non

CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II} -DPA

héminique bis Fe^{IV} -oxo qui est capable de transférer les atomes d'oxygène à la triphénylphosphine ou de produire de l'eau en présence de protons et d'électrons^[18].

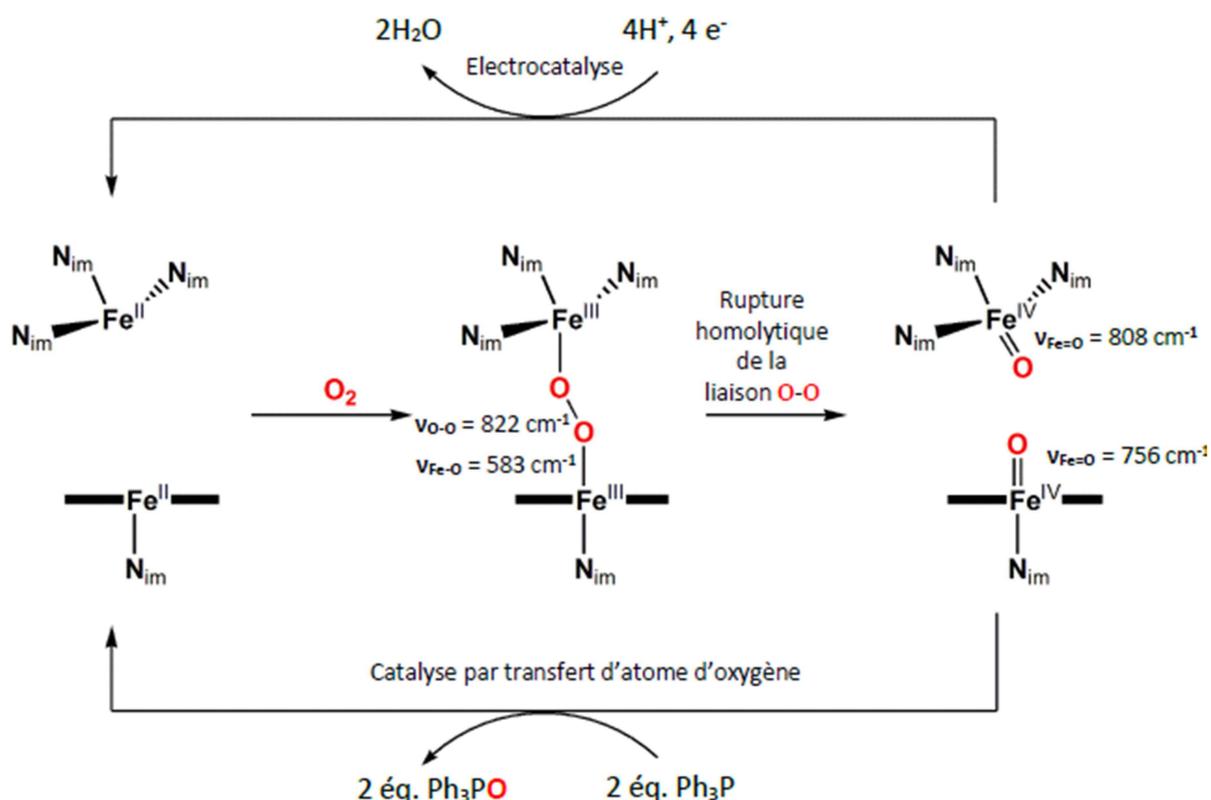


Figure 2.4 : Mécanisme proposé par Colman et al. Pour la réactivité du dioxygène avec les systèmes bis- Fe^{II} .^[18]

2.2.2 Modèles mononucléaires

L'hémoglobine, la myoglobine, et les cytochromes oxydases possèdent un hème pour la fixation du dioxygène. Le ligand axial est un imidazole provenant d'une histidine. Le cytochrome P450 possède également un site actif hémique, mais le ligand axial est un thiolate provenant d'un cystéine. Lors de l'activation du dioxygène, le ligand proximal induit des effets électroniques de type « pusch » (effet électronique donneur) tandis que les acides aminés de la seconde sphère de coordination du côté distal, accepteurs de liaisons hydrogènes, induisent des effets électroniques de types « pull ».

Il est important de comprendre la contribution des ligands proximaux ainsi que l'environnement distal pour expliquer les diverses réactivités des protéines. Cependant un grand problème se pose quant à la synthèse des systèmes hémiques, de fer. Les systèmes obtenus sont très peu stables en présence de dioxygène ou dans les solvants aqueux^[19]. Une surconsommation d'électrons a été observée avec ces systèmes synthétiques. Pour surmonter ces difficultés, Dey et al. ont proposé des systèmes synthétiques greffables sur électrode d'or.

CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II}-DPA

Dans ces systèmes, l'électrode joue le rôle de réductase permettant l'apport des d'électrons nécessaire au site actif pour la réduction du dioxygène^[20] (Figure 2.5)

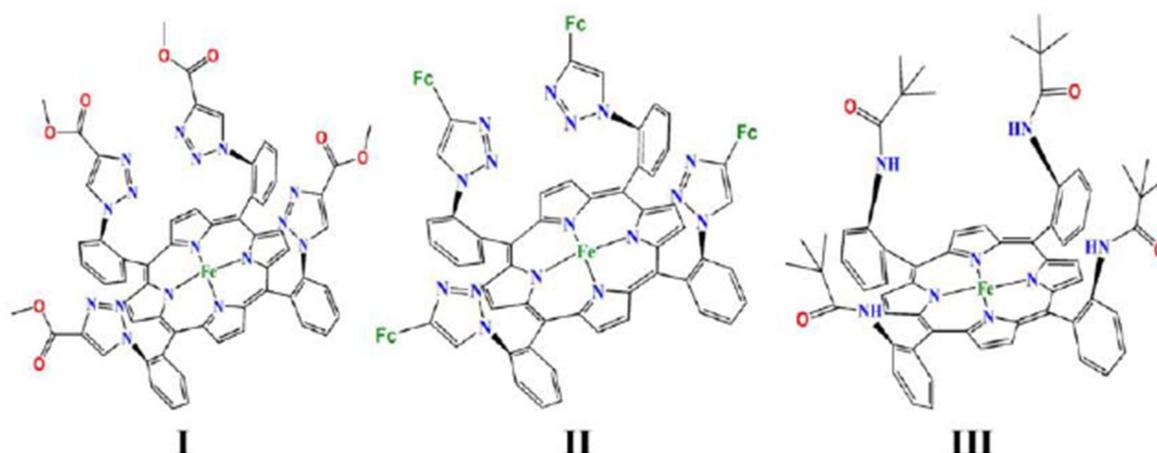


Figure 2.5 : Représentation des systèmes à fer hémiques biomimétiques utilisés par Dey et al. adaptée de la ref[18].

L'équipe de Dey a utilisé trois types de complexes hémiques, dont l'environnement distal varie (Figure 2.5) et deux types de thiols fonctionnalisés en bout de chaîne (imidazole et thiol) ont été greffés sur surface d'or (Figure 2.6)

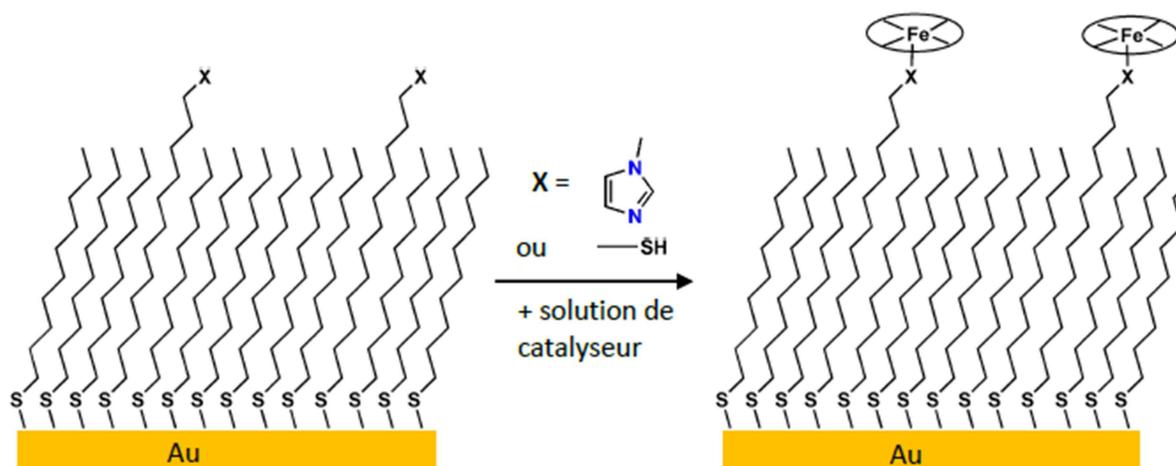


Figure 2.6 : Schéma du principe de construction d'électrodes bio-inspirées selon Dey et al. [18]

Ces études ont permis d'observer que les systèmes synthétiques greffés sur électrode d'or miment la réactivité des mono-oxygénases en produisant des intermédiaires réactionnels identifiés dans les milieux biologiques. Cette activité qui nécessite un contrôle optimal des transferts d'électrons est en compétition avec une activité de type oxydase au cours de laquelle O₂ est en compétition avec H₂O. L'amélioration du contrôle du flux d'électrons

CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II}-DPA

devrait permettre d'utiliser O₂ à la place des oxydants chimiques usuels dans les réactions d'oxydation

3. Etude du complexe Fe^{II}DPA

L'extension et le développement des réactions mises en jeu dans les milieux biologiques constitue encore à l'heure actuelle un défi majeur pour les chimistes. C'est dans cet esprit que continue de se développer la chimie biomimétique de l'interface fer-dioxygène.

Des systèmes réactionnels basés sur l'utilisation de sels de fer en milieu réducteur ont été développés. On pense en particulier à la chimie dite de « Gif-Osey »^[21]. La question de coordination directe du dioxygène sur le métal s'est alors directement posée. Si cette coordination était bien connue en chimie des porphyrines, elle n'a été démontrée avec des systèmes non hémiques que de façon indirecte en chimie de synthèse^{[22] [20] [23]}. En effet, les conditions de catalyse homogène conduisent assez souvent à la désactivation rapide des catalyseurs, vraisemblablement par agrégation de ceux-ci. Il faut donc isoler le site métallique au sein d'une structure plus complexe. L'idée développée dans ce chapitre consiste dans un premier temps à greffer sur le ligand du complexe un groupement redox actif permettant le transfert d'électrons au centre métallique, sachant que ce groupement doit pouvoir par ailleurs se fixer sur une surface. On s'appuie sur un dérivé de l'acide thioctique qui a été couplé au ligand Fe^{II}DPA (di-picolylamine) de façon covalente puis fixé sur une électrode d'or dans le but de promouvoir l'activation du dioxygène par une métallo-enzyme à fer non hémique. Des travaux développés et présentés antérieurement dans cette thèse montrent la faisabilité de cette approche.

3.1. Synthèse du complexe

Les ligands **L1-L3** possèdent une structure portant une unité chélatante (DPA ou TPA) pour lier le fer et une unité soufrée (dithiolane) pour le greffage sur électrode.

Dans le cas des ligands **L1** et **L2**, la partie di-picolylamine (DPA) a été synthétisée par substitution nucléophile d'une amine sur la bromométhylpyridine (bromée ou pas). Cette réaction s'effectue dans l'acétonitrile à reflux pendant une nuit. L'amine engagée dans la réaction est l'éthylène diamine monoprotégée, par un groupement Boc, préalablement synthétisée. Le produit obtenu a été déprotégé en utilisant de l'acide trifluoroacétique dans le

CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II}-DPA

dichlorométhane, pour obtenir l'amine libre. Dans la dernière étape de la synthèse, la portion chelatante (DPA ou TPA) a été couplée avec l'acide lipoïque par couplage peptidique. Ce couplage a été réalisé à température ambiante dans le dichlorométhane, grâce à l'utilisation d'un agent de couplage de type carbodiimide. Cette réaction a permis d'obtenir les produits désirés avec une bonne pureté et un bon rendement, et de s'affranchir des réactions de polymérisation du noyau dithiolane qui avaient été observées lors de l'essai d'autres stratégies de synthèse. L'utilisation d'un agent de couplage chargé (EDC, 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide), par rapport à d'autres agents comme le DCC ou le DIC, permet d'éliminer plus facilement les sous-produits de réaction (urée) par lavage aqueux et chromatographie sur colonne.

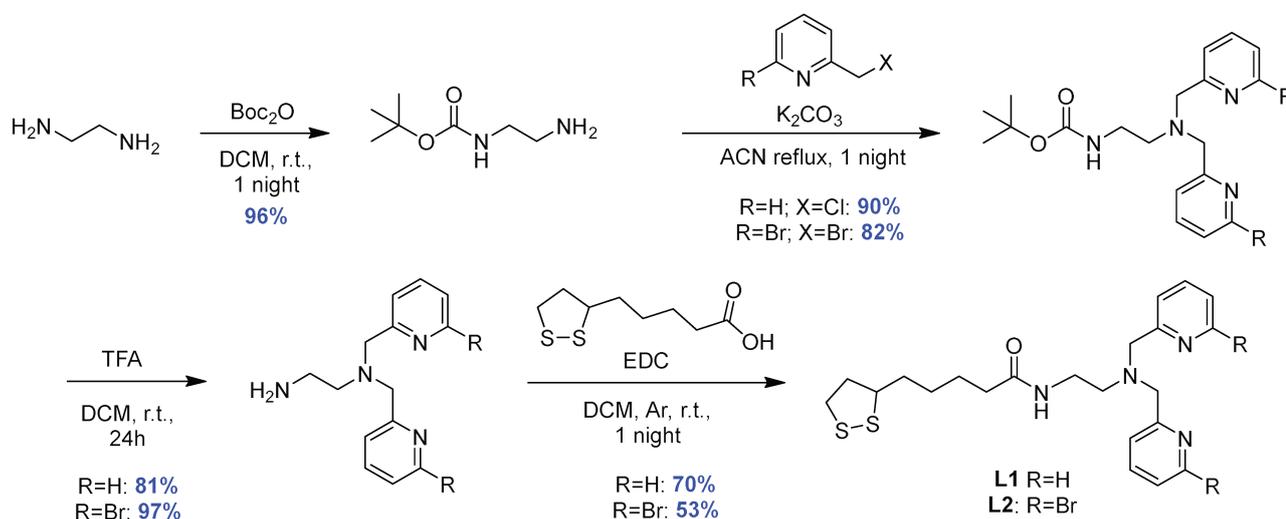


Figure 3 : Etapes de synthèse du ligand dithiolane

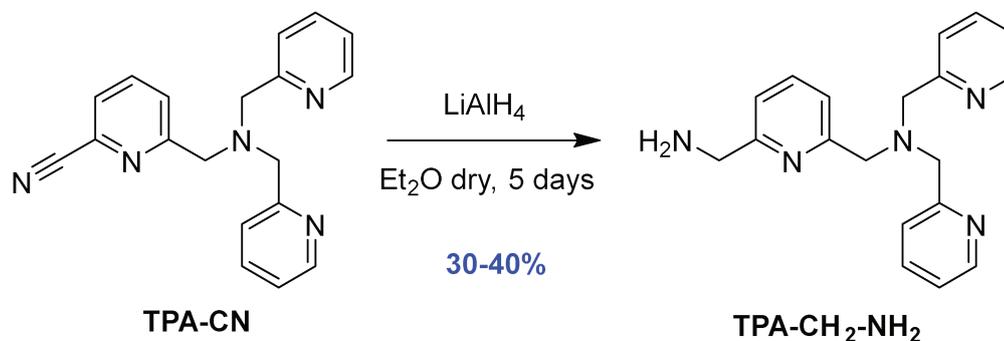
Le ligand L3 a été synthétisé par la même réaction de couplage peptidique, mais avec une autre amine primaire. La tris-picolylamine (TPA-CH₂-NH₂) peut être synthétisée de deux manières différentes :

- Voie 1, la DPA est mise en réaction avec la bromo-méthylpyridine cyané, pour obtenir la TPA-CN, et le groupement nitrile est ensuite réduit en amino-méthyle par un excès de lithium aluminohydrure.
- Voie 2, le précurseur de l'amine primaire est une TPA-phtalimide, toujours obtenue par substitution nucléophile, donc la réaction avec l'hydrazine permet de libérer l'amine en fournissant un produit de meilleure pureté par rapport à celui obtenu dans la voie 1.

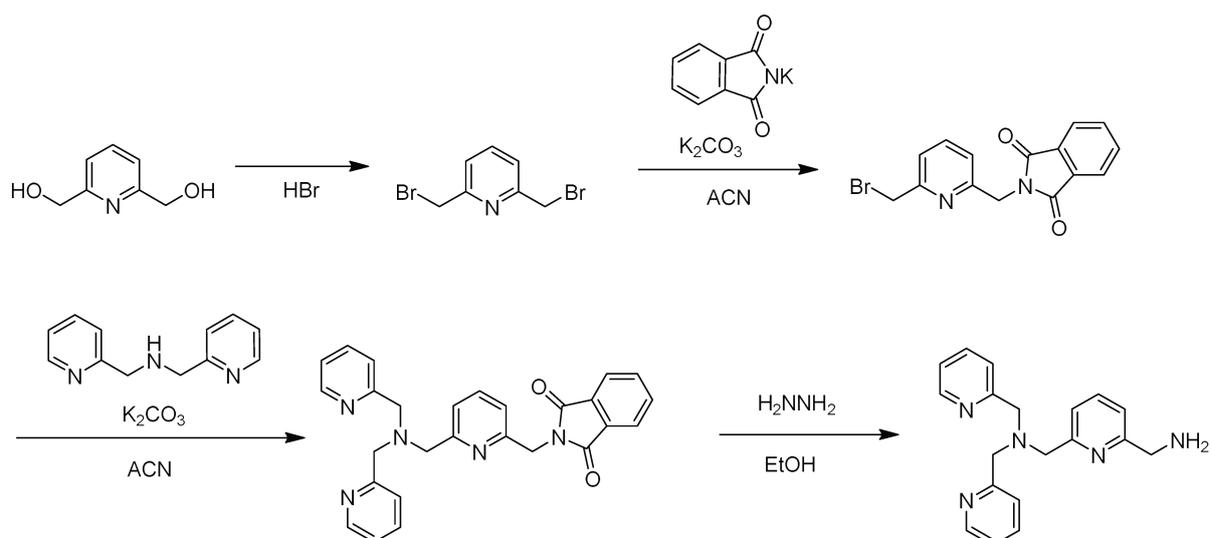
CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II}-DPA

Les deux étapes de synthèse illustrant les deux voies sont présentées dans les figures suivantes.

Synthèse de la TPA-CH₂-NH₂, voie 1



Synthèse de la TPA-CH₂-NH₂ voie 2



Synthèse du ligand L3 :

Les complexes de Fe^{II}DPA a été obtenu sous atmosphère inerte en rajoutant une solution de Fe(CF₃SO₃)₂ à une solution du ligand (L3) (Figure 3.1) dans un mélange d'acétonitrile et dichlorométhane. La sphère de coordination du métal est complétée par deux molécules de fluorométhanecarbonate Trifluorométhanesulfonate (OSO₂CF₃) (Figure 3.2). Leur choix, étant dicté par le fait qu'ils sont labiles et peuvent être facilement déplacés par l'acétonitrile, donnant des complexes avec une meilleure stabilité vis-à-vis de l'oxygène, ils sont par ailleurs faciles à manipuler. Si un excès de chlorures est rajouté à la solution de complexe dans l'acétonitrile, l'espèce chlorure peut être générée *in situ*.

CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II}-DPA

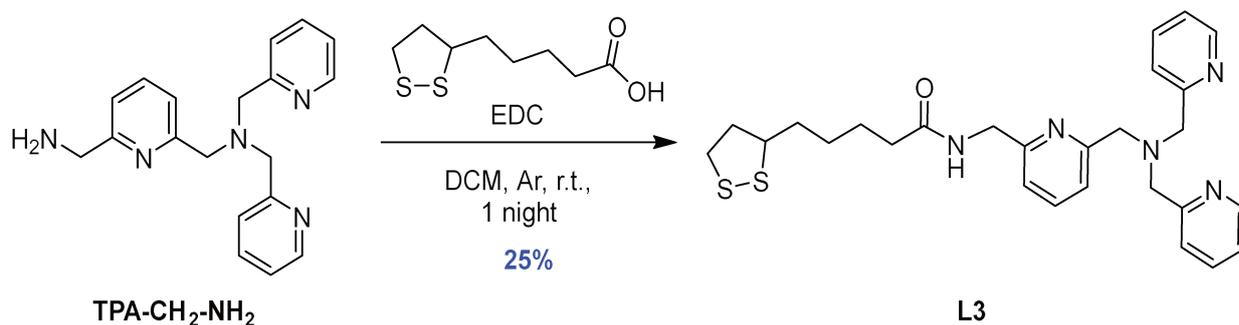


Figure 3.1 : Etapes de Synthèse du ligand L3

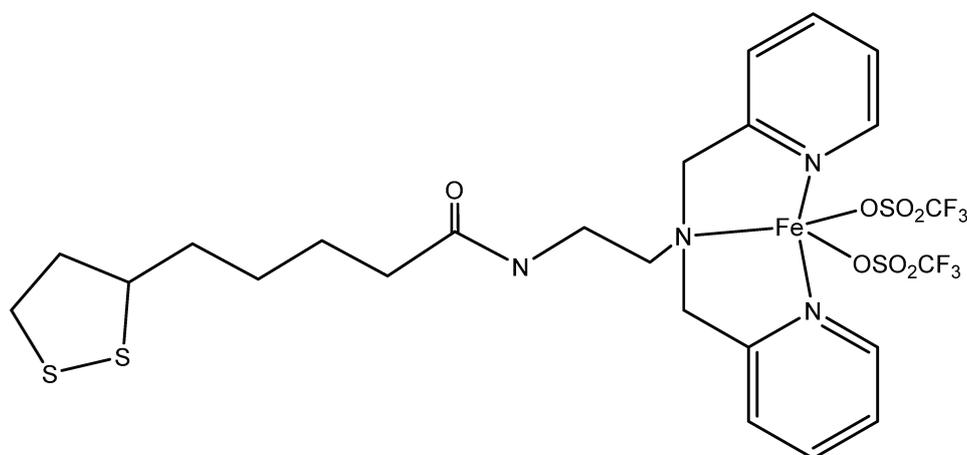


Figure 3.2 : Représentation du complexe dithiolane Fe^{II}DPA

3.2. Etude électrochimique du complexe en solution

Les mesures en voltampérométrie cyclique (Figure 3.3) ont été réalisées dans une solution d'acétonitrile 0.1M en hexafluorophosphate de tétrabutylammonium comme électrolyte support ; les potentiels sont mesurés sur une électrode de carbone par rapport à une électrode de référence au ferrocène.

Les voltammogrammes du complexe Fe^{II}DPA dissous dans l'acétonitrile sont présentés dans la Figure 3.3. Dans la figure 3.3A correspondant au complexe seul dans l'acétonitrile, on observe un pic à 0.90V et un autre système d'intensité faible vers 0.50V (vs. Fc). Le système à 0.90V est partiellement réversible aux plus grandes vitesses de balayage et devient totalement irréversible à 0.02 V.s⁻¹. Cette observation semble indiquer que l'oxydation du dérivé de Fe^{II}DPA s'accompagne d'un réarrangement structurale. Une étude en présence des ions chlorures a été réalisée. Après ajout de trois équivalents d'une solution contenant les ions chlorures, on observe une diminution considérable de l'intensité du système anodique observé

CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II}-DPA

vers 0.9V, alors que deux systèmes convolués réversibles entre 0.1 V et -0.3 V (vs. Fc), gagnent en intensité (Figure 1.B). Ces systèmes correspondent vraisemblablement à la formation de complexes fer-chlorure et notamment celui du couple redox [LFe^{III}Cl]²⁺/[LFe^{II}Cl]⁺. Ce changement de potentiel, observé en présence des chlorures, suggère un processus de changement de ligand, et peut s'écrire, selon l'équation bilan, de la façon suivante^[24] :



L'observation des deux systèmes indique vraisemblablement l'existence d'équilibres entre différents complexes chlorures.

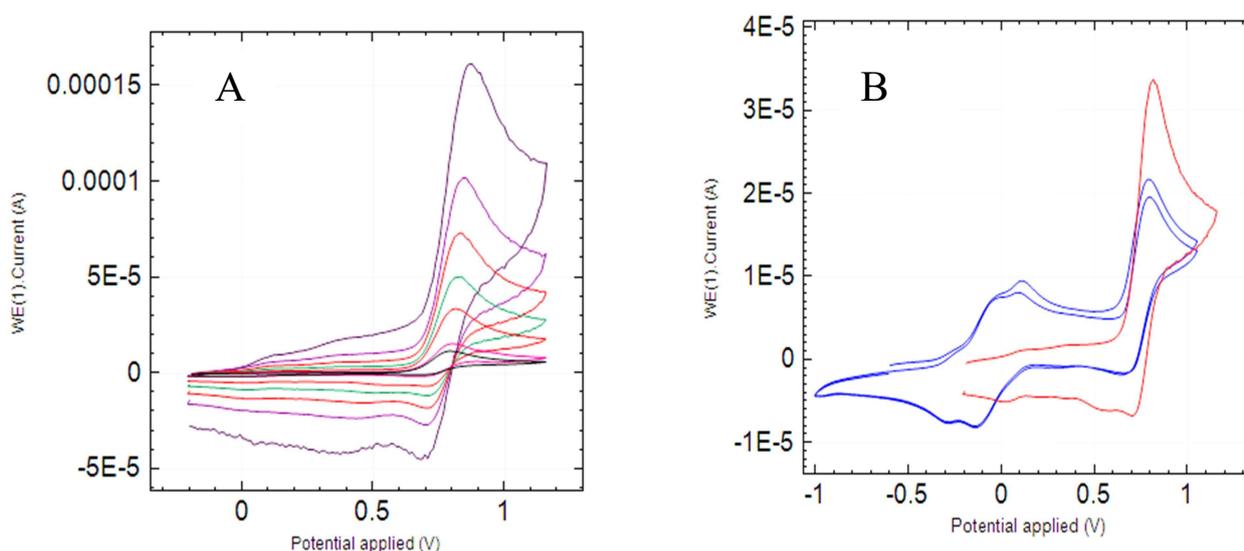


Figure 3.3 : Résultats électrochimiques sur le Fe^{II}DPA dans MeCN : (A) : courbes à différentes de balayage 0.02V/s < V < 5V/s. (B) système à 0.1V (vs. Fc), WE : C

4. Immobilisation sur électrode d'or du complexe dithiolane Fe^{II}DPA

4.1. Description de la stratégie de greffage

La monocouche auto-assemblée du composé Fe^{II}DPA a été réalisée sous potentiel contrôlé. Cette méthode électrochimique consiste à appliquer un potentiel fixe à une électrode, utilisée comme électrode de travail, pendant une durée bien déterminée et de sonder l'évolution de la formation de la SAM par voltammétrie cyclique. La figure 3.4 représente les voltammogramme enregistrés en appliquant un potentiel $E_{\text{app}} = -0.4\text{V}$ vs. Ag/AgCl à une électrode d'or dans une solution 20 μM du complexe Fe^{II}DPA plus 20 μM de NEt₄Cl dans

CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II}-DPA

MeCN/NBu₄PF₆ (0.1M) en boîte à gant. Cette réponse est obtenue en temps réel. Le choix de la valeur de potentiel de polarisation (-0.4V) est basé sur la détermination d'une valeur approximative du potentiel de demi pic E_{1/2} relatif à l'oxydoréduction du groupement dithiolane en solution^[25].

4.2. Résultats électrochimiques obtenus pendant et après greffage du complexe

Les voltammogrammes enregistrés montrent un signal relatif à l'électro-activité du couple redox Fe^{II}/Fe^{III} dont l'intensité du courant de pic augmente en fonction du temps de polarisation. On observe également l'évolution du courant capacitif. Ce courant non attribuable à un échange d'électrons, est très utile dans la caractérisation de surface de l'électrode. En tant que tel, il dépend de la surface de contact entre l'électrode et l'électrolyte. Il diminue suite à l'absorption du complexe biomimétique Fe^{II}DPA via les deux atomes de soufre du système. Ce comportement est caractéristique pour les SAMs en général et souvent utilisé en tant que preuve indirecte de leur formation. Ces observations confirment bien la possibilité de caractériser et de suivre *in-situ* la formation de la SAM en travaillant à des concentrations de l'ordre d'une concentration micromolaire (μM). (Figure 3.4)

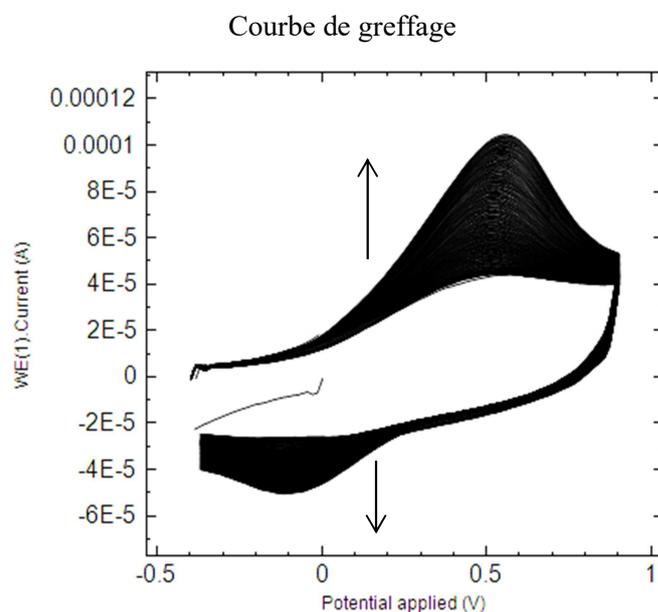


Figure 3.4 : Courbes de greffages obtenues dans MeCN/NBu₄PF₆ (0.1M) pour 20μM Fe^{II}DPA + 20μM NEt₄Cl v=10V/s (vs.Ag/AgCl)

CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II} -DPA

4.2.1. Caractérisation électrochimique de la monocouche auto-assemblée

En plongeant l'électrode modifiée par la SAM dans une solution ne contenant que l'électrolyte support, on note sur le voltammogramme (figure 3.5A) l'existence d'un système pseudo-réversible centré à un potentiel de 0.27V. L'allure de pics est différente de celle caractéristique de la molécule dissoute en solution (Figure 3.3 A). La différence de potentiel entre le pic anodique et le pic cathodique est de 350mV à $10 \text{ V}\cdot\text{s}^{-1}$ mais diminue avec la vitesse de balayage. après formation de la SAM sur or Le voltammogramme enregistré, reflète un comportement Nernstien. La variation linéaire de la densité du courant de pic anodique du couple $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{III}}$ avec la vitesse de balayage (Figure 3.5.B) est significative d'un comportement typique d'une molécule électro-active confinée à la surface de l'électrode^[26]. Ces constatations expérimentales reflètent une bonne organisation de la monocouche auto-assemblées sur la surface d'or. Cependant, comme en solution on constate qu'aux plus faibles vitesses le pic retour cathodique perd de l'intensité, semblant indiquer une réorganisation.

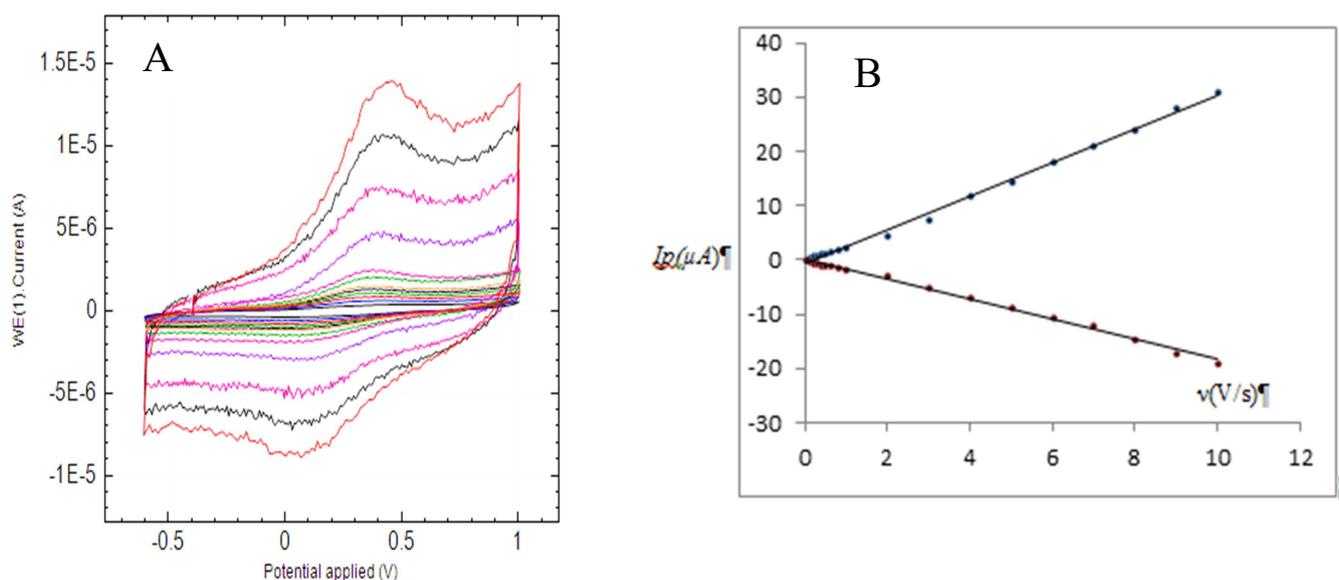


Figure 3.5 : Courbes après greffage du complexe dithiolane Fe^{II} DPA sur une électrode d'or. (A) : étude à différentes vitesses de balayage $0.02\text{V/s} < v < 10\text{V/s}$ (vs. Ag/AgCl) dans $\text{MeCN}/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ (0.1M). (B) : Courbes intensité de pic en fonction de la vitesse de balayage.

A partir de ces voltammogrammes, il est possible de déterminer la concentration surfacique en Fe^{II} DPA. Cette concentration, qui correspond à la quantité de molécules adsorbées par unité de surface, est calculée à partir de l'intégration de l'aire du pic anodique ou cathodique du couple $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{III}}$ (en coulombs) corrigée du courant résiduel (capacitif) en considérant un transfert monoélectronique selon l'équation suivante :

CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II}-DPA

$$\Gamma = \frac{Q}{nFA} \quad \text{avec} \quad Q = \frac{A_{pic}}{v}$$

Avec :

Γ : Concentration surfacique (mol/cm²) ; Q : Quantité de charge (C), n : nombre d'électrons transférés, F : Constante de Faraday (96485 C.mol⁻¹) ; A : Surface de l'électrode (cm²), A_{pic} : air du pic, v : vitesse de balayage (V.s⁻¹)

Dans notre cas, nous avons obtenu une valeur de la concentration surfacique égale à $1.8 \cdot 10^{-10}$ mol/cm² au bout de 30 minutes de polarisation. Cette valeur est en accord avec celles publiées dans la littérature pour les monocouches à base de dérivés soufrés sur l'or et qui varient entre $1.5 \cdot 10^{-10}$ et $6 \cdot 10^{-10}$ mol/cm². Le tableau suivant regroupe les résultats obtenus en milieu organique pour le complexe dissout et greffé sur électrode d'or à une vitesse $v=0.1$ V/s, si on considère le système obtenu après ajout des chlorures en solution (Figure 3.3 B)

	$E_{pa}(V)$	$E_{pc}(V)$	$\Delta E_p(V)$	$E_{1/2}(V)$
Etude en solution	0.3	-0.3	0.6	0.00
Etude sur électrode	0.45	0.1	0.35	0.27

Tableau 1 : Caractérisation électrochimique du complexe en solution et sur électrode d'or données obtenues pour une vitesse $v=0.1$ V/s.

Nous avons donc montré la possibilité d'immobiliser sur une électrode un modèle biomimétique d'une métalloprotéine à fer non héminique grâce à la méthode électro-assistée. Les observations faites sur les courbes obtenues pendant et après greffage permettent de confirmer que le complexe dithiolane Fe^{II}DPA est greffable. Dans la suite de ce chapitre, il sera question d'étudier la réactivité du complexe immobilisé vis-à-vis du dioxygène. Selon que nous l'avons évoqué dans l'introduction générale, les complexes biomimétiques de Fer non hémériques ont une réactivité faible vis-à-vis du dioxygène, ils ont de ce fait besoin d'un apport contrôlé d'électrons au site métallique pour activer le dioxygène. Nous proposons donc dans la suite, une série d'expériences réalisées dans différents solvants (organiques et inorganiques) pour l'activation du dioxygène moléculaire à partir d'un système biomimétique à Fe^{II} non héminique immobilisé sur une électrode d'or.

4.3. Etude de la réactivité vis-à-vis du dioxygène

4.3.1. Influence du pH sur le complexe greffé

Afin de s'affranchir de certaines difficultés rencontrées lors des expériences antérieures réalisées sur l'immobilisation des complexes dérivés de l'acide thioctique, des difficultés liées à la limite de pH raisonnable à l'observation d'un signal électrochimique après greffage sur électrode d'or de l'entité étudiée, nous avons entrepris une démarche visant à définir une fenêtre de pH favorable au complexe dithiolane Fe^{II}DPA.

Ainsi, quatre solutions à pH différents (pH=6.5, 5.7, 4.7, 3.7), mais contenant toutes le chlorure de potassium (KCl) en tant qu'électrolyte. Les réponses électrochimiques obtenues (Figure 3.6) permettent d'observer qu'à pH supérieur à 5.7, et inférieur à 4.7 aucune réponse électrochimique n'est observée. Cette absence de signal peut être attribuée à un transfert électronique défavorable au-delà de 5.7, à pH plus acide c'est-à-dire en dessous de 4.7, on pourrait imaginer la protonation d'une des pyridines qui se trouvent dans l'environnement du centre métallique du Fe^{II}DPA, ce qui appauvrirait la densité électronique autour du site métallique rendant ce dernier partiellement inerte en milieu très acide. La courbe obtenue en milieu très acide (pH<4.7) est répertoriée en annexe. Dans notre cas, il apparaît donc que l'étude du complexe dithiolane Fe^{II}DPA ne semble possible qu'à pH=5.7 ou 4.7.

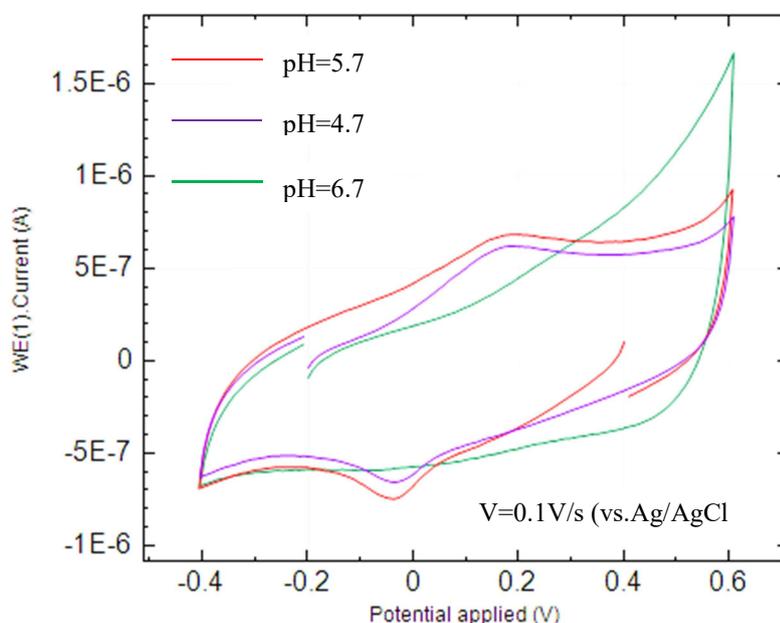


Figure 3.6 : Voltammogrammes obtenus dans H₂O/KCl (0.1M) à différents pH, à une vitesse $v=0.1V/s$ vs Ag/AgCl.

CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II}-DPA

4.3.2. Comportement de l'électrode modifiée dans H₂O/KNO₃+ Tampon phosphate à pH=5.7.

Nous avons réalisé une série d'expériences sur une électrode modifiée dans le but d'évaluer la réactivité vis-à-vis du dioxygène après avoir évalué l'effet du pH sur la SAM. Nous présentons ici les résultats obtenus.

Dans H₂O/KNO₃ pH=5.7, après greffage, nous avons dans un premier temps réalisé l'étude à différentes vitesses de balayage (Figure 3.7). Les voltammogrammes obtenus montrent un système réversible avec un potentiel $E_{1/2}=0.52$ V (vs. Ag/AgCl), une valeur nettement supérieure à celle obtenue dans l'acétonitrile (0.27V). Le tableau 2 décrit les paramètres observés en fonction du solvant utilisé. On observe une différence pour les valeurs du potentiel redox du couple Fe^{II}/Fe^{III}. Les valeurs du potentiel redox plus faibles correspondent à l'électrode modifiée dans l'acétonitrile, ce qui correspond à un environnement plus riche en électrons, contrairement aux molécules d'eau. D'autres paramètres peuvent également expliquer cette différence observée. En effet si on considère la possibilité d'un échange de ligand lorsque l'électrode passe d'un solvant à un autre il est possible d'imaginer un changement de géométrie du complexe connu comme facteur pouvant influencer le potentiel redox. Par ailleurs, on note aussi une différence importante au niveau des valeurs du taux recouvrement surfacique, très affecté par le changement de l'état redox du couple Fe^{II}/Fe^{III}.

Au-Fe ^{II} DPA-DT	$E_{pa}(V)$	E_{pc}	$\Delta E_p(mV)$	$E_{1/2}(V)$	$\Gamma(mol/cm^2)$
MeCN/NBu ₄ PF ₆	0.45	0.1	350	0.27	2.8×10^{-10}
H ₂ O/KNO ₃	0.6	0.45	150	0.52	1.2×10^{-10}

Tableau 2 : Valeurs des potentiels redox obtenus pour une électrode modifiée par le complexe dithiolane Fe^{II}DPA dans MeCN/NBu₄PF₆ (0.1M) et dans H₂O/KNO₃ pH=5.7.

L'étude à différentes vitesses de balayage réalisée dans H₂O/KNO₃ + Tampon phosphate à pH=5.7 nous a aussi permis d'extraire les courbes de l'intensité de pic en fonction de la vitesse (Figure 3.7), la linéarité est une preuve de caractérisation d'une espèce électroactive immobilisée à la surface de l'électrode.

CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II}-DPA

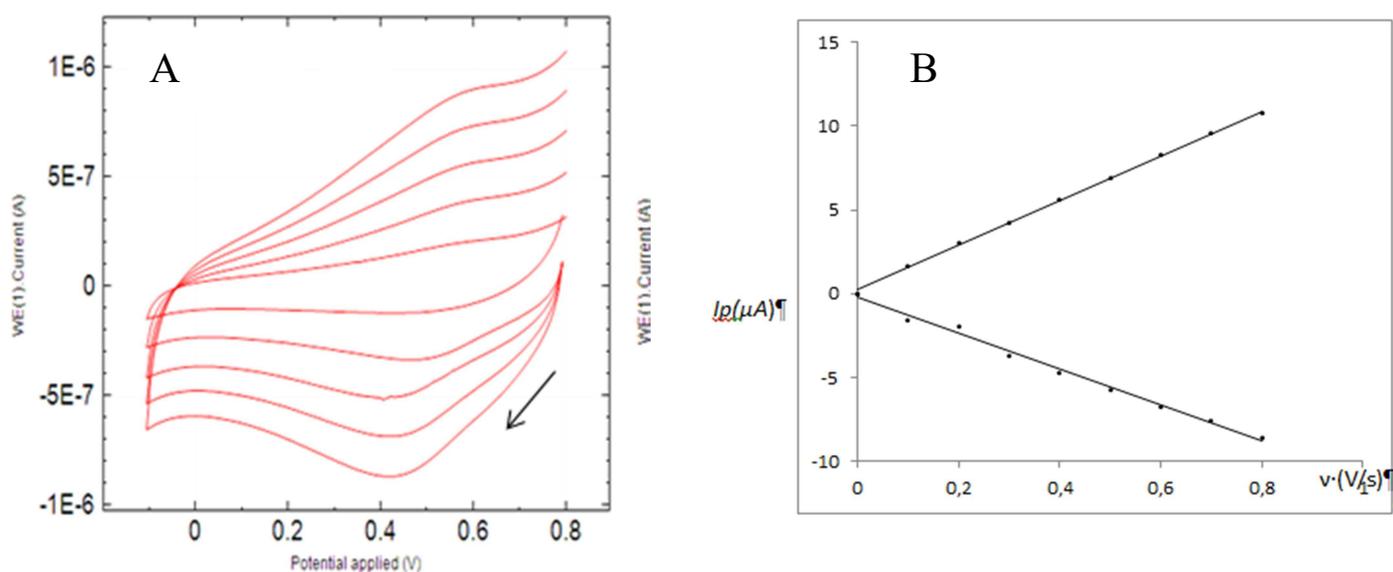


Figure 3.7: (A): voltammogrammes obtenue dans H₂O/KNO₃ + Tampon Phosphate (0.1M) pH=5.7 0.02V/s < V < 0.8V/s E/V (vs Ag/AgCl). (B) : courbe $i_p=f(v)$

4.3.3. Réactivité vis-à-vis du dioxygène de l'électrode modifiée dans H₂O/KNO₃+ Tampon phosphate à pH=5.7.

Dans la littérature il n'existe pas d'exemples connus à nos jours mettant en évidence l'immobilisation des protéines à fer non hémiques sur or pour l'activation du dioxygène moléculaire. Quelques études ont cependant été réalisées en solution sur des systèmes analogues et ont montré une faible ou presque pas de réactivité des systèmes non hémiques vis-à-vis du dioxygène. On suit en général l'évolution de la réaction par spectroscopie UV-visible. Dans le cas des systèmes non hémiques, aucun changement spectroscopique notable n'a été observé, le complexe n'évoluant pas en présence du dioxygène^[21]. Ces observations sont en accord avec ce que nous évoquons en introduction c'est-à-dire la difficulté pour les systèmes non hémiques à activer le dioxygène moléculaire sans un apport électronique extérieure.

Dans notre cas, l'avantage d'immobiliser le complexe Dithiolane-Fe^{II}DPA sur une électrode d'or permet de combler cette lacune. Pour tester leur réactivité après greffage, nous avons saturé en dioxygène une solution H₂O/KNO₃ (0.1M) dans laquelle était également plongée l'électrode modifiée. La réponse électrochimique obtenue en présence du dioxygène est différente de celle obtenue après greffage en l'absence du dioxygène. On observe une légère augmentation du pic de réduction et une disparition du pic d'oxydation (Figure 3.8). Ce comportement connu en électrochimie est évocateur d'une vague catalytique. On peut donc

CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II}-DPA

penser à une probable coordination du dioxygène au Fe^{II} avec une évolution de l'adduit formé. L'électrode a ensuite été replongée dans une solution de KNO₃ (0.1M) pH=5.7 dépourvue d'oxygène. La réponse électrochimique obtenue conserve le même couple de potentiel que celui avant ajout de dioxygène, mais une diminution de l'intensité des pics est observée. Ce comportement peut être attribué à la formation probable d'intermédiaires mais électrochimiquement non détectables.

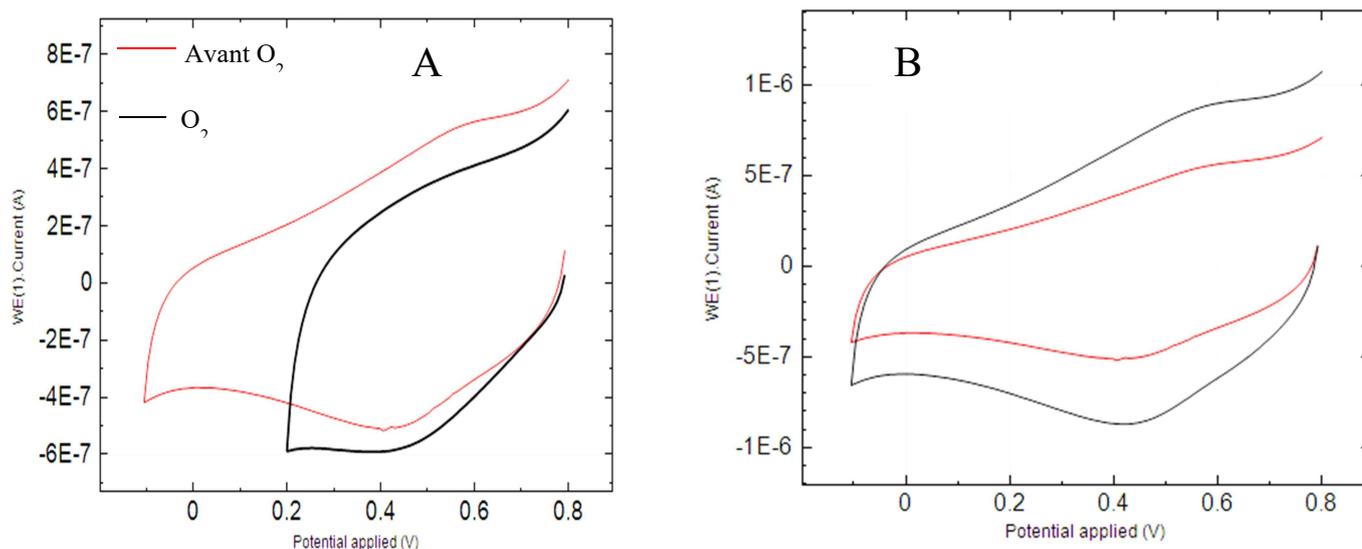


Figure 3.8 : (A) : voltammogrammes obtenus avec (noire) et sans (rouge) O₂ (B) après dégazage (rouge) avant ajout d'O₂ (noir), $v=0.05\text{V/s}$, E/V (vs.Ag/AgCl)

4.3.4. Effet du dioxygène sur l'électrode modifiée dans KCl/H₂O + Tampon phosphate (0.1M) pH=5.7

La même expérience décrite dans le paragraphe 5.3.2) a été réalisée sur une électrode modifiée par le complexe dithiolane Fe^{II}DPA dans une solution contenant les ions chlorures. La réponse voltammétrique obtenue montre un système comportant trois pics un en oxydation à un potentiel 0.16V (vs.Ag/AgCl) et deux en réduction à 0.1V et -0.18V respectivement. On peut donc imaginer dans un premier temps un complexe Fe^{II}DPA(ACN) qui correspondrait au premier système observé à un potentiel $E_{1/2}=0.20\text{V}$ presque identique à celui observé pour l'électrode modifiée dans l'acétonitrile (0.27V), donc Fe^{III}DPA(ACN) /Fe^{II}DPA(ACN). Le pic observé à -0.18V pourrait être dû à un échange de ligand entre l'ACN et les ions chlorures aboutissant à la formation de l'espèce Fe^{II}-Cl. Le pouvoir électroattracteur des ions chlorures peut expliquer l'abaissement du potentiel de réduction vers les valeurs les plus faibles. (Figure 3.9). Ici nous avons effectué un balayage en oxydation et un balayage en réduction, lors du

CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II}-DPA

balayage en oxydation, les trois pics ne sont pas bien visibles tandis qu'en réduction les trois pics sont clairement identifiables.

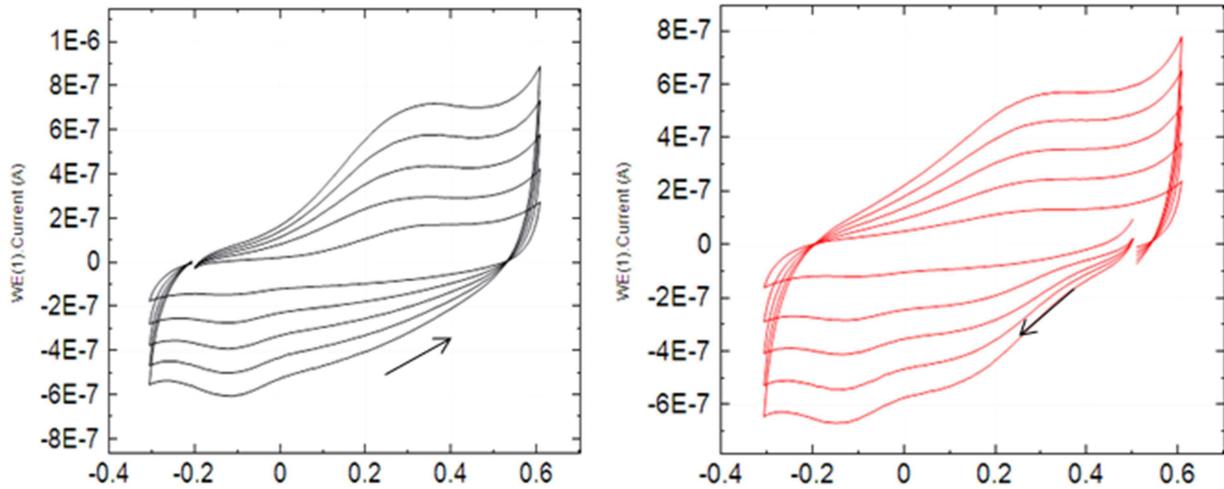


Figure 3.9 : Réponses électrochimiques obtenues dans H₂O/KCl (0.1M) pH=5.7, 0.02V/s < V < 0.1/s

En présence de dioxygène, on observe un comportement identique à celui dans H₂O/KNO₃ (0.1M) pH=5.7 c'est-à-dire une légère augmentation de la vague cathodique et une diminution de la vague anodique ce qui laisse planer le spectre de l'activité catalytique pour la réduction électro-catalytique du dioxygène sur surface. La voltammétrie cyclique à elle seule ne peut malheureusement pas permettre de confirmer la coordination du dioxygène au métal.

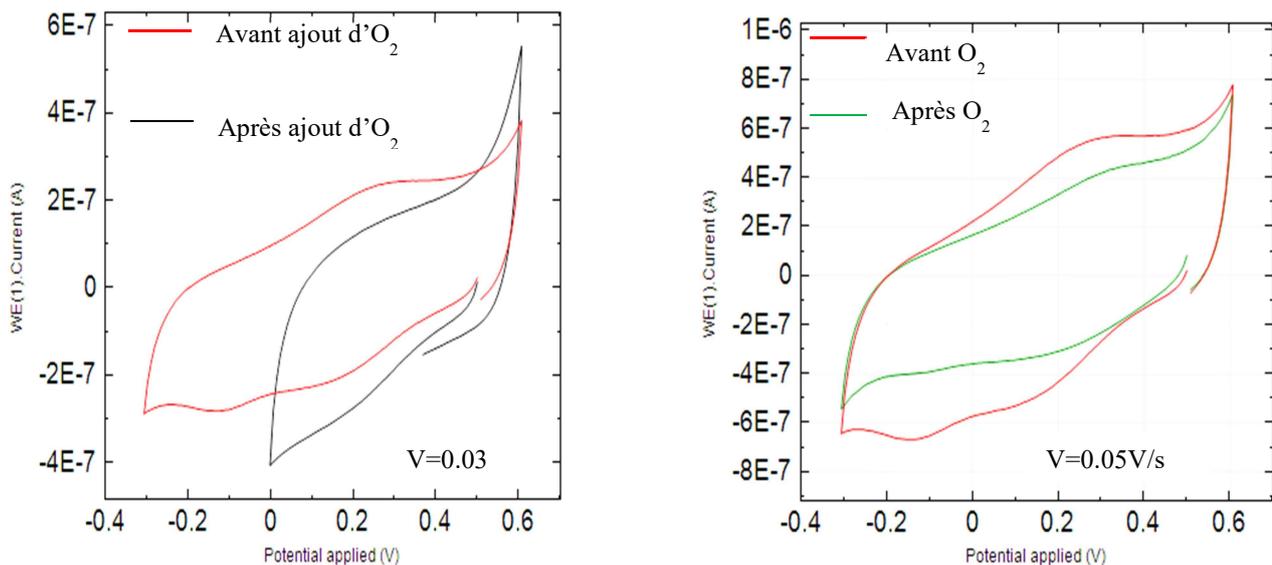


Figure 4 : Réponses électrochimiques obtenues avant et après ajout du dioxygène (A), ainsi que les courbes après dégazage (B), dans H₂O/KCl (0.1M) pH=5.7, E/V (vs Ag/AgCl)

CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II}-DPA

5. Conclusion

De façon générale, l'approche biomimétique de l'activation du dioxygène par les complexes de fer non hémiques immobilisés à la surface de l'électrode est un domaine où subsiste encore de nombreuses interrogations compte tenu des études très peu développées dans ce sens par les chimistes. Toutefois, les métalloenzymes biomimétiques à fer non hémiques constituent de nos jours une source majeure d'activité de recherche selon différentes directions comme la catalyse hétérogène par exemple. La compréhension des mécanismes impliqués dans le processus d'activation du dioxygène par ces enzymes immobilisés à la surface de l'électrode reste un grand défi à relever par les chimistes. Toutefois, dans ce chapitre nous avons montré grâce au savoir-faire acquis au sein de notre laboratoire sur l'immobilisation des complexes biomimétiques, qu'il est possible de greffer sur une électrode des complexes du fer non hémiques, et de détecter une interaction avec le dioxygène en milieu organique et inorganique. Les résultats préliminaires obtenus évoquent un comportement typique d'une activité catalytique, ce qui est intéressant quand on connaît la faible réactivité de cette famille de complexes du fer vis-à-vis du dioxygène en solution. Reste cependant que la voltammétrie cyclique à elle seule limite la compréhension des mécanismes impliqués lors de la réactivité vis-à-vis du dioxygène. D'autres méthodes de caractérisation peuvent donc être envisagées afin de mieux cerner les étapes de la réaction ainsi que les intermédiaires formés.

CHAPITRE IV : Immobilisation sur électrode d'or du complexe Fe^{II}-DPA

- [1] J. A. Labinger, S. J. Weininger, *Angew Chem Int Ed Engl* **2004**, *43*, 2612-2619.
- [2] W. B. Tolman, E. I. Solomon, *Inorg Chem* **2010**, *49*, 3555-3556.
- [3] H. Jaafar, B. Vileno, A. Thibon, D. Mandon, *Dalton Trans* **2011**, *40*, 92-106.
- [4] aA.-M. Y. Hai-Ying Gu, Hong-Yuan Chen *, *Journal of Electroanalytical Chemistry* **2001**, *516* 119-126; bK. M. Oliveira, V. L. Valente-Mesquita, M. M. Botelho, L. Sawyer, S. T. Ferreira, I. Polikarpov, *Eur J Biochem* **2001**, *268*, 477-483.
- [5] I. G. Denisov, T. M. Makris, S. G. Sligar, I. Schlichting, *Chem Rev* **2005**, *105*, 2253-2277.
- [6] M. Costas, M. P. Mehn, M. P. Jensen, L. Que, Jr., *Chem Rev* **2004**, *104*, 939-986.
- [7] E. I. Solomon, T. C. Brunold, M. I. Davis, J. N. Kemsley, S. K. Lee, N. Lehnert, F. Neese, A. J. Skulan, Y. S. Yang, J. Zhou, *Chem Rev* **2000**, *100*, 235-350.
- [8] H. K. Leiros, A. L. Pey, M. Innselset, E. Moe, I. Leiros, I. H. Steen, A. Martinez, *J Biol Chem* **2007**, *282*, 21973-21986.
- [9] K. D. Koehntop, S. Marimanikkuppam, M. J. Ryle, R. P. Hausinger, L. Que, Jr., *J Biol Inorg Chem* **2006**, *11*, 63-72.
- [10] H. Erlandsen, E. Bjorgo, T. Flatmark, R. C. Stevens, *Biochemistry* **2000**, *39*, 2208-2217.
- [11] T. J. Kappock, J. P. Caradonna, *Chem Rev* **1996**, *96*, 2659-2756.
- [12] P. J. Riggs-Gelasco, J. C. Price, R. B. Guyer, J. H. Brehm, E. W. Barr, J. M. Bollinger, Jr., C. Krebs, *J Am Chem Soc* **2004**, *126*, 8108-8109.
- [13] O. A. Andersen, T. Flatmark, E. Hough, *J Mol Biol* **2001**, *314*, 279-291.
- [14] O. A. Andersen, A. J. Stokka, T. Flatmark, E. Hough, *J Mol Biol* **2003**, *333*, 747-757.
- [15] N. K. D. James P. Collman, Richard A. Decréau, Ying Yang, Yi-Long Yan,, T. A. E. Wataru Ebina, Christopher E. D. Chidsey*, *Science* **2007**, *315*, 1568.
- [16] J. P. Collman, K. E. Berg, C. J. Sunderland, A. Aukauloo, M. A. Vance, E. I. Solomon, *Inorg Chem* **2002**, *41*, 6583-6596.
- [17] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew Chem Int Ed Engl* **2002**, *41*, 2596-2599.
- [18] J. P. Collman, A. Dey, Y. Yang, S. Ghosh, R. A. Decreau, *Proc Natl Acad Sci U S A* **2009**, *106*, 10528-10533.
- [19] Y. Nagatsu, T. Higuchi, M. Hirobe, *Chem Pharm Bull (Tokyo)* **1990**, *38*, 400-403.
- [20] K. Sengupta, S. Chatterjee, S. Samanta, A. Dey, *Proc Natl Acad Sci U S A* **2013**, *110*, 8431-8436.
- [21] N. K. Thallaj, O. Rotthaus, L. Benhamou, N. Humbert, M. Elhabiri, M. Lachkar, R. Welter, A. M. Albrecht-Gary, D. Mandon, *Chemistry* **2008**, *14*, 6742-6753.
- [22] W. Sun, P. Qin, R. Zhao, K. Jiao, *Talanta* **2010**, *80*, 2177-2181.
- [23] R. Karimi Shervedani, M. Samiei Foroushani, S. Bagheri Dehaghi, *Electrochimica Acta* **2015**, *164*, 344-352.
- [24] K. S. Hagen, *Inorg Chem* **2000**, *39*, 5867-5869.
- [25] R. Sahli, C. Fave, N. Raouafi, K. Boujlel, B. Schollhorn, B. Limoges, *Langmuir* **2013**, *29*, 5360-5368.
- [26] E. LAVIRON, *J. Electroanal. Chem.* **1979**, *101* 19--28.

Conclusion générale et perspectives

Le travail effectué durant ces années de thèse avait pour objectif la fonctionnalisation d'électrodes par des monocouches auto-assemblées de complexes métalliques. Un sujet en plein essor étant donné le large spectre d'applications (détection, catalyse, systèmes bistables...) associées aux propriétés des centres métalliques. De manière analogue, l'immobilisation sur surface de systèmes cavitaires s'est essentiellement attachée à développer l'aspect supramoléculaire de type « hôte-invité » de certains de ces systèmes. Nous nous sommes intéressés à assembler de manière contrôlée deux concepts pour élaborer des surfaces fonctionnalisées par des systèmes cavitaires métalliques, l'intérêt étant de coupler les propriétés des métaux (catalyse, détection) à celles des cavités, notamment pour la sélectivité du substrat. A notre connaissance, cette approche n'avait jamais été abordée jusqu'ici et tout un travail exploratoire s'est dessiné au travers du parcours. Du côté supramoléculaire, nous avons basé nos études sur des complexes cavitaires à base de ligand calix[6]arènes portant des fonctions terminales (azido ou dithiolane) susceptibles de s'accrocher sur des électrodes d'or.

Pour le ligand calix[6]tren,

Des observations suivantes ont été faites : il peut complexer et stabiliser un ion cuivre ou zinc au sein de l'unité tren. Dans ces complexes, l'ion métallique est confiné à proximité de la cavité et est ainsi protégé du milieu extérieur par la structure du calix[6]azacryptant. Le métal présente un site de coordination vacant dirigé vers le centre de la cavité hydrophobe défini par des unités aromatiques du macrocycle. Un tel site est disponible pour l'interaction avec des molécules neutres polaires. Les propriétés de sélectivité vis-à-vis d'amines primaires liés à des effets cavitaires ont été démontrées en milieu micellaire.

Pour ligand calix[6]tmpaDT

En se basant sur les différents travaux menés sur ce ligand et ses complexes métalliques au sein de notre équipe, des travaux qui ont montré des propriétés originales de coordination conduisant à des comportements tout à fait inédits liés au choix du chapeau tmpa (vs calix[6]tren et calix[6]PN₃). Sur la base de ces travaux, nous avons envisagé l'immobilisation d'un complexe Cu-calix[6]tmpa sur électrode. L'objectif a été de mettre au point une procédure reproductible pour l'immobilisation du complexe sur électrode, puis d'étudier les propriétés redox Cu^{II}/Cu^I du complexe greffé pour des applications en détection et/ou catalyse. Comme pour le complexe Cu-calix[6]tren greffé (cf Chapitre II), aucun exemple de ce type n'avait été rapporté à notre connaissance avant le début de ce projet. Parmi les nombreuses stratégies de greffage possibles (post-fonctionnalisation, greffage direct du

Conclusion générale et perspectives

complexe, du ligand...), nous nous sommes intéressés à celle basée sur le greffage par voie électrochimiquement assistée utilisant des molécules porteuses de un ou plusieurs groupements dithiolanes pour former des monocouches auto-assemblées. En effet, cette méthode a démontré des aspects en bonne adéquation avec le complexe calix[6]tmpa à greffer (bonne reproductibilité du greffage, (suivi *in-situ* par voltammétrie, faible concentration en complexe nécessaire (μM), relative facilité de mise en œuvre). Dans cette optique, nous avons donc entrepris la synthèse et l'immobilisation du complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{calix}[6]\text{tmpa-DT})]^+$ sur électrode. Le ligand présente trois bras dithiolanes. La formation du complexe Cu^{I} a été effectuée en milieu organique. Le complexe greffé sur électrode a été caractérisé par des études électrochimiques et a montré des aptitudes pour la détection des petites molécules en milieu organiques telles que les amines.

Pour le complexe Dithiolane Fe^{II} DPA

Le complexe Fe^{II} -DPA a été synthétisé et caractérisé par voltammétrie cyclique. Les études préliminaires ont permis de mettre en évidence la coordination du Fe^{II} au ligand DPA ainsi que la présence d'une fonction d'accroche dithiolane. Le greffage sur une électrode d'or a été réalisé par la méthode électrochimiquement assistée. Une voie éco-compatible extrêmement novatrice et tout à fait inexplorée à notre connaissance car il s'agit là du premier système biomimétique d'une métallo-enzyme à Fe^{II} non héminique immobilisé à la surface de l'électrode. Le complexe ainsi immobilisé a subi un ensemble de tests électrochimiques préliminaires en milieu organique et inorganique ainsi que vis-à-vis de l'interaction avec le dioxygène. Les résultats obtenus dans ce sens en milieux aqueux ont particulièrement retenu notre attention à savoir une signature voltammétrique différente en présence du dioxygène.

En définitive, on retient que l'immobilisation des systèmes cavitaires métalliques ainsi que la réactivité des sites métalliques Cu pour les complexes $\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{tren})$ et tmpa a été démontré, toutefois la comparaison de l'activité des complexes modèles en solution avec les complexes immobilisés a montré une perte de l'efficacité de détection et du phénomène d'échange de ligand pour les complexes immobilisés sur électrode. Beaucoup reste à faire dans le sens de la compréhension des nouvelles propriétés (géométrie) adoptées par ces complexes une fois immobilisés à la surface de l'électrode. Pour les autres complexes immobilisés à l'instar (Fe^{II} DPA), il serait souhaitable d'approfondir des études visant à obtenir les preuves directes de l'espèce immobilisée à la surface de l'électrode comme la mesure des angles de contact, XPS etc..

A. Méthodes et matériels

- *Electrochimie :*

Le greffage des complexes dithiolane $\text{Fe}^{\text{II}}\text{DPA}$ et $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{calix}[6]\text{tmpa}(\text{CH}_3\text{CN})\text{-DT}]^+$ ainsi que leur étude en solution, ont été réalisées en boîte à gant (jacomex) sous atmosphère d'azote. Le dispositif électrochimique est constitué d'un générateur PGSAT Autolab 302. Pour les mesures de voltammétrie, la cellule électrochimique à trois compartiments (1-2mL) comprend une électrode de travail EDI Tacussel munie d'un embout en or (pour le greffage), de platine ou de carbone (étude en solution) (diamètre : 2 mm environ), une électrode de référence (fil d'argent) et d'une électrode auxiliaire (fil d'auxiliaire ou de platine). Les potentiels reportés sont référencés par rapport au couple ferricinium/ferrocène (Fc^+/Fc) (études en solution) et par rapport à Ag/AgCl pour le greffage. La conductivité ionique est assurée par la présence d'un électrolyte support (hexafluorophosphate de tétrabutylammonium...)

Les expériences d'électrochimie après greffage dans l'eau ont été réalisées sous atmosphère d'azote après dégazage de la solution. Le dispositif électrochimique est constitué d'un générateur (μ Autolab ou PGSTAT Autolab 100). Pour les mesures de voltammétrie, la cellule électrochimique à trois compartiments (1-2mL) comprend une électrode de travail Methrom munie d'un embout en or après modification (surface : 0.07cm^2), une électrode de référence (ECS ou Ag/AgCl) et d'une électrode auxiliaire (fil d'argent ou platine). La conductivité ionique est assurée par la présence d'un électrolyte support (nitrate de potassium, tétrafluoroborate de sodium...)

Les expériences de greffage du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{calix}[6]\text{tren}\text{-N}_3(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$, ont été réalisées dans l'eau sous atmosphère d'azote après dégazage de la solution. La procédure d'électroclick expliquée dans le premier chapitre du manuscrit, est intégrée dans un logiciel approprié (NOVA 1.9). Une μ -seringue d'une capacité de $100\mu\text{L}$ est utilisée pour injecter dans la solution électrolytique les quantités de l'ordre du μM nécessaire au greffage du complexe. Après greffage, les mesures voltamétriques sont réalisées dans une cellule électrochimique à trois compartiments qui comprend une électrode de travail, une électrode de référence (ECS, Ag/AgCl) et d'une électrode auxiliaire (fil d'argent ou de platine).

- **Mesure de pH**

Les valeurs de pH en solution aqueuse ont été mesurées à l'aide d'un pH-mètre METTLER TOLEDO de type FiveEasy™ muni d'une électrode de verre InLab Semi-Micro. L'appareillage est calibré par un étalonnage à deux points (Tampons pH 4 et pH 7).

- **La spectrométrie de photoélectrons induits par rayons X (XPS)**

Les mesures XPS ont été enregistrées à l'Université de Rennes 1. Cette technique largement utilisée pour l'étude de la composition chimique des surfaces. L'excitation par rayonnement X provoque l'émission de photoélectrons des couches électroniques externes qui sont caractéristiques des éléments dont ils proviennent. Tous les éléments présents dans l'échantillon excepté l'hydrogène (absence d'électrons de cœur) sont détectés par XPS. En introduisant le concept de photon et en appliquant le principe de conservation de l'énergie à ce phénomène, Einstein a proposé que pour extraire un électron d'un matériau, il faut lui fournir une l'énergie $h\nu$, égale ou supérieure à son énergie de liaison, E_{liaison} . L'excès d'énergie est communiqué à l'électron sous forme d'énergie cinétique E_c , selon la relation :

$$h\nu = E_{\text{liaison}} + E_c$$

L'analyse de l'énergie cinétique E_c des différents photoélectrons émis, permet de remonter à l'énergie de liaison correspondante. E_{liaison} , connaissant l'énergie de faisceaux des rayons X.

Lorsqu'un élément est lié à une molécule ou dans un composé, les niveaux électroniques de cœur, qui ne participent pas directement à la formation des liaisons chimiques (établies par les électrons de valence uniquement), subissent une légère variation de leur énergie due à la modification de leur environnement chimique. Ce déplacement énergétique de l'ordre de quelques dixièmes à quelques électrons volts (eV), est caractéristique de l'environnement moléculaire immédiat, de l'état de valence et du degré d'oxydation de l'élément émetteur.

La spectroscopie XPS permet donc une analyse élémentaire et chimique des différents éléments présents à la surface du matériau étudié.

- **Les mesures d'angles de contacts**

Les mesures d'angles de contacts ont été prises à l'Université de Rennes 1 après avoir greffer le complexes $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{-calix}[6]\text{tren-N}_3(\text{H}_2\text{O})]$ sur une plaque d'or. La mesure d'angle de contact rend compte de l'aptitude d'un liquide à s'étaler sur une surface par mouillabilité. La méthode consiste à mesurer l'angle de la tangente du profil d'une goutte déposée sur le substrat, avec la surface du substrat. Elle permet de mesurer l'énergie de surface du solide ou du liquide.

Annexes

La mesure de l'angle de contact, permet d'accéder à l'énergie libre d'une surface, elle permet aussi la discrimination de la nature des interactions polaires ou apolaires à l'interface liquide-solide, on peut ainsi déduire le caractère hydrophile ou hydrophobe d'une surface.

Lorsqu'une goutte de liquide est déposée sur une surface solide plane, l'angle entre la tangente à la goutte au point de contact et la surface solide est appelé **angle de contact**(θ).

- **Préparation des solutions**

Pour les amines qui ont été rajoutées après le greffage de l'espèce $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{calix}(6)\text{tren-N}_3(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$, nous avons préparé les solutions mères de 1mM en s'appuyant sur les données qui figurent dans le tableau suivant :

Amines étudiés	Masse molaire	densité	Concent° solution mère
isopropylamine	59,11g/mol	0.69g/cm ³	1mM (Vi=175µL)
n-Butylamine	73,13g/mol	0.74g/cm ³	1mM (Vi=197µL)
Aminométhylbutane	87,16g/mol	0.75g/cm ³	1mM (Vi=232µL)
Spermidine	202,34	0.93	1mM (Vi=435µL)
Propylamine	59,11	0,75	1mM (Vi=157µL)
Histidine	155,15		1mM (mi=0.3mg)
Dopamine	153,18		1mM (mi=0.3mg)

- **Etapes de calculs**

Pour des amines ayant une densité comme l'isopropylamine la préparation de la solution mère ainsi que des quantités à rajouter pour évaluer les limites de détection s'est faite de manière suivante :

Pour les amines ayant une densité cas de l'isopropylamine

Nous avons utilisé les formules classiques du calcul des concentrations à partir du nombre de

moles et du volume. $C = \frac{n}{v}$ or $n = \frac{m}{M}$ on obtient à partir de ces deux formules

$C = \frac{m}{M.V}$ (1) (V = volume d'H₂O dans lequel doit être dissout le volume d'iPrNH₂ à

prélever pour obtenir la solution mère à la concentration souhaitée). D'autre part : $d =$

$\frac{m}{v_{iPrN}}$ de cette relation on obtient : $C = \frac{d.V_{iPrNH_2}}{M.V}$ on extrait le volume d'iPrNH₂

à prélever tel que :

Annexes

$V_iPrNH_2 = \frac{C.M.V}{d}$ Cette formule sera utilisée pour préparer les différentes solutions mères des amines ayant une densité selon les données présentées dans le tableau précédent.

Pour les quantités ajoutées après greffage ayant la solution mère nous avons procédé comme suit Solution mère : $C_1=1\text{mM}$, $V_1=2\text{mL}$

Solution (2) dans laquelle est plongée l'électrode après greffage c'est-à-dire $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ + Tampon phosphate : $C_2=0.1\text{M}$, $V_2=1\text{mL}$ On cherche donc la nouvelle concentration obtenue après ajout d'un certain volume de la solution mère contenant les amines en procédant comme suite $n_1=n_2$

$C_1V_1=C_2V_2$ ainsi donc si on ajoute $0.5\mu\text{L}$ de la solution mère on obtient une solution de concentration $C_2=0.0025\text{mM}$ avec des micro-seringues disponibles au sein de notre laboratoires on peut donc faire le dosage suivant :

Volumes (μL)	Concentration (mM)
0.5	0.0025
1	0.005
1.5	0.0075

Pour les amines n'ayant pas de densité cas de la histidine par exemple, on a utilisé la formule classique du calcul de la masse partant de la concentration c'est-à-dire si on veut une solution d'1mM d'histidine on pose

$$C = \frac{n}{v} \text{ or } n = \frac{m}{M} \text{ d'où finalement } m = C.M.V \text{ (V= volume d'eau dans lequel doit}$$

être dissoute la masse initiale à peser pour obtenir la solution à la concentration souhaitée dans notre cas 1mM). D'après les données du tableau on obtient pour l'histidine une masse initiale $m_i=0.3\text{mg}$ que l'on a ensuite dissout dans 2mL d' H_2O pour obtenir une solution mère d'1mM.

Après greffage, en plongeant l'électrode dans une solution 0.1M de $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ de volume $V=1\text{mL}$, on peut calculer la concentration obtenue après ajout d'un certain volume de la solution mère, en posant $C_1V_1=C_2V_2$.

Pour l'histidine on peut faire le dosage suivant

<i>Volume (μL)</i>	<i>Concentration (mM)</i>
5	0.005
10	0.01

B. Résultats électrochimiques obtenus sur les complexes greffés

B.a- Voltammétries cycliques après greffage entre 0.04 et 0.2V/s du Fc-Hex-SH immobilisé sur une électrode d'or dans $\text{HClO}_4/\text{H}_2\text{O}$ (0.1M). réf : ECS

B.b- Voltammétrie cyclique après greffage entre 0.04 et 0.2V/s du Cu^{II} -6e-TMPA immobilisé sur une électrode d'or dans $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ (0.1M), réf :ECS

B.c- Voltammétries cycliques ligand Calix[6]Im₃-Fc-N₃ entre 0.1 et 0.4V.s⁻¹, sur platine dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{KPF}_6$, réf : Fc^+/Fc .

B.d- Courbes après greffage du ligand calix[6]Im₃-Fc-N₃ de 0.02 à 0.08V/s dans $\text{HClO}_2/\text{H}_2\text{O}$, réf : Ag/AgCl

B.e- Voltammétries cycliques du $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{calix}(6)\text{tmpa}(\text{MeCN})\text{-DT}]^+$ obtenues après greffage direct (1mM dans 1mL MeCN) dans $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ (0.1M) entre 0.04 et 0.5V/s, ref :ECS

B.f- Courbes d' $i_p=f(v)$ pour 0.02 à 0.5V.s⁻¹, sur une électrode d'or modifiée par $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{calix}(6)\text{tmpa}(\text{MeCN})\text{DT}]^+$.

B.g- Voltammogrammes du complexe Dithiolane Fe^{II} -DPA dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{KPF}_6$ (0.1M), après greffage entre 0.02V/s et 0.1V/s, réf : Ag/AgCl.

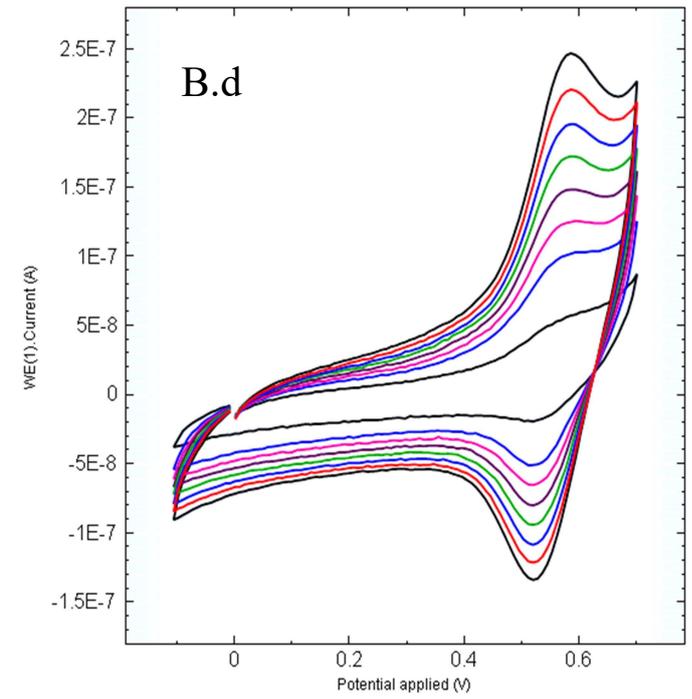
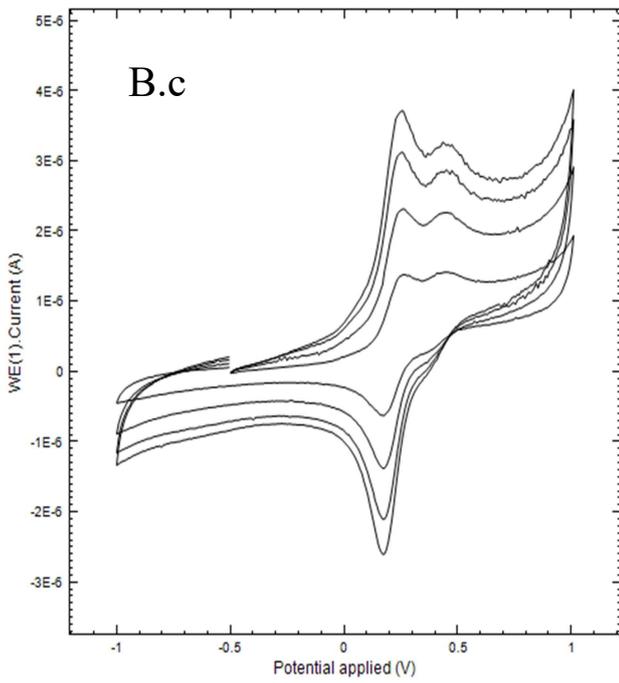
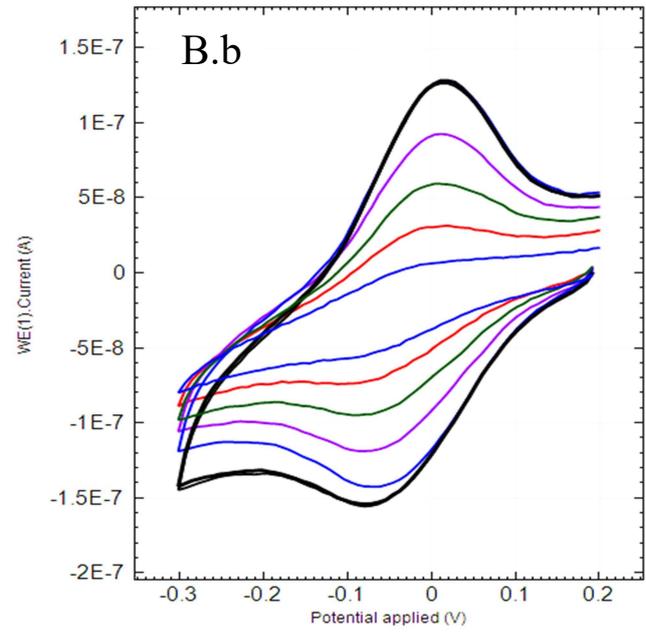
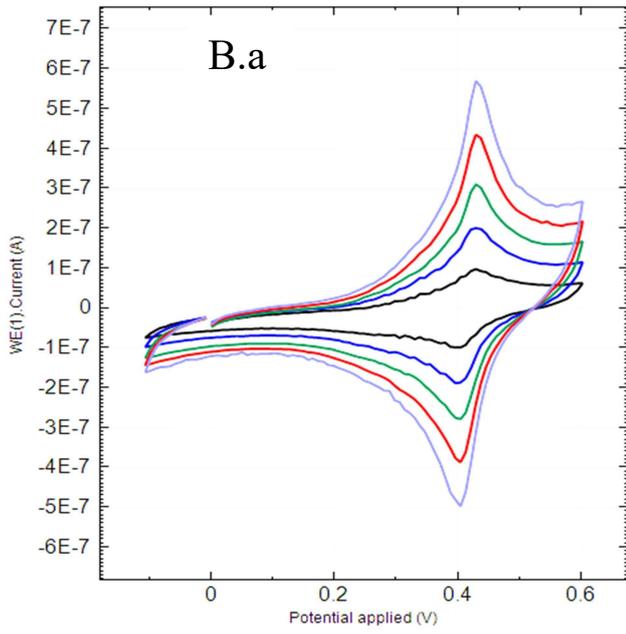
C.a- Voltammogrammes du complexe Dithiolane Fe^{II} -DPA dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{KPF}_6$ (0.1M), après greffage addition du dioxygène en l'absence du cyclohexane, $v=0.05\text{V/s}$, réf : Ag/AgCl

C.b- Voltammogrammes du complexe Dithiolane Fe^{II} -DPA dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{KPF}_6$ (0.1M), après greffage addition du dioxygène en présence du cyclohexane, $v=0.05\text{V/s}$, réf : Ag/AgCl

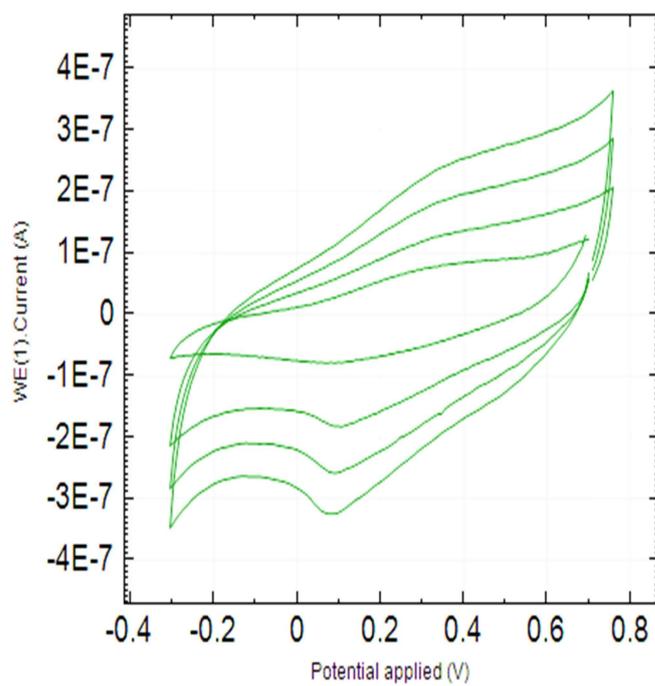
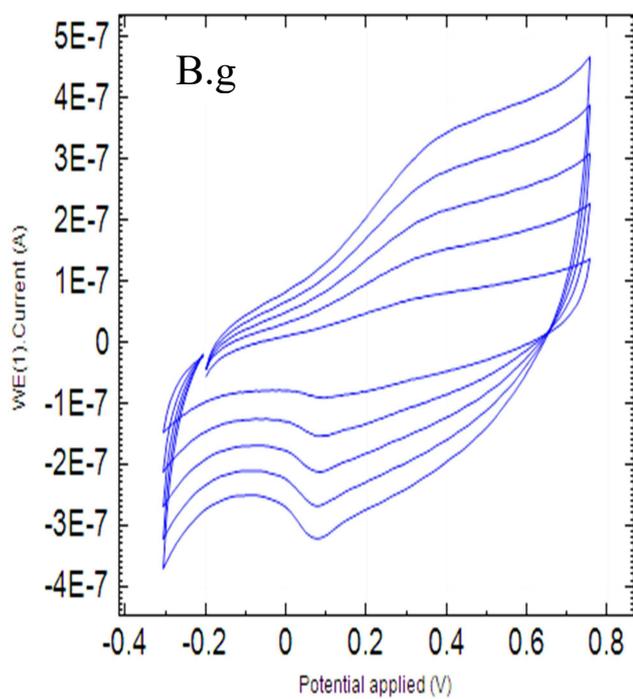
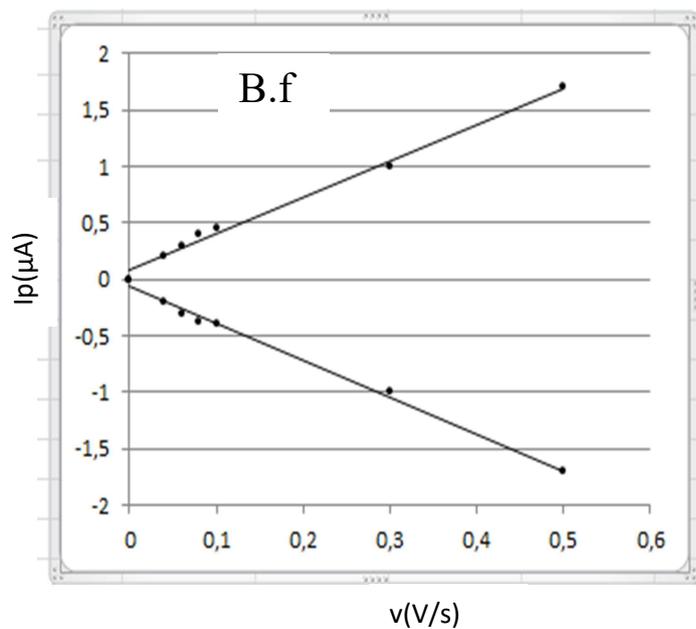
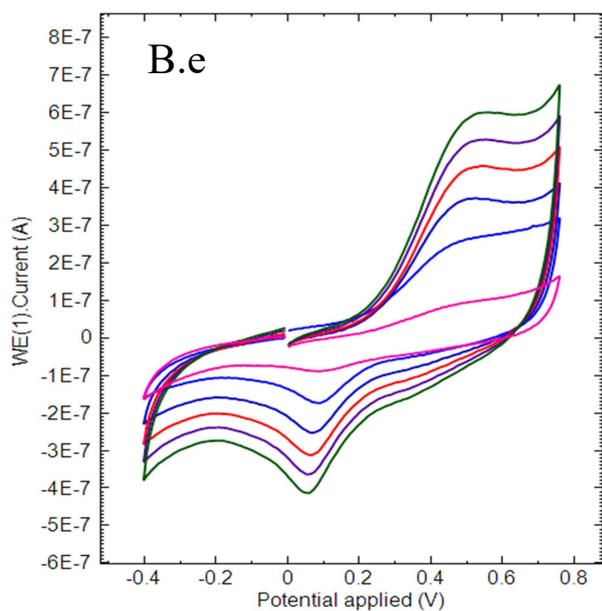
C.c- Voltammogrammes du complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{calix}(6)\text{tmpa}(\text{MeCN})\text{DT}]^+$ après greffage, dans $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ (0.1M), ajout des fluorures 1, 3, 4, 10mM, $v=0.1\text{V/s}$, réf :Ag/AgCl

C.d- Courbes $[F^-]=f(E_{pc})$ pour 0.02 à 0.5V/s du complexe $\text{Cu}^{\text{I}}\text{calix}(6)\text{tmpa}\text{-DT}$

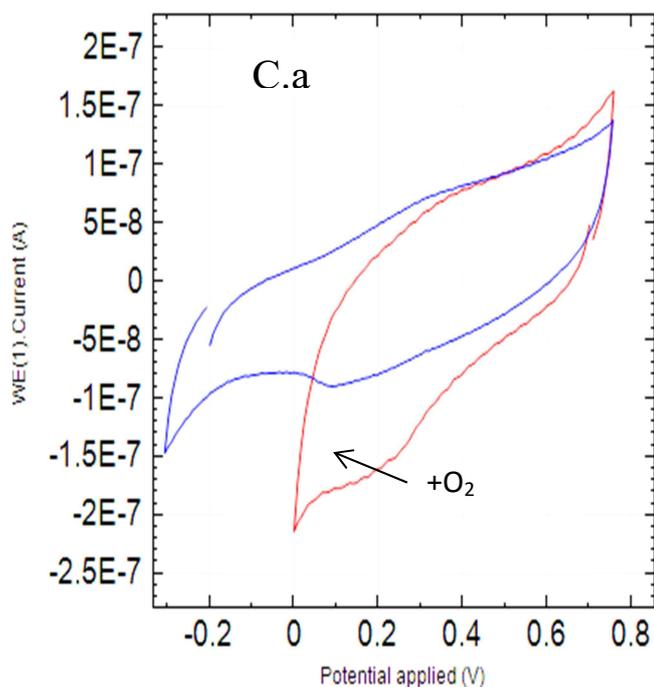
Annexes



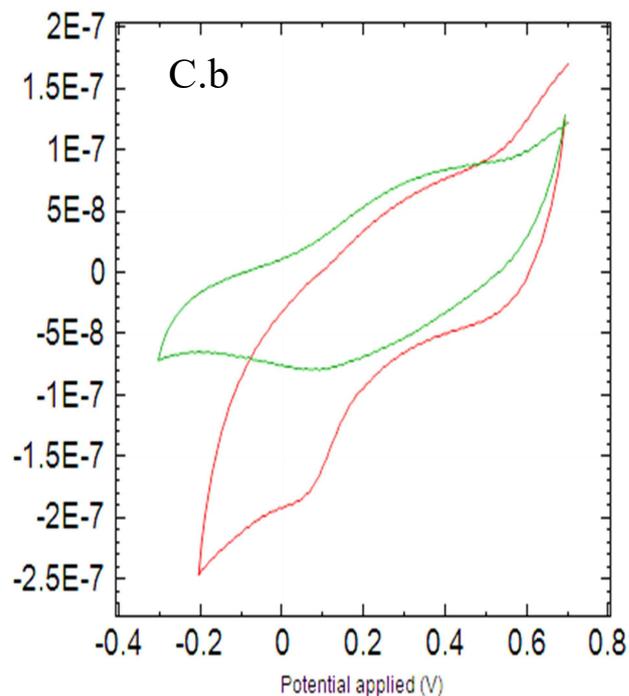
Annexes



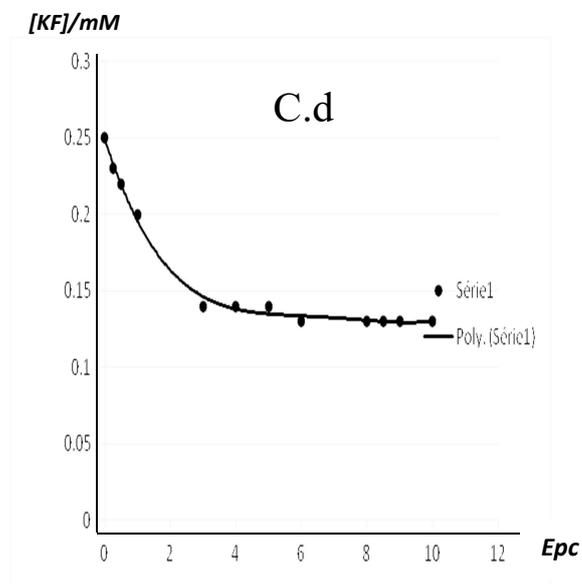
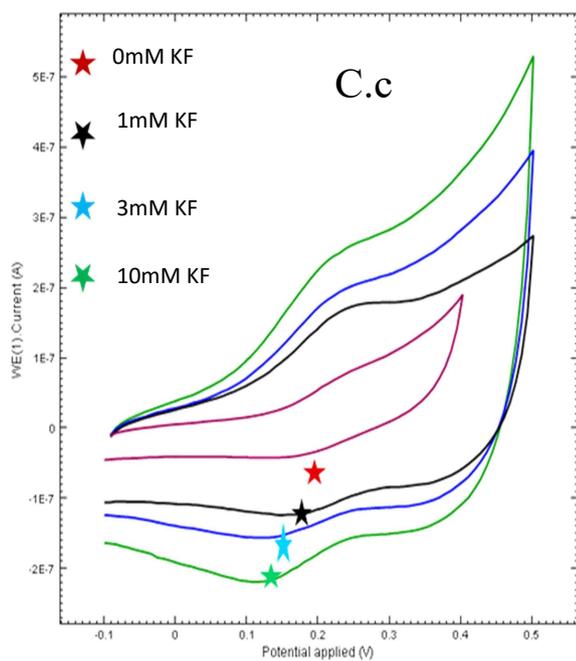
C. Réactivité



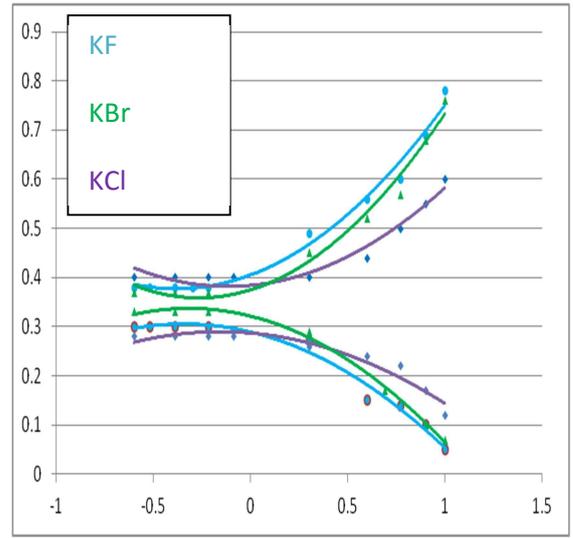
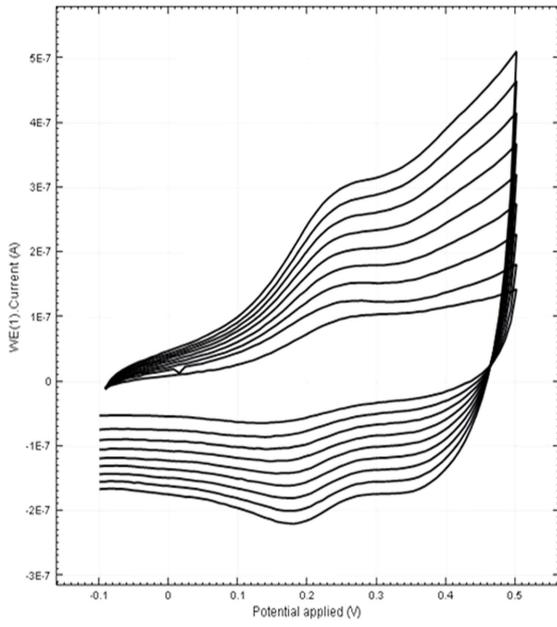
Sans cyclohexane + O₂



Avec cyclohexane + O₂



Annexes



Immobilisation des systèmes cavitaires métalliques sur des électrodes d'or, via les monocouches auto-assemblées pour la détection et la catalyse.

Ferdinand EVOUNG EVOUNG

Les travaux présentés dans cette thèse s'inscrivent dans une thématique de modification de surfaces par le biais de monocouches auto-assemblées post-fonctionnalisables. L'objectif principal consiste à élaborer une méthode générique de modification de monocouches par des motifs moléculaires variés. Pour cela, les travaux se concentrent sur la mise au point d'une plateforme générique facilement fonctionnalisable par un motif d'intérêt et greffable sur électrode modifiée. La voie retenue consiste à utiliser deux réactions de "click chemistry" de type "CuAAC". La première réaction de CuAAC s'effectue en solution et permet de solidariser plateforme et motifs d'intérêt (principalement des dérivés ferrocényles). Les ligands ainsi obtenus ont été utilisés pour la complexation d'ions métalliques (Cu^{2+} , Zn^{2+}). Les ligands et les complexes ont été étudiés en solution par électrochimie ainsi que par spectroscopies UV-Visibles et RPE. La seconde réaction de CuAAC permet l'immobilisation des différents complexes de cuivre sur des électrodes pré-modifiées par des fonctions azoture, généralement à l'aide de monocouches auto-assemblées. Ce greffage s'effectue selon le mode opératoire de l'"électroclick auto-induite", c'est-à-dire que le complexe de cuivre à immobiliser est également catalyseur de la réaction de CuAAC. Les systèmes ainsi immobilisés (mono-, bi- ou tri-métalliques) ont pu être étudiés en terme de cinétique d'immobilisation, de cinétique de transfert d'électrons et en réactivité. Ce dernier point a par ailleurs fait l'objet d'une attention particulière pour le cas de la réduction électro-catalytique des ions nitrite par les complexes de cuivre (I), en solution et sur surface.

Mots clés : complexes de cuivre, monocouches auto-assemblées, valence-mixte, transfert d'électrons, électrocatalyse d'ions nitrite.

Immobilization of metal cavity systems on gold electrodes, for the SAMs for detection and catalysis

This work depends on functionalized surface theme using modification of self-assembled monolayers (SAMs). The main objective consists to elaborate a new general pathway to modify monolayers with miscellaneous objects of interest. For this, we decide to focus our work to synthesize a versatile platform handling two ethynyl arms. These functions are available to operate two CuAAC reactions. The first one is use for linking platform with object of interest (in general ferrocenyl derivatives). Ligands obtained by that way were used for complexation of Cu^{2+} and Zn^{2+} ions. Electrochemical and spectroscopic (UV-Visible and EPR) studies were performed on these compounds. The second CuAAC reaction is used to immobilize copper complexes on azide modified electrode (azide derivatives SAMs on gold and ITO or direct functionalization of glassy carbon surface). The grafting is operating through "self-induced electroclick" method; this means the CuAAC reaction is catalysed by the copper complex which is immobilized. Functionalized electrodes were characterized by cyclic voltammetry. It appears that similar complexes have closed grafting kinetic. These studies also demonstrate the both influence of copper and spacer on a second electroactive site (ferrocene moieties). The reactivity of copper centre is evaluated for complexes in solution and immobilized on surface with electrocatalytic reduction of nitrite ions by copper (I) species. The catalytic efficiency strongly depends on potential of copper reduction. Also, similar complexes show a loss of catalytic power with immobilization on surface.

Keywords: copper complexes, SAM, click chemistry, mixed-valence complex, electron transfer, nitrite electrocatalysis,