



**HAL**  
open science

# Élaboration de nouveaux fluoroionophores et de supports chélatants en vue de l'amélioration de la caractérisation du fer dans les particules atmosphériques

Pierre-Édouard Danjou

## ► To cite this version:

Pierre-Édouard Danjou. Élaboration de nouveaux fluoroionophores et de supports chélatants en vue de l'amélioration de la caractérisation du fer dans les particules atmosphériques. Autre. Université du Littoral Côte d'Opale, 2012. Français. NNT : 2012DUNK0446 . tel-01658920

**HAL Id: tel-01658920**

**<https://theses.hal.science/tel-01658920>**

Submitted on 8 Dec 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.

# Thèse de doctorat de l'Université du Littoral Côte d'Opale

Discipline : Chimie Organique

*Présentée par*

**Pierre-Edouard DANJOU**

---

**Elaboration de nouveaux fluoroionophores et de supports chélatants  
en vue de l'amélioration de la caractérisation du fer dans les  
particules atmosphériques**

---

Pour l'obtention du grade de

**Docteur de l'Université du Littoral Côte d'Opale**

Soutenue le 7 décembre 2012 devant la commission d'examen

**Membres du jury:**

M. Thierry Besson	<i>Professeur, Université de Rouen</i>	Rapporteur
M. Emmanuel Baudrin	<i>Professeur, Université de Picardie Jules vernes</i>	Rapporteur
M. Pierre Grandclaudon	<i>Professeur, ENSCL</i>	Invité
M <sup>me</sup> Francine Cazier-Dennin	<i>Maître de conférences - HDR, ULCO</i>	Directrice
M. François Delattre	<i>Maître de conférences, ULCO</i>	Co-directeur



**A Rachel**



**Le doute est père de création.**

*Galilée (1564-1642)*

**La théorie, c'est quand on sait tout et que rien ne fonctionne.**

**La pratique, c'est quand tout fonctionne et que personne ne sait pourquoi.**

**Ici, nous avons réuni théorie et pratique : Rien ne fonctionne... et personne ne sait pourquoi !**

*A. Einstein (1879-1955)*



## Remerciements

Ce travail de thèse est le fruit d'une enrichissante collaboration entre différentes entités : équipes, laboratoires, et universités. Ainsi, j'ai eu la chance de collaborer avec l'équipe « Chimie et Toxicologie des émissions atmosphériques » de l'UCEIV et le Centre Commun de Mesure (CCM) sur le programme AEROCARACTOX, financé par l'Institut National contre le Cancer (INCA) et l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (ANSES). J'ai pu collaborer avec le Laboratoire de Physico-Chimie de l'Atmosphère (LPCA) sur le développement de nouveaux supports solides et j'ai également eu l'opportunité de collaborer avec l'UMET de l'université de Lille 1 sur l'électrochimie.

Mes remerciements s'adressent en premier lieu aux professeurs **Thierry Besson** de l'Université de Rouen et **Emmanuel Baudrin** de l'Université de Picardie pour avoir accepté d'être les rapporteurs de ce travail de thèse. J'associe à ces remerciements le professeur **Pierre Granclaudon** de l'Université de Lille 1, pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

J'aimerais remercier particulièrement le professeur **Pirouz Shirali**, directeur de l'unité et responsable du programme AEROCARACTOX pour la confiance qu'il m'a accordée.

Je tiens à remercier à **Francine Cazier**, pour m'avoir guidé tout au long de ce travail de thèse, pour m'avoir initié à l'art de la synthèse organique et m'avoir toujours suivi et épaulé dans mes divers projets. Sa disponibilité, son ouverture d'esprit et sa bonne humeur m'ont permis d'évoluer dans de bonnes conditions.

Je remercie également chaleureusement **François Delattre**, pour avoir co-encadré ce travail de thèse, pour m'avoir initié à la fluorescence moléculaire et aussi pour m'avoir permis de voir plus loin que le fond de mon ballon. La justesse de ses remarques, la qualité de ses conseils et sa bonne humeur légendaire m'ont permis d'apprendre énormément.

Je tiens à remercier également **Karine Deboudt** et **Pascal Flament** du Laboratoire de Physico-Chimie de l'Atmosphère pour leur aide précieuse sur la partie piégeage de ce travail. Merci également à **Patrice Woisel** et **Joël Lyskawa** pour l'aide apportée dans le domaine de l'électrochimie.

Je remercie grandement l'équipe du Centre Commun de Mesures, **Fabrice Cazier**, **Dorothee Dewaele**, **Paul Genevray**, **Agnès Delbende** et **Habiba Nouali** de m'avoir permis d'utiliser les



ressources de leur laboratoire comme le spectromètre de masse et d'avoir réalisé les dernières analyses avec rapidité. Leur aide précieuse m'a permis de maîtriser de nouvelles techniques et de gagner en autonomie.

Je souhaite remercier les membres de l'équipe Supramoléculaire de l'UCEIV, **David Landy**, pour son aide dans le calcul de constantes, **Isabelle Mallard**, pour son aide en synthèse organique et **Steven Ruellan**, pour son aide en RMN. Ils ont participé à mon quotidien au laboratoire et je les remercie pour leur aide, leur soutien et leur sympathie.

Merci également à **Matthieu Becuwe**, pour son apport dans le domaine des matériaux hybrides, son soutien et sa sympathie, et à **Saâd Bouhsina**, pour nos discussions « inorganiques » qui ont contribué à ce travail de thèse.

Je ne saurais oublier les étudiants qui ont participé lors de leurs stages à l'avancée de ces travaux, **Damien Wallyn**, **Mélanie Lancelot**, **Antoine Lizzul-Jurse**, **Ludovic Leleu**, **Joseph Patoor** sans oublier **Glycine**. Leur travail sérieux me fut d'une grande utilité et ce fut un plaisir de les encadrer au laboratoire. Je n'oublie pas non plus **Rémi Bouchiat** et **Isabelle Delsarte** pour les bons moments passés ensemble, nos discussions (scientifiques ou pas) et les gâteaux du vendredi.

J'adresse mes remerciements à nos « champignonistes » **Catherine Rafin**, **Etienne Veignie** pour leur bonne humeur, leur sympathie et leur aide dans l'utilisation du microscope.

Je ne manquerai pas de remercier **Magaly Wegscheider**, **Caroline Duhr**, **Pierre Kulinski**, pour leur sympathie ainsi que **Amaury Kasproviak**, pour son aide précieuse.

J'aimerais saluer les thésards qui ont fait un bout de chemin en même temps que moi, **Imane Abbas**, **Tarek Barakat**, **Anca Ciobanu**, **Anna-Maria Dospinescu**, **Antoine Fayeulle**, **Adib Kfoury**, **Capucine Lepers**, **Mary Mrad**, **Sophie Eliet**, **Hélène Marris**, **Eric genty** et tous les autres.

Enfin, j'adresse un remerciement spécial à ma famille et plus particulièrement à ma **Maman**, **Pierre-Antoine** et **Lucie-Marie**, merci d'avoir cru en moi, ainsi qu'à ma belle famille, **Colette**, **Arnaud** et **Jean-Daniel**. Merci à tous pour votre soutien et votre patience.

Ces remerciements ne sauraient être complets sans un énorme MERCI à celle qui partage ma vie, **Rachel**, qui a su me redonner du courage dans les moments difficiles, qui a supporté mes variations d'humeur induites par les succès et les échecs rencontrés lors de ce travail de thèse. Je lui suis

reconnaissant pour sa patience, notamment à l'heure de l'écriture de ces lignes et de la finalisation de cette excitante et enrichissante aventure qu'est la thèse. Merci.

## Sommaire général

Introduction générale.....	1
<b>Chapitre 1 : Spectroscopie de fluorescence moléculaire pour la détection de fer en solution.</b>	
Introduction.....	6
I. Méthodes analytiques de détection des cations métalliques en solution.....	8
II. Dispositifs moléculaires fluorescents pour la détection de cations métalliques en solution: vers de nouvelles méthodes analytiques compétitives.....	11
II.1. Les ionophores : Outils pour la reconnaissance de cations. ....	12
I.1.a. Ionophores moléculaires et supramoléculaires. ....	12
I.1.b. Les cyclodextrines : Plateformes moléculaires hydrosolubles.....	15
II.2. Les sidérophores : ionophores hautement sélectifs du fer.....	17
I.1.c. Famille des sidérophores incorporant l'unité catéchol. ....	18
I.1.d. Les sidérophores de type acides hydroxamiques. ....	19
I.1.e. Les sidérophores contenant des fonctions chélatrices mixtes.....	21
II.3. Dispositifs moléculaires fluorescents pour le transfert d'informations.....	22
I.1.f. Absorption de la lumière et fluorescence moléculaire.....	22
I.1.g. Phénomènes photoinduits à la base du transfert d'information.....	24
III. Littérature dédiée à la détection du fer ferrique par spectroscopie de fluorescence moléculaire. ....	33
III.1.a. Senseurs fluorescents basés sur les podants. ....	33
III.1.b. Sondes s'appuyant sur les architectures supramoléculaires. ....	36
III.1.c. Développement de sondes biomimétiques.....	40
IV. Quel avenir pour les senseurs fluorescents ? .....	45
Bibliographie du chapitre 1. ....	47

### **Chapitre 2 : Conception et étude de sondes fluorescentes.**

Introduction.....	53
I. Optimisation de synthèse d'une unité chélatante : l'aza-15-couronne-5.....	54

I.1. Principes de sonochimie.....	56
I.1.a. Définition des ultrasons.....	56
I.1.b. Le phénomène de cavitation, force motrice de la sonochimie.....	58
I.1.c. Paramètres influençant le phénomène cavitation. ....	60
I.2. Application des ultrasons à la synthèse du ditosylate du triéthylène glycol. ....	61
I.2.a. Littérature dédiée à la tosylation d'alcools. ....	61
I.2.b. Approche de tosylation sous ultrasons inspirée de la littérature. ....	62
I.2.c. Evaluation des effets de la température et des gaz dissous sur la réaction de tosylation.....	64
I.3. Synthèse de l'Aza-15-couronne-5 par voie sonochimique.....	67
II. Synthèse et étude d'une nouvelle sonde fluorescente par réaction de « click chemistry ».....	69
II.1. Conception et synthèse de la sonde ANT-CE. ....	69
II.1.a. L'antracène, un fluorophore largement utilisé. ....	69
II.1.b. La « click chemistry » : une chimie hautement sélective. ....	69
II.1.c. Synthèse du N-propargyl-aza-15-couronne-5. ....	71
II.1.d. Synthèse du 9-(azidométhyl)anthracène. ....	73
II.1.e. Synthèse de la sonde ANT-CE par cycloaddition [3+2] de Huisgen.....	74
II.2. Etudes des propriétés spectroscopiques de la sonde ANT-CE.....	74
III. Synthèse et étude d'une sonde pour la détection du fer III en solution.....	77
III.1. Le carbazole, un fluorophore de choix.....	77
III.2. Utilisation de méthodes non-conventionnelles pour la synthèse de la sonde CBZ-CE.....	79
III.3. Etude des propriétés de la sonde CBZ-CE. ....	82
III.3.a. Propriétés spectroscopiques de la sonde CBZ-CE dans l'acétonitrile. ....	82
III.3.b. Etude des propriétés de reconnaissance de cations métalliques de la sonde CBZ-CE en milieu aqueux.....	84
III.3.c. Recherche de la géométrie du complexe sonde CBZ-CE / fer III .....	90
III.3.d. Evaluation de l'influence du groupement carbonyle via la synthèse de l'analogue CBZ-RED. ....	95
IV. Application des principes de biomimétiques à la conception d'une sonde fluorescente: CBZ-DFO. 99	
IV.1. La déféroxamine B, un sidérophore naturel. ....	99
IV.2. Synthèse de la sonde CBZ-DFO par irradiation micro-onde. ....	99
IV.3. Etudes des propriétés de complexation de la sonde CBZ-DFO envers les cations métalliques. 101	

IV.4. Mécanisme d'extinction de fluorescence. ....	105
Conclusion et perspectives du chapitre 2. ....	107
Bibliographie du chapitre 2. ....	109

### **Chapitre 3 : Elaboration de supports solides pour la séparation de cations**

Introduction.....	115
I. Le fer, un traceur de choix pour l'étude des processus atmosphériques à l'origine de l'effet de serre. ....	116
I.1. Contexte environnemental. ....	116
I.2. Séparation du fer de matrices complexes.....	118
II. Synthèse de polymères de dérivés carbazoliques.....	120
II.1. Polymérisation du carbazole par oxydation chimique.....	120
II.2. Electropolymérisation sur une surface métallique. ....	121
II.2.a. Electrodeposition de la sonde CBZ-CE.....	121
II.2.b. Caractérisation du film polymérique par électrochimie et spectroscopie.....	125
II.3. Utilisation du film polymérique.....	127
III. Conception d'un support silicique incorporant un motif aza-15-couronne-5. ....	128
III.1. Synthèse de nouveaux matériaux hybrides. ....	129
III.1.a. Caractéristiques de la silice pyrogénique.....	130
III.1.b. Introduction d'un fragment organique sur la surface de la silice. ....	131
III.1.c. Synthèse de silice azidée. ....	133
III.1.d. Greffage d'éther-couronne par cycloaddition [3+2] de Huisgen. ....	133
III.2. Caractérisation physico-chimique des supports. ....	134
III.2.a. Exploration de la surface par spectroscopie infrarouge.....	134
III.2.b. Apport de la résonance Magnétique Nucléaire <sup>13</sup> C.....	135
III.2.c. Quantification de la composante organique par méthodes thermiques. ....	137
III.2.d. Exploration macroscopique de la surface des matériaux. ....	139
III.3. Etude des propriétés de complexation. ....	142
IV. Synthèse de supports polymériques.....	144
IV.1. Synthèse d'un sidérophore biomimétique.....	144
IV.1.a. Synthèse de triesters.....	145

IV.1.b. Synthèse d'un triacide.....	146
IV.1.c. Synthèse du résidu glycine hydroxamique.....	147
IV.1.d. Synthèse du sidérophore artificiel.....	148
IV.2. Greffage du sidérophore sur résine polymérique.....	150
V. Conclusion et perspectives du chapitre 3.....	154
Bibliographie du chapitre 3.....	155
Conclusion générale & perspectives.....	157
Section expérimentale.....	163
Annexes.....	205

## Introduction générale

Face à une industrialisation mondiale de plus en plus importante, notre société se doit de limiter les nuisances environnementales induites sur l'ensemble des écosystèmes et plus particulièrement sur l'Homme. Si le développement de l'industrie ne peut plus être contesté d'un point de vue sociétal, il apparaît crucial en terme d'enjeu pour la santé humaine d'avoir une bonne connaissance des émissions de polluants majoritaires afin de mener une véritable politique de gestion des risques inhérents à chaque type de pollution. Sur le territoire national, les rejets industriels sont soumis à autorisation<sup>1</sup> et encadrés par l'arrêté du 2 février 1998. Celui-ci délimite notamment les valeurs limites de rejets atmosphériques et aqueux de nombreux métaux comme le chrome, plomb, cadmium, mercure, cuivre, nickel, zinc, manganèse, étain, fer, aluminium etc.

Concernant l'impact de ces rejets sur l'Homme, le Plan National Santé Environnement<sup>2</sup>, mené par le gouvernement français, a contribué à établir une relation de causalité entre l'élévation des niveaux ambiants de particules atmosphériques et l'accroissement de la mortalité humaine. Toutefois, les études épidémiologiques entreprises n'ont souvent considéré que l'impact de la granulométrie des aérosols atmosphériques particulières. L'une des difficultés majeures à laquelle sont confrontés les épidémiologistes reste donc l'hétérogénéité des particules due à la pluralité des émissions atmosphériques industrielles. Une connaissance approfondie des caractéristiques physico-chimiques et notamment des interactions qui existent entre les constituants inorganiques et organiques de ces particules demeurent donc capitale afin de les corroborer à l'accroissement de la mortalité humaine pour causes pulmonaires et cardiovasculaires. C'est à cette exigence que notre groupe de recherche entend répondre via le programme AEROCARACTOX nommé « *Etude du rôle des fractions fines et ultrafines des aérosols atmosphériques particulières dans leur toxicité pulmonaire : caractérisation physico-chimique, altérations génétiques et épigénétiques* » proposé par l'INCa.<sup>3</sup> Ce programme bi-disciplinaire biologie-chimie joint la réalisation de prélèvements et la caractérisation de particules ultrafines environnementales, à une étude de cytotoxicité humaine.

---

<sup>1</sup> <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000005625281>

<sup>2</sup> <http://www.developpement-durable.gouv.fr/-2e-Plan-National-Sante-.html>

<sup>3</sup> Institut National du Cancer, Convention n° 2010-368.

En tant que chimiste organicien, ma contribution a porté sur l'optimisation du processus de caractérisation physico-chimique d'éléments métalliques au sein de ces particules. En effet, si les méthodes analytiques telles que la spectroscopie d'absorption atomique (AAS), la spectroscopie d'émission atomique (ICP-AES) ou encore la spectrométrie de masse couplée à une torche à plasma (ICP-MS) ont été largement éprouvées pour la quantification d'éléments métalliques à l'état de traces, elles nécessitent toutefois une préparation d'échantillons souvent conséquente tout en requérant un investissement financier lourd. Une méthode alternative et plus actuelle pour l'analyse des éléments métalliques, vise à utiliser la spectroscopie de fluorescence qui peut alors constituer un choix pertinent en terme de sensibilité, de sélectivité, voire de spéciation et de coût. Ce procédé analytique récent<sup>4</sup> s'effectue via l'introduction dans le milieu d'étude d'un senseur fluorescent organique (appelé « fluoroionophore ») et pose, de fait, la problématique sous-jacente de la conception des systèmes de reconnaissance faisant appel à la chimie supramoléculaire et de coordination.

C'est cette démarche de conception, de synthèse, et d'étude de nouveaux senseurs fluorescents que nous avons adoptée pour un cation cible qu'est le fer, élément majeur des aérosols atmosphériques particuliers prélevés en milieu urbain et sous influence industrielle sidérurgique. Cet axe de recherche que nous nommerons axe « détection » est développé au sein du manuscrit autour des deux premiers chapitres :

- un premier chapitre introductif concernant la notion de *fluoroionophore* et des phénomènes photophysiques à l'origine de la détection des ions métalliques par fluorescence, complété par un recensement des différents fluoroionophores sélectifs voire spécifiques du fer dont la littérature fait actuellement état de manière exponentielle.
- Le second chapitre sera, quant à lui, consacré à la synthèse de trois nouveaux senseurs fluorescents dotés, soit d'une unité complexante macrocyclique de type aza-15-couronne-5, soit d'un sidérophore naturel qu'est la Déféroxamine. La partie fluorescente est, quant à elle, assurée par l'anthracène ou le carbazole dont la propriété additive de noyau électroactif a été exploitée dans un second temps au cours du chapitre 3. L'étude des propriétés de reconnaissance de cations a été menée sur un panel de cations cibles et a permis d'évaluer la sélectivité et la sensibilité de chacune des sondes.

---

<sup>4</sup> Albeda M.T., Frias J.C., Garcia-Espana E., Schneider H.J., *Chem.Soc.Rev.*, 41, 2012, 3859.



- Le troisième et dernier chapitre du manuscrit sera consacré à la mise en œuvre de nouveaux supports solides dédiés à la rétention sélective du fer, axe de recherche dénommé « piégeage ». Deux matrices inédites seront décrites : l'une de type « matériau hybride » à base de silice amorphe fonctionnalisée par un éther couronne, la seconde de type polystyrène fonctionnalisé par un chélatant biomimétique de Déferoxamine. Leurs propriétés complexantes seront alors exposées. L'étude de ce dernier support se situe en marge du programme INCA, et vise à optimiser l'analyse isotopique  $^{56}\text{Fe} / ^{54}\text{Fe}$  dans les aérosols marins, ceci afin de mieux appréhender le cycle océanique du fer qui est un maillon essentiel du cycle global du carbone et donc du climat.



## Sommaire

Introduction.....	6
I. Méthodes analytiques de détection des cations métalliques en solution.....	8
II. Dispositifs moléculaires fluorescents pour la détection de cations métalliques en solution: vers de nouvelles méthodes analytiques compétitives.....	11
II.1. Les ionophores : Outils pour la reconnaissance de cations. ....	12
I.1.a. Ionophores moléculaires et supramoléculaires. ....	12
I.1.b. Les cyclodextrines : Plateformes moléculaires hydrosolubles.....	15
II.2. Les sidérophores : ionophores hautement sélectifs du fer.....	17
I.1.c. Famille des sidérophores incorporant l'unité catéchol.....	18
I.1.d. Les sidérophores de type acides hydroxamiques.....	19
I.1.e. Les sidérophores contenant des fonctions chélatrices mixtes.....	21
II.3. Dispositifs moléculaires fluorescents pour le transfert d'informations.....	22
I.1.f. Absorption de la lumière et fluorescence moléculaire. ....	22
I.1.g. Phénomènes photoinduits à la base du transfert d'information.....	24
III. Littérature dédiée à la détection du fer ferrique par spectroscopie de fluorescence moléculaire....	33
III.1.a. Senseurs fluorescents basés sur les podants. ....	33
III.1.b. Sondes s'appuyant sur les architectures supramoléculaires. ....	36
III.1.c. Développement de sondes biomimétiques. ....	40
IV. Quel avenir pour les senseurs fluorescents ?.....	45
Bibliographie du chapitre 1:.....	47

### *Introduction*

Le fer, de symbole chimique Fe, se retrouve à l'état naturel sous forme d'oxydes de fer dans les roches tels que l'hématite ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), la magnétite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), la limonite ( $\text{Fe}_2\text{O}_3, \text{nH}_2\text{O}$ ) ou encore sous forme de sulfure de fer comme la pyrite ( $\text{FeS}_2$ ). Il possède quatre isotopes stables, le  $^{56}\text{Fe}$  (91,68%), le plus abondant, le  $^{54}\text{Fe}$  (5,84%), le  $^{57}\text{Fe}$  (2,17%) et le  $^{58}\text{Fe}$  (0,38%) et peut exister à différents degrés d'oxydation à savoir sous forme élémentaire ( $\text{Fe}^0$ ) ou de cations en solution ( $\text{Fe}^{2+}$  ou  $\text{Fe}^{3+}$ ) en fonction des conditions du milieu et particulièrement du pH.

Le fer est un élément clé du système terrestre de par son rang de quatrième élément le plus abondant de la croûte terrestre (5,0%). Au cours des temps géologiques, il a contribué à la libération d'oxygène par dégazage de l'océan vers l'atmosphère permettant ainsi le développement de la vie sur les continents. Au-delà du rôle qu'il a joué dans les temps géologiques, le fer est aujourd'hui un élément clé des systèmes vivants, intervenant dans de nombreux métabolismes. En effet, les complexes protéiques de fer agissent comme des médiateurs d'électrons et ont des fonctions fondamentales dans la respiration intracellulaire, la photosynthèse (aérobie et anaérobie), mais aussi chez les grands organismes doués de respiration via le transport de l'oxygène (hémoglobine).

Le fer est également un élément essentiel au développement industriel de notre société. Aussi, se retrouve-t-il, comme de nombreux autres métaux, dans les aérosols en suspension dans l'atmosphère sous forme de particules dont la taille (0,001  $\mu\text{m}$  - 100  $\mu\text{m}$ ) et la distribution de taille varient suivant l'origine et le transport de l'aérosol. Sur l'ensemble des aérosols atmosphériques, on retrouve essentiellement du fer dans les aérosols minéraux naturels d'un tonnage de  $2150 \cdot 10^9 \text{ kg} \cdot \text{an}^{-1}$ , provenant des sols arides comme les déserts, dans les aérosols anthropiques d'origine industrielle ( $100 \cdot 10^9 \text{ kg} \cdot \text{an}^{-1}$ ) ou issus de la combustion ( $150 \cdot 10^9 \text{ kg} \cdot \text{an}^{-1}$ ).

Bon nombre d'enquêtes épidémiologiques ont contribué à établir une relation de causalité entre l'élévation des niveaux ambiants d'aérosols atmosphériques et l'accroissement de la mortalité humaine, en particulier pour causes pulmonaires et cardiovasculaires<sup>1</sup> avec, pour questionnement, l'influence de la nature particulaire ou hydrosoluble des particules inhalées.

Pour ces raisons, la composition chimique précise voire la spéciation, la répartition et l'étude du transport des aérosols font l'objet de nombreuses études pour obtenir une identification et un traçage des métaux les composant.

---

<sup>1</sup> Pope C. A., *N. Engl. J. Med.*, 306, 2009, 376.

## Chapitre 1 : Spectroscopie de fluorescence moléculaire pour la détection de fer en solution

---

La première partie de ce chapitre introductif sera consacrée à une description des diverses méthodes analytiques de détection et de quantification de traces de cations métalliques en solution. Puis, une seconde partie abordera les concepts nécessaires à la compréhension et à l'élaboration de dispositifs moléculaires fluorescents comme alternative à la détection de métaux. Nous aborderons notamment les notions d'ionophores, de fluorophores et de fluorescence moléculaire. Enfin, une présentation et une analyse des senseurs sélectifs du fer ferrique issus de la littérature seront développées pour conclure sur des exemples d'applications de senseurs fluorescents.

## ***I. Méthodes analytiques de détection des cations métalliques en solution.***

A l'heure actuelle, l'analyse de cations métalliques en solution fait appel à des méthodes basées sur les spectroscopies d'absorption et d'émission atomiques<sup>2,3,4</sup> qui sont des méthodes lourdes, aussi bien en terme de coût de l'appareillage qu'en terme de préparation d'échantillons, mais extrêmement efficaces. Ces méthodes comprennent :

- La spectroscopie d'absorption atomique.

La méthode repose sur l'absorption, par un atome dans son état fondamental, de longueurs d'ondes caractéristiques de la lumière émise par une lampe. Cette absorption propre à chaque élément est proportionnelle à la concentration, ce qui permet d'obtenir la concentration grâce à un étalonnage préalable (loi de Beer-Lambert). Il existe deux principales méthodes pour atomiser les échantillons à savoir l'utilisation d'une flamme (« Flamme Atomic absorption spectroscopy », F-AAS) et l'utilisation d'un four en graphite (« Graphite Furnace AAS », GF-AAS). La première utilise la combustion d'un mélange air-acétylène (~2200 °C) et permet la détection rapide d'un élément à la fois dans des gammes de concentration de l'ordre du ppm voir du ppb pour certains éléments. La seconde utilise un four en graphite pour atomiser un échantillon sous forme liquide ou solide. L'utilisation de cette méthode permet d'analyser un élément à la fois avec des limites de détection beaucoup plus faibles qu'avec l'utilisation d'une flamme (de l'ordre du ppb) en utilisant de très faibles quantités de solution de l'ordre de la dizaine de microlitres.

- La spectroscopie d'émission atomique.

L'analyse d'un échantillon par spectroscopie d'émission atomique couplée à une torche à plasma repose sur l'analyse des radiations (entre 120 et 800 nm) émises par un élément après que celui-ci ait été excité thermiquement par un passage dans un plasma d'argon (~8000°C). On retrouve la méthode sous la dénomination d'ICP-AES (« Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy »), ICP-OES (« ICP-Optical Emission Spectroscopy ») ou encore ICP-optique.

---

<sup>2</sup> "ICP-OES, ICP-MS and AAS Techniques Compared", Horiba Jobin Yvon, disponible en ligne : <http://www.jobinyvon.com/usadivisions/Emission/applications/TNO5.pdf>

<sup>3</sup> "AAS, GFAAS, ICP or ICP-MS? Which technique should I use?", ThermoElemental, disponible en ligne : [http://www.thermo.com/eThermo/CMA/PDFs/Articles/articlesFile\\_18407.pdf](http://www.thermo.com/eThermo/CMA/PDFs/Articles/articlesFile_18407.pdf)

<sup>4</sup> Rouessac A., Rouessac F., *Analyse chimique*, 2009, Dunod.

Cette technique permet d'analyser simultanément de nombreux éléments du tableau périodique (~70) avec des limites de détection faibles pouvant atteindre 1 à 10 ppb.

- La spectrométrie de masse couplée à une torche à plasma.

Tout comme l'ICP-AES, l'ICP-MS possède une torche à plasma comme source d'excitation. Cette torche est capable d'ioniser les éléments afin de les envoyer vers un spectromètre de masse où le ratio masse/charge ( $m/z$ ) pourra être quantifié. Cette technique extrêmement sensible est également capable d'analyser de nombreux éléments en simultané avec des limites de détection pouvant atteindre 1 à 10 ppt soit 3 ordres de grandeurs en dessous de l'ICP-AES. Il est à noter que l'analyse isotopique précise d'un élément requiert une préparation minutieuse de l'échantillon afin d'éviter tout effet de matrice pouvant interférer sur la mesure. Cela conduit notamment à éliminer de la matrice les métaux autres que celui recherché par le biais de colonnes échangeuses d'ions comme nous le verrons au **Chapitres 3**

Parmi les méthodes décrites ci-dessus, la GF-AAS, l'ICP-AES et l'ICP-MS sont très employées pour la détection de cations en solution à de faibles concentrations. Cependant, il existe quelques limitations à leur utilisation, notamment le coût de l'appareillage. De plus, la digestion acide préliminaire à l'analyse ne permet pas d'effectuer de spéciation chimique et des effets de matrice peuvent altérer le résultat de l'analyse.

En complément de ces méthodes spectroscopiques, il est également possible d'utiliser des méthodes électrochimiques<sup>5,6,7</sup> principalement basées sur la conception d'électrodes ioniques sélectives (EIS) par incorporation dans leur structure d'une molécule sélective d'un analyte. Deux types de mesures peuvent alors être réalisés à savoir une mesure de différence de potentiel (potentiométrie) ou encore une mesure de courant (voltamétrie ou voltampérométrie). Il est alors possible d'obtenir des limites de détection de l'ordre du ppm voire du ppt selon les analytes et les électrodes. La visualisation de la complexation peut être effectuée grâce à la combinaison d'une microbalance à cristal de quartz et de l'électrochimie (Electrochemical Quartz Crystal Microbalance ou EQCM). La déposition, par électrochimie, d'une entité chélatante sélective d'un ion sur l'électrode située sur le cristal de quartz va ainsi permettre de suivre le changement de la fréquence de résonance du cristal en temps réel. Une diminution de la fréquence de résonance indique qu'il y a eu

---

<sup>5</sup> Joo S., Brown R. B., *Chem. Rev.*, 108, 2008, 638.

<sup>6</sup> Bobacka J., Ivaska A., Lewenstam A., *Chem. Rev.*, 108, 2008, 329.

<sup>7</sup> Aragay G., Pons J., Merkoçi A., *Chem. Rev.*, 111, 2011, 3433.

apport de matière sur l'électrode consécutif au phénomène de reconnaissance entre la sonde déposée et l'analyte. A titre d'exemple, il est possible de contrôler le relargage de cations grâce à une commande électrochimique<sup>8</sup> (Figure 1) si le système est couplé à une entité possédant des propriétés électro-réductrices particulières comme le tétrathiafulvalène.

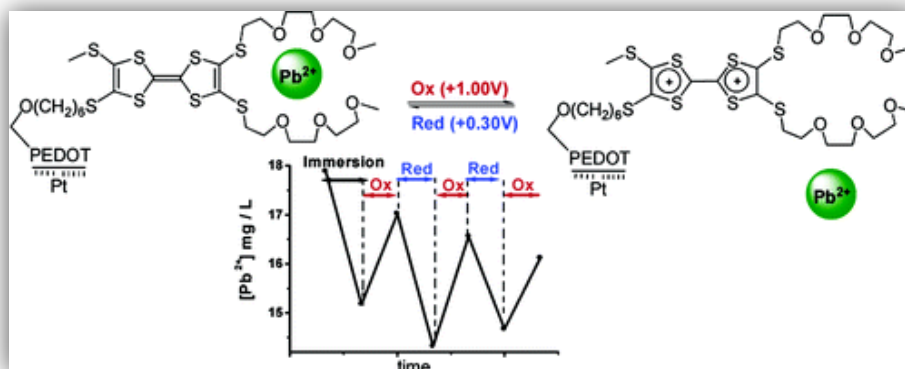


Figure 1 : Illustration d'une commande électrochimique.<sup>8</sup>

Enfin, cette détection de cations peut être effectuée grâce à la fluorescence moléculaire via l'introduction d'un senseur fluorescent organique dans le milieu d'étude. Cette technique constitue alors un choix pertinent notamment grâce à :

- Une bonne sensibilité permettant d'utiliser des sondes fluorescentes à des concentrations sub-micromolaires.
- Une bonne sensibilité des sondes obtenue grâce aux récents progrès de la science dans le domaine de la reconnaissance moléculaire et notamment grâce à l'émergence des concepts de la chimie supramoléculaire.
- La possibilité de différencier les différents degrés d'oxydation d'un métal permettant la spéciation.
- La rapidité et la simplicité de l'analyse qui peut être réalisée en quelques minutes.
- Le faible coût de l'appareillage et de l'analyse comparé aux autres techniques usuelles évoquées.
- A la miniaturisation des appareillages permettant d'effectuer des analyses directement sur le site du prélèvement.

<sup>8</sup> Lyskawa J., Le Derf F., Levillain E., Mazari M., Sallé M., Dubois L., Viel P., Bureau C., Palacin S., *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 2004, 12194.



	GF-AAS	ICP-AES	ICP-MS	Electrochimie	Fluorescence
Limites de détection	Inférieur au ppb	1 à 10 ppb	1 à 10 ppt	ppb-ppm	ppb-ppm
Temps d'analyse	2-3 min / élément	Tous les éléments / 2-6 min		~ 1 minute	~ 1 minute
Nombre d'éléments analysables	~50	73	82	Potentiellement tous + molécules organiques	
Volume d'échantillon	20 - 200 $\mu\text{L}$	~10 mL	3-5 mL	~ 100 <sup>aine</sup> de $\mu\text{L}$	
Analyse isotopique	Non	Non	Oui	Non	Non
Gaz	Argon	Argon	Argon	Non	Non
Coût de l'appareillage	~ 40 k€	~ 100 k€	~ 300 k€	~ 20 k€	~ 20 k€

Tableau 1: Comparatif des différentes méthodes de détection de cations.

En résumé, le comparatif (Tableau 1) des différentes techniques analytiques citées met en exergue la bonne sensibilité, la versatilité et le faible coût d'investissement de la spectroscopie de fluorescence. Toutefois, elle nécessite une phase préliminaire d'élaboration des senseurs fluorescents organiques.

## ***II. Dispositifs moléculaires fluorescents pour la détection de cations métalliques en solution: vers de nouvelles méthodes analytiques compétitives.***

Comme nous venons de l'évoquer, la spectroscopie de fluorescence est une technique analytique sensible. Toutefois, il est nécessaire de lui associer un ionophore pour en faire une méthode de détection sélective de cations. L'assemblage covalent, via un espaceur, d'un ionophore et d'un fluorophore est appelé fluoroionophore (Figure 2). Cette entité est non seulement capable de se lier à un cation mais également de transmettre l'information au travers d'une modification de ses propriétés photophysiques, lui donnant ainsi des propriétés de transducteurs.

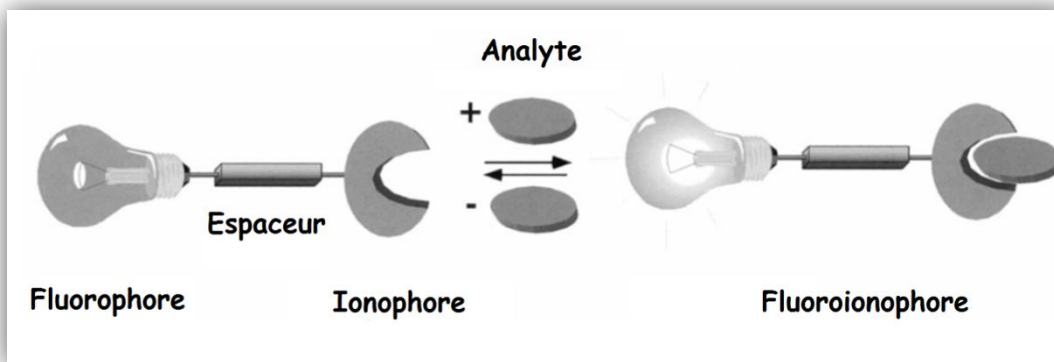


Figure 2: Représentation schématique d'une sonde fluorescente.<sup>9</sup>

Il convient donc, dans le processus d'élaboration des sondes fluorescentes, de distinguer l'étape de construction de l'ionophore, de celle du fluorophore pour conduire *in fine* à leur association.

Dans les paragraphes suivants, une première partie est donc consacrée aux ionophores supramoléculaires d'une part et, d'autre part, aux ionophores spécifiques du fer. Une seconde partie abordera le principe de la fluorescence moléculaire et des divers phénomènes amenant aux propriétés de transduction. Enfin, une étude bibliographique complète sur les dernières avancées consacrées à la synthèse et à l'étude des senseurs fluorescents spécifiques du fer sera rapportée.

## ***II.1. Les ionophores : Outils pour la reconnaissance de cations.***

Les ionophores sont des molécules capables de fixer ou de reconnaître des espèces ioniques. Il en existe une grande diversité d'origine synthétique ou naturelle. Parmi les molécules chélatrices du fer, on retrouve d'une part celles issues de la chimie de synthèse et plus particulièrement les supramolécules et d'autre part, les sidérophores naturels ou bio-inspirés.

### ***I.1.a. Ionophores moléculaires et supramoléculaires.***

Afin d'obtenir une reconnaissance moléculaire efficace entre substrats et cations, un grand nombre de ligands a été synthétisé et très largement étudié. Parmi eux, les supramolécules tiennent une place importante de par leur modularité de taille et de fonction. Si cette famille de molécules a été largement employée pour complexer les alcalins, les alcalinoterreux ou encore les cations toxiques comme le plomb, le mercure ou encore le cadmium, elle n'est que très récemment exploitée

<sup>9</sup> Prodi L., Bolletta F., Montalti M., Zaccheroni N., *Coord. Chem. Rev.*, 205, 2000, 59.

comme récepteur pour les senseurs fluorescents sélectifs du fer. Les exemples de fluoroionophores supramoléculaires sélectifs du fer seront détaillés dans la partie bibliographique consacrée aux fluoroionophores dédiés au fer, le lecteur trouvera donc uniquement ici un rappel succinct des caractéristiques des diverses familles supramoléculaires et leurs domaines d'applications.

### II.1.a.i. Ionophores acycliques : les podands.

Les podands sont des molécules constituées de chaînes acycliques<sup>10</sup> (Figure 3) présentant une grande liberté conformationnelle leur permettant de s'adapter à la coordination du métal associé. Ils contiennent de plus des combinaisons variées d'hétéroatomes (N, O, P, S etc.) participant à la complexation. Ils présentent une sélectivité modérée envers les cations métalliques mais se retrouvent néanmoins sur une gamme de senseurs fluorescents spécifiques du fer.

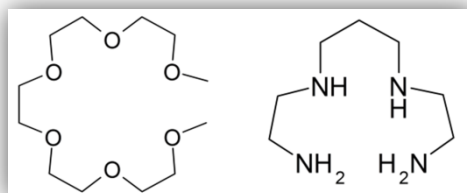


Figure 3 : Exemples de podands.

### II.1.a.ii. Récepteurs macrocycliques : Les éthers-couronnes.

De par l'augmentation de l'organisation et la réduction de l'espace conformationnel par rapport aux podands, les polyéthers cycliques comprenant une succession de motifs oxaéthyléniques que sont les éthers-couronnes ont une sélectivité accrue vis-à-vis des cations (effet macrocyclique<sup>11</sup>). Depuis leur synthèse par Pederson<sup>12</sup> en 1967, une variété impressionnante de ligands a été synthétisée notamment par l'incorporation d'un ou plusieurs atomes d'azote dans le macrocycle oxygéné conduisant aux aza-couronnes (Figure 4) avec adjonction ou non de chaînes extra-macrocycliques<sup>13,14</sup> contenant des fonctions chimiques riches en électrons contribuant à augmenter les constantes de

<sup>10</sup> Steed W., Atwood J. L., *Supramolecular chemistry*, 2000, John Wiley and Sons.

<sup>11</sup> Cabbiness D. K., Margerum D. W., *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 1969, 6540.

<sup>12</sup> Pedersen C. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 1967, 7017.

<sup>13</sup> Arnold K. A., Echegoyen L., Fronczek F. R., Gandour R. D., Gatto V. J., White B. D., Gokel G. W., *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 1987, 3716.

<sup>14</sup> Gandour R. D., Fronczek F. R., Gatto V. J., Minganti C., Schultz R. A., White B. D., Arnold K. A., Mazzocchi D., Miller S. R., Gokel G. W., *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 1986, 4078.

complexation<sup>15</sup>. Les cryptands, à l'instar de ceux synthétisés par J.M. Lehn, introduisent quant à eux une dimension supplémentaire formant ainsi des complexes encore plus stables avec les cations.

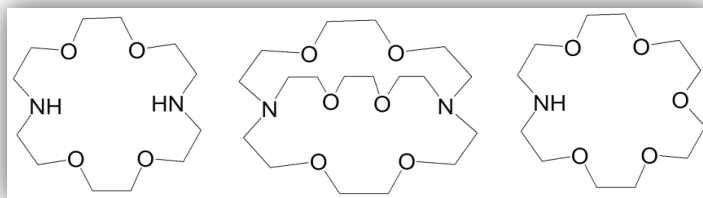


Figure 4 : Représentation du diaza-18-couronne-6 ; 2,2,2-cryptand ; aza-18-couronne-6.

### II.1.a.iii. Les calixarènes : Plateformes moléculaires.

Les calixarènes sont des entités macrocycliques constituées d'un enchaînement d'unités phénoliques reliées entre elles par des ponts méthyléniques placés en ortho du motif phénolique. Cet édifice moléculaire, lorsqu'il est sous sa forme de cône, laisse apparaître deux ouvertures appelées par convention « anneau supérieur » pour la partie ouverte hydrophobe du cône et « anneau inférieur » pour la partie fermée hydrophile formée par les hydroxyles des phénols. Cette ambivalence géométrique particulière va permettre d'accueillir des invités de natures différentes à savoir des molécules organiques neutres sur l'anneau hydrophobe et des cations sur l'anneau hydrophile. L'utilisation de cette plateforme moléculaire à des fins de reconnaissance ou d'extraction de métaux, repose en très grande partie sur sa fonctionnalisation, permettant d'étendre les cavités réceptrices et de les rendre sélectives vis à vis de molécules ou de cations spécifiques. Cette fonctionnalisation peut s'effectuer sur trois positions, à savoir sur les hydroxyles phénoliques (O-alkylation), en para des cycles aromatiques (réaction de Friedel-Craft) et, dans une moindre mesure, sur les ponts méthyléniques. L'évolution des techniques de synthèse permet à l'heure actuelle d'obtenir avec de bonnes sélectivités les composés mono-, di-, tri- et tétra fonctionnalisés du calix[4]arène.

Les capacités de reconnaissance spécifique des calixarènes fonctionnalisés sont accrues par la pré-organisation des sites chélatants induite par la conformation du calixarène. En effet, cette

<sup>15</sup> Gokel G. W., Echegoyen L., Arnold K. A., Cleary T. P., Gatto V. J., Gustowski D. A., Hanlon C., Kaifer A., Kim M., Miller S. R., Minganti C., Ouchi M., Morgan C. R., Posey I., Schultz R. A., Takahashi T., Viscariello A. M., White B. D., Yoo H., *Nucleophilicity*, **1987**, 443.

dernière assure une bonne proximité spatiale des partenaires intervenants dans le processus de reconnaissance moléculaire.

Il est possible d'accroître le potentiel de chélation vis à vis des métaux des calixarènes via la fonctionnalisation des phénols par une chaîne oligoéthylène glycol doublement liée au calixarène en 1-3 afin de générer des analogues d'éthers-couronnes (Figure 5). La première synthèse de ces molécules, appelées calixarènes couronnes, fut reportée par Alfieri et Al.<sup>16</sup> en 1983. L'obtention de l'analogue d'éther couronne s'effectue avec de bons rendements grâce à l'emploi de tosylates d'oligoéthylène glycol en présence d'une base comme  $K_2CO_3$  ou encore  $Cs_2CO_3$ .

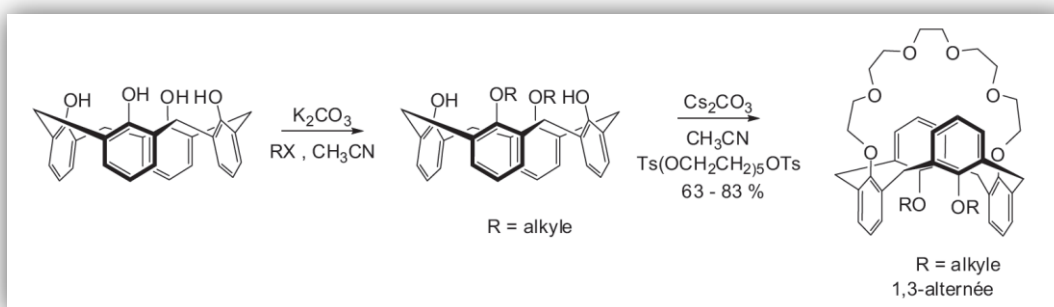


Figure 5 : Synthèse d'un calixarène-couronne.

Les calixarènes ainsi modifiés peuvent, après adjonction d'une unité fluorescente, soit au niveau de l'analogue d'éther couronne, soit au niveau des phénols, servir de sondes fluorescentes<sup>17</sup> pour la détection sélective de cations d'intérêts.

### ***I.1.b. Les cyclodextrines : Plateformes moléculaires hydrosolubles.***

Les cyclodextrines (CDs) sont des oligosaccharides cycliques obtenus industriellement par biotransformation de l'amidon et isolés pour la première fois par Villiers en 1891<sup>18</sup>. Elles sont composées de  $n$  unités D-glucopyrannoses possédant une conformation chaise, liées entre elles par des liaisons  $\alpha$ -1-4. Les cyclodextrines natives les plus couramment utilisées sont l' $\alpha$ -CD, la  $\beta$ -CD et la  $\gamma$ -CD possédant respectivement 6, 7, et 8 unités D-glucopyrannoses.

Ces molécules sont capables d'accueillir au sein de leur cavité hydrophobe (Figure 6) des molécules organiques et ainsi de former des complexes d'inclusion avec ces dernières. De plus,

<sup>16</sup> Alfieri C., Dradi E., Pochini A., Ungaro R., Andreotti G. D., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 1075.

<sup>17</sup> Kim J. S., Quang D. T., *Chem. Rev.*, **107**, **2007**, 3780.

<sup>18</sup> Villiers A., *Compt. Rend. Hebd.*, **112**, **1891**, 536.

l'extérieur de la molécule présente des groupements hydroxyles primaires et secondaires, permettant la dérivatisation des cyclodextrines, mais surtout conférant à la molécule une bonne solubilité aqueuse.

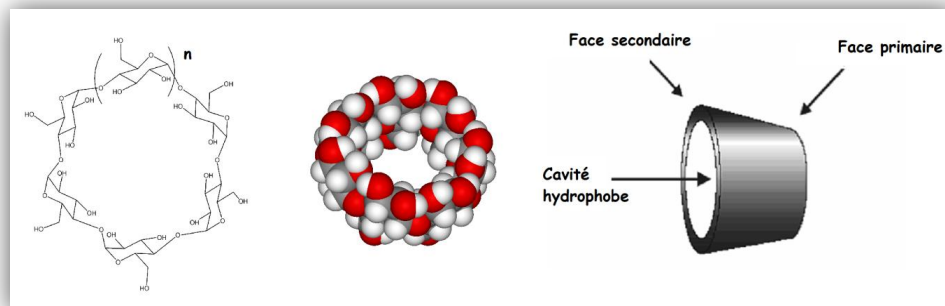


Figure 6: Structure des cyclodextrines.

Cette solubilité aqueuse couplée à une non-toxicité ( $DL_{50}$  orale  $> 5g/kg$ ) en font des molécules de choix pour l'industrie agroalimentaire<sup>19</sup>, l'industrie pharmaceutique<sup>20</sup> (vectorisation de principes actifs), ainsi que dans la chélation de métaux en solution<sup>21</sup> (Figure 7). Cette dernière application nécessite une fonctionnalisation de la cyclodextrine par des unités chélatantes de métaux comme des amines, des motifs éthylène oxy, éthylène amine ou encore des éthers-couronnes. Nous retrouverons la base de ce même principe de fonctionnalisation pour la complexation du fer.

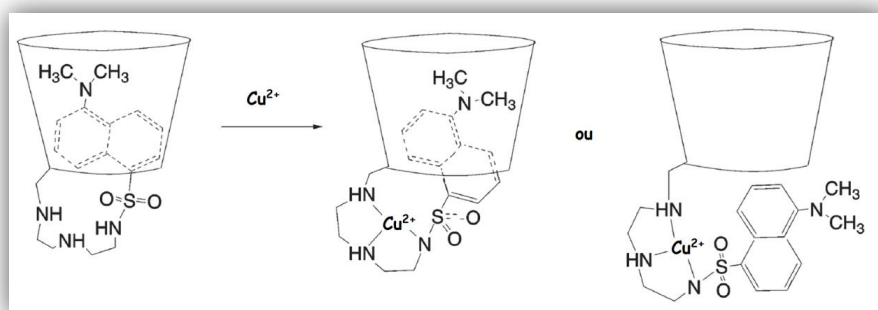


Figure 7: Exemple de senseur sélectif du cuivre à base de  $\beta$ -cyclodextrine.<sup>22</sup>

<sup>19</sup> Additifs alimentaires répertoriés sous les noms E457 ( $\alpha$ -CD), E459 ( $\beta$ -CD), E458 ( $\gamma$ -CD)

<sup>20</sup> Bilensoy E., *Cyclodextrins in Pharmaceuticals, Cosmetics, and Biomedicine: Current and Future Industrial Applications*, 2011, Wiley.

<sup>21</sup> Haider J. M., Pikramenou Z., *Chem. Soc. Rev.*, 34, 2005, 120.

<sup>22</sup> Corradini R., Dossena A., Galaverna G., Marchelli R., Panagia A., Sartor G., *J. Org. Chem.*, 62, 1997, 6283.

Bien que la cyclodextrine ne corresponde pas intrinsèquement à l'ionophore, elle représente toutefois une plateforme intéressante pour le développement de senseurs fluorescents grâce à son hydrosolubilité.

### ***II.2. Les sidérophores : ionophores hautement sélectifs du fer.***

Les sidérophores, du grec *pherein* et *sideros* signifiant «porter le fer», sont des molécules de poids moléculaires modestes (~ 600 Daltons) ayant de très fortes affinités pour le fer ferrique ( $K_a \sim 10^{30}$ ). Ils sont sécrétés par les microorganismes (bactéries et champignons) ainsi que par certaines plantes dans les milieux pauvres en fer afin de se lier au métal et d'augmenter sa bio-disponibilité. L'utilisation de sidérophores naturels dans l'élaboration et la synthèse de senseurs ou de chélateurs du fer reste extrêmement limitée de par le coût important de ces molécules qui se vendent généralement au milligramme entre 300 et 500€<sup>23</sup>.

Partant de ce constat, il s'avère nécessaire d'élaborer de nouveaux récepteurs bio-inspirés afin de rendre les applications viables d'un point de vue pratique et économique. L'observation de la Nature permet de remarquer que les sidérophores font intervenir des atomes dits durs au sens de la théorie HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) comme l'oxygène ou l'azote. Cette constatation s'explique de par le caractère « dur » du cation  $Fe^{3+}$  qui présente un faible rayon atomique ( $r = 0,65 \text{ \AA}$ ) couplé à une charge élevée (+3).

Plusieurs centaines de sidérophores présentant une grande variété de fonctions et de topologies ont été isolés et caractérisés<sup>24</sup>. Ils peuvent être divisés en deux grandes classes de fonctions chimiques, à savoir les catéchols et les acides hydroxamiques, et en trois grandes classes topologiques à savoir les tripodes, les macrocycles et les squelettes linéaires.<sup>25,26</sup>

Cette catégorisation des sidérophores naturels a permis de mettre en lumière des points communs dans la structure et les fonctions chimiques permettant aux chimistes de s'inspirer de cette classification afin d'élaborer de nouvelles molécules bio-mimétiques synthétiques.

---

<sup>23</sup> <http://www.genaxxon.com/catalogue/Sidérophores/>

<sup>24</sup> Weizman H., Ardon O., Mester B., Libman J., Dwir O., Hadar Y., Chen Y., Shanzer A., *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 1996, 12368.

<sup>25</sup> Van der Helm D., Jalal M. A. F., Hossain M. B. Iron Transport in Microbes, Plants and Animals, VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-69451, Weinheim, Germany, 1987, 135.

<sup>26</sup> Jalal M. A. F., Van der Helm D., Handbook of Microbial Iron Chelates, CRC Press: Boca Raton, Ann Arbor, Boston, London, 1991, 235.

### I.1.c. Famille des sidérophores incorporant l'unité catéchol.

L'incorporation de trois unités catéchols (bidenté) dans une architecture moléculaire pré-organisée de type macrocyclique permet d'obtenir des constantes de complexation très élevées avec le fer ferrique. Ainsi l'entérobactine (Figure 8), l'un des sidérophores les plus étudiés<sup>27,28,29</sup>, présente une exceptionnelle affinité pour le fer ( $K_a = 10^{49}$ ). Cette affinité peut s'expliquer par la combinaison de la dureté des catécholates et leur pré-organisation sur un macrocycle trilactonique dérivé de la sérine. La salmocheline et la bacillibactine possèdent également trois groupements catéchols organisés autour d'un cycle trilactonique, ce qui leur confère des constantes d'association également élevées.<sup>30,31,32</sup>

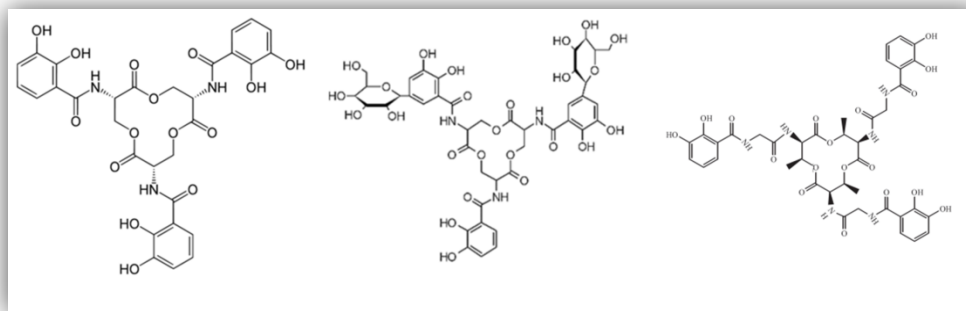


Figure 8: Structure de l'Entérobactine, la salmocheline et la bacillibactine.

L'examen des fonctions chimiques présentes sur les structures de sidérophores naturels représentés ci-dessus, à savoir trois motifs catéchols reliés à un squelette macrocyclique, a permis l'élaboration de sidérophores biomimétiques comme le MECAM<sup>33</sup> (Figure 9). On retrouve sur cette dernière structure les fonctions catéchols chélatrices du fer autour d'une unité centrale, cette fois ci de type benzénique.

<sup>27</sup> Abergel R. J., Zawadzka A. M., Hoette T. M., Raymond K. N., *J. Am. Chem. Soc.*, 131, **2009**, 12682.

<sup>28</sup> Loomis L. D., Raymond, K. N., *Inorg. Chem.*, 30, **1991**, 906.

<sup>29</sup> Harris W. R., Carrano C. J., Cooper S. R., Sofen S. R., Avdeef A. A., McArdle J. V., Raymond K. N., *J. Am. Chem. Soc.*, 101, **1979**, 6097.

<sup>30</sup> Dertz E. A., Xu J., Stintz A., Raymond K. N., *J. Am. Chem. Soc.*, 128, **2006**, 22.

<sup>31</sup> Bergeron R. J., Dionis J. B., Ingeno M. J., *J. Org. Chem.*, 52, **1987**, 144.

<sup>32</sup> Chung C. K. S., Jickells T. D., Richardson D. J., Russell D. A., *Anal. Chem.*, 78, **2006**, 5040.

<sup>33</sup> Harris W. R., Raymond K. N., *J. Am. Chem. Soc.*, 101, **1979**, 6534.



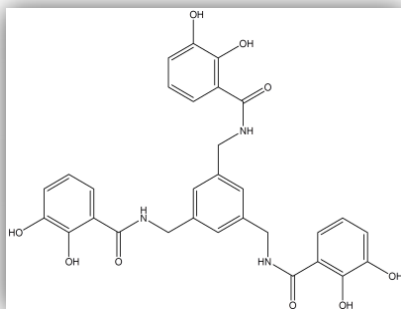


Figure 9 : Structure du sidérophore MECAM.

### I.1.d. Les sidérophores de type acides hydroxamiques.

La seconde grande classe de sidérophores contient le motif bidenté de type acide hydroxamique. L'un de ses représentants le plus étudié est la déféroxamine B (DFO) (Figure 10) également connue sous le nom de Desféréal<sup>®</sup>, médicament utilisé pour le traitement de surcharges en fer ou en aluminium chez l'Homme. C'est un sidérophore linéaire capable de former des complexes hexadentés avec le fer ferrique grâce à ces trois fonctions acides hydroxamiques réparties le long de la chaîne carbonée flexible. Ce sidérophore est disponible commercialement sous forme de sel de mésylate à un prix raisonnable (~80€ le gramme).

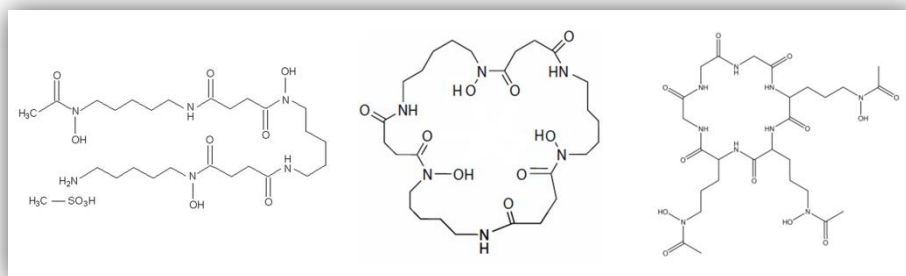


Figure 10: Structures de la déféroxamine B, la déféroxamine E et la desferri-ferrichrome.

Cette classe de sidérophore a attiré beaucoup d'attention notamment de la part du groupe de Shanzer qui proposa la synthèse d'analogues bio-inspirés (Figure 11) basés sur des squelettes flexibles tripodaux<sup>34,35</sup> ou linéaires,<sup>36,37</sup> possédant des propriétés hydrophiles masquées<sup>38</sup> ou encore lipophiles<sup>36</sup>.

<sup>34</sup> Shanzer A., Libman J., Lazar R., Tor Y., Emery T., *Biochem. Bioph. Res. Co.*, 157, 1988, 389.

<sup>35</sup> Tor Y., Libman J., Shanzer A., Lifson S., *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 1987, 6517.

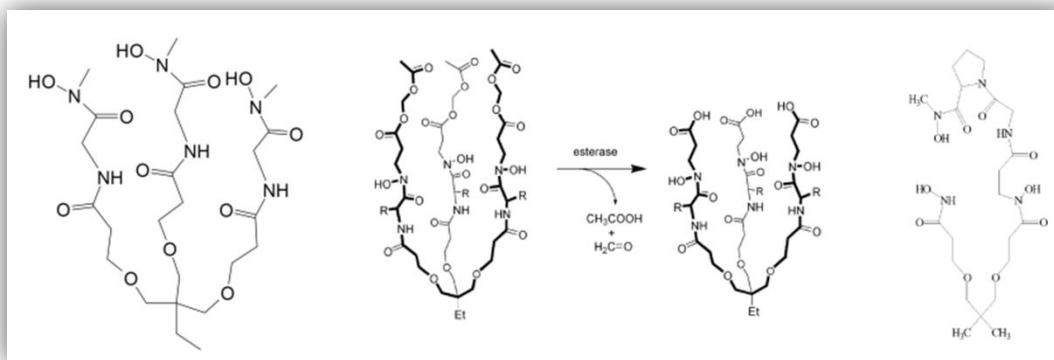


Figure 11: Sidérophores biomimétiques de Shanzer et Al.<sup>34,38,36</sup>

L'équipe de Santos et Al.<sup>39,40,41</sup> s'est également attachée à synthétiser des analogues de sidérophores (Figure 12) en greffant trois bras, contenant chacun le motif acide hydroxamique, sur un squelette macrocyclique aminé comme le 1,5,9-triazacycloundecane<sup>42</sup> ou le CYCLAM<sup>43</sup> permettant une pré-organisation des bras facilitant la chélation du fer.

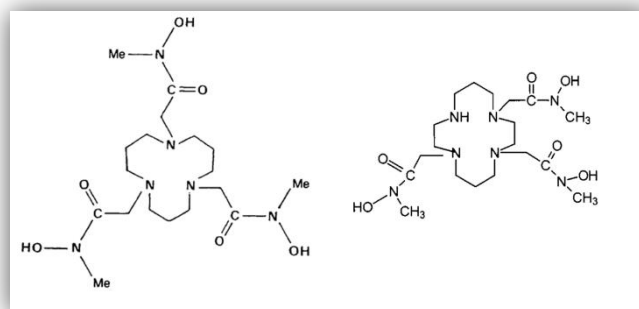


Figure 12 : Sidérophores biomimétiques de Santos et Al.

Le dérivé de type CYCLAM possède également une amine secondaire libre en vue de son incorporation dans une architecture plus complexe ou de son greffage sur une résine polymérique.

<sup>36</sup> Yavin E., Kikkiri R., Gil S., Arad-Yellin R., Yavin E., Shanzer A., *Org. Biomol. Chem.*, 3, 2005, 2685.

<sup>37</sup> Yakirevitch P., Rochel N., Albrecht-Gary A.-M., Libman J., Shanzer A., *Inorg. Chem.*, 32, 1993, 1779.

<sup>38</sup> Meijler M. M., Arad-Yellin R., Cabantchik Z. I., Shanzer A., *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 2002, 12666.

<sup>39</sup> Santos M. A., Esteves M. A., Vaz M. C. T., Simões Gonçalves M. L. S., *Inorg. Chim. Acta*, 214, 1993, 47.

<sup>40</sup> Santos M. A., Esteves M. A., Vaz M. C. T., Simões Gonçalves M. L. S., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1993, 927.

<sup>41</sup> Santos M. A., Gaspar M., Simões Gonçalves M. L. S., Amorim M. T., *Inorg. Chim. Acta*, 278, 1998, 51.

<sup>42</sup> Esteves M. A., Vaz M. C. T., Simões Gonçalves M. L. S., Farkas E., Santos M. A., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1995, 2565.

<sup>43</sup> Gaspar M., Grazina R., Bodor A., Farkas E., Santos M. A., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1999, 799.

### I.1.e. Les sidérophores contenant des fonctions chélatrices mixtes.

Les tentatives de rationalisation ainsi que le classement des sidérophores ne doivent pas masquer la grande diversité de fonctions et de structures capables de se lier fortement au fer. Aussi, il est possible de trouver des fonctions chélatrices différentes au sein d'une même molécule ainsi que des fonctions autres que celles évoquées ci-dessus.

Certains organismes vivants utilisent ainsi des dérivés  $\alpha$ -hydroxy acides afin de chélater le fer comme la vibrioferrine et l'achromobactine ou un mélange  $\alpha$ -hydroxy acide / acide hydroxamique comme l'aérobactine (Figure 13)

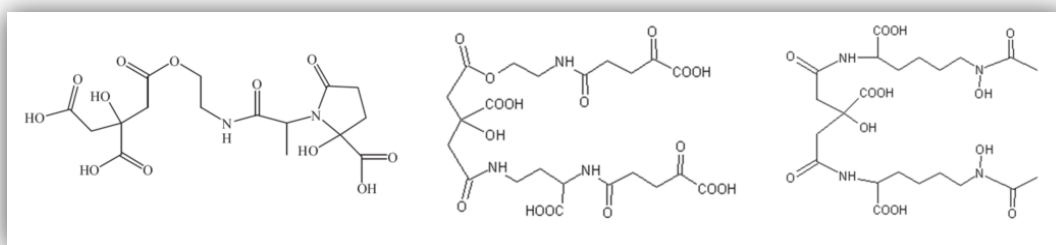


Figure 13: Structures des sidérophores vibrioferrine, achromobactine et aérobactine.

D'autres molécules sont également capables de chélater le fer avec efficacité. Parmi elles, se trouvent la défériprone et le déférasirox (Figure 14) connu également sous les noms de ICL 670 ou Exjade®. Cette dernière molécule, plus efficace<sup>44</sup> que la DFO-B a été utilisée avec succès dans la détection du fer par potentiométrie.<sup>45,46</sup>

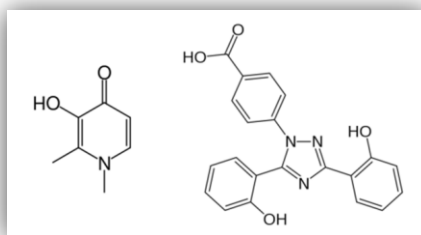


Figure 14: Structures de la défériprone et du déférasirox.

<sup>44</sup> Steinhauser S., Heinz U., Bartholomä M., Weyhermüller T., Nick H., Hegetschweiler K., *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2004, **2004**, 4177.

<sup>45</sup> Becuwe M., Rouge P., Gervais C., Cailleu D., Courty M., Dassonville-Klimpt A., Sonnet P., Baudrin E., *C. R. Chim.*, 15, **2012**, 290.

<sup>46</sup> Becuwe M., Rouge P., Gervais C., Courty M., Dassonville-Klimpt A., Sonnet P., Baudrin E., *J. Colloid Interface Sci.*, 388, **2012**, 130.

## ***II.3. Dispositifs moléculaires fluorescents pour le transfert d'informations.***

### ***I.1.f. Absorption de la lumière et fluorescence moléculaire.***

L'absorption d'un photon d'énergie définie ( $h\nu$ ) par une molécule aromatique permet à cette dernière de passer d'un état fondamental ( $S_0$ ) à un état électronique excité ( $S_1$ ,  $S_2$  etc.) par passage d'un électron de l'HO (orbitale moléculaire la plus haute en énergie occupée par au moins un électron, Haute Occupée) vers une orbitale inoccupée d'énergie supérieure (BV, orbitale la plus basse en énergie non occupée par un électron, Basse Vacante). Ce mouvement électronique se déroule en un temps extrêmement court de l'ordre de  $10^{-15}$  secondes laissant, selon le principe de Franck-Condon, le noyau atomique immobile. Ce passage d'une orbitale à une autre peut être mesuré et quantifié grâce à la spectroscopie d'absorption UV-visible. En effet, la loi de Beer-Lambert exprimant l'absorbance moléculaire à un maximum d'absorption  $A(\lambda)$  comme étant le produit du coefficient d'extinction molaire de la molécule à une longueur d'onde donnée  $\varepsilon(\lambda)$  ( $\text{mol.L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ ) par la longueur du trajet optique de la cuve  $l$  (cm) par la concentration en composé absorbant  $C$  ( $\text{mol.L}^{-1}$ ). De fait, le spectre d'absorption présentera des bandes d'autant plus intenses que la concentration en composé est élevée.

$$A(\lambda) = \varepsilon(\lambda) \cdot l \cdot C$$

**Equation 1: loi de Beer-Lambert.**

La désexcitation des molécules peut se faire suivant différentes voies illustrées par le diagramme de Perrin-Jablonski ci-dessous (**Figure 15**). L'une d'entre elles, correspondant au retour à l'état fondamental  $S_0$  à partir de l'état excité  $S_1$ , est accompagnée d'une émission de photons et est appelée fluorescence moléculaire. Le spectre correspondant à cette émission de photons est décalé vers les longueurs d'ondes plus grandes (plus basse énergie) par rapport au spectre d'absorption, en raison de la perte d'énergie due à la relaxation vibrationnelle non radiative, et apparaît souvent comme symétrique à ce dernier (règle de « l'image dans le miroir »). L'écart entre le maximum de la première bande d'absorption et le maximum de fluorescence est couramment nommé déplacement de Stokes.

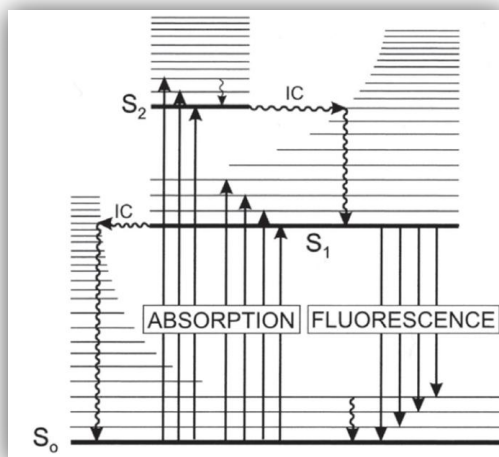


Figure 15: Diagramme simplifié de Perrin-Jablonski.<sup>47</sup>

Il est possible de mesurer et de quantifier la probabilité que l'état excité soit désactivé par émission de fluorescence plutôt que par un mécanisme non-radiatif. En effet, le rapport du nombre de photons émis par fluorescence sur le nombre de photons absorbés donne un nombre entre 0 et 1 appelé rendement quantique de fluorescence ( $\Phi_f$ ). Le rendement quantique de fluorescence peut être calculé grâce à une comparaison avec un échantillon de référence<sup>48</sup> dont le  $\Phi_f$  est connu avec précision. Pour ce faire, il est nécessaire de tracer l'intégration du spectre de fluorescence en fonction de l'intégration du spectre d'absorption pour le composé standard (st) et le composé étudié (x) en utilisant des conditions expérimentales rigoureusement identiques<sup>49</sup>. Ce graphique permet de définir deux droites et de calculer la pente de chacune d'elles (Grad). La résolution de l'équation suivante permet de définir le rendement quantique de fluorescence, avec  $n$  l'indice de réfraction des solvants.

$$\Phi_X = \Phi_{st} \left( \frac{Grad_X}{Grad_{st}} \right) \left( \frac{n_x^2}{n_{st}^2} \right)$$

Equation 2: Calcul du rendement quantique de fluorescence d'un composé X.

A titre d'exemple, l'anthracène, très utilisé comme fluorophore, possède un rendement quantique de fluorescence de 0,27 dans l'éthanol.<sup>50</sup>

<sup>47</sup> Valeur B., *Molecular Fluorescence - Principles and Applications*, 2002, Wiley-VCH, Weinheim.

<sup>48</sup> Williams A. T. R., Winfield S. A., Miller J. N., *Analyst*, 108, 1983, 1067.

<sup>49</sup> "A Guide to Recording Fluorescence Quantum Yields." Horiba Jobin Yvon Ltd. Disponible en ligne: <http://www.jobinyvon.co.uk/ukdivisions/Fluorescence/plqy.htm>

<sup>50</sup> Melhuish W. H., *J. Phys. Chem.*, 65, 1961, 229.

***I.1.g. Phénomènes photoinduits à la base du transfert d'information.***

Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine d'une modification du spectre d'émission de fluorescence d'un fluoroionophore. Ces mécanismes dépendent à la fois de l'analyte, de l'ionophore et du fluorophore et peuvent provoquer, selon les cas, une augmentation (« Chelation-Enhanced Fluorescence », CHEF)<sup>51</sup>, une diminution (« Chelation-Enhanced Quenching », CHEQ)<sup>52</sup>, un déplacement de la bande d'émission de fluorescence (senseur ratiométrique) ou encore une réaction chimique irréversible induisant un signal fluorescent (dosimètre chimique) (Figure 16). La connaissance de ces mécanismes permet d'anticiper, dans une certaine mesure, le comportement des architectures moléculaires fluorescentes vis à vis des analytes et donc de les moduler en fonction des applications visées.

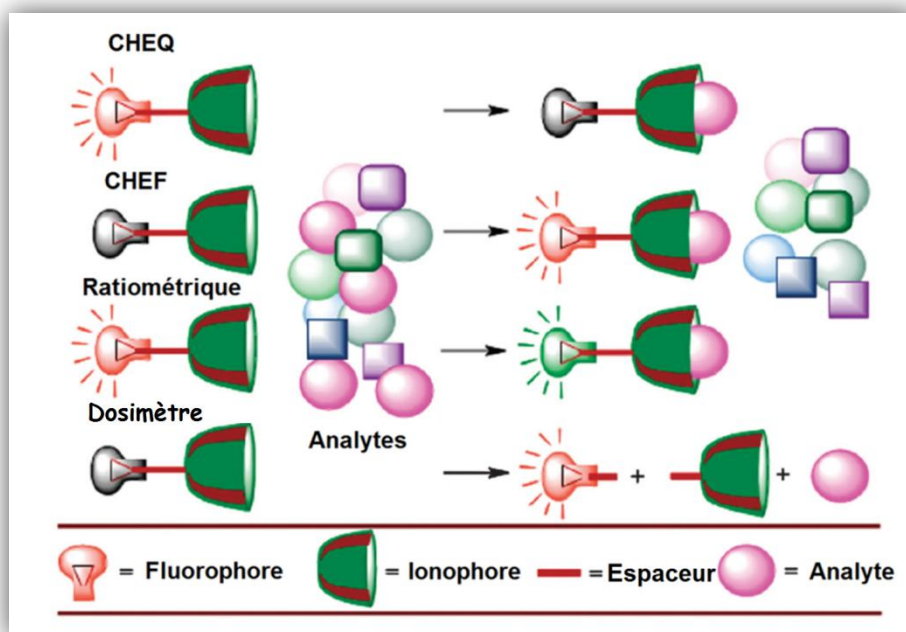


Figure 16: Représentation schématique des différents types de senseurs fluorescents.<sup>53</sup>

Nous allons nous attacher dans les paragraphes suivants à décrire de manière succincte ces différents mécanismes en nous adossant à la littérature existante.<sup>9,54,55,56,57,58</sup>

<sup>51</sup> De Silva A. P., De Silva A. P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1709.

<sup>52</sup> Yoon J., Czarnik A. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, **1992**, 5874.

<sup>53</sup> Sahoo S. K., Sharma D., Bera R. K., Crisponi G., Callan J. F., *Chem. Soc. Rev.*, **41**, **2012**, 7195.

<sup>54</sup> Valeur B., Leray I., *Coord. Chem. Rev.*, Volume 205, **2000**, 3.

<sup>55</sup> Callan J. F., De Silva A. P., Magri D. C., *Tetrahedron*, **61**, **2005**, 8551.

<sup>56</sup> De Silva A. P., Moody T. S., Wright G. D., *Analyst*, **134**, **2009**, 2385.

### II.3.a.i. Transfert d'électron photoinduit.

Le transfert d'électron photoinduit (« Photoinduced Electron Transfer », PET) est un phénomène provoquant une diminution de l'intensité de fluorescence pouvant aller jusqu'à l'extinction totale du signal fluorescent (« quench » de fluorescence). Il met en jeu les propriétés oxydo-réductrices du fluorophore et de l'analyte dont l'échange d'un électron s'opère grâce au recouvrement de leurs orbitales électroniques<sup>59</sup>. Ainsi, lors du passage du fluorophore à l'état excité, celui-ci se comportera soit comme un donneur soit comme un accepteur d'électrons. Dans ce dernier cas, le transfert d'un électron issu d'une espèce riche en électrons (classiquement une amine tertiaire) vers l'orbitale HO du fluorophore excité, empêchera le retour de l'électron de l'orbitale BV vers l'orbitale HO inhibant ainsi la fluorescence (Figure 17). On qualifie ce processus de transfert d'électron photoinduit réductif. Dans un second temps, la chélation d'un métal par l'espèce réductrice permettra de restaurer cette fluorescence.

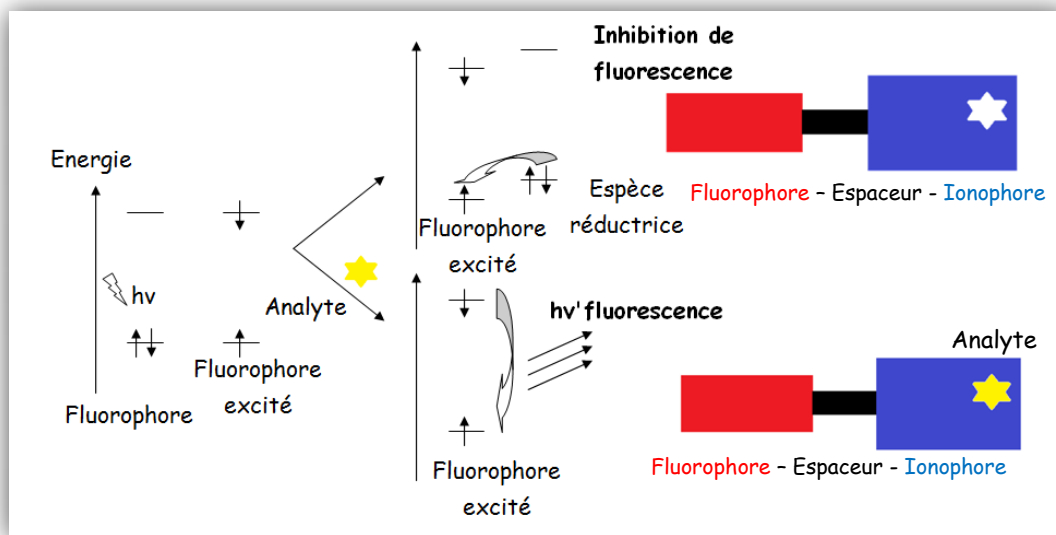


Figure 17 : Transfert d'électron photoinduit réductif.

Ainsi, De Silva et Al.<sup>60</sup> ont rapporté en 1986 un capteur fluorescent basé sur une unité chélatante de type aza-18-couronne-6 liée à un anthracène via un espaceur méthylénique (Figure 18).

<sup>57</sup> De Silva A. P., Gunaratne H. Q. N., Gunlaugsson T., Huxley A. J. M., McCoy C. P., Rademacher J. T., Rice T. E., *Chem. Rev.*, 97, 1997, 1515.

<sup>58</sup> Kubo K. "PET Sensors" dans "Advanced Concepts in Fluorescence Sensing Part A: Small Molecule Sensing, Topics in Fluorescence Spectroscopy, volume 9", 2005, édité par Geddes C. D. et Lakowicz J. R., Springer US.

<sup>59</sup> Wardle B., Principle and Applications of Photochemistry, 2009, John Wiley & Sons, Ltd.

<sup>60</sup> De Silva A. P., De Silva S. A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 1709.

## Chapitre 1 : Spectroscopie de fluorescence moléculaire pour la détection de fer en solution

En absence de cation, un transfert d'électron a lieu entre le doublet non liant de l'amine et l'anthracène rendant le fluoroionophore non-fluorescent. La participation de ce même doublet dans la chélation du métal le rend indisponible pour réduire le fluorophore excité ayant pour effet de rétablir la fluorescence.

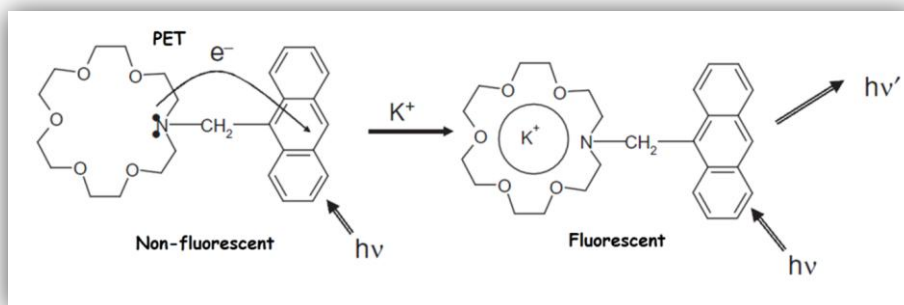


Figure 18: Illustration du principe du PET.<sup>60</sup>

Dans le cas où le fluorophore se comporte comme un donneur d'électron (Figure 19), l'électron de l'orbitale BV du fluorophore excité va être transféré vers une orbitale vacante de plus basse énergie appartenant à une espèce pauvre en électrons. Ce processus est qualifié de transfert d'électron photoinduit oxydatif ou encore de « PET inverse ». Ce transfert d'électron vers l'espèce pauvre en électrons ne permet pas au fluorophore de revenir à son état fondamental en émettant un signal fluorescent. La reconnaissance de l'analyte induit donc une extinction de fluorescence.

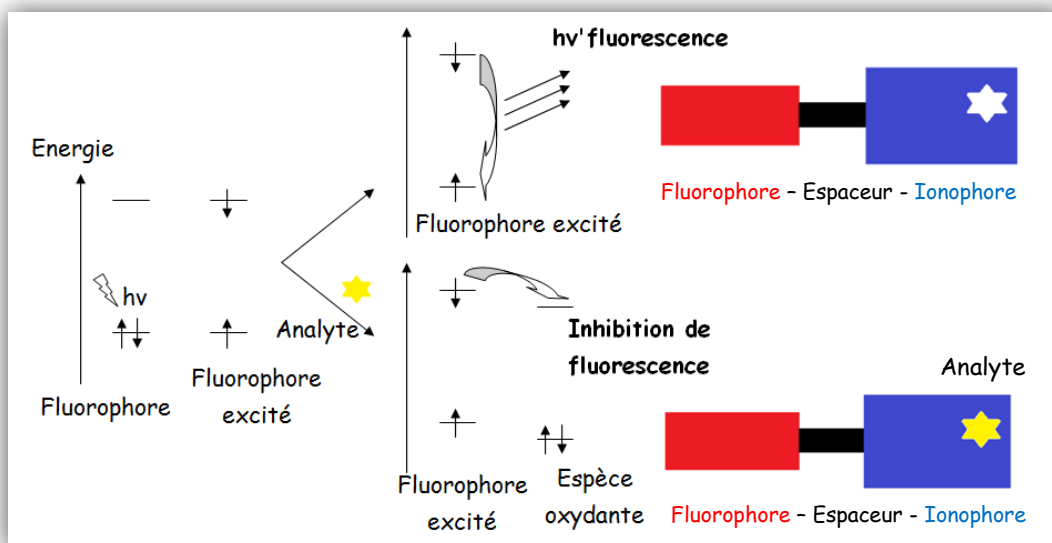


Figure 19 : Transfert d'électron photoinduit oxydatif.



Ainsi, en 2005, Lee et Al.<sup>61</sup> ont publié en 2004 un calixarène couronne lié à deux pyrènes via un espaceur contenant une liaison amide (Figure 20). La chélation du métal, faisant intervenir le carbonyle de la liaison amide, induit un transfert d'électron du pyrène vers le carbonyle pauvre en électrons.

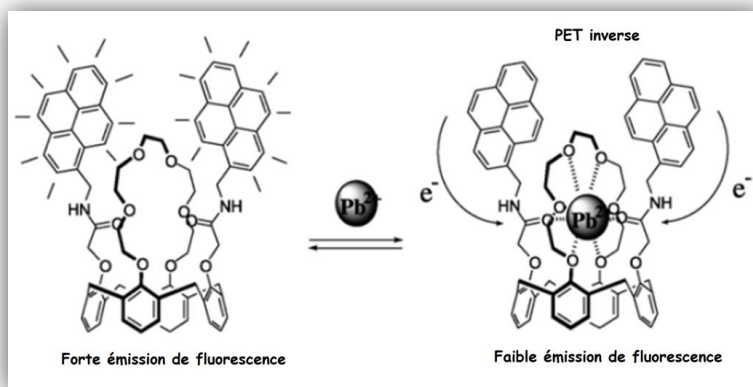


Figure 20: Transfert d'électron photoinduit dit inverse.<sup>61</sup>

Les senseurs fluorescents basés sur le principe du PET sont de loin les senseurs les plus employés dans la littérature. Cette prépondérance tient au fait que la conception et la construction de tels fluoroionophores sont relativement simples et modulables, permettant ainsi la détection de nombreuses espèces chimiques.

### II.3.a.ii. Transfert de charge photoinduit.

Le transfert de charge photoinduit (« Photoinduced Charge Transfert », PCT) intervient lorsque l'unité fluorescente contient un groupement électro-donneur ( $NR_2$ ,  $OMe$ , etc.) et un groupement électro-attracteur ( $CO$ ,  $CN$ , etc.). L'excitation du fluorophore va induire un transfert de charge du groupement donneur vers le groupement attracteur, modifiant le moment dipolaire du fluorophore à l'état excité. Il en résulte un déplacement de Stokes qui dépend du microenvironnement. L'efficacité du transfert de charge va être profondément modifiée par la proximité d'un cation avec un des groupes donneurs ou accepteurs du fluorophore.

Ainsi, la participation du groupement donneur dans la chélation du métal va induire une réduction du caractère électrodonneur provoquant un déplacement vers le bleu des spectres d'absorption et d'émission de la molécule (Figure 21).

<sup>61</sup> Lee S. H., Kim J. Y., Kim S. K., Lee J. H., Kim J. S., *Tetrahedron*, 60, 2004, 5171.

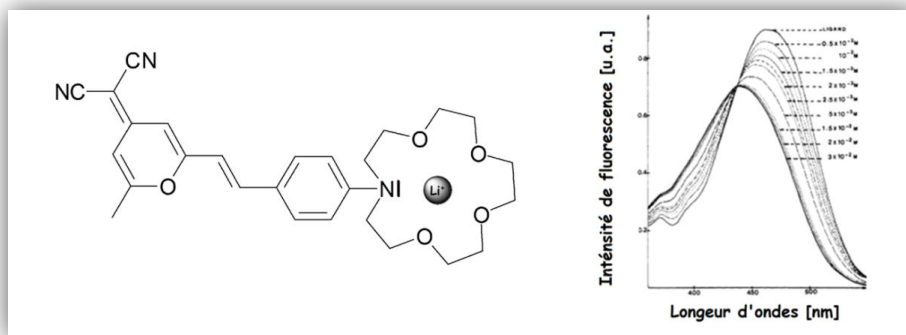


Figure 21: Participation du groupe donneur dans la chélation du Lithium.<sup>62</sup>

Au contraire, l'interaction du groupement attracteur du fluorophore avec un cation métallique va augmenter le caractère électro-attracteur du groupe, induisant un déplacement vers le rouge des spectres d'absorption et d'émission de la molécule. Ainsi, le carbonyle de la lactone du composé de la Figure 22 va venir aider à la complexation du calcium provoquant un déplacement bathochrome du spectre d'émission de fluorescence.

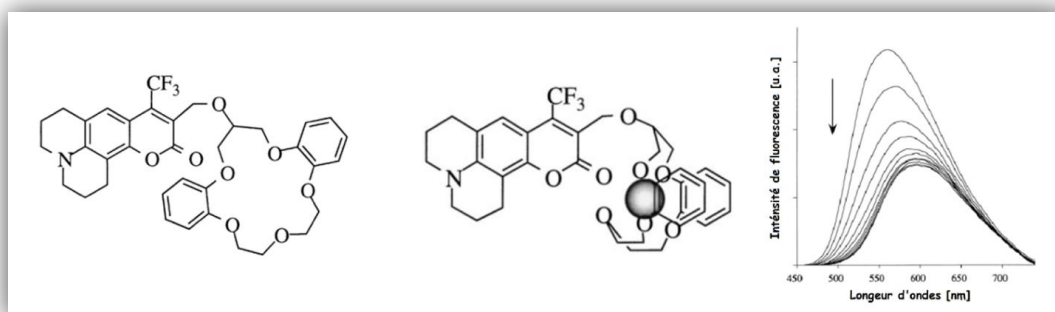


Figure 22: Participation du groupe attracteur dans la chélation du calcium.<sup>63</sup>

### II.3.a.iii. Formation d'excimères.

Un excimère peut se définir comme un dimère qui se forme à l'état excité. Il est formé par le rapprochement de deux entités aromatiques, comme le pyrène (Figure 23) ou l'anthracène, résultant en une délocalisation électronique sur les deux entités aromatiques. Cette interaction résulte en l'apparition d'une nouvelle bande déstructurée dans le spectre de fluorescence à des longueurs d'ondes plus longues (moins énergétiques).

<sup>62</sup> Bourson J., Valeur B., *J. Phys. Chem.*, 93, 1989, 3871.

<sup>63</sup> Leray I., Habib-Jiwan J.-L., Branger C., Soumillion J.-Ph., Valeur B., *J. Photoch. Photobio A*, 135, 2000, 163.

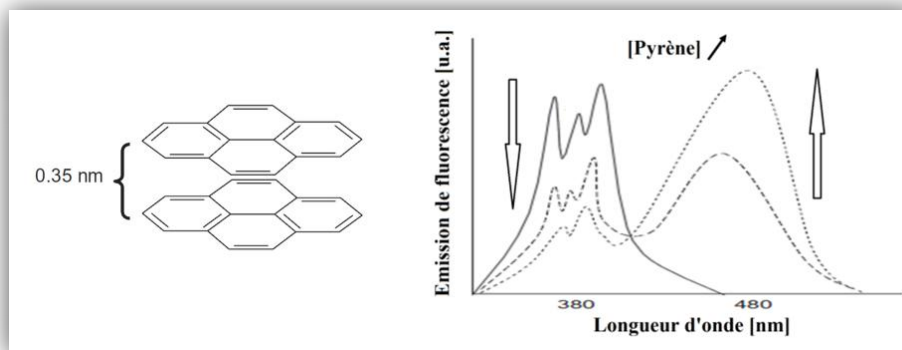


Figure 23: Illustration d'un excimère de pyrène et spectre de fluorescence associé.<sup>64</sup>

La probabilité que deux molécules se trouvent dans des conditions de proximité spatiale permettant la formation d'excimère est très faible à haute dilution et devient possible uniquement en solution concentrée. Cependant, l'insertion de deux fluorophores sur une plateforme moléculaire semi-rigide rend la rencontre spatiale entre les deux molécules plus aisée. Il est possible d'utiliser cette propriété photophysique afin d'effectuer la détection et la quantification d'espèces chimiques en solution (Figure 24). Pour ce faire, l'analyte doit, soit induire un rapprochement des deux fluorophores, soit provoquer leur espacement spatial afin de générer une modification du spectre d'émission de fluorescence permettant ainsi de détecter un phénomène de reconnaissance moléculaire.

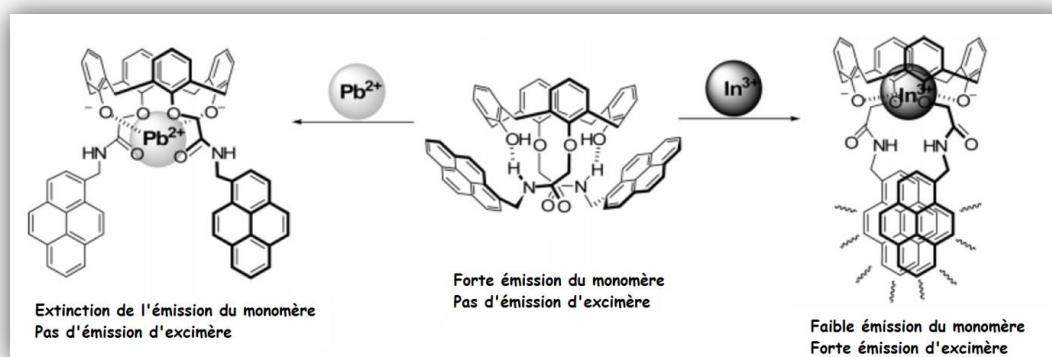


Figure 24 : Détection du plomb et de l'indium par une plateforme calixarène portant deux motifs pyrène.<sup>65</sup>

<sup>64</sup> Förster T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 8, 1969, 333.

<sup>65</sup> Kim S. K., Kim S. H., Kim H. J., Lee S. H., Lee S. W., Ko J., Bartsch R. A., Kim J. S., *Inorg. Chem.*, 44, 2005, 7866.

### II.3.a.iv. Transfert d'énergie de résonance de fluorescence.

Le transfert d'énergie de résonance de Förster ou de fluorescence (« Förster / Fluorescence Resonance Energy Transfer », FRET) requiert la présence de deux (ou plus) fluorophores de natures différentes. Parmi ces deux fluorophores, l'un jouera le rôle de donneur et transférera de l'énergie à l'autre fluorophore jouant le rôle d'accepteur. Ce dernier absorbera l'énergie et la restituera sous forme d'une émission de fluorescence. Pour que ce transfert d'énergie ait lieu, il faut que le spectre d'émission du fluorophore donneur recouvre, même partiellement, le spectre d'absorption du fluorophore accepteur (Figure 25). Ce transfert d'énergie peut avoir lieu à des distances de l'ordre de 10-100 Å permettant de nombreuses applications en biologie<sup>66</sup>.

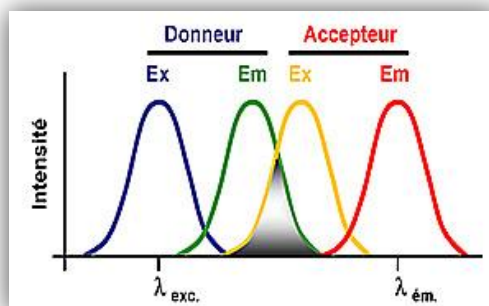


Figure 25: Représentation schématique du transfert d'énergie entre un fluorophore donneur et un accepteur.

L'illustration de ce principe dans la détection de cations est présentée sur la figure ci-dessous (Figure 26). En absence de complexation (ligand seul et en présence de cations autres que  $\text{Cu}^{2+}$ ), l'excitation du naphthalène est suivi d'un transfert d'énergie permettant au pyrène d'émettre aux alentours de 380-440 nm. La présence de cuivre dans l'éther-couronne interrompt le transfert d'énergie comme le démontre la présence du spectre d'émission du naphthalène aux alentours de 320-360 nm.

<sup>66</sup> Sapsford K. E., Berti L., Medintz I. L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 2006, 4562.

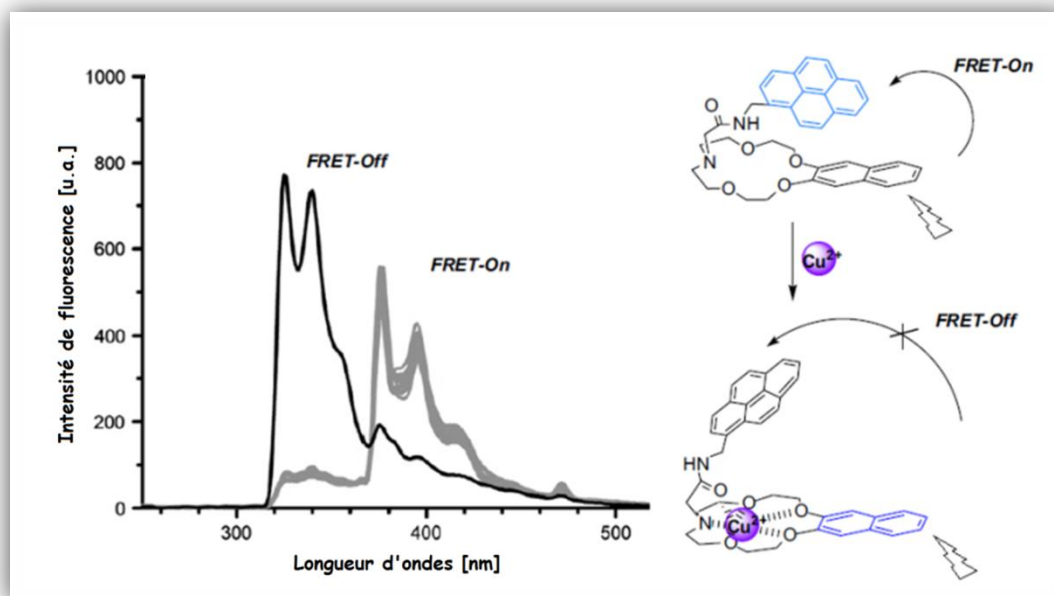


Figure 26 : Illustration du principe de FRET.<sup>67</sup>

### II. 3. a. v. Croisement intersystème.

Le croisement intersystème<sup>68</sup> (« InterSystem Crossing », ISC) est une transition non-radiative permettant la désexcitation de l'état  $S_1$ , par le passage à un état triplet  $T_n$  de même énergie, conduisant à un retour à l'état fondamental  $S_0$  sans émission de fluorescence. Cette transition est en principe interdite. Cependant si le passage d'un électron de  $S_0 \rightarrow S_1$  est de type  $n \rightarrow \pi^*$ , cette transition est probable. La présence d'une espèce paramagnétique à la périphérie du fluorophore facilite le croisement intersystème<sup>69</sup>, ce qui peut avoir pour effet de provoquer une extinction de fluorescence (Figure 27). Cet effet est également connu sous le nom d'effet paramagnétique et se produit en présence de métaux de transition<sup>70</sup> en 3d possédant un électron célibataire sur leur couche périphérique, comme le  $\text{Cu}^{2+}$  ( $3d^9$ ), le  $\text{Fe}^{3+}$  ( $3d^5$ ), le  $\text{Cr}^{3+}$  ( $3d^3$ ), le  $\text{Co}^{3+}$  ( $3d^7$ ), le  $\text{Mn}^{2+}$  ( $3d^5$ ).

<sup>67</sup> Kim H. J., Park S. Y., Yoon S., Kim J. S., *Tetrahedron*, 64, 2008, 1294.

<sup>68</sup> Formica M., Fusi V., Giorgi L., Micheloni M., *Coord. Chem. Rev.*, 256, 2012, 170.

<sup>69</sup> Douglas A., Skoog F., Holler J., Nieman T. A., *Principles of Instrumental Analysis*, 5th Ed. 1998, Brooks/Cole.

<sup>70</sup> Fabbri L., Licchelli M., Pallavicini P., Perotti A., Taglietti A., Sacchi D., *Chem. Eur. J.*, 2, 1996, 75.

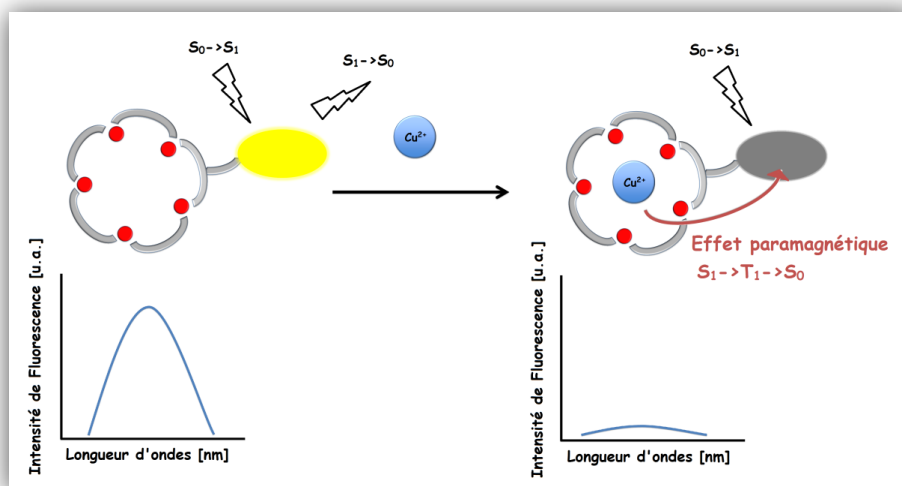


Figure 27: Illustration de l'extinction de fluorescence par l'effet paramagnétique.

### II.3.a.vi. Dosimètre chimique.

Le principe d'un dosimètre chimique<sup>71,72</sup> est issu d'une réaction chimique irréversible entre un analyte et la structure organique présente au sein de ce dosimètre (Figure 28).

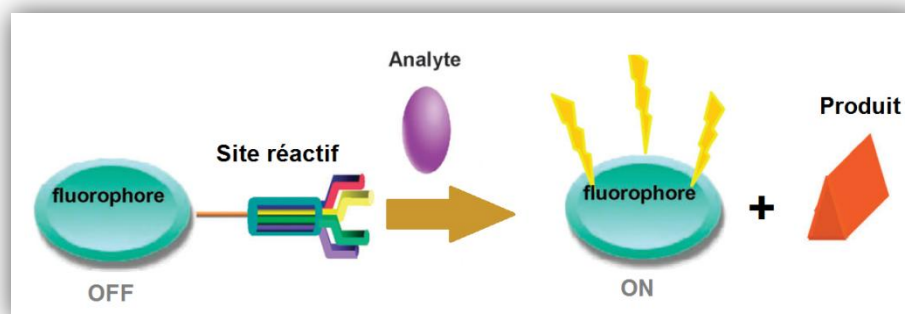


Figure 28 : Principe de fonctionnement d'un dosimètre chimique.<sup>73</sup>

Cette réaction se doit d'être hautement spécifique<sup>74</sup> et de générer un produit facilement détectable. Dans le cas des dosimètres chimiques fluorescents, la reconnaissance génère alors une espèce chimique possédant des propriétés de fluorescence moléculaire. Contrairement aux autres senseurs fluorescents, les dosimètres chimiques sont éprouvés pour mesurer une exposition continue et pour fournir une réponse quantitative en fonction du temps (exposition chronique).

<sup>71</sup> Jianjun Du, Mingming Hu, Jiangli Fan and Xiaojun Peng, *Chem. Soc. Rev.*, 41, 2012, 4511.

<sup>72</sup> Luminescent Chemodosimeters for Bioimaging, Yang Y., Zhao Q., Feng W., Li F., *Chem. Rev.*, article à paraître.

<sup>73</sup> Du J., Hu M., Fan J., Peng X., *Chem. Soc. Rev.*, 41, 2012, 4511.

<sup>74</sup> Sahoo S. K., Sharma D., Bera R. K., Crisponi G., Callan J. F., *Chem. Soc. Rev.*, 41, 2012, 7195.

En conclusion de ce paragraphe, il apparait que la maîtrise des dispositifs moléculaires fluorescents induisant une modification de signal permet de mieux appréhender la construction de fluoroionophores. Toutefois, il est important de noter que l'observation d'une modification du signal résulte à la fois d'une sélectivité photophysique qu'il convient d'appréhender en parallèle de la sélectivité thermodynamique (complexation). Ainsi, l'observation d'un phénomène fluorescent n'implique pas automatiquement une chélation et toutes les chélation n'induisent pas forcément de modification de fluorescence.

### ***III. Littérature dédiée à la détection du fer ferrique par spectroscopie de fluorescence moléculaire.***

Durant la dernière décennie, le nombre de fluoroionophores dédiés à la reconnaissance sélective du fer ferrique a augmenté de manière très significative, comme en témoigne la récente publication de Callan et Al.<sup>74</sup> passant en revue les sondes moléculaires et supramoléculaires sélectives du fer III. Ces fluoroionophores présentent une grande diversité de fonctions chélatrices du fer ainsi qu'un vaste éventail d'unités fluorescentes. Parmi les fonctions chélatrices, celles biomimétiques basées sur les dérivés de ferrichrome ou de déféroxamine sont courantes et bien représentées dans la littérature. Néanmoins, les ionophores basés sur les grandes familles de la chimie supramoléculaire que sont les éthers-couronnes, les calixarènes ou encore les cyclodextrines trouvent une place non négligeable dans la chélation et la détection du fer ferrique. Cependant, il est parfois complexe de comparer le potentiel applicatif des différentes sondes décrites dans la littérature car les auteurs ne précisent pas toujours certaines données importantes telles que les limites de détection. De plus, la grande variété de solvants ou co-solvants utilisés couplés à des pseudo-sélectivités rend difficiles les comparaisons.

#### ***III. 1. a. Senseurs fluorescents basés sur les podants.***

Il est intéressant de noter que de nombreuses structures sélectives du fer sont basées sur un enchaînement d'hétéroatomes liés entre eux par des ponts éthyléniques qui ne sont pas sans rappeler les structures découvertes par Pedersen à savoir les éthers-couronnes. Nombre d'entre elles possèdent un dérivé du xanthène telle que la fluorescéine ou encore la rhodamine comme fluorophore. En effet, ces fluorophores sont extrêmement utilisés dans la conception de systèmes

de reconnaissance de molécules d'intérêt<sup>75</sup> comme les cations, les anions, ou encore les acides nucléiques. Leurs utilisations reposent sur des propriétés photophysiques intéressantes, à savoir des coefficients d'extinction molaire élevés, de bons rendements quantiques de fluorescence ( $\phi_f = 0.95$  pour rhodamine 6G dans l'eau)<sup>76</sup>, une grande photostabilité et une émission de fluorescence dans des longueurs d'ondes relativement élevées. L'activation de ces sondes moléculaires repose toujours sur le même principe, à savoir une ouverture du cycle contenant le carbone spiro induisant une augmentation de l'intensité de fluorescence. (Figure 29)

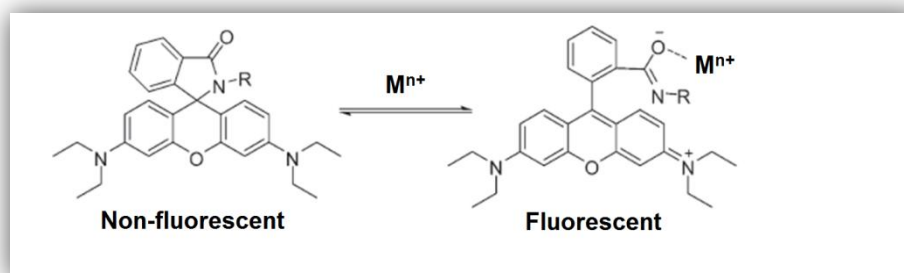


Figure 29: Origine de la fluorescence des xanthènes.<sup>75</sup>

Afin de fonctionnaliser le fluorophore par une unité chélatante, il est nécessaire de transformer la fonction spirolactone en spirolactame contenant un atome d'azote trivalent permettant de refermer le cycle tout en portant les fonctions chélatrices principalement constituées d'atome dur à savoir l'oxygène et l'azote en accord avec la théorie HSAB.

Ainsi, deux unités rhodamine ont été liées entre elles par une chaîne diéthylène triamine par Xiang et Tong<sup>77</sup> en 2006 afin de fournir la sonde de la Figure 30 capable de reconnaître sélectivement le fer ferrique en milieu aqueux tamponné (tris) avec un log K de 3,5 et une limite de détection modeste de l'ordre de  $10^{-5}M$  (560 ppb).

<sup>75</sup> Chen X., Pradhan T., Wang F., Kim J. S., Yoon J., *Chem. Rev.*, 112, 2012, 1910.

<sup>76</sup> Magde D., Rojas G. E., Seybold P. G., *Photochem. Photobiol.*, 70, 1999, 737.

<sup>77</sup> Xiang Y., Tong A., *Org. Lett.*, 8, 2006, 1549.



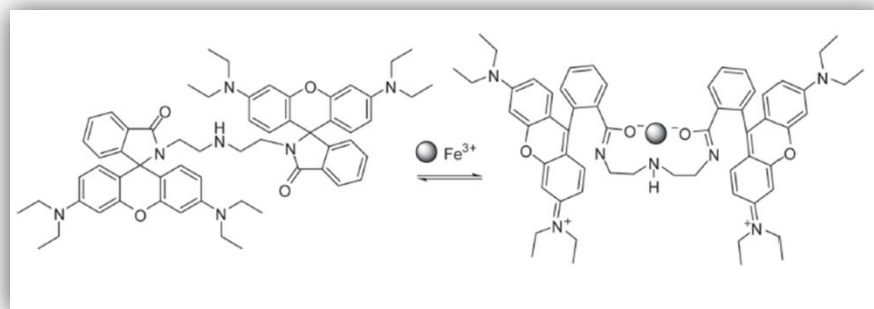


Figure 30: Senseur de Xiang et Tong 2006.<sup>77</sup>

En 2007, Liu et al.<sup>78</sup> ont étudié une cible reposant sur une construction moléculaire très proche de la sonde précédente qui utilise la rhodamine 6G couplé au N,N-diaminoéthylamine afin de former avec le fer des complexes de type 2 : 1 (Figure 31). Cette sonde possède en solution aqueuse un log K de 3,8 avec le fer ferrique. Contrairement à ce qui est annoncé par Chen et Al.<sup>75</sup>, ce senseur, offrant un plus grand nombre de coordination au métal, se lie plus fortement au fer que le senseur de Xiang et Tong. Ce senseur fluorescent fonctionne en milieu aqueux tamponné (HEPES) à une concentration de 10  $\mu\text{M}$  (560 ppb) et montre une bonne sélectivité pour le fer. Cependant, le chrome trivalent répond aussi partiellement, limitant de fait le potentiel applicatif de ce senseur.

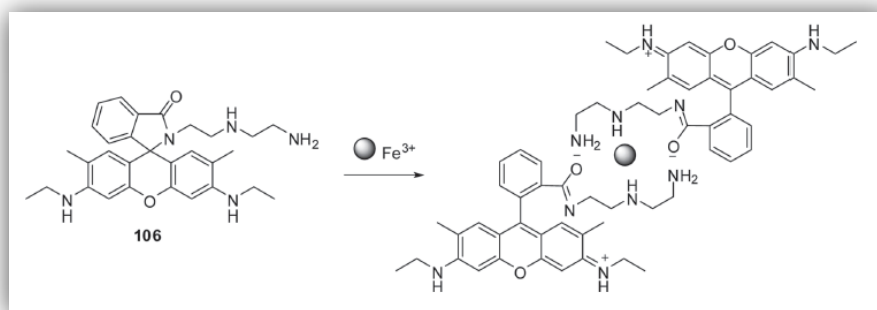


Figure 31: Senseur de Liu et al. 2007.<sup>78</sup>

En 2010, Tae et al.<sup>79</sup> et Ma et Al.<sup>80</sup> publièrent deux molécules similaires exploitant des unités chélatrices proches de celle du senseur de Liu et Al. décrit précédemment. La sonde de Tae et Al. (Figure 32) fonctionne en solution aqueuse contenant 1% de DMSO et atteint de faibles valeurs de limite de détection proche de 1  $\mu\text{M}$  (56 ppb). Le senseur de Ma et Al. (Figure 33) possède également

<sup>78</sup> Mao J., Wang L., Dou W., Tang X., Yan Y., Liu W., *Org. Lett.*, 9, 2007, 4567.

<sup>79</sup> Moon K.-S., Yang Y.-K., Ji S.-H., Tae J.-S., *Tetrahedron Lett.*, 51, 2010, 3290.

<sup>80</sup> Ma B., Wu S., Zeng F., Luo Y., Zhao J., Tong Z., *Nanotechnology*, 21, 2010, 195501/1.

une limite de détection de 1  $\mu\text{M}$  (56 ppb), cependant, son principe de fonctionnement est plus complexe. En effet, l'entité chélatrice du fer a été adsorbée à la surface d'une micelle polymérique contenant en son cœur une molécule fluorescente hydrophobe, le nitrobenzodiazole (NBD). Une fois l'ouverture de cycle réalisée en présence de fer, la rhodamine va opérer en tant qu'unité de transfert d'énergie accepteur dans un système de type FRET, permettant une détection plus précise.<sup>81</sup>

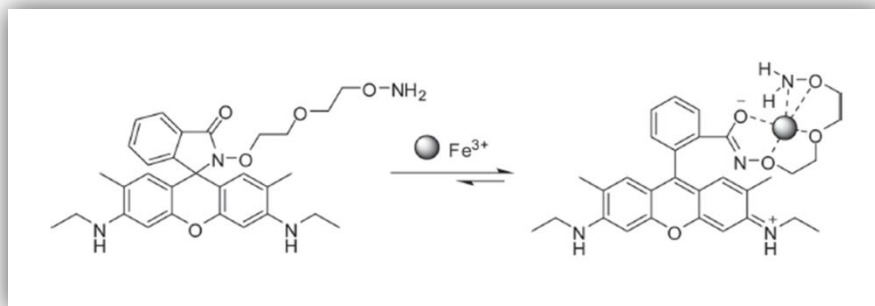


Figure 32: Senseur de Tae et Al. 2010.<sup>79</sup>

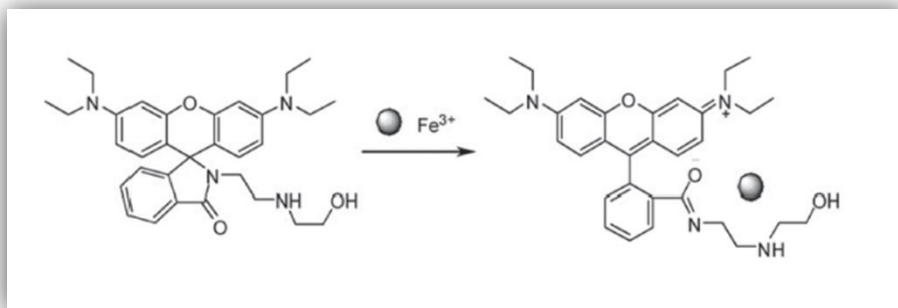


Figure 33: Senseur de Ma et Al. 2010.<sup>80</sup>

### III. 1. b. Sondes s'appuyant sur les architectures supramoléculaires.

Les supramolécules offrent des plateformes de choix pour la conception de molécules fluorescentes sélectives du fer. Ainsi Zheng et Al.<sup>82</sup> ont décrit en 2010 un senseur basé sur le même mode de détection que les molécules vues au point précédent mais fixé en 1,3 sur un dérivé calixarène (Figure 34) permettant une proximité spatiale ainsi qu'une pré-organisation entre les atomes chélatants. Le processus de reconnaissance moléculaire vis à vis du  $\text{Fe}^{3+}$  et du  $\text{Cr}^{3+}$  en solution

<sup>81</sup> Lee S. Y., Kim H. J., Wu J.-S., No K., Kim J. S., *Tetrahedron Lett.*, 49, 2008, 6141.

<sup>82</sup> Zheng X. Y., Zhang W. J., Mu L., Zeng X., Xue S. F., Tao Z., Yamatob T., *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, 68, 2010, 139.

éthanol aqueux, a été déterminé par analyses infrarouge, RMN, Fluorimétrie et UV-visible. Les auteurs annoncent une limite de détection de l'ordre de  $10^{-8}$  à  $10^{-7}$ M (0,56 à 5,6 ppb) dans les conditions optimisées. Cette très bonne limite de détection pourrait aboutir sur un fort potentiel applicatif dans l'analyse de traces si tant est que l'on puisse éliminer le chrome de la matrice à doser.

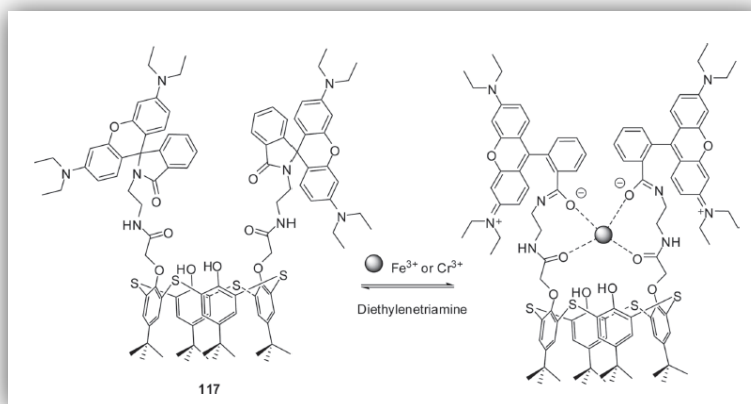


Figure 34: Senseur de Zheng et Al. 2010.<sup>82</sup>

Kumar et Al.<sup>83</sup> ont réalisé la synthèse d'un calixarène couronne permettant d'établir la présence du cation  $Fe^{3+}$  et également de l'anion  $F^{-}$ . Cette dualité de reconnaissance a conduit les auteurs à proposer une porte logique basée sur le calcul booléen (Figure 35). Ainsi, la présence simultanée des deux analytes ainsi que leur absence donnent un signal fluorescent. La présence de l'un ou l'autre des analytes en revanche induit une extinction de fluorescence.

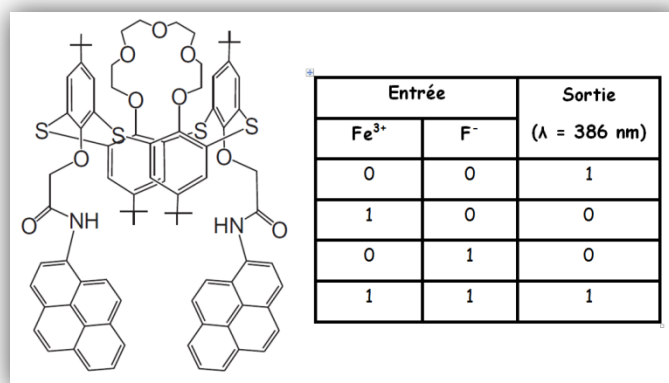


Figure 35: Senseur de Kumar et Al. 2010.<sup>83</sup>

<sup>83</sup> Kumar M., Kumar R., Bhalla V., *Tetrahedron Lett.*, 51, 2010, 5559.

Le senseur de Suresh et Al.<sup>84</sup> emploie comme chromophore le para-nitrophénol inclus dans la cavité interne d'une cyclodextrine per-aminée sur la face primaire. Dans cette configuration, le phénol va être déprotoné suite à sa proximité spatiale avec les groupements amines primaire de la cyclodextrine générant ainsi, un phénolate de couleur jaune. L'addition d'un ion métallique comme le  $\text{Fe}^{3+}$  ou le  $\text{Ru}^{3+}$  complexant les amines aboutira à une re-protonation du paranitrophénol induisant une disparition de la coloration jaune (Figure 36). La limite de détection de ce senseur, bien que non calculée par les auteurs, peut être estimée aux alentours de  $5.10^{-6}\text{M}$  (280 ppb).

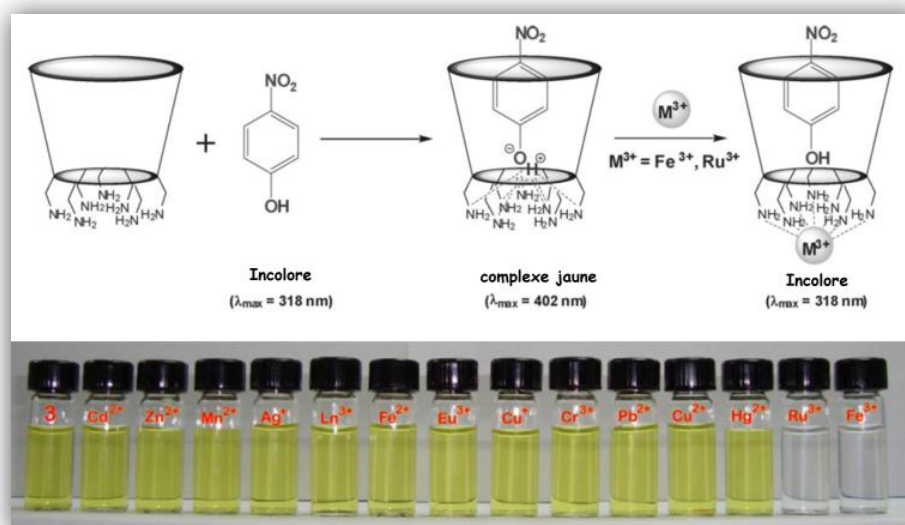


Figure 36: Senseur de Suresh et Al. 2010.<sup>84</sup>

En 2005, Hua et Wang<sup>85</sup> ont décrit la synthèse d'une coumarine liée à deux entités aza-18-couronne-6 (Figure 37) permettant la détection sélective du fer III. Ce senseur opérant en milieu aqueux tamponné (HEPES) à pH physiologique (7,4) est l'un des rares exemples d'application des éthers-couronnes dans l'élaboration de senseurs fluorescents. Cependant le mode de chélation du fer n'est pas évoqué et aucune limite de détection n'est fournie.

<sup>84</sup> Suresh P., Azath I. A., Pitchumani K., *Sensor Actuat B-Chem.*, 146, 2010, 273.

<sup>85</sup> Hua J., Wang Y.-G., *Chem. Lett.*, 34, 2005, 98.

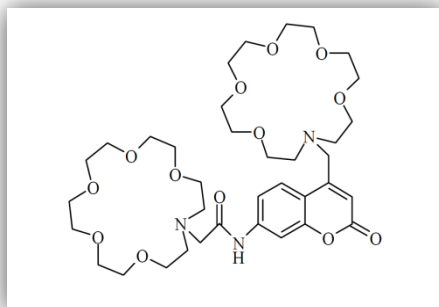


Figure 37: Senseur de Hua et Wang 2005.<sup>85</sup>

En 2008, Hirai et Al.<sup>86</sup> ont proposé un senseur composé d'un aza-éther-couronne comme ionophore et ont démontré son potentiel de détection envers le fer III et le mercure II grâce à une différence d'absorption dans le spectre visible entre les deux complexes (Figure 38). Ils ont démontré par spectroscopie infrarouge que la fonction carbonylée ainsi que les liaisons éthers de l'éther-couronne participaient à la chélation du métal. Néanmoins, l'analyse des données de fluorescence n'a pas pu aboutir à une stœchiométrie définie. Par ailleurs, le potentiel d'application de la sonde semble réduit du fait de l'inhibition totale de fluorescence obtenue après addition de 5% d'eau impliquant de travailler dans l'acétonitrile anhydre. La limite de détection du senseur n'a pas été clairement définie par les auteurs mais peut être estimée aux alentours de  $5.10^{-5}M$  (2,8 ppm) pour le fer.

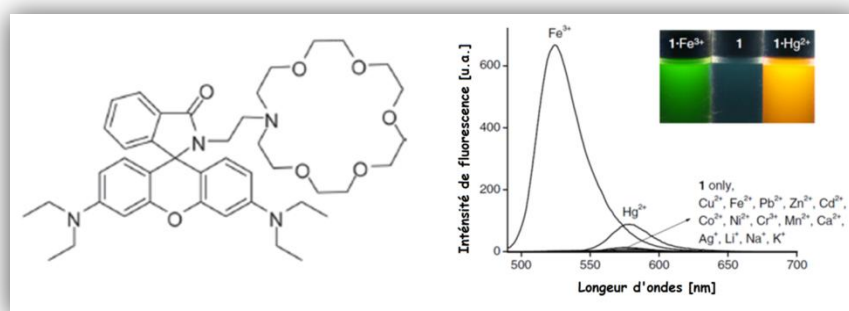


Figure 38: Senseur de Hirai et Al. 2008.<sup>86</sup>

Suite à ce recensement commenté des sondes issues de la littérature, incorporant un podant ou une structure supramoléculaire, il est intéressant de noter qu'il existe une large disparité de valeurs de limite de détection (LDD) (lorsqu'elles sont indiquées par les auteurs) allant du ppm au ppb. Si ces LDD laissent entrevoir un potentiel d'applications, il apparait à la lecture des articles que la majorité

<sup>86</sup> Zhang X., Shiraishi Y., Hirai T., *Tetrahedron Lett.*, 49, 2008, 4178.

d'entre elles ne sont pas sélectives et nécessiteront la mise en œuvre d'une préparation préalable des échantillons réels avant analyse.

### III. 1. c. Développement de sondes biomimétiques.

Afin d'obtenir des sondes fluorescentes toujours plus sélectives du fer, les chercheurs se sont attachés à utiliser ou à imiter les sidérophores naturels sécrétés par les micro-organismes. Ainsi, ils ont observé que certaines fonctions chimiques comme les acides hydroxamiques ou les catéchols étaient fortement représentées. Aussi, ils se sont inspirés de ces fonctions pour créer de nouveaux senseurs fluorescents.

La détection du fer III en solution grâce à un sidérophore naturel commercial, la déféroxamine B (DFO-B), est une approche simple et efficace. Elle a été mise en œuvre avec succès en couplant le sidérophore avec des fluorophores<sup>87</sup> comme le NBD<sup>88</sup> ou la fluorescéine (Figure 39). Ces molécules fluorescentes sont principalement utilisées pour la compréhension des mécanismes d'acquisition du fer chez les micro-organismes.

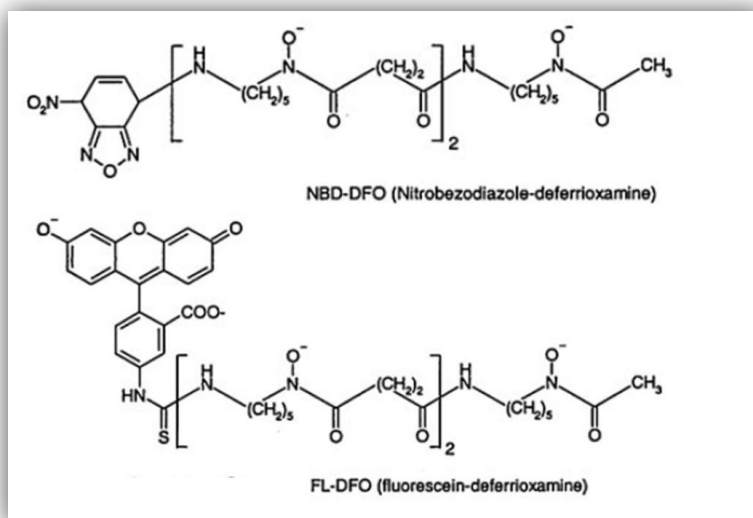


Figure 39: Senseurs à base de déféroxamine B.<sup>87,88</sup>

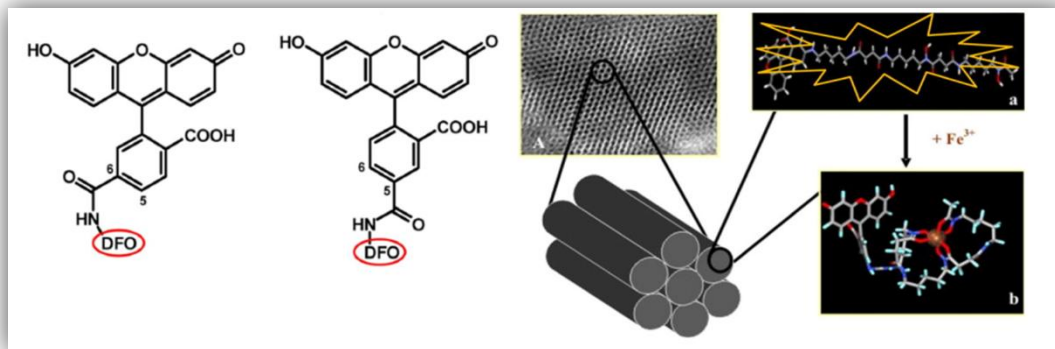
Plus récemment, Su et Al.<sup>89</sup> ont étudié les capacités de détection du fer III en solution de plusieurs molécules basées sur le couplage de la DFO-B avec la fluorescéine sur différentes positions

<sup>87</sup> Espósito B. P., Epsztejn S., Breuer W., Cabantchik Z. I., *Anal. Biochem.*, 304, 2002, 1.

<sup>88</sup> Lytton S. D., Mester B., Libman J., Shanzer A., Cabantchik Z. I., *Anal. Biochem.*, 205, 1992, 326.

<sup>89</sup> Su B.-L., Moniotte N., Nivarle N., Tian G., Desmet J., *Pure Appl. Chem.*, 82, 2010, 2199.

en utilisant deux espaceurs différents à savoir une liaison amide et une liaison thioamide (**Figure 40**). Une fois cette étude réalisée, ils se sont intéressés à l'étude du potentiel de détection de la molécule après son immobilisation sur un support silicique<sup>90</sup> et ont déterminé une gamme de travail du capteur de l'ordre de 0,1 - 1,2  $\mu\text{M}$  (5,6 - 67,2 ppb). Toutefois, l'ion  $\text{Cu}^{2+}$  induit également une baisse conséquente du signal de fluorescence en phase liquide tout comme en phase solide limitant le potentiel applicatif de ces molécules.



**Figure 40 : Senseurs de Su et Al. et Immobilisation sur silice de senseurs FIDFO.**<sup>89,90</sup>

Dans cette même mouvance, le groupe d'Abraham Shanzer s'est intéressé à la construction de molécules bio-inspirées (**Figure 41**) combinant trois fonctions acide hydroxamique réparties le long de trois bras flexibles afin de s'adapter au mieux au caractère hexadenté du fer. Ces molécules ont été développées à des fins biologiques pour comprendre les phénomènes d'acquisition du fer chez les micro-organismes, aussi aucune étude de compétition avec d'autres éléments métalliques n'est disponible.

<sup>90</sup> Su B.-L., Moniotte N., Nivarlet N., Chen L.-H., Fu Z.-Y., Desmet J., Li J., *J. Colloid. Inter. Sci.*, 358, 2011, 136.

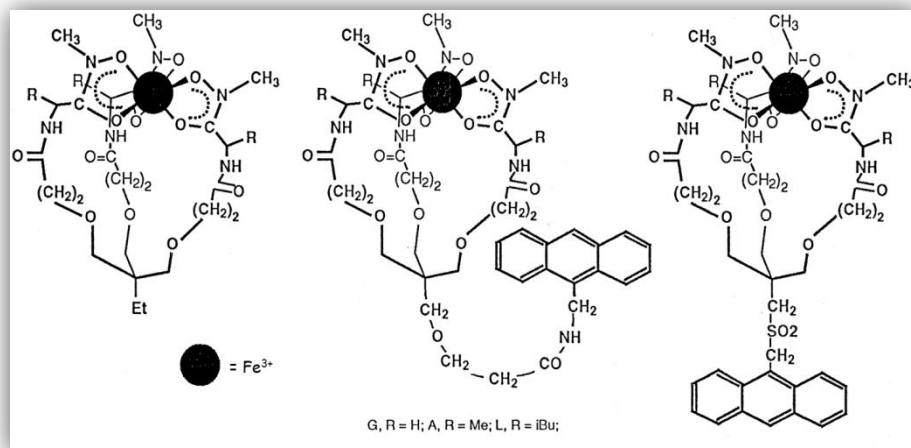


Figure 41: Senseurs de Shanzer et Al. 1996.<sup>91</sup>

Les conclusions de ces travaux ont été exploitées par Ouchetto et Al.<sup>92</sup> pour décrire un nouveau sidérophore artificiel possédant une amine primaire excentrée par rapport aux sites chélatants permettant la fonctionnalisation de la molécule sans altérer ses propriétés de complexation (Figure 42). Ouchetto et Al. ont utilisé cette amine pour développer un senseur fluorescent pour la détection du fer en milieu biologique. Aussi, la sélectivité de la sonde a-t-elle été testée vis à vis du calcium, du magnésium et du cuivre. Ce dernier induit une baisse significative de l'intensité de fluorescence bien qu'elle soit moins prononcée que pour le fer. Nous aurons l'occasion de revenir sur les travaux de Shanzer et Ouchetto plus en détail dans le **Chapitre 3** concernant la conception d'une résine chélatrice du fer.

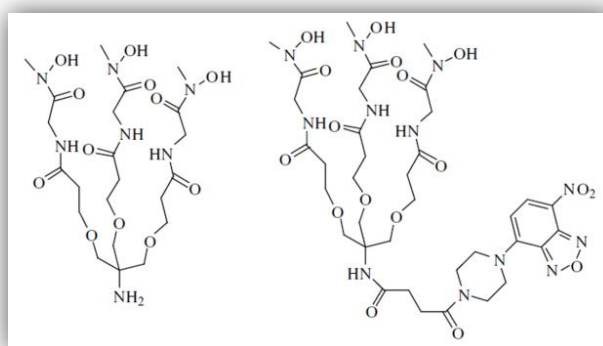


Figure 42: Senseur de Ouchetto et Al. 2005.<sup>92</sup>

<sup>91</sup> Weizman H., Ardon O., Mester B., Libman J., Dwir O., Hadar Y., Chen Y., Shanzer A., *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 1996, 12368.

<sup>92</sup> Ouchetto H., Dias M., Mornet R., Lesuisse E., Camadro J.-M., *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 2005, 1799.



Tae et Bae<sup>93</sup> ont, quant à eux, développé un senseur possédant une fonction analogue d'acide hydroxamique masquée. La présence de  $\text{Fe}^{3+}$  va induire une ouverture du cycle spirolactame et permettre sa chélation au travers de deux atomes d'oxygène (Figure 43). Cette sonde permet de détecter des concentrations de l'ordre de  $1 \mu\text{M}$  (56 ppb) dans un mélange acétonitrile-méthanol (1 :1 par volume).

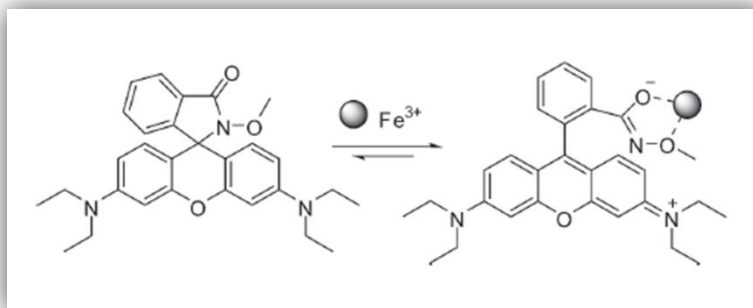


Figure 43: Senseur de Bae et Tae 2007.<sup>93</sup>

En 2009, Lim et Al.<sup>94</sup> décrivent la synthèse d'un dosimètre dont l'intensité de fluorescence augmente en présence de  $\text{Fe}^{3+}$  (CHEF). La construction de cette molécule est intéressante car le site chélatant (analogue d'acide hydroxamique) est volontairement éloigné du fluorophore par un groupement squaramide, dans le but de minimiser l'effet paramagnétique du fer (Figure 44). Cependant, le mode de fonctionnement de la sonde ne repose pas sur la chélation du métal mais sur la réactivité chimique du fer ferrique en qualité d'oxydant. Ainsi, l'oxydation du composé va générer la coumarine aldéhyde, responsable de l'augmentation de fluorescence. Cette augmentation de fluorescence à également lieu en présence d'autres agents oxydants comme de  $\text{Ce}^{4+}$  ou le  $\text{Cr}^{3+}$ . La limite de détection est annoncée égale à 1 ppm ( $1,8 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ ).

<sup>93</sup> Bae S., Tae J., *Tetrahedron Lett.*, 48, 2007, 5389.

<sup>94</sup> Lim N. C., Pavlova S. V., Brückner C., *Inorg. Chem.*, 48, 2009, 1173.

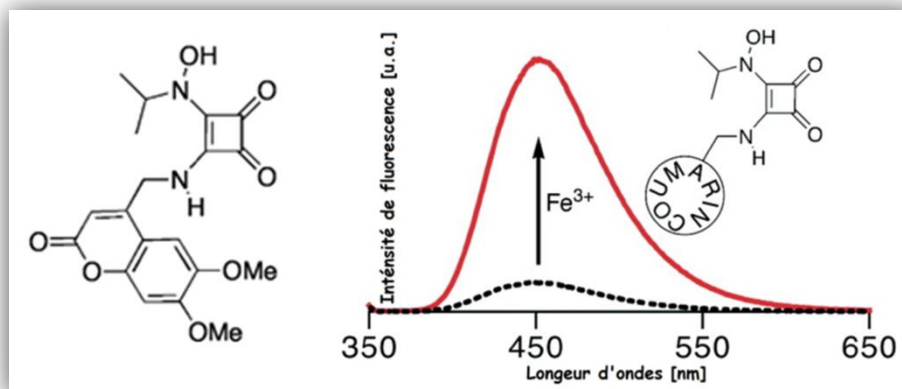


Figure 44: Squaramide hydroxamate pour la détection de fer ferrique.<sup>94</sup>

Comme nous venons de le constater dans ce paragraphe, les sondes bio-mimétiques basées sur l'utilisation de composés naturels, comme la déféroxamine B, ou totalement synthétiques, comme les analogues de Shanzer, possèdent de fortes affinités pour le fer III. Ces sondes, initialement conçues pour une utilisation en biologie, permettent une bonne détection du fer en solution laissant entrevoir de possibles applications environnementales.

Toutefois, ces senseurs montrent des problèmes de sélectivité notamment vis à vis du Cu<sup>2+</sup> et du Cr<sup>3+</sup> comme souligné dans la littérature<sup>95</sup> et requièrent l'utilisation de co-solvants organiques et de milieux tamponnés. De telles conditions opératoires sont un frein au développement de réelles applications, aussi la prochaine génération de senseurs fluorescent se devra d'être pensée et élaborée en milieux aqueux et ce quelques soient les conditions de pH afin de limiter l'incorporation d'espèces interférentes.

<sup>95</sup> Peng R., Wang F., Sha Y, *molecules*, 12, 2007, 1191.

#### ***IV. Quel avenir pour les senseurs fluorescents ?***

Comme nous venons de le constater tout au long de ce chapitre, la conception, la réalisation, et l'étude de nouveaux dispositifs moléculaires pour la détection d'espèces chimiques en solution est un secteur de la chimie organique analytique en pleine expansion, rivalisant du point de vue sensibilité avec les techniques classiques onéreuses (ICP-optique et GF-AAS) et les surpassant même d'un point de vue rapidité, simplicité et coût d'utilisation. Ces avantages indéniables laissent entrevoir pour l'avenir de nombreuses applications des senseurs fluorescents dans les domaines aussi larges que la biologie, la santé et l'analyse environnementale. Ceci est particulièrement perceptible par l'emploi fréquent du conditionnel pour qualifier l'applicabilité des sondes dans la littérature fondamentale.

Toutefois, certains verrous, comme la sélectivité, l'inertie vis à vis des effets de matrice et l'élaboration de dispositifs portatifs doivent encore être levés afin de permettre de réelles applications. Sur ce dernier point, une réponse peut se trouver dans l'ancrage de molécules chélatrices et transductrices sur des supports solides<sup>96,97</sup> polymériques ou siliciques. Cet ancrage permettrait de réaliser des tests inspirés de la méthode ELISA, dans lesquels plusieurs fluoroionophores hautement sélectifs seraient immobilisés au fond de différents puits d'une microplaque. L'ajout d'un volume de solution à doser dans chaque puits suivi d'une lecture par un fluorimétrie permettrait d'obtenir rapidement une mesure précise des constituants de la solution, à moindre coût tout en limitant les étapes de préparation des échantillons.

Ce type de test a déjà connu un premier succès commercial suite aux travaux du groupe de De Silva au travers de dispositifs médicaux portables pour la quantification des électrolytes du sang. Le texte introductif, tiré de l'article, contextualise parfaitement l'application médicale de leurs sondes fluorescentes.

---

<sup>96</sup> Han W. S., Lee H. Y., Jung S. H., Lee S. J., Jung J. H., *Chem. Soc. Rev.*, 38, 2009, 1904.

<sup>97</sup> Kim H. N., Guo Z., Zhu W., Yoon J., Tian H., *Chem. Soc. Rev.*, 2011, 40, 79.

*Un homme victime d'un accident de voiture gît sur la chaussée. Un passant appelle les secours. Ces derniers arrivent sur le lieu de l'accident en quelques minutes. L'ambulancier prend rapidement un échantillon du sang de la victime et le prépare pour son transfert vers l'hôpital. Chaque minute compte. En 30 secondes, les électrolytes du sang du patient sont analysés grâce à un instrument portatif. Les résultats sont communiqués par téléphone à l'hôpital où une perfusion, contenant les électrolytes nécessaires au patient, est préparée et se tient prête pour l'arrivée de l'ambulance.*

D'après John F. Callan, A. Prasanna de Silva, David C. Magri<sup>98</sup>

Suite au passage du sang sur un filtre de fibres de cellulose, le sérum résultant (contenant les électrolytes) est mis en contact avec les récepteurs. Après un temps d'équilibration, les électrolytes du sang sont mesurés rapidement et précisément grâce aux senseurs fluorescents immobilisés sur un support polymérique constitué d'aminocellulose (Figure 45).

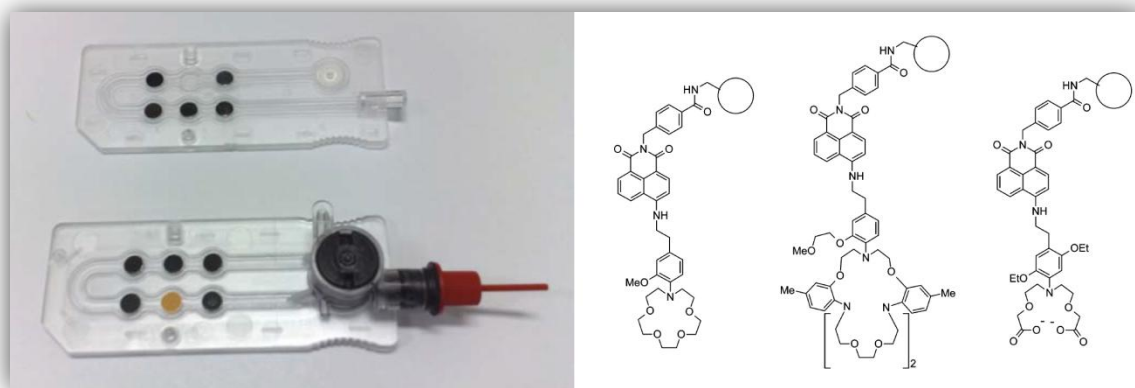


Figure 45: Cassettes d'analyse sanguine OPTI LION® et OPTI R® commercialisées par Optimedical INC. (gauche). Molécules fluorescentes sélectives du respectivement  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$  présente dans les cassettes. (droite).<sup>99,100</sup>

Il y a tout lieu de penser que la mise sur le marché de ce type de dispositifs connaîtra dans l'avenir une forte croissance dans le domaine des sciences médicales, biologiques et, bien évidemment, environnementales.

<sup>98</sup> Callan J. F., De Silva A. P., Magri D. C., *Tetrahedron*, 61, 2005, 8551.

<sup>99</sup> De Silva A. P., Vance T. P., West M. E. S., Wright G. D., *Org. Biomol. Chem.*, 6, 2008, 2468.

<sup>100</sup> De Silva A. P., *J. Phys. Chem. Lett.*, 2, 2011, 2865.

## ***Bibliographie du chapitre 1.***

1. Pope C. A., *N. Engl. J. Med.*, 306, **2009**, 376.
2. "ICP-OES, ICP-MS and AAS Techniques Compared", Horiba Jobin Yvon, disponible en ligne : <http://www.jobinyvon.com/usadivisions/Emission/applications/TNO5.pdf>
3. "AAS, GFAAS, ICP or ICP-MS? Which technique should I use?", ThermoElemental, disponible en ligne : [http://www.thermo.com/eThermo/CMA/PDFs/Articles/articlesFile\\_18407.pdf](http://www.thermo.com/eThermo/CMA/PDFs/Articles/articlesFile_18407.pdf)
4. Rouessac A., Rouessac F., *Analyse chimique*, **2009**, Dunod.
5. Joo S., Brown R. B., *Chem. Rev.*, 108, **2008**, 638.
6. Bobacka J., Ivaska A., Lewenstam A., *Chem. Rev.*, 108, **2008**, 329.
7. Aragay G., Pons J., Merkoçi A., *Chem. Rev.*, 111, **2011**, 3433.
8. Lyskawa J., Le Derf F., Levillain E., Mazari M., Sallé M., Dubois L., Viel P., Bureau C., Palacin S., *J. Am. Chem. Soc.*, 126, **2004**, 12194.
9. Prodi L., Bolletta F., Montalti M., Zaccheroni N., *Coord. Chem. Rev.*, 205, **2000**, 59.
10. Steed W., Atwood J. L., *Supramolecular chemistry*, **2000**, John Wiley and Sons.
11. Cabbiness D. K., Margerum D. W., *J. Am. Chem. Soc.*, 91, **1969**, 6540.
12. Pedersen C. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 89, **1967**, 7017.
13. Arnold K. A., Echegoyen L., Fronczek F. R., Gandour R. D., Gatto V. J., White B. D., Gokel G. W., *J. Am. Chem. Soc.*, 109, **1987**, 3716.
14. Gandour R. D., Fronczek F. R., Gatto V. J., Minganti C., Schultz R. A., White B. D., Arnold K. A., Mazzocchi D., Miller S. R., Gokel G. W., *J. Am. Chem. Soc.*, 108, **1986**, 4078.
15. Gokel G. W., Echegoyen L., Arnold K. A., Cleary T. P., Gatto V. J., Gustowski D. A., Hanlon C., Kaifer A., Kim M., Miller S. R., Minganti C., Ouchi M., Morgan C. R., Posey I., Schultz R. A., Takahashi T., Viscariello A. M., White B. D., Yoo H., *Nucleophilicity*, **1987**, 443.
16. Alfieri C., Dradi E., Pochini A., Ungaro R., Andreetti G. D., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 1075.
17. Kim J. S., Quang D. T., *Chem. Rev.*, 107, **2007**, 3780.
18. Villiers A., *Compt. Rend. Hebd.*, 112, **1891**, 536.
19. Additifs alimentaires répertoriés sous les noms E457 ( $\alpha$ -CD), E459 ( $\beta$ -CD), E458 ( $\gamma$ -CD)
20. Bilensoy E., *Cyclodextrins in Pharmaceuticals, Cosmetics, and Biomedicine: Current and Future Industrial Applications*, 2011, Wiley.
21. Haider J. M., Pikramenou Z., *Chem. Soc. Rev.*, 34, **2005**, 120.
22. Corradini R., Dossena A., Galaverna G., Marchelli R., Panagia A., Sartor G., *J. Org. Chem.*, 62, **1997**, 6283.
23. <http://www.genaxxon.com/catalogue/Sidérophores/>
24. Weizman H., Ardon O., Mester B., Libman J., Dwir O., Hadar Y., Chen Y., Shanzer A., *J. Am. Chem. Soc.*, 118, **1996**, 12368.
25. Van der Helm D., Jalal M. A. F., Hossain M. B. Iron Transport in Microbes, Plants and Animals, VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-69451, Weinheim, Germany, **1987**, 135.
26. Jalal M. A. F., Van der Helm D., *Handbook of Microbial Iron Chelates*, CRC Press: Boca Raton, Ann Arbor, Boston, London, **1991**, 235.
27. Abergel R. J., Zawadzka A. M., Hoette T. M., Raymond K. N., *J. Am. Chem. Soc.*, 131, **2009**, 12682.
28. Loomis L. D., Raymond, K. N., *Inorg. Chem.*, 30, **1991**, 906.
29. Harris W. R., Carrano C. J., Cooper S. R., Sofen S. R., Avdeef A. A., McArdle J. V., Raymond K. N., *J. Am. Chem. Soc.*, 101, **1979**, 6097.
30. Dertz E. A., Xu J., Stintz A., Raymond K. N., *J. Am. Chem. Soc.*, 128, **2006**, 22.
31. Bergeron R. J., Dionis J. B., Ingeno M. J., *J. Org. Chem.*, 52, **1987**, 144.
32. Chung C. K. S., Jickells T. D., Richardson D. J., Russell D. A., *Anal. Chem.*, 78, **2006**, 5040.
33. Harris W. R., Raymond K. N., *J. Am. Chem. Soc.*, 101, **1979**, 6534.
34. Shanzer A., Libman J., Lazar R., Tor Y., Emery T., *Biochem. Bioph. Res. Co.*, 157, **1988**, 389.
35. Tor Y., Libman J., Shanzer A., Lifson S., *J. Am. Chem. Soc.*, 109, **1987**, 6517.
36. Yavin E., Kikkiri R., Gil S., Arad-Yellin R., Yavin E., Shanzer A., *Org. Biomol. Chem.*, 3, **2005**, 2685.
37. Yakirevitch P., Rochel N., Albrecht-Gary A.-M., Libman J., Shanzer A., *Inorg. Chem.*, 32, **1993**, 1779.

38. Meijler M. M., Arad-Yellin R., Cabantchik Z. I., Shanzer A., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, **2002**, 12666.
39. Santos M. A., Esteves M. A., Vaz M. C. T., Simões Gonçalves M. L. S., *Inorg. Chim. Acta*, **214**, **1993**, 47.
40. Santos M. A., Esteves M. A., Vaz M. C. T., Simões Gonçalves M. L. S., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1993**, 927.
41. Santos M. A., Gaspar M., Simões Gonçalves M. L. S., Amorim M. T., *Inorg. Chim. Acta*, **278**, **1998**, 51.
42. Esteves M. A., Vaz M. C. T., Simões Gonçalves M. L. S., Farkas E., Santos M. A., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1995**, 2565.
43. Gaspar M., Grazina R., Bodor A., Farkas E., Santos M. A., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1999**, 799.
44. Steinhauser S., Heinz U., Bartholomä M., Weyhermüller T., Nick H., Hegetschweiler K., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2004**, **2004**, 4177.
45. Becuwe M., Rouge P., Gervais C., Cailleu D., Courty M., Dassonville-Klimpt A., Sonnet P., Baudrin E., *C. R. Chim.*, **15**, **2012**, 290.
46. Becuwe M., Rouge P., Gervais C., Courty M., Dassonville-Klimpt A., Sonnet P., Baudrin E., *J. Colloid Interface Sci.*, **388**, **2012**, 130.
47. Valeur B., *Molecular Fluorescence - Principles and Applications*, **2002**, Wiley-VCH, Weinheim.
48. Williams A. T. R., Winfield S. A., Miller J. N., *Analyst*, **108**, **1983**, 1067.
49. "A Guide to Recording Fluorescence Quantum Yields." Horiba Jobin Yvon Ltd. Disponible en ligne: <http://www.jobinyvon.co.uk/ukdivisions/Fluorescence/plqy.htm>
50. Melhuish W. H., *J. Phys. Chem.*, **65**, **1961**, 229.
51. De Silva A. P., De Silva A. P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1709.
52. Yoon J., Czarnik A. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, **1992**, 5874.
53. Sahoo S. K., Sharma D., Bera R. K., Crisponi G., Callan J. F., *Chem. Soc. Rev.*, **41**, **2012**, 7195.
54. Valeur B., Leray I., *Coord. Chem. Rev.*, Volume 205, **2000**, 3.
55. Callan J. F., De Silva A. P., Magri D. C., *Tetrahedron*, **61**, **2005**, 8551.
56. De Silva A. P., Moody T. S., Wright G. D., *Analyst*, **134**, **2009**, 2385.
57. De Silva A. P., Gunaratne H. Q. N., Gunnlaugsson T., Huxley A. J. M., McCoy C. P., Rademacher J. T., Rice T. E., *Chem. Rev.*, **97**, **1997**, 1515.
58. Kubo K. "PET Sensors" dans "Advanced Concepts in Fluorescence Sensing Part A: Small Molecule Sensing, Topics in Fluorescence Spectroscopy, volume 9", **2005**, édité par Geddes C. D. et Lakowicz J. R., Springer US.
59. Wardle B., Principle and Applications of Photochemistry, **2009**, John Wiley & Sons, Ltd.
60. De Silva A. P., De Silva S. A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1709.
61. Lee S. H., Kim J. Y., Kim S. K., Lee J. H., Kim J. S., *Tetrahedron*, **60**, **2004**, 5171.
62. Bourson J., Valeur B., *J. Phys. Chem.*, **93**, **1989**, 3871.
63. Leray I., Habib-Jiwan J.-L., Branger C., Soumillion J.-Ph., Valeur B., *J. Photoch. Photobio A*, **135**, **2000**, 163.
64. Förster T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **8**, **1969**, 333.
65. Kim S. K., Kim S. H., Kim H. J., Lee S. H., Lee S. W., Ko J., Bartsch R. A., Kim J. S., *Inorg. Chem.*, **44**, **2005**, 7866.
66. Sapsford K. E., Berti L., Medintz I. L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, **2006**, 4562.
67. Kim H. J., Park S. Y., Yoon S., Kim J. S., *Tetrahedron*, **64**, **2008**, 1294.
68. Formica M., Fusi V., Giorgi L., Micheloni M., *Coord. Chem. Rev.*, **256**, **2012**, 170.
69. Douglas A., Skoog F., Holler J., Nieman T. A., *Principles of Instrumental Analysis*, 5th Ed. **1998**, Brooks/Cole.
70. Fabbrizzi L., Licchelli M., Pallavicini P., Perotti A., Taglietti A., Sacchi D., *Chem. Eur. J.*, **2**, **1996**, 75.
71. Jianjun Du, Mingming Hu, Jianglei Fan and Xiaojun Peng, *Chem. Soc. Rev.*, **41**, **2012**, 4511.
72. Luminescent Chemodosimeters for Bioimaging, Yang Y., Zhao Q., Feng W., Li F., *Chem. Rev.*, article à paraître.
73. Du J., Hu M., Fan J., Peng X., *Chem. Soc. Rev.*, **41**, **2012**, 4511.
74. Sahoo S. K., Sharma D., Bera R. K., Crisponi G., Callan J. F., *Chem. Soc. Rev.*, **41**, **2012**, 7195.
75. Chen X., Pradhan T., Wang F., Kim J. S., Yoon J., *Chem. Rev.*, **112**, **2012**, 1910.
76. Magde D., Rojas G. E., Seybold P. G., *Photochem. Photobiol.*, **70**, **1999**, 737.
77. Xiang Y., Tong A., *Org. Lett.*, **8**, **2006**, 1549.

78. Mao J., Wang L., Dou W., Tang X., Yan Y., Liu W., *Org. Lett.*, 9, **2007**, 4567.
79. Moon K.-S., Yang Y.-K., Ji S.-H., Tae J.-S., *Tetrahedron Lett.*, 51, **2010**, 3290.
80. Ma B., Wu S., Zeng F., Luo Y., Zhao J., Tong Z., *Nanotechnology*, 21, **2010**, 195501/1.
81. Lee S. Y., Kim H. J., Wu J.-S., No K., Kim J. S., *Tetrahedron Lett.*, 49, **2008**, 6141.
82. Zheng X. Y., Zhang W. J., Mu L., Zeng X., Xue S. F., Tao Z., Yamatob T., *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, 68, **2010**, 139.
83. Kumar M., Kumar R., Bhalla V., *Tetrahedron Lett.*, 51, **2010**, 5559.
84. Suresh P., Azath I. A., Pitchumani K., *Sensor Actuat B-Chem.*, 146, **2010**, 273.
85. Hua J., Wang Y.-G., *Chem. Lett.*, 34, **2005**, 98.
86. Zhang X., Shiraiishi Y., Hirai T., *Tetrahedron Lett.*, 49, **2008**, 4178.
87. Espósito B. P., Epsztejn S., Breuer W., Cabantchik Z. I., *Anal. Biochem.*, 304, **2002**, 1.
88. Lytton S. D., Mester B., Libman J., Shanzer A., Cabantchik Z. I., *Anal. Biochem.*, 205, **1992**, 326.
89. Su B.-L., Moniotte N., Nivarle N., Tian G., Desmet J., *Pure Appl. Chem.*, 82, **2010**, 2199.
90. Su B.-L., Moniotte N., Nivarlet N., Chen L.-H., Fu Z.-Y., Desmet J., Li J., *J. Colloid. Inter. Sci.*, 358, **2011**, 136.
91. Weizman H., Ardon O., Mester B., Libman J., Dwir O., Hadar Y., Chen Y., Shanzer A., *J. Am. Chem. Soc.*, 118, **1996**, 12368.
92. Ouchetto H., Dias M., Mornet R., Lesuisse E., Camadro J.-M., *Bioorg. Med. Chem.*, 13, **2005**, 1799.
93. Bae S., Tae J., *Tetrahedron Lett.*, 48, **2007**, 5389.
94. Lim N. C., Pavlova S. V., Brückner C., *Inorg. Chem.*, 48, **2009**, 1173.
95. Peng R., Wang F., Sha Y., *molecules*, 12, **2007**, 1191.
96. Han W. S., Lee H. Y., Jung S. H., Lee S. J., Jung J. H., *Chem. Soc. Rev.*, 38, **2009**, 1904.
97. Kim H. N., Guo Z., Zhu W., Yoon J., Tian H., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 79.
98. Callan J. F., De Silva A. P., Magri D. C., *Tetrahedron*, 61, **2005**, 8551.
99. De Silva A. P., Vance T. P., West M. E. S., Wright G. D., *Org. Biomol. Chem.*, 6, **2008**, 2468.
100. De Silva A. P., *J. Phys. Chem. Lett.*, 2, **2011**, 2865.





## Sommaire

Introduction.....	53
I. Optimisation de synthèse d'une unité chélatante : l'aza-15-couronne-5.....	54
I.1. Principes de sonochimie.....	56
I.1.a. Définition des ultrasons.....	56
I.1.b. Le phénomène de cavitation, force motrice de la sonochimie. ....	58
I.1.c. Paramètres influençant le phénomène cavitation. ....	60
I.2. Application des ultrasons à la synthèse du ditosylate du triéthylène glycol. ....	61
I.2.a. Littérature dédiée à la tosylation d'alcools. ....	61
I.2.b. Approche de tosylation sous ultrasons inspirée de la littérature.....	62
I.2.c. Evaluation des effets de la température et des gaz dissous sur la réaction de tosylation.....	64
I.3. Synthèse de l'Aza-15-couronne-5 par voie sonochimique.....	67
II. Synthèse et étude d'une nouvelle sonde fluorescente par réaction de « click chemistry ». ....	69
II.1. Conception et synthèse de la sonde ANT-CE. ....	69
II.1.a. L'anthracène, un fluorophore largement utilisé. ....	69
II.1.b. La « click chemistry » : une chimie hautement sélective. ....	69
II.1.c. Synthèse du N-propargyl-aza-15-couronne-5. ....	71
II.1.d. Synthèse du 9-(azidométhyl)anthracène.....	73
II.1.e. Synthèse de la sonde ANT-CE par cycloaddition [3+2] de Huisgen. ....	74
II.2. Etudes des propriétés spectroscopiques de la sonde ANT-CE. ....	74
III. Synthèse et étude d'une sonde pour la détection du fer III en solution. ....	77
III.1. Le carbazole, un fluorophore de choix.....	77
III.2. Utilisation de méthodes non-conventionnelles pour la synthèse de la sonde CBZ-CE.....	79
III.3. Etude des propriétés de la sonde CBZ-CE. ....	82
III.3.a. Propriétés spectroscopiques de la sonde CBZ-CE dans l'acétonitrile.....	82
III.3.b. Etude des propriétés de reconnaissance de cations métalliques de la sonde CBZ-CE en milieu aqueux .....	84
III.3.c. Recherche de la géométrie du complexe sonde CBZ-CE / fer III .....	90

III.3.d. Evaluation de l'influence du groupement carbonyle via la synthèse de l'analogue CBZ-RED. ..	95
IV. Application des principes de biomimétiques à la conception d'une sonde fluorescente: CBZ-DFO. .	99
IV.1. La déféroxamine B, un sidérophore naturel. ....	99
IV.2. Synthèse de la sonde CBZ-DFO par irradiation micro-onde.....	99
IV.3. Etudes des propriétés de complexation de la sonde CBZ-DFO envers les cations métalliques.	101
IV.4. Mécanisme d'extinction de fluorescence. ....	105
Conclusion et perspectives du chapitre 2. ....	107
Bibliographie du chapitre 2. ....	109

### *Introduction.*

L'étude détaillée dans ce chapitre est en lien direct avec le programme AEROCARACTOX supporté par l'INCA et vise à proposer de nouveaux outils moléculaires pour la caractérisation physico-chimique des éléments métalliques présents notamment au sein de particules atmosphériques. Aussi, ce chapitre présente-t-il la synthèse et l'étude spectroscopique de trois nouvelles sondes fluorescentes basées sur une unité complexante macrocyclique de type aza-15-couronne-5 et d'un sidérophore naturel qu'est la déféroxamine.

Dans un premier temps, nous présenterons une voie de synthèse innovante basée sur l'utilisation de la technologie ultrasonore afin de synthétiser le ditosylate du triéthylène glycol, synthon essentiel à la préparation de l'aza-15-couronne-5.

Nous entreprendrons, dans une seconde partie, la synthèse et l'étude d'une sonde inédite incorporant l'aza-15-couronne-5 comme ionophore et l'anthracène comme fluorophore, les deux étant reliés par un groupement de type 1,2,3-triazole. Dans une troisième partie, nous étudierons la synthèse par voie micro-onde d'une nouvelle sonde fluorescente sélective du fer III en solution aqueuse contenant un motif aza-15-couronne-5 relié à une unité carbazole fluorescente. Enfin, une dernière partie sera dédiée à la synthèse assistée par micro-ondes d'une sonde bio-inspirée contenant la déféroxamine B comme ionophore et le carbazole comme unité signalante ainsi qu'à son potentiel de reconnaissance vis-à-vis de cations métalliques.

## ***I. Optimisation de synthèse d'une unité chélatante : l'aza-15-couronne-5.***

Parmi la grande variété de macrocycles disponibles, les éthers-couronnes et les calixarènes sont reconnus en qualité d'ionophores. Toutefois, les calixarènes sont insolubles dans les solutions aqueuses et une fonctionnalisation des anneaux inférieurs et supérieurs est nécessaire pour améliorer leur solubilité.<sup>101</sup> Dans le cadre de notre étude AEROCARACTOX visant la fraction hydrosoluble des particules atmosphériques, nous nous sommes orientés, dans une première approche, vers les éthers-couronnes hydrophiles. D'après le concept de la chimie supramoléculaire, la complémentarité de la taille entre "hôte-invité" devrait à priori permettre de prévoir la classe de l'éther-couronne adaptée à la complexation des ions cibles. Toutefois, il semble que le pouvoir de prédiction sur la taille reste faible car les macrocycles sont souvent flexibles et le rayon du cation dépend lui même de la géométrie du complexe formé<sup>102</sup>. Si certains auteurs s'appuient sur la théorie de Pearson<sup>103</sup> pour guider leur choix d'hétéroatomes constituant l'éther-couronne, il semble que la tendance soit bien plus empirique et basée sur les données expérimentales<sup>104</sup>. Suite à ces observations, l'orientation vers un aza-éther-couronne représentait une perspective plausible pour établir une complexation avec les cations métalliques et notamment le Fe<sup>3+</sup> (azote et oxygène durs, Fe<sup>3+</sup> dur) élément majeur. Cependant, le coût d'une telle molécule reste très élevé, de l'ordre de 145€ le gramme<sup>105</sup>, limitant de fait son emploi pour certains laboratoires. Toutefois, il est possible de synthétiser<sup>106</sup> des éthers-couronnes à partir de produits commerciaux abordables comme le triéthylène glycol, le chlorure de tosyle, la diéthanolamine etc.

L'étape clé de la synthèse des éthers-couronnes est la cyclisation pouvant être menée selon deux approches : une première visant à synthétiser un précurseur linéaire (**Figure 1 A**) contenant, à chacune de ses deux extrémités, des fonctions réactives, celles-ci réagissant par réaction intramoléculaire. Dans une seconde approche, deux précurseurs seront mis en jeu dans une réaction bimoléculaire (**Figure 1 B**). Cette dernière approche permet d'obtenir un rendement bien supérieur à

<sup>101</sup> Gutsche C.D., *Calixarenes revisited*, 1998, RSC Cambridge.

<sup>102</sup> Izatt R. M., Bradshaw S. A., Nielson S. A., Lamb J. D., Christensen J. J., *Chem. Rev.*, 85, 1985, 271.

<sup>103</sup> Pearson R. G., *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 1963, 35533.

<sup>104</sup> Hancock R. D., Martell A. E., *Chem. Rev.*, 89, 1989, 1875.

<sup>105</sup> <http://www.sigmaaldrich.com>.

<sup>106</sup> Maeda H., Furuishi S., Nakatsuji Y., Okahara M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 59, 1983, 212.

celui obtenu lors de l'approche en une seule étape<sup>107,108</sup> (46% contre 9% dans la synthèse de bis-5-carbométhoxy-1,3-phénylène-32-couronne-10).

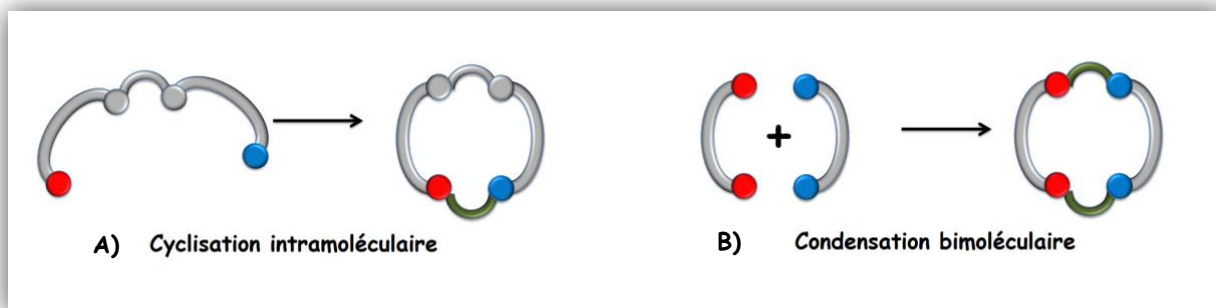


Figure 1: Illustration des deux méthodes de cyclisation pour l'obtention d'éthers-couronnes.

Pour réaliser cette cyclisation, les réactions de substitution nucléophile d'un hétéroatome sur un dérivé halogéné ou tosylé sont de loin les réactions les plus employées<sup>109</sup> dans la littérature sans oublier les réactions d'amidification<sup>110</sup>. La fermeture de cycle par création d'une liaison carbone-carbone reste néanmoins possible, bien qu'anecdotique dans la littérature. Suite à l'analyse de la **Figure 1**, il semble évident que la deuxième solution offre une plus grande modularité, partant de synthons plus petits et plus facilement interchangeable. Cette raison, couplée à l'obtention de rendements supérieurs, expliquent que cette méthode reste la plus employée. A titre d'exemple, cette modularité est illustrée en **Figure 2** où le ditosylate du triéthylène glycol intervient dans quatre exemples de synthèse d'éthers-couronnes diversement fonctionnalisés. Ce schéma indique bien que l'obtention rapide et efficace de ditosylate du triéthylène glycol est une étape indispensable dans la synthèse d'éther-couronne qui se justifie d'autant plus que son prix d'achat peut être prohibitif.<sup>111</sup>

<sup>107</sup> Delaviz Y., Gibson H. W., *Macromolecules*, 25, 1992, 18.

<sup>108</sup> Gibson H. W., Nagvekar D. S., Yamaguchi N., Wang F., Bryant W. S., *J. Org. Chem.*, 62, 1997, 4798.

<sup>109</sup> Krakowiak K. E., Bradshaw J. S., Zamecka-Krakowiak D. J., *Chem. Rev.*, 89, 1989, 929.

<sup>110</sup> Glenny M. W., Van de Water L. G. A., Vere J. M., Blake A. J., *Polyhedron*, 25, 2006, 599.

<sup>111</sup> 78€ / 10 g <http://www.sigmaaldrich.com>.

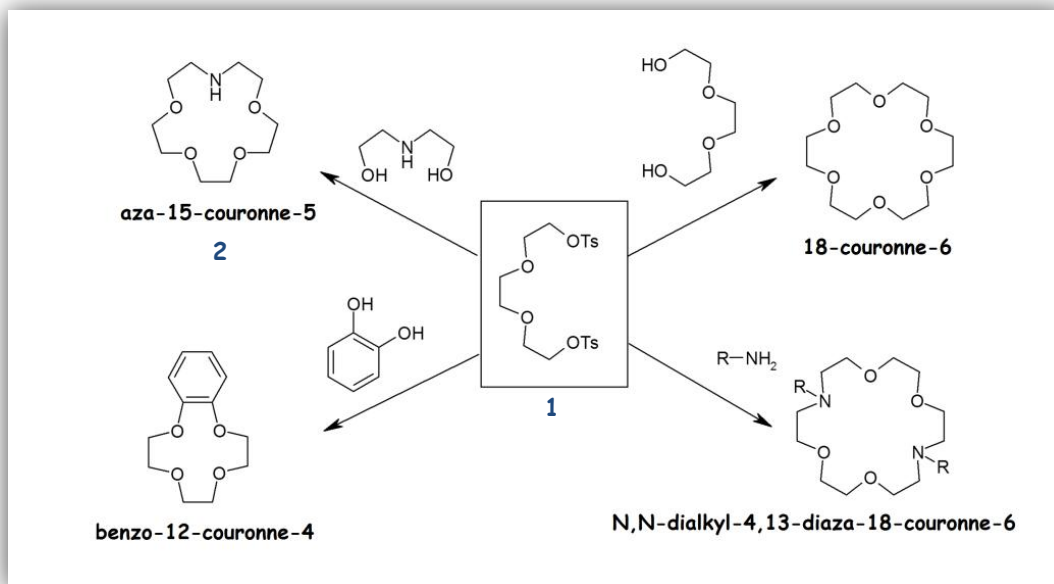


Figure 2: Le ditosylate du triéthylène glycol, un synthon de choix dans la synthèse d'éthers-couronnes.

Ainsi, la première partie de ce travail a consisté en l'optimisation de la synthèse du premier synthon ditosylé 1. Pour ce faire, nous nous sommes inspirés de méthodes de tosylation issues de la littérature et notamment des travaux des groupes de Cravotto<sup>112</sup> et Duus<sup>113</sup> concernant la tosylation d'alcools par voie sonochimique.

## I.1. Principes de sonochimie.

### I.1.a. Définition des ultrasons.

Un ultrason (US) est défini comme un son, c'est à dire une onde acoustique sinusoïdale, dont la fréquence se situe au delà du seuil de réponse de l'oreille humaine (au delà de 18 kHz). La gamme de fréquence des ultrasons s'étend de 20 kHz à plus de 10 MHz (Figure 3) et est généralement subdivisée en deux catégories que sont les ultrasons de puissance et les ultrasons de diagnostic. La frontière exacte entre ces deux domaines est cependant floue et reste à l'appréciation des auteurs.

<sup>112</sup> Trotta F., Martina K., Robaldo B., Barge A., Cravotto G., *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 57, 2007, 3.

<sup>113</sup> Doan N. N., Le T. N., Nguyen H. C., Hansen P. E., Duus F., *Molecules*, 12, 2007, 2080.

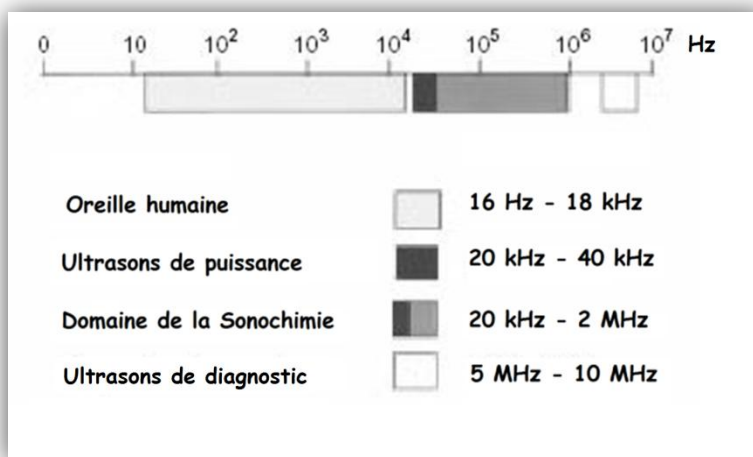


Figure 3 : Domaines de fréquence des sons.<sup>114</sup>

Le premier domaine d'utilisation des ultrasons concerne les transformations chimiques (sonochimie) et s'étend de 20 kHz à environ 2MHz. Ce domaine est caractérisé par une forte intensité et une faible fréquence permettant une modification du milieu dans lequel l'onde évolue notamment grâce à l'apparition de bulles de cavitation dont nous discuterons par la suite. Les modifications du milieu de type mécanique permettent des applications dans le décapage et le nettoyage de surfaces, le dégazage de solutions ou encore dans la génération d'émulsions<sup>115</sup> tandis que les modifications du milieu de type chimique peuvent induire des modifications des mécanismes réactionnels ou encore la formation de radicaux libres (HO<sup>•</sup> dans l'eau par exemple). Ces derniers sont favorisés par les hautes fréquences<sup>116</sup> et permettent une dégradation rapide de composés organiques polluants.

Le second domaine d'utilisation des ultrasons concerne le diagnostic et s'étend de 5 MHz à environ 10 MHz. Ce domaine est caractérisé par une faible intensité et une haute fréquence ne permettant pas de modifier le milieu traversé, n'induisant donc pas de phénomène de cavitation. L'onde ultrasonore va se propager dans le milieu et se modifier en fonction des propriétés acoustiques des milieux traversés. L'analyse des modifications subies par l'onde ultrasonore permettra de détecter les défauts de soudure dans le domaine de la métallurgie ou encore d'obtenir des images dans le cadre d'une échographie médicale.

<sup>114</sup> Mason T. J., Lorimer J. P., *Applied Sonochemistry*, 2002, Wiley-VCH.

<sup>115</sup> Lim K. S., Barigou M., *Ind. Eng. Chem. Res.*, 44, 2005, 3312.

<sup>116</sup> Pétrier C., Lamy M.F., Francony A., Benahcene A., David B., Renaudin V., Gondrexon N., *J. Phys. Chem.*, 98, 1994, 10514.

### ***I.1.b. Le phénomène de cavitation, force motrice de la sonochimie.***

Il existe quatre types de cavitations à savoir la cavitation thermique (ébullition), la cavitation optique résultant de l'application d'un faisceau laser de forte intensité sur un liquide, la cavitation hydrodynamique provoquée par l'écoulement rapide d'un fluide (apparition de bulles sur les hélices de bateaux) et la cavitation acoustique provoquée par un son de forte intensité (ultrason). Bien que la cavitation hydrodynamique offre des avantages en termes de contrôle et de performance énergétique<sup>117</sup> et qu'elle puisse être appliquée en synthèse de biodiesel<sup>118</sup>, c'est la cavitation acoustique qui a attiré le plus d'intérêt de la part de la communauté des chimistes organiciens.

Le passage d'une onde sonore ou ultrasonore dans un milieu liquide induit une modification de l'espace intermoléculaire, par une succession de compressions et de raréfactions (**Figure 4**). La distance moyenne entre les molécules composant le liquide va donc varier autour d'une position d'équilibre. Lorsque qu'une pression négative causée par une irradiation ultrasonique est assez grande, la distance entre les molécules augmente et peut dépasser la limite requise pour maintenir le liquide intact, créant ainsi des bulles appelées « bulles de cavitation ». Ces dernières sont donc formées de vapeurs de liquides et vont voir leur taille modifiée en fonction des cycles de compression-raréfaction suivant deux cas de figures :

- Dans un premier cas, les bulles formées à faible intensité ultrasonique ( $1-3 \text{ W.cm}^{-2}$ ) vont osciller autour de leur taille d'équilibre pendant un grand nombre de cycles acoustiques. C'est ce que l'on appelle la « cavitation stable ».
- Dans un second cas, les bulles formées à plus haute intensité ultrasonique ( $>10 \text{ W.cm}^{-2}$ ) vont croître sur un nombre restreint de cycles acoustiques jusqu'à atteindre une taille critique d'au moins deux fois leur taille initiale. A partir de là, les bulles vont s'effondrer sur elles-mêmes ou se diviser. Ce phénomène est appelé « cavitation transitoire » et est responsable des principaux effets chimiques et mécaniques de l'irradiation ultrasonique.

---

<sup>117</sup> Moholkar V. S., Kumar P. S., Pandit A. B., *Ultrason. Sonochem.*, 6, 1999, 53.

<sup>118</sup> Kelkar M. A., Gogate P. R., Pandit A. B., *Ultrason. Sonochem.*, 15, 2008, 188.



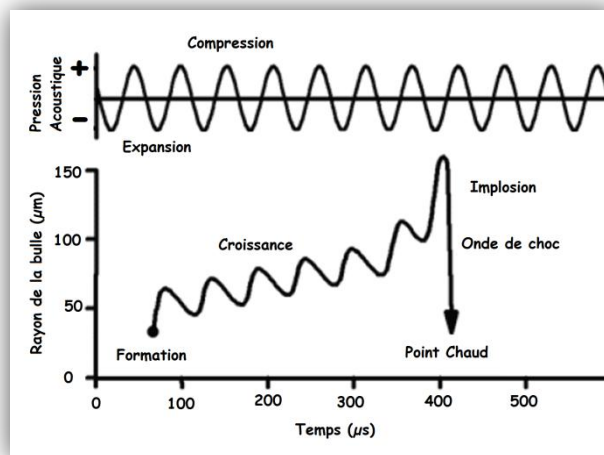


Figure 4: Formation de bulles de cavitation.<sup>114</sup>

Deux théories s'affrontent pour expliquer les résultats expérimentaux, à savoir la théorie des points chauds, ou théorie thermique, et la théorie de l'électrification locale des bulles de cavitation, ou théorie électrique. Dans la théorie des points chauds, défendue notamment par K. S. Suslick et T. J. Mason, l'explication de l'activation ultrasonique se fait à travers l'implosion des bulles de cavitation qui générerait des conditions extrêmes<sup>119</sup> de température et de pression de l'ordre de 4500-5000 K et 2000 atm respectivement. En plus de ces conditions extrêmes, on observe des effets mécaniques non négligeables dus à l'implosion des bulles (micro-jets de 400 km/h), ainsi qu'une vitesse de refroidissement de l'ordre de  $10^{10}$  K.s<sup>-1</sup>. Dès lors, chaque bulle de cavitation peut être considérée comme un microréacteur ayant une durée de vie de l'ordre de la microseconde dans lequel sont générées des espèces réactives qui retournent par la suite dans le milieu réactionnel. Dans la théorie électrique défendue par M. A. Margulis et I. M. Margulis<sup>120,121,122</sup> l'activation sonochimique repose sur la polarisation de la surface de la bulle lors de sa déformation. Les molécules sont alors ionisées par des champs électriques de l'ordre de  $10^{11}$  V/m créant ainsi les espèces réactives telles que les radicaux libres. Cette dernière théorie reste marginale et controversée,<sup>123,124</sup> c'est pourquoi la majorité des sonochimistes se réfère à la théorie des points chauds.

<sup>119</sup> Flint E. B., Suslick K. S., *Science*, 247, 1990, 1439.

<sup>120</sup> Margulis M. A., *Ultrason. Sonochem.*, 1, 1994, S87.

<sup>121</sup> Margulis M. A., Margulis I. M., *Ultrason. Sonochem.*, 6, 1999, 15.

<sup>122</sup> Margulis M. A., Margulis I. M., *Ultrason. Sonochem.*, 9, 2002, 1.

<sup>123</sup> Suslick K. S., Doktycz S. J., Flint E. B., *Ultrasonics*, 28, 1990, 280.

<sup>124</sup> Lepoint-Mullie F., De Pauw D., Lepoint T., *Ultrason. Sonochem.*, 3, 1996, 73.

### ***I.1.c. Paramètres influençant le phénomène cavitation.***

De nombreux paramètres vont influencer sur le phénomène de cavitation, c'est à dire sur la formation des bulles de cavitation. Ces paramètres modifient leur nombre, leur taille ainsi que les températures et pressions d'effondrement.

**La fréquence (Hz)** est un paramètre important dépendant de l'instrumentation utilisée. Il a été montré que l'augmentation de la fréquence induisait une baisse du nombre et de l'intensité des bulles de cavitation. En effet, les temps de raréfaction (et de compression) sont tellement courts qu'ils ne permettent pas à la bulle de se former et de grandir jusqu'à atteindre la taille critique où elle s'effondre. Il en résulte que les effets cavitationnels seront moindres à haute fréquence.

**L'intensité ( $W.cm^{-2}$ )** ou **la puissance (W)** sont des paramètres déterminants pour la cavitation. En effet, il existe une intensité minimale au delà de laquelle le phénomène de cavitation apparaît. Cette limite est appelée seuil de cavitation.

**Le solvant** caractérisé par sa viscosité, joue un rôle primordial. En effet, plus le solvant aura une viscosité élevée, plus il sera difficile de rompre les forces de cohésion entre les molécules et donc plus il sera compliqué d'obtenir une bulle de cavitation. Néanmoins, l'obtention de bulles de cavitation dans un liquide visqueux produira des températures et des pressions plus élevées lors de leur effondrement.

**La température** peut jouer deux rôles en sonochimie. Dans un premier cas, l'élévation de la température va permettre de briser les interactions intermoléculaires d'une matrice très visqueuse permettant ainsi la formation de bulles de cavitation. Dans un second cas, l'abaissement de la température produira des effets cavitationnels plus importants résultant de températures et pressions plus hautes lors de l'effondrement des bulles de cavitation.

**Les gaz dissous** dans le liquide vont faciliter le phénomène de cavitation en agissant comme amorceurs de bulles de cavitation. De plus, la littérature décrit l'utilisation de gaz nobles monoatomiques afin de générer des températures de cavitation plus élevées qu'en absence de gaz<sup>125</sup>. Des travaux ont montré que la température de cavitation et l'efficacité des réactions chimiques pouvaient être reliées aux gaz rares selon l'ordre d'efficacité suivant : Hélium < Néon < Argon < Krypton < Xénon.

---

<sup>125</sup> Neppiras E. A., *Phys. Rep.*, 61, 1980, 159.

Suite à l'examen de ces particularités, il nous a semblé judicieux d'exploiter cette technologie ultrasonore dans l'étude et l'amélioration de la ditosylation des glycols en vue de la synthèse d'éthers-couronnes.

### ***I.2. Application des ultrasons à la synthèse du ditosylate du triéthylène glycol.***

#### ***I.2.a. Littérature dédiée à la tosylation d'alcools.***

La littérature décrit de nombreuses méthodes pour transformer une fonction alcool en tosylate. L'une des plus usuelles consiste à faire réagir le chlorure de tosyloxy sur un dérivé hydroxylé, en présence de pyridine, à une température comprise entre 0 et 5 °C. La pyridine peut, soit jouer le rôle de solvant et de base,<sup>126,127</sup> soit être utilisée en solution dans un solvant organique comme le dichlorométhane ou encore le chloroforme.<sup>128</sup> Il existe cependant des inconvénients à l'utilisation de la pyridine comme base, bien que cette dernière reste encore à l'heure actuelle très utilisée dans les laboratoires :

- Des études sur la souris ont montré de potentiels effets reprotoxiques chez le mâle.<sup>129</sup>
- L'utilisation de larges excès de pyridine (par exemple en qualité de solvant) peut induire une réaction parasite convertissant l'alcool de départ en dérivé chloré.<sup>128</sup>
- L'élimination de la pyridine résiduelle peut s'avérer longue et fastidieuse car elle requiert de nombreux lavages en milieu acide ainsi qu'une purification sur gel de silice.
- Les traces résiduelles de pyridine dans le produit tosylé peuvent réduire drastiquement le rendement de la réaction suivante.<sup>130</sup>

Une alternative à l'utilisation de la pyridine comme base organique est l'utilisation de la triéthylamine. Cette base organique non nucléophile permet de piéger l'acide chlorhydrique générée par la réaction et forme, avec ce dernier, un sel qui précipite dans les solvants organiques comme le dichlorométhane. Il est également possible de tosyler des alcools en utilisant une base inorganique

---

<sup>126</sup> Patterson T. S., J. Frew, *J. Chem. Soc., Trans.*, 89, **1906**, 332.

<sup>127</sup> Sekera V. C., Marvel C. S., *J. Am. Chem. Soc.*, 55, **1933**, 345.

<sup>128</sup> Kabalka G. W., Varma M., Varma R. S., *J. Org. Chem.*, 51, **1986**, 2386.

<sup>129</sup> Fiche toxicologique FT85 « pyridine », INRS, **2011**.

<sup>130</sup> Ouchi M., Inoue Y., Liu Y., Nagamune S., Nakamura S., Wada K., Hakushi T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 63, **1990**, 1260.

comme l'hydroxyde de sodium ou de potassium dans un solvant organique (dichlorométhane) ou un mélange de solvants organiques (THF, dioxane...) et d'eau.<sup>130</sup>

Certains auteurs ajoutent un réactif en quantité catalytique afin de promouvoir la réaction de tosylation, le plus couramment employé est la DMAP (4-diméthylaminopyridine). Ainsi, une équipe japonaise a proposé une alternative à la pyridine en utilisant une quantité catalytique d'hydrochlorure de triméthylamine<sup>131</sup>, une base plus faible que la triéthylamine. Cette dernière va donc déprotoner la triméthylamine lui permettant ainsi de former l'adduit  $\text{TsN}^+\text{Me}_3\text{Cl}^-$ , un puissant agent tosylant.

### *I.2.b. Approche de tosylation sous ultrasons inspirée de la littérature.*

Dans une première approche expérimentale, notre étude s'est portée sur le triéthylène glycol, du fait de son faible coût, de sa non toxicité, de son accès commercial aisé et de sa forte application synthétique comme nous l'avons vu précédemment. De plus, le ditosylate du triéthylène glycol possède la faculté de cristalliser dans l'eau ou encore dans le méthanol ce qui rend son extraction du milieu et sa purification, aisées contrairement à d'autres dérivés comme le ditosylate du tétraéthylène glycol, qui se présente sous forme huileuse. Cette forme cristalline couplée à une augmentation de la masse moléculaire du produit permet, de plus, un calcul de rendement de réaction avec une précision accrue.

Afin d'optimiser les conditions réactionnelles, nous avons, dans un premier temps, testé différents couples base/solvant issus de la littérature sur des conditions de sonochimie arbitraires à savoir un temps d'irradiation fixé à 30 minutes, trois équivalents de chlorure de tosyloxy, quatre équivalents de base et aucun contrôle de la température du milieu réactionnel. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci dessous.

---

<sup>131</sup> Yoshida Y., Sakakura Y., Aso N., Okada S., Tanabe Y., *Tetrahedron*, 55, 1999, 2183.

Entrée	Base (+catalyseur)/Solvant	Littérature		Sonochimie
		Temps (min)	Rendement (%)	Rendement (%)
1	NaOH/THF-H <sub>2</sub> O <sup>132</sup>	240	65	77
2	Et <sub>3</sub> N (+ 0.1 eq. Me <sub>3</sub> N.HCl)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>131</sup>	60	83 <sup>a</sup>	89
3	Et <sub>3</sub> N (+ 0.05 eq. DMAP)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>133</sup>	240	70 <sup>b</sup>	88
4	Et <sub>3</sub> N /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	-	95
5	KOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>134</sup>	180	95 <sup>c</sup>	90

a: Monotosylation de l'octan-3-ol.

b: Monotosylation du diéthylène glycol .

c: Ditosylation sans purification.

**Tableau 1: Tosylation du triéthylène glycol selon différentes conditions issues de la littérature (30 minutes ; 3 équiv. TsCl ; 4 équiv. Base ; bullage d'argon).**

Il est intéressant de constater que, quelle soit la méthode choisie, l'utilisation des ultrasons permet d'obtenir un rendement nettement supérieur à la littérature avec un temps de synthèse considérablement réduit (30 minutes au lieu de une à douze heures). Dans ce tableau, nous pouvons observer que l'utilisation de dichlorométhane couplé à une base organique ou inorganique permet d'obtenir de bons rendements faisant de ce solvant un choix pertinent pour notre étude. Nous pouvons également remarquer que l'ajout d'un catalyseur comme le sel de chlorure de triméthylammonium ou encore la DMAP dans le cas des entrées 2 à 4 n'influe pas positivement sur le rendement final.

Concernant la méthode utilisant de la potasse (entrée 5), certains doutes peuvent être émis quant à l'élimination totale du chlorure de potassium du produit final **1** étant donné le pouvoir chélatant des fonctions éthers. En revanche, le sel de chlorure de triéthylammonium, du fait de son caractère ionique, précipite dans le dichlorométhane permettant son élimination aisée du milieu réactionnel par simple filtration.

Ainsi, le couple triéthylamine/dichlorométhane, allié à l'utilisation des ultrasons, représente une alternative hautement compétitive comparée aux autres méthodes de tosylation décrites dans la littérature, tant par sa facilité de mise en œuvre que par sa rapidité d'exécution, nonobstant l'excellent rendement de 95 %. Pour parfaire cette étude, l'influence des paramètres réactionnels sur l'efficacité de la réaction a été estimée dans un second temps.

<sup>132</sup> Ouchi M., Inoue Y., Liu Y., Nagamune S., Nakamura S., Wada K., Hakushi T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, **1990**, 1260.

<sup>133</sup> Börjesson L., Welch C. J., *Acta Chem. Scand.*, **45**, **1991**, 621.

<sup>134</sup> Keegstra E. M. D., Zwikker J. W., Roest M. R., Jenneskens L. W., *J. Org. Chem.*, **57**, **1992**, 6678.

### *I.2.c. Evaluation des effets de la température et des gaz dissous sur la réaction de tosylation.*

Comme nous l'avions évoqué précédemment, les gaz dissous dans le milieu réactionnel peuvent avoir une influence considérable sur les réactions chimiques. Aussi, avons nous mené des expériences en présence d'un bullage d'argon dans le milieu réactionnel. Les résultats obtenus à trois températures différentes pour un temps de sonication de quinze minutes, en absence et en présence d'argon, sont regroupés dans le tableau ci dessous (**Tableau 2**). Nous pouvons remarquer que ceux-ci sont en accord avec la littérature prédisant une augmentation des effets des ultrasons en présence d'un gaz dissous tel que l'argon. Cela se traduit dans le cas de la réaction de tosylation par un rendement plus élevé et suggère la présence d'un effet spécifique aux ultrasons.

Entrée	Température (°C)	Rendement (%)	
		avec Argon	sans Argon
1	12	54	52
2	23	65	58
3	45	72	64

**Tableau 2: Effets de la température et des gaz dissous sur le rendement de tosylation du triéthylène glycol sous ultrasons en 15 minutes.**

De nombreux auteurs préconisent d'effectuer l'ajout du chlorure de tosyte par petites portions, voir au goutte à goutte sur une solution contenant l'alcool à tosyler refroidie dans des gammes de température de l'ordre de 0 à 5 °C. La réaction est ensuite, soit maintenue aux alentours de 0 °C, soit ramenée à température ambiante et ce, pendant plusieurs heures. De telles conditions sont censées éviter les réactions parasites d'élimination conduisant aux dérivés éthyléniques correspondants ou encore les réactions de substitution du groupement tosyte par un ion chlorure conduisant aux dérivés halogénés. En référence à la littérature stipulant que les basses températures favorisent le phénomène de cavitation, nous avons réalisé la réaction de tosylation selon trois conditions de températures différentes (**Figure 5**).

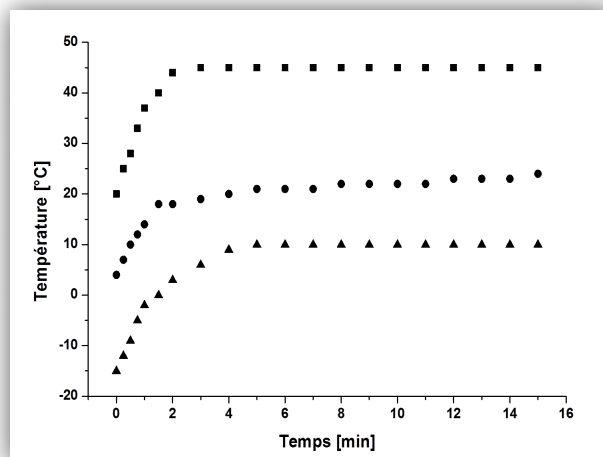


Figure 5 : Evolution de la température du système Et<sub>3</sub>N/dichlorométhane durant 3 expériences de sonication.

Dans une première expérience (courbe ■), aucun refroidissement ni chauffage n'ont été appliqués au réacteur et nous pouvons constater que la température augmente rapidement sous l'effet des ultrasons pour se stabiliser, après deux minutes d'irradiation, aux alentours de 45 °C. Une seconde expérience a été menée avec un refroidissement du réacteur par un bain de glace (courbe ●). Là encore la température augmente, et se stabilise au bout de deux minutes aux alentours de 23 °C. Dans la troisième expérience, une plaque refroidissante a été utilisée pour obtenir un refroidissement constant à -20 °C (courbe ▲). L'évolution de la courbe de température est similaire aux deux expériences précédentes pour se stabiliser aux alentours de 10 °C.

Parallèlement à cette étude de l'influence de la température, nous avons évalué le temps nécessaire à l'aboutissement de la réaction. Ainsi, trois temps de synthèse ont été appliqués à chaque condition de température et les résultats ont été synthétisés dans le Tableau 3. Pour plus de précision, les valeurs de rendement indiquées représentent la moyenne de trois essais distincts.

Entrée	Température (°C)	Rendement (%)		
		15 min	30 min	60 min
1	12	54	70	72
2	23	65	86	85
3	45	72	95	93

Tableau 3: Synthèse sous ultrasons de ditosylate du triéthylène glycol dans un mélange Et<sub>3</sub>N/DCM.

A la lecture du **Tableau 3**, on observe que la réaction arrive à son terme au bout de seulement 30 minutes, soit une diminution du temps de synthèse d'un facteur 24 par rapport aux méthodes traditionnelles.

La seconde information provient de la lecture verticale du tableau qui nous montre très clairement l'influence bénéfique de la température sur la réaction de tosylation comme pour l'expérience précédente (**Tableau 2**). En effet, nous pouvons constater qu'à temps égal, le rendement augmente avec la température suggérant la présence d'un effet thermique sur la réaction de tosylation. Pour illustrer cette assertion, il est intéressant de noter qu'à une température de 10 °C, il est nécessaire d'irradier le milieu sous ultrasons durant 60 minutes pour obtenir un rendement de 72%, rendement similaire à celui obtenu en seulement 15 minutes à une température de 45 °C. Toutefois, le manque de littérature concernant la tosylation d'alcool primaire à des températures supérieures à la température ambiante pourrait laisser à penser que l'augmentation du rendement résulte uniquement d'un effet thermique ; c'est-à-dire que les ultrasons ne seraient qu'un moyen de chauffer le milieu réactionnel.

Afin d'évaluer la part des effets ultrasonores sur la réaction, une manipulation silencieuse (sans ultrasons) a été réalisée. Pour ce faire, un ballon contenant le triéthylène glycol, la triéthylamine et le dichlorométhane a été mis à chauffer à 45 °C, puis le chlorure de tosylo a été ajouté en une seule fois. Cette réaction silencieuse a permis d'obtenir, en 30 minutes, le ditosylate du triéthylène glycol avec un rendement de seulement 61 % ce qui est très nettement inférieur au rendement obtenu sous irradiation ultrasonique. A partir de cette expérience témoin, nous pouvons affirmer que le rendement de la réaction de tosylation n'est pas dû uniquement à l'échauffement du milieu réactionnel par effet mécanique des ultrasons mais qu'il existe bel et bien un effet spécifique aux ultrasons.

En conclusion, cette nouvelle méthode de synthèse par ultrasons représente une alternative hautement compétitive par rapport aux méthodes traditionnelles notamment celles employant de la pyridine. A titre de remarque, la méthode a été éprouvée sur la tosylation des homologues du triéthylène glycol à savoir l'éthylène glycol, le diéthylène glycol, le tétraéthylène glycol ainsi que les polyéthylènes glycols 400 et 1500. Ceux-ci ont été tosylés avec succès<sup>135</sup>, en 30 minutes avec des rendements supérieurs ou égaux à ceux de la littérature.

---

<sup>135</sup> Danjou P.-E., Wallyn D., Cazier-Dennin F., Delattre F., *Ultrason. Sonochem.*, 19, 2012, 1201.



### I.3. Synthèse de l'Aza-15-couronne-5 par voie sonochimique.

L'étape de cyclisation est une étape clé dans la synthèse des éthers-couronnes et fut donc aussi l'objet d'une phase de test sous irradiation ultrasonore. Pour ce faire, nous avons mis en présence le ditosylate du triéthylène glycol, préalablement solubilisé à chaud dans le dioxane, avec la diéthanolamine et le tert-butanolate de sodium en solution dans le tert-butanol (Figure 6). La solution résultante a ensuite été soumise aux ultrasons sur une période de 30 minutes (Tableau 4, entrée 1) et n'a abouti qu'à un rendement très faible en aza-15-couronne-5 **2** de 10%.

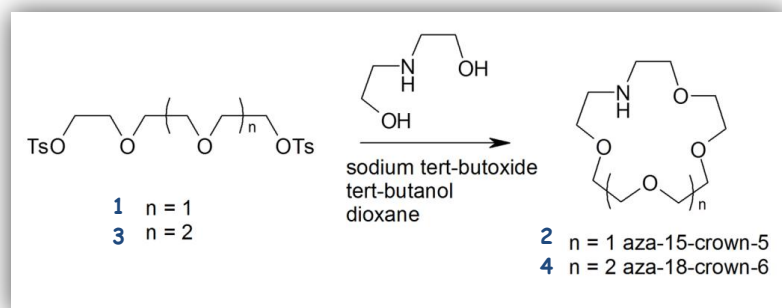


Figure 6 : Synthèse d'aza-15-couronne-5 et d'aza-18-couronne-6.

Aussi, avons-nous choisi de doubler le temps réactionnel tout en laissant la température évoluer librement. Ces dernières conditions opératoires ont permis d'obtenir un rendement de 35 % ce qui équivaut au rendement obtenu dans des conditions silencieuses à une température similaire (Tableau 4, entrées 2 et 3). Les mêmes conditions opératoires ont été appliquées à partir du ditosylate du tétraéthylène glycol, dans le but d'obtenir l'aza-18-couronne-6 **4** (Tableau 4, entrées 4 et 5) mais, là encore, les rendements obtenus sous irradiations ultrasons et dans des conditions silencieuses sont rigoureusement identiques. Une ultime expérience a cependant été menée en refroidissant le milieu réactionnel à 23 °C (Tableau 4, entrées 6 et 7) et a indiqué une chute drastique du rendement à 8%, et ce aussi bien sous ultrasons que sous conditions silencieuses.

Entrée	Ditosylate de départ	Temps (min)	Température (°C)	Méthode	Rendement (%)
1	1	30	50	US	10
2	1	60	50	US	35
3	1	60	50	Δ	36
4	3	60	50	US	30
5	3	60	50	Δ	30
6	1	60	23	US	8
7	1	60	23	Δ	7

Tableau 4: Synthèse d'aza-éther-couronne sous irradiation ultrasonique.

Nous pouvons donc conclure que les ultrasons n'induisent pas d'effets bénéfiques sur la réaction de cyclisation (entrée 2 et 3, entrée 6 et 7), et n'interagissent que par effet mécanique en induisant une élévation de température à l'origine de la réaction.

En conclusion, notre étude des ultrasons de puissance nous a permis d'obtenir un accès rapide, facile et innovant au ditosylate du triéthylène glycol<sup>135</sup> permettant d'améliorer l'accès aux aza-éthers-couronnes. Cependant, l'étape de cyclisation n'a pas pu être optimisée sous ultrasons. De fait, la voie thermique de Okahara et al.<sup>136</sup> reste la voie d'accès la plus recommandée et est à ce jour toujours fréquemment employée.<sup>137,138,139</sup> Cet accès rapide aux aza-éthers-couronnes au sein de notre laboratoire nous permet dorénavant d'imaginer son incorporation dans des architectures supramoléculaires plus complexes en vue de leur utilisation dans l'élaboration de nouvelles sondes fluorescentes.

<sup>136</sup> Maeda H., Furuyshi S., Nakatsuji Y., Okahara M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 59, **1983**, 212.

<sup>137</sup> Kotkar R. M., Desai P. B., Srivastava A. K., *Sensor. Actuat. B-Chem.*, 124, **2007**, 90.

<sup>138</sup> Kotkar R. M., Srivastava A. K., *Supramol. Chem.*, 20, **2008**, 545.

<sup>139</sup> Ross T. M., Moubaraki B., Batten S. R., Murray K. S., *Dalton Trans.*, 41, **2012**, 2571.

## **II. Synthèse et étude d'une nouvelle sonde fluorescente par réaction de « click chemistry ».**

### **II.1. Conception et synthèse de la sonde ANT-CE.**

#### **II.1.a. L'anthracène, un fluorophore largement utilisé.**

L'anthracène fait partie des fluorophores les plus étudiés et les plus couramment utilisés pour la reconnaissance d'espèces moléculaires grâce à ses propriétés photophysiques et notamment de fluorescence moléculaire.<sup>140,141,142</sup> En effet, cette molécule possède de fortes bandes d'absorption dans l'ultraviolet entre 300 et 400 nm et émet une fluorescence dans le bleu entre 400 et 500 nm avec un rendement quantique de fluorescence  $\Phi_f$  de l'ordre de 0,27 dans l'éthanol. Du point de vue de la réactivité chimique, l'anthracène est principalement fonctionnalisé par  $SE_{Ar}$  en position 9, permettant par exemple un accès au 9-(chlorométhyl)-anthracène, molécule entrant dans la synthèse de nombreux senseurs fluorescents.<sup>143,144,145,146</sup>

Il est à noter que l'émergence de la « click chemistry » a renforcé l'attrait de la communauté scientifique pour cette molécule qui, une fois modifiée, se prête facilement à la réaction de cycloaddition de Huisgen avec un chélatant donnant ainsi accès à de nouveaux senseurs fluorescents.<sup>144,147</sup>

#### **II.1.b. La « click chemistry » : une chimie hautement sélective.**

En 2001, l'équipe de Sharpless<sup>148</sup> introduisit le concept de « click chemistry » rassemblant un panel de réactions chimiques qualifiées de « quasi parfaites » ayant pour but de lier entre elles, par des liaisons covalentes, des briques moléculaires de tailles diverses. Ainsi, une réaction peut être qualifiée de réaction « click » si elle satisfait à diverses exigences :

<sup>140</sup> Akkaya E. U., Huston M. E., Czarnik A. W., *J. Am. Chem. Soc.*, 112, **1990**, 3590.

<sup>141</sup> Huston M. E., Engleman C., Czarnik A. W., *J. Am. Chem. Soc.*, 112, **1990**, 7054.

<sup>142</sup> Shiraishi Y., Tokitoh Y., Nishimura G., Hirai T., *Org. Lett.*, 7, **2005**, 2611.

<sup>143</sup> De Silva A. P., De Silva S. A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1709.

<sup>144</sup> Mallard I., Landy D., Bouchemal N., Fourmentin S., *Carbohydr. Res.*, 346, **2011**, 35.

<sup>145</sup> Shiraishi Y., Kohno Y., Hirai T., *J. Phys. Chem. B*, 109, **2005**, 19139.

<sup>146</sup> Ocak U., Ocak M., Basoglu A., Parlayan S., Basaran D., Alp H., Kantekin H., *Polyhedron*, 29, **2010**, 1069.

<sup>147</sup> Hsieh Y.-C., Chir J.-L., Wu H.-H., Chang P.-S., Wu A.-T., *Carbohydr. Res.*, 344, **2009**, 2236.

<sup>148</sup> Kolb H. C., Finn M. G., Sharpless K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40, **2001**, 2004.

- La **modularité**. La réaction doit pouvoir trouver des applications dans des domaines divers, la rendant quasi universelle.
- Les **hauts rendements**.
- La **non-toxicité** des produits secondaires. De hauts rendements impliquent une minorité de produits secondaires. Cependant ces derniers doivent être inoffensifs et facilement éliminables via des méthodes non-chromatographiques comme la distillation, la filtration ou la cristallisation.
- Une **grande stéréospécificité**. La réaction doit pouvoir être réalisée en présence de nombreuses fonctions chimiques réactives sans pour autant les affecter ou être affectée par elles.
- **Simplicité d'exécution**. La réaction doit idéalement être insensible à l'eau ou à l'oxygène et être facilement menée à bien avec une large gamme de réactifs de départ facilement accessibles.

Parmi les réactions de « click chemistry » les plus populaires,<sup>149,150,151</sup> on retrouve l'addition de Michael thiol-ène, la réaction de cycloaddition [4+2] de Diels-Alder et la cycloaddition [3+2] de Huisgen (Figure 7). Cette dernière réaction, découverte dans les années 1960 par Huisgen<sup>152</sup> a connu un regain d'intérêt en 2002 grâce aux travaux des groupes de Sharpless<sup>153</sup> et Meldal<sup>154</sup>. Ces derniers ont démontré que les sels de cuivre permettaient d'obtenir exclusivement le 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué. En revanche, le 1,2,3-triazole 1,2-disubstitué peut être obtenu sélectivement par catalyse au Ruthénium.

---

<sup>149</sup> Iha R. K., Wooley K. L., Nyström A. M., Burke D. J., Kade M. J., Hawker C. J., *Chem. Rev.*, 109, 2009, 5620.

<sup>150</sup> *Chem. Soc. Rev.*, issue 4, 2010, Consacré entièrement à la « click chemistry ».

<sup>151</sup> Moses J. E., Moorhouse A. D., *Chem. Soc. Rev.*, 36, 2007, 1249.

<sup>152</sup> Huisgen R., *Angew. Chem. int. Ed.*, 75, 1963, 604.

<sup>153</sup> Rostovtsev V. V., Green L. G., Fokin V. V., Sharpless K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, 2002, 2596.

<sup>154</sup> Tornøe C. W., Christensen C., Meldal M., *J. Org. Chem.*, 67, 2002, 3057.

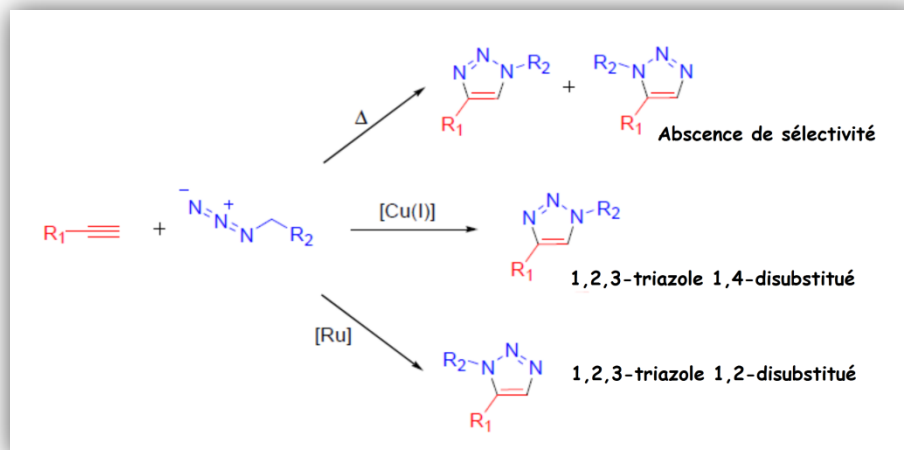


Figure 7: Illustration de la cycloaddition de Huisgen en absence et en présence de catalyseur.

La cycloaddition de Huisgen est, depuis lors, intensivement étudiée<sup>155</sup> de par le monde et a attiré notre attention pour plusieurs raisons :

- En qualité de réaction « click », elle promet des rendements satisfaisants.
- Les doublets non liants des azotes du triazole peuvent intervenir dans la complexation de cations.<sup>156,157,158</sup>
- Le groupement 1,2,3-triazole possède des propriétés de fluorescence moléculaire.<sup>159,160,161,162</sup>

### II. 1. c. Synthèse du *N*-propargyl-aza-15-couronne-5.

Outre la présence d'une fonction azido, un alcyne vrai est nécessaire à l'entreprise de la réaction de « click chemistry ». Aussi, avons-nous fonctionnalisé l'aza-15-couronne-5 par un groupement propargylique (Figure 8), ce qui n'a, à notre connaissance, jamais été réalisé. Seul l'homologue supérieur de l'aza-15-couronne-5 a été décrit très récemment<sup>163</sup> par réaction du bromure de propargyle sur l'aza-18-couronne-6 dans l'acétonitrile en présence de carbonate de césium selon des

<sup>155</sup> Amblard F., Cho J. H., Schinazi R. F., *Chem. Rev.*, 109, **2009**, 4207.

<sup>156</sup> Liu X., Yang X., Peng H., Zhu C., Cheng Y., *Tetrahedron Lett.*, 52, **2011**, 2295.

<sup>157</sup> Chen Y.-B., Wang Y.-J., Lin Y.-J., Hu C.-H., Chen S.-J., Chir J.-L., Wu A.-T., *Carbohydr. Res.*, 345, **2010**, 956.

<sup>158</sup> Hsieh Y.-C., Chir J.-L., Wu. H.-H., Chang P.-S., Wu A.-T., *Carbohydr. Res.*, 344, **2009**, 2236.

<sup>159</sup> Mallard-Favier I., Blach P., Cazier F., Delattre F., *Carbohydr. Res.*, 344, **2009**, 161.

<sup>160</sup> David O., Maisonneuve S., Fang Q., Xie J., *Tetrahedron Lett.*, 48, **2007**, 6527.

<sup>161</sup> Xie F., Sivakumar K., Zeng Q., Bruckman M. A., Hodges B., Wang Q., *Tetrahedron*, 64, **2008**, 2906.

<sup>162</sup> Jin Y., Zhu J., Zhang Z., Cheng Z., Zhang W., Zhu X., *Eur. Polym. J.*, 44, **2008**, 1743.

<sup>163</sup> Ast S., Müller H., Flehr R., Klamroth T., Walzb B., Holdt H.-J., *Chem. Commun.*, 47, **2011**, 4685.

conditions opératoires décrites pour les cyclames.<sup>164</sup> De plus Gökel et Al.<sup>165</sup> ont décrit, en 1986, la synthèse en une étape du N,N-dipropargyl-4,13-diaza-18-couronne-6 à partir de propargylamine et de ditosylate du triéthylène glycol avec des rendements médiocres.

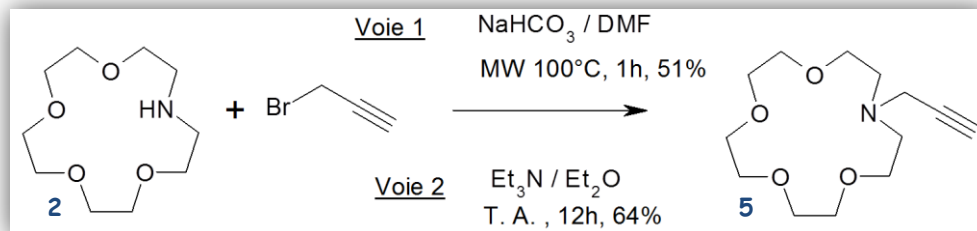


Figure 8: Synthèse du N-propargyl-aza-15-couronne-5.

La réaction de substitution nucléophile est réalisée à  $100^\circ\text{C}$ , dans le DMF, en présence de carbonate de sodium, et permet l'isolation du produit après distillation sous pression réduite, avec un rendement de 42 %. Des essais d'optimisation, en utilisant l'activation sous champ micro-onde (Figure 8, voie 1) dans des conditions similaires pendant une heure, ont été réalisés et ont abouti à des rendements légèrement supérieurs (51%). Il est à noter que le mode de purification par distillation sous vide poussé à  $7,7 \cdot 10^{-3}$  mbar pourrait expliquer les rendements relativement faibles. En effet, il est nécessaire malgré ce niveau de vide important de chauffer le brut réactionnel à  $160^\circ\text{C}$  ce qui provoque inexorablement une dégradation du produit. Une purification sur colonne de silice a été envisagée et réalisée, cependant, la formation de complexes d'inclusion avec les sels de sodium induit des rapports frontaux différents selon les contre-ions, rendant la purification et l'isolation du produit sous sa forme libre délicates. La purification sur gel de silice du composé obtenu avec la triéthylamine comme base a été également réalisée. Cependant, l'étape suivante de cycloaddition [3+2] n'a pas été concluante, aussi, la méthode de purification par distillation sous vide secondaire reste préférable.

Finalement, le produit peut être obtenu avec un rendement similaire aux N-alkylation de la littérature<sup>166</sup> de 64% (Figure 8, voie 2) par réaction, pendant 12 heures, de l'aza-15-couronne-5 sur le bromure de propargyle dans l'éther diéthylique en présence de triéthylamine suivi d'une purification par distillation sous vide poussé.

<sup>164</sup> Tamanini E., Rigby S. E. J., Motevalli M., Todd M. H., Watkinson M., *Chem. Eur. J.*, 15, 2009, 3720.

<sup>165</sup> Gatto V. J., Arnold K. A., Viscariello A. M., Miller S. R., Morgan C. R., Gokel G. W., *J. Org. Chem.*, 51, 1986, 5373.

<sup>166</sup> Cragg P. J., *A Practical Guide to Supramolecular Chemistry*, 2005, John Wiley & Sons, Ltd.

### II.1.d. Synthèse du 9-(azidométhyl)anthracène.

La synthèse de la 9-(azidométhyl)anthracène **9** s'effectue aisément<sup>167</sup> en quatre étapes (Figure 9) à partir de l'anthracène : une première étape avec le N-méthylformanilide selon une réaction de Vilsmeier-Haack modifiée fournit le 9-anthraldéhyde **6** avec un rendement de 89%. La réduction de la fonction aldéhydique s'effectue en présence de borohydrure de sodium qui fournit, après hydrolyse, le 9-(hydroxyméthyl)anthracène **7** avec un rendement quasi quantitatif. L'étape suivante d'activation de l'alcool peut se faire via l'utilisation de réactifs tels que le chlorure de thionyle,<sup>168,169</sup> le chlorure d'oxalyle<sup>170</sup>, ou encore les dérivés phosphorés<sup>169</sup> ( $\text{PCl}_3$ ,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ ). Face à un premier essai réalisé en présence de chlorure de thionyle donnant un rendement faible de 19%, nous avons envisagé l'emploi du 2,4,6-trichloro[1,3,5]triazine<sup>171</sup>, aussi connu sous le nom de chlorure de cyanuryle. Celui-ci a permis d'effectuer la conversion du 9-(hydroxyméthyl)anthracène **7** en dérivé chloré **8** avec un rendement de 72%. La dernière étape de substitution, menée en présence d'azoture de sodium et de bromure de tétrabutylammonium, a conduit à une complète conversion du composé **8** en 9-(azidométhyl)anthracène **9**.

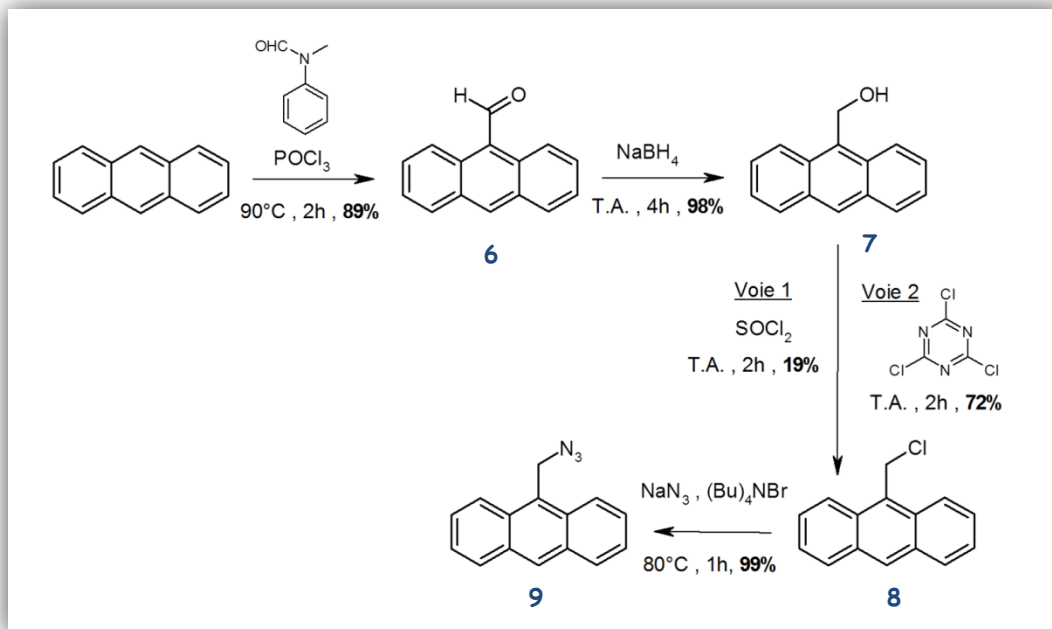


Figure 9 : Schéma de synthèse de la 9-(azidométhyl)anthracène.

<sup>167</sup> Mallard I., Landy D., Bouchemal N., Fourmentin S., *Carbohydr. Res.*, 346, 2011, 35.

<sup>168</sup> Pizey J. S., *Synthetic Reagents*, 1974, Wiley.

<sup>169</sup> Pearson A. J., Roush W. R., *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*, 1999, Wiley.

<sup>170</sup> Kuwajima I., Urabe H., *Organic Syntheses*, 1993, Wiley.

<sup>171</sup> De Luca L., Giacomelli G., Porcheddu A., *Org. Lett.*, 4, 2002, 553.

### II.1.e. Synthèse de la sonde ANT-CE par cycloaddition [3+2] de Huisgen.

Comme nous l'avons évoqué antérieurement, la jonction entre l'unité chélatante et le fluorophore fut entrepris par cycloaddition [3+2] de Huisgen (Figure 10), répondant aux spécifications de la « click chemistry ». Parmi le grand nombre de protocoles de cyclo-addition de Huisgen disponibles dans la littérature, nous avons opté pour l'emploi d'iodure de cuivre comme catalyseur afin d'éviter l'introduction, et donc l'élimination ultérieure, de l'acide ascorbique nécessaire à la réduction du sulfate de cuivre<sup>172</sup>. Après un traitement aqueux et une purification sur gel de silice, le produit **10** est isolé sous la forme d'un solide hygroscopique avec un rendement de 85%

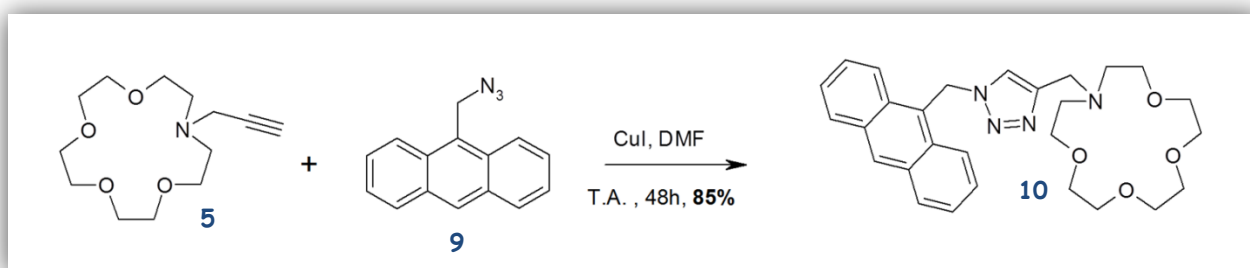


Figure 10: Synthèse de la sonde 10 par réaction de « click chemistry ».

### II.2. Etudes des propriétés spectroscopiques de la sonde ANT-CE.

L'étude par spectroscopie ultraviolette de la sonde a révélé la présence des bandes caractéristiques de l'anthracène à 386, 366, 349, 332 et 317 nm. Nous avons choisi la bande à 366 nm afin de réaliser les spectres de fluorescence moléculaire car cette dernière se trouve en dehors de la bande d'émission de fluorescence.

<sup>172</sup> Bria M., Bigot J., Cooke G., Lyskawa J., Rabani G., Rotello V. M., Woisel P., *Tetrahedron*, 65, 2009, 400.



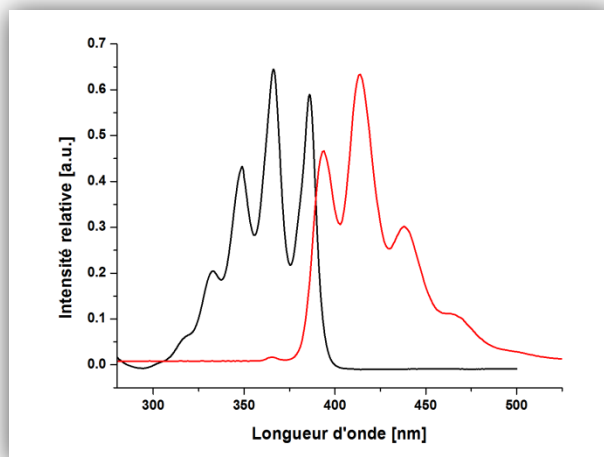


Figure 11 : Spectre UV de la sonde ANT-CE à  $5.10^{-5}$  M dans le méthanol (noir) et spectre d'émission fluorescence dans le méthanol ( $\lambda_{ex} = 366$  nm) (rouge).

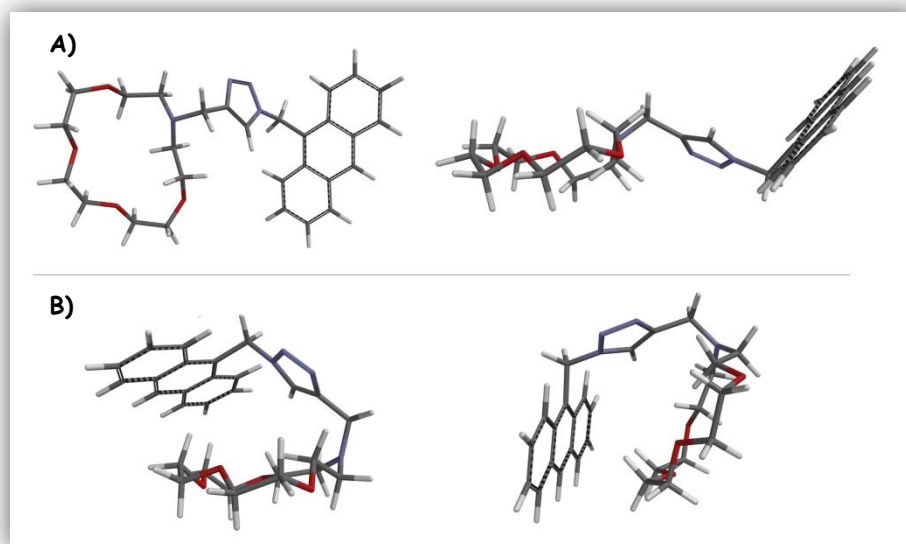
Par la suite, le potentiel de reconnaissance de la sonde fluorescente ANT-CE a été testé sur une série de 17 éléments (Figure 12) comprenant des éléments monovalents du groupe des alcalins (Li, Na, K), des éléments bivalents du groupe des alcalino-terreux (Mg, Ca) et des métaux de transition (Cr, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Cd, Hg, Pb) ainsi que des éléments trivalents tels que le  $Fe^{3+}$  et les éléments du groupe du bore (Al, Ga). Ces éléments ont été choisis pour leur présence forte dans les aérosols collectés dans le cadre du programme AEROCARACTOX financé par l'INCA, ainsi qu'en raison de leur disponibilité sous forme de perchlorates.<sup>173</sup> Des métaux toxiques d'importance environnementale comme le plomb, le mercure et le cadmium ont également été inclus dans cette étude.

1																	2				
H Hydrogène																	He Hélium				
3	4															10					
Li Lithium	Be Béryllium															B Bore	C Carbone	N Azote	O Oxygène	F Fluor	Ne Néon
11	12															13	14	15	16	17	18
Na Sodium	Mg Magnésium															Al Aluminium	Si Silicium	P Phosphore	S Soufre	Cl Chlore	Ar Argon
19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36				
K Potassium	Ca Calcium	Sc Scandium	Ti Titane	V Vanadium	Cr Chrome	Mn Manganèse	Fe Fer	Co Cobalt	Ni Nickel	Cu Cuivre	Zn Zinc	Ga Gallium	Ge Germanium	As Arsenic	Se Sélénium	Br Brome	Kr Krypton				
37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54				
Rb Rubidium	Sr Strontium	Y Yttrium	Zr Zirconium	Nb Niobium	Mo Molybdène	Tc Technétium	Ru Ruthénium	Rh Rhodium	Pd Palladium	Ag Argent	Cd Cadmium	In Indium	Sn Etain	Sb Antimoine	Te Tellure	I Iode	Xe Xénon				
55	56	57-71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86				
Cs Césium	Ba Baryum		Hf Hafnium	Ta Tantale	W Tungstène	Re Rhenium	Os Osmium	Ir Iridium	Pt Platine	Au Or	Hg Mercure	Tl Thallium	Pb Plomb	Bi Bismuth	Po Polonium	At Astate	Rn Radon				
87	88	89-103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118				
Fr Francium	Ra Radium																				

Figure 12 : Eléments métalliques entrant dans le cadre de l'étude par spectroscopie de fluorescence moléculaire.

<sup>173</sup> Attention, les perchlorates sont des composés potentiellement explosifs. A manipuler avec précautions.

Cette étude montre qu'aucun cation n'induit de modification de l'intensité de fluorescence dans une gamme raisonnable de 0 à 500 équivalents. Dans cette zone, il est plus que probable au vu de la nature même de l'éther-couronne, qu'un phénomène de complexation se produise sans pour autant que l'information ne soit révélée par le fluorophore. Cette absence de transmission de l'information du récepteur vers le transducteur peut s'expliquer par l'éloignement spatial de ces deux entités comme le montre la minimisation énergétique ( $65,60 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ) représentée sur la **Figure 13 A** obtenue par modélisation moléculaire. En effet, la rigidité du système aromatique 1,2,3-triazole rend la conformation présentant une proximité spatiale entre l'éther-couronne et l'anthracène (**Figure 13 B**), moins favorable d'un point de vue énergétique ( $70,17 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ).



**Figure 13** : Géométries de la sonde ANT-CE A) de plus basse énergie B) de type « sandwich », obtenues par modélisation moléculaire semi-empirique AM1.

Au delà de ce seuil de 500 équivalents de métaux, une diminution de l'intensité de fluorescence est observée pour la plupart des cations et s'accroît au delà de 1000 équivalents. Cependant, ce phénomène de baisse de l'intensité de fluorescence ne résulte probablement pas d'une interaction spécifique entre le cation métallique et le fluoroionophore mais résulterait plutôt d'une désexcitation collisionnelle non-radiative due à la forte présence de cations métalliques dans le milieu d'étude.

En conclusion, le senseur ANT-CE ne présente pas de propriétés de reconnaissance spécifique mesurables par spectroscopie de fluorescence moléculaire et ce, malgré une conception simple,

proche de structures reportées dans la littérature.<sup>174,175</sup> L'étude par modélisation moléculaire de la conformation de la molécule nous a permis d'établir que la grande rigidité de l'espaceur était un frein au transfert de l'information de reconnaissance moléculaire suggérant à l'avenir d'utiliser des espaceurs plus flexibles. Cette expérience tend également à montrer la complexité de la conception de sonde moléculaire et le caractère expérimental marqué de ce domaine de recherche.

### ***III. Synthèse et étude d'une sonde pour la détection du fer III en solution.***

Fort de cette conclusion concernant l'influence de la rigidité de l'espaceur entre le groupement chélatant et le fluorophore, nous avons conçu et synthétisé une molécule contenant un espaceur plus flexible entre l'aza-15-couronne-5 et le fluorophore. Ce dernier a été choisi en raison de ses propriétés fluorescentes et électrochimiques.

#### ***III.1. Le carbazole, un fluorophore de choix.***

Le carbazole (Figure 14) se retrouve dans la charpente de nombreux composés possédant des activités biologiques comme les anti-tumoraux, les psychotropes, les antibiotiques etc.<sup>176</sup> Depuis ces dernières années, l'utilisation du carbazole s'est grandement accrue dans des domaines<sup>177</sup> comme l'optique, l'électronique, les polymères conducteurs, les diodes électroluminescentes organiques (OLED), les cellules photovoltaïques<sup>178</sup> etc. Les positions les plus fréquemment modifiées de l'unité aromatique sont les positions 3 et 6 ainsi que la position 9 composée d'une amine secondaire. Cette dernière permet d'incorporer une ramification sur le motif aromatique en vue de sa fonctionnalisation.

---

<sup>174</sup> Tamanini E., Katewa A., Sedger L. M., Todd M. H., Watkinson M., *inorg. Chem.*, 48, **2009**, 319.

<sup>175</sup> Hsieh Y.-C., Chir J.-L., Wu H.-H., Chang P.-S., Wu A.-T., *Carbohydr. Res.*, 344, **2009**, 2236.

<sup>176</sup> Knölker H.-J., Reddy K. R., *Chem. Rev.*, 102, **2002**, 4303.

<sup>177</sup> Roy J., Jana A. K., Mal D., *Tetrahedron*, 68, **2012**, 6099.

<sup>178</sup> Lo S.-C., Burn P. L., *Chem. Rev.*, 107, **2007**, 1097.

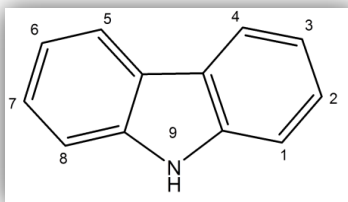


Figure 14 : Structure du carbazole.

Le carbazole présente également des propriétés de fluorescence intéressantes qui peuvent être exploitées dans le cadre de la synthèse de sondes.<sup>179,180,181</sup> De plus, il est possible de le polymériser par voie chimique<sup>182</sup> pour obtenir une poudre de polymère ou encore de l'électropolymériser via les positions 3 et 6 de l'unité carbazolique sur une surface métallique<sup>183,184,185</sup> (électrode) afin de réaliser des mesures électrochimiques en solution. Cette dernière stratégie de dépôt sur électrodes a été utilisée avec succès en 2008 avec un calix[3]arène en vue de la détection de cations (Figure 15). Cette structure représente à ce jour, avec ce travail<sup>186</sup> (Chapitre 2 et Chapitre 3), les deux seuls exemples d'utilisation de l'électropolymérisation d'une unité carbazolique liée à une unité chélatante issue de la famille des supramolécules.

<sup>179</sup> Meng Q., Su W., He C., Duan C., *Talanta*, 97, 2012, 456.

<sup>180</sup> Wang H.-Y., Zhang X.-X., Shi J.-J., Chen G., Xiao-Ping Xu, Shun-Jun Ji, *Spectrochim. Acta A*, 93, 2012, 343.

<sup>181</sup> Clulow A. J., Burn P. L., Meredith P., Shaw P. E., *J. Mater. Chem.*, 22, 2012, 12507.

<sup>182</sup> Tran-Van F., Henri T., Chevrot C., *Electrochim. Acta*, 47, 2002, 2927.

<sup>183</sup> Barata P. D., Costa A. I., Prata J. V., *React. Funct. Polym.*, 72, 2012, 627.

<sup>184</sup> Ravindranath R., Ajikumar P. K., Bahulayan S., Hanafiah N. M., Baba A., Advincula R. C., Knoll W., Valiyaveettil S., *J. Phys. Chem. B*, 111, 2007, 6336.

<sup>185</sup> Kaewtong C., Jiang G., Park Y., Fulghum T., Baba A., Pulpoka B., Advincula R., *Chem. Mater.*, 20, 2008, 4915.

<sup>186</sup> Danjou P.-E., Lyskawa J., Delattre F., Becuwe M., Woisel P., Ruellan S., Fourmentin S., Cazier-Dennin F., *Sensor. Actuat. B-Chem.*, 171, 2012, 1022.

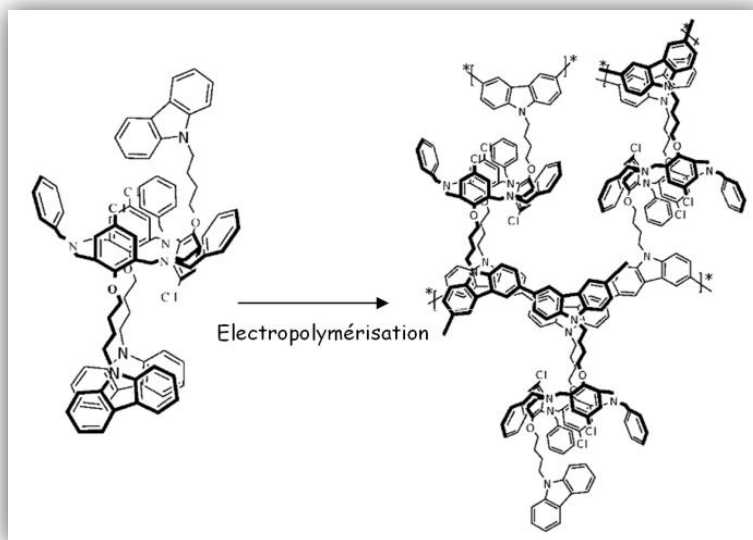


Figure 15 : Exemple de calix[3]arène électropolymérisé sur une électrode<sup>185</sup>.

Cette double propriété de fluorescence et d'unité électro-active pour le carbazole fut déterminante quant à notre choix de l'entité fluorophore pour l'étude de nouvelles sondes fluorescentes d'intérêt.

### III.2. Utilisation de méthodes non-conventionnelles pour la synthèse de la sonde CBZ-CE.

Afin d'obtenir un fluorophore fonctionnalisé, basé sur le motif carbazole, capable d'être facilement greffé sur différentes entités complexantes, nous nous sommes intéressés à la synthèse de Zhang et Al.<sup>187</sup> afin d'obtenir le composé **11** (Figure 16). Cette synthèse, faisant intervenir le carbazole et l'acide bromoacétique, est réalisée dans le DMSO à 80°C en présence de soude.

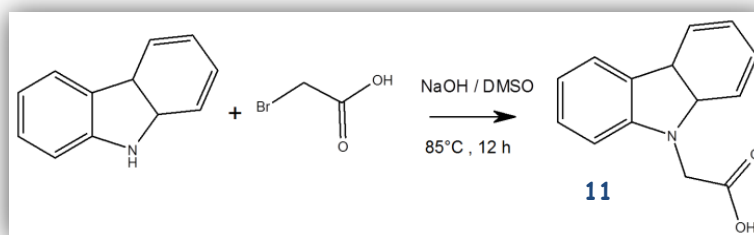


Figure 16 : Synthèse du dérivé carboxylique **11**.

<sup>187</sup> Zhang X.-J., Tian Y.-P., Li S.-L., Jiang M.-H., Usman A., Chantrapromma S., Fun H.-K., *Polyhedron*, 22, 2003, 397.

La littérature offre de nombreuses méthodes pour l'activation d'une fonction acide carboxylique.<sup>188</sup> L'approche en une seule étape, faisant intervenir la dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et la DMAP, reste usuelle et fut employée par Gökel et coll.<sup>189</sup> lors du couplage de l'acide 4-(3-indolyl)butyrique avec l'aza-15-couronne-5 à des fins d'études cristallographiques. Nous avons donc, dans une première approche, translaté cette synthèse afin de coupler l'amine secondaire de l'aza-15-couronne-5 au dérivé carboxylique du carbazole. Lors de cet essai, une quantité catalytique de DMAP (5% mol) a été introduite pour accélérer la réaction et obtenir un meilleur rendement. Il s'est avéré que trois jours de réaction à température ambiante n'ont permis d'obtenir qu'un rendement de 50 % après purification sur gel de silice, ce qui limite les applications potentielles de ce senseur fluorescent d'un point de vue économique. Afin d'améliorer le rendement de cette réaction opérée avec le couple DCC/DMAP, nous avons opté pour une optimisation par irradiation sous micro-ondes. Celle-ci a permis de réduire considérablement le temps de synthèse de trois jours à une heure à 80°C pour un rendement de 65%. Ces résultats modestes, nous ont encouragés à nous orienter vers une seconde méthode d'activation de la fonction carboxylique. La plus utilisée est sans conteste le chlorure d'acyle pour la simplicité de sa mise en œuvre ainsi que pour sa relative stabilité, certains chlorures d'acyle étant commerciaux. L'action du chlorure de thionyle sur le composé **11** a permis la transformation en chlorure d'acyle correspondant avec un rendement de 76% mais son hydrolyse rapide a rendu son utilisation peu exploitable. C'est pourquoi nous nous sommes finalement orientés vers une activation via un fluorure d'acyle, moins hydrolysable que son homologue chloré et présentant une réactivité plus importante vis à vis des amines,<sup>188</sup> ce qui constitue des avantages majeurs dans notre couplage avec un aza-éther-couronne. Pour cette synthèse du dérivé fluorure d'acyle du composé **13**, nous nous sommes basés sur les travaux de M. Becuwe<sup>190</sup> eux même inspirés par Cooke et Al.<sup>191</sup> Ces derniers ont démontré que le passage par le fluorure d'acyle de tétrathiafulvalène représentait une stratégie de choix pour la formation d'esters et d'amides. La réaction entre trois équivalents de fluorure de cyanuryle avec le composé **11** en présence de pyridine dans le dichlorométhane fut, à l'instar des travaux précités, concluante et a permis d'obtenir en huit heures à température ambiante le dérivé fluoré cible **13** (Figure 17) sous forme d'une poudre beige avec un rendement quasi-quantitatif (99%). Toutefois, il est nécessaire de le convertir rapidement

---

<sup>188</sup> Montalbetti C. A. G. N., Falque V., *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10827.

<sup>189</sup> Meadows E. S., Barbour L. J., Ferdani R., Gokel G. W., *J. Supramol. Chem.*, **1**, **2001**, 111.

<sup>190</sup> Matthieu Becuwe, thèse de doctorat, Université du Littoral Côte d'Opale, **2009**.

<sup>191</sup> Cooke G., Rotello V. M., Radhi A., *Tetrahedron Lett.*, **40**, **1999**, 8611.

ou alors de le stocker sous vide à  $-15^{\circ}\text{C}$  afin d'éviter sa dégradation qui se caractérise par l'apparition d'une teinte bleutée.

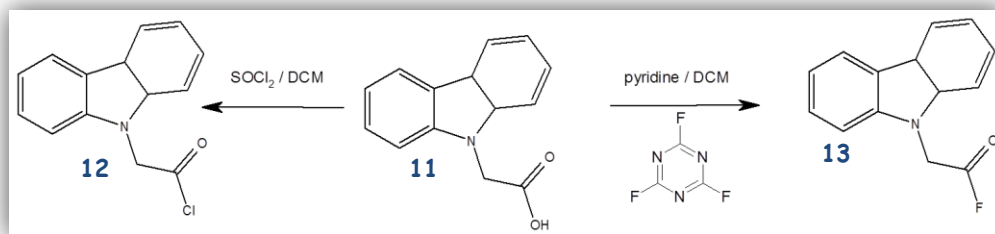


Figure 17: Activation de la fonction acide carboxylique du composé 11.

La synthèse du composé 13 a été de même optimisée sous irradiation micro-ondes pendant 30 minutes à  $40^{\circ}\text{C}$ , ce qui a permis de l'obtenir analytiquement pur avec un rendement quasi quantitatif, identique à celui de la synthèse thermique mais avec un temps de synthèse divisé par 16. La pureté du composé est vérifiée par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  (Figure 18) où nous pouvons observer un déplacement conséquent du méthylène en  $\alpha$  du groupement carbonylé de 5,04 à 5,20 ppm.

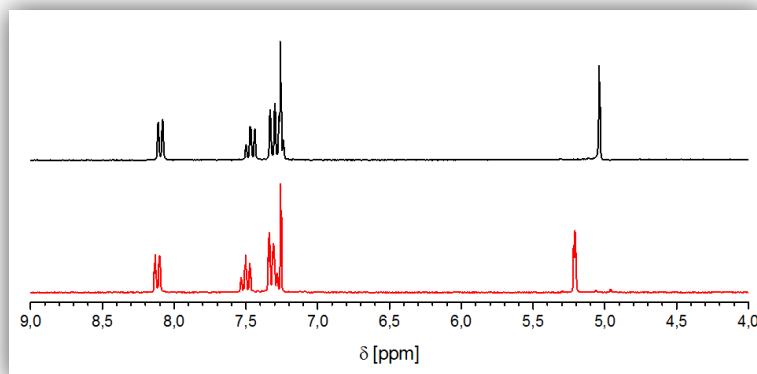
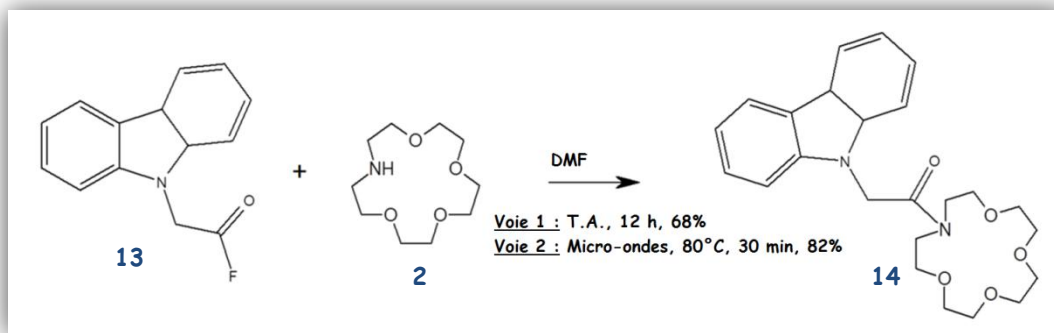


Figure 18: Spectre RMN dans  $\text{CDCl}_3$  de l'acide carboxylique 11 (noir) et du fluorure d'acyle 13 (rouge).

Le couplage entre le fluorure d'acyle 13 et l'aza-15-couronne-5 synthétisé antérieurement s'opère dans le DMF à température ambiante sans ajout d'une base supplémentaire sur une période de 12 heures (Figure 19). L'évaporation du solvant sous pression réduite suivie d'une chromatographie sur gel de silice avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (8:2) donne une huile qui peut être cristallisée dans l'acétate d'éthyle pour donner la sonde fluorescente 14 souhaitée avec un rendement correct de 68%.



**Figure 19:** Voies de synthèse de la sonde **14** par méthode thermique et par irradiation sous micro-ondes.

Nous avons donc développé et mis au point une méthode simple et efficace pour la synthèse de la sonde fluorescente **14** en trois étapes à partir de composés commerciaux. Si cette méthode de synthèse ne fournit qu'un rendement modeste pour un temps de synthèse relativement long. Ces faiblesses dans la synthèse peuvent être comblées grâce notamment à l'utilisation des micro-ondes en lieu et place des méthodes de synthèses traditionnelles. Cette technologie permet d'obtenir un rendement plus élevé de 81% dans un temps beaucoup plus court (30 minutes) rendant l'accès à la sonde très rapide. Il est plus qu'intéressant de noter que l'utilisation des micro-ondes permet d'obtenir la sonde en moins d'une journée de travail, étapes de purification comprises.

### **III.3. Etude des propriétés de la sonde CBZ-CE.**

#### **III.3.a. Propriétés spectroscopiques de la sonde CBZ-CE dans l'acétonitrile.**

L'étude des propriétés photophysiques de la molécule **14** débute par la réalisation d'un spectre ultraviolet dans le but de déterminer les bandes d'absorption du composé. Ce spectre (**Figure 20**) a été réalisé dans l'acétonitrile avec une concentration de  $10^{-4}$  M en balayant le spectre ultraviolet entre 200 et 400 nm. Plusieurs bandes d'absorption caractéristiques du système aromatique du carbazole à 292, 326 et 340 ont été mises à jour.



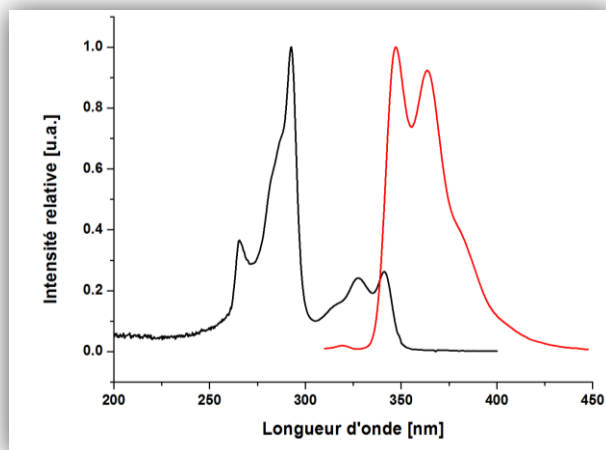


Figure 20: Spectres d'absorption ultraviolet de la sonde ( $10^{-4}$  M) (courbe noire) et d'émission de fluorescence ( $5.10^{-7}$  M ;  $\lambda_{ex} = 292$  nm) (courbe rouge) dans l'acétonitrile anhydre.

Parmi ces bandes d'absorption, il apparaît que l'excitation de la molécule à 292 nm permet d'obtenir la meilleure intensité relative de fluorescence de la molécule **14** dont le spectre présente deux larges bandes entre 310 et 420 nm avec deux maximums d'émission à 346 et 361 nm. Aussi, notre première étude des propriétés photophysiques de la molécule fut réalisée dans l'acétonitrile anhydre avec une longueur d'onde d'excitation de 292 nm.

Le potentiel de reconnaissance de cette sonde fluorescente CBZ-CE a été testé sur la même série de 17 éléments de cations métalliques sous forme de perchlorates ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Ga}^{3+}$ ) dont le choix fut justifié antérieurement.

L'étude dans l'acétonitrile anhydre n'a pas été menée à son terme en raison de l'évolution du signal de fluorescence suite à l'ajout de perchlorate de fer III en fonction du temps. En effet, cet ajout induit une baisse de fluorescence se poursuivant à mesure que le temps augmente. Une explication probable de ce phénomène consiste à prendre en compte une réaction d'oxydoréduction entre le couple fer III/fer II et le couple carbazole/dimère. En effet, Tran-Van et Al.<sup>192</sup> ont décrit l'oxydation chimique du carbazole portant une chaîne oligoéthylène glycol en présence de fer III en milieu anhydre. Une analyse par spectrométrie de masse de la solution analytique nous a permis d'étayer cette hypothèse de dimérisation. Celle-ci peut être néanmoins évitée en ajoutant à l'acétonitrile 5% vol d'eau. Aussi, les propriétés de fluorescence moléculaire de la sonde vis à vis des mêmes cations ont été étudiées dans ce mélange de solvant. Ainsi, nous avons montré que le cuivre II, le fer III et le fer II induisent des baisses sensibles de fluorescence après ajout de 200

<sup>192</sup> Tran-Van F., Henri T., Chevrot C., *Electrochim. Acta*, 47, 2002, 2927.

équivalents de métaux (Figure 21). Bien que ce résultat soit intéressant, la faible sélectivité observée, couplée à l'utilisation de solvant organique limitent grandement l'utilisation de la molécule comme sonde moléculaire en milieu organique.

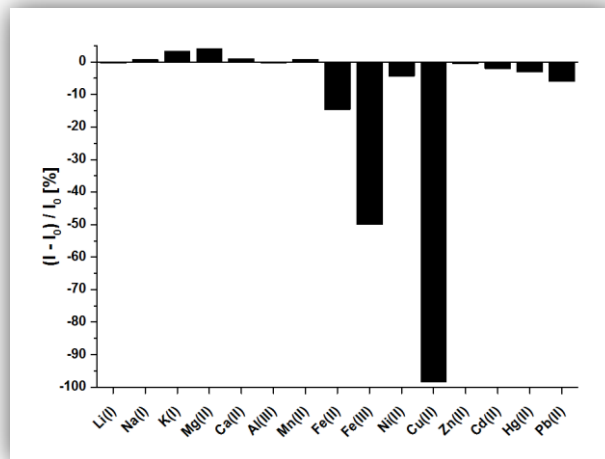


Figure 21: Modification du signal de fluorescence de la sonde 14 ( $0,5 \mu\text{M}$ ,  $\lambda_{\text{ex}}=292 \text{ nm}$ ) enregistrée dans l'acétonitrile aqueux suite à l'ajout de 200 équivalents de divers métaux sous forme de perchlorate.

A ce niveau de l'étude spectroscopique, il est utile de rappeler que l'application des sondes moléculaires synthétisées est à visée environnementale et concerne la fraction hydrosoluble chargée en ions métalliques des particules atmosphériques. De fait, une nouvelle étude spectroscopique a été entreprise en milieu aqueux.

### ***III.3.b. Etude des propriétés de reconnaissance de cations métalliques de la sonde CBZ-CE en milieu aqueux***

#### ***III.3.b.i. Analyse de l'influence du pH sur le comportement de la sonde CBZ-CE par spectroscopie ultraviolette.***

En amont, nous avons réalisé le spectre UV de la sonde 14 en milieu aqueux (Figure 22) et avons pu constater une similitude avec le spectre ultraviolet effectué auparavant dans l'acétonitrile.

Dans un second temps, nous avons cherché à déterminer si les propriétés de fluorescence de la sonde étaient intimement liées au pH de la solution d'étude afin d'évaluer l'utilité d'un ajout de solution tamponnée. Pour ce faire, nous avons enregistré les spectres UV de la molécule 14 en fonction du pH de la solution (Figure 22) et nous avons pu constater qu'aucune variation spectrale n'intervenait sur une large gamme de pH entre  $\text{pH} \sim 2$  et  $\text{pH} \sim 12$ . L'ajustement du pH a été réalisé à

l'aide d'acide chlorhydrique concentré et de pastilles de soude afin de limiter les variations de volume de la solution.

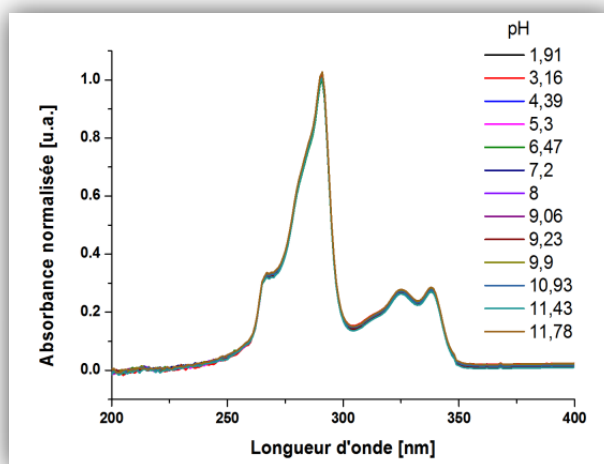


Figure 22 : Evolution du spectre ultraviolet de la sonde ( $5.10^{-5}M$ ) dans l'eau en fonction du pH.

Cette absence de variation du spectre UV en fonction du pH s'explique facilement par l'absence de fonction protonable sur le squelette de la molécule et nous permet donc d'aborder les propriétés de fluorescence en milieu aqueux non tamponné. L'absence d'effet du pH sur les propriétés photophysiques de la sonde est un avantage certain car il évite l'emploi de tampons pouvant incorporer des ions interférant ou encore pouvant venir chélater les cations induisant un biais dans la mesure.

### ***III.3.b.ii. Etude des propriétés de reconnaissance spécifique en milieu aqueux de CBZ-CE par spectroscopie de fluorescence moléculaire.***

Les propriétés de fluorescence de la sonde en milieu aqueux sont similaires à celles observées dans l'acétonitrile, à savoir que l'excitation à 292 nm induit une large bande de fluorescence entre 310 et 420 nm avec deux maximums à 346 et 361 nm (Figure 23).

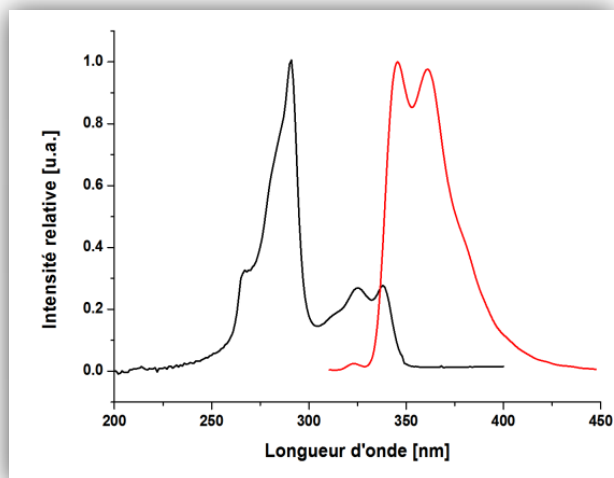


Figure 23 : Spectres d'absorption ultraviolet de la sonde ( $5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ ) (courbe noire) et d'émission de fluorescence ( $5 \cdot 10^{-7} \text{ M}$  ;  $\lambda_{\text{ex}} = 292 \text{ nm}$ ) (courbe rouge) en milieu aqueux.

Nous avons montré que le pH n'avait pas d'influence sur le spectre d'absorption de la sonde, de fait, nous pouvons observer que les courbes de fluorescence se chevauchent entre  $\text{pH} = 2$  et  $\text{pH} = 12$  (Figure 24 A) avec une erreur raisonnable aux maximums d'absorption de 2% (Figure 24 B).

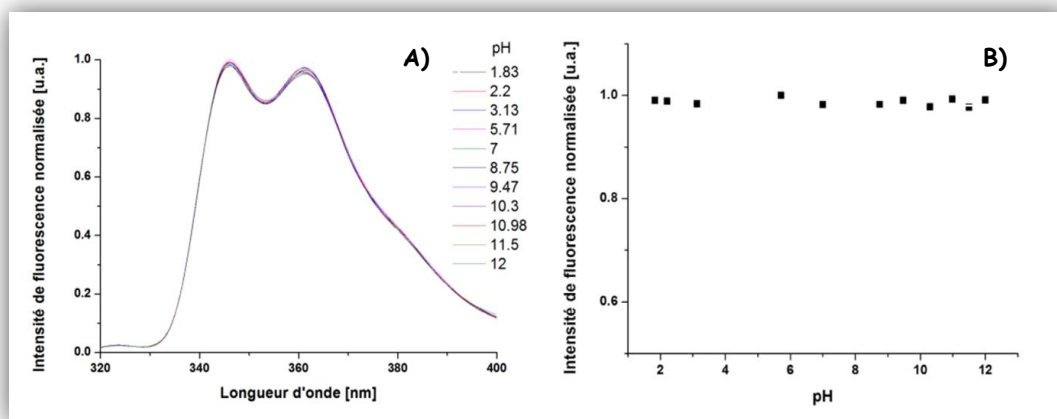


Figure 24 : A) Spectre d'émission de fluorescence de la sonde ( $5 \cdot 10^{-7} \text{ M}$ ) dans l'eau en fonction du pH. B) Intensité de fluorescence de la sonde à  $346 \text{ nm}$  en fonction du pH.

Nous avons calculé le rendement quantique de fluorescence  $\Phi_f$  de la sonde en utilisant la méthode proposée par Horiba Jobin Yvon<sup>193</sup>. Pour ce faire, nous avons enregistré puis intégré dans les mêmes conditions les spectres d'absorbance et de fluorescence de 5 solutions à différentes concentrations de CBZ-CE et d'anthracène. Ce dernier, en solution dans l'éthanol, présente un rendement quantique de fluorescence de 0,27 et servira de standard. Le rendement quantique de

<sup>193</sup> "A Guide to Recording Fluorescence Quantum Yields." Horiba Jobin Yvon Ltd. Disponible en ligne: <http://www.jobinyvon.co.uk/ukdivisions/Fluorescence/plqy.htm>.

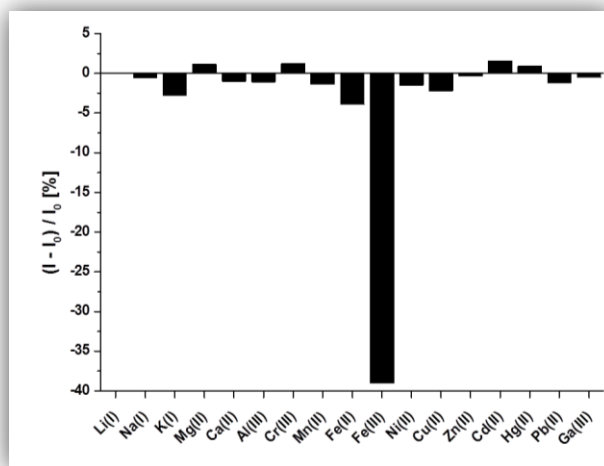
fluorescence de la sonde est mesuré dans l'eau à des concentrations de  $10^{-5}$  M à  $5 \cdot 10^{-5}$  M en s'appuyant sur l'équation suivante :

$$\Phi_X = \Phi_{st} \left( \frac{\text{GradX}}{\text{Gradst}} \right) \left( \frac{\eta_x^2}{\eta_{st}^2} \right)$$

**Equation 1** : Equation permettant la détermination du rendement quantique de fluorescence d'un composé inconnu par rapport à une référence.

La résolution de cette équation donne un rendement quantique de fluorescence de 0,31 pour la sonde CBZ-CE. Cette valeur est cohérente avec les valeurs reportées dans la littérature pour des molécules à base de carbazole.<sup>194</sup>

Sur la série de métaux précédemment citée, seul le fer trivalent induit une baisse significative et mesurable de l'intensité de fluorescence de 40% tandis que les autres cations ne changent que très peu l'intensité du signal (**Figure 25**). Nous pouvons donc en déduire que notre sonde fluorescente est capable de reconnaître sélectivement la présence de cations  $\text{Fe}^{3+}$ . Dans la littérature, une sélectivité envers le  $\text{Fe}^{3+}$  s'accompagne généralement d'une variation significative du signal en présence de  $\text{Cu}^{2+}$ , comme nous l'avons souligné dans le **Chapitre 1** et comme nous l'avons observé lors de l'étude de la sonde dans l'acétonitrile mais la figure ci-dessous démontre que notre senseur est insensible à ce cation.

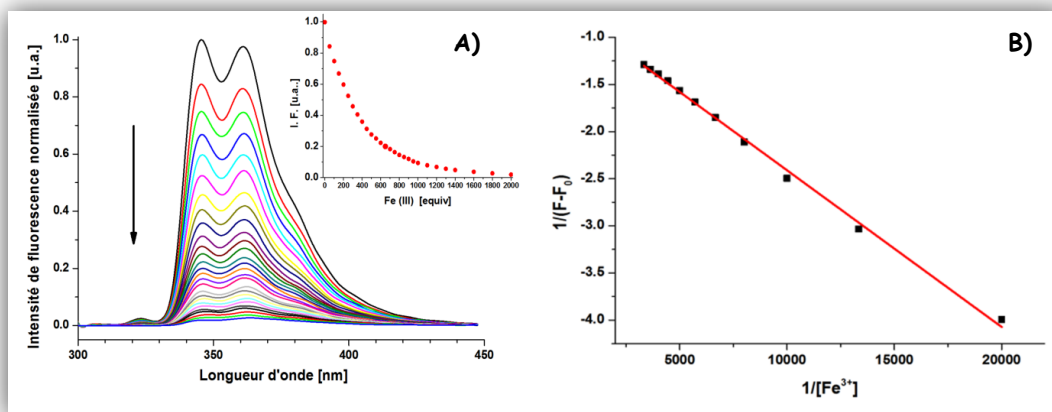


**Figure 25:** Modification du signal de fluorescence de la sonde 14 ( $0,5 \mu\text{M}$ ,  $\lambda_{\text{ex}}=292 \text{ nm}$ ) enregistré en milieu aqueux suite à l'ajout de 200 équivalents de divers métaux sous forme de perchlorates.

Une titration de la sonde par le  $\text{Fe}^{3+}$  a été réalisée (**Figure 26 A**) avec des ajouts allant jusqu'à 2000 équivalents soit une concentration finale dans le milieu de  $10^{-3}$  M. L'analyse de la décroissance

<sup>194</sup> Malval J.-P., Chaimbault C., Fischer B., Morand J.-P., Lapouyade R., *Res. Chem. Intermed.*, 27, 2001, 21.

de fluorescence par le tracé de la courbe de Benesi-Hildebrand (**Figure 26 B**) nous a permis de mettre en évidence une stœchiométrie 1 : 1 pour le complexe sonde- $\text{Fe}^{3+}$ . De plus, l'analyse par régression non-linéaire de la décroissance du signal de fluorescence au premier maxima (**Figure 26 A**), à savoir 346 nm, nous a permis d'estimer la constante d'extinction de fluorescence à  $7,0 \pm 0,3 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ .



**Figure 26: A) Spectres de fluorescence de la sonde 14 ( $0,5 \mu\text{M}$ ,  $\lambda_{\text{ex}}=292 \text{ nm}$ ) enregistré en milieu aqueux suite à l'ajout de perchlorate de fer ( $5 \cdot 10^{-7}$ - $10^{-3} \text{ M}$ )  
B) Tracé de Benesi-Hildebrand entre 0 et 600 équivalents.**

Dès lors que cette sélectivité vis à vis du  $\text{Fe}^{3+}$  fut mise en lumière, nous nous sommes attachés à estimer l'influence des autres cations dans les mêmes proportions que le  $\text{Fe}^{3+}$  sur la décroissance du signal de fluorescence. Pour ce faire, la variation de fluorescence référence de la sonde en présence du  $\text{Fe}^{3+}$  seul ( $I_{\text{Fe}} - I_0$ ) ainsi que la variation en présence d'un métal interférant ( $I - I_0$ ) ont été mesurées. Nous avons ensuite tracé<sup>195</sup>  $(I - I_0) / (I_{\text{Fe}} - I_0)$  pour chaque couple  $\text{Fe}^{3+}$  / métal interférant (**Figure 27**) et nous avons pu observer que les valeurs restaient comprises entre 0,96 et 1,06 indiquant de ce fait une interaction négligeable des métaux sur le phénomène de décroissance de fluorescence confirmant la sélectivité de la sonde.

<sup>195</sup> Song K.-C., Kim M. H., Kim H. J., Chang S.-K., *Tetrahedron Lett.*, 48, 2007, 7464.

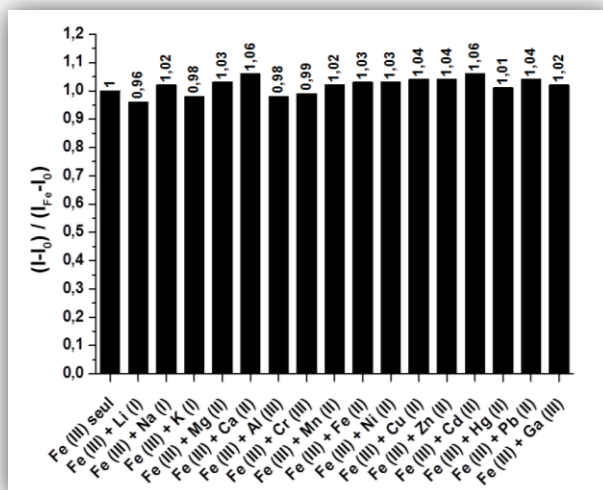


Figure 27: Etude de l'influence des métaux sur l'évolution du signal de fluorescence en présence de 200 équivalents de fer III.

Nous nous sommes ensuite attachés à l'étude de l'effet d'une matrice complexe (Figure 28) constituée de tous les ions cités antérieurement, à l'exclusion du fer III, sur le signal de fluorescence de la sonde. Il en ressort qu'aucune variation de l'émission de fluorescence n'est observée (courbe rouge). Par la suite, 200 équivalents de fer III ont été ajoutés à cette solution chargée en ions métalliques et le signal de fluorescence a été de nouveau enregistré. La Figure 28 expose clairement une diminution de l'intensité de fluorescence de 40%, identique à la baisse de fluorescence obtenue en présence de fer III seul. Ce fait expérimental démontre sans conteste l'excellente sélectivité de la sonde pour le fer III.

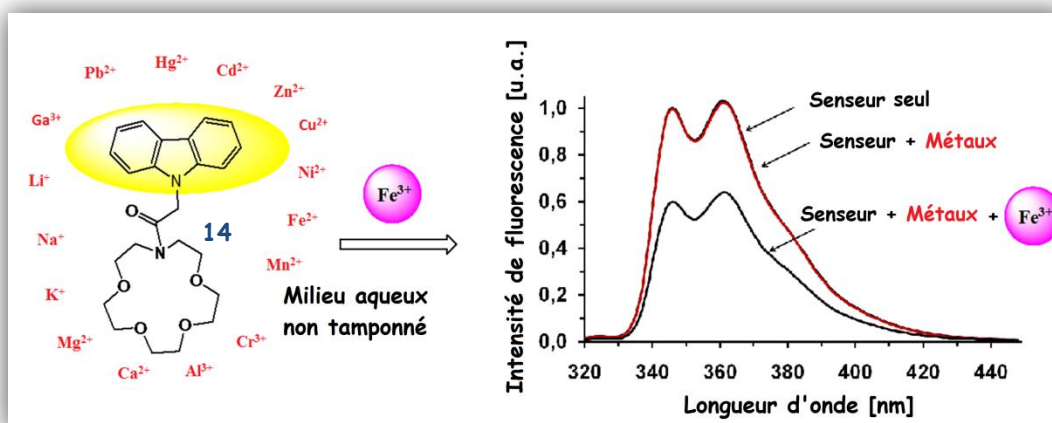


Figure 28: Illustration du principe de fonctionnement de la sonde en milieu aqueux.

Ce résultat démontre aussi très clairement le potentiel applicatif de la sonde CBZ-CE : elle permet en effet d'identifier et de quantifier la présence de fer ferrique dans une matrice aqueuse

non tamponnée comprenant 17 autres cations métalliques. Parmi ces derniers éléments, il est important de relever la présence de fer II qui reste inactif. Ce dernier point permettrait d'envisager une étude de spéciation.

La détermination des limites de détection (LDD) et de quantification (LDQ) de CBZ-CE a été effectuée par rapport à une méthode normée de l'ASTM.<sup>196</sup> Celles-ci peuvent être estimées par rapport au bruit de fond instrumental et correspondent pour la LDD à  $2,5 \cdot 10^{-6}$  M soit 140 ppb et pour la LDQ à 462 ppb. Ces valeurs, couplées à une excellente sélectivité de la sonde pour le fer III placent notre senseur fluorescent parmi les plus compétitifs de la littérature.<sup>186</sup>

### ***III.3.c. Recherche de la géométrie du complexe sonde CBZ-CE / fer III***

Suite à l'observation de cette sélectivité photophysique de la sonde CBZ-CE, les propriétés complexantes vis à vis du fer III ont été évaluées par spectroscopie infrarouge, résonance magnétique nucléaire  $^1\text{H}$  et diffraction des rayons X. Les résultats de ces analyses, corrélés à une étude par modélisation moléculaire, nous ont permis de proposer un modèle géométrique de chélation.

#### ***III.3.c.i. Détermination des fonctions chimiques impliquées dans le processus de reconnaissance moléculaire.***

La spectroscopie infrarouge est couramment utilisée pour caractériser de manière qualitative une interaction entre deux molécules. Ainsi dans son article de 1967, Pedersen<sup>197</sup> utilisa la spectroscopie infrarouge afin de caractériser les premiers complexes entre un éther-couronne et un cation métallique. De nos jours, cette technique reste très employée afin de déterminer les fonctions chimiques impliquées dans les interactions entre une molécule hôte et une molécule invitée. Cela se traduit concrètement par un déplacement des bandes de vibrations caractéristiques des fonctions engagées dans le processus de reconnaissance moléculaire vers les basses fréquences.<sup>198</sup>

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à deux régions caractéristiques du senseur moléculaire à savoir la région aux alentours de  $1600 \text{ cm}^{-1}$ , région caractéristique de la vibration de la double liaison C=O (ici fonction amide), et la région aux alentours de  $1100 \text{ cm}^{-1}$ , région caractéristique de l'élongation des fonctions éthers.

---

<sup>196</sup> ASTM E 579 - 04 Standard Test Method for Limit of Detection of Fluorescence of Quinine Sulfate in Solution <http://www.astm.org/Standards/E579.htm>.

<sup>197</sup> Pedersen C. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 1967, 7017.

<sup>198</sup> Zhang X., Shiraishi Y., Hirai T., *Tetrahedron Lett.*, **49**, 2008, 4178.



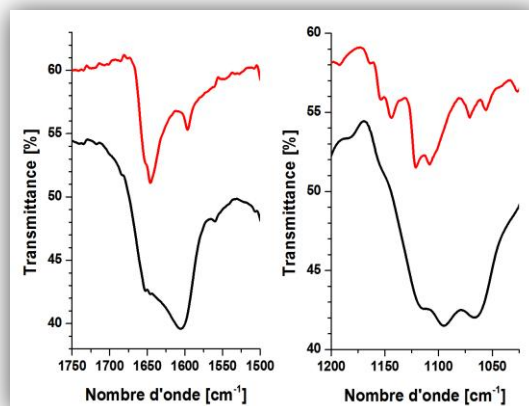


Figure 29: Spectres infrarouges partiels de la sonde CBZ-CE en absence (noir) et en présence de fer III (rouge).

Pour ce faire, nous avons réalisé un premier spectre infrarouge de la sonde CBZ-CE seule (Figure 29, en rouge), présentant les bandes caractéristiques des fonctions amides et éthers respectivement à  $1645\text{ cm}^{-1}$  et à  $1121\text{ cm}^{-1}$ . Puis, nous avons ajouté à la sonde 10 équivalents d'une solution aqueuse de perchlorate de fer III. Après évaporation de l'eau, un second spectre infrarouge a été enregistré (en noir) et nous pouvons observer très clairement un déplacement vers les basses fréquences aussi bien de la bande caractéristique du groupement carbonyle ( $1605\text{ cm}^{-1}$ ) que des bandes caractéristiques de la liaison éther ( $1095\text{ cm}^{-1}$ ). A la lecture de ces informations, nous pouvons dire que la fonction carbonylée ainsi que l'aza-éther-couronne sont impliqués dans le processus de coordination du fer III.

La spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire du proton peut également être d'une grande utilité dans la caractérisation de la formation d'un complexe entre un ligand organique et un métal. En effet, il est bien connu que lorsque des protons changent d'environnement électronique (par chélation d'une molécule / d'un ion, par changement de conformation ...) leurs déplacements chimiques s'en trouvent modifiés soit vers les hauts champs (blindage) soit vers les bas champs (déblindage) en fonction de la nature des interactions.

Néanmoins, l'étude en RMN de milieux contenant du fer se révèle complexe du fait de sa nature ferromagnétique. Il est cependant possible de réaliser une expérience RMN pour de faibles quantités de fer (Figure 30).

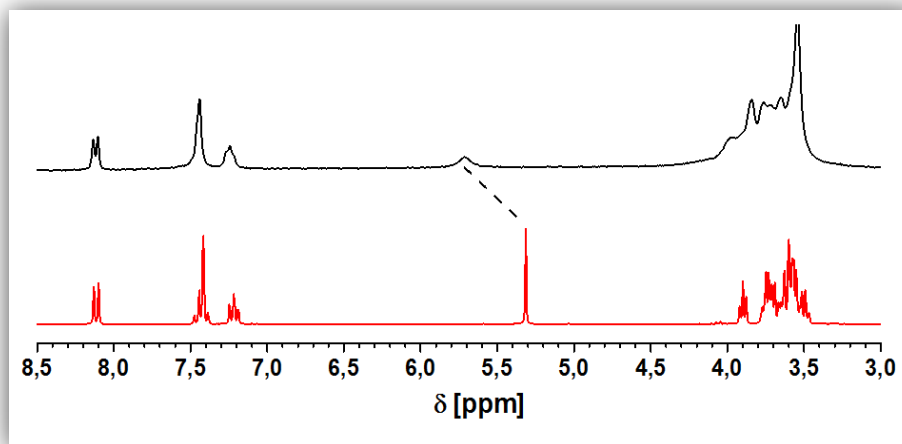


Figure 30: Spectres RMN de CBZ-CE en absence (rouge) et en présence (noir) de 1 équivalent de fer.

Ainsi, par addition d'un équivalent de  $\text{Fe}^{3+}$  à un équivalent de sonde, nous avons constaté, outre la mauvaise qualité du signal, un déplacement conséquent du méthylène en  $\alpha$  du carbonyle vers les bas champs. Ce déblindage du signal est dû à une baisse de la densité électronique aux alentours du méthylène indiquant que la sonde est coordonnée au métal<sup>199,200,201,202,203</sup> via l'oxygène du carbonyle. Cette modification de l'environnement chimique vient corroborer les observations effectuées par spectroscopie infrarouge.

### **III.3.c.ii. Détermination structurale du complexe et rationalisation du phénomène d'extinction de fluorescence.**

Une recristallisation de la sonde dans un mélange eau/acétonitrile a été effectuée et a fourni de fins cristaux transparents de qualité suffisante pour leur analyse par diffraction des rayons X. Cette analyse a permis de déterminer la géométrie de la sonde libre (Figure 31 A). Ainsi la présence d'une liaison hydrogène, entre l'oxygène du carbonyle et le méthylène en  $\alpha$  de l'azote de la fonction amide, a été confirmée. Cette liaison hydrogène est responsable de la présence d'un signal en RMN  $^1\text{H}$  à 3,93 ppm correspondant au méthylène de l'éther-couronne en  $\alpha$  de l'amine de la fonction amide qui se différencie du méthylène en  $\alpha'$ .

<sup>199</sup> Zhang X., Shiraishi Y., Hirai T., *Tetrahedron Lett.*, 49, **2008**, 4178.

<sup>200</sup> Kwon J. Y., Jang Y. J., Lee Y. J., Kim K. M., Seo M. S., Nam W., Yoon J., *J. Am. Chem. Soc.*, 127, **2005**, 10107.

<sup>201</sup> Nonoyama M., Tomita S., Yamasaki K., *Inorg. Chim. Acta*, 12, **1975**, 33.

<sup>202</sup> Bould J., Brisdon B. J., *Inorg. Chim. Acta*, 19, **1976**, 159.

<sup>203</sup> Airoldi C., Dias F. S., De Sá G. F., Espínola J. G., *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 40, **1978**, 1537.

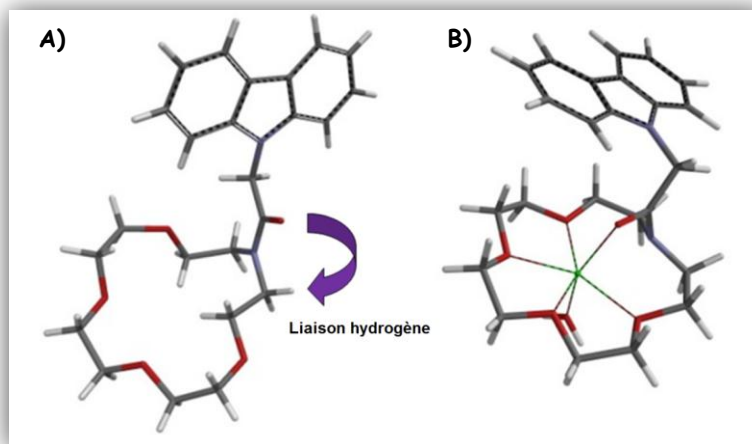


Figure 31: A) Structure DRX de la sonde 14 CBZ-CE libre  
 B) Géométrie optimisée du complexe 14-Fe<sup>3+</sup> par la méthode ab initio 6.31G\*/RHF.

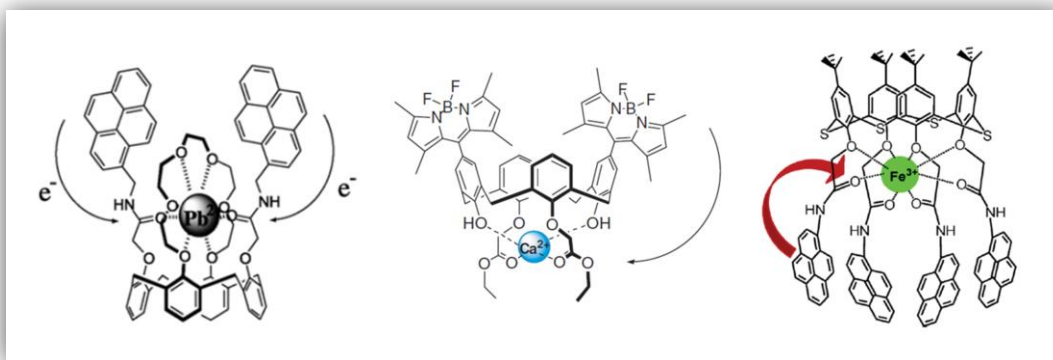
Malgré tous nos efforts, nous n'avons pas pu obtenir des cristaux de la sonde complexée au Fe<sup>3+</sup>, aussi avons nous fait appel à la modélisation moléculaire afin de proposer une géométrie probable du complexe (logiciel Spartan) (Figure 31 B). Pour ce faire, nous avons exploité les données RMN et infrarouges indiquant une participation de l'éther-couronne et du carbonyle. Le métal a donc été coordonné aux 4 oxygènes des fonctions éthers de l'éther-couronne ainsi qu'à une molécule d'eau afin de satisfaire au caractère hexadenté du fer et à sa complexation sous forme de bipyramide à base carrée. Pour le dernier point de coordination, nous avons, dans un premier temps, proposé une interaction cation- $\pi$ <sup>204</sup> avec le noyau aromatique du carbazole. Cependant, cette interaction n'est pas favorisée énergétiquement en raison du manque de flexibilité du système. Aussi, dans un second temps, une liaison avec le carbonyle fut envisagée à l'instar des travaux de Gökel et Al.<sup>205</sup> La géométrie du complexe sonde CBZ-CE / Fe<sup>3+</sup> a pu être optimisée et, montre un changement conformationnel rendu possible par la flexibilité de l'espaceur. Cette flexibilité est indirectement responsable de la diminution de l'intensité de fluorescence.

En effet, la combinaison des données expérimentales concernant l'évolution de l'intensité de fluorescence en fonction de la quantité de fer III ajouté d'une part, et, l'identification des fonctions chimiques mises en jeu dans le phénomène de chélation d'autre part, nous a permis de proposer un mécanisme probable expliquant le phénomène d'extinction de fluorescence.

<sup>204</sup> Takemura H., Sako K., *Tetrahedron*, 46, 2005, 8169.

<sup>205</sup> J. Hu, L.J. Barbour, R. Ferdani, G.W. Gokel, *J. Supramol. Chem.*, 1, 2001, 157.

Ainsi, la conception de la sonde, incluant un fluorophore lié *via* un espaceur méthylénique à une fonction amide chélatrice, trouve des similitudes avec des senseurs fluorescents décrits précédemment dans la littérature<sup>206,207,208</sup> et basés sur l'utilisation de fonctions chélatrices de type amide ou ester (**Figure 32**). Cette littérature décrit un transfert d'électron du fluorophore, donneur d'électrons, vers le carbonyle de la fonction amide coordonnée au métal, déficient en électrons. Ce transfert d'électron photoinduit (PET) dit inverse induit une diminution de l'intensité de fluorescence.



**Figure 32 : Senseurs fonctionnant avec un PET inverse.**<sup>206,207,208</sup>

Cependant, la nature paramagnétique du fer III, avec la présence d'un électron célibataire sur sa couche périphérique ( $3d^5$ ), peut expliquer la diminution de l'intensité de fluorescence suite à la chélation de ce dernier (CHEQ). Cet effet paramagnétique est observable en milieu aqueux uniquement avec le fer III et non pas avec les autres métaux paramagnétiques comme le  $\text{Cu}^{2+}$  ( $3d^9$ ), le  $\text{Cr}^{3+}$  ( $3d^3$ ) ou encore le  $\text{Mn}^{2+}$  ( $3d^5$ ). Cela peut s'expliquer par la proximité spatiale entre l'élément paramagnétique, le fer III, et le fluorophore, générée par la chélation du métal par l'éther-couronne, comme nous l'avons démontré précédemment.

En résumé, la diminution de l'intensité de fluorescence de la sonde **14** résulte très probablement de la combinaison des deux phénomènes. Dans une première gamme de concentration s'étendant de 0 à 600 équivalents de fer III, le phénomène de diminution de fluorescence semble pouvoir être attribué à un PET inverse consécutif à une interaction spécifique entre la sonde fluorescente et le métal, comme en témoigne la linéarité du tracé de Benesi-Hildebrand (**Figure 26 B**). A plus forte concentration en métal, la décroissance de fluorescence s'éloigne du modèle de Benesi-Hildebrand

<sup>206</sup> Lee S. H., Kim J. Y., Kim S. K., Lee J. H., Kim J. S., *Tetrahedron*, 6, **2004**, 5171.

<sup>207</sup> Kim H. J., Kim J. S., *Tetrahedron Lett.*, 47, **2006**, 7051.

<sup>208</sup> Kumar M., Kumar R., Bhalla V., Sharma P. R., Kaur T., Qurishi Y., *Dalton Trans.*, 41, **2012**, 408.

suggérant l'apport d'une nouvelle contribution au phénomène de décroissance de fluorescence pouvant être attribuée à l'effet paramagnétique du fer III.

### III. 3. d. Evaluation de l'influence du groupement carbonylé via la synthèse de l'analogue CBZ-RED.

Afin que le constat du rôle capital de la fonction carbonylée dans le processus de reconnaissance du fer III devienne indiscutable, nous nous sommes attachés à exclure ce groupement carbonylé de l'ossature de la sonde **14** et à reproduire l'étude par fluorescence moléculaire sur la sonde réduite **15**.

#### III. 3. d. i. Synthèse de l'analogue CBZ-RED par réduction de la fonction amide de CBZ-CE.

De fait, le composé réduit **15** a été obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 74% suite à la réaction avec un large excès de complexe borane-THF<sup>209</sup> (Figure 33) dans le THF à reflux sur une période de 12 heures suivie d'une purification sur colonne chromatographique.

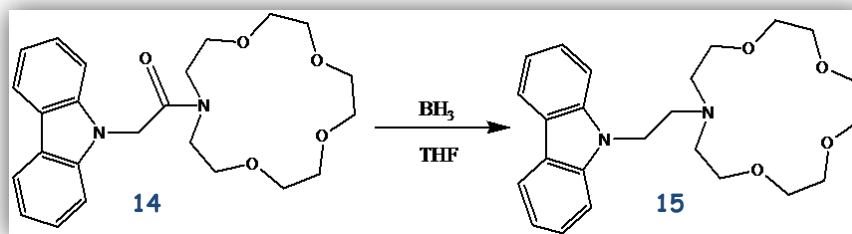


Figure 33: Synthèse de la sonde **15** par réduction de la fonction amide de la sonde **14**.

La caractérisation de **15** par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  montre clairement une disparition du singulet à 5,34 ppm caractéristique du méthylène en  $\alpha$  du carbonyle de la fonction amide au profit de l'apparition de deux nouveaux signaux triplet à 2,92 et 4,41 ppm respectivement assimilés à l'espaceur éthylénique désormais présent dans la molécule. Il est également intéressant de noter que les signaux correspondant aux protons de l'éther-couronne ont également été modifiés par cette étape de réduction. En effet, l'analyse par diffraction des rayons X de cristaux de la sonde CBZ-CE **14** a mis en évidence la présence d'une liaison hydrogène induisant une perte de symétrie de la molécule. Dès le carbonyle réduit, le profil RMN  $^1\text{H}$  (Figure 34) illustre le retour de la symétrie dans

<sup>209</sup> Li C., Wong W.-T., *Tetrahedron Lett.*, 45, 2004, 6055.

le motif éther-couronne avec notamment la présence d'un triplet d'intégration 4 à 2,73 ppm des méthylènes en alpha de l'azote.

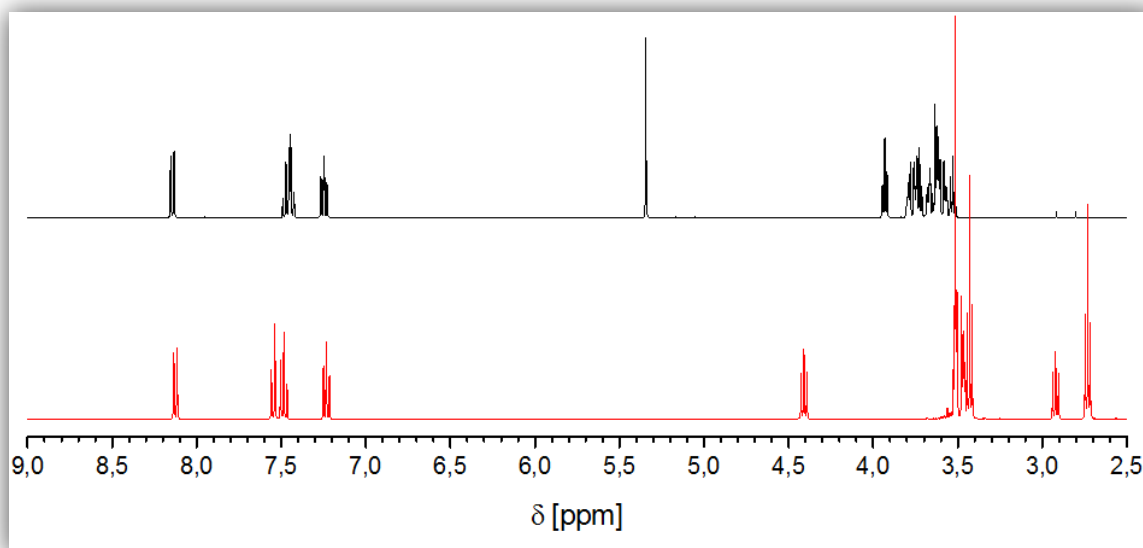


Figure 34: Spectres RMN de la sonde CBZ-CE 14 (haut) et de la sonde CBZ-RED 15 (bas).

### *III.3.d.ii. Etude de la sonde CBZ-RED par spectroscopie ultraviolette.*

L'étude des variations du spectre ultraviolet du composé réduit **15** en fonction du pH de la solution aqueuse révèle des modifications significatives suite à l'absence de délocalisation des électrons du doublet non liant de l'azote de l'éther-couronne. Ces changements se visualisent par un accroissement de la bande centrée sur 266 nm et une diminution de la bande centrée sur 291 nm à mesure que le pH décroît (Figure 35). Nous avons utilisé ces évolutions dans l'absorbance afin de déterminer le pKa de l'amine tertiaire de l'éther-couronne en traçant le rapport entre l'absorbance à 266 nm et celle à 291 nm en fonction du pH de la solution. Il en résulte une courbe à laquelle nous avons appliqué la méthode des tangentes afin de déterminer graphiquement une valeur de pKa de 7,8 en accord avec la littérature.

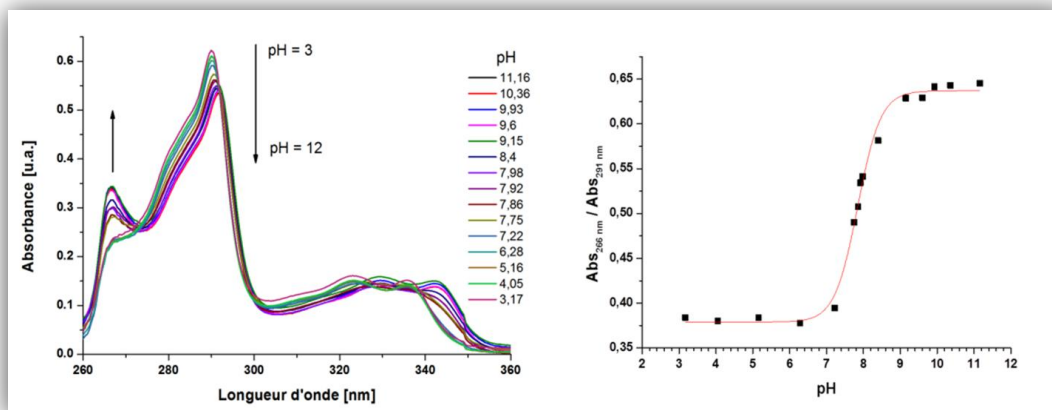


Figure 35: Influence du pH sur le spectre ultraviolet de la sonde CBZ-RED.

Afin de conserver les propriétés de chélation du doublet non liant de l'azote de l'éther-couronne et de supprimer les interactions électrostatiques potentielles entre l'azote protoné et un cation métallique, nous avons opté pour l'utilisation d'un tampon.

### III.3.d.iii. Etude des propriétés de reconnaissance spécifique en milieu aqueux de CBZ-RED par spectroscopie de fluorescence moléculaire.

L'étude du composé CBZ-RED sera menée à un pH alcalin de 9 grâce à l'utilisation d'une solution tamponnée de tris hydroxyméthylaminométhane (« tris ») à 0,1 molaire. Une étude similaire à celle réalisée pour CBZ-CE (Figure 36) a donc été entreprise dans ces conditions.

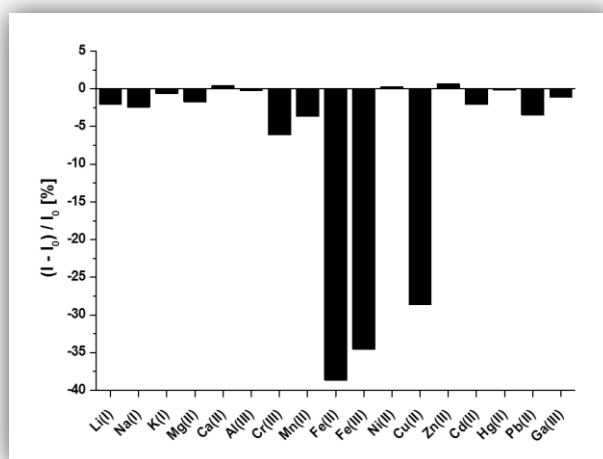


Figure 36: Modification du signal de fluorescence de la sonde 14 ( $0,5 \mu\text{M}$ ,  $\lambda_{\text{ex}}=292 \text{ nm}$ ) enregistré en milieu aqueux tamponné (pH=9) suite à l'ajout de 200 équivalents de divers métaux sous forme de perchlorates.

On observe très clairement sur la **Figure 36** des baisses conséquentes de fluorescence pour le fer II, le fer III et le cuivre II induisant une perte de sélectivité vis à vis du fer III. Celle-ci consécutive à la perte du groupement carbonyle confirme de nouveau le rôle capital de cette fonction dans la construction de la sonde **14**.

De manière similaire à la sonde CBZ-CE, les limites de détection, de quantification et les constantes de complexation de la sonde CBZ-RED pour le fer III, le fer II et le cuivre II ont été estimées. Les valeurs ont été regroupées dans le tableau ci dessous.

	Limites de détection	Limites de quantification	Constantes de complexation
Cu <sup>2+</sup>	3,7.10 <sup>-6</sup> (207 ppb)	1,2.10 <sup>-5</sup> (683 ppb)	3,7 ± 0,1.10 <sup>3</sup>
Fe <sup>2+</sup>	4,8.10 <sup>-6</sup> (269 ppb)	1,6.10 <sup>-5</sup> (888 ppb)	4,8 ± 0,2.10 <sup>3</sup>
Fe <sup>3+</sup>	4,2.10 <sup>-6</sup> (235 ppb)	1,4.10 <sup>-6</sup> (775 ppb)	4,2± 0,2.10 <sup>3</sup>

**Tableau 5 : Récapitulatif des limites de détection, de quantification et des constantes de complexation de la sonde CBZ-RED.**

La sonde CBZ-RED présente une affinité inférieure pour le fer III par rapport à la sonde CBZ-CE qui, pour rappel, possède une limite de détection de 140 ppb. De plus, la diminution de l'intensité de fluorescence pour les cations Fe<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup> et Cu<sup>2+</sup> obtenue pour la sonde CBZ-CE indique une perte de sélectivité flagrante rendant les applications potentielles difficiles.

En conclusion, nous avons synthétisé avec succès, grâce à l'emploi des micro-ondes, une nouvelle sonde fluorescente (CBZCE) opérant en milieu aqueux ne nécessitant pas l'adjonction d'un tampon et répondant exclusivement à la présence de fer III à une concentration de 140 ppb (140 µg/L). La géométrie du complexe sonde / fer III a également été élucidée et a indiqué que la flexibilité du bras espaceur permettait une bonne coordination avec le métal permettant un transfert d'électrons photoinduit du carbazole vers le carbonyle. Cette sonde s'impose donc comme un outil analytique de choix et sera prochainement mise en application au laboratoire sur échantillons réels.



#### ***IV. Application des principes de biomimétiques à la conception d'une sonde fluorescente: CBZ-DFO.***

##### ***IV.1. La déféroxamine B, un sidérophore naturel.***

Afin d'augmenter la sensibilité de nos sondes fluorescentes, nous nous sommes proposés de faire évoluer notre système en substituant l'unité chélatante aza-15-couronne-5 par un sidérophore d'origine biologique, la déféroxamine B (DFO-B), possédant une forte affinité pour le fer III. En effet, ce sidérophore est bien répertorié pour former des complexes stables avec le fer ferrique avec une grande constante d'affinité<sup>210,211</sup> de l'ordre de  $10^{30}$ . Cette sélectivité accrue est due à la présence sur un squelette carboné flexible de trois fonctions acides hydroxamiques pouvant s'ordonner dans l'espace afin de former un octaèdre lors de la complexation avec le cation  $Fe^{3+}$ .

##### ***IV.2. Synthèse de la sonde CBZ-DFO par irradiation micro-onde.***

La synthèse de la cible **16** contenant la déféroxamine B (DFO-B) comme unité complexante, a été envisagée par analogie avec l'étude antérieure par le biais du fluorure d'acyle **13** (Figure 37). Pour ce faire, le sel de mésylate de la DFO-B, le fluorure d'acyle carbazolique **13** et la triéthylamine sont dissous dans le DMF puis irradiés sous champ micro-onde à 80°C pendant 1 heure. L'évaporation du solvant laisse une poudre blanche insoluble dans la plupart des solvants organiques à l'exception du DMSO limitant les possibilités de purification du composé. Aussi, le résidu solide est-il dissous dans un minimum de DMSO à chaud avant d'être versé dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N.

<sup>210</sup> Isied S. S., Kuo G., Raymond K. N., *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 1976, 1763.

<sup>211</sup> Schwarzenbach G., Schwarzenbach K., *Helv. Chim. Acta*, 46, 1963, 1390.

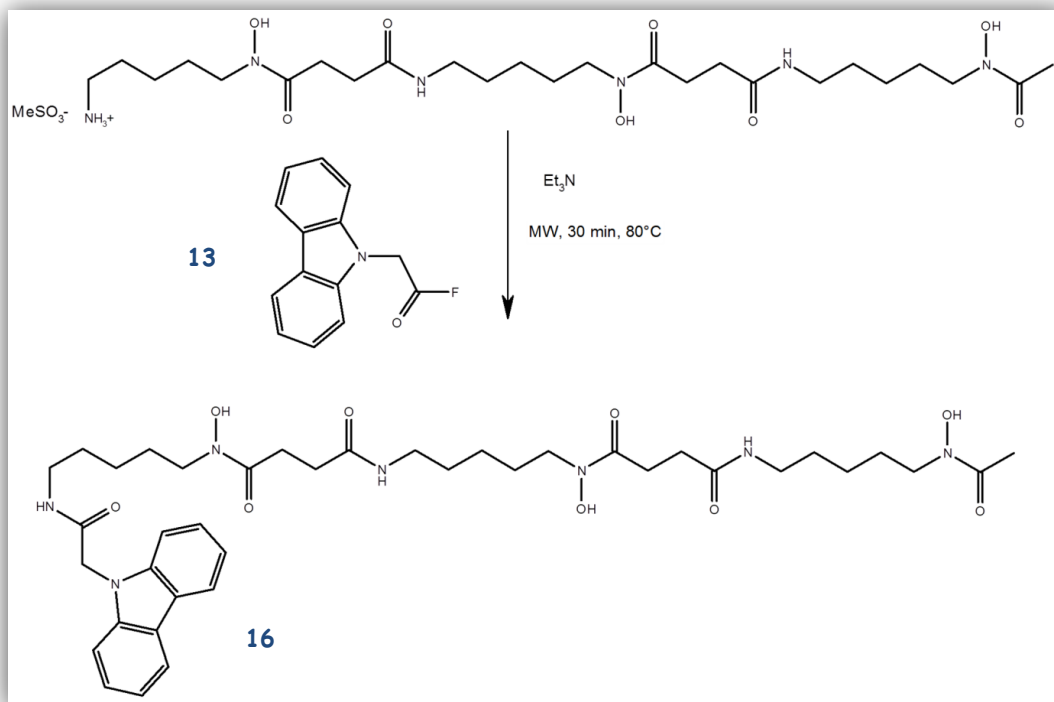


Figure 37: Synthèse de la sonde biomimétique CBZ-DFO par irradiation micro-ondes.

La pureté du produit est estimée par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H dans le DMSO (Figure 38). En effet, le spectre indique que le signal correspondant au méthylène en alpha de l'amine terminale de la DFO-B subit un déblindage de 2,76 à 3,06 ppm après le greffage sur le fluorophore comme reporté dans la littérature par Su et al.<sup>212</sup> De plus, le signal du méthylène du fluorure d'acyle initialement présent à 5,80 ppm disparaît complètement au profit d'un nouveau signal à 5,00 ppm ne pouvant être attribué à l'hydrolyse du fluorure d'acyle en acide carboxylique ( $\delta$  CH<sub>2</sub>COOH = 5,23 ppm). La spectrométrie de masse confirme également le greffage de la DFO-B sur le carbazole grâce à la présence de pics à [M+Na]<sup>+</sup> et [M+Fe-2H]<sup>+</sup>. Ce dernier pic confirme si besoin était l'affinité de la molécule pour le fer.

<sup>212</sup> Su B.-L., Moniotte N., Nivarlet N., Tian G., Desmet J., *Pure Appl. Chem.*, 82, 2010, 2199.

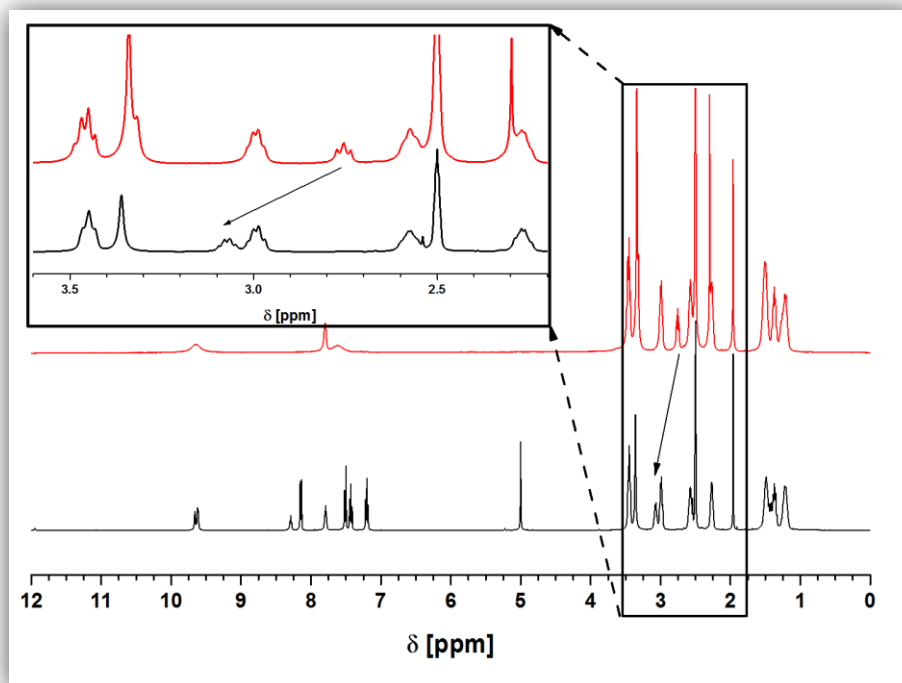
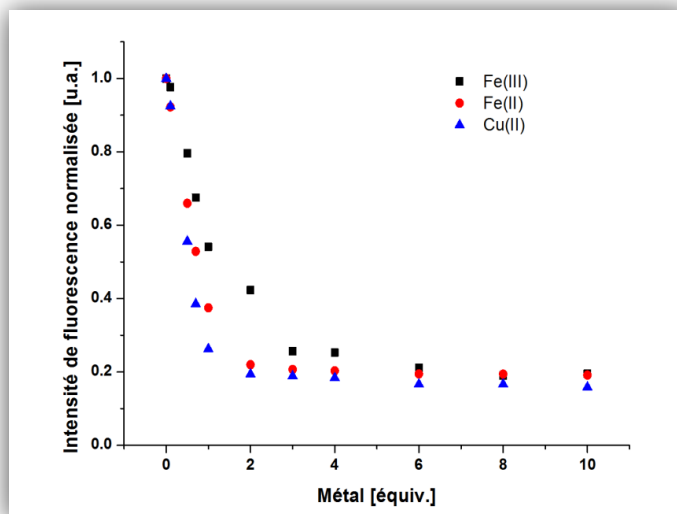


Figure 38 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  dans le DMSO de la déféroxamine B (haut) et de la sonde CBZ-DFO (bas).

### *IV.3. Etudes des propriétés de complexation de la sonde CBZ-DFO envers les cations métalliques.*

La faible solubilité de la sonde dans l'eau et les solvants organiques représente un problème majeur à son étude spectroscopique. Néanmoins, nous sommes parvenus à la solubiliser dans le méthanol à de faibles concentrations puis, la solution ainsi obtenue a été diluée jusqu'à l'obtention d'une concentration finale de  $2 \cdot 10^{-7} \text{M}$ .

L'analyse fluorimétrique de la sonde en milieu méthanolique indique une forte diminution de l'intensité de fluorescence en présence des cations paramagnétiques que sont le  $\text{Fe}^{2+}$ , le  $\text{Fe}^{3+}$  et le  $\text{Cu}^{2+}$ . Pour illustrer cette baisse, l'ajout d'un équivalent de sel de perchlorate de  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  induit une baisse de 62%, 45%, 74% respectivement. Cette baisse de fluorescence s'accroît suite à l'ajout d'un excès de métal jusqu'à l'obtention d'un plateau (**Figure 39**) à partir de quatre équivalents.



**Figure 39** : Diminution de l'intensité de fluorescence de la sonde CBZ-DFO ( $2.10^{-7}M$  ;  $\lambda_{ex} = 232$  nm) dans le méthanol suite à l'ajout de perchlorates de métaux ( $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Cu^{2+}$ ).

En revanche, il est intéressant de noter que les autres cations paramagnétiques comme le  $Mn^{2+}$  et le  $Cr^{3+}$  n'induisent aucun changement de l'intensité de fluorescence de la sonde laissant à penser que l'extinction de fluorescence n'est pas due à une désexcitation par croisement intersystème (effet paramagnétique). De plus, les cations  $Al^{3+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Cr^{2+}$  et  $Ga^{3+}$  ne provoquent pas de modification du signal fluorescent. Cette insensibilité de la sonde vis à vis de ces métaux peut s'expliquer par la non complexation de ces derniers par le sidérophore.

L'analyse de la décroissance de l'intensité de fluorescence suite à la titration de la sonde CBZ-DFO par le fer II et le cuivre II montre une grande similarité (**Figure 40** et **Figure 41**). En effet, nous pouvons très clairement observer une décroissance rapide de l'intensité du signal jusqu'à un équivalent de métal puis l'arrivée d'un plateau pour un excès de cation métallique. Ces deux comportements tendent à indiquer une stœchiométrie 1 :1 comme indiquée dans la littérature.<sup>213,214</sup> De plus, l'analyse de la décroissance de l'intensité de fluorescence par des méthodes de régression non-linéaire basées sur le modèle 1 :1 nous a permis d'obtenir des points théoriques très proches des points expérimentaux et nous a également permis d'estimer des constantes d'extinction de fluorescence de l'ordre de  $5,9.10^7$  pour le fer II et de  $5,8.10^8$  pour le cuivre II. Ces constantes sont 4 à 5 ordres de grandeur supérieures à celles obtenues précédemment avec la sonde CBZ-CE, ce qui est probablement dû à la plus grande flexibilité de l'ionophore et à la présence de 3 fonctions

<sup>213</sup> Zhou L.-L., Sun H., Zhang X.-H., Wu S.-K., *Spectrochim. Acta A*, 61, **2005**, 61.

<sup>214</sup> Huo F.-J., Su J., Sun Y.-Q., Yin C.-X., Tong H.-B., Nie Z.-X., *Dyes Pigm.*, 86, **2010**, 50.

chélatrices bidentées spécifiques, permettant d'adapter la morphologie de l'ionophore afin de satisfaire une coordination octaédrique.

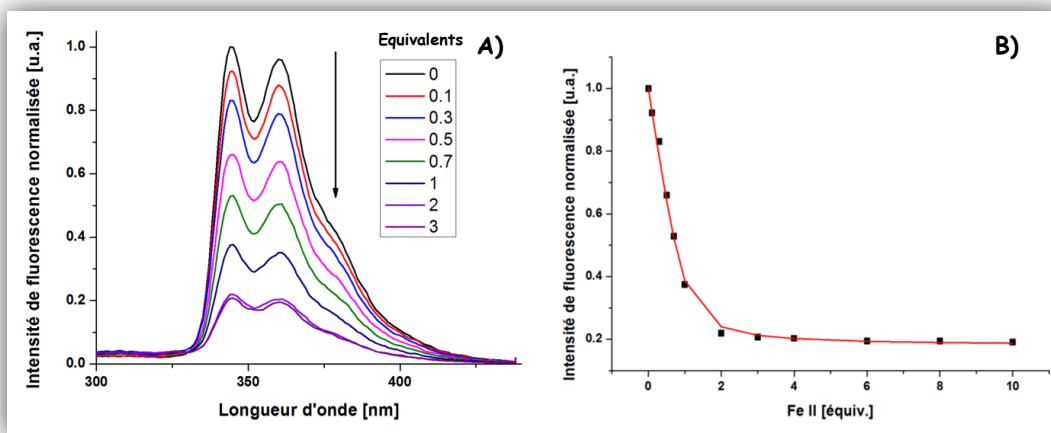


Figure 40 : A) Emission de fluorescence de la sonde 16 ( $2 \cdot 10^{-7} M$  ;  $\lambda_{ex} = 232$  nm) en présence de fer II dans le méthanol. B) Suivi de la décroissance de fluorescence expérimentale à 345 nm (points) et théorique (ligne rouge).

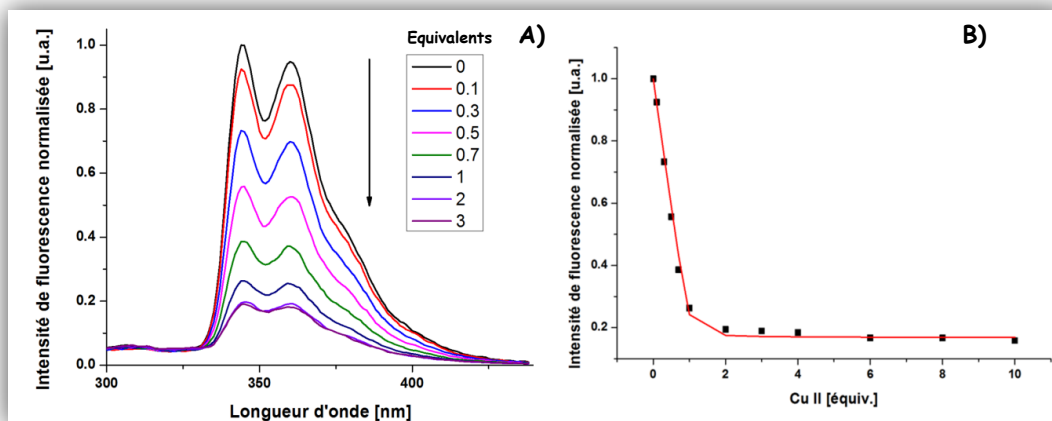


Figure 41 : A) Emission de fluorescence de la sonde 16 ( $2 \cdot 10^{-7} M$  ;  $\lambda_{ex} = 232$  nm) en présence de cuivre II dans le méthanol. B) Suivi de la décroissance de fluorescence expérimentale à 345 nm (points) et théorique (ligne rouge).

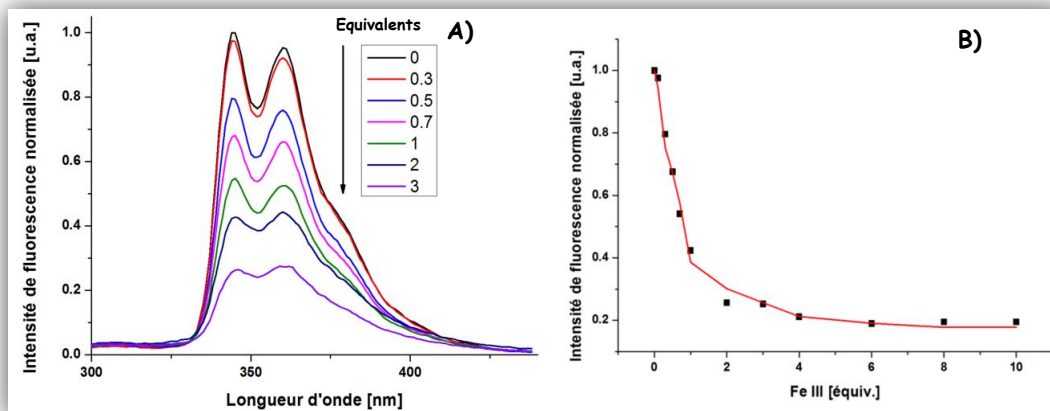


Figure 42 : A) Emission de fluorescence de la sonde 16 ( $2.10^{-7}M$  ;  $\lambda_{ex} = 232$  nm) en présence de fer III dans le méthanol. B) Suivi de la décroissance de fluorescence expérimentale à 345 nm (points) et théorique (ligne rouge).

Comme nous l'avions escomptée lors de la conception de la sonde, cette dernière répond également à l'addition de perchlorate de fer III avec une baisse de l'intensité de fluorescence de 74% après addition de seulement trois équivalents de fer III (Figure 42). Cette baisse de fluorescence est moins rapide que celle observée pour le fer II et le cuivre II, mais reste tout de même importante suite à l'ajout de 3 équivalents de fer III (74% de baisse). L'analyse de la décroissance de fluorescence suite à la titration de la sonde CBZ-DFO par le perchlorate de fer III a été analysée par régression non linéaire, et a permis de mettre en évidence une stœchiométrie 1:1 avec une constante d'extinction de fluorescence de  $9,2.10^6$ . La relation de Benesi-Hildebrand n'a pas pu être utilisée dans le cadre de cette étude car le postulat de départ de la méthode stipule que le composé invité (ici le cation métallique) doit être en concentration nettement supérieure à celle du composé hôte (ici la sonde CBZ-DFO) afin de pouvoir être négligé.

Par la suite, nous avons cherché à optimiser les paramètres de détection de la sonde en déterminant notamment la zone de linéarité. Ainsi, le tracé de l'intensité de fluorescence de la sonde en fonction de sa concentration nous a permis de définir une concentration minimale limite de  $7.10^{-8}$  M. A partir de là, nous avons pu déterminer les limites de détection et de quantification de notre sonde ANT-CE (Tableau 6).

	Limites de détection	Limites de quantification	Constantes de complexation
Cu <sup>2+</sup>	1,05.10 <sup>-8</sup> M (0,59 ppb)	3,50.10 <sup>-8</sup> M (1,96 ppb)	5,8 ± 1,2.10 <sup>8</sup>
Fe <sup>2+</sup>	1,05.10 <sup>-8</sup> M (0,59 ppb)	3,50.10 <sup>-8</sup> M (1,96 ppb)	5,9 ± 1,2.10 <sup>7</sup>
Fe <sup>3+</sup>	2,10.10 <sup>-8</sup> M (1,18 ppb)	6,99.10 <sup>-8</sup> M (3,91 ppb)	9,2 ± 1,8.10 <sup>6</sup>

Tableau 6 : Récapitulatif des limites de détection et de quantification et des constantes de complexation de la sonde CBZ-DFO.

L'excellente limite de détection obtenue pour la sonde CBZ-CE envers le fer III (1,18 ppb) laisse entrevoir son utilisation en lieu et place de techniques plus « lourdes » d'analyse de métaux que sont l'ICP-optique et l'absorption atomique à four graphite (GF-AAS) dont les limites de détection sont respectivement de l'ordre du ppb et du dixième de ppb. Cette perspective vient confirmer l'intérêt de l'utilisation de la spectroscopie de fluorescence moléculaire et de l'élaboration de nouvelles sondes fluorescentes dans l'analyse de traces de métaux.

#### IV.4. Mécanisme d'extinction de fluorescence.

La diminution de l'intensité de fluorescence observée lors de l'ajout de Fe<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup>, Cu<sup>2+</sup> à la sonde CBZ-DFO en milieu méthanolique peut être expliquée via un mécanisme de transfert d'électron photoinduit mettant en jeu un donneur (DFO-B) et un accepteur (Carbazole) d'électron (**Figure 43**). Ainsi, à l'état fondamental, l'orbitale HO de la déféroxamine se trouve à un niveau énergétique inférieur à l'orbitale HO du carbazole. Cette configuration ne permet pas de transfert d'électron de la DFO-B vers le carbazole, aussi, lors de l'excitation photochimique du fluorophore par un rayonnement UV un électron de la HO du carbazole va être transféré sur la BV. Le retour de cet électron à son état fondamental se fait par émission d'un photon sous forme de fluorescence.

Dès que l'ionophore DFO-B se lie à un métal, l'énergie de l'orbitale HO augmente et dépasse le niveau de l'HO du fluorophore permettant ainsi un transfert d'électron de l'ionophore au fluorophore. Ce transfert d'électron empêche l'électron de la BV du fluorophore de dissiper son énergie par émission d'un signal fluorescent. A la place, l'énergie sera dissipée dans le milieu sous forme de chaleur.

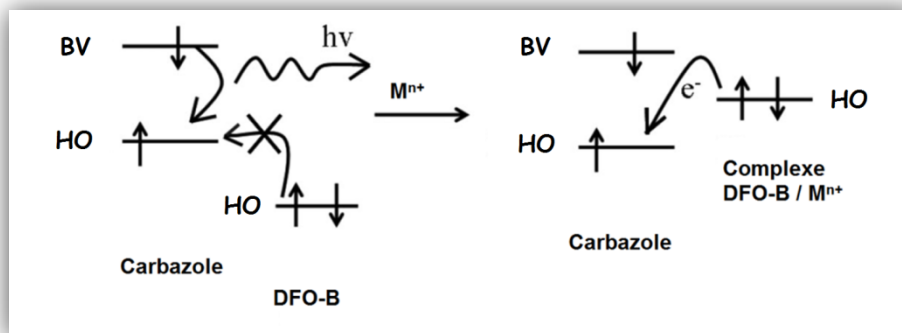


Figure 43: Représentation schématique<sup>212</sup> de la baisse d'émission de fluorescence de la sonde CBZ-DFO suite à l'ajout d'un métal  $M^{n+}$ .

En conclusion, malgré une faiblesse dans la sélectivité, la sonde CBZ-DFO présente d'excellentes limites de détection de l'ordre du ppb permettant de rivaliser avec l'analyse de cation par ICP-AES. Le manque de sélectivité entre le fer III et le fer II peut être contourné par l'utilisation de la sonde pour la détection de fer ferrique dans des échantillons préalablement traités par digestion acide. En effet, suite à ce procédé, la totalité du fer ferreux va être oxydée en fer ferrique éliminant de fait un des problèmes de sélectivité. Le second interférant, le cuivre II, devra quant à lui être éliminé de la matrice par des méthodes chromatographiques sur des résines échangeuses d'ions comme nous le verrons au **Chapitre 3**, afin de pouvoir utiliser au maximum le potentiel de détection de la sonde CBZ-DFO.



## ***Conclusion et perspectives du chapitre 2.***

Dans ce chapitre, nous avons présenté l'élaboration, la synthèse (à partir de composés commerciaux abordables) et l'étude de nouveaux fluoroionophores en vue de la détection sélective du fer ferrique en solution. Dans un premier temps, nous avons amplement amélioré, via l'utilisation des ultrasons de puissance, l'accès au ditosylate du triéthylène glycol, synthon de base dans la synthèse de l'ionophore aza-15-couronne-5. Puis, nous avons employé l'aza-15-couronne-5 comme ionophore dans la synthèse de trois sondes fluorescentes comportant des fluorophores différents à savoir un groupement anthracène lié à l'ionophore par réaction de cycloaddition de Huisgen (ANT-CE), un groupement carbazole lié à l'éther-couronne via un pont méthylène amide (CBZ-CE) et enfin un groupement carbazole lié à l'entité chélatrice via un pont éthylénique (CBZ-RED).

Dans un second temps, des études par spectroscopie de fluorescence moléculaire ont été menées à bien sur ces composés et ont démontré une remarquable sélectivité de la sonde CBZ-CE envers le fer ferrique. De plus, cette sonde s'est révélée opérationnelle en milieu aqueux et indépendante du pH de la solution permettant de détecter du fer à des concentrations de l'ordre de  $2,5 \mu\text{M}$  soit 140 ppb. L'interaction supramoléculaire entre la sonde CBZ-CE et l'ion ferrique a été mise à jour grâce à l'emploi des spectroscopies infrarouge et de résonance magnétique nucléaire  $^1\text{H}$  et a abouti à un modèle géométrique de complexation par modélisation moléculaire. La synthèse et l'étude par fluorescence moléculaire d'une sonde induite, réduite sur la partie carbonyle, CBZ-RED ont permis de valider ce modèle.

Dans un troisième temps, soutenus par ce résultat très positif, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'une nouvelle sonde bio-inspirée conservant le carbazole comme fluorophore et incorporant comme ionophore un sidérophore naturel, la déféroxamine B. Cette dernière sonde (CBZ-DFO) a montré des capacités de détection supérieures à la sonde CBZ-CE notamment grâce à une constante de complexation estimée à  $9,2 \cdot 10^6$  soit environ 1300 fois plus élevée que dans le cas de CBZ-CE et des limites de détection de l'ordre du ppb. Cependant, cette sonde se révèle être peu soluble dans la plupart des solvants, et également sensible à d'autres cations comme le cuivre II et le fer II, limitant, de fait, son utilisation sur des matrices non préparées. Toutefois, ces limitations peuvent être contournées par l'emploi d'une digestion acide des échantillons à doser suivi d'une purification des analytes par chromatographie afin d'éliminer le cuivre.

En perspective, nous prévoyons d'utiliser la sonde la plus performante, à savoir CBZ-CE, dans la mesure par spectroscopie de fluorescence moléculaire de la quantité de fer III présent dans les fractions hydrosolubles des particules atmosphériques. Cette mesure, couplée à l'ICP-MS, permettra de déterminer la part de fer sous forme ferrique et ferreux (spéciation) dans des échantillons de particules collectées dans le cadre du programme AEROCARACTOX financé par l'ANSES.

De plus, l'utilisation de sonde contenant un ionophore biomimétique (CBZ-DFO) s'étant révélée particulièrement sensible pour la détection du fer III, il convient de persévérer dans cette voie en élaborant de nouveaux senseurs biomimétiques et en évaluant leur sélectivité. Pour ce faire il serait intéressant d'inclure dans l'architecture des futures sondes un groupement fortement hydrosoluble pour augmenter le potentiel d'applicabilité.

**Bibliographie du chapitre 2.**

101. Gutsche C.D., *Calixarenes revisited*, **1998**, RSC Cambridge.
102. Izatt R. M., Bradshaw S. A., Nielson S. A., Lamb J. D., Christensen J. J., *Chem. Rev.*, **85**, **1985**, 271.
103. Pearson R. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, **1963**, 35533.
104. Hancock R. D., Martell A. E., *Chem. Rev.*, **89**, **1989**, 1875.
105. <http://www.sigmaaldrich.com>.
106. Maeda H., Furuishi S., Nakatsuji Y., Okahara M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, **1983**, 212.
107. Delaviz Y., Gibson H. W., *Macromolecules*, **25**, **1992**, 18.
108. Gibson H. W., Nagvekar D. S., Yamaguchi N., Wang F., Bryant W. S., *J. Org. Chem.*, **62**, **1997**, 4798.
109. Krakowiak K. E., Bradshaw J. S., Zamecka-Krakowiak D. J., *Chem. Rev.*, **89**, **1989**, 929.
110. Glenney M. W., Van de Water L. G. A., Vere J. M., Blake A. J., *Polyhedron*, **25**, **2006**, 599.
111. 78€ / 10 g <http://www.sigmaaldrich.com>.
112. Trotta F., Martina K., Robaldo B., Barge A., Cravotto G., *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **57**, **2007**, 3.
113. Doan N. N., Le T. N., Nguyen H. C., Hansen P. E., Duus F., *Molecules*, **12**, **2007**, 2080.
114. Mason T. J., Lorimer J. P., *Applied Sonochemistry*, **2002**, Wiley-VCH.
115. Lim K. S., Barigou M., *Ind. Eng. Chem. Res.*, **44**, **2005**, 3312.
116. Pétrier C., Lamy M.F., Franconny A., Benahcene A., David B., Renaudin V., Gondrexon N., *J. Phys. Chem.*, **98**, **1994**, 10514.
117. Moholkar V. S., Kumar P. S., Pandit A. B., *Ultrason. Sonochem.*, **6**, **1999**, 53.
118. Kelkar M. A., Gogate P. R., Pandit A. B., *Ultrason. Sonochem.*, **15**, **2008**, 188.
119. Flint E. B., Suslick K. S., *Science*, **247**, **1990**, 1439.
120. Margulis M. A., *Ultrason. Sonochem.*, **1**, **1994**, 587.
121. Margulis M. A., Margulis I. M., *Ultrason. Sonochem.*, **6**, **1999**, 15.
122. Margulis M. A., Margulis I. M., *Ultrason. Sonochem.*, **9**, **2002**, 1.
123. Suslick K. S., Doktycz S. J., Flint E. B., *Ultrasonics*, **28**, **1990**, 280.
124. Lepoint-Mullie F., De Pauw D., Lepoint T., *Ultrason. Sonochem.*, **3**, **1996**, 73.
125. Neppiras E. A., *Phys. Rep.*, **61**, **1980**, 159.
126. Patterson T. S., J. Frew, *J. Chem. Soc., Trans.*, **89**, **1906**, 332.
127. Sekera V. C., Marvel C. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, **1933**, 345.
128. Kabalka G. W., Varma M., Varma R. S., *J. Org. Chem.*, **51**, **1986**, 2386.
129. Fiche toxicologique FT85 « pyridine », INRS, **2011**.
130. Ouchi M., Inoue Y., Liu Y., Nagamune S., Nakamura S., Wada K., Hakushi T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, **1990**, 1260.
131. Yoshida Y., Sakakura Y., Aso N., Okada S., Tanabe Y., *Tetrahedron*, **55**, **1999**, 2183.
132. Ouchi M., Inoue Y., Liu Y., Nagamune S., Nakamura S., Wada K., Hakushi T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, **1990**, 1260.
133. Börjesson L., Welch C. J., *Acta Chem. Scand.*, **45**, **1991**, 621.
134. Keegstra E. M. D., Zwikker J. W., Roest M. R., Jenneskens L. W., *J. Org. Chem.*, **57**, **1992**, 6678.
135. Danjou P.-E., Wallyn D., Cazier-Dennin F., Delattre F., *Ultrason. Sonochem.*, **19**, **2012**, 1201.
136. Maeda H., Furuishi S., Nakatsuji Y., Okahara M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, **1983**, 212.
137. Kotkar R. M., Desai P. B., Srivastava A. K., *Sensor. Actuat. B-Chem.*, **124**, **2007**, 90.
138. Kotkar R. M., Srivastava A. K., *Supramol. Chem.*, **20**, **2008**, 545.
139. Ross T. M., Moubaraki B., Batten S. R., Murray K. S., *Dalton Trans.*, **41**, **2012**, 2571.
140. Akkaya E. U., Huston M. E., Czarnik A. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, **1990**, 3590.
141. Huston M. E., Engleman C., Czarnik A. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, **1990**, 7054.
142. Shiraishi Y., Tokitoh Y., Nishimura G., Hirai T., *Org. Lett.*, **7**, **2005**, 2611.
143. De Silva A. P., De Silva S. A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1709.
144. Mallard I., Landy D., Bouchemal N., Fourmentin S., *Carbohydr. Res.*, **346**, **2011**, 35.
145. Shiraishi Y., Kohno Y., Hirai T., *J. Phys. Chem. B*, **109**, **2005**, 19139.
146. Ocak U., Ocak M., Basoglu A., Parlayan S., Basaran D., Alp H., Kantekin H., *Polyhedron*, **29**, **2010**, 1069.
147. Hsieh Y.-C., Chir J.-L., Wu H.-H., Chang P.-S., Wu A.-T., *Carbohydr. Res.*, **344**, **2009**, 2236.

148. Kolb H. C., Finn M. G., Sharpless K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, **2001**, 2004.
149. Iha R. K., Wooley K. L., Nystrom A. M., Burke D. J., Kade M. J., Hawker C. J., *Chem. Rev.*, **109**, **2009**, 5620.
150. *Chem. Soc. Rev.*, issue 4, **2010**, Consacré entièrement à la « click chemistry ».
151. Moses J. E., Moorhouse A. D., *Chem. Soc. Rev.*, **36**, **2007**, 1249.
152. Huisgen R., *Angew. Chem. int. Ed.*, **75**, **1963**, 604.
153. Rostovtsev V. V., Green L. G., Fokin V. V., Sharpless K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, **2002**, 2596.
154. Tornøe C. W., Christensen C., Meldal M., *J. Org. Chem.*, **67**, **2002**, 3057.
155. Amblard F., Cho J. H., Schinazi R. F., *Chem. Rev.*, **109**, **2009**, 4207.
156. Liu X., Yang X., Peng H., Zhu C., Cheng Y., *Tetrahedron Lett.*, **52**, **2011**, 2295.
157. Chen Y.-B., Wang Y.-J., Lin Y.-J., Hu C.-H., Chen S.-J., Chir J.-L., Wu A.-T., *Carbohydr. Res.*, **345**, **2010**, 956.
158. Hsieh Y.-C., Chir J.-L., Wu H.-H., Chang P.-S., Wu A.-T., *Carbohydr. Res.*, **344**, **2009**, 2236.
159. Mallard-Favier I., Blach P., Cazier F., Delattre F., *Carbohydr. Res.*, **344**, **2009**, 161.
160. David O., Maisonneuve S., Fang Q., Xie J., *Tetrahedron Lett.*, **48**, **2007**, 6527.
161. Xie F., Sivakumar K., Zeng Q., Bruckman M. A., Hodges B., Wang Q., *Tetrahedron*, **64**, **2008**, 2906.
162. Jin Y., Zhu J., Zhang Z., Cheng Z., Zhang W., Zhu X., *Eur. Polym. J.*, **44**, **2008**, 1743.
163. Ast S., Müller H., Flehr R., Klamroth T., Walzb B., Holdt H.-J., *Chem. Commun.*, **47**, **2011**, 4685.
164. Tamanini E., Rigby S. E. J., Motevalli M., Todd M. H., Watkinson M., *Chem. Eur. J.*, **15**, **2009**, 3720.
165. Gatto V. J., Arnold K. A., Viscariello A. M., Miller S. R., Morgan C. R., Gokel G. W., *J. Org. Chem.*, **51**, **1986**, 5373.
166. Cragg P. J., *A Practical Guide to Supramolecular Chemistry*, **2005**, John Wiley & Sons, Ltd.
167. Mallard I., Landy D., Bouchemal N., Fourmentin S., *Carbohydr. Res.*, **346**, **2011**, 35.
168. Pizey J. S., *Synthetic Reagents*; **1974**, Wiley.
169. Pearson A. J., Roush W. R., *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*, **1999**, Wiley.
170. Kuwajima I., Urabe H., *Organic Syntheses*, **1993**, Wiley.
171. De Luca L., Giacomelli G., Porcheddu A., *Org. Lett.*, **4**, **2002**, 553.
172. Bria M., Bigot J., Cooke G., Lyskawa J., Rabani G., Rotello V. M., Woisel P., *Tetrahedron*, **65**, **2009**, 400.
173. Attention, les perchlorates sont des composés potentiellement explosifs. A manipuler avec précautions.
174. Tamanini E., Katewa A., Sedger L. M., Todd M. H., Watkinson M., *inorg. Chem.*, **48**, **2009**, 319.
175. Hsieh Y.-C., Chir J.-L., Wu H.-H., Chang P.-S., Wu A.-T., *Carbohydr. Res.*, **344**, **2009**, 2236.
176. Knölker H.-J., Reddy K. R., *Chem. Rev.*, **102**, **2002**, 4303.
177. Roy J., Jana A. K., Mal D., *Tetrahedron*, **68**, **2012**, 6099.
178. Lo S.-C., Burn P. L., *Chem. Rev.*, **107**, **2007**, 1097.
179. Meng Q., Su W., He C., Duan C., *Talanta*, **97**, **2012**, 456.
180. Wang H.-Y., Zhang X.-X., Shi J.-J., Chen G., Xiao-Ping Xu, Shun-Jun Ji, *Spectrochim. Acta A*, **93**, **2012**, 343.
181. Clulow A. J., Burn P. L., Meredith P., Shaw P. E., *J. Mater. Chem.*, **22**, **2012**, 12507.
182. Tran-Van F., Henri T., Chevrot C., *Electrochim. Acta*, **47**, **2002**, 2927.
183. Barata P. D., Costa A. I., Prata J. V., *React. Funct. Polym.*, **72**, **2012**, 627.
184. Ravindranath R., Ajikumar P. K., Bahulayan S., Hanafiah N. M., Baba A., Advincula R. C., Knoll W., Valiyaveetil S., *J. Phys. Chem. B*, **111**, **2007**, 6336.
185. Kaewtong C., Jiang G., Park Y., Fulghum T., Baba A., Pulpoka B., Advincula R., *Chem. Mater.*, **20**, **2008**, 4915.
186. Danjou P.-E., Lyskawa J., Delattre F., Becuwe M., Woisel P., Ruellan S., Fourmentin S., Cazier-Dennin F., *Sensor. Actuat. B-Chem.*, **171**, **2012**, 1022.
187. Zhang X.-J., Tian Y.-P., Li S.-L., Jiang M.-H., Usman A., Chantrapromma S., Fun H.-K., *Polyhedron*, **22**, **2003**, 397.
188. Montalbetti C. A. G. N., Falque V., *Tetrahedron*, **2005**, **61**, 10827.
189. Meadows E. S., Barbour L. J., ferdani R., Gokel G. W., *J. Supramol. Chem.*, **1**, **2001**, 111.
190. Matthieu Becuwe, thèse de doctorat, Université du Littoral Côte d'Opale, **2009**.
191. Cooke G., Rotello V. M., Radhi A., *Tetrahedron Lett.*, **40**, **1999**, 8611.

192. Tran-Van F., Henri T., Chevrot C., *Electrochim. Acta*, 47, **2002**, 2927.
193. "A Guide to Recording Fluorescence Quantum Yields." Horiba Jobin Yvon Ltd. Disponible en ligne: <http://www.jobinyvon.co.uk/ukdivisions/Fluorescence/plqy.htm>.
194. Malval J.-P., Chaimbault C., Fischer B., Morand J.-P., Lapouyade R., *Res. Chem. Intermed.*, 27, **2001**, 21.
195. Song K.-C., Kim M. H., Kim H. J., Chang S.-K., *Tetrahedron Lett.*, 48, **2007**, 7464.
196. ASTM E 579 - 04 Standard Test Method for Limit of Detection of Fluorescence of Quinine Sulfate in Solution <http://www.astm.org/Standards/E579.htm>.
197. Pedersen C. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 89, **1967**, 7017.
198. Zhang X., Shiraishi Y., Hirai T., *Tetrahedron Lett.*, 49, **2008**, 4178.
199. Zhang X., Shiraishi Y., Hirai T., *Tetrahedron Lett.*, 49, **2008**, 4178.
200. Kwon J. Y., Jang Y. J., Lee Y. J., Kim K. M., Seo M. S., Nam W., Yoon J., *J. Am. Chem. Soc.*, 127, **2005**, 10107.
201. Nonoyama M., Tomita S., Yamasaki K., *Inorg. Chim. Acta*, 12, **1975**, 33.
202. Bould J., Brisdon B. J., *Inorg. Chim. Acta*, 19, **1976**, 159.
203. Airoidi C., Dias F. S., De Sá G. F., Espínola J. G., *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 40, **1978**, 1537.
204. Takemura H., Sako K., *Tetrahedron*, 46, **2005**, 8169.
205. J. Hu, L.J. Barbour, R. ferdani, G.W. Gokel, *J. Supramol. Chem.*, 1, **2001**, 157.
206. Lee S. H., Kim J. Y., Kim S. K., Lee J. H., Kim J. S., *Tetrahedron*, 6, **2004**, 5171.
207. Kim H. J., Kim J. S., *Tetrahedron Lett.*, 47, **2006**, 7051.
208. Kumar M., Kumar R., Bhalla V., Sharma P. R., Kaur T., Qurishi Y., *Dalton Trans.*, 41, **2012**, 408.
209. Li C., Wong W.-T., *Tetrahedron Lett.*, 45, **2004**, 6055.
210. Isied S. S., Kuo G., Raymond K. N., *J. Am. Chem. Soc.*, 98, **1976**, 1763.
211. Schwarzenbach G., Schwarzenbach K., *Helv. Chim. Acta*, 46, **1963**, 1390.
212. Su B.-L., Moniotte N., Nivarlet N., Tian G., Desmet J., *Pure Appl. Chem.*, 82, **2010**, 2199.
213. Zhou L.-L., Sun H., Zhang X.-H., Wu S.-K., *Spectrochim. Acta A*, 61, **2005**, 61.
214. Huo F.-J., Su J., Sun Y.-Q., Yin C.-X., Tong H.-B., Nie Z.-X., *Dyes Pigm.*, 86, **2010**, 50.



## Sommaire

Introduction.....	115
I. Le fer, un traceur de choix pour l'étude des processus atmosphériques à l'origine de l'effet de serre. .....	116
I.1. Contexte environnemental. ....	116
I.2. Séparation du fer de matrices complexes.....	118
II. Synthèse de polymères de dérivés carbazoliques.....	120
II.1. Polymérisation du carbazole par oxydation chimique. ....	120
II.2. Electropolymérisation sur une surface métallique. ....	121
II.2.a. Electrodéposition de la sonde CBZ-CE.....	121
II.2.b. Caractérisation du film polymérique par électrochimie et spectroscopie.....	125
II.3. Utilisation du film polymérique.....	127
III. Conception d'un support silicique incorporant un motif aza-15-couronne-5. ....	128
III.1. Synthèse de nouveaux matériaux hybrides. ....	129
III.1.a. Caractéristiques de la silice pyrogénique.....	130
III.1.b. Introduction d'un fragment organique sur la surface de la silice. ....	131
III.1.c. Synthèse de silice azidée. ....	133
III.1.d. Greffage d'éther-couronne par cycloaddition [3+2] de Huisgen. ....	133
III.2. Caractérisation physico-chimique des supports. ....	134
III.2.a. Exploration de la surface par spectroscopie infrarouge. ....	134
III.2.b. Apport de la résonance Magnétique Nucléaire <sup>13</sup> C.....	135
III.2.c. Quantification de la composante organique par méthodes thermiques.....	137
III.2.d. Exploration macroscopique de la surface des matériaux. ....	139
III.3. Etude des propriétés de complexation. ....	142
IV. Synthèse de supports polymériques. ....	144
IV.1. Synthèse d'un sidérophore biomimétique.....	144
IV.1.a. Synthèse de triesters.....	145
IV.1.b. Synthèse d'un triacide.....	146
IV.1.c. Synthèse du résidu glycine hydroxamique.....	147

## Chapitre 3 : Elaboration de supports solides pour la séparation de cations

---

IV.1.d. Synthèse du sidérophore artificiel.....	148
IV.2. Greffage du sidérophore sur résine polymérique.....	150
V. Conclusion et perspectives du chapitre 3. ....	154
Bibliographie du chapitre 3. ....	155



### ***Introduction.***

Le fer est un élément central de la biogéochimie des métaux-lourds atmosphériques qui concourt à la séquestration du  $CO_2$  par les océans ce qui, d'une manière indirecte, influe sur les changements climatiques actuels. Une meilleure connaissance de la composition isotopique du fer atmosphérique, indicatrice de son origine reste donc cruciale<sup>215</sup> et fait l'objet d'une thématique développée par le Laboratoire de Physico-Chimie de l'Atmosphère (LPCA) de l'ULCO.<sup>216,217</sup> Actuellement, la précision des mesures de composition isotopique du fer atmosphérique s'effectue à l'échelle de quelques centaines de nanogrammes et à ces faibles teneurs, il est nécessaire de séparer le fer des autres éléments présents dans la matière particulaire atmosphérique. Ceci se réalise par technique chromatographique exclusivement basées jusqu'à présent sur l'échange d'ions, dont le rendement peut être aléatoire et parfois insuffisant (< 90%). Augmenter le piégeage du fer à 100% par le biais de supports chélatants permettrait d'éviter des interférences de matrice en analyse isotopique.

Ainsi, dans la première partie de ce chapitre consacré à la conception et à l'étude de nouveaux supports solides pour la séparation des métaux en solution, nous développerons la synthèse, l'électrosynthèse, la caractérisation et l'évaluation des propriétés d'un polymère organique basé sur le fluoroionophore CBZ-CE décrit dans le chapitre précédent.

Puis, nous aborderons dans un second temps, l'ancrage d'une unité complexante aza-15-couronne-5 sur une matrice inorganique silicique originale issue de travaux de recherche antérieurs au sein de notre unité. Les capacités chélatrices de ce support hybride seront testées envers les cations métalliques.

Pour finir, nous nous intéresserons à la synthèse multi-étapes et au greffage d'un sidérophore biomimétique, incorporant trois motifs acides hydroxamiques, sur une résine chlorométhyl polystyrène/divinylbenzène commerciale et à son utilisation dans la chélation du fer ferrique.

---

<sup>215</sup> Hill P.S., Schauble E., Shashar A., Tonui E., Young E.D., *Geochimica et Geochimica Acta*, 73, **2009**, 2366.

<sup>216</sup> Choel M., Deboudt K., Flament P., *Water, air and soil pollution*, 209, **2010**, 93.

<sup>217</sup> Deboudt K., Flament P., Choel M., Gloter A., Sobanska S., Colliex C., *J. Geophys. Res.*, 115, **2010**, D24207.

## ***I. Le fer, un traceur de choix pour l'étude des processus atmosphériques à l'origine de l'effet de serre.***

### ***I.1. Contexte environnemental.***

Le CO<sub>2</sub> est un gaz à effet de serre responsable du réchauffement climatique, qui représente à terme un danger pour la planète et par conséquent pour l'Homme et dont la réduction des émissions anthropiques est visée par le Protocole de Kyōto.

Les océans, mers, lacs et forêts de la planète absorbent par photosynthèse environ la moitié des émissions de CO<sub>2</sub> produites par les activités humaines. Cette absorption par les océans s'effectue via deux mécanismes : une « pompe physique » et une « pompe biologique ». La pompe physique provient de la dissolution du CO<sub>2</sub> atmosphérique dans les eaux de surface à l'interface eau/air tandis que la pompe biologique est due à l'activité du phytoplancton de surface absorbant le CO<sub>2</sub> par photosynthèse. A leur mort, les organismes sédimentent, stockant ainsi le CO<sub>2</sub> dans le fond des océans pour plusieurs dizaines de milliers d'années.

Pour se développer et effectuer sa photosynthèse, le phytoplancton a besoin de micronutriments dont le fer fait partie. D'ailleurs, la faible présence de fer dans les eaux de surface<sup>218</sup> représente un élément limitant pour le développement du phytoplancton, limitant de fait l'absorption du CO<sub>2</sub> par ce dernier. Cette assertion du déficit océanique en fer a été formulée par John Martin et Al.<sup>219</sup> en 1988 et est communément appelée « iron hypothesis ». Cette hypothèse stipule que l'ensemencement des océans avec du fer pourrait significativement réduire le taux de CO<sub>2</sub> dans l'atmosphère, et est illustrée par la phrase de J. Martin : « *donnez moi une demi citerne de fer, je vous donnerai le prochain âge de glace* ».

Le fer a deux origines principales, les étendues désertiques et les activités anthropiques. Le fer désertique, bien qu'il soit présent en grande quantité, présente la particularité d'être peu soluble dans l'eau de mer (conditions de forme, pH, température) tandis que le fer anthropique, moins présent, est plus soluble donc plus disponible pour le phytoplancton. Il s'avère que cet apport en fer est inégalement réparti sur la surface du globe générant un stress dans certaines régions océanographiques limitant la croissance du phytoplancton. Pour pallier à ce problème, des

---

<sup>218</sup> Fung I. Y., Meyn S. K., Tegen I., Doney S. C., John J. G., Bishop J. K. B., *Global Biochem. Cy.*, 14, 2000, 281.

<sup>219</sup> Martin J. H., Fitzwater S. E., *Nature*, 331, 1988, 341.

expériences de fertilisation artificielle ont été menées<sup>220,221,222</sup> et près d'un tiers d'entre elles ont montré une absorption accrue de carbone.<sup>223</sup> Bien que ces expériences ne présentent pas toutes la même conclusion, il reste indéniable qu'il existe une carence en fer océanographique et que nombre d'éléments du fonctionnement du cycle biogéochimique du fer reste, à l'heure actuelle, inconnu<sup>224</sup>. Celui-ci peut être néanmoins appréhendé grâce à la connaissance précise de la composition isotopique par spectrométrie de masse du fer atmosphérique, indicatrice de son origine. Les récentes avancées dans le domaine de cette technique permettent de mesurer avec précision de petites différences dans la composition isotopique des éléments, fournissant ainsi une signature isotopique pouvant servir à la compréhension des transformations physico-chimiques et biologiques subies par l'élément étudié (volatilisation, solubilisation etc.). Actuellement, l'utilisation d'isotope stable de métaux de transition comme le fer est modérément étudié pour l'étude des processus atmosphériques,<sup>225</sup> car soumis à une préparation rigoureuse de l'échantillon afin de déterminer avec précision le rapport isotopique  $^{56}\text{Fe} / ^{54}\text{Fe}$ .

---

<sup>220</sup> Martin J. H., Coale K. H., Johnson K. S., Fitzwater S. E., Gordon R. M., Tanner S. J., Hunter C. N., Elrod V. A., Nowicki J. L., Coley T. L., Barber R. T., Lindley S., Watson A. J., Van Scoy K., Law C. S., Liddicoat M. I., Ling R., Stanton T., Stockel J., Collins C., Anderson A., Bidigare R., Ondrusek M., Latasa M., Millero F. J., Lee K., Yao W., Zhang J. Z., Friederich G., Sakamoto C., Chavez F., Buck K., Kolber Z., Greene R., Falkowski P., Chisholm S. W., Hoge F., Swift R., Yungel J., Turner S., Nightingale P., Hatton A., Liss P., Tindale N. W., *Nature*, 371, **1994**, 123.

<sup>221</sup> Coale K., Johnson K., Fitzwater S., Gordon R., Tanner S., Chavez F., Ferioli L., Sakamoto C., Rogers P., Millero F., Steinberg P., Nightingale P., Cooper D., Cochlan W., Landry M., Constantinou J., Rollwagen G., Trasvina A., Kudela R., *Nature*, 383, **1996b**, 495.

<sup>222</sup> Gordon R., Johnson K., Coale K., *Deep-Sea Res. Pt II*, 45, **1998**, 995.

<sup>223</sup> Boyd P., Jickells T., Law C., Blain S., Boyle E., Buesseler K., Coale K., Cullen J., de Baar H., Follows M., Harvey M., Lancelot C., Levasseur M., Owens N., Pollard R., Rivkin R., Sarmiento J., Schoemann V., Smetacek V., Takeda S., Tsuda A., Turner S., Watson A., *Science*, 315, **2007**, 612.

<sup>224</sup> Tagliabue A., Bopp L., Dutay J., Bowie A., Chever F., Jean-Baptiste P., Bucciarelli E., Lannuzel D., Remenyi T., Sarthou G., Aumont O., Gehlen M., Jeandel C., *Nature Geoscience*, 3, **2010**, 252.

<sup>225</sup> Flament P., Mattielli N., Aimoz L., Choël M., Deboudt K., de Jong J., Rimetz-Planchon J., Weis D., *Chemosphere*, 73, **2008**, 1793.

## ***I.2. Séparation du fer de matrices complexes.***

Pour étudier ce rapport isotopique  $^{56}\text{Fe} / ^{54}\text{Fe}$  dans les aérosols, les particules présentes dans l'air sont captées par impaction ou par dépôt avant d'être digérées en milieu acide. Cette digestion, qui transforme tout le fer présent à un degré d'oxydation +3, élimine la composante organique et ne modifie pas la valeur du rapport isotopique. L'échantillon doit ensuite être analysé par MC-ICP-MS (Multi-Collector Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometer) pour donner un résultat référencé à un standard international (IRMM-014). Le fait crucial qui nuit à l'application de cette technique, est que les autres ions métalliques, toujours présents dans la solution digérée, interfèrent avec la mesure. Aussi, pour s'affranchir de la présence de ces ions métalliques interférants, les auteurs utilisent des résines échangeuses d'ions. Toutefois, les rendements d'extraction des résines commerciales disponibles sont de l'ordre de 80 à 95% et modifient le rapport isotopique  $^{56}\text{Fe} / ^{54}\text{Fe}$  rendant la mesure imprécise.

Il existe peu de bibliographie relative à l'extraction du fer ferrique par des résines échangeuses d'ions, due à la difficulté de cette récupération et à la dégénérescence observée des quelques résines dédiées.<sup>226</sup> Toutefois, cette extraction peut être réalisée avec des résines échangeuses d'ions commerciales dont la structure n'est pas finement décrite, les informations du fabricant se limitant aux groupements chargés ( $\text{NR}_4^+$ ,  $\text{SO}_3^-$ , etc.) et à la porosité. Ainsi, pour la récupération du fer dans les effluents industriels<sup>226</sup>, Maranon et Al.<sup>227</sup> ont utilisé des résines échangeuses d'ions commerciales (Lewatit MP-500 et Lewatit MP-504) composées d'une résine macroporeuse polystyrène/divinylbenzène fortement basique grâce à la présence d'amines quaternaires comme fonctions actives. Cependant, la plus grande affinité de la résine pour le zinc nécessite d'effectuer de multiples séparations. De même, Stocks et Al.<sup>228</sup> ont étudié une résine anionique commerciale fortement basique (DOWEX MSA-1) pour séparer le fer du zinc dans une matrice complexe.

Par ailleurs, le groupement 8-hydroxyquinoline (8-HQ) a été largement immobilisé sur support solide<sup>229,230</sup> (polymère et silice) dans le but de séparer les cations métalliques par la formation de

---

<sup>226</sup> Agrawal A., Kumari S., Sahu K. K., *Ind. Eng. Chem. Res.*, 48, 2009, 6145.

<sup>227</sup> Maranon E., Fernandez Y., Suarez F. J., Alonso F. J., Sastre H., *Ind. Eng. Chem. Res.*, 39, 2000, 3370.

<sup>228</sup> Stocks J., Guy S., *Resour., Conserv. Recycl.*, 44, 2005, 153.

<sup>229</sup> Jezorek J. R., Freiser H., *Anal. Chem.*, 51, 1979, 366.

<sup>230</sup> Landing M. L., Haraldsson C., Paxeus N., *Anal. Chem.*, 58, 1986, 3031.

complexes plus ou moins stables avec les hétéroatomes de l'hydroxyquinoline. Cette capacité a été exploitée par Obata et Al.<sup>231</sup> dans la détermination de traces de fer dans l'eau de mer. L'avancée majeure du support silicique MAF-8HQ est qu'il est synthétisé au laboratoire à partir de réactifs de haute pureté. De fait, les blancs analytiques sont extrêmement faibles<sup>232</sup> ce qui permet la détermination précise d'ultra traces de fer.

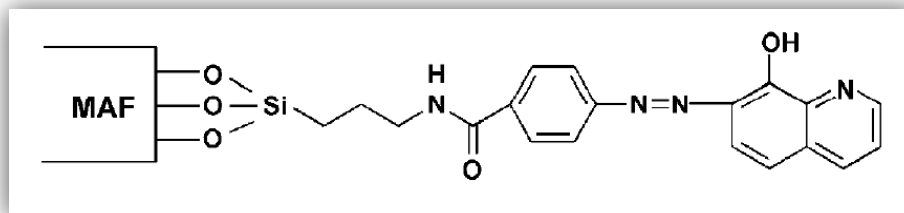


Figure 1 : Structure du support MAF-8HQ.<sup>233</sup>

Concernant la séparation du fer de matrices complexes peu concentrées, comme l'eau de mer, ou, dans notre cas, les particules atmosphériques, en vue de son analyse isotopique, la tendance reste à l'utilisation de résines commerciales comme la Chelex<sup>®</sup> 100<sup>234</sup> ou encore la Bio-Rad AG MP-1<sup>®</sup>.<sup>225,235</sup> Celles-ci possèdent une base polymérique de type polystyrène/ divinylbenzène avec une combinaison de groupements amines et acides carboxyliques d'une part et des amines tertiaires d'autre part. Cependant, le rendement d'extraction de ce type de résines n'est que de 95%. Ce rendement, associé à des valeurs de blancs analytiques de l'ordre de 5 à 10 %, induit une baisse de la précision de la mesure isotopique. C'est dans ce contexte que se place notre apport concernant la synthèse de supports chélatants.

<sup>231</sup> Obata H., Karatani H., Nakayama E., *Anal. Chem.*, 65, **1993**, 1524.

<sup>232</sup> Hirata S., Kajiya T., Takano N., Aihara M., Honda K., Shikino O., Nakayama E., *Anal. Chim. Acta*, 499, **2003**, 157.

<sup>233</sup> Okamura K., Sugiyama M., Obata H., Maruo M., Nakayama E., Karatani H., *Anal. Chim. Acta*, 443, **2001**, 143.

<sup>234</sup> Martin J., Gordon R., *Deep-Sea Res. Pt I*, 35, **1988**, 177.

<sup>235</sup> de Jong J., Schoemann V., Tison J.-L., Becquevort S., Masson F., Lannuzel D., Petit J., Chou L., Weis D., Mattielli N., *Anal. Chim. Acta*, 589, **2007**, 105.

## ***II. Synthèse de polymères de dérivés carbazoliques.***

Suite à l'élaboration de sondes fluorescentes basées sur le motif carbazole (**Chapitre 2**), présentant une bonne reconnaissance du cation  $Fe^{3+}$ , nous nous sommes intéressés à l'immobilisation de la sonde CBZ-CE sur une surface solide afin d'obtenir des supports sélectifs et réutilisables pour l'extraction du fer d'une matrice aqueuse. Deux stratégies peuvent être mises en place pour satisfaire aux objectifs de séparation du fer. Une première est basée sur l'élaboration de poudres polymériques en vue de la création de colonnes chromatographiques, tandis qu'une seconde prévoit la génération d'un film à la surface d'une électrode métallique afin d'extraire les cations par immersion du film dans une solution contaminée. Le rinçage de cette électrode dans une solution propre permet la récupération des métaux. Nous exposerons dans les paragraphes suivants ces deux stratégies.

### ***II.1. Polymérisation du carbazole par oxydation chimique.***

La copolymérisation chimique du N-vinyle carbazole et du pyrrole peut être entreprise en présence d'un excès d'oxydant comme le chlorure de fer III dans le chloroforme à température ambiante<sup>236</sup>. Cependant, cette méthode de synthèse n'est pas applicable ici du fait des interférences analytiques susceptibles d'être générées par la présence de fer résiduel dans la matrice polymérique. Par ailleurs, la réaction d'un carbazole N-substitué avec 5 équivalents de chlorure de fer mène principalement à la formation du dimère<sup>237</sup>. De fait, nous nous sommes orientés vers l'emploi de nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) employés par Sezer et Al.<sup>238</sup>. Ces derniers citent l'utilisation de 0,5 équivalent de CAN afin d'obtenir des polymères de carbazole liés par les cycles aromatiques comme en témoigne l'apparition d'une forte coloration verte du polymère.

Par analogie, nous avons donc mélangé différents ratio (10:0 ; 9:1 et 8:2 en masse) de carbazole/CBZ-CE dans l'acétonitrile avec 0,5 équivalent de CAN. Dès l'ajout de l'oxydant, une coloration vert foncé caractéristique de l'oxydation du carbazole apparaît indiquant le début de la réaction. Après 30 minutes à température ambiante, le précipité est rincé abondamment à l'eau et à l'acétonitrile, puis est récupéré et analysé par spectroscopie infrarouge.

---

<sup>236</sup> Biswas M., Roy A., *J. Appl. Polym. Sci.*, 60, **1996**, 143.

<sup>237</sup> Thierry Henri, thèse de doctorat, Université de Cergy-Pontoise, **2005**.

<sup>238</sup> Sezer E., Ustamehmetoglu B., Saraç A. S., *Synthetic Met.*, 107, **1999**, 7.

La spectroscopie infrarouge n'a pas permis de mettre en évidence les bandes caractéristiques des fonctions carbonylées et éthers présentes sur CBZ-CE dans le polymère synthétisé. C'est pourquoi une analyse élémentaire en oxygène a été réalisée sur l'échantillon de référence et sur le polymère contenant 20% de CBZ-CE. Cependant, les taux d'oxygène présents dans les deux polymères étant identiques, il n'a pas été possible d'affirmer que le CBZ-CE ait été inclus dans le squelette polymérique. Cette absence de CBZ-CE dans la matrice polymérique pourrait être expliquée par la solubilité aqueuse de la sonde conférée par l'éther-couronne. En effet, les nombreux lavages aqueux effectués afin d'éliminer les résidus de cérium pourraient avoir eu pour effet d'entraîner le carbazole fonctionnalisé dans la phase aqueuse, expliquant de fait son absence de la matrice polymérique insoluble.

### ***II.2. Electropolymérisation sur une surface métallique.***

#### ***II.2.a. Electrodeposition de la sonde CBZ-CE.***

Les premiers essais d'électropolymérisation ont été menés dans des solvants organiques comme l'acétonitrile ou un mélange acétonitrile/toluène 1 : 1 contenant l'hexafluorophosphate de tétrabutyl ammonium (TBAPF<sub>6</sub>) à 5.10<sup>-2</sup>M comme électrolyte support. Dans les deux cas, un pic d'oxydation à un potentiel de 1,0 V vs Ag/AgCl a été obtenu après le premier cycle indiquant l'oxydation du monomère<sup>239</sup>. Les cycles suivants montrent l'apparition discrète d'un nouveau pic d'oxydation à des potentiels plus faibles de l'ordre de 0,65 V indiquant la formation d'oligomères de carbazole. Cependant, l'arrêt de l'application du potentiel suivi de son redémarrage a pour conséquence la disparition de ce pic d'oxydation laissant supposer que l'oligomère formé électrochimiquement passe en solution.

Suite à cette difficulté, nous nous sommes orientés vers des conditions opératoires distinctes en employant l'eau comme solvant réactionnel et l'acide perchlorique comme électrolyte, ceci en référence aux travaux de Thierry Henri<sup>237,240</sup> concernant l'électropolymérisation d'un motif carbazole substitué par une chaîne oligoéthylène glycol.

L'électropolymérisation sur une solution de monomère à 10<sup>-3</sup>M dans un mélange binaire eau/acétonitrile 8 : 2 est alors devenue nettement probante. Cette proportion de solvant place le

---

<sup>239</sup> Iraqi A., Wataru I., *Chem. Mater.*, 16, 2004, 442.

<sup>240</sup> Tran-Van F., Henri T., Chevrot C., *Electrochim. Acta*, 47, 2002, 2927.

composé à la limite de sa solubilité aqueuse favorisant ainsi l'électropolymérisation. A l'inverse, une augmentation de la quantité d'acétonitrile nuit grandement à l'efficacité de la réaction.

L'électrodéposition a été menée en utilisant une électrode de platine ou une électrode d'or avec un fil de platine comme contre électrode. Les potentiels sont exprimés par rapport à une électrode d'argent (Ag/AgCl sat.)

Sur la **Figure 2**, nous pouvons voir l'électroactivité d'une solution de CBZ-CE, mesurée entre 0,25 V et 1,1 V, révélant un pic irréversible d'oxydation à 0,99 V que l'on peut vraisemblablement attribuer à la formation du radical cation du carbazole. Lors du balayage retour, un pic cathodique apparaît à 0,60 V, caractéristique de la réduction du produit formé lors du balayage aller.

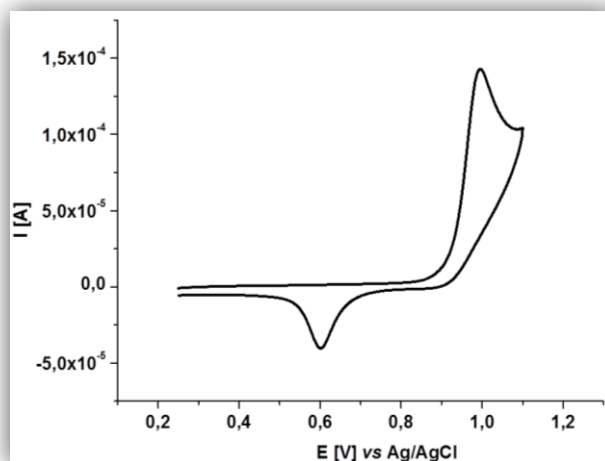


Figure 2: Voltampérogramme de la sonde CBZ-CE à  $10^{-3}$  M en milieu  $\text{HClO}_4$  1M / ACN 8:2.

Dès le second balayage (**Figure 3**), nous pouvons observer très clairement l'apparition d'une nouvelle vague d'oxydation à un potentiel inférieur au potentiel d'oxydation du monomère, à savoir 0,62 V. Cette nouvelle vague peut être attribuée à la formation d'un film oligomérique/polymérique constitué d'un enchaînement d'unités carbazole. Ce nouveau matériau se révèle, en accord avec la littérature,<sup>241</sup> plus facile à oxyder que le monomère. Nous pouvons également observer une croissance régulière des pics anodiques et cathodiques à mesure que le nombre de cycles de balayage augmente traduisant une accumulation de matériaux électroactifs à la surface de l'électrode. En

<sup>241</sup> Miomandre F., Sadki S., Audeber P., Méallet-Renault R., *Electrochimie : des concepts aux applications*, 2011, Dunod.



accord avec la littérature<sup>242,243,244</sup> nous pouvons estimer que la polymérisation oxydative a lieu principalement sur les positions 3 et 6 comme indiqué sur la Figure 4.

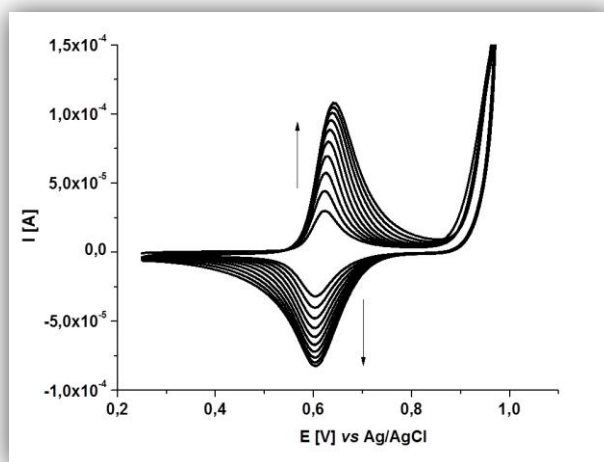


Figure 3: Voltampérommes des cycles 2 à 11 de la sonde CBZ-CE à  $10^{-3}$  M en milieu  $\text{HClO}_4$  1 M / ACN 8:2.

L'électropolymérisation visualisée graphiquement est matériellement issue du couplage entre deux radicaux cations ou entre un radical cation et un monomère non oxydé, suivi d'une réaromatization. Le polymère, ainsi formé, précipite sur l'électrode générant un film.

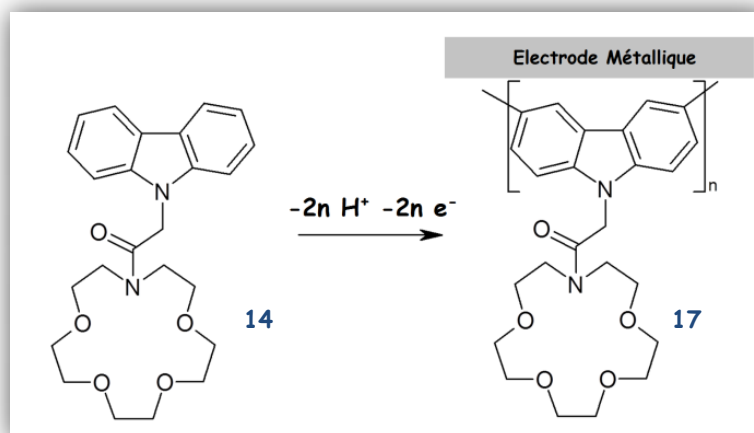


Figure 4 : Electropolymérisation de la sonde CBZ-CE.

Afin de suivre la déposition de cette matière polymérique sur l'électrode, il est d'usage de faire appel à l'emploi d'une balance à quartz couplée à l'électrochimie (EQCM). En effet, dans des

<sup>242</sup> Ambrose J. F., Nelson R. F., *J. Electrochem. Sci.*, 115, 1968, 1159.

<sup>243</sup> Ambrose J. F., Carpenter L. L., Nelson R. F., *J. Electrochem. Sci.*, 122, 1975, 876.

<sup>244</sup> Qiu Y.-J., Rynolds J. R., *J. Electrochem. Soc.*, 137, 1990, 900.

conditions idéales (rigidité du système), la relation de Sauerbrey<sup>245</sup> permet de déterminer la masse déposée sur l'électrode en fonction du changement de fréquence de résonance du cristal de quartz selon l'expression suivante :

$$\Delta m = \frac{\Delta f \cdot A \cdot N \cdot \rho}{f_0^2}$$

Avec :  $\Delta f$  : Changement de fréquence de résonance du cristal (MHz)

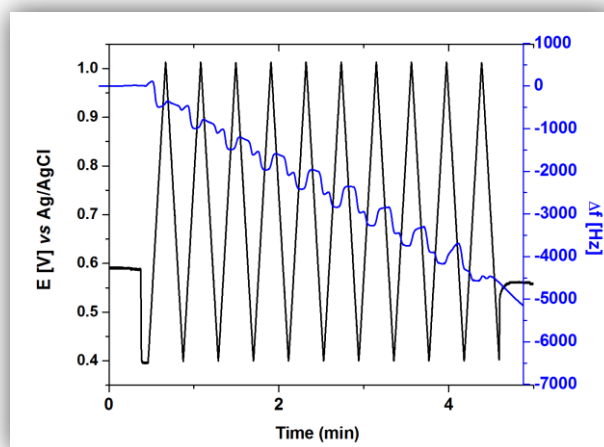
A : Surface de l'électrode (1,131 cm<sup>2</sup>)

N : Constante de cisaillement du quartz (1,670 MHz.cm)

$\rho$  : Densité du quartz (2,648 g.cm<sup>-3</sup>)

$f_0$  : Fréquence de résonance du mode fondamental du cristal de quartz (MHz)

Sur la **Figure 5**, nous apercevons nettement une diminution de la fréquence de résonance du cristal de quartz à mesure que le nombre de cycles de balayage augmente corroborant l'idée de la déposition du polymère sur l'électrode métallique.



**Figure 5:** Variation de la fréquence de résonance du cristal de quartz en fonction du nombre de cycles d'oxydo-réduction.

La résolution numérique de l'équation de Sauerbrey indique que 900 ng de matière ont été déposés à la surface de l'électrode ce qui correspond à  $2,11 \cdot 10^{-6}$  moles. Cela porte l'estimation du taux de recouvrement à  $1,273 \cdot 10^{18}$  molécules par cm<sup>2</sup>. Ce taux peut être légèrement surévalué du fait de la présence d'ions perchlorates dans le film polymérique.

<sup>245</sup> Sauerbrey G., *Z. Phys.*, 178, 1964, 457.

### II.2.b. Caractérisation du film polymérique par électrochimie et spectroscopie.

Afin de s'assurer du dépôt effectif du film polymérique sur l'électrode, celle-ci a été retirée de la cellule, rincée abondamment à l'eau ultrapure et immergée dans une solution propre d'acide perchlorique à une concentration molaire. Le potentiel a ensuite été balayé entre 0,3V et 0,95V (**Figure 6**) et le graphique résultant a permis d'observer la « signature électrochimique » du polymère présentant un pic d'oxydation à 0,72 V et un pic de réduction à 0,59 V.

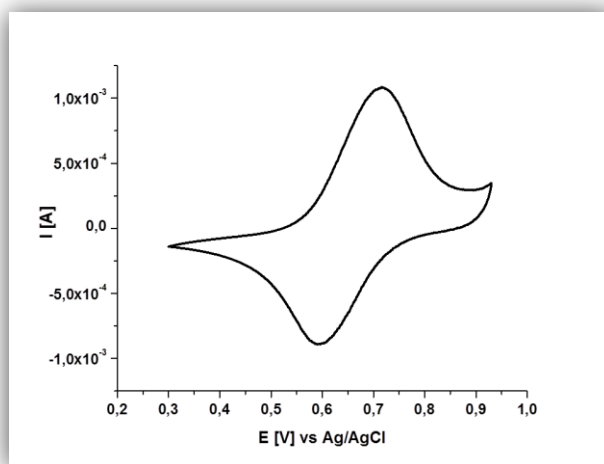


Figure 6: Signature électrochimique de la sonde électropolymerisée en milieu HClO<sub>4</sub> 1M.

La stabilité du polymère a ensuite été testée en appliquant 10 cycles de potentiel et en comparant les voltampérogrammes initial et final. Il est apparu que les deux voltampérogrammes se superposent parfaitement indiquant la stabilité du polymère. De plus, l'augmentation du courant lors du processus d'oxydo-réduction s'avère être linéaire en fonction de la vitesse de balayage (**Figure 7**) prouvant le dépôt du matériel électroactif sur l'électrode.

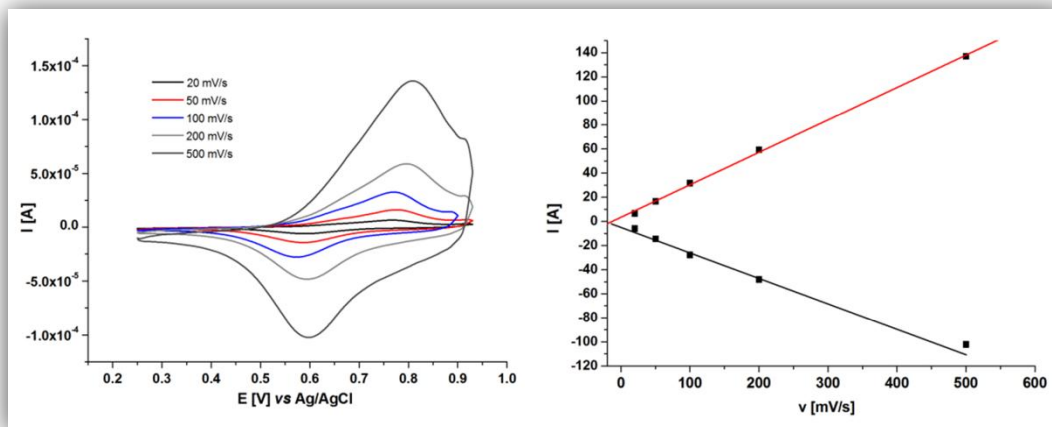


Figure 7: Influence de la vitesse de balayage sur l'intensité du courant.

Le recouvrement de la surface de l'électrode<sup>246</sup> peut être calculé en intégrant l'aire sous le pic d'oxydation, en accord avec la formule suivante :

$$\Gamma = \frac{Q}{nFA}$$

Avec :  $\Gamma$  : Couverture de la surface (molécule/cm<sup>2</sup>)

$Q$  : Charge électrique (C)

$n$  : Nombre d'électrons échangés lors du processus

$F$  : Constante de Faraday (96485 C.mol<sup>-1</sup>)

$A$  : Surface de l'électrode (1,13 cm<sup>2</sup>)

Le nombre d'électrons échangés lors de l'oxydation des motifs carbazole du film polymérique a été pris étant égal à 0,5 car nous pouvons considérer que seul un motif sur deux s'oxyde, en accord avec la littérature.<sup>247</sup> Ainsi, il a pu être estimé un recouvrement de surface de l'ordre de  $6,92 \cdot 10^{15}$  molécules par cm<sup>2</sup>, ce qui correspond à l'ordre de grandeur des films polymériques contenant des carbazoles non-substitués.

L'analyse par spectroscopie infrarouge (**Figure 8**) confirme l'efficacité de la réaction de polymérisation par comparaison du monomère et du film déposé : le spectre infrarouge du monomère présente les bandes de vibrations caractéristiques de la fonction carbonylée amidique à 1648 cm<sup>-1</sup>

<sup>246</sup> Watson M. A., Lyskawa J., Zobrist C., Fournier D., Jimenez M., Traisnel M., Gengembre L., Woisel P., *Langmuir*, 26, 2010, 15920.

<sup>247</sup> György I., *J. Solid State Electrochem.*, 7, 2003, 503.

ainsi que celles des liaisons éther oxyde de l'éther-couronne à  $1123\text{ cm}^{-1}$ . Le carbazole est, quant à lui, caractérisé par la présence de bandes dues à la déformation du cycle aromatique à  $724$  et  $754\text{ cm}^{-1}$ . Le spectre de la sonde électropolymérisée sur une électrode d'or a été enregistré par réflectance et présente, outre les bandes caractéristiques de l'éther-couronne et de la liaison amide, une diminution de l'intensité des bandes de vibration à  $724$  et  $754\text{ cm}^{-1}$  au profit de nouvelles bandes à  $800$  et  $840\text{ cm}^{-1}$  confirmant avec certitude la présence de benzène trisubstitué et indiquant l'efficacité de l'électrodéposition.<sup>238</sup>

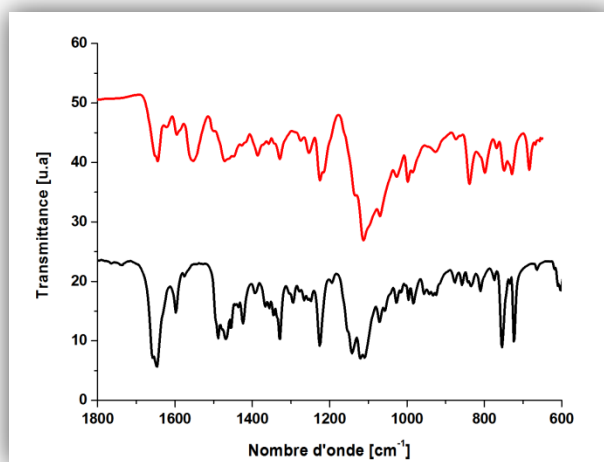


Figure 8: Spectres infrarouge de la sonde avant (noir) et après (rouge) électrodéposition.

### *II.3. Utilisation du film polymérique.*

Une première approche des capacités de chélation du film polymérique a été réalisée au Laboratoire de Physico-Chimie de l'Atmosphère (LPCA) en vue de la séparation du fer ferrique des autres métaux constituant les aérosols atmosphériques.

Afin d'éviter les interférences analytiques dues à la présence, même infime, de fer dans la substance organique de départ, le produit CBZ-CE a été doublement recristallisé dans de l'eau ultrapure puis électropolymérisé en solution dans un mélange eau / acétonitrile sur une surface d'argent. Le film de polymère, ainsi généré, est ensuite rincé abondamment à l'eau ultrapure puis, est plongé dans une solution fraîche d'acide perchlorique 1 M afin de déterminer la quantité de chélatant introduit sur l'électrode. L'intégration de la vague d'oxydation du voltampérogramme permet d'estimer la quantité de chélatant à  $5,55 \cdot 10^{-10}$  moles.

L'électrode fonctionnalisée a été testée dans une matrice simple contenant un excès d'ions  $\text{Fe}^{3+}$  (310 ng ;  $5,55 \cdot 10^{-9}$  mole) en solution dans de l'acide nitrique à pH 1,5. Après un temps de contact d'une heure, le dosage en retour de la solution résiduelle par GFAAS a permis de calculer que 0,91 équivalent de fer ont été chélatés.

La récupération du fer présent sur l'électrode a ensuite été réalisée en dissolvant le film polymérique dans de l'acétonitrile durant 15 minutes sous action des ultrasons. L'acétonitrile est éliminé par évaporation et le résidu est repris dans de l'eau acidifiée afin de pouvoir être dosé de nouveau par GFAAS. 90% de la quantité de fer initialement chélatée a ainsi été récupérée ce qui porte le rendement total de l'extraction à 82%.

Bien que cet essai soit encourageant, le nombre conséquent de manipulations a induit une augmentation de la valeur du blanc analytique d'un facteur 3 entre l'étape de chélation et l'étape d'extraction soit un passage de 5 ng à 15 ng. Pour pallier à ce problème, nous nous sommes réorientés vers la synthèse de nouveaux adsorbants pour la réalisation de colonnes chromatographiques.

### ***III. Conception d'un support silicique incorporant un motif aza-15-couronne-5.***

Les matériaux hybrides organiques-inorganiques peuvent être décrits comme des composés incluant deux substances de nature différentes intimement liées à l'échelle moléculaire ou atomique. Ils sont généralement formés par l'incorporation d'un fragment organique, appelé également substrat, possédant une fonction réactive capable de se lier de manière covalente avec une matrice inorganique. La combinaison des deux parties, inorganique et organique, donne naissance à une nouvelle entité hybride dont les propriétés dépassent généralement l'addition des propriétés des deux partenaires, on parle alors de matériau synergique.<sup>248</sup>

L'adsorption de métaux sur de tels supports fonctionnalisés est un processus de choix pour répondre aux problèmes environnementaux<sup>249</sup> grâce à sa simplicité de mise en œuvre, à son coût relativement faible et à la possibilité d'adapter sur mesure la morphologie et la structure du support. De plus, l'ancrage covalent de fonctions organiques à la surface de matériaux siliciques est un procédé relativement simple et efficace permettant de façonner à volonté les capacités d'adsorption

---

<sup>248</sup> Sanchez C., Ribot F., *New J. Chem.*, 18, **1994**, 1007.

<sup>249</sup> Shahbazi A., Younesi H., Badiei A., *Chem. Eng. J.*, 168, **2011**, 505.

et de séparation des métaux en phase liquide. Un des avantages majeurs de cette approche, outre la stabilité thermique, mécanique et la rapidité des échanges à l'interface silice/liquide<sup>250</sup>, réside dans la possibilité de régénération du support par des lavages permettant de réutiliser le matériau.

### III.1. Synthèse de nouveaux matériaux hybrides.

Parmi les deux stratégies pouvant être mises à profit afin de greffer des fonctions organiques à la surface de la silice,<sup>251</sup> nous avons choisi d'employer une méthode de post-fonctionnalisation efficace afin de mener à un matériau azidé versatile.

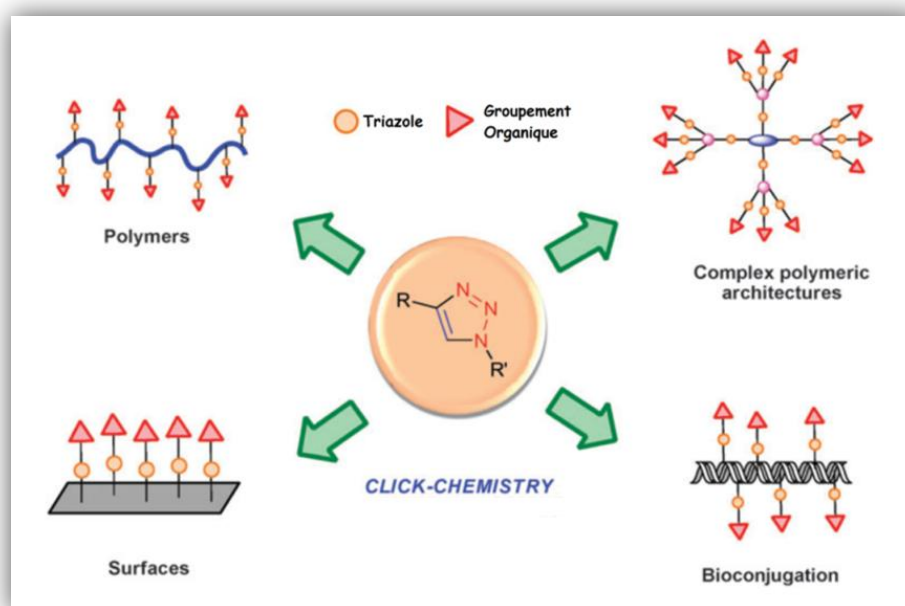


Figure 9: Applications de la réaction de cycloaddition [3+2] de Huisgen.<sup>252</sup>

La réaction de cycloaddition [3+2] de Huisgen que nous avons évoquée au chapitre précédent a été mise à profit ces dernières années afin de fonctionnaliser différents matériaux (Figure 9) en utilisant la stratégie de post-fonctionnalisation. En effet, cette stratégie permet d'introduire des groupements encombrés sans toutefois interagir avec la réaction de polymérisation. Ainsi, la

<sup>250</sup> Jal P. K., Patel S., Mishra B. K., *Talanta*, 62, 2004, 1005.

<sup>251</sup> Hoffmann F., Cornelius M., Morell J., Fröba M., *Angew. Chem., Int. Ed.*, 45, 2006, 3216.

<sup>252</sup> Santoyo-Gonzalez F., Hernandez-Mateo F., *Chem. Soc. Rev.*, 38, 2009, 3449.

cycloaddition de Huisgen a trouvé une place non négligeable dans la chimie des polymères<sup>253,254</sup>, la chimie des matériaux et également la fonctionnalisation de surfaces<sup>255</sup>, comme l'or ou le titane<sup>256</sup>.

Etant donné l'efficacité de la réaction de cycloaddition de Huisgen, alliant sélectivité et conditions réactionnelles douces, il nous a semblé judicieux de la mettre en œuvre pour l'immobilisation d'un élément chélateur de métaux, un aza-éther-couronne, sur un support silicique original précédemment mis au point au laboratoire<sup>257</sup>.

### III.1.a. Caractéristiques de la silice pyrogénique.

La silice que nous avons employée pour réaliser nos matériaux hybrides est commercialisée par Sigma-Aldrich sous la dénomination «silica, fumed». Elle possède une surface spécifique de 200 m<sup>2</sup>/g et un diamètre particulaire de l'ordre de 14 nm. Les spécifications du fournisseur indiquent que la silice pyrogénique est composée de sphères de tailles nanométriques dont 40 à 60% sont interconnectées entre elles, formant de fait de courtes chaînes ramifiées de l'ordre du dixième de micromètres.

La présence de groupements silanols à la surface du matériau permet de réaliser très facilement des liaisons hydrogène avec des molécules d'eau qu'il est parfois difficile d'éliminer (**Figure 10**). Bien que l'eau intervienne comme catalyseur dans la réaction de condensation de la silice avec un organosilane, elle intervient également dans l'hydrolyse du groupement réactif de ce dernier induisant sa polymérisation. Il apparaît donc nécessaire d'éliminer l'eau physisorbée à la surface de la silice par un traitement thermique à 100°C sur une période de 12 heures.

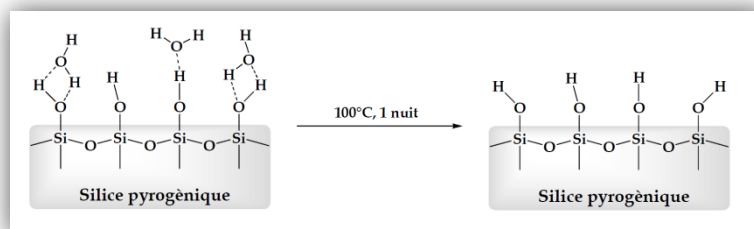


Figure 10: Effet du pré-traitement thermique de la silice pyrogénique.

<sup>253</sup> Lutz J.-F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46, 2007, 1018.

<sup>254</sup> Fournier D., Hoogenboom R., Schubert U. S., *Chem. Soc. Rev.*, 36, 2007, 1369.

<sup>255</sup> Nandivada H., Jiang X. W., Lahann J., *Adv. Mater.*, 19, 2007, 2197.

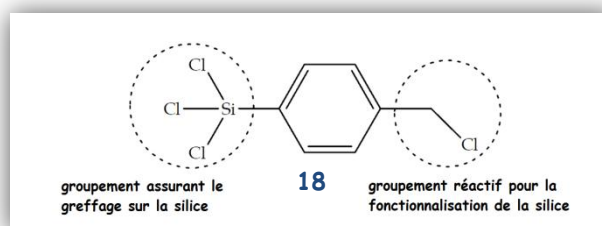
<sup>256</sup> Watson M. A., Lyskawa J., Zobrist C., Fournier D., Jimenez M., Traisnel M., Gengembre L., P. Woisel, *Langmuir*, 26, 2010, 15920.

<sup>257</sup> Becuwe M., Cazier F., Woisel P., Landy D., Delattre F., *J. Colloid. Interf. Sci.*, 350, 2010, 83.



### III.1.b. Introduction d'un fragment organique sur la surface de la silice.

Le fragment organique a été choisi en se basant sur les travaux antérieurs réalisés au laboratoire par M. Becuwe.<sup>257,258,259</sup> Parmi la multitude d'organosilanes trifonctionnels disponibles commercialement, les dérivés halogénés tiennent une place importante de par leur versatilité, offrant de fait, un large éventail de possibilité de fonctionnalisation post-greffage. Nous nous sommes donc orientés vers le (4-chlorobenzyle) trichlorosilane (**Figure 11**) afin de réaliser la jonction entre la matrice inorganique et le groupement organique.



**Figure 11: Structure de l'espaceur hybride (4-Chlorobenzyl)trichlorosilane.**

Le groupement chlorobenzylé est un groupement de choix en synthèse organique et notamment en synthèse sur support solide. Employé par Merrifield<sup>260</sup> dans le développement de la méthodologie de synthèse peptidique sur support solide<sup>261</sup>, il a connu depuis lors un essor considérable et, est encore largement usité.

L'ancrage d'un tel espaceur hybride est généralement réalisé dans un solvant aprotique polaire, comme le toluène ou le cyclohexane, par voie thermique, c'est à dire à une température supérieure à 90°C<sup>262,263</sup> afin de favoriser la formation du pont siloxane entre l'espaceur et les silanols de la silice. Il a également été démontré que l'utilisation des ultrasons permettait d'obtenir des matériaux différents de ceux obtenus par la méthode thermique, et notamment d'obtenir des matériaux plus poreux en un temps extrêmement réduit<sup>257</sup>. Cependant cette modification de la géométrie des

<sup>258</sup> Matthieu Becuwe, thèse de doctorat, Université du Littoral Côte d'Opale, 2009.

<sup>259</sup> Becuwe M., Cazier F., Delattre F., Landy D., Ruellan S., Woisel P., *Colloid Surfaces A*, 384, 2011, 248.

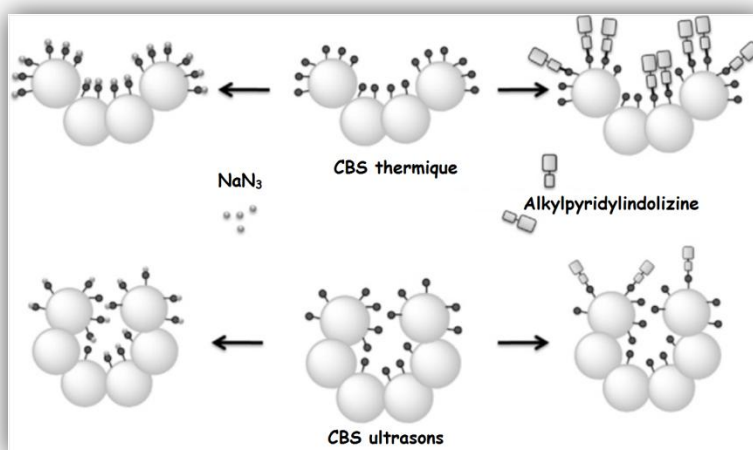
<sup>260</sup> Prix Nobel de chimie 1984 attribué à Robert B. Merrifield, pour « son développement de la méthodologie de la synthèse chimique sur matrice solide ». [www.nobelprize.org](http://www.nobelprize.org).

<sup>261</sup> Merrifield R. B., *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 1963, 2149.

<sup>262</sup> Alcântara E. F. C., Faria E. A., Rodrigues D. V., Evangelista S. M., De Oliveira E., Zara L. F., Rabelo D., Prado A. G. S., *J. Coll. Interf. Sci.*, 311, 2007, 1.

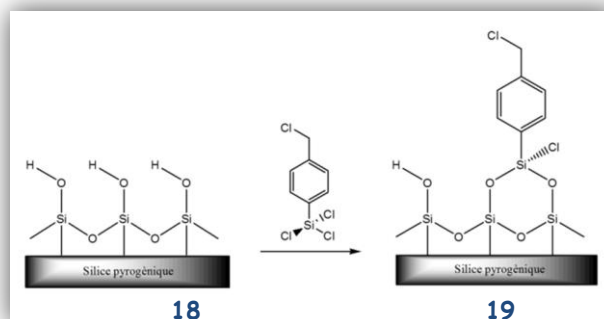
<sup>263</sup> Fan J., Wu C., Xu H., Wang J., Peng C., *Talanta*, 74, 2008, 1020.

interstices inter particulaires a une influence conséquente sur les modifications post-greffage<sup>259</sup>, à savoir que les interstices obtenus en ultrasons sont moins accessibles et donc moins réactifs que les pores obtenus par simple chauffage thermique. Dans le cas de greffage de molécules fluorescentes de type alkylpyridylindolizine (**Figure 12**) cette différence de taux de greffage atteint un rapport de 1 pour 10 en faveur de la méthode thermique. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés exclusivement dans notre étude à la synthèse de silices modifiées par voie thermique dans le but d'obtenir des taux de greffages élevés.



**Figure 12:** Représentation de l'accessibilité des sites réactifs en fonction de la forme des pores obtenus par chauffage classique (haut) et par sonochimie (bas).

L'influence du temps de réaction ainsi que de la température réactionnelle entre le (4-chlorobenzyle) trichlorosilane et la silice pyrogénique (**Figure 13**) dans le toluène anhydre a été antérieurement étudiée au laboratoire afin d'obtenir un taux de greffage maximal (100°C, 24 heures).



**Figure 13:** Fonctionnalisation de la silice pyrogénique par le (4-chlorobenzyle)trichlorosilane.

### III.1.c. Synthèse de silice azidée.

L'azidation du groupement chlorobenzylé a été réalisée dans le DMF à 90°C pendant 48 heures (Figure 14). Les travaux précédents au laboratoire ont montré par RMN  $^{13}\text{C}$  CPMAS et analyse élémentaire que la réaction atteignait des taux de conversion excellents de l'ordre de 95%.

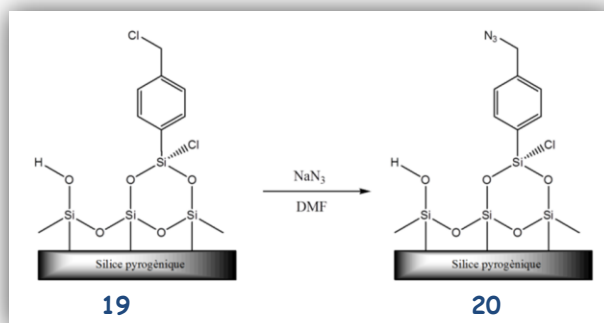


Figure 14: Azidation de la silice chlorobenzylée ABS.

A ce stade, il est important d'éliminer par lavages successifs toutes traces résiduelles d'azoture de sodium qui pourraient générer un composé explosif d'azoture cuivreux lors de l'étape suivante à savoir la cycloaddition de Huisgen. L'absence de bande à  $2137\text{ cm}^{-1}$  correspondant à azoture de sodium est donc scrupuleusement vérifiée par spectroscopie infrarouge.

### III.1.d. Greffage d'éther-couronne par cycloaddition [3+2] de Huisgen.

L'incorporation du motif aza-15-couronne-5 sur la matrice silicique a été réalisée par réaction de cycloaddition [3+2] entre le support ABS et le N-propargyl-aza-15-couronne-5 **5** en présence d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre dans le DMF sur une période de 48 heures à une température de 40°C (Figure 15).

Deux lots de silices ont été synthétisés en utilisant les mêmes conditions opératoires mais en modifiant l'étape de lavage. Dans le premier lot, un lavage à l'EDTA suivi d'un rinçage abondant à l'eau ont été effectués pour éliminer l'iodure de cuivre. Toutefois, la présence récurrente d'EDTA sur les spectres RMN solide  $^{13}\text{C}$  (séquence CPMAS) de la silice greffée même après de nombreux lavages nous a conduits à modifier cette étape en employant uniquement des lavages aqueux et organiques pour le second lot.

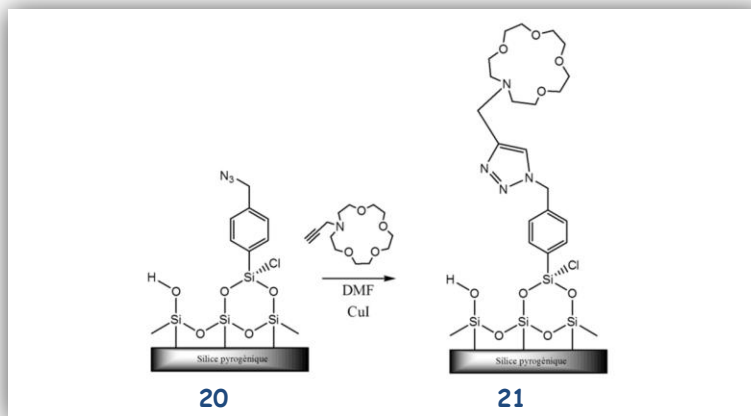


Figure 15: Incorporation du motif éther-couronne sur la silice pyrogénique par « click chemistry »

### III.2. Caractérisation physico-chimique des supports.

#### III.2.a. Exploration de la surface par spectroscopie infrarouge.

Le premier outil analytique pour caractériser la modification chimique de la surface de la silice est la spectroscopie infrarouge, à Transformer de Fourier (FTIR) ou à Réflexion Diffuse (DRIFT). Ainsi, la **Figure 16** illustre les spectres IR de la silice chlorobenzylée, de la silice azidobenzylée et de la silice clickée selon ces deux modes. Nous pouvons apercevoir sur chaque spectre les bandes de vibration caractéristiques des fonctions constitutives de la silice pyrogénique. Ainsi, la large bande située à  $1100\text{ cm}^{-1}$  et la bande plus fine à  $469\text{ cm}^{-1}$  peuvent être attribuées aux élongations des liaisons Si-O-Si, tandis que la bande située à  $798\text{ cm}^{-1}$  correspond à la vibration des liaisons Si-O des silanols (Si-O-H).

L'ancrage du groupement chlorobenzyle à la surface de la silice pyrogénique est confirmé par l'apparition des bandes de vibrations du cœur aromatique à  $1636$ ,  $1377$  et  $682\text{ cm}^{-1}$  ainsi que par l'apparition des bandes caractéristiques du méthylène benzylique à  $2847$  et  $2923\text{ cm}^{-1}$ . Toutefois, les bandes  $\text{CH}_2\text{-Cl}$  situées aux alentours de  $1200\text{ cm}^{-1}$  et aromatiques observées classiquement aux alentours de  $3000\text{ cm}^{-1}$  sont masquées par, respectivement, la bande siloxane ( $1100\text{ cm}^{-1}$ ) et la bande attribuée aux silanols et à l'eau résiduelle adsorbée à la surface du matériau ( $3200\text{-}3600\text{ cm}^{-1}$ ).

L'efficacité de la réaction de substitution nucléophile du chlore par le groupement azide est, quant à elle, caractérisée très facilement grâce à l'apparition d'une fine bande à  $2103\text{ cm}^{-1}$  attribuée à l'élongation du groupement azido  $\text{N}_3$  nouvellement introduit. Cette bande est d'autant plus visible

sur le spectre infrarouge DRIFT collectant principalement des informations sur la surface des particules de silice. La quasi-disparition de cette bande de vibration  $N_3$  dans les spectres infrarouges FTIR et DRIFT de la silice clickée indique sans conteste la formation du groupement 1,2,3-triazole par réaction de click chemistry<sup>264</sup> avec le N-propargyl-aza-15-couronne-5. Cependant, la transformation n'est pas quantitative comme en témoigne la persistance d'une faible bande azido observable sur le spectre DRIFT après la réaction de cycloaddition. Le spectre infrarouge présente également de nouvelles bandes de vibration à  $1045\text{cm}^{-1}$  et  $1388\text{cm}^{-1}$  correspondant à la présence respective de groupements éther et amine tertiaire ainsi que des bandes à  $2873\text{ cm}^{-1}$ , caractéristiques des chaînes alkyles.

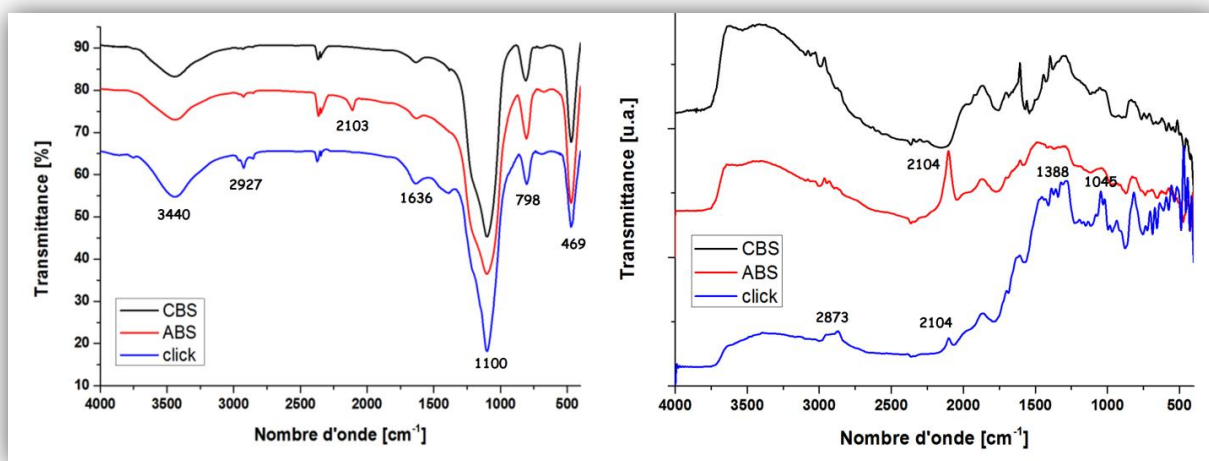


Figure 16: Superposition des spectres infrarouges (FTIR, gauche ; DRIFT, droite) des silices CBS, ABS et de la silice clickée.

### III.2.b. Apport de la résonance Magnétique Nucléaire $^{13}\text{C}$ .

L'analyse des spectres RMN  $^{13}\text{C}$  en phase solide utilisant la polarisation croisée et la rotation à l'angle magique (CPMAS) vient confirmer la présence du fragment organique sur la surface silicique. Sur le spectre de CBS, nous pouvons apercevoir clairement les signaux caractéristiques du cœur aromatique du groupement chlorobenzyle à 140,1 ; 134,2 ; 130,3 ; 127,5 ppm ainsi que le signal du méthylène à 44,2 ppm. Ce dernier signal subit un déplacement conséquent à 54,3 ppm suite à la réaction avec l'azoture de sodium confirmant l'efficacité de la réaction (Figure 17).

Un spectre RMN a également été enregistré après la réaction de « click chemistry », un lavage à l'EDTA et un rinçage abondant à l'eau. Il en résulte clairement que les lavages à l'eau ne sont pas

<sup>264</sup> Liu Y., Du Q., Yang B., Zhang F., Chu C., Liang X., *Analyst*, 137, 2012, 1624.

suffisants pour éliminer tout l'EDTA résiduel de par la présence des pics caractéristiques du chélatant<sup>265</sup> à 171,8 ; 60,5 ; 57,5 ; 50,5 ppm. Le spectre RMN présente tout de même les signaux relatifs au groupement benzylé et à l'éther-couronne<sup>266</sup> à 65,0 ppm indiquant que l'éther-couronne est bien attaché sur la surface du matériau. Une seconde expérience à été réalisée en remplaçant le lavage à l'EDTA par un lavage abondant à l'eau et un spectre RMN a été réalisé (**Figure 18**).

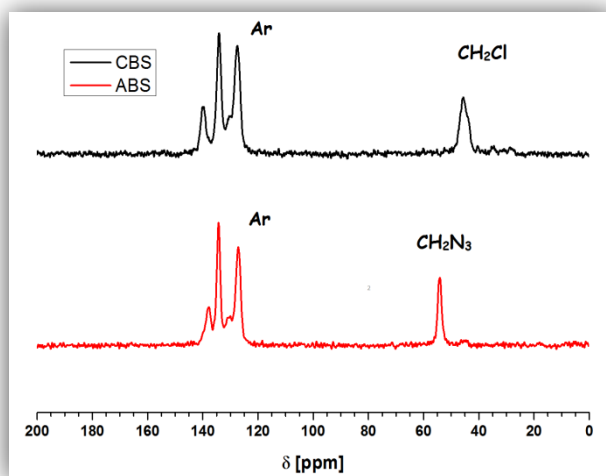


Figure 17: Spectres <sup>13</sup>C CPMAS du support chlorobenzylé et du support azide<sup>257</sup>

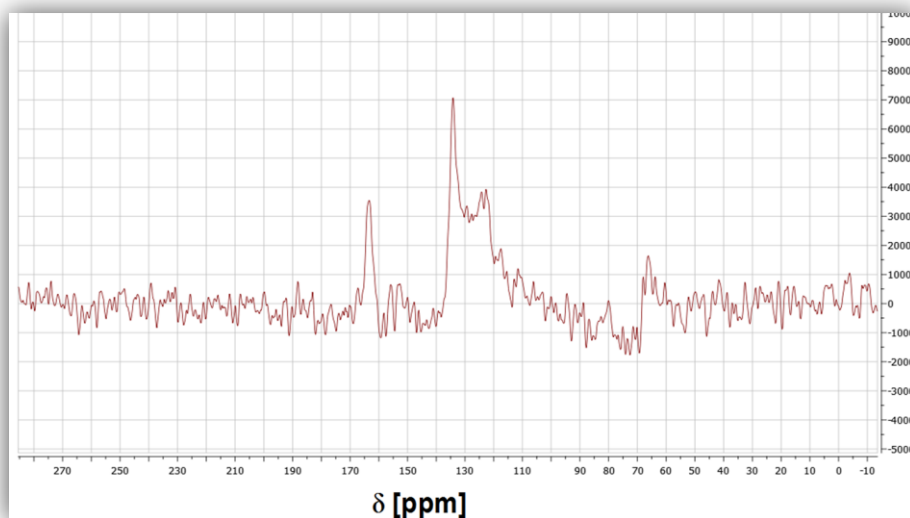


Figure 18 : Spectres <sup>13</sup>C CPMAS du support clické

Suite à l'identification d'EDTA résiduel dans le matériau clické pouvant interagir avec les cations des études futures, nous avons décidé de travailler exclusivement sur le second lot de silice ayant

<sup>265</sup> Alam T. M., Assink R. A., *Mag. Reson. Chem.*, 35, 1997, 427.

<sup>266</sup> Buchanan G.W., *Prog. Nucl. Mag. Res. Sp.*, 34, 1999, 327.

reçu uniquement un lavage à l'eau en gardant à l'esprit l'éventualité d'une contamination par le catalyseur de cuivre de la réaction de « click chemistry ».

### III.2.c. Quantification de la composante organique par méthodes thermiques.

Après avoir mis en évidence de manière qualitative l'efficacité des greffages, l'étape de quantification de matière organique a été réalisée par le biais d'analyses thermogravimétriques (ATG) et élémentaires (AE). Afin de s'assurer de la fiabilité des mesures, les analyses ont été réalisées sur un lot d'échantillons continu, c'est à dire que la CBS analysée a servi pour la synthèse de ABS ayant lui même servi pour la synthèse de la silice clickée.

La perte de masse observée pour la silice ABS est de 7,55% en considérant que la première perte de masse de 0,93% obtenue sur la plage de température 25-150°C est due à l'eau résiduelle physisorbée à la surface du matériau. La silice clickée, quant à elle, présente une perte de masse supérieure de 16,85% due à l'incorporation du N-propargyl-aza-15-couronne-5 par réaction de « click chemistry » (Figure 19). Etant donné que la réaction alcyne-azide de Huisgen est une réaction à économie d'atomes, il est possible de déterminer la quantité de matière organique apportée par l'alcyne en soustrayant la perte de masse de l'ABS à la perte de masse de la silice clickée. Nous obtenons ainsi une perte de masse de 9,30% due exclusivement à la présence de l'alcyne soit  $3,62 \cdot 10^{-4}$  mol/g.

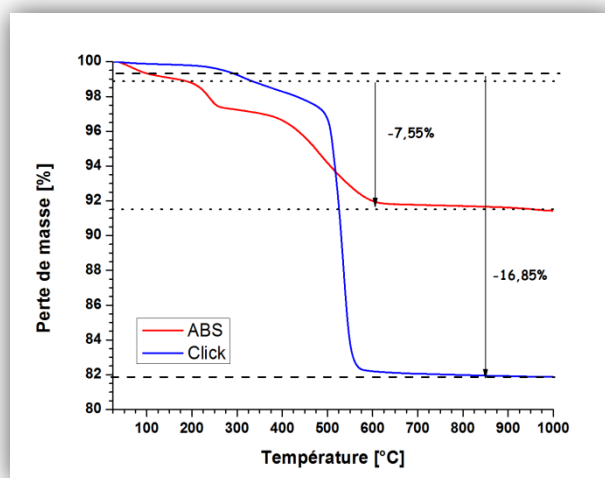


Figure 19: Analyses thermogravimétriques de ABS et de la silice clickée.

Le suivi de la perte de masse par spectrométrie de masse indique un dégagement de CO à partir de 500 °C (Figure 20) indiquant la perte du fragment organique greffé à la surface de la silice.

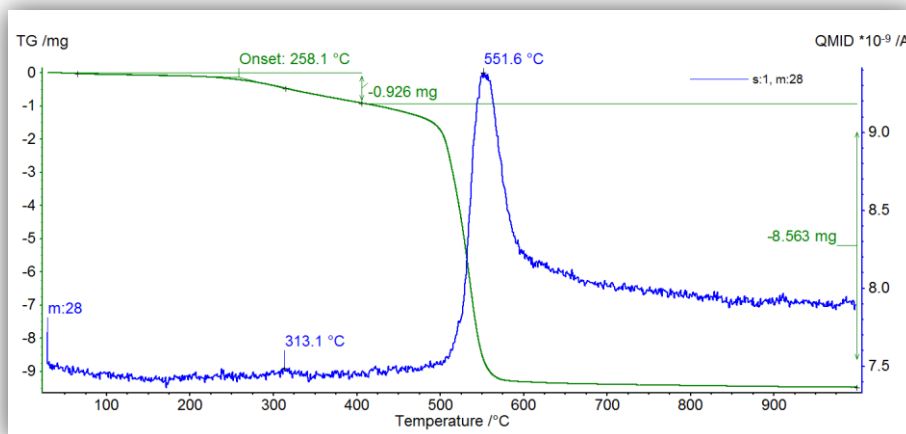


Figure 20: Suivi de l'évolution de CO par ATG/MS.

Afin de confirmer les résultats obtenus par analyse thermogravimétrique, des analyses élémentaires ont été réalisées sur les échantillons de silice (Tableau 1). En considérant que tout le carbone présent dans la silice CBS (entrée 1) est amené par le fragment organique chlorobenzylé, il est possible de calculer une quantité de matière greffée de  $5,70 \cdot 10^{-4}$  mol/g soit environ deux fois inférieurs aux rendements indiqués dans la littérature.<sup>257</sup> L'analyse élémentaire menée sur la silice azidobenzylée (ABS) révèle un taux de carbone constant et une apparition d'azote due à l'incorporation du groupement azido sur le matériau. Ce taux d'azote permet de calculer une quantité de groupement azido réactifs à  $3,76 \cdot 10^{-4}$  mol/g mais également un rendement de réaction d'azidation de 69%. Cet écart de rendement d'azidation comparé aux travaux antérieurs indique que les manipulations sont très sensibles aux conditions opératoires et difficilement répétables.

Entrée	Silices	% C	% H	% N	Quantité %C (mol/g)	Quantité %N (mol/g)
1	CBS	4,79	0,42	0,02	$5,70 \cdot 10^{-4}$	-
2	ABS	4,59	0,54	1,58	$5,46 \cdot 10^{-4}$	$3,76 \cdot 10^{-4}$
3	Click	-	-	-	-	-

Tableau 1: Analyses élémentaires des supports siliciques.

La combinaison des résultats de l'analyse élémentaire de la silice ABS et de l'ATG de la silice clickée, nous permet d'estimer le rendement de la réaction à 96%. Ce caractère quasi-quantitatif est



également confirmé par la quasi-disparition de la bande azido en spectroscopie infrarouge (**Figure 16**). L'analyse élémentaire de la silice clickée a été plus problématique. En effet, de multiples analyses ont été réalisées sur un même lot de silice préalablement homogénéisé par agitation mécanique, par deux opérateurs différents et sur deux analyseurs différents. Les résultats sont regroupés dans le tableau ci dessous. Nous pouvons remarquer que malgré l'incorporation de matière carbonée par réaction de « click chemistry », les taux de carbone restent tous très inférieurs aux taux attendus. De plus les valeurs sont loin d'être cohérentes entre elles puisque le taux de carbone varie de 0,56 % de carbone à 4,19 % tandis que les taux d'azote sont extrêmement bas en comparaison des taux obtenus sur la silice ABS. Ces résultats semblent indiquer une inefficacité de la réaction couplée à une dégradation du matériau hybride par perte d'une partie du fragment organique. Ces résultats sont de plus en totale contradiction avec les résultats d'analyse thermogravimétrique qui donnent une perte de masse pour la silice clickée supérieure à celle obtenue pour la silice ABS.

Entrée	Analyse	% C	% H	% N
1	CCM	0,56	0,06	0
2	CCM	4,19	0,31	0,23
3	Spectropole	1,31	0,09	0,09
4	Spectropole	1,00	0,06	0,09
5	Spectropole	3,94	0,11	0,21
6	Spectropole	3,65	0,14	0,24
7	Spectropole	3,59	0,13	0,20

Tableau 2: Résultats des analyses élémentaires de la silice clickée.

Le problème de reproductibilité de l'analyse élémentaire de la silice clickée est à ce jour encore en cours d'élucidation au laboratoire.

### ***III.2.d. Exploration macroscopique de la surface des matériaux.***

Une étude plus approfondie de la surface des silices a été menée par porosimétrie d'adsorption d'azote sur des échantillons préalablement séchés sous vide poussé à 120°C durant 7 heures. Les travaux antérieurs de M. Becuwe ont montré que la silice pyrogénique présentait un caractère macroporeux confirmé par un isotherme de type II ne présentant pas de boucle d'hystérésis (**Figure**

21). Il a également été montré qu'un isotherme de type IV est obtenu après l'adjonction par voie thermique d'un organosilane. Cet isotherme présente une boucle d'hystérésis de type I correspondant à l'apparition de pores de forme cylindrique. L'apparition d'une mésoporosité se traduit également par une augmentation du volume poreux de 60%.

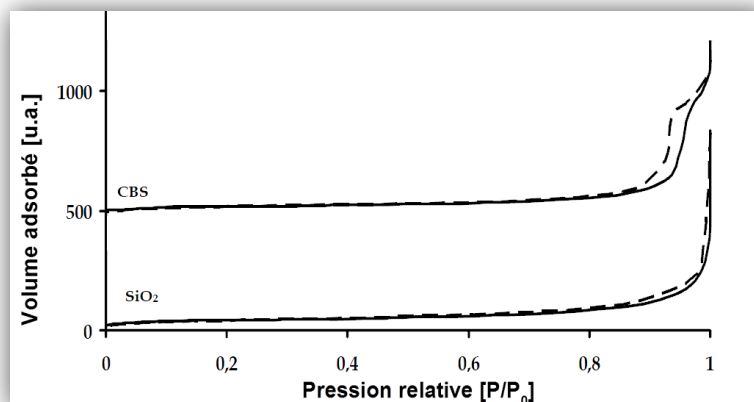


Figure 21: Courbes de sorption des silices natives (bas) et CBS (haut).<sup>257</sup>

Pour notre part, la fonctionnalisation de la silice native par un fragment chlorobenzylé n'a pas conduit à l'apparition de la mésoporosité attendue. En effet, la courbe de sorption d'azote de la silice chlorobenzylée présente un isotherme de type II sans boucle d'hystérésis, caractéristique d'un solide macroporeux<sup>267</sup>. Cette différence de résultats expérimentaux peut être expliquée par la différence de taux de greffage de fragments organiques, deux fois moindre dans notre étude que dans les travaux précédents. La réaction d'azidation, quant à elle, n'a pas modifié la morphologie de la surface de la silice comme le témoigne la courbe de sorption, similaire à celle de la silice CBS. En revanche, la réaction de « click chemistry » permettant le greffage du motif éther-couronne modifie profondément la structure de la surface de la silice. La figure ci-dessous (**Figure 22**) montre un isotherme de type IV avec apparition d'une boucle d'hystérésis H3. Nous pouvons également remarquer que le volume adsorbé est beaucoup plus faible que pour les silices précédentes indiquant un phénomène d'obstruction des pores de la silice.

<sup>267</sup> Recommandations IUPAC : *Pure & Appl. Chem.*, 57, 1985, 603.

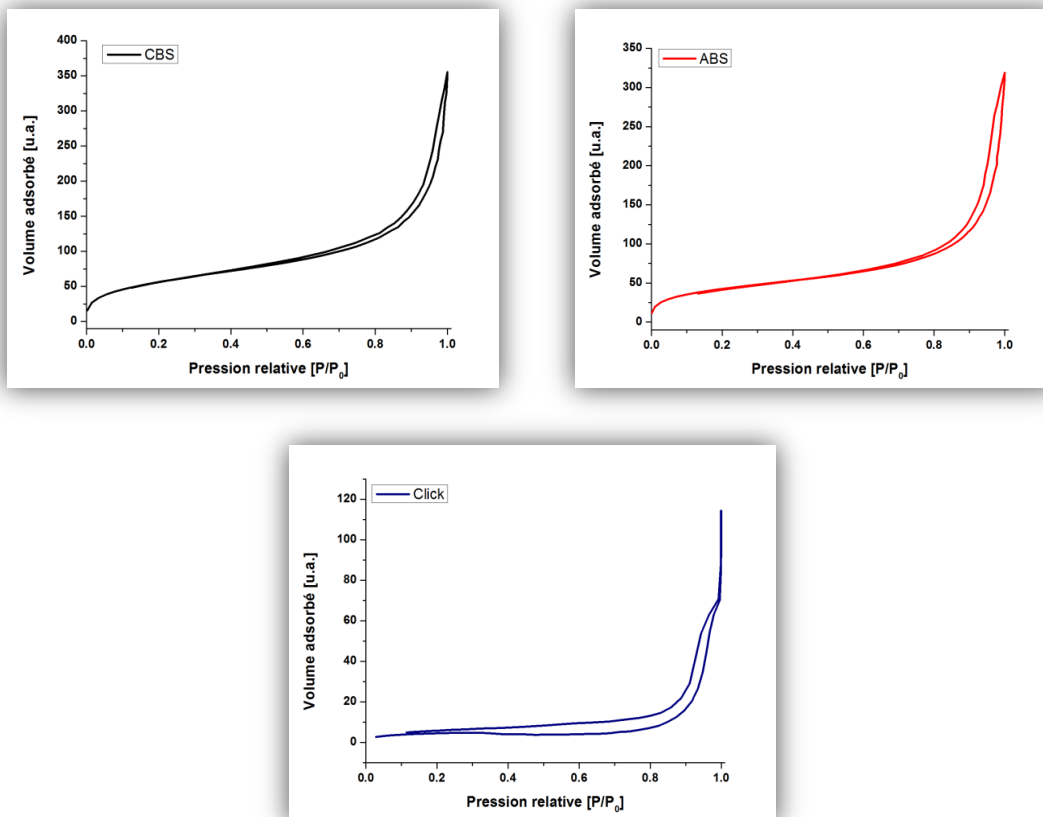


Figure 22: Courbes de sorption d'azote des silices synthétisée CBS, ABS et Silice clickée.

Ce phénomène est confirmé par l'analyse de la surface spécifique par la méthode de Brunauer-Emmett-Telle (BET) qui donne une surface spécifique de seulement 17 m<sup>2</sup>/g pour la silice clickée (Tableau 3), valeur à comparer avec les 193 m<sup>2</sup>/g de la silice ABS soit une diminution de près de 91% de la surface spécifique.

Entrée	Silices	Surface spécifique (m <sup>2</sup> /g)
1	SiO <sub>2</sub>	193
2	CBS	199
3	ABS	193
4	Click	17

Tableau 3: Données de porosimétrie d'adsorption d'azote.

L'utilisation des techniques de microscopie électronique permet d'observer les particules de silices hybrides à des échelles de l'ordre du micromètre jusqu'au nanomètre. Les images MEB (Figure 23) et MET (Figure 24) confirment la structure de la silice pyrogénique à savoir des agglomérats de

chaînes polymères de silice constituées de particules de quelques nanomètres non organisées. De plus, il est à noter que le procédé d'incorporation de l'éther-couronne via la réaction de « click chemistry » n'affecte pas la morphologie de la silice.

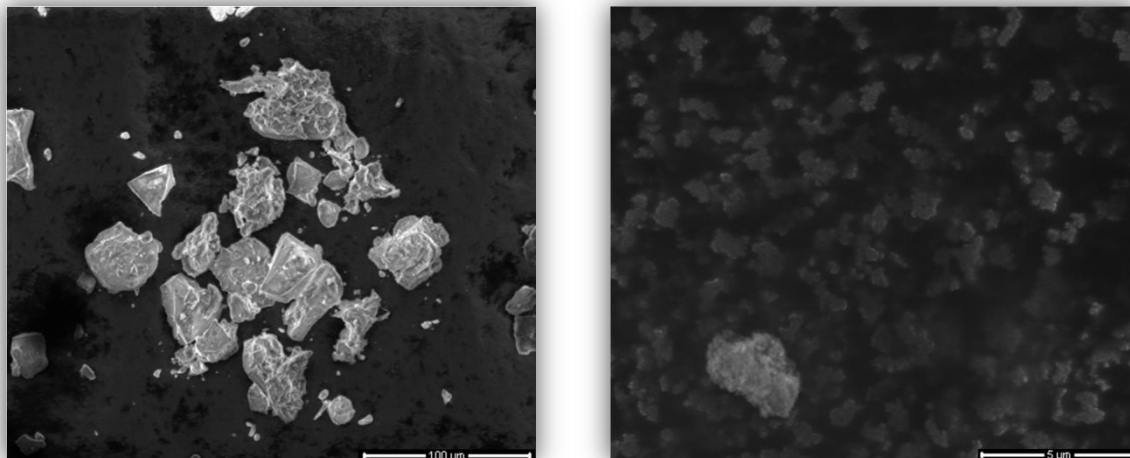


Figure 23: Clichés MEB de la silice clickée.

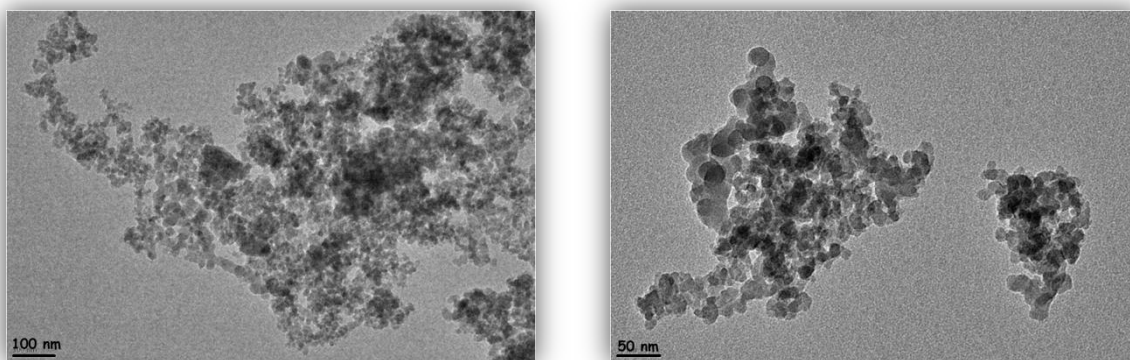


Figure 24: Clichés MET de la silice clickée.

### ***III.3. Etude des propriétés de complexation.***

Les études des matériaux hybrides siliciques, ayant pour but la séparation de métaux en solution, se font selon deux protocoles distincts, peu détaillés dans la littérature, à savoir une première méthode requérant la fabrication d'une colonne chromatographique et une seconde méthode, dite de « batch », consistant à mélanger le matériau et la solution dans un récipient.

Des expériences d'adsorption statique ont été envisagées pour déterminer la capacité d'adsorption de la silice envers différents cations métalliques fortement présents dans les

particules atmosphériques. Pour ce faire, 20 mg de silice clickée sont mis en suspension dans 20 mL d'une solution aqueuse contenant un cation à une concentration de 3 mmol/L à pH non modifié. Après un temps de contact de 24 heures à température ambiante ( $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ), la silice est éliminée de la solution par filtration sur filtre  $0,45 \mu\text{m}$  et la quantité de métaux restant dans la solution est mesurée par ICP-OES. La quantité de métaux adsorbée sur le matériau peut ensuite être calculée selon l'équation suivante<sup>268</sup> :

$$q = \frac{(C_0 - C) \cdot V}{m}$$

Avec  $q$  : Quantité adsorbée (mmol/g)  
 $C_0$  : Concentration initiale en ion métallique (mmol/mL)  
 $C$  : Concentration finale en ion métallique (mmol/mL)  
 $V$  : Volume de la solution (mL)  
 $m$  : Masse de silice clickée (g)

Il est également possible de déterminer une constante de « complexation » entre la silice modifiée et un cation métallique en utilisant la relation suivante<sup>269</sup> :

$$\log K = \frac{n_{M+L}}{[M] \cdot n_L}$$

Avec  $K$  : Constante d'équilibre apparent  
 $n_{M+L}$  : Quantité de métal complexée (mol)  
 $[M]$  : Concentration d'ions métalliques non complexés (mol/L)  
 $n_L$  : Quantité de ligand libre (mol)

Les expériences ont été menées séparément, métal par métal, sur la silice clickée mais également sur la silice ABS afin de déterminer l'apport réel du greffage par rapport aux propriétés d'adsorption intrinsèques de la matrice silicique.

Cependant, après dosage par ICP-OES, il s'avère qu'aucune solution n'ait vu sa concentration en cation métallique baisser significativement. Ceci suggère soit une inefficacité totale du support pour

<sup>268</sup> Qu R., Liu J., Sun C., Zhang Y., Ji C., Yin P., *J. Chem. Eng. Data*, 55, 2010, 4650.

<sup>269</sup> Kertész J., Huszthy P., Kormos A., Bezúr L., *Tetrahedron*, 67, 2011, 5206.

la chélation de métaux, soit que les concentrations mises en jeu évaluées au travers d'une expérience de la littérature<sup>268</sup> sont trop importantes pour observer une baisse significative de la teneur en cation. Une nouvelle expérience devra donc être menée à des concentrations plus faibles afin d'étayer cette seconde assertion et de déterminer le potentiel de chélation du matériau. L'analyse a également révélé un relargage de cuivre dans les phases aqueuse en contact avec le matériau de l'ordre de 2,5 mg/g de silice indiquant un manque d'efficacité du rinçage de la silice.

### ***IV. Synthèse de supports polymériques.***

La conception de nouvelles résines polymériques pour la séparation de traces de fer ferrique a été entreprise en deux étapes. Dans une première étape, un sidérophore artificiel contenant 3 fonctions acides hydroxamiques, fonctions chéatrices du fer (**Chapitre 1**), a été synthétisé. De bonnes propriétés de chélation de ce sidérophore envers le fer ferrique sont attendues du fait de la géométrie de la molécule, fortement similaire à de nombreuses structures de la littérature notamment dans les groupes de Shanzer (**Chapitre 1**) et de Masuda.<sup>270,271</sup> Dans une seconde étape, ce sidérophore artificiel a été immobilisé sur une résine polymérique commerciale dans le but de réaliser un adsorbant pour chromatographie sur colonne.

#### ***IV.1. Synthèse d'un sidérophore biomimétique.***

Shanzer et Al. ont développé la synthèse d'un analogue de ferrichrome en partant du 2-éthyl-2-(hydroxyméthyl)-propan-1,3-diol comme synthon de départ. Cependant cette stratégie ne permet pas la fonctionnalisation ultérieure de la molécule par un groupement fluorescent par exemple, ou son greffage sur une surface solide. Aussi ont-ils utilisé le pentaerythritol, qui après une mono fonctionnalisation permet d'obtenir une molécule fonctionnalisée. Cependant cette stratégie oblige à construire toute la molécule sur le squelette pré fonctionnalisé, n'offrant pas de ce fait une grande versatilité. Aussi avons nous préféré la synthèse proposée par Ouchetto et Al.<sup>272</sup> faisant intervenir le trishydroxyméthylaminométhane, communément appelé « tris », possédant une amine permettant

---

<sup>270</sup> Inomata T., Eguchi H., Matsumoto K., Funahashi Y., Ozawa T., Masuda H., *Biosensors and Bioelectronics*, 23, **2007**, 751.

<sup>271</sup> Inomata T., Eguchi H., Funahashi Y., Ozawa T., Masuda H., *Langmuir*, 28, **2012**, 1611.

<sup>272</sup> Ouchetto H., Dias M., Mornet R., Lesuisse E., Camadro J.-M., *Bioorg. Med. Chem.*, 13, **2005**, 1799.

la post fonctionnalisation ainsi que trois hydroxyles permettant de bâtir les trois bras de la molécule.

#### IV.1.a. Synthèse de triesters.

Dans une première étape, l'acrylonitrile va subir une addition 1-4 de type Mickaël de la part des hydroxyles du trishydroxyméthylaminométhane dans un protocole décrit par Newkome et Al.<sup>273,274</sup> pour la synthèse de dendrimères. Après un traitement aqueux, une huile jaune de pureté suffisante pour poursuivre la synthèse est obtenue avec un rendement de 49%. La présence de groupements nitriles est confirmée par la présence d'un pic à 2251  $\text{cm}^{-1}$  en spectroscopie infrarouge.

Les fonctions nitriles ainsi introduites sur le squelette vont ensuite être hydrolysées en esters éthyliques grâce à un barbotage de chlorure d'hydrogène sec dans l'éthanol absolu<sup>275</sup> à reflux (**Figure 25**). L'évolution de la réaction d'hydrolyse peut être visualisée avec la précipitation du sel de chlorure d'ammonium. Après lavage et évaporation du solvant, l'huile est isolée (83%) et caractérisée par l'apparition en RMN  $^1\text{H}$  de signaux triplet et quadruplet correspondant au groupement éthyl, ainsi que par la disparition du signal correspondant aux nitriles en spectroscopie infrarouge au profit d'un pic à 1733  $\text{cm}^{-1}$  correspondant aux carbonyles.

Cette voie présente un rendement limité en deux étapes de 40%.

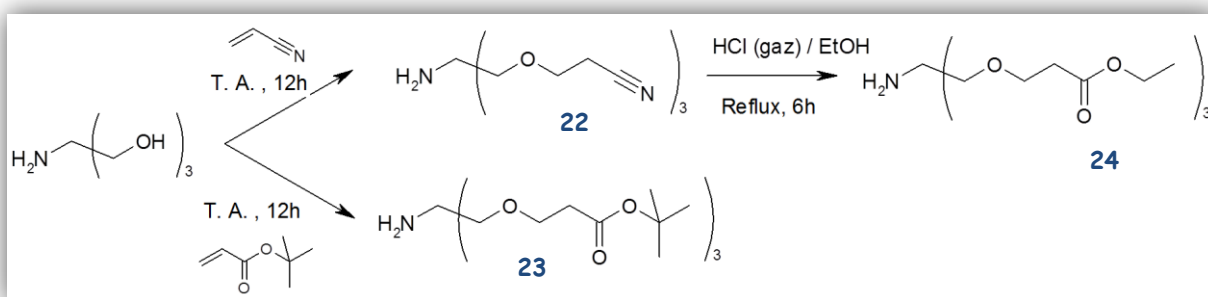


Figure 25: Synthèse de tri-esters éthylique (23) et tert-butylique (24).

<sup>273</sup> Newkome G. R., Lin X., *Macromolecules*, 24, 1991, 1443.

<sup>274</sup> Newkome G. R., Lin X., Young J. K., *Synlett*, 1992, 53.

<sup>275</sup> Basu P., Nemykin V.N., Sengar R.S., *Inorg. Chem.*, 42, 2003, 7489.

Aussi, en s'appuyant sur les travaux de Dupraz et Al.<sup>276</sup> et de Cardona et Al.<sup>277</sup>, il est possible d'obtenir directement un tri ester tert-butylique en faisant réagir le trishydroxyméthylamino méthane sur l'acrylate de tert-butyle en présence d'une solution aqueuse de soude dans le DMSO (Figure 25). Cette étape permet d'obtenir, après purification sur gel de silice, le produit désiré en 24 heures avec un rendement de 54%. L'apparition d'un pic intense caractéristique à 1,36 ppm en RMN confirme la présence du groupement tert-butyle. Ainsi, cette voie de synthèse en une seule étape se révèle plus efficace que la synthèse précédente.

#### IV.1.b. Synthèse d'un triacide.

Afin de poursuivre la construction du squelette de la molécule via la génération de liens amide, il est crucial de protéger l'amine libre par un groupement protecteur adéquat (Figure 26). Ce dernier doit être stable en milieux acide et basique ainsi que facilement déprotégeable. Ainsi, le groupement benzyloxycarbonyle (abrégé Cbz ou Z) a été choisi et introduit sur la molécule grâce au chloroformiate de benzyle. Ce groupement protecteur pourra être déprotégé par hydrogénation catalytique en présence de palladium immobilisé sur charbon. De plus, le groupement aromatique permettra la révélation du produit par UV lors des chromatographies sur couches minces.

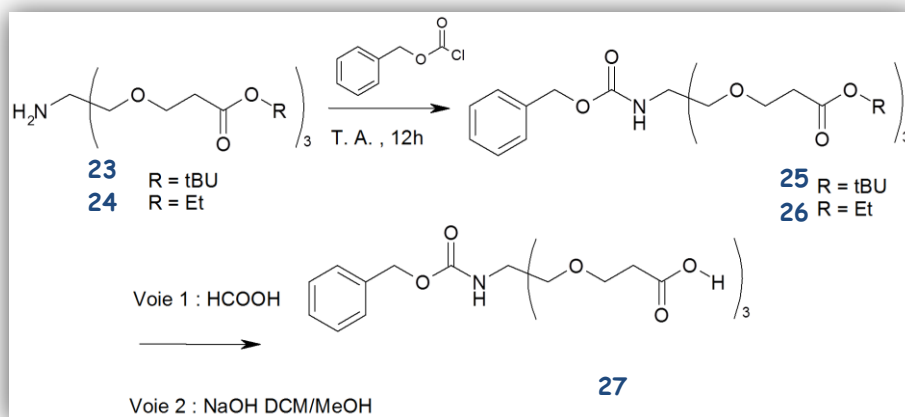


Figure 26: Voies de synthèse du triacide 27.

L'étape d'hydrolyse est ensuite différente selon les esters synthétisés. Ainsi, l'hydrolyse de l'ester tert-butylique **25** peut être réalisée de manière quantitative dans l'acide formique à température ambiante tandis que l'ester éthylique **26** ne s'hydrolyse pas dans de telles conditions.

<sup>276</sup> Dupraz A., Guy P., Dupuy C., *Tetrahedron Lett.*, 37, 1996, 1237.

<sup>277</sup> Cardona C. M., Gawley R. E., *J. Org. Chem.*, 67, 2002, 1411.



Les conditions d'hydrolyse décrites par Theodorou et Al.<sup>278</sup> à savoir l'hydrolyse par la soude en milieu organique (dichlorométhane/méthanol), ont permis d'obtenir le composé **27** avec un rendement de 87%.

#### IV.1.c. Synthèse du résidu glycine hydroxamique.

La synthèse du résidu glycine débute par la protection de l'amine en faisant réagir le ditertbutyldicarbonate ( $\text{BOC}_2\text{O}$ ) sur l'acide aminé (**Figure 27**) dans un mélange THF- $\text{H}_2\text{O}$  selon le protocole de Shendage et Al.<sup>279</sup>. Cependant, le faible rendement obtenu (14%) nous a poussés à nous orienter vers le N-Boc-Glycine disponible commercialement.

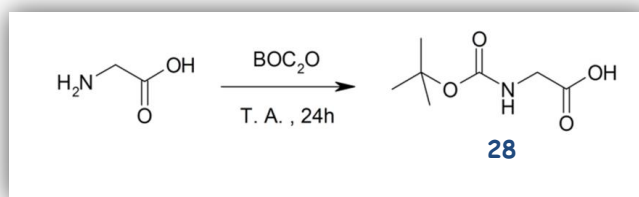


Figure 27: Etape de protection de la fonction amine de la glycine.

L'introduction de la fonction acide hydroxamique nécessite l'activation préalable de l'acide carboxylique **28**. Pour ce faire, deux méthodes ont été effectuées (**Figure 28**). La première fait appel aux fluorures d'acyle générés en faisant réagir le fluorure de cyanuryle sur l'acide aminé protégé<sup>280</sup>. L'ester activé est ainsi obtenu sous forme solide avec un rendement de 89%. L'introduction de la N-méthylhydroxylamine permet l'obtention du produit avec un rendement de 85%. Cela porte le rendement sur deux étapes à 76%. La seconde méthode repose sur l'utilisation du pentachlorophénol comme activateur. L'ester de pentachlorophénol est synthétisé grâce à l'agent de couplage DCC. Le brut réactionnel est ensuite directement mis en réaction avec la N-méthylhydroxylamine afin d'obtenir l'acide hydroxamique avec un rendement en deux étapes de 71%.

<sup>278</sup> Theodorou V., Skobridis K., Tzakos A. G., Ragoussis V., *Tetrahedron Lett.*, 48, 2007, 8230.

<sup>279</sup> Shendage D. M., Fröhlich R., Haufe G., *Org. Lett.*, 6, 2004, 3675.

<sup>280</sup> Carpino L. A., Mansour E. S. E., Sadat-Aalae D., *J. Org. Chem.*, 56, 1991, 2611.

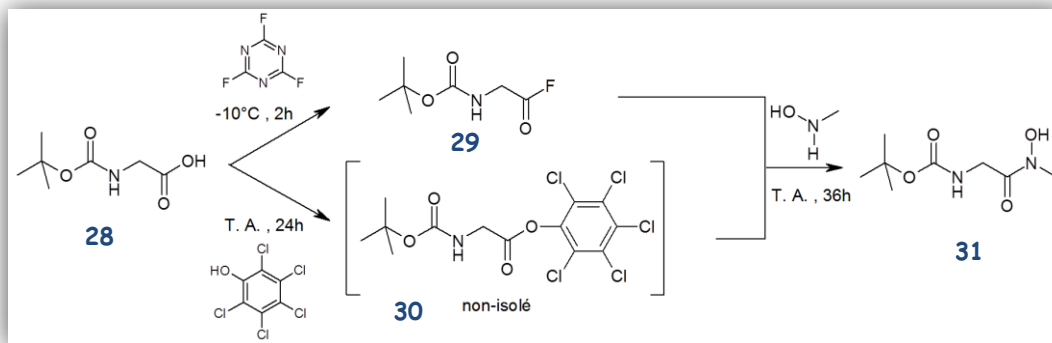


Figure 28: Synthèse de la fonction acide hydroxamique.

A partir de ces deux réactions, on s'aperçoit rapidement que la voie utilisant le fluorure d'acyle n'est pas viable économiquement du fait du prix élevé du fluorure de cyanuryle comparé à la DCC et au pentachlorophénol. C'est pourquoi la seconde voie fut favorisée.

L'étape de déprotection du groupement BOC s'effectue dans des conditions classiques à savoir une solution de 50% d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane. Le résidu glycine hydroxamique **32** est obtenu de manière quantitative sous forme d'une huile marron.

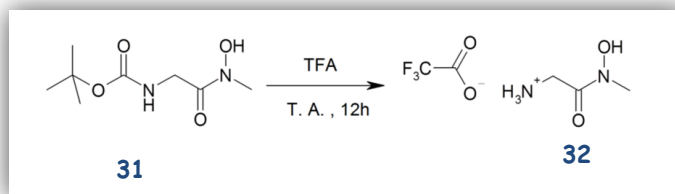


Figure 29: Déprotection de l'amine.

#### IV.1.d. Synthèse du sidérophore artificiel.

L'activation du triacide **27** a été également réalisée selon deux modes d'activation, à savoir le fluorure d'acide et l'ester de pentachlorophénol (Figure 30). Comme pour le dérivé hydroxamique, la voie employant le fluorure d'acide est écartée pour des raisons de coût bien que le rendement soit de 89%.

Le triacide est donc mis en réaction, à température ambiante, avec le DCC, la DMAP et le pentachlorophénol dans le THF anhydre durant 48 heures. Le produit est ensuite purifié pour donner

une huile incolore (62%) qui sera mise en réaction immédiatement (**Figure 31**) avec le résidu glycine **32** décrit précédemment.

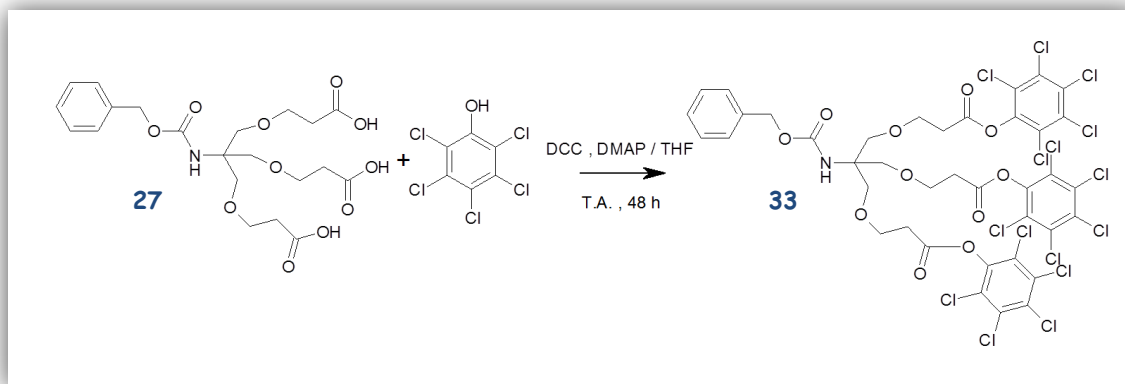


Figure 30: Activation du triacide 27 par le pentachlorophénol.

Le couplage se réalise à température ambiante dans le THF anhydre en présence de triéthylamine durant quatre jours. Le composé **34** est obtenu après purification sur colonne de silice.

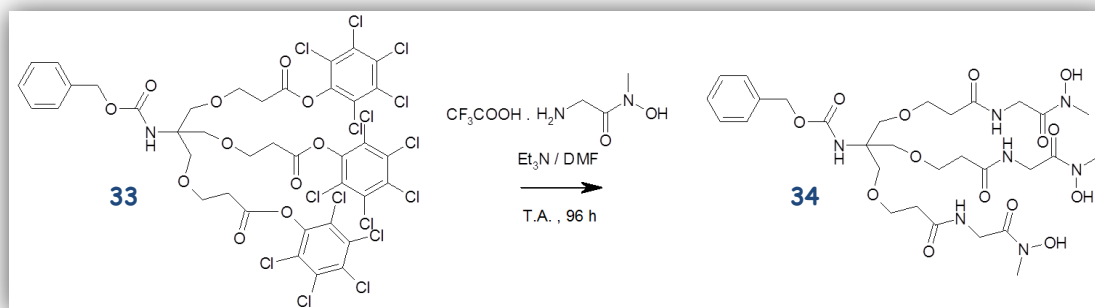


Figure 31: Synthèse du sidérophore N-protégé par un groupement benzyloxycabonyle.

Enfin, l'hydrogénolyse du groupement benzyloxycarbonyle (Z) catalysée par du palladium supporté sur charbon (**Figure 32**) permet d'obtenir le sidérophore **35** avec un rendement quantitatif.

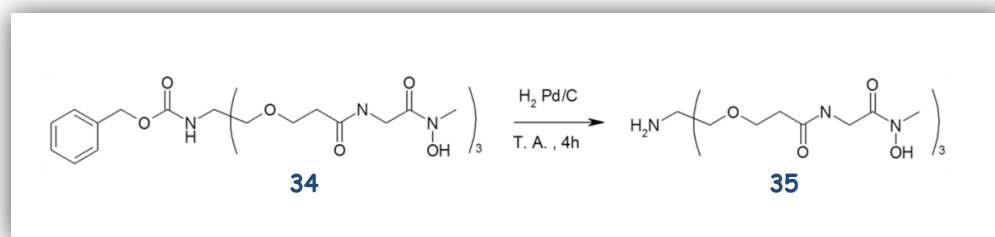


Figure 32 : Hydrogénolyse du groupement benzyloxycarbonyle.

L'accès au sidérophore artificiel **35** s'effectue à partir du tris(hydroxyméthyl)laminométhane commercial avec un rendement global de 22 % permettant d'envisager sa synthèse à l'échelle de plusieurs grammes dans le but de l'introduire sur un support polymérique servant *in fine* à la séparation du fer en solution.

### ***IV.2. Greffage du sidérophore sur résine polymérique.***

Etant donné l'encombrement stérique du sidérophore, nous nous sommes intéressés à l'approche « post-grafting » afin d'obtenir une résine fonctionnalisée. Pour ce faire, nous avons utilisé une résine chlorobenzylée poreuse commerciale distribuée par Sima-Aldrich,<sup>281</sup> possédant ~5,5 mmol de groupements chlorés par gramme de résine et réticulée avec 5,5% de divinylbenzène. Le fournisseur indique également des tailles de particules de l'ordre de 16-50 mesh soit 1,19-0,297 mm de diamètre.

Avant d'être utilisée, la résine (PS-Cl) a été soumise à une purification via un extracteur soxhlet<sup>282</sup> afin d'éliminer les impuretés de surface. Un premier cycle de rinçage sur une période de 48 heures a été réalisé en milieu aqueux, puis un second avec du méthanol durant quatre heures, pour se terminer sur un dernier cycle de quatre heures avec de l'éther diéthylique. La résine, ainsi conditionnée, a ensuite été placée sous vide poussé pour éliminer les dernières traces de solvants.

En amont de l'introduction des réactifs, la résine chlorobenzylée est mise 12 heures en présence de THF fraîchement distillé afin de la laisser gonfler.<sup>283</sup> Le DMF, bien que fréquemment employé, a été écarté des solvants réactionnels potentiels de par sa faculté à réagir avec les résines contenant un groupement réactif chlorobenzylé.<sup>284</sup> Dès la résine imprégnée de THF, le sidérophore préalablement dissous dans le même solvant est additionné. La triéthylamine a été choisie de manière classique comme base non nucléophile.

Une première expérience a été réalisée en présence d'un excès de sidérophore de 1,5 par rapport à la quantité de groupement chloré disponible. Il a ainsi été obtenu des billes fonctionnalisées (PS-Bille) dont la caractérisation par analyse élémentaire a révélé un taux de greffage relativement faible (12,7% ;  $7,01 \cdot 10^{-4}$  mol/g). Face à ce constat, une seconde expérience a été menée en diminuant par cinq le nombre d'équivalents de sidérophore dans un souci d'économie de

---

<sup>281</sup> [www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com).

<sup>282</sup> Qu R., Liu J., Sun C., Zhang Y., Ji C., Yin P., *J. Chem. Eng. Data*, 55, 2010, 4650.

<sup>283</sup> Xiong C., Yao C., *Chem. Eng. J.*, 155, 2009, 844.

<sup>284</sup> Alexandratos S. D., Zhu X., *macromolecules*, 36, 2003, 3436.

matière. Ce nouvel essai, bien que mené dans des conditions similaires en dehors des conditions stœchiométriques, fut toutefois mené avec une agitation trop vigoureuse qui a eu pour effet de briser les billes de polystyrène. Le produit final a donc été récupéré sous forme de poudre rosée (PS-Poudre).

L'analyse qualitative de ces résines a été menée par spectroscopie infrarouge (**Figure 33**). Dans un premier temps, les spectres IR du sidérophore seul (en bleu) et de la matrice polystyrène ont été enregistrés. Le spectre du sidérophore montre une large et intense bande de vibration à  $1673\text{ cm}^{-1}$  attribuable aux fonctions amides primaires<sup>285</sup> présentes sur la molécule, des bandes de vibration à  $1204\text{ cm}^{-1}$  et à  $1137\text{ cm}^{-1}$  attribuables à l'élongation des fonctions éthers. Le spectre du polystyrène chlorométhylé présente, quant à lui, des bandes à  $3023$  et  $2922\text{ cm}^{-1}$  caractéristiques des vibrations C-H des cycles aromatiques, à  $1611$  et  $1511\text{ cm}^{-1}$  attribuables aux liaisons C=C, une bande à  $1264\text{ cm}^{-1}$  correspondant au  $\text{CH}_2$  benzylique et enfin une bande à  $668\text{ cm}^{-1}$  caractéristique de la liaison C-Cl. Il est intéressant de noter que cette bande disparaît avec le greffage du sidérophore, comme indiqué dans la littérature.<sup>286</sup> Le greffage du sidérophore est également confirmé par l'apparition d'une bande de vibration N-H à  $3420\text{ cm}^{-1}$  en plus des bandes du sidérophore.

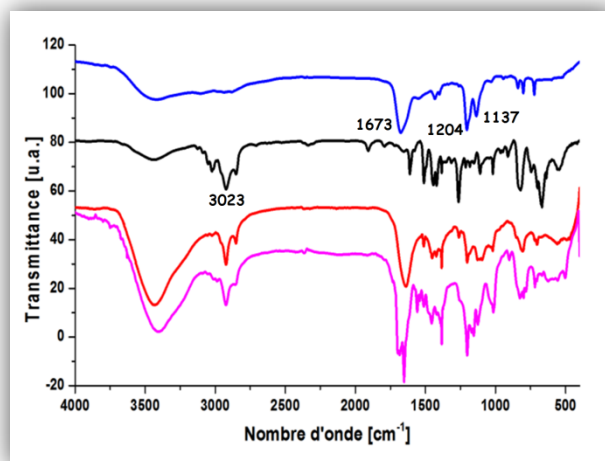


Figure 33: Spectres infrarouge du sidérophore (bleu), de PS-Cl (noir), PS-Bille (rouge), PS-Poudre (violet).

Des analyses élémentaires (**Tableau 4**) ont également été effectuées afin de quantifier la quantité de sidérophore greffée sur la matrice polymérique grâce au pourcentage d'azote des

<sup>285</sup> Hope G. A., Woods R., Buckley A. N., White J. M., Mclean J., *Inorg. Chim. Acta*, 363, 2010, 935.

<sup>286</sup> Qu R., Sun C., Zhang Y., Chen J., Wang C., Ji C., Liu X., *J. Chem. Eng. Data*, 55, 2010, 4343.

résines. On remarque que les billes de polystyrène possèdent un taux de greffage supérieur à la poudre de polystyrène (7,7% ;  $4,25 \cdot 10^{-4}$  mol/g), ce qui peut s'expliquer par la différence de stœchiométrie dans la préparation des deux résines. Cependant, les taux de greffage restent faibles, probablement dus à l'encombrement stérique de la molécule qui induit une réactivité moindre de l'amine ainsi qu'une gêne spatiale.

L'analyse de la surface spécifique par la méthode de BET indique une faible diminution de la surface spécifique pour PS-billes suggérant une obstruction partielle des pores par la molécule volumineuse. En revanche, une augmentation de la surface spécifique est enregistrée pour PS-poudre, reflet de la diminution de la taille des grains de polystyrène par abrasion mécanique.

Résines	C (%)	H (%)	N (%)	Qté de chélatant <sup>a</sup> (mol/g)	Taux de greffage	Surface spécifique (m <sup>2</sup> /g)
PS-Cl	73,34	6,20	0,01	/	/	8,16
PS-Billes	69,4	7,02	6,87	$7,01 \cdot 10^{-4}$	12,7%	6,90
PS-Poudre	66,18	7,48	4,16	$4,25 \cdot 10^{-4}$	7,7%	11,50

<sup>a</sup> basée sur le pourcentage d'azote

**Tableau 4: Evaluation par analyse élémentaire de la quantité de sidérophore greffée et surface spécifique des nouveaux matériaux.**

L'analyse thermogravimétrique du sidérophore seul indique que ce dernier se dégrade sur une plage de température allant de 130°C à 500°C tandis que le PS-Cl commence à se dégrader à une température supérieure de 250°C et ce jusqu'à 600°C. A partir de ces données, et en considérant que le lavage des matériaux greffés a permis l'élimination de la totalité du sidérophore adsorbé à la surface, il est possible d'attribuer la perte de masse observée pour PS-Billes et PS-Poudre à 150°C à la dégradation du sidérophore greffé sur la surface du polymère (**Figure 34**).

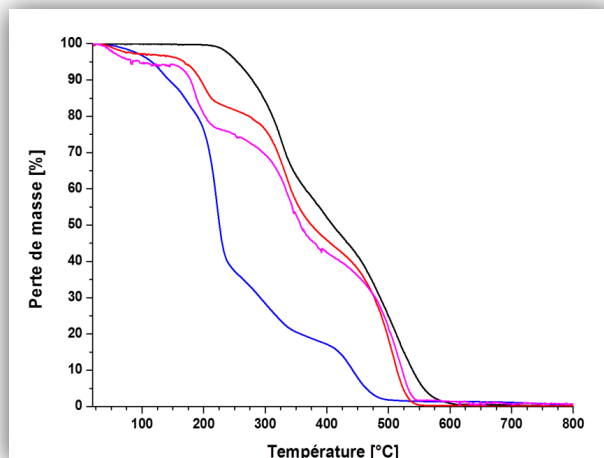


Figure 34 : Analyse thermogravimétrique du sidérophore (bleu), de PS-Cl (noir), PS-Bille (rouge), PS-Poudre (violet).

Cependant, le chevauchement des plages de dégradation de la résine polymérique et du sidérophore ne permet pas d'estimer un taux de greffage comme nous l'avons fait pour les matériaux hybrides organique-inorganique. Cette expérience intervient donc uniquement pour démontrer l'efficacité de l'ancrage du fragment organique.

### ***V. Conclusion et perspectives du chapitre 3.***

Dans ce chapitre, nous avons présenté la synthèse chimique et électrochimique de polymères incorporant la sonde CBZ-CE décrite au chapitre précédent comme unité active pour la séparation de métaux. La caractérisation du polymère chimique n'a pas permis de mettre en évidence la présence de la sonde CBZ-CE dans la structure polymérique stoppant ainsi notre progression dans cette voie. En revanche, l'électropolymérisation de la sonde CBZ-CE a été un succès et représente à notre connaissance le second exemple dans la littérature d'électropolymérisation de carbazole contenant un chélatant issu des grandes familles de la chimie supramoléculaire et le premier contenant un éther couronne. Cependant, la forte augmentation des blancs analytiques lors de l'étude de complexation de ce film nous a poussés à nous orienter vers des matrices solides

Aussi, avons-nous entrepris la synthèse de supports solides siliciques et polymériques afin de réaliser à terme des colonnes chromatographiques pour séparer les cations. La synthèse d'un support silicique original a été entreprise avec succès, à partir d'une silice précédemment développée au laboratoire, par adjonction d'un éther-couronne par réaction de « click chemistry ». Une première approche des capacités de chélation de la résine a été effectuée et a uniquement permis d'estimer la quantité de cuivre relarguée par le support en raison de l'utilisation de concentrations trop élevées lors de l'étude.

Enfin, l'application des principes de biomimétique nous a permis de synthétiser et de greffer sur un support polystyrène/divinylbenzène, un sidérophore possédant une forte affinité pour le fer ferrique. Nous pensons que cette résine se révélera hautement sélective du fer ferrique dans les expériences de compétition qui devront être réalisées prochainement au laboratoire afin de valoriser ce travail.

Suite à ces expériences de compétition, nous prévoyons d'utiliser la résine polymérique PS-Bille dans la confection de colonnes chromatographiques afin de séparer le fer des autres constituants des particules atmosphériques dans le but ultime de réaliser des analyses isotopiques permettant une meilleure compréhension du cycle géochimique du fer.



### ***Bibliographie du chapitre 3.***

215. Hill P.S., Schauble E., Shashar A., Tonui E., Young E.D., *Geochimica et Geochimica Acta*, 73, **2009**, 2366.
216. Choel M., Deboudt K., Flament P., *Water, air and soil pollution*, 209, **2010**, 93.
217. Deboudt K., Flament P., Choel M., Gloter A., Sobanska S., Colliex C., *J. Geophys. Res.*, 115, **2010**, D24207.
218. Fung I. Y., Meyn S. K., Tegen I., Doney S. C., John J. G., Bishop J. K. B., *Global Biochem. Cy.*, 14, **2000**, 281.
219. Martin J. H., Fitzwater S. E., *Nature*, 331, **1988**, 341.
220. Martin J. H., Coale K. H., Johnson K. S., Fitzwater S. E., Gordon R. M., Tanner S. J., Hunter C. N., Elrod V. A., Nowicki J. L., Coley T. L., Barber R. T., Lindley S., Watson A. J., Van Scoy K., Law C. S., Liddicoat M. I., Ling R., Stanton T., Stockel J., Collins C., Anderson A., Bidigare R., Ondrusek M., Latasa M., Millero F. J., Lee K., Yao W., Zhang J. Z., Friederich G., Sakamoto C., Chavez F., Buck K., Kolber Z., Greene R., Falkowski P., Chisholm S. W., Hoge F., Swift R., Yungel J., Turner S., Nightingale P., Hatton A., Liss P., Tindale N. W., *Nature*, 371, **1994**, 123.
221. Coale K., Johnson K., Fitzwater S., Gordon R., Tanner S., Chavez F., Ferioli L., Sakamoto C., Rogers P., Millero F., Steinberg P., Nightingale P., Cooper D., Cochlan W., Landry M., Constantinou J., Rollwagen G., Trassvina A., Kudela R., *Nature*, 383, **1996b**, 495.
222. Gordon R., Johnson K., Coale K., *Deep-Sea Res. Pt II*, 45, **1998**, 995.
223. Boyd P., Jickells T., Law C., Blain S., Boyle E., Buesseler K., Coale K., Cullen J., de Baar H., Follows M., Harvey M., Lancelot C., Levasseur M., Owens N., Pollard R., Rivkin R., Sarmiento J., Schoemann V., Smetacek V., Takeda S., Tsuda A., Turner S., Watson A., *Science*, 315, **2007**, 612.
224. Tagliabue A., Bopp L., Dutay J., Bowie A., Chever F., Jean-Baptiste P., Bucciarelli E., Lannuzel D., Remenyi T., Sarthou G., Aumont O., Gehlen M., Jeandel C., *Nature Geoscience*, 3, **2010**, 252.
225. Flament P., Mattielli N., Aimoz L., Choël M., Deboudt K., de Jong J., Rimetz-Planchon J., Weis D., *Chemosphere*, 73, **2008**, 1793.
226. Agrawal A., Kumari S., Sahu K. K., *Ind. Eng. Chem. Res.*, 48, **2009**, 6145.
227. Maranon E., Fernandez Y., Suarez F. J., Alonso F. J., Sastre H., *Ind. Eng. Chem. Res.*, 39, **2000**, 3370.
228. Stocks J., Guy S., *Resour., Conserv. Recycl.*, 44, **2005**, 153.
229. Jezorek J. R., Freiser H., *Anal. Chem.*, 51, **1979**, 366.
230. Landing M. L., Haraldsson C., Paxeus N., *Anal. Chem.*, 58, **1986**, 3031.
231. Obata H., Karatani H., Nakayama E., *Anal. Chem.*, 65, **1993**, 1524.
232. Hirata S., Kajiya T., Takano N., Aihara M., Honda K., Shikino O., Nakayama E., *Anal. Chim. Acta*, 499, **2003**, 157.
233. Okamura K., Sugiyama M., Obata H., Maruo M., Nakayama E., Karatani H., *Anal. Chim. Acta*, 443, **2001**, 143.
234. Martin J., Gordon R., *Deep-Sea Res. Pt I*, 35, **1988**, 177.
235. de Jong J., Schoemann V., Tison J.-L., Becquevort S., Masson F., Lannuzel D., Petit J., Chou L., Weis D., Mattielli N., *Anal. Chim. Acta*, 589, **2007**, 105.
236. Biswas M., Roy A., *J. Appl. Polym. Sci.*, 60, **1996**, 143.
237. Thierry Henri, thèse de doctorat, Université de Cergy-Pontoise, **2005**.
238. Sezer E., Ustamehmetoglu B., Saraç A. S., *Synthetic Met.*, 107, **1999**, 7.
239. Iraqi A., Wataru I., *Chem. Mater.*, 16, **2004**, 442.
240. Tran-Van F., Henri T., Chevrot C., *Electrochim. Acta*, 47, **2002**, 2927.
241. Miomandre F., Sadki S., Audeber P., Méallet-Renault R., *Electrochimie : des concepts aux applications*, **2011**, Dunod.
242. Ambrose J. F., Nelson R. F., *J. Electrochem. Sci.*, 115, **1968**, 1159.
243. Ambrose J. F., Carpenter L. L., Nelson R. F., *J. Electrochem. Sci.*, 122, **1975**, 876.
244. Qiu Y.-J., Rynolds J. R., *J. Electrochem. Soc.*, 137, **1990**, 900.
245. Sauerbrey G., *Z. Phys.*, 178, **1964**, 457.

246. Watson M. A., Lyskawa J., Zobrist C., Fournier D., Jimenez M., Traisnel M., Gengembre L., Woisel P., *Langmuir*, 26, **2010**, 15920.
247. György I., *J. Solid State Electrochem.*, 7, **2003**, 503.
248. Sanchez C., Ribot F., *New J. Chem.*, 18, **1994**, 1007.
249. Shahbazi A., Younesi H., Badieli A., *Chem. Eng. J.*, 168, **2011**, 505.
250. Jal P. K., Patel S., Mishra B. K., *Talanta*, 62, **2004**, 1005.
251. Hoffmann F., Cornelius M., Morell J., Fröba M., *Angew. Chem., Int. Ed.*, 45, **2006**, 3216.
252. Lutz J.-F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46, **2007**, 1018.
253. Fournier D., Hoogenboom R., Schubert U. S., *Chem. Soc. Rev.*, 36, **2007**, 1369.
254. Nandivada H., Jiang X. W., Lahann J., *Adv. Mater.*, 19, **2007**, 2197.
255. Watson M. A., Lyskawa J., Zobrist C., Fournier D., Jimenez M., Traisnel M., Gengembre L., P. Woisel, *Langmuir*, 26, **2010**, 15920.
256. Santoyo-Gonzalez F., Hernandez-Mateo F., *Chem. Soc. Rev.*, 38, **2009**, 3449.
257. Becuwe M., Cazier F., Woisel P., Landy D., Delattre F., *J. Colloid. Interf. Sci.*, 350, **2010**, 83.
258. Matthieu Becuwe, thèse de doctorat, Université du Littoral Côte d'Opale, **2009**.
259. Becuwe M., Cazier F., Delattre F., Landy D., Ruellan S., Woisel P., *Colloid Surfaces A*, 384, **2011**, 248.
260. Prix Nobel de chimie 1984 attribué à Robert B. Merrifield, pour « son développement de la méthodologie de la synthèse chimique sur matrice solide ». [www.nobelprize.org](http://www.nobelprize.org).
261. Merrifield R. B., *J. Am. Chem. Soc.*, 85, **1963**, 2149.
262. Alcântara E. F. C., Faria E. A., Rodrigues D. V., Evangelista S. M., De Oliveira E., Zara L. F., Rabelo D., Prado A. G. S., *J. Coll. Interf. Sci.*, 311, **2007**, 1.
263. Fan J., Wu C., Xu H., Wang J., Peng C., *Talanta*, 74, **2008**, 1020.
264. Liu Y., Du Q., Yang B., Zhang F., Chu C., Liang X., *Analyst*, 137, **2012**, 1624.
265. Alam T. M., Assink R. A., *Mag. Reson. Chem.*, 35, **1997**, 427.
266. Buchanan G.W., *Prog. Nucl. Mag. Res. Sp.*, 34, **1999**, 327.
267. Recommandations IUPAC : *Pure & Appl. Chem.*, 57, **1985**, 603.
268. Qu R., Liu J., Sun C., Zhang Y., Ji C., Yin P., *J. Chem. Eng. Data*, 55, **2010**, 4650.
269. Kertész J., Huszthy P., Kormos A., Bezúr L., *Tetrahedron*, 67, **2011**, 5206.
270. Inomata T., Eguchi H., Matsumoto K., Funahashi Y., Ozawa T., Masuda H., *Biosensors and Bioelectronics*, 23, **2007**, 751.
271. Inomata T., Eguchi H., Funahashi Y., Ozawa T., Masuda H., *Langmuir*, 28, **2012**, 1611.
272. Ouchetto H., Dias M., Mornet R., Lesuisse E., Camadro J.-M., *Bioorg. Med. Chem.*, 13, **2005**, 1799.
273. Newkome G. R., Lin X., *Macromolecules*, 24, **1991**, 1443.
274. Newkome G. R., Lin X., Young J. K., *Synlett*, **1992**, 53.
275. Basu P., Nemykin V.N., Sengar R.S., *Inorg. Chem.*, 42, **2003**, 7489.
276. Dupraz A., Guy P., Dupuy C., *Tetrahedron Lett.*, 37, **1996**, 1237.
277. Cardona C. M., Gawley R. E., *J. Org. Chem.*, 67, **2002**, 1411.
278. Theodorou V., Skobridis K., Tzakos A. G., Ragoussis V., *Tetrahedron Lett.*, 48, **2007**, 8230.
279. Shendage D. M., Fröhlich R., Haufe G., *Org. Lett.*, 6, **2004**, 3675.
280. Carpino L. A., Mansour E. S. E., Sadat-Aalae D., *J. Org. Chem.*, 56, **1991**, 2611.
281. [www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com).
282. Qu R., Liu J., Sun C., Zhang Y., Ji C., Yin P., *J. Chem. Eng. Data*, 55, **2010**, 4650.
283. Xiong C., Yao C., *Chem. Eng. J.*, 155, **2009**, 844.
284. Alexandratos S. D., Zhu X., *macomolecules*, 36, **2003**, 3436.
285. Hope G. A., Woods R., Buckley A. N., White J. M., Mclean J., *Inorg. Chim. Acta*, 363, **2010**, 935.
286. Qu R., Sun C., Zhang Y., Chen J., Wang C., Ji C., Liu X., *J. Chem. Eng. Data*, 55, **2010**, 4343.

## Conclusion générale.

Ce travail s'est inscrit dans la thématique « environnementale » de l'Université du Littoral Côte d'Opale et s'est appuyé plus particulièrement sur deux collaborations impliquant toutes deux la caractérisation des particules atmosphériques présentes dans le bassin dunkerquois. Ainsi, dans une première partie, nous avons présenté la conception et l'étude de sondes fluorescentes en vue de la détermination de la teneur en fer ferrique des fractions hydrosolubles des particules atmosphériques. Cette étude, financée par l'Agence National contre le Cancer, s'inscrit dans le programme AEROCARCTOX regroupant des toxicologues, des chimistes analytiques et notre équipe de chimistes organiciens. Dans une seconde partie, nous avons exposé l'élaboration de supports solides pour la séparation des cations présents dans une matrice aqueuse complexe dans le but d'extraire sélectivement le fer ferrique afin de déterminer *in fine* le ratio isotopique  $^{56}\text{Fe} / ^{54}\text{Fe}$  caractéristique de l'origine des particules atmosphériques.

Le premier axe d'étude (**Chapitre 2**) a permis de mettre en avant la technologie ultrasonore dans l'optimisation de la synthèse d'un composé à haute valeur ajoutée qu'est le ditosylate du triéthylène glycol. En effet, ce composé entre dans la synthèse de nombreux éthers-couronnes et plus particulièrement dans la synthèse de l'aza-15-couronne-5 et a pu être obtenu avec d'excellents rendements en un temps minime de 30 minutes. De plus, nous avons montré que l'application des conditions opératoires développées pour le ditosylate du triéthylène glycol, permettait d'obtenir une série de ditosylate de glycols avec de très bons rendements et nous gageons que ces conditions opératoires peuvent être élargies à la synthèse de tosylates d'alcools. Cet accès facilité au ditosylate du triéthylène glycol nous a permis d'entreprendre la synthèse de l'aza-15-couronne-5 et de l'incorporer dans des architectures moléculaires plus complexes de type fluoroionophore.

Ainsi, nous avons pu mettre en lumière une nouvelle sonde fluorescente performante pour la détection du fer ferrique, basée sur une conception simple de type fluorophore-espaceur-ionophore contenant l'unité chélatrice évoquée précédemment, l'aza-15-couronne-5, et un fluorophore moins étudié et possédant des propriétés oxidoréductrices intéressantes, le carbazole. La voie de synthèse qui a été proposée s'appuie sur l'utilisation de la technologie micro-onde afin de fournir la sonde CBZ-CE très rapidement avec un rendement global très satisfaisant de 80 % en deux étapes. La conception de la sonde nous a permis de travailler en milieu aqueux tout en nous affranchissant totalement de l'utilisation de solutions tamponnées. En

effet, nous avons été en mesure de détecter le fer ferrique en milieu aqueux avec une excellente sélectivité en comparaison des senseurs décrits dans la littérature (**Chapitre 1**) dont la plupart répondent, en plus du fer III, au cuivre II ou au chrome III. Cette remarquable sélectivité s'accompagne d'une bonne limite de détection de 140 ppb permettant de substituer, dans une certaine mesure, les techniques d'analyses plus coûteuses comme l'ICP-Optique. Dans le but d'enrichir notre connaissance des phénomènes de reconnaissance à l'origine de la modification du signal de fluorescence, nous avons entrepris l'élucidation de la structure du complexe sonde / fer III par le biais de la modélisation moléculaire en nous basant sur des données expérimentales issues des spectroscopies infrarouge et RMN. Dans un futur proche, nous prévoyons d'employer ce nouveau senseur fluorescent sur des particules réelles afin d'apporter notre contribution à la caractérisation physico-chimique des particules atmosphériques en vue de l'étude de leur toxicité pulmonaire.

Afin d'accroître encore le potentiel applicatif des sondes fluorescentes et d'obtenir des limites de détection toujours plus basses permettant de rivaliser avec l'ICP-optique, nous nous sommes intéressés à la conception d'un senseur fluorescent comprenant un sidérophore naturel en qualité d'ionophore afin de maximiser l'interaction ionophore / fer III. En conséquence, le senseur CBZ-DFO a été synthétisé en utilisant également la technologie micro-onde pour s'assurer une efficacité de synthèse optimale. L'étude de ce composé s'est révélée plus ardue que pour le composé CBZ-CE de par l'insolubilité du composé dans les solvants autres que le DMSO. Cependant, compte tenu des gammes de concentrations nécessaires à la réalisation d'études par spectroscopie de fluorescence moléculaire, nous sommes parvenus à solubiliser le composé dans un large volume de méthanol, ce qui nous a permis d'évaluer ses propriétés de reconnaissance. Comme attendu, la sonde CBZ-DFO a montré une excellente affinité pour le fer III nous permettant d'atteindre une limite de détection de 1,2 ppb rivalisant avec l'ICP-optique ou encore l'absorption atomique à four graphite. Cependant, il existe une limite à l'utilisation de ce senseur étant donné que ce dernier répond également au fer II et au cuivre II. Afin de dépasser ces freins à l'application de la sonde CBZ-DFO, nous proposons de l'utiliser sur des matrices préalablement digérées afin de s'affranchir de la présence de fer ferreux. En ce qui concerne, la réponse au cuivre, la sonde devra être utilisée sur des matrices exemptes de cet élément ou alors il devra être éliminé par des méthodes chromatographiques.

La recherche de nouveaux outils chromatographiques pour la séparation de faibles quantités de métaux constitue le second axe d'étude de ce travail (**Chapitre 3**). En effet, la détermination

précise du ratio isotopique  $^{56}\text{Fe} / ^{54}\text{Fe}$  par spectrométrie de masse nécessite une élimination des métaux interférants. Aussi, avons nous proposé d'utiliser la sonde CBZ-CE sous une forme polymérique afin d'atteindre cet objectif. La synthèse de polymère de CBZ-CE par voie chimique ne s'étant pas montrée concluante, nous avons opté pour son électrodéposition sur une électrode métallique. Cette électrodéposition fut un succès et représente à ce jour le seul exemple d'aza-éther-couronne électrodéposé par le biais d'une unité carbazolique. Toutefois, les manipulations nécessaires à l'utilisation de ce film polymérique original ont conduit à l'obtention de blancs analytiques élevés incompatibles avec les applications visées de séparation d'ultra-traces de métaux.

C'est pourquoi nous avons développé un support silicique incorporant un motif aza-15-couronne-5 lié à un espaceur hybride organique / inorganique en nous appuyant sur les travaux antérieurs réalisés au laboratoire. Une réaction de cycloaddition de Huisgen [3+2] à été mise en œuvre avec succès pour introduire l'aza-15-couronne-5 à la surface du matériau. Ce dernier a été caractérisé et une étude des capacités de chélation a été entreprise. Malheureusement, l'utilisation d'une concentration trop élevée en cations métalliques ne nous a pas permis pour l'instant de conclure quant aux capacités de piégeage du support. En perspective, il serait intéressant d'effectuer de nouveau une expérience de chélation en utilisant des concentrations plus faibles afin d'appréhender plus finement les différences de concentrations.

Enfin, nous nous sommes employés à incorporer un sidérophore biomimétique sur une résine polymérique de type polystyrène. Pour ce faire, nous avons entrepris la synthèse multi-étapes d'un analogue tripodal de déféroxamine puis nous l'avons immobilisé sur « support » polymérique de type polystyrène proche des résines commerciales actuellement employées. Ce support a été caractérisé entièrement par analyse élémentaire, infrarouge et analyse thermogravimétrique nous permettant ainsi d'estimer la quantité de sidérophores greffée (de l'ordre de 0,4 à 0,7 mmol.g<sup>-1</sup>). La suite de cette étude devra être réalisée en déterminant les capacités de chélation du support vis à vis des métaux afin de permettre son utilisation en chromatographie sur des matrices particulières réelles.

Demain, avec les avancées sur la compréhension des phénomènes régissant les interactions intermoléculaire, il sera possible d'anticiper et de prévoir la sélectivité des architectures moléculaires tout en modulant finement leurs propriétés intrinsèques (électrochimiques, photochimiques etc.). Le développement de cette étape cruciale de conception, permettra de répondre à un cahier des charges toujours plus précis, laissant entrevoir une multitude d'applications.

Pour finir, le chimiste Marcellin Berthelot disait :

« Le chimiste est le seul scientifique qui crée l'objet de ses études ».

Alors créons...

## Sommaire

I.	Matériels et méthodes.....	165
II.	Modes opératoires en référence au chapitre 2.....	168
II.1.	Tosylation de glycols.....	168
II.2.	1,4,7,13-tétraoxa-10-azacyclopentadécane [2].....	171
II.3.	N-propargyl-aza-15-couronne-5 [5].....	172
II.4.	9-carbaldéhyde anthracène [6].	174
II.5.	9-(hydroxyméthyl)anthracène [7].....	175
II.6.	9-(chlorométhyl)anthracène [8].	176
II.7.	9-(azidométhyl)anthracène [9].....	177
II.8.	Sonde ANT-CE [10].	178
II.9.	9-(carboxyméthyl)carbazole [11].....	179
II.10.	9-(fluorocarbonylméthyl)carbazole [13].....	180
II.11.	2-(9H-carbazol-9-yl)-1-(1,4,7,10-tétraoxa-13-azacyclopentadecan-13-yl)éthanone [14].	181
II.12.	13-(2-(9H-carbazol-9-yl)éthyl)-1,4,7,10-tétraoxa-13-azacyclopentadécane [15].....	182
II.13.	N1-(5-(2-(9H-carbazol-9-yl)acetamido)pentyl)-N1-hydroxy-N4-(5-(N-hydroxy-4-(5-(N-hydroxyacetamido)pentylamino)-4-oxobutanamido)pentyl)succinamide [16].....	183
III.	Modes opératoires en référence au chapitre 3.....	185
III.1.	Silice chlorobenzylée (CBS) [19].....	185
III.2.	Silice azidobenzylée (ABS) [20].	186
III.3.	Silice clickée [21].....	187
III.4.	Tris[ (cyanoéthoxy) méthyl]méthylamine [22].	188
III.5.	Tris[[(tert-butoxycarbonyl)éthoxy]méthyl]méthylamine [23].....	189
III.6.	Tris[[(éthoxycarbonyl)éthoxy]méthyl]méthylamine [24].	190
III.7.	N-Tris{[2-(tert-butoxycarbonyl)éthoxy]méthyl}méthylcarbamate de benzyle [25].	191
III.8.	N-tris{[(2-éthoxycarbonyl)éthoxy]méthyl}méthylcarbamate de benzyle [26].	192
III.9.	N-Tris[2-carboxyéthoxy]méthylcarbamate de benzyle [27].	193
III.9.a.	Hydrolyse acide.....	193
III.9.b.	Hydrolyse basique.....	193
III.10.	N-Tris[(2-fluoroacétyl)méthyl]méthylcarbamate de benzyle.....	194

---

III.11. Acide 2-(tert-butoxycarbonylamino)acétique [28].	195
III.12. Fluorure de l'acide 2-(tert-butoxycarbonylamino)acétique [29].	196
III.13. 2-(hydroxy(méthyl)amino)-2-oxoéthylcarbamate de tert-butyle [31].	197
III.13.a. Voie « one pot ».	197
III.13.b. Voie à partir du fluorure d'acyle.	198
III.14. Le 2,2,2-trifluoroacétate de N-hydroxy-N-méthylcarbamoylméthyle ammonium [32].	199
III.15. N-Tris{[2-(2,3,4,5,6-pentachlorophénoxy-carbonyl)éthoxy]méthyl}méthyl carbamate de benzyle [33].	200
III.16. N-tris{[2-[(N-hydroxy-N-méthylcarbamoyl)méthyl]aminocarbonyl]éthoxy]méthyl}méthylcarbamate de benzyle [34].	201
III.17. Tris {[2-[(N-hydroxy-N-méthylcarbamoyl)méthyl]-aminocarbonyl]éthoxy]méthyl}méthylamine [35].	202
III.18. Fonctionnalisation du polystyrène.	203



## ***I. Matériels et méthodes.***

Les **réactifs chimiques** proviennent de sources commerciales (Acros Organics, Aldrich, Fisher Scientific, Alfa Aesar), et sont choisis au plus haut degré de pureté disponible. Ils sont utilisés sans purification préalable.

Les **solvants** sont purifiés selon les procédures standards. Le tétrahydrofurane et le toluène sont distillés sur sodium/benzophénone. Le dichlorométhane est distillé sur  $P_2O_5$ . Le DMF est agité une nuit sur BaO puis est distillé sous pression réduite. La triéthylamine est distillée sur  $CaH_2$ .

Les expériences sous **ultrasons** ont été réalisées avec un appareil de type Branson sonifier 450 (13mm de diamètre, 20 kHz) de la compagnie Branson ultrasonic Corporation (Danbury, Connecticut, CT 06810). L'instrument peut fournir une puissance maximale de 400 W. La sonde a été immergée dans la solution à ~1 cm sous la surface et la température a été enregistrée grâce à un thermocouple immergé dans la solution.

Les réactions sous irradiation **micro-ondes** ont été réalisées dans un four monomode de type Synthewave Prolabo 402 (300W) équipé d'un contrôle de la température par pyrométrie infrarouge et d'une agitation mécanique.

Les **chromatographies sur couche mince** sont réalisées sur des plaques de silices ALUGRAM Xtra SIL G/UV<sub>254</sub> imprégnées d'un révélateur UV. Les produits sont révélés grâce à une lampe UV (254 nm ou 366 nm) ou en utilisant des révélateurs spécifiques<sup>1</sup>. Les composés possédant une amine sont révélés à la Ninhydrine. Les acides hydroxamiques sont révélés au  $FeCl_3$ . Les composés contenant un alcyne terminal sont révélés à  $I_2$ . Les séparations par chromatographie sur colonne sont réalisées sur gel de silice 70-230 mesh en utilisant 30-40 fois le poids du brut en silice.

Les **distillations sous vide poussé** sont réalisées grâce à un appareil de distillation de type Kugelrohr de chez Sigma-Aldrich couplé à une pompe secondaire atteignant  $7,7 \cdot 10^{-3}$  mbar.

Les spectres de **Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)** sont enregistrés sur un spectromètre Bruker Avance 250 MHz opérant à 250 MHz pour le proton et à 62,5 MHz pour le carbone ou sur un spectromètre Bruker Avance III 400 opérant à 400 MHz pour le proton et à 100 MHz pour le

<sup>1</sup> Liste de révélateurs CCM disponible sur internet : [www.clubdecmm.com/PDF/Dyeing\\_Reagents\\_TLC.pdf](http://www.clubdecmm.com/PDF/Dyeing_Reagents_TLC.pdf)

carbone. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS). Les spectres sont calibrés sur le signal résiduel du solvant deutéré. La multiplicité des signaux est indiquée comme suit : s = singulet, bs = singulet large, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet. Les constantes de couplage sont exprimées en hertz (Hz)

Les **spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)** en phase solide ( $^{13}\text{C}$  CPMAS) sont enregistrés sur un spectromètre Bruker Avance 300 opérant à une fréquence de 7,04 T avec une vitesse de rotation de 20 KHZ.

Les **spectres de masses** sont enregistrés sur un spectromètre Micromass Platform 2 équipé d'une source d'ionisation electrospray en mode positif ( $\text{ES}^+$ ) avec une valeur de cône de 40.

Les **analyses élémentaires** sont réalisées au Spectropole de Marseille grâce à un analyseur Thermo Finnigan EA 1112 et à l'aide d'une balance Sartorius MC ayant une précision de  $\pm 0,2\%$  ou au Centre Commun de Mesure sur un analyseur Thermo Flash 2000 et à l'aide d'une balance Mettler Toledo XP6 ayant une précision de  $\pm 0,2\%$ .

Les spectres **infrarouges** sont enregistrés entre 400 et  $4000\text{ cm}^{-1}$  sur un spectromètre Perkin Elmer FT-IR spectrum BX. Les échantillons sont dispersés dans une matrice de KBr de qualité infrarouge.

Les spectres d'**absorption** sont enregistrés sur un spectrophotomètre à double faisceau Cary 100 Scan. Le domaine spectral s'étend de 200 nm à 600 nm avec une précision de 1 nm. Les cuves utilisées sont des cuves en optiglass 100-OS de trajet optique égal à 10 mm.

Les spectres de **fluorescence moléculaire** sont enregistrés sur un spectrofluorimètre Perkin Elmer LS50B ou sur un spectrofluorimètre Varian Cary Eclipse. Les cuves utilisées sont des cuves en quartz 100-QS et de trajet optique égal à 10 mm. Les solvants utilisés sont de qualité HPLC et sont dégazés dans un bain à ultrasons avant l'enregistrement des spectres de fluorescence moléculaire.

Les études de **voltammétrie cyclique** ont été réalisées avec un potentiostat-galvanostat Autolab PGSTAT 30. Le composé à analyser, de concentration  $10^{-3}\text{ M}$  à  $10^{-4}\text{ M}$ , est dissous dans un solvant de qualité HPLC contenant l'électrolyte support ( $\text{HClO}_4$  ou hexafluorophosphate de tétrabutylammonium). La cellule électrochimique, un vase Metrohm, est équipée de trois électrodes : une électrode de platine comme électrode de travail, une électrode à fil de platine comme contre-électrode et une électrode  $\text{Ag}/\text{AgCl}_{\text{sat}}$  comme électrode de référence.

Les expériences **électrochimiques de microbalance à quartz (EQCM)** sont effectuées avec un appareil Maxtek RQCM utilisant une électrode de travail en quartz recouvert d'or et de fréquence 5 MHz (Maxtek P/N 149211<sup>-1</sup>Model SC-501-1).

Les **Analyses ThermoGravimétriques (ATG)** ont été effectuées sur un appareil de type Netzsch STA 409 équipé d'une microbalance à analyse différentielle. L'échantillon est traité sous air avec une montée en température de 5°C par minute jusqu'à 1000°C. La masse de l'échantillon varie de 12 à 20 mg

Les **isothermes d'adsorption d'azote** ont été réalisés sur un porosimètre de type Sorptometer 1990 à -196°C. La surface spécifique des matériaux a été déterminée par la méthode BET tandis que la distribution poreuse a été calculée par la méthode de BJH. Les échantillons (~150 mg) sont placés sous vide poussé à 120°C durant 7 heures avant analyse.

Les images de **Microscopie à Transmission Electronique (MET)** ont été réalisées à l'université de Picardie avec un microscope Philips TECNAI 200F20.

Les images de **Microscopie Electronique à Balayage (MEB)** ont été enregistrées à l'université de Picardie sur un MEB environnemental FEI Quanta 200 FEG équipé d'un système d'analyse EDS (Oxford Link Isis)

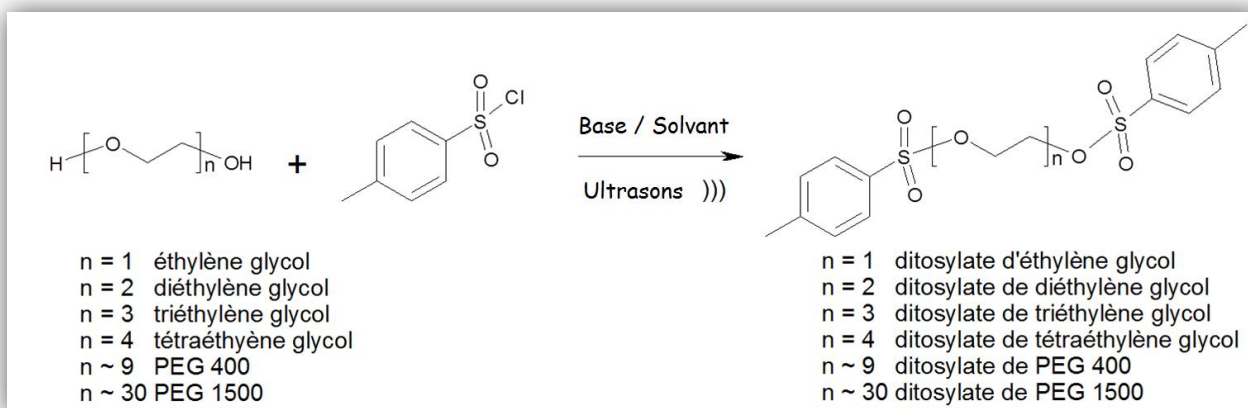
Les **analyses de métaux** ont été réalisées au centre commun de mesure (CCM) par ICP-AES sur un spectromètre Thermo Scientific iCAP 6000 series.

La **modélisation moléculaire** a été réalisée sur le logiciel Spartan commercialisé par Wavefunction Inc. La recherche préliminaire de la distribution conformationnelle a été réalisée en utilisant la mécanique moléculaire MMFF94 s. Les structures ont ensuite été optimisées selon la méthode 6.31G\* utilisant le modèle restreint Hartree-Fock (RHF).

## II. Modes opératoires en référence au chapitre 2.

### II.1. Tosylation de glycols.

Tous les glycols proviennent de la marque Sigma-Aldrich et ont été séchés sous vide une nuit avant utilisation. Les polyéthylènes glycols 400 et 1500 sont des mélanges polydisperses de PEGs centrés respectivement autour de 414 et 1339 g/mol.



Dans un ballon tricol équipé d'un thermocouple, d'une sonotrode et d'une arrivée d'argon, sont placés le dérivé d'éthylène glycols (20 mmol), la triéthylamine (80 mmol) et 40 mL de dichlorométhane. Du chlorure de p-toluène sulfonyle (60 mmol) est ensuite ajouté en une seule portion puis la solution résultante est soumise aux ultrasons pendant 30 minutes. Le précipité blanc d'hydrochlorure de triéthylammonium est éliminé par filtration, puis le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner une huile.

Les glycols avec n= 0, 1, 2, 3 sont purifiés par deux cristallisations successives dans le méthanol.

Le glycol avec n = 4 est dissous dans du dichlorométhane, lavé trois fois avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, trois fois avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Le dichlorométhane est évaporé sous pression réduite et l'huile résiduelle est purifiée sur colonne chromatographique (gel de silice ; dichlorométhane).

Les PEG 400 et 1500 sont dissous dans du dichlorométhane, lavés trois fois avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, trois fois avec une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Le solvant est évaporé pour donner une huile de pureté suffisante.

Di p-toluène sulfonate d'éthylène glycol, cristaux blancs, m.p. 88,0-89,1 °C;

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  en ppm: 2,45 (s, 6H) ; 4,18 (s, 4H) ; 7,27 (d, 4H, J=8,1 Hz) ; 7,72 (d, 4H, J=8,1 Hz).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  en ppm: 21,7 ; 66,8 ; 128,0 ; 130,0 ; 132,2 ; 145,4.

M/z ESI ( $\text{M}^+$ ) : 393 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (100%) ; 409 [ $\text{M}+\text{K}$ ] $^+$  (14%). Rendement: 94%.

Di p-toluène sulfonate de diéthylène glycol, cristaux blancs, m.p. 87,0-87,8 °C;

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  en ppm: 2,45 (s, 6H) ; 3,60 (t, 4H, J=4,6 Hz) ; 4,09 (t, 4H, J=4,6 Hz) ; 7,35 (d, 4H, J=8,1 Hz) ; 7,79 (d, 4H, J=8,1 Hz).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  en ppm: 21,8 ; 68,9 ; 128,1 ; 130,0 ; 132,9 ; 145,1.

M/z ESI ( $\text{M}^+$ ) : 437 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (100%) ; 453 [ $\text{M}+\text{K}$ ] $^+$  (17%). Rendement: 93%.

Di p-toluène sulfonate de triéthylène glycol [1], cristaux blancs, m.p. 80,0-81,0 °C;

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  en ppm: 2,45 (s, 6H) ; 3,53 (s, 4H) ; 3,65 (t, 4H, J=4,7 Hz) ; 4,14 (t, 4H, J=4,7 Hz) ; 7,34 (d, 4H, J=8,1 Hz) ; 7,79 (d, 4H, J=8,1 Hz).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  en ppm: 21,7 ; 68,8 ; 69,3 ; 70,7 ; 128,0 ; 130,0 ; 133,0 ; 145,0.

M/z ESI ( $\text{M}^+$ ) : 481 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (100%) ; 497 [ $\text{M}+\text{K}$ ] $^+$  (12%). Rendement: 95%.

Di p-toluène sulfonate de tétraéthylène glycol [3], huile incolore;

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  en ppm: 2,43 (s, 6H) ; 3,55 (s, 8H) ; 3,66 (t, 4H, J=4,7 Hz) ; 4,14 (t, 4H, J=4,7 Hz) ; 7,33 (d, 4H, J=8,1 Hz) ; 7,78 (d, 4H, J=8,1 Hz).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  en ppm: 21,7 ; 68,7 ; 69,3 ; 70,5 ; 70,7 ; 128,0 ; 129,9 ; 132,9 ; 144,8.

M/z ESI ( $\text{M}^+$ ) : 525 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (100%) ; 541 [ $\text{M}+\text{K}$ ] $^+$  (21%). Rendement: 94%.

Di p-toluène sulfonate de polyéthylène glycol 400, huile incolore;

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  en ppm: 2,49 (s, 6H) ; 3,68-3,55 (m, 36H) ; 4,14 (t, 4H, J=4,7 Hz) ; 7,33 (d, 4H, J=8,1 Hz) ; 7,77 (d, 4H, J=8,1 Hz).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  en ppm: 21,5 ; 68,5 ; 69,2 ; 70,4 (large) ; 70,6 ; 127,8 ; 129,7 ; 132,8 ; 144,7.

M/z ESI ( $\text{M}^+$ ) :

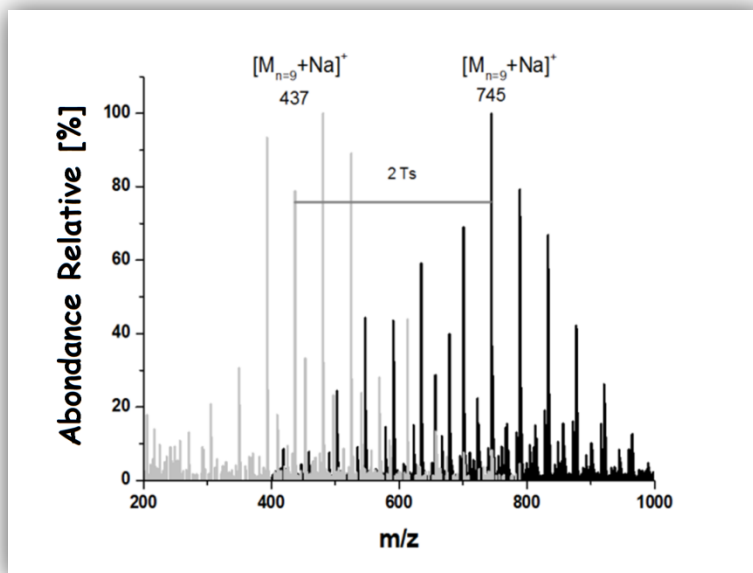


Figure 1 : Spectres de masses des PEG 400 avant (gris) et après tosylation (noir).

Di p-toluène sulfonate de polyéthylène glycol 1500, huile incolore;

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  en ppm: 2,43 (s, 6H) ; 3,70-3,55 (m, 116H) ; 4,13 (t, 4H,  $J=4,7$  Hz) ; 7,33 (d, 4H,  $J=8,2$  Hz) ; 7,77 (d, 4H,  $J=8,2$  Hz).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  en ppm: 21,6 ; 68,2 ; 68,6 ; 69,2 ; 70,5 (large) 72,7 ; 127,9 ; 129,8 ; 132,9 ; 144,7.

M/z ESI ( $\text{M}^+$ ) :

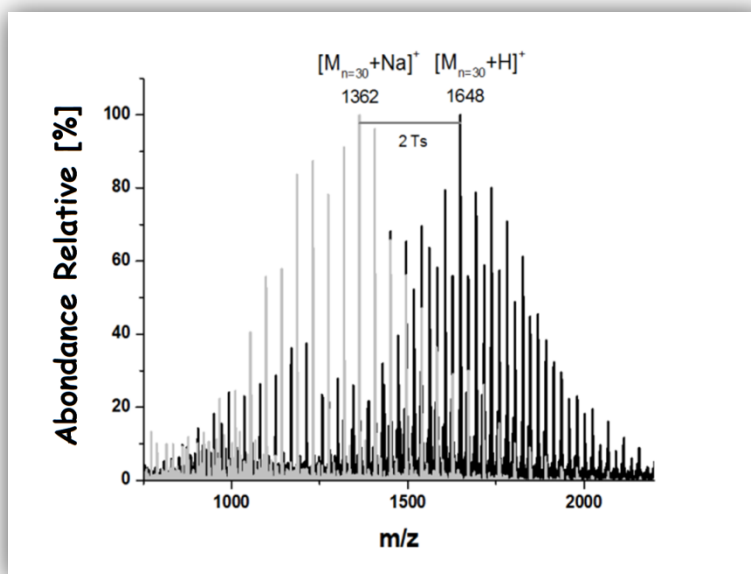
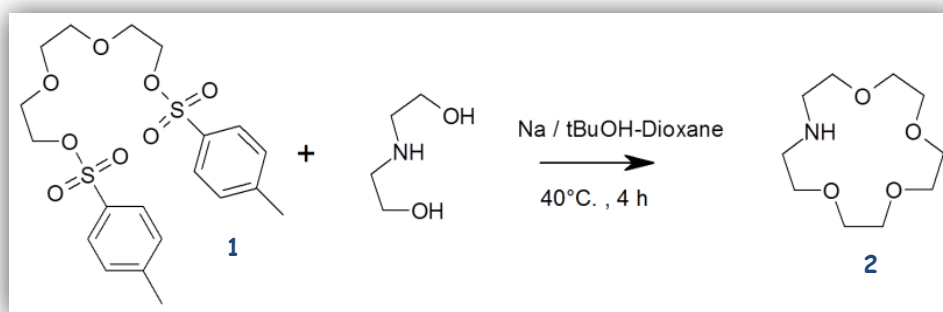
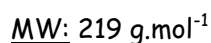
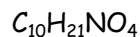


Figure 2 : Spectres de masses du PEG 1500 avant (gris) et après tosylation (noir).

## II.2. 1,4,7,13-tétraoxa-10-azacyclopentadécane [2].



### Aza-15-couronne-5



Apparence : huile incolore

Dans un ballon bicol équipé d'une ampoule de coulée et d'un réfrigérant chauffé, sont introduits successivement la diéthanolamine (9,17 g ; 87,33 mmol), 130 mL de tert-butanol et du sodium métallique (2,41 g ; 104,78 mmol) à 40°C. Le ditosylate de triéthylène glycol (20,00 g ; 43,67 mmol), solubilisé à chaud dans 75 mL de dioxane, est ensuite additionné goutte à goutte sur une période de deux heures. Le mélange réactionnel est ensuite agité à 40 °C pendant deux heures. Après filtration,

le précipité est rincé au dichlorométhane puis le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner une huile incolore qui est mise en solution aqueuse. Cette phase aqueuse est extraite trois fois à l'hexane puis six à sept fois au dichlorométhane. Le dichlorométhane est évaporé sous pression réduite pour donner une huile purifiée par distillation sous vide au Kugelrohr. Un solide blanc est obtenu.

Rendement : 35% (3,38g)

Température d'ébullition : 130 °C à  $7,7 \cdot 10^{-3}$  mbar

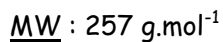
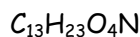
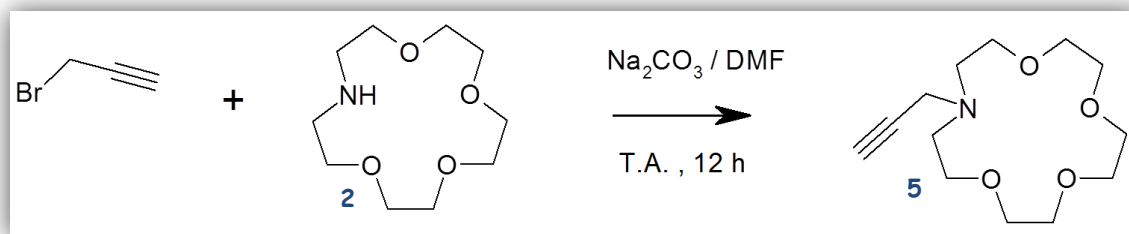
IR (KBr) :  $3313 \text{ cm}^{-1}$  (N-H),  $2856 \text{ cm}^{-1}$  (aliphatique),  $1124 \text{ cm}^{-1}$  (C-O)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz,  $\delta$  en ppm) : 2,34 (s, 1H, NH) ; 2,77 (t,  $J=4,7$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ) ; 3,58-3,77 (m, 16H,  $\text{CH}_2\text{O}$ )

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz,  $\delta$  en ppm) : 49,1 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ) ; 69,9 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) ; 70,1 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) ; 70,1 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) ; 70,4 ( $\text{CH}_2\text{O}$ )

SM Electrospray + m/z (cône 40) : 220  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 242  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 258  $[\text{M}+\text{K}]^+$

### II. 3. *N-propargyl-aza-15-couronne-5* [5].



Apparence : huile jaune

Le bromure de propargyle (1,09 g ; 9,13 mmol) en solution dans 10 mL d'éther est ajouté goutte à goutte à une solution d'aza-15-couronne-5 (1,00 g ; 4,56 mmol) **2** et de triéthylamine (0,62 mL ; 4,60 mmol) dans 20 mL d'éther. La solution est agitée pendant une nuit à température ambiante. Le mélange est filtré, puis le filtrat évaporé sous pression réduite. L'huile brune obtenue est purifiée sous pression réduite au Kugelrohr pour donner **5**, une huile jaunâtre.

Rendement : 64% (0,75 g).

Point d'ébullition : 160 °C à  $7,7 \cdot 10^{-3}$  mbar

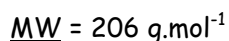
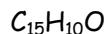
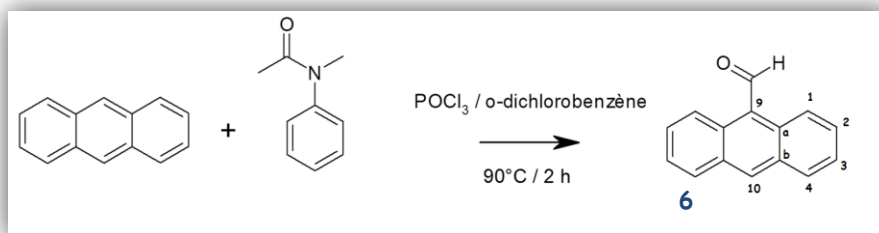


RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz,  $\delta$  en ppm): 2,17 (t,  $J=2,3$  Hz, 1H, H alcyne vrai) ; 2,82 (t,  $J=5,7$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ) ; 3,45 (d,  $J=2,3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$  propargylique) ; 3,55-3,67 (m, 16H,  $\text{CH}_2\text{O}$ )

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz,  $\delta$  en ppm): 44,8 ( $\text{CH}_2$  propargylique) ; 53,6 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ) ; 69,4 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) ; 70,1 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) ; 70,3 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) ; 70,8 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) ; 72,6 ( $\text{C}_q\text{CH}$ ) ; 79,2 ( $\text{C}_q$ )

SM Electrospray + m/z (cône 40): 280 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$

## II. 4. 9-carbaldéhyde anthracène [6].



Apparence : cristaux jaunes

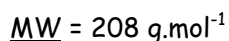
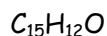
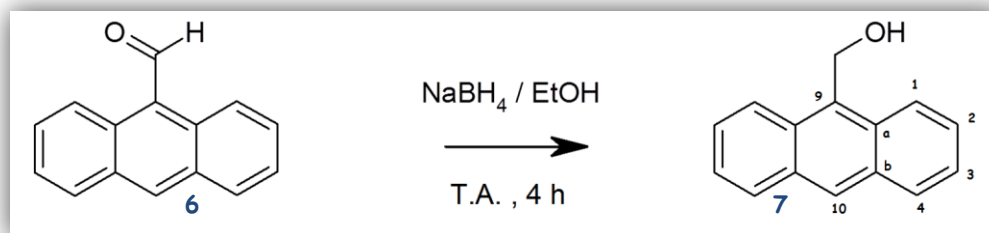
Dans un ballon de 100 mL équipé d'une agitation mécanique et d'un réfrigérant à eau, on introduit la N-methylformanilide (7,58 g ; 56,15 mmol), POCl<sub>3</sub> (7,61 g ; 49,73 mmol), et l'anthracène (5,00 g ; 28,09 mmol) dans l'o-dichlorobenzène (4,50 mL). La solution résultante est chauffée à 90°C durant 20 minutes. Le chauffage est maintenu pendant deux heures puis la solution est refroidie. Une solution de 31 g d'acétate de sodium dans 60 mL d'eau est ajoutée au milieu réactionnel, suivie par du dichlorométhane. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées. Le produit résiduel est cristallisé dans l'éthanol pour donner le 9-carbaldéhyde anthracène **6** sous forme de cristaux jaunes.

Rendement : 88% (5,11 g)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ en ppm) : 7,59 (t, J = 7,5 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7,69 (t, J = 7,5 Hz, 2H, H<sub>2</sub>) ; 7,74 (d, J = 8 Hz, 2H, H<sub>4</sub>) ; 8,74 (s, 1H, H<sub>10</sub>) ; 9,02 (d, J = 9 Hz, 2H, H<sub>1</sub>) ; 11,60 (s, 1H, CHO)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz, δ en ppm) : 123,6 (C<sub>1</sub>) ; 124,8 (C<sub>9</sub>) ; 125,7 (C<sub>3</sub>) ; 129,1 (C<sub>2</sub>) ; 129,3 (C<sub>4</sub>) ; 131,1 (C<sub>b</sub>) ; 132,2 (C<sub>a</sub>) ; 135,3 (C<sub>10</sub>) ; 193,0 (CHO)

## II.5. 9-(hydroxyméthyl)anthracène [7].



Apparence : cristaux jaunes

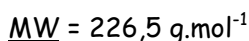
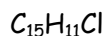
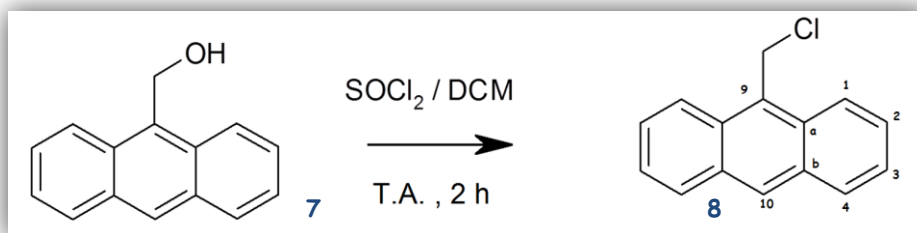
Du borohydrure de sodium (202 mg ; 5,32 mmol) est ajouté portion par portion à une suspension de 9-carbaldéhyde anthracène 6 (1,00 g ; 4,85 mmol) dans 40 mL d'éthanol. La solution est mélangée à température ambiante durant 4 heures. L'hydrolyse de  $\text{NaBH}_4$  est effectuée par ajout goutte à goutte d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique concentré puis d'eau jusqu'à pH neutre. Après extraction au dichlorométhane, la solution organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner des cristaux jaunes pâles de 9-(hydroxyméthyl)anthracène 7.

Rendement : 98% (0,99 g)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz,  $\delta$  en ppm) : 1,59 (s, 1H, OH) ; 5,72 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ) ; 7,63-7,52 (m, 4H,  $\text{H}_2 + \text{H}_3$ ) ; 8,06 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H,  $\text{H}_4$ ) ; 8,45 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H,  $\text{H}_1$ ) ; 8,50 (s, 1H,  $\text{H}_{10}$ )

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz,  $\delta$  en ppm) : 57,5 ( $\text{C}_{\text{H}_2\text{OH}}$ ) ; 123,9 ( $\text{C}_1$ ) ; 125,1 ( $\text{C}_2$ ) ; 126,5 ( $\text{C}_3$ ) ; 128,4 ( $\text{C}_{10}$ ) ; 129,2 ( $\text{C}_4$ ) ; 130,2 ( $\text{C}_b$ ) ; 131,0 ( $\text{C}_a$ ) ; 131,6 ( $\text{C}_9$ )

## II.6. 9-(chlorométhyl)anthracène [8].



Apparence : cristaux jaune

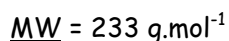
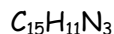
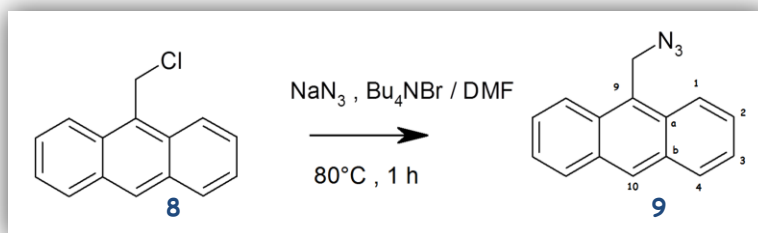
1,00 g de 9-(hydroxyméthyl)anthracène **7** (4,81 mmol) est dissous dans 15 mL de dichlorométhane fraîchement distillé. Après ajout du chlorure de thionyle (2,27 mL ; 31,28 mmol), le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant deux heures. Après évaporation du milieu, le résidu est repris au dichlorométhane et lavé à l'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est filtrée puis lavée à l'eau et à nouveau avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur colonne (gel de silice ; dichlorométhane ;  $R_f = 0,9$ ) pour donner le 9-(chlorométhyl)anthracène **8** sous forme de poudre jaune.

Rendement : 18% (206 mg)

RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz,  $\delta$  en ppm) : 5,66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl) ; 7,53 (t, J = 7,5 Hz, 2H, H<sub>3</sub>) ; 7,64 (t, J = 7,5 Hz, 2H, H<sub>2</sub>) ; 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 2H, H<sub>4</sub>) ; 8,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H<sub>1</sub>) ; 8,53 (s, 1H, H<sub>10</sub>)

RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz,  $\delta$  en ppm) : 39,0 (CH<sub>2</sub>Cl) ; 123,4 (C<sub>1</sub>) ; 125,3 (C<sub>3</sub>) ; 126,9 (C<sub>2</sub>) ; 127,4 (C<sub>b</sub>) ; 129,3 (C<sub>4</sub>) ; 129,3 (C<sub>10</sub>) ; 129,9 (C<sub>9</sub>) ; 131,5 (C<sub>a</sub>)

## II.7. 9-(azidométhyl)anthracène [9].



Apparence : cristaux jaune

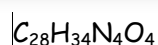
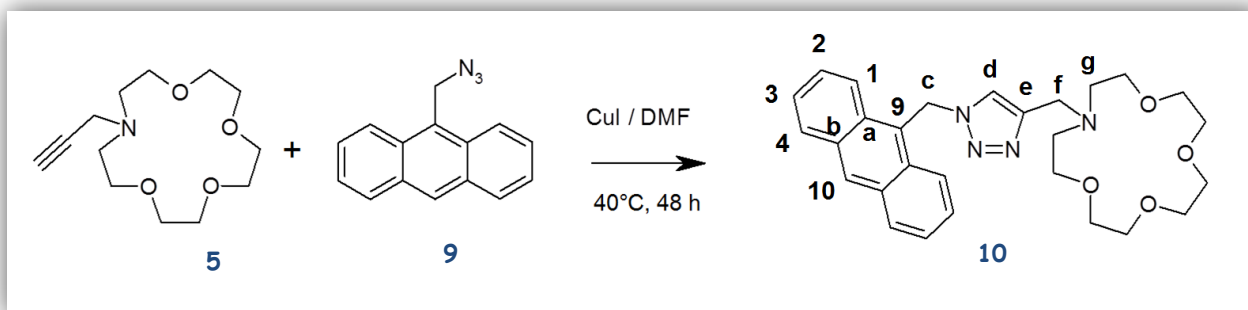
1,00 g (4,42 mmol) de 9-(chlorométhyl)anthracène **8**, 316 mg (4,86 mmol) d'azoture de sodium en présence d'une quantité catalytique de bromure de tétrabutylammonium (71 mg ; 0,22 mmol) sont dissous dans 40 mL de DMF. La solution résultante est chauffée à 80°C durant une heure, puis est refroidie afin d'évaporer le solvant sous pression réduite. Le produit résiduel est purifié par chromatographie sur colonne (gel de silice ; dichlorométhane,  $R_f = 0,8$ ) pour donner une poudre jaune assimilée à la 9-(azidométhyl)anthracène **9**.

Rendement : 99% (1,02 g)

RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz,  $\delta$  en ppm) : 5,38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>) ; 7,54 (t, J = 6,6 Hz, 2H, H<sub>3</sub>) ; 7,60 (t, J = 6,6 Hz, 2H, H<sub>2</sub>) ; 8,09 (d, J = 8,75 Hz, 2H, H<sub>4</sub>) ; 8,33 (d, J = 8,75 Hz, 2H, H<sub>1</sub>) ; 8,55 (s, 1H, H<sub>10</sub>)

RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz,  $\delta$  en ppm) : 46,4 (CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>) ; 123,5 (C<sub>1</sub>) ; 125,2 (C<sub>3</sub>) ; 125,8 (C<sub>2</sub>) ; 126,9 (C<sub>b</sub>) ; 129,0 (C<sub>4</sub>) ; 129,3 (C<sub>10</sub>) ; 130,7 (C<sub>9</sub>) ; 131,4 (C<sub>a</sub>)

## II.8. Sonde ANT-CE [10].



MW : 490 g.mol<sup>-1</sup>

Apparence : solide marron hygroscopique

Le 9-(azidométhyl)anthracène **9** (0,50 g ; 2,15 mmol), l'iodure de cuivre (41 mg ; 0,21 mmol) et le N-propargyl-aza-15-couronne-5 **5** (0,55 g ; 2,14 mmol) sont dissous dans 25 mL de DMF. Le mélange réactionnel est agité à l'abri de la lumière à 40°C durant 2 jours. Après évaporation du solvant, le résidu huileux est repris dans 30 mL de dichlorométhane. La phase organique est lavée trois fois avec une solution aqueuse d'EDTA à 0,1 N puis évaporée sous pression réduite pour donner une huile qui sera purifiée par chromatographie sur colonne (gel de silice ; DCM (R<sub>f</sub> = 0) puis DCM / MeOH 9:1 puis MeOH / 30% NH<sub>4</sub>OH 8 : 2 ) pour donner **10** qui correspond à un solide jaune hygroscopique.

Rendement : 85% (890 mg)

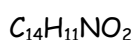
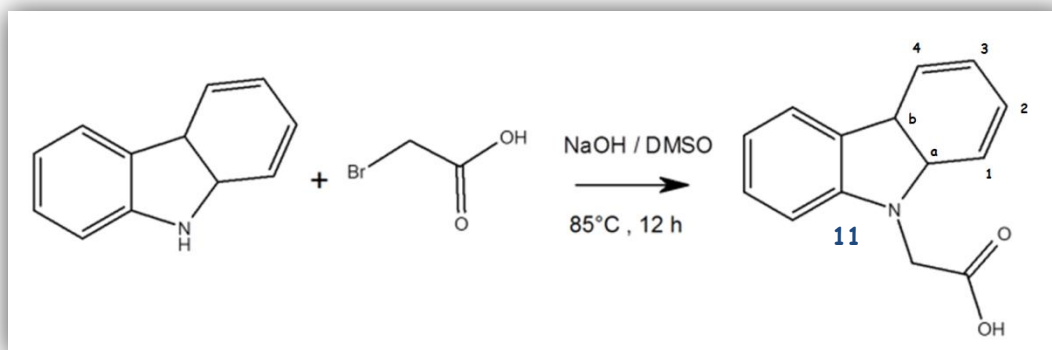
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ en ppm) : 2,55 (t, J=5,6 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>N) ; 3,42-3,30 (m, 16H, CH<sub>2</sub>O) ;

3,62 (s, 2H, H<sub>f</sub>) ; 6,45 (s, 2H, H<sub>c</sub>) ; 7,48 (s, 1H, CH<sub>d</sub>) ; 7,61-7,50 (m, 4H, H<sub>2</sub> + H<sub>3</sub>) ; 8,06 (d, J=8,0 Hz, 2H, H<sub>4</sub>) ; 8,40 (d, J=8,7 Hz, 2H, H<sub>1</sub>) ; 8,58 (s, 1H, H<sub>10</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz, δ en ppm) : 46,8 (C<sub>c</sub>) ; 51,5 (C<sub>f</sub>) ; 55,1 (CH<sub>2</sub>N) ; 69,8 (CH<sub>2</sub>O) ; 70,5 (CH<sub>2</sub>O) ; 70,6 (CH<sub>2</sub>O) ; 71,1 (CH<sub>2</sub>O) ; 124,0 (C<sub>d</sub>) ; 124,4 (C<sub>1</sub>) ; 126,2 (C<sub>a</sub>) ; 126,3 (C<sub>3</sub>) ; 128,2 (C<sub>2</sub>) ; 130,1 (C<sub>4</sub>) ; 130,3 (C<sub>10</sub>) ; 131,5 (C<sub>b</sub>) ; 132,3 (C<sub>9</sub>) ; 145,7 (C<sub>e</sub>)

SM Electrospray + m/z (cône 40) : 191 [anthryl-CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (48%), 491 [M+1]<sup>+</sup> (78%), 513 [M+23]<sup>+</sup> (100%)

## II.9. 9-(carboxyméthyl)carbazole [11].



$$MW = 225 \text{ g.mol}^{-1}$$

Apparence : solide beige

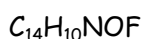
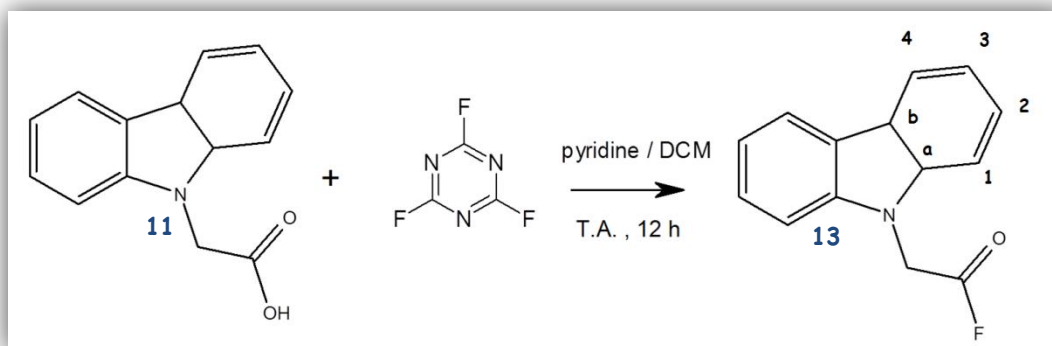
3,00 g (17,96 mmol) de carbazole, 2,15 g (53,75 mmol) d'hydroxyde de sodium dans 40 mL de DMSO sont mis en réaction à 85°C pendant 30 minutes. Une solution d'acide alpha-bromo-acétique (2,98 g ; 21,44 mmol) en solution dans un minimum de DMSO est alors ajoutée goutte à goutte et la solution résultante est portée une nuit à 85°C sous vive agitation. Après refroidissement du milieu réactionnel, la solution est versée dans 80 mL d'eau glacée pour permettre l'élimination par filtration du carbazole résiduel. Le filtrat est ensuite acidifié par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N jusqu'à pH 4. Après refroidissement, le composé cristallise. Ce dernier est filtré, lavé abondamment avec de l'eau distillée puis séché pour donner **11** sous forme d'une poudre beige.

Rendement : 80% (3,24 g)

RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz,  $\delta$  en ppm) : 5,04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COOH) ; 7,30 (m, 4H, H<sub>1</sub> + H<sub>3</sub>) ; 7,46 (t, J=7,5 Hz, 2H, H<sub>2</sub>) ; 8,09 (d, J=7,6 Hz, 2H, H<sub>4</sub>)

RMN  $^{13}C$  (DMSO, 62,5 MHz,  $\delta$  en ppm) : 44,7 (CH<sub>2</sub>COOH) ; 110,1 (C<sub>1</sub>) ; 119,9 (C<sub>b</sub>) ; 121,0 (C<sub>3</sub>) ; 123,1 (C<sub>4</sub>) ; 126,5 (C<sub>2</sub>) ; 141,3 (C<sub>a</sub>) ; 171,1 (CO)

SM Electrospray + m/z (cône 40) : 226 [M+H]<sup>+</sup> ; 248 [M+Na]<sup>+</sup> ; 264 [M+K]<sup>+</sup>

**II. 10. 9-(fluorocarbonylméthyl)carbazole [13].**

$$MW = 227 \text{ g.mol}^{-1}$$

Apparence : Solide brun

Voie Thermique : A une solution refroidie à 0°C de 9-(carboxyméthyl)carbazole **11** (1,00 g ; 4,44 mmol) et de pyridine (0,70 g ; 8,86 mmol) dans 40 mL de dichlorométhane est ajouté le fluorure de cyanuryle (1,20 g ; 8,88 mmol). Le mélange réactionnel est agité une nuit à température ambiante sous atmosphère d'azote.

Voie Micro-ondes: 1 g (4,44 mmol) de dérivé carboxylique **11**, 0,70 g (8,86 mmol) de pyridine, 1,20 g (8,88 mmol) de fluorure de cyanuryle ainsi que 40 mL de dichlorométhane sont placés dans un réacteur micro-onde. La solution résultante est soumise à une irradiation micro-onde durant 30 minutes à 40 °C.

Purification : Après ajout d'eau, la phase organique est récupérée, lavée en milieu aqueux et séchée. Le produit **13** est récupéré après évaporation du solvant puis employé très rapidement. A titre d'indication, il peut néanmoins être conservé sous vide plusieurs semaines au congélateur.

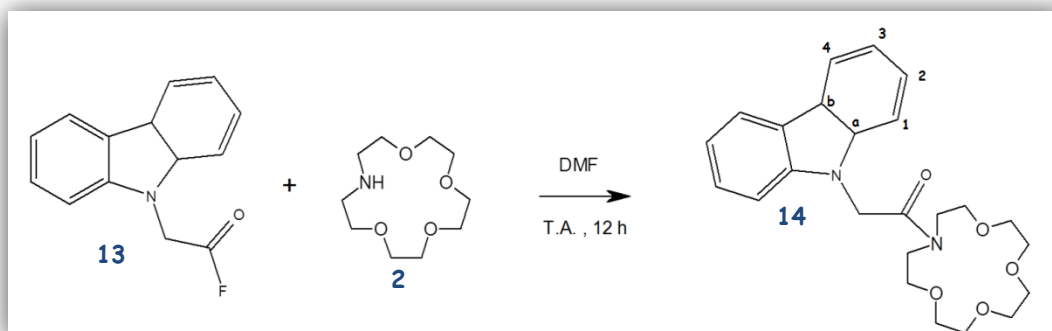
Rendement Thermique et Micro-onde : 97% (0,98g)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ en ppm) : 5,20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COF) ; 7,34 (m, 4H, H<sub>1</sub> + H<sub>3</sub>) ; 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H<sub>2</sub>) ; 8,10 (d, J=7,7 Hz, 2H, H<sub>4</sub>)

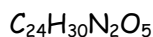
RMN <sup>13</sup>C (DMSO, 62,5 MHz, δ en ppm) : 43,1 (CH<sub>2</sub>COF) ; 109,4 (C<sub>1</sub>) ; 119,7 (C<sub>b</sub>) ; 120,3 (C<sub>3</sub>) ; 122,4 (C<sub>4</sub>) ; 125,9 (C<sub>2</sub>) ; 139,9 (C<sub>a</sub>) ; 163,4 (COF)



**II. 11. 2-(9H-carbazol-9-yl)-1-(1,4,7,10-tetraoxa-13-azacyclopentadecan-13-yl)éthanone [14].**



**Sonde CBZ-CE**



$$MW = 426 \text{ g.mol}^{-1}$$

Apparence : solide blanc

Voie Thermique : A une solution d'aza-15-couronne-5 **2** (0,70 g ; 3,20 mmol) dans 35 mL de diméthylformamide, refroidie à 0°C, est ajouté progressivement le 9-(fluorocarbonylméthyl)carbazole **13** (0,72 g ; 3,20 mmol). Le mélange réactionnel est agité une nuit à température ambiante sous atmosphère d'azote.

Voie Micro-ondes : Dans un réacteur micro-onde sont placés l'aza-15-couronne **2** (0,50 g ; 2,28 mmol) dans 10 mL de DMF et le fluorure d'acyle **13** (0,52 g ; 2,28 mmol). La solution résultante est soumise à une irradiation micro-onde durant 30 minutes à 80 °C.

Purification : Le diméthylformamide est ensuite évaporé pour donner une huile jaune qui sera purifiée par chromatographie sur colonne (gel de silice ; AcOEt / MeOH 8 :2 R<sub>f</sub> = 0,2). Après une ultime recristallisation dans l'acétate d'éthyle, la sonde **14** est obtenue sous forme d'un solide blanc.

Rendement Thermique : 68% (0,92 g) / Rendement Micro-ondes : 81% (0,79 g)

IR (KBr) : 2872 cm<sup>-1</sup> (aliphatiques), 1642 cm<sup>-1</sup> (C-O), 1120 cm<sup>-1</sup> (C-N), 754 et 723 cm<sup>-1</sup> (aromatique)

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 250 MHz, δ en ppm) : 3,45-3,78 (m, 18H, CH<sub>2</sub>O + CH<sub>2</sub>N) ; 3,90 (t, J = 5,40 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N liaison hydrogène) ; 5,31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CON) ; 7,22 (t, J = 7,00 Hz, 2H, H<sub>3</sub>) ; 7,39-7,48 (m, 4H, H<sub>1</sub> + H<sub>2</sub>) ; 8,12 (d, J = 7,75 Hz, 2H, H<sub>4</sub>)

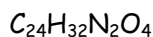
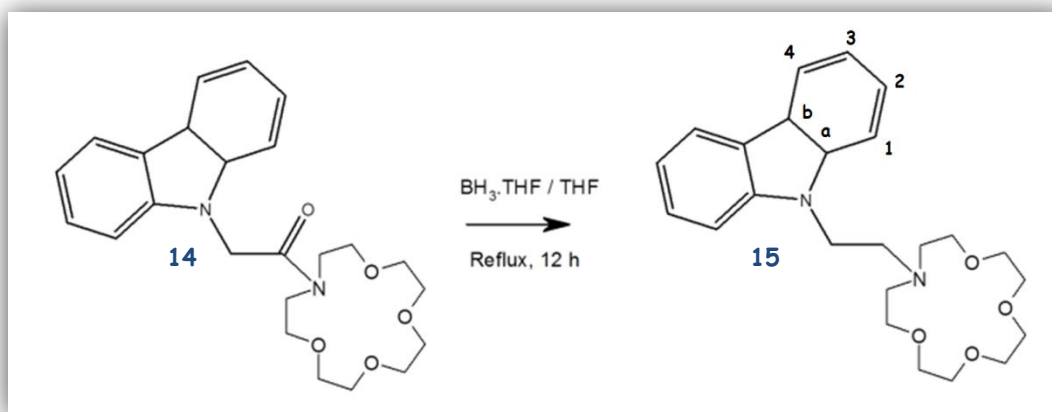
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 62,5 MHz,  $\delta$  en ppm) : 44,0 ( $\text{CH}_2\text{CON}$ ) ; 48,9 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ) ; 49,3 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ) ; 68,1 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) ; 69,2 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) ; 69,3 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) ; 69,4 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) ; 69,7 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) ; 70,0 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) ; 70,4 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) ; 108,8 ( $\text{C}_1$ ) ; 118,5 ( $\text{C}_b$ ) ; 119,7 ( $\text{C}_3$ ) ; 122,2 ( $\text{C}_4$ ) ; 125,3 ( $\text{C}_2$ ) ; 140,9 ( $\text{C}_a$ ) ; 167,3 ( $\text{NCO}$ )

SM Electrospray + m/z (cône 40) : 427  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ; 449  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Analyse élémentaire : calc. C (67,27 %) ; H (7,53 %) ; N (6,54 %) trouvée C (67,73 %) ; H (7,16 %) ; N (6,58 %)

### II. 12. 13-(2-(9H-carbazol-9-yl)éthyl)-1,4,7,10-tétraoxa-13-azacyclopentadécane

[15].



$$\text{MW} = 412 \text{ g.mol}^{-1}$$

Apparence: huile marron

Le composé **14** (0,50 g ; 1,17 mmol) est mis en solution dans 50 mL de THF anhydre puis le complexe THF-BH<sub>3</sub> 1M dans le THF (47,0 mL ; 47,00 mmol) est ajouté goutte à goutte à température ambiante. Le mélange est ensuite mis à reflux pendant une nuit sous atmosphère d'azote. L'excès de borane est détruit par lente addition de 80 mL méthanol. Le THF est enlevé sous pression réduite et le résidu est hydrolysé à reflux dans 60 mL de MeOH, H<sub>2</sub>O, HClcc [4 : 1 : 1] pendant deux heures. La phase aqueuse est rendue basique avec NaHCO<sub>3</sub> et extraite par deux fois avec 100 mL de dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et le dichlorométhane est évaporé sous pression réduite. Le produit est purifié

par colonne chromatographique (gel de silice ; AcOEt / MeOH 1 : 1, R<sub>f</sub> = 0,35) pour fournir une huile apparentée à **15**.

Rendement : 74% (358 mg).

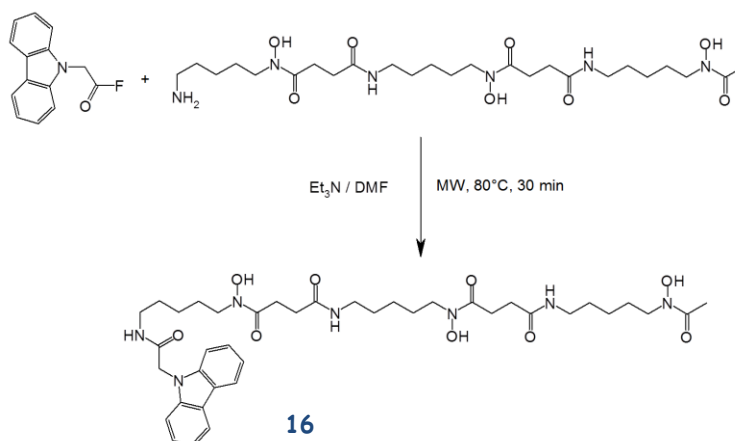
IR (KBr) : 2867 cm<sup>-1</sup> (aliphatique), 1122 cm<sup>-1</sup> (C-N), 750 cm<sup>-1</sup> (aromatique)

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 250 MHz, δ en ppm) : 2,72 (t, J = 5,81 Hz, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O) ; 2,92 (t, J = 7,00 Hz, 2H, CBZCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-A15C5) ; 3,40-3,50 (m, 16H, CH<sub>2</sub>O) ; 4,42 (t, J = 7,00 Hz, 2H, CBZ-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>A15C5) ; 7,21 (t, J = 7,00 Hz, 2H, H<sub>3</sub>) ; 7,43-7,56 (m, 4H, H<sub>1</sub> + H<sub>2</sub>) ; 8,11 (d, J = 7,62 Hz, 2H, H<sub>4</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>CN, 62,5 MHz, δ en ppm) : 42,5 (CH<sub>2</sub>-Carbazole) ; 55,1 (N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Carbazole) ; 55,9 (CH<sub>2</sub>N) ; 70,6 (CH<sub>2</sub>O) ; 70,7 (CH<sub>2</sub>O) ; 70,8 (CH<sub>2</sub>O) ; 71,2 (CH<sub>2</sub>O) ; 110,1 (C<sub>1</sub>) ; 119,7 (C<sub>6</sub>) ; 121,0 (C<sub>3</sub>) ; 123,4 (C<sub>4</sub>) ; 126,5 (C<sub>2</sub>) ; 141,3 (C<sub>5</sub>)

SM Electrospray + m/z (cône 40) : 435 [M+Na]<sup>+</sup>

**II. 13. N1-(5-(2-(9H-carbazol-9-yl)acetamido)pentyl)-N1-hydroxy-N4-(5-(N-hydroxy-4-(5-(N-hydroxyacetamido)pentylamino)-4-oxobutanamido)pentyl)succinamide [16].**



**Sonde CBZ-DFO**

$C_{39}H_{57}N_7O_9$

MW = 767 g.mol<sup>-1</sup>

Apparence : solide blanc

Dans un réacteur micro-onde, on introduit le mésylate de déféroxamine-B (92% pureté) (0,32 g ; 0,44 mmol), la triéthylamine (0,24 mL ; 1,78 mmol) et 10 mL de DMF. La solution est agitée durant 2

minutes. Puis, le fluorure d'acyle **13** (0,10 g ; 0,44 mmol) est ajouté en une seule fois. La solution résultante est soumise à une irradiation micro-onde durant 30 minutes à 80 °C. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Après ajout de chloroforme, il se forme un précipité qui est lavé au chloroforme puis à l'éther. Le solide est dissous à chaud dans un minimum de DMSO puis la solution résultante est versée dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N et placée au réfrigérateur. Le précipité blanc correspondant à la sonde **16** est isolé par filtration et séché sous vide.

Rendement : 79% (268 mg)

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 250 MHz, δ en ppm) : 1,13-1,60 (m, 18H, CH<sub>2</sub>) ; 1,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO) ; 2,20-2,35 (m, 4H, NHCOCH<sub>2</sub>) ; 2,57 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CONOH) ; 2,98 (m, 4H, CONHCH<sub>2</sub>) ; 3,06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NHCO-carbazole) ; 3,45 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-NOH) ; 5,01 (s, 2H, Carbazole-CH<sub>2</sub>) ; 7,21 (t, J= 7,1 Hz, 2H, H<sub>3</sub>) ; 7,44 (t, J= 7,3 Hz, 2H, H<sub>2</sub>) ; 7,52 (d, J=8,1 Hz, 2H, H<sub>1</sub>) ; 7,82 (bt, J=4,9, Hz, 2H, CONH) ; 8,16 (d, J=7,7 Hz, 2H, H<sub>4</sub>) ; 8,32 (bt, J= 5,2 Hz, 1H, carbazoleCH<sub>2</sub>CONH) ; 9,65 (m, 3H, N-OH)

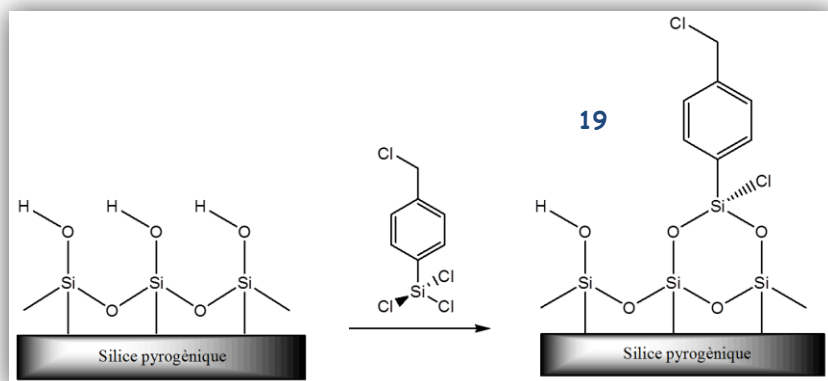
RMN <sup>13</sup>C (DMSO, 62,5 MHz, δ en ppm) : 20,8 ; 23,9 ; 24,0 ; 26,5 ; 28,0 ; 29,1 ; 29,3 ; 30,3 ; 46,0 ; 47,2 ; 47,5 ; 109,7 ; 119,4 ; 120,6 ; 122,7 ; 126,1 ; 141,1 ; 167,6 ; 170,6 ; 171,8 ; 172,4

SM Electrospray + m/z (cône 40) : 821 [M+56-3H]<sup>+</sup> ; 790 [M+Na]<sup>+</sup>

Analyse élémentaire : calc. C (61,00 %) ; H (7,48 %) ; N (12,77 %) trouvée C (61,88 %) ; H (7,60 %) ; N (13,09 %)

### III. Modes opératoires en référence au chapitre 3.

#### III.1. Silice chlorobenzylée (CBS) [19].



La silice fumée est séchée sous vide à 100°C durant une nuit avant expérience. Un gramme est ensuite placé dans un ballon avec 60 mL de toluène anhydre. Le 4-(chlorométhyl)phényltrichlorosilane (1 mL) est ajouté à la suspension et l'ensemble est ensuite chauffé à 100°C durant 48 heures. Le matériau est centrifugé puis lavé au toluène (3 x 30 mL), au méthanol (2 x 30 mL) et à l'éther diéthylique (2 x 20 mL). La silice activée est enfin séchée sous vide à 100°C pendant 6 heures.

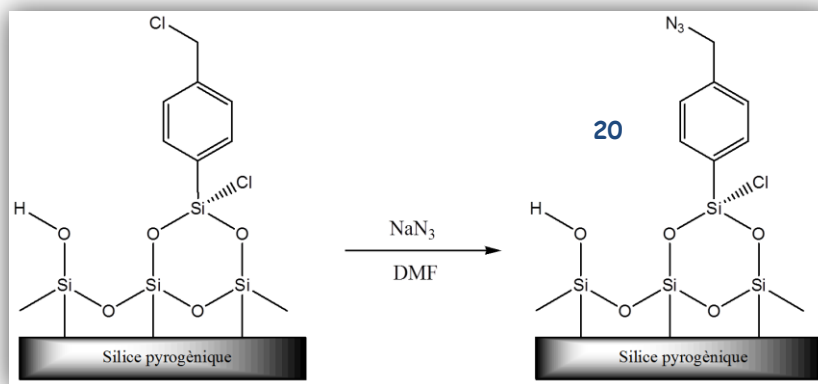
IR (KBr) : 470  $\text{cm}^{-1}$ , 809  $\text{cm}^{-1}$ , 1102  $\text{cm}^{-1}$ , 1640  $\text{cm}^{-1}$ , 2363  $\text{cm}^{-1}$ , 3446  $\text{cm}^{-1}$

RMN  $^{13}\text{C}$  CPMAS : 44,2 ; 127,5 ; 130,3 ; 134,2 ; 140,1

Analyses thermiques :

	% C	% H	% N	Quantité %C (mol/g)	Perte de masse (%)
<b>CBS</b>	4,79	0,42	0,02	$5,70 \cdot 10^{-4}$	12,47

### III.2. Silice azidobenzylée (ABS) [20].



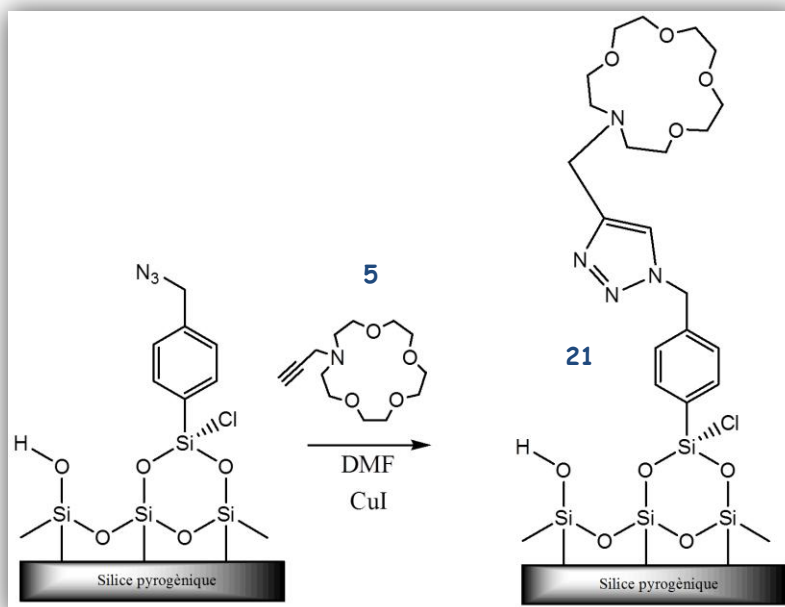
A une suspension de silice chlorobenzylée (1,00 g) dans le diméthylformamide anhydre est ajouté l'azoture de sodium (450 mg ; 6,92 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 48 heures. La silice azidée est ensuite centrifugée puis lavée soigneusement au DMF (2 x 40 mL), à l'éthanol à chaud (2 x 40 mL), à l'éther (2 x 40 mL) et à l'acétone (2 x 40 mL) afin d'éliminer l'azoture de sodium résiduel dont la présence pourrait être hasardeuse pour la poursuite de l'étape de cycloaddition. La silice activée est enfin séchée sous vide à 100°C pendant 6 heures.

IR (KBr) : 482 cm<sup>-1</sup>, 1134 cm<sup>-1</sup>, 2142 cm<sup>-1</sup>, 2374 cm<sup>-1</sup>, 3542 cm<sup>-1</sup>

Analyses thermiques :

	% C	% H	% N	Quantité %C (mol/g)	Quantité %N (mol/g)	Perte de masse (%)
<b>ABS</b>	4,59	0,54	1,58	5,46.10 <sup>-4</sup>	3,76.10 <sup>-4</sup>	7,55

## III.3. Silice clickée [21].

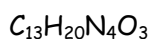
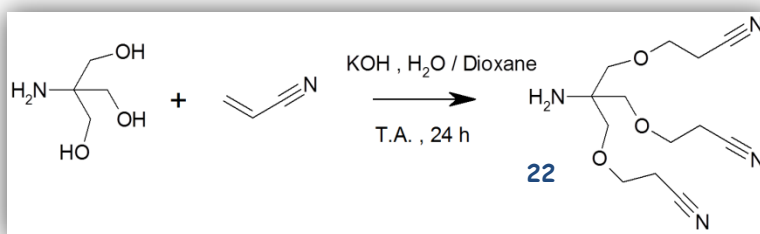


A une suspension de silice azido-benzylée (1,50 g) dans 50 mL de diméthylformamide anhydre est ajouté de l'iodure de cuivre (26 mg) et le N-propargyl-aza-15-couronne-5 (800 mg ; 3,11 mmol). Le mélange réactionnel est mis à chauffer pendant 48 heures à 90°C. La silice est ensuite centrifugée puis lavée au DMF (2x40 mL), abondamment à l'eau, à l'acétone (2x40 mL), au méthanol (2x40 mL) et enfin à l'éther diéthylique (2x40 mL). La silice activée est enfin séchée sous vide à 100°C pendant 6 heures.

IR (KBr) : 483  $\text{cm}^{-1}$ , 1127  $\text{cm}^{-1}$ , 1669  $\text{cm}^{-1}$ , 3530  $\text{cm}^{-1}$

RMN  $^{13}\text{C}$  CPMAS : 65,0 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) ; 120-140 ( $\text{C}_{\text{aromatiques}}$ ) ; 162,2 ( $\text{CH}_{\text{triazole}}$ )

Perte de masse (ATG) : 16,85 %

**III. 4. Tris[ (cyanoéthoxy) méthyl]méthylamine [22].**

$$MW = 280 \text{ g.mol}^{-1}$$

Apparence = huile jaune

Dans un ballon contenant 2,50 mL de solution aqueuse de KOH (500 mg ; 8,93 mmol), 10 mL de 1,4-dioxane et le tris(hydroxyméthyl)aminométhane (10,00 g ; 82,64 mmol), est ajouté à température ambiante l'acrylonitrile (17,60 mL ; 268 mmol). La solution est laissée sous vive agitation pendant 24 h. Le mélange réactionnel est ensuite passé à l'évaporateur rotatif afin d'éliminer l'excès d'acrylonitrile et de dioxane. L'huile obtenue est dissoute dans 100 mL de  $CH_2Cl_2$ . La phase organique est lavée à l'eau (3 x 100 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite pour laisser le composé **22** sous forme d'une huile jaune.

Rendement : 49% (11,24 g)

IR (KBr) : 3371  $cm^{-1}$  (N-H) ; 2931  $cm^{-1}$ , 2879  $cm^{-1}$  (C-H) ; 2251  $cm^{-1}$  (C≡N).

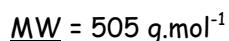
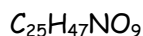
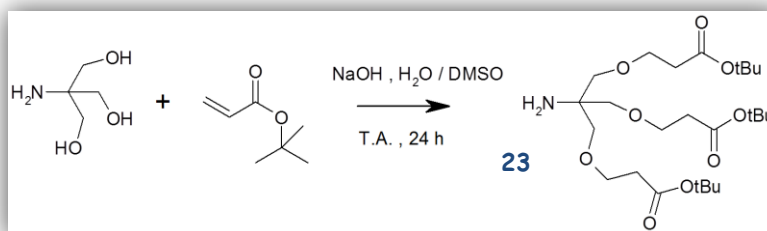
RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 250 MHz,  $\delta$  en ppm) : 1,63 (bs, 2H,  $NH_2$ ) ; 2,64 (t, J=6,0 Hz, 6H,  $CH_2-CN$ ) ; 3,49 (s, 6H,  $CH_2O$ ) ; 3,72 (t, J=6,0 Hz, 6H,  $CH_2-CH_2CN$ )

RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 62,5 MHz,  $\delta$  en ppm) : 18,8 ( $CH_2-CN$ ) ; 56,1 ( $H_2N-C_q$ ) ; 65,8 ( $CH_2-CH_2CN$ ) ; 72,6 ( $CH_2O$ ) ; 118,0 (CN)

SM Electrospray + m/z (cône 40) : 281  $[M+H]^+$  ; 303  $[M+Na]^+$ .



**III.5. Tris[[(*tert*-butoxycarbonyl)éthoxy)méthyl]méthylamine [23].**



Apparence = huile jaune

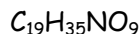
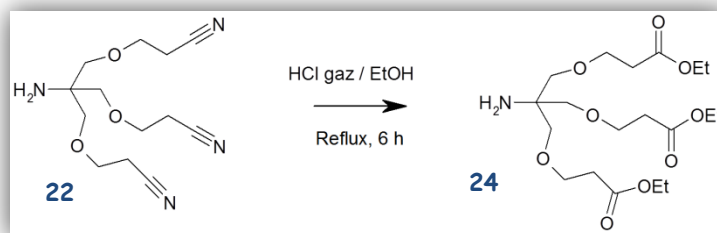
A 6 mL de DMSO placé dans un ballon sous atmosphère d'azote, est introduit 3,63 g (30,00 mmol) de tris (hydroxyméthyl)aminométhane. Sous agitation, on y ajoute 0,60 mL d'une solution de soude à 5M puis le *tert*-butyl acrylate (15 mL ; 102,54 mmol). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Après évaporation du solvant, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne (gel de silice ; AcOEt / DCM 1 : 1 (R<sub>f</sub> = 0) puis AcOEt (R<sub>f</sub> = 0,2)) pour laisser une huile jaunâtre assimilée à **23**.

Rendement : 54% (8,25 g)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ en ppm) : 1,37 (s, 27H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,45 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 2,38 (t, J=6,0 Hz, 6H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>COO<sup>t</sup>Bu) ; 3,24 (s, 6H, CH<sub>2</sub>O) ; 3,57 (t, J=6,0 Hz, 6H, CH<sub>2</sub>-COO<sup>t</sup>Bu)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz, δ en ppm) : 28,0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 36,2 (CH<sub>2</sub>-COO<sup>t</sup>Bu) ; 58,7 (CH<sub>2</sub>O) ; 67,1 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>COO<sup>t</sup>Bu) ; 72,8 (H<sub>2</sub>N-C<sub>q</sub>) ; 80,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 170,9 (COO<sup>t</sup>Bu)

**III.6. Tris[[(éthoxycarbonyl)éthoxy)méthyl]méthylamine [24].**



$$\underline{MW} = 421 \text{ g.mol}^{-1}$$

Apparence = huile jaune

Dans un ballon sont placés le tris[(cyanoéthoxy)méthyl]aminométhane **22** (2,00 g ; 7,14 mmol) et 20 mL d'éthanol. Après saturation du milieu en HCl sec gazeux, la solution est portée à reflux pendant 6 h. Un précipité blanc (NH<sub>4</sub>Cl) apparaît au cours de la réaction. Ce précipité est éliminé par filtration et le filtrat est concentré sous pression réduite. L'huile obtenue est mise en solution dans 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> saturée (4 x 75 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite pour donner **24** sous forme d'une huile jaune.

Rendement : 83% (2,50 g)

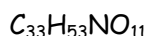
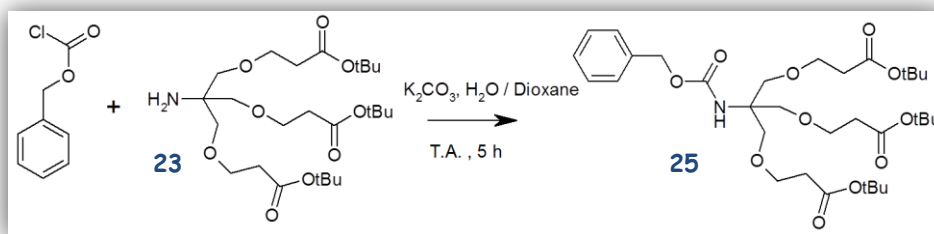
IR (KBr) : 3379 cm<sup>-1</sup> (N-H) ; 2873 cm<sup>-1</sup> (C-H) ; 1733 cm<sup>-1</sup> (C=O)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ en ppm) : 1,25 (t, J=7,1 Hz, 9H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>OCO) ; 1,79 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 2,53 (t, J=6,3 Hz, 6H, CH<sub>2</sub>-COOEt) ; 3,30 (s, 6H, CH<sub>2</sub>O) ; 3,68 (t, J=6,3 Hz, 6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>COOEt) ; 4,13 (q, J=7,1 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OCO)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz, δ en ppm) : 14,2 (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>OCO) ; 35,1 (CH<sub>2</sub>-COOEt) ; 55,9 (C<sub>q</sub>) ; 60,4 (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>OCO) ; 66,8 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>COOEt) ; 72,7 (CH<sub>2</sub>O) ; 171,6 (COOEt)

SM Electrospray + m/z (cône 40) : 444 [M+Na]<sup>+</sup>

**III.7. N-Tris[[2-(tert-butoxycarbonyl)éthoxy]méthyl]méthylcarbamate de benzyle [25].**



$$MW = 639 \text{ g.mol}^{-1}$$

Apparence = huile jaune

Le triester tert-butyle **23** (5,60 g ; 11,09 mmol) est dissous dans 25 mL de 1,4-dioxane. A cette solution vigoureusement agitée sont ajoutés 15 mL d'une solution aqueuse de carbonate de potassium à 50% puis le chloroformiate de benzyle (3,16 mL ; 22,00 mmol) goutte à goutte. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 5 heures. Après ajout de 80 mL d'eau, la solution est extraite 3 fois avec 100 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur  $MgSO_4$ , puis évaporées sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gel de silice ; AcOEt/EP 4 : 6  $R_f = 0,9$ ). Le produit **25** est isolé sous forme d'une huile jaune.

Rendement : 79% (5,60 g)

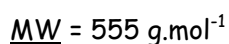
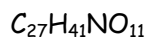
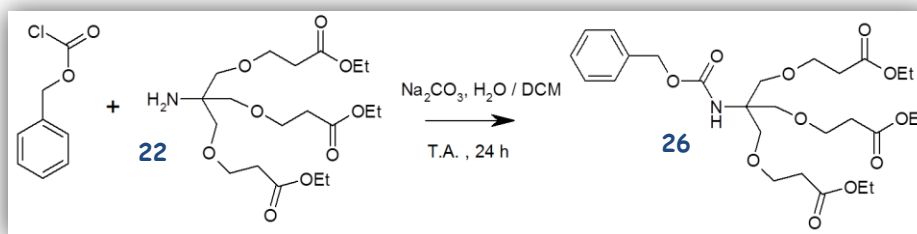
IR (KBr) : 1735  $cm^{-1}$  (C=O)

RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz,  $\delta$  en ppm) : 1,42 (s, 27H,  $C(CH_3)_3$ ) ; 2,43 (t,  $J=6,3$  Hz, 6H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>COO+Bu) ; 3,63 (t,  $J=6,3$  Hz, 6H, CH<sub>2</sub>COO+Bu) ; 3,65 (s, 6H, CH<sub>2</sub>O) ; 5,02 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph) ; 5,30 (s, 1H, NH) ; 7,32 (m, 5H, H<sub>ar</sub>)

RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz,  $\delta$  en ppm) : 28,0 (CH<sub>3</sub>) ; 36,2 (CH<sub>2</sub>COO+Bu) ; 58,7 (CH<sub>2</sub>O) ; 66,1 (CH<sub>2</sub>Ph) ; 67,0 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>COO+Bu) ; 69,3 (C<sub>q</sub>-NHCO) ; 80,4 (C<sub>q</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 127,8 (CH<sub>para</sub>) ; 127,9 (CH<sub>ortho</sub>) ; 128,3 (CH<sub>méta</sub>) ; 136,7 (C<sub>q</sub> aromatique-CH<sub>2</sub>) ; 155,1 (CONH) ; 170,8 (COO+Bu)

SM Electrospray + m/z (cône 40) : 662 [M+Na]<sup>+</sup>

**III.8. N-tris[[2-éthoxycarbonyl]éthoxy]méthyl]méthylcarbamate de benzyle**  
**[26].**



Apparence = huile incolore

A un ballon contenant le tri ester éthylique **22** (2,50 g ; 5,94 mmol), 45 mL de  $CH_2Cl_2$  et 23 mL d'une solution de  $Na_2CO_3$  à 25% dans l'eau, est ajouté goutte à goutte, à température ambiante et sous agitation, le chloroformate de benzyle (2,50 mL ; 17,52 mmol). La solution est laissée sous agitation pendant 24 h. Le mélange réactionnel est ensuite extrait par du dichlorométhane (3 x 30 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit résiduel est purifié par colonne chromatographique (gel de silice ; EP / AcOEt 7 : 3) pour laisser une huile incolore identifié au produit **26**.

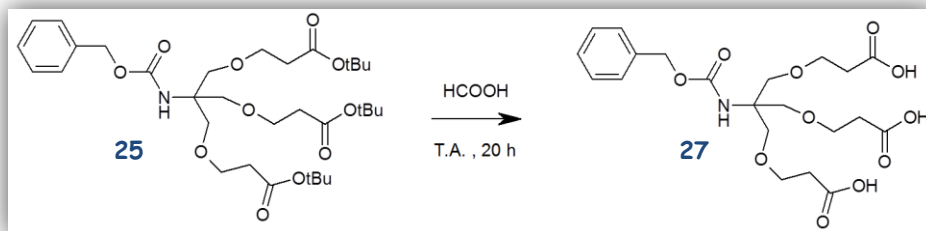
Rendement : 70% (2,31 g)

IR (KBr):  $3431 \text{ cm}^{-1}$  (N-H) ;  $2982 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2936 \text{ cm}^{-1}$  (C-H) ;  $1722 \text{ cm}^{-1}$  (C=O) ;  $774 \text{ cm}^{-1}$ ,  $741 \text{ cm}^{-1}$ ,  $700 \text{ cm}^{-1}$  (Ph-R)

RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz,  $\delta$  en ppm): 1,24 (t, J=7,1 Hz, 9H,  $CH_3-CH_2OCO$ ) ; 2,52 (t, J=6,3 Hz, 6H,  $CH_2-COOEt$ ) ; 3,68 (m, 12H,  $CH_2O + CH_2-CH_2COOEt$ ) ; 4,13 (q, J= 7,1 Hz, 6H,  $CH_3-CH_2-OCO$ ) ; 5,03 (s, 2H,  $CH_2Ph$ ) ; 7,34 (m, 5H,  $H_{ar}$ )

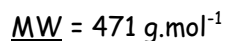
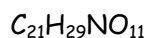
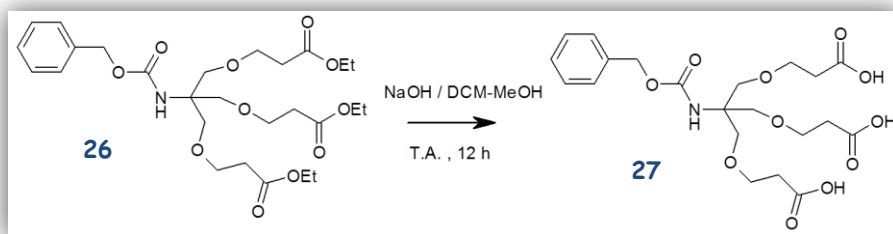
RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz,  $\delta$  en ppm): 14,2 ( $CH_3CH_2O$ ) ; 35,0 ( $CH_2COOEt$ ) ; 58,7( $CH_2O$ ) ; 60,4 ( $CH_3CH_2O$ ) ; 66,8( $CH_2Ph$ ) ; 69,3 ( $O-CH_2-CH_2COOEt$ ) ; 70,2 ( $C_q-NHCO$ ) ; 127,8 ( $CH_{para}$ ) ; 127,9 ( $CH_{ortho}$ ) ; 128,4 ( $CH_{méta}$ ) ; 136,7( $C_qCH_2$ ) ; 171,5 ( $COOEt$ )

SM Electrospray + m/z (cône 40): 578 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>

**III.9. N-Tris[2-carboxyéthoxy)méthylcarbamate de benzyle [27].****III.9.a. Hydrolyse acide.**

Dans un ballon sont placés le triester tert-butylique **25** (7,70 g ; 12,05 mmol) et 140 mL d'acide formique. La solution résultante est mélangée à température ambiante durant 19 heures. Après élimination de l'acide formique sous pression réduite, une huile jaunâtre est obtenue.

Rendement : 100% (5,68 g)

**III.9.b. Hydrolyse basique.**

Apparence = huile incolore

A une solution de triester éthylique **26** (2,00 g ; 3,60 mmol) dissoute dans 90 mL d'une solution de  $CH_2Cl_2$  /  $CH_3OH$  (9 / 1 : v / v), est ajoutée une solution de NaOH (1,80 g dans 18 mL de  $CH_3OH$ ). La solution est laissée sous agitation pendant 12 h. Après ajout de 100 mL d'eau, la solution est acidifiée jusqu'à pH 2-3 avec de l'acide chlorhydrique concentré. Le mélange est ensuite extrait par du  $CH_2Cl_2$  (3 x 30 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite pour laisser le triacide **27** sous forme d'une huile incolore.

Rendement : 88% (1,50 g)

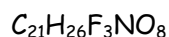
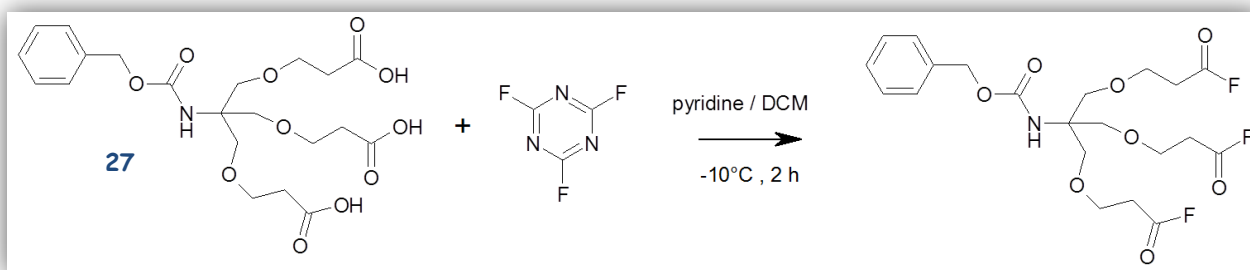
IR (KBr): 3420  $\text{cm}^{-1}$  (N-H) ; pic 2929  $\text{cm}^{-1}$  (C-H) ; 1717  $\text{cm}^{-1}$  (C=O) ; 1200  $\text{cm}^{-1}$ , 1109  $\text{cm}^{-1}$  (COOH) ; 742  $\text{cm}^{-1}$ , 699  $\text{cm}^{-1}$  (Ph-R)

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 250 MHz,  $\delta$  en ppm): 2,37 (t, J=6,0 Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{-COOH}$ ) ; 3,50 (m, 12H,  $\text{CH}_2\text{O} + \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{COOH}$ ) ; 4,93 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ) ; 7,27 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ) ; 9,98 (bs, 3H, COOH)

RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO, 62,5 MHz,  $\delta$  en ppm): 34,4 ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ ) ; 58,2 (NH- $\text{C}_q(\text{CH}_2\text{O})_3$ ) 64,8 (Ph $\text{CH}_2\text{O}$ ) ; 66,6 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{COOH}$ ) ; 68,1( $\text{C}_q\text{-CH}_2\text{O}$ ) ; 127,5 ( $\text{CH}_{\text{para}}$ ) ; 127,5 ( $\text{CH}_{\text{ortho}}$ ) ; 128,2 ( $\text{CH}_{\text{méta}}$ ) ; 137,0 ( $\text{C}_q$  aromatique $\text{CH}_2$ ) ; 162,9 (CONH) ; 172,7 (COOH)

SM Electrospray + m/z (cône 40): 494 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$

### III. 10. N-Tris[(2-fluoroacétyl)méthyl]méthylcarbamate de benzyle.



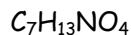
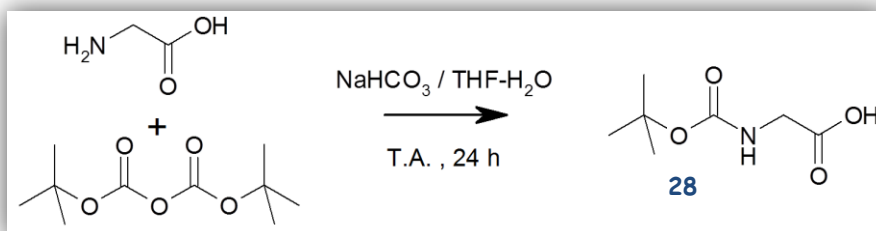
$$\text{MW} = 477 \text{ g.mol}^{-1}$$

Apparence = huile orange

Dans un ballon contenant le N-Tris[(2-carboxyéthoxy)méthyl]méthyl carbamate de benzyle **27** (0,50 g ; 1,06 mmol) dissous dans 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et de pyridine (0,51 mL ; 6,33 mmol), est ajouté à  $-10^\circ\text{C}$ , le fluorure de cyanuryle (2,4,6-trifluoro-1,3,5-triazine) (0,54 mL ; 6,30 mmol). La solution est laissée sous agitation pendant 2 h à  $-10^\circ\text{C}$ . Après ajout de glace et de 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , la phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite par du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 x 5 mL). Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite à température ambiante. Le produit est employé immédiatement à l'issue de la synthèse.

Rendement brut : 89% (0,45 g)

SM Electrospray + m/z (cône 40): 500 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$

**III.11. Acide 2-(tert-butoxycarbonylamino)acétique [28].**

$$\underline{MW} = 175 \text{ g.mol}^{-1}$$

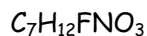
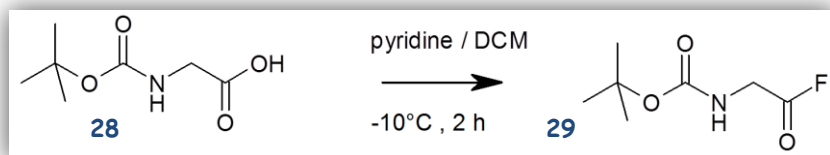
Apparence = solide blanc

Dans un ballon contenant la glycine (4,00 g ; 53,33 mmol) dissous dans 300 mL d'une solution de THF / H<sub>2</sub>O (1 / 1 : v/v), sont ajoutés successivement à 0 °C du bicarbonate de sodium (13,50 g ; 160,71 mmol) et le dicarbonate de di-tert-butyle (14,00 g ; 64,22 mmol). La solution résultante est laissée sous agitation pendant 24 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite extrait à l'éther (2 x 200 mL) puis la phase aqueuse est acidifiée jusqu'à pH 4-5 avec une solution à demi-saturée d'acide citrique à 0 °C (8 g d'acide citrique dans 100 mL d'eau). Cette phase aqueuse est ensuite extraite par du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 200 mL). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de magnésium avant d'être filtrées et évaporées sous pression réduite pour donner la glycine N-BOC **28**.

Rendement : 14% (1,31 g)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ en ppm) : 1,44 (s, 9H, C (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 3,94 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 9,75 (bs, 1H, NH)

SM Electrospray + m/z (cône 40) : 198 [M+Na]<sup>+</sup>.

**III.12. Fluorure de l'acide 2-(tert-butoxycarbonylamino)acétique [29].**

$$\text{MW} = 177 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Apparence = solide blanc

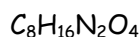
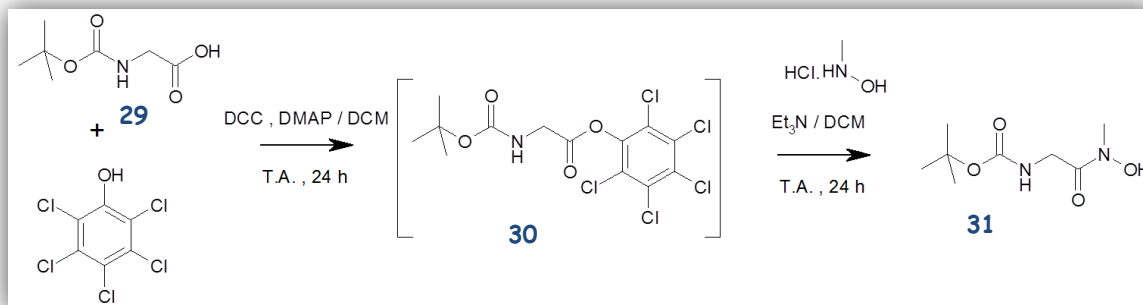
Dans un ballon contenant l'acide-amino protégé **28** (2,00 g ; 11,43 mmol) dissout dans 25 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ainsi que la pyridine (1,80 mL ; 22,33 mmol), est ajouté, à  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , le fluorure de cyanuryle (1,90 mL ; 22,15 mmol). La solution est laissée sous agitation pendant 2 h à  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  puis, de la glace et 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sont ajoutés à la solution. La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite par du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 x 10 mL). Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite à température ambiante pour laisser un solide blanc identifié à **29**.

Rendement : 90% (1,82 g)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz,  $\delta$  en ppm) : 1,25 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 4,31 (d,  $J=5,1\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 9,18 (bs, 1H, NH)

SM Electrospray + m/z (cône 40) : 198  $[\text{M}+\text{Na}]^+$



**III.13. 2-(hydroxy(méthyl)amino)-2-oxoéthylcarbamate de tert-butyle [31].****III.13.a. Voie « one pot ».**

$$\text{MW} = 204 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Apparence = solide blanc hygroscopique

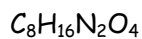
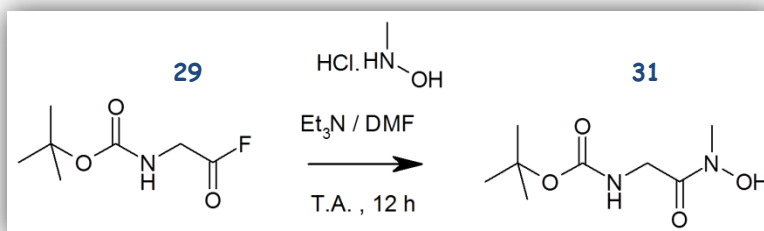
Étape 1: A 100 mL de dichlorométhane anhydre, sont ajoutés la glycine N-BOC **29** (10,00 g ; 57,14 mmol), le pentachlorophénol (15,20 g ; 57,04 mmol) ainsi que la DCC (15,89 g ; 77,89 mmol). Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante et sous atmosphère d'azote pendant 24 heures. L'urée formée est filtrée et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est de qualité suffisante pour être employé à l'étape suivante.

Étape 2: A 35 mL de dichlorométhane anhydre, sont ajoutés la N-méthylhydroxylamine (4,16 g ; 49,82 mmol) et la triéthylamine (4,0 mL ; 29,68 mmol). Le brut réactionnel obtenu précédemment, solubilisé dans 35 mL de dichlorométhane anhydre, est ajouté à cette suspension. Après 36 heures d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit **31** est obtenu après purification par chromatographie sur colonne (gel de silice ; AcOEt / DCM 6 : 4 (Rf = 0,5) puis AcOEt).

Rendement : 62% (7,23 g)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ en ppm) : 1,44 (s, 9H, C (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 3,26 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ; 4,06 (d, J=5,3Hz, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 5,48 (bs, 1H, NH) ; 8,82 (bs, 1H, OH)

SM Electrospray + m/z (cône 40) : 227 [M+Na]<sup>+</sup>

**III.13.b. Voie à partir du fluorure d'acyle.**

$$MW = 204 \text{ g.mol}^{-1}$$

Apparence = solide jaunâtre

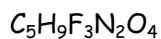
A une solution de fluorure d'acyle **29** (2,00 g ; 11,30 mmol) dans 23 mL de DMF sont ajoutés la triéthylamine (1,50 mL ; 11,13 mmol) et l'hydrochlorure de N-méthylhydroxylamine (1,00 g ; 11,98 mmol). La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 12 h. Le DMF est évaporé sous pression réduite et l'huile obtenue est lavée avec de l'éther puis purifiée par colonne chromatographique (gel de silice, AcOEt / EtOH 4 : 1) pour laisser le produit **31** sous forme de solide jaunâtre.

Rendement : 90% (2,08 g)

RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz,  $\delta$  en ppm) : 1,44 (s, 9H, C (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 3,26 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ; 4,06 (d, J=5,3Hz, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 5,48 (bs, 1H, NH) ; 8,82 (bs, 1H, OH)

SM Electrospray + m/z (cône 40) : 227 [M+Na]<sup>+</sup>

**III. 14. Le 2,2,2-trifluoroacétate de N-hydroxy-N-méthylcarbamoylméthyle ammonium [32].**



$\text{MW} = 218 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Apparence = huile orange

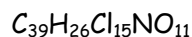
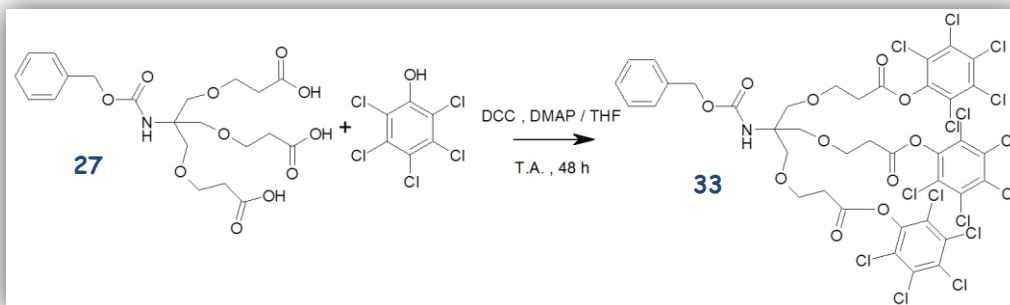
A une solution de composé **31** (2,00 g ; 9,80 mmol) dans 3 mL de dichlorométhane est ajouté l'acide trifluoroacétique (6,0 mL ; 80 mmol). La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 24 h. Le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite, puis lavé avec de l'éther diéthylique (3 x 20 mL) pour former une huile orangée assimilée à **32**.

Rendement : 93% (1,98 g)

IR (KBr) :  $3420 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3107 \text{ cm}^{-1}$  (acide hydroxamique) ;  $1677 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1431 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1204 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1139 \text{ cm}^{-1}$ ,  $841 \text{ cm}^{-1}$ ,  $801 \text{ cm}^{-1}$ ,  $724 \text{ cm}^{-1}$ , ( $\text{CF}_3\text{COO}^-$ )

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 250 MHz,  $\delta$  en ppm) : 3,16 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ) ; 3,80 (d, J= 5,1 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 8,05 (bs, 3H,  $\text{NH}_3$ )

**III. 15. N-Tris[[2- (2,3,4,5,6-pentachlorophénoxy)carbonyl]éthoxy]méthyl]méthyl carbamate de benzyle [33].**



$$MW = 1216,5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

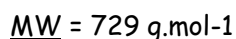
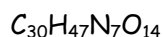
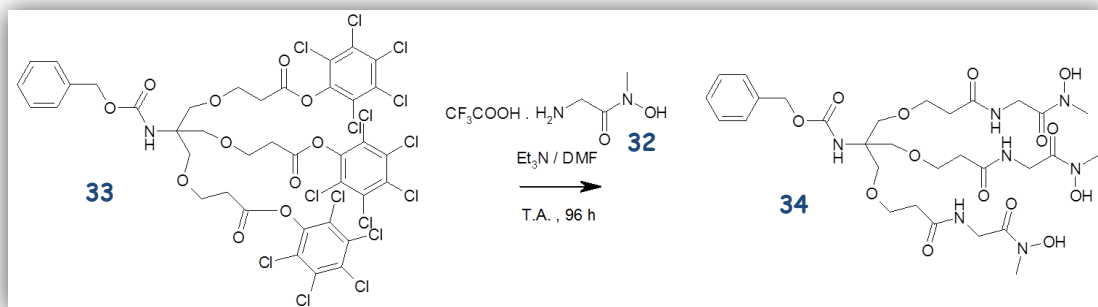
Apparence = huile incolore

Dans un ballon sont placés, sous atmosphère d'azote, le triacide **27** (2,00 g ; 4,24 mmol) dans 37 mL de THF, le pentachlorophénol (4,92 g ; 18,47 mmol) ainsi qu'une quantité catalytique de DMAP (41,5 mg ; 0,34 mmol). La solution résultante est refroidie à 0°C puis l'agent de couplage DCC (3,50 g ; 17,15 mmol) solubilisé dans 9 mL de THF est ajouté. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation magnétique à température ambiante pendant 2 jours. Le précipité de DCU est éliminé par filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite puis un mélange d'acétate d'éthyle / éther de pétrole 3,5 : 6,5 est ajouté afin de précipiter le reste de la DCU. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est filtré sur colonne d'alumine neutre et élué à l'acétate d'éthyle puis purifié par chromatographie sur colonne de silice (gel de silice ; AcOEt / EP 3,5 : 6,5 ; R<sub>f</sub> = 0,9) pour laisser le produit **33** sous forme d'une huile incolore.

Rendement : 62% (3,22 g)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ en ppm) : 2,92 (t, 6H, CH<sub>2</sub>-COOAr) ; 3,76 (s, 6H, CH<sub>2</sub>O) ; 3,85 (t, 6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>COOAr) ; 5,03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph) ; 5,22 (s, 1H, NH) ; 7,26 (m, 5H, H<sub>ar</sub>)

**III. 16. N-tris[[2-[[[(N-hydroxy-N-méthylcarbamoyl)méthyl]aminocarbonyl]éthoxy]méthyl]méthylcarbamate de benzyle [34].**



Apparence = huile orange

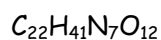
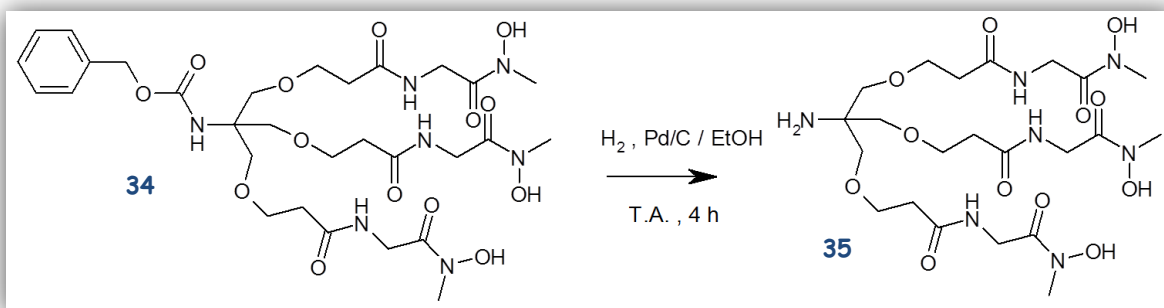
Dans un ballon contenant le tri-ester de pentachlorophénol **33** (0,50 g ; 0,41 mmol) dissous dans 5 mL de DMF (diméthylformamide) sont ajoutés la triéthylamine (0,75 mL ; 5,57 mmol) et le composé **32** (0,60 g ; 2,75 mmol). La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 4 jours. Le mélange réactionnel est ensuite évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est mise en solution aqueuse (10 mL) puis est extraite avec 10 mL de  $CH_2Cl_2$ . La phase organique est extraite à l'eau (3 x 5 mL) puis les phases aqueuses sont regroupées et évaporées sous pression réduite. Le produit résiduel est purifié par colonne chromatographique (gel de silice ; AcOEt / MeOH 9 :1 ;  $R_f = 0,1$ ) pour donner le sidérophore N-protégé **34**.

Rendement : 82% (0,56 g)

RMN  $^1H$  (DMSO, 250 MHz,  $\delta$  en ppm) : 2,35 (t, 6H,  $J=6,2$  Hz,  $CH_2-COO$ ) ; 3,01 (s, 9H,  $CH_3$ ) ; 3,48-3,62 (m, 12H,  $CH_2O$  et  $CH_2-CH_2-COO$ ) ; 4,08 (s, 6H,  $NHCH_2CO$ ) ; 4,98 (s, 2H,  $CH_2Ph$ ) ; 7,25 (m, 5H,  $H_{ar}$ ) ; 8,21 (s, 1H,  $NH-COOCH_2Ph$ ) ; 9,05 (s, 3H,  $NHCO$ ), 10,02 (bs, 3H, OH)

SM Electrospray + m/z (cône 40) : 752  $[M+Na]^+$  ; 805  $[M+Na+Fe-3H]^+$

**III. 17. Tris {[2-[(N-hydroxy-N-méthylcarbamoyl)méthyl]-aminocarbonyl]éthoxy)méthyl)méthylamine [35].**



$$\underline{MW} = 595 \text{ g.mol}^{-1}$$

Apparence = solide marron-rouge

Le composé **34** (500 mg ; 0,69 mmol) est dissous dans 50mL d'éthanol absolu puis le catalyseur Pd/C 10% en masse (61 mg) est ajouté. Ce mélange est agité à température ambiante sous environ trois bars d'hydrogène (à l'aide d'un ballon de baudruche quadruple enveloppe). Après 4 heures, la réaction est terminée et la solution obtenue est filtrée sur célite et le solvant est évaporé. Le sidérophore **35** est obtenu sous forme d'un solide marron-rouge hygroscopique.

Rendement : 100% (409 mg)

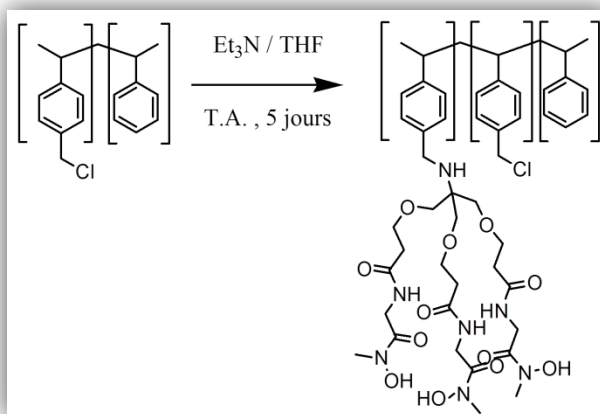
RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 250 MHz,  $\delta$  en ppm) : 2,36 (t, J=6,3 Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{-CONH}$ ) ; 3,07 (s, 9H,  $\text{CH}_3\text{-NOH}$ ) ; 3,17 (s, 6H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ) ; 3,55 (t, J=6,3 Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CONH}$ ) ; 3,95 (d, J=5,2 Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{-CONOH}$ ) ; 7,91 (bs, 3H,  $\text{CONH}$ ) ; 10,05 (bs, 3H,  $\text{N-OH}$ )

RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO, 62,5 MHz,  $\delta$  en ppm) : 35,7 ( $\text{CH}_3$ ) ; 35,8 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CONH}$ ) ; 39,7 ( $\text{CONH-CH}_2\text{-CO}$ ) ; 56,6 ( $\text{H}_2\text{N-C}_q$ ) ; 67,2 ( $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$ ) ; 71,2 ( $\text{C}_q\text{-CH}_2\text{-O}$ ) ; 168,9 ( $\text{CONH}$ ) ; 170,3 ( $\text{CON(OH)}$ )

SM Electrospray + m/z (cône 40) : 596 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  ; 618 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  ; 652 [ $\text{M}+\text{H}+\text{Fe}$ ] $^+$

**III.18. Fonctionnalisation du polystyrène.**

La résine (5,5 mmol de Cl par g de résine et réticulée avec 5,5% de divinylbenzène) est lavée à l'eau pendant 48 heures avant utilisation, grâce à un extracteur soxhlet, puis 4 heures avec du méthanol et enfin 4 heures avec de l'éther. Les billes sont ensuite séchées sous vide.

PS-Bille :

Le polystyrène chlorométhylé (200 mg ; 1,1 mmol de Cl) est laissé gonfler dans 5 mL de THF anhydre toute une nuit puis, à cette solution est ajouté le sidérophore (1,00 g ; 1,68 mmol) en solution dans 5 mL de THF anhydre. La solution est mise à reflux 1 heure avant addition de la triéthylamine (1,21 mL ; 8,99 mmol). La solution est mise de nouveau à reflux 24 heures et une autre portion de triéthylamine (0,60 mL ; 4,45 mmol) est ajoutée. Le chauffage à reflux est poursuivi durant 4 jours. Les billes de polystyrène sont filtrées et lavées successivement avec du THF, de l'eau (jusqu'à disparition de la coloration du filtrat), de l'éthanol, et enfin de l'éther. Les billes roses sont séchées sous vide durant 12 heures.

PS-Poudre

Le polystyrène chlorométhylé (1,00 g ; 5,50 mmol de Cl) est laissé gonfler dans 5 mL de THF anhydre toute une nuit puis, à cette solution est ajouté le sidérophore (1,00 g ; 1,68 mmol) en solution dans 5 mL de THF anhydre. La solution est mise à reflux 1 heure puis de la triéthylamine est ajoutée (1,21 mL ; 8,99 mmol). La solution est mise à reflux 24 heures de plus et une autre portion de triéthylamine (0,60 mL ; 4,45 mmol) est ajoutée. Le chauffage à reflux est poursuivi durant 4 jours. Les billes de polystyrène sont filtrées et lavées successivement avec du THF, de l'eau (jusqu'à

disparition de la coloration du filtrat), de l'éthanol, et enfin de l'éther. La poudre rosée est séchée sous vide durant 12 heures.

Note : La forte agitation a déstructuré les billes et a engendré une poudre.

IR (KBr) : 2923  $\text{cm}^{-1}$  (Aromatique PS) ; 2850  $\text{cm}^{-1}$  (Aromatique PS) ; 1636  $\text{cm}^{-1}$  (C=O) ; 1204  $\text{cm}^{-1}$  (C-O) ; 1137  $\text{cm}^{-1}$  (C-O)

Analyse élémentaire :

Résines	C (%)	H (%)	N (%)	Qté de chélatant (mol/g)	Taux de greffage	Surface spécifique ( $\text{m}^2/\text{g}$ )
PS-Cl	73,34	6,20	0,01	/	/	8,16
PS-Billes	69,4	7,02	6,87	$7,01 \cdot 10^{-4}$	12,7%	6,90
PS-Poudre	66,18	7,48	4,16	$4,25 \cdot 10^{-4}$	7,7%	11,50



Annexe 1 : Synthèse organique assistée par  
micro-ondes.

## I. Introduction sur les Micro-ondes.

Les micro-ondes (MO) sont des rayonnements électromagnétiques compris entre l'infrarouge et les ondes radio (**Figure 1**) dont les longueurs d'ondes associées vont de 1 mm à 1 m. La législation internationale a fixé la fréquence de 2450 MHz<sup>1</sup> pour l'usage des micro-ondes à destination des appareils à usage domestique et de recherche soit une longueur d'onde utilisable de 12,24 cm.

Il s'agit donc d'un rayonnement faiblement énergétique ( $E_{\text{photon-MO}} = 10^{-5}$  eV) et, par conséquent, les micro-ondes ne peuvent influencer directement sur les transitions électroniques, les vibrations des liaisons chimiques ni même sur les liaisons chimiques dont les valeurs énergétiques sont de 7,6 eV pour une liaison ionique, 5 eV pour une liaison covalente et  $4 \cdot 10^{-1}$  à  $10^{-2}$  eV pour une liaison hydrogène.

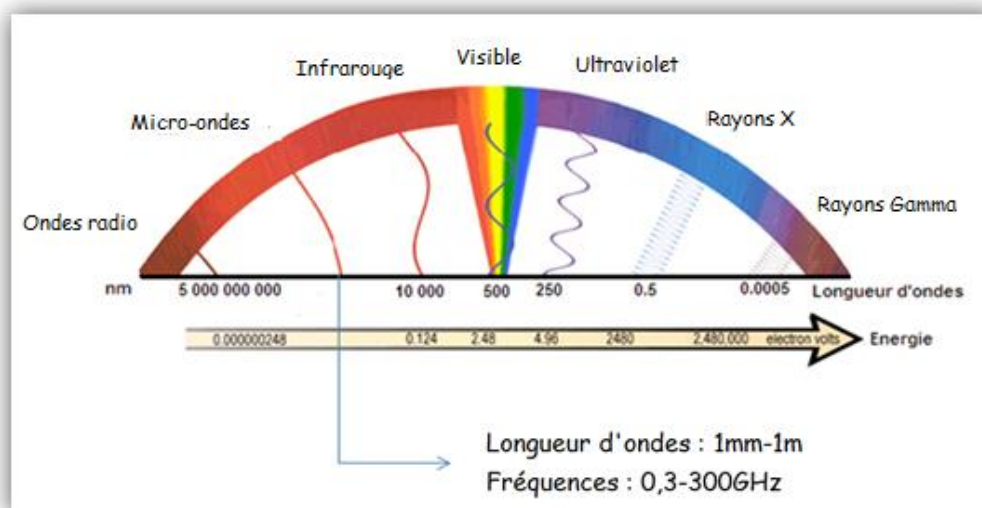


Figure 1 : Domaine des micro-ondes au sein du spectre électromagnétique.

L'utilisation de l'activation par micro-ondes des réactions chimiques s'explique, par le fait que les molécules polaires, considérées comme des dipôles, tendent à s'orienter en suivant les lignes du champ électrique continu.

Leurs orientations changent ensuite à chaque alternance au rythme de  $15 \cdot 10^9$  inversions par seconde lorsqu'elles sont soumises à un champ alternatif. Ce phénomène est fréquemment repris par la terminologie de "polarisation dipolaire".

<sup>1</sup> Plages autorisées par l'Union Internationale des télécommunications avec le 915 MHz, 5800 MHz et 22 125 MHz.

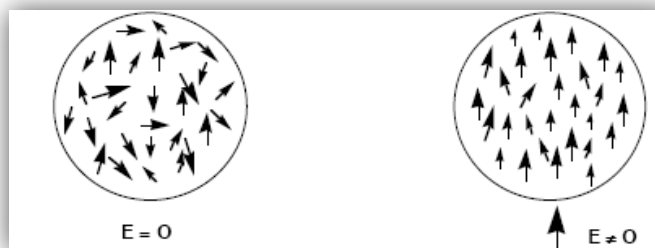


Figure 2 : Comportement des dipôles selon l'orientation du champ.<sup>2</sup>

En conséquence, ces mouvements moléculaires induisent des frictions entre les molécules qui s'opposent à la libre rotation des molécules. En réalité, une grande partie des molécules soumises à l'action du champ micro-onde ne tourne pas avec le changement alternatif du champ mais "frissonne". De cette friction résulte un dégagement instantané de chaleur dans la masse. La dissipation d'énergie dans le milieu peut être maximale si la fréquence du champ électrique est égale à la fréquence de relaxation des composés (le phénomène de relaxation correspond à l'apparition d'un déphasage entre l'oscillation du champ électrique et celui des dipôles). Les fréquences micro-ondes étant imposées, l'échauffement d'un produit avec une efficacité maximale est exceptionnel.

Plusieurs facteurs caractérisent l'efficacité du chauffage par micro-ondes :

- **La polarisabilité**, mais également la constante diélectrique  $\epsilon$  du milieu, cette dernière permettant une quantification du phénomène de par sa proportionnalité avec le moment dipolaire du milieu.
- **La conductibilité** du milieu réactionnel ou conduction électrique. En effet, il existe des milieux pour lesquels les constantes diélectriques sont similaires mais qui permettent des différences d'absorption des radiations micro-ondes. Cette capacité des milieux à absorber l'énergie micro-onde et de la transformer en chaleur à une fréquence donnée dépend de l'angle de perte ( $\delta$ ) et est appelée tangente de perte. Par définition elle est définie par :

$$\tan \delta = \epsilon''/\epsilon'$$

où  $\epsilon'$  représente la permittivité relative et exprime la capacité du matériel diélectrique à stocker de l'énergie potentielle sous l'influence du champ électrique (à température ambiante et dans un

<sup>2</sup> André Loupy, "Microwaves in organic chemistry", Ed. Wiley, 2006, 14.

champ électrique statique, la permittivité relative est égale à la constante diélectrique). Quant à  $\epsilon''$ , il représente la perte diélectrique (le facteur de perte) et exprime la capacité du matériel à transformer l'énergie absorbée en chaleur. En conséquence, plus le facteur  $\tan \delta$  est important, plus le matériel va absorber des radiations micro-ondes, d'où la relation avec le moment dipolaire  $\mu$  et la constante diélectrique  $\epsilon$ .

Solvants	$\epsilon$	$\tan \delta$ *
AcOEt	6,2	0,174
THF	7,6	0,059
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	9,1	0,047
Acétone	20,6	0,042
EtOH	24,6	0,054
MeCN	32,7	0,659
DMF	30,6	0,062
DMSO	36,7	0,161
H <sub>2</sub> O	80,4	0,123

Tableau 1 : Valeurs de la permittivité et de  $\tan \delta$  pour différents solvants.  
\*valeurs mesurées à température ambiante à 2,45 GHz.

Nous pouvons observer dans le tableau précédent que l'eau possède une constante diélectrique et un coefficient de tangente de perte élevés, ce qui entraînera une meilleure conversion micro-ondes/chaleur que l'acétone.

Quant aux molécules apolaires, elles n'interagissent que faiblement avec les micro-ondes et chauffent peu à 2,45 GHz. Toutefois, à titre de remarque, une fréquence de travail aux alentours de 20 GHz assurerait le chauffage de la plupart des molécules organiques.

## II. Réacteurs micro-ondes.

Il existe deux types de réacteurs micro-ondes couramment utilisés en synthèse :

- Les réacteurs dits « **multimodes** » avec une puissance émise de l'ordre de 800-1000 Watts. Ils sont caractérisés par une distribution non homogène du champ électrique du fait de la

réflexion des ondes sur les parois du four (**Figure 3**). Leur système d'irradiation séquentielle ne permet pas de modulation de puissance temporelle.

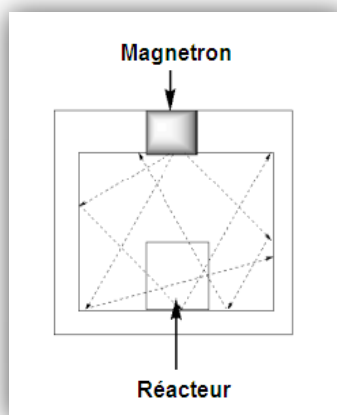


Figure 3 : Principe d'un réacteur multimode

- Les réacteurs dits « **monomodes** » de puissance beaucoup plus faible (de l'ordre de 100 à 300 Watts) sont néanmoins performants du fait de la focalisation, à l'aide d'un guide d'onde, des ondes émises par le magnétron (**Figure 4**). Il en résulte une distribution plus uniforme du champ électrique et une température homogène au sein des échantillons.

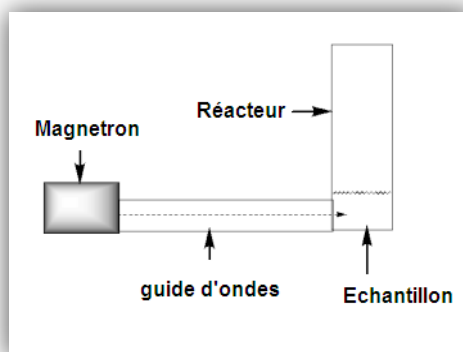


Figure 4 : Principe d'un réacteur monomode.

### III. Synthèse organique sous micro-ondes.

L'intérêt des chimistes pour l'utilisation de l'énergie micro-onde pour mener à bien des réactions chimiques n'a cessé de croître rapidement depuis les années 1980, date de l'entrée en laboratoire des premiers micro-ondes domestiques<sup>3</sup>. En effet, ce mode de chauffage permet un gain de temps considérable permettant de passer de plusieurs heures de réaction à quelques minutes. De plus, il n'est pas rare d'observer de meilleurs rendements (en fonction des réactions) comparés aux méthodes thermiques classiques<sup>4</sup>. Ces avantages proviennent de la capacité des micro-ondes à chauffer rapidement un milieu réactionnel polaire (effet thermique) et d'un effet encore mal connu<sup>5</sup> et controversé, appelé « point chaud » (effet micro-onde), résultant de l'effet du champ magnétique sur le milieu réactionnel.

Cette diminution du temps de réaction et donc du temps de chauffage a permis aux micro-ondes d'acquérir une réputation de technologie « verte » ou « eco-friendly », bien que cette assertion soit aujourd'hui remise en cause<sup>6</sup> de par la grande quantité d'énergie nécessaire au fonctionnement du magnétron.

Au fil des années, les micro-ondes ont su se démocratiser et prouver leurs utilités dans tous les domaines de la chimie organique, inorganique et la chimie des matériaux hybrides. On les retrouve par exemple dans la génération de liaison C-hétéroatome<sup>4</sup>, la chimie hétérocyclique<sup>7</sup>, la « click chemistry »<sup>8</sup>, la chimie médicinale<sup>9,10</sup>, la chimie des polymères<sup>11</sup>, la chimie des biocarburants<sup>12</sup> et bien d'autres.

<sup>3</sup> Cresswell S. L. et Haswell S. J., *J. Chem. Educ.*, 78, 2001, 900.

<sup>4</sup> Loupy A., *Microwaves in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2002.

<sup>5</sup> de la Hoz A., Diaz-Ortiz A., Moreno A., *Chem. Soc. Rev.*, 34, 2005, 164-178.

<sup>6</sup> Moseley J. D., Kappe C. O., *Green Chem.*, 13, 2011, 794.

<sup>7</sup> Loidreau Y., Marchand P., Dubouilh-Benard C., Nourrisson M.-R., Duflos M., Besson T., *Tetrahedron Lett.*, 53, 2012, 944.

<sup>8</sup> Mallard-Favier I., Blach P., Cazier F., Delattre F., *Carbohydr. Res.*, 344, 2009, 161.

<sup>9</sup> Ferro S., De Grazia S., De Luca L., Gitto R., Faliti C. E., Z. Debyzer, Chimirri A., *Molecules*, 16, 2011, 6858.

<sup>10</sup> Beauchard A., Jaunet A., Murillo L., Baldeyrou B., Lansiaux A., Chérouvrier J.-R., Domon L., Picot L., Bailly C., Besson T., Thiéry V., *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 2009, 3858.

<sup>11</sup> Singh V., Kumar P., Sanghi R., *Prog. Polym. Sci.*, 37, 2012, 340.

<sup>12</sup> Motasemi F., Ani n F. N., *Renew. Sust. Energ. Rev.*, 16, 2012, 4719.

## Annexe 2 : Nouveau Chapitre de Thèse.

Pour information, le nouveau chapitre de la thèse, NCT<sup>®</sup>, est une formation destinée à faciliter l'insertion professionnelle des docteurs. Son objectif est de les aider à faire le point sur les **compétences** et **savoir-faire professionnels** développés au cours de la préparation de leur doctorat et à se les approprier. Ceci constitue souvent un véritable "challenge" pour les doctorants qui éprouvent des difficultés à discerner et à mettre en avant des acquis tels que la conduite de projet, la gestion du temps, le montage de partenariats, etc. Ce travail de réflexion et d'analyse n'a pas de valeur académique, et peut être rédigé dans un style plus personnel que celui de la thèse. Par ailleurs, il doit être vulgarisé car nécessairement compréhensible par des non-spécialistes du domaine de recherche.

# Nouveau Chapitre de Thèse.

Sujet de thèse :

*« Elaboration de nouveaux fluoroionophores et de supports chélatants en vue de l'amélioration de la caractérisation du fer dans les particules atmosphériques. »*

Pierre-Edouard DANJOU

Directeur de thèse : Francine CAZIER  
Co-directeur de thèse : François DELATTRE

Mentor du NCT : ROUER Patrice

Ecole Doctorale Sciences de la Matière, du Rayonnement et de l'Environnement  
(SMRE) ED 104





## ***Table des matières***

I.	Introduction :.....	214
I.1.	Présentation personnelle .....	214
I.2.	Présentation de mes travaux de recherches.....	215
I.3.	Le laboratoire .....	216
I.3.a.	Présentation .....	216
I.3.b.	L'équipe Chimie Supramoléculaire.....	217
II.	Déroulement de la thèse.....	218
II.1.	Facteurs de succès et de risques .....	218
II.2.	Les étapes clés.....	219
II.3.	Valorisation.....	219
III.	Coût de la thèse.....	220
IV.	Compétences acquises et développées .....	222
IV.1.	Compétences scientifiques et techniques.....	222
IV.2.	Compétences de gestion humaine .....	224
IV.3.	Compétences administratives .....	226
V.	Perspectives professionnelles .....	226

## ***I. Introduction.***

### ***I.1. Présentation personnelle.***

Après l'obtention d'un Bac série S, je me suis tourné vers l'Université du Littoral Côte d'Opale (ULCO) pour effectuer une Licence de Chimie. Dans ce parcours, j'ai pris goût à la chimie organique, chimie du carbone et de l'hydrogène, chimie du vivant, notamment grâce aux enseignements du Dr Francine Cazier. La chimie organique m'a été présentée comme un jeu de construction, dans lequel les molécules sont comme des briques de Lego, assemblables à volonté pour former des architectures complexes.

La Licence de Chimie de l'ULCO m'a permis d'effectuer un stage de recherche à Glasgow en Ecosse sous la direction du Dr Graeme Cooke. Outre le perfectionnement de mon anglais, ce stage m'a permis de découvrir l'univers de la recherche en chimie organique, du travail de bibliographie au travail de laboratoire, avec ses réussites et ses échecs. Ce stage m'a conforté dans ma poursuite d'étude vers une première année de Master à l'Université de Rouen, master réputé pour son bon niveau en chimie organique. Dans cette formation, j'ai pu parfaire mes connaissances dans le jeu de la synthèse organique. J'ai ensuite poursuivi mon cursus universitaire par le Master 2 Recherche Chimie Organique et Macromoléculaire (COM) à l'Université des Sciences et Technologie de Lille (USTL). Durant ce Master 2, j'ai effectué mon stage de recherche au Laboratoire de Synthèse Organique et Environnement (LSOE) sous la direction du Dr Francine Cazier sur l'émergence d'un nouveau thème de recherche pour le laboratoire qui sera par la suite, le point de départ de mes travaux de thèse.



Figure 1: Mobilité Universitaire.

Mon classement en M2 m'a permis d'obtenir un financement de thèse de type Ministère et de pouvoir effectuer mes travaux de thèse au sein de l'Unité de Chimie Environnementale et Interactions sur le Vivant (UCEIV). Mon choix de cette thèse dans ce laboratoire est motivé par la liberté de création et la grande autonomie rendues possibles par le travail dans une petite structure de recherche. Le côté vierge du sujet dans le laboratoire ainsi que l'encadrement assuré par les docteurs Francine Cazier et François Delattre ont également été des points déterminants dans mon choix de thèse.

A la fin de ma première année de thèse, j'ai eu l'occasion de partir deux mois à Lyon dans le laboratoire du Dr Coleman pour tester certains de mes produits.

## ***I.2. Présentation de mes travaux de recherches.***

Le but de mon travail de thèse est de synthétiser, par diverses techniques comme l'irradiation par micro-ondes ou l'utilisation des ultrasons, des molécules capables de reconnaître sélectivement d'autres molécules comme une serrure reconnaît une clé.

Dans un premier temps, les synthèses ont été orientées afin de réaliser des sondes fluorescentes performantes pour l'analyse de traces de métaux dans l'eau. Je me suis attaché plus particulièrement à la détection du fer. En effet, le bassin dunkerquois regorge d'industries lourdes

telles que la métallurgie (Arcelor Mittal), qui, juxtaposée à la circulation automobile, génère de très nombreuses particules atmosphériques riches en fer pouvant avoir un impact direct sur la santé humaine en agissant notamment sur les poumons. Aussi, dans le cadre d'un programme financé par l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire) et en collaboration avec la composante toxicologie de l'UCEIV et le Centre Commun de Mesure (CCM), nous nous sommes proposés de mesurer la part de fer contenu dans l'eau après mise en suspension de ces particules atmosphériques. Mon travail permettra de déterminer la quantité de fer ferrique contenu dans les particules, qui, couplée aux autres analyses, permettra une meilleure connaissance chimique des échantillons.

Dans un second temps, les synthèses ont été orientées afin de réaliser un absorbant capable de séparer les métaux dans le but de récupérer la totalité du fer ferrique d'un échantillon tout en éliminant au maximum les traces d'autres métaux. En effet, le fer contenu dans ces particules atmosphériques peut nous donner des informations quant à leur origine (naturelle ou anthropique). On réalise pour ce faire une analyse isotopique pour déterminer le ratio fer ferreux sur fer ferrique. Ce type d'analyse peut être biaisé si l'absorbant ne permet pas de récupérer la totalité du fer introduit ou en présence de métaux.

### ***I.3. Le laboratoire.***

#### ***I.3.a. Présentation.***

Mon laboratoire, l'UCEIV, est issu du regroupement de trois anciennes Equipes d'Accueil. Cette fusion des laboratoires en une nouvelle entité pluridisciplinaire répond à la politique scientifique de regroupement des laboratoires dans l'Université du Littoral Côte d'Opale. L'UCEIV a donc été créée en janvier 2010, avec pour ambition de constituer une unité de recherche pluridisciplinaire fédérant des chercheurs issus de plusieurs domaines : chimie analytique, chimie physique, chimie organique, toxicologie, mycologie et biologie végétale. Le laboratoire nouvellement constitué abrite de nombreuses compétences et offre un accès à des plateaux techniques de pointe, me permettant d'avoir accès à de nombreuses techniques et me donnant la possibilité d'en maîtriser un grand nombre. Les recherches de l'unité sont structurées en deux grands axes qui favorisent l'émergence d'études transversales et marquent la cohérence interdisciplinaire.

Axe 1 : Impacts de polluants sur le vivant

Axe 2 : Remédiation et valorisation.

Du point de vue organisationnel l'UCEIV se décline en quatre équipes à savoir l'équipe de Chimie et Toxicologie des émissions atmosphériques, l'équipe de Mycologie, l'équipe de Traitement catalytique et Energie propre et enfin l'équipe de Chimie Supramoléculaire qui m'accueille.

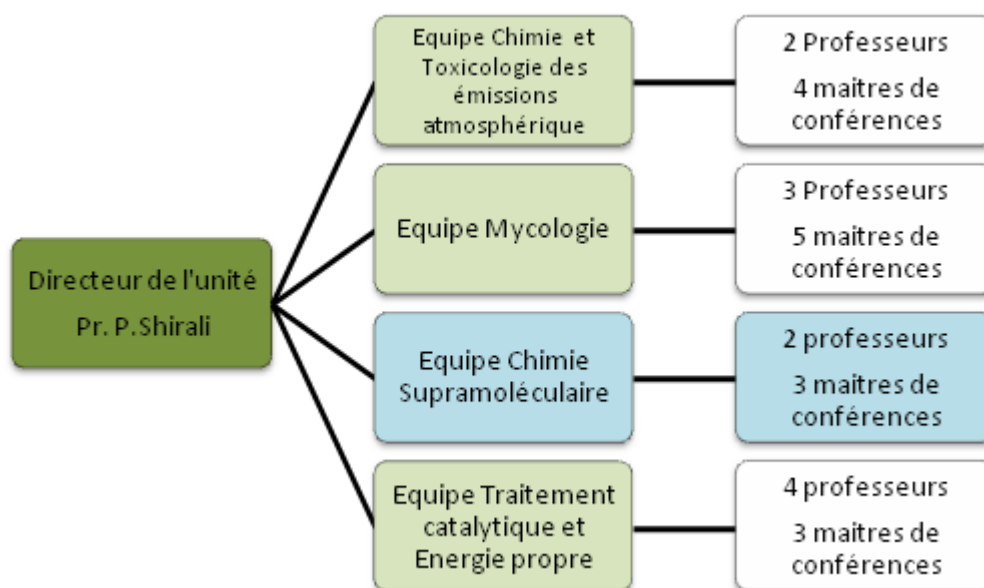


Figure 2: Organisation de L'unité de Chimie Environnementale et Interactions sur le Vivant.

### ***I. 3. b. L'équipe Chimie Supramoléculaire.***

L'équipe de chimie supramoléculaire qui m'accueille travaille depuis de nombreuses années sur l'élaboration de molécules organiques capables de détecter les polluants, comme les composés organiques volatils (COV), par fluorescence moléculaire. Les travaux de l'équipe se sont concentrés sur la modification d'une famille de récepteurs moléculaires appelée cyclodextrine, présentant la faculté de pouvoir accueillir dans sa cavité une autre molécule comme on rentrerait une clef dans une serrure (figure 3).

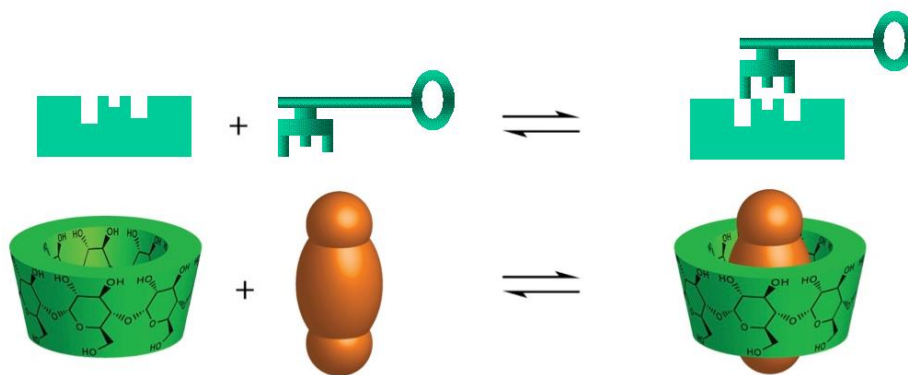


Figure 3: Illustration du concept de chimie supramoléculaire.

Il existe de nombreuses techniques permettant de visualiser l'entrée de la molécule-clé dans la molécule-serrure telles que les spectroscopies ultraviolette, infrarouge, de fluorescence moléculaire et de résonance magnétique nucléaire (RMN).

Parmi celles-ci, la fluorescence moléculaire se révèle être une technique avantageuse en termes de sensibilité, rapidité et faible coût de l'appareillage. De plus, elle permet bien souvent de s'affranchir des étapes de préparation des échantillons tout en permettant de détecter des concentrations de l'ordre du ppm (mg/l). Le bon rapport performance / coût de l'appareillage en fait une technique de choix pour l'analyse de traces de molécules.

## II. Déroulement de la thèse.

### II.1. Facteurs de succès et de risques.

Le côté novateur de ma thèse représente un gros facteur de risque. En effet, le manque de recul de l'équipe vis à vis du sujet ne permettait pas de fixer des objectifs ni d'évaluer les bénéfices finaux en termes d'applications ou de publications. De plus, le côté interdisciplinaire liant la synthèse organique, la chimie analytique, et la chimie des matériaux représente un facteur de risque supplémentaire étant donné mon profil de chimiste organicien. Afin de relever ce véritable défi, j'ai dû acquérir de nouvelles connaissances et de nouvelles compétences dans ces différents domaines.

Parmi les facteurs de succès de la thèse se trouvent, outre la rédaction du manuscrit et le passage de l'oral de thèse en vue de l'obtention du grade de Docteur, la réalisation de mesures de la

quantité de fer ferreux sur des échantillons réels dans le cadre du contrat obtenu avec l'ANSES et la réalisation d'une résine pour la séparation du fer ferreux des autres métaux dans le cadre de la collaboration avec le LPCA. Le dernier facteur de succès, un peu plus personnel, consiste en la rédaction et la publication d'au moins deux articles scientifiques dans des revues internationales à comité de lecture ayant un impact facteur supérieur ou égal à un dans le but d'obtenir la qualification aux fonctions de Maître de Conférences.

## ***II.2. Les étapes clés***

Le sujet qui m'a été proposé est un sujet émergent dans le laboratoire, c'est à dire qu'il n'y a aucune antériorité dans le domaine. C'est pourquoi, j'ai mené de front plusieurs projets dans le but d'en amener un à terme et de dégrossir le sujet pour le doctorant suivant.

La première tâche que j'ai dû accomplir lors des premiers mois de la thèse est une recherche bibliographique approfondie concernant la synthèse des molécules souhaitées au moyen de bases de données (Scopus, SciFinder). J'ai dû ensuite lire de nombreux articles scientifiques en anglais afin de comprendre fondamentalement le sujet et trouver des protocoles expérimentaux fiables. J'ai, par la suite, mené une veille bibliographique tout au long des trois années de thèse. Une fois cette partie bibliographique accomplie, je me suis lancé dans les manipulations de chimie organique à proprement parlé. Cette partie de recherche des meilleures voies de synthèse possible pour l'obtention de composés d'intérêts a occupé la majeure partie mon temps. Dès qu'une cible fut synthétisée, je me suis attelé à sa caractérisation structurale puis à son étude. Cette dernière partie d'étude des propriétés des composés synthétisés m'a également pris beaucoup de temps réparti principalement en milieu de thèse et durant ces six derniers mois. À l'heure actuelle la rédaction du manuscrit est prévue de juillet à octobre pour une soutenance en novembre-décembre.

## ***II.3. Valorisation.***

Afin de valoriser mon travail de thèse, j'ai participé activement à la rédaction en anglais de deux articles scientifiques qui paraîtront prochainement dans des revues internationales à comité de lecture.

J'ai également participé à 3 congrès au cours de ma thèse durant lesquels j'ai eu l'occasion à deux reprises de prendre la parole devant un auditoire constitué de jeunes chercheurs et de quelques chercheurs plus expérimentés lors des Journées Nord Ouest Européennes des Jeunes Chercheurs à Caen en 2011 et à Lille en 2012, ce qui m'a permis d'expliquer et de défendre mes travaux devant un auditoire scientifique. J'ai pu également présenter mes travaux sous forme de posters aux journées ultrasons : sonochimie et procédés de Grenoble en 2011 ainsi qu'aux JNOEJC de Lille en 2012.

### ***III. Coût de la thèse.***

Afin d'évaluer le coût de ma thèse, j'ai tout d'abord entrepris de calculer le coût de la masse salariale. Ces coûts sont récapitulés dans le tableau 1 ci-dessous :

	Salaire brut (€)	Temps (mois)	total (€)	total (k€)	Financement	% Masse salariale
Doctorant	2140,68	36	77064,48	77,1	Bourse Ministère	53,34
Directrice de thèse	4546,5	9	40918,5	40,9	Etat	28,32
Co-directeur de thèse	3247,5	6	19485	19,5	Etat	13,49
Ingénieur d'étude	2 338,20	3	7014,6	7,0	Etat	4,85
Stagiaires	0	12	0	0		
		<b>Total</b>	<b>144482,58</b>	<b>144,5</b>		

Tableau 1: Coût de la thèse - masse salariale.



Le budget du laboratoire s'élève environ à 40 k€ par an (soit environ 120 k€ sur la durée de la thèse) et comprend les dotations du ministère, les différents contrats de recherche (IRENI, ANSES etc.) et les BQR (Bonus Qualité Recherche). Il se répartit en moyenne comme indiqué dans le tableau 2 ci dessous.

	coût moyen / an (€)	coût moyen / an (k€)
produits chimiques	8000	8
consommable de laboratoire	10000	10
Analyses diverses	1000	1
gaz / fluides	2500	2,5
informatique (cartouches, papier etc.)	2000	2
téléphone/photocopie	2000	2
frais de missions	3000	3
divers	1300	1,3
appareils	10000	10
<b>total</b>	<b>39800</b>	<b>39,8</b>

Tableau 2 : Coût de la thèse - consommable.

J'ai divisé le budget total par 7 (2 Professeurs des Universités, 3 Maitres de Conférences, et 2 doctorants) et me suis attribué une part et demie (la mienne + 50% de la part de ma directrice de thèse) ce qui nous donne un budget de environ 25k€ pour la partie expérimentale de mon travail.

Le Nouveau Chapitre de la Thèse a, comme toutes les formations que j'ai effectuées lors de ma thèse, un coût qui se doit être estimé (cf. tableau 3 ci dessous).

	Coût (€)	Coût (k€)
Doctoriales franco-belges	1200	1,2
Définir et formuler son projet professionnel	180	0,18
Le jeu du comédien au service de l'enseignant	148	0,148
Nouveau Chapitre de la Thèse	750	0,75
Valorisation des connaissances avec Wikipedia	39	0,039
Atelier voix	175	0,175
Evaluer les apprentissages et les acquisitions	77	0,077
<b>total</b>	<b>2569</b>	<b>2,57</b>

Tableau 3: Coût de la thèse - formations.

Le total cumulé des sommes des tableaux 1 à 3 nous donne un coût de la thèse s'élevant à environ 172 k€. Il est intéressant de noter que 85% de cette somme concerne la masse salariale.

## ***IV. Compétences acquises et développées.***

J'ai développé tout au long de mes trois années de thèse de nombreuses compétences dans des domaines divers et variés que sont les sciences et les techniques mais également dans les domaines de la gestion humaine et des tâches administratives. L'enseignement ainsi que l'encadrement de stagiaires m'ont aidé à prendre conscience des savoirs et des savoir-faire acquis lors de mon expérience doctorale.

### ***IV.1. Compétences scientifiques et techniques.***

J'ai démontré dans mon projet de thèse que j'étais capable de démarrer une nouvelle thématique de recherche à partir de zéro. Cette exploration de l'inconnu a nécessité d'effectuer une bibliographie solide sur laquelle m'appuyer pour développer le sujet et ainsi mettre en place mes propres protocoles de synthèse. En effet, une grande partie de mon travail de thèse a consisté en la synthèse de nouvelles molécules organiques par les méthodes traditionnelles mais également par des

méthodes innovantes. Aussi, j'ai dû apprendre, comprendre et appliquer les principes de la chimie organique sous irradiations micro-ondes et sous irradiations ultrasoniques. Il m'a donc fallu adapter les protocoles de la littérature afin de mener à bien mes synthèses.

Au fur et à mesure des mois passés dans le laboratoire, j'ai acquis une réelle capacité d'expérimentateur et un goût prononcé pour la recherche. Je me suis très vite approprié les lieux ce qui m'a permis de travailler efficacement avec le matériel mis à ma disposition mais également de régler très vite des problèmes techniques pour mes collègues ou moi. En effet, j'ai eu l'occasion de confectionner un réacteur pour irradiations ultrasoniques avec les éléments disponibles pour une collègue Maître de Conférences afin qu'elle puisse réaliser ses expériences. J'ai essayé dans la mesure du possible d'adapter mes montages au matériel disponible afin d'éviter le coût de l'acquisition de matériel plus spécifique.

Cette capacité d'adaptation face à un défi technique m'a fortement aidé à contourner les obstacles afin d'atteindre mes buts. En effet, si le laboratoire ne possède pas le matériel adéquat, je le substitue dans la mesure du possible ou je m'arrange pour le commander rapidement afin de ne pas ralentir mon travail au laboratoire.

J'ai consolidé durant ces 3 années mes connaissances des bonnes pratiques de laboratoires (hygiène et sécurité) que je m'efforce à mon tour d'inculquer aux stagiaires arrivant dans le laboratoire. J'ai également consolidé mes connaissances, mon expérience et ma technicité en chimie organique classique notamment lors de la manipulation de produits dangereux potentiellement explosifs ou inflammables ou encore de produits CMR (Cancérogènes, Mutagènes et Reprotoxiques), la manipulation de gaz sous pression, la distillation de solvants et les techniques de purification usuelles (chromatographie, distillation sous vide poussé, cristallisation).

Je suis capable de caractériser et d'étudier un produit organique de sa création à son application grâce notamment aux outils que sont la RMN, la spectrométrie de masse, les spectroscopies infrarouge et ultraviolettes ainsi que la spectroscopie de fluorescence moléculaire.

Au fil de l'avancée de mes travaux, il m'a semblé intéressant d'exploiter un appareil d'électrochimie non utilisé depuis le départ du Maître de Conférences qui en avait la charge. J'ai donc dû dans un premier temps remettre l'appareil en état grâce au service technique du fournisseur et aux chercheurs de Lille 1. Dans un second temps, je suis allé dans un laboratoire de Lille possédant

un appareil similaire afin de me former à la technique et pouvoir par la suite transférer le savoir acquis aux personnels de mon laboratoire.

La bonne utilisation des appareils mis à ma disposition requiert un entretien régulier et minutieux afin de garantir l'exactitude des mesures et une bonne longévité des appareils. Aussi lors de ma thèse, j'ai effectué l'entretien d'un spectromètre de masse. Cela passe par le démontage de certaines parties de l'appareil afin de nettoyer les pièces qui s'encrassent au fur et à mesure des utilisations. J'ai également dû diagnostiquer une panne paralysant l'appareil en me mettant en relation avec le service technique de l'appareil (Waters), ce qui m'a conduit à changer une pompe turbo moléculaire au cœur de l'appareil en modifiant notamment le réseau de tuyaux à vide. J'ai consigné toutes les modifications dans le cahier d'entretien de l'appareil afin que les personnels suivant puissent prendre connaissance des modifications effectuées. J'ai également participé à l'entretien du laboratoire par le biais de la vidange des pompes à huile et le nettoyage des trompes à eau.

#### ***IV.2. Compétences de gestion humaine.***

Je me suis vite rendu compte que les relations humaines étaient au cœur de la recherche, malmenant ainsi le cliché du chercheur solitaire. En effet, faire progresser mon sujet de recherche a nécessité de rassembler des compétences, c'est à dire de m'entourer de collaborateurs (du laboratoire mais également d'autres laboratoires et d'autres universités) afin de tirer le meilleur parti de chaque individu. Une seule personne ne pouvant détenir tout le savoir nécessaire à l'aboutissement du projet, j'ai donc travaillé en équipe avec les chercheurs, les ingénieurs, les techniciens et les stagiaires (figure 4).



Figure 4: La thèse - un travail d'équipe.

Durant mes 3 ans de thèse j'ai co-encadré 4 stagiaires de niveau Licence 3 et un stagiaire de niveau Master 2. Cela passe par l'enseignement des techniques de laboratoire, l'explication des mécanismes de réactions et des tenants et aboutissants des sujets, mais également par un suivi quotidien du travail effectué. Je discute régulièrement des voies de synthèse en restant très à l'écoute des propositions et des idées des stagiaires. Je pense qu'une bonne formation des stagiaires permet de gagner en productivité tout en leur permettant d'acquérir de solides compétences.

Dès ma première année de thèse, j'ai postulé sur le poste de moniteur afin d'avoir l'opportunité d'enseigner. J'ai donc eu la chance de décrocher le poste pour une durée de 3 ans durant laquelle j'ai effectué un total de 268 heures d'enseignement réparties sur 3 années de la L1 à la L3 et ce, dans deux filières différentes à savoir la filière chimie et la filière biologie. Mes enseignements se sont essentiellement regroupés autour des travaux pratiques de chimie organique.

J'ai consolidé mes compétences en pédagogie de par mes enseignements de monitorat. En effet, il n'est pas rare de devoir expliquer des notions plusieurs fois et de différentes manières afin de transmettre au mieux un savoir ou un savoir faire. J'ai également cherché à m'améliorer en discutant de mes enseignements avec mes responsables de thèse et en prenant en compte les remarques des

étudiants lors des commissions de fin de semestre. J'ai réalisé, en concertation avec l'équipe pédagogique, les sujets d'examens ainsi que leur correction.

### ***IV.3. Compétences administratives***

Je suis capable de choisir et de commander du matériel scientifique en gérant notamment les devis et les bons de commande. Ainsi, j'ai eu la responsabilité du choix et de l'achat d'un appareil de distillation sous vide poussé d'une valeur unitaire de 4500€. J'ai également eu à gérer l'achat des consommables d'électrochimie comme des électrodes ou encore un réacteur pour des valeurs de l'ordre de plusieurs centaines d'euros.

J'ai utilisé quotidiennement les logiciels de bureautique afin de réaliser divers documents. La rédaction de rapports et en particulier du mémoire de thèse m'a permis d'acquérir une solide connaissance des logiciels de traitement de texte comme Word. Le traitement de données scientifiques chiffrées et l'élaboration de graphiques m'ont conduit à développer de bonnes bases en logiciels de tableur comme Excel et enfin l'exposé de résultats devant un auditoire sous forme de présentations orales ainsi que l'élaboration de communications par affiches m'ont permis d'acquérir une bonne maîtrise des outils tels que PowerPoint.

## ***V. Perspectives professionnelles.***

Je souhaite devenir Maître de Conférences d'ici à 2015. Pour ce faire, j'aimerais obtenir à l'issue de ma thèse la qualification aux fonctions de Maître de conférence à l'université. En effet la dualité enseignement-recherche m'attire énormément et je tire beaucoup de satisfaction des deux activités. Afin de réaliser ce projet professionnel, je compte effectuer des études post-doctorales à l'étranger afin d'enrichir mon expérience et ainsi parvenir à cette fonction.

Conscient qu'il existe peu d'opportunités dans le secteur, je souhaite également élargir mon domaine de recherche d'emploi vers le secteur industriel. Je souhaiterais manager une équipe dans un laboratoire de recherche et développement en rapport avec ma formation initiale, c'est à dire la chimie organique. Les secteurs d'activités pouvant m'intéresser sont vastes, à savoir la pétrochimie,

l'agro-alimentaire, la pharmacie ou encore le développement de la chimie bio-sourcée, ma formation doctorale me donnant les moyens de comprendre et d'appréhender n'importe quel nouveau domaine.

Mon expérience dans l'enseignement peut m'ouvrir les portes de la formation continue pour adultes dans le domaine de la chimie ou encore les portes de l'enseignement des sciences physiques au lycée.

Annexe 3 : Publication I  
*Sensors and Actuators B : Chemical*





## New fluorescent and electropolymerizable *N*-azacrown carbazole as a selective probe for iron (III) in aqueous media

Pierre-Edouard Danjou<sup>a,b</sup>, Joël Lyskawa<sup>a,c</sup>, François Delattre<sup>a,b</sup>, Matthieu Becuwe<sup>a,b</sup>, Patrice Woisel<sup>a,c</sup>, Steven Ruellan<sup>a,b</sup>, Sophie Fourmentin<sup>a,b</sup>, Francine Cazier-Dennin<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Univ. Lille Nord de France, F-5900 Lille, France

<sup>b</sup> ULCO, UCEIV, F-59140 Dunkerque, France

<sup>c</sup> USTL ENSCL, UMET, CNRS, UMR 8207, F-59650 Villeneuve d'Ascq, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 25 November 2011

Received in revised form 11 June 2012

Accepted 13 June 2012

Available online 19 June 2012

#### Keywords:

Fluorescent chemosensor

Iron (III)

*N*-Azacrown carbazole

Electropolymerization

Microwave synthesis

### ABSTRACT

A new *N*-azacrown carbazole fluoroionophore **1** was synthesized by microwave path and its sensing behavior toward metal ions was investigated by spectroscopic methods. This new structure proved to be an excellent selective fluorescent probe toward Fe<sup>3+</sup> in non-buffered aqueous solution without interference with the background metal ions (Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Al<sup>3+</sup>, Cr<sup>3+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup>, Hg<sup>2+</sup>, Pb<sup>2+</sup> and Ga<sup>3+</sup>). Additionally, the immobilization of this new selective iron probe was successfully achieved on gold electrode by electro-polymerization and monitored by EQCM.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

In the past decade the research of highly selective and sensitive organic fluorescent probes for metal ions recognition has gained extreme importance in environmental and biological area [1–3]. This is due to the fact that, among the numerous analytical methods, the fluorescence one is a great tool owing to its high sensitivity, and relatively simple instrumentation [4,5]. It also allows a real-time, nondestructive detection and/or quantification of chemical species. Besides the development of fluoroionophores for metal ions of groups I and II, significant exploration of fluorescent molecular sensors and switches for heavy transition metal (HTM) ions are actually involved [6–8]. Concerning HTM ions detection, fluorimetric analysis of iron [9–17] has nowadays attracted a great deal of attention due to its important role in the fields of environmental monitoring and biological science [18]. It could be noticed that literature gives only few examples of iron chemosensors operating in water and in most cases, these operate in buffered solutions due to the pH dependence of their fluorescence properties [19–22]. Among fluorescent chemosensors, those incorporating a carbazole core appear to be highly promising derivatives due to their attractive fluorescent properties and their ability to be electropolymerized in order to

form a thin film onto metal surfaces [23]. The polymer-coated electrodes then obtained may be used for electrocatalysis, electronics, photoelectronics and photo-electrochemistry. Recently, polycarbazole derivatives were used to develop copper (II) ion-selective microelectrochemical transistors [24].

Consequently, in our continuing program on the design and synthesis of new chemosensors for recognition of environmental molecular species [25,26] and more particularly HTM [27], we report here an easy and rapid microwave assisted organic synthesis (MAOS) of a new selective iron (III) water soluble fluoroionophore **1**. This new iron molecular sensor was designed with typical fluorophore-spacer-receptor format comprising a fluorescent carbazole moiety linked to an aza-15-crown-5 with or without *N*-carbonyl methylene arm (compounds **1** and **4** respectively, Scheme 1). The photoluminescent properties of the complexation phenomenon of this new fluorescent probe were investigated in the presence of HTM and alkali metal ions. Finally, the redox properties of the carbazole unit were exploited to electropolymerize the aza-15-crown-5 receptor onto a gold surface with an EQCM monitoring.

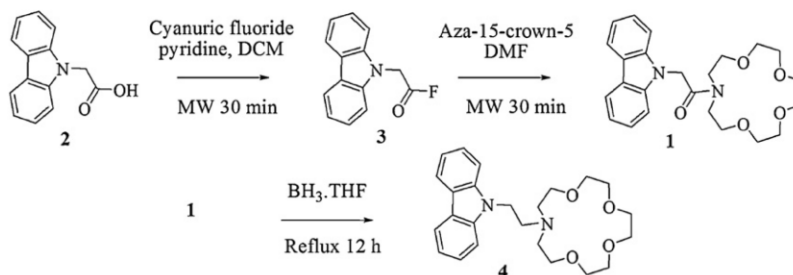
### 2. Experimental

#### 2.1. Materials and instrumentations

Perchlorate salts (Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Al<sup>3+</sup>, Cr<sup>3+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup>, Hg<sup>2+</sup>, Pb<sup>2+</sup>, Ga<sup>3+</sup>) were used as the

\* Corresponding author at: Univ. Lille Nord de France, F-5900 Lille, France. Tel.: +33 03 28 65 82 60; fax: +33 03 28 65 82 60.

E-mail address: [dennin@univ-littoral.fr](mailto:dennin@univ-littoral.fr) (F. Cazier-Dennin).



**Scheme 1.** Synthesis of chemosensors **1** and **4**.

metal cations source for fluorescence spectroscopy. Iron chloride salt was used as the metal cation source for infrared spectroscopy. All the chemicals used were purchased from Acros Organic or Sigma Aldrich and were used as received without further purification. Microwave-assisted reactions were performed on a monomode reactor Synthwave ProLabo402 (300 W) equipped with infrared pyrometer control and stirring mechanically.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded with a Bruker Avance 250 MHz spectrometer. Mass spectra were measured using a Platform II Micromass Apparatus. IR spectra were recorded using a Perkin–Elmer instrument. Fluorescence spectra were recorded using a Perkin–Elmer LS50B spectrometer. Electrochemical experiments were performed using an Autolab PGSTAT 30 workstation. A three electrode configuration was used with a platinum or gold disk as the working electrode and platinum wire as a counter electrode. An Ag/AgCl electrode was used as a reference. EQCM measurements were performed using a Mextek RQCM apparatus with 5 MHz AT-cut gold crystal (Mextek P/N 149211-1 Model SC-501-1).

## 2.2. Computational methodology

To obtain more information about the conformational changes of the crown ethers used upon complexation with iron ion, the molecular structures of the free ligands and his 1:1 complex with  $\text{Fe}^{3+}$  were carried out using the Spartan software of Wavefunction Inc. The preliminary conformational distribution search has been performed by using the MMFF94s molecular mechanics force field. The structures were then optimized based on the 6.31G\* basic set at the restricted Hartree–Fock (RHF) level of theory.

## 2.3. Synthesis

### 2.3.1. 2-(9H-carbazol-9-yl)acetyl fluoride (**3**)

To an ice-cold solution of 2-(9H-carbazol-9-yl)acetic acid **2** (1.00 g; 4.44 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  under nitrogen atmosphere, pyridine (0.69 g; 8.88 mmol) and cyanuric fluoride (1.19 g; 8.88 mmol) were successively added. The resulting solution was irradiated in a focused microwave oven at  $40^\circ\text{C}$  for 30 min and then washed several times with water, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and concentrated in vacuum. Compound **3** was isolated as a brown solid. Yield: 98%.  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 5.22 (s, 2H), 7.27–7.35 (m, 4H), 7.52 (t,  $J=7.50$  Hz, 2H), 8.14 (d,  $J=7.75$  Hz, 2H).

### 2.3.2. 2-(9H-carbazol-9-yl)-1-(1,4,10,13-tetraoxa-7-azacyclopentadecan-7-yl)ethanone (**1**)

To a cold solution of aza-15-crown-5 (0.50 g; 2.28 mmol) in DMF (10 mL) was added 2-(9H-carbazol-9-yl)acetyl fluoride **3** (0.57 g; 2.51 mmol). The resulting solution was irradiated in a focused microwave oven at  $40^\circ\text{C}$  for 30 min and then concentrated under reduced pressure to give yellow oil which was purified by column chromatography (EtOAc/MeOH 8:2). Crystallization from EtOAc

gave the desired amide as a white solid. Yield: 81%.  $^1\text{H}$  NMR (Fig. S1, Supplementary data) (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.45–3.78 (m, 18H), 3.90 (t,  $J=5.40$  Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.22 (t,  $J=7.00$  Hz, 2H), 7.39–7.48 (m, 4H), 8.12 (d,  $J=7.75$  Hz, 2H) (Fig. S1).  $^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) (Fig. S2, Supplementary data):  $\delta$  (ppm) 44.0, 48.9, 49.3, 68.1, 69.2, 69.3, 69.4, 69.7, 70.0, 70.4, 108.79, 118.5, 119.7, 122.2, 125.3, 140.9, 167.28 (Fig. S2). Mass ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  (%): 427  $[\text{M}+1]^+$  (10%), 449  $[\text{M}+23]^+$  (100%).

### 2.3.3. 2-(9H-carbazol-9-yl)-1-(1,4,10,13-tetraoxa-7-azacyclopentadecan-7-yl)ethane (**4**)

**1** (500 mg, 1.17 mmol) was dissolved in anhydrous THF (50 mL) and then was slowly added to  $\text{BH}_3$ –THF (47 mL, 1.0 M, 46.94 mmol) at room temperature. The resulting solution was refluxed for 12 h, and the excess borane was eliminated with methanol. Solvents were removed under vacuum and the residue was hydrolyzed in refluxing MeOH– $\text{H}_2\text{O}$ –conc. HCl (4:1:1) 60 mL for 2 h. The aqueous layer was basified with  $\text{NaHCO}_3$  and then extracted by DCM. The resulting oily product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/MeOH 1:1). Compound **4** was isolated as brown oil. Yield: 74%.  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) (Fig. S3, Supplementary data):  $\delta$  (ppm) 2.72 (t,  $J=5.81$  Hz, 4H), 2.92 (t,  $J=7.00$  Hz, 2H), 3.40–3.50 (m, 16H), 4.42 (t,  $J=7.00$  Hz, 2H), 7.21 (t,  $J=7.00$  Hz, 2H), 7.43–7.56 (m, 4H), 8.11 (d,  $J=7.62$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) (Fig. S4, Supplementary data):  $\delta$  (ppm) 42.5, 55.1, 55.9, 70.6, 70.7, 70.8, 71.2, 110.1, 119.7, 121.0, 123.4, 126.5, 141.3. Mass ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  (%): 435  $[\text{M}+23]^+$  (100%).

## 3. Results and discussion

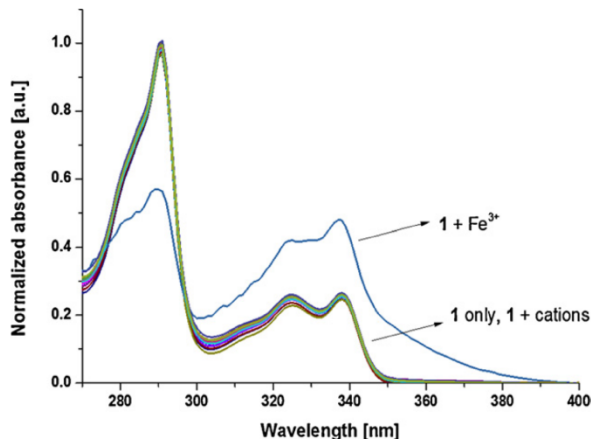
### 3.1. Synthesis

Firstly, aza-15-crown-5 was synthesized according to the procedure of Okahara and coworkers [28] from diethanolamine and triethylene glycol ditosylate [29] and 2-(9H-carbazol-9-yl)acetic acid **2** was produced following the procedure of Zhang and al. [30]. Initially the coupling reaction between aza-15-crown-5 and **2** was performed by the well-known DCC/DMAP approach [31] at room temperature for three days as well as MAOS procedure to give **1** in moderate yields (50% and 65% respectively). Consequently to increase yields, we reacted **2** with an excess of cyanuric fluoride [32] by MAOS path to provide in quasi quantitative yield the more reactive 2-(9H-carbazol-9-yl)acetyl fluoride **3**. The *N*-acylation of aza-15-crown-5 with the *N*-carbazole acyl fluoride derivative **3** was then undertaken under microwave irradiation. As predicted, microwave irradiation provided a faster and more efficient synthesis of **1** with an improved yield of 81%. Furthermore in order to understand the contribution of spacer in the recognition phenomenon, the carbonyl group of the chemosensor **1** was then reduced in anhydrous THF under soft addition of  $\text{BH}_3$ –THF

**Table 1**  
Photophysical parameters of fluorescent crown derivatives **1** and **4**.

	$\varepsilon$ ( $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$ )	$\lambda_{\text{exc}}$ (nm)	$\lambda_{\text{em}}$ (nm)	$\phi_F^a$
Compound <b>1</b>	$1.5 \times 10^4$	292	330–440	0.31
Compound <b>4</b>	$1.2 \times 10^4$	294	330–470	0.20

<sup>a</sup> Quantum yields were estimated by using anthracene as a standard in ethanol.



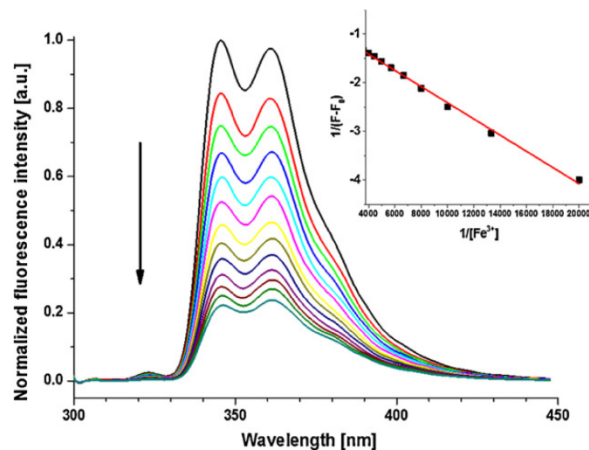
**Fig. 1.** Absorption spectra of **1** ( $5 \times 10^{-5} \text{ M}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ) with  $2.5 \times 10^{-3} \text{ M}$  of metal cations ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Ga}^{3+}$ ).

to afford an *N*-azacrown-carbazole derivative **4** without carbonyl entity between fluorophore and crown-ether.

### 3.2. UV-vis absorption and fluorescence properties

The absorption and emission spectral properties of crown derivatives **1** and **4** were studied in water (Table 1). Absorption spectrum of **1** (Fig. 1) showed absorption bands in range of 270–350 nm along with a maximum centered at 292 nm while compound **4** have an absorption bands around 275–355 nm with a maximum absorption slightly shifted at 294 nm (Fig. S5, Supplementary data). As shown in Table 1, the fluorescence quantum yield is higher for the crown derivative **1** than for compound **4**.

In order to study the influence of pH on the spectrometric properties, the new fluorescent crown derivatives were first investigated over a pH range of 2–12. The results show no significant change of absorption spectra for compound **1** indicating no pH dependence (Fig. 6A, Supplementary data). Contrary to **1**, compound **4** shows strong pH dependence (Fig. S6B, Supplementary data). Therefore its  $\text{p}K_a$  of 7.8 require to work in buffered

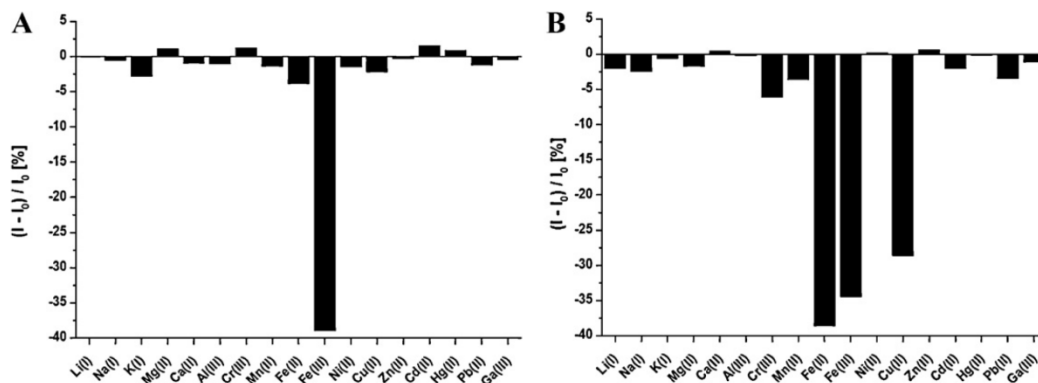


**Fig. 3.** Fluorescence emission spectrum of **1** ( $0.5 \mu\text{M}$ ,  $\lambda_{\text{exc}} = 292 \text{ nm}$ ) vs. addition of  $\text{Fe}^{3+}$  ( $0\text{--}300 \mu\text{M}$ ) in water. Inset: Benesi–Hildebrand plot.

solution at pH 9. Unfortunately, in these conditions and at this level of concentration, all metals precipitate and it was not possible to carry out UV-vis absorption experiments with compound **4**. The absorption spectra of new crown ether **1** were then performed upon addition of various metal ions such as  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$  and  $\text{Ga}^{3+}$  as perchlorate salts [33]. As shown in Fig. 1, the addition of  $\text{Fe}^{3+}$  causes an increase of the absorption band between 330 and 350 nm while the  $\pi\text{--}\pi^*$  transition at 292 nm progressively decrease. In our experiments, the presence of other metal cations doesn't cause any significant alterations of the UV-vis spectra (Fig. 1).

Fig. 2 shows the variation of fluorescence emission after addition of 200 equivalents ( $100 \mu\text{M}$ ) of metal cations to a solution of **1** and **4** ( $5.10^{-7} \text{ M}$ ) in aqueous solution at room temperature and with an incubation time of 1 min. As expected from UV absorption of **1** (Fig. 2A), only  $\text{Fe}^{3+}$  induced a significant fluorescence quenching of up to 39% suggesting a selectivity phenomenon. To prevent the amine protonation, the fluorescence emission experiments of **4** were carried out at pH = 9 with addition of the same series of cations (Fig. 2B). The examination of results reveals a decrease of the fluorescence intensity for  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  and  $\text{Cu}^{2+}$  species and shows a loss of selectivity toward  $\text{Fe}^{3+}$ .

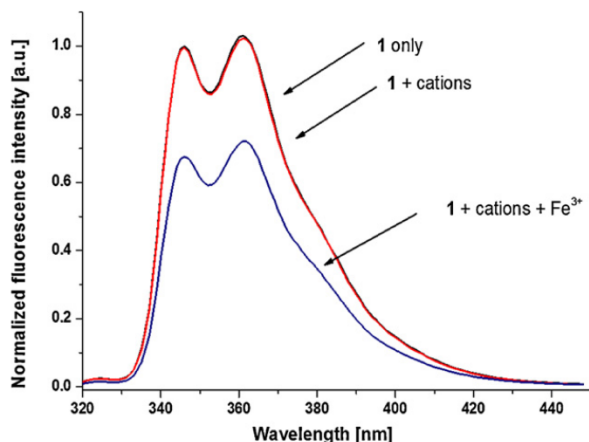
In order to calculate the association constants, compounds **1** and **4** were titrated with  $\text{Fe}^{3+}$  and  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  and  $\text{Cu}^{2+}$  perchlorate salts respectively ( $\text{Fe}^{3+}$  vs. **1** as example in Fig. 3). The non-linear regression analysis of fluorescence flattening allowed to estimate the association constant [34] which was compiled in Table 2.



**Fig. 2.** Change in fluorescence emission of compound **1** (A) and **4** (B) ( $0.5 \mu\text{M}$ ,  $\lambda_{\text{exc}} = 292 \text{ nm}$ , water) upon addition of 200 equivalents of various metal cations as perchlorate salts.

**Table 2**  
Complex formation constants  $K$  ( $10^3 \text{ M}^{-1}$ ) and limit of detections (LOD) of compound **1** and **4**.

	$\text{Fe}^{3+}$	$\text{Fe}^{2+}$	$\text{Cu}^{2+}$
Compound <b>1</b>	$7.0 \pm 0.3$ (2.5 $\mu\text{M}$ )	–	–
Compound <b>4</b>	$4.2 \pm 0.15$ (2.6 $\mu\text{M}$ )	$4.8 \pm 0.2$ (2.4 $\mu\text{M}$ )	$3.7 \pm 0.13$ (3.1 $\mu\text{M}$ )



**Fig. 4.** Fluorescence response of chemosensor **1** (0.5  $\mu\text{M}$ ,  $\lambda_{\text{ex}} = 292 \text{ nm}$ ) alone, with 200 equiv. of  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$  and  $\text{Ga}^{3+}$  (top) and with addition of 200 equiv. of  $\text{Fe}^{3+}$  (bottom).

The association constant of **1** vs.  $\text{Fe}^{3+}$  is higher compared to the other values obtained for **4** and is consistent with a selectivity induced by a specific interaction between the metal ion and the ligand. Furthermore, the calculated limit of detections (LOD) are comparable with dedicated literature [16,17,35].

To confirm the selectivity of fluorescent crown derivative **1**, we have then performed fluorescence experiment in contaminated medium by various cations. Then, the fluorescence spectrum of **1** was recorded in the presence of  $\text{Fe}^{3+}$  and an equal amount of each previously mentioned metal cations (Fig. S7, Supplementary data) to evaluate their individual influence toward  $\text{Fe}^{3+}$  associated with

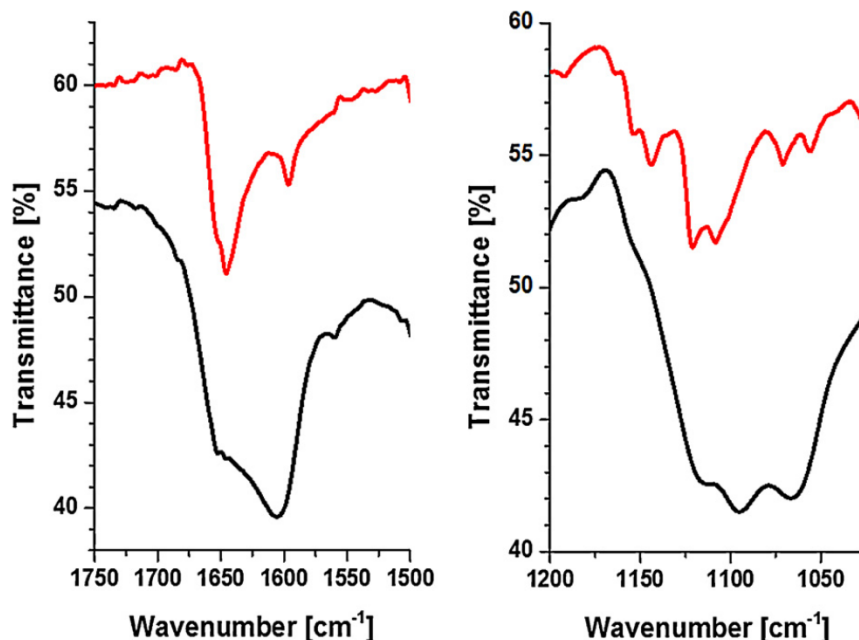
**1**. It reveals that cations did not individually impact the decrease of fluorescence of **1** toward  $\text{Fe}^{3+}$ . Furthermore, the presence of all  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$  and  $\text{Ga}^{3+}$  did not influence the fluorescence spectrum (Fig. 4) thereby confirming the highly iron (III) selectivity of this new probe. In addition, the  $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$  quench ratio of 1:0.1 appears to be interesting for speciation study.

### 3.3. Binding pattern and molecular modeling

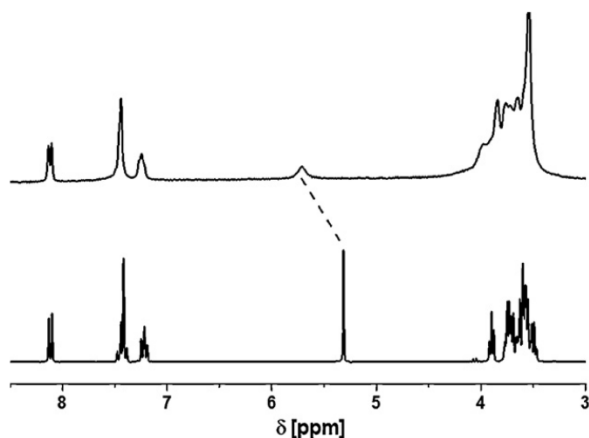
Since, it is reasonable to assume that *N*-carbonyl methylene arm of **1** is involved in the chelation phenomenon, infrared spectroscopy studies and  $^1\text{H}$  NMR experiment were carried out to get further information on the nature of complex formation between **1** and  $\text{Fe}^{3+}$ . The IR spectrum of **1** was characterized by the ether-crown (C–O–C) stretching band at  $1121 \text{ cm}^{-1}$  and the amide carbonyl (C=O) regions at  $1645 \text{ cm}^{-1}$  respectively (Fig. 5). Upon the addition of  $\text{Fe}^{3+}$ , both carbonyl and ether absorption bands were shifted to lower frequency ( $1605$  and  $1095 \text{ cm}^{-1}$ , respectively) which confirms that both carbonyl and azacrown ether moiety are involved in the recognition phenomenon [36].

To consolidate the coordination pattern between **1** and  $\text{Fe}^{3+}$ , we have performed a  $^1\text{H}$  NMR experiment in  $\text{CD}_3\text{CN}$  (Fig. 6). As shown, the addition of 1 equiv. of  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$  induces a shift of methylenic group to 5.31 ppm toward 5.71 ppm that is consistent with IR experiment where the carbonyl moiety was involved in the chelation of  $\text{Fe}^{3+}$ .

To complete binding pattern of  $\text{Fe}^{3+}$  with chemosensor **1**, molecular modeling was performed using 6.31G\*/RHF ab initio method based on 1:1 stoichiometry (Fig. 7) previously estimated by Benesi–Hildebrand plot (Fig. 3, inset) [37]. In our models, we have firstly chelated the iron ion with one molecule of water, oxygen's



**Fig. 5.** IR spectra of compound **1** (top) and chemosensor **1** in the presence of  $\text{Fe}^{3+}$  (bottom).



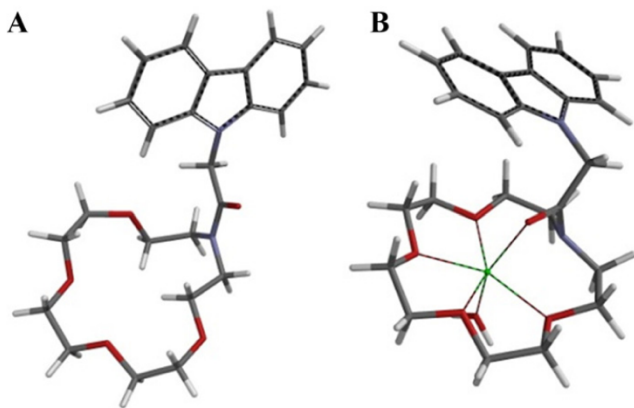
**Fig. 6.**  $^1\text{H}$  NMR spectra of **1** in  $\text{CD}_3\text{CN}$ : **1** alone (bottom), **1** + 1 equiv. of  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$  (top).

atoms from crown ether and an additional bond to satisfy the coordination number of  $\text{Fe}^{3+}$ . This additional bond was, in the one hand, the aromatic part of carbazole unit in order to form cation– $\pi$  interaction and, on the other hand, the oxygen of the carbonyl group. The complexation by cation– $\pi$  interaction was not energetically favored due to excessive proximity between carbazole moiety and crown ether. Thus, only the optimized structure of Fig. 7B revealed that a metal ion binds with the carbonyl as well as with oxygen atoms from the crown ether moiety.

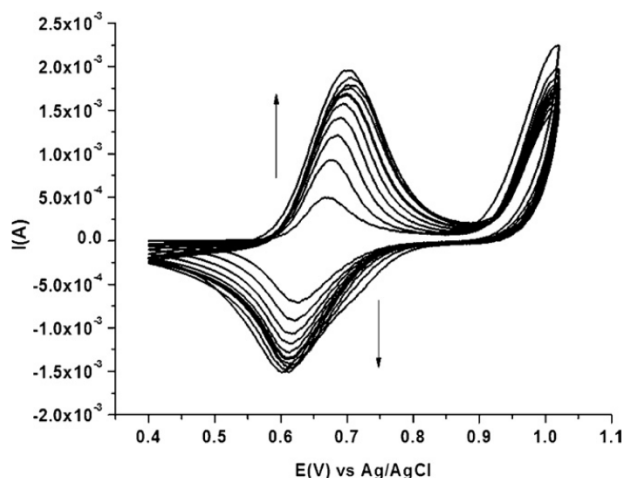
In consequence, as for alkali metal complex with lariat ether amide described by Gokel and coworkers [38], we assume that the presence of an amide group in probe **1** affects the conformation and consequently the binding properties of the macrocyclic azacrown ether which induce the selectivity. Thus, this effective binding affinity of iron with the receptor coupled with the absence of quenching effect of other paramagnetic  $\text{Cu}^{2+}$  and  $\text{Mn}^{2+}$  cations tend to establish that the fluorescent quenching mechanism is due to a static quenching process for the best part but a dynamic quenching process may also occur at high concentration of iron.

### 3.4. Electrochemical properties

As previously outlined in this paper, electropolymerization by cyclic voltammetry (CV) is an effective technique to create films onto surfaces [39]. Hence, we turned our attention to whether **1** could be electropolymerized onto an electrode surface using this technique. To test the ability to form network ultrathin films,



**Fig. 7.** Optimized geometry of free **1** (A); **1**· $\text{Fe}^{3+}$  (B) by 6.31G\*/RHF ab initio method.



**Fig. 8.** CV showing the electrochemical polymerization of **1** from a  $10^{-3}$  M solution in acetonitrile/water (2:8) with 1 M  $\text{HClO}_4$ . The CV shows 10 cycles between +0.4 and +1.0 V. Scan rate =  $0.1 \text{ V s}^{-1}$ .

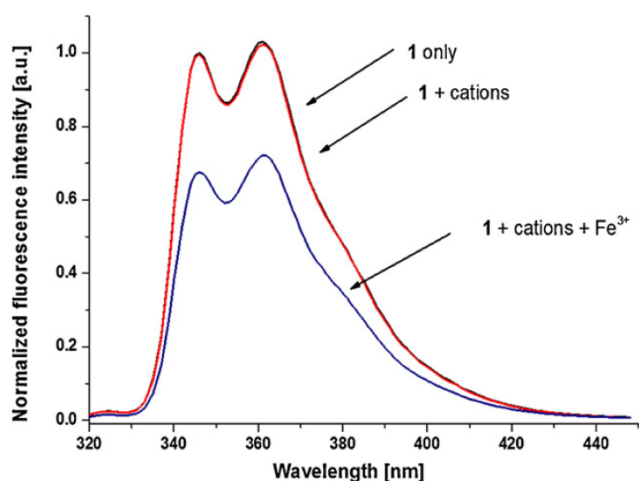
chemosensor **1** was electropolymerized for 10 cycles (Fig. 8) at a range of 0.4–1.0 V with a scan rate of  $0.1 \text{ V s}^{-1}$  in acetonitrile/water mixture (2:8) with 1 M  $\text{HClO}_4$  as electrolyte (WE, gold-coated slide; CE, Pt wire; RE, Ag/AgCl).

The first anodic scan (Fig. S8, Supplementary data) shows an oxidation potential at around 1 V for **1** ascribed to the formation of the carbazole cation radical. During the second scan, a new sharp oxidation wave appears at a lower potential intensities (0.7 V) indicating that the electrochemical–chemical reaction generates an oligomeric/polymeric material that is easier to oxidize than the monomer **1**. Upon repeated scans, an increase in the oxidation and reduction currents is observed, indicating the occurrence of the growth of a film onto the working electrode surface according to a radical mechanism [40,41]. Following deposition, the functionalized surface was successively washed with ultrapure water and its electrochemistry was then investigated in a fresh aqueous solution of 1 M perchloric acid using CV. Oxidative scans between +0.25 and +0.90 V were recorded and clearly revealed the redox wave due to the oxidation of carbazole framework and thus provided clear evidence of deposition of carbazole moiety on the electrode surface. Moreover, the current increase of the redox process proved to be linear as a function of the scan rate as expected for surface bound electro-active material (Fig. 9a and b). The film proved to be reasonably stable, displaying a similar current/voltage response for more than 10 cycles.

Additionally, the electrodeposition was investigated using a combined electrochemistry and quartz crystal microbalance (EQCM) (Fig. S9, Supplementary data). It is seen that the frequency decreased monotonically with potential scans indicating the progressively deposition of a carbazole film onto the gold surface. The surface coverage  $\Gamma$  of the redox species can be calculated by integrating the anodic peak area [42] (charge  $Q$ ) according to  $\Gamma = Q/nFA$ , where  $F$  is the Faraday constant,  $n$  the number of electrons exchanged ( $n = 0.5$ , i.e. only half of carbazole units display a positive charge) [40], and  $A$  the surface area ( $\varnothing 1.3 \text{ cm}$ ). The electrochemical results show that the surface coverage is  $6.92 \cdot 10^{15}$  molecules per  $\text{cm}^2$  which is in the same order of magnitude than those previously described for unsubstituted *N*-carbazole. From our literature knowledge, it is the first time that an *N*-azacrown carbazole derivative has been coated as a pendant unit onto a gold working electrode surface via carbazole electro-polymerization. In addition, we attempt to realize similar electrodeposition with the reduced *N*-carbazole-azacrown **4**. No increasing in the oxidation

**Table 2**  
Complex formation constants  $K(10^3 \text{ M}^{-1})$  and limit of detections (LOD) of compound **1** and **4**.

	$\text{Fe}^{3+}$	$\text{Fe}^{2+}$	$\text{Cu}^{2+}$
Compound <b>1</b>	$7.0 \pm 0.3 (2.5 \mu\text{M})$	–	–
Compound <b>4</b>	$4.2 \pm 0.15 (2.6 \mu\text{M})$	$4.8 \pm 0.2 (2.4 \mu\text{M})$	$3.7 \pm 0.13 (3.1 \mu\text{M})$



**Fig. 4.** Fluorescence response of chemosensor **1** ( $0.5 \mu\text{M}$ ,  $\lambda_{\text{ex}} = 292 \text{ nm}$ ) alone, with 200 equiv. of  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$  and  $\text{Ga}^{3+}$  (top) and with addition of 200 equiv. of  $\text{Fe}^{3+}$  (bottom).

The association constant of **1** vs.  $\text{Fe}^{3+}$  is higher compared to the other values obtained for **4** and is consistent with a selectivity induced by a specific interaction between the metal ion and the ligand. Furthermore, the calculated limit of detections (LOD) are comparable with dedicated literature [16,17,35].

To confirm the selectivity of fluorescent crown derivative **1**, we have then performed fluorescence experiment in contaminated medium by various cations. Then, the fluorescence spectrum of **1** was recorded in the presence of  $\text{Fe}^{3+}$  and an equal amount of each previously mentioned metal cations (Fig. S7, Supplementary data) to evaluate their individual influence toward  $\text{Fe}^{3+}$  associated with

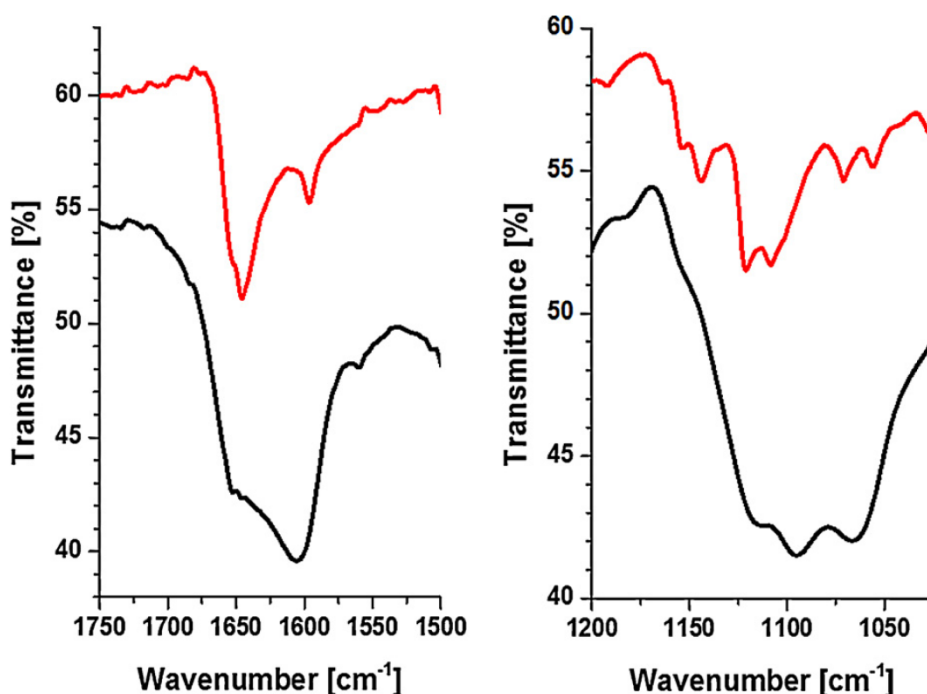
**1**. It reveals that cations did not individually impact the decrease of fluorescence of **1** toward  $\text{Fe}^{3+}$ . Furthermore, the presence of all  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$  and  $\text{Ga}^{3+}$  did not influence the fluorescence spectrum (Fig. 4) thereby confirming the highly iron (III) selectivity of this new probe. In addition, the  $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$  quench ratio of 1:0.1 appears to be interesting for speciation study.

### 3.3. Binding pattern and molecular modeling

Since, it is reasonable to assume that *N*-carbonyl methylene arm of **1** is involved in the chelation phenomenon, infrared spectroscopy studies and  $^1\text{H}$  NMR experiment were carried out to get further information on the nature of complex formation between **1** and  $\text{Fe}^{3+}$ . The IR spectrum of **1** was characterized by the ether-crown (C–O–C) stretching band at  $1121 \text{ cm}^{-1}$  and the amide carbonyl (C=O) regions at  $1645 \text{ cm}^{-1}$  respectively (Fig. 5). Upon the addition of  $\text{Fe}^{3+}$ , both carbonyl and ether absorption bands were shifted to lower frequency ( $1605$  and  $1095 \text{ cm}^{-1}$ , respectively) which confirms that both carbonyl and azacrown ether moiety are involved in the recognition phenomenon [36].

To consolidate the coordination pattern between **1** and  $\text{Fe}^{3+}$ , we have performed a  $^1\text{H}$  NMR experiment in  $\text{CD}_3\text{CN}$  (Fig. 6). As shown, the addition of 1 equiv. of  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$  induces a shift of methylenic group to 5.31 ppm toward 5.71 ppm that is consistent with IR experiment where the carbonyl moiety was involved in the chelation of  $\text{Fe}^{3+}$ .

To complete binding pattern of  $\text{Fe}^{3+}$  with chemosensor **1**, molecular modeling was performed using 6.31G\*/RHF ab initio method based on 1:1 stoichiometry (Fig. 7) previously estimated by Benesi–Hildebrand plot (Fig. 3, inset) [37]. In our models, we have firstly chelated the iron ion with one molecule of water, oxygen's



**Fig. 5.** IR spectra of compound **1** (top) and chemosensor **1** in the presence of  $\text{Fe}^{3+}$  (bottom).

- [28] H. Maeda, S. Furuyoshi, Y. Nakatsuji, M. Okahara, Synthesis of monoaza crown ethers from N,N-di[oligo(oxyalkylene)]amines and oligoethylene glycol di(p-toluenesulfonates) or corresponding dichloride's, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* 56 (1983) 212–218.
- [29] P.-E. Danjou, D. Wallyn, F. Cazier-Dennin, F. Delattre, Ultrasound-promoted tosylation of oligo(ethylene glycols), *Ultrasonics Sonochemistry* 19 (2012) 1201–1204.
- [30] X.J. Zhang, Y.P. Tian, S.L. Li, M.H. Jiang, A. Usman, S. Chantrapromma, H.K. Fun, Zn(II) and Cd(II) N-carbazolylacetates with strong fluorescence, *Polyhedron* 22 (2003) 397–402.
- [31] E.S. Meadows, L.J. Barbour, R. Ferdani, G.W. Gokel, Dimer formation in alkali metal complexes of 15- and 18-membered indole-containing lariat ether amides, *Journal of Supramolecular Chemistry* 1 (2001) 111–115.
- [32] G. Cooke, V.M. Rotello, A. Radhi, Fluorocarbonyltetrathiafulvalene: an effective building block for the production of tetrathiafulvalene esters and amides, *Tetrahedron Letters* 40 (1999) 8611–8613.
- [33] CAUTION: Perchlorates salts are explosives materials it should be handle with care.
- [34] Y. Wang, T. Ikeda, H. Ikeda, A. Ueno, F. Toda, Dansyl- $\beta$ -cyclodextrins as fluorescent sensors responsive to organic compounds, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* 67 (1994) 1598–1607.
- [35] L. Zhang, B. Li, Z. Su, S. Yue, Novel rare-earth(III)-based water soluble emitters for Fe(III) detection, *Sensors and Actuators B: Chemical* 143 (2010) 595–599.
- [36] X. Zhang, Y. Shiraishi, T. Hirai, Fe(III)- and Hg(II)-selective dual channel fluorescence of a rhodamine-azacrown ether conjugate, *Tetrahedron Letters* 49 (2008) 4178–4181.
- [37] J.H. Hildebrand, H.A. Benesi, A spectroscopic investigation of the interaction of iodine with aromatic hydrocarbons, *Journal of the American Chemical Society* 71 (1949) 2703–2707.
- [38] J. Hu, L.J. Barbour, R. Ferdani, G.W. Gokel, Solid state network formation in arene-sidearm lariat ether complexes: Contrasting behavior of sodium, potassium, and calcium cation complexes, *Journal of Supramolecular Chemistry* 1 (2001) 157–163.
- [39] G. Cooke, L.M. Daniels, F. Cazier, J.F. Garety, S.G. Hewage, A. Parkin, G. Rabani, V.M. Rotello, C.C. Wilson, P. Woisel, The synthesis of a pyrrole-functionalized cyclobis(paraquat-p-phenylene) derivative and its corresponding [2]rotaxane and [2]catenane and their subsequent deposition onto an electrode surface, *Tetrahedron* 63 (2007) 11114–11121.
- [40] I. György, Formation and redox behaviour of polycarbazole prepared by electropolymerization of solid carbazole crystals immobilized on an electrode surface, *Journal of Solid State Electrochemistry* 7 (2003) 503–510.
- [41] G. Jiang, R. Ponnappati, R. Pernites, C.D. Grande, M.J. Felipe, E. Foster, R. Advincula, Nanoparticle formation and ultrathin film electrodeposition of carbazole dendronized polynorbornenes prepared by ring-opening metathesis polymerization, *Langmuir* 26 (2010) 17629–17639.
- [42] M.A. Watson, J. Lyskawa, C. Zobrist, D. Fournier, M. Jimenez, M. Traisnel, L. Gengembre, P. Woisel, A. Clickable, Titanium surface platform, *Langmuir* 26 (2010) 15920–15924.

## Biographies

**Pierre-Edouard Danjou** obtained his M.Sc. degree in organic and macromolecular chemistry from the University of Sciences and Technologies of Lille 1, France in 2009. Currently, he is pursuing a Ph.D. degree in organic chemistry at the University of Littoral Côte d'Opale of Dunkerque, France. His research work is focused on the development of novel fluorescent crown-ether-based chemosensor for metal cations.

**Joël Lyskawa** received his Ph.D. in organic chemistry from the University of Angers in 2004 for his work on TTF-Based Redox-Switchable Ligand. He spent one year in 2005 in the Department of Chemistry of Université du Québec à Montréal as a postdoctoral research associate. He joined the University of Lille 1 in 2006. His current research interests are focused on the elaboration of smart supramolecular polymers as well as the chemical functionalization of surfaces for biomedical applications.

**François Delattre** received his Ph.D. in organic chemistry from the University of Littoral Côte d'Opale of Dunkerque in 2003 for his work on fluorescent  $\beta$ -cyclodextrins. He is actually an assistant professor at the University of Littoral Côte d'Opale. His current researches are focused on the studies of fluorescent probe and switch as well as on the elaboration of hybrids materials for environmental analysis.

**Mathieu Becuwe** received his Ph.D. in chemistry from the University of Littoral Côte d'Opale of Dunkerque in 2009 for his work on hybrids materials for the detection of VOC. After a postdoctoral position in Dr Clément Sanchez's group, he has recently joined the University of Picardie as assistant professor and work actually on the development of original hybrids materials for energy storage and conversion.

**Patrice Woisel** is a professor in polymer science at the University of Sciences and Technologies of Lille 1. His research interest includes the synthesis and control of smart supramolecular polymers, the elaboration of stimuable surfaces and the functionalization of titanium based biomaterials.

**Steven Ruellan** received his M.Sc. Degree in molecular chemistry from University of Rennes I, France, in 2004, working on the development of new monofluorinated analogs for medicinal chemistry. He is currently working as an engineer at the University of Littoral Côte d'Opale of Dunkerque. His research interests include the development of organic materials for trapping and detection of pollutants.

**Sophie Fourmentin** received her Ph.D. in organic and macromolecular chemistry from the University of Science and Technologies of Lille 1, France in 1994. She is actually professor in supramolecular chemistry at the University of Littoral Côte d'Opale, in Dunkerque. Her research interest is focused on the development of remediation processes based on supramolecular chemistry and on the analytical characterization of host-guest complexes.

**Françine Cazier-Dennin** received her Ph.D. in organic and macromolecular chemistry from the University of Sciences and Technologies of Lille 1, France in 1989. She is actually assistant professor at the University of Littoral Cote d'Opale. Her research interests include sonochemistry and microwave-assisted organic synthesis of novel fluorescent chemosensors based on supramolecular entities.

Annexe 4 : Publication II  
*Ultrasonics Sonochemistry*





## Ultrasound-promoted tosylation of oligo(ethylene glycols)

Pierre-Edouard Danjou, Damien Wallyn, Francine Cazier-Dennin, François Delattre\*

Univ. Lille Nord de France, F-5900 Lille, France  
ULCO, UCEIV, F-59140 Dunkerque, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 9 January 2012  
Received in revised form 21 April 2012  
Accepted 21 April 2012  
Available online 27 April 2012

#### Keywords:

Synthesis  
Ultrasound  
Oligo(ethylene glycol)  
Tosylation

### ABSTRACT

A series of oligo(ethylene glycols) was efficiently tosylated by ultrasound procedure within dichloromethane in the presence of triethylamine. Results show that sonochemical synthesis of oligo(ethylene glycol) ditosylates has a double advantage since it does not use catalysts and it drastically reduces the reaction time. This straightforward method represents an eco-friendly alternative to the traditional tosylation by pyridine synthesis.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

Large range molecular weight oligo(ethylene glycols)  $H-[OCH_2CH_2]_n-OH$  and their anionic or nonionic derivatives are synthetic amphiphilic polyethers soluble in water as well as in many organic solvents. Due to their non-toxicity, these polymers are used in pharmaceutical and cosmetic formulations [1], bioblock copolymer [2] and drug delivery [3]. They also found widespread applications as synthons for the synthesis of crown-ether derivatives [4] or surface functionalization [5]. Usually, only few oligo(ethylene glycols) with a well-defined number of ethylene oxy units are commercially available in high purity ( $n \leq 12$ ) and only small compounds ( $n < 5$ ) are cheap while larger polymer could be more expensive. Poly(ethylene glycols) (PEGs) are also found as polydispersed mixtures due to formation of by-products during “triplication” reaction and require laborious purification procedures [6,7]. However despite the versatility of PEGs, the modification of these compounds is not cost-effective due to a long reaction time and it uses toxic materials like pyridine.

Among the common building blocks based on PEG derivatives, mono- or di-*p*-toluenesulfonylation (tosylation) of oligo(ethylene glycols) terminal alcohol groups are frequently used to achieve functionalization [8–11]. Tosylates compounds have clear advantages compared to halide analogs. On the one hand, their crystalline forms allow an easy recrystallization/purification to obtain highly pure solids. On the other hand, the insolubility of the by-product alkali tosylate salts can be eliminated by a simple filtration.

Historically, to prepare tosylated alcohol derivatives, the standard procedures require pyridine as the base/solvent [7,12,13] despite several drawbacks such as (i) total elimination of pyridine requires numerous neutralizations with aqueous hydrochloric acid or purification by chromatography; (ii) the reaction time can be between a few hours and several days; (iii) undesirable conversion of the tosylates into their chloride derivatives occurs during tosylation when  $TsCl$ /pyridine is used and (iv) molar excess of bases or base adducts of sulfonyls induce significant amounts of by-products such as total dissolved salts.

In this context, many thermal tosylation procedures of oligo(ethylene glycols) were carried out with various solvents or mixture of solvents associated to bases or catalytic species allowing to access mild operating conditions [9,14–16]. Otherwise, to the best of our knowledge, the ultrasound promoted tosylation has only been successfully applied twice for alcohol derivatives with on the one hand a sonochemical application of the traditional pyridine method [17] and on the other hand for a selective tosylation of a cyclic oligosaccharide [18]. So, this context prompted us to explore a new way to synthesize a series of oligo(ethylene glycol) ditosylates by ultrasound irradiations (Scheme 1) with the input of thermal optimized existing alternative methods (other than pyridine method) which moreover could be generalized to the synthesis of various primary alcohols.

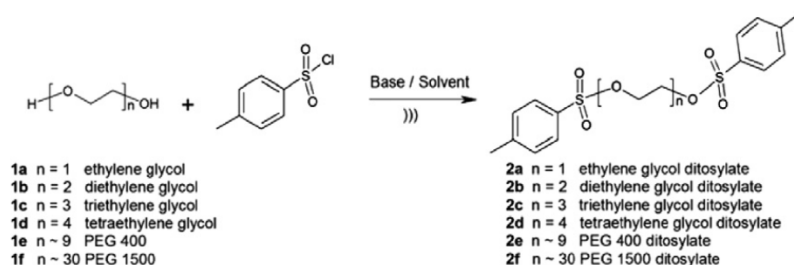
### 2. Material and methods

#### 2.1. Apparatus

All oligo(ethylene glycols) were purchased from Sigma–Aldrich and were dried under vacuum overnight at room temperature

\* Corresponding author at: Univ. Lille Nord de France, F-5900 Lille, France. Tel./fax: +33 0328658246.

E-mail address: [delattre@univ-littoral.fr](mailto:delattre@univ-littoral.fr) (F. Delattre).



**Scheme 1.** Synthesis of ethylene glycol ditosylates **2a–f**.

prior to use. Compounds **2a–2d** are pure oligo(ethylene glycols) while **2e** and **2f** correspond to polydisperse mixtures centered around 414 and 1339 g/mol respectively (Fig. 1). Solvents were purchased from Fischer Scientific in the highest grade available and were used as received without further purification.

Ultrasonic experiments were performed with a Branson sonifier 450 (13 mm diameter horn, 20 kHz) from Branson ultrasonic Corporation (Danbury, Connecticut, CT 06810). The instrument, which can furnish a power of 400 W, was used with an output control of 5 and a duty cycle of 80% (0.8 s pulses on and 0.2 s pulses off). The ultrasound probe was immersed ~1 cm in the solution and during the sonication, the temperature was monitored with a thermocouple immersed in the solution. <sup>1</sup>H NMR spectra were recorded in deuterated chloroform containing TMS as internal standard on a Bruker DPX 250 spectrometer operating at 250 MHz. Mass spectra were measured using a Platform II Micromass Apparatus with positive electrospray ionization and a cone voltage of 40 V.

## 2.2. General procedure for the synthesis of glycol di-*p*-toluene sulphonates **2a–f**

In a three-necked round bottom flask equipped with a thermocouple and a sonotrode, under argon bubbling, a mixture of glycol **1a–f** (20 mmol) and triethylamine (80 mmol) was dissolved in dichloromethane (40 mL). *p*-toluene sulphonyl chloride (60 mmol) was then added at once and the mixture was irradiated under ultrasound for 30 min. A white precipitate of triethylamine hydrochloride was filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford a crude oil. The purification procedure depends on the nature of products (solid or oil). Pure tosylates

**2a–c** were obtained by twice crystallization in MeOH with yields of 94%, 93% and 95% respectively. The crude oily products **2d–f** were dissolved in dichloromethane and was then washed three times with 1 N HCl solution, three time with saturated NaHCO<sub>3</sub> solution and finally with brine. Finally, the organic phase was dried under MgSO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure to afford an oil which gave 80% and 78% yields for **2e** and **2f**, respectively, while further purification of **2d** was achieved by column chromatography (silica, dichloromethane) to afford 94% yield.

Ethylene glycol di-*p*-toluene sulphonate **2a**, white crystalline solid, m.p. 88.0–89.1 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>ppm</sub>: 7.72 (d, 4H, *J* = 8.1 Hz) 7.27 (d, 4H, *J* = 8.1 Hz), 4.18 (s, 4H), 2.45 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>ppm</sub>: 145.37, 132.23, 130.02, 127.98, 66.79, 21.72. M/z ESI (M<sup>+</sup>): 393 [M+Na<sup>+</sup>] (100%), 409 [M+K<sup>+</sup>] (14%). Yield: 94%.

Diethylene glycol di-*p*-toluene sulphonate **2b**, white crystalline solid, m.p. 87.0–87.8 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>ppm</sub>: 7.79 (d, 4H, *J* = 8.1 Hz), 7.35 (d, 4H, *J* = 8.1 Hz), 4.09 (t, 4H, *J* = 4.6 Hz), 3.60 (t, 4H, *J* = 4.6 Hz), 2.45 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>ppm</sub>: 145.12, 132.86, 130.03, 128.07, 69.17, 68.85, 21.80. M/z ESI (M<sup>+</sup>): 437 [M+Na<sup>+</sup>] (100%), 453 [M+K<sup>+</sup>] (17%). Yield: 93%.

Triethylene glycol di-*p*-toluene sulphonate **2c**, white crystalline solid, m.p. 80.0–81.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>ppm</sub>: 7.79 (d, 4H, *J* = 8.1 Hz), 7.34 (d, 4H, *J* = 8.1 Hz), 4.14 (t, 4H, *J* = 4.7 Hz), 3.65 (t, 4H, *J* = 4.7 Hz), 3.53 (s, 4H), 2.45 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>ppm</sub>: 144.98, 132.95, 129.94, 128.02, 70.74, 69.31, 68.79, 21.73. M/z ESI (M<sup>+</sup>): 481 [M+Na<sup>+</sup>] (100%), 497 [M+K<sup>+</sup>] (12%). Yield: 95%.

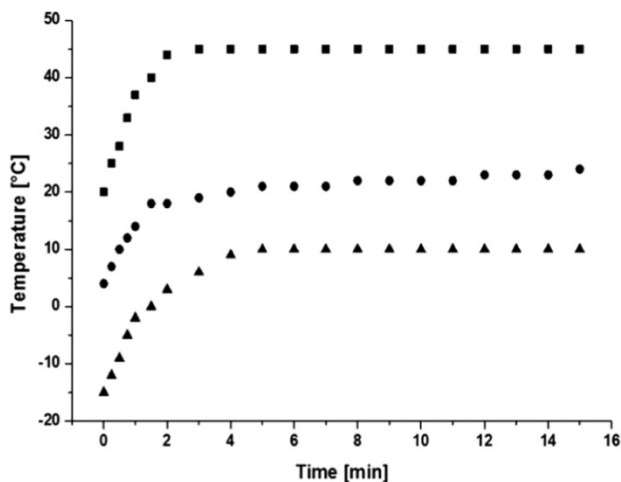
Tetraethylene glycol di-*p*-toluene sulphonate **2d**, Colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>ppm</sub>: 7.78 (d, 4H, *J* = 8.1 Hz), 7.33 (d, 4H, *J* = 8.1 Hz), 4.14 (t, 4H, *J* = 4.7 Hz), 3.66 (t, 4H, *J* = 4.7 Hz), 3.55 (s, 8H), 2.43 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>ppm</sub>: 144.87, 132.94, 129.86, 127.97, 70.72, 70.54, 69.30, 68.68, 21.65. M/z ESI (M<sup>+</sup>): 525 [M+Na<sup>+</sup>] (100%), 541 [M+K<sup>+</sup>] (21%). Yield: 94%.

Polyethylene glycol 400 di-*p*-toluene sulphonate **2e**, Colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>ppm</sub>: 7.77 (d, 4H, *J* = 8.1 Hz), 7.33 (d, 4H, *J* = 8.1 Hz), 4.14 (t, 4H, *J* = 4.7 Hz), 3.68–3.55 (m, 36H), 2.49 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>ppm</sub>: 144.72, 132.78, 129.74, 127.82, 70.55, 70.40 (broad), 69.21, 68.48, 21.52. M/z ESI (M<sup>+</sup>) (Supplementary content, left).

Polyethylene glycol 1500 di-*p*-toluene sulphonate **2f**, Colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>ppm</sub>: 7.77 (d, 4H, *J* = 8.2 Hz), 7.33 (d, 4H, *J* = 8.2 Hz), 4.13 (t, 4H, *J* = 4.7 Hz), 3.70–3.55 (m, 116H), 2.43 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>ppm</sub>: 144.71, 132.86, 129.76, 127.88, 72.72, 70.47 (broad), 69.19, 68.56, 68.23, 21.58. M/z ESI (M<sup>+</sup>) (Supplementary content, right).

## 3. Results and discussion

To achieve suitable conditions for the synthesis of oligo(ethylene glycol) ditosylates (Scheme 1) by ultrasonic irradiations, triethylene glycol was selected as model compounds in tosylation reaction with *p*-toluene sulphonyl chloride. So first, various procedures have



**Fig. 1.** Evolution of temperature in binary Et<sub>3</sub>N/dichloromethane system during sonication experiment.

**Table 1**

Sonochemical tosylation of triethylene glycol **1c** in different mixtures with an irradiation time fixed at 30 min.

Entry	Base (+catalyst)/solvent	Literature		Sonochemistry
		Time (min)	Yield (%)	Yield (%)
1	NaOH/THF–H <sub>2</sub> O [14]	240	65	77 <sup>d</sup>
2	Et <sub>3</sub> N (+0.1 eq. Me <sub>3</sub> N.HCl)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [16]	60	83 <sup>a</sup>	89 <sup>d</sup>
3	Et <sub>3</sub> N (+0.05 eq. DMAP)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [15]	240	70 <sup>b</sup>	88 <sup>d</sup>
4	Et <sub>3</sub> N/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–	–	95 <sup>d</sup>
5	KOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [9]	180	95 <sup>c</sup>	90 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Monotosylation of 3-octanol.

<sup>b</sup> Monotosylation of diethylene glycol.

<sup>c</sup> Ditosylation without purification.

<sup>d</sup> Pure compounds obtained by twice crystallization in MeOH.

**Table 2**

Ultrasound-assisted synthesis of **2c** in Et<sub>3</sub>N/dichloromethane.

Entry	Temperature (°C)	Yield (%) at 15 min	Yield (%) at 30 min	Yield (%) at 60 min
1 <sup>a</sup>	10	54	70	72
2 <sup>a</sup>	21	65	86	85
3 <sup>a</sup>	45	72	95	93

<sup>a</sup> Pure compounds obtained by twice crystallization in MeOH.

been extracted from literature and applied to the synthesis of our model without temperature control and with an arbitrary sonicating time fixed to 30 min (Table 1). Moreover, in order to compare results, the ditosylation of triethylene glycol was achieved with four equivalents of base and three equivalents of tosyl chloride in all experiments.

As shown in Table 1, THF-water solvent with sodium hydroxide as base provides only 77% yield (entry 1) while a binary system dichloromethane/base can reach better yields (entries 2–5). Compared to classical methods, the use of catalysts like trimethylamine hydrochloride or 4-dimethylaminopyridine [15,16] does not affect positively the yield of the reaction indicating an inoperative role of these additives in ultrasound procedure. Thus due to a better yield of Et<sub>3</sub>N compared to KOH, the triethylamine/dichloromethane couple was selected for the continuation of the study.

All authors show that temperature used in all experiments is below 5 °C since a raised temperature would harm the efficiency of the reaction. As it is well-known that sonication increases the medium temperature as a function of solvent and in order to control the reaction, we have monitored the temperature during ultrasound irradiation experiments in Et<sub>3</sub>N/dichloromethane mixture (Fig. 1) for three starting temperatures (–16, +4 and 20 °C, respectively).

Over the first five minutes and whatever the departure requirements, a stable level of temperature is reached (Fig. 1). Consequently, in order to evaluate the influence of sonication time on the temperature, we have carried out an ultrasound irradiation of triethylene glycol **1c** with *p*-toluene sulphonyl chloride at 10, 21 and 45 °C during 15, 30 and 60 min, respectively (Table 2).

The experimental data show that the efficiency of the tosylation after 15 min at 45 °C is equivalent to those obtained in 1 h at 10 °C. So, tosylation of triethylene glycol **1c** is more efficient when the temperature is increased (45 °C is the maximum temperature obtainable with the Et<sub>3</sub>N/dichloromethane system). This ascertainment is contrary to all previous experiments advocating a low temperature between 0 and 5 °C to maintain high yield of tosylation. We assume that phenomenon is due to a positive effect of ultrasound in this nucleophilic substitution reaction, which promotes

**Table 3**

Synthesis of oligo(ethylene glycol) ditosylates under ultrasonic irradiation in 30 min.

Entry	Compound	Yield (%)	Yield (%) from literature
1	<b>2a</b>	94 <sup>a</sup>	65 [14]
2	<b>2b</b>	93 <sup>a</sup>	79 [14]
3	<b>2c</b>	95 <sup>a</sup>	95 [14]
4	<b>2d</b>	94 <sup>b</sup>	83 [14]
5	<b>2e</b>	80 <sup>c</sup>	95 [9]
6	<b>2f</b>	78 <sup>c</sup>	50 [20]

<sup>a</sup> Pure compounds obtained by twice crystallization in MeOH.

<sup>b</sup> Pure compounds obtained by column chromatography (silica, dichloromethane).

<sup>c</sup> Colorless oil obtained successive washes.

the addition–elimination mechanism in aprotic solvent [19]. This assumption is supported by a further experiment for which the ultrasound-assisted synthesis was checked by running a silent handling at 45 °C during 30 min to afford only 61% yield. Accordingly, the sonochemical tosylation of triethylene glycol appears to be effective and could be extended to other ethylene glycols as reported in Scheme 1.

Finally, we have extended the optimum protocol of synthesis (Section 2.2) to a series of oligo(ethylene glycols) from ethylene glycol, di- to tetraethylene glycols and PEG400 then PEG1500 (Scheme 1) and results have been compiled in Table 3.

For entries 1, 2, 4 and 6, we obtained a higher yield compared to the literature with a reaction time divided by 8–10 while for entry 3 the same result has been reached. Only entry 5 shows a lower yield compared to literature since they used a pure PEG while we have carried out experiments with a commercial polydisperse PEG.

#### 4. Conclusion

In conclusion, ultrasonic irradiation was found to be a highly competitive method for the synthesis of oligo(ethylene glycol) ditosylates that was superior to the traditional methods with respect to yields, reaction times, simplicity and safety. This straightforward method represents a very interesting alternative to the traditional pyridine synthesis. Beyond this work, we think that ultrasonic assisted synthesis can be applied and generalized to the whole chemistry of PEG.

#### Acknowledgements

We are grateful for the financial support from ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). The authors would like to thank the "Centre Commun de Mesures" of the Université du Littoral Côte d'Opale for electrospray mass spectroscopy experiments.

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultsonch.2012.04.010>.

#### References

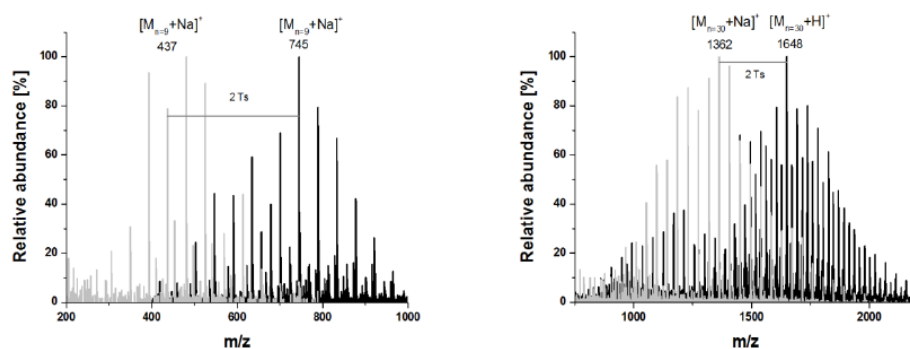
- [1] L. Mu, M.-M. Teo, H.-Z. Ning, C.-S. Tan, S.-S. Feng, J. Control. Release 103 (2005) 565.
- [2] D. S. Lee, C. He, Biomedical Applications of Hydrogels Handbook, Part 2 (2010) 123.
- [3] D. Velluto, D. Demurtas, J.A. Hubbell, Mol. Pharmaceut. 5 (2008) 632.
- [4] K.E. Krakowiak, J.S. Bradshaw, D.J. Zamecka-Krakowiak, Chem. Rev. 89 (1989) 929.
- [5] Y. Nagasaki, H. Kobayashi, Y. Katsuyama, T. Jomura, T. Sakura, J. Coll. Interf. Sci. 309 (2007) 524.

- [6] B. Bömer, W. Heitz, W. Kern, *J. Chromatogr.* 53 (1970) 51.  
[7] A. Marshall, R.H. Mobbs, C. Booth, *Eur. Polym. J.* 16 (1980) 881.  
[8] H. An, J.S. Bradshaw, R.M. Izatt, *Chem. Rev.* 92 (1992) 543.  
[9] E.M.D. Keegstra, J.W. Zwikker, M.R. Roest, L.W. Jenneskens, *J. Org. Chem.* 57 (1992) 6678.  
[10] Y. Chen, G.L. Baker, *J. Org. Chem.* 64 (1999) 6870.  
[11] F.A. Loiseau, K.K. Hii, A.M. Hill, *J. Org. Chem.* 69 (2004) 639.  
[12] J. Dale, P.O. Kristiansen, *Acta Chem. Scand.* 26 (1972) 1260.  
[13] G.W. Kabalka, M. Varma, R.S. Varma, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 2386.  
[14] M. Ouchi, Y. Inoue, Y. Liu, S. Nagamune, S. Nakamura, K. Wada, T. Hakushi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 63 (1990) 1260.  
[15] L. Börjesson, C.J. Welch, *Acta Chem. Scand.* 45 (1991) 621.  
[16] Y. Yoshida, Y. Sakakura, N. Aso, S. Okada, Y. Tanabe, *Tetrahedron* 55 (1999) 2183.  
[17] N.N. Doan, T.N. Le, H.C. Nguyen, P.E. Hansen, F. Duus, *Molecules* 12 (2007) 2080.  
[18] F. Trotta, K. Martina, B. Robaldo, A. Barge, G. Cravotto, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 57 (2007) 3.  
[19] R.S. Varma, K.P. Naicker, D. Kumar, *J. Mol. Catal. A* 149 (1999) 153.  
[20] T. Zhao, H.W. Beckam, *Macromolecules* 36 (2003) 9859.

## Supplementary data for

### *Ultrasound-promoted tosylation of oligo(ethylene glycols)*

Pierre-Edouard Danjou<sup>a,b</sup>, Damien Wallyn<sup>a,b</sup>, Francine Cazier-Dennin<sup>a,b</sup>, François Delattre<sup>a,b\*</sup>



**Figure S1.** Mass spectra of **1e** and **2e** (left) and **1f** and **2f** (right).

---

\* Corresponding author. Tel.: +33 0328658246, fax: +33 0328658246.

E-mail address: delattre@univ-littoral.fr.



L'objet de ce travail est de fournir de nouveaux outils moléculaires pour la caractérisation physico-chimique des particules atmosphériques afin d'établir des liens entre leurs propriétés et leur toxicité pulmonaire. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la détection, la quantification et le traçage du fer, élément majeur dans les particules industrielles du bassin dunkerquois.

Pour ce faire, nous avons mis au point dans un premier temps, la synthèse rapide de nouvelles sondes fluorescentes par micro-ondes et ultrasons. L'étude des propriétés spectroscopiques de ces nouvelles sondes a été menée et a permis de mettre en avant un composé sélectif des ions ferriques en solution aqueuse non tamponnée en présence d'autres ions métalliques.

Dans un second temps, nous avons réalisé des supports solides contenant des entités chélatantes supramoléculaires ou bio-inspirées afin de séparer les traces de fer ferrique de matrices aqueuses complexes.

**Mots clés :** fluoroionophore, fer, fluorescence moléculaire, séparation de cations, ultrasons, micro-ondes.

The aim of this work is to provide new molecular tools for the physico-chemical characterization of atmospheric particles in order to establish a link between their properties and their pulmonary toxicity. We particularly investigate the detection and quantification of iron, a major element in industrial particle of Dunkerque City, France.

So, in a first hand, we have developed the efficient synthesis of new fluorescent chemosensors by ultrasounds and microwave irradiation. Then the study of these compounds was undertaken and has revealed a highly selective sensor of ferric iron in non-buffered aqueous solution in presence of other metallic cation.

In the other hand, we have synthesized new solid supports which beard supramolecular chelating or bio-inspired entities in order to separate iron traces from complex aqueous matrix.

**Keywords:** fluoroionophore, iron, molecular fluorescence, cations separation, ultrasounds, microwave.