



HAL
open science

Modification de Surface de Transistor par des complexes Organométalliques pour détecter des ions trivalents

Charlene Gadroy

► To cite this version:

Charlene Gadroy. Modification de Surface de Transistor par des complexes Organométalliques pour détecter des ions trivalents. Chimie inorganique. Normandie Université, 2023. Français. NNT : 2023NORMR031 . tel-04214861

HAL Id: tel-04214861

<https://theses.hal.science/tel-04214861>

Submitted on 22 Sep 2023

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.



Normandie Université



THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité CHIMIE

Préparée au sein de l'Université de Rouen Normandie

Modification de Surface de Transistor par des complexes Organométalliques pour détecter des ions trivalents

Présentée et soutenue par
CHARLENE GADROY

Thèse soutenue le 26/06/2023
devant le jury composé de

M. FEDERIC LEMAITRE	PROFESSEUR DES UNIVERSITES, SORBONNE UNIVERSITE	Rapporteur du jury
M. RAPHAËL TRIPIER	PROFESSEUR DES UNIVERSITES, UNIVERSITE BRET. OCCIDENTALE UBO	Rapporteur du jury
MME GÉRALDINE GOUHIER	PROFESSEUR DES UNIVERSITES, Université de Rouen Normandie	Membre du jury
M. BENOIT PIRO	PROFESSEUR DES UNIVERSITES, UNIVERSITE PARIS 7 PARIS DIDEROT	Membre du jury
MME ANNE VARENNE	PROFESSEUR DES UNIVERSITES, Ecole Nationale Supérieure de Chimie (PARIS)	Membre du jury
M. JULIEN VIEILLARD	MAITRE DE CONFERENCES, Université de Rouen Normandie	Membre du jury
MME BERENGERE LEBENTAL	DIRECTEUR DE RECHERCHE, UNIVERSITE PARIS 5 UNIVERSITE PARIS DESCARTES	Président du jury
M. FRANCK LE DERF	PROFESSEUR DES UNIVERSITES, Université de Rouen Normandie	Directeur de thèse

Thèse dirigée par **FRANCK LE DERF (CHIMIE ORGANIQUE, BIOORGANIQUE, REACTIVITE, ANALYSE)** et **NADINE MOFADDEL (CHIMIE ORGANIQUE, BIOORGANIQUE, REACTIVITE, ANALYSE)**



Normandie Université

THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Chimie

Préparée au sein de l'Université de Rouen-Normandie

**Modification de Surface de Transistors par des Complexes
Organométalliques pour détecter des Ions Trivalents**

Présentée et soutenue par

Charlène GADROY

**Thèse soutenue publiquement le 26 Juin 2023
devant le jury composé de**

M Frédéric LEMAITRE	Pr, Sorbonne Université	Rapporteur
M Raphaël TRIPIER	Pr, Université de Bretagne Occidentale	Rapporteur
Mme Géraldine GOUHIER	Pr, Université de Rouen-Normandie	Examinatrice
Mme Berengère LEBENTAL	DR, Université Gustave Eiffel	Examinatrice
Mme Anne VARENNE	Pr, Chimie Paris-Tech	Examinatrice
M Benoît PIRO	Pr, Université de Paris Cité	Examinateur
M Franck LE DERF	Pr, Université de Rouen-Normandie	Directeur de thèse
M Julien VIEILLARD	Dr, Université de Rouen-Normandie	Co-encadrant

**Thèse dirigée par Pr. Franck LE DERF, co-directeur Dr Nadine MOFADDEL et
co-encadrant Dr Julien VIEILLARD, Laboratoire de Chimie Organique, Bio organique :
Réactivité et Analyse, UMR-CNRS 6014 COBRA**

Remerciements

Je souhaite tout d'abord adresser mes remerciements à mon directeur de thèse, Pr. Franck LE DERF ainsi qu'à ma co-directrice Dr. Nadine MOFADDEL et mon co-encadrant de thèse, Dr Julien VIEILLARD de m'avoir acceptée au sein de leur équipe pour réaliser ce projet. Je les remercie pour l'entière confiance et pour la liberté qu'ils m'ont accordée pendant ces années de thèse. Grâce à leur expertise, leur encadrement et leur disponibilité, ainsi que leur écoute et leur attention dans les moments compliqués, cela m'a permis d'acquérir une confiance en mon travail et une possibilité de formation à la recherche très enrichissante. Je remercie également Pr. Benoît PIRO pour sa grande aide lors de notre collaboration, ainsi que sa disponibilité et ses conseils qui m'ont aidée pendant la conception de mon projet.

Je tiens aussi à remercier Pr. Frédéric LEMAITRE de la faculté de Sciences et Ingénierie de la Sorbonne Université, ainsi que Pr. Raphaël TRIPIER de l'université de Bretagne Occidentale d'avoir accepté de juger ce travail et d'en être les rapporteurs auprès de l'Université de Rouen-Normandie. Je remercie également Pr. Géraldine GOUHIER, Pr. Anne VARENNE, Dr Berengère LEBENTAL d'avoir accepté de juger et d'évaluer mon projet.

Pendant ces années de thèse, j'ai eu la possibilité d'intervenir en tant qu'enseignante au sein de l'IUT d'Évreux. Je souhaite remercier tout le personnel qui m'a permis de pouvoir exercer et m'ont donné des conseils efficaces pendant ces missions.

Je tiens aussi à remercier spécialement le Dr. Mickaël MATEOS avec qui j'ai réalisé mon stage de 3^{ème} année de licence dans un domaine que je ne comprenais que très peu, mais qui m'a permis de me découvrir une passion pour l'électrochimie. A ce moment-là, je ne pensais pas faire de thèse, mais après nos discussions scientifiques très instructives et enrichissantes, même si parfois j'avais quelques incompréhensions, cela m'a semblé une évidence. Je remercie aussi Dr Rita MEUNIER-PREST sans qui ce stage ne se serait pas fait, ainsi que Pr Marcel BOUVET pour sa patience et son temps pour des discussions scientifiques très intéressantes, pendant les cours ou en dehors, qui m'ont permis de mieux aborder et comprendre cette partie de la chimie.

Vient ensuite le laboratoire COBRA de Mont-Saint-Aignan qui m'a accueillie à plusieurs reprises dans ses locaux pour que je puisse réaliser des synthèses, et faire des analyses sur mes produits. Ce fût fastidieux mais instructif alors que mes connaissances en chimie organique étaient très limitées au commencement de ce projet.

Je ne saurais oublier de remercier le laboratoire ITODYS de leur précieuse aide, de m'avoir fait part de leur expérience et d'avoir pris le temps de m'expliquer au moins 4 fois le fonctionnement d'un transducteur. Merci aux doctorants : Rassen, Clara, Baptiste, Justin, Nga, Pierre, ainsi qu'à Jérémy et Sandra qui ont soutenu leur thèse avant moi, pour leur aide, leur soutien, et l'expérience qu'ils m'ont aidée à acquérir autant au niveau intellectuel que scientifique. Toutes ses semaines à vos côtés m'ont permis, au-delà du côté scientifique, de partager vos expériences, d'apprendre de mes erreurs, et de pouvoir travailler avec d'autres doctorants et doctorantes qui se soutiennent entre eux dans les moments compliqués. Ce soutien dont vous avez fait preuves envers moi a été un réel plaisir et je vous en suis reconnaissante.

Je n'oublie pas non plus de remercier chaleureusement mes collègues d'Évreux qui m'ont supportée pendant ces 3 années de thèse, mais aussi pendant mon stage de master 2. Que ce soit au niveau scientifique ou au niveau personnel dans les moments de mou, elles étaient là pour m'aider et me soutenir. Un grand merci à Dr. Florence KOLTALO, Dr. Nadine MACHOUR, Dr. Christophe MORIN, sans oublier notre fabuleuse technicienne de laboratoire Julie et ses fidèles adjointes Véronique et Jocelyne qui m'ont fait mes analyses, mais aussi

m'ont écoutée et qui m'ont prodigué de précieux conseils. Je remercie aussi Kévin, qui est entré en thèse en même temps que moi, mais qui m'a abandonnée après le confinement pour travailler au M2C à Mont-Saint-Aignan sur ses échantillons. Nous avons connu des périodes difficiles mais nos échanges étaient un plaisir. Un merci aussi à Chloé et Garance, doctorantes à Évreux avec moi, pour tous ces moments de rigolades et ces moments de craquages, dont la course de siège roulant dans le couloir. J'espère que l'année qui vous reste vous sera profitable. Et enfin, un grand merci à tous les stagiaires qui sont venus et sont repartis pour continuer de leur côté. Votre gentillesse et votre dynamisme nous a permis de faire bouger et de donner de la vie au laboratoire, tout en restant professionnel.

Malgré la distance qui nous sépare, je tiens à cœur de remercier ma famille. La période a été compliquée, stressante et pleine de doutes, mais merci à eux de m'avoir supporté et appuyé durant toutes ces années. Tous les doutes perçus, le stress de ne pas savoir ou ne pas voir que le projet avançait et tous les soucis personnels ont été une épreuve avec des hauts et beaucoup de bas, mais m'ont aussi appris que la persévérance est un combat de tous les jours, et grâce à l'autonomie acquise, le rebond est avantageux et possible ! Malgré les désaccords, vous étiez présents tous les mercredis soir pour parler et me changer les idées.

Enfin, merci à mes amis, Pascal, qui me regarde avancer depuis la licence à Dijon, et qui aurait voulu me rafraîchir la mémoire à coups de claques derrière la tête à plusieurs reprises. Gwel aussi, merci du fond du cœur pour ton soutien dans les moments difficiles et de m'avoir rappelé que la force ne tient qu'à la volonté au moins un demi-million de fois. Merci à Thomas, Antonin, Rémi et Marine pour votre soutien lors de ses soirées de désespoirs et pour toutes ses journées de détente à discuter de tout et de rien.

À tous, je vous adresse mes plus sincères remerciements et vous souhaite le meilleur.
Merci à vous tous !

« La résilience, c'est l'art de naviguer sur les torrents »

Boris Cyrulnik

« Le plus difficile, c'est de décider d'agir. Le reste ne tient qu'à la persévérance »

Amélia Earhart

« Tu auras beau tomber, être blessée, et vouloir abandonner, chaque combat te rend plus forte et te définit auprès des tiens. Garde la tête haute, et choisis ton camp »

À mes parents, et mes ami(e)s,

Résumé / Abstract

Depuis plusieurs décennies, une augmentation de la concentration en éléments traces métalliques d'origine anthropique dans l'environnement est visible. Dans le domaine médical, les avancées technologiques au cours de ces deux derniers siècles ont été très importantes, notamment dans le développement de technologies non invasives permettant de détecter et de diagnostiquer des maladies. Le gadolinium (III) est un élément de la famille des terres rares utilisé sous forme complexée lors des analyses d'imagerie par résonance magnétique (IRM). Cet agent de contraste est donc injecté au patient pour améliorer la qualité des images IRM puis excrété dans les urines des patients de sorte qu'il se retrouve dans les eaux brutes qui arrivent en station d'épuration. Malheureusement ces stations ne savent pas traiter ce complexe qui sera donc rejeté dans les eaux naturelles. Tant qu'il est complexé, le gadolinium (III) a une dangerosité limitée. Néanmoins, ce complexe peut être dissocié et dans ce cas, l'ion Gd^{3+} devient un élément toxique qui aura tendance à s'accumuler dans les organismes vivants, devenant un réel danger pour la faune, la flore et l'environnement. Les travaux de cette thèse ont pour vocation à développer un dispositif analytique capable de détecter et de quantifier cet ion dans les eaux analysées. Il sera présenté tout d'abord la synthèse d'un macrocycle original, l'acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-tétraacétique (DOTA) porteur d'une fonction thiol compatible avec une immobilisation forte sur surface d'or. De par sa sélectivité, cette molécule pourra capturer par complexation le gadolinium (III) en solution. Je développerai également la synthèse de liquides ioniques servant de compétiteur à l'ion-cible pour l'interaction avec le macrocycle. Les molécules seront synthétisées et caractérisées avant d'être couplées en surface. Les constantes de formation du complexe entre le gadolinium (III) et le macrocycle seront déterminés expérimentalement pour valider la stratégie de compétition envisagée. Les dispositifs obtenus seront également caractérisés par différentes techniques de caractérisation de surface pour valider la fonctionnalisation de l'électrode de travail de notre dispositif. Enfin, je vous présenterai la fabrication et la caractérisation de notre transistor sensible et spécifique au Gd(III). La sensibilité et la sélectivité de notre dispositif seront déterminées en milieu modèle mais également en présence de solutions complexes pour démontrer la pertinence de notre capteur électrochimique.

Mots clefs : Gadolinium (III), capteur, DOTA, transistor à effet de champ au graphène assisté par électrolyte, fonctionnalisation de surfaces.

SOMMAIRE

Abréviations et anglicisme :

Notions mathématiques :

Introduction générale	3
Chapitre 1 : État de l'art	7
1) La famille des lanthanides	8
a) Présentation générale de cette famille, des applications et quelques exemples de risques d'impact environnemental.....	8
b) Le gadolinium (III).....	8
2) Méthodes de quantification	12
3) Capture du gadolinium sous forme libre ou complexée	13
4) Le capteur électrochimique	16
5) L'électrode d'or.....	28
Chapitre 2 : Synthèse Organique	37
1) Introduction.....	37
2) Synthèse des molécules par la voie directe	42
a) Espaceur	43
b) Le DOTA-modifié	49
i. Synthèse du DO3A.....	52
ii. L'espaceur accrocheur	53
iii. Le couplage entre l'espaceur et le DO3A	54
3) Synthèse de liquides ioniques.....	56
a) Méthode de synthèse : les essais.....	62
i. Synthèse.....	62
ii. Changement de méthode	66
Chapitre 3 : Phénomènes de complexation et détermination des constantes.....	77
1) Introduction.....	77
2) Méthodes de détermination de la constante de formation du complexe K_f.....	77

a) Détermination de K_f par électrophorèse capillaire	78
b) Détermination de K_f par titration calorimétrique isotherme	83
3) Résultats expérimentaux	86
a) Constante de complexation en CZE	86
b) Constante de complexation déterminée par ITC	92
i. Détermination de la constante K_f entre le DOTA.....	93
a. avec le gadolinium (III)	93
b. avec le chlorure de 1-benzyl-3-méthylimidazolium.....	95
c. avec le gadolinium (III) en présence de chlorure de 1-benzyl-3-méthylimidazolium	96
d. avec le calcium (II).....	97
e. avec le gadolinium (III) en présence de calcium (II) précomplexé.....	98
ii. Détermination de la constante K_f du DO3A-alcyne	99
a. avec le gadolinium (III)	99
b. avec le chlorure de 1-benzyl-3-méthylimidazolium.....	100
c. avec le gadolinium (III) en présence de 1-benzyl-3-méthylimidazolium précomplexé	101
d. avec le calcium (II).....	102
e. avec le gadolinium (III) en présence de calcium (II).....	103
iii. Résultats en ITC.....	104
4) Conclusion	107
Chapitre 4 : Élaboration du capteur de gadolinium.	111
1) Introduction.....	111
2) Méthodes expérimentales.....	114
3) Détection du Gd^{3+} à l'aide de l'EGGFET	122
4) Conclusion	127
Conclusion et perspectives.....	131
Partie expérimentale	137
1) Chemicals and reagents.....	137
2) Instruments for characterization of the synthesized molecules.....	137
3) Instruments for characterization of gold surfaces	138
4) Experimental part spacer azide.....	139
5) Experimental part DO3A.....	141

6) Protocol for the immobilization of the 1-azido-6-thiohexane and the DOTA-alkyne on gold electrode.....	144
7) Protocol for the manufacture of interdigitated tracks.....	146
8) Experimental set-up	148
9) Protocol for transistor experiment.....	149
10) Protocol for the complexation constant between the DOTA and Gd ³⁺	150

Références bibliographiques

GLOSSAIRE

Abréviations et anglicisme :

% : pourcentage

°C : degrés Celsius

µg : microgramme

λ : longueur d'onde

A : ampère

ADN : acide désoxyribonucléique

AFM mode SMFS : *atomic force microscopy mode single-molecule force spectroscopy*

ANSEM : agence nationale du médicament et des produits de santé

CCM : chromatographie sur couche mince

CZE : électrophorèse capillaire de zone (*Capillary Zone Electrophoresis*)

DBCO : dibenzylcyclooctine

DL50 : dose létale ayant entraîné la mort de 50% des cobayes

DMF : diméthylfurane

DO3A : acide 1,4,7-triazacyclododécane-1,4,7-triacétique

DOTA : acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-tétraacétique

DOTAMA : DOTA-monoamide

EG-FET : *electrolyte-gated field effect transistor*

EGGFET : transistor à effet de champ au graphène couplé à un électrolyte (*electrolyte-gated graphene field effect transistor*)

EGOFET : transistor à effet de champ organique couplé à un électrolyte (*electrolyte-gated organic field effect transistor*)

FET : transistor à effet de champ (*Field-Effect Transistor*)

F_{io} : force ionique

Gd(III) : gadolinium (III)

h : heures

HRMS : high resolution mass spectrometry

Hz : hertz

IR-ATR : Infra-rouge en mode *attenuated total reflectance*

IRM : imagerie par résonance magnétique

ITC : titrage calorimétrique isotherme (*Isotherme Titration Calorimetry*)

J : joule

K : degré kelvin

K_d : constante de dissociation

K_{eq} : constante d'équilibre

K_f : constante de formation du complexe

LI : liquide ionique

m : mètre

MeOH : méthanol

mg : milligramme

min : minute

mL : millilitre

mmol.kg^{-1} : millimol.kg⁻¹

mmol.L^{-1} : milli mol.L⁻¹

$\text{mV/p[Gd}^{3+}]$: millivolt par décade de concentration en Gd³⁺

N : newton

ng : nanogramme

nm : nanomètre

nmol.L^{-1} : nano mol.L⁻¹

nN : nanoNewton

pH : potentiel hydrogène

PM-IRRAS : *polarization modulation-infrared reflection-adsorption spectroscopy*

pmol.L^{-1} : pico mol.L⁻¹

ppm : partie par millions

PVA : polyvinylalcohol

PVC : polyvinylchloride

RMN : résonance magnétique nucléaire

SAM : *self assembled monolayer*

Sn₂ : substitution nucléophile d'ordre 2

THF : tétrahydrofurane

UV : ultra-Violet

V : volt

v/v : volume à volume

XPS : *X-ray photoelectron Spectroscopy*

Notions mathématiques :

a_i : activité d'une espèce i

d : l'épaisseur de la double couche d'Helmholtz

ΔG (J) : enthalpie libre standard

ΔH (J) : enthalpie standard

ΔS (J.K) : entropie standard

ε : permittivité dans l'électrolyte

I (A) : intensité du courant

[ij] (mol/L⁻¹) : concentration en complexe

L (m) : longueur effective du capillaire

l (m) : longueur du capillaire entre le début et le détecteur

η (Pa.s) : viscosité

π : pi, constante d'Archimède

q (eV) : charge du composé

Q_T (J) : quantité de chaleur à pression constante

R : constante des gaz parfaits (8,314 J.mol⁻¹.K⁻¹)

R² : coefficient de corrélation d'une régression linéaire

R_s : rayon de Stokes

T : température d'analyse (en °C ou en K)

t_i (s) : temps de sortie du composé

t_{eo} (s) : temps électroosmotique

U (V) : tension appliquée

μ_{app} ($m^2.V^{-1}.s^{-1}$) : mobilité apparente

$\mu_{complexé}$ ($m^2.V^{-1}.s^{-1}$) : mobilité du complexe

μ_{eff}° ($m^2.V^{-1}.s^{-1}$) : mobilité effective dans un milieu sans complexe

μ_{eff} ($m^2.V^{-1}.s^{-1}$) : mobilité effective

μ_{eo} ($m^2.V^{-1}.s^{-1}$) : mobilité électroosmotique

μ_{ep} : mobilité électrophorétique

V_0 (L) : volume de la cellule calorimétrique

x : taux de complexation

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

L'explosion démographique, l'agriculture intensive et le développement industriel sont responsables de l'émergence de contaminants chimiques et biologiques dans l'environnement.

Ces polluants et micropolluants organiques et inorganiques peuvent être volatiles ou solubles, ce qui va amener à une pollution de l'atmosphères ou des effluents aqueux des industries et des habitations, conduisant à une pollution des sols, des rivières et des aquifères.

Même à faible concentration ces molécules peuvent persister dans l'environnement et avoir des effets néfastes sur la faune, la flore et l'environnement. Ainsi, de nombreuses études scientifiques sont mises en œuvre pour étudier, contrôler et limiter la présence de ces molécules d'origine anthropique dans l'environnement.

Le travail de cette thèse s'articule autour d'un élément trace métallique : le gadolinium (III), lequel est principalement utilisé comme agent de contraste en imagerie médicale. Ces agents de contraste à base de gadolinium ne sont pas métabolisés par l'organisme et sont donc libérés dans les eaux usées des milieux hospitaliers. Malheureusement, les stations de traitement des eaux ne traitent pas suffisamment de manière efficace ce type de pollution conduisant à la libération de cet agent de contraste et plus particulièrement du gadolinium (III) dans l'environnement [1][2]. La première contamination de l'environnement par du gadolinium anthropique a été mise en évidence en 1996. Il est donc important de pouvoir doser facilement ce composé dans les aquifères pour contrôler ces contaminations.

Les travaux de recherche réalisés lors de ma thèse sont pluridisciplinaires et m'ont amenée à combiner synthèse organique, fonctionnalisation de surfaces, caractérisations physicochimiques et conception de capteurs électrochimiques pour atteindre mon objectif. Ainsi, j'ai travaillé tout d'abord sur la synthèse de molécules organiques capables de se complexer au gadolinium. J'ai ensuite fonctionnalisé différentes surfaces d'or avec ces molécules de sorte à obtenir une surface électrosensible à la présence du gadolinium. Enfin, j'ai conçu et développé un capteur électrochimique spécifique du gadolinium permettant d'assurer sa détection et sa quantification dans une matrice aqueuse complexe. Ce manuscrit décrira l'ensemble des travaux que j'ai effectués pendant mes 3 années de thèse.

Dans une première partie, je décris le gadolinium (III) et les différentes méthodes décrites dans la littérature pour le détecter ou le quantifier.

Le deuxième chapitre va décrire les synthèses organiques que j'ai effectuées. Je vous présenterai d'abord la synthèse de la macromolécule qui sera un dérivé d'acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-tétraacétique (DOTA) et qui servira de complexant pour le gadolinium. Je présenterai également la synthèse d'un espaceur difonctionnel permettant le

couplage avec le complexant d'une part et l'immobilisation sur surface d'or d'autre part. Enfin, je présenterai les liquides ioniques capables de se complexer au DOTA que j'ai synthétisé.

Le troisième chapitre présentera la détermination des constantes de complexation entre le DOTA et le gadolinium (III). Après un rappel sur les constantes d'équilibre et les conditions expérimentales que l'on peut trouver dans la littérature, nous présenterons les résultats que nous avons obtenu en utilisant deux techniques analytiques différentes : l'électrophorèse capillaire et la titration isotherme calorimétrique (ITC).

Enfin, dans le dernier chapitre, je présenterai le principe de fonctionnement des transistors organiques et le capteur au gadolinium que j'ai réalisé. Je décrirai ainsi les caractérisations physicochimiques et électrochimiques que j'ai réalisées et les performances en détection et quantification que j'ai obtenues.

CHAPITRE 1
ETAT DE L'ART

Chapitre 1 : État de l'art

Des éléments traces métalliques (ETM) peuvent être mesurés dans certaines eaux naturelles du fait de l'érosion des sols avoisinants, la pluie permettant à ces éléments métalliques de ruisseler des sols jusqu'aux nappes phréatiques et aux rivières [3]. Malheureusement, l'équilibre de ces eaux est fragile et des événements climatiques violents peuvent induire des augmentations ponctuelles des concentrations de ces ETM, rendant ces eaux dangereuses pour la faune et la flore ou la consommation humaine.

Par exemple, N. Nabbou et al. [4] ont fait des études sur la qualité de l'eau dans la région de Tindouf, dans le sud de l'Algérie. Ils ont déterminé que les rivières étaient contaminées avec des concentrations de fluor de $3,3 \text{ mg.L}^{-1}$ dans les eaux souterraines alors que la limite fixée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [5] est de $1,5 \text{ mg.L}^{-1}$.

Un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) datant de 2004[6] indique que le fluor est présent dans de nombreuses nappes phréatiques un peu partout dans le monde. Les teneurs en fluor peuvent varier de $0,2 \text{ mg.L}^{-1}$ en Europe (France, Pays bas) dues aux procédés industriels, jusqu'à 8 mg.L^{-1} dans certaines régions chinoises (où les sols sont riches en apatite, mica ou tourmaline).

Malheureusement, l'activité industrielle et minière humaine s'ajoute aux phénomènes naturels précédents augmentant considérablement le risque de contaminations par les ETM. En effet, bien que les industries soient équipées de solutions de traitement de leurs effluents, des rejets accidentels ont déjà été observés dans les eaux naturelles en aval de ces installations. Ainsi, en Inde des teneurs en chrome (III) et chrome (VI) pouvant atteindre 2000 à 5000 mg.L^{-1} de chrome ont été mesurées dans des eaux naturelles proches de tanneries [7] alors que l'OMS recommande des concentrations maximales de 2 mg.L^{-1} . Il est donc nécessaire d'améliorer et de fiabiliser les solutions de traitement des effluents industriels pour limiter les risques de pollution accidentelle. Malheureusement ces solutions sont souvent chères, complexes, énergivores et nécessitent du personnel qualifié.

Dans la première partie de ce chapitre, je me focaliserai sur l'importance des éléments de la famille des terres rares et expliquerai leurs présences dans l'environnement. Je m'intéresserai plus particulièrement aux lanthanides dont le gadolinium qui est probablement le plus utilisé en milieu hospitalier et le sujet de mon étude [8][9]. Je vous présenterai ensuite les principales techniques d'analyse utilisées en laboratoire pour quantifier ces éléments traces métalliques. Pour développer un capteur performant, je devais développer une interface liquide/solide sensible et spécifique du gadolinium en solution, je vous décrirai ainsi dans une troisième partie les différentes solutions décrites dans la littérature pour modifier des surfaces

solides avec des lanthanides. Enfin, je vous présenterai le type de transistor que nous envisageons d'utiliser comme capteur dans ce projet et son principe de fonctionnement.

1) La famille des lanthanides

a) Présentation générale de cette famille, des applications et quelques exemples de risques d'impact environnemental

La famille des « terres rares » regroupe des éléments métalliques comme l'Yttrium (Y), le Scandium (Sc) ainsi que la sous-famille d'éléments des lanthanides allant du lanthane (La) au Lutécium (Lu). Les terres rares sont présentes en tant qu'éléments traces métalliques au sein de nombreux types de roches et se trouvent en abondance dans la croûte terrestre[10][11]. Les différentes roches qui composent la biosphère possèdent des concentrations spécifiques en éléments traces métalliques, ce qui permet d'identifier la provenance des roches et des eaux des nappes phréatiques lors des analyses, comme une empreinte singulière.[12]

Ces terres rares sont de plus en plus utilisées dans le domaine des sciences et de l'industrie. C'est la raison pour laquelle, les techniques d'extractions et d'analyses de ces métaux ne cessent d'évoluer.

b) Le gadolinium (III)

Le gadolinium [4] est le 64^{ème} du tableau périodique des éléments. Du fait de sa configuration électronique $[Xe] 4f^7 5d^1 6s^2$, le Gd(III) possède 7 électrons non appariés, ce qui lui confère un fort moment magnétique. Cet élément est un métal blanc argenté, dont la configuration cristalline est un hexagonal compact, de masse volumique égale à $7,901 \text{ g.cm}^{-3}$ à 25°C. Le gadolinium a la plus grande capacité d'absorption des neutrons thermiques parmi tous les éléments naturels (49 kilo barns) ce qui permet de réguler la quantité de neutrons émis dans les réacteurs et contrôler voire éviter des réactions en chaînes.[13]

Initialement identifié en Suède en 1794 par le chimiste finlandais Johan Gadolin sous la forme d'un mélange d'oxyde appelé Ytterbia, il faut attendre 1880 pour que cet élément soit isolé des autres, sous forme d'oxyde de gadolinium par le chimiste suisse Jean Charles Galissard, professeur à l'académie de Genève. Le gadolinium a été préparé sous sa forme métallique pur en 1886 par le chimiste français Paul-Émile Lecoq de Boisbaudran, qui a posé

les bases de la spectroscopie. On nomme cet élément le gadolinium en référence au chimiste finlandais Johan Gadolin qui avait donné son nom au minéral dont est extrait le gadolinium : la gadolinite. Il apparaîtra dans le tableau périodique, avec les autres éléments de terres rares en 1930.

À l'état naturel, le gadolinium peut être trouvé sous la forme d'oxyde de gadolinium Gd_2O_3 insoluble dans l'eau ou en association avec d'autres ETM dans les minerais de pegmatite [14] bastnaésite ou la monazite en très faible quantité [15].

Pour l'extraire, il existe différentes méthodes :

- Dans les pays de l'hémisphère nord, tels qu'aux Etats-Unis, en Russie et en Chine, le minerai est à ciel ouvert. Il est foré, dynamité, broyé et est mis en conditionnement liquide pour réaliser une séparation hydrophobique. La dernière étape est une filtration et une purification par extraction liquide-liquide par ajout de solvant permettant de récupérer l'oxyde de gadolinium.[16]
- Dans les pays de l'hémisphère Sud, tels qu'en Inde, en Australie, au Brésil ou en Afrique du Sud, le minerai est récupéré à partir de dépôts de sable minéraux lourds dont la densité est supérieure à 2,9. La méthode consiste en une extraction par dragage qui va séparer les minéraux lourds des minéraux légers par broyage humide. Le dépôt de sable consolidé qui en résulte est ensuite broyé à sec et un dépistage électrostatique, électromagnétique, magnétique et gravimétrique est mis en place sur un concentré de Bastnaésite. Cela permet une extraction liquide-liquide de l'oxyde de gadolinium par ajout de solvant.

Le gadolinium métallique est ensuite extrait de son oxyde par fusion sous vide à $1800^{\circ}C$ et une purification par distillation est appliquée pour enlever les dernières impuretés.

Dans la nature, le gadolinium possède une abondance relative[17] de $6,5 \text{ mg.kg}^{-1}$. Cet élément possède environ 17 isotopes mais seulement 7 sont stables et trouvables [18] : ^{152}Gd , ^{154}Gd , ^{155}Gd , ^{156}Gd , ^{157}Gd , ^{158}Gd (le plus abondant à hauteur de 24,84 %) et ^{160}Gd .

Au niveau industriel, le gadolinium est un élément que l'on retrouve au sein de nombreuses industries grâce à ses différentes propriétés physico-chimiques. Longtemps utilisés dans les tubes cathodiques des téléviseurs, on le retrouve maintenant aussi dans les domaines tels que :

- la métallurgie, combinée avec du chrome ou du fer, pour ses propriétés de résistance à l'oxydation à haute température, et dont le but final est de créer des alliages de très haute qualité [16].

- le nucléaire, sous forme isotopique stable (^{155}Gd et ^{157}Gd pour la détection des fuites de rayonnement des centrales, et sous la forme Gd_2O_3 pour stabiliser les isotopes de gadolinium [13][19]).

- l'informatique sous sa forme ionique de par sa propriété électromagnétique pour produire des CDs, des disques durs ou des clés USB [20].

- l'électronique, associé avec de l'Yttrium, pour amplifier le signal micro-onde dans le cadre de transistors électroniques et améliorer les signaux radar [21], sous la forme $\text{Gd}_3\text{Ga}_5\text{O}_{12}$ pour la fabrication de ferrites hyperfréquences [22] ou sous forme de sel associé avec l'Ytterbium, Dysprosium ou Néodyme pour la fabrication de lasers infrarouges et à rayon X [23][24].

Néanmoins, l'application industrielle la plus importante est sans conteste son utilisation en tant qu'agent de contraste en milieu hospitalier pour améliorer la qualité des analyses en imagerie par résonance magnétique (IRM). En effet, l'ion Gd^{3+} est un ion dit ferromagnétique lorsqu'il est à des températures inférieures à 20°C , mais perd ses propriétés d'aimantation au-delà de cette température et devient un ion paramagnétique [25], c'est-à-dire qu'il reste magnétisable sous l'action d'un champ magnétique.

L'IRM est un examen non invasif permettant d'analyser les tissus mous tels que le cerveau (lésions infectieuses ou inflammatoires), les muscles, les articulations (lésions ligamentaires ou méniscales), le cœur, la moelle épinière (hernies discales) et les tumeurs. Cette technique peut aussi donner des informations sur des lésions invisibles sur des radiographies standards, à l'échographie ou lors de scanner. Ainsi, on distingue deux types d'analyse IRM : l'IRM anatomique (qui se base sur les atomes d'hydrogène dans le corps) et l'IRM fonctionnelle (qui se base sur l'hémoglobine dénuée d'oxygène après passage dans les organes) utile pour étudier les accidents vasculaires cérébraux par exemple.

Le principe de fonctionnement de l'IRM est le même que le principe de la RMN. Les noyaux atomiques sont placés dans un puissant champ magnétique, ce qui oriente dans la même direction tous les moments magnétiques des noyaux ayant un spin nucléaire non nul. Ces moments magnétiques suivent un mouvement de précession autour du champ magnétique. L'amplitude du moment magnétique du gadolinium est particulièrement intéressante car il possède un spin élevé ($S = 7/2$) ce qui va permettre de révéler différents contrastes sur les images obtenues. En effet, plus le spin est élevé, plus les images seront claires [26].

Les noyaux sont ensuite soumis à un second champ magnétique durant une très courte période ce qui va perturber le mouvement de précession des moments magnétiques. Une fois le second champ arrêté, les moments magnétiques vont revenir à leurs mouvements initiaux en émettant une onde électromagnétique qui sera captée par le détecteur et traitée sous la

forme d'une image par le système informatique. Le temps de relaxation électronique du gadolinium est particulièrement long (10^{-9} s) comparé aux autres lanthanides (10^{-13} s pour Europium, Ytterbium et Dysprosium) [27][28] et permet de bien différencier les différents tissus observés sur une image IRM. Malheureusement, le gadolinium (III) possède une toxicité sous forme ionique en solution et ne peut donc pas être directement injecté sous cette forme chez les patients. Sa toxicité est un sujet d'étude récurrent depuis quelques années et beaucoup de tests sont réalisés sur cellules pour voir les effets de cet ion sur le biote [29]. La principale toxicité de l'ion Gd^{3+} provient de son diamètre ionique (environ 1,02 Å) très proche de celui du calcium (II) (0,99 Å). Il peut donc se substituer au calcium [10][30] agissant comme bloqueur de canaux calciques [31], ce qui peut entraîner une inhibition de la contraction musculaire, de la transmission de l'influx nerveux ou de la coagulation sanguine [26][32][31][30]. La toxicité du gadolinium sous sa forme libre et sa forme complexée a été décrite par M. Le Fur and P. Caravans [33]. Ces auteurs démontrent que la dose létale entraînant la mort de 50% (DL_{50}) d'une population de rats après administration unique de 0,2 mmol.kg⁻¹ (0,4 mmol.kg⁻¹ [34] et 0,5 mmol.kg⁻¹ [35]) dans le cadre du gadolinium libre, et de 20 mmol.kg⁻¹ pour le gadolinium complexé avec le DOTA. Il a été démontré que le gadolinium pouvait s'accumuler dans divers tissus tels que le foie [36][37], les os [38], le cerveau [39][40][38] et les reins [41][26][36][37][39]. Il peut donc être impliqué dans différentes pathologies dont les fibroses systémiques néphrogéniques[42][43]. Le gadolinium peut également être toxique sous forme gazeuse et provoquer des embolies pulmonaires. Enfin il a été démontré que le gadolinium pouvait être reprotoxique et induire une neurodégénérescence chez des animaux exposés[44]. K. Wang [45] a travaillé pendant plusieurs années pour démontrer l'effet de l'ion Gd^{3+} sur le cytosquelette des érythrocytes. La structure membranaire de ces hématies est altérée en présence de fortes concentrations de gadolinium (III) et peut même provoquer la fuite de l'hémoglobine hors de la membrane, pouvant provoquer des anémies.

Pour limiter sa toxicité, le gadolinium (III) peut être complexé avec différents anions tels que le chlore pour former un complexe $GdCl_3$, ou le phosphate pour former $GdPO_4$, ou avec le nitrate pour former le complexe $Gd(NO_3)_3$. Le problème de ces complexes est que la toxicité du cation n'est pas suffisamment amoindrie. En effet, en association avec l'ion phosphate, le complexe aura tendance à s'accumuler dans la moelle osseuse, dans les poumons et dans le foie au niveau des hépatocytes et des cellules de Küpffer, pouvant entraîner des fibroses systémiques néphrogéniques [31]. Dans le cadre d'une complexation avec les ions chlorure, c'est au niveau du système immunitaire que les répercussions sont les plus grandes comme le montre les articles de Kubota and al.[46], Bagder and al.[47], Limuro and al.[48], Zheng and al.[49] et Hardonk and al.[50] pour ne citer que ceux-là.

Dans le cadre d'une utilisation dans le domaine médical, il est important que le complexe soit stable. Il a donc été créé des molécules hydrophiles qui vont parer à la toxicité de l'ion Gd^{3+} . Pour cela le gadolinium (III) est utilisé sous forme de complexe avec des

composés linéaires ou cycliques porteurs de fonctions amines et d'acides carboxyliques [33][34][51][52][53] (Figure 1). Tous les sites de coordination du gadolinium, sauf un, doivent être utilisés pour avoir un complexe avec une stabilité maximale, le dernier site servant pour l'interaction avec les molécules d'eau voisines autour de l'ion. Malheureusement, la complexation par liaison de coordination est moins forte qu'une liaison covalente et peut conduire à une libération du métal dans l'organisme. Il existe plusieurs formes de chélates : des macrocycles comme le DOTA et ses dérivés, et des ligands acycliques comme le DTPA et ses dérivés (Figure 1).

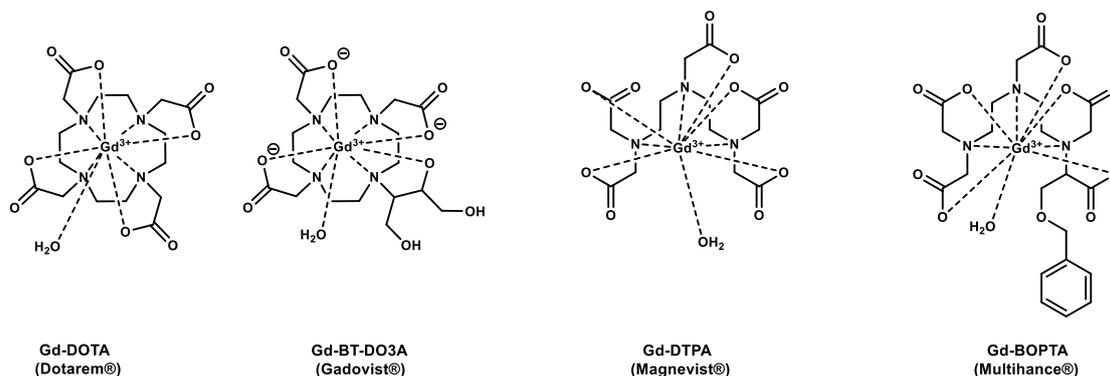


Figure 1 : Exemples de complexants du gadolinium utilisé en imagerie médicale

Malgré la stabilité très grande de ces chélates, il existe tout de même une certaine toxicité [54][36]. M. Rogosnitzky et al.[42] ont réalisé un article très complet sur les différentes toxicités au niveau cellulaire notamment, des agents de contrastes sur les organismes vivants. Malgré des constantes d'affinités très grandes entre l'ion Gd^{3+} et ses différents chélates, ces complexes peuvent se dissocier dans l'organisme ou dans la nature après élimination par l'organisme du patient. C'est pour cela qu'il est très important de cadrer l'utilisation et le rejet de cet ion dans la nature.

2) Méthodes de quantification

Il existe différentes méthodes de quantification du gadolinium (III) ou des complexes associés dans des matrices biologiques [55]. Parmi ces méthodes, la spectrométrie à plasma à couplage inductif est la méthode de référence. Cette méthode d'analyse peut être couplée à un spectromètre de masse ou d'émission atomique en fonction de la sélectivité recherchée. Le gadolinium et ses complexes peuvent également être analysés en chromatographie liquide à haute pression [56][57] couplée à une chromatographie à interaction hydrophile [58], en chromatographie ionique ou en électrophorèse capillaire en présence de différentes méthodes de détection (spectrométrie de masse, UV-visible, radioactivité...) [59]. La potentiométrie ou la relaxivité peuvent également être utilisées pour analyser les complexes. Toutes ces

méthodes nécessitent un matériel de laboratoire conséquent et un personnel expérimenté. L'équipe de Yon et al.[60] a récemment publié un article sur la mise au point d'un essai colorimétrique pour détecter la présence du gadolinium en solution. Ce travail ouvre la voie à l'analyse portative du Gd^{3+} .

Des travaux récents démontrent que l'utilisation du gadolinium comme agent de contraste peut avoir un impact environnemental non négligeable puisqu'il ne reste pas indéfiniment dans l'organisme des patients traités [61]. En effet, Kümmerer et Helmers [62] ont démontré que l'excrétion des agents de contrastes hospitaliers à base de gadolinium se fait sur un temps relativement long, dont la concentration varie de 350 mg de Gd^{3+}/L au premier jour, et décroît dans le temps, ne restant que 7 μg de Gd^{3+}/L dans les urines au 39^{ème} jour après injection, même s'il est considéré que plus de 95% du composé a été éliminé dans les premières 24 heures. Malheureusement, les stations de traitements des effluents hospitaliers ou d'habitation ne sont pour le moment pas en mesure de traiter ces rejets.

Il est intéressant de noter que certains travaux publiés récemment commencent à s'intéresser aux stratégies de dépollution du gadolinium sous forme complexée [63] ou sous forme libre en traitant les eaux polluées par adsorption sur charbon actif [64]. Cette stratégie pourrait être intéressante pour traiter les effluents contaminés que nous aurions identifiés avec notre capteur.

Au cours de ma thèse, j'ai travaillé sur la conception d'un capteur physique sensible à la présence de gadolinium en solution. Pour cela j'ai du tout d'abord étudier les solutions décrites dans la littérature pour détecter ou piéger le gadolinium en milieu aqueux.

3) Capture du gadolinium sous forme libre ou complexée

Hannah et al.[65] ont réalisé une revue très complète sur les différentes stratégies utilisant des complexants du gadolinium (III) accrochés à des nanoparticules d'or. L'intérêt de cette approche est de pouvoir utiliser des nanoparticules biocompatibles qui vont améliorer les performances du gadolinium (III) complexé pour l'imagerie IRM mais également l'imagerie multimodale et la médecine théranostique.

Dans la plupart des cas, c'est la forme cyclique du chélate qui est préférée du fait de son inertie cinétique et sa rigidité due à sa structure macrocyclique rigide et pré-organisée capable d'encapsuler entièrement l'ion gadolinium (III) (Figure 2).

Lehr et al.[66] ont développé deux stratégies d'accroche pour développer un capteur aux lanthanides complexé. Dans une première approche, ils ont accroché un dérivé de catécholamine sur une surface d'or. Dans une seconde approche, ils ont utilisé un dérivé

d'aniline pour modifier la surface d'or. Les surfaces ainsi modifiées sont alors capables d'interagir avec un lanthanide complexé par le biais des fonctions hydroxyles ou acides carboxyliques présentes respectivement en surface [67][68] (Figure 3). Les surfaces sont ensuite analysées par luminescence, spectroscopie infrarouge de réflexion-absorption à modulation de phase et par voltampérométrie cyclique. Cette dernière technique permet de contrôler la dissociation nucléaire des molécules complexées dans le milieu analysé. Comme pour beaucoup, la sensibilité de ces dispositifs dépend de la stabilité de la monocouche adsorbée sur surface d'or et du pH du milieu étudié.

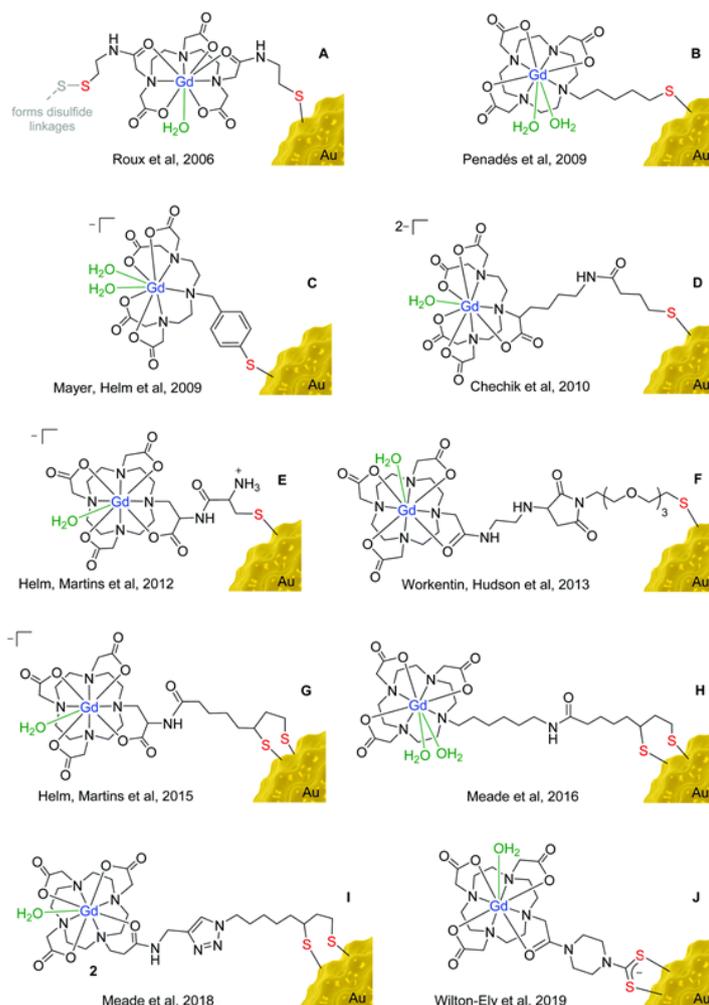


Figure 2 : Exemples de molécules de DTPA (en A, C et D) et de DOTA (en B, E, F, G, H, I et J) accrochée avec différents espacers sur des nanoparticules d'or

Une autre application de l'adsorption du DOTA sur nanoparticule d'or a été réalisée afin d'avoir un agent de contraste hybride à des fins médicales et thérapeutiques. Pour cela, M. Khan et al.[69] ont réalisé une adsorption du DOTA sur des nanoparticules d'or avec une couche de chitosane modifié au lactose pour augmenter la compatibilité avec les cellules. Les résultats en tant qu'agent de contraste sont les mêmes, les cellules absorbent très bien les

nanoparticules fonctionnalisées grâce au chitosane modifié. Par suite, cette approche pourrait être utilisée pour délivrer des médicaments directement dans les cellules.

Quelques études ont déjà été réalisées dans ce sens, notamment celle de A. J. Coughlin et al.[70] dans laquelle des nanoparticules d'or sont conjuguées au gadolinium (III) et utilisées en imagerie médicale et en thérapie photo thermique du cancer. Pour cela, ils utilisent un complexant macrocyclique qu'ils viennent accrocher sur une molécule de OPSS-PEG-SPA qui servira d'espaceur selon la Figure 4.

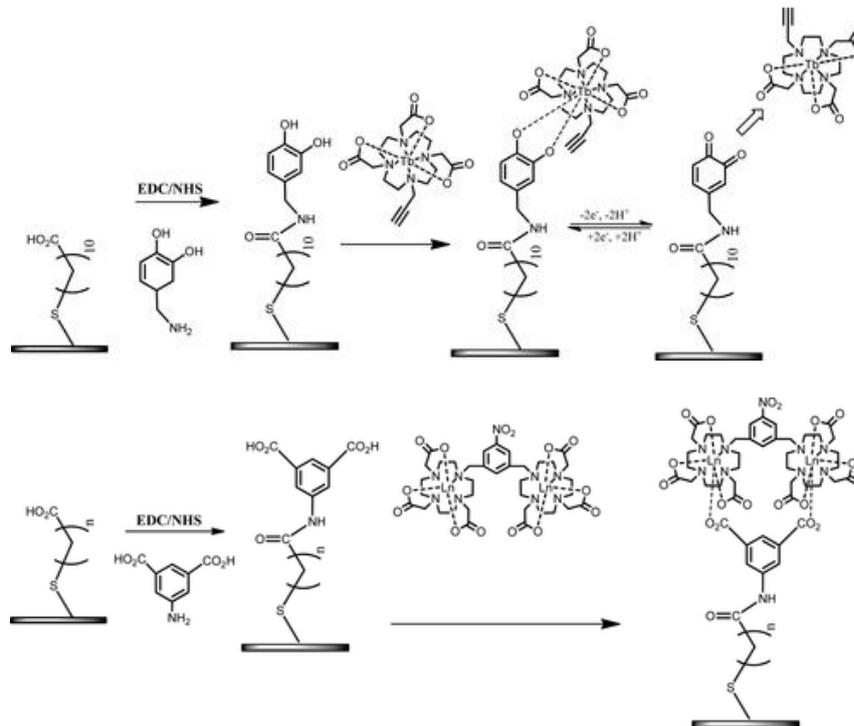


Figure 3 : Schéma des deux méthodes de détection d'un lanthanide lié au DO3A

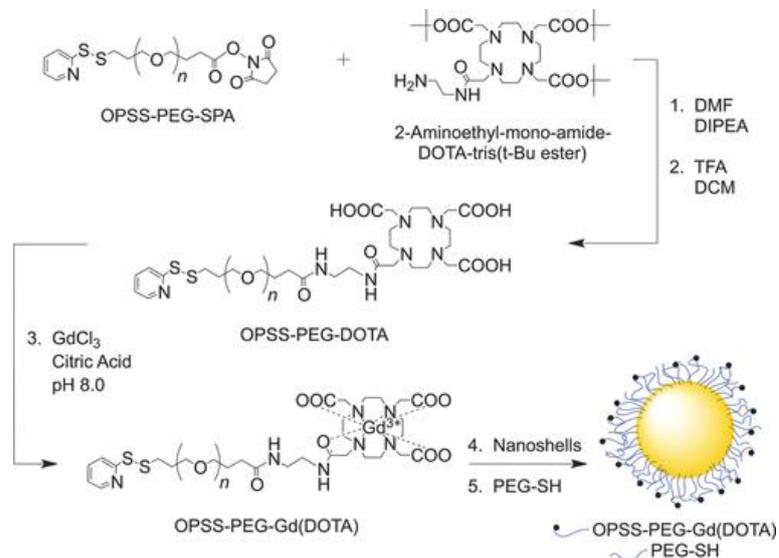


Figure 4 : Exemple d'un espaceur à base de polyéthylène glycol (PEG) entre la nanoparticule d'or et le DOTA

L'avantage de cette technique est que ce système résonne dans le proche infrarouge, ce qui permet d'améliorer la résolution des analyses allant de la longueur anatomique à l'échelle de la longueur subcellulaire, facilitant les applications pour une thérapie photo thermique guidée par imagerie. Cela permet d'avoir un diagnostic initial des lésions de tissus suspects par IRM et rayon X, puis d'utiliser l'imagerie proche infra-rouge de faible puissance pour réaliser des analyses moléculaires et statuer sur l'avancement de la maladie ou, en cas de besoin un traitement immédiat et ciblé, de conserver les tissus sains indemnes.

Dans une autre approche, L. E. Chilug et al.[71] ont synthétisé des nanoparticules d'or fonctionnalisées avec un complexe Ga-DOTA et dont l'espaceur est un peptide (Figure 5).

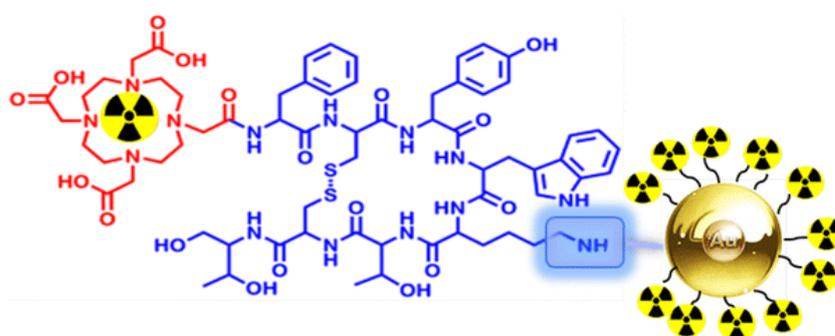


Figure 5 : Schéma d'une nanoparticule radiomarquée avec un exemple d'espaceur entre le marqueur et l'or

Les nanoparticules radiomarquées vont ensuite se fixer sur les cellules lésées, et augmenter la densité peptidique au niveau des cellules tumorales uniquement.

Les études présentées ci-dessus démontrent la possibilité d'accrocher des molécules de DOTA-modifié sur des nanoparticules d'or à des fins d'études in-vivo. Dans chacun des cas, les complexants ont été accrochés sur les espaceurs par une liaison peptidique entre le cycle et la surface d'or. Dans le cas de notre étude, l'application n'est pas à visée in-vivo, mais le principe est de créer un capteur avec une surface d'or pour détecter le gadolinium en milieu aqueux. Je me suis donc inspiré des études précédentes pour proposer une stratégie de fonctionnalisation des électrodes par le DOTA que l'on aura modifié au préalable.

4) Le capteur électrochimique

Le terme de capteur est un concept général pour tout dispositif capable de détecter une variation quantitative d'une grandeur et de convertir ce signal en un signal électrique pouvant être acquis. C'est un dispositif de détection comprenant des entités de reconnaissances (biologiques, chromophores, ligands, ...) couplées à un transducteur permettant de traduire la

formation d'un complexe formé en signal physique. Ces capteurs sont généralement utilisés en laboratoire mais des dispositifs portables ont également été développés (Figure 6).

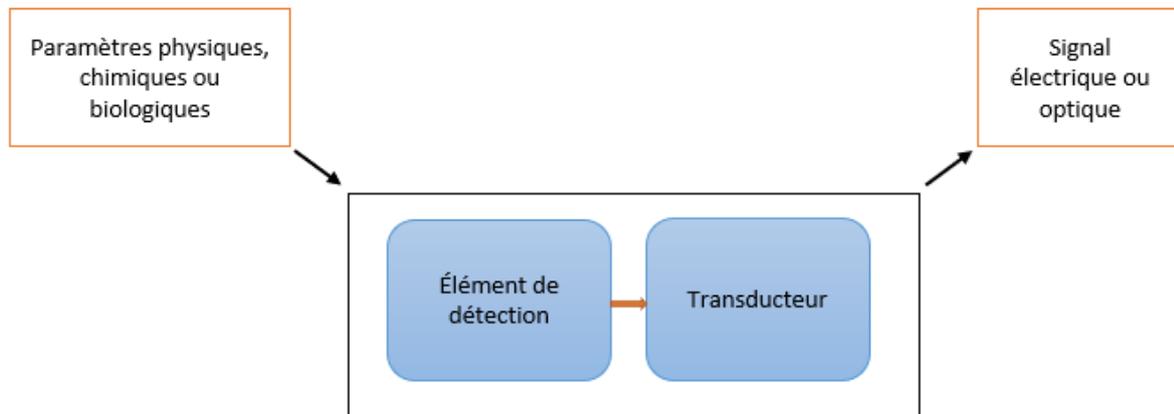


Figure 6 : Principe général d'un capteur électrochimique

Il existe 4 types de transducteurs [72] :

- ✓ Capacimétrique (hygromètre), ou thermométrique (changement de chaleur dans le milieu)
- ✓ Optique (adsorption, fluorescence, chimiluminescence, Raman, SPR...)
- ✓ Acoustique (déformation mécanique (les microbalances à quartz, piézo-électrique))
- ✓ Électrochimique (ampérométrie, potentiométrie et conductimétrie).

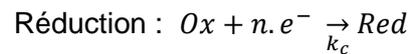
Dans le cadre de notre projet, nous nous intéresserons aux transducteurs électrochimiques. Là où les capteurs conductimétriques s'appuient sur les changements de conductivité électrique entre les électrodes (film ou matériaux massiques), les capteurs ampérométriques sont basés sur l'application d'un potentiel électrique entre les électrodes. Le capteur mesure alors la différence d'intensité électrique circulant dans le système [73]. Cette différence d'intensité électrique peut provenir d'un changement chimique à l'interface.

Tout capteur électrochimique répond à 3 règles décrites par Janata [72] :

- Le circuit doit contenir 2 électrodes minimum pour être fermé : une électrode capteur qui sert d'électrode de travail et une électrode auxiliaire pour le retour du signal.
- La cellule doit être dans les conditions d'électroneutralité.
- Il faut connaître la nature du transport de la charge électrique (électronique, ionique ou mixte).

Lors de l'analyse, le mécanisme qui intervient est un transfert d'électrons à travers une interface : électrode (conducteur électronique) / électrolyte (conducteur ionique), qui se fait à

chaque utilisation du transducteur. C'est une réaction électrochimique. Et cette dernière peut se faire dans deux sens :



avec k_a , la constante cinétique anodique et k_c , la constante cinétique cathodique, n , nombre d'électrons échangés.

La performance du capteur est dépendante du transfert d'électrons dans le milieu et on peut la décrire grâce à la loi de Faraday sous la forme :

$$m = \frac{Q.M}{n.e^{-}.F} \quad (1)$$

avec F , constante de Faraday (96485 C.mol^{-1}), M la masse molaire de la substance présente à la surface du matériau (g/mol), et m , sa masse en gramme.

Dans le cas d'un changement de concentration par suite du passage du courant, la loi de Faraday est exprimée ainsi :

$$C = \frac{Q}{n.F.V_{cell}} \quad (2)$$

avec C , la concentration molaire (mol/L) et V_{cell} , le volume de la cellule (L).

Cette relation n'est valable que si la totalité de la cellule électrochimique est concernée par l'expérience comme dans le cas d'électrolyse ou de couche mince. Dans la plupart des cas, dont le nôtre, les concentrations aux électrodes sont à considérer avec des relations plus complexes puisqu'il va y avoir un effet de diffusion des concentrations en oxydant et en réducteur à proximité des électrodes en rapport avec l'intensité dans le système.

Les oxydants (Ox) et réducteurs (Red) sont des agents de transfert dits électroactifs. Suivant la réaction électrochimique, il peut y avoir un changement d'atomicité du réactif ou alors un simple transfert d'électrons. En revanche, il faut prendre en compte l'intervention des espèces auxiliaires (protons ou complexants) lors de la réaction électrochimique, pouvant entraîner un changement d'état de celui-ci, voir un changement de phase (de liquide à gazeux par exemple). Dans le sens de la réduction, il peut y avoir dépôt de métal sur le support de l'électrode. Dans le sens de l'oxydation, il peut y avoir un phénomène d'érosion à la surface de l'électrode appelé dissolution anodique.

En laboratoire, les mesures électrochimiques s'effectuent généralement dans des cellules électrochimiques à l'aide d'un montage à 3 électrodes comme le montre la Figure 7.

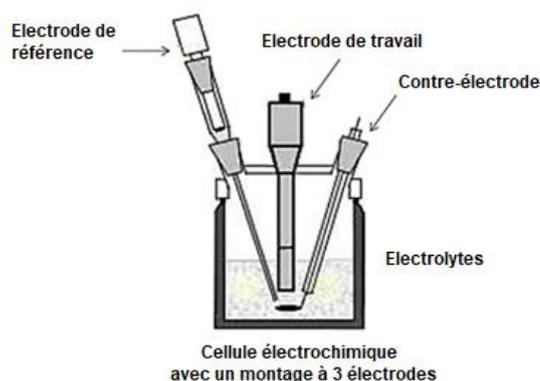


Figure 7 : Exemple de cellule électrochimique à 3 électrodes [74]

Ce dispositif est celui utilisé actuellement au sein de l'équipe de chimie bio organique ébroïcienne (laboratoire de Chimie Organique, Bio organique : Réactivité et Analyse, UMR-CNRS 6014) pour caractériser les modifications de surface d'or. Ce dispositif n'est pas utilisable hors du laboratoire. Il est donc nécessaire de prélever sur le terrain l'échantillon à analyser afin de le ramener au laboratoire pour analyse. De plus, les analyses requièrent des conditions opératoires particulières telles qu'un électrolyte organique ou aqueux sous atmosphère inerte. Le développement des systèmes d'analyses miniaturisés (transistors) permet d'envisager des analyses portatives, plus sensibles et plus rapides.

En revanche, il faut faire attention. Étant donné que les réactions chimiques sont généralement détectées à courte distance de la surface de l'électrode, le choix de ces électrodes est crucial. Il faut prendre en compte le choix du matériau qui sera utilisé, ainsi que la molécule qui viendra modifier la surface et qui influencera la sensibilité du matériau.

Dans le cadre de notre projet, nous nous concentrerons sur les transducteurs électrochimiques organiques puisque le but est de modifier la surface de notre matériau avec une molécule organique. Il en existe différents types.

Le premier type de transducteur abordé est le résistor organique. C'est le dispositif le plus simple qui consiste en une couche de semi-conducteur déposée entre deux électrodes. Sa caractéristique courant-tension est linéaire et suit la loi d'ohm $U = R \cdot I$ avec U la tension, I , le courant et R la résistance du matériau sensible, indépendant de la tension appliquée. Dans le cas où le résistor de type p est mis au contact d'un gaz oxydant (ozone (O_3), dioxyde d'azote (NO_2), ...), sa conductivité va augmenter, le gaz joue un rôle de dopant et augmente la densité de porteurs p en arrachant les électrons à l'interface entre l'air et le semi-conducteur. Dans le cas où le gaz analysé est un gaz donneur d'électrons (ammoniac (NH_3), monoxyde de carbone (CO)...), la conductivité du matériau va diminuer par transfert d'électrons entre le gaz et le semi-conducteur. Pour la détection d'espèces ne présentant pas de réaction d'oxydo-

réduction, c'est la différence de mobilité μ dans le milieu qui est utilisée pour voir les changements. L'avantage des résistors organiques provient de leur simplicité de réalisation et de mise en œuvre. En revanche, ils ont l'inconvénient d'être peu spécifiques à un ion en particulier.

Il est possible aussi de voir apparaître des transducteurs à jonction comme les diodes de Schottky qui utilisent une jonction métal-semi-conducteur, ou comme les hétérojonctions p-n qui utilisent le principe de la mise en contact de deux matériaux pour créer un champ. Dans le cas d'une diode de Schottky, la mise en contact entre le métal et le semi-conducteur, à l'équilibre thermodynamique, va permettre aux électrons libres contenus dans la bande de conduction du semi-conducteur de migrer dans le métal jusqu'à ce que les niveaux de Fermi de ces deux matériaux soient alignés. Il apparaîtra une zone de déplétion chargée de manière positive par la présence de cations fixes issus du semi-conducteur qui ne sont plus compensés par les électrons libres. Grâce à cette zone, dans le cas d'une polarisation positive, la barrière de potentiel susceptible d'atténuer le transfert de charges est inexistante et le courant circule librement dans le transducteur. Dans le cas d'une polarisation négative, la bande de conduction du matériau est abaissée et la barrière d'énergie s'opposant à la diffusion des électrons augmente. L'avantage de ces diodes est leur seuil de tension très bas, et leur temps de commutation très court. L'inconvénient majeur est leur plage de température réduite, et le fait qu'en courant inverse, la tension de claquage est plus faible, et le courant de polarisation plus élevé. Dans le cas d'un transducteur à jonction p-n en inorganique, ce sont deux parties d'une zone d'un cristal où le dopage varie brusquement. Dans le cas d'un dispositif organique, ce sont deux matériaux moléculaires différents qui sont mis en contact. L'un est de type p, donc possédant une densité de porteur de charges libres majoritaires (majoritairement des trous, notés h^+), et l'autre est de type n avec une densité de porteurs de charges électroniques majoritaires (majoritairement des électrons dans le milieu, noté e^-). De fait, à l'équilibre thermodynamique, les porteurs de charges majoritaires des deux matériaux diffusent et se recombinent afin de former une zone de déplétion de chaque côté de l'hétérojonction, dans laquelle se trouvent des charges fixes. L'avantage de cette technique se situe dans la possibilité d'adapter la densité de porteurs de charges en adaptant les deux matériaux. Le problème majeur réside dans le fait que les diode p-n en général sont recouvertes par des électrodes et ne laissent donc que peu de surface disponible pour réagir avec le milieu. De plus, il est compliqué d'utiliser ces systèmes pour adsorber une molécule complexante pour une utilisation dans un milieu aqueux.

La troisième possibilité est l'utilisation d'une hétérojonction MSDI (*Molecular Semiconductor-Doped-Insulator*). Ce dispositif, créé par le Pr Bouvet [75] repose sur le côté bicouche des transducteurs conductimétriques. Le matériau se décompose de la manière suivante : une première couche déposée sur les contacts interdigités d'un matériau

moléculaire très peu conducteur (ou isolant dopé), et une deuxième couche d'un semi-conducteur très conducteur est déposée par-dessus. Mais pour le moment, ces transducteurs sont principalement utilisés en détection des gaz (Figure 8).

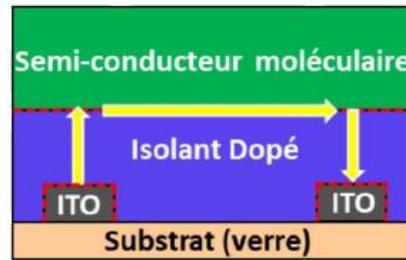


Figure 8 : Schéma du principe de fonctionnement d'un transducteur MSDI pour la détection de gaz (thèse Micka)

Le dernier transducteur est celui qui est utilisé dans cette étude. Il s'agit d'un transistor à effet de champ (*Field-Effect Transistor*). Celui-ci est basé sur le principe de résistance variable. Ce sont des dispositifs semi-conducteurs composés de 3 électrodes actives (source, grille, drain) permettant de contrôler le courant (ou champ électrique) sur une électrode de sortie (collecteur ou drain) à partir d'une électrode émettrice d'entrée (émetteur ou source) par rapport à une référence (grille). Le courant est mesuré entre la source et le drain et est modulé par la grille. Le courant circule à travers un canal dans lequel on accumule les charges (canal de transistor) qui connecte la source et le drain selon la relation :

$$I_{DS} = g \cdot U_{DS} \quad (3)$$

avec I_{DS} , le courant source-drain, U_{DS} , la tension source-drain et g , la conductance du canal modulé par un champ électrique transversal produit par la grille.

Les transistors à effet de champ fonctionnent selon deux modes :

- ✓ $V < V_{GS} < 0$: Lorsque V_{GS} est inférieur au potentiel de seuil ; on dit que le nombre de porteurs de charge majoritaire positif diminue, on parle de déplétion, et I_{DS} diminue. Le transistor est dans un état OFF.
- ✓ $V_{GS} \geq V$: Lorsque V_{GS} augmente, le nombre de porteurs de charge majoritaire positif s'accumule dans le canal, et I_{DS} augmente. Ici le transistor passe donc dans un état allumé, appelé état ON.

L'utilisation d'un transistor à effet de champ est très intéressante [76] car il est possible d'assimiler le champ électrique des molécules accrochées à la grille comme étant celui généré par une tension à la grille. De fait, le courant entre le drain et la source varie selon 2 régimes :

- Soit $V_{DS} < (V_{GS}-V)$, dans ce cas, c'est une distribution graduelle des charges qui se forment dans le canal et donc le transistor suit un régime linéaire selon la formule :

$$I_{DS} = \frac{W}{L_c} \cdot \mu \cdot C_i \cdot (V_{GS} - V) \cdot V_{DS} \quad (4)$$

avec W , la profondeur du canal, L_c , la longueur du canal (m), μ , la mobilité des électrons dans le canal (en $\text{cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$), C_i , la Capacité de la grille par unité d'aire ($\mu\text{F} \cdot \text{cm}^{-2}$) et V , la tension de seuil (V).

- Soit $V_{DS} > (V_{GS} - V)$, alors il y aura une zone de saturation et le transistor suit un régime selon la formule :

$$I_{DS} = \frac{W}{2 \cdot L_c} \cdot \mu \cdot C_i \cdot (V_{GS} - V)^2 \quad (5)$$

Lors des caractérisations électriques, il est donc important de comprendre le fonctionnement du transistor à effet de champ, afin d'avoir la bonne interprétation des résultats et ajuster au besoin.

La compréhension du fonctionnement d'un transistor permet par la suite de pouvoir l'adapter au besoin du projet en cours de sorte à en exploiter tout le potentiel. Lors de l'élaboration d'un capteur, ce sont différentes parties qu'il faut prendre en compte dans leur intégralité et ne pas négliger si l'on veut avoir un capteur opérationnel pour son application. Dans le cas de capteurs ioniques, le choix du transistor et de son semi-conducteur est très important en termes de sensibilité. La sélection de la méthode de greffage du ligand sur électrode d'or est aussi très importante si l'on considère le passage du courant entre l'électrode et le drain, qui nous permet de détecter le cation en solution. Si la couche de ligands déposée est trop épaisse, l'échange ne se fera que très peu et la détection sera médiocre, et si la couche déposée n'est pas assez conséquente, les résultats seront faussés par les échanges entre l'électrode nue et le milieu extérieur. Le capteur se réalise en 2 parties : la partie transistor d'or dont la surface est modifiée selon les besoins du projet et une électrode d'or qui vient au-dessus pour faire office de référence.

Sur le canal, il est possible de déposer soit un semi-conducteur organique [77] soit un semi-conducteur métallique. Les transistors organiques (OFET) possèdent une bonne sensibilité mais une durée de vie limitée, une reproductibilité insuffisante et des seuils de potentiel à ne pas dépasser. Ils peuvent être préparés avec différents polymères conducteurs tels que le poly[2,5-(2-octyldodecyl)-3,6-diketopyrrolopyrrole-alt-5,5-(2,5-di(thien-2-yl)thieno[3,2-b]thiophene)] (DPP-DTT) [78], ou le poly([2,5-bis(3-hexadecylthiophen-2-yl)thieno[3,2-b]thiophene]) (pBTTT) utilisé dans l'étude de A. Tibadi et al.[79]

Dans le cas des transistors avec dépôt de molécules inorganiques, le champ des possibilités augmente car la reproductibilité des dépôts peut être améliorée de différentes manières. Dans l'article de T. Manku et A. Nathan [80], ils utilisent un semi-conducteur

métallique à base d'oxyde de silice-germanium (Si-Ge) et en décrivent les propriétés en termes de mobilité effective des milieux utilisés.

L'oxyde de graphène réduit à la surface du transistor décrit par S. Vasilijev et al.[81] peut également être utilisé à cause de ses propriétés de transport de charge. Ce semi-conducteur est aussi utilisé par S. Demuru et al.[82] afin de réaliser un transistor électrochimique capable de détecter le glucose contenu dans un milieu aqueux. En règle générale, le semi-conducteur d'oxyde de graphène réduit est très utile car il a une résistance au transfert de charge qui est bien moins élevée à l'interface électrolyte-transistor.

Dans ce projet nous avons choisi de travailler avec de l'oxyde de graphène réduit (rGoFET)[83], qui est un matériau ambipolaire : il est possible de l'utiliser en tant que matériau de type n ou de type p selon les besoins. C'est aussi un semi-conducteur utilisé au laboratoire ITODYS dans plusieurs de leurs projets.

Dans le cas des transistors à effets de champ, il existe 3 configurations possibles selon la position de la grille sur le transducteur, soit au-dessus (*top-gate*) soit en dessous du transducteur (*bottom-gate*), soit mixte (Figure 9).

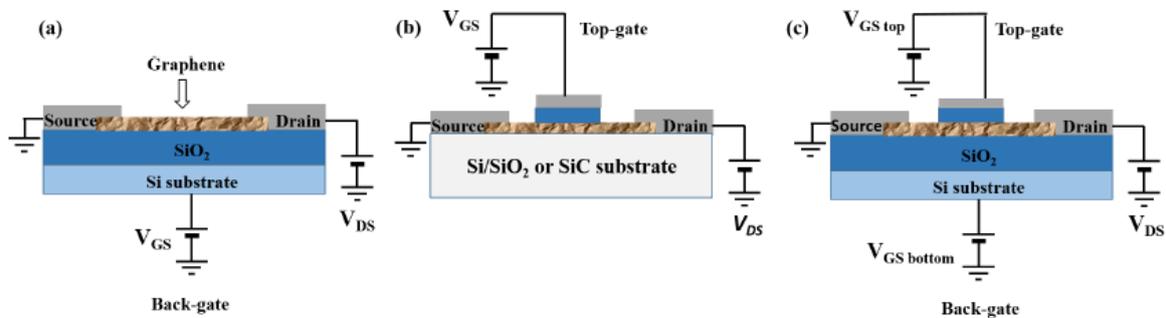


Figure 9 : Schémas des configurations possibles de la grille dans le cas d'un transistor avec dépôt de graphène : (a) *bottom-gate*, (b) *top-gate*, (c) *mixte*.

La première configuration repose sur le fait que l'ensemble du système est polarisé, l'épaisseur du substrat de Si est de 90 à 300 nm en général. En raison de l'épaisseur importante du substrat et de sa faible permittivité diélectrique, la tension de grille à appliquer est très importante (> 10 V) pour polariser le graphène, ce qui engendre l'apparition d'un courant de grille de fuite. Vu que l'ensemble du substrat est polarisé, en cas de contamination, cela engendrera une augmentation du courant de grille de fuite, qui masquera le courant de drain du système gênant l'acquisition du signal.

La deuxième configuration a été utilisée pour la première fois par Lemme et al.[84] en 2007 et repose sur le contact physique entre une grille et le graphène. Les mobilités des porteurs de charges étant moins grandes, il en a été déduit que cette proximité de la grille réduit la mobilité des trous dans le cas d'un matériau de type p ou des électrons dans le cas d'un matériau de type n. La raison la plus probable provient de la diminution du chevauchement des orbitales π dans le semi-conducteur [85].

La troisième configuration repose sur l'utilisation d'une grille au-dessus et une grille en-dessous du transistor[86]. Ainsi, Huard et al.[87] ont rapporté avoir utilisé un placement mixte de grille autour du transistor avec : une grille en PMMA au-dessus et une grille en silice en-dessous. La grille en-dessous polarise bien le graphène et permet les analyses, tandis que celle du dessus polarise le dessus du transducteur, donnant donc l'apparition d'un courant de fuite en cas de contamination.

Une quatrième configuration est envisagée avec les EG-GFET (*Electrolyte-Gated-Graphène Field Effect Transistor*). Elle sera très utilisée dans cette thèse. Cette conformation permet de faire des analyses en milieu liquide, ce qui permet de séparer le graphène et la grille par un électrolyte assurant la liaison entre les deux. L'électrolyte ici présent va jouer le rôle du diélectrique des 3 configurations précédentes. Lorsque le potentiel est appliqué sur la grille, le graphène se retrouve polarisé par le biais de capacités interfaciales. Le modèle d'Helmholtz décrit le comportement de la charge pendant le processus de polarisation. Lorsqu'un potentiel positif est appliqué à la grille, l'accumulation de charges négatives provenant de la couche diffuse aura lieu à la surface de la grille, formant la couche dite de Helmholtz et inversement sur la couche de graphène qui aura une accumulation de charges positives (Figure 10).

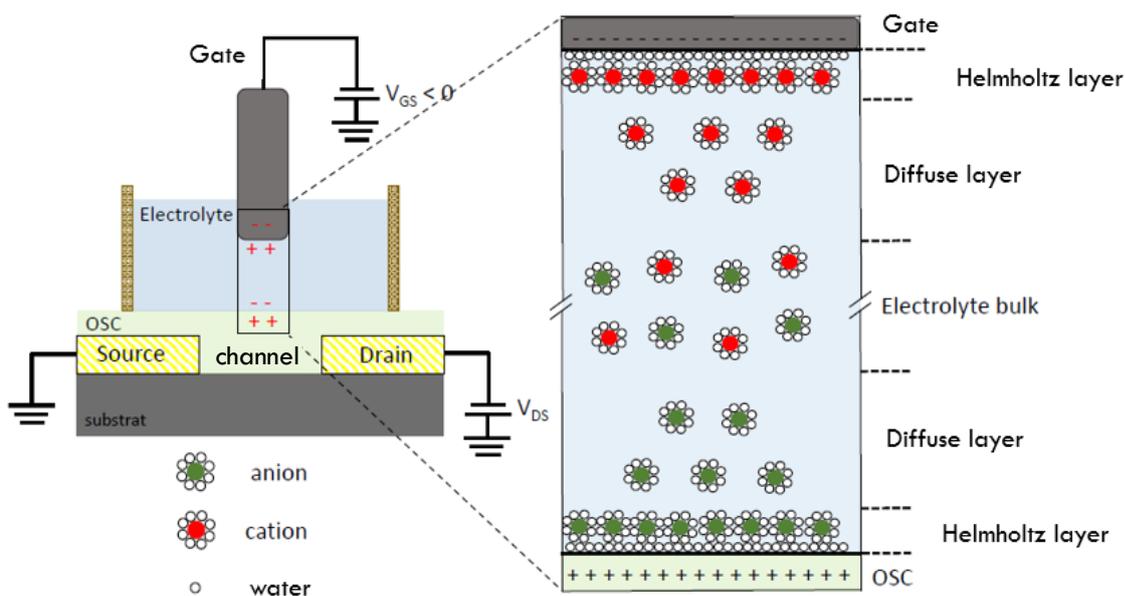


Figure 10 : Schéma explicatif d'un EG-GFET entre la grille et le canal

On parlera alors de double couche électrique, une à l'interface grille/électrolyte et l'autre à l'interface électrolyte/graphène. Dans ce cas, la capacitance entre la grille et le graphène, que l'on appellera capacitance de double-couche prend en compte les capacitances des deux interfaces et se calcule selon l'équation :

$$\frac{1}{C_{DC}} = \frac{1}{C_{Grille/Electrolyte}} + \frac{1}{C_{Electrolyte/Graphène}} \quad (6)$$

avec C_{DC} , la Capacitance de double-couche, $C_{Grille/Electrolyte}$, la Capacitance entre la grille et l'électrolyte et $C_{Electrolyte/Graphène}$, la Capacitance entre l'électrolyte et le graphène.

La taille de la double-couche est définie par la distance entre l'ion ciblé et le métal (soit l'électrode, soit le semi-conducteur). Cette valeur peut être reliée à la capacitance de la double couche par la relation :

$$C_{DC} = \frac{\varepsilon}{d} \quad (7)$$

avec d , l'épaisseur de la double couche d'Helmholtz, et ε , la permittivité dans l'électrolyte.

Il est important de voir que la capacitance double couche ne dépend pas de la tension appliquée à la grille. La chute de tension aux interfaces grille/électrolyte et électrolyte/graphène sera plus importante que celle de la diffusion dans l'électrolyte, que l'on négligera (Figure 11).

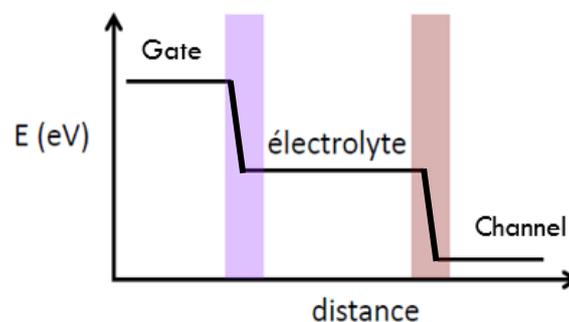


Figure 11 : Schéma explicatif de la double couche de Helmholtz au sein du système

Tout cela amène à une courbe caractéristique de transfert dont le potentiel de source appliqué ne varie pas au-delà de 1,32V (Figure 12) afin de rester dans le domaine de stabilité électrochimique de l'eau, qui s'électrolyse au-delà de cette valeur aux électrodes. Le graphène réduit s'oxyde et la couche perd ses propriétés intrinsèques pour avoir un surplus d'électrons à sa surface, ce qui change la réponse en cas d'analyses.

Dans le cas général des transistors à effets de champ, le transistor passera en mode OFF ou en mode ON lorsque la tension de seuil sera passée. Dans le cas du semi-conducteur d'oxyde de graphène, ces modes n'existent pas. En effet, le graphène est un semi-conducteur

ambipolaire, c'est-à-dire qu'en dessous de la tension de seuil, la couche sera parsemée de trous. Dans ce cas, c'est le manque d'électrons qui va créer le champ électrique. En revanche, au-dessus de la tension de seuil appelée potentiel de Dirac, la couche de graphène va se charger en électrons et c'est leur déplacement qui va créer le champ électrique pour rendre le matériau conducteur.

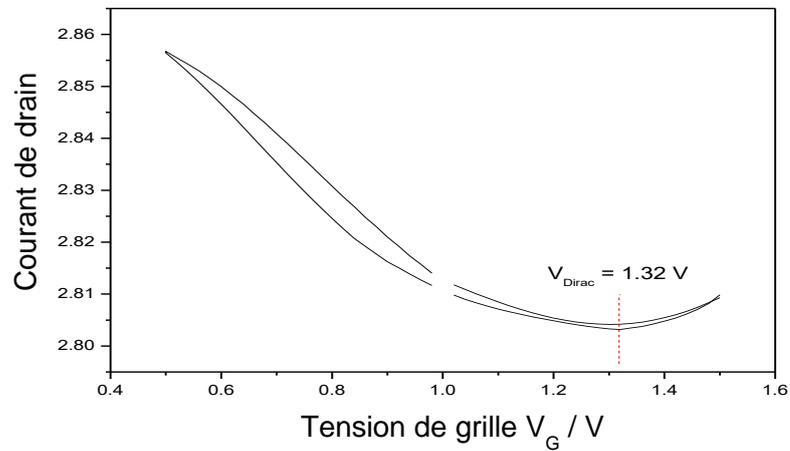


Figure 12 : Courbe de transfert à tension de drain fixe ($V_D = 0,9\text{V}$) dans le cas d'un EGGFET

Les EGGFET possèdent ainsi une capacitance sur la grille 1000 fois plus importante que les systèmes classiques. Ces systèmes sont ainsi très sensibles et deux interfaces électrochimiques (semi-conducteur (OSC)/électrolyte ou grille/électrolyte) peuvent être utilisées pour la mesure. Pour obtenir une sélectivité particulière, il est possible de modifier chimiquement les électrodes (grille ou semi-conducteur) avec des ligands spécifiques.

Avec les paramètres énoncés ci-dessus, notre projet prendra de la forme de la Figure 13 avec une grille en or.

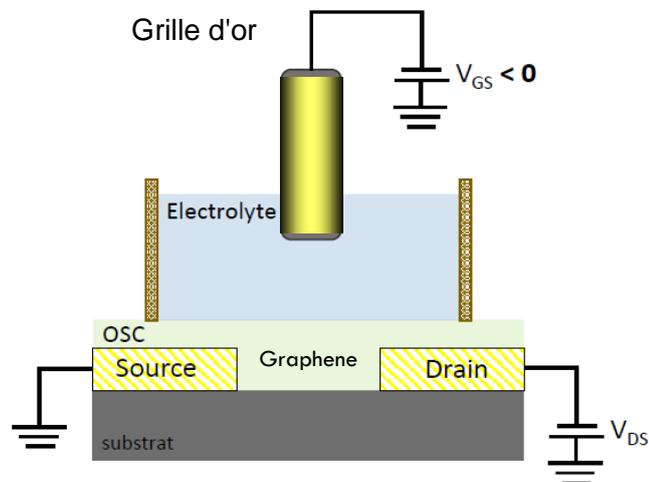


Figure 13 : Représentation schématique d'un système EG-GFET

Pour le canal, nous avons choisi de travailler avec un oxyde de graphène qui a l'avantage d'être dispersible dans des solvants comme l'eau ultrapure. Cet oxyde de graphène réduit est obtenu par électroréduction (chronoampérométrie) du graphène, après avoir été déposé à la surface de l'électrode par *drop casting* ou par impression. Cela permet de faire un contrôle de la quantité de charge afin que celle-ci soit la même pour chaque transistor et ainsi de contrôler le procédé de réduction du graphène oxydé pour chaque transistor. Cela permet aussi de contrôler la position du potentiel de Dirac dans la branche choisie.

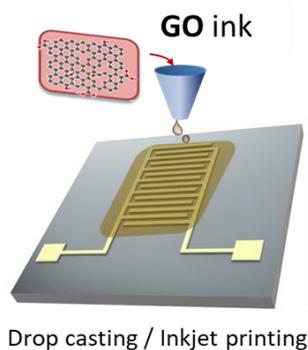


Figure 14 : Représentation du drop casting de l'oxyde de graphène sur une électrode d'or

La méthode de dépôt par drop casting, c'est-à-dire par dépôt de goutte sur la surface, ne nécessite pas d'appareillage, ni de traitement supplémentaire de la part de la solution préparée précédemment. Le dépôt de la goutte se fait sur le transistor, puis après quelques temps d'attente, l'eau s'évapore pour ne laisser que l'oxyde de graphène sur la surface.

Après avoir déposé cette encre d'oxyde de graphène, il n'est pas encore possible d'utiliser le transistor en l'état. Le graphène oxydé est un matériau isolant. C'est dans cette optique que le dépôt de graphène est réduit par chronoampérométrie, lui conférant ainsi cette propriété conductrice que l'on va utiliser par la suite.

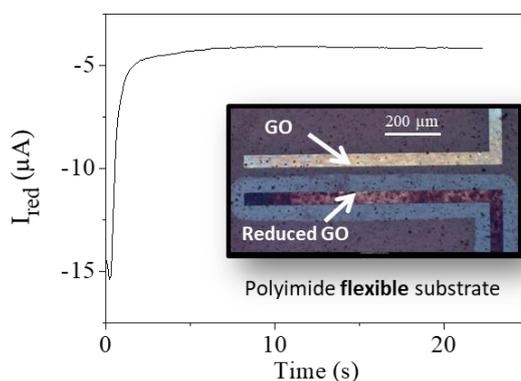


Figure 15 : Chronoampérométrie à -1.3 V vs Ag/AgCl dans un tampon PBS à $0,1\text{ mol.L}^{-1}$ pendant 10 secondes, avec une électrode d'or comme électrode de travail, une grille d'acier inoxydable en contre-électrode et une électrode de référence en Ag/AgCl à 3 mol.L^{-1}

La réaction se passant à la surface du matériau lors de la réduction est celle de la Figure 16.

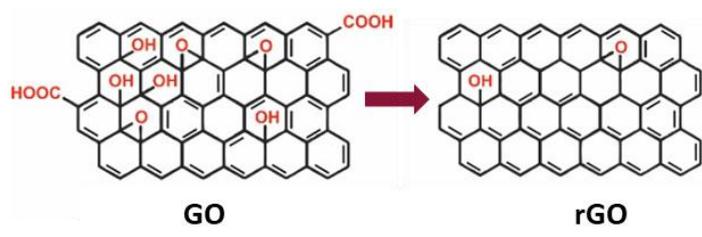


Figure 16 : Équation de réduction de l'oxyde de graphène [88]

La réduction est finie lorsque l'on passe d'une surface claire, à une surface de transistor de couleur foncée et que le courant de la chronoampérométrie est stable aux alentours de $-5 \mu\text{A}$. Dans l'idéale, il faudrait que cette valeur soit de 0 A , mais il reste toujours du graphène oxydé non réduit, ce qui permet d'avoir des électrons à la surface pour le passage du courant. Cela est aussi dû à un courant résiduel qui vient réduire l' O_2 dissout à l'électrode. Cependant, il faut prendre certaines précautions car si la réduction n'est pas suffisante la surface ne sera pas assez polarisée et le courant aura des difficultés à être détecté dans le milieu. En revanche, si la réduction est trop forte, cela va induire une résistance supplémentaire proportionnelle à la réduction du graphène oxydé sur le matériau et les points de Dirac associés lors des courbes de transferts seront beaucoup plus décalés vers des potentiels élevés et donc trop proches du potentiel d'oxydation du graphène, ce qui peut altérer la stabilité du dépôt lors des analyses.

En l'état actuel, et pour notre projet, le transistor n'est pas sélectif du gadolinium. Il faut donc rendre le transistor sensible à l'ion d'intérêt et pour cela, les molécules complexantes synthétisées dans cette thèse seront greffées sur la grille en or par le biais d'un espaceur hétérobifonctionnel.

5) L'électrode d'or

Comme vue précédemment, le capteur est composé d'un transistor et d'une électrode d'or qui sera fonctionnalisée. C'est donc sur cette surface fonctionnalisée que nous détecterons les espèces en solution.

Les surfaces d'or sont très utilisées dans le domaine des capteurs, biocapteurs car ce matériau possède des propriétés physico-chimiques très intéressantes : bonne conductivité

du courant, forte réflectivité (microscope optique,...), forte résistance à l'oxydation....[89][90][91]

Certaines fonctions chimiques telles que les thiols sont particulièrement affines pour l'or. Des molécules d'intérêt porteuses de cette fonction sont donc faciles à adsorber sur la surface d'or. Dans le développement des capteurs, il est très important de maîtriser l'immobilisation des molécules sur les supports, car c'est ce qui va déterminer la sensibilité du dispositif. La sensibilité sera d'autant plus grande que les molécules seront assemblées en monocouches serrées et bien organisées, ne laissant donc que peu d'espace pour des interactions avec le milieu électrolytique.

Il existe une grande variété de possibilité de greffages physico-chimiques de molécules organiques sur les surfaces des capteurs, mais celle qui reste la plus utilisée est la méthode d'autoassemblage de monocouches (SAM) de molécules difonctionnelles sur lesquels seront greffées les molécules d'intérêt. La méthode de monocouche auto-assemblées est très utile car elle permet de créer une couche compacte et organisée à la surface du substrat sans apport d'énergie extérieure. Idéalement, la molécule à coupler sur la molécule immobilisée ne doit pas modifier l'organisation de la monocouche.

Sur les monocouches auto-assemblées, il existe 3 parties importantes (Figure 17) :

- Le groupement d'accroche qui est au contact de la surface d'or. Celui-ci permet de former une liaison robuste et stable avec le matériau.
- Le groupement d'organisation qui est dans la plupart des cas une chaîne alkyle ou en polyéthylène glycol et qui permet aux molécules de s'organiser entre elles par interactions de faibles énergies.
- Le groupement terminal qui va apporter une nouvelle fonction à la surface, de nouvelles propriétés intrinsèques pour les analyses ou pour amorcer une phase d'accroche avec une autre molécule, souvent plus volumineuse et qui ne pourrait pas d'elle-même réussir à s'assembler sur une surface de manière organisée.

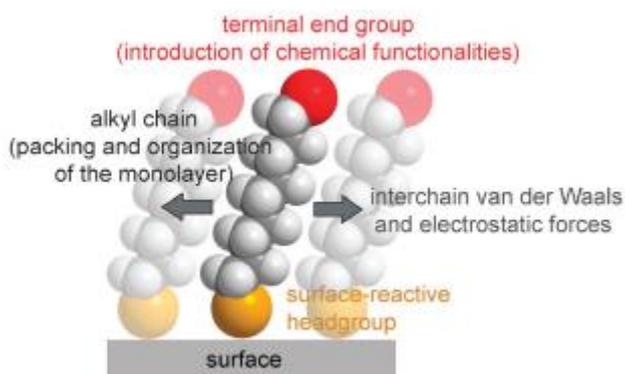


Figure 17 : Description du montage d'une molécule d'une SAM [92]

Grâce à cet agencement de molécule, il est plus facile de réaliser une adsorption organisée pour la monocouche, comme le montre la Figure 18 :

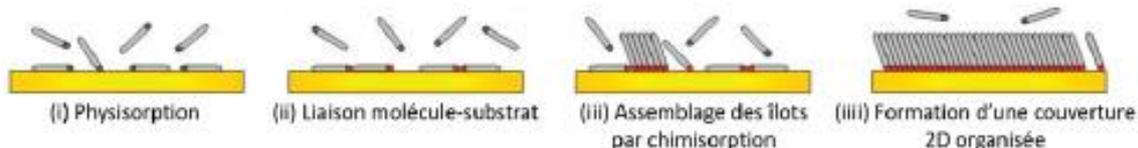


Figure 18 : Assemblage des molécules selon la méthode de monocouches auto-assemblées[93]

Selon les besoins ou les molécules présentes en laboratoire, il existe 4 méthodes pour assembler des monocouches sur surface :

- La silanisation qui est une méthode mise au point par E.P. Plueddemann [94]. Elle permet à des groupements organosilanes de s'assembler en une monocouche sur un substrat. Cette fonctionnalisation se fait en plusieurs étapes, soit l'hydrolyse d'un ou plusieurs groupements alcoxy du silane, puis l'adsorption de ses groupements sur les surfaces par physisorption/condensation sur les liaisons hydrogènes et enfin une condensation horizontale du silane sur la surface pour obtenir une monocouche chimisorbée en Si-O de la surface du substrat.
- L'hydrosilylation [95]. Cette méthode permet de former une couche autoassemblée contenant un groupement insaturé capable de venir s'adsorber sur une surface contenant un hydrogénosilane Si-H. Deux méthodes sont possibles. Soit par irradiation UV ou chauffage de la surface du substrat, ce qui induira un radical qui réagira avec le composé insaturé.
- La modification covalente par sels d'aryldiazonium [92]. Cette méthode utilise la fonction radicalaire comme précurseur. Très peu de diazonium sont commerciaux, en revanche ils sont facilement synthétisables. Des travaux récents ont démontré que ces sels de diazonium pouvaient se greffer sur des surfaces polymériques, semi-conductrices ou conductrices. Le radical peut être induit par réduction électrochimique, réduction chimique à l'aide d'un réducteur en solution, de la fonction diazonium. Le radical va ensuite former des liaisons covalentes avec la surface. L'inconvénient de cette méthode est que le radical benzénique est très réactif et donc une monocouche stricte est difficile à obtenir.
- La modification par alcanethiols et organosulfures [96]. Cette méthode se base sur l'adsorption moléculaire entre la fonction thiol de la molécule à immobiliser et la réactivité du substrat (argent, cuivre, platine ou or). Cette méthode a largement été décrite dans les travaux de Nuzzo et Allara [97]

Chaque méthode possède ses avantages et ses inconvénients, ce qui permet d'avoir un large panel de possibilité en ce qui concerne la fonctionnalisation des surfaces d'or et les molécules organiques souhaitées à la surface.

Pour coupler une molécule d'intérêt sur ces surfaces d'or fonctionnalisées, il faut que le groupement terminal en surface possède une fonction compatible avec les groupements fonctionnels de la molécule. Le couplage de la molécule d'intérêt par chimie click est possible à condition que l'un des partenaires possède un groupement azoture et que l'autre partenaire possède un alcyne terminal. La technique de la chimie click est utile car elle permet de pouvoir adapter les macromolécules sur différents supports sans changer entièrement la fonctionnalisation de la surface. En effet, comme vu précédemment, il est possible d'adapter les SAM sur différents supports et c'est le groupement terminal qui donne ses nouvelles propriétés aux matériaux. Donc, avec une seule macromolécule possédant une fonction alcyne, il est possible de modifier différents substrats.

La chimie click est une méthode de greffage comportant de nombreux avantages. Les conditions expérimentales sont simples, les réactifs sont facilement disponibles, la purification est simple, les produits sont stables et les sous-produits inoffensifs. De plus, les solvants sont facilement éliminables, le rendement élevé et il est possible d'avoir une stéréospécificité suivant la réaction suivie, la cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen qui fait deux stéréomères [98] ou la cycloaddition azoture-alcyne 1,3 dipolaire catalysée au cuivre [99][100][101].

Comme dit précédemment, les molécules synthétisées doivent être assemblées sur la surface d'or, d'abord en adsorbant le composé hétérobifonctionnel grâce à sa fonction thiol. La partie DO3A-alcyne sera assemblée sur la surface par chimie click.

Deux voies de réactions sont possibles, la réaction de cycloaddition de Huisgen 1,3 dipolaire pour laquelle il faut aussi chauffer le mélange (voie 1) et la réaction de cycloaddition alcyne-azoture catalysée par le cuivre (I) (CuAAC) (voie 2) ou par d'autres métaux comme le Ruthénium [102] ou l'Iridium [103]. Sharpless est le premier à proposer dès 2001 le concept de « Chimie click » en décrivant des réactions de couplages chimiques entre deux molécules réactives pouvant facilement créer de nouveaux composés[104].

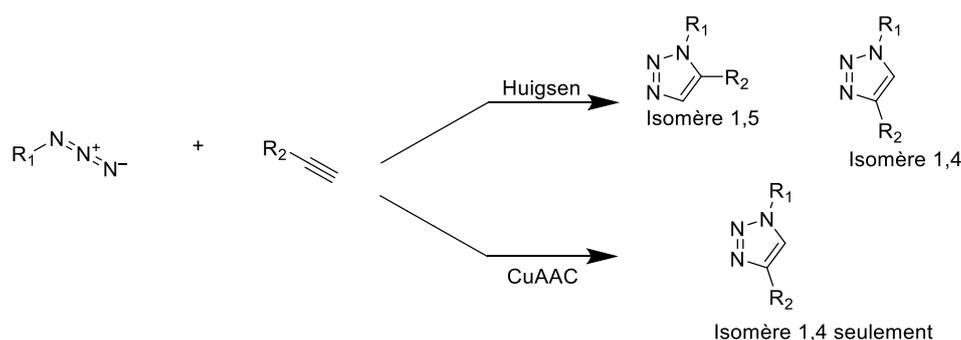


Figure 19 : Schéma des deux réactions possibles pour une chimie click

Comme le montre la Figure 19, la réaction de cycloaddition de Huisen 1,3 dipolaire va utiliser une activation thermique comme catalyseur de réaction et donner un mélange racémique en fin de réaction, après quelques heures voire quelques jours de réaction.

La réaction de cycloaddition catalysée par le cuivre est très utile dans les cas où l'on veut un mélange avec un isomère unique. L'avantage de cette méthode développée par Sharpless [100] et Médal [99] est l'accélération de la vitesse de réaction d'un facteur 10^6 , et la formation d'un isomère unique 1,4 à température ambiante. La réaction, une fois mise en route, est immédiate et ne nécessite aucun apport énergétique ou catalytique puisque le cuivre se régénère seul (Figure 20).

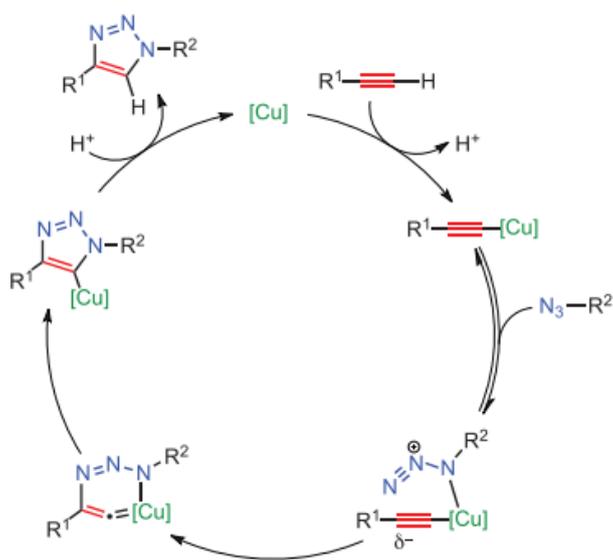


Figure 20 : Schéma représentatif de la chimie click catalysée avec le cuivre (I)

L'une des limites de la méthode assistée avec des métaux reste la toxicité des métaux utilisés dans le domaine de la santé. De fait, lors de la synthèse de médicaments ou dans les synthèses en biochimie sur des cellules *in vivo*, il peut rester des traces de cuivre (I) [105][106].

Dans le cadre de ce projet, il a été important de mettre en place un moyen d'accrocher le ligand en surface afin de pouvoir réaliser la détection et la quantification de notre ion-cible. Pour cela, il a été choisi d'utiliser la méthode de modification par des alcanethiols [107] ainsi qu'une accroche par chimie click assistée par métal.

Dans le cadre de cette thèse, il s'agira donc de développer un dispositif électrochimique ayant une sensibilité suffisamment élevée pour détecter la présence du gadolinium en solution.

La stratégie envisagée est de lier le ligand, ici le DOTA à l'électrode d'or par le biais d'un composé hétérobifonctionnel. Si l'on prend la Figure 21, lors de la mise en contact du gadolinium (III), c'est la réaction suivante qui sera réalisée :

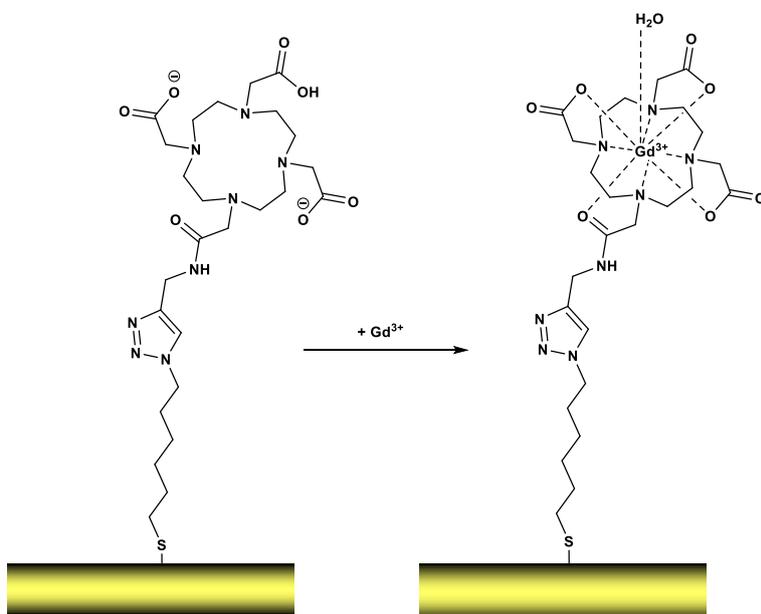


Figure 21 : Schéma réactionnel lors de la mise en contact avec le gadolinium (III) libre

À mesure que la concentration en gadolinium (III) augmente dans le milieu, les ions vont venir s'insérer dans le macrocycle immobilisé sur la surface d'or, ce qui va augmenter la capacitance de la couche grille/électrolyte. Et si nous regardons l'équation (6), plus la capacitance de la couche augmente, plus la capacitance de la double couche va augmenter et la réponse électrique va différer par rapport à un système sans gadolinium (III) dans le milieu.

CHAPITRE 2
SYNTHESE ORGANIQUE

Chapitre 2 : Synthèse Organique

1) Introduction

Dans le chapitre 3 traitant des phénomènes de complexation et détermination des constantes, nous décrivons la complexation entre des lanthanides et plus particulièrement le gadolinium et son complexant : le DOTA. En fonction des applications visées, le choix du complexant doit être optimisé pour que la constante de complexation soit restée stable selon les conditions expérimentales. Si cette constante est trop faible, des conditions physicochimiques particulières (pH très acide, ions compétiteurs tels que l'euporium ou le calcium présents en grande quantité dans les eaux et chez les êtres vivants) peuvent induire la libération de l'ion complexé en solution. Ainsi, É. Tóth *et al.*[108] ont étudié par spectrophotométrie UV-visible la dissociation du complexe DOTA-gadolinium (III) en milieu acide et en présence d'euporium (III). Ils ont démontré que la cinétique de dissociation du complexe entre le DOTA et le gadolinium (III) est très lente à pH physiologique. L'expérience de détermination de la constante par substitution du gadolinium (III) par l'euporium (III) requiert près d'un mois dans ces conditions. De plus, le complexe DOTA-Eu(III) détectable en spectrophotométrie UV-visible ainsi formé est peu stable. En revanche, il apparaît que plus le pH est acide, plus les protons sont présents, et plus la cinétique de réarrangement des liaisons des azotes sur le cycle est facilitée et crée une répulsion du gadolinium (III) hors du complexe. Cette étude est confirmée par les travaux en titrage acido-basique de P. Wedeking *et al.*[109]. Ces derniers ont pu déterminer l'effet du pH pour différents complexes de gadolinium (III) dans le sang afin de comprendre l'accumulation du gadolinium (III) sur les différents tissus biologiques. P. Brugières *et al.*[110] ont déterminé que le temps de demi-vie nécessaire à la dissociation du complexe DOTA-Gd était de 3,6 ans à pH = 7, à 25 °C ; ce qui est extrêmement long comparé au temps de demi-vie du complexe DTPA-Gd qui est de 18 minutes. Ces observations sont confirmées par les travaux de Z. Baranyai *et al.*[111] qui ont également estimé un temps de demi-vie de 2,97 ans à pH = 7,4 pour le complexe Gd-DOTA. À titre de comparaison, le temps de demi-vie pour le complexe Gd-DO3A à pH = 7,4 est estimé à 2,40 ans [112].

Récemment, J. Rogowska *et al.*[1] ont fait un état de l'art de la biotoxicité aquatique des lanthanides au niveau des eaux naturelles (rivières, eaux de surfaces, eaux de rejets, nappes phréatiques, mer, ...) et dans des sédiments (marin, de rivière...). Parmi ces lanthanides, la présence de gadolinium (III) d'origine naturelle et anthropique a été détectée dans ces eaux (Tableau 1).

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des concentrations en gadolinium (III) libre dans les différentes eaux

Type d'eau	Concentration en gadolinium (III)
Eaux douces	Libre : 4,0 – 19,6 pmol.L ⁻¹ [113] Complexé : < 1,17 nmol.L ⁻¹ [114]
Eaux résiduaires	Libre : 0,35-69 pmol.L ⁻¹ [115] Complexé [56] : [Gd-BT-DO3A] = 6,28 nmol.L ⁻¹ [Gd-BOPTA] = 1,1 nmol.L ⁻¹ [Gd-DOTA] = 1,9 nmol.L ⁻¹
Eaux salines	Libre : 5.4 pmol.L ⁻¹ [116]
Nappes phréatiques et eaux souterraines	Libre : 14,6 – 67,54 pmol.L ⁻¹ [117] Complexé 82-307 pmol.L ⁻¹ [118]

En 2019, P. Ebrahimi et M. Barbieri[2] ont fait un état de l'art des travaux mesurant les teneurs en Gadolinium dans les eaux naturelles sur les dix dernières années. Il apparaît que les concentrations totales en gadolinium (III) dans ces eaux variaient entre $0,0127 \cdot 10^{-9}$ – $6,296 \cdot 10^{-9}$ mol.L⁻¹ de Gd selon les endroits de prise d'échantillons. Ces teneurs ne sont pas négligeables si l'on considère que la DL₅₀ (dose létale entraînant la mort de 50% d'une population) du gadolinium (III) est de 0,2 mmol.kg⁻¹ chez le rat [33].

La toxicité environnementale et humaine des lanthanides, et plus particulièrement du gadolinium (III), est avérée et des pics de pollution dans les eaux naturelles ont déjà été décrits par R. Brünjes et T. Hofmann[119]. Dans cette revue, les auteurs font des extrapolations pour estimer la concentration en gadolinium (III) de nature anthropogénique. Ils en concluent que malgré la pandémie liée au COVID-19 qui a fait baisser les chiffres, la tendance tend à une augmentation constante de gadolinium (III) de nature anthropogénique dans l'environnement et que cela continuera tant que des mesures ne seront pas prises pour enrayer la situation. En effet, ils estiment qu'environ 19 à 21 tonnes de gadolinium (III) sont perdues dans le milieu aquatique en Europe et aux Etats-Unis respectivement. Compte tenu de la toxicité de cet ion et des difficultés à l'extraire, ils discutent des perspectives qui permettraient de détecter, récolter et recycler le gadolinium (III). Pour répondre à ces enjeux sanitaires et environnementaux, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a suspendu certains produits à base de gadolinium (III) et augmenté les restrictions pour les autorisations de mise sur le marché de nouveaux médicaments à base de Gd(III).[120]

Les différentes méthodes de dosage qui peuvent être utilisées pour détecter le gadolinium en solution sont présentées dans le chapitre 3. Malheureusement toutes ces méthodes nécessitent des équipements onéreux, un personnel qualifié et doivent se faire en laboratoire spécialisé. À ce jour, il n'existe pas de méthode de dosage permettant de faire l'analyse en flux. Dans le chapitre 4 sur l'élaboration du capteur, j'ai démontré que les méthodes électrochimiques étaient des méthodes simples, rapides et fiables pour détecter la présence de polluants en solution et que ces méthodes pouvaient être miniaturisées pour être utilisées sur des sites d'exploitation industrielle. Dans ce projet, nous proposons donc d'adapter ces dispositifs électrochimiques miniaturisés pour la détection de gadolinium en solution. 3 stratégies différentes seront envisagées pour détecter la présence de gadolinium libre en solution : le dosage direct sur un complexant immobilisé seul (Figure 22a), un dosage compétitif avec immobilisation d'un complexant pré complexé avec le liquide ionique (LI) de constante d'affinité plus faible (Figure 22b) et un dosage compétitif par immobilisation d'une molécule L qui serait pré complexée avec le complexant (Figure 22c). Le choix de cette molécule L, qui est notre LI, doit être optimisée pour que l'affinité LI-complexant soit plus faible que l'affinité Gd-complexant. Ainsi, le complexe LI-complexant sera dissocié en présence de Gd en solution, ce qui permettra de détecter (de manière indirecte) la présence du Gd.

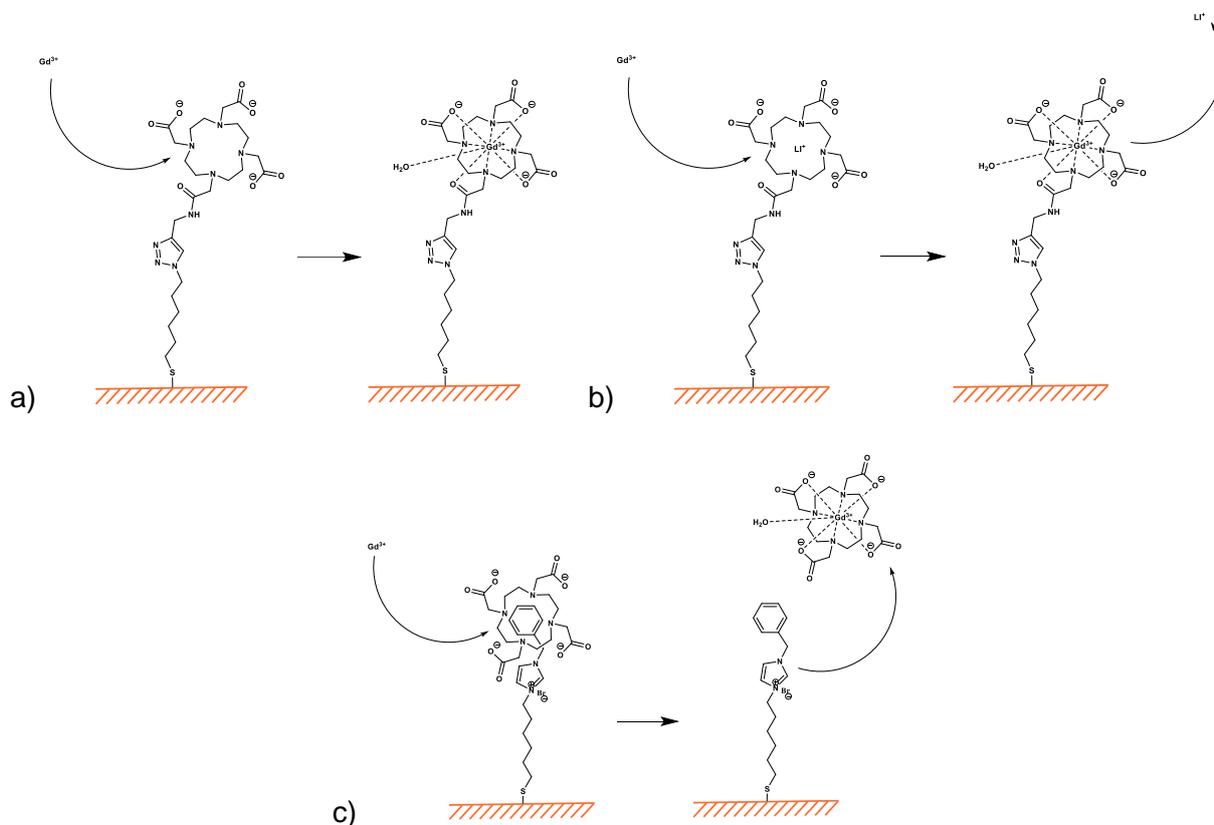


Figure 22 : Schéma de dosage du Gd³⁺, a) avec le complexant seul sur la surface d'or, b) avec le complexant sur la surface d'or et pré complexé avec un liquide ionique, et c) avec le bromure de 1-benzyl-3-(6-thiohexyl)imidazolium accroché sur la surface d'or et pré complexé avec le complexant.

Dans chaque cas, la réponse électrique de l'électrode de travail fonctionnalisée sera différenciée en fonction du groupe de molécules attachées sur la surface d'or. Lors du passage de l'ion Gd^{3+} , le signal électrique à l'électrode sera modulé, ce qui pourra être détecté au niveau de l'ampèremètre.

L'immobilisation du récepteur (complexant ou LI-Complexé) sur la surface peut se faire soit par simple dépôt (adsorption), soit par liaison chimique. Comme nous souhaitons doser le gadolinium de manière sélective, il faut que les forces d'interaction complexant-surface d'or de l'électrode soient suffisamment fortes pour ne pas libérer le récepteur (complexant ou LI complexé) en solution et induire un faux négatif. Dans ce travail, nous avons choisi d'immobiliser nos molécules par une liaison thiol-or.

Dans leur article, M. N. Nan *et al.*[121] ont immobilisé des groupements amino-aptamère et des groupements mercaptoaptamère sur des surfaces d'or et ont comparé la stabilité de ses deux adsorptions par impédancemétrie. Les analyses sont faites dans une solution de $K_4(CN)_6/K_3(CN)_6$ à $0,1 \text{ mmol.L}^{-1}$ en équimolaire dans KCl à 10 mmol.L^{-1} entre $0,1-10000 \text{ Hz}$ à potentiel ouvert. Dans leur étude, ils ont regardé la stabilité des adsorptions en milieu acide. Il en ressort qu'après 30 secondes dans une solution de HCl à $0,1 \text{ mmol.L}^{-1}$, les surfaces d'or perdent en moyenne 46,93% des molécules d'amino-aptamères déposées, contre 9,02% de désorption dans le cas des thiol-aptamères. Après 50 secondes, ce sont 12,74% des molécules de thiol-aptamères qui ont été désorbées de la surface. Donc à pH faiblement acide, les liaisons thiol-or sont stables.

Y. Xue *et al.*[122] ont réalisé une étude en 2014 sur la quantification des interactions thiol-or. Pour cela, ils ont fait des études par microscopie à force atomique (AFM) par la méthode de spectroscopie de force à l'échelle de la molécule unique (SMFS), sur l'effet du pH sur l'adsorption des molécules thiol sur des surfaces d'or oxydées et réduites, ainsi que l'effet du temps d'adsorption et les ont comparées avec des SAMs. À $\text{pH} = 8,0$ la force de rupture entre la surface d'or oxydée et la molécule de thiol est de $1,09 \text{ nN}$. Dans le cas d'une surface d'or réduite, la même étude montre une force de rupture de $0,62 \text{ nN}$. Il semblerait que la surface d'or oxydée soit préférable lors de l'adsorption de molécules possédant des groupements thiols. Dans une deuxième partie, nous pouvons voir que le pH de la solution lors de l'adsorption sur la surface a un impact. En effet, dans cet article, lorsqu'ils font leur adsorption à $\text{pH} = 5,0$ la force de rupture entre la surface d'or et la molécule est de $0,60 \text{ nN}$, à $\text{pH} = 7,4$ elle est de $0,77 \text{ nN}$ et à $\text{pH} = 8,0$ cette force de rupture est de $1,09 \text{ nN}$. La raison de ce changement semble résulter de la forme de la fonction thiol lors de sa mise en contact avec la surface d'or. En pH basique, nous avons une fonction $-S^-$ qui va entrer en contact avec la molécule Au (I) de l'or, la liaison sera donc exclusivement entre ces deux atomes. En pH acide, c'est un groupement $-S-H$ qui va entrer en contact avec la surface d'or. Suivant la position de l'hydrogène, la liaison entre la molécule de soufre et celle d'or ne sera donc pas exclusive et

la liaison cassera plus vite. Cela veut dire qu'à pH acide, nous sommes en présence d'une liaison Au(I)-SH-R alors qu'en pH basique, la liaison est du type Au(I)-S-R. La force de rupture de liaison augmente avec le pH et X. Xue et al dans leur étude en déduisent que dans ce cas, la liaison passe d'un type liaison de coordination à une liaison covalente. Une troisième partie traite de l'effet du temps d'adsorption des molécules sur les surfaces d'or à pH = 8,0. Après 1 seconde, sur surface d'or oxydée, la force de rupture des liaisons est de 0,69 nN, après 2 secondes, cette force est de 0,76 nN contre 1,09 nN après 3 secondes de pose et 1,03 nN après 8 secondes de temps d'adsorption. Ils en déduisent qu'après 3 secondes, la majorité des contacts thiol-or ont été faits et que les liaisons de coordination initiales ont évolué pour devenir des liaisons covalentes. Cela étant fait, les auteurs de cet article ont ensuite comparé leurs résultats dans le cas des SAMs. À pH = 8,0 et après un temps de contact de 0,5 heures, la force de rupture est de 0,56 nN contre une force de rupture de 0,54 nN après 5,0 heures et une force de rupture de liaison de 0,57 nN après 24 h de temps de contact. Donc pour les formations des SAMs, un temps de contact est suffisant. Au-delà de 24h, cette force tend à décroître car après 5 j, la force de rupture de la liaison thiol-or est de 0,46 nN d'après l'étude réalisée. Après cela, l'effet du pH a été étudié sur la formation des SAMs. Les résultats obtenus tendent à confirmer les résultats obtenus précédemment car à pH = 5,0, la force de rupture est de 0,55 nN contre 0,53 nN à pH = 7,4 et 0,57 nN à pH= 8,0. Le pH aurait donc un effet sur l'efficacité de la liaison thiol-or, la faisant passer de liaison de coordination à liaison covalente à pH = 8,0. En revanche, il semblerait qu'après formation de la monocouche, l'effet du pH de la solution n'ai plus aucune incidence sur la stabilité des liaisons formées. Ils en déduisent que la couche Au(I)-SAM posséderait une couche d'or liée de manière covalente avec les groupements thiol avoisinant le groupement thiol de départ. Cela permet une bonne stabilité de la monocouche mais lui confère aussi une force de rupture plus basse de 0,57 nN contre 1,09 nN dans le cas de molécules isolées.

Cela s'explique grâce à l'article de T. Bürgis [123]. En effet, les liaisons dans les couches auto-assemblées sont fortes comme le montre la Figure 23. Une rupture de la première liaison entre le soufre et l'Au(0) va entraîner la molécule d'Au(I) avec laquelle il est lié, qui va elle aussi entraîné une molécule de soufre, créant une autre rupture et ainsi de suite.

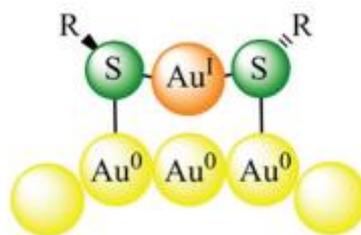


Figure 23 : Schéma d'une monocouche auto-assemblée au niveau atomique liée avec une surface d'or

Avec toutes ses informations, nous pouvons dire que cette liaison covalente est décrite dans la littérature comme étant très stable dans des conditions douces de température et de pH lors de la phase d'adsorption sur la surface d'or. En outre, la liaison thiol-or peut permettre une auto-organisation des molécules d'intérêt en monocouche autoassemblée dans le cas où celles-ci sont des chaînes alkyles, ce qui est notre cas[124] et cela en gardant cette liaison covalente et stable entre les atomes d'or et de soufre.

Le chélateur retenu est l'acide 2,2',2'',2'''-(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tétrayl)tétraacétique (DOTA) car de tous les chélateurs du gadolinium (III), c'est celui qui est le plus utilisé comme agent de contraste lors des analyses IRM.

2) Synthèse des molécules par la voie directe

Dans une première approche, j'ai envisagé de greffer directement la molécule la plus grosse, à savoir le complexant, sur la surface. Cette stratégie consistant à immobiliser en surface le partenaire le plus volumineux est régulièrement utilisée pour étudier des interactions entre un antigène et un anticorps ou entre des aptamères, fragments d'ADN et de petites molécules[125].

L'immobilisation plus spécifique de composés tels que le DOTA a déjà été décrite dans la littérature.

Ainsi, X. Mou *et al.*[126] ont récemment synthétisé un Cu-DOTA-dibenzylcyclooctine (DBCO) pour greffer de manière covalente du DOTA sur une surface de PVC préalablement aminée. L'équipe de E.C. Gaudino *et al.*[127] quant à elle, a greffé de manière covalente du DOTAMA et une cyclodextrine sur des nanotubes de carbone sous ultrasons. Ils ont pu ainsi démontrer par ICP-MS que le gadolinium venait bien se complexer avec le DOTA malgré l'immobilisation en surface. De même, C. Mirjolet *et al.*[128] ont démontré que des nanotubes de titanate aminés pouvaient être modifiés avec du DOTA pour capter de l'indium.

Dans notre approche, nous avons privilégié une immobilisation séquentielle du DOTA en utilisant d'abord un espaceur azide puis un couplage du DOTA par chimie click catalysée au cuivre (Figure 24).

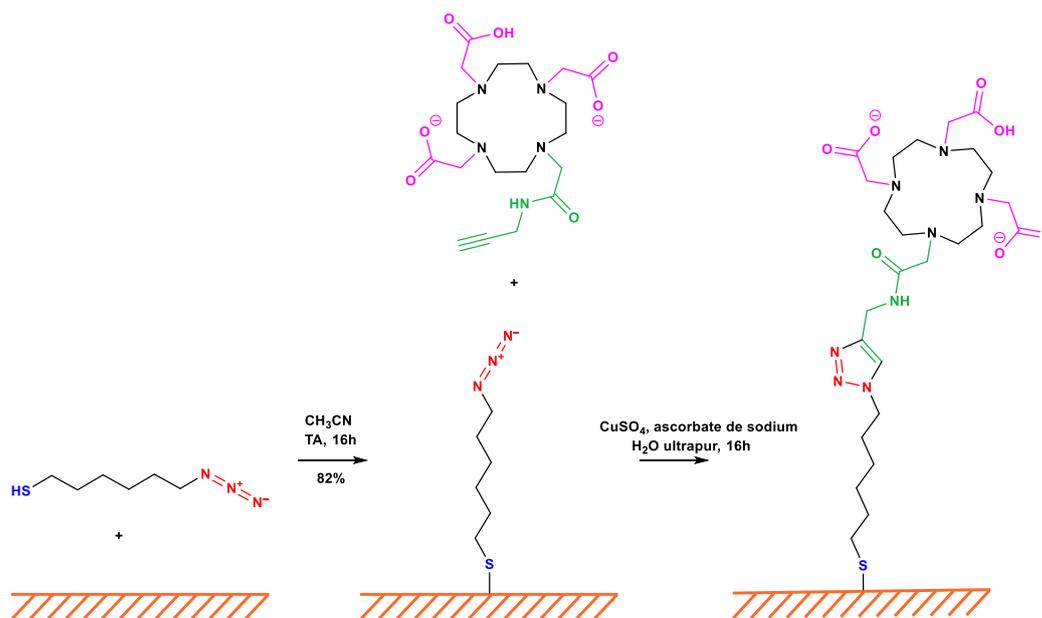


Figure 24 : Schéma montrant la fonctionnalisation de l'électrode d'or par le DOTA

a) Espaceur

La synthèse du 1-azido-6-thiohexane a été décrite récemment par F. Bamba *et al.*[129] et consiste en une addition nucléophile puis une substitution (S_N2) à partir d'un bromoalcène (Figure 25). Étant donné que nous avons du dibromohexane à disposition au laboratoire, nous avons fait le choix de réaliser une double substitution nucléophile en prenant d'abord les travaux de A. S. Lang et M. Thelakkat [130] comme base pour la substitution du brome par la fonction azoture (Figure 25a), puis les travaux de M. Liras *et al.*[131] ainsi que Gobbo *et al.*[132] pour la substitution du brome par la fonction thioester et sa déprotection en fonction thiol.

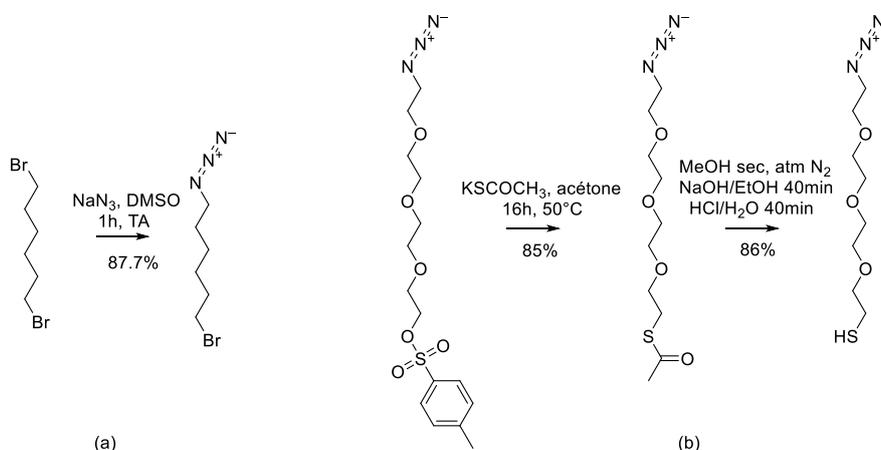


Figure 25 : Schéma réactionnel utilisé dans le cadre de la synthèse du 1-azido-6-thiohexane, a) substitution du premier brome par un azoture, b) substitution du deuxième halogène par un groupement thioacétate et déprotection

La synthèse de l'espaceur présenté ici a été réalisée telle que décrite dans l'article car l'électronégativité de l'azote est plus grande que celle du brome, et donc le groupement bromure devrait facilement céder sa place par effet inductif au groupement azoture. De même, l'électronégativité du soufre est supérieure au brome, donc le groupement nucléophile thioacétate viendra facilement substituer le groupement bromure (Figure 26).

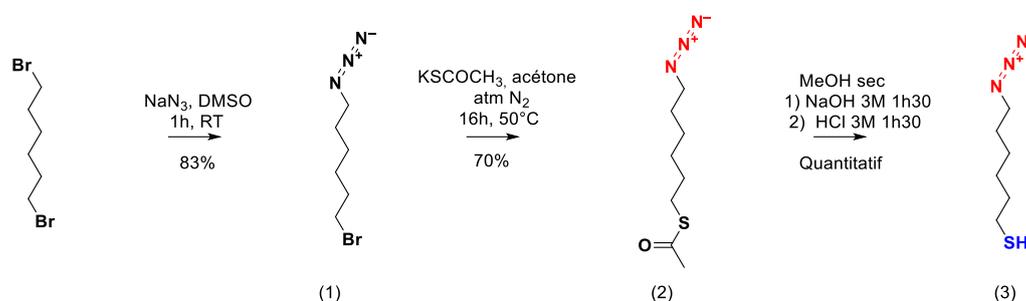
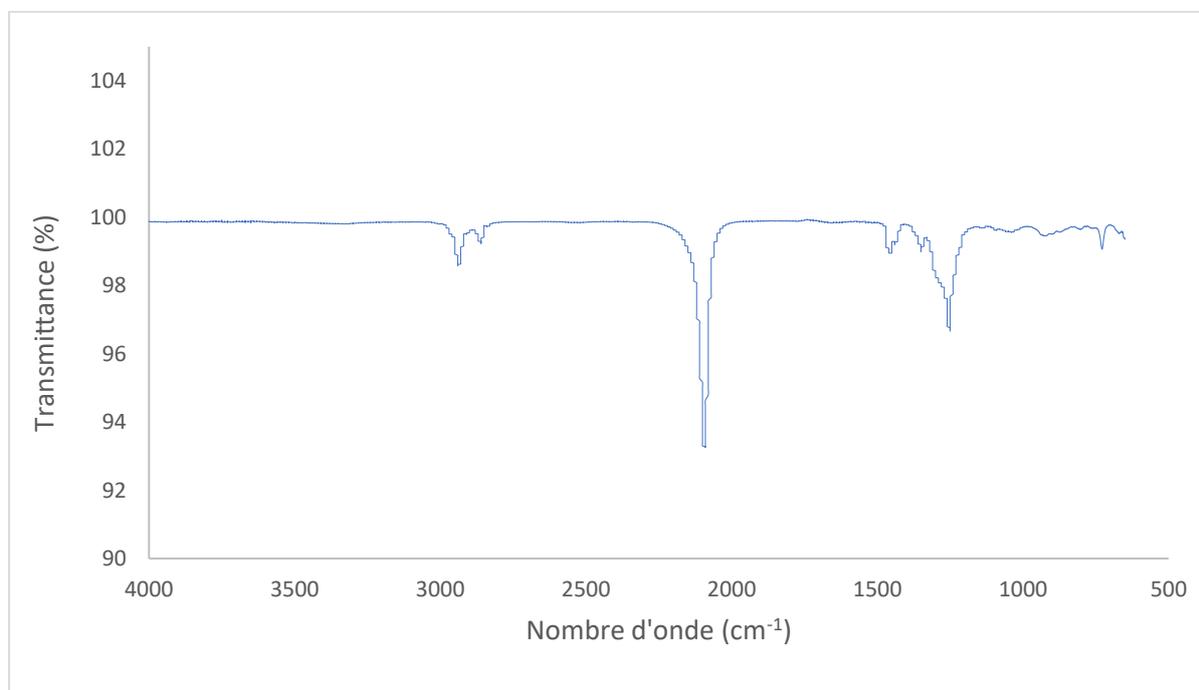
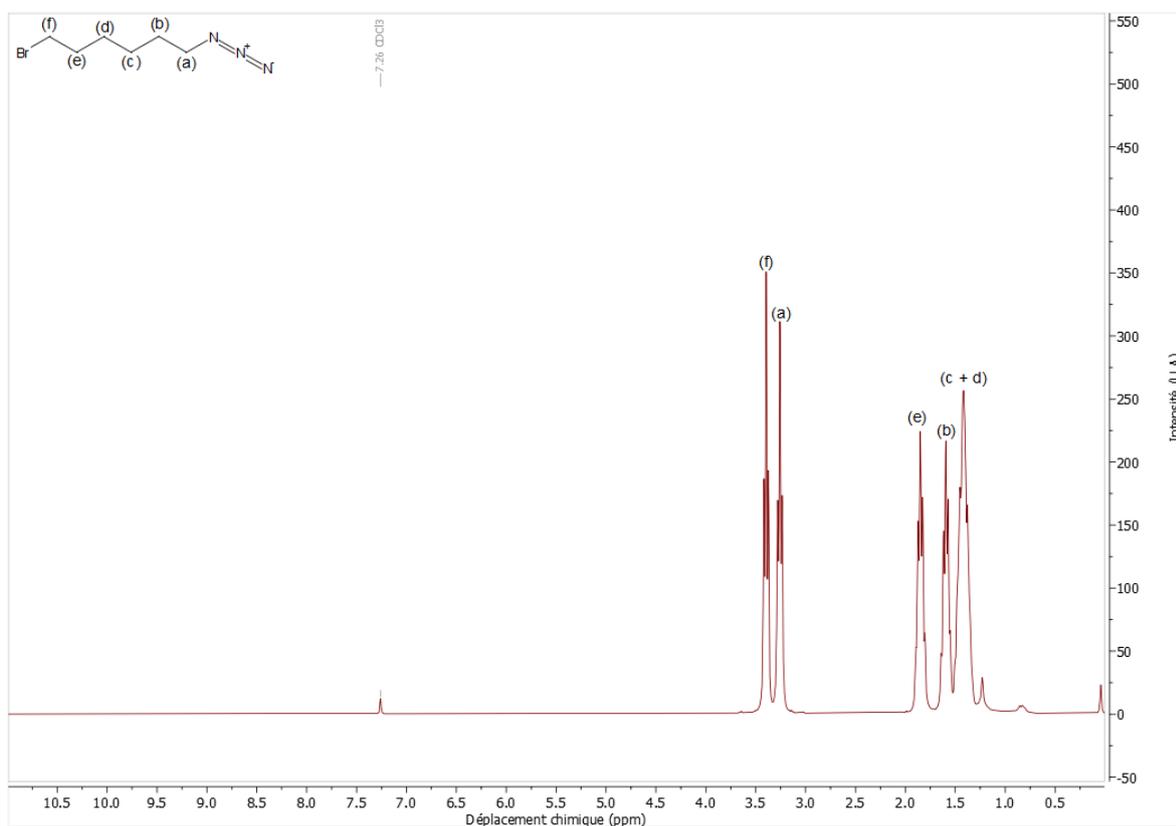


Figure 26 : Schéma réactionnel de la voie de synthèse envisagée pour réaliser le composé hétérofonctionnel dans cette étude

Dans mon cas, je ne souhaitais pas avoir recours au THF comme dans l'article de A. S. Lang et M. Thekakkat lors de la purification du produit car ce solvant peut être dangereux à l'évaporation et de plus je n'obtenais pas une séparation satisfaisante des différents produits sur colonne de silice en utilisant cet éluant. J'ai donc dû optimiser les conditions de purification en remplaçant le THF (indice de polarité : 4) qui est un solvant polaire aprotique par le dichlorométhane de polarité plus faible (indice de polarité : 3,1). Les meilleures purifications ont été obtenues en utilisant un ratio hexane-dichlorométhane de volume à volume de 90-10. J'ai ainsi pu obtenir le produit (1) avec un rendement de 83%.

La RMN du proton (Figure 27) confirme l'obtention du 1-azido-6-bromohexane grâce à la présence d'un triplet intégrant pour deux hydrogènes à 3,26 ppm en alpha de la fonction azoture, ainsi que le triplet à 1,59 ppm intégrant pour 2 hydrogènes en bêta de la fonction azoture. La présence de l'azoture est également confirmée par spectroscopie infrarouge (Figure 28) en mode ATR avec une bande large à 2094 cm^{-1} caractéristique de la fréquence de vibration d'élongation de la liaison entre les 3 azotes du triazole.[133][134]



Pour la deuxième partie de la synthèse, je me suis inspirée des travaux de M. Liras *et al.*[131] dans laquelle il substitue un groupement bromé par un groupement thioester en

présence d'acétone pendant 4 heures à reflux. Dans notre cas, nous avons préféré travailler à 50°C pendant 16 heures pour maximiser la réaction de substitution nucléophile. Le produit est ensuite purifié sur cellite avant d'être analysé par RMN du proton. Malheureusement, la filtration sur cellite n'est pas assez performante, ce qui m'a conduit à proposer une solution alternative par extraction liquide-liquide avec du dichlorométhane et de l'eau ultrapure suivie d'une colonne chromatographique de silice dans un mélange hexane/dichlorométhane. L'élimination des sels de potassium en excès plus l'élution contrôlée de la colonne m'a permis d'isoler notre produit (2) avec un rendement de 70%. Ces rendements sont comparables à ce que S. Carrara [135] avait obtenu dans ses derniers travaux. Le spectre RMN du proton (Figure 29) présente un pic singulet à 2,27 ppm intégrant pour 3 hydrogènes ce qui correspond au groupement méthyle de la fonction thioacétate. La disparition du triplet à 3,40 ppm pour les hydrogènes en alpha du brome que nous avons identifiés pour le composé (1), Figure 26, nous confirme que tout le réactif de départ a bien été consommé et convertit en thioester comme nous le confirme le triplet à 2,81 ppm intégrant pour les 2 hydrogènes en alpha du soufre sur la chaîne alkyle. Ces résultats sont confirmés par spectroscopie infrarouge avec l'apparition d'une bande à 1710 cm^{-1} correspondant à la vibration d'élongation de la liaison C=O du groupement terminal thioacétate (Figure 30).

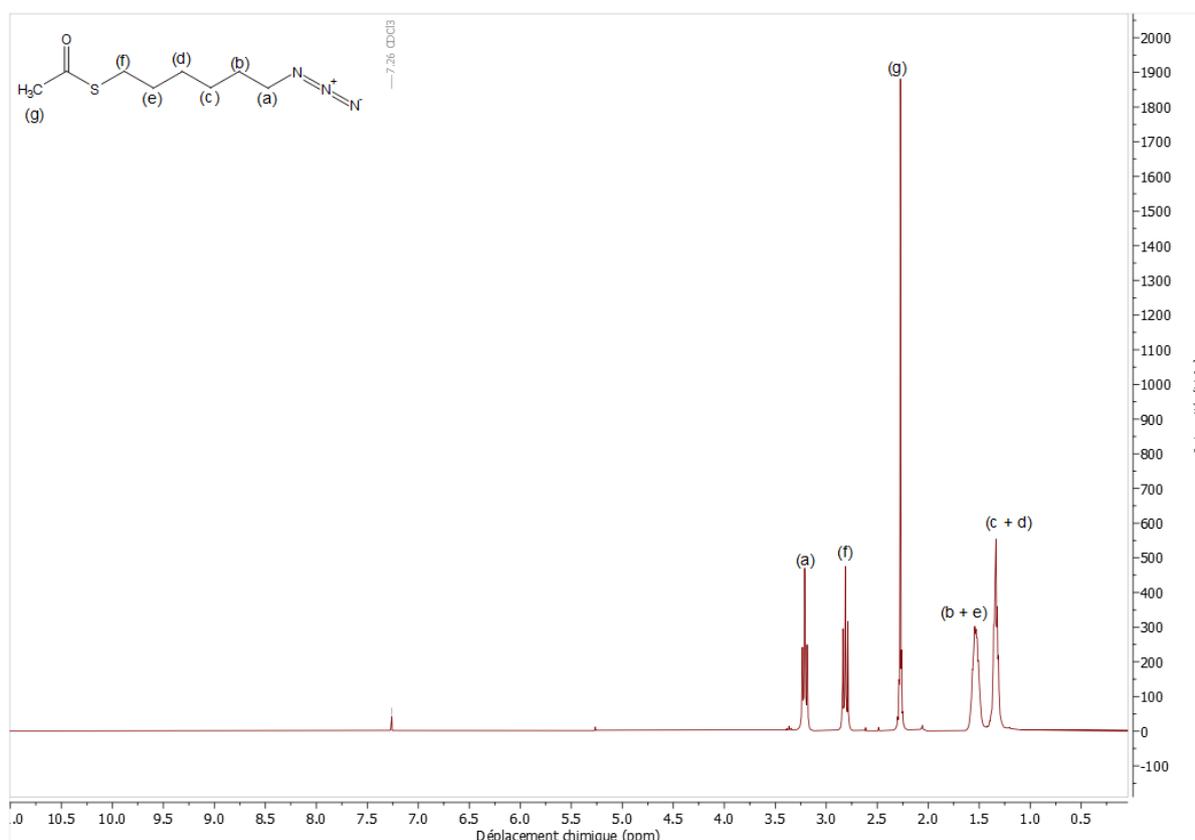


Figure 29 : Spectre RMN proton du 1-azido-6-(acétylthio)hexane, dans CDCl_3 , à 300 MHz

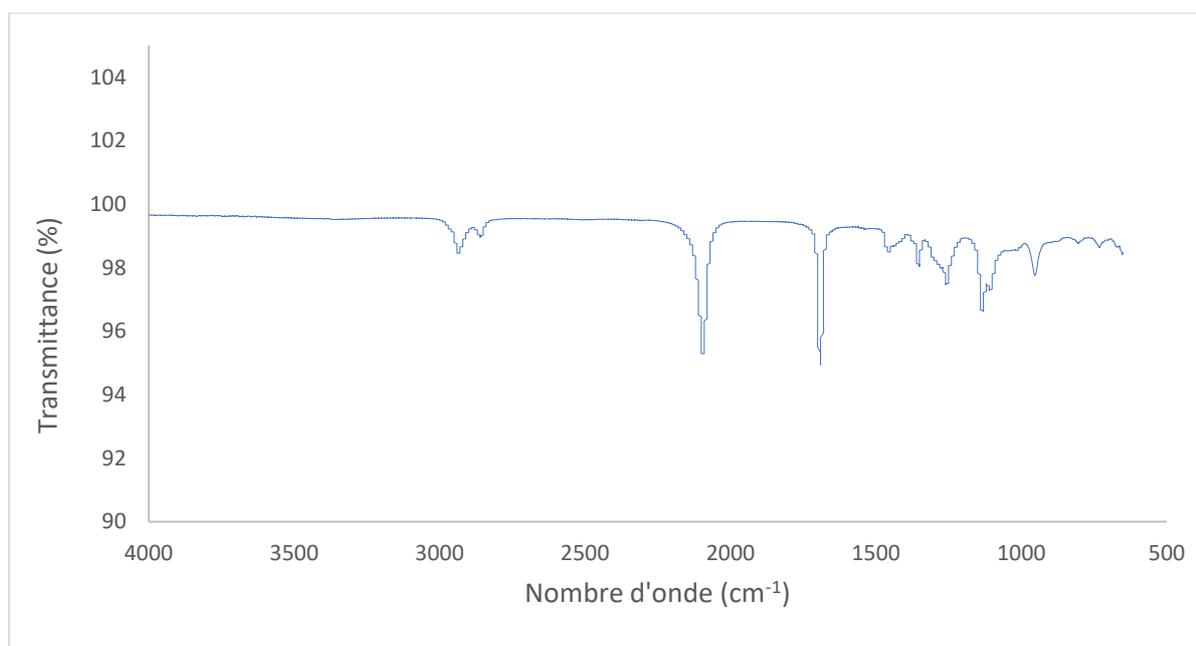
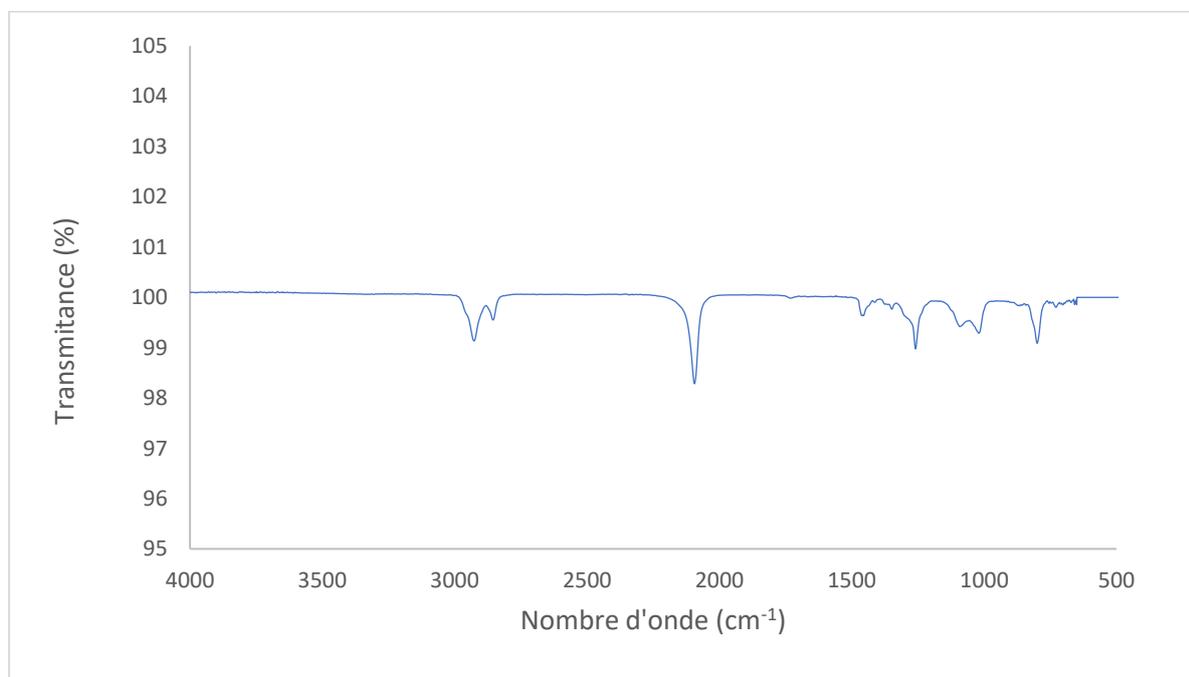
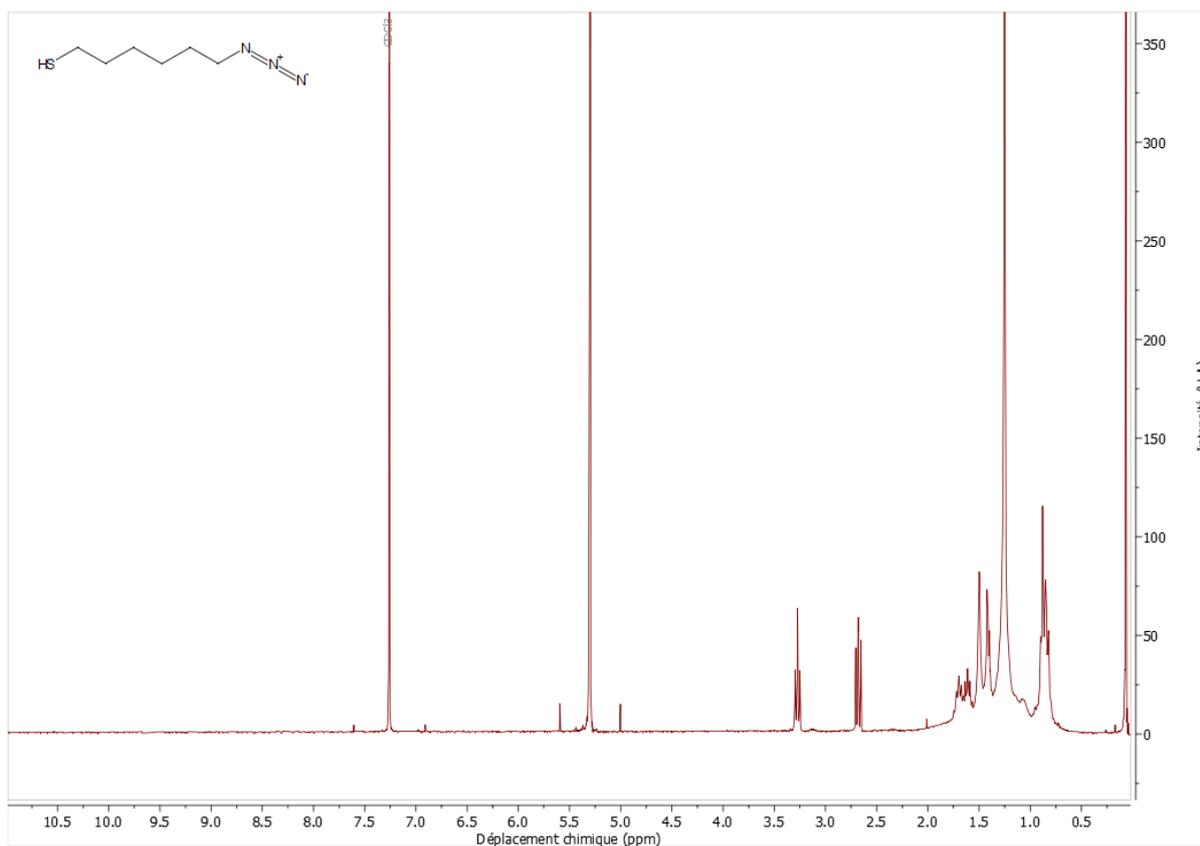


Figure 30 : Spectre Infra-rouge du 1-azido-6-(acétylthio)hexane

Si la fonctionnalisation des électrodes par l'espaceur (3), Figure 26, n'est pas immédiate, il est préférable de conserver l'espaceur sous la forme du produit (2), Figure 26. En effet, la fonction thioester est beaucoup plus stable que la fonction thiol qui peut être facilement oxydée et se transformer en pont disulfure entre deux molécules. Par contre, Bethencourt *et al.*[136] ont démontré par XPS et PM-IRRAS que les monocouches autoassemblées formées par adsorption de chaînes alkyles porteuses de fonction thioester étaient moins denses et possédaient une cinétique plus lente que lorsque les monocouches sont formées par adsorption d'alcanethiol. J'ai donc choisi de faire la déprotection du produit (2) juste avant la fonctionnalisation des électrodes d'or. Pour cette déprotection, j'ai adapté le protocole décrit par Gobbo *et al.*[132] qui utilisait une solution de soude dans l'éthanol sous atmosphère inerte. J'ai préféré substituer le mélange soude éthanol par un mélange soude/eau comme suggéré par Y-Y Lin *et al.*[137]. J'ai ensuite remplacé le lavage à l'acide chlorhydrique par un lavage en acide sulfurique pour neutraliser la solution suivie d'une extraction au dichlorométhane. Le produit (3) a ainsi pu être obtenu avec un rendement de 99%. La déprotection est confirmée par les analyses RMN du proton (Figure 31) avec la suppression du singulet à 2,27 ppm et l'apparition du singulet intégrant pour 1 hydrogène à 1,50 ppm. En spectroscopie infrarouge, la bande à 1710 cm^{-1} caractéristique de la vibration d'élongation des fonctions cétones a disparu ce qui corrobore les conclusions précédentes (Figure 32).



b) Le DOTA-modifié

Maintenant que l'espaceur est prêt, il faut modifier le DOTA afin que celui-ci puisse venir s'accrocher sur le composé hétérobifonctionnel. En effet, sous sa forme actuelle, le DOTA est composé de 4 bras carboxyliques mais aucune fonction adaptée pour former une liaison avec la grille d'or. Il va donc falloir que l'une des fonctions carboxyliques soit transformée en fonction alcyne afin de coupler le DOTA avec le produit (3) présent à la surface de l'électrode d'or.

T. Lämpchen *et al.*[138] ont réalisé une étude visant à utiliser un DOTA modifié en tant que sonde marquée au ^{177}Lu dans le but de faire un pré-ciblage des cellule cancéreuses.

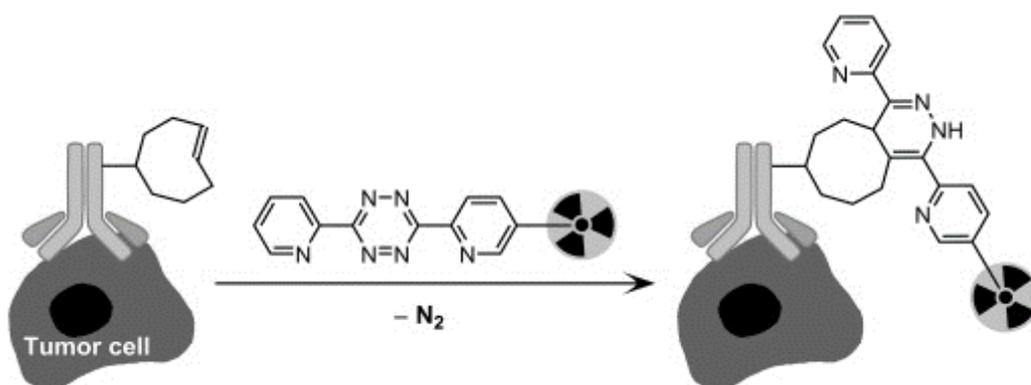


Figure 33 : Schéma d'une utilisation d'une sonde DOTA- ^{177}Lu dans le ciblage de cellule cancéreuse.

Comme le montre la Figure 33, l'interaction entre la sonde DOTA radioactive et l'anticorps des cellules cancéreuses modifié avec une fonction cyclique améliore la détectabilité de ces cellules dans les analyses sanguines. Dans cette étude, le DOTA possède un bras modifié avec soit un groupement 1-(5-amino-3-aza-2-oxopentyl) soit un groupement 2-(pisothiocyanatobenzyl) selon la sonde ciblée. Dans une autre approche, S. Hyun Jung *et al.*[139] ont également eu recours à un DOTA modifié. Leur objectif était de créer des liposomes sensibles à bases de complexes Gadolinium-DOTA dans le but d'avoir des liposomes sensibles pouvant délivrer un médicament anti-cancéreux (la doxorubicine) de manière régiosélective tout en améliorant l'intensité du signal IRM. Dans cette étude (Figure 34), le DOTA est pris sous forme tri-protégé, laissant un site carboxylique pour la modification avec le 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine. La nouvelle molécule est déprotégée, complexée avec le gadolinium (III) et seulement ensuite, la partie liposome est déposée par une molécule de cholestérol, puis avec la molécule de 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-N-[methoxy(polyethylene glycol)-2000] et enfin la doxorubicine est déposée dans la molécule.

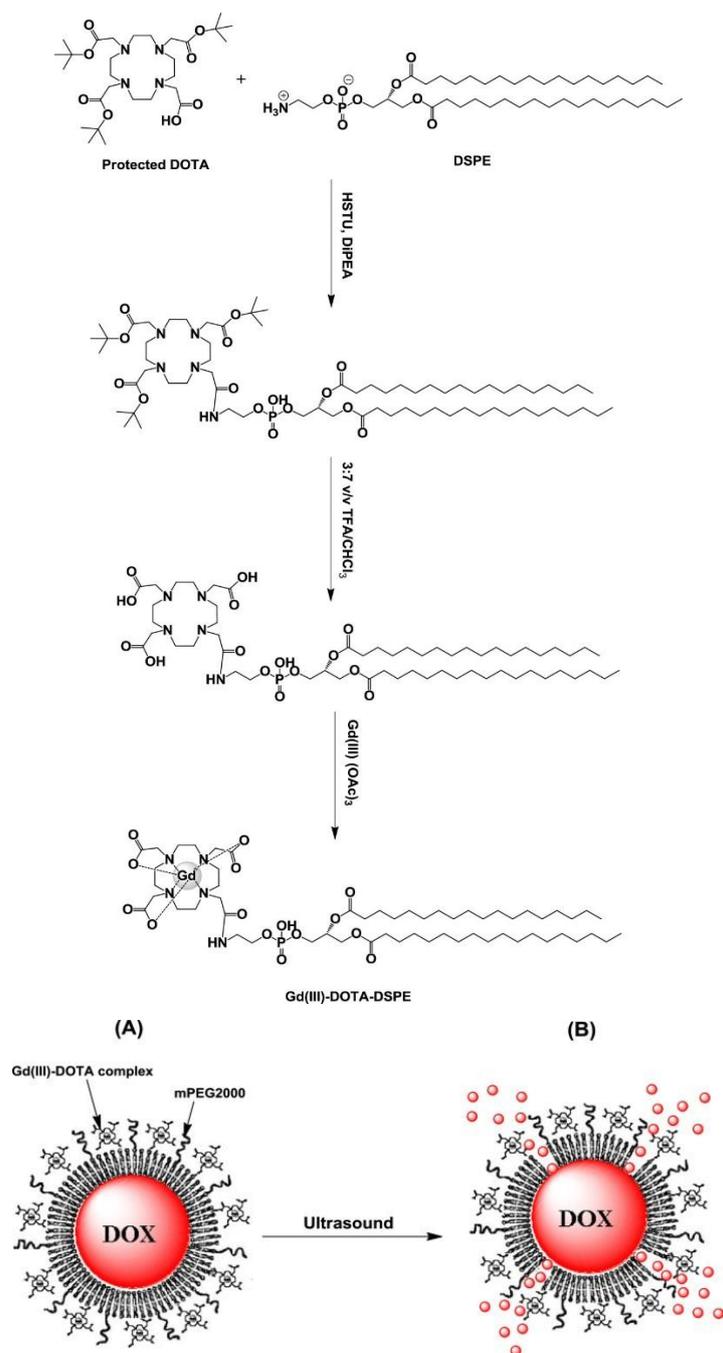


Figure 34 : Représentation schématique du complexe DOTA-Gd dans le cadre d'un liposome sono sensible capable de délivrer localement le doxorubicine (DOX) à l'endroit prévu.

Les molécules ainsi obtenues sont sono sensibles, c'est-à-dire qu'elles peuvent être orientées vers les cellules cibles par des ultrasons. Cette conformation permet aussi de mettre en place une thérapie ultrasonique couplée à l'IRM avec une possibilité d'administration ciblée de médicaments.

J. Simke *et al.*[140] ont utilisé un DOTA qu'ils ont couplé avec un bras arylazopyrole, afin de créer un nouveau système d'agent de contraste basé sur la détection du fluor contenu dans la molécule d'agent de contraste pour RMN de fluor, plutôt que sur les temps de

relaxation de l'hydrogène dans le corps. En effet, il n'y a pas ou peu de bruit de fond, puisque le fluor n'est pas présent dans le vivant, et l'IRM en ^{19}F possède une large gamme de déplacements chimiques. Pour ce faire, ils ont d'abord synthétisé le bras arylazopyrole, puis ils ont un cyclène par un bromoacetate de tert-butyl. La quatrième amine est substituée par un bromoacetate d'éthyle qui sera ensuite hydrolysé pour donner une fonction carboxylique qui servira de point de couplage pour le bras arylazopyrole. Le gadolinium (III), le fer (II) et Terbium (III) sont ensuite insérés dans le macrocycle.

Tous ces travaux sont intéressants car ils démontrent qu'il existe de nombreuses possibilités de modifier un DOTA. Ces modifications sont le plus souvent faites à partir d'un DOTA commercial qui est partiellement protégé ou possède des fonctions utiles pour la suite des synthèses. Dans certains cas, néanmoins, la synthèse de celui-ci se fait à partir d'un cyclène pour réduire les coûts.

La préparation des dérivés du DOTA peut se faire selon 2 stratégies [141][142][143][144] :

- soit on procède à la monoalkylation d'un cyclène puis on fait l'alkylation des 3 autres amines avec un autre groupe (voie 1, Figure 35) ;
- soit on utilise un dérivé du DOTA avec 3 fonctions esters et on procède à l'alkylation de la quatrième amine (voie 2, Figure 35).

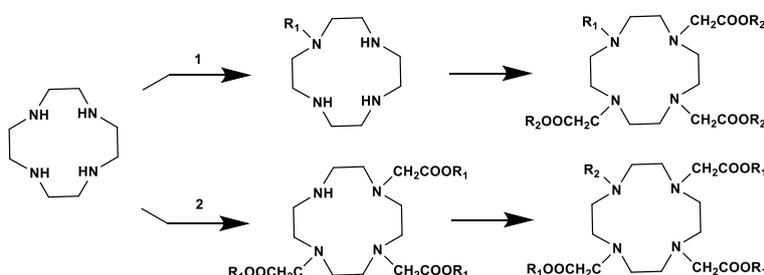


Figure 35 : Schéma représentant les deux voies pour synthétiser le DOTA-dérivé

Pour notre travail, nous avons privilégié la seconde approche en synthétisant 3 fonctions esters sur un cyclène puis en faisant une alkylation de l'amine restante avec un bras espaceur hétérobifonctionnel. Les fonctions esters sont ensuite converties en acides carboxyliques de sorte à obtenir le produit (7), Figure 39, que j'appellerai DO3A-alcyne dans la suite du manuscrit.

Pour cette partie de la synthèse, j'ai travaillé en collaboration avec la doctorante Sandra Sembo-Backonly [145] (Directeurs de thèse : Pr. Géraldine Gouhier et Pr. François Estour) de l'équipe de chimie bioorganique de l'UMR CNRS 6014 COBRA car elle avait déjà travaillé sur la synthèse d'un DOTA monosubstitué identique à celui présenté ici.[146] [143]

i. Synthèse du DO3A

Il faut réaliser la trisubstitution du 1,4,7,10-tetraazacyclododecane (1 équivalent) par le tert-butylbromoacetate (3 équivalents) sous atmosphère inerte et avec de l'acétonitrile sec pendant une nuit (Figure 36). Il est possible de trouver un DOTA commercial comportant une liaison que l'on peut facilement substituer, mais pour limiter les coûts, il est préférable de le synthétiser au laboratoire. Le produit est ensuite filtré sur papier filtre, puis lavé aux dichlorométhane et purifié sur colonne chromatographique de silice par un mélange dichlorométhane/méthanol (90/10 en v/v). L'analyse RMN proton (Figure 37) montre un singulet à 1,45 ppm intégrant pour 27 protons en accord avec les hydrogènes des 3 fonctions tert-butyl ainsi que 6 protons entre 3,50 et 3,30 ppm pour les hydrogènes en alpha de l'azote et l'ester. Le singulet à 10,04 ppm est caractéristique de l'hydrogène sur l'azote du cycle qui n'apparaît presque pas sur les spectres et le singulet à 2,90 ppm intègre pour 12 protons des hydrogènes du cycle proche des azotes substitués et le singulet à 3,09 ppm pour les hydrogènes en alpha de l'azote non-substitué. Le rapport m/z calculé est de 515,3809 pour $[M + H]^+$, et celui qui a été déterminé est de 515,3807.

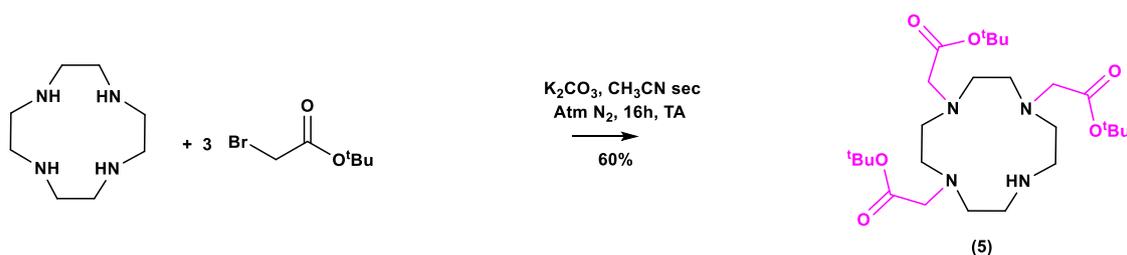


Figure 36 : Synthèse du triacétate de tri-tert-butyl-2,2',2''-(1,4,7,10-tétraazacyclododecane-1,4,7-triyl)

Le rendement est de 60%. La plupart de la perte de produit provient de la difficulté à réaliser la séparation sur colonne de silice. En effet, le produit possède plusieurs possibilités de substitution : une mono-, une di-, une tri-, et une substitution de toutes les amines. Toutes ses formes étant très proches au niveau de la polarité, les séparer sur colonne est délicat, et il en résulte une perte de produit dû à la co-élution [141].

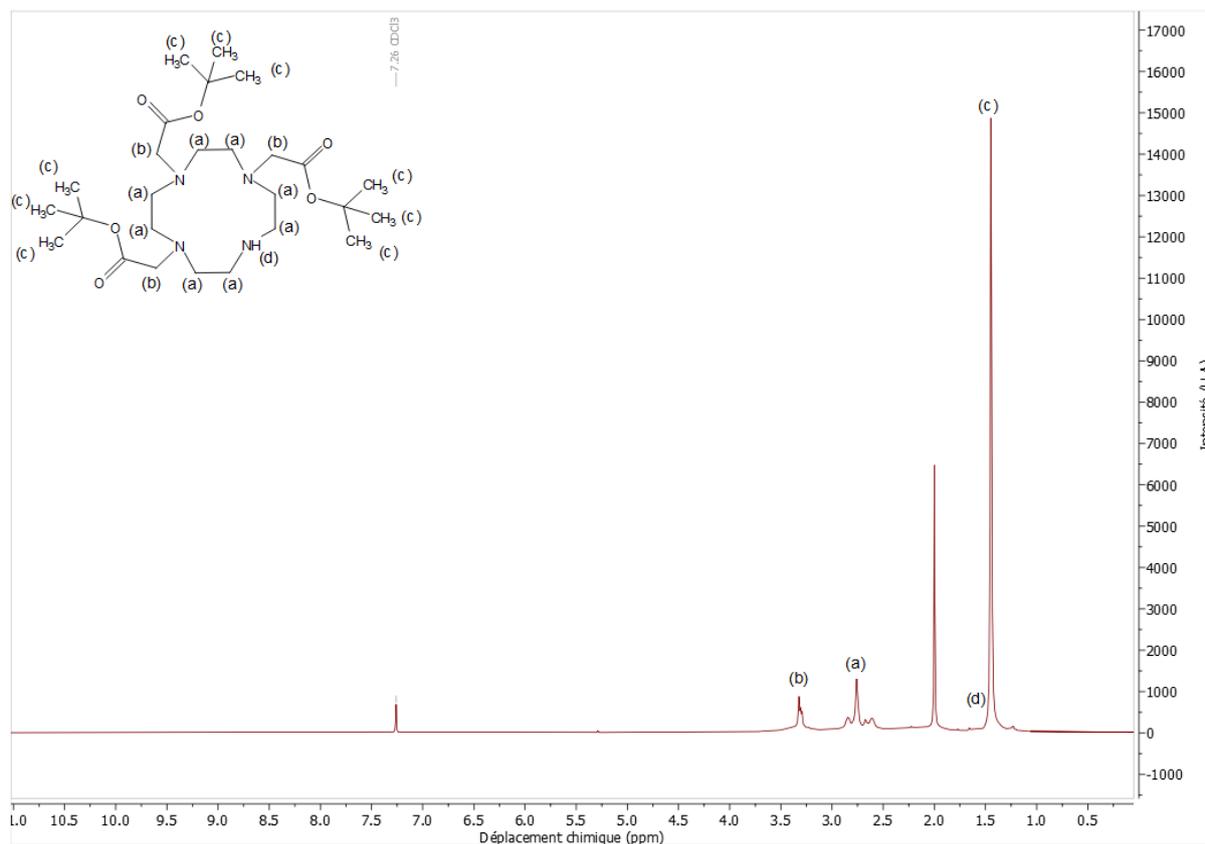


Figure 37 : Spectre RMN ^1H du triacétate de tri-*tert*-butyl 2,2',2''-(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triyl), dans CDCl_3 , à 300 MHz

ii. L'espaceur accrocheur

Une fois le DO3A synthétisé avec une fonction amine libre, il faut pouvoir l'accrocher sur l'électrode d'or et plus précisément sur l'espaceur contenant la fonction triazole. Pour cela, la synthèse d'un bras comprenant une fonction alcyne est indispensable, et celui-ci sera accroché sur la dernière fonction amine libre. Pour cela, la synthèse est effectuée selon les travaux de L.N. Goswami *et al.*[142] (Figure 38).

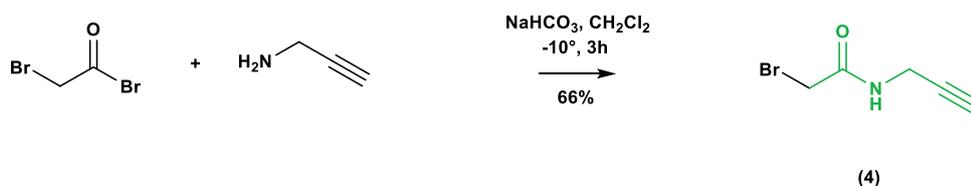


Figure 38 : Synthèse du bras accrocheur entre le DO3A et l'espaceur hétérobifonctionnel

La première étape est de réaliser le bras alcyne (4) qui servira à relier le ligand avec le composé hétérobifonctionnel sur la surface d'or. Pour ce faire, nous réalisons[143] une

réaction de condensation entre la propargylamine et le bromure de 2-bromoacetyl à 4 °C, en présence de dichlorométhane, avant de réaliser un séchage de la phase organique et d'évaporer le reste de solvant. Le produit a été caractérisé comme étant propre et possède un rendement de 66%.

iii. Le couplage entre l'espaceur et le DO3A

L'étape suivante est l'alkylation du dernier azote non-substitué par le dérivé halogéné (4) préparé précédemment et la mise en place du DO3A-alcyne (Figure 39) :

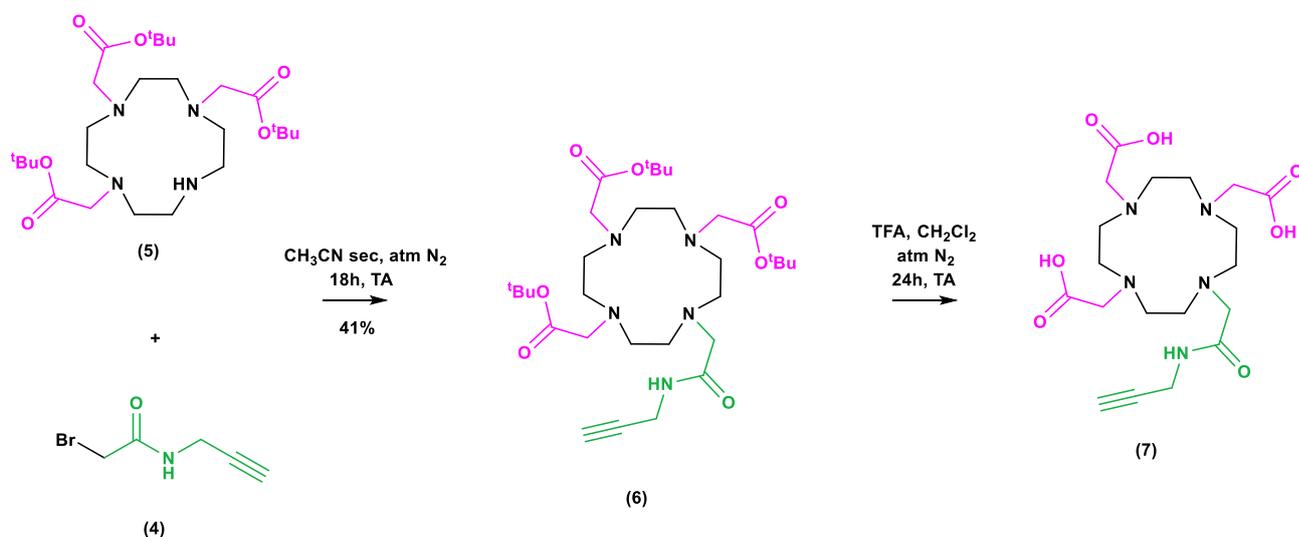


Figure 39 : Synthèse du DO3A

Pour cela, les deux produits (4) et (5) sont mélangés de manière équimolaire en acétonitrile sous atmosphère inerte pendant une nuit à température ambiante puis le mélange est lavé dans une solution de K_2CO_3 et de soude. Le produit obtenu est ensuite séché, filtré, puis purifié sur colonne chromatographique de silice dans un gradient de mélange dichlorométhane/méthanol (jusqu'à avoir 90/10 en v/v). Le rendement de cette réaction est de 40,7%. Ce rendement peut être amélioré. En effet, dans sa thèse, Sandra Sembo a réalisé sa synthèse dans du DMF sec, en laissant agiter 2 heures, et comme éluant, elle a utilisé du chloroforme au lieu du dichlorométhane, pour un rendement de 93%. Par manque de temps, je n'ai pas testé ce protocole. L'analyse par RMN du proton (Figure 40) montre une disparition du pic à 10,04 ppm au profit d'un multiplet entre 3,09 et 1,86 ppm correspondant aux protons du cycle et des protons du bras alcyne, ainsi qu'un singulet à 3,47 ppm, pour le proton de l'alcyne, en accord avec l'article de B. Jagadish *et al.*[147] ainsi que F. Wuan *et al.*[141]

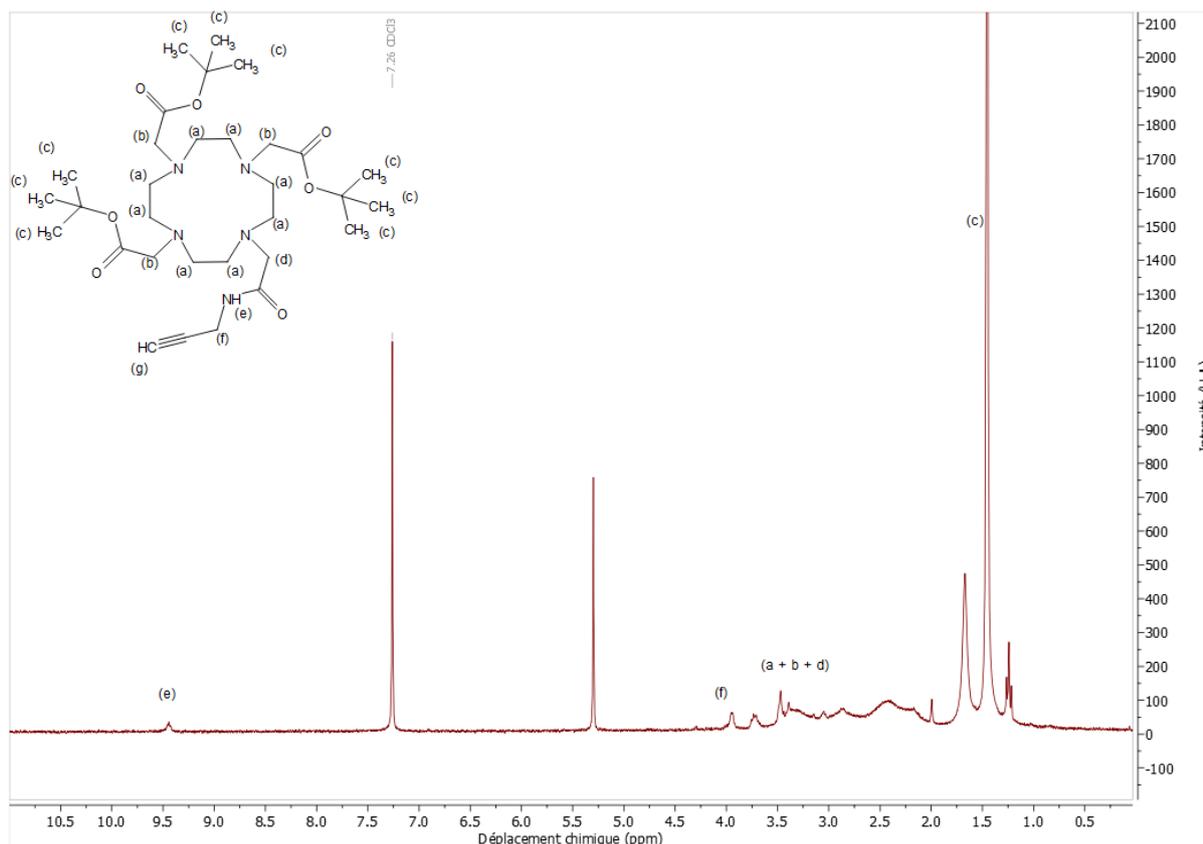


Figure 40 : Spectre RMN proton du tri-tert-butyl 2,2',2''-(10-(2-oxo-2(prop-2-yn-1-ylamino)ethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triyl)triacetate, dans CDCl_3 , à 300 MHz

La dernière étape de synthèse du ligand est la déprotection des fonctions ester en acides carboxyliques. Pour cela, le produit (6) est mis à agiter en présence d'acide trifluoroacétique dans du dichlorométhane en un ratio de volume à volume de 50:50 pendant 24h sous atmosphère inerte. Le produit est ensuite purifié par redissolution successive et précipité dans l'éther diéthylique. L'analyse RMN du proton (Figure 40) confirme l'obtention du produit (7) au travers de la disparition du singulet à 1,45 ppm correspondant aux hydrogènes des fonctions tert-butyl [148]. Le rendement final est de 100%. Le rapport m/z calculé est de 442,265 et celui trouvé est de 442,20.

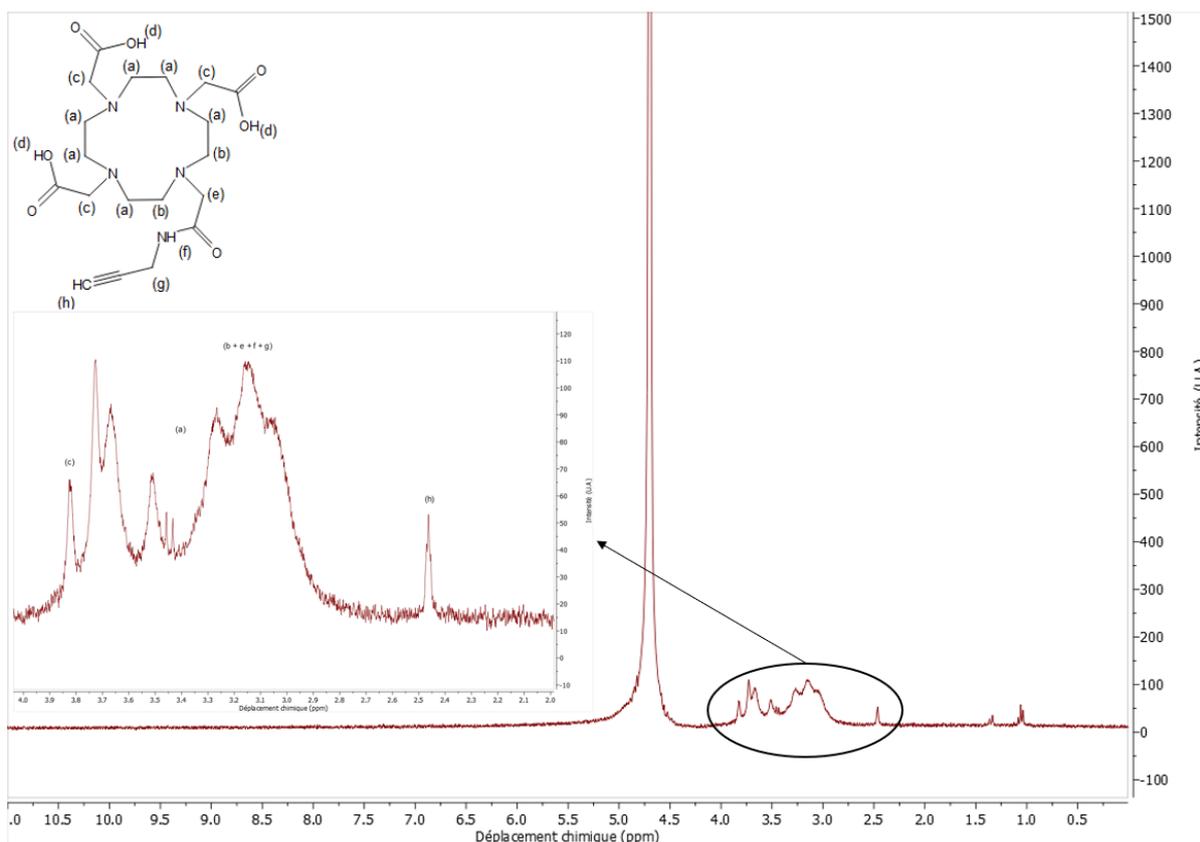


Figure 41 : Spectre RMN proton de l'acide 2,2',2''-(10-(2-oxo-2(prop-2-yn-1-ylamino)ethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triyl)triacétique avec un zoom sur la zone des multiplets entre 2 et 4 ppm, dans D₂O, à 300 MHz

Le composé hétérobifonctionnel et le DOTA-alcyne étant synthétisés, ils vont être immobilisés sur une surface d'or et utilisés pour la détection de l'ion-cible en solution. Cette partie sera développée dans le chapitre 4 sur l'élaboration du capteur.

3) Synthèse de liquides ioniques

Dans une seconde approche, nous avons développé une deuxième méthode car le DOTA n'étant ni chargé ni sensible à l'oxydoréduction, nous redoutions que l'électrode ne réponde pas à des stimulations électriques. Nous avons donc envisagé une stratégie alternative dans laquelle nous immobilisons sur l'électrode d'or un ligand ionique de sorte à induire une réponse électrochimique basale. Ce ligand ionique doit être faiblement affiné pour le DOTA de sorte à permettre la formation d'un complexe ligand ionique-DOTA (Figure 22c) et que ce complexe soit facilement dissociable en compétition avec le Gd(III). Ainsi la liaison ligand ionique-DOTA devrait modifier l'environnement électronique à l'interface solide-liquide et ainsi modifier la réponse électrochimique de l'électrode. Par exemple, C. Wang *et al.*[149] ont développé un capteur pour détecter la présence d'aflatoxine qui est une mycotoxine que

l'on retrouve dans le maïs et qui peut causer des problèmes de santé aux êtres vivants. Dans leur dispositif, l'électrode d'or est modifiée par adsorption d'un aptamère hautement sélectif pour l'aflatoxine (AFB1) et porteur d'une fonction thiol. Cet aptamère est couplé à une sonde redox : le bleu de méthylène (Figure 42). Lors du conditionnement du capteur, l'aptamère est incubé avec un fragment d'ADN complémentaire qui va s'hybrider à l'aptamère provoquant le dépliement de la boucle et donc l'éloignement de la sonde par rapport à la surface. À cette distance, la sonde redox n'est pas en mesure d'interagir avec la surface de l'électrode. Le capteur est ensuite incubé au contact des différentes solutions. Si l'une de ces solutions est contaminée par l'aflatoxine AFB1, le fragment d'ADN complémentaire est déshybridée et l'aptamère retrouve sa conformation initiale en épingle pour interagir avec l'aflatoxine AFB1. La sonde redox, ici le bleu de méthylène, va se retrouver au voisinage de la surface de l'électrode et réagir lors de l'analyse en voltampérométrie à ondes carrées par un échange d'électrons avec la surface d'or pour donner un courant de crête caractéristique.

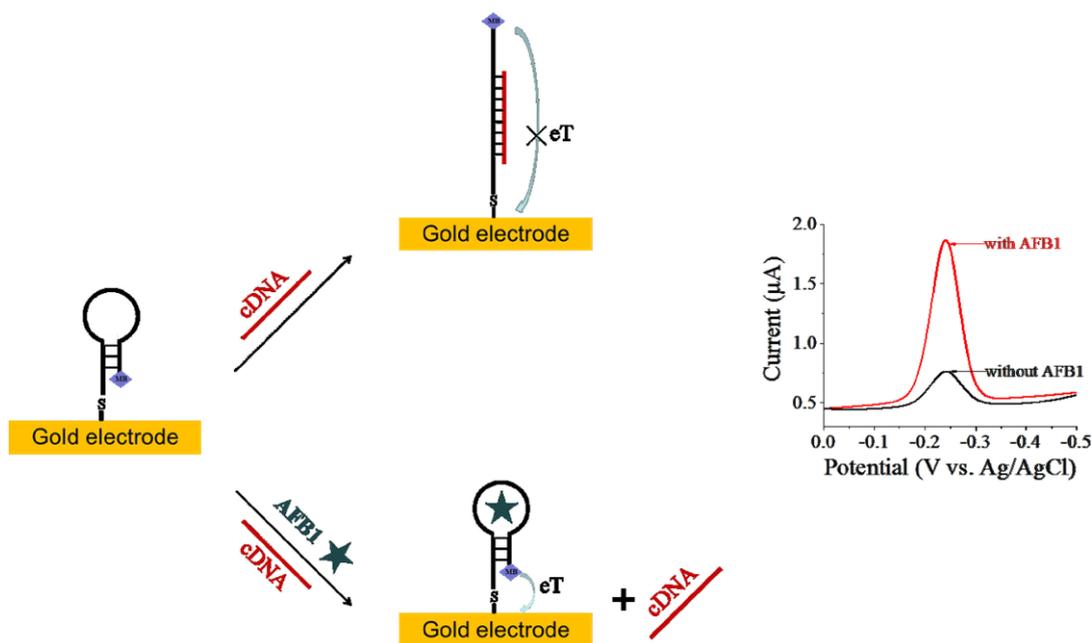


Figure 42 : Schéma explicatif de la détection de l'aflatoxine AFB1

K. Song et W. Chen [150] ainsi que K. Ino *et al.*[151] ont repris récemment ce principe de reconnaissance pour détecter un lysozyme dans le corps humain.

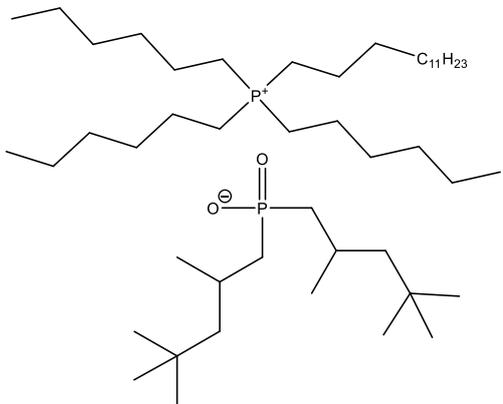
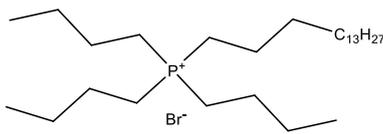
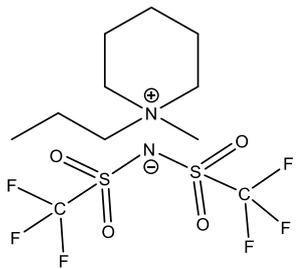
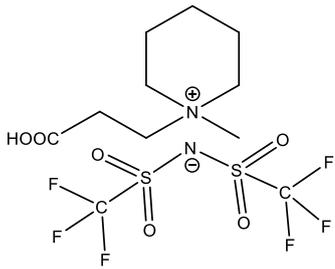
Donc, si l'électrode ainsi modifiée est mise au contact d'une solution aqueuse contaminée au Gd^{3+} , le DOTA se décomplexera du ligand ionique pour pouvoir se lier au Gd^{3+} en solution pour lequel l'affinité est nettement supérieure. J'ai donc travaillé sur la synthèse d'un liquide ionique fonctionnel susceptible de pouvoir se lier à la surface de l'électrode d'or et porteur d'une charge cationique.

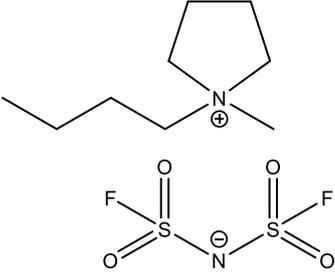
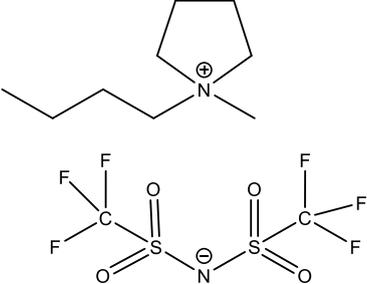
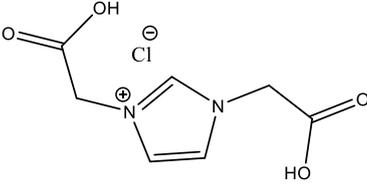
Paul Waden [152] est un chimiste letton dont l'une des publications datant de 1914, définit les liquides ioniques comme des sels possédant une température de fusion inférieure à 100 °C, voir même inférieure à la température ambiante pour beaucoup d'entre eux, Il est composé d'un cation organique ou inorganique et d'un anion organique ou inorganique. Les liquides ioniques sont des sels possédant un cation et un anion très volumineux et conjugué. En cela, l'arrangement structural ordonné sera compliqué à cause des effets de taille et de charges diffuses. Les interactions électrostatiques seront faibles dans le réseau, d'où la température de fusion faible et la propriété « liquide » à température ambiante La grande diversité de combinaisons anions/cations possibles permet de synthétiser des liquides ioniques spécifiques pour une application donnée. Par exemple, si l'on a un contre-ion chloré ou bromé, le liquide ionique est hydrophile et donc utilisable dans des milieux aqueux. A l'inverse, un contre-ion perfluoré rendra le composé hydrophobe et ne pourra être utilisé qu'en milieu organique.

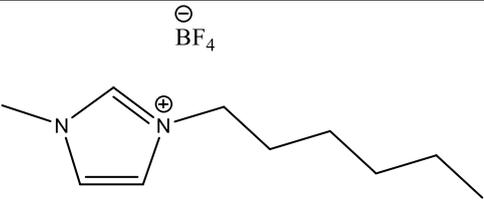
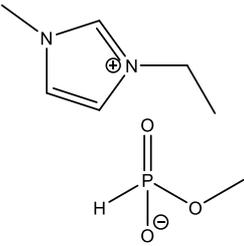
Le Tableau 2 présente plusieurs types de liquides ioniques avec différents ions et différentes utilisations.

Tableau 2 : Tableau de différents liquides ioniques existants dans la littérature

Type de liquide ionique	Molécules et noms	Utilisations et propriétés
Sels d'ammonium	Nitrate d'éthylammonium [153] 	Hydrophile, activateur de surface d'or pour une meilleure attraction des molécules sur celle-ci.
	(2-hydroxyéthyl)-triméthyl-ammonium bis(trifluorométhyl-sulfonyl)imide [154] 	Anticorrosion, prolongation de la durée de vie d'un condensateur.
	Chlorure de N-triméthyl-N-hexyl ammonium [155] 	Catalyseur chimique, polymérisation en biotechnologie, hydrophile.

Sels de phosphonium	<p>Tétradécyl(trihexyl)phosphonium de bis(2,4,4-triméthylpentyl)phosphinate [156]</p> 	Hydrophobe, utilisé pour l'extraction de métaux lourds.
	<p>Bromure de tributyl(hexadécyl)phosphonium [157][156]</p> 	Hydrophile, catalyseur en chimie organique pour les transferts de phase.
Sels de pipéridinium	<p>N-méthyl-N-propylpipéridinium bis(trifluorométhanesulfonyl)imide [158]</p> 	Électrolyte dans les batteries, tient bien la charge-décharge, compatible avec une cathode au Li et une anode en silice amorphe, au carbone dur, au graphite et au Soufre-Carbone.
	<p>N-carboxyméthyl-N-méthylpipéridinium bis(trifluorométhylsulfonyl)imide [159]</p> 	Hydrophile, solubilisation des oxydes de métaux pour les rendre solubles l'eau.

	<p>Chlorure de 1-butyl-1-méthylpyrrolidinium [160]</p> 	<p>Hydrophobe, réduction de la bande interdite d'énergie dans les oxychlorures de bismuth en tant que semi-conducteurs, influence sur la morphologie et l'activité catalytique.</p>
<p>Sels de pyrrolidinium</p>	<p>N-butyl-N-méthylpyrrolidinium bis(trifluoromethanesulfonyl)imide [161]</p> 	<p>Extraction liquide du benzène à partir d'hydrocarbures aliphatiques.</p>
	<p>N-butyl-N-méthylpyrrolidinium hexafluorophosphate [162]</p> 	<p>Additif ignifuge dans les batteries au lithium pour éviter les inflammations à haute température, hydrophobe.</p>
<p>Sels d'imidazolium</p>	<p>Chlorure de 1,3-bis(carboxyméthyl)imidazolium [163]</p> 	<p>Catalyseur sans métal et recyclable, hydrophile.</p>
	<p>Tétrafluoroborate de 1-hexyl-3-méthylimidazolium [164]</p>	<p>Dopant amphotère pour les nanotubes de carbone pour générateur thermique flexible.</p>

		
	<p>1-Ethyl-3-méthylimidazolium méthylphosphonate [165]</p> 	<p>Hydrophile, utilisé dans les extractions en synthèse et dans les biotechnologies.</p>

Les liquides ioniques ont de nombreuses applications en synthèse organique, électrochimie, catalyse, chromatographie, extraction pour les carburants, additifs pour les polymères... comme le montre l'article de N.V. Plechkova *et al.*[166] décrivant les différentes utilisations des liquides ioniques dans l'industrie chimique de nos jours. Les faibles interactions électrostatiques dans le réseau les empêchent de s'arranger dans l'espace pour devenir des sels solides, mais cela permet aussi une interaction entre toutes les molécules ioniques, et rend le composé visqueux. Grâce à cela, les liquides ioniques possèdent une stabilité importante, bien plus grande que la plupart des composés volatils. Ces stabilités thermiques et chimiques les rendent particulièrement pertinents pour des applications en chimie verte. Ils sont également de bons conducteurs électriques et ioniques.

Durant cette thèse, j'ai synthétisé un liquide ionique avec un cation hétérocyclique imidazolium et un contre-ion bromé. La partie imidazolium possède un encombrement très important qui va venir s'insérer dans le DOTA.

Pour que le recouvrement de la surface soit optimal, il faut que la longueur de la chaîne carbonée soit relativement importante. En effet, si cette chaîne est trop courte, il peut y avoir un encombrement stérique de la partie cyclique et un dépôt inhomogène en surface qui conduirait à une perte de sensibilité au niveau du capteur. Synthétiser un liquide ionique à 6 carbones permet aussi d'avoir une longueur comparable avec l'espacer alkyle synthétisé pour accrocher le DO3A-alcyne, qui porte une longueur de 6 carbones aussi.

Y. Liu *et al.*[167] ont réalisé un biocapteur ampérométrique avec un revêtement sur la surface d'une électrode de carbone vitreux à base d'un film d'ionogel de silice dopée avec de la peroxydase de raifort (HRP : horseradish peroxidase) et du tétrafluoroborate de 1-butyl-3-méthylimidazolium pour une détection plus rapide du peroxyde de dihydrogène. N. F. Atta *et*

al.[168] ont quant à eux développé un capteur électrochimique pour détecter la noradrénaline. Pour cela, ils se sont servis d'une électrode en carbone vitreux sur laquelle ils ont déposé un mélange de graphite, de β -cyclodextrine et de liquide ionique cristallin (hexafluorophosphate de 2-chloro-1,3-diméthyl-imidazolidinium) d'intérêt, avant d'électrodéposer à la surface des nanoparticules d'or pour capter la noradrénaline. Dans la thèse de Larbi Oularbi[169], dirigée par le Pr. Mama El Rhazi et le Dr. Mireille Turmine, soutenue en Juin 2018, une électrode à pâte de carbone est modifiée avec un mélange de graphite, de nanofibre de carbone, de 1-éthyl-3-méthylimidazolium bis(trifluorométhylsulfonyl)imide et d'huile de paraffine modifiée avec des nanoparticules de bismuth pour la détection du plomb (II) et du cadmium (II).

a) Méthode de synthèse : les essais.

i. Synthèse

En premier lieu, et comme pour le composé hétérobifonctionnel précédent, j'ai choisi de bloquer un des halogènes par une fonction thioacétate en effectuant une réaction S_N2 du brome par le thioacétate de potassium, afin de limiter la formation des sous-produits possibles lors de l'alkylation du 1-benzylimidazole (Figure 43).

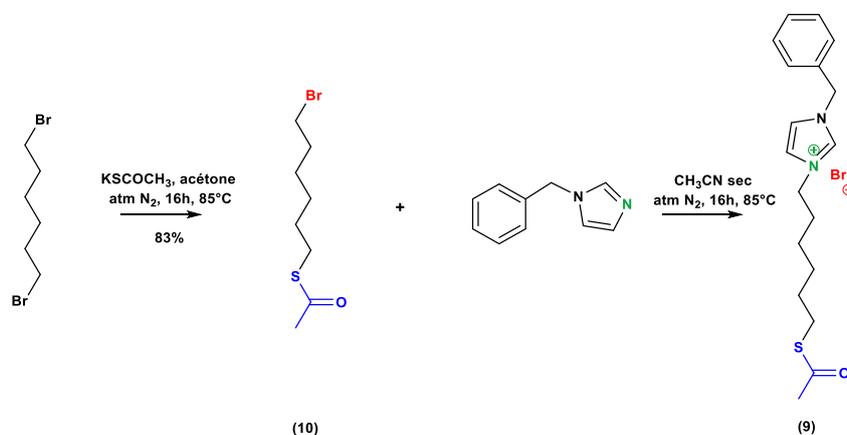


Figure 43 : Schéma réactionnel de la synthèse du bromure de 1-benzyl-3-(6-(1-benzyl-1H-3λ4-imidazol-3-yl)hexyl)-1H-imidazol-3-ium en commençant par la substitution de d'un des brome de la chaîne alcane

Pour la synthèse du 1-bromo-6-acétylthiohexane, je me suis inspirée des travaux de M. Liras *et al.*[131] que j'ai adapté. Dans leur synthèse, ils réalisent la substitution d'un halogène (le brome) par une fonction thioester en utilisant un ratio du thioacétate de potassium de 3 pour 1 équivalent de leur produit dans 25 mL d'acétone avant de laisser réagir à reflux pendant 4h. Dans une autre étude, P. Gobbo *et al.* ont substitué une fonction toluènesulfonyl par un thioester et pour cela, ils ont dissous leur composé dans 10 mL d'acétone avant de

rajouter 1,5 équivalent de thioacétate de potassium et de laisser la synthèse se réaliser à 50°C pendant une nuit. Pour cela, j'ai choisi de mélanger le 1,6-dibromohexane avec du thioacétate de potassium (1 pour 1,2 équivalents respectivement) dans 25 mL d'acétone et laisser réagir 16 heures à 85 °C sous atmosphère inerte de diazote.

Dans leur article, P. Gobbo *et al.* ont purifié leur produit par filtration sur cellite avec du dichlorométhane. Dans mon travail, j'ai choisi d'adapter le protocole de purification en réalisant une filtration sur papier filtre et une purification sur colonne chromatographique en hexane-dichlorométhane. Le spectre RMN ^1H (Figure 44) réalisé après purification montre un produit sans impureté avec un triplet à 3,38 ppm intégrant pour 2 hydrogènes en alpha du brome, un triplet à 2,84 ppm intégrant pour 2 hydrogènes aussi, en alpha du soufre, et un singulet à 2,30 ppm qui intègre pour les 3 hydrogènes de la fonction thioacétate. Il est aussi possible de voir apparaître un multiplet entre 1,83 et 1,39 ppm pour les hydrogènes de la chaîne alkyle. Le spectre infra-rouge (Figure 45) montre une bande à 1710 cm^{-1} caractéristique de la vibration d'élongation des fonctions thioesters.

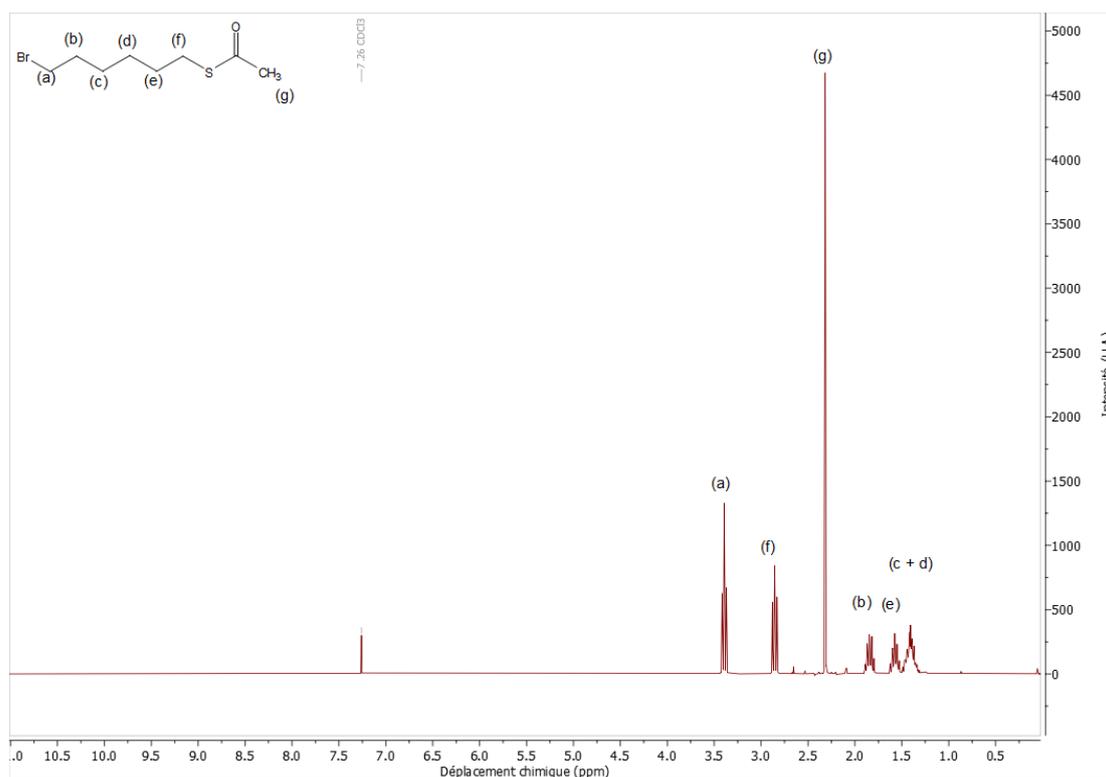


Figure 44 : Spectre RMN proton du 1-bromo-6(acétylthio)hexane, dans CDCl_3 , à 300 MHz

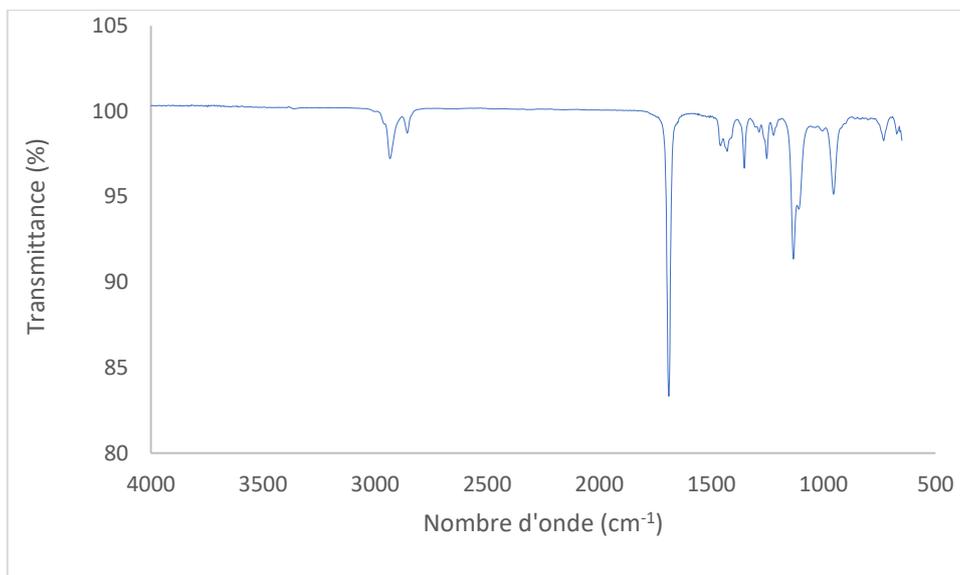


Figure 45 : Spectre infra-rouge du 1-benzyl-3-(6-(acetylthio)hexyl)imidazolium

Le rendement de cette réaction pour obtenir le produit (10) est estimé à 83%.

Par suite, j'ai synthétisé le produit (11) en incubant sous atmosphère inerte de diazote, le produit (10) avec du 1-benzylimidazole dans 20 mL d'acétonitrile sec. J'ai laissé à reflux pendant 16 heures à 85 °C. Le mélange obtenu est ensuite purifié par redissolution dans un mélange acétonitrile/éther diéthylique (5/50 v/v). Après évaporation, j'ai obtenu le spectre RMN (Figure 46).

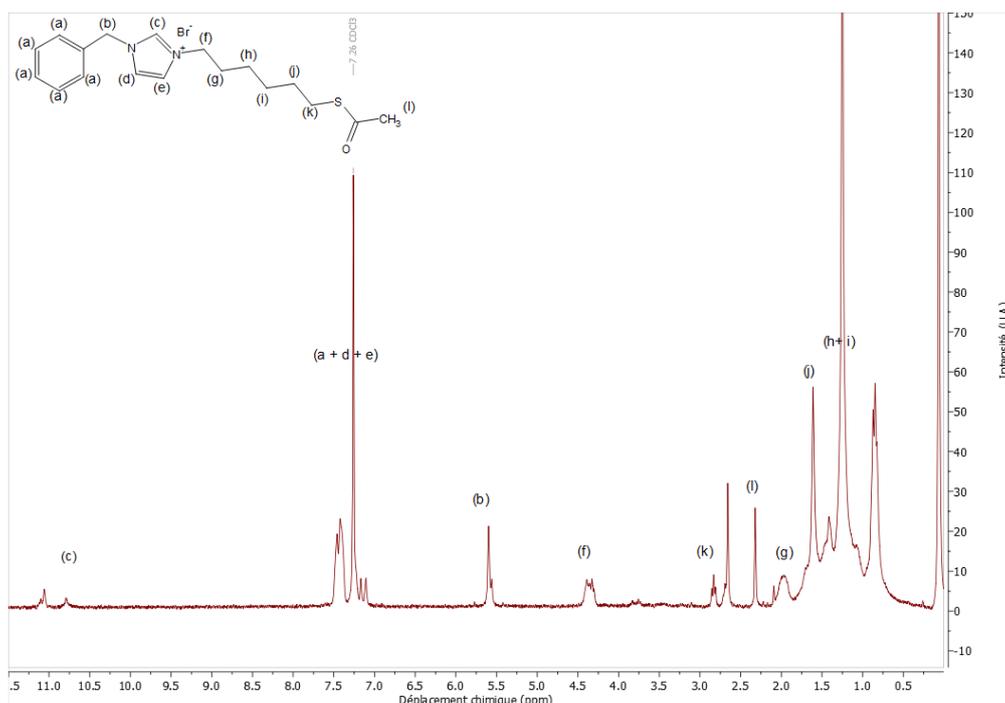


Figure 46 : Spectre RMN proton du bromure de 1-benzyl-3-(6-(acetylthio)hexyl)imidazolium avant purification, dans CDCl_3 , à 300 MHz

Le singulet à 10,76 ppm correspond au proton en alpha des deux azotes dans le cycle imidazole, le multiplet à 7,49 ppm correspond aux protons du cycle benzénique, les deux triplets à 7,29 et 7,24 ppm correspondent aux deux paires de protons en alpha de l'azote chargé et en alpha de l'azote non-chargé, respectivement. À 5,62 ppm, nous avons un singulet caractéristiques de la paire de proton en alpha du cycle benzénique et de l'azote, et le triplet à 4,33 ppm correspond aux protons en alpha de l'azote, le triplet à 2,83 ppm correspond aux deux protons en alpha du soufre, et les deux triplets ainsi que le multiplet entre 2,30 ppm, et 1,41 ppm correspondent aux protons de la chaîne carbonée dans le produit souhaité. Malheureusement comme on peut le voir en Figure 46, d'autres produits sont formés comme l'apparition d'un pic à 2,28 ppm pouvant appartenir à un reste de réactif de thioacétate de potassium. L'intégration des signaux RMN semble indiquer que l'imidazolium s'est substitué au thioacétate et au brome présent sur le produit (10).

Pour éliminer ce produit disubstitué non désiré, j'ai donc modifié mes conditions de purification en utilisant une extraction liquide/liquide (hexane-acétonitrile). J'ai ensuite fait une purification sur colonne chromatographique avec un éluant dichlorométhane-méthanol pour éliminer le réactif, et les autres sous-produits non-désirés. Le spectre RMN du produit isolé (Figure 47) montre que le benzylimidazole est encore présent.

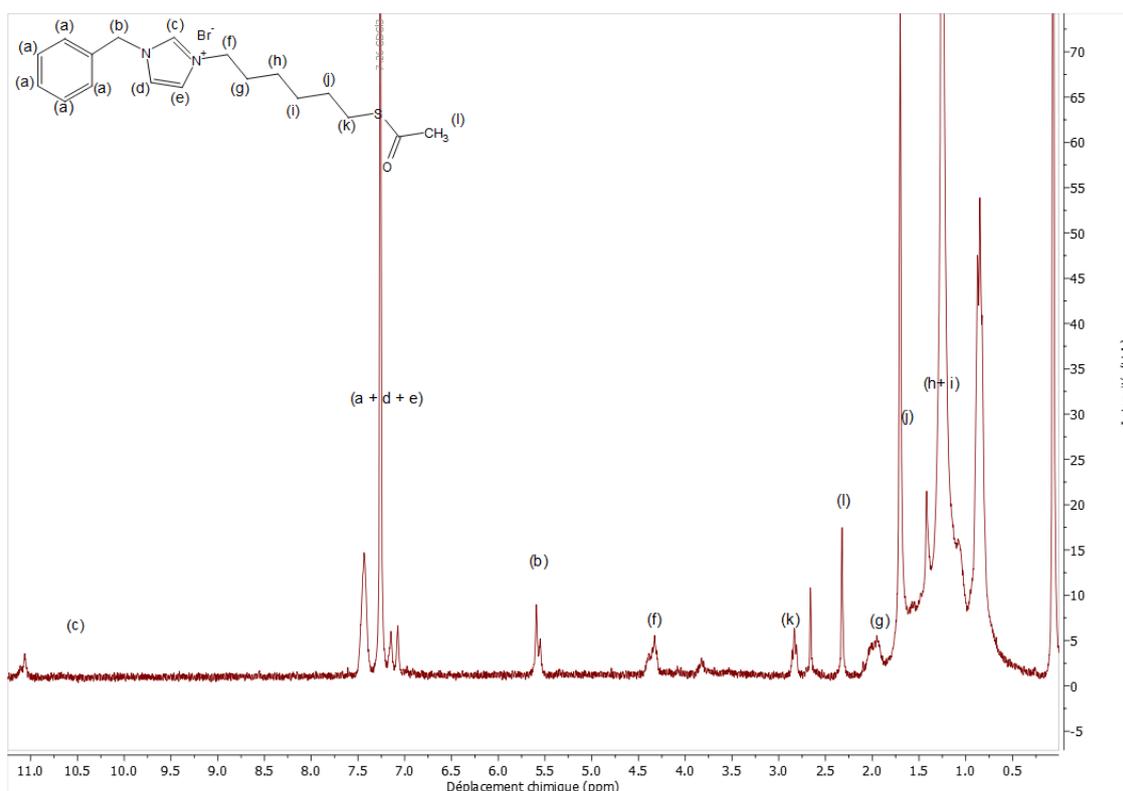


Figure 47 : Spectre RMN proton du bromure de 1-benzyl-3-(6-(acetylthio)hexyl)imidazolium après purification, dans $CDCl_3$, à 300 MHz

Sur le spectre RMN proton, il est maintenant possible de voir un singulet à 10,69 ppm pour le proton en alpha du cycle imidazolium entre les deux azotes, un multiplet à 7,45 ppm pour le cycle benzénique, les deux triplets à 4,31 et 3,43 ppm correspondant aux protons de la chaîne alkyle en alpha du brome et en alpha de l'azote du cycle et enfin le multiplet vers 1,5 ppm qui correspond aux protons de la chaîne carbonée (Figure 47).

ii. Changement de méthode

W. Chen *et al.*[170] ont décrit la synthèse du 1-benzyl-3-(2-bromoéthyl)-1H-imidazol-3-ium d'une manière différente. Pour cela, ils ont fait réagir le 1,2-dibromoéthane et le 1-benzylimidazolium à 85 °C pendant une nuit. Le 1,2-dibromoéthane est ensuite évaporé et le produit restant est redissous dans 20 mL de dichlorométhane. Le tout est filtré sur cellite, puis le solvant est évaporé. Ce liquide ionique est ensuite modifié par substitution pour que l'halogène soit remplacé par différentes fonctions selon leurs besoins. Les différents liquides ioniques sont ensuite mis en relation avec du Ruthénium pour former un complexe [(NHC)Ru(p-cym)Cl] [PF₆] pour étudier leurs activités cytotoxiques sur des cellules cancéreuses. Étant donné que le seul changement opéré est la longueur de la chaîne, c'est ce protocole qui a été repris. Le 1,6-dibromohexane possède une volatilité plus faible, il sera plus difficile à faire évaporer que le dibromoéthane, il est donc probable qu'une phase de purification par extraction liquide-liquide soit nécessaire. De plus, la longueur de la chaîne étant plus grande, le liquide ionique à 6 carbones sera encore moins polaire que celui à 2 carbones. En revanche le composé sera plus stable les carbones en plus permettent de mieux faire pivoter la chaîne carbonée.

J'ai choisi de modifier le noyau imidazole car il est plus réactif que le benzène. De plus, au regard des liquides ioniques existants dans la littérature, c'est l'azote de l'imidazole qui réagit à chaque fois.

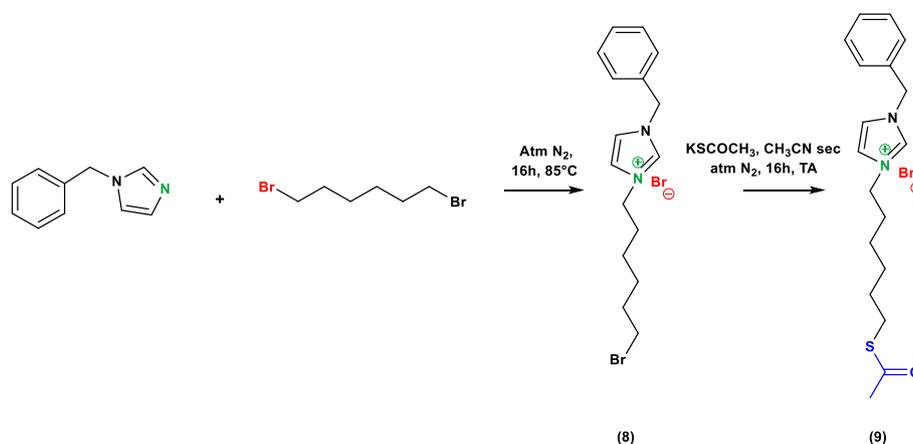


Figure 48 : Synthèse du liquide ionique du bromure de 1-benzyl-3-(6-(acetylthio)hexyl)imidazolium

La première étape consiste à incuber le 1-benzylimidazole et le 1,6-dibromohexane (ratio 1:8) sous atmosphère inerte de diazote et de faire chauffer le mélange à 85 °C pendant 16 heures (Figure 48). Le produit est ensuite évaporé pour donner deux phases. La phase organique contient le 1,6-dibromohexane qui est extrait avec de l'hexane. L'autre phase est redissoute dans du dichlorométhane avant d'être filtrée sur cellite pour donner une solution visqueuse jaune.

Le premier problème rencontré a été qu'au lieu d'avoir une solution en deux phases, mon produit de synthèse après retour à température ambiante était un produit crémeux de couleur ivoire. Une hypothèse émise est que la réaction n'est pas complète et que le milieu réactionnel présente une quantité excessive en oxygène et en eau, ce qui a conduit à une réaction non-voulue, en plus de la synthèse de ce produit. L'une des solutions apportées est de faire une première filtration sur cellite afin de séparer le produit. Après une redissolution dans le dichlorométhane et filtration sur cellite, les deux phases organiques que nous aurions des avoir dès le départ sont présentes, une solution jaune claire contenant le réactif de départ et une huile marron contenant notre produit. Ces deux phases ont été identifiées par chromatographie sur couche mince avec révélation sous irradiation UV à 274nm dans un éluant composé d'un mélange dichlorométhane/méthanol (95/5 en v/v). La séparation des 2 phases est ensuite faite dans une ampoule à décanter pour récupérer la solution huileuse jaune.

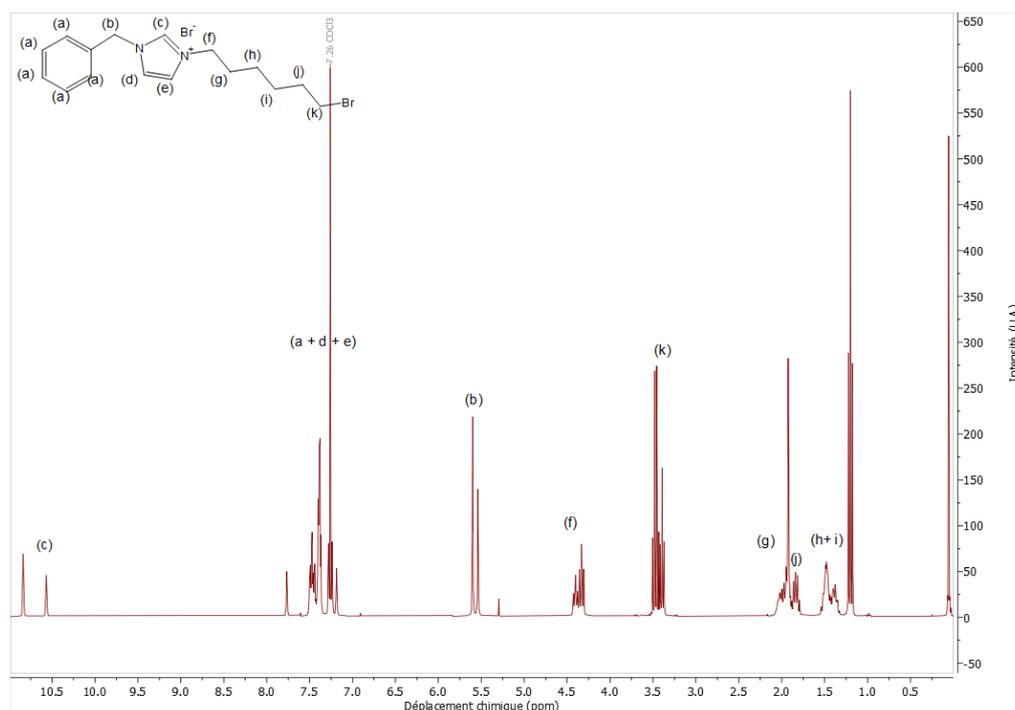


Figure 49 : Spectre RMN proton du bromure de 1-benzyl-3-(6-bromohexyl)imidazolium après purification, dans CDCl₃, à 300 MHz

Malgré cela, comme le montre la Figure 49, le produit n'est pas pur. En effet, nous retrouvons les pics caractéristiques du produit recherché : à savoir un multiplet à 7,45 ppm pour les protons du cycle benzénique ainsi que des pics à 10,69 ppm pour le proton en alpha des deux azotes dans le cycle imidazole ainsi que deux triplets à 7,25 et 7,22 ppm pour les paires de proton en alpha de l'azote chargé et en alpha de l'azote non-chargé, respectivement. Un pic caractéristique aussi est celui à 5,59 ppm intégrant pour 2 protons en alpha du l'azote et du cycle benzénique. La chaîne carbonée est reconnaissable par les multiplets à 1,9 et 1,45 ppm. Enfin, la présence du triplet à 4,31 ppm correspond aux protons sur la chaîne carbonée en alpha de l'azote et le triplet à 3,43 ppm intègre pour les deux protons en alpha du brome. En revanche, la présence d'autres pics à 10,8 ppm, 7,75 ppm, 5,63 ppm, 4,35 ppm, et 3,5 ppm démontrent que le produit souhaité n'est pas pur mais contient une impureté ayant une composition proche du produit (8) ainsi qu'un reste de 1-benzylimidazole. Au vue de la réaction et de la molécule, il est possible que le bromure de 1-benzyl-3-(6-(1-benzyl-1H-3 λ ⁴-imidazol-3-yl)hexyl)-1H-imidazol-3-ium ait été synthétisé en même temps, de même que d'autres sous-produits en moins grande quantité à cause de l'encombrement stérique du 1-benzylimidazole (Figure 50).

Pour la purification, nous avons envisagé de séparer le mélange sur colonne de silice vierge mais compte tenu de la structure ionique du LI, l'affinité sur la colonne serait trop forte pour permettre une élution du bromure de 1-benzyl-3-(6-bromoethyl)imidazolium. D'autres stratégies ont donc été envisagées.

J'ai donc essayé d'isoler mon produit par extraction liquide-liquide avec différents solvants de polarités variables, tels qu'un mélange éther diéthylique/dichlorométhane (50/50, v/v) puis 25/5 (en v/v), ou bien hexane/dichlorométhane (50/50, v/v), acétate d'éthyle/dichlorométhane (25/10, v/v) ou encore hexane/méthanol (25/25, v/v). Malheureusement, ces différentes extractions n'ont pas permis d'obtenir le LI avec une pureté suffisante.

La méthode de redissolution successive s'est révélée aussi inefficace car le liquide ionique se présentait sous la forme d'une huile, qui emprisonnait les impuretés même après 5 lavages à l'hexane. L'intérêt de cette méthode était de dissoudre les impuretés dans l'hexane, alors que le liquide ionique est sous forme huileuse, et en agitant ou en grattant avec une spatule, que toutes les impuretés contenues dans le bromure de 1-benzyl-3-(6-bromoethyl)imidazolium aillent dans l'hexane et soient évaporées en même temps que le solvant.

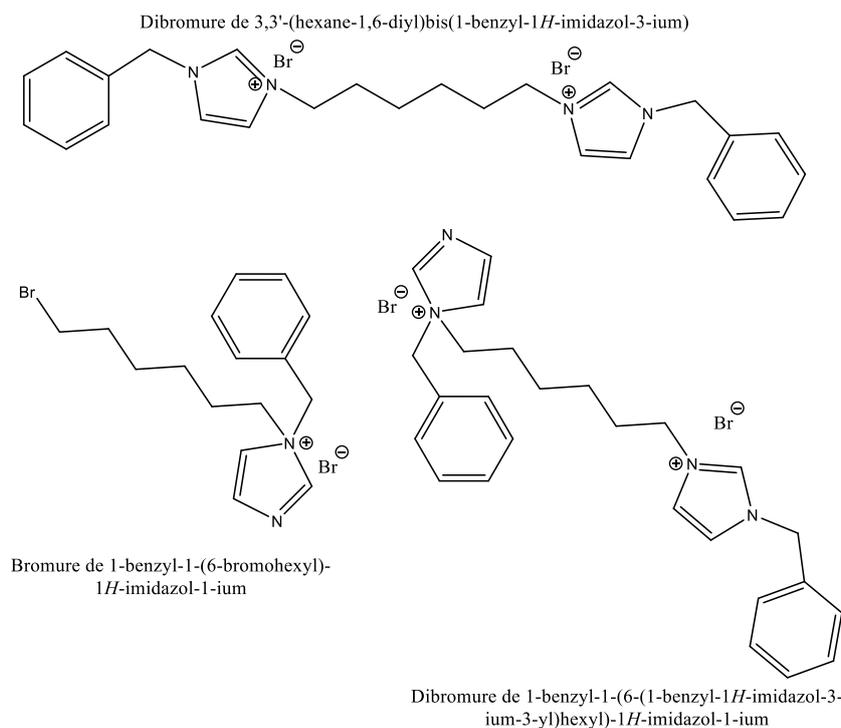


Figure 50 : Structures possibles de quelques sous-produits obtenus lors de la synthèse du liquide ionique

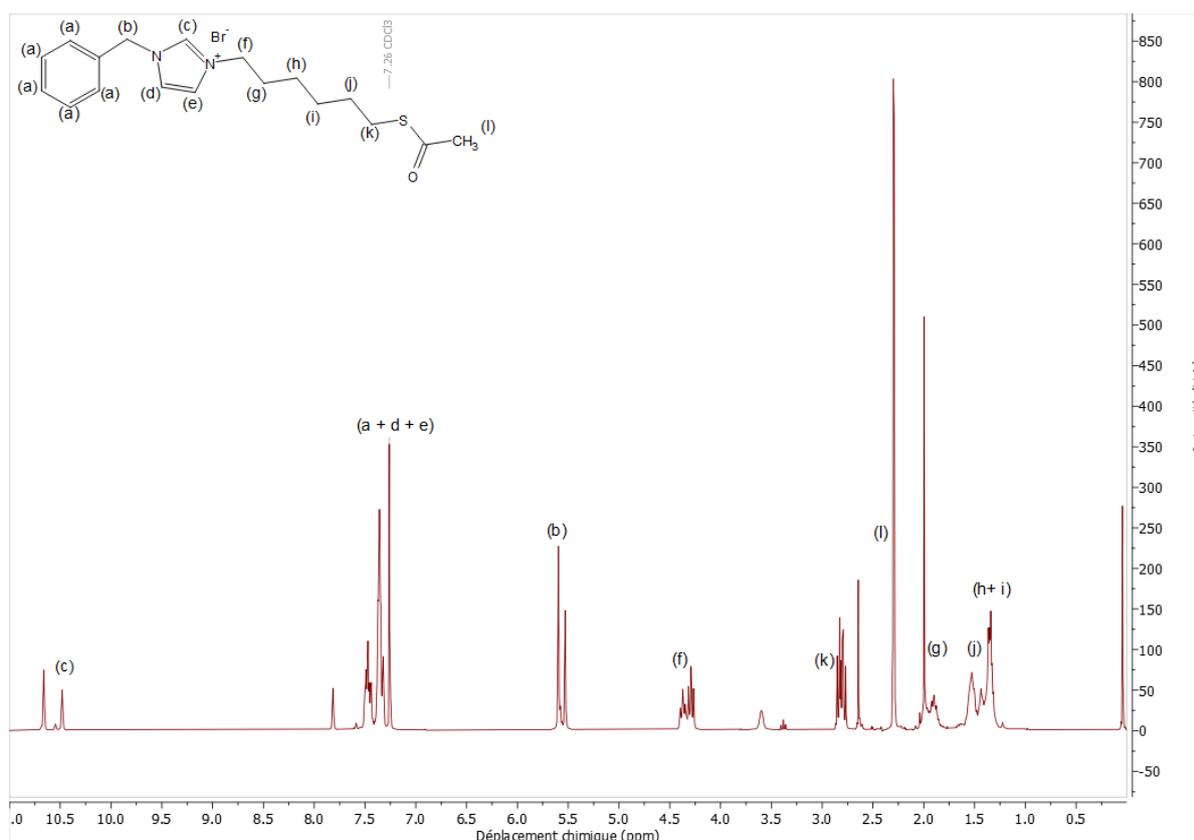
Étant donné que les expériences précédentes n'ont pas fonctionné, une solution a aussi été de continuer la synthèse avec ce qui avait été synthétisé, afin de voir si l'on pouvait séparer ensuite le produit d'intérêt de ses impuretés.

Ainsi pour obtenir le produit (9), la méthode de synthèse est de mettre sous atmosphère inerte le mélange précédent avec du thioacétate de potassium en présence d'acétonitrile sec pendant 16 heures. Après évaporation, le mélange obtenu est filtré sur cellite pour une dernière purification. La RMN proton montre aussi un mélange de plusieurs produits dont celui recherché que l'on peut reconnaître grâce aux pics cités précédemment. Le spectre RMN montre également la présence de 1-benzylimidazole reconnaissable grâce aux pics caractéristiques à 7,75 ppm et 5,63 ppm, ainsi que des sous-produits dont les pics sont les mêmes que précédemment.

La première purification essayée dans le cadre de cette suite de synthèse a été la séparation sur ampoule à décantée chauffée à 50°C pour que le produit reste visqueux et se sépare. Malheureusement, le spectre RMN proton est resté le même qu'avant l'extraction. Dans le but de purifier le liquide ionique plusieurs lavages à l'éther diéthylique et à l'hexane ont été effectués mais se sont révélés inefficaces, puisque les réactifs de départ et les sous-produits formés sont toujours présents sur le spectre RMN ¹H. Le mélange est donc redissout plusieurs fois dans du dichlorométhane et filtré sur papier filtre.

Après une étude en CCM, j'ai pu identifier qu'un mélange hexane-dichlorométhane devrait permettre d'isoler le produit d'intérêt. J'ai donc utilisé ce mélange (95/5, v/v) pour éluer mon produit sur colonne de silice. Malheureusement, le transfert de la CCM sur colonne de silice n'a pas permis d'éluer le produit du fait d'un plus grand nombre d'interactions LI-silice.

Sur la Figure 51, le produit est reconnaissable grâce aux pics à 10,75 ppm, 7,49 – 7,24 ppm, 5,62 ppm, 4,33 ppm, 2,83 ppm, 2,30 ppm, 1,92 ppm, 1,57 ppm, et 1,41 ppm. En revanche, on reconnaît encore le réactif 1-benzylimidazole grâce aux pics à 7,74 ppm, et 5,63 ppm, ainsi que le sous-produit précédent ainsi que l'apparition d'un pic à 2,28 ppm pouvant appartenir à un reste de réactif de thioacétate de potassium. Par conséquent, continuer la synthèse ne nous a pas permis d'éliminer les produits non désirés dans la première étape.



Comme le benzylimidazolium est difficile à éliminer, j'ai choisi d'adapter le ratio entre les réactifs. Déjà, les deux réactifs sont mis ensemble dans un ballon préalablement mis à l'étuve pour enlever les traces d'eau et laisser à refroidir. Initialement, j'avais utilisé un ratio de 1/8 en benzylimidazole et 1,6-dibromohexane respectivement. J'ai donc modifié ce ratio (1/25) pour être en large excès de 1,6-dibromohexane. J'ai également utilisé une rampe à vide pour travailler en flux continu de diazote au lieu des ballons de baudruche gonflés au diazote.

Nous observons sans problème les deux phases huileuses comme décrit dans l'article de D. Yuan *et al.*[171] au lieu de la solution crème ivoire, ce qui est déjà un bon point. Le produit obtenu est ensuite lavé avec du pentane préalablement distillé et conservé sous azote avec trituration pour éliminer les traces de 1,6-dibromohexane. Le produit est enfin purifié sur colonne chromatographique avec un mélange dichlorométhane/méthanol de rapport 95/5 (v/v).

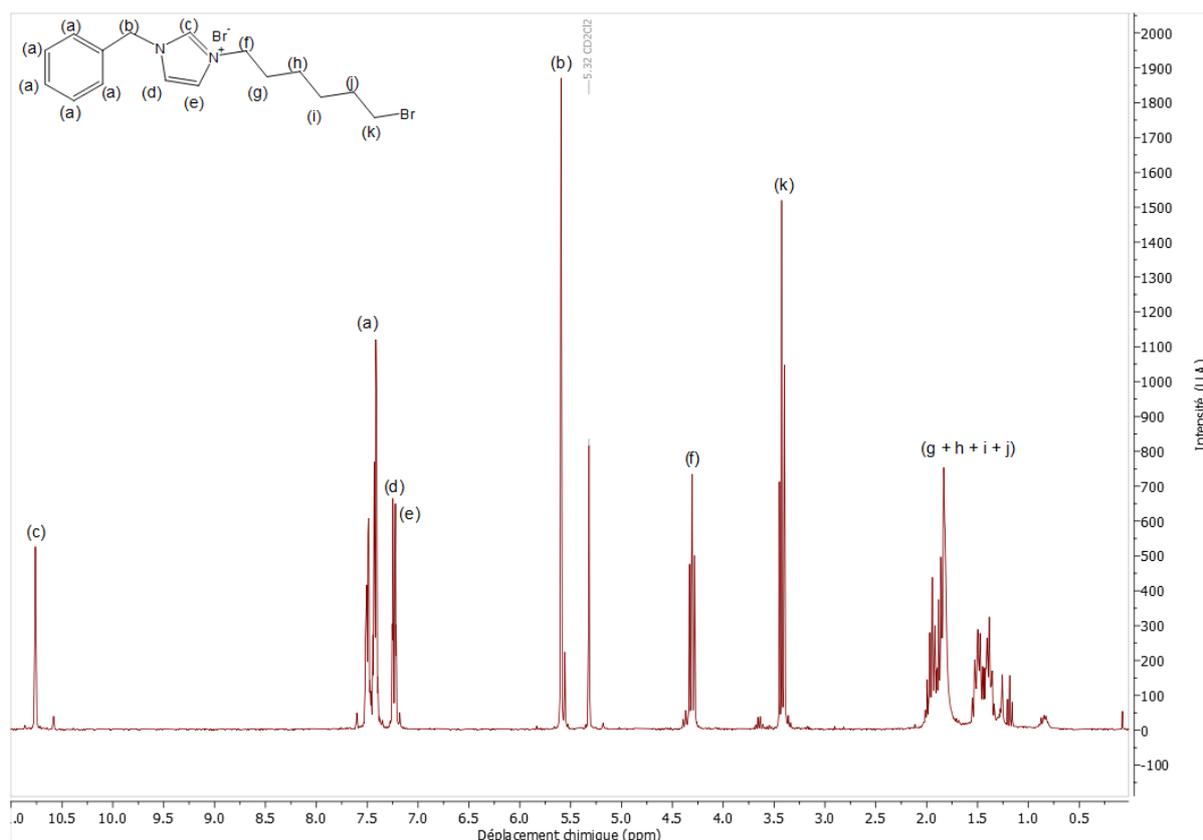


Figure 52 : Spectre RMN proton du bromure de 1-benzyl-3-(6-bromohexyl)imidazolium, dans CD₂Cl₂, à 300 MHz

En accord avec les résultats RMN ¹H de W. Chen *et al.*[170], le spectre proton obtenu (Figure 52) possède un multiplet à 7,45 ppm pour les protons du cycle benzénique ainsi qu'un singulet à 10,69 ppm pour le proton en alpha des deux azotes dans le cycle imidazole ainsi que deux triplets à 7,25 et 7,22 ppm pour chaque paire de proton en alpha de l'azote chargé et en alpha de l'azote non-chargé, respectivement. Un singulet caractéristique aussi est celui à 5,59 ppm intégrant pour 2 protons en alpha de l'azote et du cycle benzénique. La chaîne carbonée est reconnaissable par ses pics de multiplets à 1,9 et 1,45 ppm. Et enfin, le triplet à 4,31 ppm intègre pour les protons sur la chaîne carbonée en alpha de l'azote et le triplet à 3,43 ppm correspond pour les deux protons en alpha du brome.

Le rapport m/z de la molécule est de 402,1740 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ avec l'ion bromure, et de 322,2695 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ sans l'ion bromure. Lors du passage de la molécule en spectrométrie de masse le rapport m/z est de 321.0970 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ pour ^{79}Br , et 323.0940 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ pour ^{81}Br , ce qui est cohérent.

Le problème devait donc venir du contrôle du flux de diazote lors de la synthèse et du contrôle du vide lors de la purification et l'évaporation des solvants.

Maintenant que le produit est pur, il est possible de passer à la deuxième partie de la réaction en ajoutant la fonction thioacétate qui permettra, après syllilation, d'accrocher le liquide ionique obtenu sur la surface d'or.

Pour cela, le produit (8) est mélangé avec du thioacétate de potassium dans l'acétonitrile sec pendant une nuit, sous atmosphère inerte. Après évaporation, le mélange est redissout dans du dichlorométhane et filtré sur papier filtre avant d'être reconcentré. La RMN montre aussi un mélange de plusieurs produits et sous-produits. De fait, la purification va se faire sur colonne chromatographique avec un mélange de solvant dichlorométhane/méthanol dans des proportions 97/3 en volume, et donne le spectre RMN proton présenté Figure 53. Les pics précédents sont tous présents sauf celui à 3,43 ppm correspondant aux protons en alpha du brome, qui est maintenant à 2,83 ppm pour les protons en alpha du soufre. Un singulet à 2,30 ppm apparaît sur le spectre, caractéristique de la fonction thioacétate, en accord avec W. Chen *et al.* Sur le spectre infra-rouge, la bande à 1710 cm^{-1} correspondant aux vibrations d'élongation du thioester et la bande à 1625 cm^{-1} correspondant aux vibrations d'élongation des liaison C=N sont présentes.

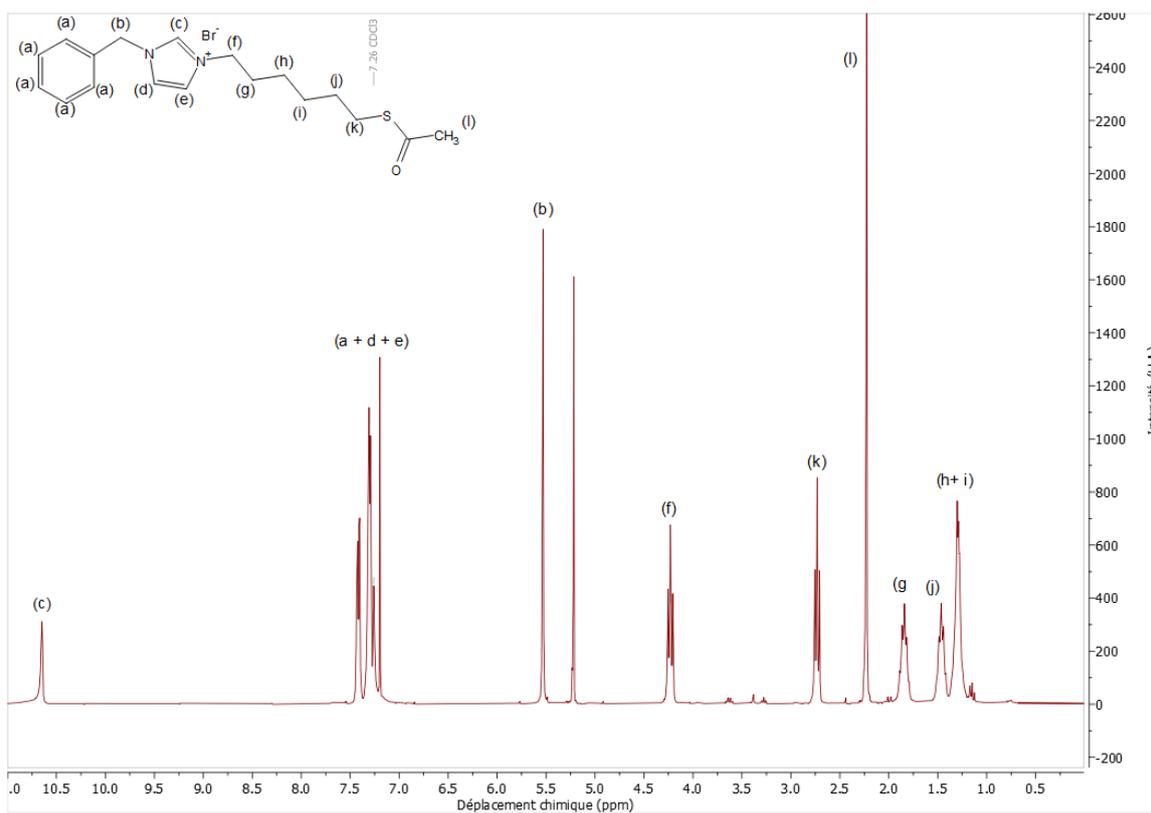


Figure 53 : Spectre RMN proton du bromure de 1-benzyl-3-(6-(acetylthio)hexyl)imidazolium, dans $CDCl_3$, à 300 MHz

Le rendement final de la réaction est de 66,6%.

Chacun des produits synthétisés a été obtenu en quantité suffisante et conservés à 4°C en attendant leur immobilisation sur surface.

CHAPITRE 3
PHENOMENES DE COMPLEXATION ET DETERMINATION
DES CONSTANTES

Chapitre 3 : Phénomènes de complexation et détermination des constantes

1) Introduction

Une des conditions importantes pilotant le bon fonctionnement du capteur envisagé est de vérifier que le gadolinium (III) libre sous forme ionique, prend bien la place du liquide ionique à la surface du capteur afin d'être détecté.

Il faut donc pouvoir valider le concept de compétition lors de la formation des complexes mis en jeu : à savoir les différents complexes qui seront mis en jeu entre le DOTA ou le DO3A et le gadolinium ionique (Gd^{3+}) ou le liquide ionique (LI). En première approche nous avons donc tenté de déterminer les constantes de formation (K_f) des complexes étudiés, afin de vérifier que la formation des complexes avec le gadolinium (III) était bien favorisée thermodynamiquement par rapport aux complexes avec le liquide ionique.

2) Méthodes de détermination de la constante de formation du complexe K_f

Plusieurs techniques sont possibles pour déterminer cette constante de complexation. Il est possible de la déterminer à partir des différentes concentrations en solution des espèces (lors des titrages volumétriques ou titrages colorimétriques), soit en utilisant des appareillages capables de capter une variation d'une propriété physique intrinsèque au complexe qui se forme (RMN, Spectrométrie d'Absorption, UV-Visible, ...)

Pour déterminer les constantes de formation des complexes étudiés, deux techniques bien différentes s'offraient à nous au laboratoire, à savoir l'Électrophorèse Capillaire de Zone (CZE) et la Titration Calorimétrique Isotherme (ITC). Nous avons décidé de réaliser nos expériences sur les deux techniques analytiques afin de les comparer par la suite. Ces deux méthodes présentent des temps d'analyses très court, et la préparation des solutions est rapide, et avec très peu de solvants. L'électrophorèse capillaire permet de déterminer la constante de complexation dans un milieu hydrodynamique, et l'ITC nous permet de déterminer les constantes thermodynamiques en plus de la constante de complexation.

La constante de formation du complexe DOTA-gadolinium (III) a déjà été étudiée par ITC [172], ce qui nous donne un ordre de grandeur des résultats attendus sur cette méthode.

Après avoir rappelé le principe de ces deux techniques d'analyses, nous présenterons et discuterons des résultats obtenus.

a) Détermination de K_f par électrophorèse capillaire

La première technique utilisée pour déterminer les constantes de complexation entre l'ion gadolinium (III) et le DOTA d'une part et l'ion gadolinium (III) et le DO3A (produit (7) dans le chapitre synthèse organique) est l'électrophorèse capillaire de zone (CZE).

L'électrophorèse (« électro » pour énergie électrique et « phorèse » du grec phoros, action de porter) est une technique analytique utilisée classiquement pour étudier des mélanges de composés et permettre une identification et/ou une quantification de ces derniers au sein d'un mélange. Cette analyse s'effectue grâce à la séparation des composés du mélange sous l'action d'un champ électrique, au sein d'un tube capillaire rempli d'un électrolyte. C'est la technique électrophorétique la plus simple, dénommée encore électrophorèse capillaire de zone (CZE).

Sous l'action du champ électrique, les composés chargés ou non, vont devenir mobiles et se déplacer dans le tube capillaire soit vers l'anode, soit vers la cathode, selon les conditions opératoires de l'analyse. Ainsi, chacun d'entre eux, va acquérir une mobilité électrophorétique propre qui sera proportionnelle au rapport charge/taille du composé.

Cette mobilité électrophorétique dépend donc de la charge et de la taille du composé analysé, mais également des conditions expérimentales de l'analyse. Les composés seront ensuite détectés au sein du capillaire de séparation le plus souvent grâce à un détecteur UV-Visible.

La Figure 54 schématise un appareillage d'électrophorèse capillaire.

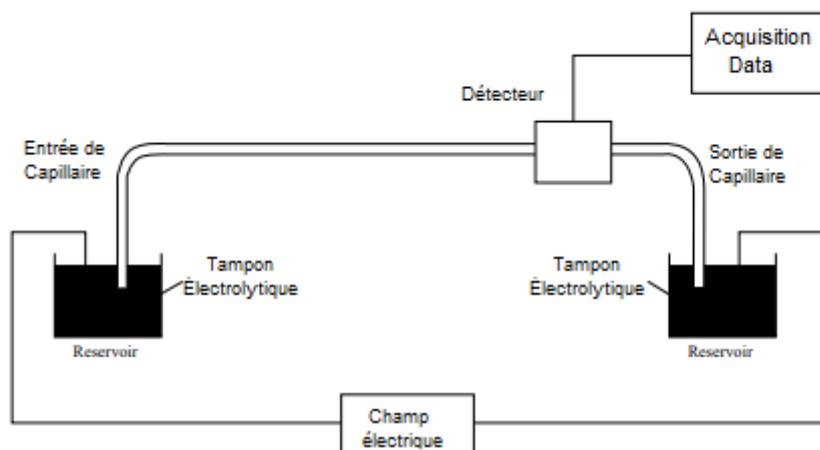


Figure 54 : Schéma d'une électrophorèse capillaire [173]

La migration des différents composés va s'effectuer sous l'action conjointe de deux phénomènes : la mobilité électrophorétique propre au composé et l'électroosmose, ou flux électroosmotique, qui dépend des conditions expérimentales.

La mobilité électrophorétique d'un composé, μ_{ep} , dépend en premier lieu du composé lui-même comme le montre la formule (8) ci-dessous :

$$\mu_{ep} = \frac{q}{6\pi \eta R_S} \quad (8)$$

avec q , la charge du composé et R_S , son rayon de Stokes. Mais elle dépend également de la viscosité, η , du milieu liquide dans lequel se fait l'analyse.

L'électroosmose, quant à elle, dépend totalement des conditions d'analyses. Ainsi par exemple, si un capillaire en PVA (polyvinylalcool, polymère neutre) est utilisé, aucun flux électroosmotique ne sera observé et les composés migreront uniquement grâce à leur mobilité électrophorétique, à savoir les composés chargés positivement se dirigeront vers la cathode, ceux chargés négativement vers l'anode et les composés neutres resteront immobiles au sein du capillaire. Si en revanche un capillaire en silice vierge, c'est-à-dire non greffée, est utilisé pour l'analyse, l'électroosmose prendra place en fonction du pH de l'électrolyte. À pH acide ($\text{pH} < 3$), nous n'observerons, comme pour le capillaire en PVA, aucun flux, la paroi interne du capillaire étant neutre car recouverte que de SiOH . Alors qu'à pH basique ($\text{pH} > 7$), la paroi interne du capillaire se recouvre de SiO^- et un phénomène de double couche prend place entre les SiO^- et les cations présents dans l'électrolyte. La couche la plus éloignée de la paroi interne du capillaire, appelée couche diffuse, se met en mouvement vers la cathode sous l'action du champ électrique, entraînant avec elle tous les composés présents dans le capillaire.

Ainsi, si le détecteur est placé du côté de la cathode, il sera alors possible de détecter tout d'abord les cations, leur mobilité étant la résultante de leur mobilité électrophorétique propre et de l'électroosmose, puis les composés neutres, qui migrent à la vitesse du flux électroosmotique et enfin les composés chargés négativement, si leur mobilité électrophorétique est plus faible que la mobilité du flux électroosmotique. La Figure 55 résume ce phénomène.

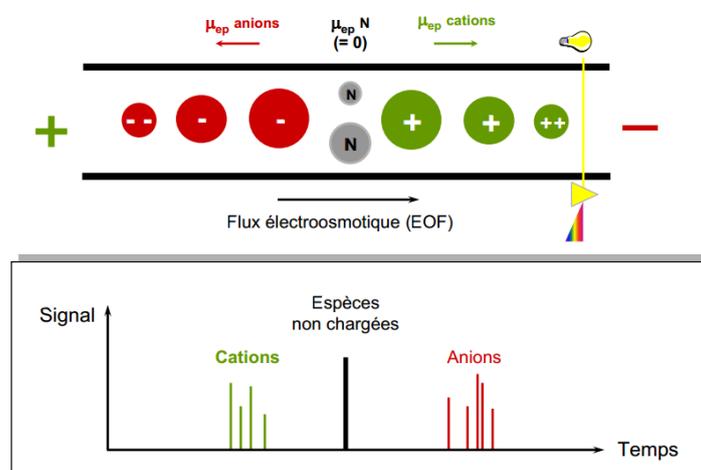


Figure 55 : Principe de la séparation des composés dans un capillaire en silice lors d'une analyse en pH basique (<https://chimieanalytique.com/electrophorese/>)

Les résultats des analyses se présentent sous forme d'électrophorégrammes. Chaque composé sera caractérisé par sa mobilité apparente, μ_{app} , selon l'équation (9) :

$$\mu_{app} = \frac{L \times l}{U} \times \frac{1}{t_i} \quad (9)$$

avec : L, appelée également longueur effective (m), l, la longueur entre l'entrée du capillaire et le détecteur (m), U, la tension appliquée aux extrémités du capillaire (V) et t_i , le temps de sortie du composé étudié (s).

Cette mobilité apparente est la résultante vectorielle de la mobilité électrophorétique du composé, μ_{ep} , et de la mobilité du flux électroosmotique, μ_{eo} , représentée par l'équation (10) :

$$\overrightarrow{\mu_{app}} = \overrightarrow{\mu_{ep}} + \overrightarrow{\mu_{eo}} \quad (10)$$

La mobilité du flux électroosmotique est déterminée grâce à l'analyse de composés neutres. Ainsi, il est possible de déterminer la mobilité électrophorétique de nos composés grâce aux pics observés sur les électrophorégrammes, selon la formule (11) :

$$\mu_{ep} = \frac{L \times l}{U} \times \left(\frac{1}{t_i} - \frac{1}{t_{eo}} \right) \quad (11)$$

La mobilité du flux électroosmotique est très dépendante de la formation de la double couche. Cette dernière dépend de la nature du capillaire et également de la nature de l'électrolyte, de sa force ionique, de son pH et de la température.

Il est donc important de fixer clairement les conditions expérimentales pour obtenir une bonne répétabilité des analyses.

Dans le cas de la détermination de constantes de complexation, il va être possible de suivre le phénomène de complexation grâce à l'observation de la mobilité de notre composé libre ou sous forme complexée.

Ainsi, selon les composés étudiés (complexant et/ou ligand) et la possibilité de les détecter ou non avec un détecteur UV-Visible, nous allons pouvoir déterminer cette constante de complexation. Nous allons suivre la mobilité apparente du composé choisi (complexant ou ligand) tout d'abord sous forme libre, puis en rajoutant peu à peu le second composé d'intérêt (ligand ou complexant respectivement), suivre sa mobilité quand le phénomène de complexation prend place.

Aux deux cas extrêmes (libre ou complexé), nous observerons 2 temps de migration différents correspondant au composé libre et au composé complexé.

La mobilité obtenue est en fait la combinaison des mobilités des deux formes en fonction du taux de complexation x ($x = 0$, aucune complexation = composé libre ; $x = 1$, le composé est complexé), selon l'équation (12) suivante :

$$\mu_{eff} = (1 - x) \times \mu_{eff}^0 + x \times \mu_{complexé} \quad (12)$$

avec μ_{eff}^0 , la mobilité du composé libre et $\mu_{complexé}$, sa mobilité quand il est complexé.

La mobilité électrophorétique du composé suivi va évoluer en fonction de la concentration en complexant ou ligand ($\mu_{ligand} = f([complexant (j)]$ ou inversement) et par de simples traitements mathématiques, il va être possible de déterminer la valeur de la constante de complexation. Les trois équations linéaires utilisées lors du traitement mathématique, se basent toutes sur l'équation non-linéaire pour un complexe 1:1 :

$$\mu_{eff} = \frac{\mu_{eff}^0 + \mu_{complexé} \times K_f \times [j]}{1 + K_f \times [j]} \quad (13)$$

En effet, si l'on s'accorde sur l'expression de la représentation appelée « X-réciproque », il est possible de retrouver la formule à partir de l'équation (13) selon le déroulé suivant :

$$\mu_{eff} - \mu_{eff}^0 = \frac{(\mu_{complexé} - \mu_{eff}^0) \times K_f \times [j]}{1 + K_f \times [j]}$$

$$(\mu_{eff} - \mu_{eff}^0) \times (1 + K_f \times [j]) = (\mu_{complexé} - \mu_{eff}^0) \times K_f \times [j]$$

$$(\mu_{eff} - \mu_{eff}^0) + (\mu_{eff} - \mu_{eff}^0) \times K_f \times [j] = (\mu_{complexé} - \mu_{eff}^0) \times K_f \times [j]$$

$$\frac{(\mu_{eff} - \mu_{eff}^0)}{[j]} = (\mu_{complexé} - \mu_{eff}^0) \times K_f - (\mu_{eff} - \mu_{eff}^0) \times K_f$$

L'équation est de type $y = a.x + b$, et $\mu_{complexé}$ est inconnue. La courbe que nous tracerons sera du type $y = f(x)$, ce qui donne $\frac{(\mu_{eff} - \mu_{eff}^0)}{[j]} = f(\mu_{eff} - \mu_{eff}^0)$. K_f sera déterminée grâce à la valeur de la pente.

De même pour la représentation « Y-réciproque », en repartant de la formule (13) :

$$\mu_{eff} - \mu_{eff}^0 = \frac{(\mu_{complexé} - \mu_{eff}^0) \times K_f \times [j]}{1 + K_f \times [j]}$$

$$\frac{1}{\mu_{eff} - \mu_{eff}^0} = \frac{1 + K_f \times [j]}{(\mu_{complexé} - \mu_{eff}^0) \times K_f \times [j]}$$

$$\frac{[j]}{\mu_{eff} - \mu_{eff}^0} = \frac{[j]}{(\mu_{complexé} - \mu_{eff}^0) \times K_f \times [j]} + \frac{[j]}{(\mu_{complexé} - \mu_{eff}^0)}$$

$$\frac{[j]}{\mu_{eff} - \mu_{eff}^0} = \frac{1}{(\mu_{complexé} - \mu_{eff}^0) \times K_f} + \frac{1}{(\mu_{complexé} - \mu_{eff}^0)} \times [j]$$

De même que pour la première équation, l'équation est de type $y = a.x + b$, et $\mu_{complexé}$ est inconnue. La courbe que nous tracerons sera du type $y = f(x)$, ce qui donne $\frac{[j]}{(\mu_{eff} - \mu_{eff}^0)} = f([j])$. K_f sera déterminée par le rapport entre la pente de la courbe et son ordonnée à l'origine.

Et enfin, pour retrouver la formule mathématique de la double réciproque, il faut repartir de l'équation (13) :

$$\mu_{eff} - \mu_{eff}^0 = \frac{(\mu_{complexé} - \mu_{eff}^0) \times K_f \times [j]}{1 + K_f \times [j]}$$

$$\frac{1}{\mu_{eff} - \mu_{eff}^0} = \frac{1 + K_f \times [j]}{(\mu_{complexé} - \mu_{eff}^0) \times K_f \times [j]}$$

$$\frac{1}{\mu_{eff} - \mu_{eff}^0} = \frac{1}{(\mu_{complexé} - \mu_{eff}^0) \times K_f \times [j]} + \frac{1}{(\mu_{complexé} - \mu_{eff}^0)}$$

$$\frac{1}{\mu_{eff} - \mu_{eff}^0} = \frac{1}{(\mu_{complexé} - \mu_{eff}^0) \times K_f} \times \frac{1}{[j]} + \frac{1}{(\mu_{complexé} - \mu_{eff}^0)}$$

De même que pour la première équation, l'équation est de type $y = a.x + b$, et $\mu_{complexé}$ est inconnue. La courbe que nous tracerons sera du type $y = f(x)$, ce qui donne $\frac{1}{(\mu_{eff} - \mu_{eff}^0)} = f\left(\frac{1}{[j]}\right)$. K_f sera déterminée par le rapport entre l'ordonnée à l'origine et la pente de la courbe.

Dans leurs travaux, K. L. Rundlett et D. W. Armstrong [174] décrivent l'origine et les usages de ces 4 expressions permettant d'estimer les constantes de formation en électrophorèse capillaire. Ils s'accordent à dire que ces équations ne peuvent pas se substituer, et qu'il est préférable de les utiliser en parallèle afin de vérifier les scénarios de liaisons sous différentes approches et de comparer les résultats obtenus.

Ces traitements mathématiques sont repris dans l'article de Y. François *et al.*[175] afin d'en déduire les constantes de complexation. Un tableau récapitulatif (Tableau 3) présente les traitements utilisés.

Tableau 3 : Traitements mathématiques pour déterminer les constantes de complexation

Nom de la méthode	Fonction	Calcul de K_f
Traitement non linéaire		
Complexe 1:1	$\mu_{eff} = \frac{\mu_{eff}^0 + \mu_{complexé} \times K_f \times [j]}{1 + K_f \times [j]}$	
Traitement linéaire		
X réciproque	$\frac{\mu_{eff} - \mu_{eff}^0}{[j]} = f(\mu_{eff} - \mu_{eff}^0)$	$K_f = -\text{pente}$
Y réciproque	$\frac{[j]}{\mu_{eff} - \mu_{eff}^0} = f([j])$	$K_f = \frac{\text{pente}}{\text{ordonnée à l'origine}}$
Double Réciproque	$\frac{1}{\mu_{eff} - \mu_{eff}^0} = f\left(\frac{1}{[j]}\right)$	$K_f = \frac{\text{ordonnée à l'origine}}{\text{pente}}$

avec i, le ligand et j, le complexant.

La méthode de « X-réciproque » permet de détecter un problème dans les points expérimentaux, alors que la « Y-réciproque » fonctionnera dans tous les cas. En effet, le traitement de la « Y-réciproque » est principalement fonction de la concentration en complexe dans le milieu, et celle-ci est connue et stable, alors que la « X-réciproque » est principalement fonction des mobilités effectives qui sont des valeurs variables. En cas de problème au niveau des mobilités, il va y avoir une amplification des variations sur le traitement de la « X-réciproque ». Dans le cas de la « double réciproque », ce sont les inverses de concentrations et des mobilités qui sont utilisés. Or, les concentrations en complexe dans cette étude sont de l'ordre de 10^{-4} mol.L⁻¹ alors que les mobilités effectives sont de l'ordre de 10^{-7} à 10^{-6} m².V⁻¹.s⁻¹. Étant donné que ce sont les inverses qui sont utilisés, le traitement mathématique est guidé par la variation des mobilités effectives.

b) Détermination de K_f par titration calorimétrique isotherme

La titration calorimétrique isotherme (ITC) est une méthode de référence pour caractériser des interactions entre un ligand et un récepteur. C'est une technique titrimétrique, permettant une analyse quantitative. Le but est de provoquer une réaction entre les macromolécules (récepteurs) et les petites molécules ou ions (ligands) ; ce qui aura pour effet de provoquer une variation de chaleur de la solution suite à la réaction. Cette chaleur, émise ou consommée, va permettre de déterminer, à température et pression constante, trois paramètres principaux en simultanément : l'enthalpie de formation, la stœchiométrie et la constante d'association à l'équilibre. Avec cela, par la suite, il est possible de calculer l'énergie de Gibbs ainsi que l'entropie de liaison [176]. Grâce à la très haute sensibilité du matériel, il est possible d'étudier les interactions entre tous types de molécules, que ce soient des ions, des

nanoparticules, des polymères ou des biomolécules. En effet, l'ITC est capable de détecter les interactions les plus faibles telles que les liaisons hydrogènes, de Van der Waals, hydrophobes ou électrostatiques susceptibles prenant place lors de la formation des complexes.

Comparée à d'autres techniques analytiques, l'ITC comprend plusieurs avantages tels qu'une caractérisation thermodynamique complète en un seul essai, aucun besoin de marqueurs puisque tout se fait grâce aux mesures des variations de chaleur dans la cellule calorimétrique. C'est une technique non-destructive qui utilise les interactions en solution pour déterminer les paramètres choisis en plus de l'enthalpie de formation des complexes ; les analyses sont rapides (moins de deux heures pour une vingtaine d'injections dans notre cas) et surtout, il est possible de réaliser les tests avec des solutions opaques/troubles ou dans des systèmes impossibles pour la plupart des techniques analytiques. Le seul vrai problème est dans le cas où le processus de formation du complexe est lent. Dans ce cas, les déterminations seront impossibles.

Le paramètre de caractérisation du complexe d'association est la constante d'équilibre K_{eq} , que l'on trouve par l'équation suivante (14) :

$$K_{eq} = e^{\frac{-\Delta G^\circ}{RT}} \quad (14)$$

avec R, la constante des gaz parfaits ($J.mol^{-1}.K^{-1}$), T, la température d'analyse (K) et ΔG° l'énergie libre standard de l'interaction (J).

Il faut aussi prendre en compte que la constante d'équilibre K_{eq} est fonction de l'activité (a_i) des différentes espèces (i) en solution quelle que soit leur forme, ainsi que de leur stœchiométrie, selon la loi d'action de masses de Guldberg et Waage. Les activités des espèces étant difficiles à déterminer, par convention, ce sont les concentrations en espèces qui sont utilisées, en faisant l'approximation de solutions très diluées. Au regard des formules, K_{eq} est une constante empirique que l'on va appeler constante d'affinité ou constante d'association ou de formation, nommée K_f .

Dans notre étude, soit la formation du complexe (H_2LGd^+) entre un ligand (H_2L^{2-}) et un récepteur (Gd^{3+}), l'équilibre de complexation peut s'écrire :



Cet équilibre est caractérisé par la constante de formation du complexe :

$$K_f = \frac{[H_2LGd^+]}{[Gd^{3+}][H_2L^{2-}]} = \frac{1}{K_d} \quad (16)$$

dans laquelle les [...] représentent les concentrations des espèces en solution, et K_d est la constante de dissociation à l'équilibre (inversement proportionnelle à la constante de formation). Ce qui nous donnera :

$$\Delta G^\circ = -RT \cdot \ln K_f = RT \cdot \ln K_d \quad (17)$$

Donc, plus la constante de formation est forte, plus l'énergie de Gibbs est négative et plus la constante de dissociation sera faible. Plus l'énergie de Gibbs est importante, en valeur absolue, plus le complexe étudié est stable. Et si cette énergie est négative, cela voudra dire que la stabilité du complexe sera très grande.

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S \quad (18)$$

Connaître ces trois paramètres thermodynamiques dans le cas de la formation d'une liaison lors d'une complexation permet de connaître le processus de formation du complexe. En effet, l'affinité entre la macromolécule et son ion n'est pas régie par un profil thermodynamique unique. Pour une même affinité entre deux complexes, le profil des liaisons thermodynamiques pourra être différent. Il peut y avoir une force motrice soutenue par l'enthalpie ($\Delta H < 0$, favorable à la liaison et $\Delta S > 0$ défavorable à la liaison) ou bien une force motrice soutenue par l'entropie ($\Delta H > 0$, défavorable à la liaison et $\Delta S < 0$ favorable à la liaison). Bien sûr, ces profils thermodynamiques sont aussi dépendants des conditions opératoires : pH, température, force ionique. Il est donc important de bien déterminer les conditions expérimentales par rapport à ce qui est attendu pour pouvoir prédire le comportement du complexe dans différents environnements.

Cette chaleur se calcule sous la forme de l'équation (19) ci-dessous :

$$Q_T = V_0 \cdot [H_2LGd^+] \cdot \Delta H \quad (19)$$

avec Q_T , la quantité de chaleur de la réaction à pression constante (J) ; ΔH , l'enthalpie de la réaction (J) ; V_0 , le volume dans la cellule calorimétrique (L) et $[H_2LGd^+]$ la quantité de complexe formé ($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$).

Pour que cela fonctionne, deux conditions doivent être réunies : le signal mesuré doit être proportionnel à la quantité de complexe formé et la quantité de chaleur dégagée par la formation du complexe doit être différente selon les états de liaison entre le récepteur et le ligand. Pour ce faire, il faut que l'enthalpie de formation du complexe ne soit pas nulle. Il suffit de trouver les bonnes conditions expérimentales (température, pH, force ionique, ...) pour lesquelles la valeur finale sera différente de 0. Et si l'enthalpie de formation $\Delta H \neq 0$, alors Q_T sera proportionnelle à l'avancée du processus de liaison, ce qui nous donnera la relation (20) suivante :

$$\frac{[ML]}{[M]_T} = \frac{Q_T}{V_0 \cdot [Gd^{3+}]_T \cdot \Delta H} \quad (20)$$

avec $[M]_T$ la concentration totale en récepteur dans la cellule calorimétrique.

Dans le cas où la saturation est presque complète avec $[H_2LGd^{3+}] / [Gd^{3+}]_T \approx 1$, et que l'on connaît la concentration en ligand de manière très précise, il est possible d'en déduire l'enthalpie de formation.

$$\Delta H = \frac{Q_T}{V_0 \cdot [Gd^{3+}]_T} \quad (21)$$

En thermodynamique chimique, la variation d'entropie se calcule avec l'équation (22) :

$$\Delta S = \left(\frac{\Delta Q_T}{T}\right)_{rev} \quad (22)$$

Et donc l'enthalpie libre de liaison sera calculée avec les équations (18), (21) et (22) :

$$\Delta G = \frac{Q_T}{V_0 \cdot [Gd^{3+}]_T} - T \cdot \Delta S \quad (23)$$

Dans le cas où ΔG est négatif, la réaction est donc favorable à la formation du complexe étudié. Dans le cas inverse, la réaction n'est pas favorable. Et à partir de là, avec l'équation (14), il est possible de retrouver la constante de formation du complexe K_f .

3) Résultats expérimentaux

a) Constante de complexation en CZE

En électrophorèse capillaire, la présence d'un électrolyte à pH constant est indispensable. Nous avons donc conduit cette étude de complexation par électrophorèse capillaire de zone, couplée à un détecteur UV-Visible, en milieu phosphate à 1.10^{-2} mol.L⁻¹ à pH = 7,2. Nous avons tout d'abord choisi de déterminer la constante de complexation mise en jeu entre le DOTA et un liquide ionique : le chlorure de 1-benzyl-3-méthylimidazolium (détectable à 214 nm), qui pourrait être utilisé sur le futur capteur. Nous avons alors suivi la mobilité électrophorétique du LI, en ajoutant le DOTA, en concentration croissante, dans l'électrolyte de séparation.

Les électrophorégrammes obtenus sont donnés sur la Figure 56. Pour chaque concentration en DOTA, nous pouvons observer le pic du DMSO, marquant le flux électroosmotique, avec un temps de sortie aux environs de 2 min et le pic du liquide ionique matérialisant la formation du complexe : à $t = 1$ min environ pour 0 mol.L⁻¹ en DOTA (LI libre), jusqu'à $t = 6,5$ min environ pour 4 mmol.L⁻¹ en DOTA (complexation complète).

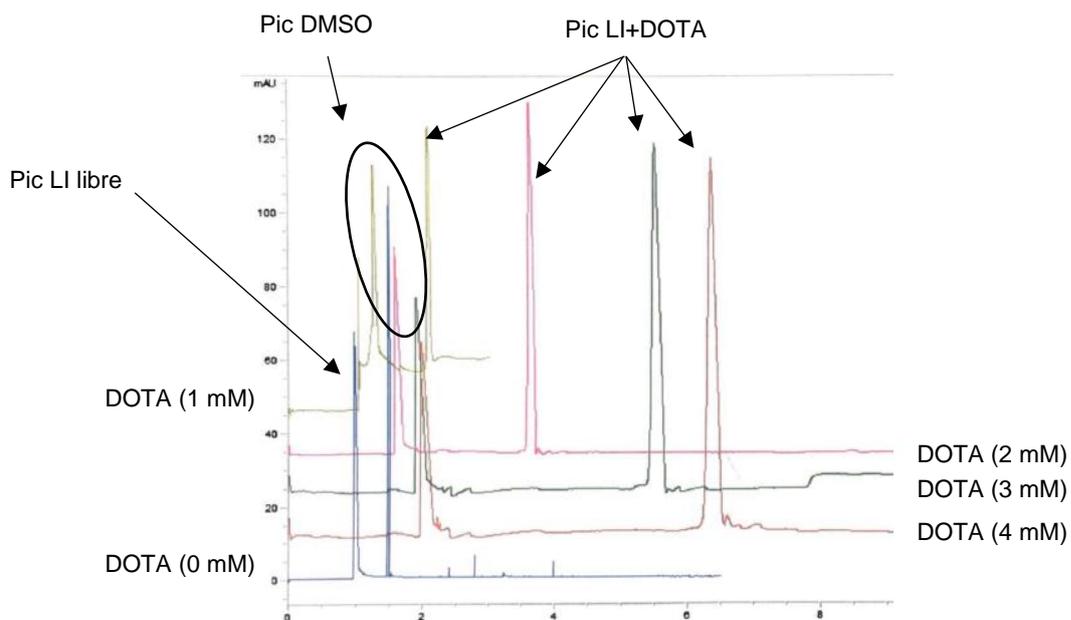


Figure 56 : Électrophorogrammes obtenus en fonction de la concentration en DOTA. Capillaire en silice vierge, 33 (24,5) cm x 50 μm ; T = 25°C ; $\lambda_{\text{detection}}$: 214 nm ; Injection hydrodynamique : 6 s du liquide ionique à 2 mmol.L⁻¹ dans l'électrolyte; Tension de séparation = 15 kV ; Electrolyte : Tampon PBS de 10 mmol.L⁻¹, pH = 7,2 ; Concentration croissante en DOTA, entre 0 et 5 mmol.L⁻¹ dans l'électrolyte.

À partir de ces résultats, les traitements mathématiques peuvent être effectués afin de déterminer la valeur de la constante de complexation entre le DOTA et le chlorure de 1-benzyl-3-méthylimidazolium. Ils sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des mobilités électrophorétiques pour calculer le modèle non-linéaire

[DOTA] (M)	t_{LI} (min)	t_{EO} (min)	Mobilité électrophorétique ($\text{m}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)			Modèle non linéaire
			μ_{APP}	μ_{EO}	μ_{eff}	K
0,E+00	1,188	2,060	7,56E-08	4,36E-08	3,20E-08	
1,E-03	4,830	1,903	1,86E-08	4,72E-08	-2,86E-08	1,64E+04
2,E-03	5,284	1,891	1,70E-08	4,75E-08	-3,05E-08	1,74E+04
3,E-03	6,754	2,010	1,33E-08	4,47E-08	-3,14E-08	2,35E+04
4,E-03	7,130	2,028	1,26E-08	4,43E-08	-3,17E-08	2,65E+04
5,E-03	6,417	1,940	1,40E-08	4,63E-08	-3,23E-08	2,09E+04

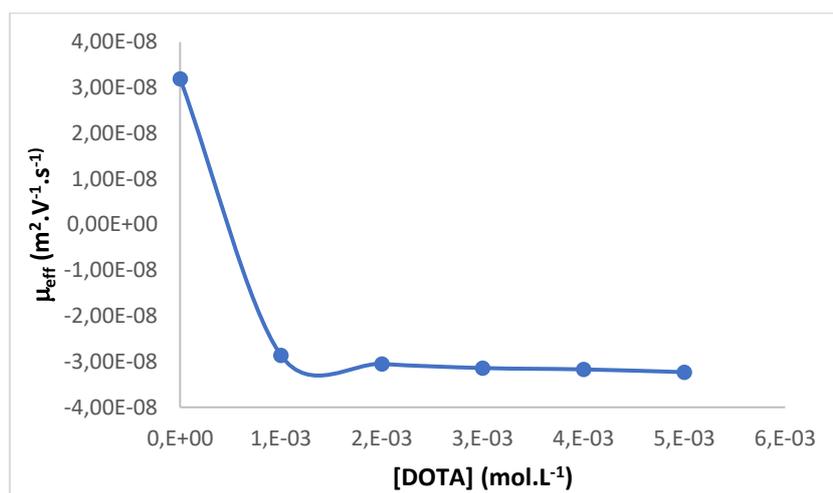


Figure 57 : Mobilité effective en fonction de la concentration en DOTA dans le milieu

À l'aide du modèle non-linéaire, nous avons déjà pu déterminer une constante de formation de complexe entre le liquide ionique et le DOTA commerciale de $2,09 \cdot 10^4$ en moyenne dans les conditions expérimentales citées ci-dessus. Pour être en accord avec la publication de K. L. Rundlett et D. W. Armstrong⁶, il faut maintenant réaliser l'interprétation des modèles linéaires.

Dans un premier temps, nous allons regarder pour le traitement de la représentation « X-réciproque ». Cela nous donne le Tableau 5 et le graphe donné sur la Figure 58.

Tableau 5 : Tableau avec les mobilités électrophorétiques permettant de déterminer la « X-réciproque »

[DOTA] (M)	t _{LI} (min)	t _{EO} (min)	Mobilité électrophorétique			X-réciproque	
			μ _{APP}	μ _{EO}	μ _{eff}	Y	X
0,E+00	1,188	2,060	7,56E-08	4,36E-08	3,20E-08		
1,E-03	4,830	1,903	1,86E-08	4,72E-08	-2,86E-08	-6,06E-05	-6,06E-08
2,E-03	5,284	1,891	1,70E-08	4,75E-08	-3,05E-08	-3,13E-05	-6,30E-08
3,E-03	6,754	2,010	1,33E-08	4,47E-08	-3,14E-08	-2,11E-05	-6,34E-08
4,E-03	7,130	2,028	1,26E-08	4,43E-08	-3,17E-08	-1,59E-05	-6,37E-08
5,E-03	6,417	1,940	1,40E-08	4,63E-08	-3,23E-08	-1,29E-05	-6,45E-08

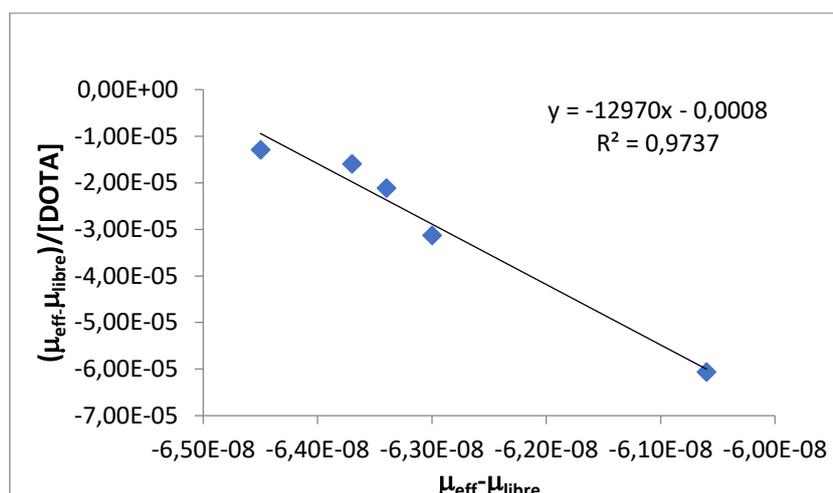


Figure 58 : Application de la « X-réciproque »

La fonction « X-réciproque » permet de déterminer la constante de formation du complexe de $1,3 \cdot 10^4$ avec un coefficient de corrélation de Pearson est de 0,97.

Le deuxième modèle sur lequel nous pouvons nous appuyer est celui de la représentation « Y-réciproque » présenté dans le Tableau 6 et sur le graphe donné dans la Figure 59.

Tableau 6 : Tableau avec les mobilités électrophorétiques permettant de déterminer la « Y-réciproque »

[DOTA] (M)	t_{Li} (min)	t_{EO} (min)	Mobilité électrophorétique ($m^2 \cdot V^{-1} \cdot s^{-1}$)			Y-réciproque	
			μ_{APP}	μ_{EO}	μ_{eff}	Y	X
0,E+00	1,188	2,060	7,56E-08	4,36E-08	3,20E-08		
1,E-03	4,830	1,903	1,86E-08	4,72E-08	-2,86E-08	-1,65E+04	1,00E-03
2,E-03	5,284	1,891	1,70E-08	4,75E-08	-3,05E-08	-3,20E+04	2,00E-03
3,E-03	6,754	2,010	1,33E-08	4,47E-08	-3,14E-08	-4,73E+04	3,00E-03
4,E-03	7,130	2,028	1,26E-08	4,43E-08	-3,17E-08	-6,28E+04	4,00E-03
5,E-03	6,417	1,940	1,40E-08	4,63E-08	-3,23E-08	-7,78E+04	5,00E-03

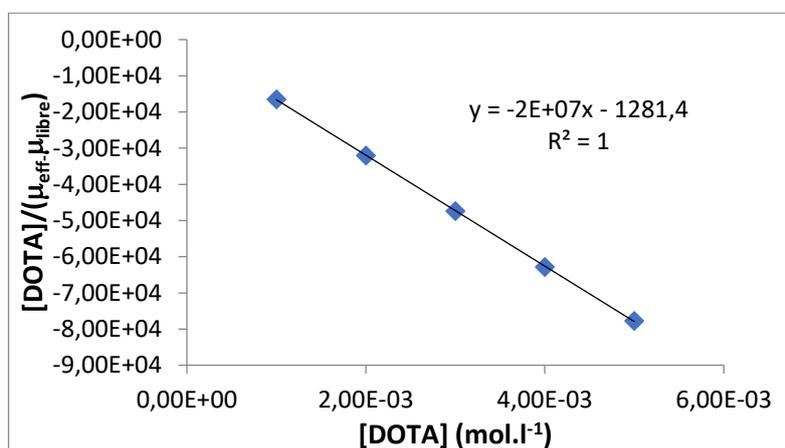


Figure 59 : Application de la « Y-réciproque »

La « Y-réciproque » est le modèle prédictif qui fonctionne à chaque fois. Dans ce modèle, la constante de formation du complexe DOTA-Li que l'on peut déduire est de $1,12 \cdot 10^4$, avec un coefficient de corrélation de Pearson de 1. Bien que ce coefficient soit élevé, il est utile de comparer ce résultat aux autres modèles.

Le dernier modèle que nous avons utilisé pour la détermination de la constante de formation du complexe est le modèle de la « XY double réciproque » présenté dans Tableau 7 et au graphe donné par la Figure 60.

Tableau 7 : Tableau avec les mobilités électrophorétiques permettant de déterminer la « XY double réciproque »

[DOTA] (M)	t_{Li} (min)	t_{EO} (min)	Mobilité électrophorétique ($m^2 \cdot V^{-1} \cdot s^{-1}$)			XY double réciproque	
			μ_{APP}	μ_{EO}	μ_{eff}	Y	X
0,E+00	1,188	2,060	7,56E-08	4,36E-08	3,20E-08		
1,E-03	4,830	1,903	1,86E-08	4,72E-08	-2,86E-08	-1,65E+07	1000
2,E-03	5,284	1,891	1,70E-08	4,75E-08	-3,05E-08	-1,58E+07	500
3,E-03	6,754	2,010	1,33E-08	4,47E-08	-3,14E-08	-1,58E+07	333
4,E-03	7,130	2,028	1,26E-08	4,43E-08	-3,17E-08	-1,57E+07	250
5,E-03	6,417	1,940	1,40E-08	4,63E-08	-3,23E-08	-1,54E+07	200

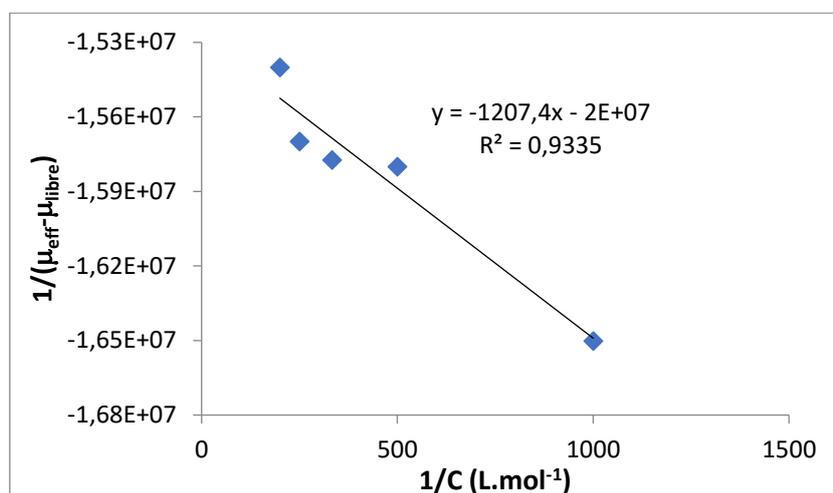


Figure 60 : Application de la « XY double réciproque »

Ce modèle nous permet de déterminer une constante de formation du complexe DOTA-LI de $1,3 \cdot 10^4$ avec un coefficient de corrélation de Pearson de 0,93.

Les déterminations de la constante de formation de complexe entre le DOTA et le chlorure de 1-benzyl-3-méthylimidazolium sont regroupées dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Tableau récapitulatif des différentes constantes de formation de complexe déterminées par les 4 modèles de traitements mathématiques possible en CZE (les concentrations étant en mol.L⁻¹)

Résultats : K_f	
K(X)	13000
K(Y)	11953
K(XY)	12645
K(nl)	20941
K_{moyen}	14635
ΔK	5866
$K_f = (1,5 \pm 0,6) \cdot 10^4$	

La valeur de la constante de complexation obtenue pour la formation du complexe DOTA/chlorure de 1-benzyl-3-méthylimidazolium est donc de $(1,5 \pm 0,6) \cdot 10^4$. Le modèle non-linéaire donne une valeur de K_f plus éloignées des autres modèles, mais comprise dans l'intervalle d'incertitude.

À la suite de cette première détermination, nous avons tenté de déterminer la constante de formation du complexe DOTA/Gd. Cependant, l'un des deux composés formant le complexe (ligand ou récepteur) doit posséder un groupement chromophore détectable dans la gamme de notre spectromètre UV (190-600 nm) pour pouvoir être détecté. Or ce n'est pas

le cas du DOTA ni du gadolinium. Ce complexe ne peut donc pas être observé en UV direct sur les instruments disponibles au laboratoire. Nous avons alors essayé de faire de la détection en UV indirect. Pour cela il suffit de mettre dans l'électrolyte de séparation un composé possédant un chromophore mais ne perturbant pas le phénomène de complexation. Ainsi quand les composés sans chromophore passent devant le détecteur, nous observons, sur l'électrophorégramme, un pic « négatif » car les composés absorbent moins la lumière excitatrice que la solution chromophore. Il est alors possible de réaliser la même étude que précédemment.

Cependant malgré toutes nos tentatives, les résultats obtenus n'ont pas été suffisamment concluants pour déterminer la constante et nous avons donc décidé de changer de méthode de détermination et de passer à l'ITC moins contraignante.

b) Constante de complexation déterminée par ITC

Nous avons étudié plusieurs complexes en ITC, à savoir : les complexes DOTA/Gd et DO3A/Gd, ceci en faisant varier les conditions expérimentales en présence ou non de liquide ionique ou d'ions pouvant perturber la formation du complexe.

Pour réaliser cette détermination, nous avons ajouté une quantité croissante de Gd^{3+} , à une quantité fixe de DOTA ou de DO3A, de sorte à obtenir une courbe de titration à partir de laquelle nous avons pu extraire les constantes de complexation.

Chacune des solutions a été réalisée dans l'eau ultrapure à un pH de 5,5 et dans des conditions de température stabilisée à 25°C, afin de s'assurer de la complexation mise en jeu lors de l'analyse. Dans chaque cas présenté ci-après, les analyses ont été faites en trois fois afin de confirmer les valeurs de la constante obtenue. La concentration en ligand (DOTA ou DO3A) est de $50 \cdot 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$ et la concentration en ions est de $500 \cdot 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$.

En toute rigueur, une constante d'équilibre est indépendante des conditions expérimentales, hors température et solvant. Mais l'ITC permet d'extraire des grandeurs apparentes qui sont des indicateurs fiables de la présence ou non de réaction.

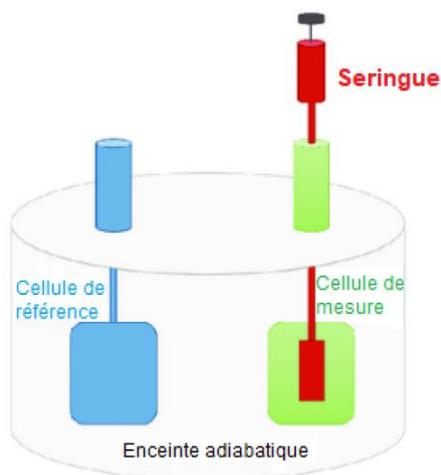


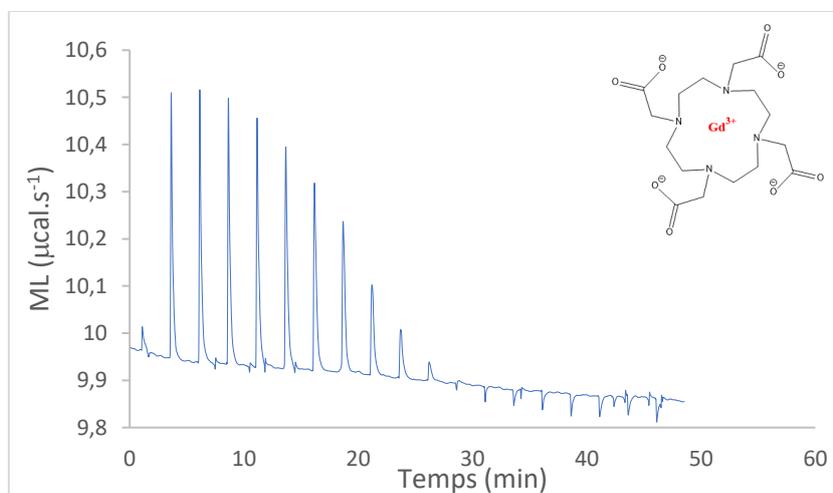
Figure 61 : Représentation schématique d'une cellule ITC [177]

Pour faire les analyses, comme le montre la Figure 61, de l'eau ultra pure est insérée dans la cellule de référence et l'échantillon comprenant le récepteur est inséré dans la cellule de mesure de 200 μL . L'autre partie de l'échantillon, contenant le ligand, est insérée dans la seringue, qui est introduite dans la cellule de mesure (Figure 61). La programmation sera ensuite faite de sorte que des injections soient faites régulièrement dans le milieu thermorégulé et à pression constante.

i. Détermination de la constante K_f entre le DOTA

a. avec le gadolinium (III)

Le premier couple que nous avons étudié est le complexe entre le DOTA commercial et le gadolinium (III) (Figure 62).



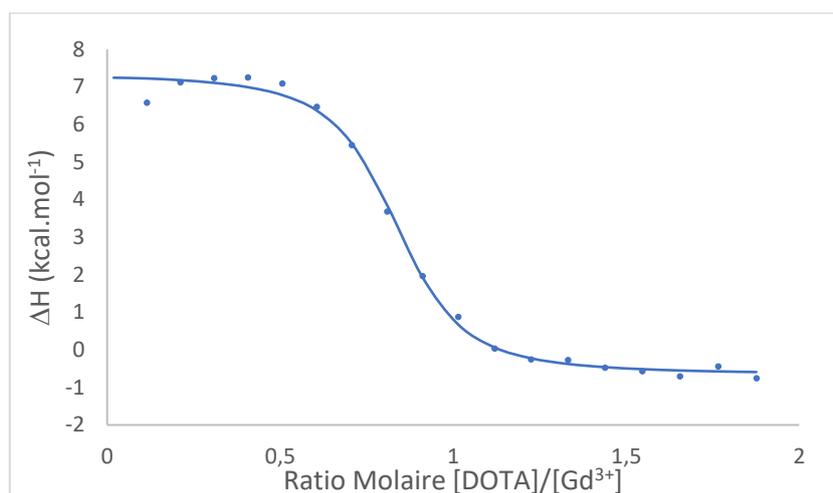


Figure 62 : Courbe ITC de la formation du complexe DOTA-Gd³⁺

Chaque pic correspond à une injection de Gd³⁺ en solution de DOTA. Au regard de la courbe de la Figure 62, la réaction de complexation entre le DOTA et l'ion Gd³⁺ est exothermique, ce qui est caractéristique de cette complexation. Sur la courbe, la répartition des hauteurs de pics est homogène et donne une courbe caractéristique de laquelle nous pouvons sortir toutes les informations dont nous avons besoin selon l'équation (22) et ainsi calculer la constante avec l'équation (14). Le fait de tracer un diagramme isotherme de cette manière permet de mettre en relation la variation d'enthalpie de formation du complexe avec la quantité de complexe, donc le rapport des concentrations en ligand et en Gd³⁺, dans le milieu réactionnel.

L'appareillage nous donne la valeur de $\Delta H = 8,01 \text{ kcal}$, et une valeur de $-T\Delta S = -16,5 \text{ kcal}$ en appliquant les équation (21) et (22). Par application numérique, nous trouvons :

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

$$AN : \Delta G = 8,01 - 16,5 = -8,53 \text{ kcal}$$

Pour calculer ensuite la constante de complexation K_f , il faut que ΔG soit en Joule. En sachant que $1 \text{ cal} = 4,18 \text{ J}$, par application numérique, nous avons :

$$\Delta G = -8530 \times 4,18 = -35655,4 \text{ J}$$

Nous pouvons maintenant déterminer la constante de complexation en faisant l'application numérique de l'équation (14) :

$$K_f = e^{\frac{-\Delta G}{RT}}$$

$$AN : K_f = e^{\frac{-(-35655,4)}{8,314 \times 298}} = 1,778.10^6$$

La constante de complexation est, en moyenne, de $1,8 \pm 0,6 \cdot 10^6$ avec son incertitude élargie. Dans la publication de Pineda et Villaraza, l'ITC a été utilisée pour déterminer la constante de formation du complexe. Les deux essais ont été réalisés dans un tampon acétate pour une constante de complexation à $6,3 \cdot 10^6$ et une constante de formation de complexe de $1 \cdot 10^6$ dans le méthanol. En général, l'ITC donne des valeurs de constante de formation du complexe DOTA-Gd³⁺ de l'ordre de 10^6 , ce qui rend cohérent les valeurs obtenues.

b. avec le chlorure de 1-benzyl-3-méthylimidazolium

Afin d'augmenter la spécificité du gadolinium (III) avec notre DOTA et de limiter les ions pouvant se placer dans le macrocycle, nous avons pensé à inclure un liquide ionique dont la constante de formation de complexe est inférieure à notre ion-cible, mais tout de même proche pour limiter au mieux les interactions avec les autres ions.

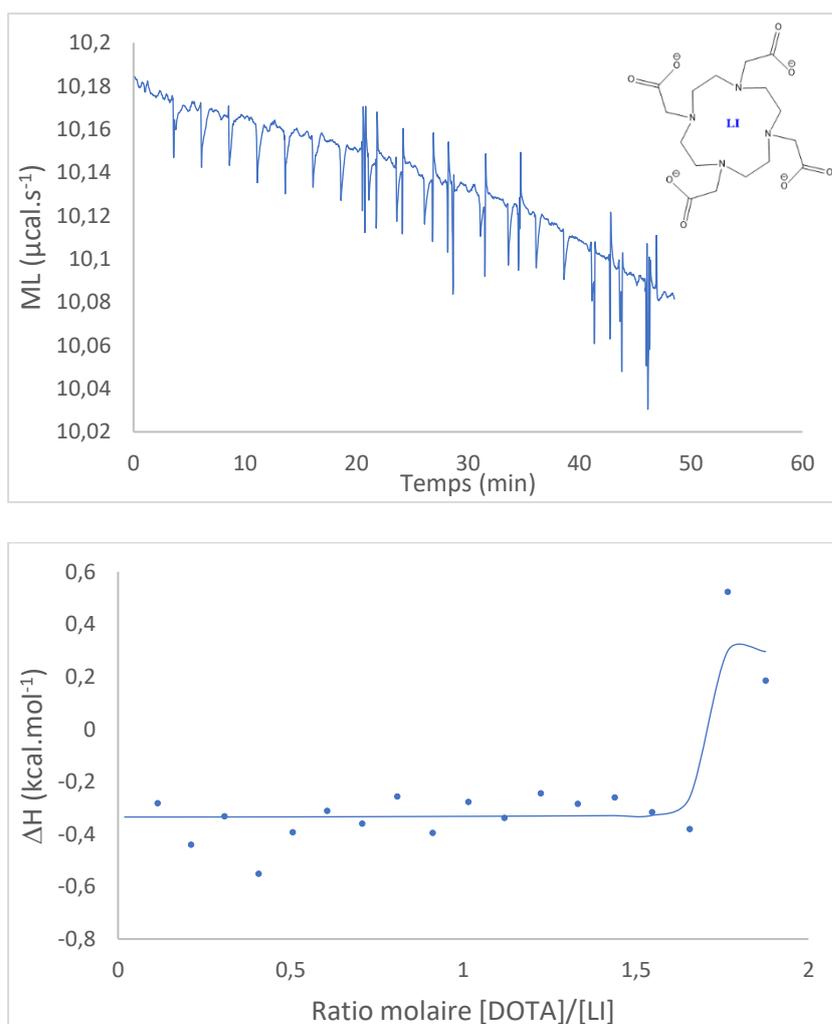


Figure 63 : Courbe ITC de la formation du complexe DOTA-chlorure de 1-benzyl-3-méthylimidazolium

La dispersion des points de l'enthalpie de formation est visible sur la Figure 63. Il est impossible de déterminer à partir de cette courbe une constante de formation de complexe. Cette constante ne peut donc pas être déterminée par ITC.

c. avec le gadolinium (III) en présence de chlorure de 1-benzyl-3-méthylimidazolium

L'affinité entre le liquide ionique et le DOTA montrée en Figure 63 est inexistante. Mais dans le cadre de notre étude, nous avons réalisé les expériences avec un DOTA ayant été mis en contact avec le chlorure de 1-benzyl-3-méthylimidazolium en précomplexation. Il est ensuite ajouté le gadolinium (III) (Figure 64).

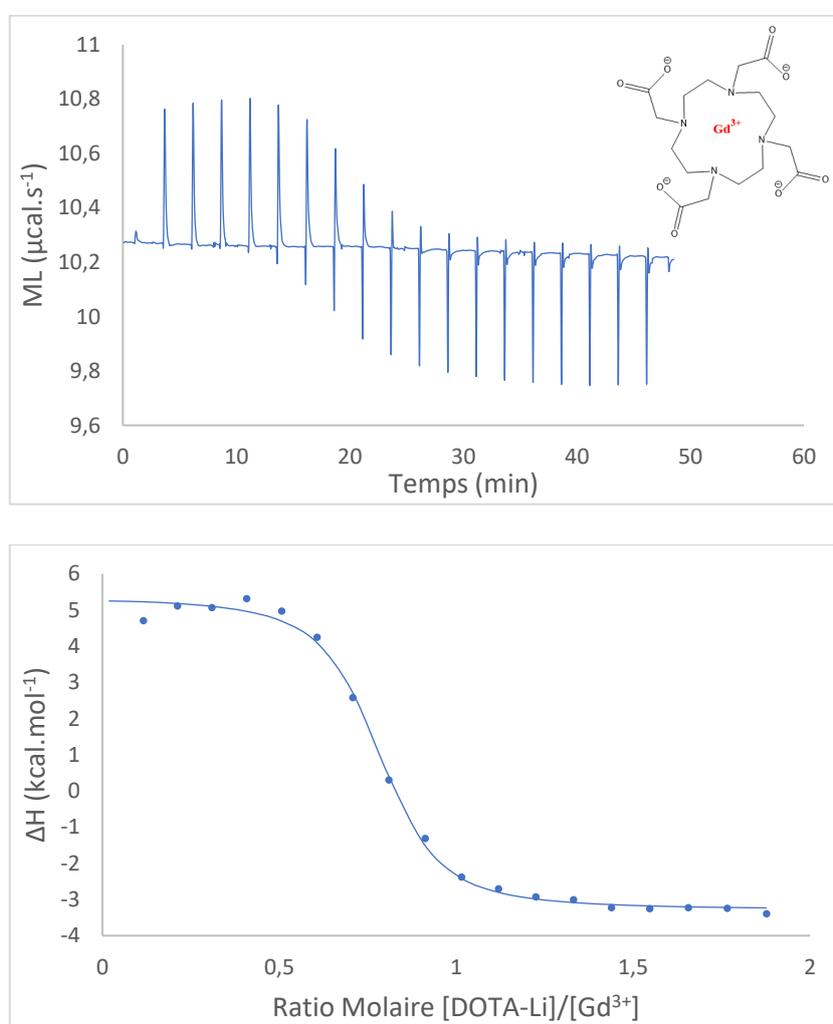


Figure 64 : Courbe ITC de la formation du complexe DOTA-Gd³⁺ en présence de chlorure de 1-benzyl-3-méthylimidazolium dans le milieu

Comme le montre la Figure 64, la dispersion des points d'enthalpie de formation est homogène et permet de déterminer la constante de formation du complexe DOTA-Gd³⁺. De fait, avec l'aide de l'équation (22), la constante K_f est de $2,2 \pm 0,2 \cdot 10^6$. Nous pouvons en

déduire que la présence de liquide ionique n'est pas une gêne dans la formation du complexe DOTA-Gd³⁺.

d. avec le calcium (II)

L'un des principaux ions pouvant avoir une interaction dans notre système est l'ion Ca²⁺, comme vu dans l'état de l'art. Pour rappel, cet élément possède un rayon ionique très proche du gadolinium (III), et est présent dans les eaux de ménages et les rivières. Donc pour s'assurer de la spécificité du ligand avec le gadolinium (III), nous devons tester l'affinité du calcium (II) avec le ligand. Les résultats pour les courbes ITC entre le DOTA-Calcium et entre le DO3A-Calcium sont identiques. Cet élément est analysé en parallèle à cause de son diamètre proche du gadolinium (III).

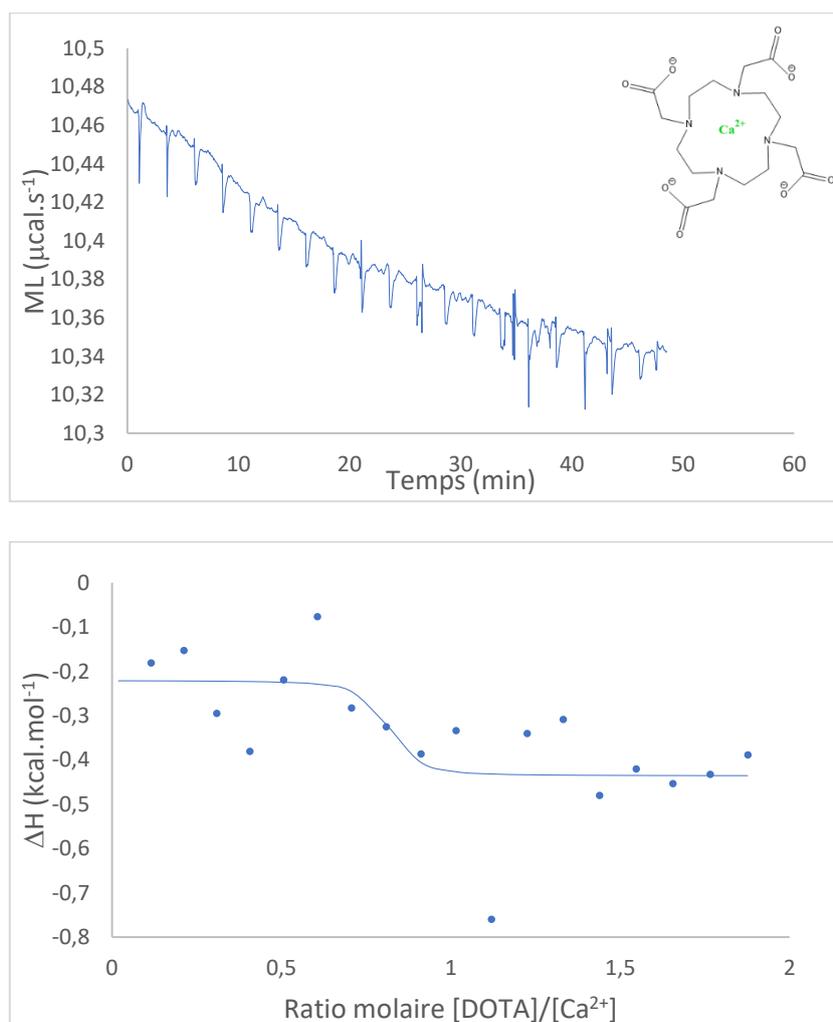


Figure 65 : Courbe ITC de la formation du complexe DOTA-Ca²⁺

À la vue des courbes de la Figure 65, il est impossible de déterminer la constante de formation de complexe avec cette méthode analytique. La résolution n'est pas bonne et ne permet pas de faire de calcul d'affinité. Cela va dans notre sens puisque le calcium a le même diamètre ionique que le gadolinium (III), il y aurait donc eu une compétition entre les deux ions. Or l'affinité très faible du complexe DOTA-Calcium permet une sélectivité du complexant avec le gadolinium (III) lors de la quantification de celui-ci dans les eaux usées.

e. avec le gadolinium (III) en présence de calcium (II) précomplexé

De même que pour le liquide ionique, nous avons tout de même réalisé les analyses ITC pour voir si la constante de complexation entre le DOTA et l'ion Gd^{3+} est affectée en présence de calcium (II), même si celui-ci a une faible affinité avec le complexant. Cela nous donne la Figure 66.

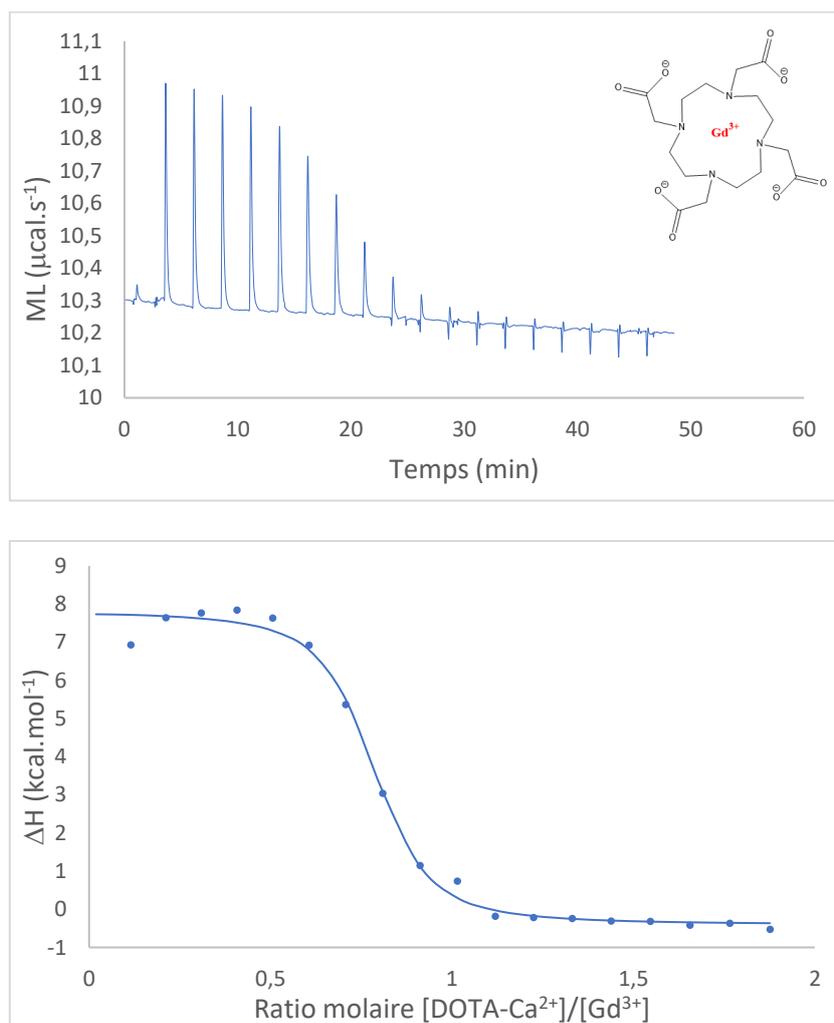


Figure 66 : Courbe ITC de la formation du complexe DOTA- Gd^{3+} en présence de calcium (II) dans le milieu

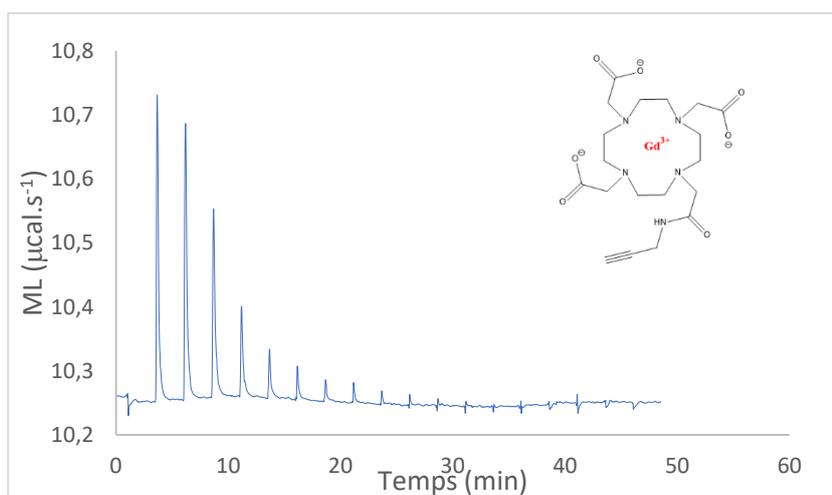
Comme pour la Figure 62 (DOTA-Gd), la dispersion des points d'enthalpie de formation permet de déterminer la constante de formation du complexe DOTA-Gd en présence de Ca^{2+} dans le milieu, et de même que la Figure 64 (LI DOTA Gd), le calcium ne semble pas avoir d'influence sur la formation du complexe. À l'aide de l'équation (22), nous avons pu déterminer que la constante de formation du complexe DOTA-Gd³⁺ en présence d'ions Ca^{2+} est de $2,8 \pm 0,4 \cdot 10^6$.

Si nous comparons avec les résultats précédents, les ordres de grandeurs de la constante de complexation sont de 10^6 à chaque fois, et il semblerait que pour les complexes DOTA-LI et DOTA- Ca^{2+} , elles soient bien inférieures, ce qui confirme la sélectivité de ce complexant vis-à-vis du gadolinium (III). Maintenant que nous avons une idée sur la sélectivité de notre complexant sans modification, il faut s'assurer que le complexant synthétisé, à savoir le DO3A-alcyne, va avoir une affinité équivalente avec l'ion Gd^{3+} .

ii. Détermination de la constante K_f du DO3A-alcyne ...

a. avec le gadolinium (III)

Dans un deuxième temps, le complexant que l'on va adsorber sur la surface d'or est un DOTA qui a été modifié selon le protocole présenté dans le chapitre de synthèse organique. Nous avons donc vérifié que la complexation entre ce DOTA de synthèse et l'ion-cible n'est pas affectée par le changement d'une des fonctions. Les essais sur ITC sont représentés sur la Figure 67.



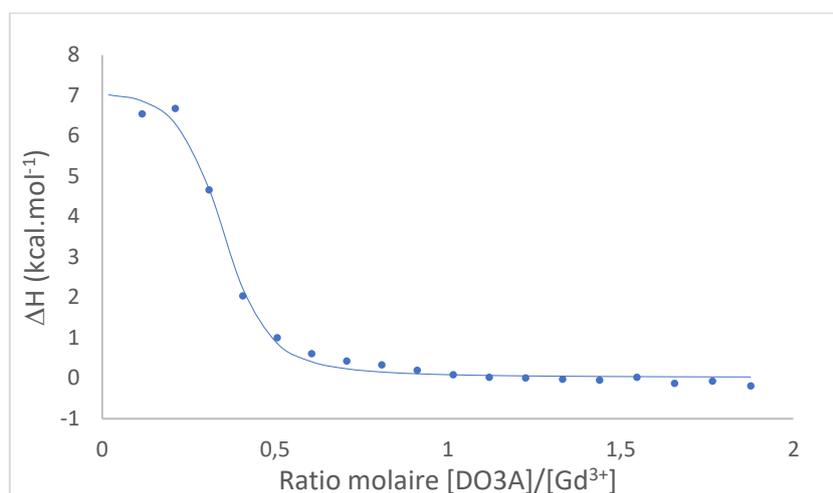
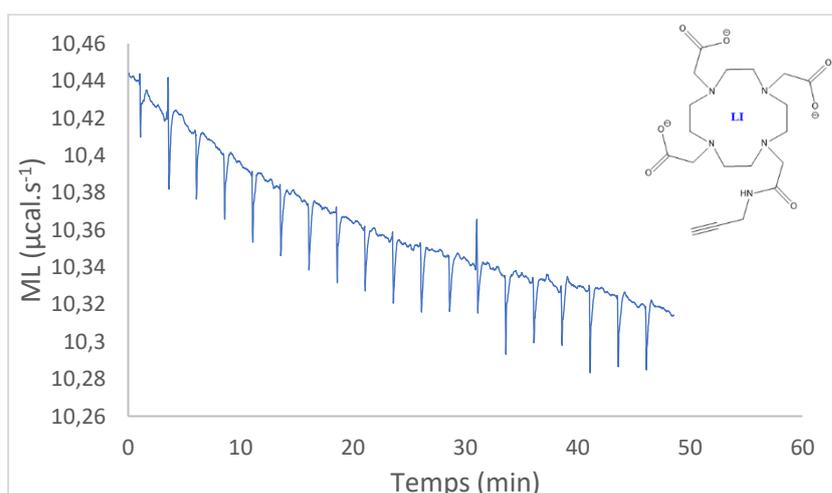


Figure 67 : Courbe ITC de la formation du complexe DO3A-Gd³⁺

Dans le cadre de cette Figure 67, la courbe est très proche de celle que nous avons eu pour la Figure 62. La réaction est exothermique, caractéristique de la formation de liaison entre le complexant et le gadolinium (III). La répartition des points de différence d'enthalpie de réaction donne une courbe caractéristique de laquelle nous pouvons en déduire plusieurs informations quant à la réaction, dont la constante de formation, qui est de $1,6 \pm 0,3 \cdot 10^{-6}$ en moyenne. L'ordre de grandeur reste le même que lors de la complexation entre le DOTA commerciale et le gadolinium (III), ce qui correspond à nos attentes.

b. avec le chlorure de 1-benzyl-3-méthylimidazolium

Nous avons réalisé les essais dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment, mais en présence du DO3A-alcyne synthétisé afin de vérifier que les résultats sont identiques (Figure 68).



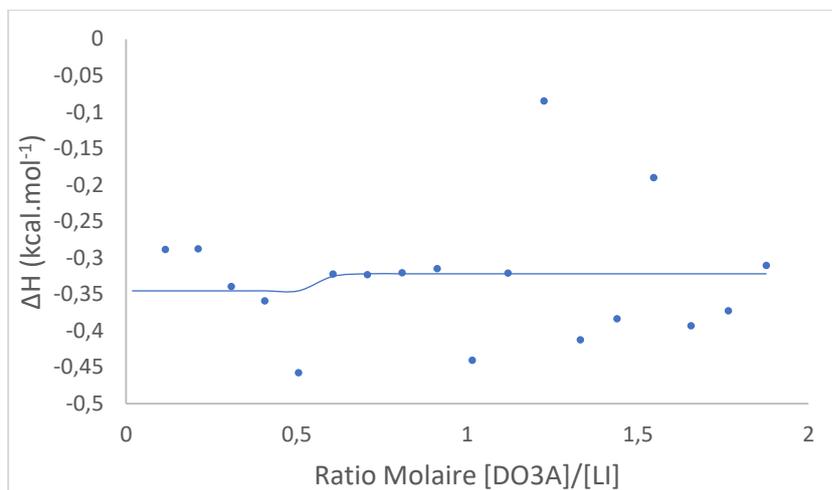


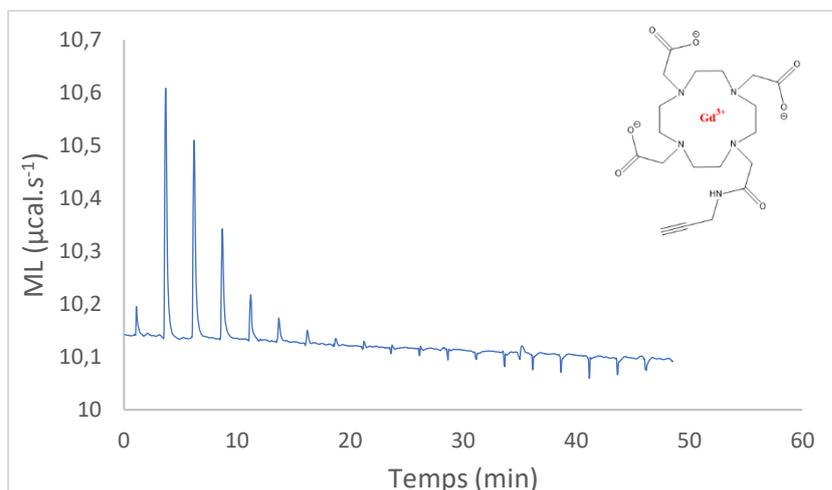
Figure 68 : Courbe ITC de la formation du complexe DO3A - chlorure de 1-benzyl-3-méthylimidazolium

La courbe de la Figure 68 monte également une dispersion des points, ce qui tend à confirmer les premiers résultats concernant le liquide ionique en présence de DOTA.

Des essais réalisés en présence de chlorure de 1-benzyl-3-méthylimidazolium (LI) pour voir s'il y avait une affinité entre ces deux éléments, montre qu'il est impossible de déduire une constante de formation de complexe entre les deux molécules à l'aide de l'ITC.

c. avec le gadolinium (III) en présence de 1-benzyl-3-méthylimidazolium précomplexé

Comme lors des essais pour déterminer la constante de formation du complexe entre le DOTA et le chlorure de 1-benzyl-3-méthylimidazolium, nous avons vérifié que cette constante de formation de complexe n'est pas affectée par la présence du liquide ionique, (Figure 69).



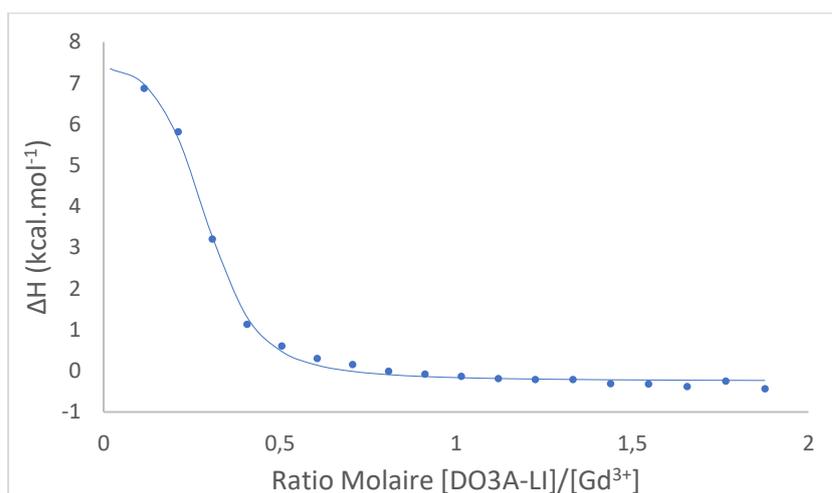
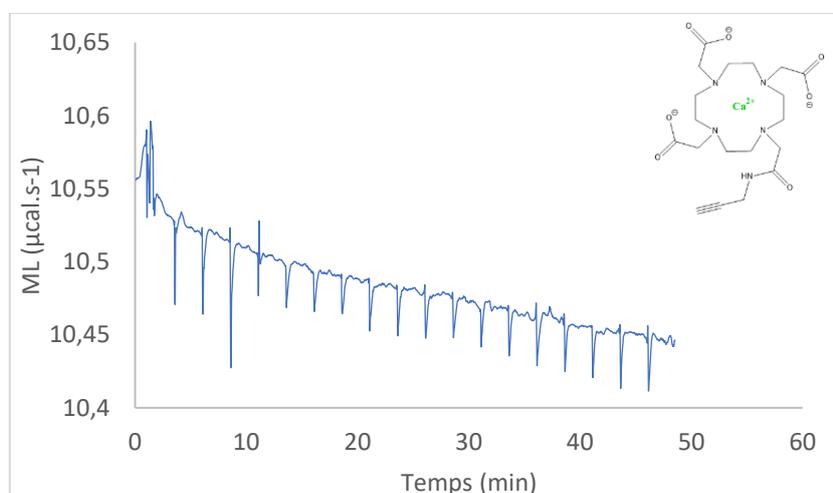


Figure 69 : Courbe ITC de la formation du complexe DO3A-Gd³⁺ en présence de chlorure de 1-benzyl-3-méthylimidazolium dans le milieu

La dispersion des points d'enthalpie de formation est homogène et permet, grâce à l'équation (22), de déterminer la constante de formation du complexe DO3A-Gd³⁺. Nous trouvons un K_f de $1,0 \pm 0,2 \cdot 10^6$. La constante est inférieure à celle que nous avons déterminée pour les mêmes conditions avec le DOTA, mais cela reste dans les mêmes ordres de grandeurs.

d. avec le calcium (II)

Tout comme le liquide ionique a été testé avec le DO3A-alcyne synthétisé, et pour confirmer les résultats obtenus avec le DOTA commercial, nous avons réalisé les expérimentations avec le calcium (II).



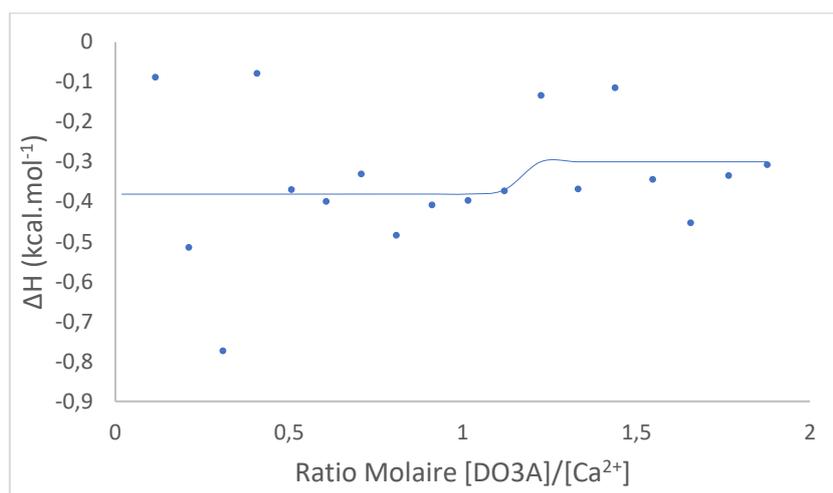
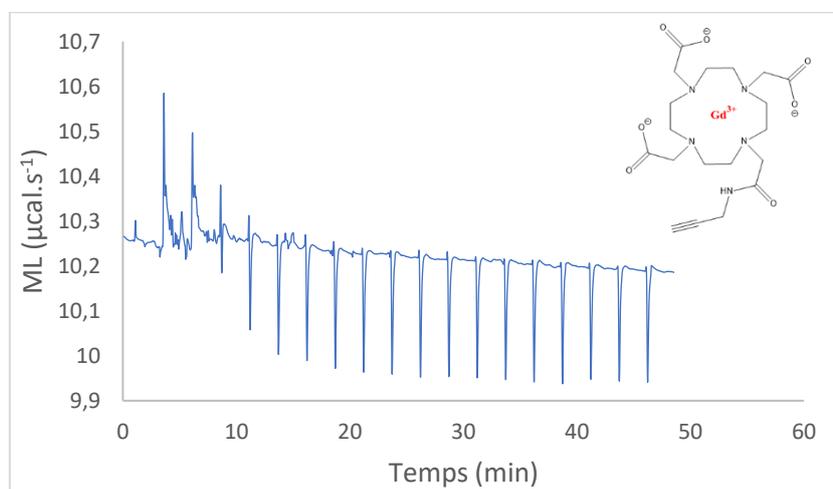


Figure 70 : Courbe ITC de la formation du complexe DO3A-Ca²⁺

La Figure 70 montre une dispersion des points d'enthalpie de formation, la détermination de la constante de formation de complexe entre le DO3A et le calcium (II), et confirme les résultats obtenus avec le DOTA commercial dans le cas d'analyse ITC.

e. avec le gadolinium (III) en présence de calcium (II)

De la même manière que nous avons fait des tests avec l'ajout de gadolinium (III) dans une solution de DOTA et de calcium (II), nous avons expérimenté si la présence de calcium (II) dans une solution de DO3A avait un impact sur la complexation avec le gadolinium (III).



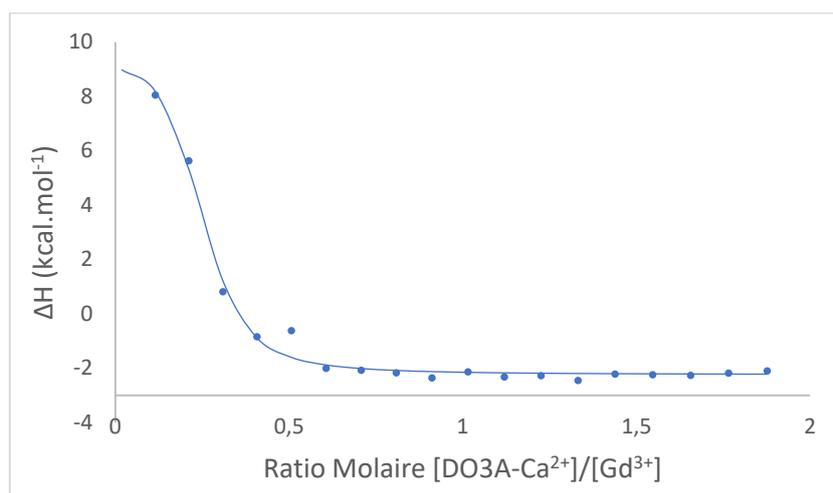


Figure 71 : Courbe ITC de la formation du complexe DO3A-Gd³⁺ en présence de calcium (II) dans le milieu

À la vue de la Figure 71, la courbe possède la même tendance que celle de la Figure 62 (Gd-DOTA). Le calcium (II) n'exerce donc aucune influence sur la formation du complexe Gd-DOTA, en accord avec les résultats précédents, et ce malgré leur diamètre sensiblement proche. Cela est donc une bonne chose pour la suite de ce projet puisque lors que des tests sur notre capteur, nous savons déjà que celui-ci sera sensible au gadolinium (III) même en présence de calcium (II) dans le milieu et la constante de complexation est de $1,1 \pm 0,1 \cdot 10^6$, valeur très proche de celle déterminée entre le DOTA et le gadolinium (III) sans calcium (II) en solution.

iii. Résultats en ITC

Le Tableau 9 reprend tous les résultats de cette étude en ITC.

Tableau 9 : Tableau récapitulatif des constantes de formation de complexe de cette étude

Cellule adiabatique	Seringue ($500 \cdot 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$)	Constante de formation du complexe K_f
DOTA	Gd ³⁺	$1,8 \pm 0,6 \cdot 10^6$
	LI	/
	Ca ²⁺	/
DOTA - LI	Gd ³⁺	$2,2 \pm 0,2 \cdot 10^6$
DOTA - Ca ²⁺	Gd ³⁺	$2,8 \pm 0,4 \cdot 10^6$
DO3A-alcyne	Gd ³⁺	$1,6 \pm 0,3 \cdot 10^6$
	LI	/
	Ca ²⁺	/
DO3A - LI	Gd ³⁺	$1,0 \pm 0,2 \cdot 10^6$
DO3A - Ca ²⁺	Gd ³⁺	$1,1 \pm 0,1 \cdot 10^6$

En ITC, pour que la détermination des constantes soit jugée fiable, il faut que le rapport entre la concentration en complexant (ici le DOTA ou DO3A) par la valeur de la constante trouvée (K_f) soit compris entre 5 et 1000. En effet, cette valeur détermine l'architecture de l'isotherme. Si la valeur est inférieure à 5, alors l'architecture de la pente de l'isotherme est trop peu profonde, ce qui empêche la détermination précise des paramètres thermodynamiques (sauf si l'un d'entre eux est connu). A l'inverse, si la valeur est supérieure à 1000, alors l'architecture de la pente de l'isotherme est trop abrupte et il sera difficile de déterminer K_f . [178]

Dans le cas de notre étude, en prenant un ordre de grandeur de 10^6 pour les K_f et sachant que la concentration en complexant est de $50 \cdot 10^{-6}$, et en posant F la fiabilité de nos résultats, cela nous donne :

$$F = \frac{[\text{complexant}]}{K_f} \quad (23)$$

$$A.N.: F = \frac{50 \cdot 10^{-6}}{1 \cdot 10^6} = 50$$

Le résultat ci-dessus est dans la norme de fiabilité de résultat par ITC.

De manière générale, les valeurs obtenues lors de notre étude sont de l'ordre de $K_f = 10^6$. Si l'on regarde la publication de Pinada et Villaraza [172], les valeurs des constantes de complexation entre le Gd^{3+} et le DOTA est de l'ordre de $K_f = 6,3 \cdot 10^6$ dans le tampon acétate, avec des courbes ITC comportant des pics positifs similaire à notre étude. Cela nous permet de dire que les résultats de notre étude sont cohérents avec les valeurs de la littérature ; cela démontre également que le milieu dans lequel nous travaillons est très important, la valeur de la constante de complexation est très dépendante des conditions expérimentales, puisque les constantes de complexation déterminées sont des constantes apparentes de formation de complexe.

Cette constante de complexation entre le Gd^{3+} et le DOTA a été étudiée par d'autres techniques telles que la spectrophotométrie, le dosage potentiométrique ou le dosage des ions par complexométrie. Lorsque l'on analyse les résultats obtenus par chaque méthode analytique, nous pouvons voir apparaître une dérive de l'ordre de 10^3 à plus de 10^{20} (Tableau 10). La détermination de cette constante de formation du complexe DOTA- Gd^{3+} est très dépendante de la méthode de détermination utilisée ainsi que des conditions expérimentales. Dans ce cas, la comparaison quantitative entre les méthodes de travail est impossible, mais elle reste possible en termes d'ordre de grandeur entre les valeurs d'une même méthode. Le tableau récapitulatif 10 montre les différentes valeurs de constante de formation de complexe selon les méthodes utilisées.

Une des explications possibles de ces grandes différences observées dans la littérature est en lien avec le domaine de validité des techniques utilisées et des concentrations mises en jeu. Si l'on regarde les différents paramètres thermodynamiques utilisés lors des calculs des constantes de complexation, il apparaît une erreur de dimension de ladite constante à cause de la confusion entre soluté et solution dans le calcul. Cette confusion, répliquée plusieurs fois, peut amener à des dérives et donc à des valeurs très différentes (ordre de grandeurs différent) selon les méthodes de détermination de ces constantes.

Tableau 10 : Synthèse des résultats obtenus et des valeurs de la bibliographie

	Méthode	Conditions expérimentales	Résultats	Référence	
DOTA/Gd	Spectrophotométrie	25 °C, fio = 0,1 mol.L ⁻¹	log β = 25,3 ; K _f = 10 ^{25,3}	Kumar, 1994 [179]	
	Dosage des ions par complexométrie	25 °C, fio = 1 mol.L ⁻¹ (NaCl), pH = 5,5 [DOTA] = 500.10 ⁻⁶ mol.L ⁻¹	K _f = 7.10 ³ ± 1.10 ³	Wang, 1992 [180]	
	Dosage potentiométrique	25 °C, fio = 0,1 mol.L ⁻¹ (NaCl), pH = 7,4, [Gd-DOTA] = 200.10 ⁻³ mol.L ⁻¹ , en présence de carbonates (25 mmol.L ⁻¹)	K _f = 145 ± 2	Burai, 1997 [181]	
	ITC		25 °C, tampon acétate, pH = 5,8, [DOTA]= 100.10 ⁻⁶ ml.L ⁻¹	K _f = 6,3.10 ⁶	Pineda, 2018 [172]
			25 °C, tampon MeOH [DOTA]= 100.10 ⁻⁶ ml.L ⁻¹	K _f = 1,0.10 ⁶	
			25 °C, eau MilliQ, pH = 5,5 [DOTA] = 50.10 ⁻⁶ mol.L ⁻¹	K _f = 1,8 ± 0,6.10 ⁶	Ces travaux, 2022
			25 °C, eau MilliQ, pH = 5,5 [DOTA] = 50.10 ⁻⁶ mol.L ⁻¹ , en présence de chlorure de 1-benzyl-3-méthylimidazolium	K _f = 2,2 ± 0,2.10 ⁶	
25 °C, eau MilliQ, pH = 5,5 [DOTA] = 50.10 ⁻⁶ mol.L ⁻¹ , en présence de calcium (II)	K _f = 2,8 ± 0,4.10 ⁶				
DO3A/Gd	ITC	25 °C, eau MilliQ, pH = 5,5 [DO3A] = 50.10 ⁻⁶ mol.L ⁻¹	K _f = 1,6 ± 0,3.10 ⁶	Ces travaux, 2022	
		25 °C, eau MilliQ, pH = 5,5 [DO3A] = 50.10 ⁻⁶ mol.L ⁻¹ , en présence de chlorure de 1-benzyl-3-méthylimidazolium	K _f = 1,0 ± 0,2.10 ⁶		
		25 °C, eau MilliQ, pH = 5,5 [DOTA] = 50.10 ⁻⁶ mol.L ⁻¹ , en présence de calcium (II)	K _f = 1,1 ± 0,1.10 ⁶		

4) Conclusion

À la suite de ces travaux, nous pouvons affirmer que la détermination des constantes d'équilibre (complexation ou autre) sont vraiment très dépendantes des techniques d'analyses utilisées et des conditions expérimentales. Ainsi chaque méthode est déjà différente des autres du fait de sa résolution, la préparation des échantillons ou bien la précision au niveau des analyses et aussi par le fait que les paramètres expérimentaux sont très différents que ce soit au niveau du pH, la force ionique en solution ou le temps de réaction lors de la mise en complexation. Par exemple, un dosage potentiométrique se réalise « rapidement », alors que par spectrophotométrie, la complexation se fait en amont et le temps de réaction est bien plus long.

Initialement, nous voulions déterminer ces constantes dans les mêmes conditions expérimentales entre la CZE et l'ITC. Or en ITC, il est impossible de réaliser des expériences avec une force ionique aussi grande que celle nécessaire en CZE. D'où des milieux différents pour les deux déterminations et des valeurs de constantes non comparables.

Cependant, au vu des différentes valeurs obtenues en ITC, il paraît évident que le complexe DOTA/Gd ou DO3A-alcyne/Gd est bien stable malgré la présence de liquide ionique ou autres ions qui pourraient être perturbateurs, comme le calcium.

Le fonctionnement de ce futur capteur à gadolinium, en présence de DOTA ou dérivé semble donc sur le principe réalisable à ce point de notre étude.

CHAPITRE 4
ELABORATION DU CAPTEUR DE GADOLINIUM

Chapitre 4 : Élaboration du capteur de gadolinium.

1) Introduction

De nombreux agents chélateurs du gadolinium (III) utilisés en imagerie médicale (en particulier, l'IRM (imagerie par résonance magnétique), sont décrits dans la littérature, comme les agents ioniques cycliques tels que le gadotérate (Gd^{3+} complexé avec l'acide 1,4,7,10-tetraazacyclododécane-N,N',N'',N'''-tétraacétique, DOTA) ou le Gadobutrol (complexe Gd^{3+} avec le 2,2',2''-(10-((2R,3S)-1,3,4-trihydroxybutan-2-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triyl)triacétate, DO3A-butrol), ou des agents linéaires tels que le gadopentétate, et bien d'autres. Parmi tous les chélatants, il est connu que les chélatants ioniques cycliques sont les plus efficaces.

Ces agents complexants, outre leur rôle de transporteurs, peuvent aussi servir de sondes de capture sélective utilisables dans des capteurs à Gd^{3+} . Pourtant, peu de capteurs de gadolinium utilisant ce principe ont été décrits à ce jour. Parmi les capteurs optiques, Edogun et al.[182] ont décrit un test de fluorescence basé sur l'ADN pour les ions lanthanide (parmi lesquels Gd^{3+}), reposant sur la désextinction d'un fluorophore lors de la complexation. Plus récemment, Pallares et al.[183] ont décrit un capteur basé sur un phénomène de luminescence commandé par la décomplexation compétitive du chélate linéaire d'euporium par le gadolinium(III). Parmi les capteurs potentiométriques, Ganjali et al.[184] ont décrit un capteur de Gd^{3+} utilisant une base de Schiff, affichant une sensibilité d'environ 20 mV.dec^{-1} et une limite de détection de $3.10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$. Zamani et al. [185,186] ont décrit des électrodes potentiométriques similaires, affichant une sensibilité de 20 mV/pC et une LOD de $5.10^{-7} \text{ mol.L}^{-1}$. Très récemment, Gadhari et al.[187] ont rapporté un capteur potentiométrique basé sur DOTA affichant une sensibilité de 20 mV/pC et une LOD améliorée, de $7.10^{-9} \text{ mol.L}^{-1}$.

Il existe d'autres moyens que la potentiométrie conventionnelle pour détecter les ions. Parmi eux, les transistors à effet de champ (FET), en premier lieu les ISFET (Ion Sensitive FET)[188–190] et plus récemment les FET électrolytiques (EG-FET, *Electrolyte-Gated* FET) (Figure 72), qui ont vu le jour au cours de la dernière décennie. Le fonctionnement de ces transistors est particulier : le matériau diélectrique classique, qui se trouve habituellement entre l'électrode de grille et la couche semi-conductrice, est remplacé par un électrolyte, solide [191] ou liquide [192,193], en contact direct avec la grille et le semi-conducteur.

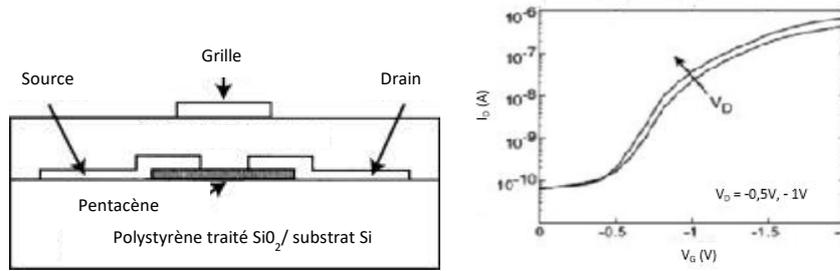


Figure 72 : Schéma d'un EG-FET sur substrat silicium, utilisant le pentacène comme semi-conducteur. Les sources, drains et grilles sont en or l'électrolyte est un film d'oxyde de polyéthylène PEO. À droite : d'une courbe de transfert associée à ce dispositif, pour des potentiels de grille compris entre 0 et -2V [194]

Pour un semi-conducteur de type p (type n), une polarisation de grille négative (positive) provoque une accumulation d'anions (de cations) à l'interface électrolyte/semi-conducteur et l'accumulation du même nombre de charges positives (négatives) dans le semi-conducteur, formant un canal de porteurs de charge positifs (négatifs). Ces charges opposées à proximité immédiate les unes des autres, séparées par une distance très faible de l'ordre de l'épaisseur d'une double couche électrochimique (EDL), génèrent des capacités d'interface très élevées (dans la gamme $1-100 \mu\text{F}\cdot\text{cm}^{-2}$) qui permettent aux EG-FET de fonctionner à des tensions de grille et de drain très faibles, généralement sur une plage allant de 0 à 2 V. Dans ces dispositifs, la conservation des charges s'applique de sorte que la même quantité de charges est piégée à l'interface grille/électrolyte et à l'interface électrolyte/semi-conducteur. Cela signifie que le transistor peut être contrôlé soit par fonctionnalisation de l'interface électrolyte/semi-conducteur, soit par celle de l'interface grille/électrolyte, cette dernière étant généralement plus facile à réaliser. Par conséquent, en vue de fabriquer un capteur à gadolinium, c'est la fonctionnalisation de la grille par une sonde de capture qui est étudiée dans ce travail [195,196].

Plusieurs EG-FET basés sur des semi-conducteurs organiques ont été décrits pour la détection ionique [197,198]. L'un de leurs inconvénients est la stabilité relativement faible du semi-conducteur organique en contact avec un milieu aqueux. Pour cette raison, les EG-FET à base de graphène (EGGFETs) méritent d'être étudiés [199]. Il est important de garder à l'esprit que le graphène n'est pas un semi-conducteur ; cependant c'est un semi-métal pour lequel les bandes de valence et de conduction se rencontrent en un point dit de « Dirac » de la zone de Brillouin, qui correspond au point de neutralité de charge (CNP, correspondant à la densité minimale des porteurs de charge dans le graphène ou l'oxyde de graphène réduit) pour lequel les porteurs de charge positifs (trous) et négatifs (électrons) se trouvent en quantité égale. Pour cette raison, lorsque le graphène est utilisé dans les transistors à effet de champs, il n'y a pas de tension seuil (V_{Th}) identifiable sur les courbes de transfert, comme pour les FETs conventionnels, mais les courbes de transfert montrent un comportement ambipolaire, avec une branche p (courant source-drain dû au transport des trous) pour des polarisations de grille

conduisant à déplacer le niveau de Fermi E_F en dessous du CNP, et une branche n (courant source-drain dû au transport d'électrons) pour les polarisations de grille conduisant à déplacer E_F plus haut que le CNP. La position énergétique du niveau de Fermi à l'équilibre dépend de l'état chimique du graphène. Le graphène vierge est censé montrer un courant source-drain minimum I_D^{\min} à une tension de grille nulle ($V_G = 0$ V). Cependant, les défauts induits par le protocole de synthèse, par exemple, par le matériau sur lequel est déposé le graphène, ou encore par l'effet de molécules venant s'adsorber sur le graphène, induisent certains défauts structurels ou l'intercalation d'espèces dopantes capables de décaler significativement la valeur de V_G à laquelle I_D^{\min} est observée [200] (Figure 73).

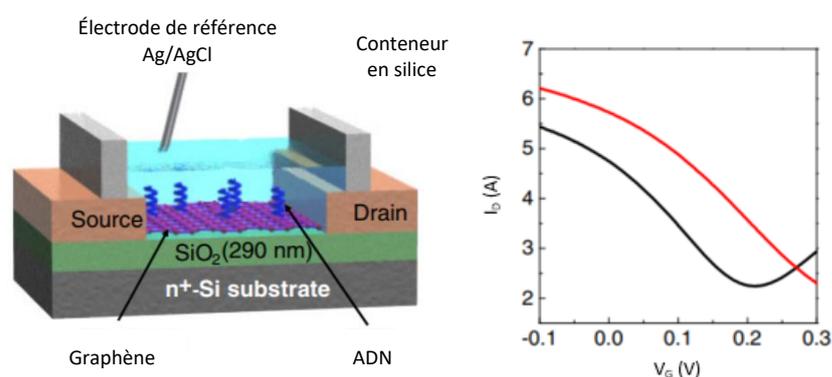


Figure 73 : Illustration d'un montage EGGFET (à gauche) et des courbes de transfert associées (à droite) sans ADN accroché sur le graphène (en noir) et avec des brins d'ADN accroché (en rouge)[201]

Les EGGFETs sont particulièrement pertinents pour les applications de détection en raison de la robustesse du graphène dans les environnements aqueux par rapport aux semi-conducteurs organiques, mais surtout en raison de sa sensibilité aux interactions électrostatiques, du fait de sa structure 2D idéale (c'est-à-dire un rapport surface/volume idéalement infini et en pratique très élevé). Ainsi, des capteurs ioniques basés sur des EGGFETs ont été décrits dans la littérature. Par exemple, Maehashi *et al.* [202] ont décrit en 2013 un EGGFET modifié par un ionophore pour la détection sélective des ions potassium K^+ , démontrant un décalage vers la gauche (vers des potentiels positifs moindres) du CNP avec une sensibilité d'environ -8 mV.dec $^{-1}$ entre 10 nmol.L $^{-1}$ et 1 mmol.L $^{-1}$. Très récemment, Wang *et al.*[203] ont décrit un EGGFET basé sur des aptamères pour la détection de Cu^{2+} présentant une plage de détection de 10 nmol.L $^{-1}$ à 3 μ mol.L $^{-1}$ et une sensibilité de la position du CNP estimée à environ -30 mV.dec $^{-1}$.

Ces deux derniers EGGFETs ont été fabriqués par des méthodes conventionnelles, c'est-à-dire la photolithographie soustractive en salle blanche. Dans un souci d'économie et de simplicité, au vu des applications, il est aujourd'hui plus que jamais pertinent de développer des procédés de fabrication additive, économes en énergie pour ces dispositifs, tels que l'impression jet d'encre. Cependant, le graphène vierge est extrêmement difficile à imprimer

directement tel quel, car il ne peut pas être traité en solution (ou même en suspension stable) sans l'utilisation de tensioactifs ou d'autres additifs qui s'adsorbent sur les flocons de graphène et modifient leurs propriétés électriques. Pour cette raison, l'utilisation de l'oxyde de graphène (GO) est préférée. Il peut former des suspensions stables dans l'eau sans aucun additif [204]. Le GO étant peu conducteur, il est nécessaire de récupérer une partie de la conductivité électrique du graphène par réduction de GO en rGO (oxyde de graphène réduit) après impression. Nous avons montré dans un travail récent que la réduction électrochimique du GO entraîne un changement notable de la position du CNP, qui peut être décalé de manière contrôlée sur une plage de plus de 1 V par rapport à sa position initiale. Cela permet d'ajuster finement le niveau de dopage de rGO en fonction de la charge coulombienne passée, et permet également de moduler la mobilité des porteurs de charge sur plus d'un ordre de grandeur [81].

2) Méthodes expérimentales

Dans mon travail de thèse, les EGGFETs ont été fabriqués sur des feuilles de polyimide (Kapton®, DuPont, États-Unis) plutôt que sur des *wafers* de silicium conventionnels, sur lesquelles du GO a été imprimé par jet d'encre sur et entre les contacts interdigités source-drain en or (Figure 74), puis électroréduit en rGO pour former le canal conducteur. Ce dispositif a été appliqué pour la détection et la quantification du Gd^{3+} libre. Par soucis de simplicité, nous avons utilisé un fil d'or comme grille, fonctionnalisé par un dérivé du DOTA et plongé dans l'électrolyte aqueux qui recouvre le canal du transistor (Figure 75).

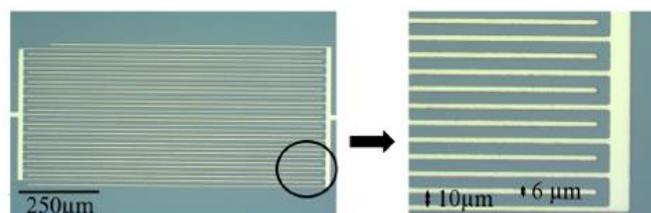


Figure 74 : Illustration d'un peigne interdigité utilisé dans la configuration des transistors.

Le montage complet est détaillé en Figure 91 dans le chapitre Partie Expérimentale (p.147). Un moule en PDMS contenant des puits pour chaque *wafers* de la plaque est appliqué afin de contenir l'électrolyte au-dessus du peigne interdigité d'intérêt.

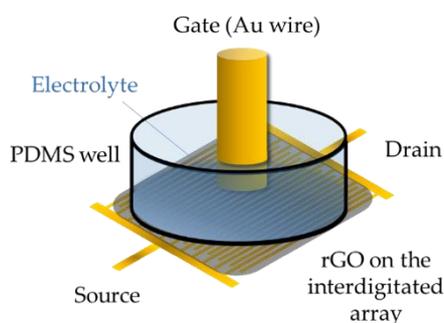


Figure 75 : Illustration du montage : le dispositif EGFET se compose d'une disposition source-drain interdigitée avec une largeur totale de canal de 30 mm et une longueur (distance entre les électrodes interdigitées de 10 μm). Le GO a été imprimé sur le dessus, puis électroréduit en rGO. Pour les mesures, un puits PDMS a été scellé au-dessus du réseau interdigité et rempli par l'électrolyte, et un fil d'or (= 1 mm) a été plongé dans l'électrolyte et utilisé comme grille.

La fonctionnalisation des grilles a été effectuée de la manière décrite dans le Chapitre 2 et illustrée à nouveau sur la Figure 83, avec tout d'abord l'adsorption du 1-azido-6-thiohexane, le produit (3), sur la grille d'or et le couplage par Chimie Click du DO3A-alcyne, produit (7) ensuite.

Les techniques spectroscopiques XPS, et FTIR ainsi que la voltampérométrie cyclique ont été utilisées pour caractériser les étapes de greffage et de couplage. En particulier pour l'XPS et le FTIR, des électrodes d'or planes commerciales (or pulvérisé sur des plaques de verre) ont été utilisées plutôt que des fils d'or, pour des raisons pratiques.

Spectrométrie de photoélectrons X (XPS)

Des caractérisations XPS sont données pour la grille Au nue (Tableau 11, Figure 76), pour la grille Au modifiée avec le 1-azido-6-thiohexane (Tableau 12, Figure 77) et pour la grille Au modifiée avec l'ionophore (Tableau 13, Figure 78).

Tableau 11 : Caractéristiques des pics XPS, attribution et pourcentage atomique pour une plaque Au nue.

Nom	Pic BE	FWHM eV	Zone (P) CPS.eV	% atomique
Au4f	84,24	0,77	1622127,82	46,89
C1	284,42	1,31	24840,75	16,77
C1s A	285,72	1,54	4611,59	3,12
C1s B	287,52	1,72	5281,57	3,57
N1	399,25	0,4	2447,89	1,06
O1	531,7	2,67	85257,16	23,82
S2p Ox	167,76	0,28	1899,15	0,63

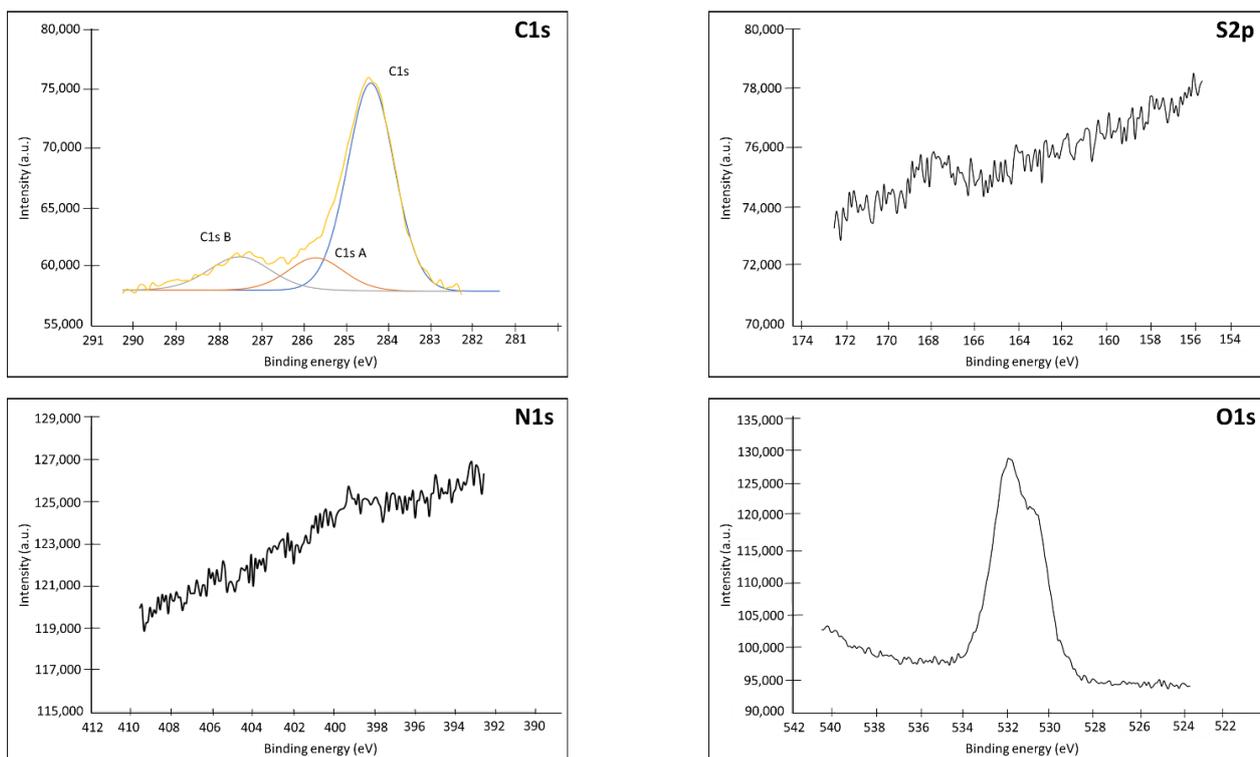


Figure 76 : Spectres XPS (C_{1s} , S_{2p} , N_{1s} , O_{1s}) d'une électrode à plaque Au nue.

Tableau 12 : Caractéristiques des pics XPS, attribution et pourcentage atomique pour une surface en Au modifiée par le 1-azido-6-thiohexane (produit 3).

Nom	Pic BE	FWHM eV	Zone (P) CPS.eV	% atomique
Au4f	84,18	0,77	1753345,31	50,44
C1	284,76	1,39	29150,61	19,59
C1s A	286,18	1,65	9128,36	6,14
C1s B	287,88	1,73	1898,79	1,28
N1	399,19	1,72	2320,82	1
N1s A	400,99	1,9	9963,94	4,32
N1s B	404,3	1,43	2497,32	1,09
O1	531,13	1,76	43714,73	12,15
S2p	161,99	0,83	1882,86	0,62
S2p Ox	167,79	1,37	7713,57	2,57

Comme le montre la Figure 76, l'adsorption de l'espaceur est clairement visible sur les spectres N_{1s} et S_{2p} . On a trouvé sur le spectre N_{1s} la signature particulière des 3 atomes de la fonction azoture, avec une bande d'énergie de liaison forte à 404,3 eV correspondant à l'azote central appauvri en électrons (=N=) et une bande d'énergie inférieure correspondant aux

2 atomes satellites d'azote liés à la chaîne thiohexane (=N-), et à l'extrémité la plus électronégative de l'azoture (-N=) [134,205].

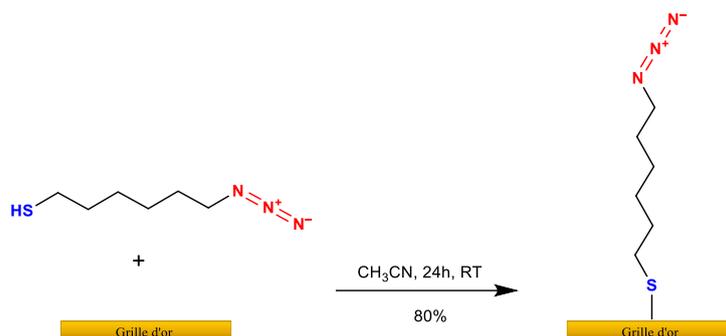


Figure 77 : Mécanisme réactionnel de l'adsorption du 1-azido-6-thiohexane sur la grille d'or

L'analyse du S_{2p} confirme également l'immobilisation de l'espaceur à la surface comme le démontre le pic à 162,0 eV qui correspond au signal d'un groupe thiol lié à une surface d'or par chimisorption, par une liaison Au-S [206]. L'absence de pic à 164 eV démontre qu'il n'y a pas d'espaceur simplement adsorbé. En revanche, la présence d'un pic à 167,8 eV montre qu'une partie des thiols présents est oxydée sous forme de sulfonate ou de sulfinate [207,208]. La formation de ces espèces oxydées est confirmée par l'analyse du spectre O_{1s} sur le produit Au et Au-3 non modifié, qui présente un pic à 533 eV. L'analyse quantitative des atomes présents confirme également la présence d'une proportion importante de contamination par l'oxygène.

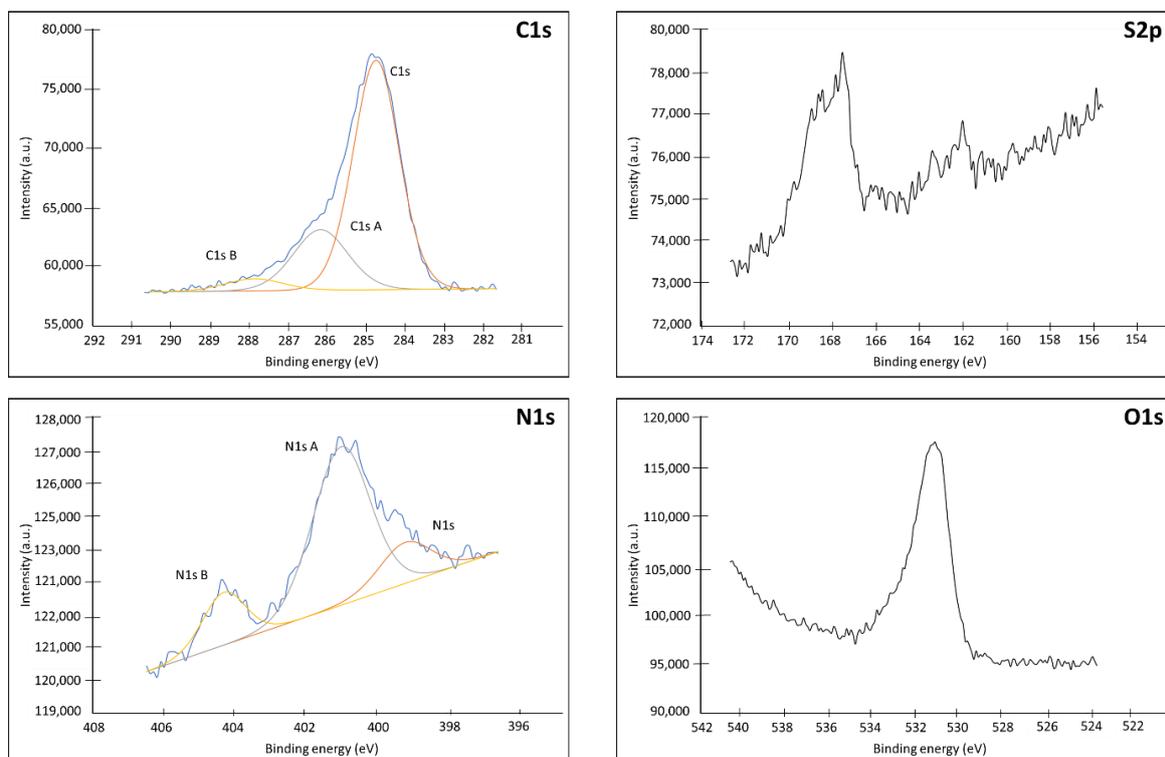


Figure 78 : Spectres XPS (C_{1s} , S_{2p} , N_{1s} , O_{1s}) d'une électrode à plaque en Au modifiée par le 1-azido-6-thiohexane (Produit 3).

Le Tableau 13 montre la composition atomique de la surface de l'électrode après couplage de l'alcyne DO3A à l'électrode modifiée par le 1-azido-6-thiohexane. On constate que la proportion de C_{1s} est considérablement augmentée de 19,6 % (pour l'électrode modifiée au 1-azido-6-thiohexane) à 39,5 % pour l'électrode modifiée par l'alcyne DO3A. Une telle augmentation s'explique par la présence des 17 carbones du DO3A-alcyne ajoutés à la surface. L'augmentation marquée des O_{1s} entre l'électrode modifiée par le 1-azido-6-thiohexane (12,1%) et l'électrode modifiée par l'alcyne DO3A (25,5%) confirme cette hypothèse. La déconvolution du spectre C_{1s} montre 3 pics identifiés comme C_{1s} , $C_{1s,A}$ et $C_{1s,B}$ (Figure 78). Le pic à 285,6–286,1 eV correspondant aux liaisons C-N est présent sur les spectres C_{1s} des 3 électrodes, mais dans des proportions totalement différentes [209]. Ce pic ne représente que 3% du total sur Au nu mais passe à 6% pour l'électrode modifiée au 1-azido-6-thiohexane, pour aller jusqu'à 39% pour l'électrode modifiée par l'alcyne DO3A. Cette variation s'explique par la présence de liaisons C-N au niveau de l'entretoise mais surtout au niveau du DO3A-alcyne et du bras de couplage (Figure 79).

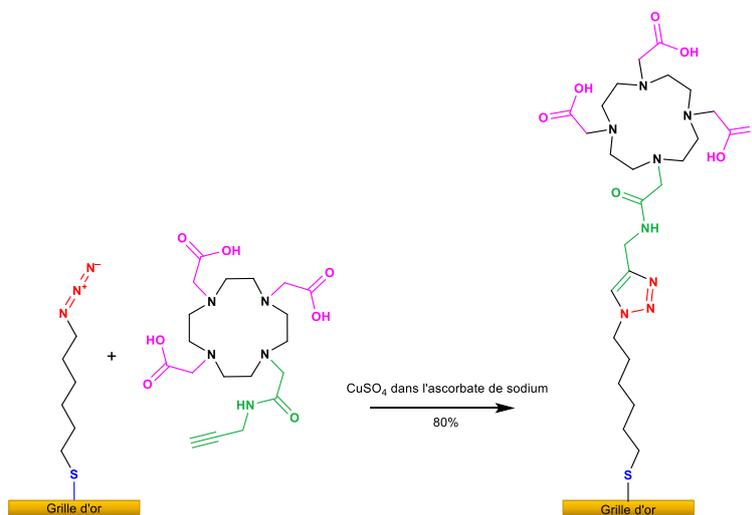


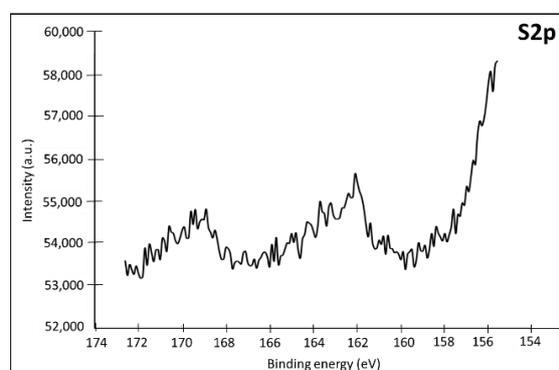
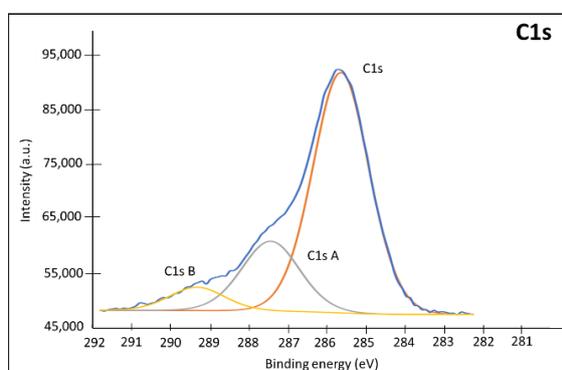
Figure 79 : Mécanisme réactionnel de la Chimie Click du produit (7) sur le produit (3).

Il est également intéressant de noter que le pic majeur à 284,4–284,7 eV correspondant aux liaisons de type C-C/C-H [209] et présent pour l'électrode nue Au et l'électrode modifiée 1-azido-6-thiohexane n'est plus l'espèce majeure sur l'électrode modifiée par l'alcyne DO3A. Il en est de même pour le pic à 287,4 eV correspondant à la présence de carbone lié à 2 liaisons simples telles que O–C–O ou une double liaison avec un oxygène dans une fonction amide ($NH_2-C=O$) ou acétal ou héli-acétal [210] sur les différentes électrodes. Cependant, ce pic est présent sous forme de trace sur l'électrode nue Au et l'électrode modifiée par le 1-azido-6-thiohexane, alors qu'il représente 11% des atomes présents sur l'électrode modifiée par l'alcyne DO3A, en raison de la fonction amide greffée. Enfin, un pic à 289 eV correspond à un carbone faisant une double liaison avec un oxygène, caractéristique des acides carboxyliques ou esters [207]. Le pic à 162,1 eV pour S_{2p} confirme que l'intercalaire est toujours présent à la surface. Le spectre N_{1s} montre que l'alcyne DO3A

est couplé à l'espaceur azoté et n'est pas simplement adsorbé en surface. En effet, en raison de la conversion de l'azoture en une fonction triazole, l'environnement chimique des atomes d'azote impliqués évolue. C'est la raison pour laquelle le pic d'énergie de liaison élevée (404,3 eV) observé sur le spectre N_{1s} de l'électrode modifiée par le 1-azido-6-thiohexane disparaît pour l'électrode modifiée par le DO3A, tandis que le pic à 400,7 eV se dilate en raison de la formation du triazole [134,205,211,212]. Cela se voit par un élargissement du pic associé au N_{1s} , dont la valeur pour l'espaceur est de 1,72 eV alors qu'elle est de 1,91 eV dans le cas de l'électrode modifiée avec le DO3A. Cela se voit aussi par le décalage du pic associé au N_{1s} dont la valeur pour une électrode modifiée avec le 1-azido-6-thiohexane est de 399,19 eV alors que dans le cas d'une électrode modifiée avec le DO3A, le pic est à 400,7 eV.

Tableau 13 : Caractéristiques des pics XPS, attribution et pourcentage atomique pour une surface Au modifiée avec le couplage DO3A-alcyne après chimie click.

Nom	Pic BE	FWHM eV	Zone (P) CPS.eV	% atomique
Ag3d	368,05	0,78	78864,56	1,83
Au4f	84,2	0,75	616969,53	12,84
C1	285,65	1,69	81148,36	39,47
C1s A	287,44	1,74	24231,7	11,8
C1s B	289,32	1,65	7701,99	3,75
N1	400,7	1,91	10018,3	3,14
O1	533,76	1,86	126405,99	25,46
S2p	162,09	0,9	3894,05	0,93
S2p Ox	169,19	1,14	2720,03	0,65



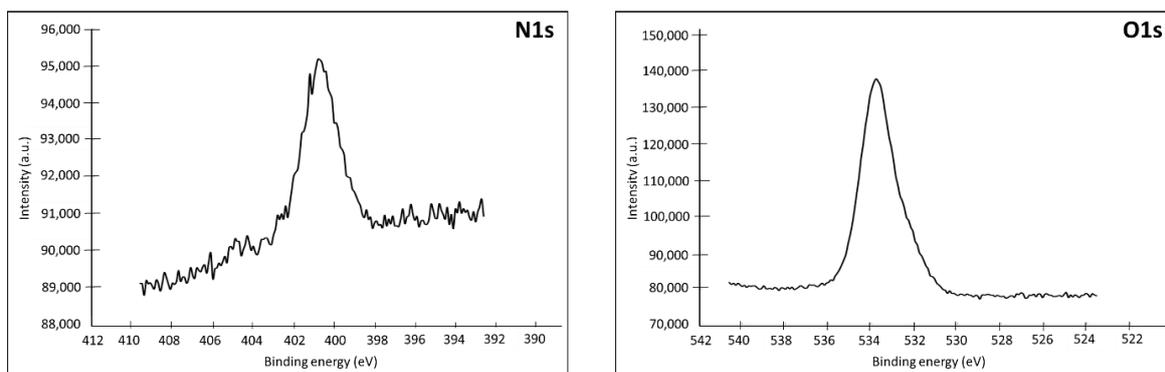


Figure 80 : Spectres XPS (C1s, S2p, N1s, O1s) d'une électrode à plaque Au modifiée avec le DO3A-alcyne.

Spectroscopie Infra-rouge

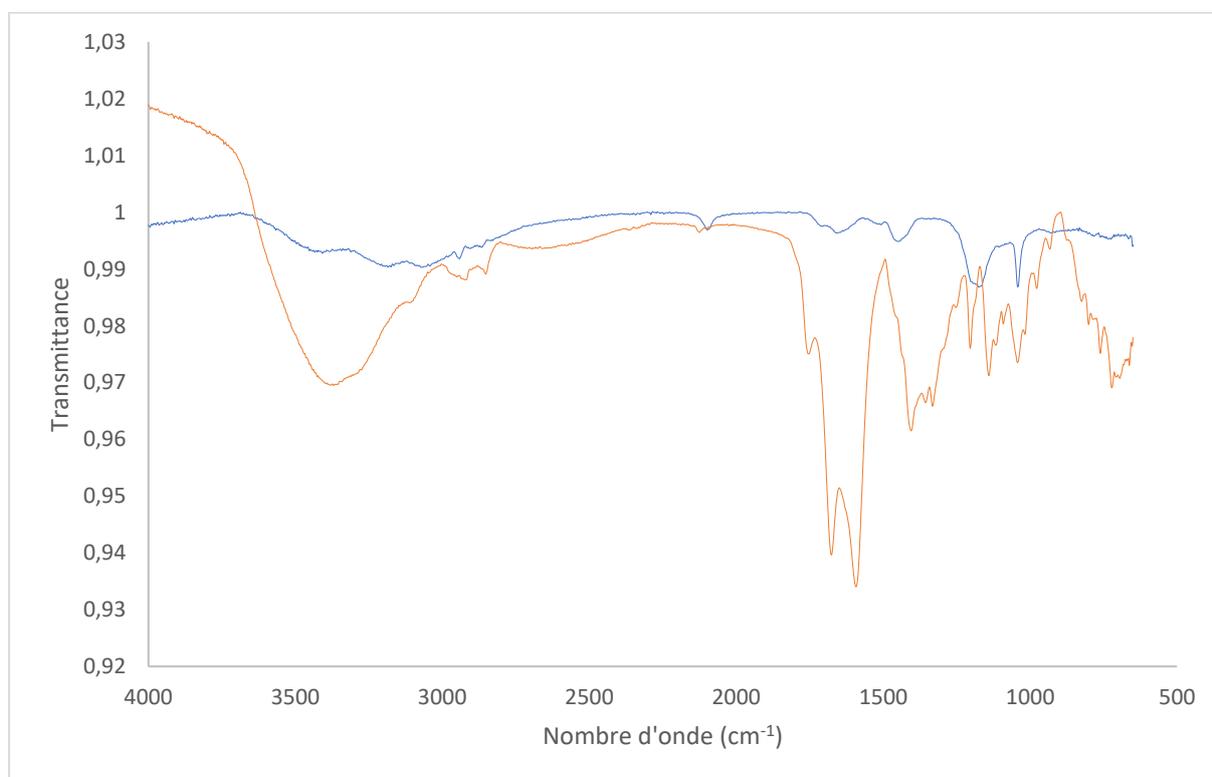


Figure 81 : Spectres FTIR de la surface d'Au fonctionnalisée avec le 1-azido-6-thiohexane (bleu) et avec le DO3A-alcyne (orange). Les spectres FTIR de l'or non-modifié sont soustraits à ceux de la surface modifiée.

Sur le spectre de la surface fonctionnalisée par le 1-azido-6-thiohexane, la bande à 2074 cm^{-1} correspond au groupe azide [213] ; elle est également visible sur le spectre de la surface fonctionnalisée DO3A-alcyne, mais plus faible, indiquant que la plupart des groupes azido mais pas tous ont réagi lors du couplage avec le DO3A-alcyne. Les spectres rouge et vert peuvent être superposés, sauf ce groupe azido et le groupe C-N à environ 1050 cm^{-1} . Après couplage du DO3A-alcyne, la large bande entre 3000 et 3600 cm^{-1} augmente, en raison du groupe hydroxyle des acides carboxyliques de la molécule DO3A, ainsi que de la bande

correspondant au groupe C=O à environ 1714 cm^{-1} et à la bande à environ 1450 cm^{-1} associée au groupe $-\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ du même groupe carboxylique.

Voltampérométrie cyclique

Le couple $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}/\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ a été utilisé comme sonde redox pour contrôler le greffage de la molécule 1-azido-6-thiohexane ainsi que le couplage de l'alcyne DO3A. Les fils de 1 mm d'or (fonctionnalisés ou non) ont été immergés dans la solution $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}/\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ et le potentiel a été balayé entre $-0,1\text{ V}$ et $0,7\text{ V}$ par rapport à Ag/AgCl (montage électrochimique à 3 électrodes). Par rapport à l'électrode nue, la Figure 82 montre l'évolution (abaissement) de l'électroactivité de l'électrode d'or après greffage de l'espaceur et couplage DO3A-alcyne.

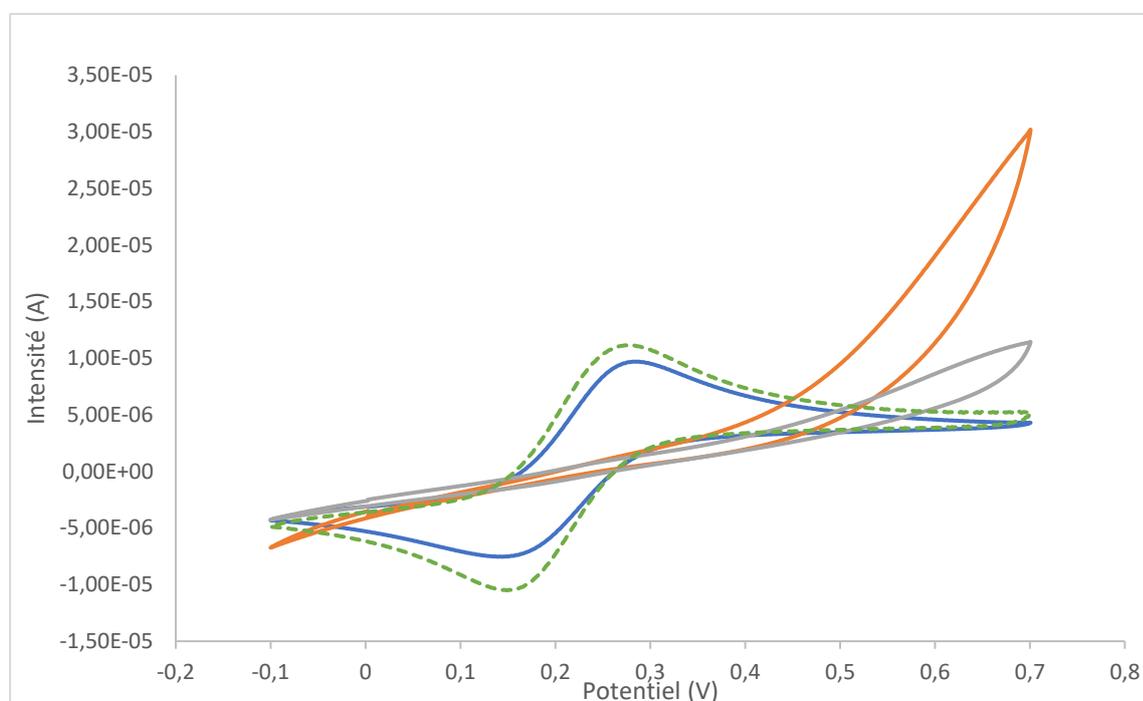


Figure 82 : Voltammogrammes cycliques (CV) du couple ferri/ferrocyanure sur une électrode Au nue (ligne verte pointillée), fonctionnalisée avec le 1-azido-6-thiohexane (ligne orange) et après couplage de DO3A-alcyne sur l'électrode fonctionnalisée 1-azido-6-thiohexane (ligne grise). Le CV bleu correspond à une électrode Au nue laissée réagir sur l'alcyne DO3A dans les mêmes conditions que l'électrode fonctionnalisée en 1-azido-6-thiohexane. Électrolyte : $0,1\text{ mol.L}^{-1}\text{ KCl}$; $0,01\text{ mol.L}^{-1}\text{ Fe}(\text{CN})_6^{3-}/\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ sous forme de sel de potassium. Électrodes au fil ($\varnothing = 1\text{ mm}$).

En résumé, la chimisorption de l'espaceur 1-azido-6-thiohexane et le couplage du ligand (DO3A-alcyne) est confirmée par XPS (Figure 80). La composition atomique de la surface de l'électrode après le couplage click, en particulier le spectre XPS N_{1s} , confirme le couplage du DO3A-alcyne. Cependant, les spectres FTIR de la surface fonctionnalisée montrent que la plupart des groupes azido, mais pas tous, réagissent lors du couplage avec le DO3A-alcyne (Figure 81). La voltampérométrie cyclique (Figure 82) a montré que la simple

adsorption de DO3A, sans l'étape de couplage Click, n'entraîne aucun blocage électrochimique de l'interface et n'intervient donc pas ou pour des densités surfaciques faibles. Inversement, le greffage du 1-azido-6-thiohexane seul entraîne un blocage partiel ; lorsqu'il est suivi d'un couplage avec le DO3A-alcyne, le blocage est plus prononcé. Ces résultats montrent l'efficacité du greffage du 1-azido-6-thiohexane et celle du couplage DO3A-alcyne, sous forme d'une monocouche manifestement dense. La densité de surface du DO3A peut être estimée dans la gamme $5 \times 10^{-11} - 1 \times 10^{-10} \text{ mol.cm}^{-2}$ si l'on considère la taille des molécules et que l'on fait l'hypothèse qu'elles sont en contact les unes avec les autres.

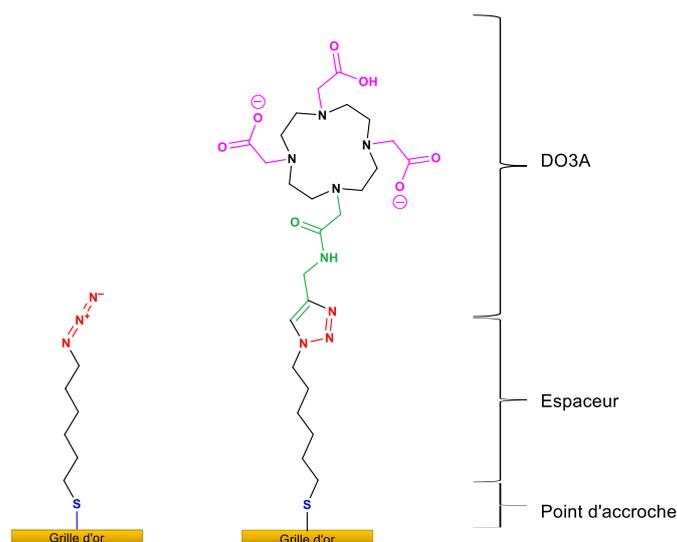


Figure 83 : Schéma d'immobilisation de DO3A-alcyne sur une surface d'or. Tout d'abord, un alkythiol en C6 (1-azido-6-thiohexane) a été immobilisé sur la surface Au (à gauche) puis couplé avec le produit 7 (alcyne DO3A) par la cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre (à droite) [26].

Toutes les analyses précédentes montrent une tendance à la fonctionnalisation de notre grille d'or par le DO3A, notre complexant. Nous pouvons désormais utiliser ces grilles pour réaliser les essais quant à la détection du gadolinium (III) dans une solution électrolytique.

3) Détection du Gd^{3+} à l'aide de l'EGGFET

Le comportement électrique des EGGFETs a déjà été décrit par l'équipe de l'ITODYS [81]. Les caractéristiques de transfert de ces transistors consistent en une courbe du courant de drain en fonction du potentiel de grille en forme de « V » ou de « U ». Le graphène étant ambipolaire par nature, la caractéristique montre une branche dite « p » sur le côté gauche du minimum de courant, correspondant à la contribution des trous à la conductivité, et une branche dite « n » sur le côté droit du minimum, correspondant à la contribution des électrons à la conductivité. Le minimum du courant source-drain I_D^{min} est obtenu pour une valeur

spécifique de la tension de grille V_G^* qui repose sur l'état de dopage de rGO à l'équilibre. Pour un rGO non dopé ou un graphène « parfait », le minimum de courant est attendu pour une tension de grille nulle ou proche de zéro, tel qu'illustré sur la Figure 84.

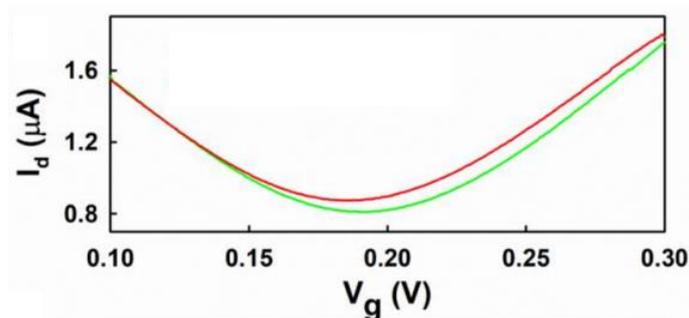


Figure 84 : Caractéristiques courant-tension enregistrées pour un EGGFET sur un balayage aller (vert) et retour (rouge) pour une vitesse de balayage de 100 mV.s^{-1} , les courbes de transferts ont été enregistrées à $V_{DS} = +0,01 \text{ V}$ dans une solution de PBS à $0,01 \text{ mol.L}^{-1}$. [214]

Pour un matériau dopé p (c'est-à-dire pour un niveau de Fermi E_F au-dessous du point de charge nulle CNP), la valeur de V_G^* devrait être trouvée à une tension de grille positive, ce que la caractéristique de transfert de la Figure 85 illustre. Pour un fil de grille de 1 mm de diamètre (présentant une surface de contact avec l'électrolyte de $7,85 \times 10^{-3} \text{ cm}^2$, tandis que la surface de rGO en contact avec l'électrolyte est de $5 \times 10^{-3} \text{ cm}^2$, soit environ 60% plus grande), nous avons trouvé un minimum de courant pour $V_G^* = 0,84 \text{ V}$. Pour les grilles de plus petites surfaces (0,5 et 0,25 mm de diamètre, c.-à-d. $1,96 \times 10^{-3} \text{ cm}^2$ et $0,49 \times 10^{-3} \text{ cm}^2$, respectivement), V_G^* est décalé à des tensions plus basses mais, comme on peut s'y attendre d'après la conservation des charges entre les interfaces grille/électrolyte et électrolyte/rGO, les courants de drain sont aussi nettement plus faibles (résultats non présentés), ce qui s'interprète par une densité de charges plus faible dans le canal, donc une conductivité plus faible. Pour cette raison, toutes les expériences qui suivent ont été réalisées avec des grilles de 1 mm de diamètre. Dans ces conditions, l'amplitude des variations de courant de drain est d'environ $10 \mu\text{A}$ sur une amplitude de tension de grille de 1 V.

Il faut noter que les courbes de sortie sont très stables dans le temps : après deux cycles de balayage de tension de grille, la caractéristique de transfert est stable sur plusieurs heures d'expérience.

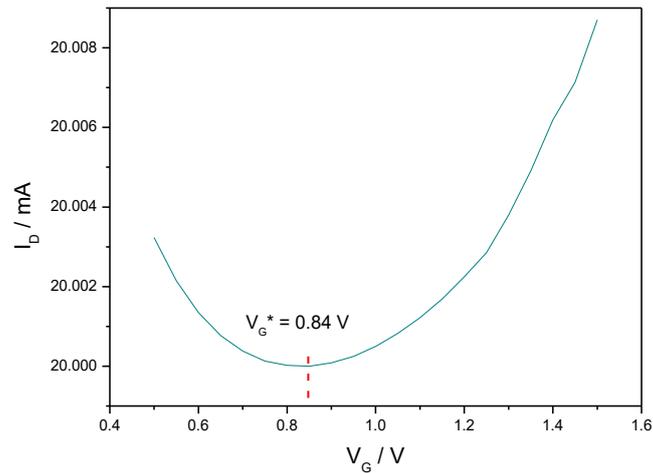


Figure 85 : Caractéristique de transfert typique enregistrée pour $V_D = 0,9$ V sur un rGO EGGFET imprimé par jet d'encre, avec un diamètre de grille de 1 mm (surface de $7,85 \times 10^{-3}$ cm²) et une surface en rGO de 5×10^{-3} cm². $V_G^* = 0,84$ V. Électrolyte : PBS. $T = 25$ °C

Comme pour les transistors organiques à grille électrolytique [215], la différence de potentiel entre la source et l'électrode de grille est la somme de la chute de potentiel aux interfaces grille/électrolyte et électrolyte/graphène, en négligeant la résistance de l'électrolyte dans la mesure où la force ionique est suffisante et la distance grille/canal maintenue faible, de l'ordre de la dimension du dispositif. Par conséquent, si l'on suppose que l'interface graphène/électrolyte est inchangée, toute modification physico-chimique au niveau de l'interface grille/électrolyte entraîne une variation de la chute de potentiel à cette interface, pour une tension de grille constante. En d'autres termes, malgré une tension de grille maintenue constante par un générateur de tension extérieur, la différence de potentiel « ressentie » ou « vue » à l'interface électrolyte/semi-conducteur peut fortement varier. On constatera alors une translation de la caractéristique de transfert le long de l'axe des tensions de grille [81], comme cela a déjà été montré avec des transistors organiques à effet de champ ou avec des transistors électrochimiques [214,216–219].

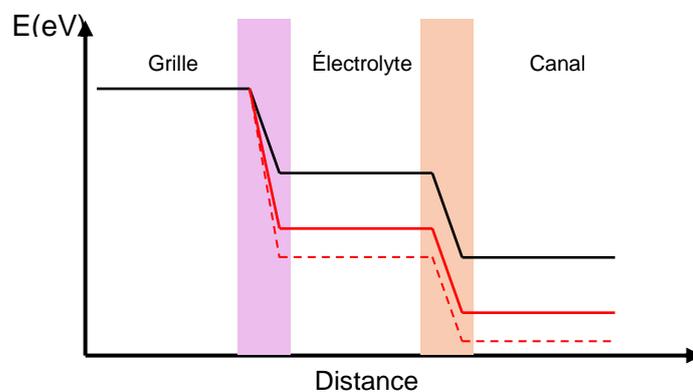


Figure 86 : Schéma explicatif du changement de la position du point de Dirac dans le capteur entre une électrode non-modifiée (en noir), une électrode d'or avec le DOTA-modifié adsorbé dessus (en rouge) et une électrode modifiée avec le DOTA adsorbé et mise en contact avec le gadolinium (III)

En effet, pour la détection ionique sur des FET électrolytiques ou électrochimiques, le décalage de grille est proportionnel au logarithme de la concentration ionique comme prévu avec la loi de Nernst [197]. Ce comportement peut être directement traduit par un changement du potentiel correspondant au point de Dirac V_G^* dans notre cas :

$$V_G^* = a \log [\text{Gd}^{3+}] + V_G^{*0}, \quad (24)$$

$$\Delta V_G^* = V_G^* - V_G^{*0} = a \log [\text{Gd}^{3+}], \quad (15)$$

avec a une constante de proportionnalité assimilée à une sensibilité et V_G^{*0} , la position du minimum de la courbe de transfert sur l'axe V_G en l'absence de Gd_3^+ dans l'électrolyte. La Figure 87a montre la série de courbes de transfert obtenues pour l'augmentation des concentrations de Gd^{3+} tandis que la Figure 87b montre l'évolution de V_G^* en fonction de ces concentrations. Nous avons trouvé une valeur de $a = 29 \text{ mV}/p[\text{Gd}^{3+}]$ pour le décalage de V_G^* dans ces conditions. Une expérience à blanc a été réalisée dans les mêmes conditions mais en utilisant une électrode de grille non modifiée au lieu d'une électrode fonctionnalisée par l'ionophore DO3A. Dans ces conditions, le décalage de V_G^* s'est avéré peu dépendant de la concentration de Gd^{3+} , avec une pente d'environ $-8 \text{ mV}/p[\text{Gd}^{3+}]$. Notez que, sur la Figure 87a, le courant de drain I_D^{min} correspondant au point de Dirac a été soustrait du courant de drain I_D afin de faciliter la comparaison entre chaque minimum. Les données brutes montrent des décalages en courant, de l'ordre de 10%, qui sont liés à la variation de la conductivité ionique de l'électrolyte en fonction de la concentration en ion cible. Il faut également noter que la position du point de Dirac se déplace si la tension de drain est modifiée. Nous avons donc pris soin de fixer une valeur constante de V_D pour toutes nos mesures.

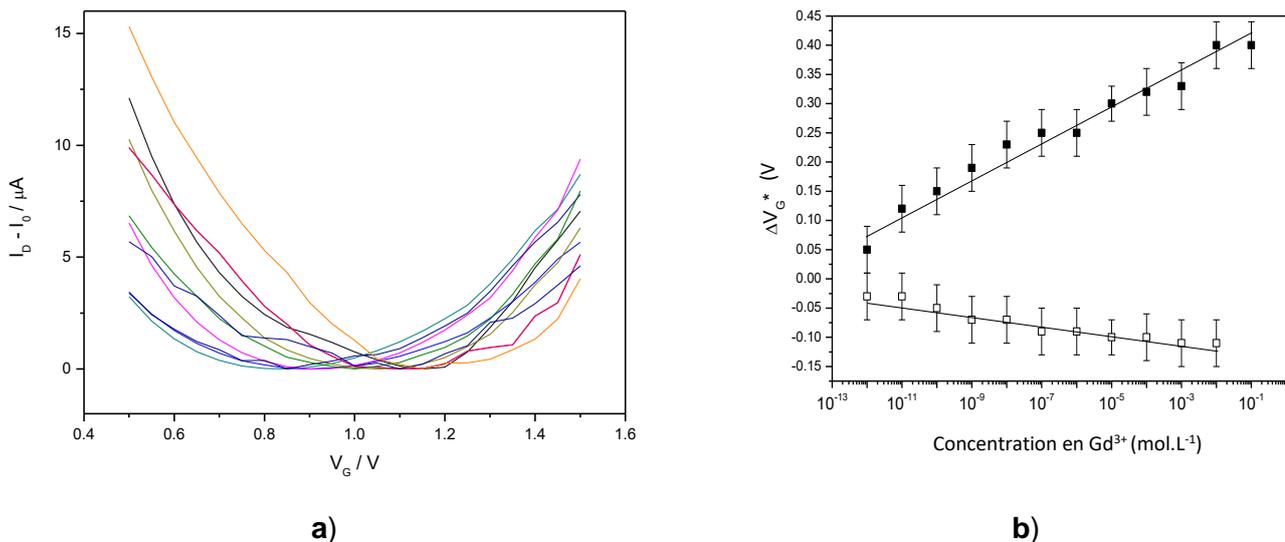


Figure 87 : (a) Courbes de transfert d'un EGGFET fonctionnalisé par alcyne DO3A, pour V_G^* balayé de +1,5 V à +0,5 V, pour Gd^{3+} concentrations allant de 10^{-12} à 10^{-3} M, de gauche à droite (couleur par concentration). Le courant minimum a été soustrait I_D^{min} de toutes les courbes afin que tous les minima soient artificiellement réglés à 0. (b) Modification de la position du minimum V_G^* des courbes de transfert ci-dessus pour diverses concentrations de Gd^{3+} , sur un EGGFET fonctionnalisé par l'alcyne DO3A (carrés noirs) et sur un EGGFET non fonctionnalisé (carrés blancs). L'électrolyte contient toujours $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ KCl.

Une autre expérience a été réalisée sur un EGGFET fonctionnalisé par le DO3A pour lequel a été introduit un ion interférent (Ca^{2+}) en concentrations variables comme le montre la Figure 88 :

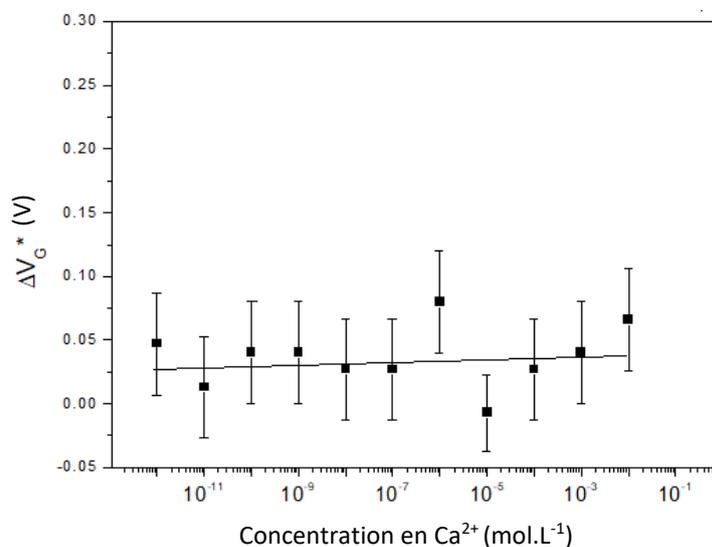


Figure 88: Position du minimum de la courbe de transfert pour diverses concentrations de Ca^{2+} , sur un EGGFET fonctionnalisé en DO3A-alcyne dans un électrolyte contenant $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ KCl.

Une dernière expérience a été réalisée sur un EGGFET fonctionnalisé par l'ionophore DO3A pour lequel différentes concentrations de Gd^{3+} ont été introduites mais dans un milieu contenant une série d'ions potentiellement interférents tels que Ni^{2+} , Ca^{2+} , Na^+ et In^{3+} à $10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$, plus $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ KCl (Figure 89). Ces expériences montrent un V_G^* insensible à la concentration d'ions Ca^{2+} , alors qu'il se déplace d'environ $20 \text{ mV/p[Gd}^{3+}]$ pour Gd^{3+} dans un mélange d'autres ions, à comparer avec la sensibilité de $29 \text{ mV/p[Gd}^{3+}]$ en l'absence de ces ions interférents.

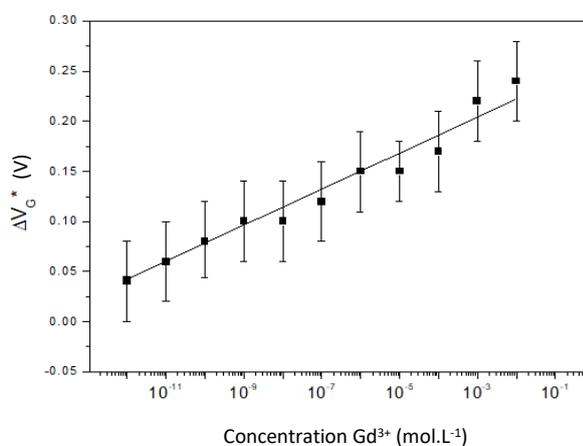


Figure 89 : Position du minimum de la courbe de transfert pour diverses concentrations de Gd^{3+} sur un EGGFET fonctionnalisé en DO3A-alcyne dans un électrolyte contenant des ions Ni^{2+} , Ca^{2+} , Na^+ et In^{3+} à $10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$ chacun + $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ KCl.

Comme indiqué, même si elle est déterminée avec précision, et compte tenu de l'écart type, la limite de détection de l'EGGFET fonctionnalisé DO3A est inférieure à 10^{-12} mol.L⁻¹ et la limite de quantification se situe entre 10^{-12} et 10^{-11} mol.L⁻¹. La plage dynamique est très grande, de 10^{-12} à 10^{-2} mol.L⁻¹, et le capteur est sélectif à Gd³⁺. La concentration moyenne de Gd(III) dans les effluents d'un hôpital proposant l'IRM et les radiothérapies se situe entre 10 et 20 µg. L⁻¹, correspondant à 60 – 120 nmol.L⁻¹.

Nous n'avons pas eu l'occasion de travailler sur des échantillons réels tels que les eaux usées hospitalières, pour des raisons réglementaires. Cependant, les résultats donnés ici montrent que l'approche consistant à fonctionnaliser un EGGFET par le DOTA ou des dérivés DOTA, et qui n'a pas encore été rapportée, est prometteuse.

4) Conclusion

Nous avons développé ici un EGGFET supporté par polyimide dans lequel le canal est constitué d'oxyde de graphène réduit, obtenu par électroréduction d'une encre d'oxyde de graphène imprimée à jet d'encre en laboratoire. L'électrode de la grille d'or a été fonctionnalisée par un ligand de type DOTA, connu pour être spécifique à l'ion Gd³⁺. La synthèse du ligand DO3A et de l'espaceur est décrite. Le ligand est greffé sur la grille Au du transistor à travers un espaceur afin de garantir une accessibilité suffisante du DOTA au Gd³⁺ tout en le maintenant suffisamment près de l'électrode afin d'influencer efficacement son potentiel. Les constantes de formation du complexe DOTA-Gd³⁺ et de sa forme modifiée DO3A-alcyne-Gd³⁺ ont été évaluées par titration calorimétrique isotherme (ITC), montrant des valeurs K_f de l'ordre de 10^6 dans nos conditions de fonctionnement, valeurs qui les rendent pertinents pour être utilisés comme ligands efficaces dans les EGGFETs développés. Leurs caractéristiques électriques ont été mesurées avec ou sans Gd³⁺, avec ou sans DO3A, et avec ou sans ions interférents potentiels. Les résultats montrent que le dispositif est peu sensible au Gd³⁺ si une grille Au nue non-fonctionnalisée est utilisée, alors qu'il est sensible au Gd³⁺ en utilisant une grille modifiée par l'alcyne DO3A, même dans un mélange d'ions monovalents, bivalents ou trivalents potentiellement interférents et de taille comparable, avec un déplacement de la courbe de transfert le long de l'axe de tension de la grille de 20 mV/p[Gd³⁺] dans ces conditions. Ces résultats ouvrent la voie à l'utilisation d'EGGFETs modifiés par DOTA ou DO3A-alcyne pour le contrôle de la qualité des eaux usées hospitalières ou industrielles. En effet, pour rappel, les concentrations en gadolinium (III) dans les eaux douces sont de l'ordre de 19,4 pmol.L⁻¹, et dans les eaux salines, elles sont de l'ordre de 5,4 pmol.L⁻¹, ce qui est dans le domaine de linéarité de notre capteur. La prochaine étape du développement sera l'amplification du changement de tension de la grille en un changement de courant de drainage, à V_D et V_G constants, et l'application sur les eaux usées réelles des hôpitaux. La

sélectivité envers Pb^{2+} , un ion que l'on peut également trouver dans les eaux usées hospitalières et pour lequel il a été démontré que les ligands de type DOTA présentent une bonne affinité [220], sera également étudiée.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion et perspectives

Le gadolinium (III) présente un réel danger pour la faune, la flore et l'environnement car lorsqu'il est non-complexé, sa toxicité est élevée même à faibles concentrations. Il peut causer des problèmes néphrologiques, pulmonaires, cérébraux chez les personnes ayant consommées de l'eau contaminée.

Plusieurs techniques analytiques ont déjà été développées pour détecter cet élément chimique : des dosages (potentiométriques, complexométriques, ...) et par méthodes spectrophotométriques (révélateur d'ions Gd^{3+} libre au xylénol orange). Mais toutes ses méthodes sont onéreuses et chronophages. En effet, il est nécessaire d'avoir du matériel spécifique, un appareillage adapté, des manipulateurs qualifiés et formés. Si l'on rajoute le temps de mise en œuvre, cela représente un coût assez élevé pour chaque analyse demandée.

L'intérêt de ce sujet de thèse était de développer un capteur électrochimique capable de détecter et de quantifier l'élément gadolinium (III) en milieu aqueux et cela par le biais d'un dispositif miniaturisé. Ce dispositif portable doit être précis, simple à utiliser et nécessiter un faible coût pour être accessible au plus grand nombre. L'intérêt de ce capteur est basé sur sa portabilité sur le terrain, ainsi que son utilisation. En effet, il peut détecter de très petites concentrations en gadolinium (III) dans un milieu aqueux avec l'utilisation d'une formule en logarithme de concentration, et grâce à une linéarité des valeurs sur plusieurs ordres de grandeur, sans utilisation d'une électrode de Gd spécifique.

Ce dispositif a été conçu en immobilisant un espaceur hétérobifonctionnel sur une grille en or, sur lequel nous avons ensuite couplé un dérivé du DOTA qui est un macrocycle connu pour ses propriétés de complexation avec le gadolinium (III). Cette grille électrosensible au gadolinium a ensuite été assemblée dans un capteur électrochimique pour détecter et quantifier le gadolinium en solution.

Ainsi j'ai synthétisé un dérivé du DOTA porteur d'une fonction alcyne, un composé hétérobifonctionnel porteur d'une fonction thiol et d'un azoture et des liquides ioniques affins pour le DOTA. Toutes ces molécules ont été caractérisées par spectrométrie de masse, spectroscopie infrarouge et résonance magnétique nucléaire pour valider leurs structures et leurs puretés. Les synthèses que j'ai développées sont simples avec de bons rendements ce qui est compatible avec une production industrielle à coût modéré.

Une fois ces molécules obtenues, j'ai déterminé les constantes de complexation entre différents couples d'intérêt tels que : DOTA-Gd, DOTA modifié-Gd, DOTA-LI et DOTA modifié Gd. Les constantes de complexation DOTA-Gd ($(1,8 \pm 0,6) \cdot 10^6$) et DOTA-modifié-Gd

$((1,6 \pm 0,3) \cdot 10^6)$ sont du même ordre de grandeur ce qui valide que la modification d'une des 4 fonctions acides carboxyliques du DOTA n'influe pas énormément l'affinité de cette molécule pour le Gadolinium. Cela nous permet de continuer le développement du transducteur électrochimique. Les analyses ITC faites pour les couples DOTA-Ca et DOTA modifié-Ca m'ont permis de valider la spécificité de ces complexants pour le gadolinium par rapport au calcium.

La dernière partie de ce manuscrit décrit la conception et le développement du capteur électrochimique sélectif du gadolinium. Ce travail a été effectué au cours de plusieurs stages de recherche au laboratoire ITODYS de l'Université Paris Diderot. J'ai ainsi pu fabriquer plusieurs transducteurs en Kapton servant de matériau sur lesquels sont déposés la source et le drain en salle blanche et travailler sur la fonctionnalisation de la grille en or qui va être notre électrode de travail. Les diverses électrodes obtenues ont été caractérisées par différentes techniques pour valider le concept. Les analyses spectroscopiques (XPS, IR) m'ont permis de valider la composition atomique et moléculaire des surfaces fonctionnalisées. Les images en microscopie optique, électronique et atomique m'ont permis d'étudier l'homogénéité des dépôts moléculaires en surface. Les caractérisations électrochimiques m'ont permis de valider que les dispositifs développés étaient électrosensibles. L'analyse de solutions dopées avec du gadolinium à différentes concentrations m'ont permis de valider que notre capteur était capable de détecter le gadolinium et que l'intensité du signal dépendait de la concentration en gadolinium dans la solution. J'ai ainsi pu étalonner mon capteur avec des solutions étalons de gadolinium pour pouvoir ensuite quantifier des solutions aqueuses dont la concentration en gadolinium était inconnue. La sensibilité de notre capteur sur des solutions étalons est estimée à de $30 \text{ mV/p[Gd}^{3+}]$.

Pour valider la sélectivité de mon capteur, j'ai préparé des solutions aqueuses contenant du gadolinium en présence d'autres ions. Notre capteur a montré qu'il était suffisamment sélectif pour détecter le gadolinium même en présence d'autres espèces en solutions. Il est intéressant de noter que notre capteur se montre presque aussi performant en présence de ces autres ions avec une sensibilité estimée à $20 \text{ mV/p[Gd}^{3+}]$.

En cours de cette thèse, j'ai donc démontré qu'il était possible de développer un capteur électrochimique sensible au gadolinium. Il serait intéressant de poursuivre ces travaux pour évaluer les performances de ce capteur en conditions réelles. Il serait ainsi intéressant de prélever des échantillons d'eaux (brutes, après traitement primaire, après traitement secondaire ou avant d'être rejetées en rivière) pour voir l'impact de la complexité des eaux sur la quantification du gadolinium.

Au cours de ma thèse, je me suis focalisée sur la détection du gadolinium libre. Néanmoins, lorsqu'il est excrété par le corps humain en tant qu'agent de contraste, il est

encore complexé au DOTA. Il serait donc intéressant de voir si notre capteur serait également capable de détecter le gadolinium sous sa forme complexée.

Lors des études de complexations, j'ai étudié les constantes de complexation des complexes Gd-DOTA et Gd-DO3A en présence de liquides ioniques (le chlorure de 1-benzyl-3-méthylimidazolium) Il serait intéressant de réaliser des essais dans lesquels le liquide ionique choisi, le chlorure de 1-benzyl-3-méthylimidazolium, serait inséré dans le DOTA en attendant que le gadolinium (III) soit dans le milieu afin de voir si la sensibilité du capteur est affectée.

Dans ce manuscrit, je me suis focalisée sur le développement d'un capteur particulier dans lequel j'accrochai directement le complexant sur la surface d'or pour capter les ions Gd^{3+} dans le milieu étudié. Par suite, il serait intéressant de modifier la construction du capteur en utilisant en surface non pas un DOTA-modifié mais le liquide ionique que j'ai synthétisé dans cette thèse. Dans ce cas, l'électrode modifiée serait pré-incubée avec le DOTA commercial avant analyse de l'eau. Si l'eau est contaminée par le gadolinium (III), ce dernier sera capté par complexation avec le DOTA qui se détachera de la surface provoquant une variation de la réponse électrochimique à l'électrode.

PARTIE EXPERIMENTALE

Partie expérimentale

1) Chemicals and reagents

Column chromatography purifications were performed in a glass column filled with silica gel (0.035 mm - 0.070 mm) from Acros Organic. The spots were visualized by illumination with UV lamp ($\lambda = 254$ nm) and staining with vanillin solution. All chemicals were used as received without any further purification.

Gold wires (purity: 99.95 %, 1 mm, 0.5 mm and 0.25 in diameter) were purchased from Sigma-Aldrich. 1,6-dibromohexane (purity: 98%), acetonitrile dry (purity: 99.9% extra dry over molecular sieve), methanol dry (99.9% extra dry over molecular sieve) and n-hexane (purity: 95%) were purchased from Acros Organics and used as supplied. Acetonitrile and methanol extra-dry were used with syringe and needle under inert atmosphere only. Potassium thioacetate (purity: 98%), gadolinium (III) chloride hexahydrate (purity: 99%), 1-benzylimidazole (purity: 99%), sodium azide (purity: 99.5%), hydrochloric acid (acidity: 37%), sodium hydroxide (purity: 98%), bromohydric acid (acidity: 48%), 1,4,7,10-tetraazacyclododecane (cyclen) (purity: 97%), 1-benzyl-3-methylimidazolium chloride (purity: 99%) and magnesium sulphate (purity: 99.5%) were purchased from Sigma-Aldrich and used as supplied. Calcium (II) chloride dihydrate (purity: 99.6%) was purchased from AnalR NORMAPUR. Acetone HPLC-grade (purity: 99.5%), acetonitrile HPLC-grade (purity: 99.9%), indium (III) chloride (purity: 99.995%, trace metal basis) and dichloromethane HPLC-grade (purity: 99.8%) were purchased from Fisher and used as supplied. Diethyl ether (purity: 99.7%), methanol HPLC-grade (purity: 99.8%,) were purchased from VWR Chemicals and used as supplied. Fresh Phosphate buffer saline (PBS) was prepared daily from tablets (Sigma Aldrich) dissolved in sterile MilliQ water (1 tablet in 200 mL).

2) Instruments for characterization of the synthesized molecules.

^1H , ^{13}C NMR spectra were recorded with a UltrashieldTM 300 MHz Bruker NMR spectrometer. All chemicals' shifts are expressed in parts per million (ppm) and the calibration was made by the residual solvent. All spectra for proton RMN were measured between 0 and 16 ppm, with 16 scans and 2 seconds of relaxation time. All spectra for carbon RMN were measured between 0 and 250 ppm, with 30.000 scans and 5 seconds of relaxation time. The following names were used as abbreviations in the spectral description: singlet (s), doublet (d), triplet (t), doublet of doublet (dd), multiplet (m).

Changes of the functional group after nucleophile substitution were identified by an Attenuated Total Reflectance with Fourier Transform Infra-Red Spectroscopy (ATR-FTIR) analysis using ThermoFischer™ Nicolet iZ10 FTIR Spectrometer. All spectra were measured between 4000 cm^{-1} and 400 cm^{-1} and background spectra were measured in air. The software we used is OMNIC Spectra Software.

High Resolution Mass Spectrometry (HRMS) were made by a Thermo LTQ Orbitrap XL apparatus equipped with an ESI source for all finals and large molecules or on a LCT Premier XE bench top orthogonal acceleration time-of-flight (oa-TOF) mass spectrometer (Waters Micromass) for all small molecules. This equipment has an electrospray source and a positive/negative mode.

3) Instruments for characterization of gold surfaces

Adsorption of molecules on gold surface were enlightened by an Attenuated Total Reflectance Fourier Transform Infra-Red Spectroscopy (ATR-FTIR) analysis using Nicolet 8700 FTIR Spectrometer with a Vario ATR (attenuated total mono-reflection with variable angle of incidence) for monolayers.

These adsorptions were enlightened too by a X-ray photoelectron spectroscopy (XPS) analysis using a K-Alpha+ (ThermoFisher Scientific) spectrometer by Dr Philippe Decorse (ITODYS).

The gold surfaces were also characterised by LEICA DMLM optical microscopy and the surfaces were characterised at x5 to x100 magnification, by benchtop Scanning Electron Microscopy (SEM) JCM-6000 (Jeol) at a magnification of x220 to x5400 to see the quality of the surface of the deposit using the incidence of secondary electrons on the surface by a 15kV electron gun and Atomic Force Microscopy (AFM) Molecular Imaging in contact mode on surfaces from 5 to $100\mu\text{m}^2$.

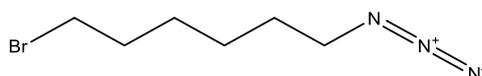
Adsorption of DO3A-alkyle was characterized by Cyclic voltammetry (CV), with an Autolab PGSTAT30 potentiostat using an equimolar solution of $\text{K}_4\text{FeCN}_6/\text{K}_3\text{FeCN}_6$ ($10^{-2}\text{ mol.L}^{-1}$) in 0.1 mol.L^{-1} KCl. Cyclic Voltammetry experiments were performed using gold wires as working electrode (diameter = 1 mm), an Ag/AgCl reference electrode and a stainless-steel grid as counter electrode.

The reduction of printed graphene oxide on gold wires was performed on a Biologic SP-240 potentiostat by chronocoulometry, applying a controlled potential of -1.3 V up to the appropriate reduction charge (0.5 mC), and using à gold wires as working electrodes, an Ag/AgCl thread as reference electrode and a stainless-steel grid as counter electrode.

Transistor characterizations were performed with a Keithley 4200 A SCS, acquiring the transfer curves or the sheet resistance, with 0.1 mol.L⁻¹ KCl or PBS as electrolyte, for various concentrations of gadolinium (III) ions.

4) Experimental part spacer azide

Synthesis of the 1-azido-6-bromohexane (1)



Chemical Formula: C₆H₁₂BrN₃

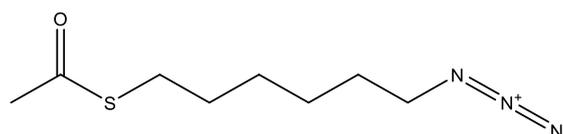
1,6-dibromohexane (12.92 g, 52.94 mmol, 2.5 eq) was added a solution of sodium azide (1.3175 g, 20.26 mmol, 1 eq) dissolved in dimethylsulfoxide (DMSO) (30 mL). The solution was stirred 1 hour at room temperature and stopped with 100 mL of ultrapure water. A liquid-liquid extraction is performed with diethyl ether (3x100 mL). The organic phase was recovered and dried with magnesium sulfate, and then filtered on filter paper. The product was purified by silica chromatography column with a mixture of hexane/dichloromethane, which begin with a solution of hexane, and then concentrated to afford the product (1) as a light-yellow oil (3.4825 g, 83.4%).

IR (λ, cm⁻¹) : 2937, 2860, 2094, 1455, 1348, 1245, 728

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) : δ 3.40 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 1.85 (t, 2H), 1.59 (t, 2H), 1.42 (m, 4H)

¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃, ppm) : δ 51.29, 33.71, 32.55, 28.69, 27.68, 25.89

Synthesis of the 1-azido-6-acetylthiohexane (2)



Chemical Formula: C₈H₁₅N₃OS

To the product (1) (1.00 g, 4.85 mmol, 1 eq) was added a solution of potassium thioacetate (1.6617g, 14.56 mmol, 3 eq) dissolved in acetone HPLC grade (10 mL). The mixture was stirred and heated at 50 °C for 16 hours and then concentrated in vacuum. The product was dissolved in dichloromethane (100 mL), and a liquid-liquid extraction is performed

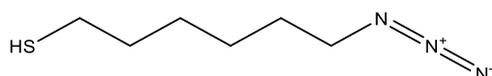
with ultrapure water (3x100 mL). The organic phase was recovered and dried with magnesium sulphate, and then filtered on filter paper. The product was purified by silica chromatographic column with a mixture of hexane/dichloromethane, which begin with a solution of hexane, and then concentrated to afford the product (2) as a yellow oil. (0.6772 g, 70%).

IR (λ , cm^{-1}): 2923, 2860, 2094, 1710, 1427, 1362, 1118, 785.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 3.21 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.53 (m, 4H), 1.34 (m, 4H).

^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 195.80, 51.27, 30.59, 29.36, 28.88, 28.64, 28.21, 26.18.

Synthesis of the 1-azido-6-thiohexane (3)



Chemical Formula: $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$

The product (2) (12.8 mg, 0.063mmol, 1 eq) was dissolved in dry methanol (5 mL) under inert atmosphere. This mixture was stirred at room temperature. A solution of sodium hydroxide was added (3 mol.L^{-1} , 10 mL), and then, the mixture was stirred at room temperature for 1h30. Then a solution of hydrochloric acid (3 mol.L^{-1} , 20 mL) was added, and stirred at room temperature for 1h30. A liquid-liquid extraction is performed with dichloromethane (3x50 mL), the organic phase was recovered and dried with magnesium sulphate, and then filtered on filter paper and concentrated to afford the product (3) as a colourless oil. (10.06 mg, 99.9%)

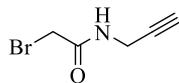
IR (λ , cm^{-1}): 2922, 2852, 2376, 2095, 1464, 1260, 1016, 800.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3.27 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 1.70 (t, 2H), 1.61 (t, 2H), 1.50 (s, 1H), 1.40 (m, 4H).

^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 51.31, 37.26, 32.09, 28.62, 27.04, 26.28.

5) Experimental part DO3A

Synthesis of 2-bromo-N-(prop-2-ynyl)acetamide (4)



Chemical Formula: C₅H₆BrNO

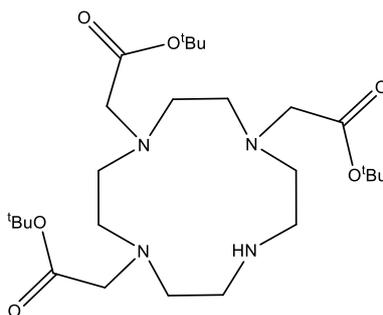
Propargylamine (1.16 mL, 18.16 mmol, 1 eq) was dissolved in dichloromethane (8 mL), then cooled to -10 °C. A solution of saturated aqueous sodium bicarbonate (NaHCO₃) (8 mL) was added. The mixture was vigorously stirred. Then, bromoacetyl bromide (1.9 mL, 21.79 mmol, 1.2 eq) was slowly added and the reaction mixture was slowly brought to room temperature. After 3 hours, it was separated. The organic phase was dried by sodium sulphate (Na₂SO₄) and the solvent was removed under vacuum to afford the pure product (4) as a brown solid (2.1 g, 66%).[142]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 6.72 (s, 1H, NH), 4.08 (dd, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.28 (t, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 165.1, 78.5, 72.2, 29.9, 28.6.

TOF HRMS (ESI Positive): *m/z* Calc. for C₅H₆BrNONa [M+Na]⁺ : 197.9525, Found 198.0366.

Synthesis of tri-*tert*-butyl 2,2',2''-(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triyl)triacetate (5)



Chemical Formula: C₂₆H₅₀N₄O₆

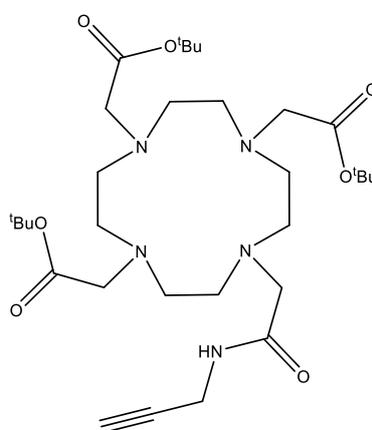
To the 1,4,7,10-tetraazacyclododecane (0.5 g, 2.9 mmol, 1 eq) was dissolved in dry acetonitrile (13 mL) and the potassium carbonate (K₂CO₃) (1.2024 g, 8.7 mmol, 3 eq) under nitrogen atmosphere. Then, a solution of tert-butylbromoacetate (1.275 mL, 8.7 mmol, 3 eq) was added slowly and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The precipitate was filtered and washed by dichloromethane. The solvent was reduced under pressure. The solid was purified by silica column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 90 :10, v/v), which begin with a solution of CH₂Cl₂. The resulting compound (5) was a white solid (900 mg, 60%).[141]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1,5 (s, 1H, NH), 3.52-3.35 (m, 4H), 3.30 (s, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.91-2.88 (s, 12H), 1.45 (s, 27H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 170.9, 170.0, 82.2, 81.9, 78.0, 65.9, 58.6, 51.7, 49.6, 47.9, 30.1, 28.6.

TOF HRMS (ESI Positive): m/z Calc. for C₂₆H₅₁N₄O₆ [M + H]⁺: 515.3809, Found 515.3807.

Synthesis of tri-*tert*-butyl 2,2',2''-(10-(2-oxo-2(prop-2-yn-1-ylamino)ethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triyl)triacetate (6)



Chemical Formula: C₃₁H₅₅N₅O₇

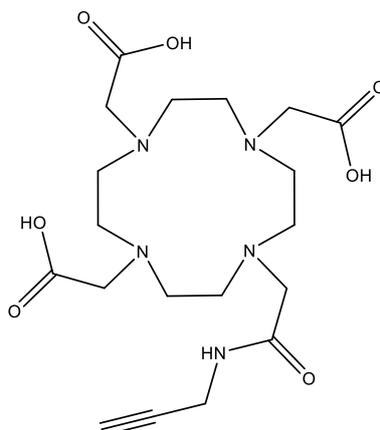
Product (4) (0.5 g, 0.9714 mmol, 1 eq), product (5) (0.171 g, 0.9714 mmol, 1 eq) and K₂CO₃ (0.1743 g, 0.9714 mmol, 1eq) were all dissolved in dry acetonitrile (10 mL) under nitrogen atmosphere and the mixture was stirred for 18 hours at room temperature. The solvent was reduced on vacuum. The residual solid was dissolved in chloroform and washed 3 times by a solution of K₂CO₃ 5%, and by a solution of NaOH (1 M, 60 mL). the organic phase was dried and filtered. The solvent was reduced under pressure. The residue was purified by silica column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 90 :10, v/v), which begin with a solution of CH₂Cl₂. The product (6) was obtained as a white solid (0.330 g, 40.7%). [143]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.91 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, NH), 3.94 (s, 2H), 3.47 (s, 5H), 3.09-1.86 (m, 20H), 1.45 (s, 27H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 171.7, 171.4, 81.3, 81.0, 80.9, 70.3, 57.9, 56.7, 56.4, 55.4, 53.9, 52.6, 52.3, 28.7, 28.4, 28.4.

MS (ESI Positive) : *m/z*_{calc.} : 610.407 [M+H]⁺.

Synthesis of 2,2',2''-(10-(2-oxo-2(prop-2-yn-1-ylamino)ethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triyl)triacetic acid (7)



Chemical Formula: C₁₉H₃₁N₅O₇

In the product (6) (0.2414 g, 0.395 mmol, 1 eq) was added the trifluoroacetic acid (TFA) (2.5 mL, 0.395 mmol, 1eq) and the mixture was dissolved in dichloromethane (2.5 mL) for 24 hours at room temperature, under argon atmosphere. The solvent was removed under pressure. The residue was dissolved in dichloromethane and then, was reduced under pressure until the product was solid. Then, the solid was dissolved in a minimum of methanol (5 mL) and was precipitated after the addition of a solution of diethyl ether (40 mL). After 2 hours, the precipitate was filtered, all solvents were reduced under pressure to afford a white hygroscopic solid as the compound (7). (0.192 g). [145]

¹H NMR (300 MHz, D₂O, ppm): δ 3.85 (d, *J* = 22.4 Hz, 6H), 3.58-3.29 (m, 13H), 3.06 (m, 9H), 2.54 (s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, D₂O, ppm): δ 175.2, 171.8, 169.9, 163.2, 162.7, 122.0, 118.2, 114.3, 110.4, 79.7, 71.5, 56.4, 55.7, 53.6, 51.5, 50.6, 48.1, 28.8.

MS (ESI Positive): *m/z* 442.265 [M+H]⁺, found: 442.2

6) Protocol for the immobilization of the 1-azido-6-thiohexane and the DOTA-alkyne on gold electrode

This protocol described step by step the immobilisation of the 1-azido-6-thiohexane (product 3) on the gold surface, then the coupling with the product (7).

Before all the process, golden threads were purchased from Thermo Scientific and are available in 0.250 mm and 1 mm of diameter.

Surface functionalization

First of all, electrodes were cleaned with acetone and isopropanol solution to remove all the organic residue. Then, all these gold threads had been passed through the flames to removes last organics or residuals impurities. All gold threads were coated with insulating varnish and sanded on the end to leave only that part in contact with the analyte.

Experimental part for the adsorption of the spacer on the electrode

The product (3) was dissolved in ultrapure water (1 mL) and a minimum of acetonitrile (50 μ L).

All varnished or not gold threads were put on the dissolved product for 24 hours. They were washed with ultrapure water and dry with argon before being deposited on the Eppendorf flask on inert atmosphere.

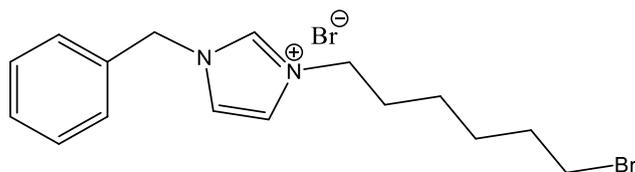
Experimental part for click chemistry

First of all, sodium ascorbate (20 mg, 0.101 mmol) was prepared in an Eppendorf flask with the in ultrapure water (1 mL).

In another Eppendorf flask, the sulphate copper (II) pentahydrate (0.005 g, 0.02 mmol) was dissolved in ultrapure water (1 mL).

The product (7) was dissolved in a mixture of solution of sodium ascorbate (250 μ L) and a solution of sulphate copper (II) pentahydrate (25 μ L). The final solution is disposed on an Eppendorf flask and electrode modified with the spacer were put on the flask for 24 hours. At the end, electrodes were washed by ultrapure water and dry with argon before being deposited in their flask.

Synthesis of the 1-benzyl-3-(6-bromohexyl)imidazolium bromide (8)



Chemical Formula: C₁₆H₂₂Br₂N₂

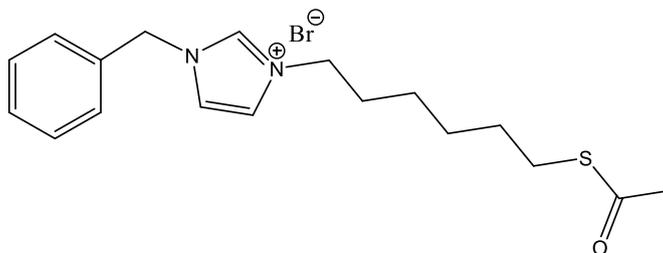
To a powder of 1-benzylimidazole (2.00 g, 0.0126 mmol, 1 eq) under inert atmosphere was added 1,6-dibromohexane (24.5920 g, 100.8 mmol, 8 eq). The reaction mixture was stirred at 85 °C for 16 hours. The sample was washed with distilled pentane (5x100 mL) by trituration and concentrated in vacuo to afford product (8) as a yellow oil. The product was purified by chromatographic column with a mixture of dichloromethane/methanol (2.9462 g, 58%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 10.69 (s, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.25 (t, 1H), 7.22 (t, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.31 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 1.9 (m, 4H), 1.45 (m, 4H)

¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) : δ 137.13, 133.48, 129.34, 129.30, 128.95, 122.05, 131.85, 59.51 (q), 59.09, 49.92, 49.90, 33.98, 32.38, 29.89, 27.37, 25.28

Mass Spectrometry : *m/z* 321.0970 [M+H]⁺ pour ⁷⁹Br, et 323.0940 [M+H]⁺ pour ⁸¹Br

Synthesis of the 1-benzyl-3-(6-(acetylthio)hexyl)imidazolium bromide (9)



Chemical Formula: C₁₈H₂₅N₂BrOS

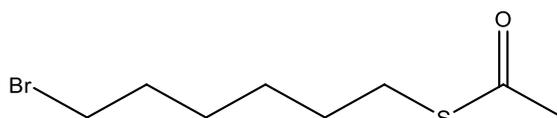
To a solution of (8) (2.9462 g, 7.33 mmol, 1 eq), in dry acetonitrile (50 mL) under inert atmosphere was added potassium thioacetate (1.004 g, 8.79 mmol, 1.2 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h and filtrated on filter paper and then concentrated in vacuum. The product was dissolved in 100 mL of dichloromethane, filtrated on filter paper and concentrated in vacuum. The product was purified by chromatographic column with a mixture of dichloromethane/methanol to afford product (9) as a brown-yellow oil. (1.938g, 66.6%)

IR (ν, cm⁻¹) : 2923, 2860, 1710, 1625, 1427, 1362, 1180, 1118, 785.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 10.75 (s, 1H), 7.49 – 7.24 (m, 7H), 5.62 (s, 2H), 4.33 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.41 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) : δ 195.85, 137.3, 137.0, 128.6, 128.6, 127.6, 127.6, 125.7, 123.0, 122.8, 54.5, 51.0, 34.2, 30.65, 30.1, 27.9, 26.9.

Synthesis of the 1-bromo-6-acetylthiohexane (10)



Chemical Formula: $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{BrOS}$

1,6-dibromohexane (3.80 mL, 24.6 mmol, 3 eq) was added the potassium thioacetate (0.9366 g, 8.2 mmol, 1 eq) in acetone HPLC grade and heated at 85 °C for 16 hours. Then, the solvent is reduced under pressure. The product was dissolved in dichloromethane, filtered and all solvents were reduced in vacuum. The product was purified by column chromatography (hexane/ CH_2Cl_2 , 80 :20, v/v). The resulting compound (10) was a yellow-brown oil (1.2743 g, 65%).

IR (ν , cm^{-1}) : 2923, 2860, 1710, 1427, 1362, 1118, 785

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 3.38 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.39 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) : δ 195.85, 33.76, 32.55, 30.65, 29.34, 28.91, 27.85, 27.64.

Mass Spectrometry : m/z 239.0109 $[\text{M}+\text{H}]^+$ pour ^{79}Br , et 241.0086 pour ^{81}Br .

7) Protocol for the manufacture of interdigitated tracks

The EGGFET transistors used in this thesis were fabricated by photolithography in a clean room at the Quantum Materials and Phenomena Laboratory (MPQ) of the University of Paris. The "lift-off" method was used to manufacture the interdigitated tracks. This method is very often used in microfabrication to create patterns on surfaces. This protocol takes the fabrication of these transistors step by step. The silicon wafer used as a substrate (n-doped

with phosphorus) of 280 μm thickness with 200 nm thermal oxide (SiO_2) were purchased at BT electronics (wafer diameter: 2" (2 inches); total electrical resistivity: 3 - 9 $\text{Ohm}\cdot\text{cm}^{-1}$).

First, the silicon wafer is cleaned by sonication in a succession of HPLC acetone and isopropanol solutions for 5 minutes each, then dried under argon flow. This is followed by a plasma cleaning step to remove any remaining organic substances on the surface of the wafer. This cleaning is done by O_2 plasma (Diener Electronics Pico) for 3 minutes at a pressure of 0.6 - 0.8 mbar and a generator frequency of 40 KHz (power: 160 W). Between each step, the wafer is placed in a closed box to avoid any possible contamination.

In a second step, the interdigitated tracks are made according to the following protocol. A first dehydration step is performed by heating the substrates to 120°C for 10 minutes, then the AZ5214E resin is deposited by spin-coating (spinner: Delta 10 Süss Microtec; 500 rpm for 3 seconds and 4000 rpm for 30 seconds). Then the substrate is annealed at 100°C for 60 seconds just before UV irradiation. For UV photolithography, the chromium mask with 18 defined transistor structures (Toppan Photomask, France) is aligned on the substrate (MJB4 single-sided mask aligner Süss Microtec) and the whole is exposed to UV for 1.8 seconds ($P= 12 \text{ mW}\cdot\text{cm}^{-2}$, $\lambda= 365 \text{ nm}$). The total length of the channel is 30.000 μm ; the distance between them is 10 μm . Resin exposure is done by a vacuum technique whereby the mask comes very close to the substrate surface. Therefore, in case of inhomogeneity of the resist deposit, residues will be visible on the surface of the mask and there is a risk of malformation in the transistors.

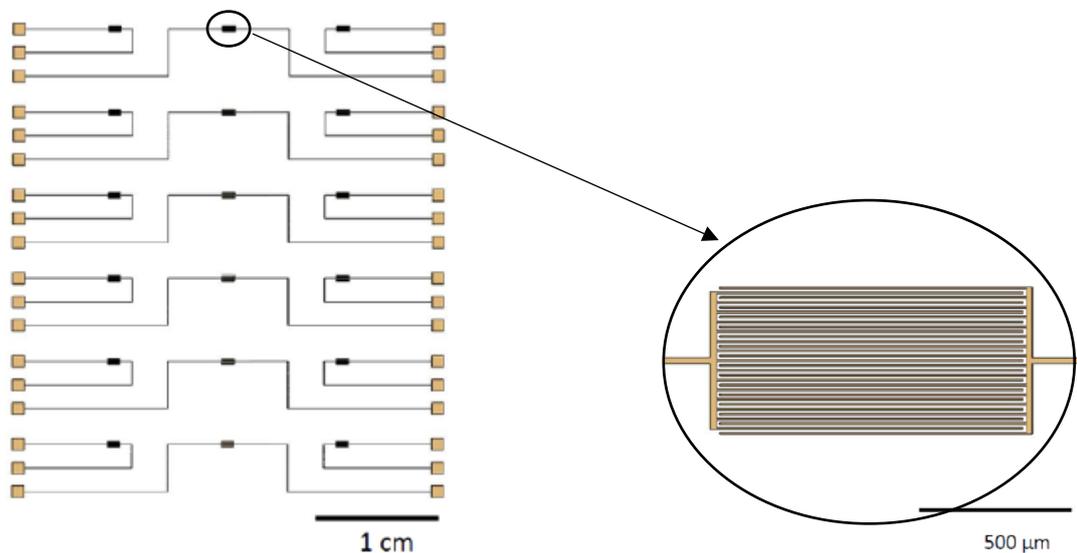


Figure 90 : Detail of chrome mask (on the left) with a zoom on an interdigit track (on the right)

The substrate is then baked again at 120°C for 2 minutes and fully exposed to UV for 60 seconds. The development is done in a solution of AZ 326MIF (2.38% tetramethylammonium hydroxide in H_2O) for 15 seconds and then cleaned with deionised water for 1 minute.

Finally, the metal deposition is performed by vacuum evaporation using an electron beam evaporator (Plassys MEB 550s) with a 10 keV electron gun under high vacuum conditions ($\approx 5 \cdot 10^{-7}$ mbar). A first layer of titanium (Ti) of 10 nm (0.1 nm/s) is deposited as an adhesive layer on the surface and then a layer of gold (Au) of 100 nm (0.2 nm/s) is deposited on the entire silicon substrate. The uncrosslinked resist layer (also called lift-off) is then removed by successive ultrasonic baths at 40°C in acetone and then in isopropyl for 5 minutes each time. The substrates are then dried under argon and stored air and dust free.

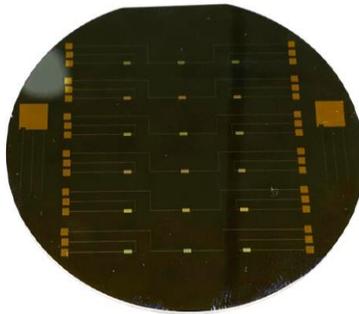


Figure 91 : Silica substrat after the lift-off

The same process was used using polyimide (Kapton) substrates.

8) Experimental set-up

In order to perform the experimental measurements on one transistor without affecting the others and to avoid evaporation of the electrolyte used, we used an array of 18 polydimethylsiloxane (PDMS) wells corresponding to the 18 transistors on the substrates. Each well has a diameter of 5 mm, a depth of 15 mm and a capacity of 200 μ L of electrolyte solution to be analysed.

The device is therefore assembled with the substrate with the transistors, the PDMS on top, the electrolyte in the well and the 1 mm diameter gold grid on top, immersed in the electrolyte.

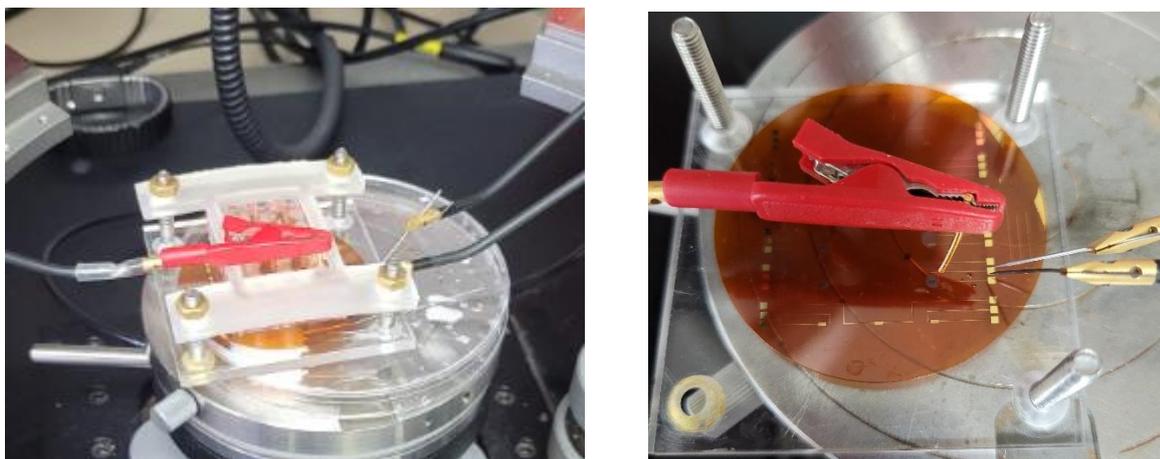


Figure 92 : Experimental set-up with the PDMS on the left and without the PDMS (on right)

Protocol for the preparation of the graphene oxide layer on transistor

This protocol described step by step the reduction of graphene oxide on the transistor.

A solution of graphene oxide (1 mg/mL) is made with ultrapure water and graphene oxide from VWR.

A drop of graphene oxide is deposited on transistor's channel, and solvent is evaporated. Then, the deposited graphene oxide is reduced by chronoamperometry at -1.3 V during 10 seconds. The working electrode is a gold electrode, the counter-electrode is a stainless-steel electrode and the reference electrode is an Ag/AgCl electrode at 3M.

The quality of the reduced graphene oxide is controlled by optical microscopy and by monitoring the electrical resistance of the channel (Ohm's law) from -1 V to 1 V.

9) Protocol for transistor experiment.

This protocol described step by step the use of the Electrolyte-Gated Graphene Field Effect Transistor (EGGFET) with a Keithley 4200.

The gate and the drain of a channel are connected to the apparatus. The voltage will pass between the drain and the gate. The source is used as the ground and it use 200 μL of solution.

The sensitivity of the transistor is determined with a standard solution of gadolinium (III) solution (prepared in KCl 0.1 mol.L⁻¹) from 10⁻² to 10⁻¹² mol.L⁻¹. For transfer curves, the scan rate is at 0.02 V.s⁻¹ from 0.2 to 1.2 V, the drain potential is 0.9 V, and the sweep delay 0.5 V. The Dirac point is the lowest point of the transfer curve.

10) Protocol for the complexation constant between the DOTA and Gd^{3+}

By capillary zone electrophoresis

An electrolyte solution of PBS in ultrapure water is done with on caps of buffer but also diluted by 10 for the use (pH= 7.2). A solution of 1-benzyl-3-methylimidazolium chloride and another solution of gadolinium (III) (both $2 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$) are done in the electrolyte solution. A solution of DOTA ($5 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) is made and injected on a blank silica capillary (total length = 33cm, length between the beginning and the UV window = 24.5cm, diameter = $50 \mu\text{m}$, $\lambda_{\text{detection}}$: 214 nm) as the reference solution. First, a solution of DMSO 0.005% is injected by hydrodynamic injection at 0.3 psi for 2 seconds, then the solution of IL or Gd^{3+} is injected for 6 seconds at 0.5psi and the separate voltage is done at 15 kV. The temperature in the capillary is 25 °C. The more the molecules are charged or small, the fastest they pass in front of the detector.

By isothermal titration calorimetry

The complexation between DOTA and gadolinium (III) is determined too on a MicroCal PEAQ-ITC. It is based on the difference of heated in a calorimetric cell when the complexation is on its way. A solution of ligand ($50 \cdot 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$, pH=5.5) in ultrapure water is placed in the calorimetric cell. A second solution of gadolinium (III) or calcium (II) ($500 \cdot 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$) in ultrapure water is placed in the syringe. The second solution is added every 3 minutes, first an injection at 0.4 μL then 2 μL for the 18 other injections. At the beginning, the temperature of the calorimetric cell is 25°C.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- [1] J. Rogowska, E. Olkowska, W. Ratajczyk, L. Wolska, Gadolinium as a new emerging contaminant of aquatic environments, *Environ. Toxicol. Chem.* 37 (2018) 1523–1534. <https://doi.org/10.1002/etc.4116>.
- [2] P. Ebrahimi, M. Barbieri, Gadolinium as an emerging microcontaminant in water resources: Threats and opportunities, *Geosci. Switz.* 9 (2019) undefined-undefined. <https://doi.org/10.3390/geosciences9020093>.
- [3] A. Azrina, H.E. Khoo, M.A. Idris, I. Amin, M.R. Razman, Major inorganic elements in tap water samples in Peninsular Malaysia, *Malays. J. Nutr.* 17 (2011) 271–276.
- [4] N. Nabbou, M. Belhachemi, T. Merzougui, Y. Harek, B. Nasri, I. Mokadam, Ground Water Quality Characterization in the South of Algeria (Tindouf Region)—In Excess Fluorine, in: A. Kallel, M. Ksibi, H. Ben Dhia, N. Khélifi (Eds.), *Recent Adv. Environ. Sci. Euro-Mediterr. Surround. Reg.*, Springer International Publishing, Cham, 2018: pp. 647–651. https://doi.org/10.1007/978-3-319-70548-4_194.
- [5] L. Craig, A. Lutz, K.A. Berry, W. Yang, Recommendations for fluoride limits in drinking water based on estimated daily fluoride intake in the Upper East Region, Ghana, *Sci. Total Environ.* 532 (2015) 127–137. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.05.126>.
- [6] Fluoride in drinking-water, (n.d.). <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9241563192> (accessed May 16, 2023).
- [7] Impacts of Chromium from Tannery Effluent and Evaluation of Alternative Treatment Options, (n.d.). <https://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=1507> (accessed May 15, 2023).
- [8] G. Tyler, Rare earth elements in soil and plant systems — A review, *Plant Soil.* 267 (2004) 191–206.
- [9] I. Blinova, M. Muna, M. Heinlaan, A. Lukjanova, A. Kahru, Potential Hazard of Lanthanides and Lanthanide-Based Nanoparticles to Aquatic Ecosystems: Data Gaps, Challenges and Future Research Needs Derived from Bibliometric Analysis, *Nanomaterials.* 10 (2020) 328. <https://doi.org/10.3390/nano10020328>.
- [10] A. Grawunder, D. Merten, Rare Earth Elements in Acidic Systems – Biotic and Abiotic Impacts, in: E. Kothe, A. Varma (Eds.), *Bio-Geo Interact. Met.-Contam. Soils*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2012: pp. 81–97. https://doi.org/10.1007/978-3-642-23327-2_4.
- [11] R.G. M, Taylor S. R. & McLennan S. M. 1985. *The Continental Crust: Its Composition and Evolution.* xvi + 312 pp. Oxford, London, Edinburgh, Boston, Palo Alto, Melbourne: Blackwell Scientific. Price £16.80 (paperback). ISBN 0 632 01148 3., *Geol. Mag.* 122 (1985) 673–674. <https://doi.org/10.1017/S0016756800032167>.
- [12] K.H. Johannesson, X. Zhou, C. Guo, K.J. Stetzenbach, V.F. Hodge, Origin of rare earth element signatures in groundwaters of circumneutral pH from southern Nevada and eastern California, USA, *Chem. Geol.* 164 (2000) 239–257. [https://doi.org/10.1016/S0009-2541\(99\)00152-7](https://doi.org/10.1016/S0009-2541(99)00152-7).
- [13] CRC Handbook of Chemistry and Physics 2009-2010 90th edition - David R. Lide, n.d. <https://www.decitre.fr/livres/crc-handbook-of-chemistry-and-physics-2009-2010-9781420090840.html> (accessed May 15, 2023).
- [14] F. Caporuscio, PEGMATITES by David London (2008).: *The Canadian Mineralogist*, Special Publication 10, 347 p. CDN\$125.00 (\$100.00 to members of MAC), ISBN: 978-0-921294-47-4, *Am. Mineral. - AMER Miner.* 94 (2009) 862–862. <https://doi.org/10.2138/am.2009.546>.
- [15] J. Gambogi, Mineral commodity summaries 2015, U.S. Geological Survey, Reston, VA, 2015. <http://pubs.er.usgs.gov/publication/70140094> (accessed May 15, 2023).
- [16] R.A. Scott, ed., *Rare Earth Elements*, in: John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2005: p. eibd0664. <https://doi.org/10.1002/9781119951438.eibd0664>.
- [17] C. Bonnet, Complexation des cations lanthanides trivalents par des ligands d'origine biologique pour l'IRM :
Structure, thermodynamique et méthodes, phdthesis, Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2006. <https://theses.hal.science/tel-00089144> (accessed May 15, 2023).

- [18] D. Pieck, Optimisation de l'utilisation du gadolinium comme poison consommable dans le combustible nucléaire : Vers une REP sans bore, These de doctorat, Aix-Marseille, 2013. <https://www.theses.fr/2013AIXM4064> (accessed May 15, 2023).
- [19] Neutron Radiography Handbook: Nuclear Science and Technology | SpringerLink, (n.d.). <https://link.springer.com/book/10.1007/978-94-009-8567-4> (accessed May 15, 2023).
- [20] K.C. Pohlmann, The Compact Disc Handbook, A-R Editions, Inc., 1992.
- [21] J. Popplewell, R.S. Tebble, Microwave Absorption in Gadolinium-Yttrium Alloys, *J. Appl. Phys.* 34 (2004) 1343–1344. <https://doi.org/10.1063/1.1729500>.
- [22] J. Nicolas, Les ferrites pour hyperfréquences, *Rev. Phys. Appliquée.* 9 (1974) 847–858. <https://doi.org/10.1051/rphysap:0197400905084700>.
- [23] D.S. Gill, A.A. Anderson, R.W. Eason, T.J. Warburton, D.P. Shepherd, Laser operation of an Nd:Gd₃Ga₅O₁₂ thin-film optical waveguide fabricated by pulsed laser deposition, *Appl. Phys. Lett.* 69 (1996) 10–12. <https://doi.org/10.1063/1.118091>.
- [24] M. Shimokozono, N. Sugimoto, A. Tate, Y. Katoh, M. Tanno, S. Fukuda, T. Ryuoh, Room-temperature operation of an Yb-doped Gd₃Ga₅O₁₂ buried channel waveguide laser at 1.025 μm wavelength, *Appl. Phys. Lett.* 68 (1996) 2177–2179. <https://doi.org/10.1063/1.116004>.
- [25] G.V. Brown, Magnetic heat pumping near room temperature, *J. Appl. Phys.* 47 (1976) 3673–3680. <https://doi.org/10.1063/1.323176>.
- [26] S. Amet, G. Deray, [Renal toxicity of contrast agents in oncologic patients], *Bull. Cancer (Paris)*. 99 (2012) 295–307. <https://doi.org/10.1684/bdc.2011.1477>.
- [27] P. Caravan, J.J. Ellison, T.J. McMurry, R.B. Lauffer, Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications, *Chem. Rev.* 99 (1999) 2293–2352. <https://doi.org/10.1021/cr980440x>.
- [28] G. Tallec, Nouveaux complexes de lanthanides pour le développement d'agents de contraste bimodaux IRM/luminescence, phdthesis, Université de Grenoble, 2011. <https://theses.hal.science/tel-00637586> (accessed May 15, 2023).
- [29] F. Feyerabend, J. Fischer, J. Holtz, F. Witte, R. Willumeit, H. Drücker, C. Vogt, N. Hort, Evaluation of short-term effects of rare earth and other elements used in magnesium alloys on primary cells and cell lines, *Acta Biomater.* 6 (2010) 1834–1842. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.09.024>.
- [30] J.B. Lansman, Blockade of current through single calcium channels by trivalent lanthanide cations. Effect of ionic radius on the rates of ion entry and exit, *J. Gen. Physiol.* 95 (1990) 679–696. <https://doi.org/10.1085/jgp.95.4.679>.
- [31] N. Fretellier, Rôle des complexes de gadolinium dans le mécanisme de la fibrose systémique néphrogénique, These de doctorat, Paris 5, 2013. <https://www.theses.fr/2013PA05P609> (accessed May 15, 2023).
- [32] C.H. Evans, Biochemistry of the Lanthanides, Springer US, Boston, MA, 1990. <https://doi.org/10.1007/978-1-4684-8748-0>.
- [33] M. Le Fur, P. Caravan, The biological fate of gadolinium-based MRI contrast agents: a call to action for bioinorganic chemists, *Met. Integr. Biometal Sci.* 11 (2019) 240–254. <https://doi.org/10.1039/c8mt00302e>.
- [34] A. Barge, G. Cravotto, E. Gianolio, F. Fedeli, How to determine free Gd and free ligand in solution of Gd chelates. A technical note, *Contrast Media Mol. Imaging.* 1 (2006) 184–188. <https://doi.org/10.1002/cmml.110>.
- [35] R.B. Lauffer, Paramagnetic metal complexes as water proton relaxation agents for NMR imaging: theory and design, *Chem. Rev.* 87 (1987) 901–927. <https://doi.org/10.1021/cr00081a003>.
- [36] M.A. Sieber, P. Lengsfeld, T. Frenzel, S. Golfier, H. Schmitt-Willich, F. Siegmund, J. Walter, H.-J. Weinmann, H. Pietsch, Preclinical investigation to compare different gadolinium-based contrast agents regarding their propensity to release gadolinium in vivo and to trigger nephrogenic systemic fibrosis-like lesions, *Eur. Radiol.* 18 (2008) 2164–2173. <https://doi.org/10.1007/s00330-008-0977-y>.
- [37] Y.-X.J. Wáng, J. Schroeder, H. Siegmund, J.-M. Idée, N. Fretellier, G. Jestin-Mayer, C. Factor, M. Deng, W. Kang, S.K. Morcos, Total gadolinium tissue deposition and skin structural findings following the administration of structurally different gadolinium

- chelates in healthy and ovariectomized female rats, *Quant. Imaging Med. Surg.* 5 (2015) 534–545. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2015.05.03>.
- [38] T.H. Darrach, J.J. Prutsman-Pfeiffer, R.J. Poreda, M. Ellen Campbell, P.V. Hauschka, R.E. Hannigan, Incorporation of excess gadolinium into human bone from medical contrast agents, *Metallomics.* 1 (2009) 479–488. <https://doi.org/10.1039/b905145g>.
- [39] C. Koeberl, P.M. Bayer, Concentrations of rare earth elements in human brain tissue and kidney stones determined by neutron activation analysis, *J. Alloys Compd.* 180 (1992) 63–70. [https://doi.org/10.1016/0925-8388\(92\)90363-E](https://doi.org/10.1016/0925-8388(92)90363-E).
- [40] N. Murata, L.F. Gonzalez-Cuyar, K. Murata, C. Fligner, R. Dills, D. Hippe, K.R. Maravilla, Macrocytic and Other Non-Group 1 Gadolinium Contrast Agents Deposit Low Levels of Gadolinium in Brain and Bone Tissue: Preliminary Results From 9 Patients With Normal Renal Function, *Invest. Radiol.* 51 (2016) 447. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000252>.
- [41] T. Courant, Nanoparticules incorporant des complexes inorganiques à visée diagnostique, These de doctorat, Reims, 2011. <https://theses.fr/2011REIMS005> (accessed May 15, 2023).
- [42] M. Rogosnitzky, S. Branch, Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms, *Biometals Int. J. Role Met. Ions Biol. Biochem. Med.* 29 (2016) 365–376. <https://doi.org/10.1007/s10534-016-9931-7>.
- [43] E. Kanal, M.F. Tweedle, Residual or retained gadolinium: practical implications for radiologists and our patients, *Radiology.* 275 (2015) 630–634. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015150805>.
- [44] J. Ramalho, M. Ramalho, M. Jay, L.M. Burke, R.C. Semelka, Gadolinium toxicity and treatment, *Magn. Reson. Imaging.* 34 (2016) 1394–1398. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2016.09.005>.
- [45] K. Wang, THE ANALOGY IN CHEMICAL AND BIOLOGICAL BEHAVIOUR BETWEEN NON-ESSENTIAL IONS COMPARED WITH ESSENTIAL IONS, *South Afr. J. Chem.* (1997). <https://www.semanticscholar.org/paper/THE-ANALOGY-IN-CHEMICAL-AND-BIOLOGICAL-BEHAVIOUR-Wang/b3c8c1570b2f9a1ccbd508324c3a55fee5d8f213> (accessed May 15, 2023).
- [46] Y. Kubota, S. Takahashi, I. Takahashi, G. Patrick, Different cytotoxic response to gadolinium between mouse and rat alveolar macrophages, *Toxicol. Vitro Int. J. Publ. Assoc. BIBRA.* 14 (2000) 309–319. [https://doi.org/10.1016/s0887-2333\(00\)00027-8](https://doi.org/10.1016/s0887-2333(00)00027-8).
- [47] D.A. Badger, R.K. Kuester, J.M. Sauer, I.G. Sipes, Gadolinium chloride reduces cytochrome P450: relevance to chemical-induced hepatotoxicity, *Toxicology.* 121 (1997) 143–153. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(97\)00065-6](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(97)00065-6).
- [48] Y. Iimuro, M. Yamamoto, H. Kohno, J. Itakura, H. Fujii, Y. Matsumoto, Blockade of liver macrophages by gadolinium chloride reduces lethality in endotoxemic rats--analysis of mechanisms of lethality in endotoxemia, *J. Leukoc. Biol.* 55 (1994) 723–728. <https://doi.org/10.1002/jlb.55.6.723>.
- [49] S. Zheng, Q. Lu, Y. Xu, X. Wang, J. Shen, W. Wang, GdCl₃ Attenuates Schistosomiasis japonicum Egg-Induced Granulomatosis Accompanied by Decreased Macrophage Infiltration in Murine Liver, *PloS One.* 10 (2015) e0132222. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132222>.
- [50] M.J. Hardonk, F.W. Dijkhuis, C.E. Hulstaert, J. Koudstaal, Heterogeneity of rat liver and spleen macrophages in gadolinium chloride-induced elimination and repopulation, *J. Leukoc. Biol.* 52 (1992) 296–302. <https://doi.org/10.1002/jlb.52.3.296>.
- [51] M. Parant, B. Sohm, J. Flayac, E. Perrat, F. Chuburu, C. Cadiou, C. Rosin, C. Cossu-Leguille, Impact of gadolinium-based contrast agents on the growth of fish cells lines, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 182 (2019) 109385. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109385>.
- [52] W.P. Cacheris, S.C. Quay, S.M. Rocklage, The relationship between thermodynamics and the toxicity of gadolinium complexes, *Magn. Reson. Imaging.* 8 (1990) 467–481. [https://doi.org/10.1016/0730-725x\(90\)90055-7](https://doi.org/10.1016/0730-725x(90)90055-7).
- [53] K. Nwe, M. Bernardo, C. a. S. Regino, M. Williams, M.W. Brechbiel, Comparison of MRI properties between derivatized DTPA and DOTA gadolinium-dendrimer

- conjugates, *Bioorg. Med. Chem.* 18 (2010) 5925–5931. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.06.086>.
- [54] M. Port, J.-M. Idée, C. Medina, C. Robic, M. Sabatou, C. Corot, Efficiency, thermodynamic and kinetic stability of marketed gadolinium chelates and their possible clinical consequences: a critical review, *Biometals Int. J. Role Met. Ions Biol. Biochem. Med.* 21 (2008) 469–490. <https://doi.org/10.1007/s10534-008-9135-x>.
- [55] L. Telgmann, M. Sperling, U. Karst, Determination of gadolinium-based MRI contrast agents in biological and environmental samples: a review, *Anal. Chim. Acta.* 764 (2013) 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.12.007>.
- [56] J. Künnemeyer, L. Terborg, B. Meermann, C. Brauckmann, I. Möller, A. Scheffer, U. Karst, Speciation analysis of gadolinium chelates in hospital effluents and wastewater treatment plant sewage by a novel HILIC/ICP-MS method, *Environ. Sci. Technol.* 43 (2009) 2884–2890. <https://doi.org/10.1021/es803278n>.
- [57] M. Popp, S. Hann, G. Koellensperger, Environmental application of elemental speciation analysis based on liquid or gas chromatography hyphenated to inductively coupled plasma mass spectrometry--a review, *Anal. Chim. Acta.* 668 (2010) 114–129. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2010.04.036>.
- [58] J. Künnemeyer, L. Terborg, B. Meermann, C. Brauckmann, I. Möller, A. Scheffer, U. Karst, Response to Comment on “Speciation Analysis of Gadolinium Chelates in Hospital Effluents and Wastewater Treatment Plant Sewage by a Novel HILIC/ICP-MS Method,” *Environ. Sci. Technol.* 43 (2009) 5549–5550. <https://doi.org/10.1021/es901550c>.
- [59] J. Künnemeyer, L. Terborg, S. Nowak, C. Brauckmann, L. Telgmann, A. Albert, F. Tokmak, B.K. Krämer, A. Günsel, G.A. Wiesmüller, U. Karst, Quantification and excretion kinetics of a magnetic resonance imaging contrast agent by capillary electrophoresis-mass spectrometry, *Electrophoresis.* 30 (2009) 1766–1773. <https://doi.org/10.1002/elps.200800831>.
- [60] M. Yon, C. Pibourret, J.-D. Marty, D. Ciuculescu-Pradines, Easy colorimetric detection of gadolinium ions based on gold nanoparticles: key role of phosphine-sulfonate ligands, *Nanoscale Adv.* 2 (2020) 4671–4681. <https://doi.org/10.1039/D0NA00374C>.
- [61] M. Parant, Impacts environnementaux des agents de contraste au gadolinium, (2016).
- [62] K. Kümmerer, E. Helmers, Hospital Effluents as a Source of Gadolinium in the Aquatic Environment, *Environ. Sci. Technol.* 34 (2000) 573–577. <https://doi.org/10.1021/es990633h>.
- [63] E. Perrat, Impacts environnementaux des agents de contraste à base de Gadolinium : situation locale, approche cellulaire et in vivo, These de doctorat, Université de Lorraine, 2017. <https://www.theses.fr/2017LORR0370> (accessed May 15, 2023).
- [64] M.P. Elizalde-González, E. García-Díaz, M. González-Perea, J. Mattusch, Removal of gadolinium-based contrast agents: adsorption on activated carbon, *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 24 (2017) 8164–8175. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-8491-x>.
- [65] H.L. Perry, R.M. Botnar, J.D.E.T. Wilton-Ely, Gold nanomaterials functionalised with gadolinium chelates and their application in multimodal imaging and therapy, *Chem. Commun. Camb. Engl.* 56 (2020) 4037–4046. <https://doi.org/10.1039/d0cc00196a>.
- [66] J. Lehr, J. Bennett, M. Tropicano, T.J. Sørensen, S. Faulkner, P.D. Beer, J.J. Davis, Reversible Recruitment and Emission of DO3A-Derived Lanthanide Complexes at Ligating Molecular Films on Gold, *Langmuir.* 29 (2013) 1475–1482. <https://doi.org/10.1021/la3046725>.
- [67] L.R. Hill, T.J. Sørensen, O.A. Blackburn, A. Brown, P.D. Beer, S. Faulkner, Self-assembly between dicarboxylate ions and binuclear europium complexes: moving to water—pH dependence and effects of buffers, *Dalton Trans.* 42 (2012) 67–70. <https://doi.org/10.1039/C2DT32009F>.
- [68] M.P. Placidi, L.S. Natrajan, D. Sykes, A.M. Kenwright, S. Faulkner, Bimetallic Lanthanide Complexes Derived from Macrocyclic-Appended m-Xylyl Derivatives: Synthesis and Spectroscopic Properties, *Helv. Chim. Acta.* 92 (2009) 2427–2438. <https://doi.org/10.1002/hlca.200900141>.
- [69] M. Khan, H. Liu, P. Sacco, E. Marsich, X. Li, N. Djaker, J. Spadavecchia, DOTAREM (DOTA)–Gold-Nanoparticles: Design, Spectroscopic Evaluation to Build Hybrid

- Contrast Agents to Applications in Nanomedicine, *Int. J. Nanomedicine*. 17 (2022) 4105–4118. <https://doi.org/10.2147/IJN.S368458>.
- [70] A.J. Coughlin, J.S. Ananta, N. Deng, I.V. Larina, P. Decuzzi, J.L. West, Gadolinium-Conjugated Gold Nanoshells for Multimodal Diagnostic Imaging and Photothermal Cancer Therapy, *Small*. 10 (2014) 556–565. <https://doi.org/10.1002/smll.201302217>.
- [71] L.E. Chilug, R.A. Leonte, M.E.B. Patrascu, A.C. Ion, C.S. Tuta, A. Raicu, G. Manda, D. Niculae, In vitro binding kinetics study of gold nanoparticles functionalized with ⁶⁸Ga-DOTA conjugated peptides, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 311 (2017) 1485–1493. <https://doi.org/10.1007/s10967-016-5075-z>.
- [72] J. Janata, *Principles of Chemical Sensors*, Springer US, Boston, MA, 2009. <https://doi.org/10.1007/b136378>.
- [73] S.P. Mohanty, E. Kougianos, Biosensors: a tutorial review, *IEEE Potentials*. 25 (2006) 35–40. <https://doi.org/10.1109/MP.2006.1649009>.
- [74] A. Zaabar, *Electrodéposition, par voltampérométrie et cémentation, des métaux cuivre et zinc en présence d'extrait de la plante d'ortie (Urtica dioica L.). Application de l'extrait à la corrosion*, 2015.
- [75] M. BOUVET, V. PARRA, SEMI-CONDUCTOR TRANSDUCER, AND THE USE THEREOF IN AN ELECTRON DONOR OR ELECTRON ACCEPTOR SPACE SENSO, (2009). <https://www.surechembl.org/document/WO-2009071774-A2> (accessed May 16, 2023).
- [76] M.J. Schöning, A. Poghosian, Bio FEDs (Field-Effect Devices): State-of-the-Art and New Directions, *Electroanalysis*. 18 (2006) 1893–1900. <https://doi.org/10.1002/elan.200603609>.
- [77] J. Le Gall, *Transistor organique à effet de champ à grille électrolytique pour le suivi d'organismes photosynthétiques*, These de doctorat, Université Paris Cité, 2020. <https://www.theses.fr/2020UNIP7024> (accessed February 24, 2023).
- [78] Y. Zhang, X. Yao, Y. Cui, A DPP-DTT Field-Effect Transistor-Based Biosensor for Detecting Interleukin-6, *IEEE Sens. Lett.* 7 (2023) 1–4. <https://doi.org/10.1109/LESENS.2022.3224950>.
- [79] A. Tibaldi, L. Fillaud, G. Anquetin, M. Woytasik, S. Zrig, B. Piro, G. Mattana, V. Noël, Electrolyte-gated organic field-effect transistors (EGOFETs) as complementary tools to electrochemistry for the study of surface processes, *Electrochem. Commun.* 98 (2019) 43–46. <https://doi.org/10.1016/j.elecom.2018.10.022>.
- [80] T. Manku, A. Nathan, Effective mobility in p-channel Si–SiGe metal oxide semiconductor field effect transistors (MOSFETs), *Can. J. Phys.* 70 (1992) 959–962. <https://doi.org/10.1139/p92-153>.
- [81] S. Vasilijević, G. Mattana, G. Anquetin, N. Battaglini, B. Piro, Electrochemical tuning of reduced graphene oxide in printed electrolyte-gated transistors. Impact on charge transport properties, *Electrochimica Acta*. 371 (2021) 137819. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2021.137819>.
- [82] S. Demuru, C.-H. Huang, K. Parvez, R. Worsley, G. Mattana, B. Piro, V. Noël, C. Casiraghi, D. Briand, All-Inkjet-Printed Graphene-Gated Organic Electrochemical Transistors on Polymeric Foil as Highly Sensitive Enzymatic Biosensors, *ACS Appl. Nano Mater.* 5 (2022) 1664–1673. <https://doi.org/10.1021/acsnm.1c04434>.
- [83] K.S. Novoselov, A.K. Geim, S.V. Morozov, D. Jiang, Y. Zhang, S.V. Dubonos, I.V. Grigorieva, A.A. Firsov, Electric field effect in atomically thin carbon films, *Science*. 306 (2004) 666–669. <https://doi.org/10.1126/science.1102896>.
- [84] M.C. Lemme, T.J. Echtermeyer, M. Baus, H. Kurz, A graphene field-effect device, *IEEE Electron Device Lett.* 28 (2007) 282–284. <https://doi.org/10.1109/LED.2007.891668>.
- [85] F. Xia, D.B. Farmer, Y.-M. Lin, P. Avouris, Graphene field-effect transistors with high on/off current ratio and large transport band gap at room temperature, *Nano Lett.* 10 (2010) 715–718. <https://doi.org/10.1021/nl9039636>.
- [86] S. Kim, J. Nah, I. Jo, D. Shahrjerdi, L. Colombo, Z. Yao, E. Tutuc, S.K. Banerjee, Realization of a high mobility dual-gated graphene field-effect transistor with Al₂O₃ dielectric, *Appl. Phys. Lett.* 94 (2009). <https://doi.org/10.1063/1.3077021>.

- [87] B. Huard, J.A. Sulpizio, N. Stander, K. Todd, B. Yang, D. Goldhaber-Gordon, Transport measurements across a tunable potential barrier in graphene, *Phys. Rev. Lett.* 98 (2007) 236803. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.98.236803>.
- [88] K. Tadyszak, J.K. Wychowanec, J. Litowczenko, Biomedical Applications of Graphene-Based Structures, *Nanomater. Basel Switz.* 8 (2018) 944. <https://doi.org/10.3390/nano8110944>.
- [89] C. Vericat, M.E. Vela, G. Benitez, P. Carro, R.C. Salvarezza, Self-assembled monolayers of thiols and dithiols on gold: new challenges for a well-known system, *Chem. Soc. Rev.* 39 (2010) 1805–1834. <https://doi.org/10.1039/b907301a>.
- [90] G.E. Poirier, Characterization of Organosulfur Molecular Monolayers on Au(111) using Scanning Tunneling Microscopy, *Chem. Rev.* 97 (1997) 1117–1128. <https://doi.org/10.1021/cr960074m>.
- [91] F. Schreiber, Structure and growth of self-assembling monolayers, *Prog. Surf. Sci.* 65 (2000) 151–257. [https://doi.org/10.1016/S0079-6816\(00\)00024-1](https://doi.org/10.1016/S0079-6816(00)00024-1).
- [92] J.J. Gooding, S. Ciampi, The molecular level modification of surfaces: from self-assembled monolayers to complex molecular assemblies, *Chem. Soc. Rev.* 40 (2011) 2704–2718. <https://doi.org/10.1039/c0cs00139b>.
- [93] D. Gargouri, Synthèse de réactifs multifonctionnels et d'analogues de mycotoxine. Application à la détection de mycotoxines dans des solutions alimentaires., These de doctorat, Normandie, 2020. <https://www.theses.fr/2020NORMR041> (accessed May 15, 2023).
- [94] V.M. Farzan, M.V. Kvach, I.O. Aparin, D.E. Kireev, T.A. Prikazchikova, A.V. Ustinov, V.V. Shmanai, G.A. Shipulin, V.A. Korshun, T.S. Zatsepin, Novel homo Yin-Yang probes improve sensitivity in RT-qPCR detection of low copy HIV RNA, *Talanta.* 194 (2019) 226–232. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.10.043>.
- [95] S. Ciampi, J.B. Harper, J.J. Gooding, Wet chemical routes to the assembly of organic monolayers on silicon surfaces via the formation of Si-C bonds: surface preparation, passivation and functionalization, *Chem. Soc. Rev.* 39 (2010) 2158–2183. <https://doi.org/10.1039/b923890p>.
- [96] J.C. Love, L.A. Estroff, J.K. Kriebel, R.G. Nuzzo, G.M. Whitesides, Self-assembled monolayers of thiolates on metals as a form of nanotechnology, *Chem. Rev.* 105 (2005) 1103–1169. <https://doi.org/10.1021/cr0300789>.
- [97] R.G. Nuzzo, D.L. Allara, Adsorption of Bifunctional Organic Disulfides on Gold Surfaces, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 4481–4483. <https://doi.org/10.1021/ja00351a063>.
- [98] R. Huisgen, 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2 (1963) 565–598. <https://doi.org/10.1002/anie.196305651>.
- [99] C.W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper(i)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides, *J. Org. Chem.* 67 (2002) 3057–3064. <https://doi.org/10.1021/jo011148j>.
- [100] V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, A stepwise huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 41 (2002) 2596–2599. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020715\)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4).
- [101] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V.V. Rostovtsev, L. Noodleman, K.B. Sharpless, V.V. Fokin, Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 210–216. <https://doi.org/10.1021/ja047152s>.
- [102] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H.H.Y. Sun, I.D. Williams, K.B. Sharpless, V.V. Fokin, G. Jia, Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 15998–15999. <https://doi.org/10.1021/ja054114s>.
- [103] E. Rasolofonjatovo, S. Theeramunkong, A. Bouriaud, S. Kolodych, M. Chaumontet, F. Taran, Iridium-catalyzed cycloaddition of azides and 1-bromoalkynes at room temperature, *Org. Lett.* 15 (2013) 4698–4701. <https://doi.org/10.1021/ol402008u>.

- [104] H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless, Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.* 40 (2001) 2004–2021. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5).
- [105] S. Bonte, Etude de la cycloaddition 1,3-dipolaire des ylures de pyridinium pour le développement de nouvelles réactions de ligations fluorogéniques, Thèse de doctorat, Grenoble, 2013. <https://www.theses.fr/2013GRENV074> (accessed May 15, 2023).
- [106] H.C. Kolb, K.B. Sharpless, The growing impact of click chemistry on drug discovery, *Drug Discov. Today*. 8 (2003) 1128–1137. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(03\)02933-7](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(03)02933-7).
- [107] G.E. Poirier, E.D. Pylant, The Self-Assembly Mechanism of Alkanethiols on Au(111), *Science*. 272 (1996) 1145–1148. <https://doi.org/10.1126/science.272.5265.1145>.
- [108] E. Toth, E. Brucher, I. Lazar, I. Toth, Kinetics of Formation and Dissociation of Lanthanide(III)-DOTA Complexes, *Inorg. Chem.* 33 (1994) 4070–4076. <https://doi.org/10.1021/ic00096a036>.
- [109] P. Wedeking, K. Kumar, M.F. Tweedle, Dissociation of gadolinium chelates in mice: Relationship to chemical characteristics, *Magn. Reson. Imaging*. 10 (1992) 641–648. [https://doi.org/10.1016/0730-725X\(92\)90016-S](https://doi.org/10.1016/0730-725X(92)90016-S).
- [110] P. Brugiores, A. Gaston, H.R. Degryse, P.M. Parizel, A.M. de Schepper, I. Berry, C. Manelfe, F. Le Bras, C. Marsauh, W. Wichmann, A. Valavanis, Randomised double blind trial of the safety and efficacy of two gadolinium complexes (Gd-DTPA and Gd-DOTA), *Neuroradiology*. 36 (1994) 27–30. <https://doi.org/10.1007/BF00599189>.
- [111] Z. Baranyai, Z. Pálinkás, F. Uggeri, A. Maiocchi, S. Aime, E. Brücher, Dissociation Kinetics of Open-Chain and Macrocyclic Gadolinium(III)-Aminopolycarboxylate Complexes Related to Magnetic Resonance Imaging: Catalytic Effect of Endogenous Ligands, *Chem. – Eur. J.* 18 (2012) 16426–16435. <https://doi.org/10.1002/chem.201202930>.
- [112] A. Takács, R. Napolitano, M. Purgel, A.C. Bényei, L. Zékány, E. Brücher, I. Tóth, Z. Baranyai, S. Aime, Solution Structures, Stabilities, Kinetics, and Dynamics of DO3A and DO3A–Sulphonamide Complexes, *Inorg. Chem.* 53 (2014) 2858–2872. <https://doi.org/10.1021/ic4025958>.
- [113] G. Morteani, P. Möller, A. Fuganti, T. Paces, Input and fate of anthropogenic estrogens and gadolinium in surface water and sewage plants in the hydrological basin of Prague (Czech Republic), *Environ. Geochem. Health*. 28 (2006) 257–264. <https://doi.org/10.1007/s10653-006-9040-6>.
- [114] C.S.K. Raju, A. Cossmer, H. Scharf, U. Panne, D. Lück, Speciation of gadolinium based MRI contrast agents in environmental water samples using hydrophilic interaction chromatography hyphenated with inductively coupled plasma mass spectrometry, *J. Anal. At. Spectrom.* 25 (2009) 55–61. <https://doi.org/10.1039/B919959D>.
- [115] S. Kulaksız, M. Bau, Anthropogenic gadolinium as a microcontaminant in tap water used as drinking water in urban areas and megacities, *Appl. Geochem.* 26 (2011) 1877–1885. <https://doi.org/10.1016/j.apgeochem.2011.06.011>.
- [116] F. Elbaz-Poulichet, J.-L. Seidel, C. Othoniel, Occurrence of an anthropogenic gadolinium anomaly in river and coastal waters of Southern France, *Water Res.* 36 (2002) 1102–1105. [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(01\)00370-0](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(01)00370-0).
- [117] R. Brünjes, A. Bichler, P. Hoehn, F.T. Lange, H.-J. Brauch, T. Hofmann, Anthropogenic gadolinium as a transient tracer for investigating river bank filtration, *Sci. Total Environ.* 571 (636135552000000000) 1432–1440. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.06.105>.
- [118] M. Birka, C.A. Wehe, O. Hachmöller, M. Sperling, U. Karst, Tracing gadolinium-based contrast agents from surface water to drinking water by means of speciation analysis, *J. Chromatogr. A*. 1440 (2016) 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2016.02.050>.
- [119] R. Brünjes, T. Hofmann, Anthropogenic gadolinium in freshwater and drinking water systems, *Water Res.* 182 (2020) 115966. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.115966>.

- [120] Information de sécurité - Produits de contraste à base de gadol - ANSM, (n.d.). <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/produits-de-contraste-a-base-de-gadolinium-et-retention-de-gadolinium-dans-le-cerveau-et-dans-dautres-tissus-suspension-des-amm-de-lacide-gadopentetique-et-du-gadodiamide-utilises-en-intraveineux-restriction-de-lamm-de-lacide-gadobenique-a-li> (accessed January 24, 2023).
- [121] M.-N. Nan, Y. Bi, H.-L. Xue, H.-T. Long, S.-L. Xue, L.-M. Pu, D. Prusky, Modification performance and electrochemical characteristics of different groups of modified aptamers applied for label-free electrochemical impedimetric sensors, *Food Chem.* 337 (2021) 127761. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127761>.
- [122] Y. Xue, X. Li, H. Li, W. Zhang, Quantifying thiol–gold interactions towards the efficient strength control, *Nat. Commun.* 5 (2014) 4348. <https://doi.org/10.1038/ncomms5348>.
- [123] Properties of the gold–sulphur interface: from self-assembled monolayers to clusters - *Nanoscale* (RSC Publishing), (n.d.). <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2015/nr/c5nr03497c#!> (accessed April 7, 2023).
- [124] Q. Guo, F. Li, Self-assembled alkanethiol monolayers on gold surfaces: resolving the complex structure at the interface by STM, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 16 (2014) 19074–19090. <https://doi.org/10.1039/C4CP00596A>.
- [125] V.-T. Nguyen, Y.S. Kwon, M.B. Gu, Aptamer-based environmental biosensors for small molecule contaminants, *Curr. Opin. Biotechnol.* 45 (2017) 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.11.020>.
- [126] X. Mou, H. Zhang, H. Qiu, W. Zhang, Y. Wang, K. Xiong, N. Huang, H.A. Santos, Z. Yang, Mussel-Inspired and Bioclickable Peptide Engineered Surface to Combat Thrombosis and Infection, *Research.* 2022 (2022). <https://doi.org/10.34133/2022/9780879>.
- [127] E.C. Gaudino, S. Tagliapietra, K. Martina, A. Barge, M. Lolli, E. Terreno, D. Lembo, G. Cravotto, A novel SWCNT platform bearing DOTA and β -cyclodextrin units. “One shot” multidecoration under microwave irradiation, *Org. Biomol. Chem.* 12 (2014) 4708–4715. <https://doi.org/10.1039/C4OB00611A>.
- [128] C. Mirjolet, J. Boudon, A. Loiseau, S. Chevrier, R. Boidot, A. Oudot, B. Collin, E. Martin, P.A. Joy, N. Millot, G. Créhange, Docetaxel-titanate nanotubes enhance radiosensitivity in an androgen-independent prostate cancer model, *Int. J. Nanomedicine.* 12 (2017) 6357–6364. <https://doi.org/10.2147/IJN.S139167>.
- [129] F. Bamba, C.T. Etienne, C. Sioménan, A.S. Jacques, C. Souleymane, A. Ané, Design, Synthesis and Antibacterial Activities of Triazole-Pyrimidine Derivatives as SecA Inhibitors, *Adv. Biochem.* 9 (2021) 98. <https://doi.org/10.11648/j.ab.20210904.12>.
- [130] A.S. Lang, M. Thelakkat, Modular synthesis of poly(perylene bisimides) using click chemistry: a comparative study, *Polym. Chem.* 2 (2011) 2213–2221. <https://doi.org/10.1039/C1PY00191D>.
- [131] M. Liras, O. García Ballesteros, I. Quijada-Garrido, R. Paris, Transformation of the bromine end group into thiol in (Meth)acrylic polymers synthesized by atom transfer radical polymerization, (2011). <https://doi.org/10.1021/ma102829s>.
- [132] P. Gobbo, S. Novoa, M.C. Biesinger, M.S. Workentin, Interfacial strain-promoted alkyne–azide cycloaddition (I-SPAAC) for the synthesis of nanomaterial hybrids, *Chem. Commun.* 49 (2013) 3982–3984. <https://doi.org/10.1039/C3CC41634H>.
- [133] P. Tao, Y. Li, A. Rungta, A. Viswanath, J. Gao, B.C. Benicewicz, R.W. Siegel, L.S. Schadler, TiO₂ nanocomposites with high refractive index and transparency, *J. Mater. Chem.* 21 (2011) 18623–18629. <https://doi.org/10.1039/C1JM13093E>.
- [134] A.C. Gouget-Laemmel, J. Yang, M.A. Lodhi, A. Siriwardena, D. Aureau, R. Boukherroub, J.-N. Chazalviel, F. Ozanam, S. Szunerits, Functionalization of Azide-Terminated Silicon Surfaces with Glycans Using Click Chemistry: XPS and FTIR Study, *J. Phys. Chem. C.* 117 (2013) 368–375. <https://doi.org/10.1021/jp309866d>.
- [135] S. Carrara, F. Rouvier, S. Auditto, F. Brunel, C. Jeanneau, M. Camplo, M. Sergent, I. About, J.-M. Bolla, J.-M. Raimundo, Nanoarchitectonics of Electrically Activable Phosphonium Self-Assembled Monolayers to Efficiently Kill and Tackle Bacterial

- Infections on Demand, *Int. J. Mol. Sci.* 23 (2022) 2183.
<https://doi.org/10.3390/ijms23042183>.
- [136] M.I. Béthencourt, L. Srisombat, P. Chinwangso, T.R. Lee, SAMs on Gold Derived from the Direct Adsorption of Alkanethioacetates Are Inferior to Those Derived from the Direct Adsorption of Alkanethiols, *Langmuir*. 25 (2009) 1265–1271.
<https://doi.org/10.1021/la803179q>.
- [137] Y.-Y. Lin, S.-C. Tsai, S.J. Yu, Highly Efficient and Recyclable Au Nanoparticle-Supported Palladium(II) Interphase Catalysts and Microwave-Assisted Alkyne Cyclotrimerization Reactions in Ionic Liquids, (2008).
<https://doi.org/10.1021/jo800524h.s001>.
- [138] T. Läppchen, R. Rossin, T.R. van Mourik, G. Gruntz, F.J.M. Hoeben, R.M. Versteegen, H.M. Janssen, J. Lub, M.S. Robillard, DOTA-tetrazine probes with modified linkers for tumor pretargeting, *Nucl. Med. Biol.* 55 (2017) 19–26.
<https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2017.09.001>.
- [139] S.H. Jung, K. Na, S.A. Lee, S.H. Cho, H. Seong, B.C. Shin, Gd(III)-DOTA-modified sonosensitive liposomes for ultrasound-triggered release and MR imaging, *Nanoscale Res. Lett.* 7 (2012) 462. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-7-462>.
- [140] J. Simke, T. Böckermann, K. Bergander, S. Klabunde, M.R. Hansen, B.J. Ravoo, Photoresponsive host–guest chemistry and relaxation time of fluorinated cyclodextrin and arylazopyrazole-functionalized DOTA metal complexes, *Org. Biomol. Chem.* 19 (2021) 2186–2191. <https://doi.org/10.1039/D0OB02482A>.
- [141] F. Wan, M. Liu, J. Zhang, Y. Li, L. Jiang, Synthesis and characterization of DOTA-mono-adamantan-1-ylamide, *Res. Chem. Intermed.* 41 (2015) 5109–5119.
<https://doi.org/10.1007/s11164-014-1615-8>.
- [142] L.N. Goswami, Q. Cai, L. Ma, S.S. Jalisatgi, M.F. Hawthorne, Synthesis, relaxation properties and in vivo assessment of a carborane-GdDOTA-monoamide conjugate as an MRI blood pool contrast agent, *Org. Biomol. Chem.* 13 (2015) 8912–8918.
<https://doi.org/10.1039/C5OB00876J>.
- [143] J. Duane E. Prasuhn, R.M. Yeh, A. Obenaus, M. Manchester, M.G. Finn, Viral MRI contrast agents: coordination of Gd by native virions and attachment of Gd complexes by azide–alkyne cycloaddition, *Chem. Commun.* (2007) 1269–1271.
<https://doi.org/10.1039/B615084E>.
- [144] N. Cakić, S. Gündüz, R. Rengarasu, G. Angelovski, Synthetic strategies for preparation of cyclen-based MRI contrast agents, *Tetrahedron Lett.* 110 (2014).
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.12.087>.
- [145] B.-S. Sembo-Backonly, Synthèse de sondes IRM pour la théranostique, These de doctorat, Normandie, 2021. <https://www.theses.fr/2021NORMR026> (accessed February 7, 2023).
- [146] A. Biscotti, F. Estour, B.-S. Sembo-Backonly, S. Balieu, M. Bosco, C. Barbot, A. Pallier, É. Tóth, C.S. Bonnet, G. Gouhier, Gd³⁺ Complexes Conjugated to Cyclodextrins: Hydroxyl Functions Influence the Relaxation Properties, *Processes*. 9 (2021) 269. <https://doi.org/10.3390/pr9020269>.
- [147] B. Jagadish, G.L. Brickert-Albrecht, G.S. Nichol, E.A. Mash, N. Raghunand, On the synthesis of 1,4,7-tris(tert-butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane, *Tetrahedron Lett.* 52 (2011) 2058–2061. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.10.074>.
- [148] I. Řehoř, V. Kubíček, J. Kotek, P. Hermann, I. Lukeš, J. Száková, L.V. Elst, R.N. Muller, J.A. Peters, ¹H NMR relaxivity of aqueous suspensions of titanium dioxide nanoparticles coated with a gadolinium(III) chelate of a DOTA-monoamide with a phenylphosphonate pendant arm, *J. Mater. Chem.* 19 (2009) 1494–1500.
<https://doi.org/10.1039/B817065G>.
- [149] C. Wang, Y. Li, Q. Zhao, A signal-on electrochemical aptasensor for rapid detection of aflatoxin B1 based on competition with complementary DNA, *Biosens. Bioelectron.* 144 (2019) 111641. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2019.111641>.
- [150] K. Song, W. Chen, An electrochemical sensor for high sensitive determination of lysozyme based on the aptamer competition approach, *Open Chem.* 19 (2021) 299–306. <https://doi.org/10.1515/chem-2021-0026>.

- [151] K. Ino, Y. Yamada, Y. Kanno, S. Imai, H. Shiku, T. Matsue, Molecular electrochemical switching element based on diffusive molecular competition for multipoint electrochemical detection of respiration activity of cell aggregates, *Sens. Actuators B Chem.* 234 (2016) 201–208. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2016.04.160>.
- [152] W. P., Molecular weights and electrical conductivity of several fused salts, *Bull Acad Imper Sci St Petersburg.* 1800 (1914). <https://cir.nii.ac.jp/crid/1570009750976524160> (accessed January 31, 2023).
- [153] D.S. Frost, E.M. Nofen, L.L. Dai, Particle self-assembly at ionic liquid-based interfaces, *Adv. Colloid Interface Sci.* 206 (2014) 92–105. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2013.09.004>.
- [154] C. Gabler, C. Tomastik, J. Brenner, L. Pisarova, N. Doerr, G. Allmaier, Corrosion properties of ammonium based ionic liquids evaluated by SEM-EDX, XPS and ICP-OES, *Green Chem.* 13 (2011) 2869–2877. <https://doi.org/10.1039/C1GC15148G>.
- [155] K. Mishra, N. Devi, S.S. Siwal, Q. Zhang, W.F. Alsanie, F. Scarpa, V.K. Thakur, Ionic Liquid-Based Polymer Nanocomposites for Sensors, Energy, Biomedicine, and Environmental Applications: Roadmap to the Future, *Adv. Sci.* 9 (2022) 2202187. <https://doi.org/10.1002/adv.202202187>.
- [156] K.J. Fraser, D.R. MacFarlane, Phosphonium-Based Ionic Liquids: An Overview, *Aust. J. Chem.* 62 (2009) 309. <https://doi.org/10.1071/CH08558>.
- [157] D. Landini, A. Maia, A. Rampoldi, Stability of quaternary onium salts under phase-transfer conditions in the presence of aqueous alkaline solutions, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 3187–3191. <https://doi.org/10.1021/jo00366a022>.
- [158] H. Sakaebe, H. Matsumoto, N-Methyl-N-propylpiperidinium bis(trifluoromethanesulfonyl)imide (PP13–TFSI) – novel electrolyte base for Li battery, *Electrochem. Commun.* 5 (2003) 594–598. [https://doi.org/10.1016/S1388-2481\(03\)00137-1](https://doi.org/10.1016/S1388-2481(03)00137-1).
- [159] P. Nockemann, B. Thijs, T.N. Parac-Vogt, K. Van Hecke, L. Van Meervelt, B. Tinant, I. Hartenbach, T. Schleid, V.T. Ngan, M.T. Nguyen, K. Binnemans, Carboxyl-Functionalized Task-Specific Ionic Liquids for Solubilizing Metal Oxides, *Inorg. Chem.* 47 (2008) 9987–9999. <https://doi.org/10.1021/ic801213z>.
- [160] A. Bielicka-Giełdoń, P. Wilczewska, A. Malankowska, K. Szczodrowski, J. Ryl, A. Zielińska-Jurek, E.M. Siedlecka, Morphology, surface properties and photocatalytic activity of the bismuth oxyhalides semiconductors prepared by ionic liquid assisted solvothermal method, *Sep. Purif. Technol.* 217 (2019) 164–173. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2019.02.031>.
- [161] P.F. Requejo, E. Gómez, N. Calvar, Á. Domínguez, Application of Pyrrolidinium-Based Ionic Liquid as Solvent for the Liquid Extraction of Benzene from Its Mixtures with Aliphatic Hydrocarbons, *Ind. Eng. Chem. Res.* 54 (2015) 1342–1349. <https://doi.org/10.1021/ie5040489>.
- [162] A. Tsurumaki, M.A. Navarra, S. Panero, B. Scrosati, H. Ohno, N-n-Butyl-N-methylpyrrolidinium hexafluorophosphate-added electrolyte solutions and membranes for lithium-secondary batteries, *J. Power Sources.* 233 (2013) 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2013.01.131>.
- [163] M. Albert-Soriano, L. Hernández-Martínez, I.M. Pastor, 1,3-Bis(carboxymethyl)imidazolium Chloride as a Metal-Free and Recyclable Catalyst for the Synthesis of N-Allylanilines by Allylic Substitution of Alcohols, *ACS Sustain. Chem. Eng.* 6 (2018) 14063–14070. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b02614>.
- [164] J. Jung, E. Hyun Suh, Y. Jeong, D.-J. Yun, S. Chan Park, J. Gyu Oh, J. Jang, Ionic-liquid doping of carbon nanotubes with [HMIM][BF₄] for flexible thermoelectric generators, *Chem. Eng. J.* 438 (2022) 135526. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.135526>.
- [165] J. Resende de Azevedo, Etude de la cristallisation d'une nouvelle molécule à efficacité cardiotonique dans un mélange liquide ionique - eau, These de doctorat, Ecole nationale des Mines d'Albi-Carmaux, 2014. <https://www.theses.fr/2014EMAC0009> (accessed January 31, 2023).
- [166] N.V. Plechkova, K.R. Seddon, Applications of ionic liquids in the chemical industry, *Chem. Soc. Rev.* 37 (2007) 123–150. <https://doi.org/10.1039/B006677J>.

- [167] Y. Liu, L. Shi, M. Wang, Z. Li, H. Liu, J. Li, A novel room temperature ionic liquid sol-gel matrix for amperometric biosensor application, *Green Chem.* 7 (2005) 655–658. <https://doi.org/10.1039/B504689K>.
- [168] N.F. Atta, A. Galal, D.M. El-Said, Electrochemical sensor based on incorporation of gold nanoparticles, ionic liquid crystal, and β -cyclodextrin into carbon paste composite for ultra-sensitive determination of norepinephrine in real samples, *Can. J. Chem.* 97 (2019) 805–814. <https://doi.org/10.1139/cjc-2019-0025>.
- [169] L. Oularbi, Étude de nanocomposites polypyrrole/nanoparticule de carbone par impédance électrochimique et ac-électrogravimétrie : application aux capteurs électrochimiques, Thèse de doctorat, Sorbonne université, 2018. <https://www.theses.fr/2018SORUS110> (accessed January 31, 2023).
- [170] W. Chen, J. Egly, A.I. Poblador-Bahamonde, A. Maise-Francois, S. Bellemin-Laponnaz, T. Achard, Synthesis, characterization, catalytic and biological application of half-sandwich ruthenium complexes bearing hemilabile (κ^2 -C,S)-thioether-functionalised NHC ligands, *Dalton Trans.* 49 (2020) 3243–3252. <https://doi.org/10.1039/C9DT04825A>.
- [171] D. Yuan, H. Tang, L. Xiao, H.V. Huynh, CSC-pincer versus pseudo-pincer complexes of palladium(II): a comparative study on complexation and catalytic activities of NHC complexes, *Dalton Trans.* 40 (2011) 8788–8795. <https://doi.org/10.1039/C1DT10269A>.
- [172] E.G. Pineda, A.J. Villaraza, Effect of Solvent on Gd(DOTA)- Complex Formation: A Preliminary Investigation, *Philipp. J. Sci.* 148 (2019) 167–172.
- [173] Beckman Instruments, Inc., Introduction to Capillary Electrophoresis, Fullerton, California, 1998.
- [174] K.L. Rundlett, D.W. Armstrong, Examination of the origin, variation, and proper use of expressions for the estimation of association constants by capillary electrophoresis, *J. Chromatogr. A.* 721 (1996) 173–186. [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(95\)00774-1](https://doi.org/10.1016/0021-9673(95)00774-1).
- [175] Y. François, A. Varenne, J. Sirieix-Plenet, P. Gareil, Determination of aqueous inclusion complexation constants and stoichiometry of alkyl(methyl)-methylimidazolium-based ionic liquid cations and neutral cyclodextrins by affinity capillary electrophoresis, *J. Sep. Sci.* 30 (2007) 751–760. <https://doi.org/10.1002/jssc.200600386>.
- [176] Malvern Panalytical, Titration calorimétrique isotherme : théorie et applications, (2022).
- [177] L. Lecas, Développement d'une nouvelle approche de criblage et de caractérisation d'interactions ligand-protéine membranaire par chromatographie de faible affinité miniaturisée, 2019.
- [178] V.K. Srivastava, R. Yadav, Chapter 9 - Isothermal titration calorimetry, in: G. Misra (Ed.), *Data Process. Handb. Complex Biol. Data Sources*, Academic Press, 2019: pp. 125–137. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816548-5.00009-5>.
- [179] K. Kumar, C.A. Chang, L.C. Francesconi, D.D. Dischino, M.F. Malley, J.Z. Gougoutas, M.F. Tweedle, Synthesis, Stability, and Structure of Gadolinium(III) and Yttrium(III) Macrocyclic Poly(amino carboxylates), *Inorg. Chem.* 33 (1994) 3567–3575. <https://doi.org/10.1021/ic00094a021>.
- [180] X. Wang, T. Jin, V. Comblin, A. Lopez-Mut, E. Merciny, J.F. Desreux, A kinetic investigation of the lanthanide DOTA chelates. Stability and rates of formation and of dissociation of a macrocyclic gadolinium(III) polyaza polycarboxylic MRI contrast agent, *Inorg. Chem.* 31 (1992) 1095–1099. <https://doi.org/10.1021/ic00032a034>.
- [181] L. Burai, V. Hietapelto, R. Király, É. Tóth, E. Brücher, Stability constants and ^1H relaxation effects of ternary complexes formed between gd-dtpa, gd-dtpa-bma, gd-dota, and gd-edta and citrate, phosphate, and carbonate ions, *Magn. Reson. Med.* 38 (1997) 146–150. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910380120>.
- [182] O. Edogun, N.H. Nguyen, M. Halim, Fluorescent single-stranded DNA-based assay for detecting unchelated Gadolinium(III) ions in aqueous solution, *Anal. Bioanal. Chem.* 408 (2016) 4121–4131. <https://doi.org/10.1007/s00216-016-9503-2>.
- [183] R.M. Pallares, D.D. An, P. Tewari, E.T. Wang, R.J. Abergel, Rapid Detection of Gadolinium-Based Contrast Agents in Urine with a Chelated Europium Luminescent Probe, *ACS Sens.* 5 (2020) 1281–1286. <https://doi.org/10.1021/acssensors.0c00615>.

- [184] M.R. Ganjali, M. Emami, M. Rezapour, M. Shamsipur, B. Maddah, M. Salavati-Niasari, M. Hosseini, Z. Talebpoui, Novel gadolinium poly(vinyl chloride) membrane sensor based on a new S–N Schiff's base, *Anal. Chim. Acta.* 495 (2003) 51–59. [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(03\)00921-8](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(03)00921-8).
- [185] H.A. Zamani, M. Mohammadhosseini, S. Haji-Mohammadrezazadeh, F. Faridbod, M.R. Ganjali, S. Meghdadi, A. Davoodnia, Gadolinium(III) ion selective sensor using a new synthesized Schiff's base as a sensing material, *Mater. Sci. Eng. C.* 32 (2012) 712–717. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2012.01.013>.
- [186] H.A. Zamani, F. Faridbod, M.R. Ganjali, A new selectophore for gadolinium selective sensor, *Mater. Sci. Eng. C.* 43 (2014) 488–493. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.07.035>.
- [187] N.S. Gadhari, S.S. Patil, J.V. Gholave, V.R. Patil, S.S. Upadhyay, Highly efficient potentiometric sensing device for gadolinium based on Tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10 -tetraacetic acid crown ether and multiwalled carbon nanotube composite, *Microchem. J.* 175 (2022) 107130. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.107130>.
- [188] A. Loi, I. Manunza, A. Bonfiglio, Flexible, organic, ion-sensitive field-effect transistor, *Appl. Phys. Lett.* 86 (2005) 103512. <https://doi.org/10.1063/1.1873051>.
- [189] S.D. Moss, J. Janata, C.C. Johnson, Potassium ion-sensitive field effect transistor, *Anal. Chem.* 47 (1975) 2238–2243. <https://doi.org/10.1021/ac60363a005>.
- [190] C.-S. Lee, S.K. Kim, M. Kim, Ion-Sensitive Field-Effect Transistor for Biological Sensing, *Sensors.* 9 (2009) 7111–7131. <https://doi.org/10.3390/s90907111>.
- [191] M.J. Panzer, C.D. Frisbie, Polymer Electrolyte-Gated Organic Field-Effect Transistors: Low-Voltage, High-Current Switches for Organic Electronics and Testbeds for Probing Electrical Transport at High Charge Carrier Density, *J. Am. Chem. Soc.* 129 (2007) 6599–6607. <https://doi.org/10.1021/ja0708767>.
- [192] L. Kergoat, B. Piro, M. Berggren, G. Horowitz, M.-C. Pham, Advances in organic transistor-based biosensors: from organic electrochemical transistors to electrolyte-gated organic field-effect transistors, *Anal. Bioanal. Chem.* 402 (2012) 1813–1826. <https://doi.org/10.1007/s00216-011-5363-y>.
- [193] H. Kawarada, Y. Araki, T. Sakai, T. Ogawa, H. Umezawa, Electrolyte-Solution-Gate FETs Using Diamond Surface for Biocompatible Ion Sensors, *Phys. Status Solidi A.* 185 (2001) 79–83. [https://doi.org/10.1002/1521-396X\(200105\)185:1<79::AID-PSSA79>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/1521-396X(200105)185:1<79::AID-PSSA79>3.0.CO;2-8).
- [194] M.J. Panzer, C.R. Newman, C.D. Frisbie, Low-voltage operation of a pentacene field-effect transistor with a polymer electrolyte gate dielectric, *Appl. Phys. Lett.* 86 (2005) 103503. <https://doi.org/10.1063/1.1880434>.
- [195] S. Casalini, F. Leonardi, T. Cramer, F. Biscarini, Organic field-effect transistor for label-free dopamine sensing, *Org. Electron.* 14 (2013) 156–163. <https://doi.org/10.1016/j.orgel.2012.10.027>.
- [196] F. Leonardi, A. Tamayo, S. Casalini, M. Mas-Torrent, Modification of the gate electrode by self-assembled monolayers in flexible electrolyte-gated organic field effect transistors: work function vs. capacitance effects, *RSC Adv.* 8 (2018) 27509–27515. <https://doi.org/10.1039/c8ra05300f>.
- [197] K. Schmoltner, J. Kofler, A. Klug, E.J.W. List-Kratochvil, Electrolyte-gated organic field-effect transistor for selective reversible ion detection, *Adv. Mater. Deerfield Beach Fla.* 25 (2013) 6895–6899. <https://doi.org/10.1002/adma.201303281>.
- [198] T.T.K. Nguyen, H.V. Tran, T.T. Vu, S. Reisberg, V. Noël, G. Mattana, M.C. Pham, B. Piro, Peptide-modified electrolyte-gated organic field effect transistor. Application to Cu²⁺ detection, *Biosens. Bioelectron.* 127 (2019) 118–125. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.12.005>.
- [199] A. Béraud, M. Sauvage, C.M. Bazán, M. Tie, A. Bencherif, D. Bouilly, Graphene field-effect transistors as bioanalytical sensors: design, operation and performance, *The Analyst.* 146 (2021) 403–428. <https://doi.org/10.1039/d0an01661f>.
- [200] B.J. Schultz, C.J. Patridge, V. Lee, C. Jaye, P.S. Lysaght, C. Smith, J. Barnett, D.A. Fischer, D. Prendergast, S. Banerjee, Imaging local electronic corrugations and doped regions in graphene, *Nat. Commun.* 2 (2011) 372. <https://doi.org/10.1038/ncomms1376>.

- [201] Y. Ohno, S. Okamoto, K. Maehashi, K. Matsumoto, Direct Electrical Detection of DNA Hybridization Based on Electrolyte-Gated Graphene Field-Effect Transistor, *Jpn. J. Appl. Phys.* 52 (2013) 110107. <https://doi.org/10.7567/JJAP.52.110107>.
- [202] K. Maehashi, Y. Sofue, S. Okamoto, Y. Ohno, K. Inoue, K. Matsumoto, Selective ion sensors based on ionophore-modified graphene field-effect transistors, *Sens. Actuators B Chem.* 187 (2013) 45–49. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2012.09.033>.
- [203] R. Wang, Y. Cao, H. Qu, Y. Wang, L. Zheng, Label-free detection of Cu(II) in fish using a graphene field-effect transistor gated by structure-switching aptamer probes, *Talanta*. 237 (2022) 122965. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2021.122965>.
- [204] P. Li, C.-A. Tao, B. Wang, J. Huang, T. Li, J. Wang, Preparation of Graphene Oxide-Based Ink for Inkjet Printing, *J. Nanosci. Nanotechnol.* 18 (2018) 713–718. <https://doi.org/10.1166/jnn.2018.13942>.
- [205] N. Al-Hajj, Y. Mousli, A. Miche, V. Humblot, J. Hunel, K. Heuzé, T. Buffeteau, E. Genin, L. Vellutini, Influence of the grafting process on the orientation and the reactivity of azide-terminated monolayers onto silica surface, *Appl. Surf. Sci.* 527 (2020) 146778. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2020.146778>.
- [206] V. Spampinato, M.A. Parracino, R. La Spina, F. Rossi, G. Ceccone, Surface Analysis of Gold Nanoparticles Functionalized with Thiol-Modified Glucose SAMs for Biosensor Applications, *Front. Chem.* 4 (2016). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fchem.2016.00008> (accessed February 24, 2023).
- [207] H. Rieley, G.K. Kendall, F.W. Zemical, T.L. Smith, S. Yang, X-ray Studies of Self-Assembled Monolayers on Coinage Metals. 1. Alignment and Photooxidation in 1,8-Octanedithiol and 1-Octanethiol on Au, *Langmuir*. 14 (1998) 5147–5153. <https://doi.org/10.1021/la971183e>.
- [208] S. Berner, H. Lidbaum, G. Ledung, J. Åhlund, K. Nilson, J. Schiessling, U. Gelius, J.-E. Bäckvall, C. Puglia, S. Oscarsson, Electronic and structural studies of immobilized thiol-derivatized cobalt porphyrins on gold surfaces, *Appl. Surf. Sci.* 253 (2007) 7540–7548. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2007.03.066>.
- [209] G. Beshkov, D.B. Dimitrov, S. Georgiev, D. Juan-Cheng, P. Petrov, N. Velchev, V. Krastev, XPS spectra of thin CN_x films prepared by chemical vapor deposition, *Diam. Relat. Mater.* 8 (1999) 591–594. [https://doi.org/10.1016/S0925-9635\(98\)00269-6](https://doi.org/10.1016/S0925-9635(98)00269-6).
- [210] P.G. Rouxhet, A.M. Misselyn-Bauduin, F. Ahimou, M.J. Genet, Y. Adriaensen, T. Desille, P. Bodson, C. Deroanne, XPS analysis of food products: toward chemical functions and molecular compounds, *Surf. Interface Anal.* 40 (2008) 718–724. <https://doi.org/10.1002/sia.2779>.
- [211] J.P. Collman, N.K. Devaraj, T.P.A. Eberspacher, C.E.D. Chidsey, Mixed azide-terminated monolayers: a platform for modifying electrode surfaces, *Langmuir ACS J. Surf. Colloids.* 22 (2006) 2457–2464. <https://doi.org/10.1021/la052947q>.
- [212] Y. Li, J. Wang, C. Cai, Rapid Grafting of Azido-Labeled Oligo(ethylene glycol)s onto an Alkynyl-Terminated Monolayer on Nonoxidized Silicon via Microwave-Assisted “Click” Reaction, *Langmuir*. 27 (2011) 2437–2445. <https://doi.org/10.1021/la104060j>.
- [213] Q. Zhong, D.A. Steinhurst, E.E. Carpenter, J.C. Owrutsky, Fourier Transform Infrared Spectroscopy of Azide Ion in Reverse Micelles, *Langmuir*. 18 (2002) 7401–7408. <https://doi.org/10.1021/la0260234>.
- [214] J. Sun, Y. Liu, Matrix Effect Study and Immunoassay Detection Using Electrolyte-Gated Graphene Biosensor, *Micromachines*. 9 (2018) 142. <https://doi.org/10.3390/mi9040142>.
- [215] J. Le Gall, F. Mouillard, T.N. Le, T.T. Vu, G. Mattana, R. Brayner, S. Zrig, V. Noël, B. Piro, Monitoring photosynthetic microorganism activity with an electrolyte-gated organic field effect transistor, *Biosens. Bioelectron.* 157 (2020) 112166. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112166>.
- [216] F. Buth, D. Kumar, M. Stutzmann, J.A. Garrido, Electrolyte-gated organic field-effect transistors for sensing applications, *Appl. Phys. Lett.* 98 (2011) 153302. <https://doi.org/10.1063/1.3581882>.

- [217] L. Kergoat, L. Herlogsson, B. Piro, M.C. Pham, G. Horowitz, X. Crispin, M. Berggren, Tuning the threshold voltage in electrolyte-gated organic field-effect transistors, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109 (2012) 8394–8399. <https://doi.org/10.1073/pnas.1120311109>.
- [218] P. Lin, F. Yan, H.L.W. Chan, Ion-Sensitive Properties of Organic Electrochemical Transistors, *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2 (2010) 1637–1641. <https://doi.org/10.1021/am100154e>.
- [219] R.-X. He, M. Zhang, F. Tan, P.H.M. Leung, X.-Z. Zhao, H.L.W. Chan, M. Yang, F. Yan, Detection of bacteria with organic electrochemical transistors, *J. Mater. Chem.* 22 (2012) 22072–22076. <https://doi.org/10.1039/C2JM33667G>.
- [220] M. Tosato, L. Lazzari, V.D. Marco, Revisiting Lead(II)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic Acid Coordination Chemistry in Aqueous Solutions: Evidence of an Underestimated Thermodynamic Stability, *ACS Omega.* 7 (2022) 15596–15602. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c00387>.

Titre :

Modification de Surface de Transistors par des Complexes Organométalliques pour détecter des Ions Trivalents

Le gadolinium (III) est un élément de la famille des terres rares utilisé sous forme complexé lors des analyses d'imagerie par résonance magnétique (IRM). Cet agent de contraste est donc injecté au patient pour améliorer la qualité des images IRM puis excrété dans les urines des patients de sorte qu'il se retrouve dans les eaux brutes qui arrivent en station d'épuration. Malheureusement ces stations ne savent pas traiter ce complexe qui sera donc rejeté dans les eaux naturelles. Tant qu'il est complexé, le gadolinium (III) a une dangerosité limitée. Néanmoins, ce complexe peut être dissocié et dans ce cas, l'ion Gd^{3+} devient un élément toxique qui aura tendance à s'accumuler dans les organismes vivants, devenant un réel danger pour la faune, la flore et l'environnement. Les travaux de cette thèse ont pour vocation à développer un dispositif analytique capable de détecter et de quantifier cet ion dans les eaux analysées. Il sera présenté tout d'abord la synthèse d'un macrocycle original, l'acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-tétraacétique (DOTA) porteur d'une fonction thiol compatible avec une immobilisation forte sur surface d'or. De par sa sélectivité, cette molécule pourra capturer par complexation le gadolinium (III) en solution. Je développerai également la synthèse de liquides ioniques servant de compétiteur à l'ion-cible pour l'interaction avec le macrocycle. Les molécules seront synthétisées et caractérisées avant d'être couplées en surface. Les constantes de formation du complexe entre le gadolinium (III) et le macrocycle seront déterminés expérimentalement. Les dispositifs obtenus seront également caractérisés par différentes techniques de caractérisation de surface pour valider la fonctionnalisation de l'électrode de travail de notre dispositif. Enfin, je vous présenterai la fabrication et la caractérisation de notre transistor sensible et spécifique au Gd(III). La sensibilité et la sélectivité de notre dispositif seront déterminées en milieu modèle mais également en présence de solutions complexes pour démontrer la pertinence de notre capteur électrochimique.

Mots clefs : Gadolinium (III), capteur, DOTA, transistor à effet de champ au graphène assisté par électrolyte, fonctionnalisation de surfaces.

Gadolinium (III) is a rare earth element used in complexed form in magnetic resonance imaging (MRI) analyses. This contrast agent is injected into the patient to improve the quality of the MRI images and then excreted in the patient's urine, so that it ends up in the raw water that reaches the treatment plant. Unfortunately, these plants do not know how to treat this complex, which will therefore be discharged into natural waters. As long as it is complexed, gadolinium (III) is of limited danger. However, this complex can be dissociated, in which case the Gd^{3+} ion becomes a toxic element that tends to accumulate in living organisms, posing a real danger to fauna, flora and the environment. The aim of this thesis is to develop an analytical device capable of detecting and quantifying this ion in the water analysed. Firstly, the synthesis of an original macrocycle, 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTA) with a thiol function compatible with strong immobilisation on a gold surface, will be presented. Because of its selectivity, this molecule will be able to capture gadolinium (III) in solution by complexation. I will also develop the synthesis of ionic liquids to compete with the target ion for interaction with the macrocycle. The molecules will be synthesised and characterised before being coupled to the surface. The complex formation constants between gadolinium (III) and the macrocycle will be determined experimentally. The devices obtained will also be characterised using various surface characterisation techniques to validate the functionalisation of the working electrode of our device. Finally, I will present the fabrication and characterisation of our Gd(III)-sensitive and -specific transistor. The sensitivity and selectivity of our device will be determined in a model environment but also in the presence of complex solutions to demonstrate the relevance of our electrochemical sensor.

Key words: Gadolinium (III), sensor, DOTA, electrolyte-gated graphene field effect transistor, surface functionalisation.