



Nouveaux tripodes tris-A,C,E-alpha-Cyclodextrine et leurs complexes Métallo-supramoléculaires

Guillaume Poisson

► To cite this version:

Guillaume Poisson. Nouveaux tripodes tris-A,C,E-alpha-Cyclodextrine et leurs complexes Métallo-supramoléculaires. Autre. Université de Lorraine, 2012. Français. NNT : 2012LORR0094 . tel-01749244

HAL Id: tel-01749244

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01749244>

Submitted on 29 Mar 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

FACULTE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIQUE

U.F.R.S.T.M.P.

Ecole Doctorale Chimie et Physico-chimie Moléculaires SESAMES

Thèse

Présentée pour l'obtention du titre

Docteur de l'Université de LORRAINE

En chimie

Par **Guillaume POISSON**

Le 16 OCTOBRE 2012

Nouveaux tripodes tris-A,C,E- α -Cyclodextrine et leurs complexes Métallo-supramoléculaires

Membres du jury :

Rapporteurs:

M. Eric MONFLIER

Professeur, Université d'Artois, Lens

M. Dominique ARMSPACH

Professeur, Université de Strasbourg

Examineurs:

M. Sylvain JUGÉ

Professeur, Université de Bourgogne, Dijon

M. Jean-Pierre JOLY

CR CNRS, Université de Lorraine, Nancy

Directeurs de thèse :

M. Alain MARSURA

Professeur, Université de Lorraine, Nancy

Mme. Florence DUMARCAY-CHARBONNIER

MCU, Université de Lorraine, Nancy

"Rien n'entraîne de plus grands malheurs que de [...] se laisser conduire par la multiplicité des exemples - cela parce que nous vivons non d'après la raison mais dans l'esprit d'imitation."

Sénèque, La vie heureuse, 58 après J.C.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier Messieurs les Professeurs **Eric MONFLIER** et **Dominique AMRSPACH** de m'avoir fait l'honneur d'être les rapporteurs de ce travail. Je tiens à remercier également Messieurs le Professeur **Sylvain JUGÉ** et le Docteur **Jean-Pierre JOLY** de me faire l'honneur de juger mon travail.

Je voulais remercier Monsieur le Professeur **Alain MARSURA** pour m'avoir donné l'opportunité d'effectuer une thèse en chimie supramoléculaire sous sa direction, ainsi que Madame le Docteur **Florence DUMARCAY-CHARBONIER** pour son Co-encadrement. Merci de m'avoir encouragé, aidé et conseillé pendant ses trois années.

Je remercie également Monsieur le professeur **Jean-Bernard REGNOUF de VAINS** pour m'avoir accueilli au sein de son équipe, ainsi que pour ses conseils, son enthousiasme qu'il a pu me transmettre. Merci au Professeur **Yves FORT** de m'avoir accueilli au sein de son unité, ainsi que pour le temps précieux qu'il a pu m'accorder.

Un grand merci à **Brigitte FERNETTE** pour la RMN, à **François DUPIRE** pour la spectrométrie de masse, à **Sandrine ADACH** pour la GC-MS et la microanalyse, à **Stéphane PARANT** pour le dichroïsme circulaire, leurs aides précieuses et leurs conseils avisés. Je tiens aussi à remercier Monsieur le Professeur **Christian THIRION** pour l'aide précieuse qu'il m'a apportée sur la mise en place d'un plan d'expériences.

Je remercie tous les permanents du laboratoire SRS MC pour leur accueil chaleureux avec une mention particulière pour **Brigitte BONNIN**, **Maxime MOURER**, et **Christine PERDICAKIS**, pour l'amitié qu'ils ont manifestée à mon égard.

Je remercie la SCF-section régionale ainsi que le club jeune pour m'avoir permis de me changer les idées, et surtout d'organiser la journée DocSciLor 2011.

Je remercie infiniment mes proches qui m'ont accompagné, encouragé, motivé depuis de nombreuses années et en particulier **Marlène**, ma compagne, qui a vécu au quotidien les hauts et les bas qui vont avec la recherche.

Enfin je remercie le ministère de l'éducation supérieure et de la recherche pour avoir financé ces travaux de recherche effectués au laboratoire SRS MC sous la direction de Monsieur le Professeur **Alain MASURA** et de Madame le docteur **Florence DUMARCAY-CHARBONIER**.

Sommaire

TABLE DES ABREVIATIONS.....	5
INTRODUCTION.....	7
CHAPITRE I : ÉTAT DE L'ART.....	11
I. LES CYCLODEXTRINES.....	13
II. LES METALLO-CYCLODEXTRINES.....	15
II.1 LES DIFFÉRENTS TYPES DE METALLOCYCLODEXTRINES.....	15
II.2 LES CATALYSEURS BIOMIMÉTIQUES.....	20
II.3 AUTRES APLICATIONS DES METALLO-CYCLODEXTRINES....	27
II.3.1 Les catalyseurs.....	27
II.3.2 Capteurs photochimiques.....	28
II.3.3 Systèmes photo-actifs.....	34
II.3.4 Application en thérapie photo-dynamique.....	37
CHAPITRE II : SYNTHÈSE.....	41
I. SUBSTITUTION RADICALAIRE.....	43
I.1 INTRODUCTION.....	43
I.1.1 Historique et utilisation usuel du TCDGU.....	43
I.1.2 La réaction de substitution radicalaire.....	44
I.2 OPTIMISATION DE LA REACTION DE CHLORATION RADICALAIRE EN SERIE METHYLE AROMATIQUE.....	45
I.2.1 Mise en place d'un plan d'expériences.....	45
I.2.1.1 Plans d'expériences : généralités.....	45
I.2.1.2 Variables de quantification et méthode de mesure.....	46
I.2.1.3 Déterminations des facteurs influents et leurs domaines de variation.....	48
I.2.1.4 Mesure de l'influence des facteurs.....	51
I.2.2 Conduite Du Plan d'expériences.....	52
I.2.2.1 Calcul des variances de mesure et d'effets.....	52
I.2.2.2 Calcul des contrastes.....	52
I.2.2.3 Modélisation.....	54
I.2.2.4 Optimisation.....	57
I.2.3 Conclusion Du Plan d'expériences.....	59
I.2.4 Utilisation du TCDGU dans d'autres conditions de solvant..	59
I.2.4.1 Chloration à l'aide du TCDGU dans le toluène.....	60
I.2.4.2 Chloration dans le cyclohexane.....	61

Sommaire

I.2.4.3	Conclusion.....	61
I.3	NOUVEAUX DÉRIVÉS DES TETRAHALOGÉNOGLYCOLURILS : SOURCE DE RADICAUX HALOGÈNES EN CHIMIE RADICALAIRE.....	62
I.3.1	Les tétrahalogéno-diphényl-glycolurils (TXDGU).....	62
I.3.1.1	Synthèses des homologues tétrabromo et tétraiodo.....	62
I.3.1.2	Réaction d'halogénations.....	62
I.3.1.3	Conclusion.....	65
I.3.2	Les tétrahalogéno-diaryl-glycolurils.....	65
I.3.2.1	Le TétraChloroGlycoluril (TCGU).....	65
I.3.2.2	Synthèse et réactivité du tétrachloro-dinaphthyl glycoluril (TCDNGU).....	66
I.3.2.3	Synthèse et réactivité du dipyrenylglycoluril.....	67
I.3.3	Étude Du Mécanisme d'halogénéation Par Les tétrahalogéno-diaryl glycolurils.....	68
I.3.3.1	Caractérisation d'un complexe « hôte/invité » méthylbenzène/TCDGU.....	69
I.3.3.2	Étude par diffraction des rayons-X et calculs DFT.....	73
I.3.3.3	Structure cristalline du TCDGU.....	74
I.3.3.4	Conclusion.....	79
I.3.4	Utilisation des dérivés TCDGU et TBDGU pour l'obtention de nouveaux produits.....	80
I.3.4.1	Synthèse en une étape de la 6,6'-dibromométhyl-2,2'-bipyridine.....	80
I.3.4.2	Synthèse des dérivés monohalogénés de la 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyrazine.....	81
I.3.4.3	Synthèse des dérivés halogénés de la 2,4-diméthylpyrimidine.....	82
I.3.5	Conclusion.....	84
I.4	CONCLUSION GÉNÉRALE.....	84
II.	PRÉPARATION ET FONCTIONNALISATION DES INTERMÉDIAIRES RÉACTIONNELS.....	85
II.1	LES DÉRIVÉS DE LA 6,6'-DIMÉTHYL-2,2'-BIPYRIDINE.....	85
II.2	2-AMINOMÉTHYL-2'-MÉTHYL-4,4'-BIPYRIMIDINE.....	87
II.3	2-AMINOMÉTHYL-2'-MÉTHYL-4,4'-BITHIAZOLE.....	88
II.4	6-AMINOMÉTHYL-6'-MÉTHYL-2,2'-BIPYRAZINE.....	88
II.5	6'-AMINOMÉTHYL-6'''-MÉTHYL-6,6''[OXOBIS(MÉTHYLÈNE)]-BIS[2,2'-BIPYRIDINE].....	90

Sommaire

III.SYNTHESE DES α-CYCLODEXTRINES TRIS-SUBSTITUÉE EN A,C,E.....	92
III.1 TRIS UREIDO- α -CYCLODEXTRINES ACETYLÉES.....	92
III.2 TRIS UREIDO- α -CYCLODEXTRINES DE-ACETYLÉES.....	94
III.3 TRIS THIOUREIDO- α -CYCLODEXTRINES ACETYLÉES.....	95
CHAPITRE III : MESURES PHYSICO-CHIMIQUES.....	97
I. INTRODUCTION.....	99
I.1 SPECTROMÉTRIE UV-VISIBLE.....	99
I.2 SPECTROMÉTRIE DICHROÏSME CIRCULAIRE.....	99
I.3 SPECTROMÉTRIE DE MASSE.....	101
II. TITRAGES UV-VISIBLE.....	101
II.1 UREIDO- α -CYCLODEXTRINES-ACETYLÉES (74 à 78).....	101
II.2 UREIDO- α -CYCLODEXTRINES-DESACETYLÉES (79 à 82).....	122
II.3 THIOUREIDO- α -CYCLODEXTRINES- ACETYLÉES (84 à 87).....	131
III. TITRATION DICHROÏSME CIRCULAIRE.....	147
III.1 UREIDO- α -CYCLODEXTRINES-ACETYLÉES (74 à 78)	147
III.2 UREIDO- α -CYCLODEXTRINES-DESACETYLÉES (79 à 82)	154
III.3 THIOUREIDO- α -CYCLODEXTRINES-ACETYLÉES (84 à 87)	158
III.4 CONCLUSION.....	165
IV. SPECTROMÉTRIE DE MASSE.....	165
IV.1 UREIDO- α -CYCLODEXTRINES-ACETYLÉES (74 à 78)	165
IV.2 UREIDO- α -CYCLODEXTRINES-DESACETYLÉES (79 à 82).....	172
IV.3 THIOUREIDO- α - CYCLODEXTRINES-ACETYLÉES (84 à 87)	176
IV.4 CONCLUSION SUR L'UTILISATION DE LA SPECTROMÉTRIE DE MASSE.....	180
V. CONCLUSION.....	180
CONCLUSION.....	181
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	185
ANNEXE.....	207

TABLE DES ABREVIATIONS

bpm : 2,2'-diméthyl-4,4'-bipyrimidine

bipy: 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine

bpz : 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine

btz: 2,2'diméthyl-4,4'-bithiazole

THF : tétrahydrofurane

DMSO : diméthylsulfoxyde

DMF : diméthylformamide

AIBN : 2,2'-azo-bis-isobutyronitrile

TBDGU : Tétrabromo-diphénylglycoluril

TCGU : tétrachloroglycoluril

TCDGU : Tétrachloro-diphénylglycoluril

TCDNGU : Tétrachloro-dinaphthylglycoluril

THDGU : Tétrahalogéno-diphénylglycoluril

MLCT : Métal-Ligand-Charge-Transfert

CYD : cyclodextrine

HSAB : Hard and Soft Acids and Bases

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

δ : déplacement chimique

ppm : partie par million

UV : ultraviolet

SMIES : Spectrométrie de Masse à Ionisation Electrospray

GC-MS : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

Depuis plusieurs années, de nombreux travaux présentent l'élaboration et les propriétés de récepteurs moléculaires originaux : les métallo-cyclodextrines. Ces architectures supramoléculaires ont potentiellement des applications dans de nombreux domaines (chapitre I) grâce à leurs multiples propriétés. En effet, ces architectures supramoléculaires peuvent exprimer des propriétés optiques, électriques, catalytiques, thérapeutiques etc. nouvelles et peuvent être utilisées dans les domaines de la photonique, de l'électronique moléculaire, de la chimie des réactions ou la pharmacie. Dans le domaine de l'électronique moléculaire en particulier, la réalisation de fils moléculaires et diodes moléculaires à partir de ces composés assemblés en nano-circuit, pourrait avoir des applications dans le stockage ou la transmission d'informations au niveau moléculaire.

Il y a une dizaine d'années, des travaux de recherche concernant la synthèse et les propriétés de coordination des uréido-5,5'-bipyridyl-cyclodextrines symétriques ont été réalisés dans notre laboratoire. La synthèse et l'étude des per-uréido- et thiouréido-5,5'-bipyridyl- α -, β - et γ -cyclodextrines, ont permis de démontrer leur efficacité envers la coordination sélective des métaux de transition suivant la théorie Hard and Soft Acids and Bases (HSAB). Des propriétés de fluorescence de leurs complexes de lanthanides (Eu^{III} et Tb^{III}) ont été mises en évidence. Par ailleurs la translocation intramoléculaire entre deux sites de coordination du ligand de l'ion Fe^{II} en Fe^{III} et inversement, a permis de réaliser une fonctionnalité de type « interrupteur moléculaire » chimiquement induite. Enfin, il a été mis en évidence que la présence de plus de trois unités hétérocycliques sur la face supérieure de la cyclodextrine n'était pas nécessaire à la coordination des métaux étudiés.

Un second travail effectué au laboratoire, inscrit dans la poursuite de cette recherche, décrit la synthèse des dérivés tris-substitués symétriques les (tris^{A,C,E}-uréido-5,5'bipyridyl)cyclodextrines. Ces composés ont confirmé la sélectivité et les propriétés optiques rencontrées avec les dérivés persubstitués lors de la coordination avec les métaux. Notre équipe supposait alors générer avec ces composés une chiralité d'hélice qui malheureusement n'a pas lieu.

Enfin, lors des précédentes thèses effectuées au laboratoire et sur un objectif destiné à la mise au point de nouvelles réactions, nous avons élaboré une nouvelle méthode d'halogénéation radicalaire employant un réactif non utilisé jusque-là comme source de chlore radicalaire : le tétrachloro-diphénylglycolurile. Cette recherche justifiée du fait de l'absence de réactifs efficaces pour l'aménagement fonctionnel d'un certain nombre de bis-hétérocycles azotés entrant dans la

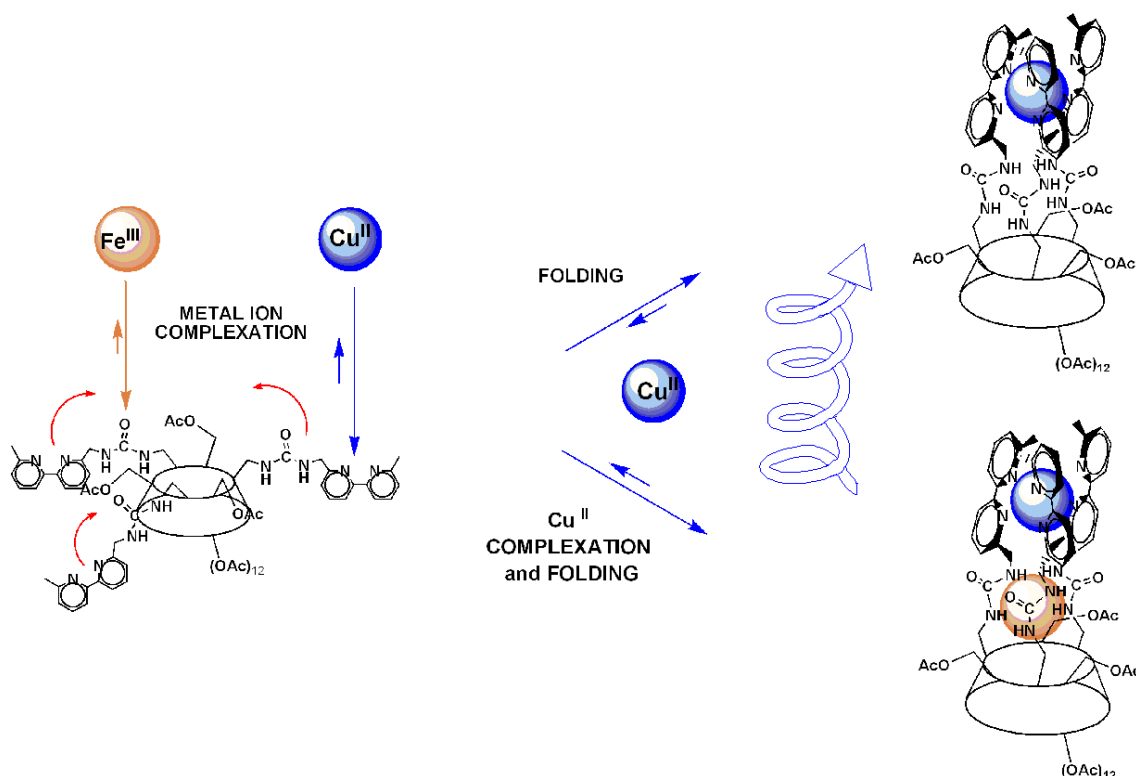
INTRODUCTION ET OBJECTIFS

composition de divers systèmes supramoléculaires, le tétrachloro-diphénylglycolurile avait apporté les premières solutions pour résoudre ce problème.

II. OBJECTIFS

Le premier objectif que nous nous sommes fixé pour notre travail, concerne une étude exhaustive de cette réaction de chloration radicalaire utilisant les tétrahalogéno-glycoluriles comme source de radicaux dans l'halogénéation des composés alkyl aromatiques. La réalisation et l'exploitation d'un plan d'expériences devraient nous permettre de connaître son mécanisme, les facteurs influents de la réaction et les frontières de son domaine d'application.

Le second objectif portera sur la préparation de nouveaux tripodes d' α -cyclodextrines. Ces nouvelles molécules seront composées de trois parties, la cyclodextrine, trois bras bis-hétérocycliques identiques substituant la face supérieure constituant un premier site de coordination potentiel, cette partie hétérocyclique sera reliée à la cyclodextrine par des groupements fonctionnels identiques constituant un second site de coordination potentiel. L'utilisation ici d'unités bis-hétérocycliques substituées sur leurs positions 6,6' devrait permettre par une pré-organisation spatiale du tripode de générer des configurations hélicoïdales lors de la coordination aux centres métalliques, tout en conservant la sélectivité de complexation rencontrées lors des précédents travaux avec les dérivés 5,5'.



CHAPITRE I

ÉTAT DE L'ART

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

I. LES CYCLODEXTRINES

Les cyclodextrines ont été découvertes en 1891 par Villier^{1.1}, qui les nomma alors « celluloses », de par leurs propriétés proches de celles de la cellulose mais issues de la digestion de l'amidon par *Bacillus amlobacter*. Ces « celluloses » furent étudiées par Schardinger^{1.2} qui découvrit un moyen simple d'en identifier deux types grâce à leurs complexes avec l'iode:

- le premier type forme un complexe cristallin gris-vert en milieu anhydre et bleu sinon qui est alors nommé l' α -dextrine.
- le deuxième type forme un complexe cristallin rouge en milieu anhydre ou non et est alors nommé la β -dextrine.

C'est à partir des années 1930 que les études sur les dextrines connaîtront un réel engouement en partie grâce à Schardinger, Karrer^{1.3} et Miekeley^{1.4}, qui démontrent que ces produits sont constitués d'unités maltoses ne contenant que des liaisons α -(1→4)-glycosidiques. La structure cyclique des dextrines ne fut établie qu'en 1936^{1.5}, et c'est à partir de ce moment qu'elles sont usuellement appelées cyclodextrines, le terme dextrine venant du fait qu'elles proviennent de la dégradation de l'amidon et qu'elles sont dextrogyres.^{1.6}

Depuis la γ -^{1.7}, la δ -^{1.8}, puis la η -cyclodextrine se sont ajoutées aux α - et β -cyclodextrines, mais restent des produits secondaires et peu utilisés dans l'industrie ou la recherche académique. Dans l'ordre croissant elles sont composées de 6, 7, 8, 9, et 12 unités *D*-glucopyranosyle liées en α -(1→4).

Le nombre de publications concernant les cyclodextrines n'a cessé de croître depuis la fin des années 1960, période à laquelle les méthodes de production, les structures, les propriétés physiques et chimiques et la formation de complexes d'inclusion ont été découverts. Du fait de leur faible toxicité, les cyclodextrines se retrouvent dans une large gamme de produits commercialisés pour le grand public allant des médicaments (exemple NICORETTE MICROTAB®) aux produits alimentaires (exemples GLUCIDEX®, KLEPTOSE®) en passant par les produits ménagers (exemple FEBREZE®).

^{1.1} A. Villier; *C. R. Acad. Sci.*, **1891**, 112, 536.

^{1.2} F. Schardinger; *Centr. Bakt. Parasitenk.*, **1911**, 29, 188.

^{1.3} P. Karrer, C. Nageli; *Helv. Chim. Acta*, **1921**, 4, 185.

^{1.4} A. Miekeley; *Ber.*, **1932**, 65, 69.

^{1.5} K. Freudenberg, G. Blomqvist, L. Ewald, K. Soff; *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B*, **1936**, 69B, 1258.

^{1.6} J. B. Biot, J. F. Persoz; *Ann. Chim. Phys.*, **1833**, 2, 72.

^{1.7} K. Freudenberg, F. Cramer; *Z. Naturforsch.*, **1948**, 3B, 464.

^{1.8} D. French; *Adv. Carbohydr. Chem.*, **1957**, 12, 189.

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

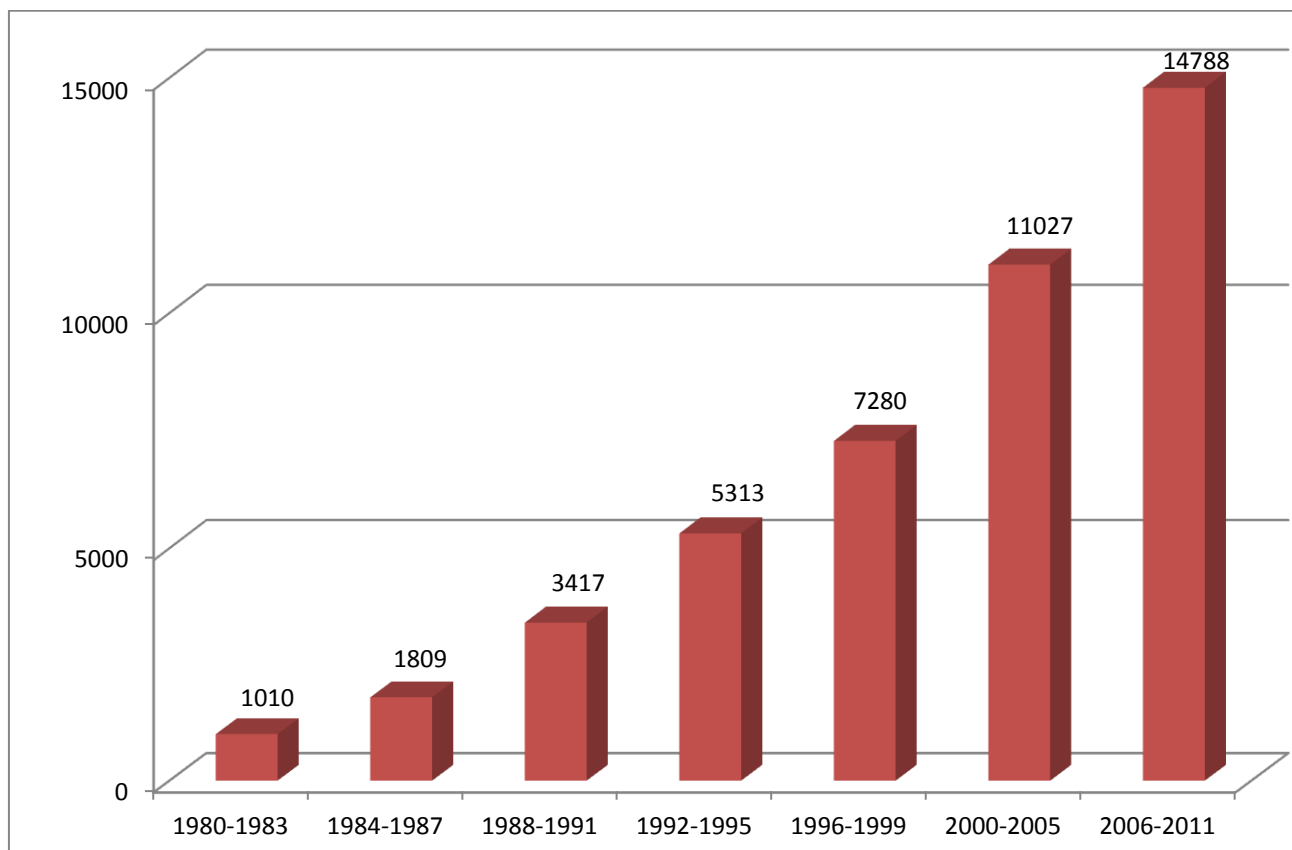


Figure I.1 Evolution du nombre de publications concernant les cyclodextrines

Les cyclodextrines se présentent conformationnellement sous forme d'un cône tronqué¹⁹ avec des hydroxyles primaires sur le haut du cône (nommé face primaire) et des hydroxyles secondaires sur la base du cône (nommée face secondaire). Ces fonctions hydroxyles forment un réseau de liaisons hydrogène, conduisant à une stabilisation de la forme tronconique des macrocycles. Cette répartition sur les deux faces des hydroxyles rend la surface externe hydrophile, tandis que l'intérieur du macrocycle étant constitué de groupements CH et d'oxygène glycosidique rend la cavité hydrophobe.

¹⁹ K. Harata; *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1803.

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

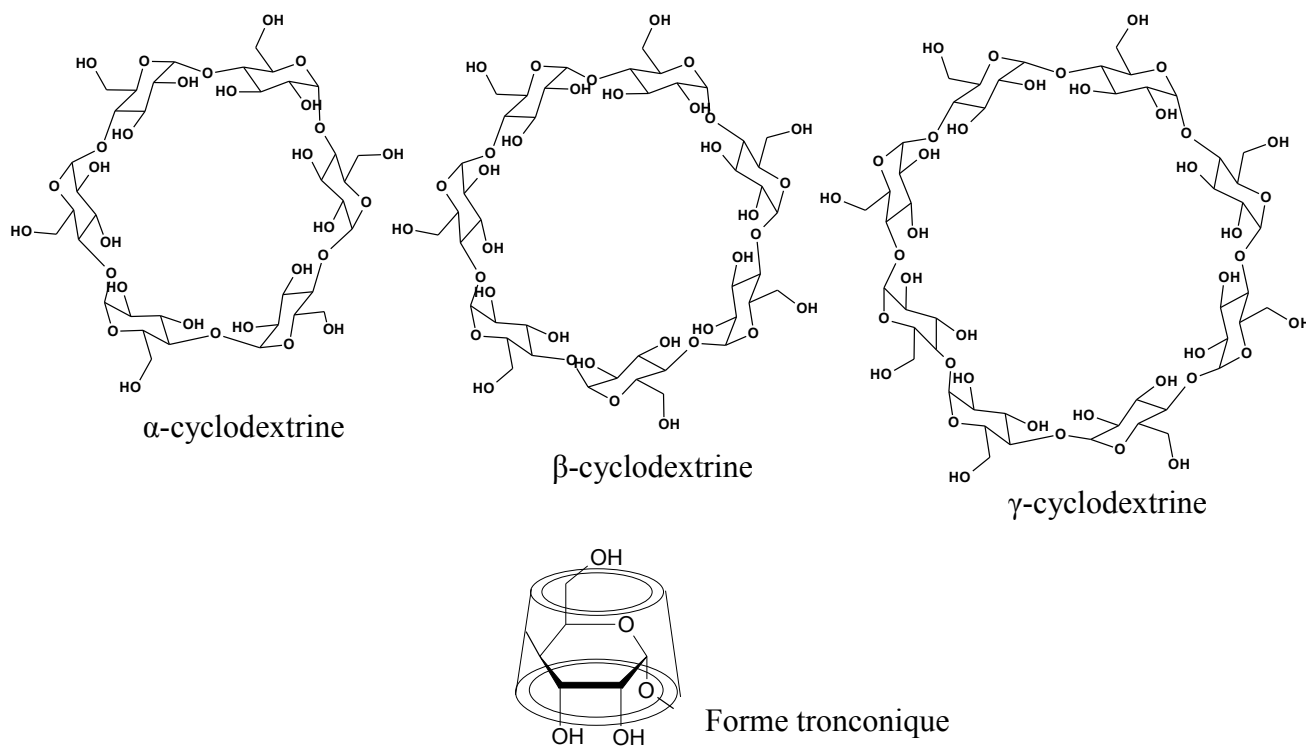


Figure I.2 Les trois premières cyclodextrines

II. LES MÉTALLO-CYCLODEXTRINES

Les métallos-cyclodextrines peuvent être considérées comme des composés de coordination où une cyclodextrine modifiée chimiquement joue le rôle de ligand. Cette modification peut être simplement la perte d'un ou plusieurs protons au niveau des hydroxyles secondaires, produisant des alkoxydes avec des ions métalliques coordonnés ; c'est le type le plus simple de métallos-cyclodextrines. Mais la majorité des métallos-cyclodextrines sont construites à partir de cyclodextrines fonctionnalisées par des unités ayant des degrés de complexité variés et pouvant coordonner un ou plusieurs ions métalliques.

II.1 LES DIFFÉRENTS TYPES DE MÉTALLOCYCLODEXTRINES

Nous avons mentionné précédemment que les métallos-cyclodextrines les plus simples, provenaient de la coordination d'ions métalliques avec des cyclodextrines déprotonées. Dans certains cas, les structures cristallines montrent ces assemblages à l'état solide. Ils consistent en deux cyclodextrines liées par la coordination d'ions métalliques avec les oxygènes en position 2 (O(2)) et 3 (O(3)). Le complexe ayant le plus fort ratio en métal est obtenu à partir de la γ -cyclodextrine et d'une solution alcaline de Pb^{II} , le $[\text{Pb}_{16}(\gamma\text{-CDH}_{16})_2]^{\text{I.10}}$. La notation CDH_{16}

^{I.10} P. Klüfers, J. Schumacher; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 1863.

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

indique que la cyclodextrine a perdu 16 protons hydroxyle. La figure I.3 montre une représentation du complexe, où un Pb^{2+} est dans une géométrie plan-carré composé de deux O(2) et deux O(3), et se trouve à l'extérieur de l'anneau. Un deuxième Pb^{2+} est aussi dans un environnement plan-carré constitué de deux O(2) et deux O(3), mais cette fois, il est situé à l'intérieur de la cavité et deux O(1) viennent compléter sa sphère de coordination.

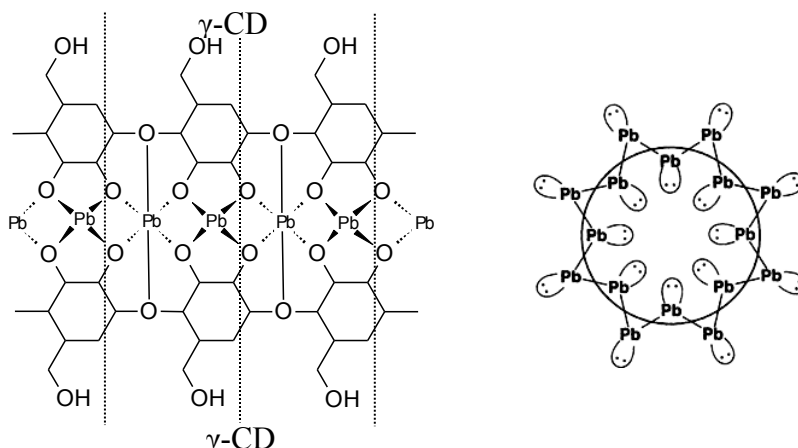


Figure I.3 Vues schématiques du complexe $[\text{Pb}_{16}(\gamma\text{-CDH}_{16})_2]$

Des cristaux bleu foncé ont été obtenus par réaction du nitrate de cuivre et d' α -cyclodextrine dans l'eau en présence LiOH ^{1.11, 1.36}. La diffraction des RX a montré la présence d'un complexe dinucléaire, avec les faces secondaires de deux cyclodextrines reliées par des liaisons de coordination entre O(2), O(3) et un ion métallique. L'expérience montre aussi que les sites de coordination sont alternativement occupés par un ion Cu^{2+} et un ion Li^+ formant ainsi un complexe $[\text{Li}_3(\text{H}_2\text{O})_3\text{Cu}_3(\alpha\text{-CDH}_6)_2]$. Des liaisons hydrogène entre les groupes hydroxy et alkoxy secondaires adjacents, formant un réseau circulaire, ont également été mises en évidence.

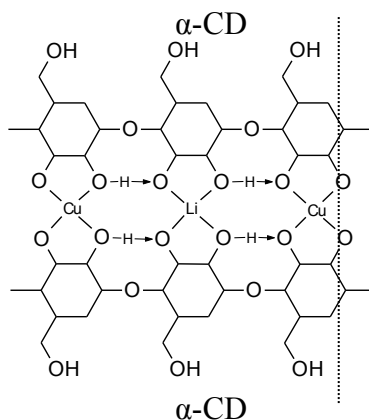


Figure I. 4 Représentation du complexe $[\text{Li}_3(\text{H}_2\text{O})_3\text{Cu}_3(\alpha\text{-CDH}_6)_2]$

Ce type de complexe reste cependant marginal, car il ne conduit pas à des applications

^{1.11} P. Klüfers, H. Piotrowski, J. Uhlendorf; *Chem. Eur. J.*, **1997**, 3, 601.

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

particulières. Un autre type de complexe basé aussi sur les cyclodextrines natives est plus intéressant : dans ce cas, la cavité hydrophobe de la cyclodextrine est mise à contribution. Un complexe d'inclusion entre une cyclodextrine et une molécule pouvant coordonner un ion métallique est à l'origine de l'architecture supramoléculaire. Le [2]rotaxane **2** contenant un dérivé non naturel de la vitamine B₁₂ **1** comme « bouchon » organométallique en est un exemple^{1.12}.

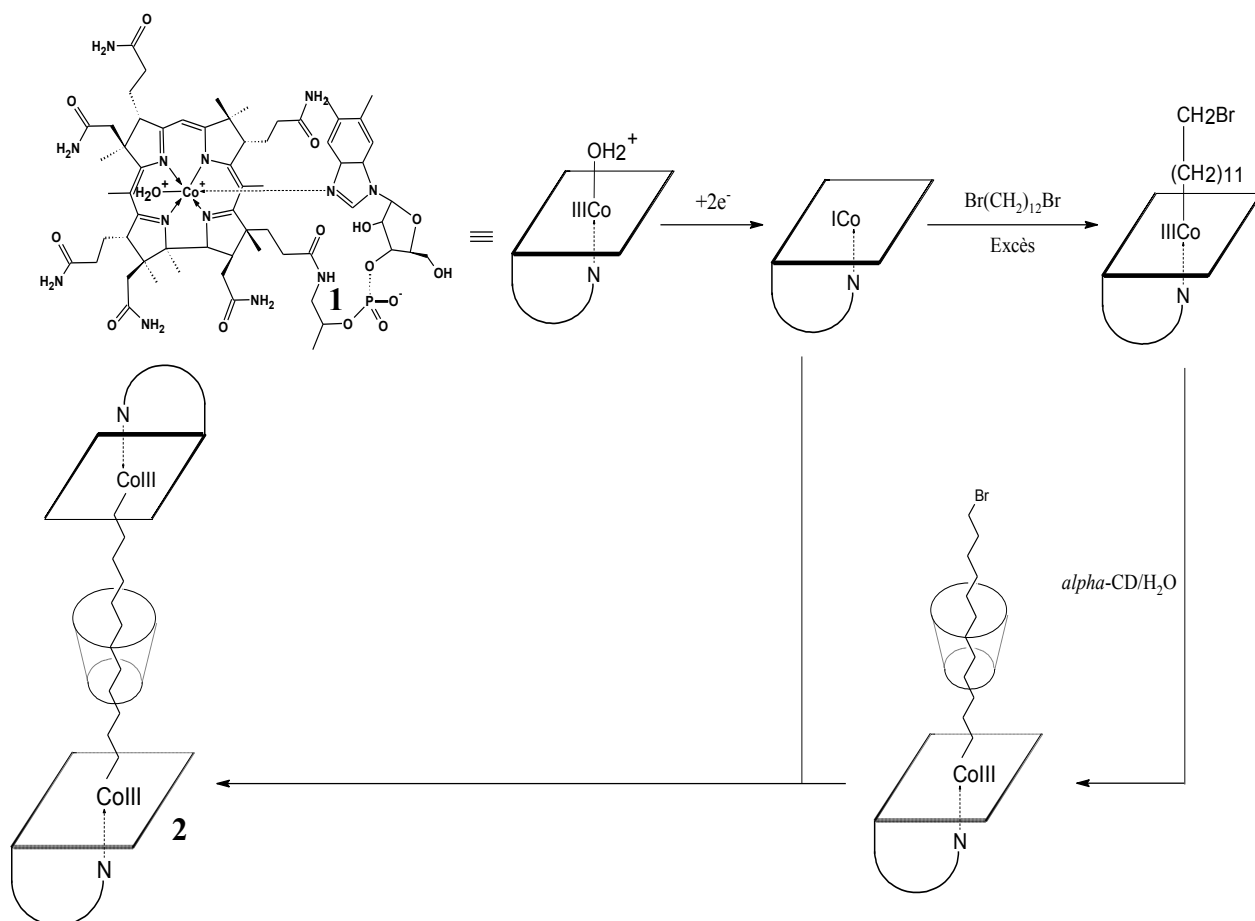


Figure I.5 Synthèse du [2]rotaxane **2**

La majeure partie des publications sur les métallos-cyclodextrines concerne la coordination d'un ion métallique par une cyclodextrine modifiée, conduisant à une espèce binaire. La cyclodextrine peut porter une unité coordinante comme la TM β CDbpy **3**, qui est une mono bipyridyl- β -cyclodextrine perméthylée, (une des positions C(6) est substituée par un groupement O-bipyridyl). En traitant cette β -cyclodextrine mono-substituée par le Re(CO)₅Br, quatre diastéréoisomères **3.1**, **3.2**, **3.3**, **3.4** sont obtenus^{1.13}. Les complexes **3.1** et **3.2** sont des rotamères, tout comme les complexes **3.3** et **3.4**, en inter-conversion par rotation autour de la liaison bipyridyl/cyclodextrine.

^{1.12} R. B. Hannak, G. Färber, R. Konrat, B. Kräutler; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 2313.

^{1.13} R. Deschenaux, M. M. Harding, T. Rush; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 1251.

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

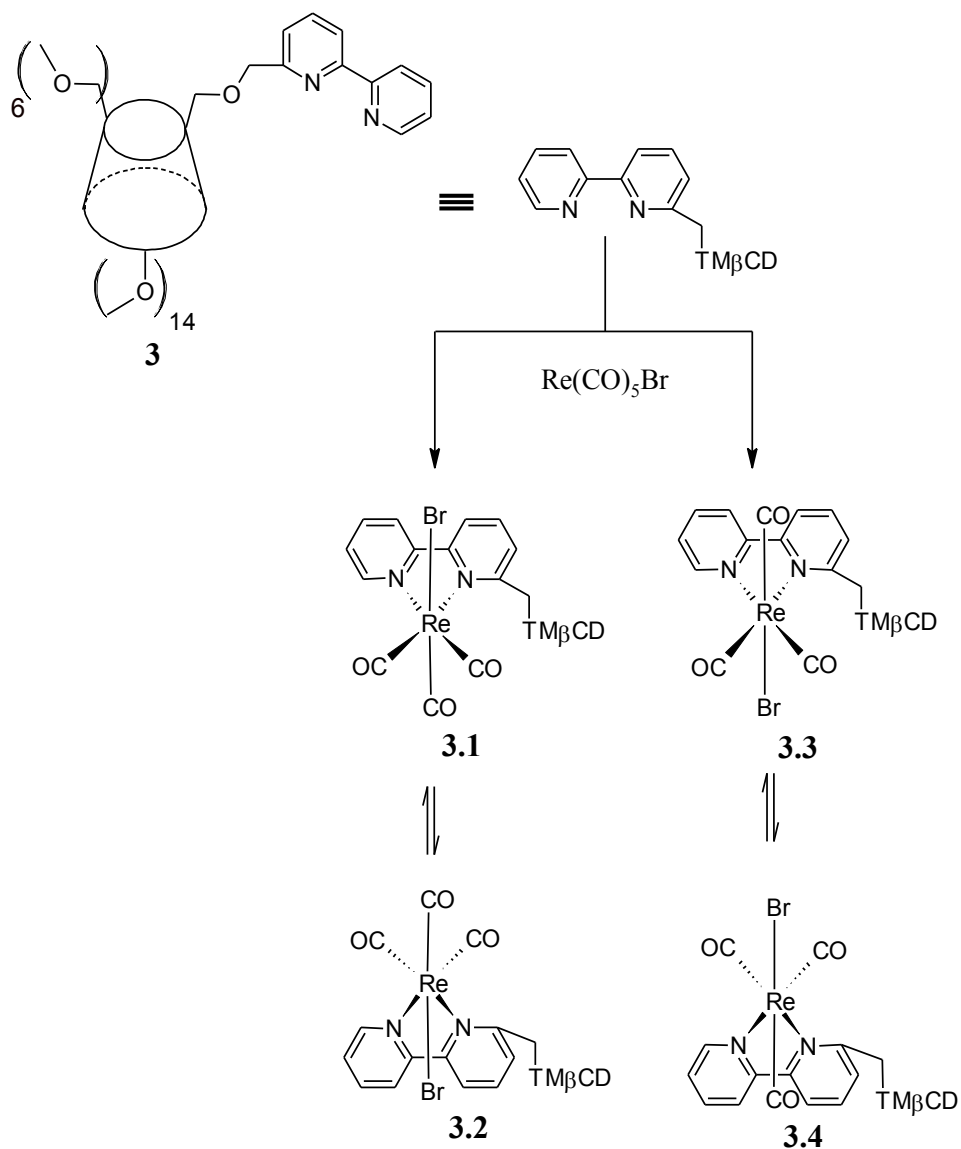


Figure I.6a Complexes de β -cyclodextrine mono-substituée [ReBr(CO)₃(TM β CDbpy)]

L'unité substituant la cyclodextrine peut avoir un point d'ancrage comme dans le cas de la cyclodextrine **3** précédente, mais il peut aussi former un pont au-dessus de la cyclodextrine comme dans les systèmes **4.1**^{II.121} et **4.2**^{II.122} suivants. Ces cyclodextrines peuvent coordonner divers métaux de transition et trouver de nombreuses applications en particulier en catalyse.

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

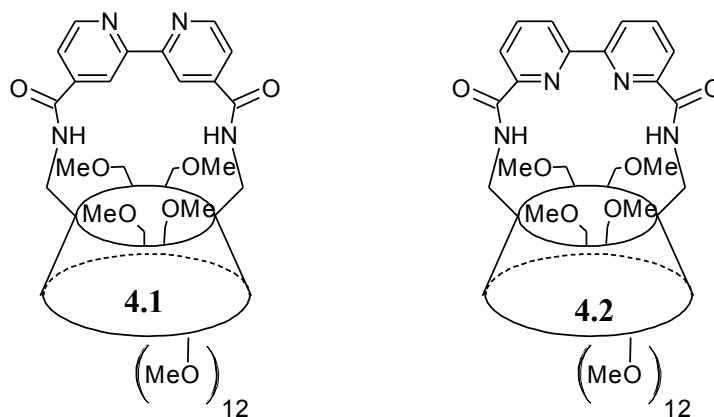


Figure I.6b β -cyclodextrines pontées : récepteurs de cations.

Mais dans de nombreux cas, la cyclodextrine porte plusieurs ligands, comme la 6^A,6^C,6^E-trideoxy-6^A,6^C,6^E-tris(2,3-dihydroxylbenzamido)pentadeca-*o*-méthyl- α CD **5**^{1.13}. La cyclodextrine dans cet exemple joue le rôle de base organisatrice et mime ainsi les sidérophores naturels tels que l'entérobactine, la parabactine ou l'agrobactine lorsqu'un ion Fe³⁺ ou Al³⁺ est coordonné aux groupements catéchols.

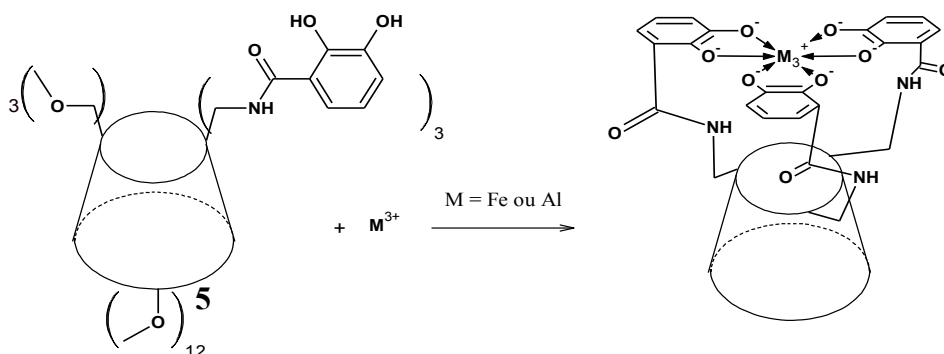


Figure I.7 Métallo-cyclodextrine multifonctionnalisée analogue de sidérophore

Une molécule hôte peut être complexée dans la cavité de la cyclodextrine et peut aussi compléter la sphère de coordination d'un ion métallique donnant ainsi un complexe ternaire. Les mono-6A-aminopropylamino et mono-6A-aminoéthylaminoéthylamino β -cyclodextrines sont deux exemples de cyclodextrines modifiées formant des complexes ternaires avec l'anion tryptophane^{1.14, 1.15, 1.16}. La figure I.8 montre les différents équilibres obtenus avec la mono-6A-aminopropylamino β -cyclodextrine **6**. Le complexe [(**6**)Ni]²⁺ a montré l'existence d'une discrimination chirale en faveur de l'anion tryptophane (*S*)-Trp⁻, avec une affinité 10 fois plus grande pour le tryptophane (*S*)-Trp⁻ que pour le tryptophane (*R*)-Trp⁻.

^{1.13} A.W. Coleman, C.-C. Ling, M. Miocque; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1992**, 31, 1381.

^{1.14} S. E. Brown, J. H. Coastes, C. J. Easton, S. F. Lincoln; *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, **1994**, 90, 739.

^{1.15} C. A. Haskard, C. J. Easton, B. L. May, S. F. Lincoln; *Inorg. Chem.*, **1996**, 35, 1059.

^{1.16} C. A. Haskard, C. J. Easton, B. L. May, S. F. Lincoln; *Inorg. Chem.*, **1996**, 35, 1059.

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

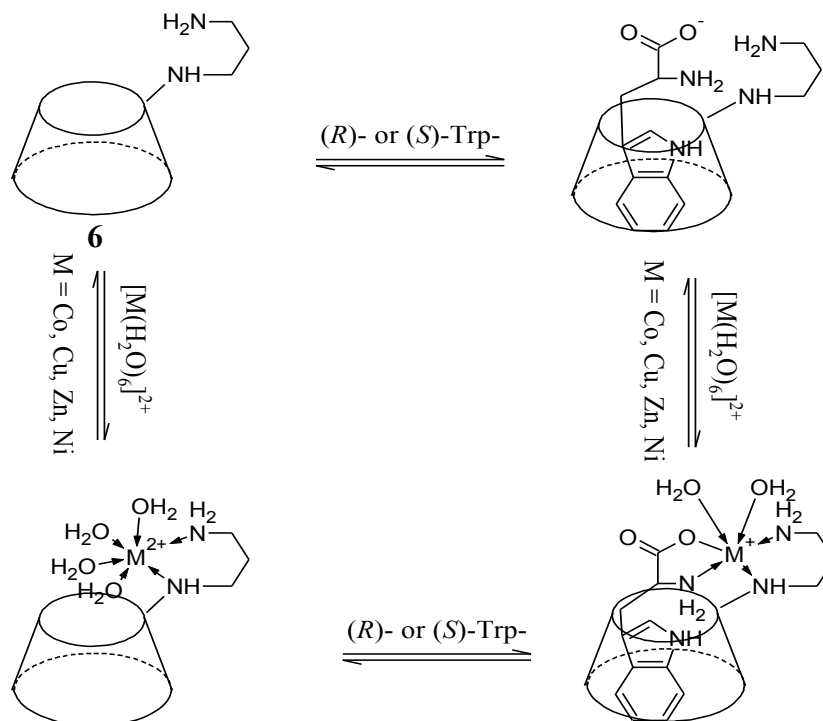


Figure I.8 Complexes ternaires de β -cyclodextrine **6**.

Les principaux facteurs influençant la stabilité de tels composés ternaires sont ^{1.17}:

- les interactions hydrophobes entre l'hôte et la cavité de la cyclodextrine
- la coordination de l'hôte au centre métallique
- l'interaction entre le centre chiral de l'hôte et la chiralité de la cyclodextrine

II.2 LES CATALYSEURS BIOMIMÉTIQUES

Les champs d'application de tels systèmes supramoléculaires seront essentiellement la catalyse ou la purification énantiosélective (discrimination chirale), etc... Dans ce type d'application, la cavité hydrophobe de la cyclodextrine sert de réceptacle à une molécule hydrophobe, rapprochant ainsi la molécule du centre métallique, permettant à celui-ci de venir jouer son rôle de catalyseur. Précédemment nous avons vu des cyclodextrines modifiées sur la face primaire, mais il peut être envisagé de lier le ligand à la face secondaire de la cyclodextrine, comme la mono-3A-(1,4,7,10-téré-azadocec-1-yl)- β -cyclodextrine **7**. Cette cyclodextrine, impliquée dans un complexe ternaire avec le 4-nitrophényl acétate et l'ion Co^{III} , a montré une accélération ($\times 500$) de la vitesse d'hydrolyse de l'hôte ^{1.18}, alors que son homologue modifié sur la face primaire, la mono-6A-(1,4,7,10-téré-azadocec-1-yl)- β -cyclodextrine **8**, a montré dans les mêmes conditions une multiplication par 1000 de la vitesse d'hydrolyse ^{1.19}.

^{1.17} C. J. Easton, S. F. Lincoln; *Modified Cyclodextrins*, Imperial College Press, **1999**, 139

^{1.18} E. U. Akkaya, A. W. Czarnik; *J. Phys. Org. Chem.*, **1992**, 5, 540.

^{1.19} E. U. Akkaya, A. W. Czarnik; *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 1075.

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

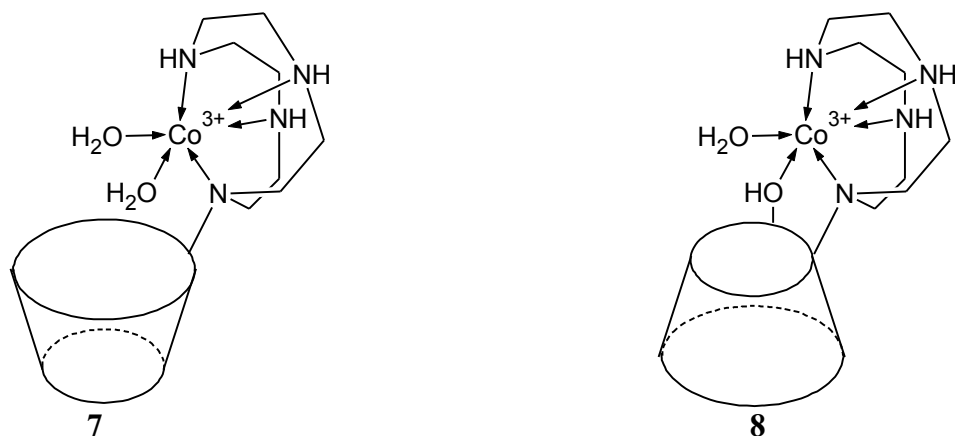


Figure I.9 Métallo-cyclodextrines 7, 8

Les exemples que nous avons abordés jusqu'à présent concernaient exclusivement des métallo-cyclodextrines ne comportant qu'une cyclodextrine, mais il existe des systèmes métallo-supramoléculaires avec plusieurs cyclodextrines, comme le dimère de β -cyclodextrine **9**, où deux cyclodextrines sont reliées par un groupement métallo-bipyridyle, système étudié par *Breslow et al.*^{1.20, 1.21, 1.22}. Ce dimère en présence de métal 2^+ permet une hydrolyse d'ester, suivant le mécanisme présenté sur la figure I.10. La déprotonation d'une molécule d'eau coordonnée au centre métallique, produit un ligand hydroxo nucléophile (Complexe de type Michaelis), qui va venir attaquer le carbonyle de l'ester qui est coordonné au centre métallique. Les auteurs ont pu démontrer que le complexe du Cu^{II} avait un meilleur pouvoir catalytique, comparé aux complexes de Zn^{II} et de Ni^{II} .

Les auteurs ont démontré que le dimère **9** pouvait aussi complexer le lanthane au niveau de son unité bipyridine et permettre ainsi l'hydrolyse catalytique du bis(4-nitrophényl)-phosphate en 4-nitrophéolate et phosphate. L'addition du ligand 2-pyridinecarbaldéhyde oxime à la $[\text{Zn}(\mathbf{9})]^{2+}$ améliore encore l'efficacité catalytique de la molécule. Un mécanisme similaire passant par un intermédiaire quaternaire proposé par les auteurs est présenté figure I.11.

^{1.20} R. Breslow, S. D. Dong; *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1997.

^{1.21} R. Breslow, B. Zhang; *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 5882.

^{1.22} B. Zhang, R. Breslow; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 5854.

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

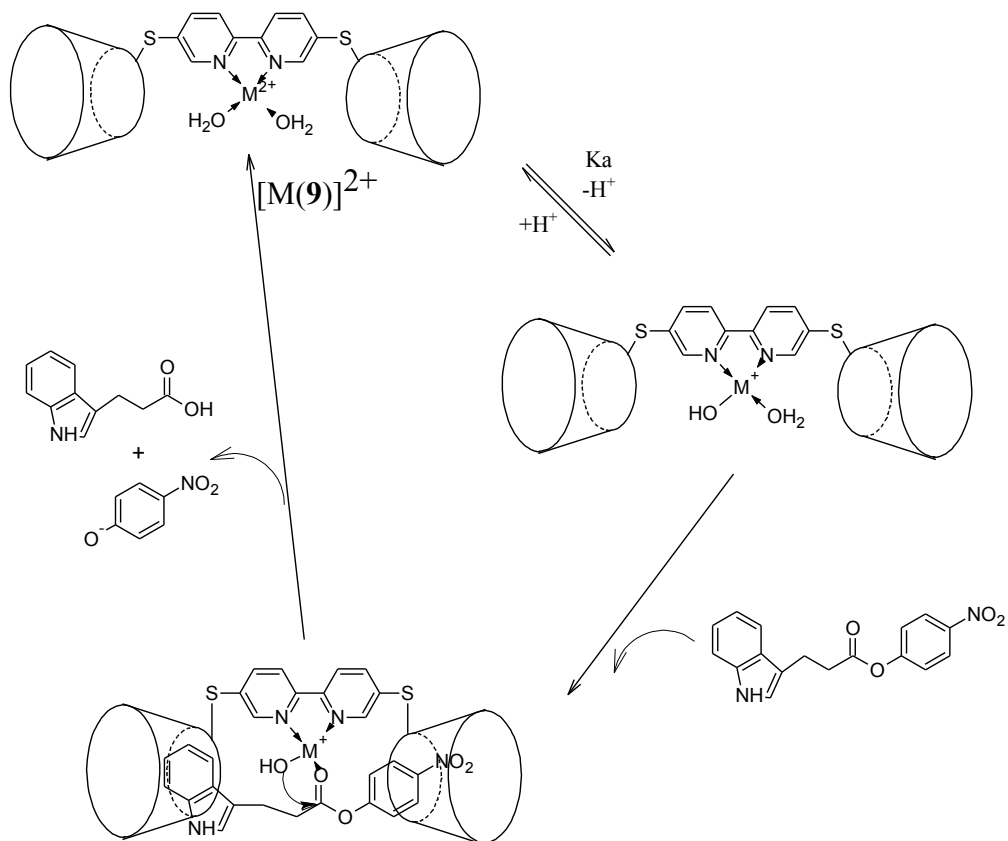


Figure I.10 Mécanisme d'hydrolyse d'un ester par le $[M(9)]^{2+}$

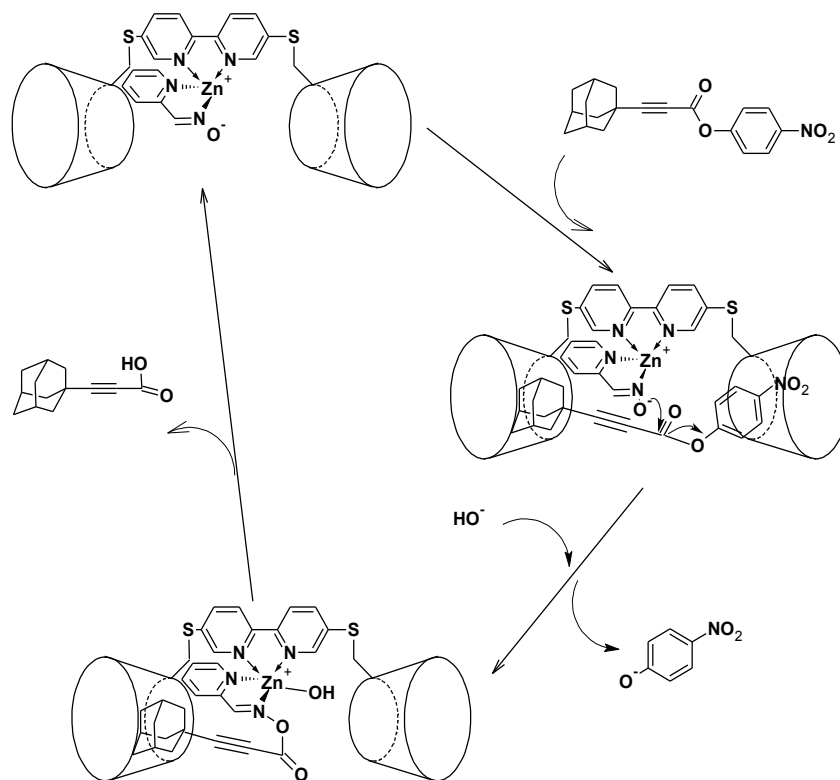


Figure I.11 Complexe quaternaire du dimère de β -cyclodextrine **9**

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

Afin d'obtenir un catalyseur d'oxydation sélectif, la métallo-porphyrine **10** substituée par quatre β -cyclodextrines a été synthétisée^{1.23}. Il a été démontré que le complexe du Mn^{III} était un catalyseur d'époxydation sélectif de l'oléfine **11**. Les études ont montré que l'oléfine était incluse dans deux cavités cyclodextrines non adjacentes, positionnant ainsi le substrat à proximité du centre catalytique, comme le montre la figure I.12. Le mécanisme d'oxydation de ce mime de l'enzyme cytochrome P-450 est le suivant : la métallo-porphyrine accepte un oxygène venant de l'iodosobenzène, puis transfère celui-ci au substrat (figure I.12). Cette même porphyrine peut être utilisée dans les mêmes conditions pour hydroxyliser de manière catalytique le dihydrostilbène avec un « turnover » de 650 (figure I.13)^{1.24}. Les résultats les plus intéressants ont été obtenus avec l'Androstanediol, dans lequel le carbone 6 du stéroïde peut être ainsi hydroxylé de manière régio- et stéréosélective avec un « turnover » de 3-4, après protection des groupements hydroxyles (figure I.13)^{1.24}.

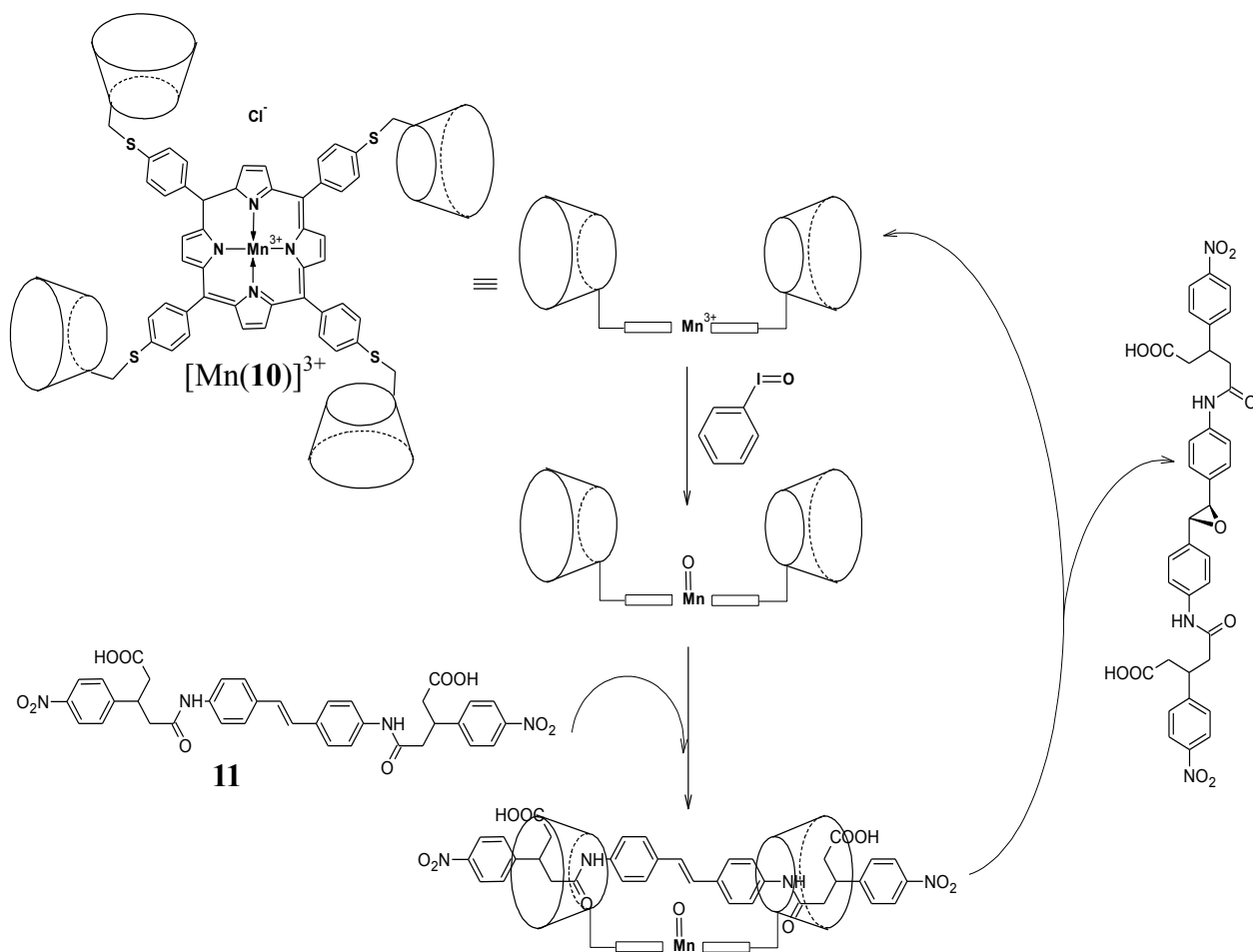


Figure I.12 Epoxydation sélective d'oléfine par le système polycyclodextrine **10**

^{1.23} R. Breslow, X. Zhang, R. Xu, M. Maletic, R. Merger; *J Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 11678.

^{1.24} R. Breslow, X. Zhang, Y. Huang; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 4535.

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

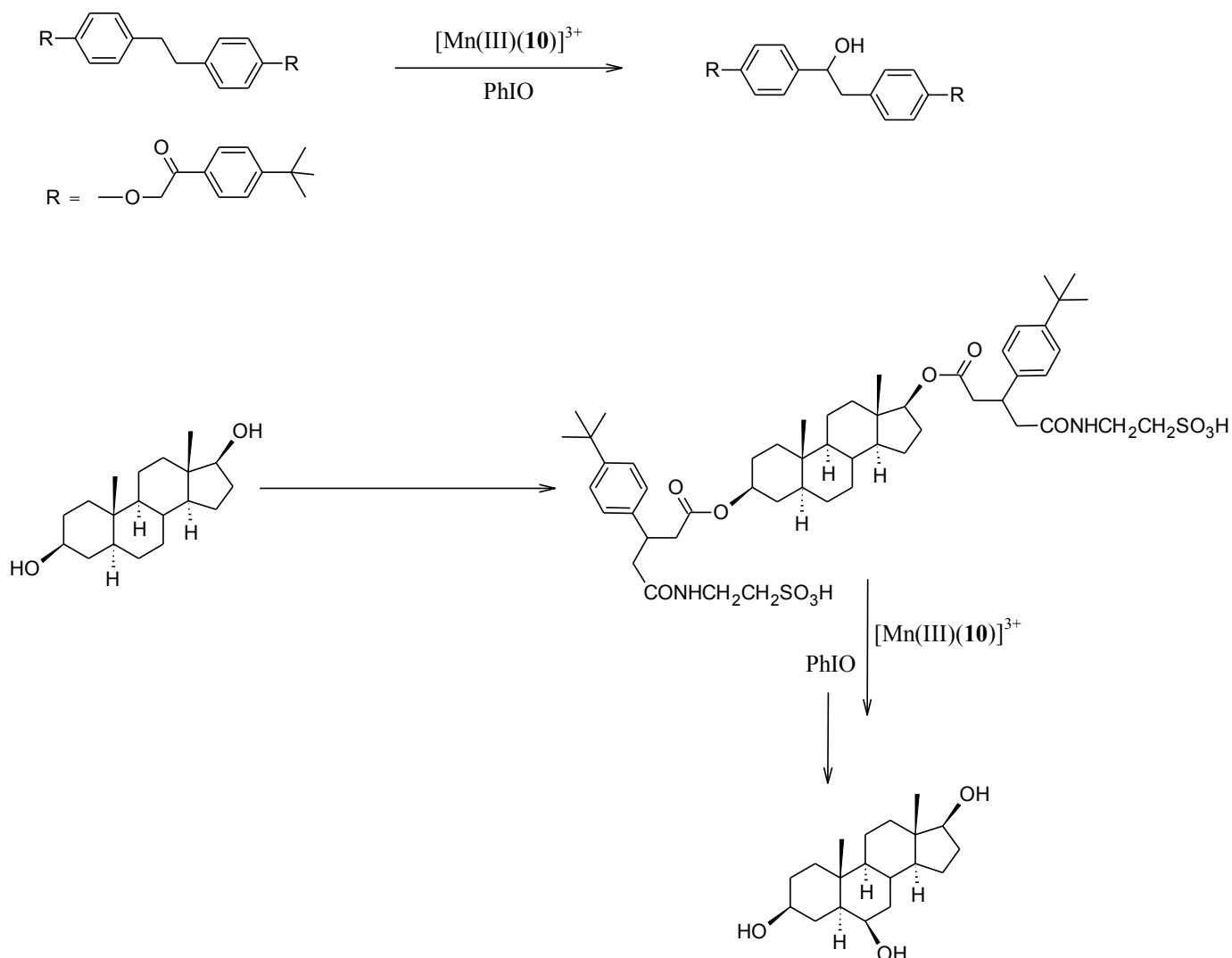


Figure I.13 Hydroxylation catalytique de différents substrats

Les cyclodextrines **12a-b**, complexant le Fe^{III} sont des mimes, de symétrie C_3 , du ferrichrome. Ces systèmes ont également été synthétisés afin d'étudier les mécanismes de formation d'hélices chez les complexes tripodaux de Fe^{III} ^{1.25}. Des études spectroscopiques ont été menées sur les complexes de Fe^{III} afin de comprendre les facteurs induisant l'hélicité des métallo-cyclodextrines.

^{1.25} T. Masuda, J.-I. Hayashi, S. Tamagaki; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **2000**, 2, 161.

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

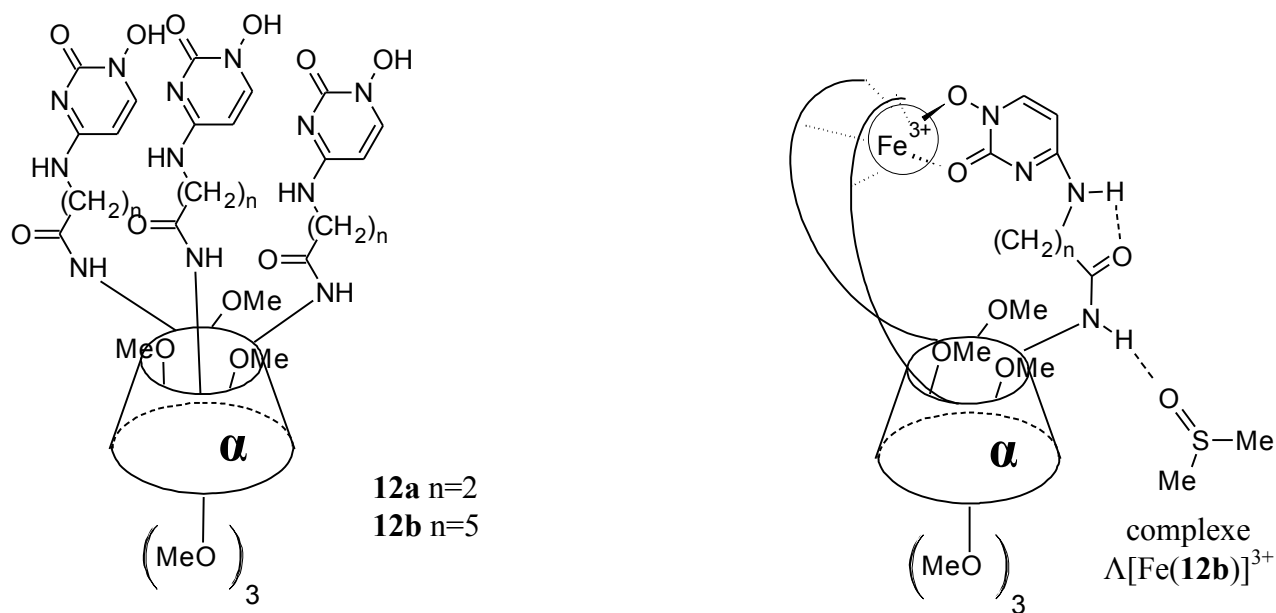


Figure I.15 Métallo-cyclodextrines mimes du ferrichrome

Nous avons présenté ici les différents types systèmes métallo-cyclodextrines connus dans la littérature. Mais ces systèmes originaux ne sont pas synthétisés pour leur simple beauté architecturale. Nous avons vu dans les exemples présentés, que les systèmes métallo-cyclodextrines, pouvaient être utilisés en catalyse bio-inspirée.

La polyamine aliphatique **6** a été utilisée en 2002 comme métalloprotéase^{1.26}. *Simpson* et al. ont publié des travaux démontrant le pouvoir catalytique du complexe $[\text{Cu}(\mathbf{6})]$ pour l'hydrolyse du diméthylphosphate. Ce complexe de cuivre ainsi que la mono-6A-aminoéthylamnio β -cyclodextrine ont permis de multiplier par 70 000 à 95 000 fois la vitesse d'hydrolyse effectuée en absence de cuivre.

Le dimère de β -cyclodextrine **13** possédant au moins un site de coordination lié de façon covalente aux cavités hydrophobes par des bras espaceurs modulables, a été synthétisé au laboratoire en 1996^{1.27}. Le complexe de Cu^{II} a montré une activité estérasique. La vitesse d'hydrolyse d'un phosphodiester dans ce système est $8,3 \times 10^6$ supérieure à la réaction non catalysée^{1.28}. Une telle augmentation de la vitesse de réaction s'expliquerait par le repliement des bras espaceurs, localisant le substrat au plus proche du site catalytique.

^{1.26} L. Barr, C. J. Easton, K. Lee, S. F. Lincoln, J. S. Simpson; *Tet. Lett.*, **2002**, 43, 7797.

^{1.27} F. Sallas, J. Kovács, I. Pintér, L. Jicsinszky, A. Marsura; *Tet. Lett.*, **1996**, 37, 4011

^{1.28} F. Sallas, A. Marsura, I. Pintér, J. Kovács, L. Jicsinszky; *Helv. Chim. Acta.*, **1998**, 81, 632

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

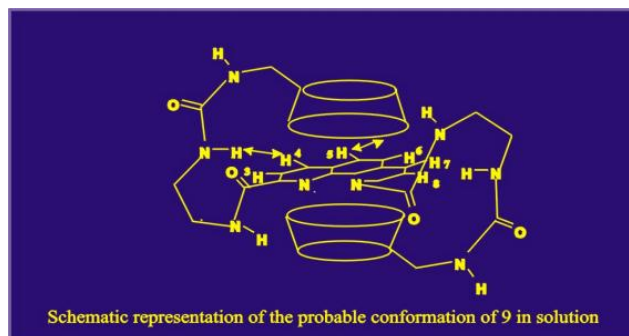
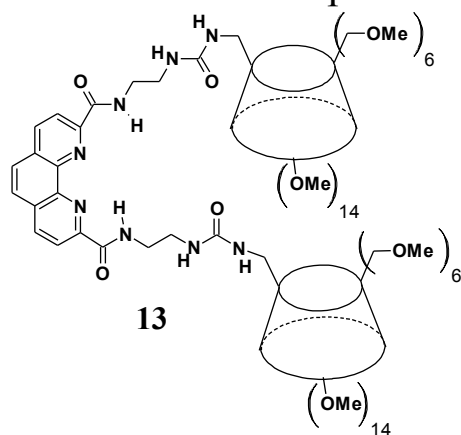


Figure I.16 Dimère de cyclodextrine à activité estérasique

Le complexe **14**, composé d'un dimère de cyclodextrine et de deux acides de Lewis actifs, est un mime de phosphodiesterase, permet l'hydrolyse de la dinitrophénylphosphate et la transestérification de l'Hydroxopropyl-nitrophénylphosphate^{1.29}. Ce complexe de zinc augmente la vitesse d'hydrolyse d'un rapport $2,0 \times 10^6$ par rapport à la réaction non catalysée et la transestérification de $1,6 \times 10^5$ par rapport à la réaction non catalysée. Les complexes ainsi que les mécanismes mis en jeu sont présentés sur la figure I.17 suivante.

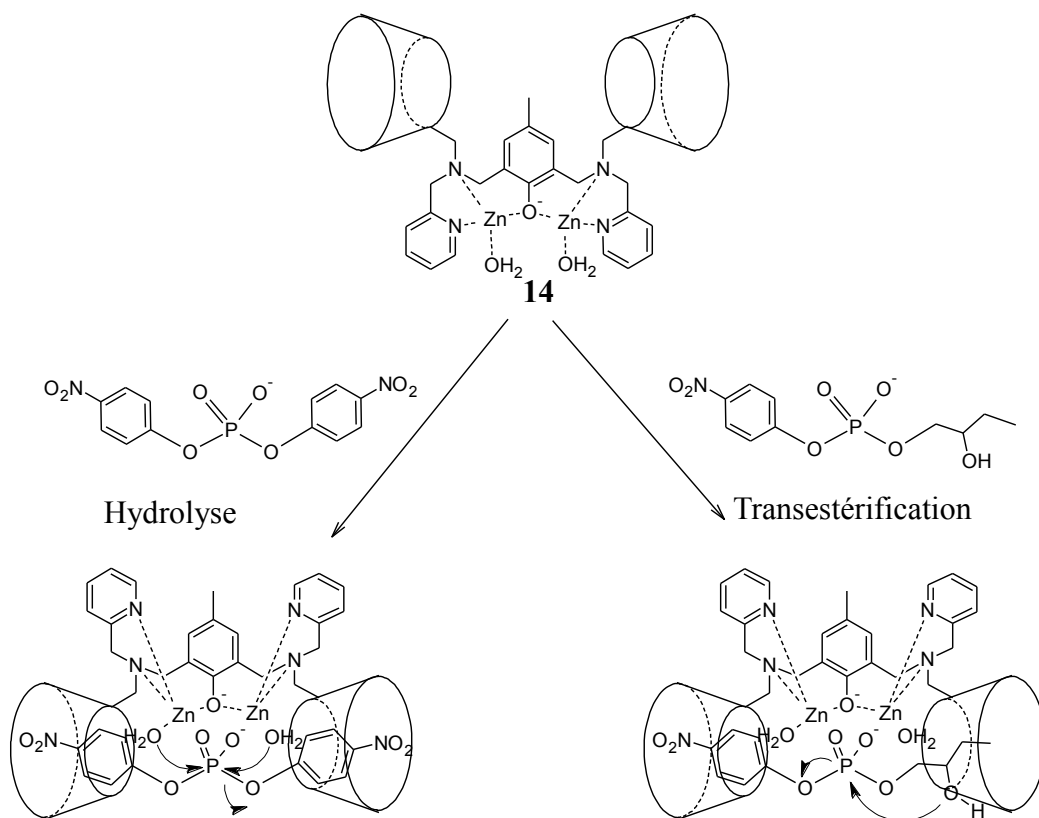


Figure I.16 Complexe de Zinc **14** et ses mécanismes d'hydrolyse et de transestérification

^{1.29} M. Zhao, L. Zhang, H.-Y. Chen, H.-L. Wang, L.-N. Ji, Z.-W. Mao; *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 6497.

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

Le Cytochrome P450 est une peroxydase ; il est supposé que la porphyrine hydroperoxyferrique ($\text{PFe}^{\text{III}}-\text{OOH}$) est le précurseur de l'oxoferryl porphyrine ($\text{PFe}^{\text{IV}}=\text{O}$) qui est l'espèce réactive et qui va permettre l'oxydation catalytique par l'enzyme^{1.30}. Le dimère de β -cyclodextrines perméthylées reliées en position 3 par une pyridine (**15**) forme un complexe stable avec la 5,10,15,20-tetrakis(4-sulfonatophenyle)porphyrinatoferrique. Une fois la porphyrinatoferrique activée, le dimère de β -cyclodextrines vient stabiliser l'espèce réactive et permettre ainsi l'obtention d'un mime du cytochrome P450 stable^{1.31}.

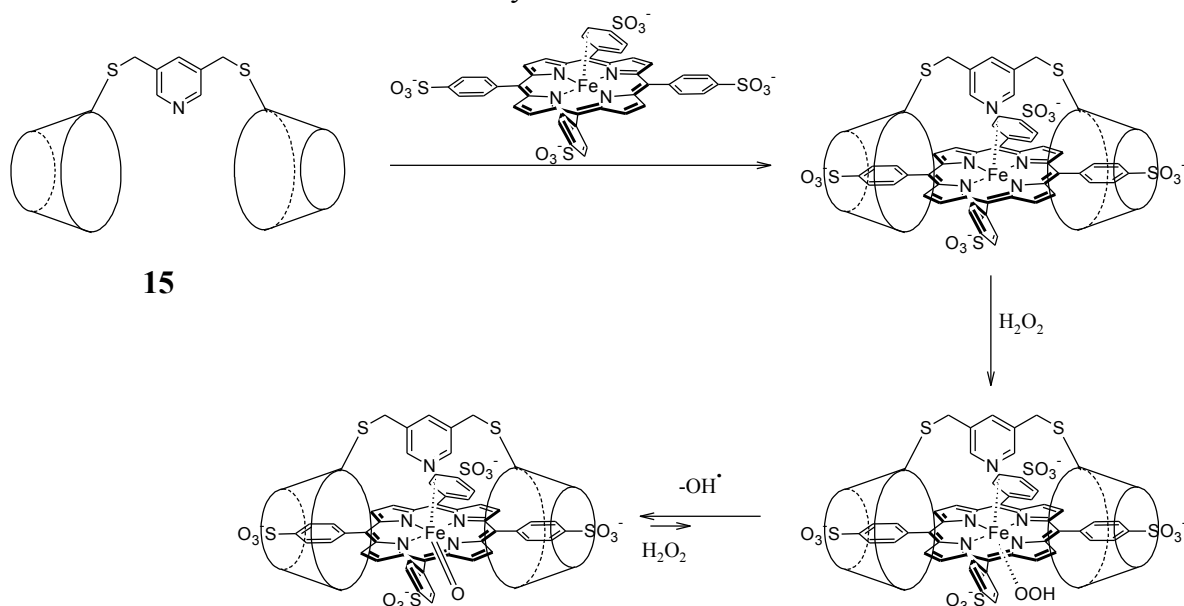


Figure I.17 Dimère de cyclodextrines mime du cytochrome P450.

Nous avons présenté ici des catalyseurs bio-inspirés, mimes d'enzymes. Mais depuis l'émergence de la « chimie verte » de nombreuses équipes se sont tournées vers le développement de catalyseurs pour la chimie. Nous allons maintenant exposer quelques travaux récents, présentant ces systèmes, ainsi que d'autres champs d'applications des métallos-cyclodextrines.

II.3 AUTRES APPLICATIONS DES METALLO-CYCLODEXTRINES

II.3.1 Les catalyseurs

En 2009, la première photodimérisation énantiosélective catalysée par un système métallosupramoléculaire est présentée^{1.32}. Sa structure est une γ -cyclodextrine monosubstituée par du *N,N*-diéthyl-1,2-éthanediamine **16**. Lorsque cette cyclodextrine modifiée complexe un ion Cu^{II} , elle peut servir de réacteur de photo-dimérisation de l'acide 2-anthracénecarboxylique. Deux

^{1.30} I. G. Denisov, T. M. Makris, S. G. Sligar, I. Schlichting; *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 2253.

^{1.31} H. Kitagishi, M. Tamki, T. Ueda, S. Hirota, T. Ohta, T. Naruta, K. Kano; *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 16730

^{1.32} C. Ke, C. Yang, T. Mori, T. Wada, Y. Liu, Y. Inoue; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 6675.

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

molécules viennent s'inclure dans la cavité hydrophobe du complexe de cuivre, après une heure d'irradiation supérieure à 320 nm dans le méthanol à -55°C. Le produit obtenu est le dimère *anti*-HH **17** avec un rendement de 51-52% et un excès énantiomérique de 64-70%.

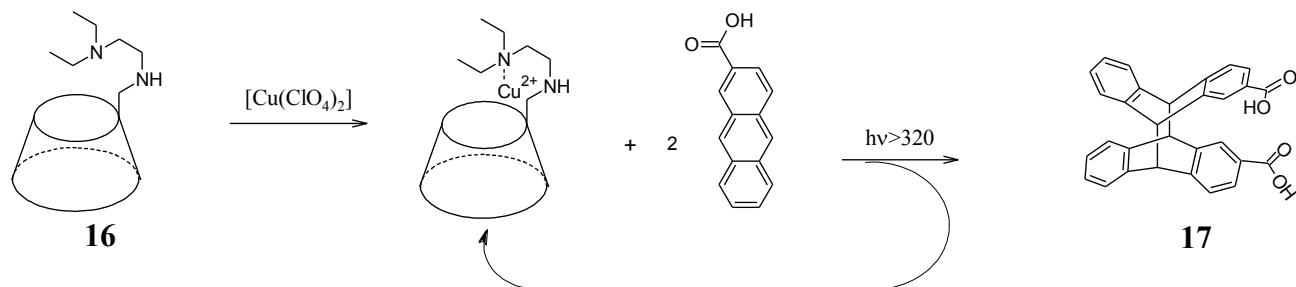


Figure I.18 Photodimérisation de l'acide 2-anthracénecarboxylique

Lorsqu'une solution de mono-métallocényl-1,2,3-triazolyl- β -cyclodextrine **18** et de K_2PdCl_4 est traitée par NaBH_4 , il est possible d'obtenir des nanoparticules de palladium^{1.33}. Ces nanoparticules sont ensuite utilisées avec succès pour le couplage pallado-catalysé de Suzuki-Myura.

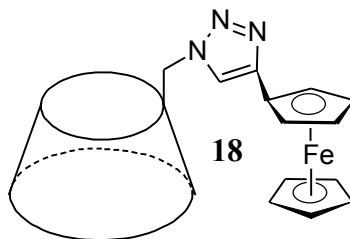


Figure I.19 Mono-métallocényl-1,2,3-triazolyl- β -cyclodextrine **18**

II.3.2 Capteurs photochimiques

Depuis plusieurs années les métallo-cyclodextrines ont été développées dans une optique de dispositif photo-actif appliqué à la détection. Deux revues de 2005^{1.34} et 2008^{1.35} font l'état de l'art dans ce domaine. Les cas les plus simples servent à la détection d'ions métalliques comme la β -cyclodextrine **19** modifiée par le dansyle (groupement fluorescent). La présence de cuivre dans le milieu va faire sortir le groupement dansyle de la cavité hydrophobe et ainsi diminuer la fluorescence de la molécule^{1.36}. Cet effet de « quenching » de la fluorescence, plus important pour le Cu^{II} que pour le Co^{II} , Ni^{II} , Zn^{II} , Fe^{II} , permet de supposer que la cyclodextrine **19** peut servir à la détection sélective du cuivre.

^{1.33} A. K. Diallo, S. Menuel, E. Monflier, J. Ruiz, D. Astruc; *Tet. Lett.*, **2010**, 51, 4617.

^{1.34} J. M. Haider, Z. Pikramenou; *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, 34, 120.

^{1.35} T. Ogoshi, A. Harada; *Sensors*, **2008**, 8, 4961.

^{1.36} R. Corradini, A. Dossena, G. Galaverna, R. Marchelli, A. Panagia, G. Sartor; *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 6283.

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

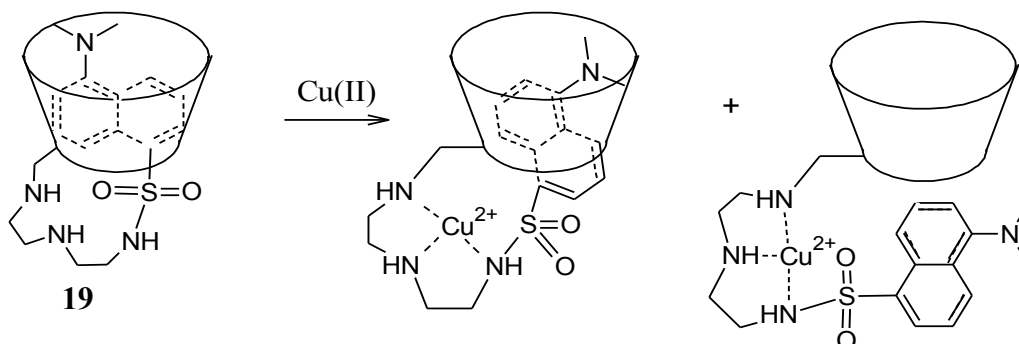


Figure I.20 Cyclodextrine pour la détection de cuivre(II)

Le même type de système dansyl-cyclodextrine cuivrique peut être utilisé en fluorescence pour la détection d'acide aminé. Le bras espaceur entre le dansyle et la cyclodextrine a été modifié de façon à avoir un carbone chiral permettant ainsi la reconnaissance énantiosélective. Le complexe de cuivre de l'isomère *S* de la β -cyclodextrine **20** est particulièrement adapté pour la détection de la *D*-proline^{1.37}. La *D*-proline va venir capter le cuivre du complexe, le dansyle va alors rentrer dans la cavité de la cyclodextrine, et on aura apparition d'une fluorescence. La présence de *D*-proline dans le milieu peut être ainsi détectée.

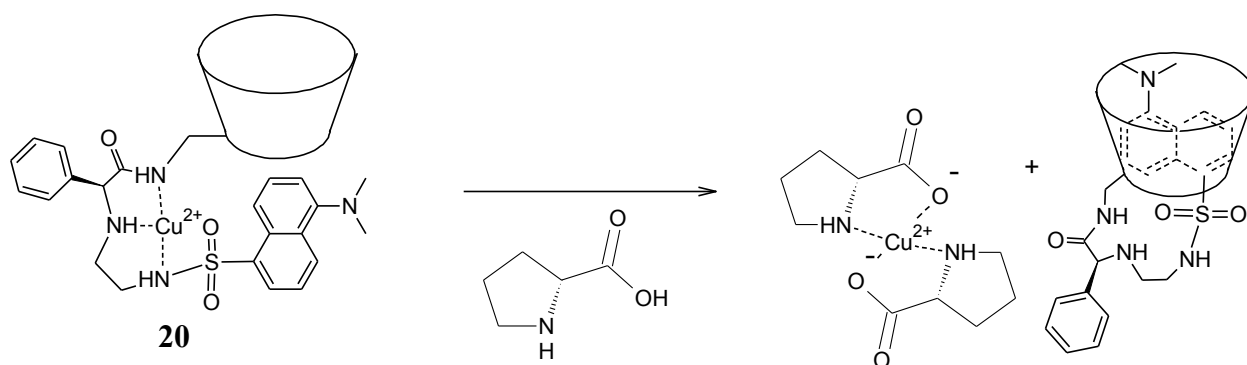


Figure I.21 Détection de la *D*-proline par la β -cyclodextrine **20**

Pour la détection de petites molécules, la stratégie la plus souvent utilisée implique la reconnaissance de la molécule par la cavité de la cyclodextrine. Pour cela une des faces de la cyclodextrine est modifiée par un ligand, liée à un centre métallique photo-actif, capable de réagir à la présence d'un invité dans la cavité. Le mécanisme de détection est basé sur le processus Absorption-Transfert d'Énergie-Émission (A-TE-E) : l'invité va absorber un rayonnement, passant ainsi dans un état excité ; cette énergie va être transférée par l'hôte jusqu'au centre métallique qui va alors émettre un rayonnement lumineux. Ce mécanisme représenté schématiquement sur la figure I.22, a été identifié par spectroscopie de fluorescence et d'absorption UV-visible résolu en temps^{1.38}.

^{1.37} S. Pagliari, R. Corradini, G. Galaverna, S. Sforza, A. Dossena, M. Montali, L. Prodi, N. Zaccheroni, R. Marchelli; *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 2749.

^{1.38} C. M. Rudzinski, D. S. Engestson, W. K. Hartmann, D. G. Nocera; *J. AM. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 7414.

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

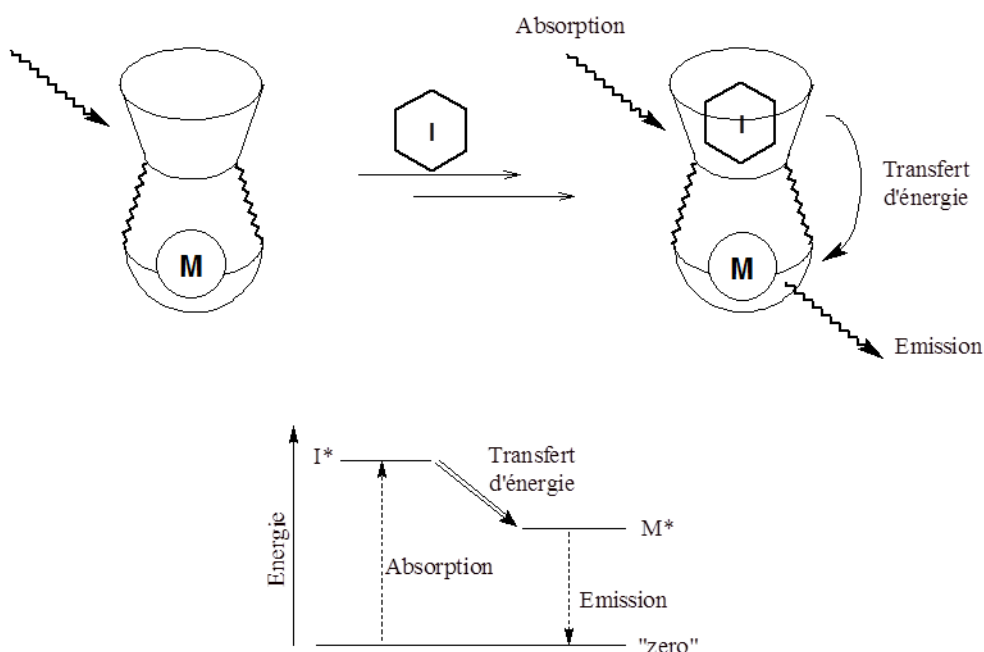


Figure I.22 Mécanisme A-TE-E

Pour la conception des systèmes supramoléculaires sensibles à la lumière à base de récepteurs cyclodextrines, plusieurs paramètres doivent être pris en compte : (i) les propriétés photo-physiques du métal, telles que la durée de fluorescence et la communication électronique, (ii) les mécanismes photo-physiques pour le déclenchement « on » ou « off » du signal, (iii) la distance entre la cavité et le métal photo-actif, (iv) la constante d'association de l'invité pour être détecté par la cavité cyclodextrine. Ce processus photochimique par transfert d'énergie peut être utilisé pour la détection d'hydrocarbures aromatiques toxiques dans l'eau. Les travaux de *Pikramenou*^{1.39} et *Nocera*^{1.40} utilisent des complexes [lanthanide : β -cyclodextrine modifiée] pour ce type de détection. Le complexe de Terbium obtenu avec la β -cyclodextrine **23** est particulièrement sensible aux traces de bisphénylène dans l'eau (quelques ppm). Le développement de telles molécules et de la technique ont permis de concevoir un système microfluidique, à partir du complexe [Tb(**23**)], pour la détection dans l'eau du biphényle^{1.41}.

^{1.39} Z. Pikramenou, J. A. Yu, R.B. Lessard, P. A. Wong, D. G. Nocera; *J. Phys. Chem. A*, **1998**, 102, 7442.

^{1.40} M. A. Mortellaro, D. G. Nocera; *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 7414.

^{1.41} C. M. Rudzinski, A. M. Young, D. G. Nocera; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 1723.

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

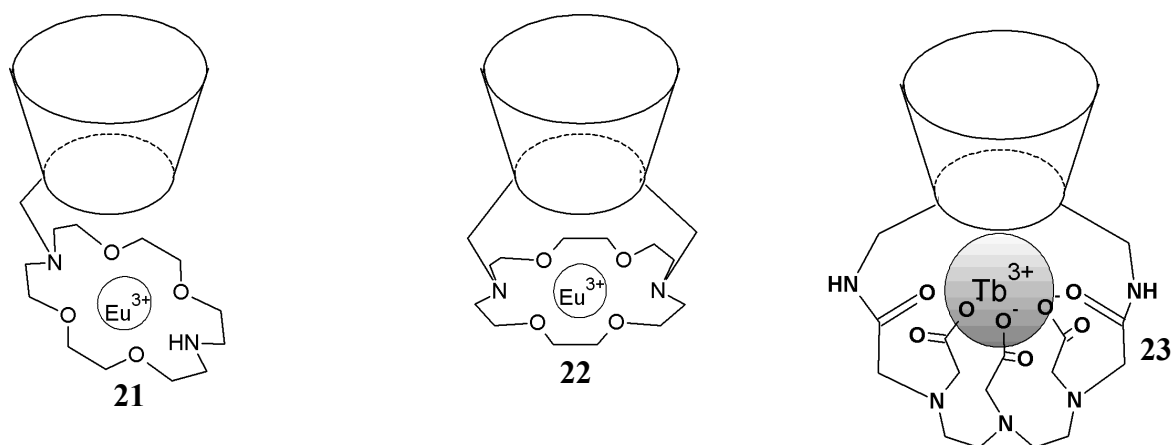


Figure I.23 Complexes de terres rares pour la détection de petites molécules

Notre laboratoire a également synthétisé des cyclodextrines pouvant complexer les ions lanthanides^{1.42,1.43,1.44}. Un processus de transmission d'énergie par effet A-TE-E a pu être mis en évidence pour les complexes **24** et **25**. En effet une irradiation aux longueurs d'onde d'absorption des ligands (295 et 292 nm) entraîne une émission structurée de l'euprimum et du terbium ($^5D_0 \rightarrow ^7F_j$ ($j=1, 2, 3, 4$)). Pour le complexe **24** la durée de vie τ est de 0,66 ms dans le MeOH et de 3,03 ms dans D₂O. Une durée de vie de 0,44ms est mesurée pour le complexe **25** dans le MeOH. Nous avons pu d'ailleurs remarquer que le remplacement du terbium par l'euprimum dans le complexe **25** entraîne une augmentation de l'intensité de la transition $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$. Cette augmentation traduit l'existence d'une dissymétrie moléculaire propre du complexe, ainsi que la présence de molécules de solvant autour du centre métallique.

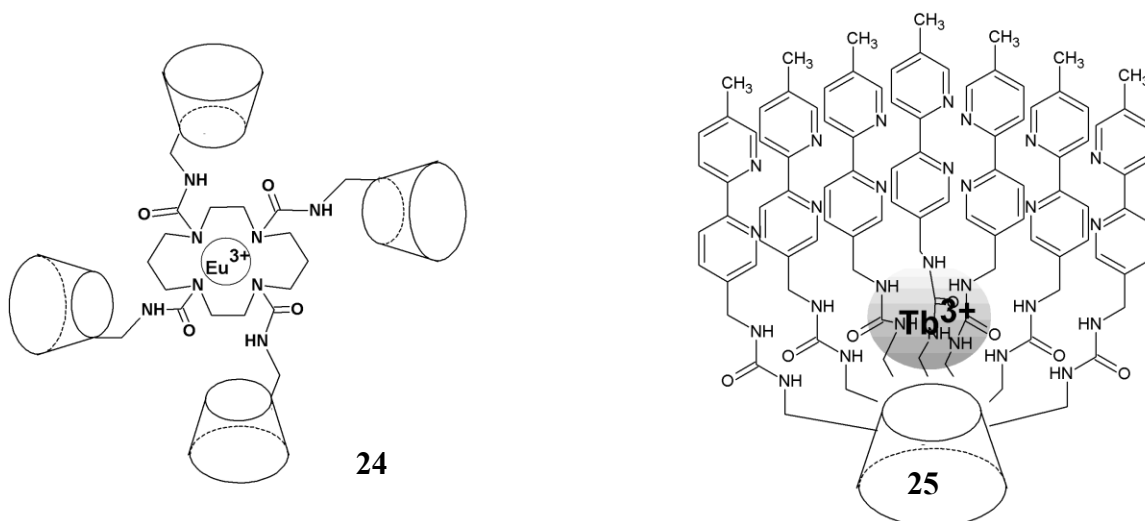


Figure I.24 Complexes de lanthanides synthétisés au laboratoire

^{1.42} F. Charbonnier, T. Humbert, A. Marsura; *Tet. Lett.*, **1998**, 31, 3481.

^{1.43} F. Charbonnier, T. Humbert, A. Marsura; *Tet. Lett.*, **1999**, 40, 4047.

^{1.44} F. Charbonnier, *PhD. Thesis*, Nancy-Université, France, **1999**.

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

Les métaux de transition tels que le Ru^{III} et l' Os^{III} peuvent aussi être utilisés pour la détection de petites molécules par un mécanisme A-TE-E. Les complexes de Ru^{III} formés à partir de terpyridyle et bipyridyle **26**^{I.45}, **27**^{I.46}, **28**^{I.47}, ont été préparés par *Pikramenou* et al. pour la détection de quinones : la benzoquinone et deux dérivés de l'antraquinone. L'ajout de quinone entraîne une diminution de l'émission du complexe Ru^{III} de 40 % avec l'antraquinone sulfonate, de 20% avec l'antraquinone carbonate et de 25 % avec la benzoquinone^{I.46}. Cette diminution est due à un transfert d'électrons intramoléculaire entre le Ru^{III} et la quinone incluse dans la cavité hydrophobe de la cyclodextrine. La sensibilité des systèmes augmentant avec le nombre de cavités cyclodextrines, le complexe **28** est plus sensible que le **27** lui-même plus sensible que le **26**.

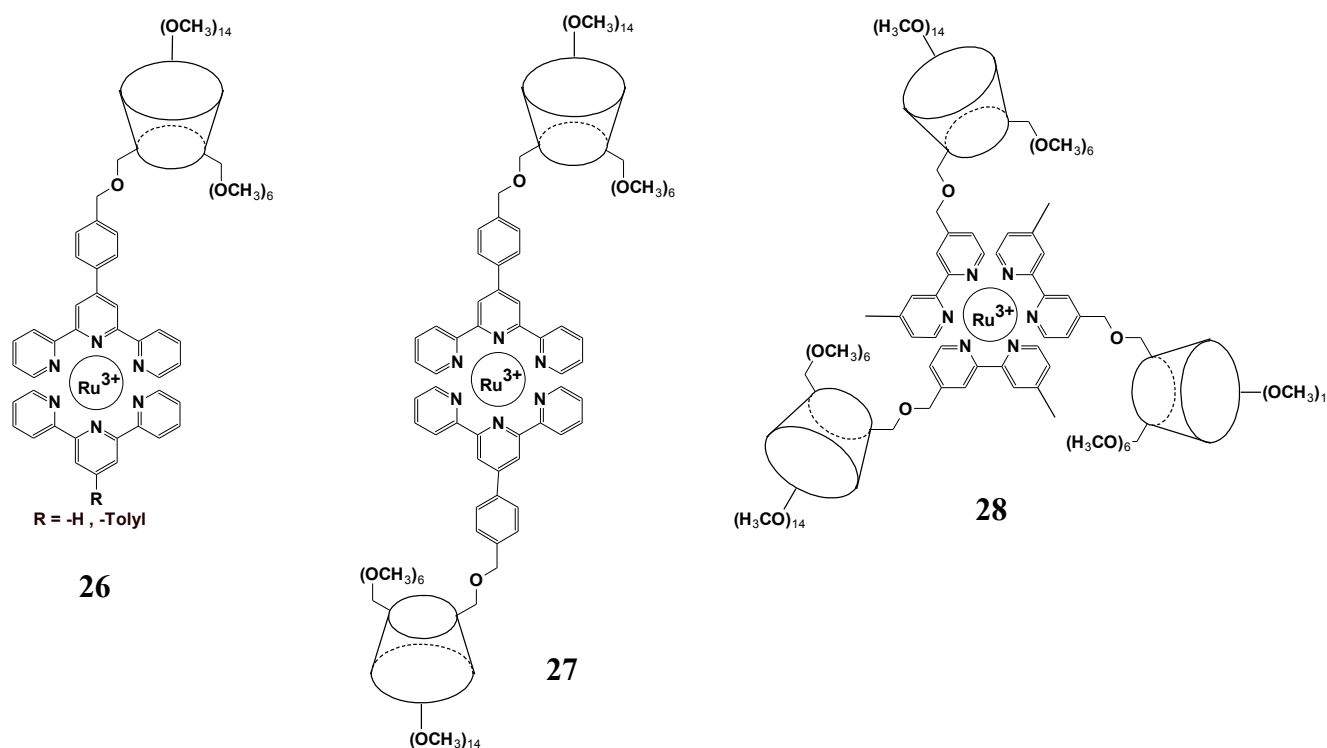


Figure I.25 Complexes de Ruthénium sensibles à l'addition de quinone

Si le Ru^{III} ou Os^{III} remplacent le Terbium dans le complexe **25**, le système obtenu devient alors un double capteur photochimique. Lorsqu'une quinone se trouve dans la cavité hydrophobe ou lorsqu'un phosphate est lié au site urée, nous observons alors un « quenching » de l'émission par le centre métallique^{I.47}. Tous les systèmes, comportant des métaux de transition ou des

^{I.45} S. Weidner, Z. Pikramenou; *Chem. Commun.*, **1998**, 14, 1473.

^{I.46} J. M. Haider, M. Chavarot, S. Weidner, I. Sdler, R. M. Williams, L. De Cola, Z. Pikramenou; *Inorg. Chem.*, **2001**, 40, 3912.

^{I.47} M. J. J. Preira Silva, J. M. Haider, R. Heck, M. Chavarot, A. Marsura, Z. Pikramenou; *Supramol. Chem.*, **2003**, 15, 563.

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

lanthanides, présentés jusqu'à maintenant sont des systèmes « switch-off », c'est-à-dire que la détection se fait par extinction de la fluorescence émise par le système. Le complexe **29** au contraire peut être utilisé comme système « switch-on » : en présence d'un viologène la fluorescence du complexe **29** diminue^{1.48}, après ajout d'acide ursodéxocholique, lithocholique, ou de cholestérol la fluorescence du complexe est rétablie^{1.34}. L'ajout de *N,N'*-dinonyl-4,4'-bipyridinium vient « quencher » la fluorescence par un transfert d'électrons, et l'ajout de cholestérol en remplaçant l'agent viologène dans la cavité interrompt le transfert et restitue la fluorescence.

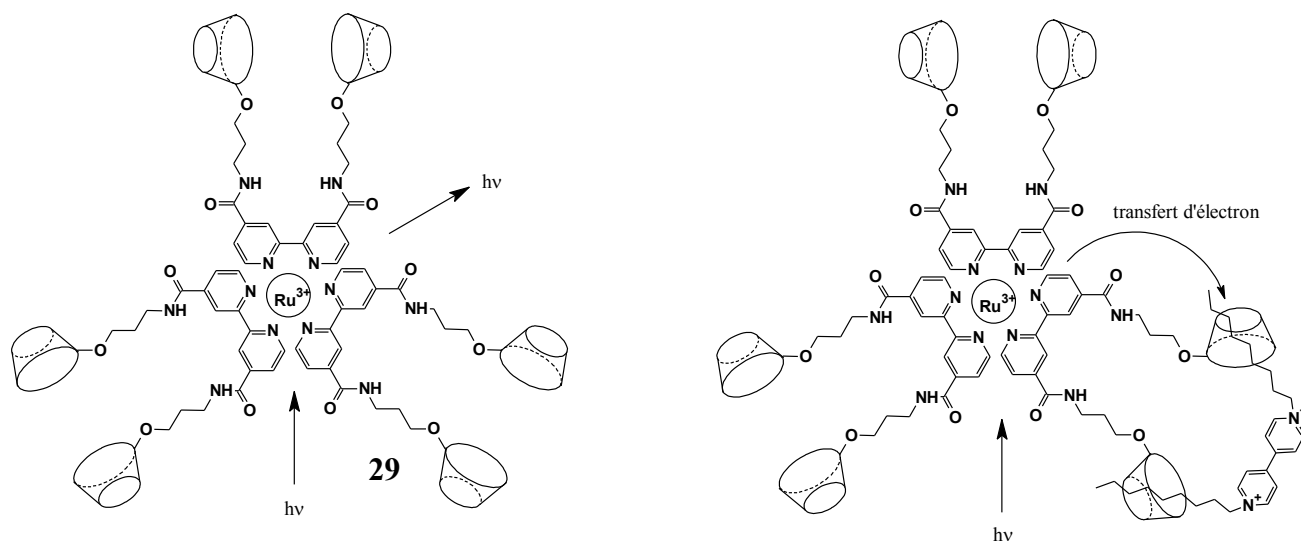


Figure I.26 Complexe **29**, et effet d'un viologène sur l'émission de fluorescence

Récemment les capteurs chimiques à base de métal-cyclodextrines ont pu être utilisés pour des analyses biomédicales. En 2008 *Tang et al.*^{1.49} ont synthétisé un complexe de cuivre à base de dimère de β -cyclodextrine capable de doser rapidement et de manière quantitative le glutathion présent dans le plasma humain. Le dimère de cyclodextrine **30** est fluorescent, mais lorsque deux ions cuivriques sont complexés par les bras espaceurs, il y a extinction de la fluorescence. Le glutathion est capable de venir complexer le cuivre, qui est initialement dans le complexe avec le dimère **30**, permettant ainsi la restauration de l'émission de fluorescence, et donc son dosage. Les auteurs ont pu déterminer que cette méthode de titrage demeurait linéaire sur une gamme de concentration comprise entre 0,3 et 20 $\mu\text{mol/L}$ avec un seuil de détection à 63,8 nmol/L. Cette méthode est utilisable pour un pH compris entre 5,00 et 6,50 et les autres constituants du plasma humain n'interfèrent pas avec la détection du glutathion.

^{1.48} H. F. M. Nelissen, M. Kercher, L. De cola, M. C. Feiters, R. J. M. Nolte; *Chem. Eur. J.*, **2002**, 23, 5407.

^{1.49} B. Tang, F. Liu, K. Xu, L. Tong; *FEBS Journal*, **2008**, 275, 1510.

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

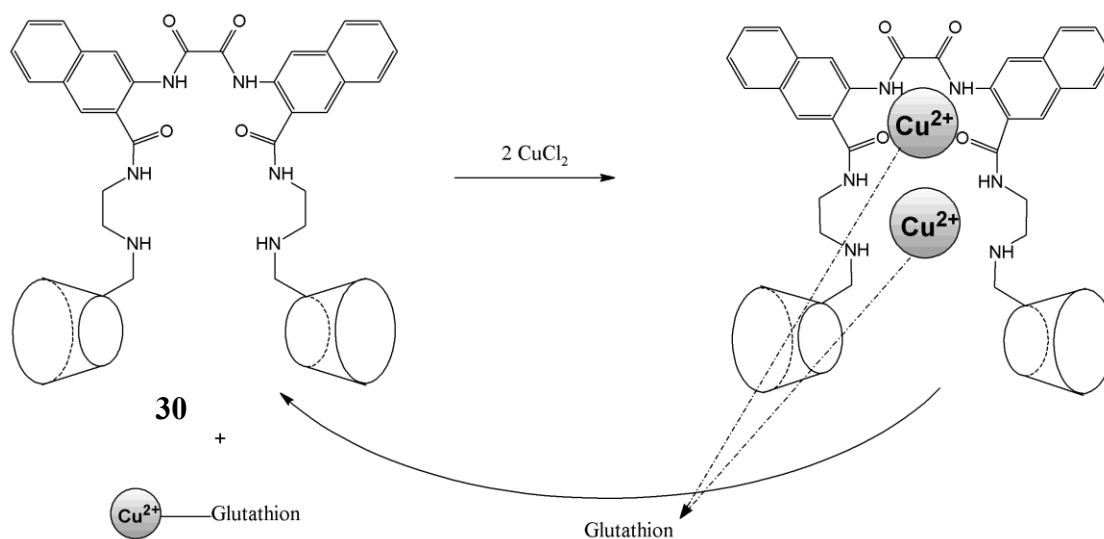


Figure I.27 Dimère de cyclodextrine **30** pour le dosage du glutathion

II.3.3 Systèmes photo-actifs

Une autre application du transfert d'énergie ou de protons par photo-induction est la communication inter-métallique, servant à la construction de fils moléculaires. Les métallo-cyclodextrines sont des récepteurs versatiles pouvant posséder les unités acceptrices et donnatrices au sein d'une même architecture supramoléculaire. *Pikramenou* et al.^{1.51} ont créé une communication inter-métallique, à travers une liaison non-covalente, entre le Ru^{III} du complexe **28** et un invité contenant de l' Os^{III} ou de l' Ir^{III} . Le transfert d'énergie se fait soit du ruthénium vers l'osmium pour la molécule **33**, soit de l'iridium vers le ruthénium pour la molécule **34**, il a été mis en évidence par la modulation du signal de fluorescence de l'osmium et du ruthénium respectivement après excitation lumineuse de **33** ou **34**. Le remplacement du biphenyle, par un groupement adamantyle affecte le transfert d'énergie entre les centres métalliques.

^{1.51} J. M. Haider, R. M. Williams, L. De Cola, Z. Pikramenou; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 1830.

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

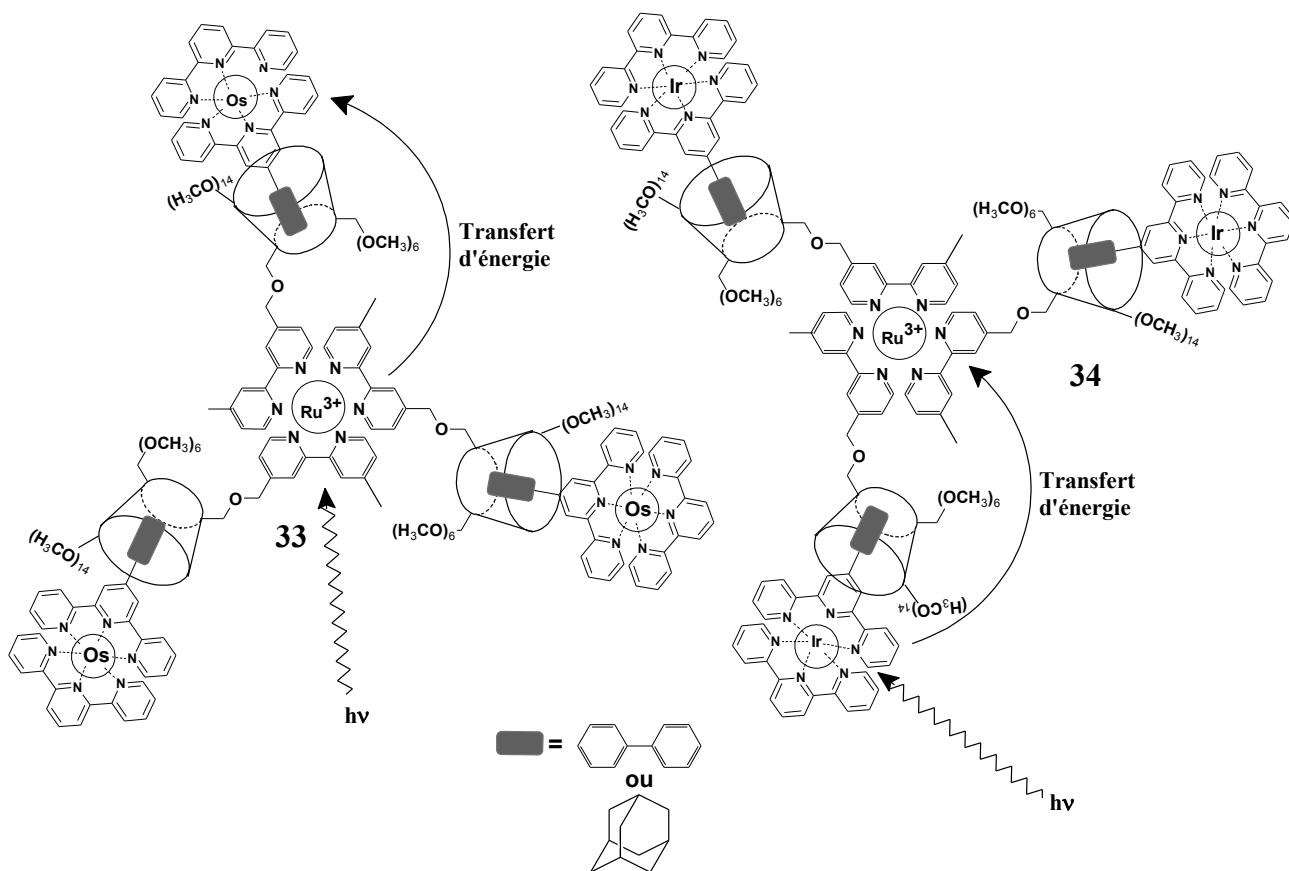


Figure I.29 Fils moléculaires à base de cyclodextrine

Récemment *Jayawickramarajah* et coll.^{1,52} ont synthétisé un mono-fil de porphyrine. Cet assemblage comprend des Zn-porphyrines, modifiées par des cyclodextrines, jouant le rôle de donneur d'électrons dans le transfert d'énergie et des porphyrines modifiées par des adamantanes jouant le rôle d'accepteur d'électrons. L'architecture supramoléculaire se forme dans l'eau grâce à l'inclusion des adamantanes dans les cavités hydrophobes des cyclodextrines. Des mono-nano-fils de porphyrines (≈3,5 nm de diamètre), avec de fortes interactions hôte-invité, ont pu être obtenus dans l'eau de cette manière.

^{1,52} M. Fathalla, A. Neuberger, S.-C. Li, R. Schmehl, U. Diebold, J. Jayawickramarajah; *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 9966.

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

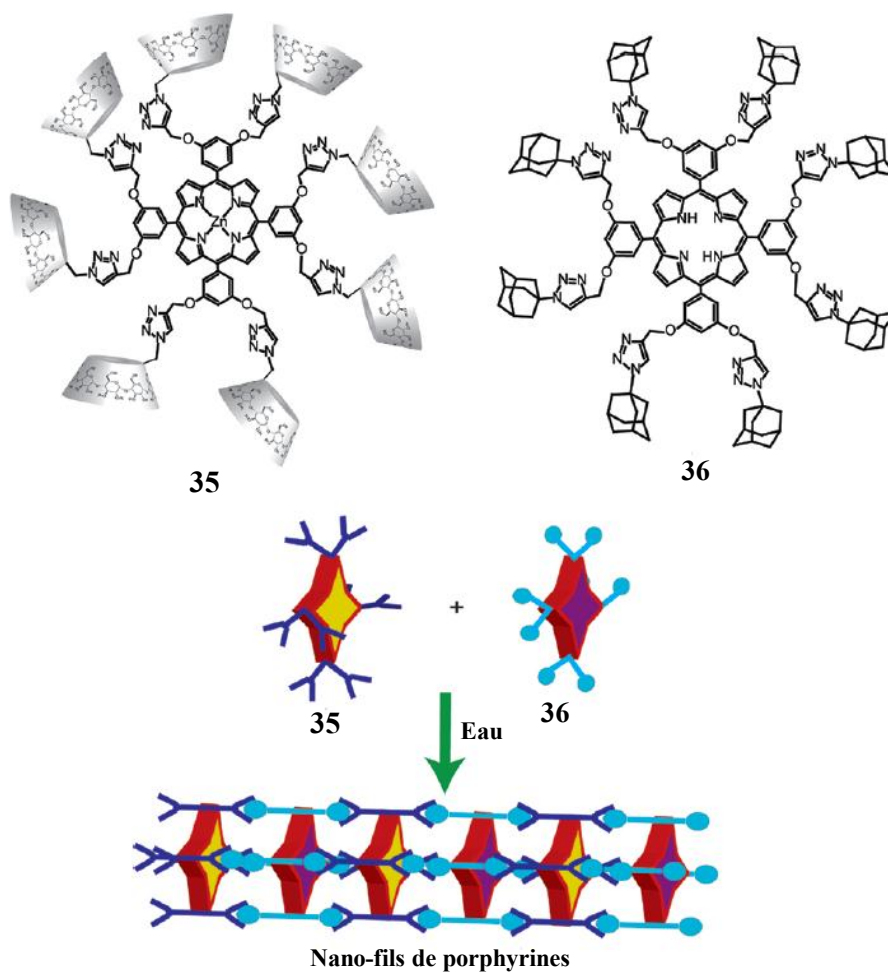


Figure I.30 Nano-fils de porphyrines

Les systèmes photo-actifs peuvent aussi prendre des formes plus originales, telles que les machines moléculaires. Le complexe d'auto-inclusion **37** en est un exemple^{1.53}. L'azobenzène, qui sert de lien entre le complexe métallique et la cyclodextrine, a la particularité de pouvoir passer de la forme Z à la forme E par simple irradiation. Dans ce cas, l'isomérisation de la double liaison N=N va entraîner une contraction ou une dilatation de **37**, rapprochant ou éloignant les cyclodextrines l'une de l'autre. Ce mouvement réversible, mis en évidence par dichroïsme circulaire et RMN du proton, peut être comparé au mouvement d'un muscle artificiel.

^{1.53} C. Gao, X. Ma, Q. Zhang, Q. Wang, D. Qu, H. Tian; *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 1126.

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

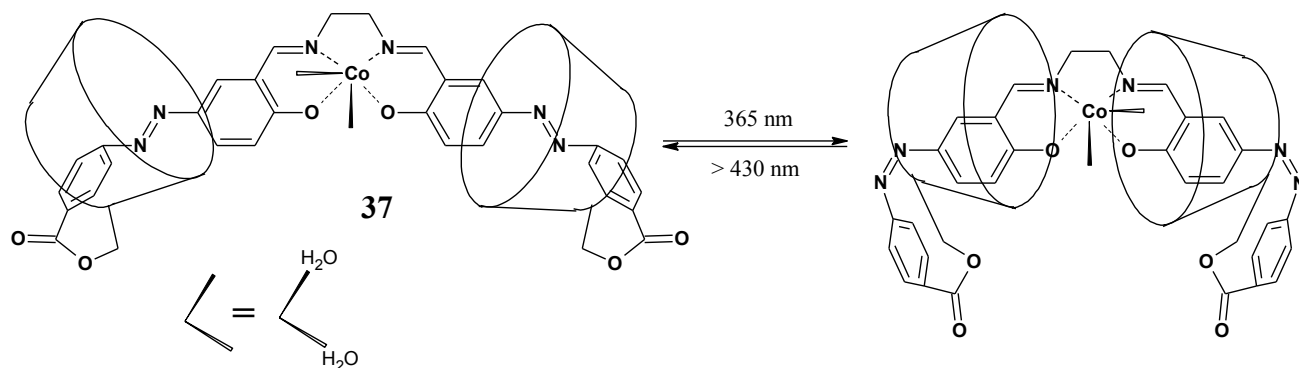


Figure I.31 Machine moléculaire à base de cyclodextrine

II.3.4 Application en thérapie photo-dynamique

La thérapie photo-dynamique utilise une combinaison entre la lumière, l'oxygène et un photo-sensibilisateur, pour causer des dommages aux tissus tumoraux. Les phtalocyanines ont une forte absorbance molaire dans la région 600-800 nm du spectre visible, qui est adéquate pour la thérapie photo-dynamique ^{1.54, 1.55}. Malheureusement la plupart des phtalocyanines sont insolubles dans les fluides biologiques. Dans ce cas les cyclodextrines peuvent s'avérer utiles en solubilisant les phtalocyanines dans les milieux aqueux par formation de complexes d'inclusion. L'utilisation de cyclodextrines natives permet la réduction de l'agrégation des tétrakis et octakis-(4-carboxyphénoxy)phtalocyanines, par formation d'un complexe d'inculsion [2:1] (2 cyclodextrines pour 1 phtalocyanine) ^{1.56}. Le blanchiment de la 4-nitrosodiméthylaniline par le complexe d'inclusion permet d'affirmer que ce complexe génère plus efficacement de l'oxygène singulet, que les phtalocyanines seules. La Si^{IV}-phtalocyanine bis-perméthyl-β-cyclodextrine en position axiale **38** ^{1.57}, est active en thérapie photo-dynamique ; son rendement quantique de production d'oxygène singulet est de 0,36 dans la DMF, (la Zn phtalocyanine de référence possède un rendement quantique de 0,56). Les études *in vitro* ont montré que la molécule **38** a une CI₅₀ de 40 nanomolaires contre *andenocarcinoma* HT29 et de 50 nanomolaires contre *hepatocarcinoma* HepG2. Le traitement *in vitro* de cellules cancéreuses HT29 par thérapie photo-dynamique en utilisant la molécule **38** a montré une diminution de la croissance de la tumeur. Cette étude montre que la molécule **38** peut donc être considérée comme un photo-sensibilisateur prometteur.

^{1.54} I. J. McDonald, T. J. Dougherty; *Porphyrins Phtalocyanines*, **2001**, 5, 105.

^{1.55} L. Gao, X. Qian, L. Zhang, Y. Zhang; *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, **2001**, 65, 35.

^{1.56} X. Leng, C.-H. Choi, H.-B. Luo, Y. K. Cheng, D. K. P. Ng; *Org. Lett.*, **2007**, 13, 2497.

^{1.57} J. T. F. Lau, P.-C. Lo, W.-P. Fong, D. K. P. Ng; *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 7569.

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

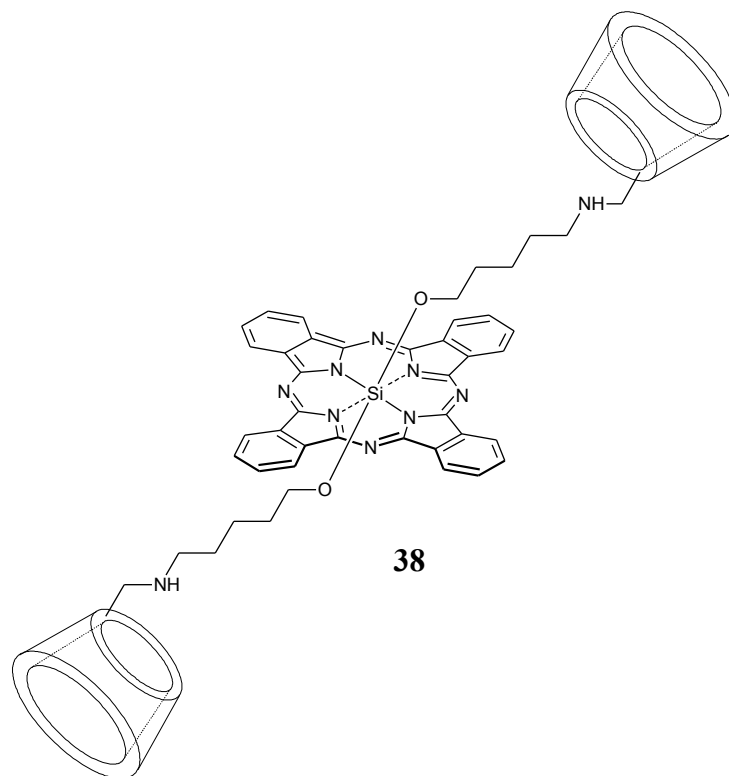


Figure I.32 Complexe **38** pour la thérapie photo-dynamique.

Breslow et son équipe ont imaginé un vecteur de phtalocyanines, à partir du dimère de β -cyclodextrine **39**^{1.58}. Ce dimère a la particularité d'avoir une double liaison, qui se rompt en présence d'oxygène singulet. La phtalocyanine complexée va alors précipiter dans le milieu et donc se concentrer à l'endroit voulu, par simple irradiation lumineuse du complexe.

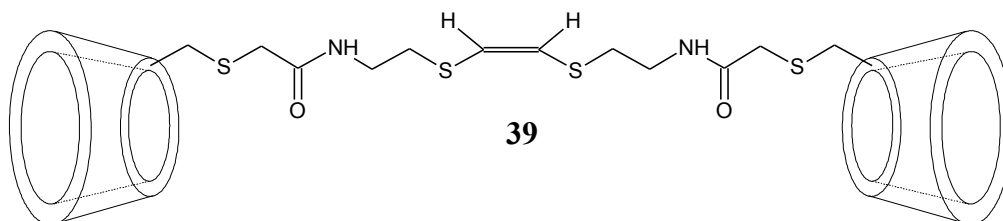


Figure I.33 Dimère de β -cyclodextrine **39** pour le transport de phtalocyanines

Torres et al. proposent une méthode de synthèse permettant de lier de manière covalente une β -cyclodextrine et une phtalocyanine^{1.59}, provoquant ainsi une solubilisation de la phtalocyanine et une reconnaissance moléculaire grâce à la cavité hydrophobe.

^{1.58} S. D. P. Baugh, Z. Yang, D. K. Leung, D. M. Wilson, R. Breslow; *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 12488.

^{1.59} A. O. Ribeiro, J. P. C. Tomé, M. G. P. M. S. Neves, A. C. Tomé, J. A. S. Cavaleiro, O. A. Serra, T. Torres; *Tet. Lett.*, **2006**, 47, 6129.

Chapitre I : ÉTAT DE L'ART

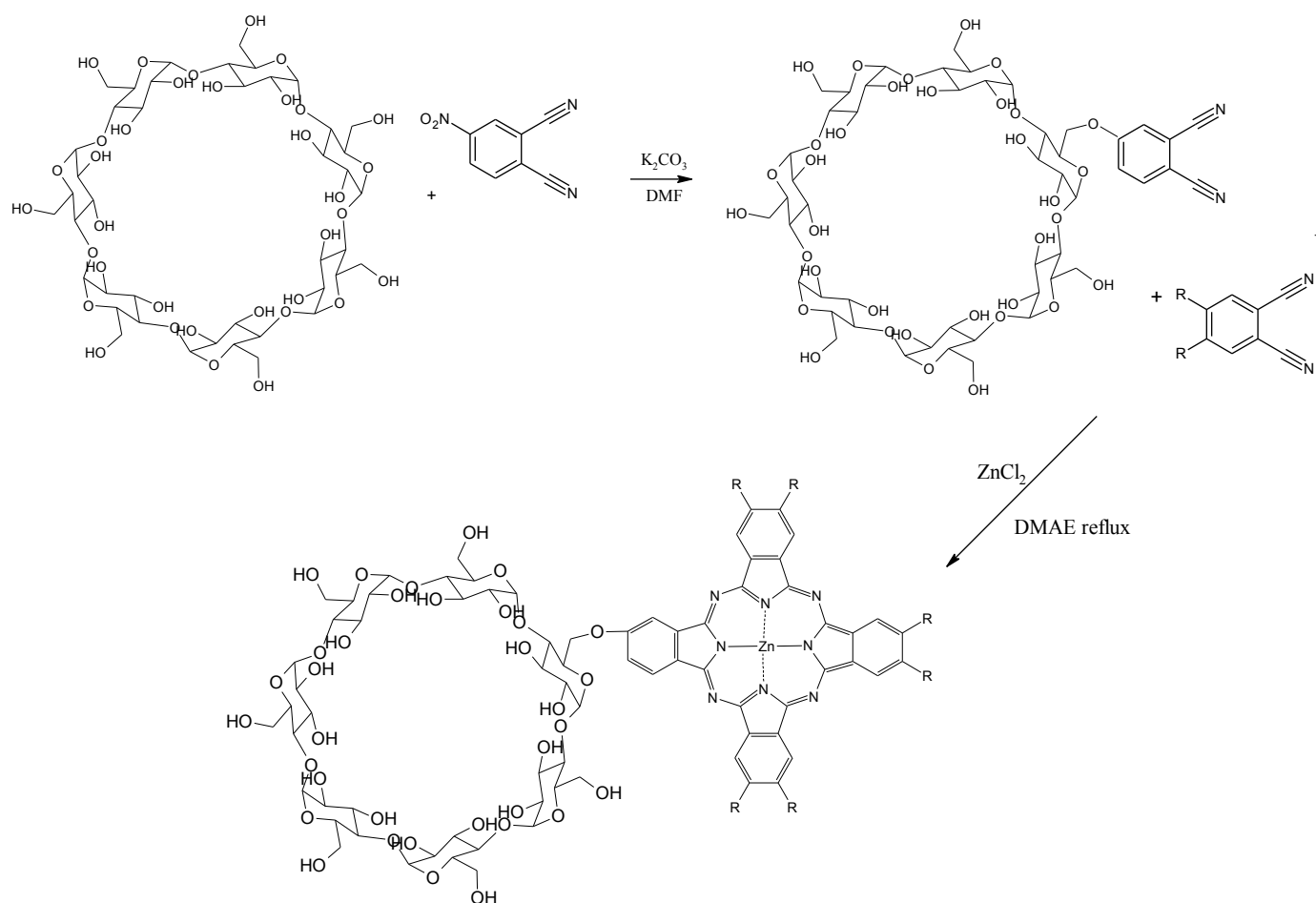


Figure I.34 Synthèse d'une phthalocyanine-β-cyclodextrine

CHAPITRE II

SYNTHÈSE

I. SUBSTITUTION RADICALAIRE

I.1 INTRODUCTION

Dans cette partie nous décrirons les travaux menés sur une réaction originale de substitution radicalaire en série aromatique utilisant les dérivés tétrahalogénés du diphénylglycolurile comme sources de radicaux. D'abord nous présenterons la réaction de chloration radicalaire, par le tétrachloro-diphénylglycolurile (TCDGU). Puis, nous détaillerons la démarche d'optimisation du rendement d'halogénéation, à l'aide d'un plan d'expériences. Enfin nous proposerons les différents réactifs d'halogénéation radicalaire, issus de la famille du TCDGU et leur utilisation pour la fonctionnalisation sélective de systèmes hétérocycliques d'intérêt.

I.1.1 Historique et utilisation usuelle du TCDGU

Le TCDGU a été synthétisé la première fois en 1910 par *H. Biltz* et *O. Behrens*^{II.1}. Il a ensuite été étudié dans les années 50 pour ses propriétés anti-vésicantes vis-à-vis du gaz moutarde^{II.2} en particulier, ainsi que pour ses propriétés anti-bactériennes vis-à-vis notamment d'*Escherichia coli*^{II.3}. En effet le TCDGU est un bon candidat pour l'imprégnation des tissus utilisés dans la fabrication des combinaisons anti-gaz moutarde, puisqu'il est stable en solution, et en présence d'oxygène, d'eau, et du rayonnement lumineux. Le TCDGU est synthétisé en deux étapes : tout d'abord, à partir du benzile et de l'urée il y a formation du 3a,6a-diphénylglycolurile, qui est ensuite chloré par le dichlore^{II.2, II.3, II.4}.

Le TCDGU est plus connu sous le nom commercial Iodogen[®]. Il est très largement utilisé dans les réactions de marquage au diiode 125 et plus généralement dans les réactions d'addition de diiode sur les cycles phénoliques depuis 1978^{II.5}. Les propriétés oxydantes du TCDGU sont à l'origine de son utilisation dans ces réactions de substitution électrophile aromatique. En 2001, il a été utilisé comme agent actif dans la formulation de décontaminants moins toxiques et plus stables que les détoxifiants dits classiques^{II.6}. Plus récemment encore il a été utilisé avec succès comme agent oxydant, dans les réactions de conversion d'urazoles et bis-urazoles en triazoles correspondants, avec des rendements très bons à excellents suivant l'urazole de départ^{II.7}.

^{II.1} H. Biltz and O. Behrens; *Ber.*, **1910**, 43, 1984.

^{II.2} J. W. Williams; *U. S. Patent*, **1943**, 2, 649,38.

^{II.3} F. B. Selzak, H. Bluestone, T.A Magee, and J.H. Wotiz; *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 2181.

^{II.4} F.B. Selzak, A. Hirsch, I. Rosen; *J. Org. Chem.*, **1959**, 25, 660.

^{II.5} P.J Fracker, J.C. Speck; *Biochem. Biophys. Res. Com.*, **1978**, 40, 849.

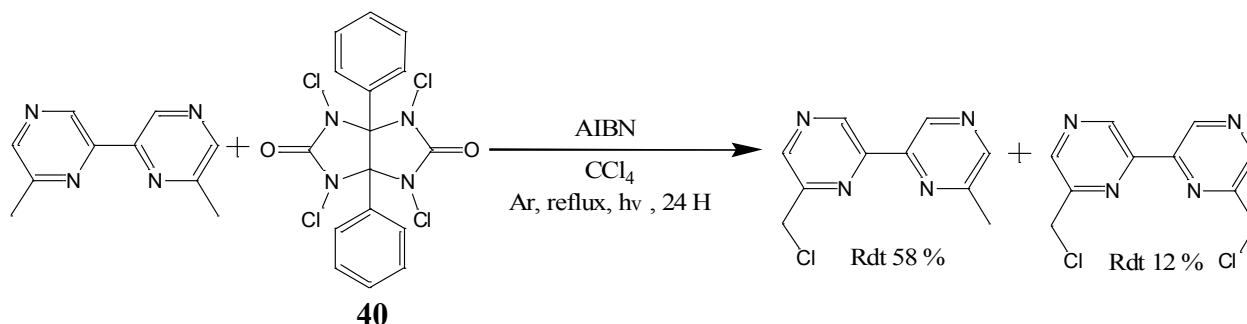
^{II.6} S. Franke, H. J. Toepfer and F. Ritscher; *PCT Int. Appl.*, **2001**, WO 2001070338.

^{II.7} A. Hhoramabadi-zad, A. Shiri, M. Zolfigol, A. Mohammad and S. Mallakpour; *Synthesis*, **2009**, 16, 2729.

I.1.2 La réaction de substitution radicalaire

La réaction de substitution radicalaire d'une liaison C-H d'un groupement méthyle en série aromatique, utilisant les *N*-halosuccinimides comme réactifs, le 2,2'-azo-bis-isobutyronitrile (AIBN) comme catalyseur et le tétrachlorométhane (CCl₄) comme solvant est largement décrite dans la littérature^{II.8, II.9, II.10, II.11, II.12}. Malheureusement il a été démontré que cette méthode était complètement inefficace sur certains systèmes hétérocycliques, comme par exemple la 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyrazine (bpz)^{II.13}, empêchant par la même occasion toute possibilité de fonctionnalisation. De même des travaux menés au laboratoire, ont montré une faible réactivité (<5%) du *N*-bromosuccinimide vis-à-vis de la diméthyl-bis-1,2,4-triazine^{II.14}. Pour ces deux bis-hétérocycles une nouvelle méthode utilisant une source de radicaux halogénés originale, le 1,3,4,6-Tétrachloro-3a,6a-diphénylglycoluril (TCDGU), a été développée au laboratoire.

Les premiers résultats obtenus par Mathieu^{I.13} ont permis l'obtention de la monochlorométhyl-bipyrazine avec un rendement de 30 %, en mettant en présence un équivalent de bipyrazine et un équivalent de TCDGU, dans CCl₄ le tout chauffé à reflux sous irradiation lumineuse (100W) en présence d'une quantité catalytique d'AIBN.



A la vue de ces résultats surprenants, la réaction d'halogénéation radicalaire a été étudiée de façon plus intensive, mettant en jeu le TCDGU sur différents substrats aromatiques. Pour cette étude les conditions opératoires suivantes ont été utilisées : un mélange équimolaire de substrat et de TCDGU est chauffé à reflux sous argon dans le tétrachlorométhane pendant deux heures en présence d'AIBN, le tout sous irradiation (Lampe Tungstène 100W). Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau II.1.

^{II.8} A. Podgorsek, S. Stavber, M. Zupan and J. Iskra; *Tet. Lett.*, **2006**, 47, 1097.

^{II.9} S. Bedel, G. Ulrich, C. Picard and P. Tisnes; *Synthesis*, **2002**, 11, 1564.

^{II.10} T.W. Badrun, C. L. L. Chai, C. J. Easton, J. B. Harper and D.M. Page; *Aust. J. Chem.*, **1995**, 48, 1379.

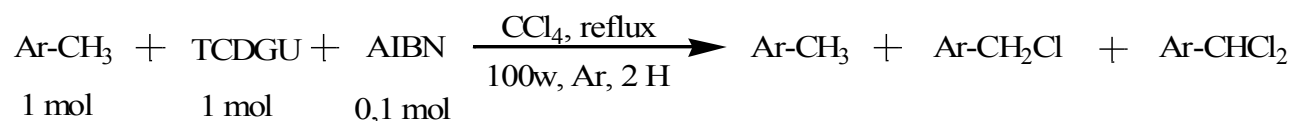
^{II.11} D. Kalyani, A. R. Dick, W.Q Anani and M. S. Sanford; *Org. Lett.*, **2006**, 8, 2523.

^{II.12} H. A. Stefani, C. M. P. Pereira, R. B. Almeida, R. C. Braga, K. P. Guzen and R. Cella; *Tet. Lett.*, **2005**, 46, 6823.

^{II.13} J. Mathieu; PhD, Nancy-Université, France, **2003**.

^{II.14} N. D Tran; PhD, Nancy-Université, France, **2008**.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE



Hétérocycliques	Ar-CH ₃	Ar-CH ₂ Cl	Ar-CHCl ₂
Toluène	100	0	0
<i>p</i> -Xylène	100	0	0
<i>m</i> -Xylène	66	44	0
<i>o</i> -Xylène	12	60	28
4-méthyl-pyrimidine	87	13	0
2-méthyl-pyrazine	33	60	7
2-picoline	0	60	40

Tableau II.1 Résultats de l'halogénéation radicalaire de substrats aromatiques (selon *Tran*^{II.14})

I.2 OPTIMISATION DE LA REACTION DE CHLORATION RADICALAIRE EN SERIE METHYLE AROMATIQUE.

I.2.1 Mise en place d'un plan d'expériences

I.2.1.1 Plans d'expériences : généralités

Le plan d'expériences est une méthodologie basée sur l'expérimentation, qui permet de répondre aux questions que peut se poser un chercheur : comment atteindre un rendement optimal pour cette réaction ? Quels sont les paramètres qui gouvernent la réaction ? Les plans d'expériences existent depuis plus de soixante-dix ans, leur utilisation est liée à l'essor de l'informatique qui a mis à disposition de tous de puissants moyens de calcul. Cette méthodologie prend tout son sens dans le cadre d'une recherche expérimentale planifiée et comporte plusieurs phases: ^{II.15}

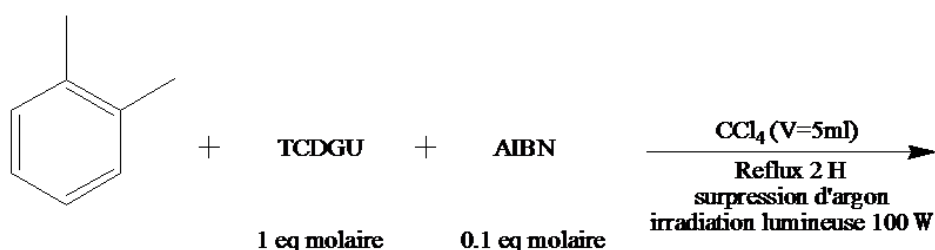
- 1) la recherche des facteurs influents, qui permet de répondre aux questions concernant l'influence des facteurs susceptibles d'intervenir dans le phénomène étudié :
 - L'influence est-elle significative ?
 - Que vaut-elle ?
 - Y a-t-il des interactions entre les facteurs ?

^{II.15}G. Sado and M-C Sado, *Les plans d'expériences : de l'expérimentation à l'assurance qualité*, AFNOR technique, 1991.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

- 2) la modélisation : elle permet de mettre en équation les variations du phénomène étudié en fonction des facteurs influents.
- 3) l'optimisation, qui à partir d'une bonne connaissance du phénomène donne accès aux conditions expérimentales optimales.

Dans notre cas le phénomène étudié est la réaction de chloration radicalaire utilisant le TCDGU comme réactif. Nous étudierons son pouvoir chlorant sur les dérivés phényles méthylés. Pour la construction du plan d'expériences, les conditions initiales suivantes seront considérées comme conditions de référence :



L'évolution de la chloration sera quantifiée par différentes variables, qui seront déterminées par CPG/Masse adossée à l'analyse RMN proton qui permet de déterminer la structure des espèces présentes dans le milieu analysé.

I.2.1.2 Variables de quantification et méthode de mesure.

Pour déterminer les variables de quantification, nous avons réalisé un essai dans les conditions de référence. Cet essai a été analysé par le protocole suivant : après retour à la température ambiante et décantation de la phase solide, deux fractions limpides du milieu réactionnel sont prélevées à l'aide d'une pipette pasteur. Une des deux fractions est analysée en GC-MS, l'autre en RMN. Le recoupement entre ces deux techniques nous permet une détermination de la structure des espèces présentes dans le milieu, et leurs quantifications.

A titre d'exemple d'analyse nous présentons en figure II.1 le chromatogramme obtenu en GC-MS, avec les aires des signaux et les masses des molécules correspondantes, et en figure II.2 le spectre RMN du mélange réactionnel correspondant.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

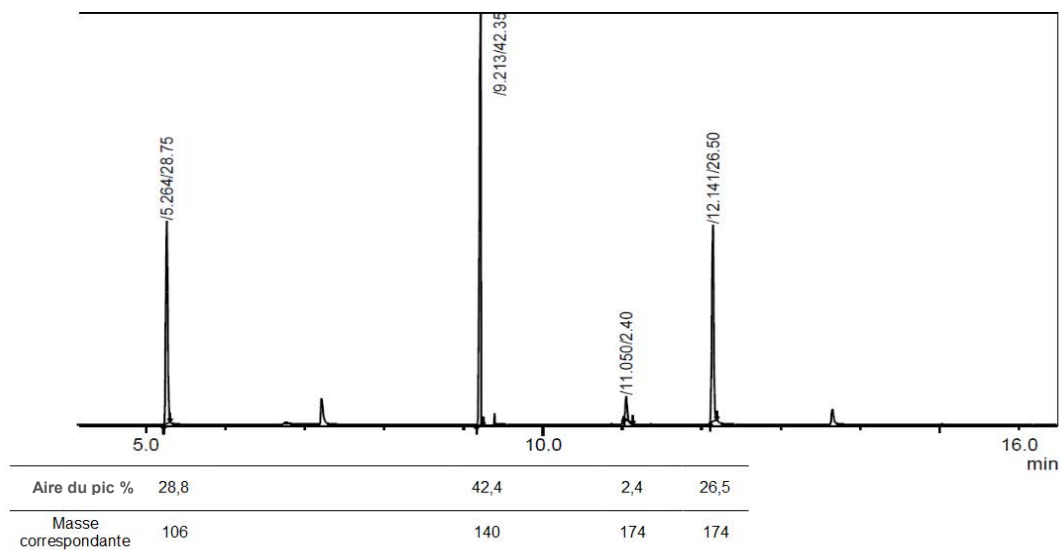


Figure II.1 Chromatogramme en phase gazeuse du mélange réactionnel

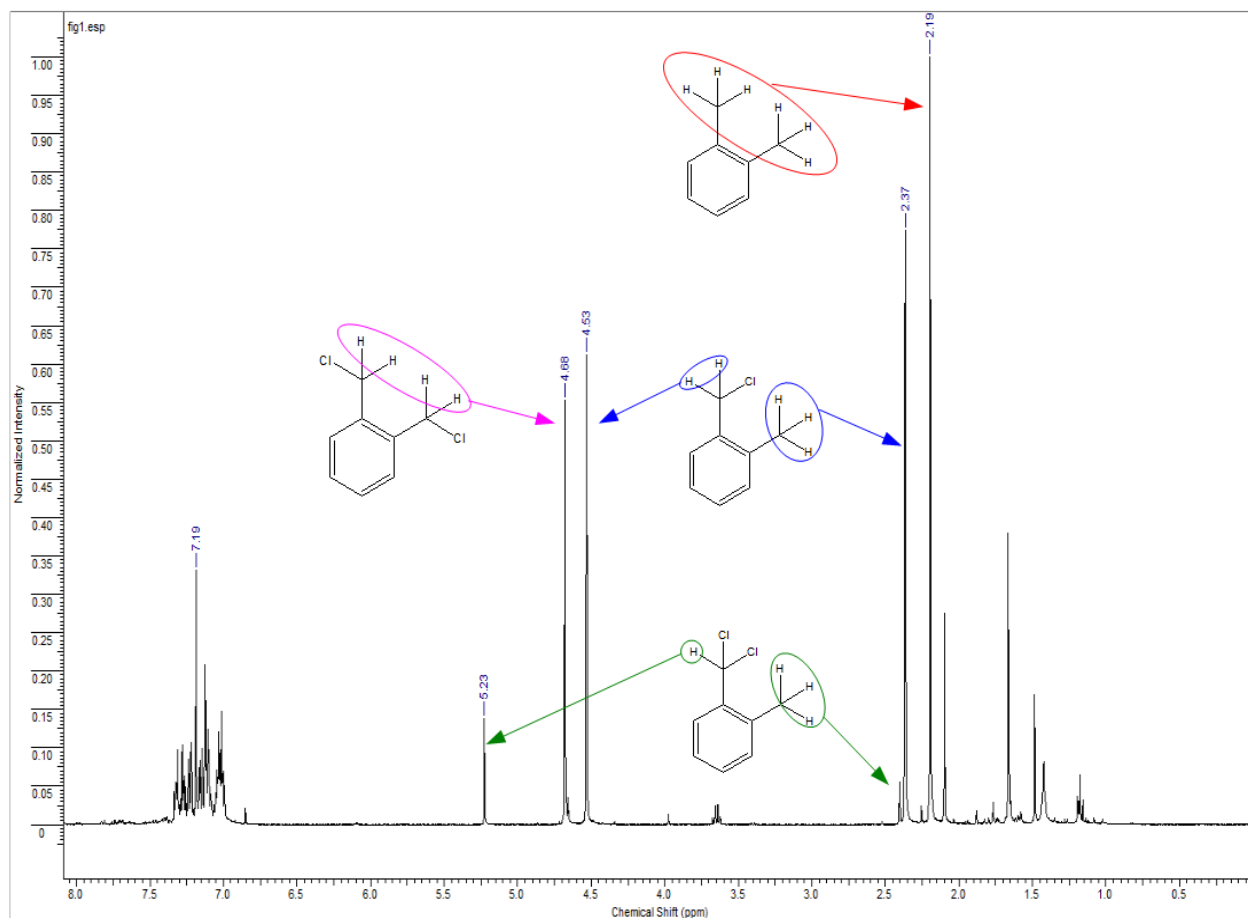


Figure II.2 Spectre RMN ^1H du mélange réactionnel

Sur le chromatogramme nous pouvons voir que quatre molécules différentes, issues de la réaction, sont détectées. Le premier signal est attribué sans difficulté au produit de départ qui n'a

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

pas réagi, le second signal concerne le dérivé monochloré identifié grâce à l'amas isotopique situé à 140, caractéristique d'une molécule monohalogénée. Les deux derniers signaux peuvent être attribués à deux molécules dichlorées, grâce à l'amas isotopique caractéristique de molécule dihalogénée situé à 174. Cette dernière information nous incite à dire qu'il y a formation de deux composés différents au cours de la réaction.

Le spectre RMN du mélange nous permet de déterminer la stéréochimie des différentes molécules. Le signal à 2,19 ppm correspond aux protons du groupe méthyle porté par l'*o*-xylène. Les deux signaux à 4,5 et 4,66 ppm peuvent être assignés aux protons des groupements fonctionnels $-\text{CH}_2\text{Cl}$. Le signal le plus déblindé à 5,2 ppm est imputé au proton porté par une fonction $-\text{CHCl}_2$. Le croisement des résultats des deux analyses permet l'identification et la quantification des espèces formées. Dans notre exemple ci-dessus : 29% du produit de départ n'a pas réagi, 42,5% a été converti en 1-(chlorométhyl)-2-méthylbenzene, 26,5% en 1,2-dichlorométhylbenzene, et 2,4 % en dichlorométhyl-méthylbenzène.

Ces résultats nous ont amenés à prendre en considération trois variables qui serviront à quantifier les effets des différents paramètres sur la réaction. Le premier η appelé rendement de conversion (%) sera calculé ainsi $100 - (\text{quantité de substrat présent dans le milieu réactionnel en fin d'expérience en } \%)$. Le second a appelé rendement de monohalogénéation sera égal à la quantité de dérivé monohalogéné présent dans l'échantillon en %. Le dernier b appelé rendement de formation du dérivé dihalogéné symétrique, sera égal à la quantité de dérivé correspondant détecté dans l'échantillon en %.

I.2.1.3 Déterminations des facteurs influents et leurs domaines de variation

Dans cette partie nous allons déterminer quels sont les facteurs influençant la réaction. Pour ce faire, nous avons décidé de faire varier les conditions de réaction sur de larges plages et de comparer les résultats avec l'expérience décrite dans le paragraphe III.1.1. Nous avons commencé par une série d'essais reprenant certains composés utilisés par Tran^{II.14}, ainsi que des dérivés triméthyl-benzène. Cette série d'essais nous a permis de tester deux paramètres, la position et le nombre de méthyles fixés sur le cycle aromatique. Les résultats obtenus dans les conditions de référence sont présentés dans le tableau II.2

Nos résultats confirment ceux obtenus par Tran^{II.14} lors de sa thèse. Une différence importante apparaît cependant car, contrairement à ce qui avait été annoncé, le *p*-xylène réagit avec le TCDGU. Les résultats similaires obtenus avec l'*o*-xylène, le *m*-xylène et le *p*-xylène nous invitent à affirmer que la position relative des méthyles n'influence pas la réaction, ce qui est confirmé par les résultats obtenus avec les triméthyl-benzène. Par contre le nombre de méthyles

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

porté par le cycle benzénique a une influence sur la réactivité du substrat vis-à-vis du TCDGU. La présence d'un minimum de deux méthyles sur le cycle est nécessaire pour que le substrat réagisse, puisque le toluène ne réagit pas avec le TCDGU. De plus le passage de deux à trois méthyles sur le cycle, favorise la formation de composés dichlorés, ce qui est sûrement dû au fait qu'au moins deux méthyles sur trois sont équivalents (à l'exception du 1,2,4-triméthylbenzène). Nous avons pu constater lors de ces essais que la réaction devait obligatoirement se dérouler au reflux du solvant. En effet l'irradiation lumineuse seule ne peut pas amorcer la réaction, mais son absence n'a aucune influence sur les différentes variables de quantification. Ces résultats nous ont permis d'abandonner l'irradiation lumineuse comme deuxième source de formation de radicaux.

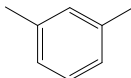
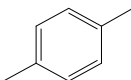
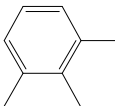
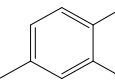
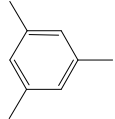
Substrat	$\eta(\%)$	$a(\%)$	$b(\%)$
	0	-	-
	70	41	26
	74	52	16
	76	51	20
	79	36	41
	86	59	23
	68	20	40

Tableau II.2 Rendements de chloration des méthyl-benzène

Le troisième paramètre que nous avons décidé de faire varier est la température, dans un domaine compris entre 60°C et 80°C par pas de dix degrés ; la température de 60°C supérieure à la température de décomposition de l'AIBN est donc favorable à la formation de radicaux. Un quatrième paramètre a été considéré comme variable, il s'agit le volume du solvant compris entre 5 et 10 mL. En effet entre ces deux valeurs, le TCDGU opère un changement brutal de phase et passe d'une phase solide à une solution homogène. La stœchiométrie est également un paramètre qui joue un rôle important dans le déroulement d'une réaction chimique. Nous avons donc décidé de vérifier l'influence de la stœchiométrie TCDGU/substrat dans une plage comprise entre 1 et ¼

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

équivalent de TCDGU. La dernière variable impliquée est la cinétique, nous avons donc décidé de faire varier le temps de réaction de plus ou moins 30 minutes par rapport au temps de la réaction de référence. Les résultats obtenus lors de cette étude sont résumés dans le tableau II.3 suivant.

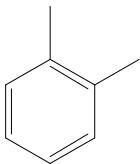
Run n°	Substrat	Température (°C)	Temps (min)	stœchiométrie	Volume de solvant	η (%)	<i>a</i> (%)	<i>b</i> (%)
1		80	120	1	5	70	41	26
2					10	5	5	0
3				1/2	5	67	38	25
4				1/4		64	44	18
5		90	1	82		22	46	
6		150		82		25	46	
7		70		120		8	8	0
8		60				1	1	0

Tableau II.3 : Détermination des facteurs influençant la réaction ainsi que leur domaine de variation

Le premier facteur est lié à l'homogénéité du milieu réactionnel, c'est le volume de solvant utilisé pendant la réaction. Nous constatons qu'une augmentation modeste du volume de solvant, entraîne une perte presque totale de la réactivité du TCDGU. Lors de cette augmentation de volume, nous sommes passés d'un milieu où le TCDGU est peu soluble à un milieu où le TCDGU est entièrement soluble. Ce fait est à rapprocher de travaux antérieurs de la littérature. En effet, *Mallakpour et al.* en 2009 ont démontré que l'oxydation des urazoles en triazoles devait être conduite en milieu hétérogène lors de l'utilisation du TCDGU comme oxydant^{II.7}. Le second facteur essentiel est la température de reflux du solvant utilisé. Enfin la stœchiométrie, ainsi que le temps de réaction, semblent avoir une influence sur la réaction, mais ceux-ci n'ont pu être véritablement quantifiés dans cette première étude.

Pour la réalisation du futur plan d'expériences, nous avons décidé de fixer l'amplitude des différents facteurs à trois valeurs, comme préconisé dans les ouvrages traitant des plans d'expériences^{II.15} : une valeur basse -1, une valeur haute +1 et une valeur moyenne 0. La température de réaction devra impérativement dépasser la température de reflux du solvant, donc nous attribuerons les valeurs de 80°C pour la valeur basse et de 90°C pour la valeur haute. De même le solvant de réaction ne devant pas dépasser 5 millilitres, nous avons attribué à la valeur -1; 3 mL et à la valeur +1; 5 mL. Pour la stœchiométrie et le temps de réaction, nous avons maintenu les valeurs de l'étude préliminaire, c'est à dire : la valeur 1/4 équivalent TCDGU pour la valeur basse et 1 équivalent pour la valeur haute, et pour le temps de contact la valeur de 90

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

minutes pour la valeur basse et 150 minutes pour la valeur haute. Enfin, il nous est paru opportun de tester l'influence de la nature du substrat, pour cela il a été défini un cinquième facteur: le nombre de méthyles du substrat. Ce facteur prendra la valeur -1 lorsque nous utiliserons le mésitylène et +1 quand nous utiliserons l'*o*-xylène.

I.2.1.4 Mesure de l'influence des facteurs

Pour mesurer l'influence des facteurs sur le déroulement de la réaction, un plan d'expérience à deux niveaux a été utilisé, comprenant cinq facteurs à étudier : -le nombre de méthyle (A), -la stœchiométrie (B), -la température (C), -le volume de solvant (D), et -le temps de réaction (E). Un plan complet propose 2^5 essais, alors que nous ne sommes intéressés que par 16 informations, si nous négligeons les interactions de second ordre et supérieure. Ces informations sont les effets des cinq facteurs, les dix interactions du premier ordre, et la moyenne. Afin de limiter le nombre d'essais, nous avons réalisé un plan factoriel fractionné. Pour ce faire nous considérerons "E" comme une combinaison linéaire des autres facteurs ($E=A.B.C.D$), ainsi nous réduisons le nombre de facteurs, mais par la même occasion le nombre d'essais à réaliser. Le tableau II.4. regroupe les 16 essais réalisés, ainsi que le nom de la valeur qui sera obtenue lors de la conduite du plan d'expériences.

essai n°	A	B	C	D	E	μ	η	a	b
1	-1	-1	-1	-1	1	1	$Y_{1,1}$	$Y_{2,1}$	$Y_{3,1}$
2	1	-1	-1	-1	-1	1	$Y_{1,2}$	$Y_{2,2}$	$Y_{3,2}$
3	-1	1	-1	-1	-1	1	$Y_{1,3}$	$Y_{2,3}$	$Y_{3,3}$
4	1	1	-1	-1	1	1	$Y_{1,4}$	$Y_{2,4}$	$Y_{3,4}$
5	-1	-1	1	-1	1	1	$Y_{1,5}$	$Y_{2,5}$	$Y_{3,5}$
6	1	-1	1	-1	-1	1	$Y_{1,6}$	$Y_{2,6}$	$Y_{3,6}$
7	-1	1	1	-1	-1	1	$Y_{1,7}$	$Y_{2,7}$	$Y_{3,7}$
8	1	1	1	-1	1	1	$Y_{1,8}$	$Y_{2,8}$	$Y_{3,8}$
9	-1	-1	-1	1	1	1	$Y_{1,9}$	$Y_{2,9}$	$Y_{3,9}$
10	1	-1	-1	1	-1	1	$Y_{1,10}$	$Y_{2,10}$	$Y_{3,10}$
11	-1	1	-1	1	-1	1	$Y_{1,11}$	$Y_{2,11}$	$Y_{3,11}$
12	1	1	-1	1	1	1	$Y_{1,12}$	$Y_{2,12}$	$Y_{3,12}$
13	-1	-1	1	1	1	1	$Y_{1,13}$	$Y_{2,13}$	$Y_{3,13}$
14	1	-1	1	1	-1	1	$Y_{1,14}$	$Y_{2,14}$	$Y_{3,14}$
15	-1	1	1	1	-1	1	$Y_{1,15}$	$Y_{2,15}$	$Y_{3,15}$
16	1	1	1	1	1	1	$Y_{1,16}$	$Y_{2,16}$	$Y_{3,16}$

Tableau II.4 Matrice des essais

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

Afin de savoir si l'un des facteurs a une influence significative, nous avons besoin de définir trois quantités : le contraste, la variance de mesure et la variance des effets^{II.15}. Dans notre cas nous pouvons définir 48 contrastes différents, car nous avons trois réponses et 16 colonnes effets. Un facteur aura une influence significative sur l'une des réponses si le contraste lié à cet effet et à cette réponse est supérieur à deux fois la variance des effets de la réponse. Sur un exemple cela veut dire que la température (C) aura une influence significative sur la réponse Y_3 , si le contraste h_{3,Y_3} est supérieur à deux fois la variance des effets $SE(Y_3)$.

I.2.2 Conduite du plan d'expériences.

I.2.2.1 Calcul des variances de mesure et d'effets.

Afin de calculer les variances de mesure, nous avons réalisé dix expériences identiques dans les conditions suivantes : 101,7 mg ($\frac{1}{2}$ équivalent) de TCDGU sont dispersés dans un mélange de 50 mg d'*o*-xylène (1 équivalent) dans 4 ml de CCl_4 préalablement dégazé à l'argon pendant 15 minutes. 7,7 mg (0,1 équivalent) d'AIBN sont ajoutés au milieu réactionnel qui est ensuite chauffé à reflux pendant deux heures. Après filtration du solide, une fraction du filtrat est analysée par GC-MS, les résultats obtenus sont présentés dans le tableau II.5.

Run	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	S(Y_j)	SE(Y_j)
η (%)	79,2	83,6	87,5	70,2	63,7	77,5	76,4	43,3	81,3	71,5	6,6	1,66
a (%)	22,9	15,8	12,7	23,2	36,2	23,8	24,5	30,8	18,7	28,5	6,6	1,66
b (%)	46,0	56,4	62,2	38,6	22,5	44,	43,2	35,1	43,2	33,3	10,7	2,68

Tableau II.5. Variances de mesure et variances des effets.

Les variances de mesure sont pratiquement équivalentes à l'erreur sur la mesure, due à la méthode d'analyse ainsi qu'à l'erreur de mesure sur les différentes variables, la pesée, le chronométrage, la mesure du volume de solvant et la température à l'intérieur du réacteur.

I.2.2.2 Calcul des contrastes

La réalisation des seize expériences listées dans la matrice des essais (Tableau II.4), donne les résultats présentés dans la matrice des effets (Tableau II.6). Nous pouvons remarquer que deux effets sont attribués à une colonne, un effet d'ordre 1 avec un effet d'ordre 4, ou un effet d'ordre 2 avec un effet d'ordre 3. Ceci est dû au fait que nous avons défini E comme une combinaison linéaire de A, B, C, D. De cette matrice nous pouvons calculer les différents contrastes et les comparer aux variances des effets. Les valeurs des différents contrastes sont reportées dans le tableau II.7.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

	bcde	acde	abde	abce	cde	bde	bce	ade	ace	abe	de	ce	be	ae	E				
essai n°	A	B	C	D	ab	ac	ad	bc	bd	cd	abc	abd	acd	bcd	abcd	μ	η	a	b
1	-1	-1	-1	-1	1	1	1	1	1	1	-1	-1	-1	-1	1	1	55,2	42,9	9
2	1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	1	1	1	1	1	1	-1	-1	1	70	42,3	22,4
3	-1	1	-1	-1	-1	1	1	-1	-1	1	1	1	-1	1	-1	1	64,8	43,8	20,2
4	1	1	-1	-1	1	-1	-1	-1	-1	1	-1	-1	1	1	1	1	58,8	41,8	14,7
5	-1	-1	1	-1	1	-1	1	-1	1	-1	1	-1	1	1	-1	1	55,5	47,3	8
6	1	-1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	-1	1	1	1	67,5	39,6	25,8
7	-1	1	1	-1	-1	-1	1	1	-1	-1	-1	1	1	-1	1	1	67,3	41,9	16
8	1	1	1	-1	1	1	-1	1	-1	-1	1	-1	-1	-1	-1	1	75	49,1	22,3
9	-1	-1	-1	1	1	1	-1	1	-1	-1	-1	1	1	1	-1	1	28,9	26,7	2,2
10	1	-1	-1	1	-1	-1	1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	1	1	57,9	49,1	7
11	-1	1	-1	1	-1	1	-1	-1	1	-1	1	-1	1	-1	1	1	56,1	41,7	11,5
12	1	1	-1	1	1	-1	1	-1	1	-1	-1	1	-1	-1	-1	1	70,5	33,3	29,5
13	-1	-1	1	1	1	-1	-1	-1	-1	1	1	1	-1	-1	1	1	29,9	25,5	4,4
14	1	-1	1	1	-1	1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	48,5	40	7,2
15	-1	1	1	1	-1	-1	-1	1	1	1	-1	-1	-1	1	-1	1	64,3	46,1	18,2
16	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	60,7	51	8,4

Tableau II.6 Matrice des effets

	$h_{1,j}$	$h_{2,j}$	$h_{3,j}$	$h_{4,j}$	$h_{5,j}$	$h_{6,j}$	$h_{7,j}$	$h_{8,j}$	$h_{9,j}$	$h_{10,j}$	$h_{11,j}$	$h_{12,j}$	$h_{13,j}$	$h_{14,j}$	$h_{15,j}$
$h_{i,\eta}$	5,43	6,51	0,41	-6,08	-3,87	-1,09	1,87	1,73	4,29	-1,66	0,56	-0,73	-2,46	-0,88	-1,51
$h_{i,a}$	1,89	2,21	1,18	-2,21	-1,68	0,47	2,28	2,26	1,64	0,29	2,34	-3,37	0,21	1,79	0,31
$h_{i,b}$	2,99	3,43	-0,39	-3,13	-1,86	-0,85	-1,01	-0,99	2,43	-1,11	-1,15	1,94	-2,88	-1,11	-2,08

Tableau II.7 Valeurs des contrastes

Lorsque nous comparons les valeurs des $h_{i,j}$ aux valeurs des $SE(Y_j)$, nous pouvons remarquer que seulement six contrastes sont supérieurs à deux fois la valeur de la variance de l'effet qui lui est rattachée. Ce sont les contrastes $h_{1,\eta}, h_{2,\eta}, h_{4,\eta}, h_{5,\eta}, h_{9,\eta}, h_{12,a}$. Nous pouvons en conclure que les facteurs A, B, D, et les interactions AB et BD ont un effet significatif sur le rendement de conversion. De même l'interaction CE a un effet sur le rendement de monochloration. En se rappelant à quelle quantité est liée chaque lettre (Cf III.1.4), nous pouvons dire que : le nombre de méthyle portés par le substrat (A), la stœchiométrie en TCDGU (B), et le volume de solvant (D) influencent le rendement de conversion η , et que seule l'interaction entre la température (C) et le temps de réaction (E) a une influence sur le rendement de monochloration a .

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

I.2.2.3 Modélisation.

A partir des valeurs des contrastes significatifs, nous pouvons écrire une équation reliant la réponse aux facteurs influents^{II.15}. Cette équation simple entraîne que la réponse est égale à la somme de la moyenne des valeurs prises par la réponse durant la conduite du plan d'expériences, et la somme des produits des contrastes significatifs par le facteur. Ce qui nous donne l'équation suivante :

$$\text{eq (1)} \quad Y_j = \text{moyenne}(Y_{i,j}) + \underbrace{\sum_i (h_{i,j} \times i)}_{\text{Si } h_{i,j} > 2 \times \text{SE}(Y_j)}$$

Ce qui donne l'équation suivante pour le rendement de conversion :

$$\text{eq (2)} \quad \eta = \bar{\eta}_i + h_{1,\eta} A + h_{2,\eta} B + h_{4,\eta} D + h_{5,\eta} AB + h_{9,\eta} BD$$

Si on remplace la moyenne de η sur les valeurs obtenues lors du plan d'expériences et les $h_{i,\eta}$ par leurs valeurs respectives, nous obtenons l'équation suivante :

$$\text{eq (3)} \quad \eta = 58,18 + 5,43 A + 6,51 B - 6,08 D - 3,87 AB + 4,29 BD$$

De la même façon pour le rendement de monohalogénéation, nous obtenons les équations suivantes :

$$\text{eq (4)} \quad a = \bar{a}_i + h_{13,\alpha} CE$$

$$\text{eq (5)} \quad a = 41,38 - 3,37 CE$$

Nous avons maintenant deux modèles : l'un donnant le rendement de conversion en fonction des différents paramètres influents, l'autre donnant le rendement de monohalogénéation. Dans ces deux modèles les lettres A, B, C, D, E ne peuvent prendre que les valeurs -1 et +1. Nous devons maintenant tester les modèles en différents point du domaine. Les valeurs calculées par η et a à l'aide des équations (3) et (5) sont présentées et comparées dans le tableau II.8. Ces valeurs calculées seront notées respectivement η_m et a_m et les valeurs mesurées seront notées respectivement η_{exp} et a_{exp} .

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

A	B	C	D	E	η_m	η_{exp}	$\eta_m - \eta_{exp}$	a_m	a_{exp}	$a_m - a_{exp}$
-1	1	1	-1	1	64,91	67,3	-2,39	38,01	41,9	-3,89
-1	-1	1	-1	-1	52,75	55,5	-2,75	44,75	47,3	-2,55
-1	1	-1	1	1	61,34	56,1	5,24	44,75	41,7	3,05
-1	1	1	1	-1	61,34	64,3	-2,96	44,75	46,1	-1,35
1	1	-1	1	-1	64,46	70,5	-6,04	38,01	33,3	4,71

Tableau II.8

Dans ce tableau nous remarquons que l'écart entre les valeurs calculées et expérimentales n'est jamais supérieur en valeur absolue, aux variances de mesure. Nous pouvons conclure que les modèles exprimés sous forme de deux équations sont valides sur le domaine d'étude.

Nous pouvons aussi exprimer les réponses η et a en fonction des variables vraies (température, temps, stœchiométrie, ...). Dans un premier temps divisons les équations en deux cas, le cas où $A = -1$ (utilisation du mésitylène comme substrat) et le cas où $A = 1$ (utilisation de l'o-xylène comme substrat). Nous obtenons une séparation de cas, uniquement dans l'équation eq(2) puisque le rendement de monohalogenation ne dépend pas du substrat, ce qui donne les équations suivantes :

$$\text{si } A = -1 \text{ alors : } \eta = 58,18 - 5,43 + 6,51 B - 6,08 D + 3,87 B + 4,29 BD \quad \text{eq(6)}$$

$$\text{si } A = +1 \text{ alors : } \eta = 58,18 + 5,43 + 6,51 B - 6,08 D - 3,87 B + 4,29 BD \quad \text{eq(7)}$$

Maintenant rappelons-nous que les variables centrées réduites A, B, C, D, E sont liées aux valeurs vraies de la façon suivante. Si St désigne la valeur vraie de la stœchiométrie, dont le domaine de variation est compris entre Stmin et Stmax, la valeur centrée réduite correspondante B est telle que :

$$\text{eq(8)} \quad \frac{B - (-1)}{1 - (-1)} = \frac{St - Stmin}{Stmax - Stmin}$$

Lorsque nous faisons l'application numérique avec Stmin = 1/4 = 0,25 et Stmax = 1 nous obtenons :

$$\text{eq(9)} \quad \frac{B - (-1)}{1 - (-1)} = \frac{St - 1/4}{1 - 1/4}$$

$$\begin{aligned} \text{eq(10)} \quad & \Leftrightarrow \frac{B + 1}{2} = \frac{4St - 1}{3} \\ & \Leftrightarrow B = \frac{8St - 5}{3} \end{aligned}$$

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

De la même manière si, V désigne le volume dont le domaine de variation se situe entre 3 et 5 mL, Tp désigne la température variant sur le domaine variant de 80 à 90°C, et t désigne le temps de réaction compris entre 1,5 et 2,5 heures, nous en déduisons :

$$C = \frac{Tp - 85}{5} \quad \text{eq (11)}$$

$$D = V - 4 \quad \text{eq (12)}$$

$$E = 2t - 4 \quad \text{eq (13)}$$

Maintenant si nous remplaçons les valeurs de B, C, D et E données par les équations 10, 11, 12 et 13 dans les équations 5, 6 et 7, nous obtenons :

$$\text{eq(5)} \Leftrightarrow a = -187,78 + 114,58 \times t + 2,70 \times Tp - 1,35 \times t \times Tp \quad \text{eq(14)}$$

$$\text{eq(6)} \Leftrightarrow \text{Si } A=-1 \quad \eta = 88,30 - 17,97 \times St - 13,21 \times V + 11,41 \times St \times V \quad \text{eq(15)}$$

$$\text{eq(7)} \Leftrightarrow \text{si } A=+1 \quad \eta = 112,06 - 38,61 \times St - 13,21 \times V + 11,41 \times St \times V \quad \text{eq(16)}$$

Nous obtenons ainsi pour chacun des substrats deux équations nous permettant de calculer les rendements de conversion et de monohalogénéation. Dans le cas du mésitylène nous pourrions utiliser les équations (14) et (15) pour prédire les différents rendements à partir des conditions de réaction. Dans le cas de l'*o*-xylène nous utiliserons les équations (14) et (16)

Plus généralement nous pouvons regrouper les équations (15) et (16) en une seule équation. Pour ce faire nous allons raisonner sur le nombre de méthyles porté par le cycle aromatique. En simplifiant, nous pouvons dire que la seule différence entre le mésitylène et l'*o*-xylène est le nombre de méthyles sur le cycle, trois pour le mésitylène et deux pour l'*o*-xylène, puisque la position des méthyles sur le cycle n'a pas d'influence sur la réactivité (cf III.1.3). Nous pouvons ainsi dire que la valeur basse prise par A est trois et que la valeur haute est deux, puisque A est égal à -1 lorsque le substrat est le mésitylène et à 1 lorsque nous utilisons l'*o*-xylène comme substrat. Nous pouvons en tirer la relation suivante en notant Nb le nombre de méthyles sur le cycle aromatique.

$$\frac{A + 1}{2} = \frac{Nb - 3}{2 - 3} \quad \text{eq(17)}$$

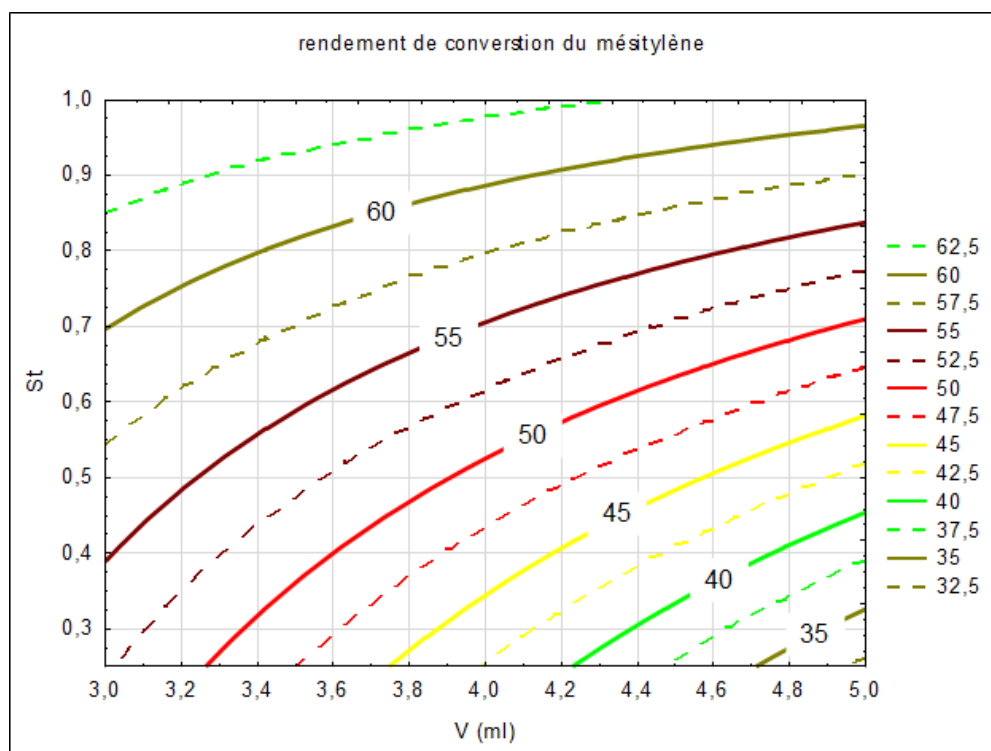
$$A = 4 - 2 \times Nb \quad \text{eq (18)}$$

En remplaçant A, B, D par les variables vraies dans l'équation (3), nous obtiendrons ainsi le rendement de conversion en fonction : du nombre de méthyle sur le cycle aromatique, du nombre d'équivalents, ainsi que du volume de solvant utilisé.

$$\eta = 159,65 - 23,76 \times Nb - 80 \times St - 13,23 \times V + 20,64 \times St \times Nb + 11,44 \times St \times V \quad \text{eq (19)}$$

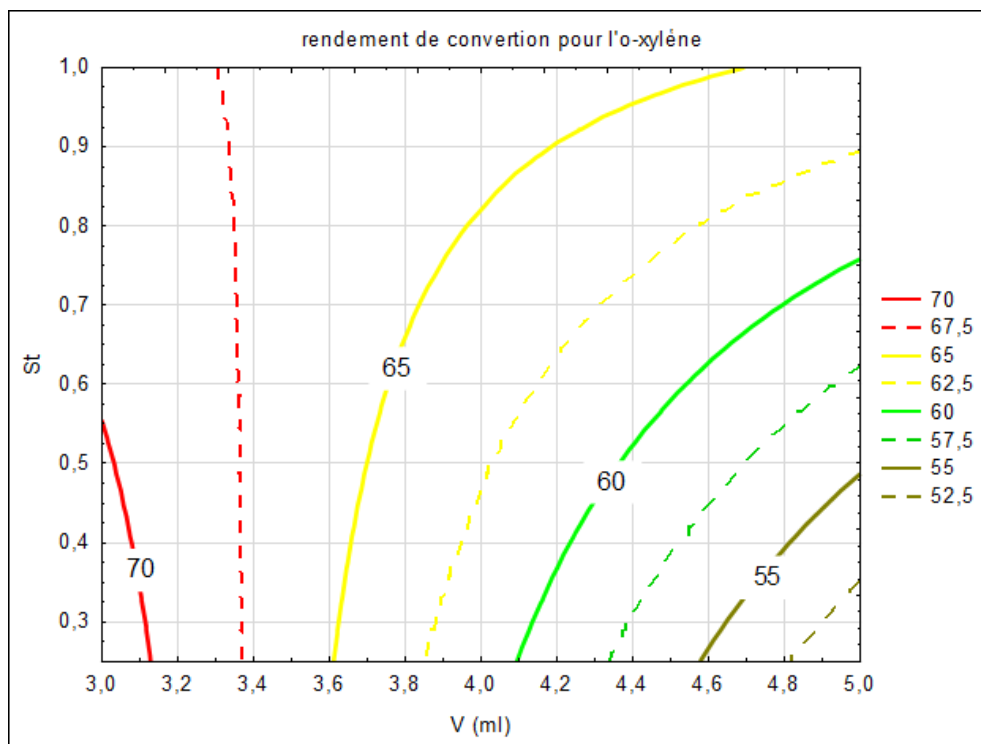
I.2.2.4 Optimisation.

La prochaine étape est l'utilisation de ces équations afin de trouver, quelles conditions permettent d'obtenir un rendement de réaction maximum. Pour ce faire il suffit de tracer les courbes d'iso-réponses (courbes de niveau de la surface de réponse). Nous avons tracé les courbes d'iso-réponses suivantes : le rendement de conversion du mésitylène correspondant à l'équation (15) FigII.3, le rendement de conversion de l'*o*-xylène correspondant à l'équation (16) FigII.4. Sur les deux figures nous constatons que le rendement maximum est atteint lorsque le volume de solvant est égal à 3 mL. Par contre nous pouvons remarquer que la conversion maximum est atteinte lorsqu'au moins 1 équivalent de TCDGU est utilisé dans le cas du mésitylène et lorsque 0,25 équivalent est utilisé avec l'*o*-xylène. Une comparaison des deux graphiques indique que le TCDGU est plus réactif vis-à-vis de l'*o*-xylène que du mésitylène.



FigII.3 Courbes d'iso-réponses du rendement de conversion du mésitylène

CHAPITRE II : SYNTHÈSE



FigII.4 Courbes d'iso-réponses du rendement de conversion de l'*o*-xylène

Les courbes d'iso-réponses du rendement de monohalogénéation sont représentées par la FigII.5. Sur le domaine d'étude, le rendement reste modeste (inférieur à 50%), mais il peut être obtenu de différentes manières soit en diminuant le temps et en augmentant la température de réaction, soit en augmentant le temps et diminuant la température de réaction (en accord avec les principes de la thermodynamique). Plus la température est élevée, plus nous apportons de l'énergie et moins nous avons besoin de temps pour que la réaction s'effectue. Lorsque la température et le temps de réaction sont au maximum, le rendement maximum de monohalogénéation n'est pas obtenu, ceci s'explique simplement par l'apparition de produits de degrés de substitution supérieur à la monohalogénéation.

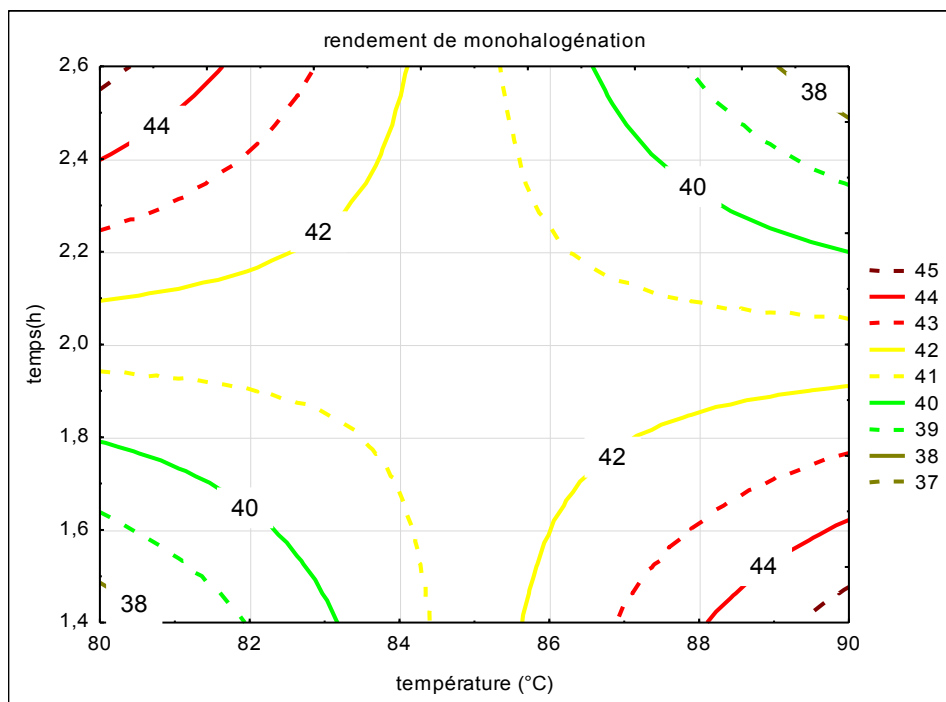


Fig II.5 Courbes d'iso-réponses du rendement de monohalogénéation

I.2.3 Conclusion du plan d'expériences.

La réalisation du plan d'expériences ne nous a pas permis d'améliorer de manière significative le rendement de monohalogénéation. Par contre, cette étude nous a permis de déterminer en premier lieu quels étaient les facteurs influençant la réaction. Nous avons pu mettre en évidence qu'en dessous de la température de reflux du solvant (CCl_4 : 80°C) la réaction n'avait pas lieu et que la limitation du volume de solvant, conservant une réaction en phase hétérogène, permettait le développement optimal de la réaction. Il serait néanmoins intéressant de savoir si la réaction peut se développer uniquement en phase solide, sans solvant. Par ailleurs, nous avons établi un modèle pour optimiser le rendement de conversion, mais celui-ci reste bien sûr valable uniquement dans les limites du domaine de notre plan d'expériences.

I.2.4 Utilisation du TCDGU dans d'autres conditions de solvant

Le CCl_4 étant un solvant hautement toxique, nous avons décidé d'essayer d'autres solvants de réaction. *Tran*, avait démontré antérieurement^{II.14} que le toluène pouvait être utilisé comme solvant de réaction lors de la monochloration de la 3,3'-diméthyl-bis-1,2,4-triazine et de la chloration de la 3-méthyl-5-(6-méthyl-pyridin-2-yl)-1,2,4-triazine en position 3. Dans les deux cas, l'utilisation du toluène avait permis une augmentation significative du rendement de réaction.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

I.2.4.1 Chloration à l'aide du TCDGU dans le toluène.

Afin de pouvoir comparer l'effet de solvant, nous avons décidé de nous placer dans les conditions utilisées par *Tran* dans sa thèse^{II.14}, soit les conditions de référence pour le plan d'expériences. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau II.9 suivant. Pour le calcul du rendement nous avons procédé comme pour le plan d'expériences. Nous avons déterminé la structure des produits par RMN du proton et la quantification par GC-MS.

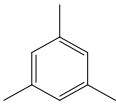
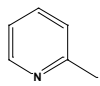
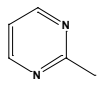
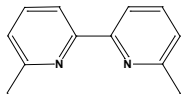
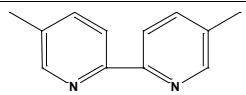
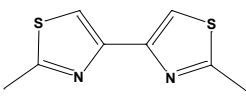
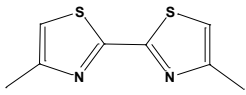
substrats	Rendement de conversion	Rendements de chloration			
		monochloré	gemdichloré	dichloré-sym	trichloré
	28,6	7,1	0,9	-	0
	2,7	2,7	0	-	0
	85,9	33,4	40,7	-	6,5
	6,4	6	0	0,4	0
	6	6	0	0	0
	100	41,8	43,8	6,4	8,1
	59,7	44,1	0,6	1,5	0

Tableau II.9 Rendements de chloration dans le toluène, conditions : 50 mg de substrat monocyclique (mésitylène, 2-picoline, 2-méthylpyrimidine) sont ajoutés à un mélange de TCDGU (1équivalent) et AIBN (0,1 équivalent) dans 5 mL de toluène préalablement dégazé. 100 mg de bishétérocycle (6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine (bypi6,6'), 5,5'-diméthyl-2,2'-bipyridine (bypi5,5'), 4,4'-diméthyl-2,2'-bithiazole (btz2,2'), 2,2'-diméthyl-4,4'bithiazole (btz4,4')) sont ajoutés à un mélange de TCDGU (1équivalent) et AIBN (0,1 équivalent) dans 10 mL de toluène préalablement dégazé.

Les rendements de conversion du mésitylène, de la 2-méthylpyrimidine et du btz-2,2', sont plus importants que la somme des rendements de monochloration, dichloration et trichloration, ceci est le résultat d'une SEAr additionnelle, partielle du noyau aromatique.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

I.2.4.2 Chloration dans le cyclohexane

Nous avons réalisé la chloration de la 2-picoline, de la 6,6'-bipyridine', de la 5,5'-bipyridine, du 2,2'-bithiazole et du 4,4'-bithiazole dans le cyclohexane dans les mêmes conditions que précédemment. Les résultats sont reportés dans le tableau II.10 suivant :

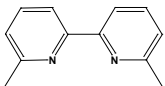
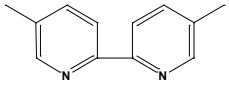
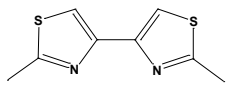
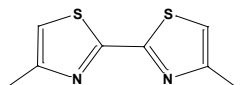
substrats	Rendement de conversion	Rendements de chloration			
		monochloré	gemdichloré	dichloré-sym	trichloré
	1,2	0,9	0,3	-	0
	9,1	9,1	0	0	0
	9,3	9,3	0	0	0
	90,7	50,6	0	40,1	0
	90,4	42,5	48		0

Tableau II.10 Rendements de chloration dans le cyclohexane.

Comme lors de la chloration dans le toluène, les meilleurs résultats sont obtenus avec les bithiazoles avec un rendement légèrement supérieur. Cependant, nous avons pu remarquer à l'analyse GC-MS que le 2,2'-bithiazole subissait, dans ce cas aussi, une SEAr partielle sans pouvoir la quantifier.

I.2.4.3 Conclusion

L'utilisation du toluène ou du cyclohexane peut être envisagée comme solvant pour la réaction. Mais une étude plus précise des conditions de réaction doit être menée. Bien que nous ayons détecté une attaque électrophile sur le noyau aromatique, nous pouvons conclure que les dérivés bithiazoles semblent les plus réactifs vis-à-vis du TCDGU. Le changement de solvant ayant entraîné une plus grande solubilité du TCDGU dans le milieu, a exacerbé son caractère oxydant ce qui explique les attaques électrophiles parasites sur le noyau aromatique.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

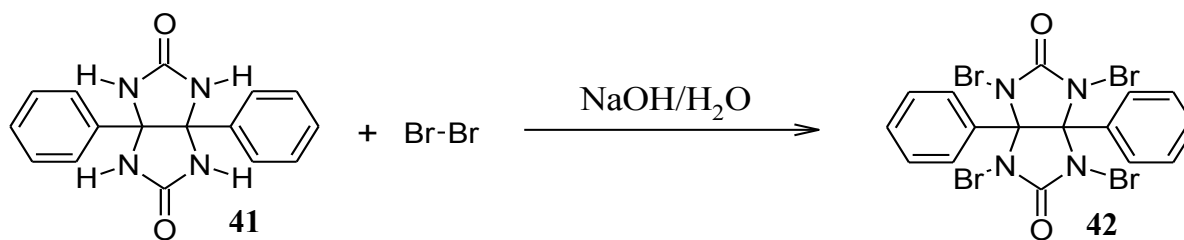
I.3 NOUVEAUX DERIVES DES TETRAHALOGENOGLYCOLURILES : SOURCE DE RADICAUX HALOGENES EN CHIMIE RADICALAIRE.

I.3.1 Les TétraHalogénoDiphénylGlycolUriles (TXDGU)

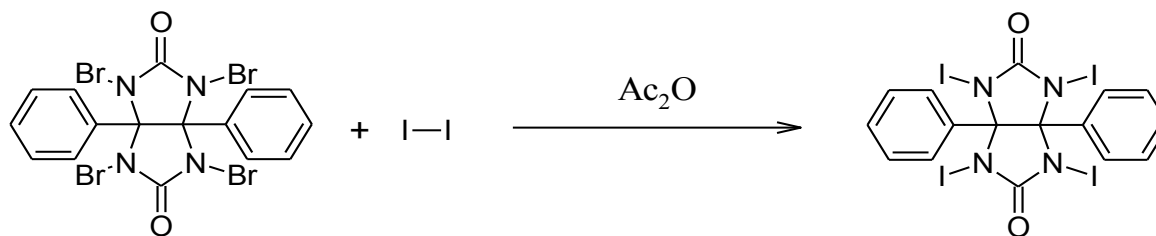
Au vu des résultats obtenus avec le TCDGU, nous avons décidé de synthétiser les homologues tétrabromés et tétraiodés du diphénylglycolurile afin d'en étudier leur pouvoir halogénant.

I.3.1.1 Synthèses des homologues tétrabromés et tétraiodés

Pour synthétiser le TétraBromoDiphénylGlycolUrile (TBDGU), nous nous sommes inspirés de la synthèse du TétraBromoGlycolUrile publié en 1960 par *Slezak et al.*^{II.4}.



Dans leur publication, *Slezak et al.*^{II.4} ont également essayé de synthétiser sans succès le tétraidoglycolurile, en ajoutant du diiode à une suspension alcaline de glycolurile. C'est en 1995 que *Byustrycki et al.* décrivent la synthèse du tétraidoglycoluril^{II.16}. Pour ce faire, ils ont utilisé le tétrabromodiphénylglycolurile comme produit de départ et le diiode dans l'anhydride acétique comme réactif à température ambiante. Nous avons procédé de même et obtenu le dérivé tétraiodé avec un rendement de 49 %.



I.3.1.2 Réaction d'halogénéation

Le dérivé iodé s'est révélé totalement inactif et sa réactivité sur l'*o*-xylène reste très faible,

^{II.16} A. Yu. Yagovkin, A. A. Bakibaev, E. I. Bystritskii ; *Khim. Heterocycl.Comp.*, **1995**, 12, 1695.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

seulement 5 % de 1-iodométhyl-3-méthyle-benzène. Le dérivé tétrabromé TBDGU au contraire a donné des résultats intéressants présentés dans les tableaux II.11 et II.12.

Substrat	Nombre d'équivalent en TBDGU	Rendements				
		Conversion	Mono-bromation	Di-bromation symétrique	Gem-di-bromation	Tri-bromation
bipy5,5'	1	100%*	0	43%* 25%	0	57%* 33%
	1/4	55%	49%	5%	1%	0
bipy6,6'	1	100%	15%* 69%	61%* 30%	10%*	14%*
	1/2	76%*	37%	39%	0	0
	1/4	47%	41%	4%	2%	0
bpz	1	40%*	40%* 10%	0	0	0
btz4,4'	1	97,8%*	45%*	48%*		5%*
			44%	33%		8%
	1/4	69%	46%	18%		4%

Tableau II.11 Bromation radicalaire de bis-hétérocycles. *Les rendements suivis de * sont les rendements calculés par GC-MS, les autres sont les rendements obtenus après purification sur colonne chromatographique.*

Le TBDGU permet d'obtenir des rendements convenables de conversion des bis-hétérocycles méthylés, lorsque nous utilisons un équivalent de réactif. Le TBDGU apparaît plus réactif que son homologue chloré, en effet dans le cas de la 5,5'-bipyridine nous obtenons uniquement des dérivés polyhalogénés, et dans le cas de la 6,6'-bipyridine et du 4,4'-bithiazole nous obtenons majoritairement le produit dibromé symétrique. Nous pouvons aussi remarquer qu'une diminution de la quantité de TBDGU favorise dans ces trois cas, la formation du dérivé monobromé.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

Enfin l'utilisation du TBDGU dans le cas spécifique de la 2,2'-diméthyl 6,6'-bipyrazine nous a permis d'isoler pour la première fois la 2-bromométhyl-2'-méthyl-6,6'-bipyrazine, dérivé inaccessible *via* les N-halosuccinimides (*e.g.* NBS).

Dans le cas des méthyl-benzènes (toluène ; *o,m,p*-xylène) une conversion totale du substrat est observée (tableau II.12). Comme dans le cas des bis-hétérocycles, l'obtention de produits poly-bromés est observée, excepté dans le cas du toluène où seul le bromure de benzyle est obtenu. D'une façon générale l'utilisation d'un équivalent de TBDGU favorise la formation du dérivé dibromé symétrique.

Substrat	Nombre d'équivalent en TBDGU	Rendement après deux heures de réaction				
		non-bromé	Mono-bromé	Di-bromé symétrique	Gem-di-bromé	Tri-bromé
toluène	1	0%*	99%*	0%	1%*	0%
<i>o</i> -xylène	1	0%*	0%	62%*	20%*	19%*
<i>p</i> -xylène	1	0%*	1%*	61%*	30%*	8%*
<i>m</i> -xylène	1	0%*	2%*	50%*	38%*	1%*

Tableau II.12 Bromation radicalaire des méthyl-benzènes. *Les rendements sont calculés par GC-MS.*

Si nous comparons ces résultats avec ceux obtenus avec le TCDGU, nous constatons que le TBDGU est nettement plus réactif. Il permet de convertir plus de substrat, mais aussi d'obtenir les dérivés dibromés en une étape. Nous avons voulu tester la bromation de la bipyridine-6,6' dans le toluène. Certes le toluène est réactif vis-à-vis du TBDGU, mais permet-il l'introduction de brome sur le(s) méthyle(s) porté(s) par la bipyridine.

En se plaçant dans les mêmes conditions de réaction que pour la bromation dans le CCl₄ présentée dans le tableau II.11, nous avons analysé, en fin de réaction, le contenu du milieu réactionnel en GC-MS et nous avons obtenu les résultats suivants. Le rendement de conversion de la 6,6'-bipyridine est de 83,5 %, 73,7 % sont convertis en dérivés tris-bromés et 9,8 % en dérivés di-bromés. Dans le milieu réactionnel nous avons trouvé du bromure de benzyle, mais en faible quantité, 10,5 % des produits détectés en GC-MS. Ces résultats sont issus d'une seule expérience et ils doivent être confirmés par d'autres essais, mais nous pouvons entrevoir que la

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

bipyridine semble plus réactive que le toluène. Cette différence de réactivité peut être due à une différence d'association (Cf : I.3.3.1) entre le toluène ou la bipyridine et le TBDGU.

I.3.1.3 Conclusion

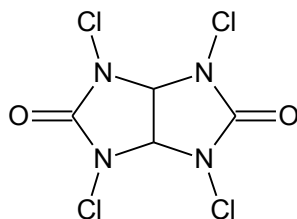
La synthèse de deux nouveaux dérivés tétrahalogénés, le tétraïodo-diphénylglycolurile et le tétrabromo-diphénylglycolurile a été conduite dans le but de servir de source de radicaux. Malheureusement le dérivé iodé s'est avéré inactif. Par contre le dérivé bromé est particulièrement intéressant, notamment dans le cas des systèmes méthyl-hétérocycliques. Le TBDGU trouve son intérêt principal dans l'obtention en une seule étape des dérivés dibromométhyles symétriques et monobromométhyles simplement en modulant la stœchiométrie du TBDGU.

I.3.2 Les TétraHalogéno-Diaryl-GlycolUriles

Nous avons vu précédemment, que le remplacement de l'halogène porté par le dérivé diphénylglycoluryle, entraînait une modification importante de la réactivité. La question qui pouvait désormais se poser est la suivante : quelle est la part dans la structure moléculaire des glycolurils qui est responsable de la réactivité et de la sélectivité. Dans un premier temps nous avons choisi de tester un dérivé ne portant pas de substituants. Dans un second temps en fonction des résultats acquis, nous remplacerons les phényles par d'autres substituants aromatiques de condensation supérieure.

I.3.2.1 Le tétrachloroglycolurile (TCGU)

Le TCGU **44** est synthétisé à partir du glycolurile commercial selon le protocole publié par *Rosen et al.*^{II.4}. Le produit se présente sous la forme d'un solide blanc obtenu avec un rendement de 95%.

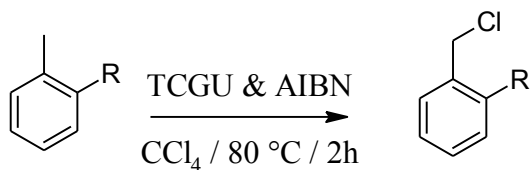


TCGU 44

Nous avons testé la réactivité du TCGU sur l'*o*-xylène et le toluène, afin de comparer avec les résultats obtenus pour le TCDGU. Les essais effectués montrent une réactivité très faible, voire quasiment nulle. Une conclusion s'impose ici : les groupements phényles présents sur le

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

TCDGU et absents sur le TCGU jouent un rôle de premier plan dans la réactivité des tétrahalogénoglycoluriles.

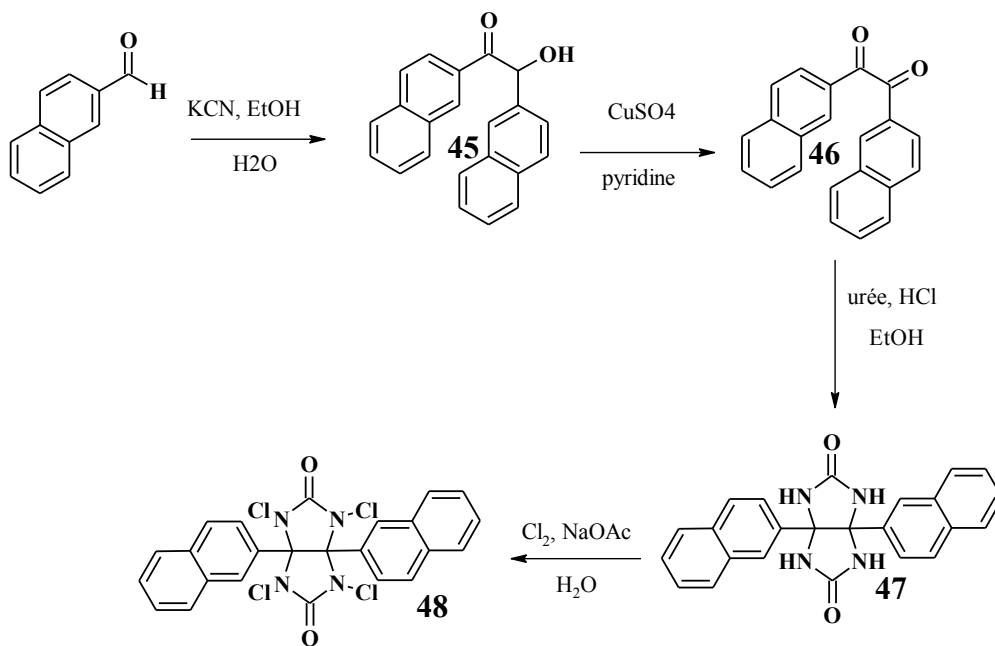


Rdt : 3,1 % si R=CH₃
0% si R=H

Compte tenu de ce résultat, il devenait logique de mesurer l'influence de la présence des substituants aromatiques dans la structure des glycoluriles sur la réaction. Nous avons choisi de faire varier leur taille en remplaçant les phényles par des groupements naphthyle et pyrényle, en raison du faible coût des produits de départ (β -naphthaldéhyde, α -pyrénaldéhyde).

I.3.2.2 Synthèse et réactivité du tétrachlorodinaphtylglycolurile (TCDNGU)

Le dinaphtylglycolurile est obtenu en trois étapes par dimérisation catalysée par les ions cyanures du β -naphthaldéhyde en β -naphtoïne oxydée ensuite en β -naphtile par CuSO₄^{II.17}. Le β -naphtile est ensuite traité par l'urée pour donner le dinaphtylglycourile finalement transformé en dérivé tétrachloré de la même façon que pour préparer le TCDGU.



^{II.17} L. A. Harrington, J. F. Britten, D. W. Hughes, A. D. Bain, J.-Y. Thépot, M. J. McGlinchey; *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 656, 243.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

Les résultats des réactions de chloration radicalaire par le TCDNGU sur les méthyl-benzènes sont rassemblées tableau II.13. Pour rappel nous nous sommes placés dans les mêmes conditions opératoires que pour le TCDGU.

Substrat	Rendement après deux heures de réaction		
	Non-chloré	Mono-chloré	Di-chloré
<i>o</i> -xylène	47%	45%	8%
<i>m</i> -xylène	44%	51%	5%
<i>P</i> -xylène	42%	47%	12%

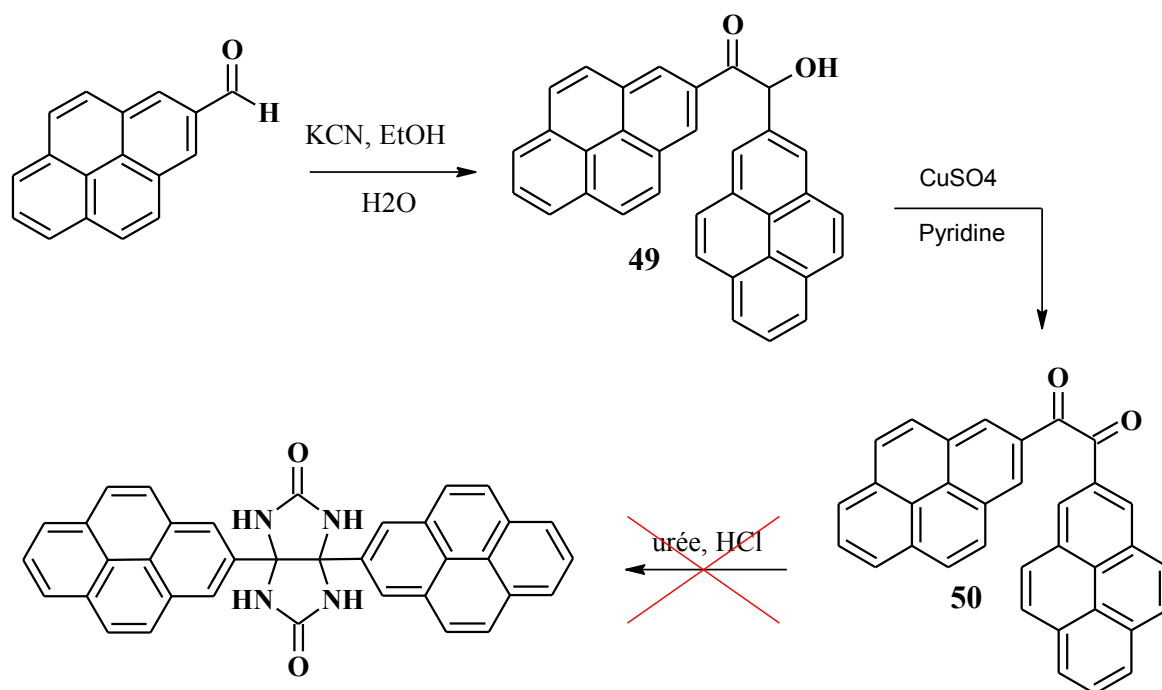
Tableau II.13 Chloration des méthyl-benzènes par le TCDNGU

Le remplacement des phényles par des groupements naphthyle ne change pas la réactivité, il n'y a pas d'augmentation du taux de conversion. Comme le TCDGU, le TCDNGU permet la réaction de chloration radicalaire ce qui confirme l'importance des groupements aryles dans la structure des composés. Le fait d'ajouter un noyau de condensation supérieure au phényle entraîne une modification intéressante de la sélectivité de chloration. En effet contrairement au TCDGU, nous obtenons très majoritairement le dérivé monochloré et très peu de polysubstitution. L'utilisation de seulement un quart d'équivalent de TCDNGU, donne les mêmes résultats (aux erreurs de mesures près).

Compte tenu des résultats observés avec le dérivé tétrachloré nous avons voulu tester son homologue tétrabromé. Malheureusement, après plusieurs essais nous n'avons pas réussi à synthétiser le dérivé tétrabromé.

I.3.2.3 Synthèse et réactivité du dipyrénylglycolurile.

Nous avons voulu synthétiser le dipyrénylglycolurile en utilisant une méthode similaire à celle employée pour la synthèse du dinaphthylglycolurile. A partir de l' α -pyrénaldéhyde commercial, après dimérisation en α -pyrénoïne par le cyanure de potassium et oxydation de cette dernière, l' α -pyrénile est condensé avec l'urée. Malheureusement, là aussi plusieurs essais se sont avérés négatifs.



I.3.3 Etude du mécanisme d'halogénéation par les tétrahalogénodiaryl glycoluriles

Nous avons vu, avec le TCDGU et le TCDNGU, que la présence de deux groupements aromatiques portés par le bicycle glycolurile, était d'abord indispensable au bon déroulement de la réaction, mais aussi pouvait entraîner une modification de la sélectivité de substitution. Il découle de ces remarques une hypothèse plausible à l'origine de la réactivité des tétrahalogénodiarylglycoluriles qui serait la formation d'un complexe supramoléculaire entre la cavité en U du diphenylglycolurile et le substrat aromatique. Cette idée est en effet relayée par la structure tridimensionnelle du diphenylglycolurile et les résultats de travaux antérieurs de la littérature. En effet plusieurs auteurs dont *Rebek*^{II.19}, *Nolte*^{II.20} et *Isaacs*^{II.21} ont décrit le diphenylglycolurile comme une « pince » moléculaire et une sous-unité utilisée dans la construction d'architectures supramoléculaires. Plus récemment il a été rapporté^{II.22} que le diphenylglycolurile était un excellent récepteur du 1,3-dihydroxybenzène en tant que molécule invitée en solution dans le chloroforme.

^{II.19} a) N. Branda, R. M. Grotzfeld, C. Valdez, J. Rebek; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 85; b) B. M. O'Leary, T. Sazabo, N. Svenstrup, C. A. Schalley, A. Lutzen, M. Schafer, J. Rebek; *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 11519.

^{II.20} J. W. H. Smeets, R. P. Sijbesma, F. G. M. Niele, A. L. Spek, W. J. J. Smeets, R. J. M. Nolte; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 928.

^{II.21} a) D. Witt, J. Lagona, F. Damkaci, J. C. Fettinger, L. Isaacs; *Org. Lett.*, **2000**, 2, 755; b) D. Witt, J. Lagona, L. Isaacs; *Org. Lett.*, **2001**, 3, 3221; c) A. Chakraborty, A. Wu, D. Witt, J. Lagona, J. C. Fettinger, L. Isaacs; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 8297.

^{II.22} Z. G. Wang, Z. H. Wang, L. Teng; *Monatsh. Chem.*, **2008**, 139, 949.

Afin de vérifier l'existence d'un tel effet dans notre cas, des expériences de titration des méthyl-benzènes par le TCDGU ont été conduites en RMN et UV-Vis.

I.3.3.1 Caractérisation d'un complexe « Hôte/Invité » méthyl-benzène/TCDGU

Les figures II.6 et II.7 montrent respectivement l'évolution du spectre RMN et UV-visible du mésitylène lorsque la quantité de TCDGU augmente dans le milieu. Sur la figure II.6 le spectre 0.0 correspond au substrat seul et le 1.2 au TCDGU seul : entre deux spectres la quantité de TCDGU augmente de 0,2 équivalent par le numéro de spectre. A 2,29 ppm nous pouvons remarquer que les protons méthyléniques deviennent non équivalents, ce qui se traduit par l'apparition de singulets sur les spectres. De même dans la zone des protons aromatiques, entre 6,80 et 7,15 ppm, nous pouvons remarquer la manifestation de la non équivalence des protons par l'apparition de plusieurs signaux. Sur les spectres UV-visible l'ajout de TCDGU induit une diminution rapide ainsi qu'un déplacement bathochrome de 266 à 276 nm de la bande d'absorbance du mésitylène. Nous pouvons donc en déduire la formation d'un complexe de transfert de charge entre le mésitylène et le TCDGU.

L'évolution des spectres RMN respectivement de l'*o*-xylène, du *p*-xylène, et du *m*-xylène, contrairement à la figure II.6 ne montre pas d'éclatement des protons méthyléniques ou aromatiques, entre les protons du même type.

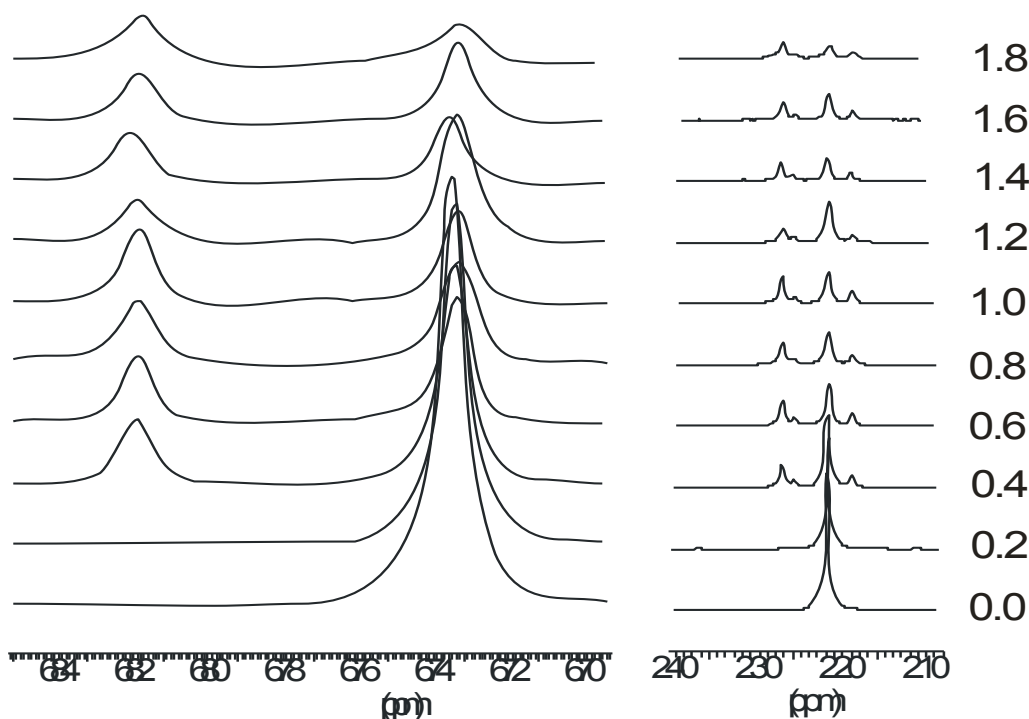


Figure II.6 Titration du mésitylène par TCDGU

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

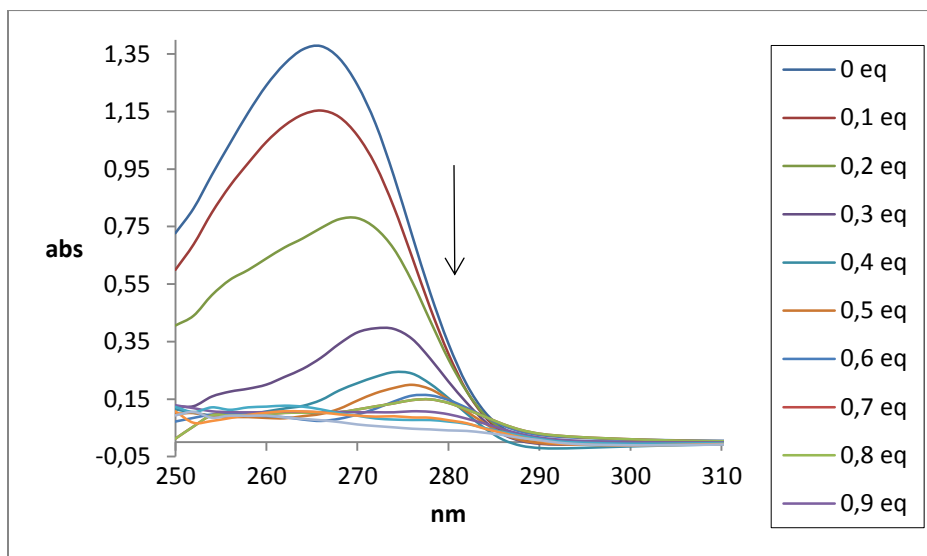


Figure II.7 Titrage UV-visible du mésitylène par TCDGU

Les figures II.8, II.9 et II.10 représentent respectivement l'évolution des courbes d'absorbance de l'*o*-xylène du *p*-xylène et du *m*-xylène. Dans ces trois cas nous avons constaté une extinction ainsi qu'un déplacement bathochrome de la bande d'absorbance.

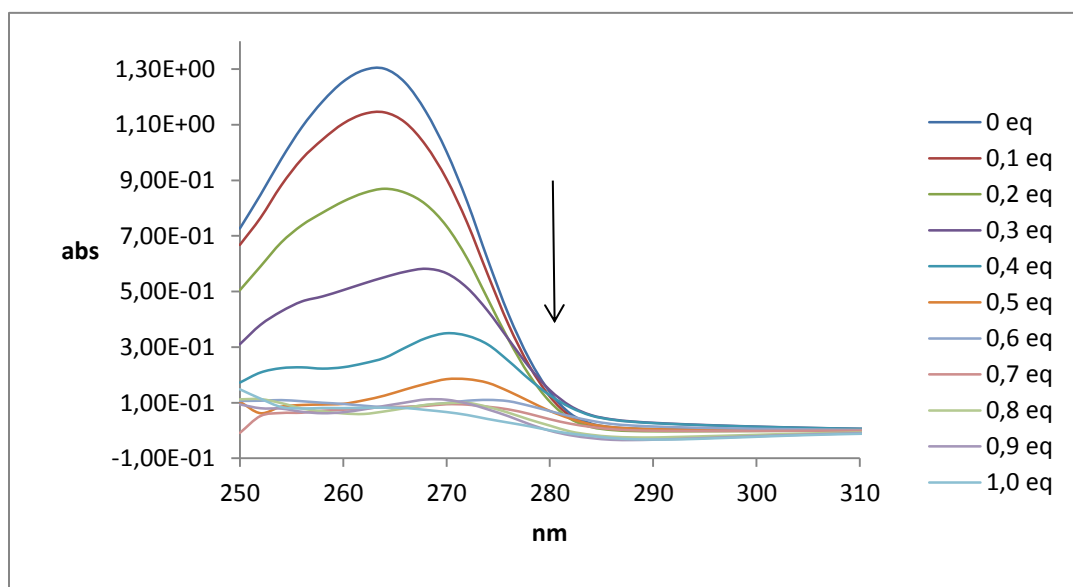


Figure II.8 Titrage UV-Visible de l'*o*-xylène par TCDGU

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

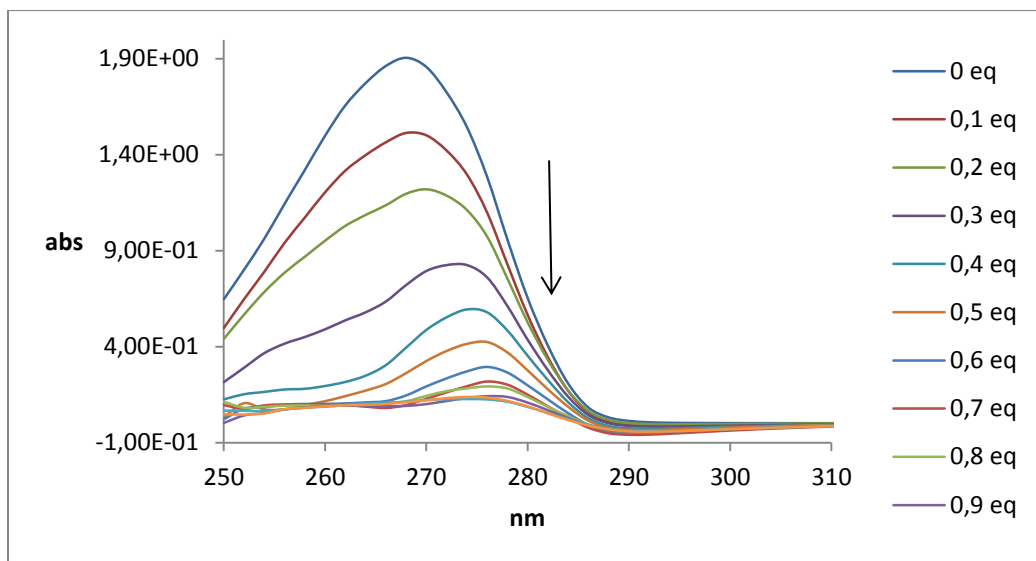


Figure II.9 Titrage UV-Visible du *p*-xylène par TCDGU

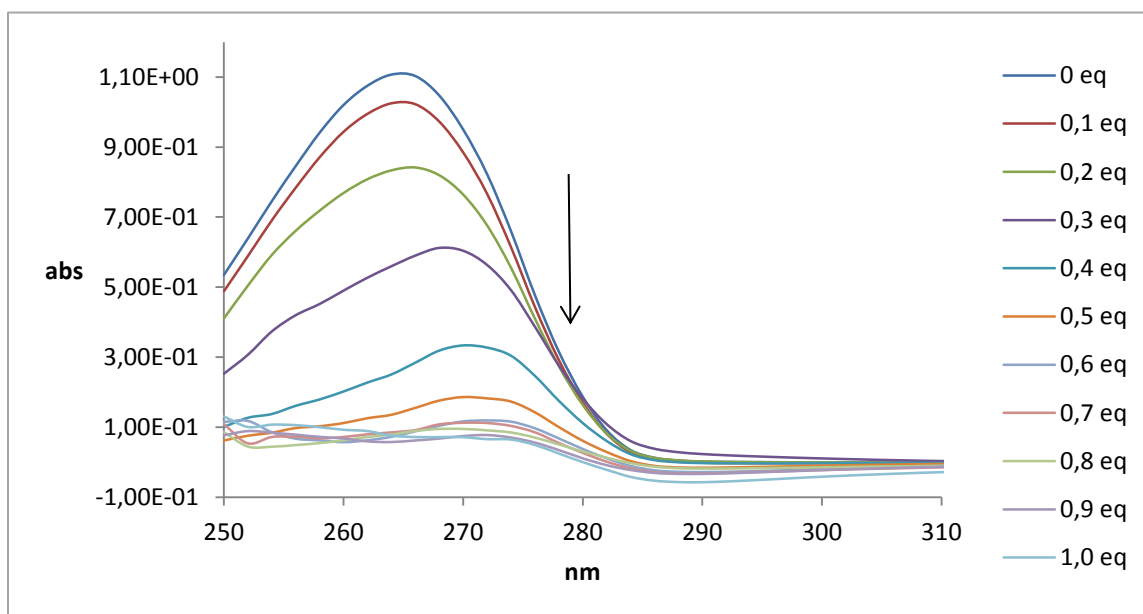
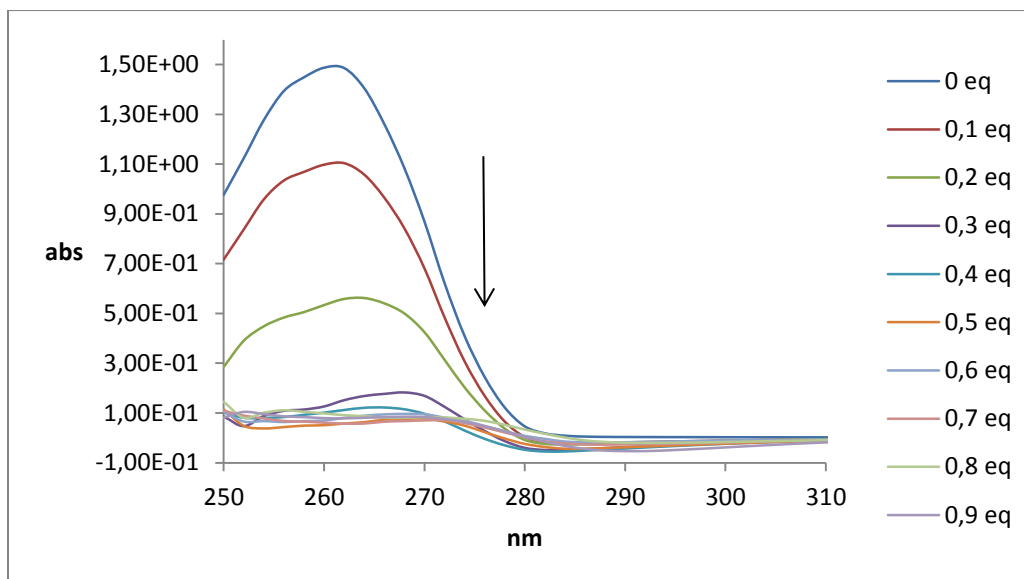


Figure II.10 Titrage UV-Visible du *m*-xylène par TCDGU

Figure II.11 Titrage UV-Visible du *toluène* par TCDGU

La titration UV-visible du toluène par le TCDGU montre à peu de choses près, le même résultat que pour les autres méthyl-benzènes. Cependant l'extinction de la bande d'absorbance à 265 nm est nettement plus intense et plus rapide que pour toutes autres titrations.

Les courbes de spéciation du TCDGU (Fig II.12) ont permis la détermination de la stœchiométrie ainsi que des constantes d'association des complexes formés. Les valeurs des constantes $\log \beta_{(n,m)}$ ont été calculées à l'aide du programme SPECFIT[®] (V .3 .0)^{II.23}. Les résultats montrent la formation de complexes stables TCDGU/méthyl-benzènes avec des valeurs de constantes $\log \beta(11)$ comprises entre 2,5 et $3,2 \pm 0,8$. Les courbes de spéciation Fig II.12 ont permis de déterminer une stœchiométrie [1:1] pour ces complexes.

^{II.23} les valeurs de $\log \beta$ ont été calculées à l'aide du logiciel SPECFIT[®] v. 3.0, ed. R. A. Binstead, Spectrum Software Associates 1993-2001; H. Gampp, M. Maeder, C. J. Meyer, A. D Zuberbühler; *Talanta*, **1985**, (32), 95-101; H. Gampp, M. Maeder, C. J. Meyer, A. D Zuberbühler; *Talanta*, **1986**, (33), 943-951.

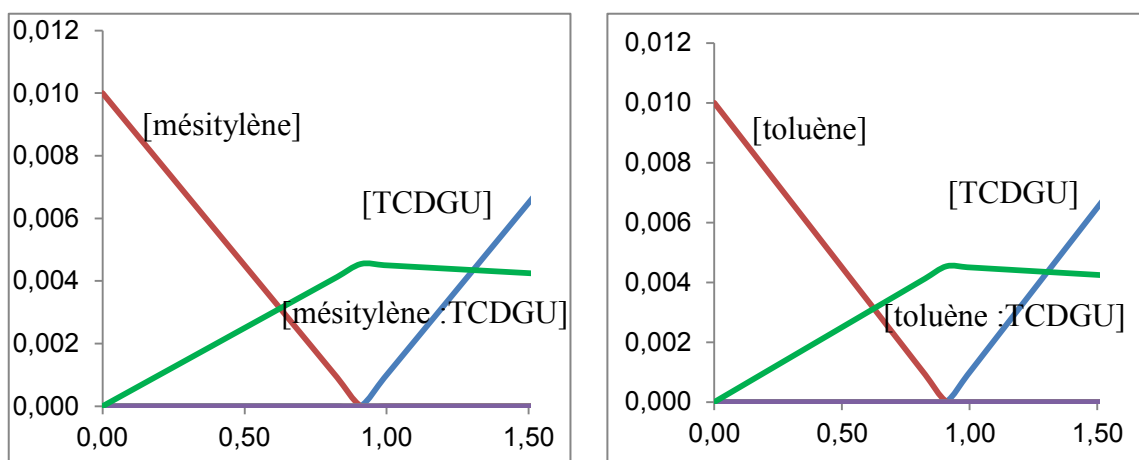


Fig II.12 : Courbes de spéciation A] du mésitylène, B] du toluène, trait rouge = alkyl-benzène, trait bleu = TCDGU, trait vert = complexe TCDGU/alkyl-benzène.

En résumé nous avons observé une organisation supramoléculaire entre le TCDGU et les méthyl-benzènes de type transfert de charge entre les méthyl-benzènes (Donneur) et le TCDGU (Accepteur). La formation de ces complexes a été mise en évidence par titrage. Ce phénomène est observé en solution, or nous avons vu que la réaction de chloration radicalaire avait lieu en phase hétérogène mais ne fonctionnait plus en solution.

A ce niveau deux hypothèses sont susceptibles d'amorcer une interprétation :

-la première serait que la réaction ne se développerait qu'à l'interface solide/liquide par transfert de phase,

-la seconde suggérerait que le temps de vie des radicaux et leur stabilité relative seraient favorisée à la surface du solide leur permettant de réagir avec le substrat complexé dans la pince moléculaire du TCDGU, alors qu'en solution, leur recombinaison instantanée (terminaison) trop rapide empêcherait toute réaction de se développer.

Afin de regarder si nous pouvions tirer des informations sur les interactions substrats aromatiques et la structure du TCDGU à l'état solide, une étude par diffraction des RX suivie de calculs de la densité électronique en DFT ont été entrepris.

I.3.3.2 Étude par diffraction des rayons-X et calculs DFT

En 2003 *Kaifer et al.* ont publié la structure cristalline du diphénylglycolurile obtenue par cristallisation lente dans la pyridine^{II.24}. L'empilement cristallin montre la présence de molécules de pyridine intercalées dans la pince moléculaire du diphénylglycolurile. Nous avons donc réalisé

^{II.24} K. Moon, W.-Z. Chen, T. Ren, A. E. Kaifer; *CrystEngComm*, **2003**, 79, 451.

des essais de cristallisation du TCDGU dans les différents méthyl-benzènes. Une première mesure de diffraction basse résolution des rayons X, de cristaux obtenus à partir du mésitylène nous a montré que le mésitylène au contraire de la pyridine n'était pas présent dans la maille cristalline du TCDGU. Cependant nous avons effectué parallèlement sur un cristal de bonne qualité une expérience de diffraction à très haute résolution, ceci afin de décrire la densité électronique expérimentale du TCDGU. Malgré cette tentative, l'incertitude sur les mesures est restée trop importante et ne nous a pas permis d'atteindre l'objectif annoncé. Néanmoins, il paraissait encore très raisonnable de conduire des calculs en DFT à partir des données obtenues par diffraction, considérant que le TCDGU est actif uniquement en phase solide.

I.3.3.3 Structure cristalline du TCDGU

Les monocristaux de TCDGU ont été obtenus par recristallisation dans le mésitylène. Le tétrachlorodiphénylglycolurile cristallise dans le groupe d'espace $P2_1/c$ monoclinique avec deux molécules dans l'unité asymétrique. La figure II.13 montre les deux molécules dans l'unité asymétrique et le schéma de numérotation des atomes.

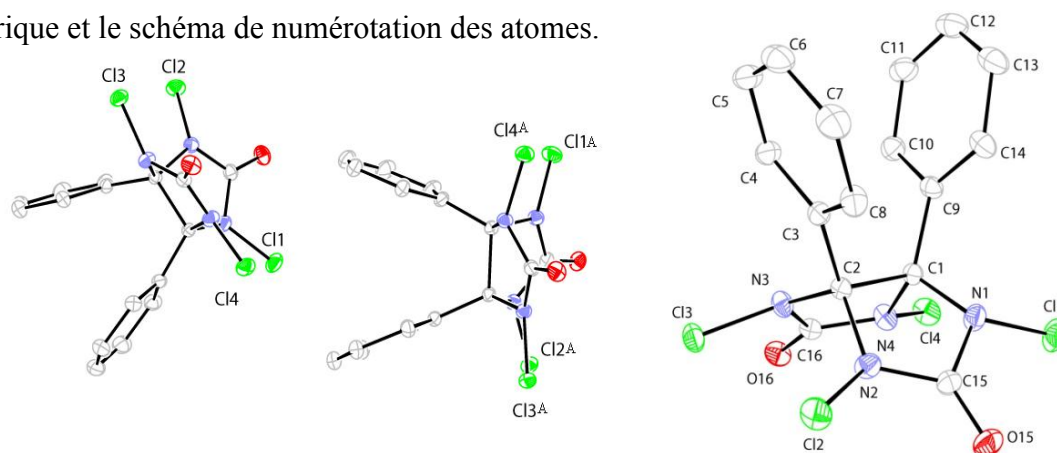


Figure II.13 ORTEP du TCDGU avec ellipsoïdes à 50% de probabilité à 100 K. *Les deux molécules dans l'unité asymétrique (figure de gauche) et numérotation des atomes (droite). La lettre « A » a été ajoutée aux atomes de la seconde molécule dans l'unité asymétrique. Les atomes d'hydrogène ne sont pas présentés sur la figure pour plus de clarté.*

Dans le tableau II.13 suivant, les valeurs des longueurs de liaisons et des angles pour les deux molécules dans l'unité asymétrique sont listées. Les longueurs de liaisons sont similaires dans les deux molécules spécialement en ce qui concerne les liaisons C-Cl (1,7 Å) et C=O (1,2 Å). Par ailleurs les liaisons C-N dans les glycoluriles varient de 1,38 Å à 1,47 Å et sont en concordance dans les deux molécules.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

Première molécule		Seconde molécule	
Cl1 - N1	1.7001(8)	Cl1A - N1A	1.6945(10)
Cl2 - N2	1.6887(10)	Cl2A - N2A	1.6989(10)
Cl3 - N3	1.6912(9)	Cl3A - N3A	1.6972(9)
Cl4 - N4	1.6922(8)	Cl4A - N4A	1.6945(10)
N1 - C1	1.4533(12)	N1A - C1A	1.4682(11)
N1 - C15	1.3875(16)	N1A - C15A	1.3863(13)
N2 - C2	1.4603(13)	N2A - C2A	1.4502(11)
N2 - C15	1.3908(12)	N2A - C15A	1.3910(14)
N3 - C2	1.4538(12)	N3A - C2A	1.4668(10)
N3 - C16	1.3776(10)	N3A - C16A	1.3908(14)
N4 - C1	1.4632(12)	N4A - C1A	1.4508(11)
N4 - C16	1.3875(13)	N4A - C16A	1.3878(12)
O15 - C15	1.2035(13)	O15A - C15A	1.2060(10)
O16 - C16	1.2053(12)	O16A - C16A	1.2055(10)
C1 - C2	1.6121(13)	C1A - C2A	1.6087(15)
C1 - C9	1.5074(15)	C1A - C9A	1.5087(10)
C2 - C3	1.5086(11)	C2A - C3A	1.5069(12)
angles			
C1-C2-C3	115.63(7)	C1A-C2A-C3A	115.28(8)
C2-C1-C9	113.86(7)	C2A-C1A-C9A	114.27(7)
dihedral angles			
N1-C1-C9-C10	160.79(9)	N1A-C1A-C9A-C10A	149.31(12)
N3-C2-C3-C8	156.92(9)	N3A-C2A-C3A-C8A	145.71(12)

Tableau II.14 Comparaison des distances (Å) et des angles (°) du TCDGU pour les deux molécules dans l'unité asymétrique. Les déviations standard sont entre parenthèses.

Les angles dièdres des deux groupements phényle sont par contre différents entre les deux molécules : 150° et 160°, mais les angles de torsion restent très proches. Les liaisons C1-C2 et C1-C9 entre les phényles et le cycle glycoluryle sont de longueurs différentes (1,61 et 1,51 Å). Il est aussi intéressant de noter que l'empilement moléculaire est formé par un grand nombre de contacts à très courte distance, impliquant principalement les atomes de chlore. La figure II.14 montre les deux groupes phényle orientés vers les atomes de chlore Cl₁ et Cl₄ ce qui donne des contacts courts Cl₄---C_{6A} (3,219 Å) et Cl₄---C₆ (3,210 Å). Les contacts intermoléculaires impliquent un centre d'inversion et il existe ainsi deux interactions Cl---Cl (Cl₂ ---Cl_{2A}). Ces contacts sont de type I avec une géométrie *trans*.^{II.25,II.26} Ces distances de contacts halogène-halogène sont significativement plus courtes que celles rapportées dans la littérature à savoir entre 3,5 à 3,9 Å.^{II.24-II.27}

^{II.25} S. S. C. Chu, M. Sundaralingam, G. A. Jeffrey; *Acta Cryst.*, **1963**, 16, 354.

^{II.26} V. R. Hathwar, S. M. Roopan, R. S. Subashini, F. N. Kahn, T.N. Guru Row; *J. Am. Chem. Sci.* **2010**, 122, 677.

^{II.27} H. B. Zhu, Z. L. Chu, D.-H. Hu, W. Huang, S.-H. Gou ; *Inorg. Chem Commun.*, **2007**, 10, 362-366.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

Par ailleurs les atomes de chlore Cl₂ et Cl_{2A} sont impliqués dans des interactions C-H...Cl avec des distances voisines de 2,8 Å.

contacts intramoléculaires		contacts intermoléculaires	
Cl1...Cl4	3.3669(4)	Cl2...Cl21	3.2465(5)
Cl1A...Cl4A	3.4233(4)	Cl2A...Cl2A2	3.3545(4)
Cl2...Cl3	3.4377(4)		
Cl2A...Cl3A	3.4430(4)		
Cl1...O15	2.9864(9)	(C10-)H10...O15 ³	2.443(23)
Cl2...O15	2.9977(9)	(C8-)H8...O16 ⁴	2.467(19)
Cl3...O16	3.0002(9)	(C10A-)H10A...O16A ⁵	2.331(21)
Cl4...O16	2.9793(9)	(C8A-)H8A...O15A ⁶	2.388(22)
Cl1A...O15A	2.9950(8)	(C6-)H6...Cl2A ⁷	2.763(22)
Cl2A...O15A	2.9776(8)	(C6A-)H6A...Cl2 ⁸	2.814(19)
Cl3A...O16A	2.9887(8)		
Cl4A...O16A	2.9774(8)		
Cl4...C6A	3.2193(10)		
Cl4A...C6	3.2102(12)		
N1-Cl1...Cl4	78.06(7)	N2-Cl2...Cl2 ¹	158.62(8)
N1A-Cl1A...Cl4A	68.02(8)	N2A-Cl2A...Cl2A ²	141.50(7)
N4-Cl4...Cl1	68.88(7)	C10-H10...O15 ³	135.81(1.74)
N4A-Cl4A...Cl1A	76.85(9)	C8-H8...O16	142.52(1.56)
N2-Cl2...Cl3	68.74(8)	C10A-H10A...O16A ⁵	150.70(1.67)
N2A-Cl2A...Cl3A	76.72(8)	C8A-H8A...O15A ⁶	147.47(1.61)
N3-Cl3...Cl2	75.93(7)	C6-H6...Cl2A ⁷	166.34(1.96)
N3A-Cl3A...Cl2A	67.48(9)	C6A-H6A...Cl2 ⁸	147.70(1.62)
N1-Cl1...O15	51.01(7)		
N2-Cl2...O15	50.55(8)		
N3-Cl3...O16	50.25(8)		
N3-Cl3...O16	51.00(7)		
N1A-Cl1A...O15A	50.65 (8)		
N2A-Cl2A...O15A	51.21(7)		
N3A-Cl3A...O16A	50.84(8)		
N3A-Cl3A...O16A	51.14 (7)		
N4-Cl4...C6A	147.66(8)		
N4A-Cl4A...C6	173.46(8)		
Symmetry codes: ¹ -x,-y,-z, ² -x+1,-y,-z+2, ³ -x,-y+1/2,-z+1/2, ⁴ -x,y-1/2,-z+1/2, ⁵ -x+1,y-1/2,-z+3/2, ⁶ -x+1,y+1/2,z+1/2, ⁷ x-1,y,z-1, ⁸ x,-y+1/2,z+1/2			

Tableau II.15. Contacts courtes distances (Å) et angles (°) observés dans le réseau cristallin du TCDGU. Les déviations standard sont données entre parenthèses.

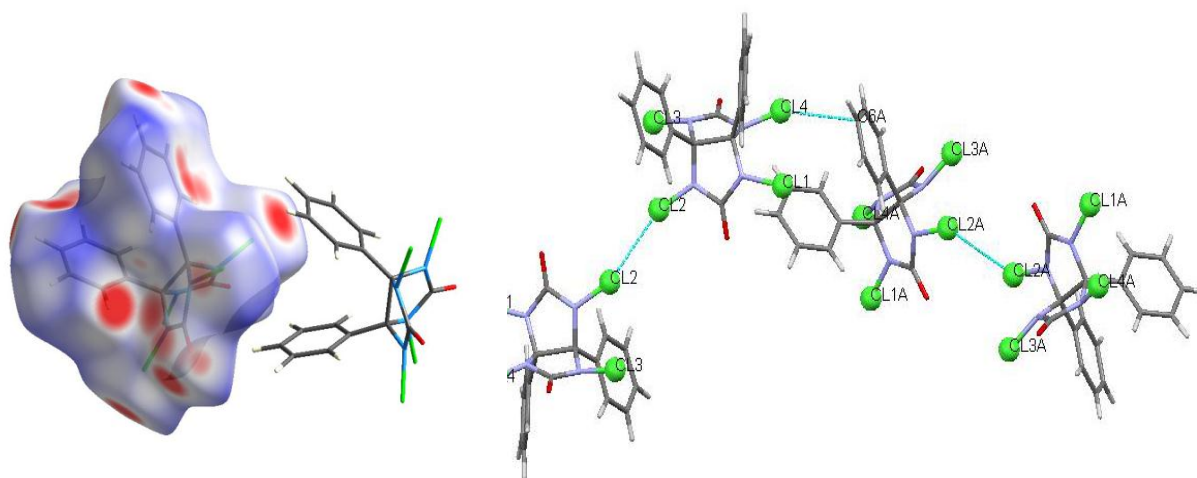


Figure II.14 Distances de contact normalisées (d_{norm}) et projection sur une surface de Hirshfeld (figure de gauche) pour la première molécule de l'unité asymétrique; les surfaces en rouge correspondent aux contacts courte distance avec les voisines. Les contacts à courte distance (figure de droite) entre les molécules dans le réseau cristallin (lignes en pointillés) impliquent les atomes de chlore (boules vertes).

Brève analyse topologique de la densité électronique

Les calculs théoriques fournissent la densité électronique totale, or, celle-ci est utilisable pour construire une analyse topologique de la densité.^{II.28} Les points critiques correspondent aux sites où le gradient de la densité disparaît (maximum ou minimum de la densité électronique). En plus des maxima associés aux positions atomiques, il existe aussi des points de selle où la courbe de la densité est positive dans une direction et négative dans les deux directions perpendiculaires (cas type des liaisons covalentes). Ces points de selle sont localisés entre les noyaux atomiques et sont nommés « points critiques obligatoires » BCP's. La figure II.15 montre la localisation des BCP 's pour les deux molécules dans l'unité asymétrique et pour les deux dimères connectés par une interaction Cl----Cl.

^{II.28} Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules – A Quantum Theory*; Clarendon Press: Oxford, **1990**.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

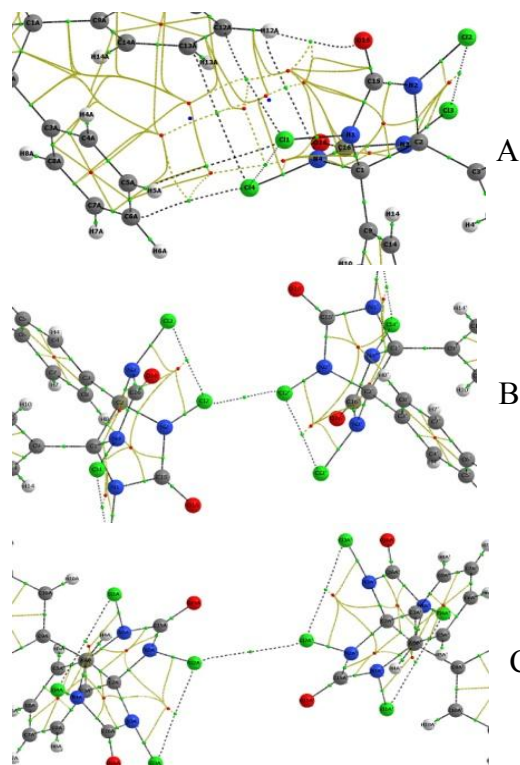


Figure II.15. BCP's et « bond paths » (lignes à travers l'espace le long desquelles la densité d'électrons est maximum) : interactions intra unité (A), interactions intermoléculaires (B et C). Les points critiques entre les noyaux atomiques sont en vert, les points critiques concernant les cycles et la cage sont en rouge et bleu respectivement. Les « bond paths » sont en pointillés pour les atomes en contact. Les lignes interconnectant les points critiques sont en jaune.

Dans la figure II.15A les interactions entre les deux molécules de l'unité asymétrique sont révélées par l'existence d'un grand nombre de points critiques et lignes de connexion. Les figures II.15B et C montrent les points critiques observés entre les deux dimères. Les caractéristiques **topologiques pour une sélection de liaisons** sont reportées dans le tableau II.16.

bonds A-B	$d_1(\text{CP-A})$	$d_2(\text{CP-B})$	$\rho(\underline{r}_{\text{CP}})$	$\nabla^2\rho(\underline{r}_{\text{CP}})$	$V(\underline{r}_{\text{CP}})$	$G(\underline{r}_{\text{CP}})$	$E(\underline{r}_{\text{CP}})$	$ V /G$
Cl1 - N1	0.8361	0.8658	1.448	-6.194	-736.19	283.29	-452.90	2.60
Cl2 - N2	0.8254	0.8651	1.475	-6.510	-767.17	294.58	-472.59	2.60
Cl3 - N3	0.8260	0.8667	1.470	-6.489	-762.97	292.74	-470.23	2.61
Cl4 - N4	0.8285	0.8656	1.466	-6.417	-757.72	291.17	-466.55	2.60
Cl1 ... Cl4	1.6919	1.6798	0.065	0.796	-13.92	17.85	3.93	0.78
Cl2 ... Cl3	1.7161	1.7261	0.056	0.683	-12.08	15.23	3.15	0.79
Cl2 ... Cl2'	1.6249	1.6249	0.052	0.727	-11.03	15.49	4.46	0.71
Cl1A - N1A	0.8304	0.8660	1.458	-6.295	-750.11	288.80	-461.31	2.60
Cl2A - N2A	0.8331	0.8675	1.451	-6.216	-742.75	286.44	-456.31	2.59
Cl3A - N3A	0.8319	0.8670	1.452	-6.192	-744.07	287.23	-456.84	2.59
Cl4A - N4A	0.8308	0.8654	1.463	-6.398	-752.47	288.80	-463.67	2.61
Cl1A ... Cl4A	1.7083	1.7194	0.058	0.707	-12.34	15.75	3.41	0.78
Cl2A ... Cl3A	1.7287	1.7182	0.056	0.683	-12.08	15.23	3.15	0.79
Cl2A ... Cl2A'	1.6788	1.6788	0.051	0.638	-10.24	13.92	3.68	0.74
Cl4 ... C6A	1.6678	1.5561	0.052	0.650	-9.45	13.65	4.20	0.69
Cl1 ... H5A	1.8690	1.4592	0.023	0.290	-3.94	5.78	1.84	0.68
Cl1 ... C12A	2.0036	1.8184	0.023	0.221	-3.94	4.99	1.05	0.79
Cl4 ... C13A	1.9393	1.7367	0.028	0.297	-4.73	6.30	1.57	0.75
O15 ... H12A	1.7120	1.2172	0.028	0.381	-6.04	8.14	2.10	0.74

Table II.16 Propriétés topologiques des deux molécules dans l'unité asymétrique et dans les deux dimères de TCDGU. $\rho(\underline{r}_{\text{CP}})$ et $\nabla^2\rho(\underline{r}_{\text{CP}})$ (in $\text{e}.\text{\AA}^{-3}$ and $\text{e}.\text{\AA}^{-5}$) sont la densité électronique et la valeur du Laplacien au points critique; d_1 et d_2 désignent les distances atome-point critique correspondantes ($\text{\AA}$). $G(\underline{r}_{\text{CP}})$, $V(\underline{r}_{\text{CP}})$ et $E(\underline{r}_{\text{CP}})$ sont la densités d'énergie cinétique, potentiel et total (in $\text{kJ}.\text{mol}^{-1}.\text{bohr}^{-3}$ unit), respectivement.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

A titre de comparaison avec les valeurs reportées dans la littérature, nous utilisons les unités suivantes $\text{e.}\text{\AA}^{-3}$ et $\text{e.}\text{\AA}^{-5}$ pour exprimer respectivement la densité aux points critiques et le Laplacien. Les valeurs positives du Laplacien pour les interactions Cl--Cl, Cl--C, Cl--H, et O--H révèlent leur nature en couche fermée (complète). Inversement, les liaisons Cl-N ont un Laplacien négatif qui est caractéristique des interactions partagées. Les valeurs de la densité au point critique pour les liaisons N-Cl sont identiques ($1.46 \text{ e.}\text{\AA}^{-3}$). La densité électronique aux points critiques des contacts entre atomes de chlore Cl---Cl est très faible (0.03 to $0.07 \text{ e.}\text{\AA}^{-3}$) et en accord avec les valeurs de la littérature. **Les interactions couche fermée et couche partagée sont aussi caractérisées par la valeur des rapports $|V|/G$ (dernière colonne du tableau II.16).** Pour les liaisons N-Cl cette quantité est supérieure à l'unité (2,6 en rouge) et inférieure à l'unité pour tous les contacts non-covalents (0,7 to 0,8 en vert).

Ces liaisons halogène intramoléculaires peuvent expliquer en partie la réactivité du TCDGU. En effet deux des liaisons azote-halogène sont fragilisées puisque des charges partielles négatives sont portées par les atomes de chlores. Ces deux liaisons pourront se rompre plus facilement. Ceci pourrait donc expliquer pourquoi nous observons la formation importante de produits dichlorés, mais aussi des réactions de substitutions électrophile aromatique parasites dans le cas notamment des bithiazoles.

I.3.3.4 Conclusion

Nous avons vu que les THDGU sont de bonnes sources de radicaux chlore ou brome pour les réactions d'halogénéation. Cette famille de composés nous a permis de moduler la sélectivité de la réaction, ainsi que l'introduction d'halogènes différents. Cette réactivité est en partie due à la présence de groupements aryle sur la molécule, puisque le TCGU ne permet pas l'introduction de chlore sur le substrat. Ces groupements aryle entraînent une interaction supramoléculaire de type Π - Π stacking mise en évidence par les méthodes spectroscopiques. Enfin une partie de la réactivité du TCDGU peut être expliquée par la présence de liaisons halogène intramoléculaires. Ces liaisons fragilisent deux des quatre liaisons azote-chlore expliquant en première approche la formation importante de dérivés chlorés avec ce produit.

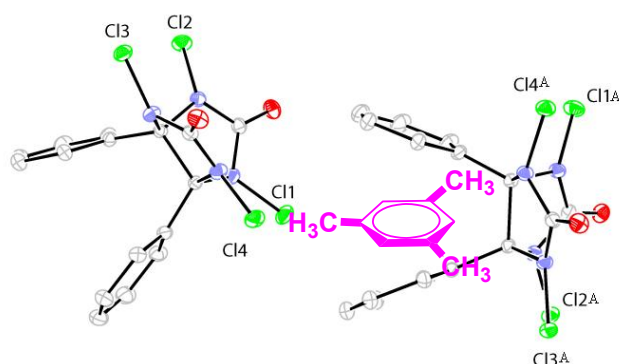


Figure II.16. Représentation schématisée d'un hypothétique arrangement du TCDGU au cours de la chloration du e.g. mésitylène.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

En résumé de l'ensemble des résultats et en considérant les réalités structurales et topologiques associées au TCDGU, deux points remarquables sont à considérer :

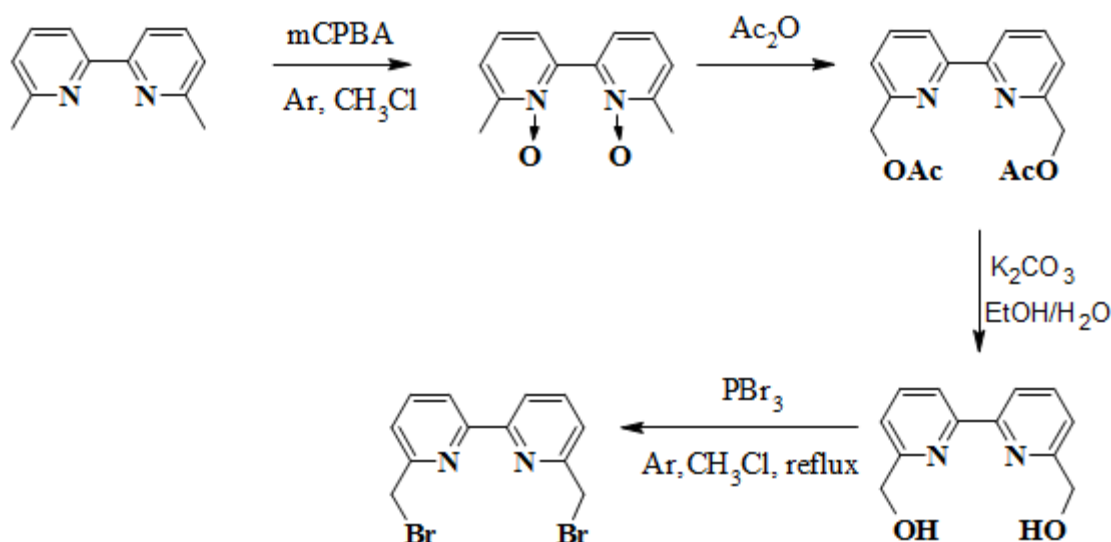
-i la formation d'un complexe supramoléculaire D-A entre TCDGU et le substrat aromatique qui peut expliquer la sélectivité en fonction de la structure et de l'orientation de l'invité dans la pince moléculaire en U de TCDGU,

-ii l'existence d'un dimère de TCDGU à l'état solide formant une pseudo-cage dans laquelle l'une des deux molécules réagit avec le substrat. Cette hypothèse est illustrée schématiquement par la figure II.16.

I.3.4 Utilisation Des Dérivés TCDGU Et TBDGU Pour L'obtention De Nouveaux Produits.

I.3.4.1 Synthèse en une étape de la 6,6'-dibromométhyl-2,2'-bipyridine.

Nous avons vu dans la partie précédente que le TBDGU pouvait nous permettre d'obtenir la 6,6'-dibromométhyl-2,2'-bipyridine en une étape. Dans la littérature il est fait état de la synthèse de ce dérivé en deux étapes, en passant par le di-*N*-oxyde proposé par Newkome en 1982^{II.29} permettant ainsi d'obtenir le dérivé dihydroxyméthyle, qui est ensuite transformé en dérivé dibromé par PBr_3 ^{II.30}. La première étape, l'obtention du dérivé dihydroxyméthyle, se fait avec un rendement de 60 % et la seconde étape, l'obtention du dérivé dibromé, se fait avec un rendement de 51 %. Ce qui nous donne un rendement total de 31 %.

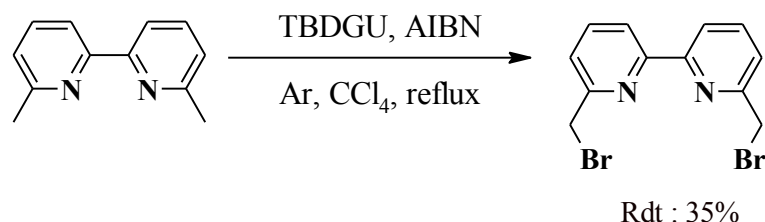


^{II.29} G. R. Newkome, W. E. Puckett, G. E. Kiefer, V. K. Gupta, Y. Xia, M. Coreil, M. A. Hackney; *J. Org. Chem.*, **1982**, 47,; 4116.

^{II.30} C. Galaup, M.-C. Carrié, P. Tisnès, C. Picard; *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 11, 2165.

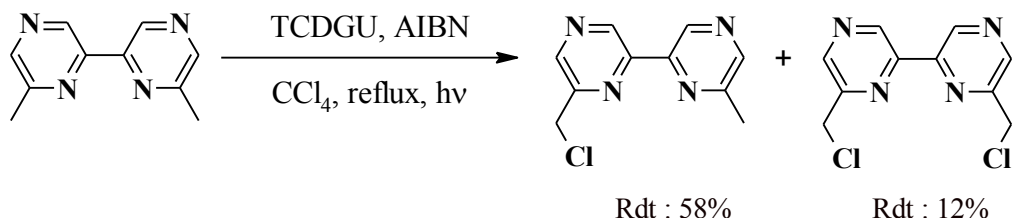
CHAPITRE II : SYNTHÈSE

Nous proposons une synthèse plus rapide, moins coûteuse en solvant et réactifs, avec un rendement légèrement supérieur. Lorsque que l'on ajoute un ou un demi équivalent, nous obtenons le dérivé dibromé avec un rendement de 35 %. La diminution de la quantité de réactifs permet de baisser la quantité de produit monobromé formée. Le seul inconvénient est que la méthode nécessite une double purification des produits formés. La première colonne sert à séparer les dérivés dibromés des autres dérivés (mono et tribromés), la seconde purification nous permet de séparer le dérivé dibromé symétrique du dérivé gem-dibromé. Une optimisation des conditions de synthèse ainsi que les conditions de purification sont à envisager afin d'augmenter le rendement de conversion.



I.3.4.2 Synthèse des dérivés monohalogénés de la 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyrazine.

Le laboratoire a déjà publié à plusieurs reprises la synthèse de la 6-chlorométhyl-6'-méthyl-2,2'-bipyrazine. Dans la première publication de 1995^{II.31}, il a été montré qu'il était possible de synthétiser les dérivés bromés, mais que ces produits se dégradent lors de la purification. La 6-chlorométhyl-6'-méthyl-2,2'-bipyrazine est obtenue pour la première fois par chimie radicalaire avec l'acide trichloro-isocyanurique (TCC) comme source de chlore^{II.31}. Cette réaction est longue et conduit à des rendements très faibles. En 2002, le laboratoire a publié une nouvelle méthode de synthèse des dérivés chlorés de la bipyrazine^{II.32}, en utilisant le TCDGU comme source de radicaux. Ce changement de réactif a permis d'obtenir les dérivés chlorométhylés avec des rendements très supérieurs.

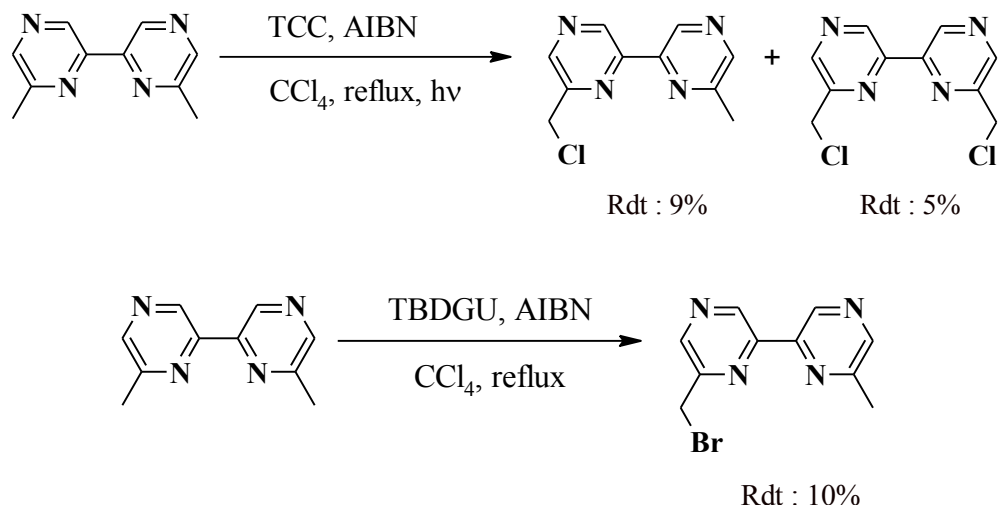


^{II.31} F. Bodar-Houillon and A. Marsura; *Tet. Lett.*, **1995**, 36, 865.

^{II.32} J. Mathieu, A. Marsura, N. Bouhaida, H. Ghermani; *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2002**, 9, 2433.

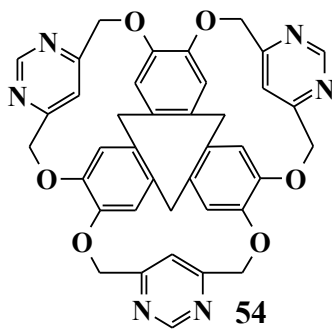
CHAPITRE II : SYNTHÈSE

Dans la partie précédente nous avons vu que le TBDGU pouvait nous permettre d'obtenir la 6-bromométhyl-6'-méthyl-2,2'-bipyrazine. Notre méthode de synthèse a l'avantage de n'utiliser qu'une seule source d'énergie, de plus les produits peuvent être séparés par colonne chromatographique. Cette méthode nous a permis d'isoler pour la première fois le dérivé monobromé avec un rendement de l'ordre de 10%. Il serait intéressant de trouver une méthode de purification permettant une meilleure récupération du produit, en effet l'analyse GC-MS montre un rendement de monochloration bien plus élevé de l'ordre de 40%.



I.3.4.3 Synthèse des dérivés halogénés de la 2,4-diméthylpyrimidine.

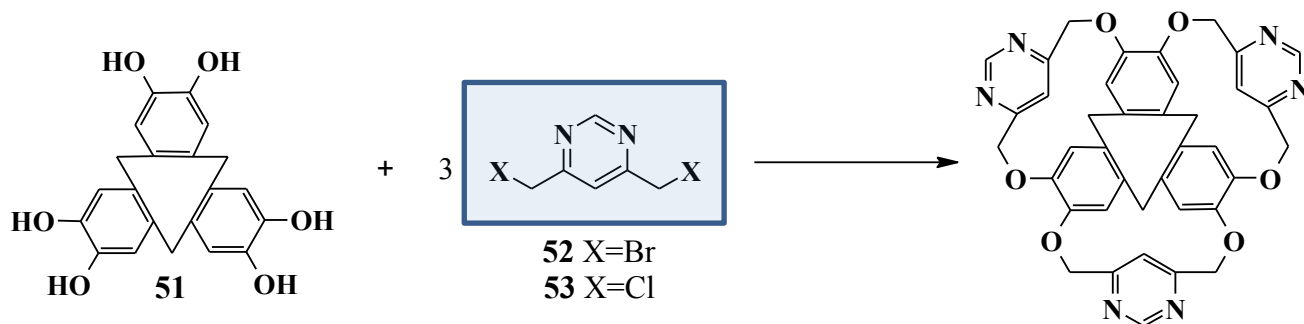
Faisant suite à une présentation publique de nos travaux sur l'utilisation des THDGU comme source d'halogènes dans les réactions radicalaires, nous avons été sollicités par le docteur J.C. Chambron pour effectuer la synthèse de dérivés dibromométhyl-pyrimidines symétriques pour la synthèse de nouveaux cryptophanes^{II.33}.



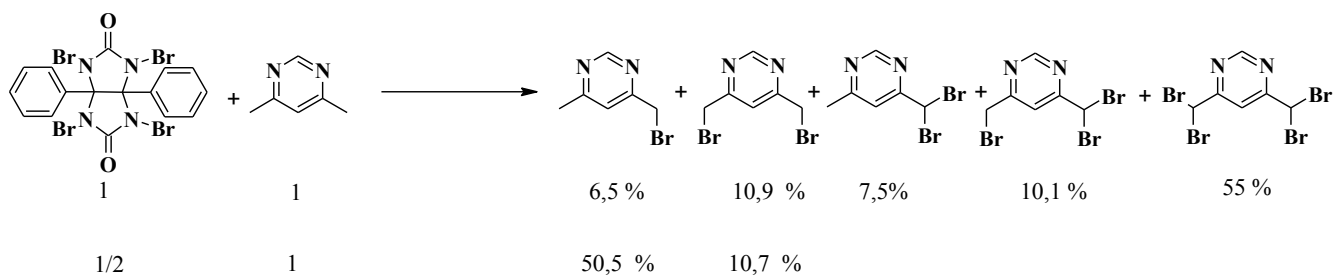
^{II.33} D. J. Cram, J. Weiss, R. C. Helgeson, C. B. Knobler, A. E. Dorigo, K. N. Houk; *Chem. Comm.*, **1988**, 6, 407.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

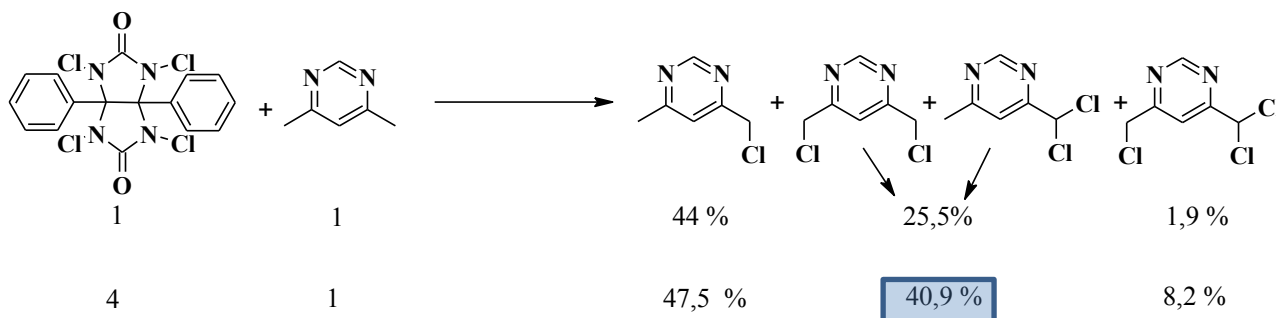
Pour obtenir cette molécule il est nécessaire de posséder la 2,4-dihalogénométhylpyrimidine. Nous avons préparé cet intermédiaire à l'aide des THDGU.



Les dérivés bromés étant généralement plus réactifs que les dérivés chlorés, il est préférable d'utiliser la 2,4-dibromométhylpyrimidine pour réaliser ce couplage. Nous avons donc tenté la bromation par le TBDGU sur la 2,4-diméthylpyrimidine. Suivant le nombre d'équivalents en TBDGU ajouté, nous obtenons les résultats suivants.



Le TBDGU nous a permis d'obtenir le dérivé dibromé symétrique avec un faible rendement, nous obtenons des dérivés majoritairement polybromés (ex : tétrabromé symétrique), ou le dérivé monobromé. Les résultats ci-dessus sont obtenus par GC-MS. Après chromatographie nous obtenons un rendement de l'ordre de 5% en dérivé monobromé indiquant une forte dégradation du produit pendant la séparation. Nous avons donc décidé d'essayer le dérivé TCDGU comme source d'halogène, dans les mêmes conditions.



CHAPITRE II : SYNTHÈSE

Le TCDGU utilisé à hauteur de quatre équivalents permet l'obtention d'un mélange de dérivés mono- et dichloré plus élevé. Après séparation sur gel de silice nous avons obtenu 17% du produit dichlorés, symétrique attendu.

I.3.5 Conclusion

Nous avons vu dans cette partie que les dérivés tétrabromé et tétrachloré du diphénylglycolurile permettent d'accéder à de nouveaux ligands tels que la 2,4-dichlorométhylpyrimidine ou la 6-bromométhyl-6'-méthyl-2,2'-bipyrazine jusque-là inaccessibles par d'autres méthodes. L'existence d'un complexe supramoléculaire entre le TCDGU et le substrat ainsi que la présence d'interactions halogène-halogène intramoléculaires expliquent la réactivité et la sélectivité rencontrées avec le TCDGU et son homologue tétrabromé. Le dérivé tétraiodé s'est révélé totalement inactif ; l'iode étant le plus gros des halogènes, on peut supposer une perturbation suffisante empêchant l'association supramoléculaire mais ceci reste à vérifier. La substitution des groupements phényle par des groupements naphthyle, entraîne une modification de la réactivité et de la sélectivité des réactifs, montrant la nécessité de la présence d'une pince moléculaire dans le mécanisme de réaction.

I.4 CONCLUSION GÉNÉRALE

Nous avons vu dans ce chapitre que le TCDGU, produit commercial connu sous le nom de Iodogen®, conçu initialement pour être un anti-vésicant, trouve ici des applications nouvelles. Ces applications sont basées sur ses capacités d'oxydation douces mais aussi sur son utilisation en tant que nouveau réactif original d'halogénéation radicalaire. Nous avons mis à profit dans notre travail cette deuxième particularité avec un certain succès. Au cours de la conduite d'un plan d'expériences nous avons pu déterminer quels étaient les facteurs influençant la réaction, mais aussi les conditions optimales à utiliser. Afin que la réaction puisse se développer normalement, le TCDGU doit être maintenu en phase solide dans le milieu réactionnel. Nous avons vu lors de la conduite de ce plan d'expériences que le volume de solvant, la stœchiométrie et le nombre de méthyles portés par le substrat avaient une influence sur le taux de conversion et que la température et le temps de réaction avaient une influence plus marquée sur la sélectivité.

L'étude sur les composés analogues du TCDGU, nous a montré que le TBDGU permettait également la réaction de bromation radicalaire. Nous avons aussi remarqué que le TCDGU pouvait être utilisé avec des solvants tels que le toluène et le cyclohexane, normalement inutilisables dans ce type de réaction.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

Par manque de temps, l'obtention d'autres dérivés tels que le TBDNGU (tétrabromodinaphtylglycolurile), ou le dipyrénylglycolurile n'a pas pu être finalisée pour le moment.

Nous allons présenter dans la partie suivante les travaux de synthèse qui ont été effectués pour la préparation de nouvelles α -cyclodextrines tris fonctionnalisées. Dans un premier temps nous nous intéresserons à la fonctionnalisation des différentes unités bis-hétérocycliques puis nous présenterons la synthèse des nouveaux tripodes d' α -cyclodextrine.

II. PREPARATION ET FONCTIONNALISATION DES INTERMEDIARES REACTIONNELS.

Toutes les unités bis-hétérocycliques après leurs préparations suivant les méthodes décrites dans la littérature, ont été fonctionnalisées par la voie de synthèse suivante. Après halogénéation radicalaire d'un des méthyles porté par le ligand bis-hétérocyclique, l'halogène est substitué par un groupement azoture, et la fonction azoture est enfin réduite en amine primaire. Cette amine sera ensuite couplée à des α -cyclodextrines par réaction Staudinger-aza-Wittig.

II.1 LES DERIVES DE LA 6,6'-DIMETHYL-2,2'-BIPYRIDINE.

L'unité 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine^{II.34} a été synthétisée suivant la méthode de la littérature. Son dérivé mono-aminé a été obtenu suivant le schéma de synthèse (schéma III.1) suivant :

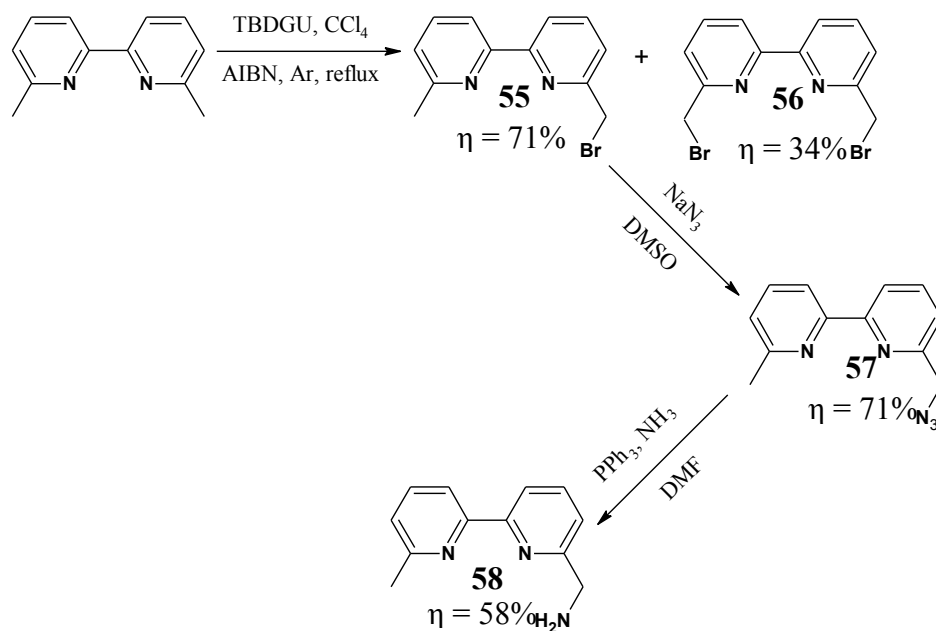


Schéma III.1 Synthèse de la 6-aminométhyl-6'-méthyl-2,2'-bipyridine

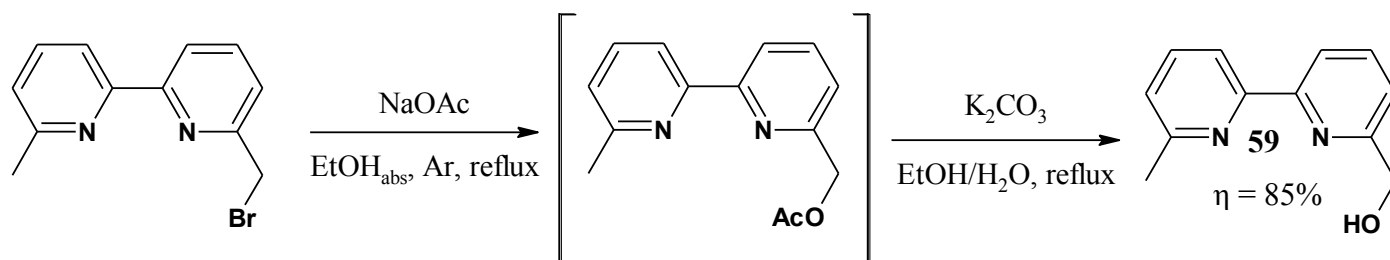
^{II.34} J.-C. Rodriguez-Ubis, B. Alpha, D. Plancherel, J.-M. Lehn; *Helv. Chim. Acta.*, **1984**, 67, 2264.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

La première étape est une bromation radicalaire de la 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine dans CCl_4 en présence de TBDGU et d'une quantité catalytique d'AIBN. Après chromatographie sur gel de silice, le produit **55** est obtenu avec un rendement de 71%. Le produit **57** est obtenu par substitution nucléophile du brome par l'azide, en mettant en présence dans le DMSO le dérivé bromé et l'azidure de sodium. Après purification sur colonne chromatographique la 6-azidométhyle-6'-méthyl-2,2'-bipyridine est obtenue avec un rendement de 71%. Afin d'obtenir l'amine **58**, nous avons réduit l'azide à l'aide de la réaction de Staudinger en présence de triphénylphosphine et d'ammoniaque, avec un rendement de réaction de 58%.

La dibromométhyl-bipyridine **56** obtenue à la première étape a été purifiée par deux colonnes chromatographiques successives ; la première sur gel de silice a permis de séparer les dérivés di-bromés des autres dérivés halogénés et la seconde sur gel d'alumine de séparer le produit **56** de la 6-dibromométhyl-6'-méthyl-2,2'-bipyridine. Nous obtenons ainsi la 6,6'-di-(bromométhyl)-2,2'-bipyridine avec un rendement de 34%, qui servira à la synthèse du ruban moléculaire **68** présenté à la fin de ce chapitre.

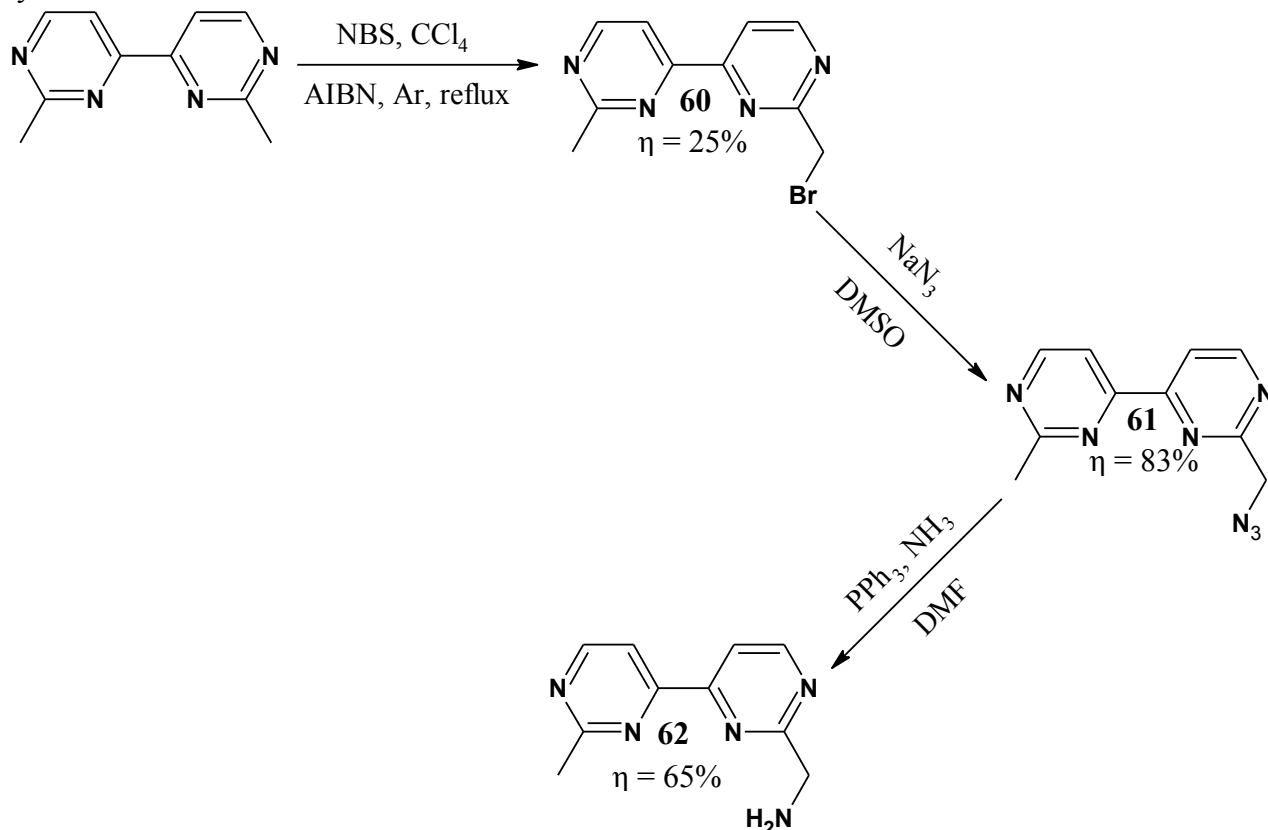
La transformation du brome du produit **55** en hydroxyle **59** a été obtenue en "one pot" suivant le schéma de réaction III.2 suivant :



La substitution nucléophile du brome a été obtenue en présence d'acétate de sodium dans des conditions anhydres. La réaction est suivie par CCM et lorsque tout le dérivé bromé est consommé, l'ester est hydrolysé en milieu basique par addition d'une solution de carbonate de potassium. L'alcool **59** est obtenu avec un rendement de 85% après purification par chromatographie sur gel de silice ; ce dérivé servira à la synthèse du ruban **68**.

II.2 2-AMINOMETHYL-2'-METHYL-4,4'-BIPYRIMIDINE

La 2,2'-diméthyl-4,4'-bipyrimidine a été préparée suivant la méthode décrite dans la littérature par *Effenberger*^{II.35} et *Janiak et al.*^{II.36}. L'amine **62** est obtenue en suivant le schéma de synthèse III.3.

Schéma III.3 Synthèse de l'amine **62**.

La première étape est une bromation radicalaire classique en présence de *N*-bromosuccinimide et d'une quantité catalytique d'AIBN. Après purification par colonne chromatographique sur gel de silice, nous avons obtenu le dérivé mono-bromé avec un rendement de 25%. Le dérivé **61** est obtenu par substitution nucléophile de la même manière que le dérivé **57** avec un rendement après purification de 83%. Le dérivé **61** est réduit en amine par action de la triphénylphosphine et de l'ammoniaque comme pour l'obtention de l'amine **58**, mais avec un rendement après purification de 65%.

^{II.35} F. Effenberger; *Chem. Ber.*, **1965**, 98, 2260.

^{II.36} C. Janiak, L. Uehlin, H.-P. Wu, P. Klüfers, H. Piotrowski, T. G. Scharmann; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1999**, 17, 3121.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

II.3 2-AMINOMETHYL-2'-METHYL-4,4'-BITHIAZOLE

L'aminométhyl-bithiazole est obtenu avec le même schéma de synthèse que le dérivé **62**. Le schéma III.4 rappelle cette synthèse et présente les rendements obtenus lors de cette synthèse.

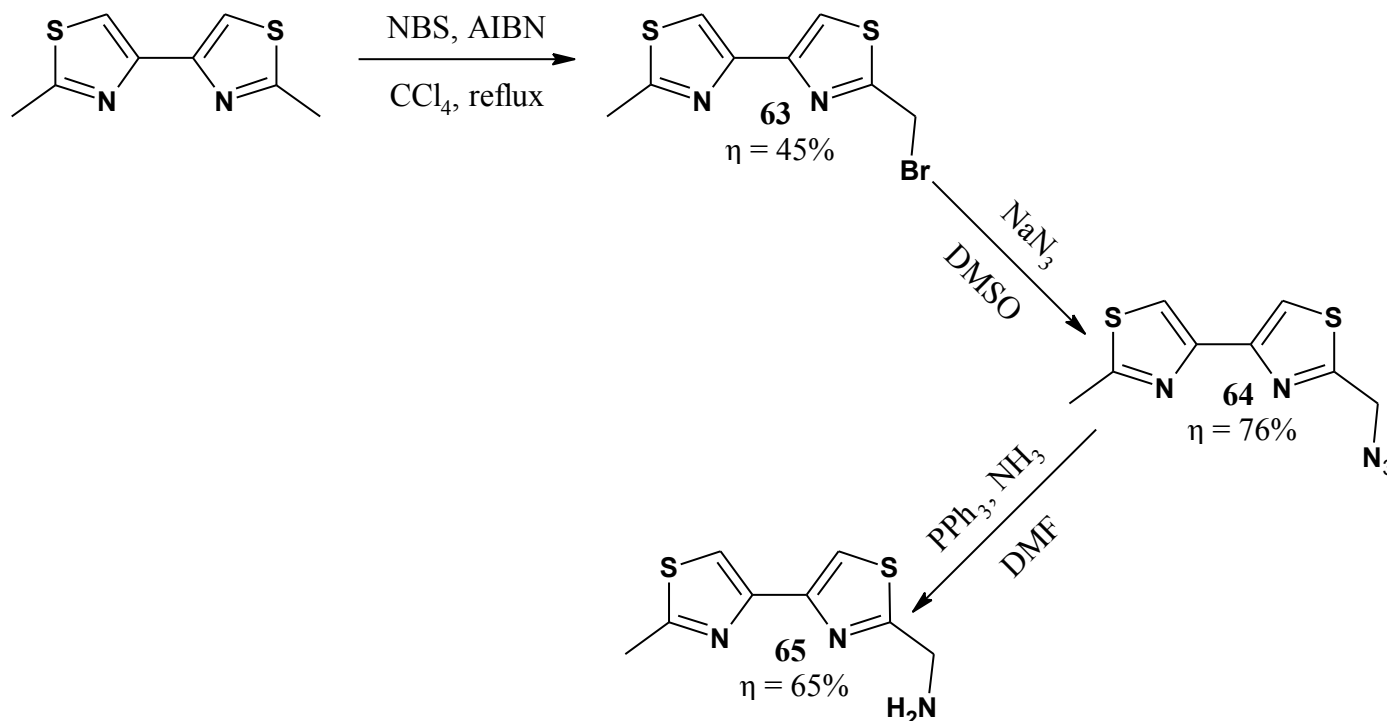


Schéma III.4 synthèse de l'2-aminométhyl-2'-méthyl-4,4'-bithiazole

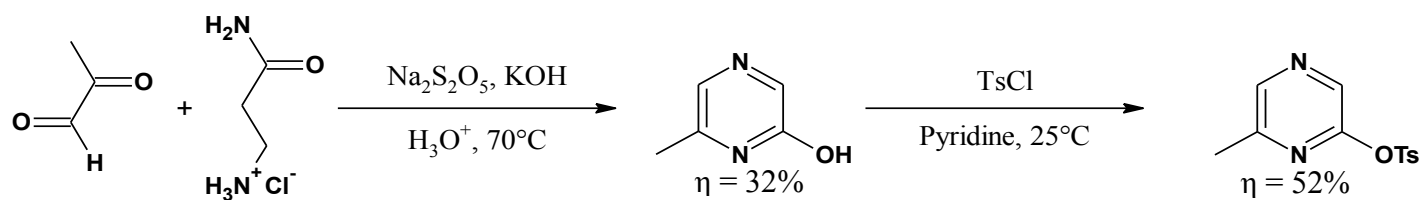
Le 2,2'-diméthyl-4,4'-bithiazole a été préparé en accord avec le protocole de la littérature^{II.37}. L'introduction de la fonction amine sur l'un des bras méthyliques a été réalisée en trois étapes, avec un rendement de 45% après purification à l'étape de bromation radicalaire. La substitution nucléophile a été obtenue avec un rendement de 76 % après purification sur colonne chromatographique, et la réduction de l'azide en amine a été réalisée avec un rendement de 65%.

II.4 6-AMINOMETHYL-6'-METHYL-2,2'-BIPYRAZINE

La 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyrazine^{II.38} a été synthétisée suivant le protocole de la littérature, après condensation du chlorure de glycineamide sur le pyruvaldéhyde et l'hydroxypyrazine obtenue est activée par le chlorure de *p*-toluènesulfonyl.

^{II.37} L. C. Hensley; *General Aniline & Film Corp.*, **1951**, US 2579432

^{II.38} J.-B. Regnouf de Vains, J.-M. Lehn, N. E. Ghermani, O. Dussausoy, Y. Dussausoy, A.-L. Papet, A. Marsura; *New J. Chem.*, **1994**, 18, 701.

Schéma III.5 *P*-toluènesulfonyl-bipyrazine

La dernière étape est un homocouplage catalysé par le Nickel (0), sous la forme du complexe $\text{Ni}[\text{PPh}_3]_4$, obtenu *in situ* à partir du Ni(II) .

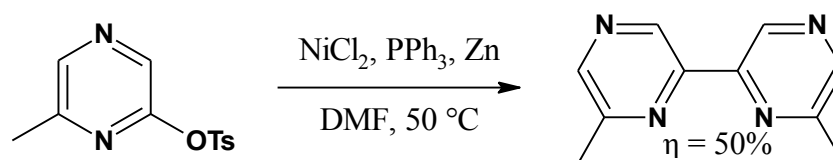


Schéma III.6 Homocouplage

Afin d'obtenir le dérivé monoaminé nous avons décidé, dans un premier temps, de partir du dérivé obtenu à l'aide du TBCGU. Nous avons vu dans le chapitre précédent que la GC-MS nous donnait un rendement de 40%, mais que malheureusement nous avons uniquement 10% de rendement après purification sur colonne. Nous avons donc décidé de faire une substitution du brome sans purification et entre les deux étapes, nous avons uniquement séparé les dérivés bipyrazine des dérivés du diphenylglycoluryle.

Bodar-Houillon *et al.*^{II.39} ont utilisé la réaction de Delépine afin d'obtenir la 6-aminométhyl-6'-méthyl-2,2'-bipyrazine directement à partir du dérivé chloré. Nous avons donc essayé de réaliser cette même réaction à partir du mélange de produits obtenus par bromation radicalaire de la 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyrazine.

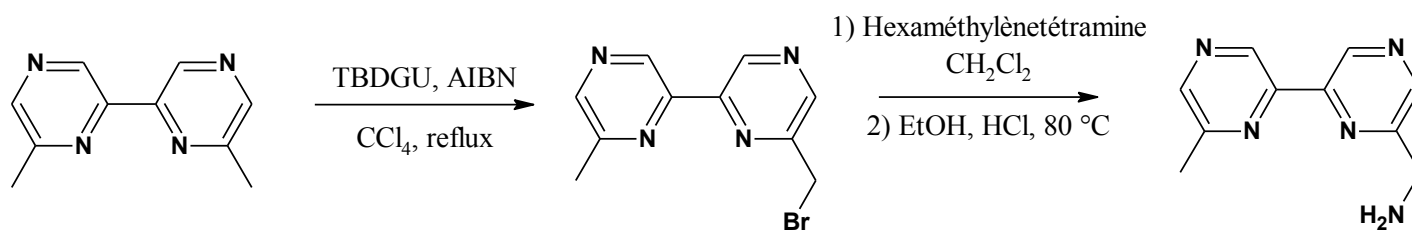


Schéma III.7 Préparation de la mono-amino-bipyrazine

La disparition du dérivé bromé et l'apparition du dérivé amino ont été suivies par CCM. Après la réaction nous avons pu voir le dérivé amine en RMN mais nous l'avons obtenu avec un

^{II.39} F. Bodar-Houillon, Y. Elissami, A. Marsura, N. E. Ghermani, E. Espinosa, N. Bouhmaida, A. Thalal; *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 1427.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

rendement très faible de 5 %. Etant donné que l'étape limitante est la transformation de brome en amine, nous avons donc voulu passer par l'intermédiaire azide pensant augmenter ainsi le rendement. Malheureusement l'obtention du dérivé mono-azido par substitution du brome par l'azidure de sodium (Cf : schéma III.8) a été réalisée avec un rendement global de 5%.

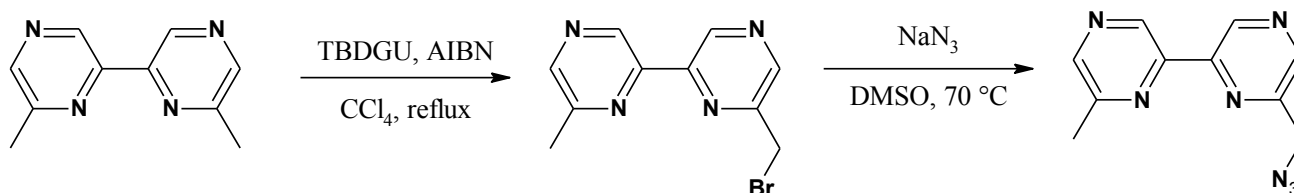


Schéma III.8 Préparation de la 6-azidométhyl-6'-méthyl-2,2'-bipyrazine

Au vu des faibles rendements obtenus, nous avons donc synthétisé la mono-amino-bipyrazine suivant le schéma de synthèse III.9. La première étape de chloration radicalaire à l'aide du TCDGU est obtenue avec un rendement de 26% après purification sur colonne chromatographique. La réaction de Delépine nous a permis d'obtenir l'amine primaire avec un rendement de 41% après purification, soit un rendement global supérieur à 10%.

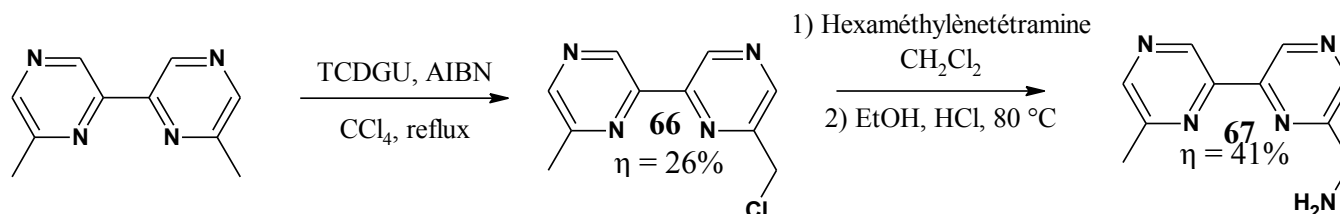


Schéma III.9 Synthèse de la 6-aminométhyl-6'-méthyl-2,2'-bipyrazine

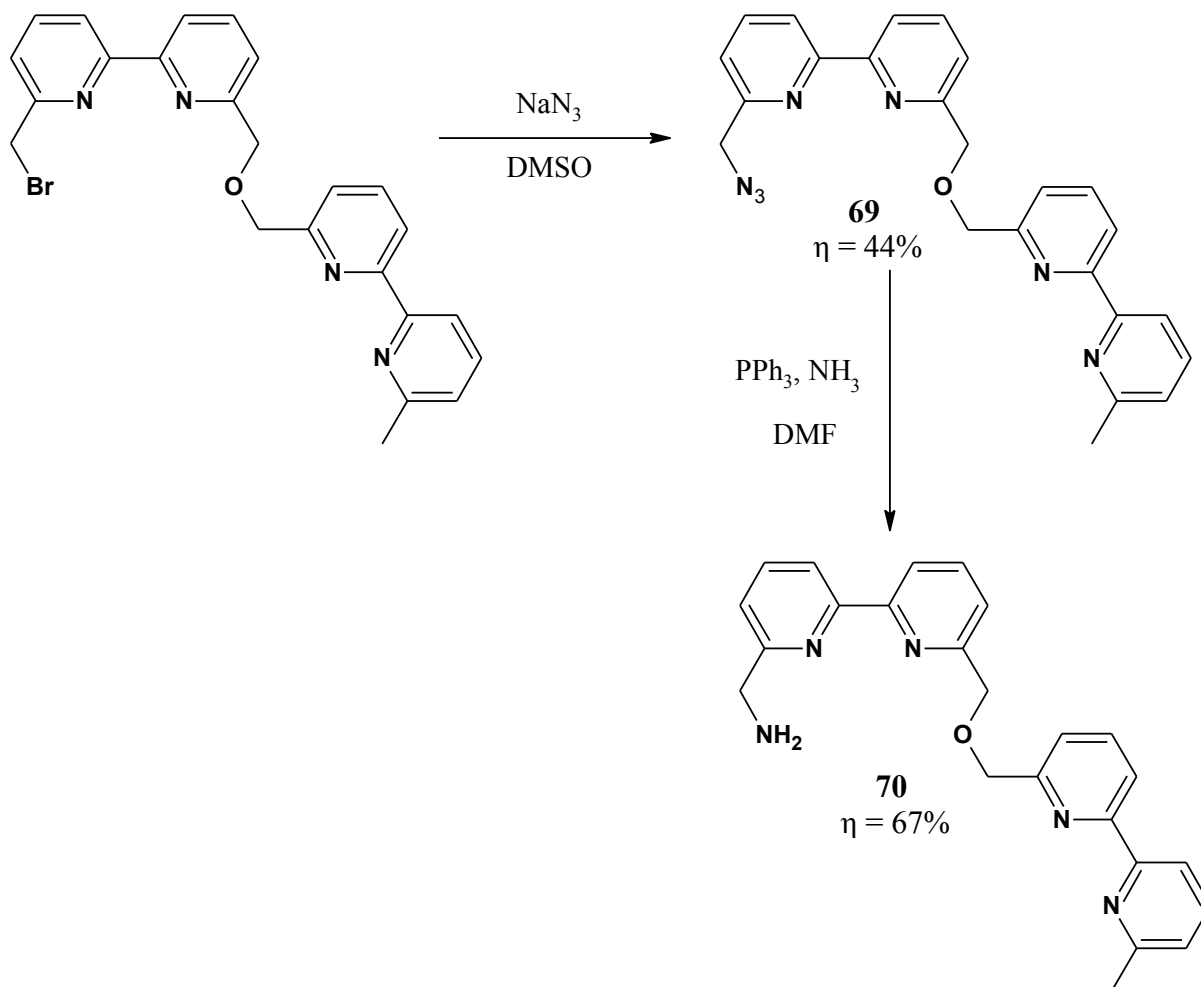
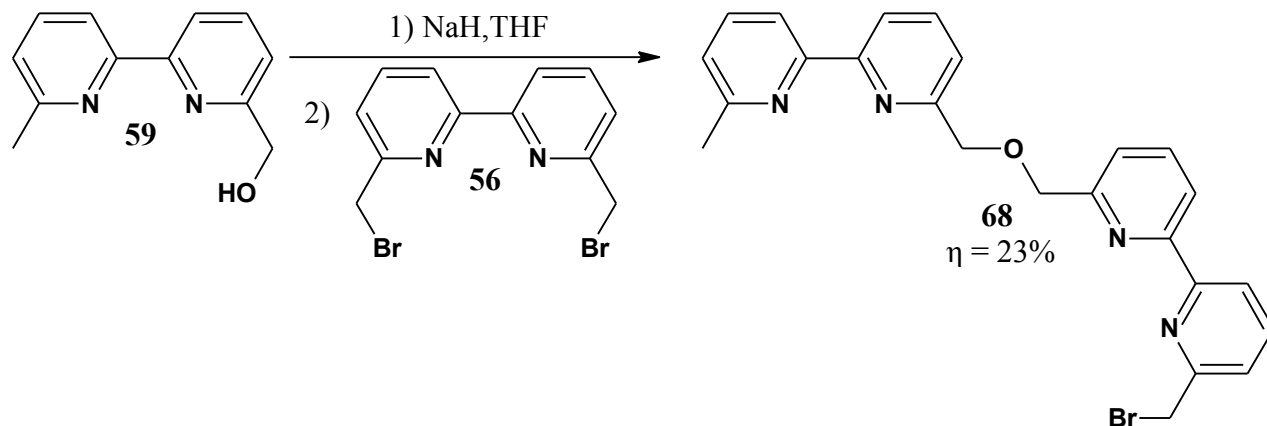
II.5 6'-AMINOMETHYL-6'''-METHYL-6,6''-[OXOBIS(METHYLENE)]-BIS[2,2'-BIPYRIDINE]

Dans un premier temps nous avons synthétisé le ruban **68** à partir de la méthode décrite par *Harding* et al.^{II.40}, stratégie de synthèse utilisant une réaction de type Williamson, permettant la substitution d'un halogène (généralement un brome) par un alcoolate de sodium (cf : schéma III.10). Afin de réaliser cette réaction, nous avons préalablement préparé l'alcoolate de sodium dans le THF à 0°C, obtenu à partir d'hydruure de sodium et de l'alcool **59**. Puis nous avons ajouté goutte à goutte cet alcoolate à une solution de bipyridine dibromée **56** dans le THF. Après purification sur gel d'alumine nous obtenons le ruban **68** avec un rendement de 23%.

^{II.40} M. M. Harding, U. Koert, J.-M. Lehn, A. Marquis-Rigault, C. Piguet, J. Siegel ; *J. Helv. Chim. Acta*, **1991**, 74, 594.

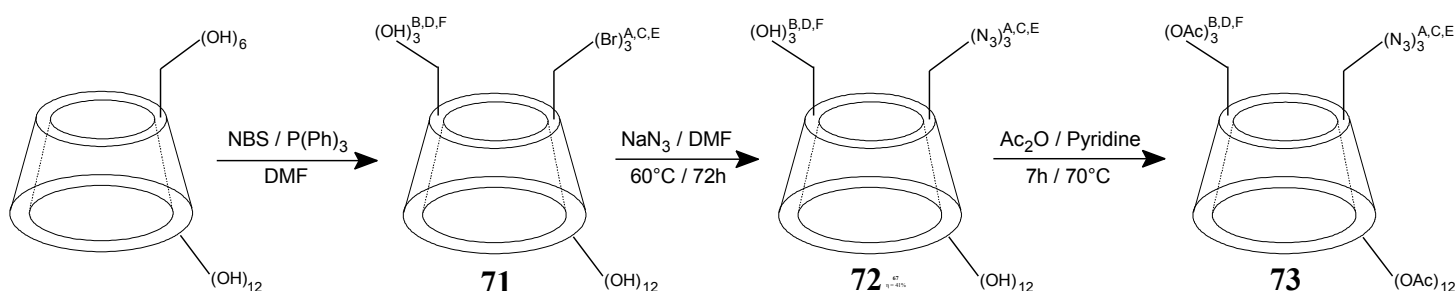
CHAPITRE II : SYNTHÈSE

Afin d'obtenir le dérivé amine **70**, nous avons utilisé la même voie de synthèse que pour la préparation des amines **58**, **62**, et **65** (cf schéma III.11). Nous avons substitué le brome par l'azidure de sodium avec un rendement de 44%. Puis nous avons réduit l'azide **69** en amine à l'aide de la réaction de Staudinger avec un rendement après purification de 67%.



III. SYNTHÈSE DES α -CYCLODEXTRINES TRIS-SUBSTITUÉES EN A,C,E

Dans cette partie nous allons présenter la préparation des tripodes d' α -cyclodextrine. Nous présenterons de manière générale les différentes réactions qui nous ont permis d'obtenir différentes fonctionnalisations des cyclodextrines. Les tripodes acétylés ont été obtenus grâce à la réaction Staudinger-aza-Wittig adapté aux cyclodextrines par le laboratoire afin d'obtenir rapidement des dérivés sophistiqués (dérivé urée, thiourée, isocyanate, carbodiimides ...) à partir de l'azide correspondant. Les α -cyclodextrines tris-substituées **71**, **72**, **73** ont été obtenues en accord avec la méthode proposée par *Menuel et al.*^{II.41}.

Schéma III.12 Préparation de l' α -cyclodextrines tris-substituée **73**

A partir de la cyclodextrine tris-azidée **73** nous avons pu relier de façon covalente des hétérocycles et des cyclodextrines soit par des fonctions urée soit par des fonctions thiourée.

III.1 TRIS UREIDO- α -CYCLODEXTRINES ACÉTYLÉES

Les tris uréido- α -cyclodextrines acétylées ont été obtenues par réaction tandem Staudinger-Aza-Wittig à partir de l' α -tris-azido-cyclodextrine **73** et des mono-amino-bis-hétérocycles **58**, **62**, **65**, **67**, **70**. La réaction tandem Staudinger-aza-Wittig permet d'obtenir en une étape l' α -tris-uréido-cyclodextrine lorsque une molécule portant une fonction azide et une molécule portant une fonction amine sont mélangées en présence de CO_2 et de triphénylphosphine.

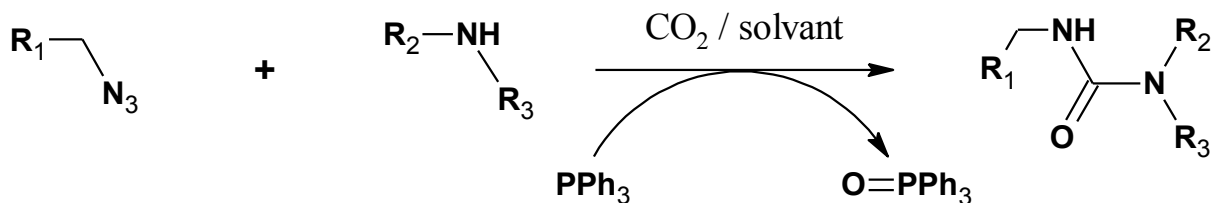


Schéma III.13 Réaction Staudinger-Aza-Wittig

^{II.41} S. Menuel, S. Porwanski, A. Marsura ; *N. J. Chem.*, **2006**, 30, 603.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

Dans notre cas, R_2 sera un proton, R_3 un bishétérocycle, et R_1 une α -cyclodextrine. L' α -tris-azido-cyclodextrine **73** est dissoute dans le dichlorométhane, ensuite de la triphénylphosphine sur résine polystyrène est ajoutée à la solution, puis du CO_2 est bullé dans la solution pendant 30 minutes^{II.42}. Ensuite de la mono-amino **58**, **62**, **65**, **67**, **70** est ajoutée à la solution qui est alors agitée pendant vingt heures.

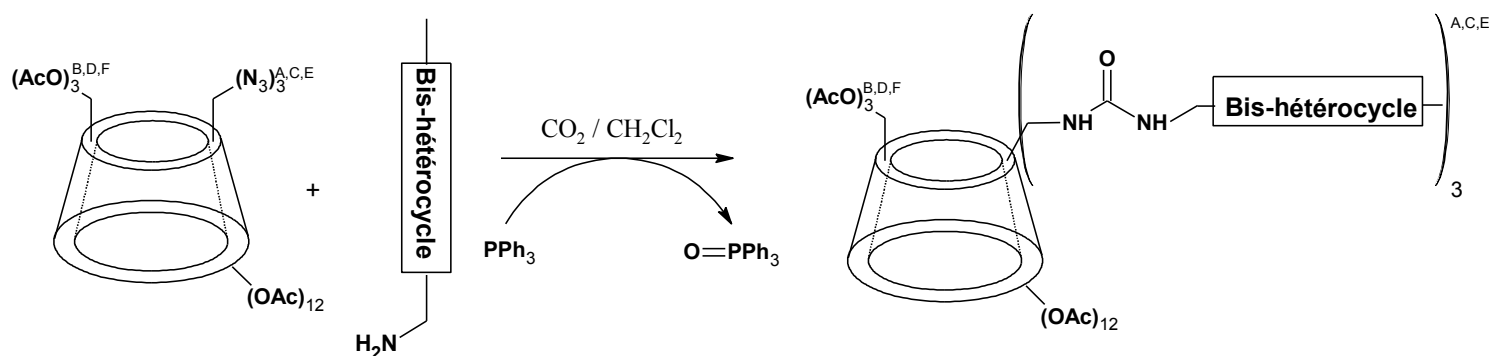


Schéma III.14 Synthèse de tris-bishétérocycle-uréido- α -cyclodextrine

Bis-hétérocycle / ruban	Numéro de la molécule obtenue	Rendement (%)
	74	49
	75	12
	76	26
	77	23
	78	50

Tableau III.1 Rendements obtenus sur la réaction de couplage Staudinger-aza-Wittig

^{II.42} S. Porwanski, B. Kryczka, A. Marsura ; *Tet. Lett.*, **2002**, 43, 8441.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

Les rendements obtenus lors du couplage des hétérocycles avec les α -cyclodextrines par la réaction Staudinger-aza-Wittig présentés dans le tableau précédent (III.1) vont de "correct" lorsque nous utilisons l'amino-bipyridine **58** à "modeste" lorsque nous utilisons l'amino-bipyrizine **67**. Le couplage du ruban **70** sur la cyclodextrine a été réalisé avec un rendement correct de 50%. Les faibles valeurs obtenues pour les rendements sont facilement explicables par le fait que nous devons réaliser trois réactions en une étape.

III.2 TRIS UREIDO-A-CYCLODEXTRINES DESACÉTYLÉES

Afin d'obtenir des cyclodextrines hydrosolubles nous avons décidé de désacétyler les α -cyclodextrines tris substituées **74** à **78** synthétisées précédemment et pour ce faire, nous avons réalisé une *O*-dé-acétylation selon Zemplén. La cyclodextrine est dissoute dans du méthanol anhydre, puis du méthylate de sodium est ajouté goutte à goutte à la solution. La solution est agitée pendant une heure à 0°C puis une heure à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors neutralisé à l'aide de la résine Amberlite IRN-77 qui est séparée ensuite par filtration. Le filtrat est évaporé puis repris à l'eau pour être lyophilisé et donne ainsi les cyclodextrines **79** à **82** avec un rendement quantitatif. Ces cyclodextrines ont une solubilité inférieure à 5.10^{-5} mol/L dans l'eau.

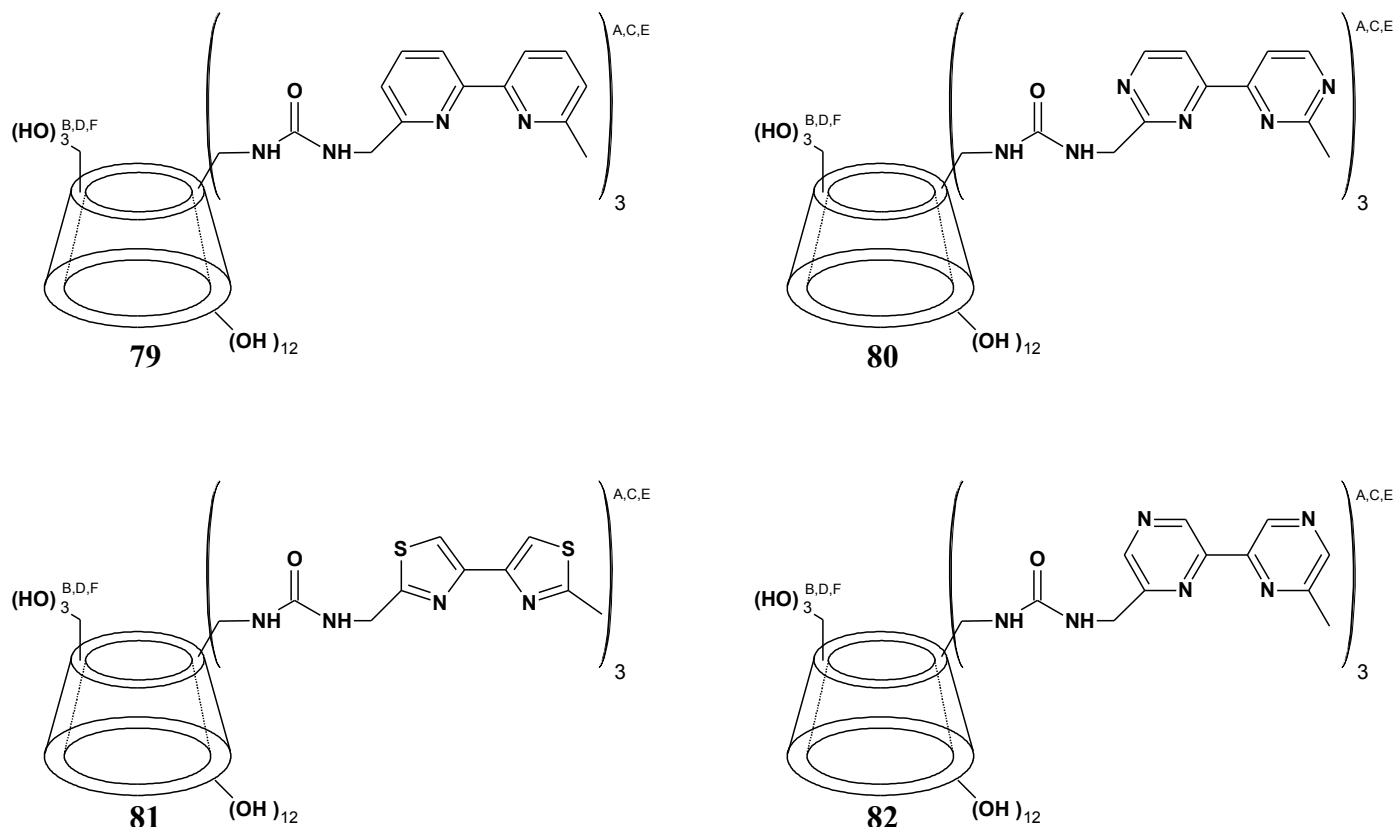
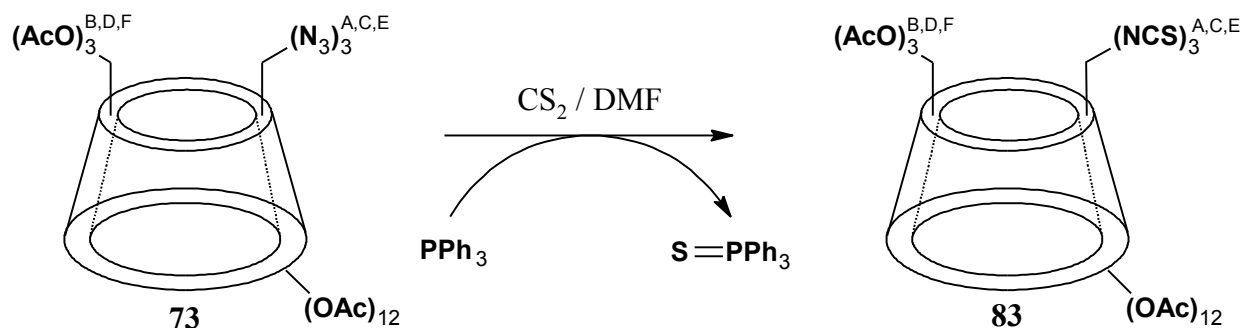


Schéma III.15 Cyclodextrines tris substituées désacétylées

III.3 TRIS THIOUREIDO- α -CYCLODEXTRINES ACÉTYLÉES

Nous avons décidé de remplacer le bras espaceur urée par un bras thiourée, dans le but de pouvoir moduler les propriétés de coordination de nos molécules. Le passage de la fonction urée à une fonction thiourée permet de complexer des métaux de transition mous au lieu de durs au niveau de cette unité. Afin d'obtenir de telles molécules nous avons dû adapter la synthèse. A partir de l' α -tris-azido-cyclodextrine **73**, nous avons obtenu l'isothiocyanate^{II.41} **83** à l'aide de la réaction de Staudinger en remplaçant l'ammoniaque par du CS₂ avec un rendement de 96 %.


 Schéma III.16 Préparation de la tris-isothiocyanate- α -cyclodextrine

Puis la cyclodextrine **83** a réagi avec les amines **58**, **62**, **65**, **67** dans le dichlorométhane. Après chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH : 9/1) nous obtenons les rendements présentés dans le tableau III.2 suivant.

Bis-hétérocycle / ruban	Numéro de la molécule obtenue	Rendement (%)
	84	47
	85	46
	86	43
	87	70

 Tableau III.2 Rendements de synthèse des cyclodextrines **84** à **87**

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

Nous avons présenté dans ce chapitre la synthèse des différentes cyclodextrines tris-substituées. Nous avons modulé le type de fonctions entre la cavité cyclodextrine et le ligand bis-hétérocyclique, permettant ainsi de pouvoir coordonner au choix, des métaux de transition durs ou mous. Nous avons aussi modulé le type de ligand hétérocyclique en introduisant quatre hétérocycles différents sur les cyclodextrines, avec des densités électroniques différentes et donc des propriétés de coordination différentes. De même, nous avons pu modifier la longueur de l'unité coordinante fixée à la cyclodextrine, avec soit un bis-hétérocycle dans le cas des cyclodextrines **74** à **77**, soit un double bis-hétérocycle dans le cas de la cyclodextrine **78**. La solubilité des cyclodextrines obtenues a pu être modulée, passant d'organosoluble pour les cyclodextrines **74** à **78** et **84** à **87**, à hydrosoluble pour les cyclodextrines **79** à **82**. Toutes les molécules ont été caractérisées par spectroscopies RMN et de masse.

Nous allons maintenant nous intéresser aux propriétés de coordination de toutes ces cyclodextrines tris-substituées. Pour ce faire, nous allons réaliser le suivi par spectroscopie UV-visible et dichroïsme circulaire du titrage de nos molécules par différents métaux de transition. Les solutions de ces complexes seront ensuite analysées par spectrométrie de masse.

CHAPITRE III

MESURES PHYSICO-CHIMIQUES

I. INTRODUCTION

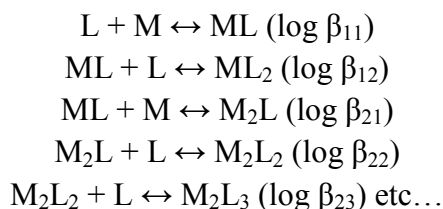
Dans cette partie nous présenterons les résultats des analyses physico-chimiques : Masse, UV-Visible, et dichroïsme circulaire pour la caractérisation des complexes métallo-cyclodextrines.

I.1 SPECTROMETRIE UV-VISIBLE

Le suivi de l'évolution du spectre d'absorption UV-Visible d'un ligand, lorsque des aliquotes de solution métallique sont ajoutées, permet d'analyser le processus de coordination métal/ligand. L'ensemble des spectres obtenus nous permet de déterminer :

- 1) la stœchiométrie métal/ligand nécessaire pour atteindre la saturation des sites pouvant intervenir dans la coordination.
- 2) le site de coordination du métal
- 3) les constantes de stabilité des espèces susceptibles de se former durant le processus de coordination

Les constantes d'association ont été calculées à l'aide du logiciel SPECFIT[®]. Si nous notons M le métal et L la cyclodextrine, les équilibres suivants peuvent être mis en jeu lors du titrage de la cyclodextrine par une solution de sel métallique :



Les titrages des solutions de cyclodextrines **74** à **78** et **84** à **87** dans le méthanol à une concentration de 1.10^{-5} mol/L, ont été réalisés par ajout d'aliquotes (8µl correspondant à 0,2 équivalent de métal par rapport au ligand) de solution de sel métallique dans le méthanol à 7.10^{-4} mol/L. Les titrages des solutions des cyclodextrines **79** à **82** dans un mélange H₂O / MeOH (8/2) à une concentration de 5.10^{-5} mol/L, ont été réalisées par ajout d'aliquotes (8µl correspondant à 0,2 équivalent de métal par rapport au ligand) de solution de sel métallique dans le méthanol à $3,5.10^{-3}$ mol/L.

I.2 SPECTROMETRIE DE DICHROÏSME CIRCULAIRE

Lorsque de la lumière traverse un échantillon contenant une substance optiquement active, les lumières polarisées circulairement à gauche et à droite ne sont pas absorbées de la même manière. Si ϵ_d est le coefficient d'absorption molaire pour la lumière polarisée à droite et ϵ_g le

coefficient d'absorption molaire pour la lumière polarisée à gauche, alors ϵ_d est différent de ϵ_g . La différence $\Delta\epsilon = \epsilon_g - \epsilon_d$ est appelé dichroïsme circulaire. Cette différence peut être générée par la conformation de la molécule, ainsi une formation d'hélice peut être mis en évidence et suivie par dichroïsme circulaire.

Les appareils commerciaux ne peuvent pas mesurer directement le dichroïsme circulaire. A l'aide d'un polariseur ils envoient successivement de la lumière polarisée circulairement à gauche puis à droite. Ils mesurent l'absorption pour chacune d'entre elles et effectuent la différence. Grâce à la loi de Beer-Lambert-Bouguer, nous pouvons relier la différence d'absorbance mesurée par dichroïsme circulaire par la relation suivante :

$$\Delta A = c.l.\Delta\epsilon$$

avec c la concentration de la solution en mol/L et l la longueur de la cellule en cm, donnant ainsi une valeur de dichroïsme circulaire en $M^{-1}cm^{-1}$. Historiquement une lumière polarisée rectilignement était envoyée sur un échantillon, et en sortie une lumière polarisée elliptiquement était récupérée. Cette lumière peut être caractérisée par son ellipticité θ définie suivant la figure IV.1:

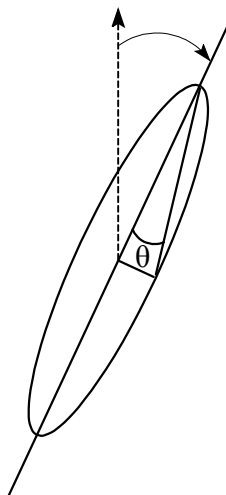


Figure IV.1 Représentation géométrique de l'ellipticité θ

C'est cette valeur d'ellipticité que les logiciels renvoient et qui est généralement reportée par les expérimentateurs. Elle peut être reliée facilement à la différence d'absorbance par la relation suivante^{III.1}:

$$\theta = 32,98 \Delta A$$

^{III.1} N. Berova, K. Nakanishi, R. W. Woody; *Circular Dichroism : principles and applications*, Wiley-VCH, 2000.

Nous obtenons ainsi :

$$32,98 \Delta\epsilon = \theta / c$$

avec θ en degrés, c la concentration de la solution en mol/L et l la longueur de la cellule en cm, donnant ainsi une valeur de dichroïsme circulaire en $M^{-1}.m^{-1}$ ou en $cm^2 dmol^{-1}$.

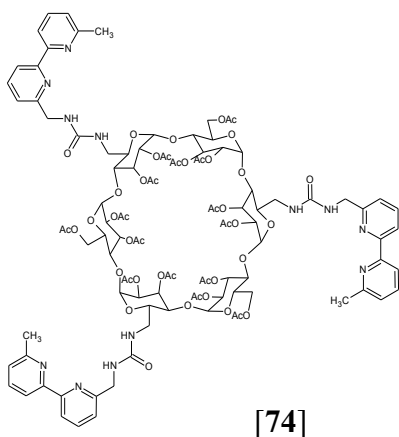
I.3 SPECTROMETRIE DE MASSE

Après détermination de la stœchiométrie de chaque complexe par spectrométrie UV-Visible, les volumes adéquats d'une solution de ligand à 5.10^{-5} mol/L et d'une solution de sel métallique à $3,5.10^{-3}$ mol/L sont mélangés. Après agitation et repos pendant une journée, les solutions sont analysées en masse electrospray sur un BRUKER MICROTOF. L'analyse des spectres obtenus nous permettra d'affirmer la formation du complexe ainsi que, dans certains cas, le degré d'oxydation du centre métallique, mais elle pourra également nous renseigner sur le nombre d'unités hétérocycliques présentes autour du centre métallique.

II. TITRAGES UV-VISIBLE

II.1 UREIDO- α -CYCLODEXTRINES-ACETYLEES (74 à 78)

Sur la figure III.1 est présentée l'évolution du spectre UV-Visible du ligand **74** lors de l'ajout



d'une solution d'ion Ag^I . Nous observons un déplacement bathochrome de 288 à 290 nm de la bande d'absorption $\pi-\pi^*$. L'apparition d'un point isobestique indique la formation d'une nouvelle espèce en solution. L'analyse par le logiciel SPECFIT[®], nous a permis de déterminer la stœchiométrie du complexe formé ainsi que sa constante d'association. Nous observons la formation d'un complexe mono-nucléaire. Le déplacement de la bande située à 290 nm indique que l'ion Ag^+ vient se placer au niveau des unités hétérocycliques, comme nous aurions pu le prévoir à l'aide de la théorie HSAB.

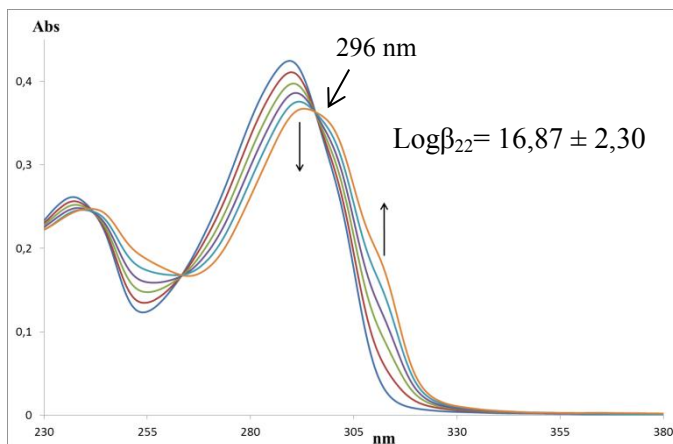


Figure III.1 Titrage UV-Visible de **74** (1.10^{-5} mol.L $^{-1}$) dans MeOH par AgNO $_3$ (7.10^{-4} mol.L $^{-1}$) dans H $_2$ O (aliquotes = 8 μ l, correspond à 0,2 equiv. de métal)

La figure III.2 montre l'évolution de l'absorbance UV-Visible de **74** lors de son titrage par une solution aqueuse d'hexafluorophosphate de cuivre. Nous observons l'apparition d'une bande à 450 nm (non visualisée sur la figure) caractéristique des complexes de Cu I . Cette bande Metal-Ligand-Charge-Transfert (MLCT) indique que le cuivre conserve son degré d'oxydation 1 lors de sa coordination au niveau des unités bipyridine. Nous observons aussi un déplacement bathochrome de 289 à 301 nm de la bande d'absorbance des unités bipyridine. Ce déplacement nous indique que le cuivre vient se coordonner au niveau des unités hétérocycliques.

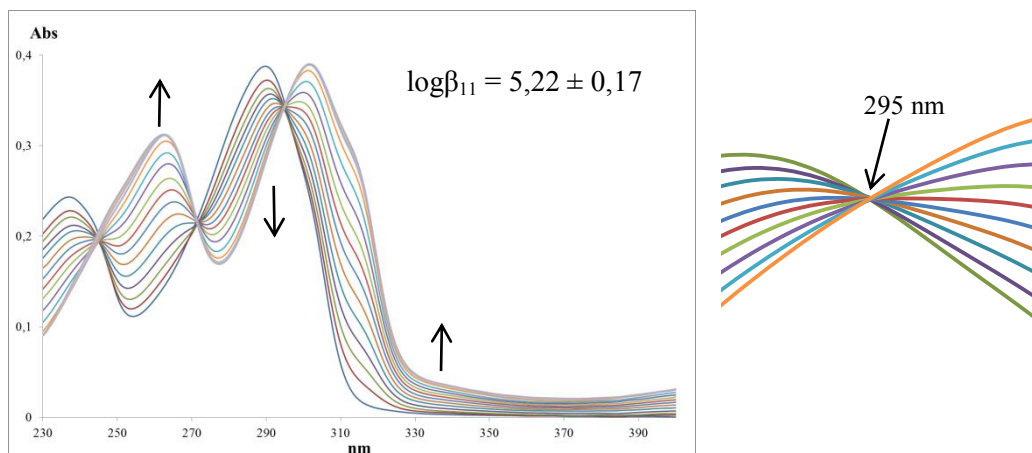


Figure III.2 Titrage UV-Visible de **74** (1.10^{-5} mol.L $^{-1}$) dans MeOH par CuPF $_6$ (7.10^{-4} mol.L $^{-1}$) dans l'eau) (aliquotes = 4 μ l correspond à 0,1 equiv. de métal)

Dans le cas du Hg I , qui est un métal classé « mou » dans l'échelle HSAB, nous observons pour **74** un phénomène inhabituel (figure III.3). Alors que nous nous attendions à l'obtention d'un complexe [74:Hg I] soit un ion Hg I par site de complexation formé par trois bipyridines, nous obtenons le complexe [74:2Hg I]. Les courbes de titrage UV-Visible montrent l'apparition de trois points isobestiques et le logiciel SPECFIT $^{\text{®}}$ nous fournit trois constantes d'association. Le diagramme de répartition des espèces nous montre l'apparition de deux complexes [74:Hg I] et

$[2(74):Hg^I]$, mais leurs concentrations restent faibles et l'espèce $[74:2Hg^I]$ est majoritaire en fin de titrage. Nous n'avons pas d'explication à cette stœchiométrie inattendue.

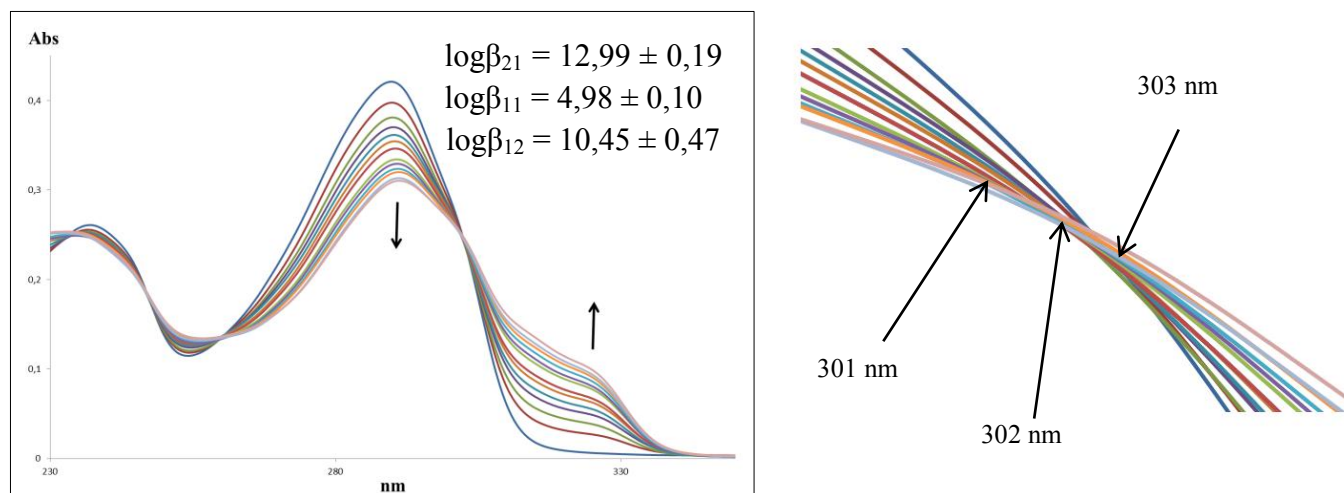


Figure III.3a Titrage UV-Visible de **74** (1.10^{-5} mol.L⁻¹) dans MeOH par HgCl (7.10^{-4} mol.L⁻¹ dans l'eau) (aliquotes = 8 μl correspond à 0,2 équiv. de métal)

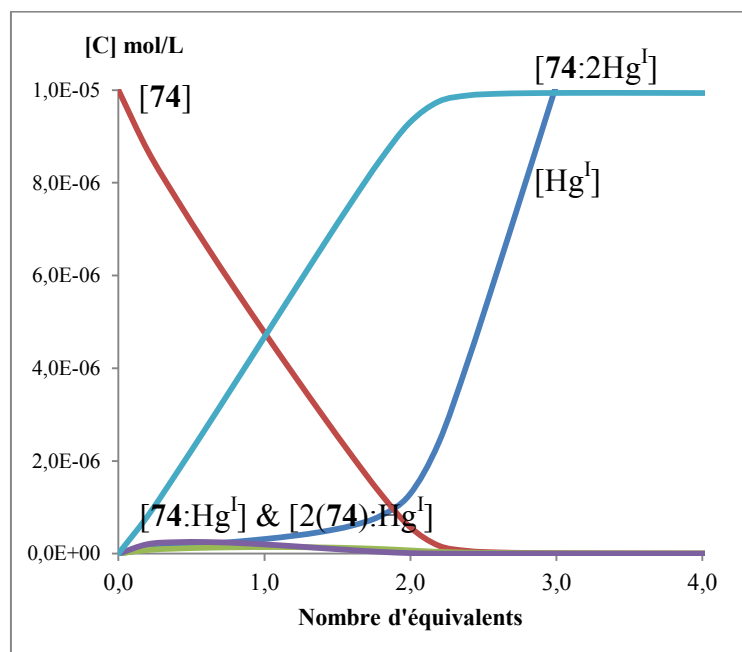


Figure III.3b Diagramme de répartition des espèces lors du titrage de **74** par Hg^I

D'une manière générale, les métaux « mous » se placent au niveau des unités bipyridine, comme le montrent les déplacements de la bande d'absorbance $\pi-\pi^*$ correspondante, et conformément à la théorie HSAB. Nous allons maintenant nous intéresser aux titrages par les métaux « frontières ». Les ions Pb^{II} , Fe^{II} et Ru^{II} sont des ions classés « frontières », (HSAB), ils devraient donc se coordonner aux atomes d'azote des unités hétérocycliques. Lorsque nous ajoutons une solution de chlorure de plomb à nos solutions de tripodes cyclodextriniques, nous

n'observons pas d'apparition de points isobestiques. Il en est de même lorsque nous effectuons le titrage de **74** par une solution de Ru^{II} . Par contre nous avons pu observer un point isobestique lors du titrage de **74** par le chlorure de fer comme le montre la figure III.4. L'analyse des spectres par SPECFIT[®] nous indique que le point isobestique que nous observons pour ce titrage, correspond à une espèce de type $[2\text{M}:2\text{L}]$.

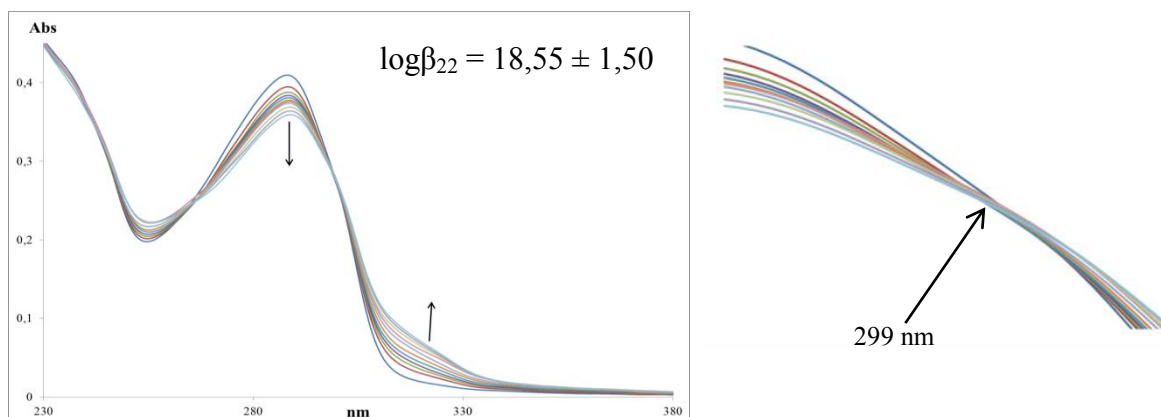


Figure III.4 Titrage UV-Visible de **74** ($1.10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans MeOH par FeCl_2 ($7.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = 8 μl correspond à 0,2 équiv. de métal)

Lorsque nous avons effectué le titrage UV-Visible de l'uréido-trisbipyridine acétylée par Cu^{II} , nous avons observé le même type de comportement que lors du titrage par Cu^{I} ; c'est-à-dire que nous avons observé un déplacement bathochrome de 288 à 309 nm de la bande d'absorbance correspondant aux unités bipyridine, et l'apparition de deux points isobestiques à 299 et 300 nm. La bande MLCT présente lors du dosage des cyclodextrines par Cu^{I} , est ici pratiquement absente (traces de Cu^{I} ?), prouvant qu'il n'y a pas de phénomène d'autoréduction de Cu^{II} en Cu^{I} .

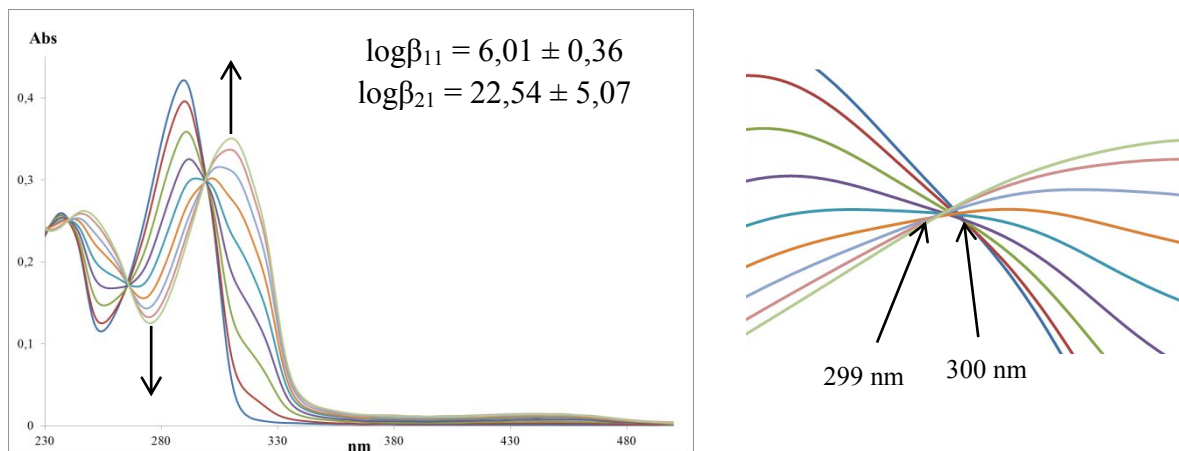


Figure III.5 Titrage UV-Visible de **74** ($1.10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans MeOH par CuCl_2 ($7.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = 10 μl correspond à 0,25 équiv. de métal)

Pour Ni^{II} , nous observons le même comportement que celui observé lors du titrage par Cu^{II} , cependant le déplacement de la bande est moins important. Nous observons un déplacement bathochrome à 318 nm de la bande d'absorbance correspondant aux bipyridines et l'apparition d'un point isobestique à 301nm. Le figure III.6 suivante montre l'évolution du spectre d'absorbance de **74** lors de l'ajout d'aliquotes de Ni^{II} .

Lors du titrage de la cyclodextrine **74** nous avons pu remarquer, que la formation du complexe [1M:1L] était relativement lente, comme le montre la courbe de suivi cinétique (figure III.7).

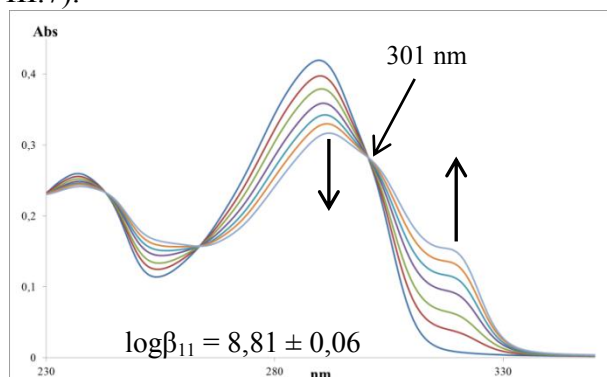
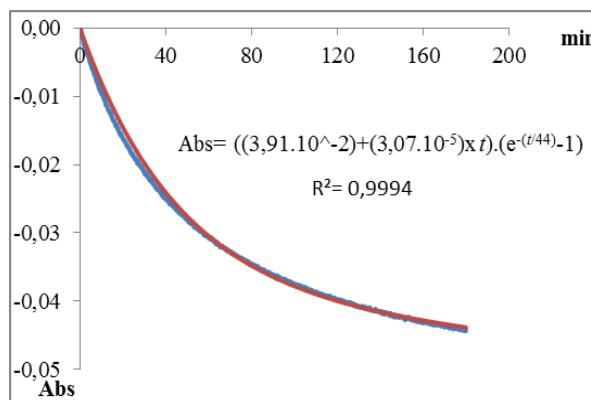
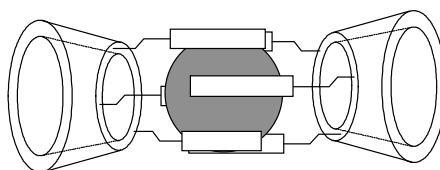


Figure III.6 Titrage UV-Visible de **74** (1.10^{-5} mol.L⁻¹) dans MeOH par NiCl_2 (7.10^{-4} mol.L⁻¹ dans l'eau) (aliquotes = 8μl correspond à 0,2 équiv. de métal)



Figures III.7 Suivi cinétique de la décroissance de la bande d'absorbance à 299 nm de **74**

Sur ce graphique, la courbe en bleu correspond à la mesure effectuée sur le spectromètre UV-Visible, et la courbe en rouge correspond à une courbe modèle du type $(A+Bt)(e^{-t/k} - 1)$. Ce modèle nous permet d'approcher la courbe mesurée avec un coefficient de corrélation supérieur à 0,99, et nous donne deux informations essentielles. Le coefficient k contenu dans l'exponentielle nous indique la valeur en minutes du temps nécessaire pour former 50% du complexe et le terme B, qui n'est pas nul et qui signifie que la courbe ne tend pas vers une valeur constante et donc que cette valeur continue d'évoluer même après trois heures. Nous pouvons donner dès lors le temps minimum de 44 minutes pour que 50% du complexe se forme. Cette vitesse lente d'obtention du complexe [1M:1L] peut être expliquée en terme de lenteur de l'équilibre entre la formation du complexe [2CYD : 1Ni] (figure III.8) et le complexe [1M 1L].



III.8 Schéma du complexe 2:1

Comme nous allons le voir, ce phénomène n'est pas observé lorsque les bipyridines sont remplacées par des unités bithiazole ou bipyrazine. La figure III.9 montre l'évolution du spectre d'absorbance du complexe $[74:Ni^{II}]$ en fonction du temps. Nous pouvons remarquer que le spectre d'absorbance évolue toujours après une heure.

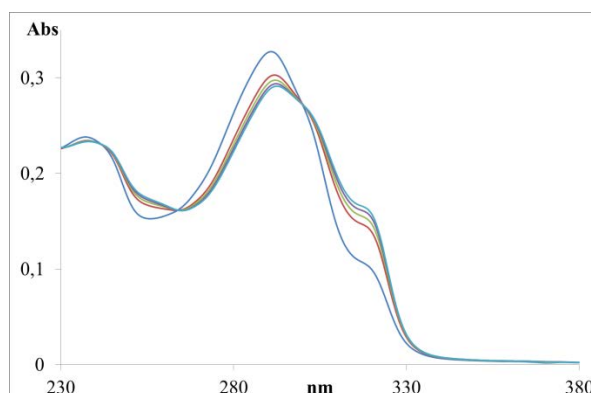


Figure III.9 Spectre UV-Visible du complexe $[74:Ni^{II}]$ (1.10^{-5} mol.L⁻¹) dans le MeOH (une mesure toutes les 20 minutes)

Maintenant nous allons nous intéresser à la formation de complexes de coordination avec les métaux classés « durs ». Selon la théorie HSAB, le Fe^{III}, le Ru^{III}, le Mn^{II} et le Mg^{II} devraient se coordonner au niveau des sites urées. Lors des titrages de **74** par MnCl₂ et MgCl₂ nous n'avons pas observé la formation de nouvelles espèces.

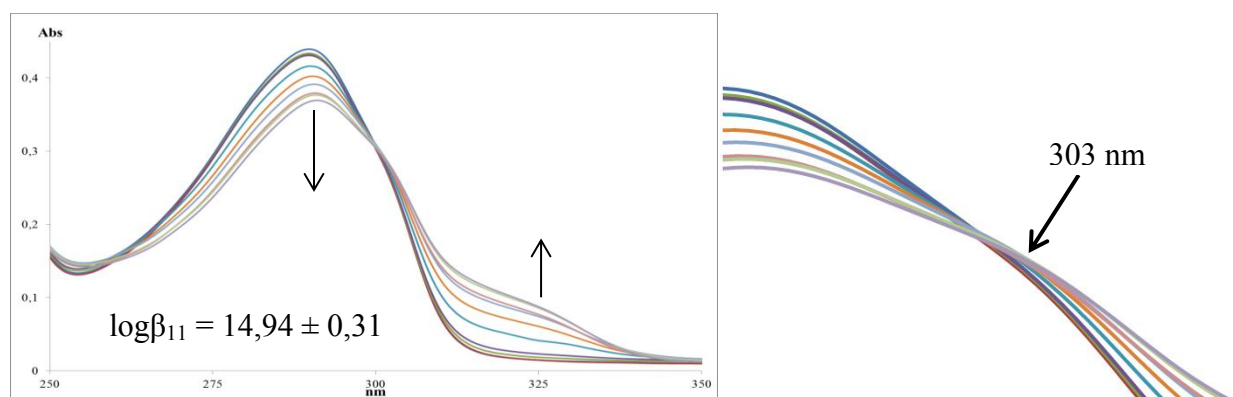


Figure III.10 Titrage UV-Visible de **74** (1.10^{-5} mol.L⁻¹) dans MeOH par FeCl₃ (7.10^{-4} mol.L⁻¹ dans l'eau) (aliquotes = 8 μl correspond à 0,2 équiv. de métal)

La Figure III.10 montre l'évolution du spectre d'absorbance de **74** lors du titrage par le Fe^{III}. En effet, nous avons pu constater un léger déplacement de la bande d'absorbance située à 289 nm, de 289 à 290 nm, et l'apparition d'un épaulement à 325 nm (transition n-π*). La présence d'un point isobestique indique la formation d'une nouvelle espèce. L'allure du spectre

montre que les bipyridines ne sont pas engagées et donc que le Fe^{III} se coordine aux sites « urées » donnant un complexe [1M:1L].

Le même résultat obtenu pour le titrage de **74** par Ru^{III} est présenté sur la figure III.11. Il y a un déplacement bathochrome avec apparition d'un épaulement vers 325 nm (transition $n-\pi^*$) lors de la formation du complexe [1M:1L] avec le site d'interaction des fonctions urées.

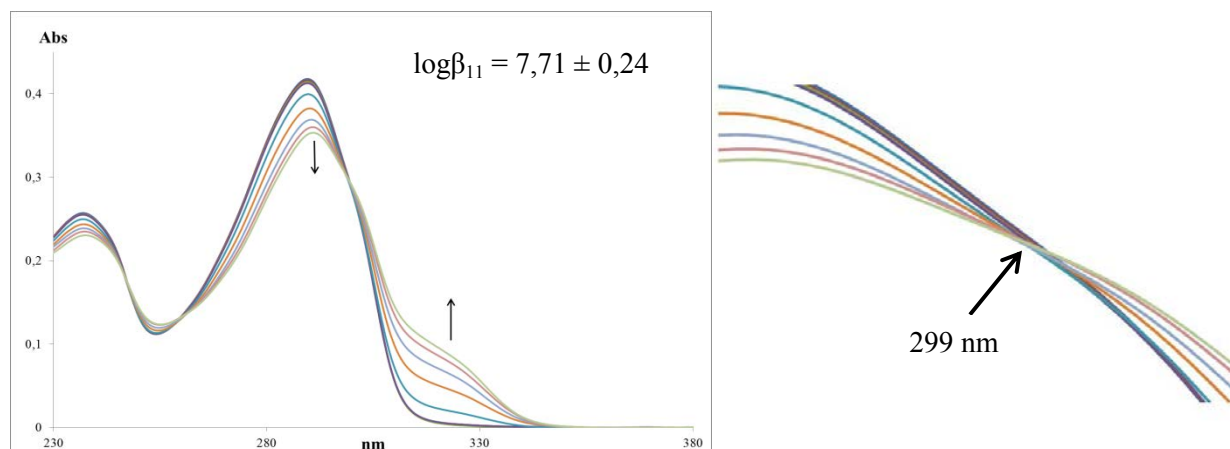
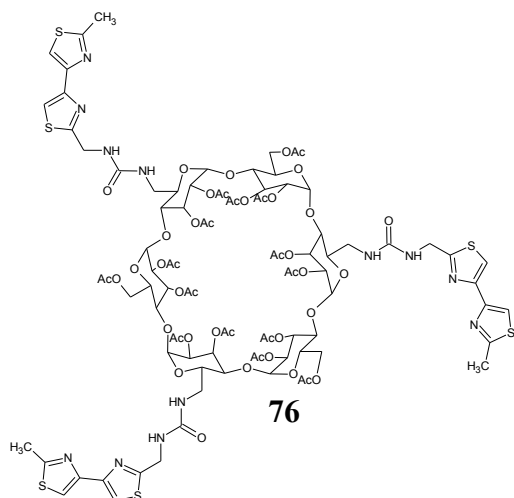


Figure III.11 Titrage UV-Visible de **74** ($1.10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans MeOH par RuCl_3 ($7.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = 8 μl correspond à 0,2 équiv. de métal)

Pour le tripode **75** portant trois groupements bipyrimidine, nous n'avons pas observé d'apparition de nouvelles espèces.



Le tripode **76** portant trois groupements bithiazole a été titré uniquement par les métaux « frontières » Cu^{II} et Ni^{II} . Le titrage UV-Visible de **76** met en évidence un déplacement de la bande d'absorbance situé à 251 nm, ainsi que l'apparition d'un épaulement à 260 nm comme le montre la figure III.12a. Nous pouvons voir deux points isobestiques situés à 274 et 275 nm. Le logiciel SPECFIT[®] nous indique que ces points isobestiques sont liés à la formation des espèces [1M:1L] et [2M:1L].

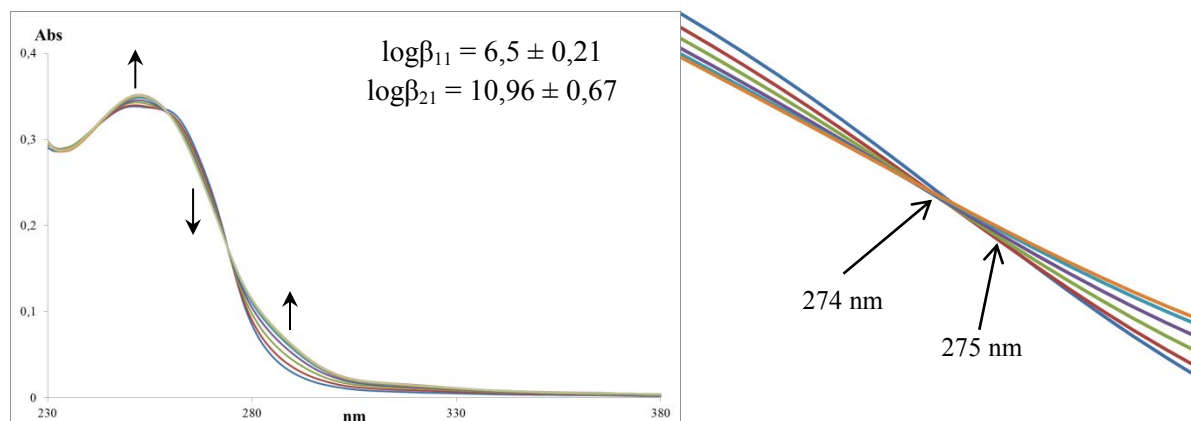


Figure III.12a Titration UV-Visible de **76** ($1 \cdot 10^{-5}$ mol.L⁻¹) dans MeOH par CuCl₂ ($7 \cdot 10^{-4}$ mol.L⁻¹ dans l'eau) (aliquotes = 10 μl correspond à 0,25 équiv. de métal)

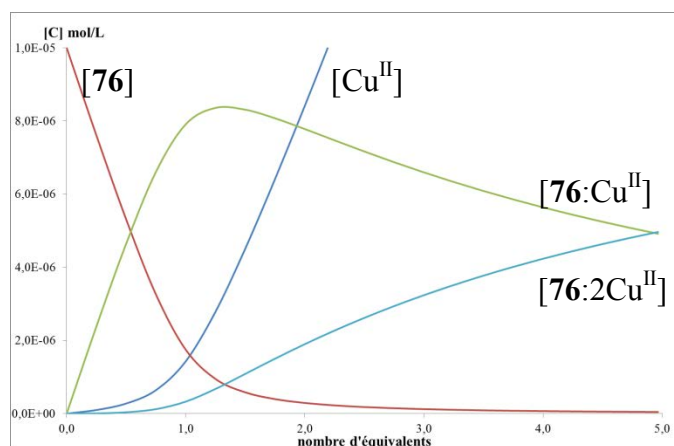


Figure III.12b Diagramme des espèces obtenues lors du titrage de **76** par Cu^{II}

Sur le diagramme des espèces III.12b ci-dessus, nous observons la formation d'un complexe [1M:1L] qui évolue lentement vers un complexe [2M:1L]. Après ajout de cinq équivalents de métal, le complexe [2M:1L] n'est pas formé à 100%. Ce phénomène, ainsi que le faible déplacement de la bande d'absorbance située à 251 nm, sont imputés à la présence d'unités bithiazole sur la face primaire de la cyclodextrine.

Pour le Ni^{II}, nous avons observé un léger déplacement de la bande située à 255 nm, ainsi que l'apparition d'un épaulement à 260 nm. La figure III.13 suivante montre l'évolution du spectre d'absorbance de **76** lors de l'ajout d'aliquotes d'une solution de Ni^{II}. Nous observons deux points isobestiques donc la formation de deux espèces nouvelles. Le diagramme des espèces nous indique que nous n'avons pas la formation d'une espèce [2M:2L] et contrairement à la cyclodextrine **74**, nous n'avons pas observé de formation lente du complexe.

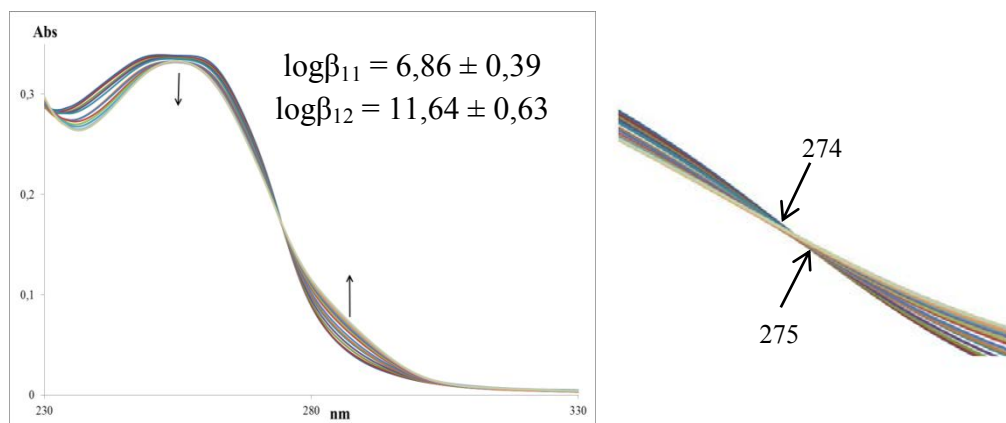


Figure III.13 Titrage UV-Visible de **76** (1.10^{-5} mol.L⁻¹) dans MeOH par NiCl₂ (7.10^{-4} mol.L⁻¹ dans l'eau) (aliquotes= 4μl correspond à 0,1 équiv. de métal)

La figure III.14 suivante montre les courbes de répartition des espèces en fonction du nombre d'équivalents de métal. Nous pouvons remarquer l'apparition successive de l'espèce [2L:1M] au début du titrage puis de [1L:1M].

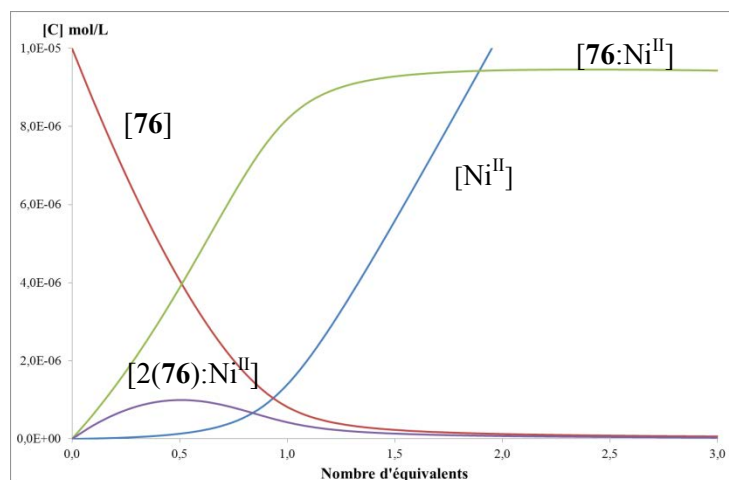
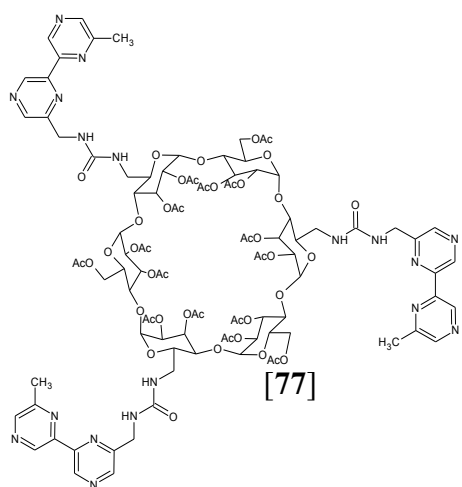


Figure III.14 Courbe de répartition des espèces lors du titrage de **76** par Ni^{II}.

Observons maintenant les résultats obtenus avec la cyclodextrine **77** portant trois groupements bipyrazine.

-avec les métaux « mous » :



Le titrage par Ag^I montre à nouveau un déplacement de la bande d'absorbance située à 295 nm, correspondant aux unités bipyrazine et l'apparition d'un épaulement vers 340 nm. Cette réorganisation du spectre nous indique que Ag^I se coordine aux atomes d'azote des unités hétérocycliques comme le

montre la figure III.15a suivante. La formation d'une nouvelle espèce a pu être mise en évidence par la présence d'un point isobestique. Le diagramme de répartition des espèces, présenté en figure III.15b, montre l'apparition lente (en terme d'équivalent) du complexe mononucléaire.

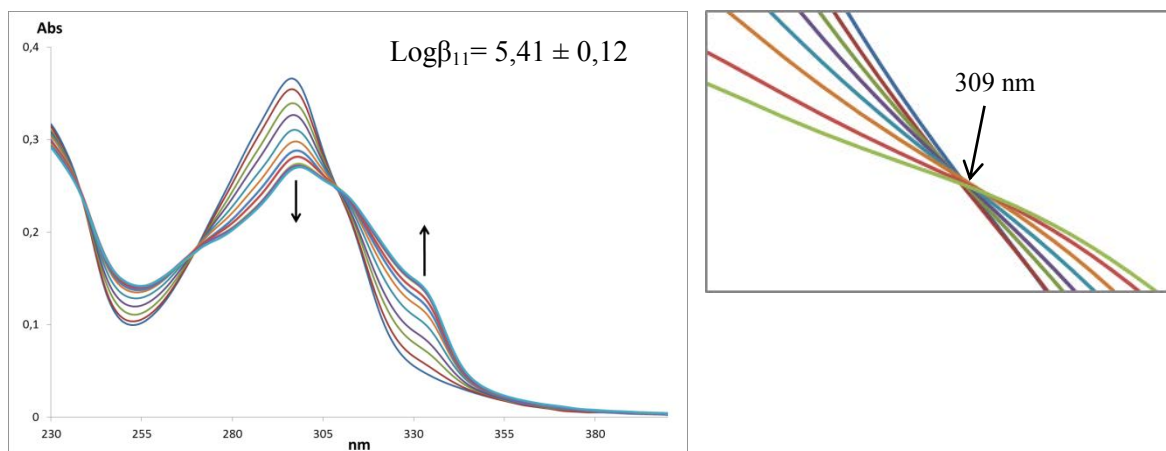


Figure III.15a Titrage UV-Visible de **77** (1.10^{-5} mol.L⁻¹) dans MeOH par Ag NO₃ (7.10^{-4} mol.L⁻¹ dans l'eau) (aliquotes = 8μl correspond à 0,2 équiv. de métal)

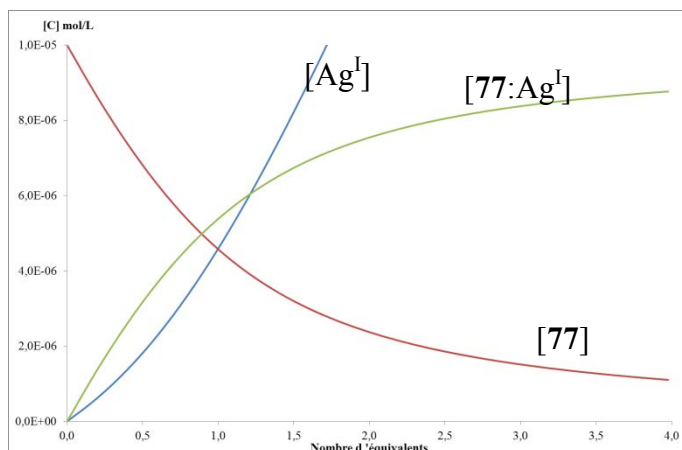


Figure III.15b Diagramme de répartition des espèces lors du titrage de **77** par AgNO₃

La figure III.16a suivante montre l'évolution de la courbe d'absorption UV-Visible de **77**, lors du titrage par une solution aqueuse d'héxafluorophosphate de Cu^I. Dans ce cas nous observons l'apparition d'une bande à 450 nm caractéristique des complexes du Cu^I. Cette bande de type MLCT indique que le cuivre conserve son degré d'oxydation lors de la coordination aux atomes d'azote des unités bipyrazine. Un déplacement de la bande d'absorbance des unités hétérocycliques est observé avec un changement drastique de l'allure du spectre entre 0 et 0,4 équivalent de Cu^I ajouté. Le spectre n'évoluant plus au-delà, témoin d'une profonde réorganisation conformationnelle de la molécule. La présence d'un seul point isobestique à 308 nm et le diagramme d'espèces (figure III.16b), nous indiquent la formation d'un seul complexe de stœchiométrie [1M:1L].

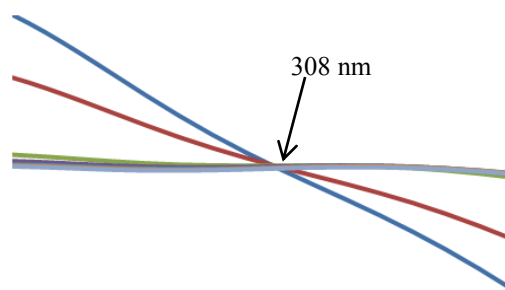
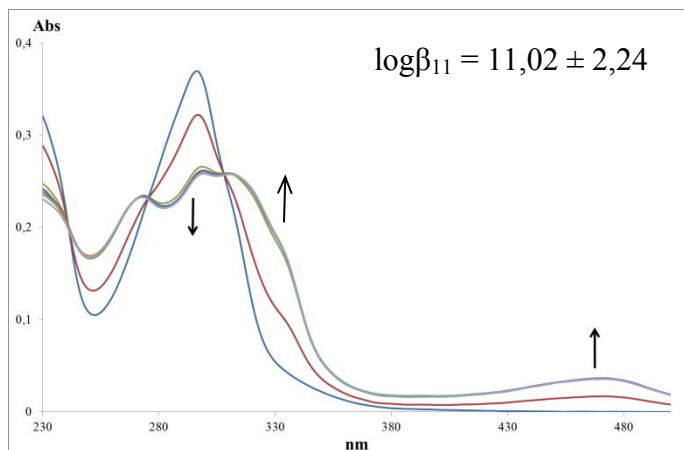


Figure III.16a Titration UV-Visible de **77** ($1.10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans MeOH par CuPF_6 ($7.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'acétonitrile) (aliquotes = $8\mu\text{l}$ correspond à 0,2 équiv. de métal)

Figure III.16b Diagramme de répartition des espèces lors du titrage de **77** par CuPF_6

Le titrage de **77** par PbCl_2 , (Pb^{II}), n'entraîne pas la formation de complexe. Il en est de même lorsque nous effectuons le titrage par le FeCl_2 . La figure III.17 représente l'évolution de l'absorbance du ligand **77** lors de son titrage par le chlorure ferreux.

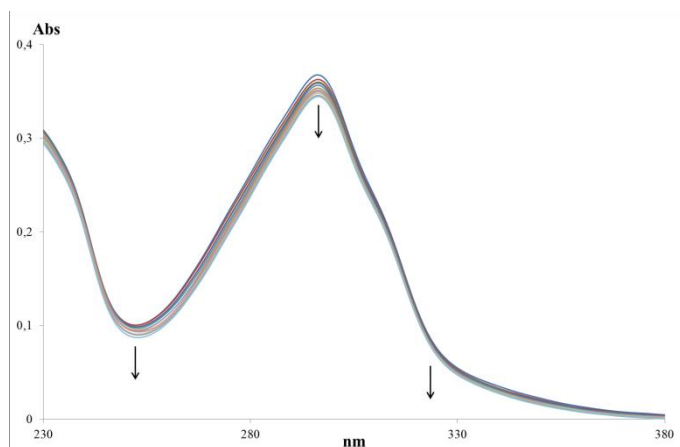


Figure III.17 Titration UV-Visible de **77** ($1.10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans MeOH par FeCl_2 ($7.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = $8\mu\text{l}$ correspond à 0,2 équiv. de métal)

CHAPTIRE III : MESURES PHYSICO-CHIMIQUES

Le titrage UV-Visible de **77** par Cu^{II} , montre un comportement différent de celui rencontré lors des titrages par Cu^{I} . Nous avons observé un déplacement de la bande d'absorbance située à 296 nm ainsi que l'apparition de deux points isobestiques comme le montre la figure III.18a. Le traitement par SPECFIT[®] nous indique la formation d'un complexe $[1\text{M}:2\text{L}]$ puis d'un complexe $[1\text{M}:1\text{L}]$, ainsi que nous le montre le diagramme de répartition des espèces (figure III.18b). Nous pouvons aussi remarquer sur ce diagramme que la formation du complexe $[1\text{M}:1\text{L}]$ est lente, en terme de nombre d'équivalents. Après ajout de cinq équivalents nous avons en solution la présence des deux complexes dans les mêmes proportions.

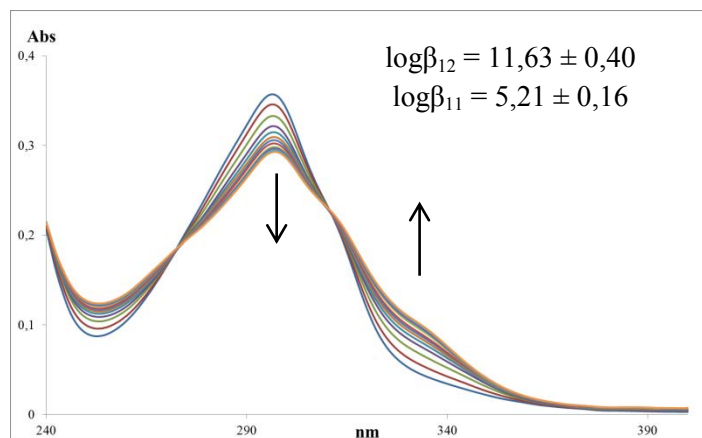


Figure III.18a Titrage UV-Visible de **77** ($1 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans MeOH par CuCl_2 ($7 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes= $10 \mu\text{l}$ correspond à 0,25 équiv. de métal)

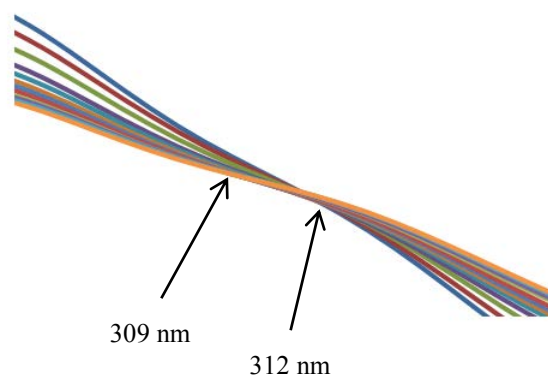
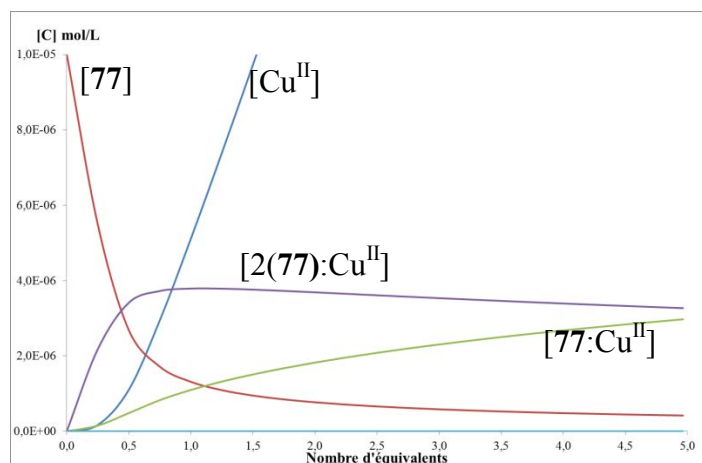


Figure III.18b Diagramme de répartition des espèces lors du titrage de **77** par Cu^{II}



L'ion Ni^{II} se comporte de façon identique au Cu^{II} . Nous observons un déplacement de la bande située à 296 nm, ainsi que l'apparition d'un épaulement à 335 nm ($n-\pi^*$). L'apparition de deux points isobestiques nous indique la formation de deux nouvelles espèces, comme le montre la figure III.19.

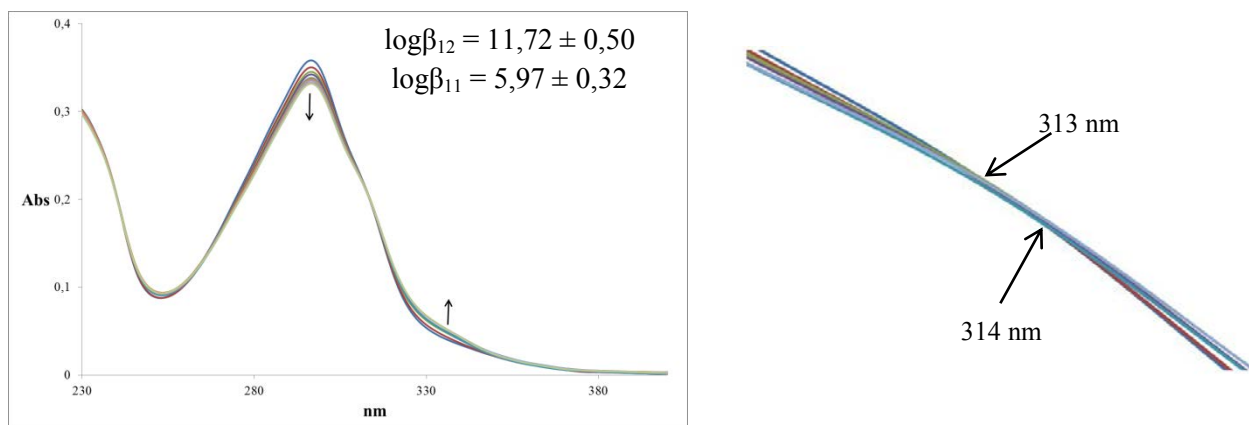


Figure III.19 Titrage UV-Visible de **77** ($1 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans MeOH par NiCl_2 ($7 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = $10 \mu\text{l}$ correspond à 0,25 équiv. de métal)

Le diagramme de répartition des espèces suivant (figure III.20) montre que l'espèce majoritaire en fin de dosage est le complexe mononucléaire. Nous remarquons que le complexe dinucléaire formé en début du titrage reste encore présent pendant une grande partie du dosage.

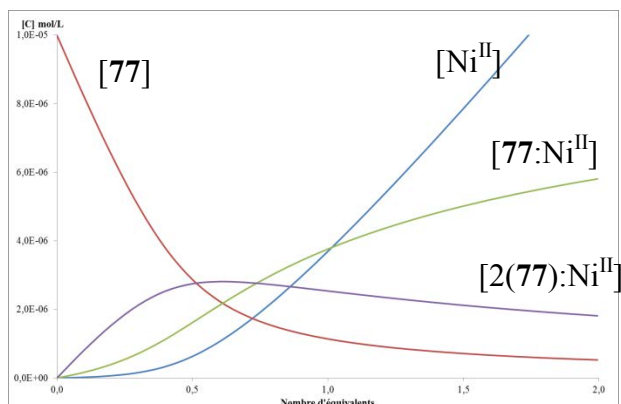


Figure III.20 Courbes de répartition des espèces lors du dosage de **77** par Ni^{II} .

-Avec des métaux « durs » : Lors du titrage par Fe^{III} , nous avons pu constater l'apparition d'un unique point isobestique à 306 nm et la formation d'un complexe mononucléaire [1M:1L]. En accord avec le fait que Fe^{III} se coordine au site des urées, le déplacement de la bande d'absorbance reste cependant très faible.

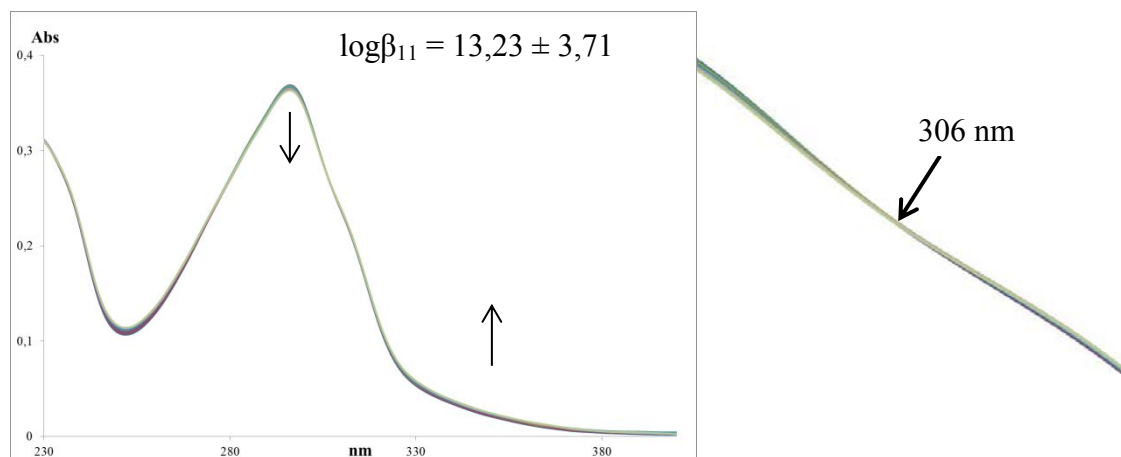
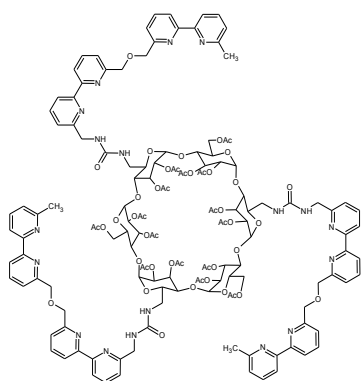


Figure III.21 Titrage UV-Visible de **77** (1.10^{-5} mol.L $^{-1}$) dans MeOH par FeCl $_3$ (7.10^{-4} mol.L $^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = 8 μ l correspond à 0,2 equiv. de métal)



La cyclodextrine **78** porte trois brins bis-bipyridine dans sa structure. La figure III.22 présente l'évolution du spectre UV-visible de **78** lors de l'ajout d'une solution d'ion Ag I . Un déplacement bathochrome de la bande d'absorption de 290 à 299 nm est observé avec l'apparition de deux points isobestiques situés à 294 et 297 nm nous indiquant la formation de deux nouvelles espèces en solution. L'analyse par SPECFIT $^{\text{®}}$, permet de déterminer la stœchiométrie de chaque complexe ainsi que sa constante d'association.

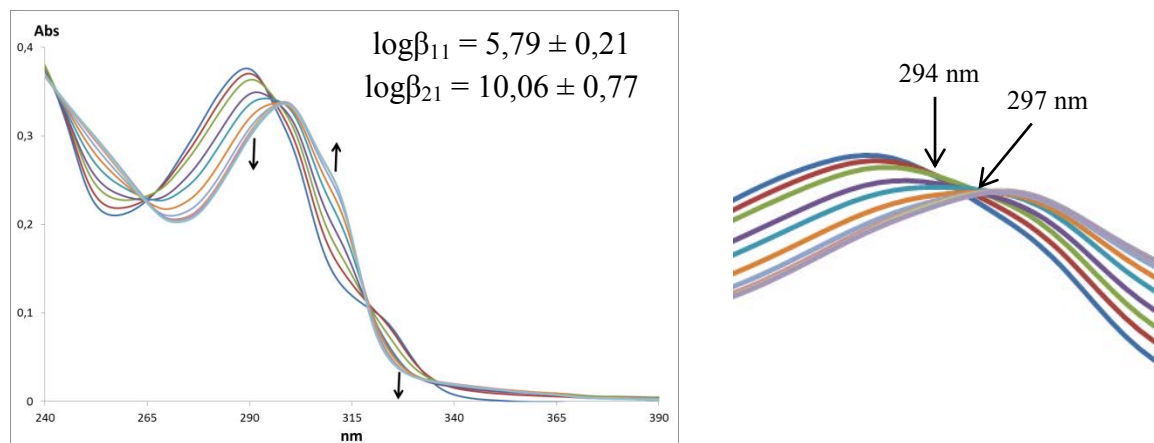


Figure III.22 Titrage UV-Visible de **78** (1.10^{-5} mol.L $^{-1}$) dans MeOH par Ag NO $_3$ (7.10^{-4} mol.L $^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes=8 μ l correspond à 0,2 equiv. de métal)

Sur les courbes de répartition des espèces lors du titrage présenté sur la figure III.23, nous observons initialement la formation d'un complexe [1M:1L], puis une lente évolution de celui-ci en faveur d'un complexe [2M:1L]. Le déplacement de la bande π - π^* située au environ

de 290 nm signifie que l'ion Ag^I se coordine aux atomes d'azote des unités bis-bipyridines et indique donc *in fine* une évolution lente vers la formation d'un complexe dinucléaire.

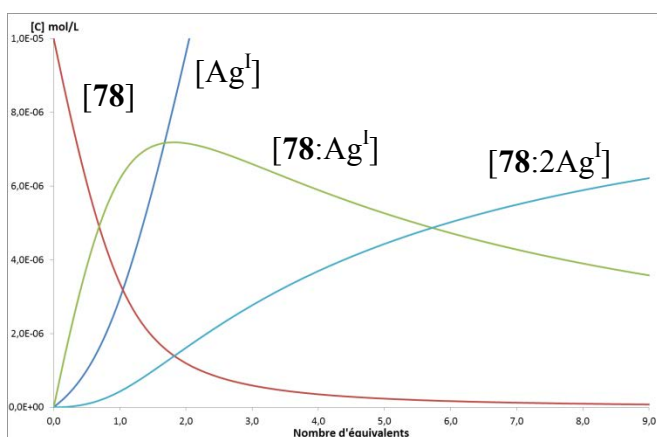


Figure III.23 Courbes de répartition des espèces lors du dosage de **78** par Ag^I .

La figure III.24 montre quant à elle l'évolution du spectre d'absorption UV-Visible de **78**, lors du titrage par une solution aqueuse d'héxafluorophosphate de Cu^I . Dans ce cas nous observons l'apparition d'une bande MLCT à 450 nm caractéristique des complexes $\text{Cu}^I/\text{bipyridine}$.

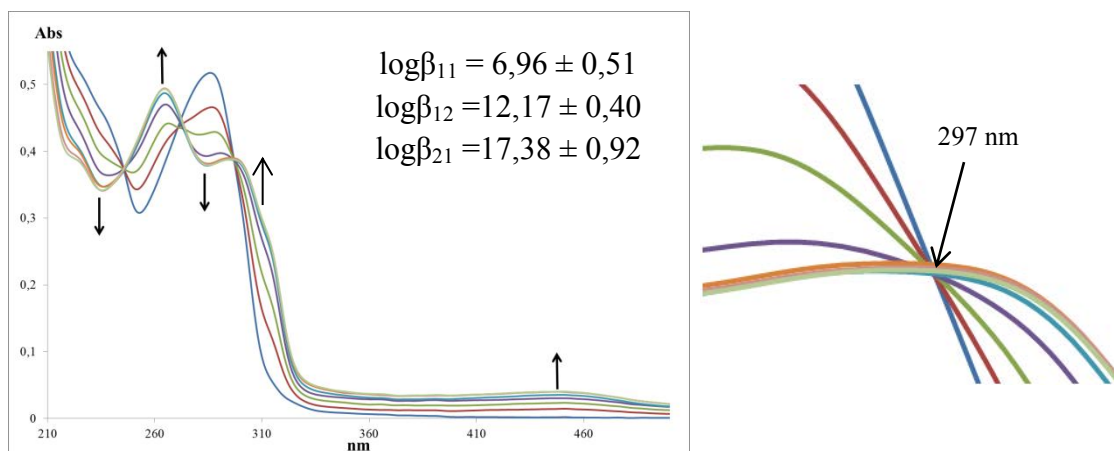


Figure III.24 Titrage UV-Visible de **78** ($1.10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans MeOH; par CuPF_6 ($7.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$) dans l'acétonitrile) (aliquotes = 8 μl correspond à 0,2 équiv. de métal)

Un « splitting » hypsochrome et bathochrome des bandes d'absorbances $\pi-\pi^*$ des unités bis-bipyridine à 270 et 300 nm est aussi observé. Lors du dosage de **78** par Cu^I , un point isobestique est observé et le traitement par SPECFIT[®] nous fournit trois constantes d'équilibre. Le diagramme de répartition des espèces montre l'existence des entités $[2(\text{78}):\text{Cu}^I]$ et $[\text{78}:\text{Cu}^I]$ (figure III.25), leurs concentrations en solution restent très faibles contrairement à ce qui est observé pour Ag^I . Dans le cas du cuivre, la formation du complexe dinucléaire est quasiment

immédiate, comparativement l'étape de formation du complexe dinucléaire d' Ag^I à partir du complexe mononucléaire serait le siège d'un équilibre lent de transfert entre les deux complexes.

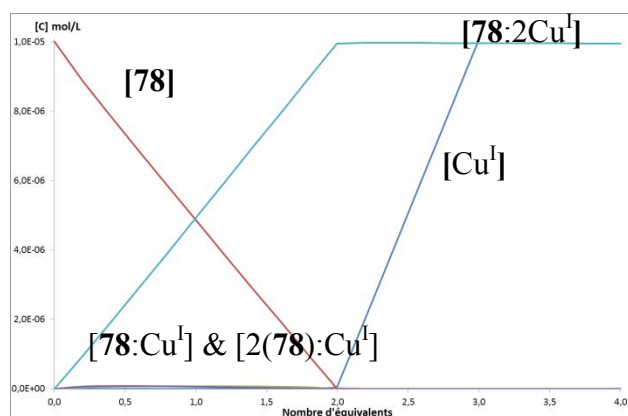


Figure III.25 Diagramme de répartition des espèces lors du titrage de **78** par Cu^I

Dans le cas de Hg^I , comme dans le cas de Ag^I et de Cu^I , nous observons le déplacement bathochrome de bande d'absorbance située à 288 nm, vers 294 nm. L'apparition de deux points isobestiques nous indique la formation de deux nouvelles espèces mono et dinucléaire.

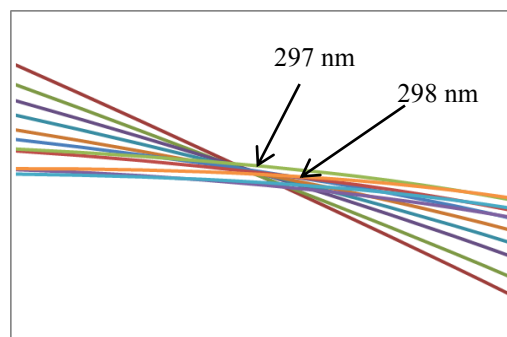
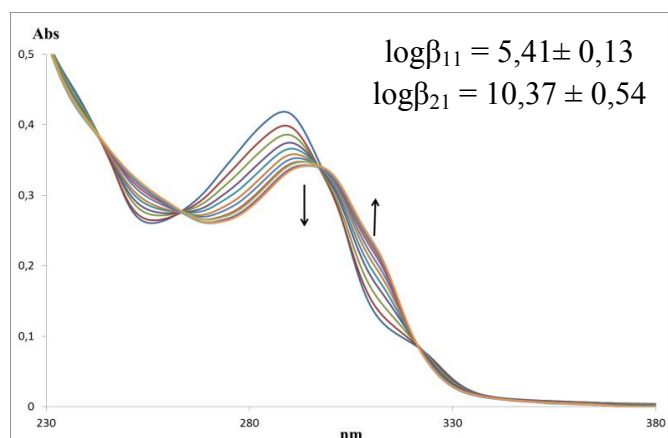


Figure III.26 Titrage UV- Visible de **78** ($1.10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans MeOH par HgCl ($7.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = 8 μl correspond à 0,2 équiv. de métal)

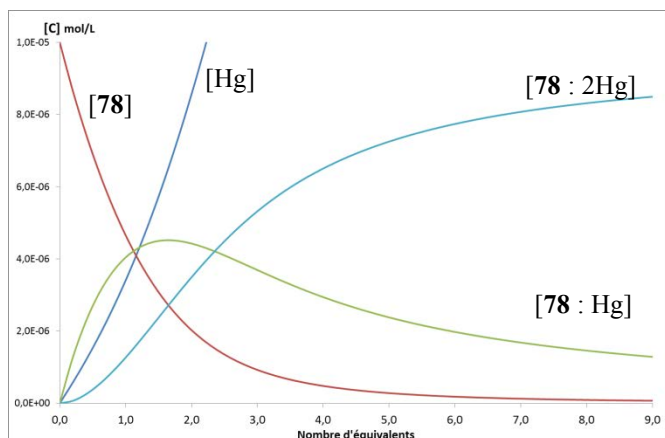


Figure III.27 Courbes de répartition des espèces lors du titrage de **78** par HgCl

La figure III.27 montre l'évolution de la concentration des espèces lors de l'augmentation de la quantité de mercure présent dans la solution. Nous pouvons remarquer, dans le cas de Hg^{I} l'apparition d'un complexe mononucléaire en début de dosage, qui évolue vers le complexe dinucléaire après ajout du second équivalent de métal (il en faut presque 6). Ce résultat indique que l'espèce dinucléaire est formée plus rapidement avec Hg^{I} et encore plus rapidement avec Cu^{I} .

-avec les métaux « frontières » et **78**, des complexes dinucléaires $[2\text{M}:1\text{L}]$ sont attendus. Le titrage de **78** par FeCl_2 , montre un point isobestique associé à l'espèce $[2\text{M}:2\text{L}]$ comme le montre la figure III.28. Le déplacement de la bande d'absorbance situé à 288 nm nous indique que le Fe^{II} se coordine, cependant nous n'observons pas de déplacement de la bande $\pi-\pi^*$ mais un épaulement de faible intensité vers 320 nm qui laisse penser que les unités bipyridine ne sont pas impliquées.

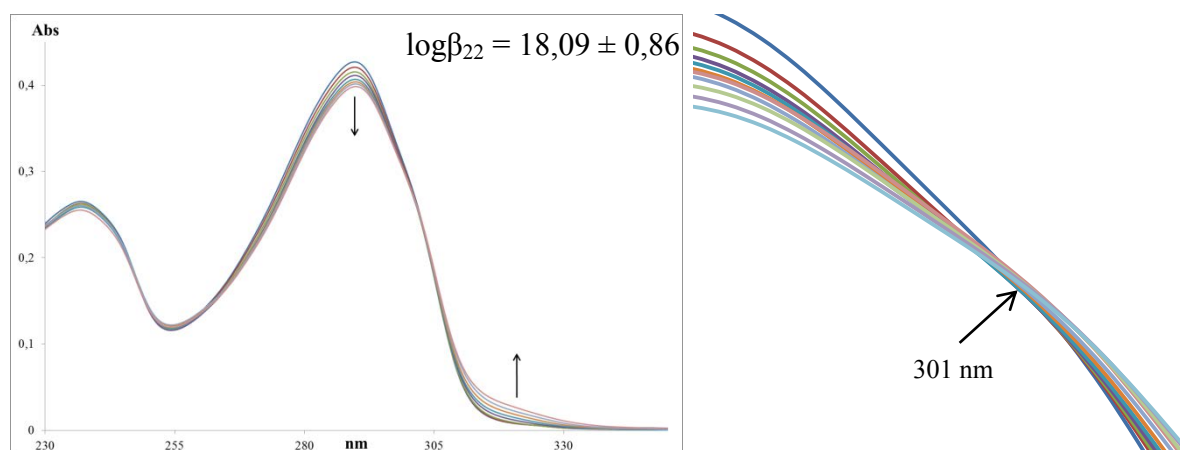


Figure III.28 Titrage UV-Visible de **78** ($1.10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans MeOH par FeCl_2 ($7.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = $8 \mu\text{l}$ correspond à 0,2 équiv. de métal)

Le titrage UV-Visible de **78** par Cu^{II} montre à la différence du cas précédent un déplacement bathochrome de 288 à 302 nm de la transition $\pi-\pi^*$ associée aux bipyridines, ainsi que l'apparition de trois points isobestiques, comme le montre la figure III.29, associés aux complexes de stœchiométrie $[1\text{M}:2\text{L}]$, $[1\text{M}:1\text{L}]$ et $[2\text{M}:1\text{L}]$.

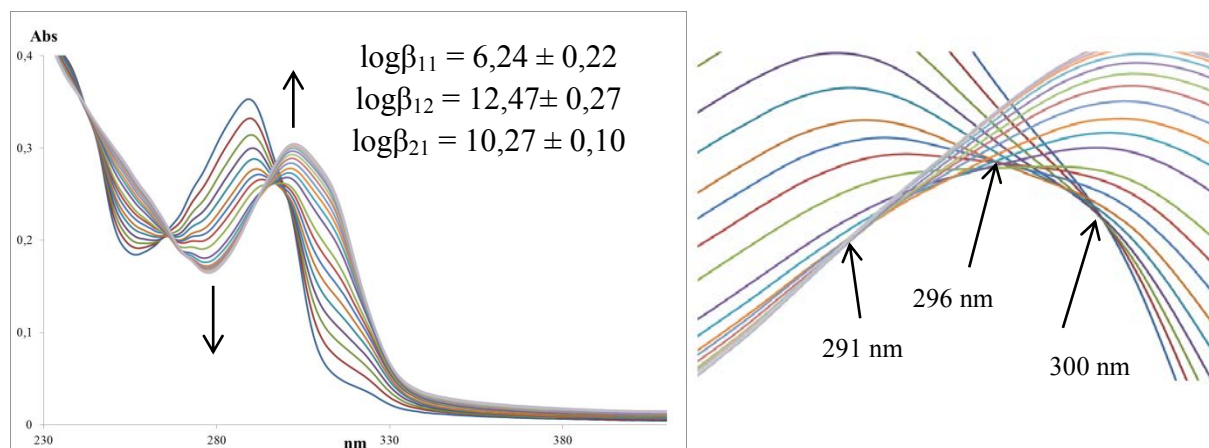


Figure III.29 Titrage UV-Visible de **78** (1.10^{-5} mol.L $^{-1}$) dans MeOH par CuCl $_2$ (7.10^{-4} mol.L $^{-1}$) dans l'eau) (aliquotes = 4 μ l correspond à 0,1 equiv. de m t al)

Le diagramme de r e partition des esp e ces (figure III.30) montre l' e volution des diff e rentes esp e ces au cours de l' a ddition du m t al. Un premier complexe mononucl e aire [1M:2L] appar a it tr e s rapidement pour 0,5 e quivalents de m t al ajout e ; celui-ci e volue assez rapidement vers le complexe [1M:1L] mais manifeste une certaine r e manence tout au long de l' a ddition de m t al. Au-del a de l' a ddition de trois e quivalents de m t al, une troisi e me esp e ce dinucl e aire [2M:1L] appar a it d' a bord a faible concentration puis augmente r e guli e rement aux d e pends du complexe [1M:1L] jusqu' a huit e quivalents de Cu $^{\text{II}}$ ajout e s sans cependant atteindre un plateau. Ce r e sultat peut e tre interpr e t e par la lente coordination d'un second atome de Cu $^{\text{II}}$ aux deux sites form e s par les azote des bipyridines.

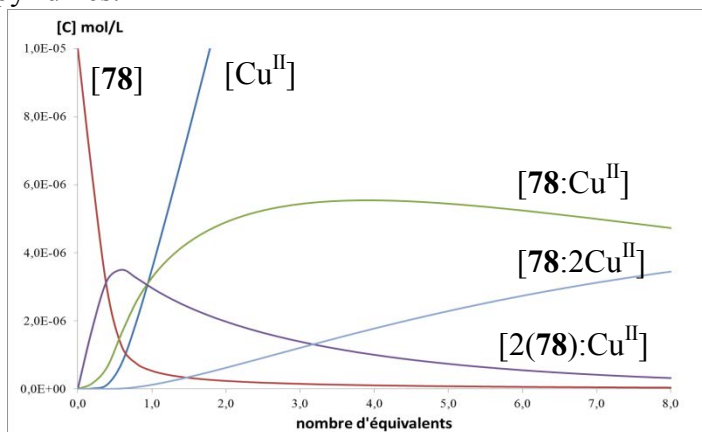


Figure III.30 Diagramme de r e partition des esp e ces lors du titrage de **78** par Cu $^{\text{II}}$

Le dosage de **78** par le Ni $^{\text{II}}$ montre un d e placement bathochrome de 288 a 300 nm de la bande d'absorption π - π^* des unit e s h e t e rocycliques, ainsi que l'apparition d'un e paulement a 312 nm (figure III.31). Nous observons deux points isobestiques caract e ristiques de la formation de deux nouvelles esp e ces. Contrairement aux cas pr e c e dents aucune esp e ce dinucl e aire n' e st d e tect e e.

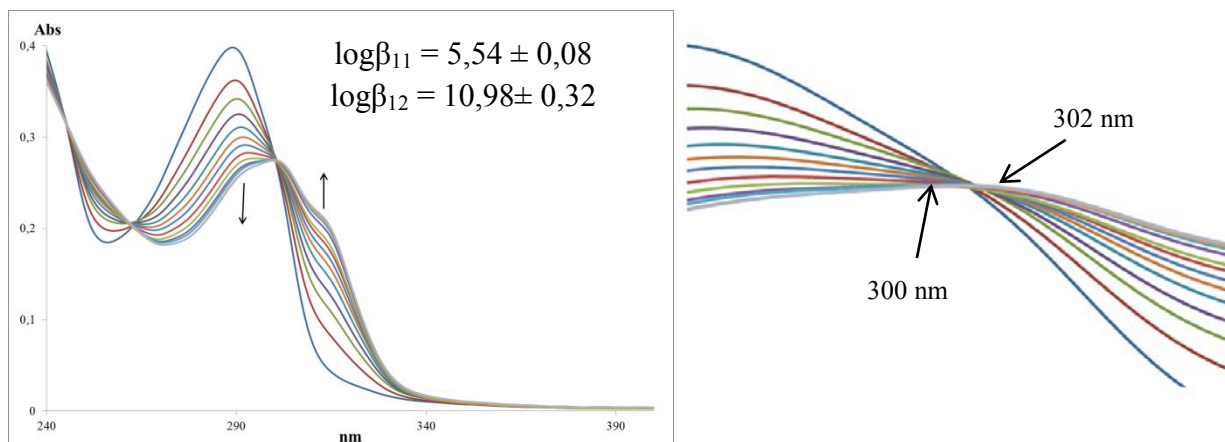


Figure IV.24 Titrage UV-Visible de **78** ($1 \cdot 10^{-5}$ mol.L $^{-1}$) dans MeOH par NiCl $_2$ ($7 \cdot 10^{-4}$ mol.L $^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = 8 μ l correspond à 0,2 équiv. de métal)

Le diagramme de répartition (figure III.32) montre bien la formation du complexe mononucléaire [1M:1L], cependant on peut deviner la formation intermédiaire du complexe [1M:2L] à très faible concentration pour 0,5 équivalent de métal ajouté, qui évolue très rapidement et totalement vers [1M:1L].

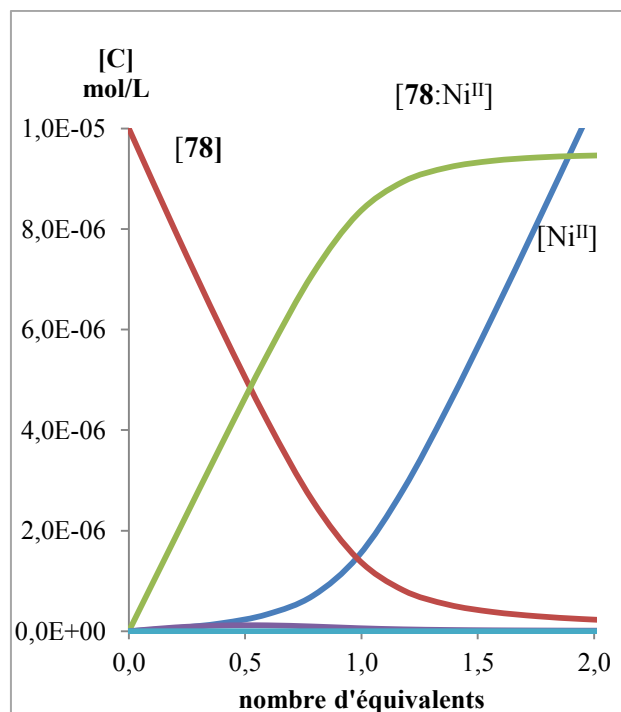
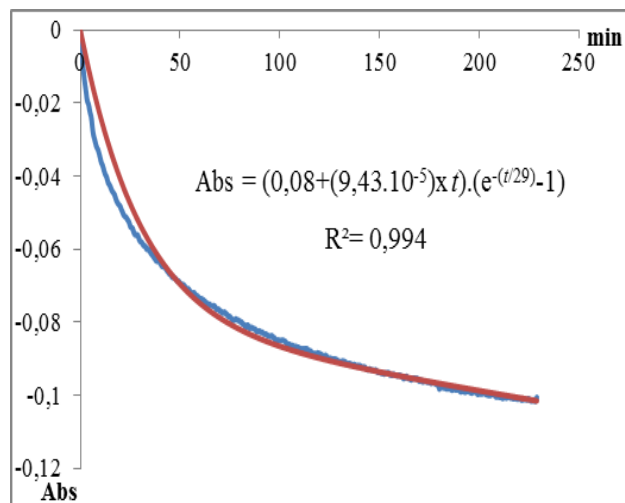


Figure III.32 Diagramme de répartition des espèces en fonction du nombre d'équivalents

Comme dans le cas de **74**, nous avons constaté une cinétique lente de formation du complexe de **78** avec le nickel, comme le montre la courbe de suivi cinétique ci-dessous.



Figures III.33 Suivi cinétique de la formation du complexe [1M:1L] la courbe en bleu correspond à la mesure expérimentale, la courbe en rouge correspond à une courbe modèle du type $(A+Bt)(e^{-t/k} - 1)$.

Ce modèle est indentique à celui utilisé dans le cas de la cyclodextrine **74**. Comme précédemment le terme B n'est pas nul ; cela signifie que la courbe ne tend pas vers une valeur constante d'absorbance et donc que l'absorbance continue d'évoluer même après trois heures. Le temps minimum pour que 50% du complexe se forme, est de 29 minutes.

-avec les métaux « durs » : la figure III.34 suivante montre l'évolution du spectre d'absorbance de **78** lors du titrage par Fe^{III} . Nous avons pu constater un très léger déplacement bathochrome de 289 vers 290 nm avec apparition d'un épaulement à 320nm ($n-\pi^*$), allure du spectre correspondant à une coordination du métal au niveau des sites urées. L'apparition de trois points isobestiques est plus surprenant ; ceci est confirmé par le logiciel SPECTIFT[®] qui donne après traitement trois constantes d'équilibres pour ce titrage. Nous supposons qu'un ion se place au niveau des unités urée comme le prédit la théorie HSAB. Un autre ion pourrait se placer au niveau des acétates de la couronne secondaire, et le dernier pourrait venir se coordonner au niveau des ponts oxométhylène.

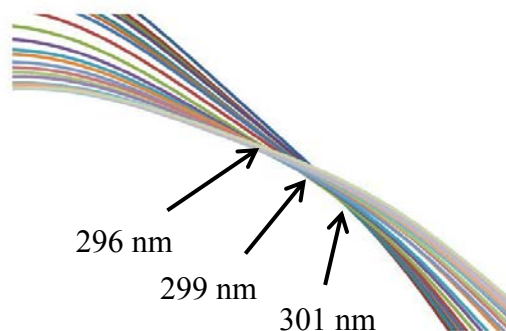
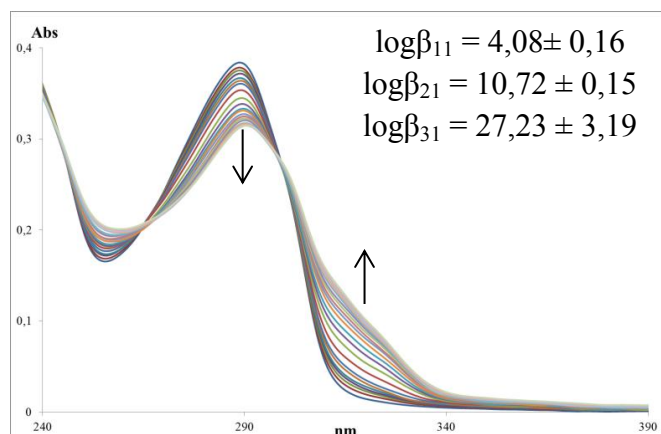
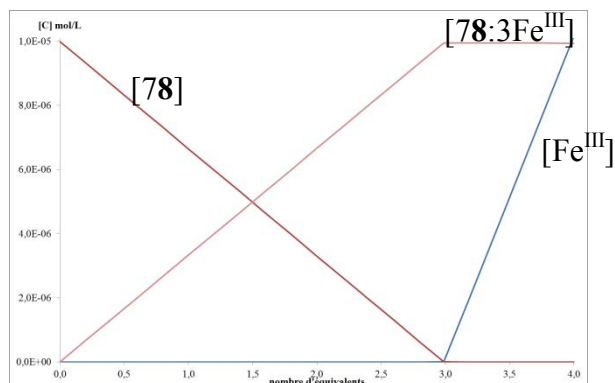
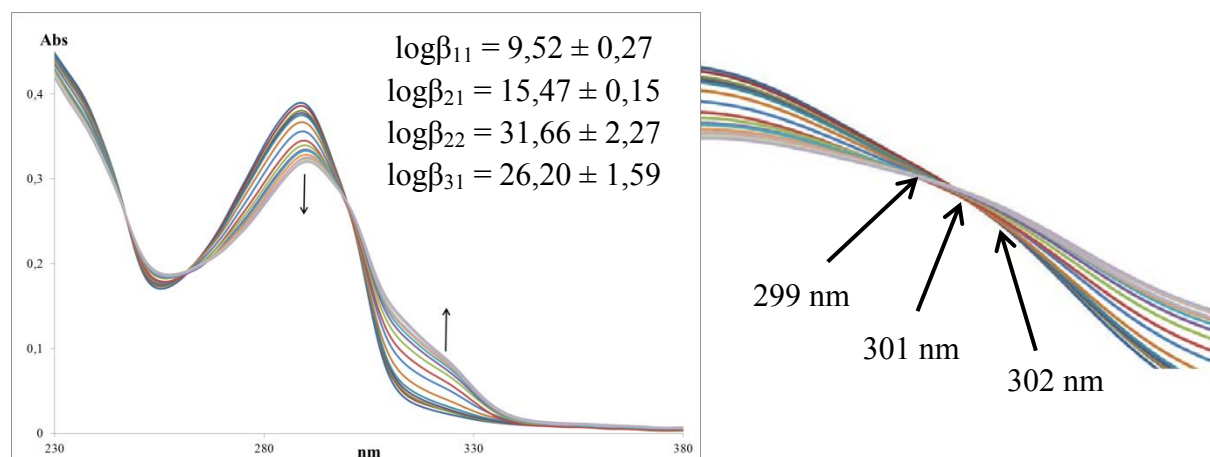


Figure III.34a Titration UV-Visible de **78** (1.10^{-5} mol.L⁻¹) dans MeOH par FeCl_3 (7.10^{-4} mol.L⁻¹ dans l'eau) (aliquotes = 8 μ l correspond à 0,2 équiv. de métal)


 Figure III.34b Diagramme de répartition des espèces lors du titrage de **78** par Fe^{III}

Nous avons obtenu les mêmes résultats pour le titrage de **78** par Ru^{III} c'est-à-dire un léger déplacement bathochrome de cette même bande vers 290 nm, comme le montre la figure III.35 suivante. Trois points isobestiques mettent en évidence la formation de trois nouvelles espèces dont les constantes d'association ont été calculées (Figure III.35a).


 Figure III.35a Titrage UV-Visible de **78** ($1.10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans MeOH par RuCl_3 ($7.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$) dans l'eau) (aliquotes = 8 μl correspond à 0,2 équiv. de métal)

L'analyse du titrage de **78** par Ru^{III} nous donne quatre constantes d'association, alors que nous n'avons observé que trois points isobestiques. Le faible déplacement du spectre peut expliquer le fait que visuellement nous n'avons pas observé de quatrième point isobestique. Contrairement au cas du Fe^{III} , sur le diagramme de répartition des espèces (figure III.35b), nous observons l'apparition et la disparition de l'espèce $[2\text{M}:2\text{L}]$ entre 0,8 et 1,8 équivalent.

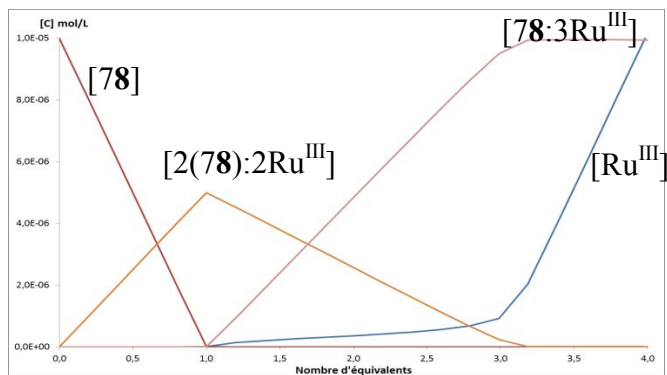


Figure III. 35b Diagramme de répartition des espèces lors du titrage de **78** par Ru^{III} .

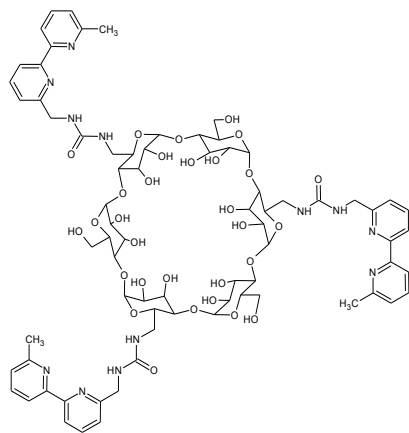
Conclusion : Dans cette partie nous avons déterminé par spectrométrie UV-Visible et qualifié la formation des complexes de coordination des tris-uréido-cyclodextrines acétylées avec les cations métalliques de différentes acidités. Nous avons observé qu'aucun complexe de coordination n'est obtenu avec PbCl_2 , MgCl_2 , MnCl_2 , RuCl_2 et nous avons donc décidé de ne pas poursuivre les essais de titrage avec ces sels métalliques. D'une manière générale, nous avons obtenu la formation de complexes en accord avec la théorie HSAB, c'est-à-dire que les métaux « mous et frontières » se coordinent plutôt aux sites « frontières » (atomes d'azote des unités hétérocycliques), les métaux « durs » se coordonnant préférentiellement aux centres carbonyle des fonctions urée. De façon très inattendue, aucun complexe n'a pu être observé pour la cyclodextrine **75** portant trois unités bipyrimidine et nous n'avons pas actuellement d'explication rationnelle pour ce résultat. En seconde analyse, les résultats montrent la présence d'une sélectivité de complexation concernant les transitionnels au même degré d'oxydation Cu^{II} , Fe^{II} , Ni^{II} et Ru^{II} au niveau des sites azotés hétérocycliques (e.g. 6,6'-diméthyl 2,2'-bipyridine). En effet, il existe une corrélation entre la nature des complexes obtenus et les rayons ioniques de Cu^{2+} (0,72 Å), Ni^{2+} (0,78 Å), Fe^{2+} (0,82 Å) et Ru^{2+} (1,27 Å). Nous observons que plus le rayon ionique est important, moins facile, voire impossible (e.g. Ru^{II}) devient la formation des complexes hexacoordinés avec les trois unités hétérocycliques substituant la cyclodextrine. Ce résultat est en adéquation avec ceux de la littérature concernant la formation des hélicates correspondants^{III.2} avec la 5,5'-diméthyl-2,2'-bipyridine et la 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine. En effet la bipyridine substituée en 6,6' ne permet pas la formation d'une triple hélice pour cause d'encombrement stérique autour de l'ion métallique.

II.2 UREIDO- α -CYCLODEXTRINES-DESACETYLEES (**79** à **82**)

Les cyclodextrines **79** à **82**, ne sont pas très différentes des cyclodextrines précédentes, nous pouvons donc supposer que ces molécules auront des comportements voisins vis-à-vis des mêmes ions métalliques.

^{III.2} M.T. Youinou, R. Ziessel, J.-M. Lehn, *Inorg. Chem*, **1991**, 30, 2144-2148

- Cas des métaux « mous » Ag^{I} , Cu^{I} et Hg^{I} .



La figure III.36 montre l'évolution du spectre d'absorbance de la cyclodextrine **79** avec le Cu^{I} . Nous observons un déplacement bathochrome de la bande d'absorbance située à 287 nm, jusqu'à 294 nm. L'apparition de deux points isobestiques est observée et le traitement des spectres fournit deux constantes d'association. La figure IV.35 montre la répartition des différentes espèces en fonction de la concentration et nous pouvons remarquer la formation d'une espèce $[2(\mathbf{79}) : \text{Cu}^{\text{I}}]$ pour 0,5 équivalent de métal, qui évolue rapidement vers le complexe $[1\text{M}:1\text{L}]$. La présence d'une bande MLCT situé à 450 nm confirme la présence d'un complexe Cu^{I} avec les unités bipyridine.

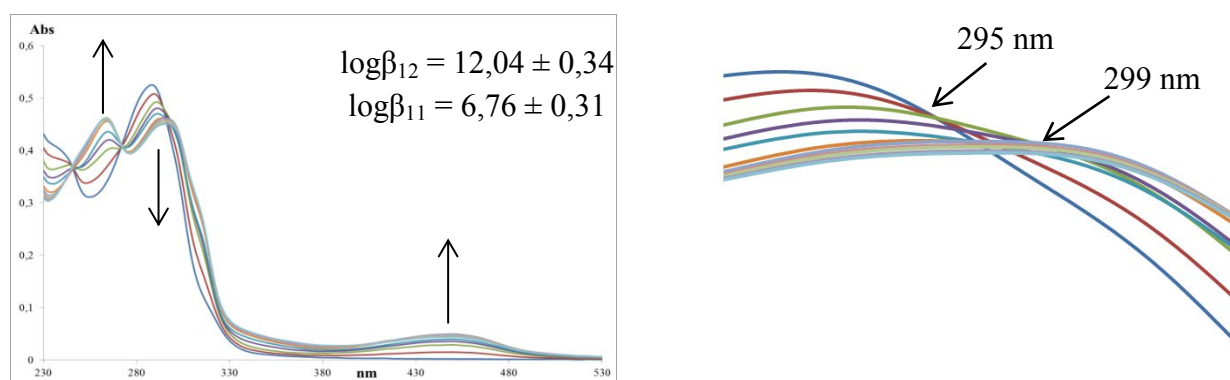


Figure III.36 Titrage UV-Visible de **79** ($1.10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans MeOH par CuPF_6 ($7.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$) Dans l'acétonitrile) (aliquotes = 8 μl correspond à 0,2 équiv. de métal)

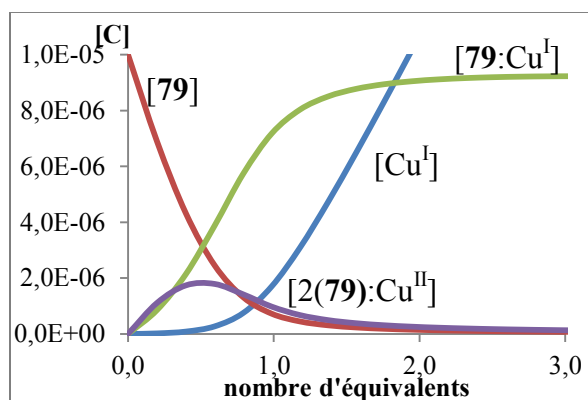


Figure III.37 Courbes de répartition des espèces en fonction du nombre d'équivalent

CHAPTIRE III : MESURES PHYSICO-CHIMIQUES

Lors du titrage de **79** par le Fe^{III} et le Fe^{II} , nous n'avons pas observé de formation de points isobestiques. La cyclodextrine **79** ne forme donc aucun complexe de coordination avec ces espèces métalliques. Le titrage de cette même molécule par le Cu^{II} entraîne un déplacement bathochrome de la bande de 290 vers 301 nm dans le cas de Cu^{II} . L'apparition d'un ou de deux points isobestiques indique la formation de complexes, le logiciel SPECFIT[®] nous indique la stœchiométrie des espèces formées ainsi que leur répartition en fonction de la quantité de métal.

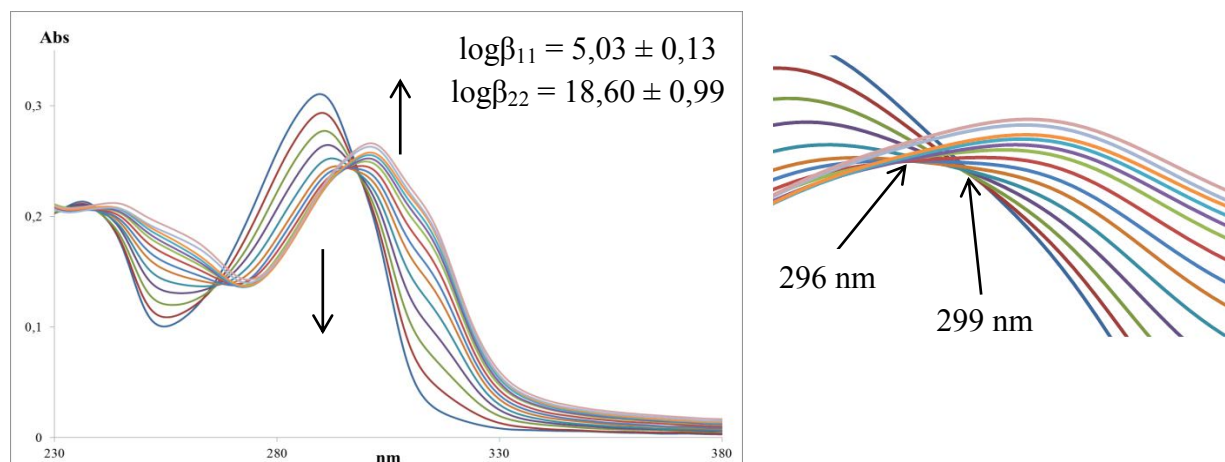


Figure III.38 Titrage UV-Visible de **79** ($1.10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans MeOH par CuCl_2 ($7.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = $8 \mu\text{l}$ correspond à 0,2 équiv. de métal)

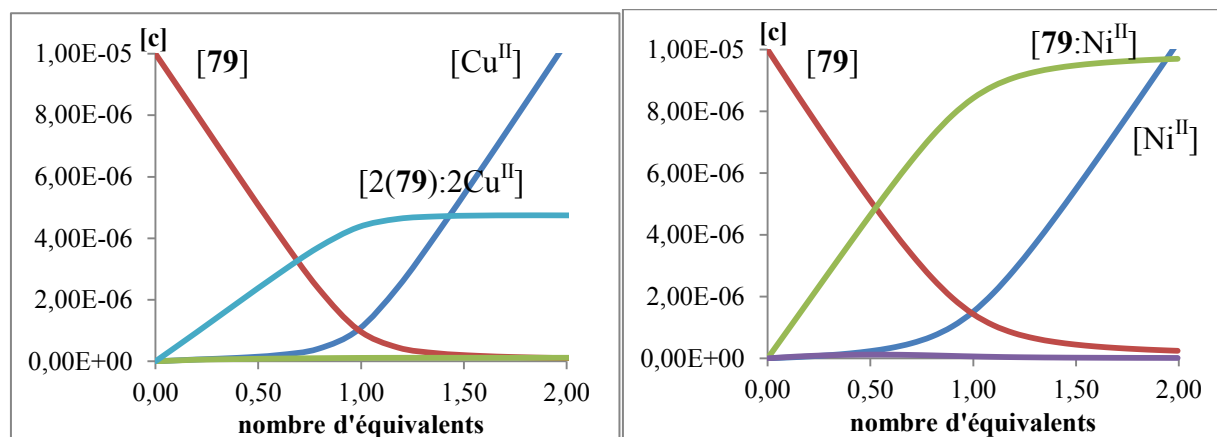


Figure III.39 Diagrammes de répartition des espèces lors du dosage de **79** par Cu^{II} et Ni^{II}

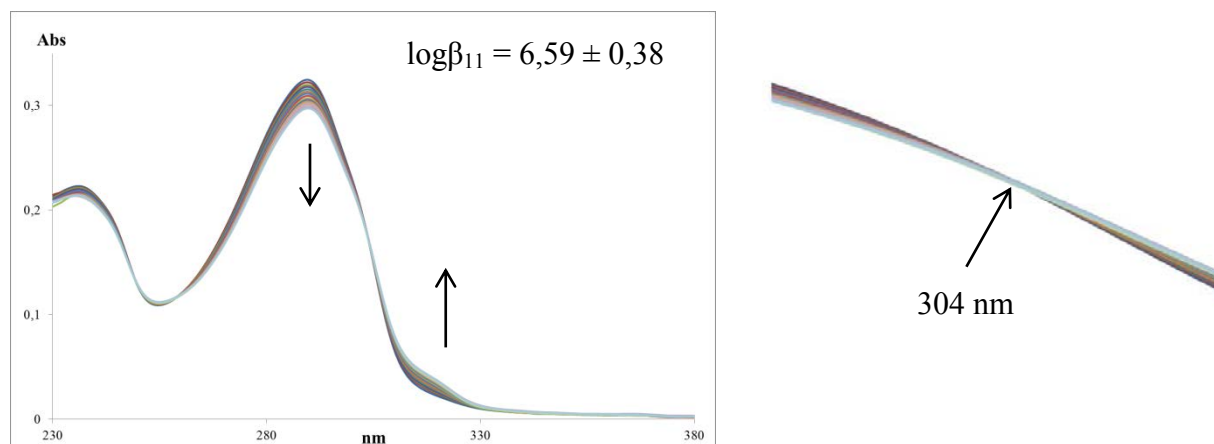
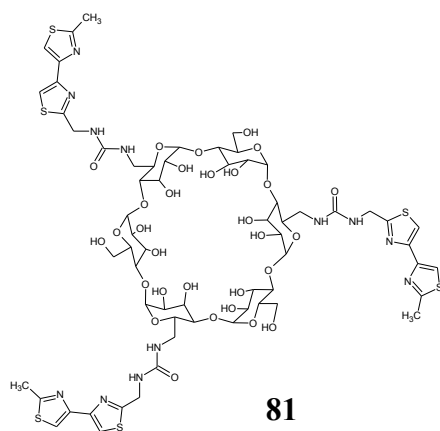


Figure III.40 Titrage UV-isible de **79** (1.10^{-5} mol.L $^{-1}$) dans MeOH par NiCl $_2$ (7.10^{-4} mol.L $^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = 4 μ l correspond à 0,1 equiv. de métal)

Contrairement à la molécule acétylée la cyclodextrine désacétylée ne forme pas de complexe avec le Fe III . La disparition des acétates est la seule différence et ceci nous incite à penser que ceux-ci intervenaient dans la formation du complexe sachant que les acétates sont aussi des sites de coordination potentiels. Nous verrons si ce même résultat est obtenu avec les autres cyclodextrines désacétylées. Sinon comme attendu **79**, forme des complexes stables entre les unités hétérocycliques et les métaux de transition.

Comme dans le cas de la molécule acétylée, nous n'avons pas observé de complexes de coordination avec la cyclodextrine **80**, ceci quel que soit le type de métal utilisé.



Le titrage de la molécule **81** portant trois bras bithiazole par des métaux « mous » AgI et HgI, montre l'obtention de complexes. Nous observons un déplacement bathochrome de la bande d'absorbance $\pi-\pi^*$ à 250 nm vers 253 nm dans le cas de HgI. L'apparition de points isobestiques permet d'affirmer que de nouvelles espèces se sont formées. Les figures suivantes montrent les évolutions du spectre d'absorbance de **81** lors du titrage par AgI et HgI, ainsi que la répartition des différentes espèces en fonction du nombre d'équivalents de métal ajouté.

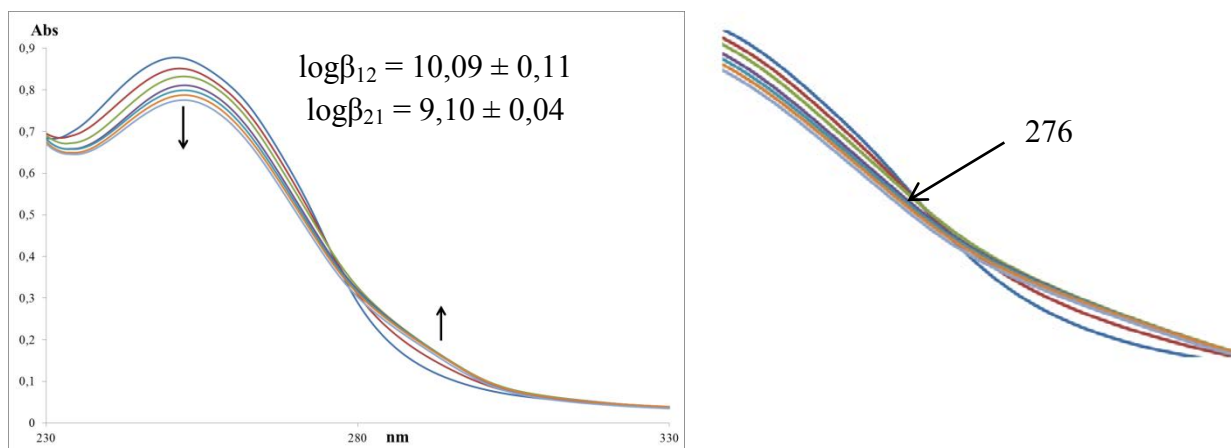


Figure III.41 Titrage UV-Visible de **81** ($5 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ (8:2) par AgNO_3 ($3.5 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = $8 \mu\text{l}$ correspond à 0,2 équiv. de métal)

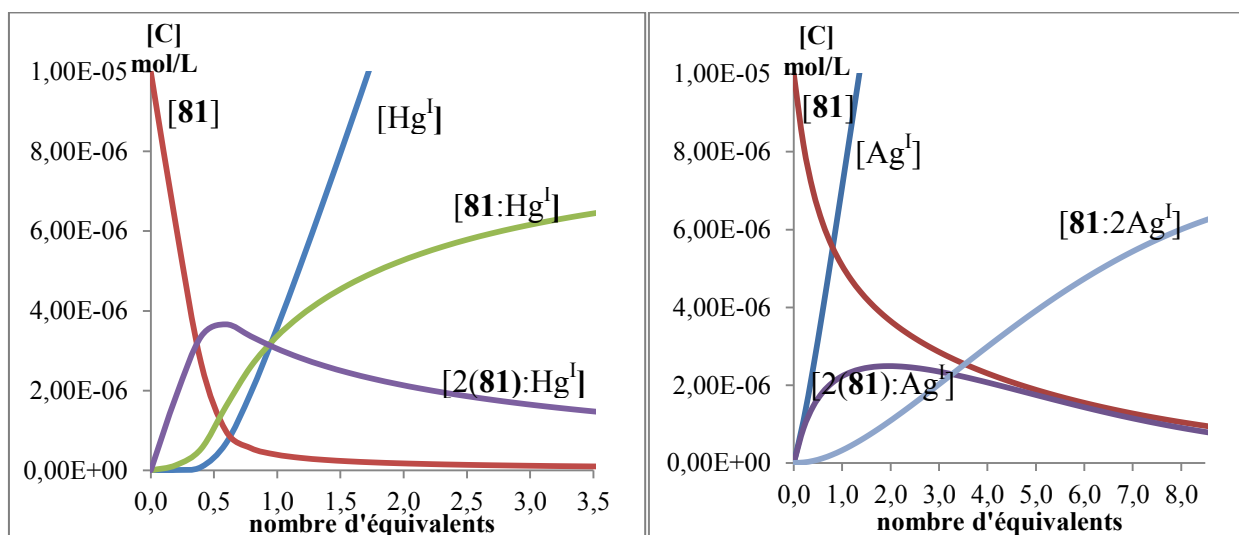


Figure III.42 Courbes de répartition des espèces lors du dosage de **81** par les métaux « mous »

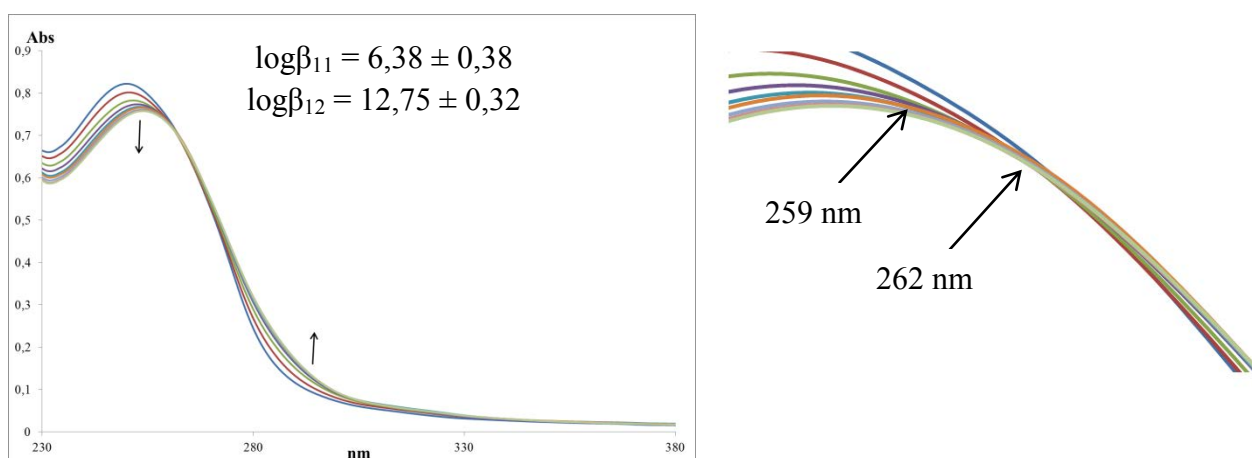


Figure III.43 Titrage UV-Visible de **81** ($5 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (8:2) par HgCl_2 ($3.5 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = $8 \mu\text{l}$ correspond à 0,2 équiv. de métal)

Dans le cas de Ag^{I} , le diagramme de répartition des espèces nous indique en fin de titrage l'espèce majoritaire dinucléaire $[\mathbf{81}:2\text{Ag}^{\text{I}}]$ alors que Hg^{I} ne conduit qu'au complexe mononucléaire. Dans le cas de la cyclodextrine **81** nous avons effectué le titrage avec Fe^{III} et Ru^{III} mais aucun des deux métaux ne donne de complexe.

Dans le cas de Cu^{II} , nous n'observons pas d'apparition de points isobestiques lors du titrage (Figure III.44a), mais nous pouvons remarquer une augmentation de la bande d'absorbance située à 251 nm ainsi que l'apparition d'un épaulement vers 290 nm. L'analyse des courbes de titrage nous fournit le diagramme des espèces (Figure III.44b). Sur ce diagramme nous observons la formation du complexe $[1\text{M}:1\text{L}]$ qui atteint un plateau vers deux équivalents.

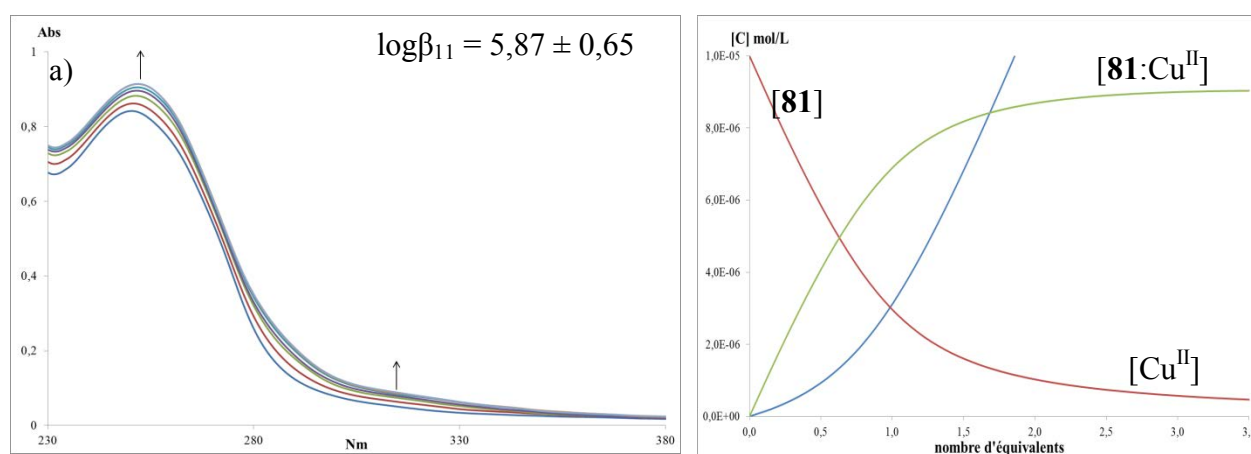


Figure III.44 Titrage UV-Visible de **81** ($5 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (8:2) par CuCl_2 ($3 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = $8 \mu\text{l}$, correspond à 0,2 équiv. de métal) et diagramme des espèces.

Par contre lors du titrage de la cyclodextrine **81** par le Ni^{II} nous avons observé un déplacement bathochrome de la bande d'absorbance de 250 à 253 nm. De plus nous observons l'apparition d'un point isobestique confirmant l'apparition d'une nouvelle espèce. On constate que la formation du complexe $[\mathbf{81}:\text{Ni}^{\text{II}}]$ est encore plus lente que celle du complexe $[\mathbf{81}:\text{Cu}^{\text{II}}]$, ce qui confirme que la taille du cation, plus importante dans le cas du nickel, défavorise la formation de complexe $[1\text{M}:1\text{L}]$.

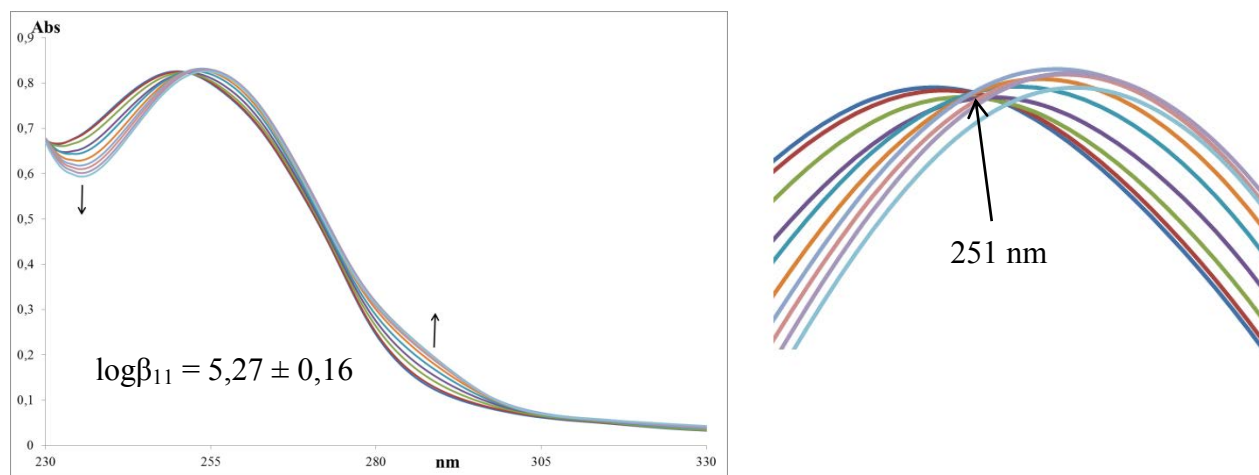


Figure III.45a Titrage UV-Visible de **81** ($5 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans $\text{H}_2\text{O/MeOH}$ (8:2) par NiCl_2 ($3.5 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = $8 \mu\text{l}$ correspond à 0,2 équiv. de métal)

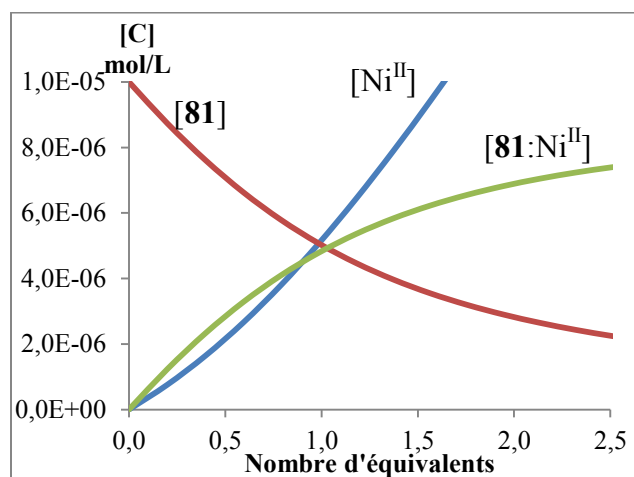
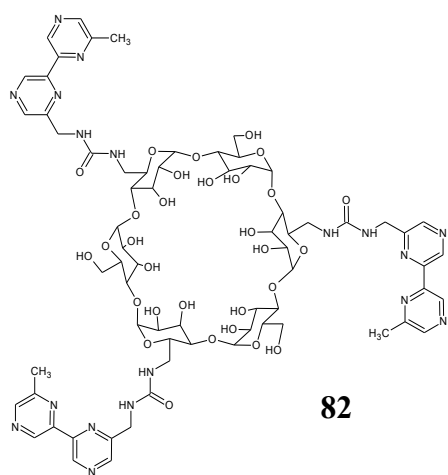


Figure III.45b Diagramme de répartition des espèces



Le titrage de la cyclodextrine **82** par Ag^{I} et Hg^{I} montre un déplacement bathochrome de la bande d'absorbance $\pi-\pi^*$ située à 295 nm vers 309 nm dans le cas de Ag^{I} . L'apparition de points isobestiques traduit l'apparition de nouvelles espèces. La formation de complexes [1M:1L] pour ces métaux est conforme aux attentes de la théorie HSAB. Dans le cas de l'argent, la formation d'un complexe intermédiaire [1M:2L] a pu être observée, de plus le plateau est atteint plus rapidement dans le cas de Ag que dans le cas de Hg comme le montrent les diagrammes des espèces présentés en figure III.47.

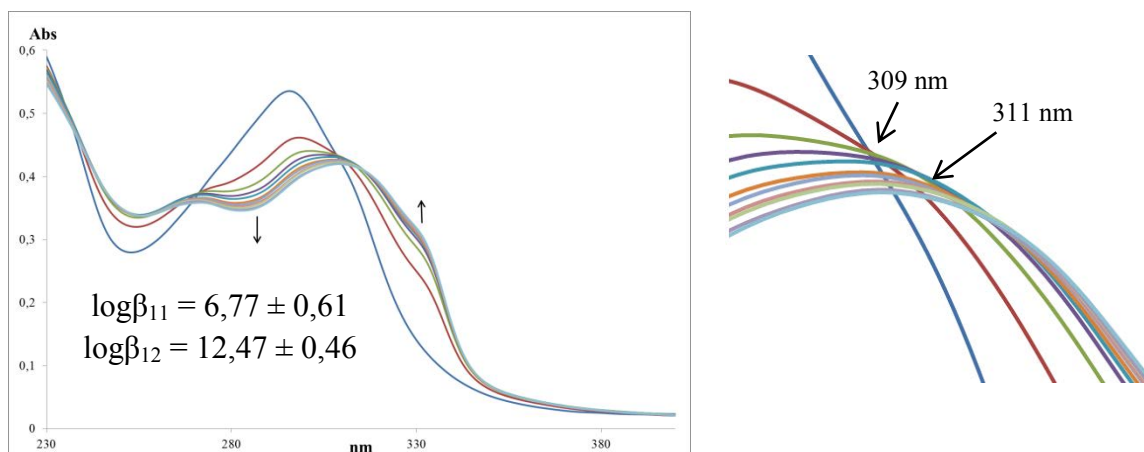


Figure III.46 Titrage UV-Visible de **82** ($5 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans $\text{H}_2\text{O/MeOH}$ (8:2) par AgNO_3 ($3.5 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = $8 \mu\text{l}$ correspond à 0,2 équiv. de métal)

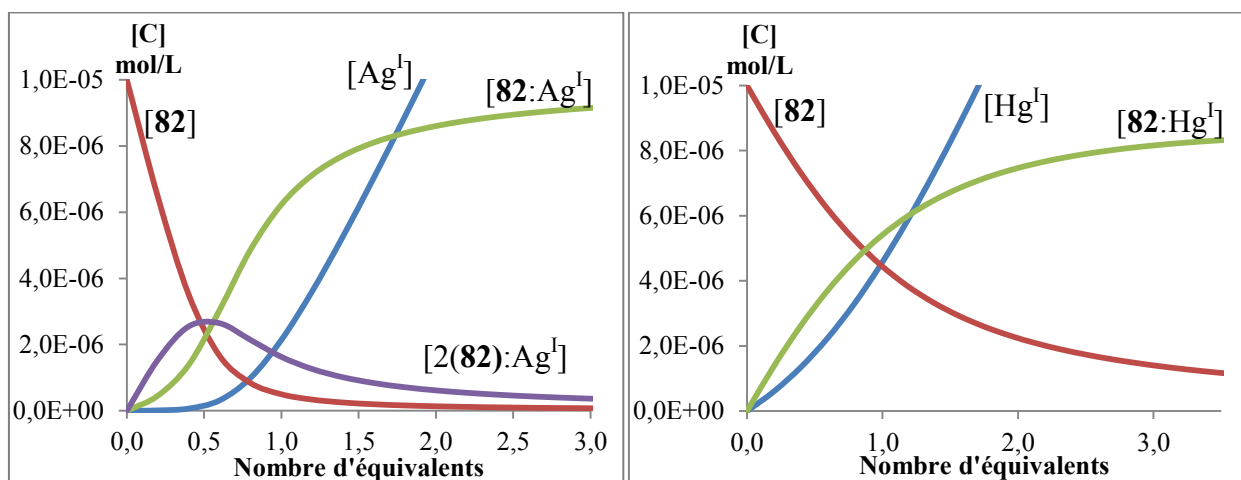


Figure III.47 Diagramme de répartition des espèces lors du dosage de **82**

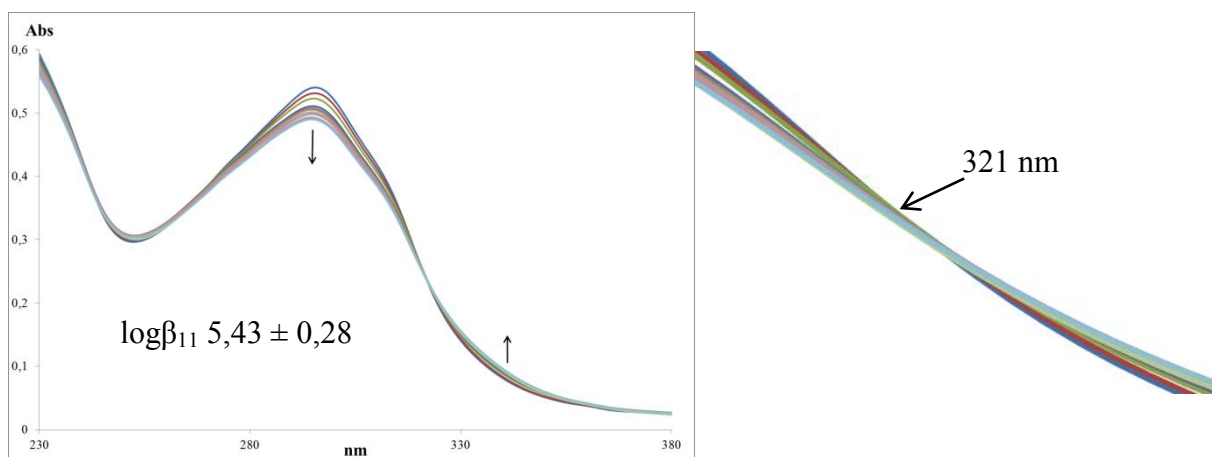


Figure III.48 Titrage UV-Visible de **82** ($5 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans $\text{H}_2\text{O/MeOH}$ (8:2) par HgCl_2 ($3.5 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = $8 \mu\text{l}$ correspond à 0,2 équiv. de métal)

Les figures suivantes représentent les courbes de titrages UV-Visible de la cyclodextrine **82** avec les métaux « frontières ». Dans le cas de Cu^{II} nous avons pu observer un déplacement de la bande d'absorbance située à 295 nm avec l'apparition d'un épaulement à 311 nm. Trois points isobestiques caractéristiques de la formation de nouvelles espèces, sont observés. Deux complexes mononucléaires apparaissent successivement dans le diagramme de répartition des espèces dont le complexe $[1\text{M}:1\text{L}]$ qui évolue très lentement, par addition supplémentaire de métal (2 à 3,5 équivalents), vers une entité dinucléaire.

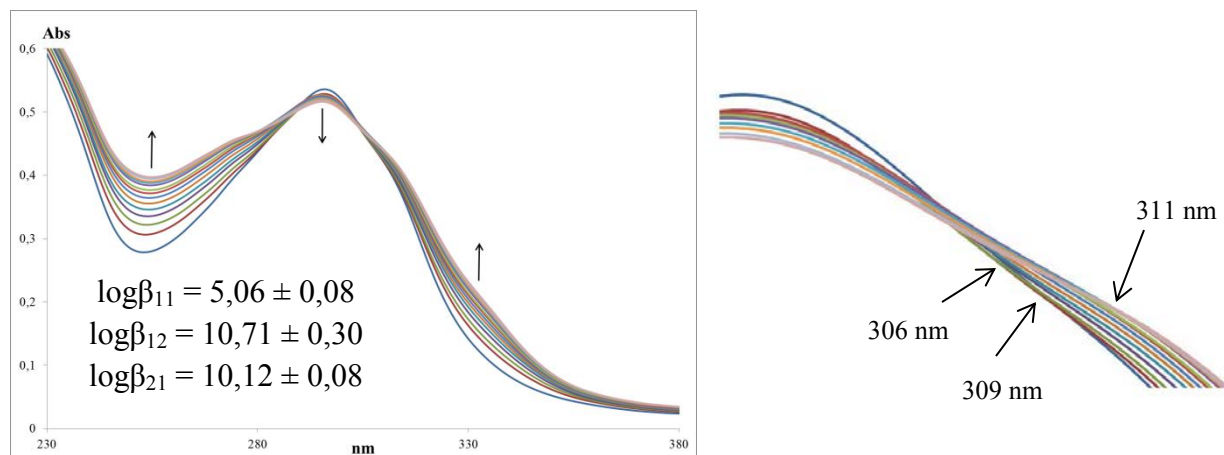


Figure III.49 Titrage UV-Visible de **82** ($5 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (8:2) par CuCl_2 ($3,5 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = $8 \mu\text{l}$ correspond à 0,2 équiv. de métal)

Lors du titrage de **82** par le Ni^{II} , nous observons la formation de nouvelles espèces. De même que dans le cas de Cu^{II} , nous avons observé l'apparition de trois points isobestiques comme le montre la figure III. 50.

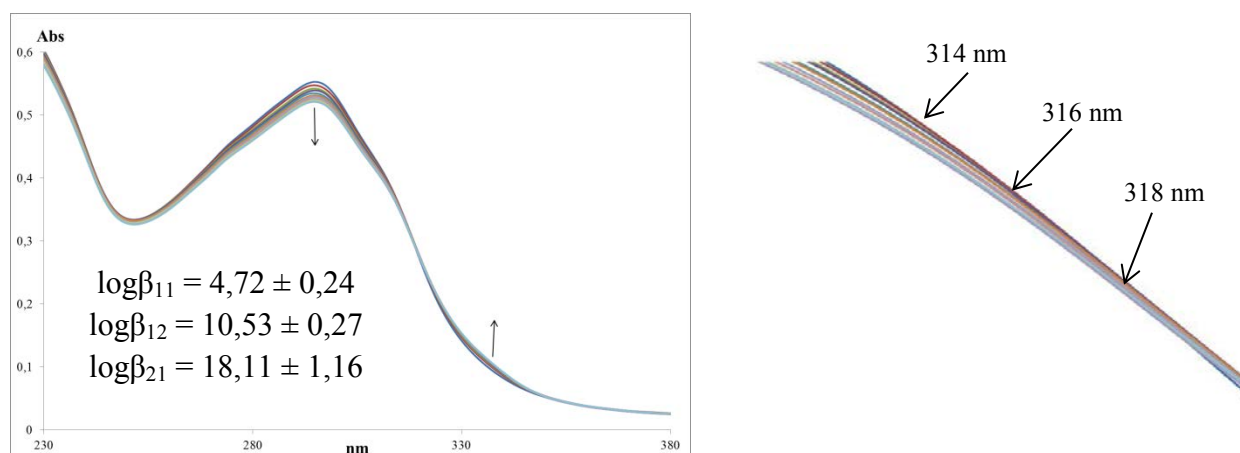


Figure III.50 Titrage UV-Visible de **82** ($5 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans mélange $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (8:2) par NiCl_2 ($3,5 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = $8 \mu\text{l}$ correspond à 0,2 équiv. de métal)

Les diagrammes de répartition des espèces (figure III.51) montrent cependant une évolution bien plus rapide vers l'entité dinucléaire, entité qui est la seule présente pour deux équivalents de métal ajouté. Les titrages de **82** par Fe^{III} et Ru^{III} ne montrent pas de formation de complexes.

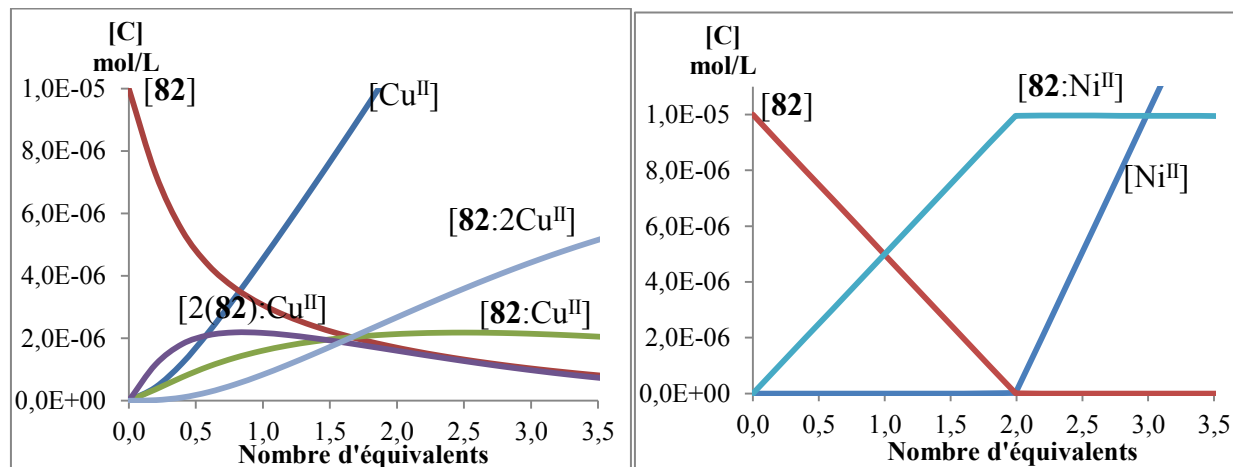


Figure III.51 Diagramme de répartition des espèces lors du dosage de **82** par les métaux «frontières».

En conclusion, les cyclodextrines désacétylées montrent que la disparition des acétates entraîne la perte du pouvoir coordinant vis-à-vis des métaux «durs». Ceci confirme l'intervention des acétates soit comme sites coordinants dans la première sphère de coordination, soit comme stabilisateurs des complexes dans la seconde sphère de coordination. De plus les molécules désacétylées possèdent des propriétés de coordination avec les métaux «mous» et «frontières» qui sont différentes de leurs homologues acétylées. Ainsi la cyclodextrine **81** portant trois unités bithiazole-4,4' va former des complexes du type $[2\text{M}:1\text{L}]$ avec les métaux «mous»; ce qui laisse penser qu'un des deux ions se coordine au niveau des sites urée. Comme la molécule **82** portant trois unités bipyrazine forme des complexes de stœchiométrie $[2\text{M}:1\text{L}]$ avec les métaux «frontières», nous supposons donc que les unités urée acceptent la coordination d'un ion «frontière». Ces deux phénomènes peuvent être expliqués par la modification du caractère «dur» des urées par la présence des OH ou l'absence d'acétates.

II.3 THIOUREIDO- α -CYCLODEXTRINES-ACÉTYLÉES (**84** à **87**)

Nous allons nous intéresser maintenant à la dernière famille de cyclodextrines **84** à **87** que nous avons synthétisée. A la différence des deux autres celle-ci porte trois fonctions thiourée en lieu et place des fonctions urée. La fonction thiourée est classée site «mous» d'après la théorie HSAB et devrait donc coordonner les métaux «mous», contrairement aux fonctions urée.

Le titrage de **84** par les métaux « mous » Ag^I , Cu^I et Hg^I fournit les résultats suivants. Pour l' Ag^I nous observons un déplacement bathochrome de la bande située à 290 nm vers 299 nm. Ce déplacement s'accompagne de l'apparition de deux points isobestiques. Nous observons d'abord une modification rapide de la bande d'absorbance jusqu'à un équivalent de métal puis une modification moins rapide et moins importante. Ceci nous laisse penser que la molécule **84** coordine un premier cation Ag^I au niveau des unités bipyridine puis un second au niveau des fonctions thiourée. Cette hypothèse est confirmée par le diagramme de répartition des espèces qui montre la formation totale et rapide du complexe $[1\text{M}:1\text{L}]$ qui évolue tout aussi rapidement vers le complexe dinucléaire pour deux équivalents de métal ajouté.

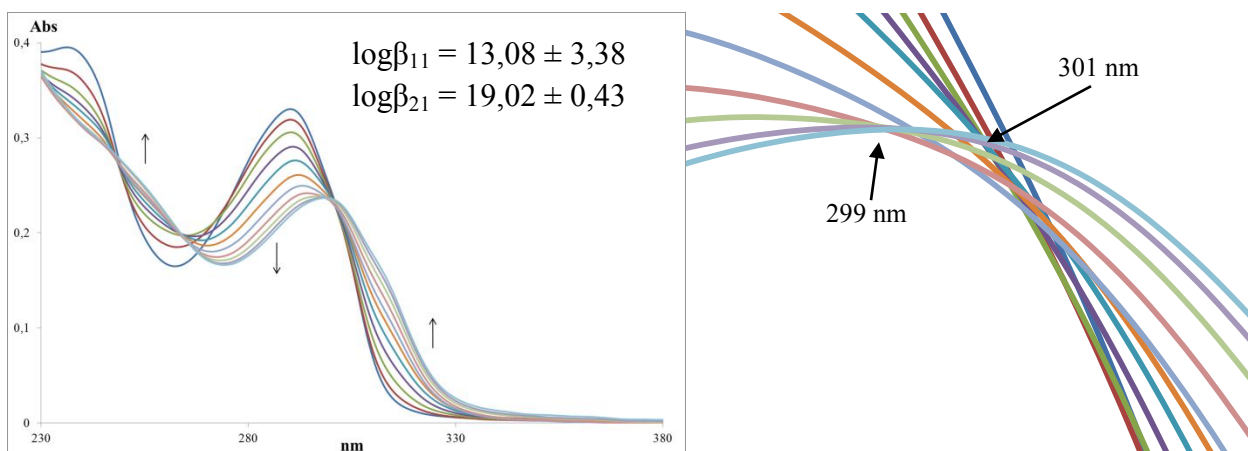


Figure III.52 Titrage UV-Visible de **84** ($1.10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans MeOH par AgNO_3 ($7.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = $8 \mu\text{l}$ correspond à 0,2 équiv. de métal)

Lors du titrage avec Cu^I , nous observons un déplacement bathochrome de la bande $\pi-\pi^*$ située à 290 nm vers 295 nm. Nous détectons trois points isobestiques qui laissent supposer que le cuivre vient se coordonner en deux temps : tout d'abord aux sites bipyridine, puis aux sites thiourée. Cependant le diagramme de répartition des espèces tend à montrer un mécanisme différent de celui rencontré pour Ag^I .

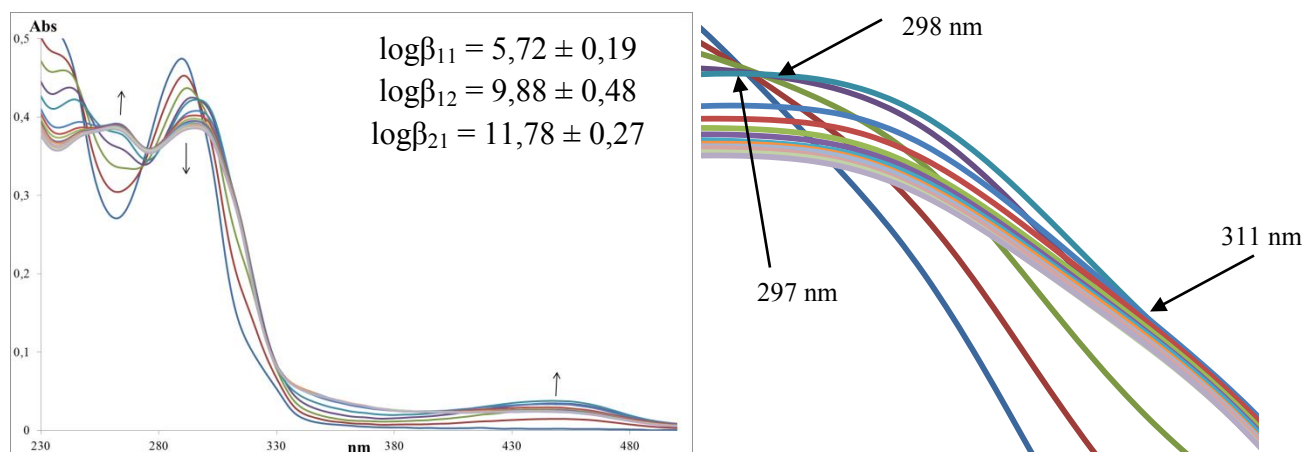


Figure III.53 Titration UV-Visible de **84** (1.10^{-5} mol.L⁻¹) dans MeOH par CuPF₆ (7.10^{-4} mol.L⁻¹) dans l'acétonitrile) (aliquotes = 8 μl correspond à 0,2 équiv. de métal)

En effet un complexe [1M:2L] se forme dans un premier temps en très faible concentration, puis évolue rapidement vers un complexe [1M:1L] pour 1 équivalent de métal ajouté (concentration $2,5.10^{-6}$ mol.L⁻¹). Ce dernier complexe évolue vers le complexe final [2M:1L] pour deux équivalents de métal ajoutés.

Dans le cas de Hg^I nous observons dans un premier temps un déplacement hyperchrome de la bande située à 295 nm puis un déplacement hypochrome, indiquant bien que le mercure se coordine à deux types différents de fonctions. Comme pour le cuivre nous observons trois points isobestiques mais c'est le seul point commun car sur le diagramme des espèces nous observons uniquement la formation rapide du complexe [2M:1L] sans passer par des espèces intermédiaires comme dans le cas de l'argent ou du cuivre.

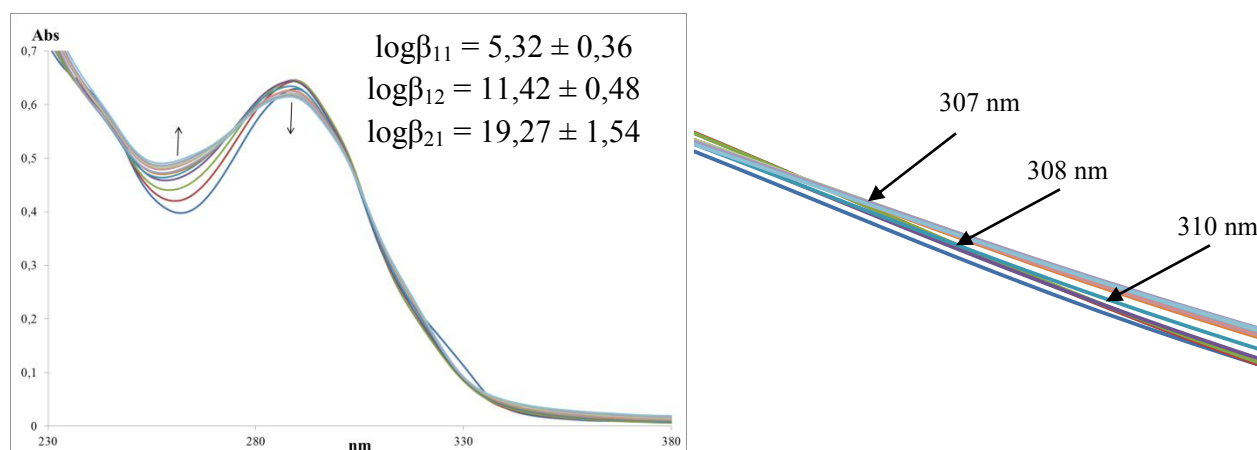


Figure III.54 Titration UV-Visible de **84** (1.10^{-5} mol.L⁻¹) dans MeOH par HgCl (7.10^{-4} mol.L⁻¹) dans l'eau) (aliquote = 8 μl correspond à 0,2 équiv. de métal)

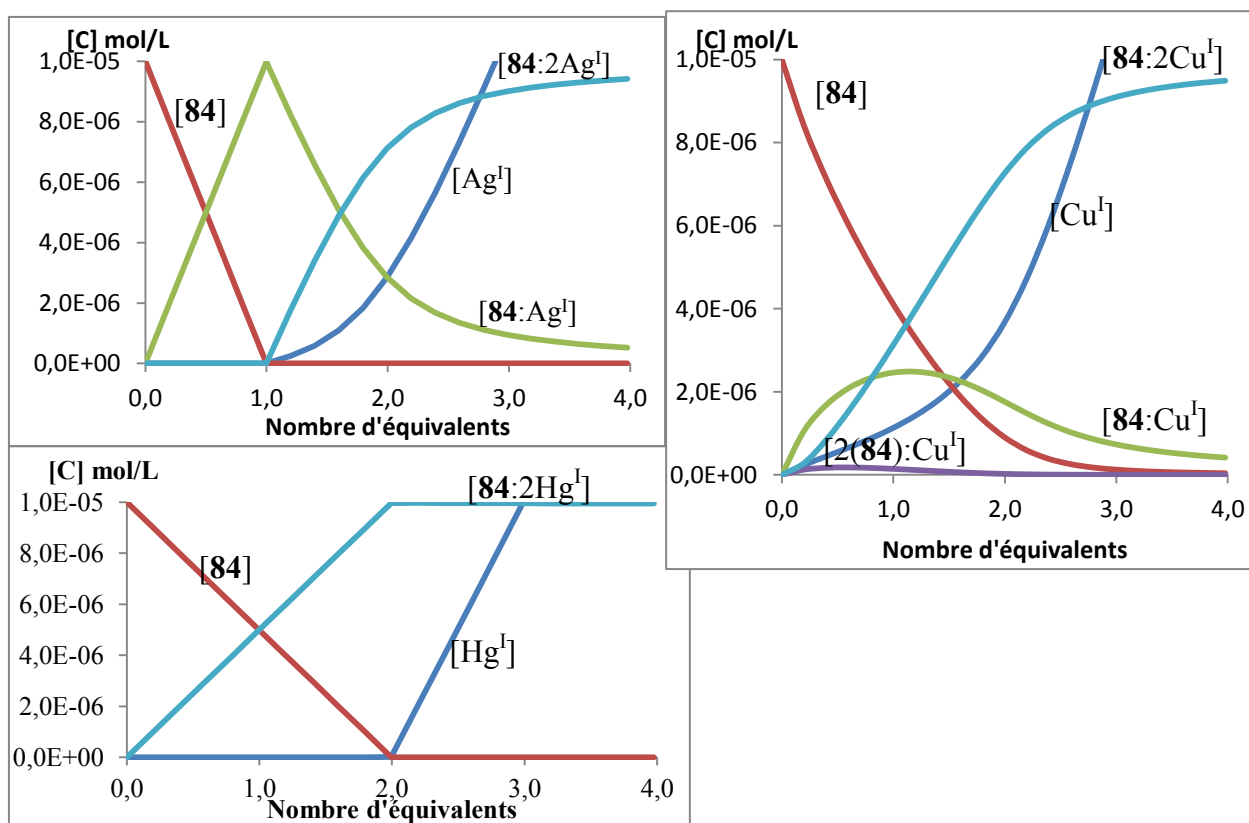


Figure III.55 Courbes de répartition des espèces lors du dosage de **84** par les métaux « mous » Ag^{I} , Cu^{I} , Hg^{I} .

Explorons maintenant les processus de coordination de la cyclodextrine **84** avec les métaux classés « frontières ». Le Ru^{II} ne forme pas de complexes de coordination, conséquence probable de la taille trop importante de ce cation. Par contre le Fe^{II} forme un complexe de stœchiométrie [1M:1L] avec la cyclodextrine **84**, comme le montrent les spectres présentés (figure III.56).

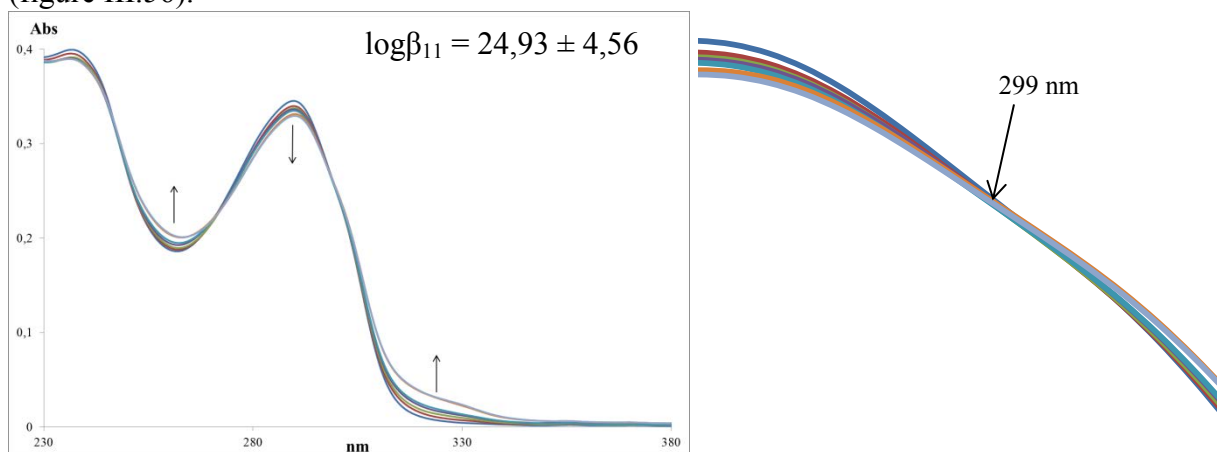


Figure III.56 Titrage UV-Visible de **84** ($1.10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans MeOH ; par FeCl_2 ($7.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = $8 \mu\text{l}$ correspond à 0,2 équiv. de métal)

Nous avons pu observer la présence d'un point isobestique à 299 nm lors de l'ajout de Fe^{II} , coorespondant à l'apparition d'une nouvelle espèce qui est confirmée par le diagramme de répartition des espèces. Ce diagramme nous montre la formation d'un seul complexe [1M:1L] pour un équivalent de métal ajouté. Cependant l'allure des spectres nous conduit à penser que le fer se coordine aux atomes de soufre des thiourée, en effet le déplacement bathochrome des unités bipyridine (bande $\pi-\pi^*$) est absent, seul un épaulement vers 325 nm est visible ($n-\pi^*$).

Le titrage de **84** par le Cu^{II} montre au contraire un déplacement bathochrome de la bande $\pi-\pi^*$ située à 290 nm vers 305 nm (correspondant aux unités bipyridine) et l'apparition d'un point isobestique situé à 299 nm. Le diagramme de répartition des espèces nous indique la formation d'un complexe mononucléaire [**84**: Cu^{II}], avec un ion Cu^{II} coordiné aux unités bipyridine.

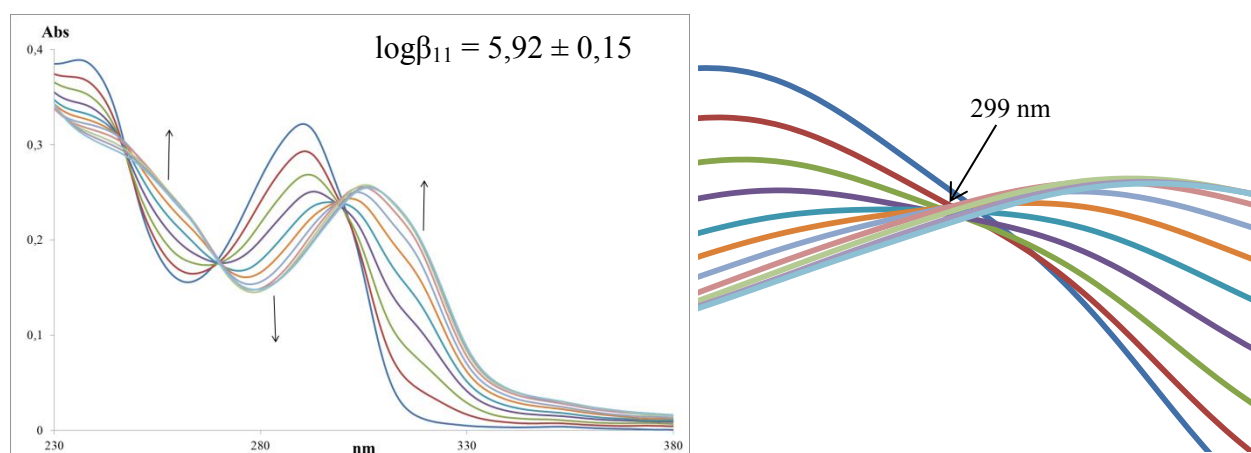


Figure III.57 Titrage UV-Visible de **84** ($1.10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans MeOH par CuCl_2 ($7.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = 8 μl correspond à 0,2 équiv. de métal)

Lors du titrage de **84** par le Ni^{II} , nous avons observé une vitesse de formation lente du complexe.

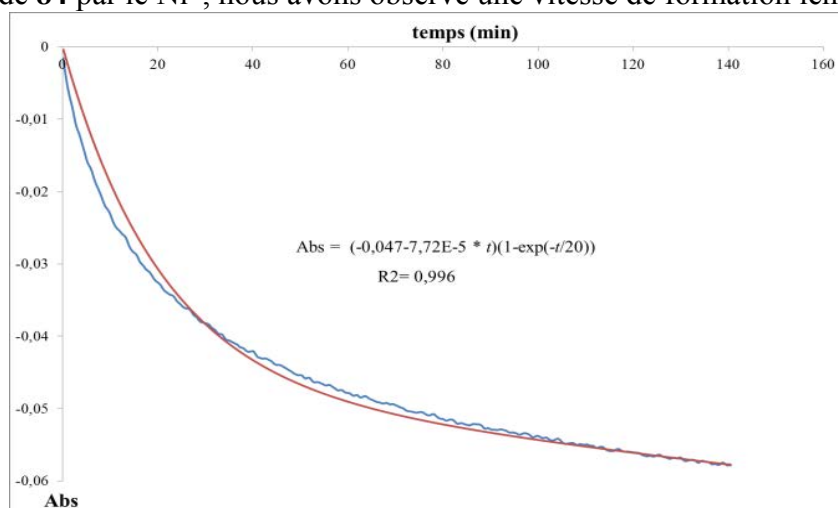


Figure III.58 Suivi cinétique de la bande d'absorption à 290 nm lors de l'ajout d'un équiv. de Ni^{II}

Le suivi cinétique de la décroissance de la bande d'absorption à 290 nm en fonction du temps (Figure III.58) montre un processus de complexation du Ni similaire à celui rencontré avec **74** et **78**. La cinétique peut être approchée par une fonction de la forme $(A+B*t)*(1-\exp(-t/K))$. La cinétique ne tend pas vers une valeur constante mais vers une droite, de plus la valeur de K étant égale à 20, il faut 20 minutes pour que 50% du complexe [1M:1L] se forme.

Le titrage de la molécule **84** par le Ni^{II} , en enregistrant le spectre 30 minutes après avoir fait l'ajout de l'aliquote, montre un effet hypochrome de la bande d'absorbance située à 290 nm avec l'apparition d'un épaulement important à 318 nm. L'apparition de deux points isobestiques prévoit l'obtention de deux nouvelles espèces. Le traitement des courbes de titrage fournit deux constantes d'association.

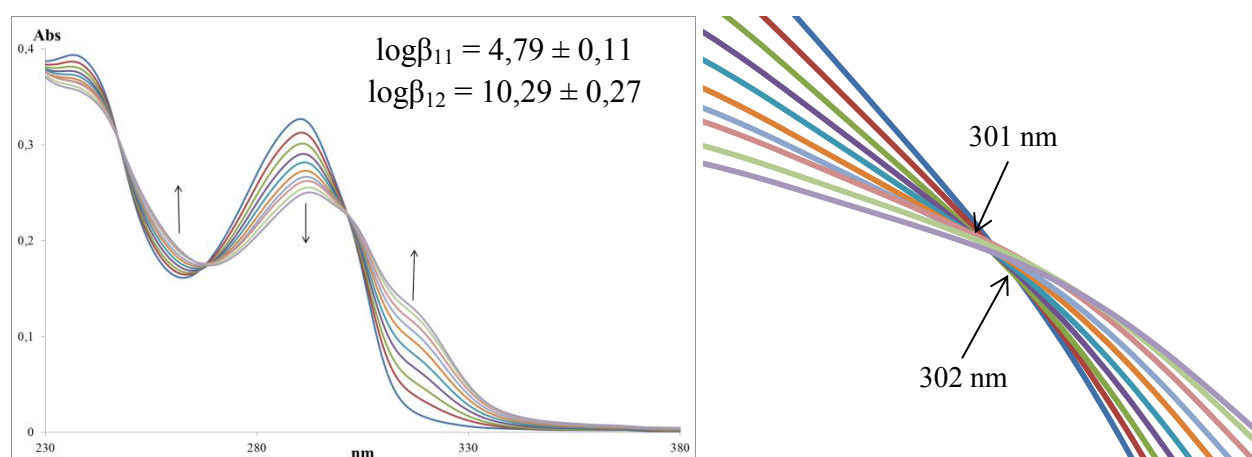


Figure III.59 Titrage UV-Visible de **84** ($1.10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans MeOH par NiCl_2 ($7.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = $8 \mu\text{l}$ correspond à 0,2 équiv. de métal)

Le diagramme de répartition des espèces montre en effet l'obtention rapide d'un premier complexe [1M:2L] après addition de 0,5 équivalent de Ni^{II} (concentration $2.10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$). Ce complexe est stable et n'évolue que très lentement au-delà de 3,5 équivalents de métal ajouté vers un complexe mononucléaire [1M:1L]; cet effet n'est pas imputable à la cinétique mais plutôt à la formation peu favorable du complexe [1M:1L] du Ni^{II} avec **84**.

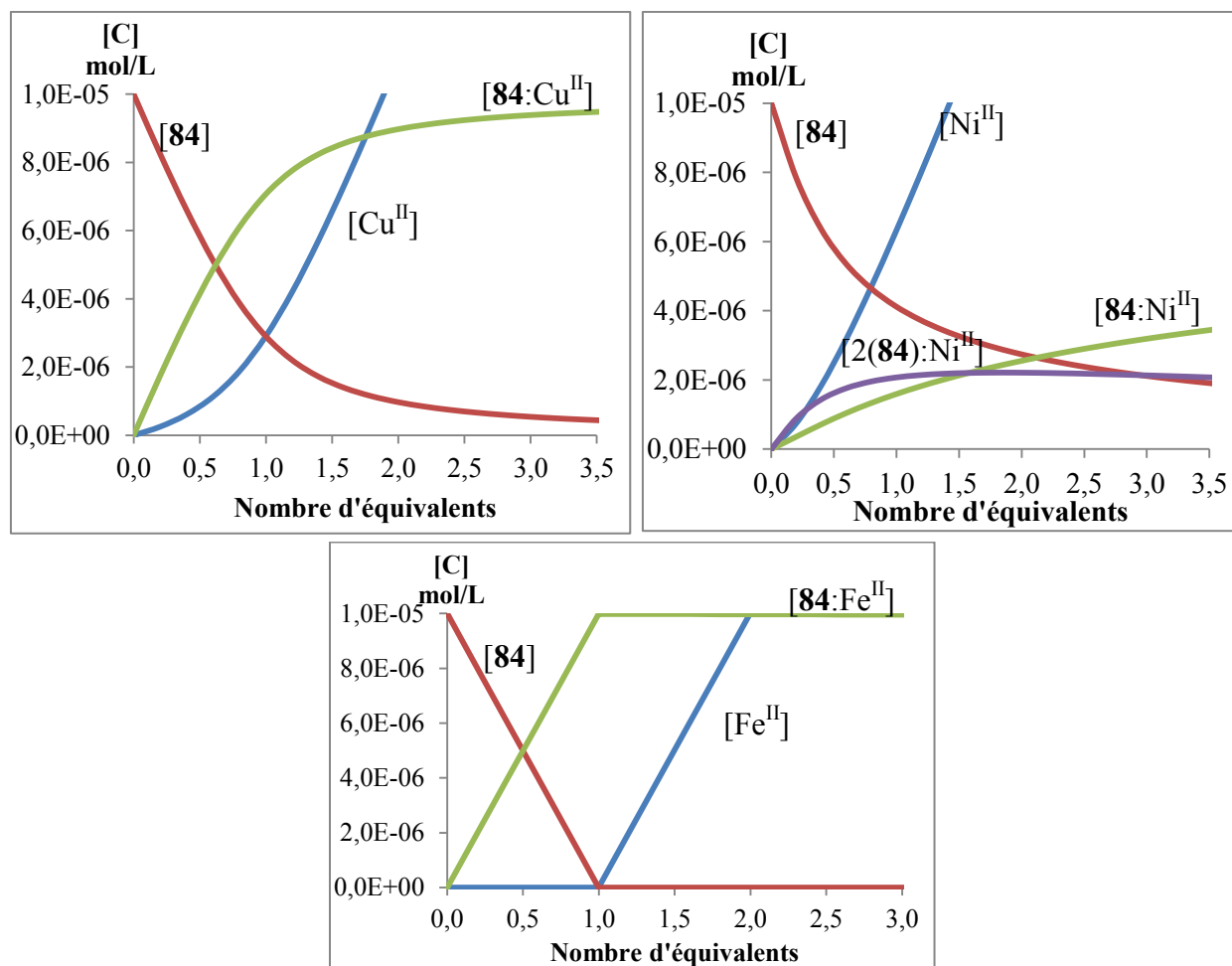


Figure III.60 Diagramme de répartition des espèces obtenues après titrage de **84** par les métaux « frontières ».

La cyclodextrine **85** portant des unités bipyrimidine ne forme pas de complexes de coordination avec les métaux de transition. Nous pouvons donc supposer que les unités hétérocycliques ne peuvent être engagées, ceci malgré le fait que ce type d'unité a déjà montré la formation de complexes stables avec les métaux de transition^{III.2}.

Lors du titrage de la cyclodextrine **86** par les métaux « mous », nous avons observé le déplacement de la bande d'absorbance $\pi-\pi^*$ située à 247 nm correspondant aux unités bithiazole. Dans le cas de l' Ag^{I} nous observons un déplacement bathochrome de la bande $\pi-\pi^*$ vers 256 nm et l'apparition un épaulement à 288 nm. Pour le Hg^{I} nous observons un comportement similaire. L'apparition de trois points isobestiques nous indique la formation de nouvelles

^{III.2} F. Bodar-houillon, T. Humbert, A. Marsura, J.B. Regnouf de Vains, O. Dusauso, N. Bouhmaida, N.E. Ghermani, Y. Dusauso, *Inorg. Chem.*, **1995**, 21, 5205-5209.

espèces. Le traitement des spectres nous donne les valeurs de trois constantes apparentes de formation ainsi que les stœchiométries des complexes correspondants. Cependant le diagramme de répartition des espèces montre uniquement l'existence des complexes dinucléaires $[2M:1L]$ stables pour deux équivalents de métal ajoutés, ce qui est en cohérence avec la coordination des deux cations à la fois aux sites azotés hétérocycliques et aux sites thiourée. L'apparition de l'épaule entre l'addition de un et deux équivalents de métal, nous permet de supposer un processus de coordination en deux temps, un premier cation vient se coordonner aux unités hétérocycliques puis un second cation aux niveaux des thiourées.

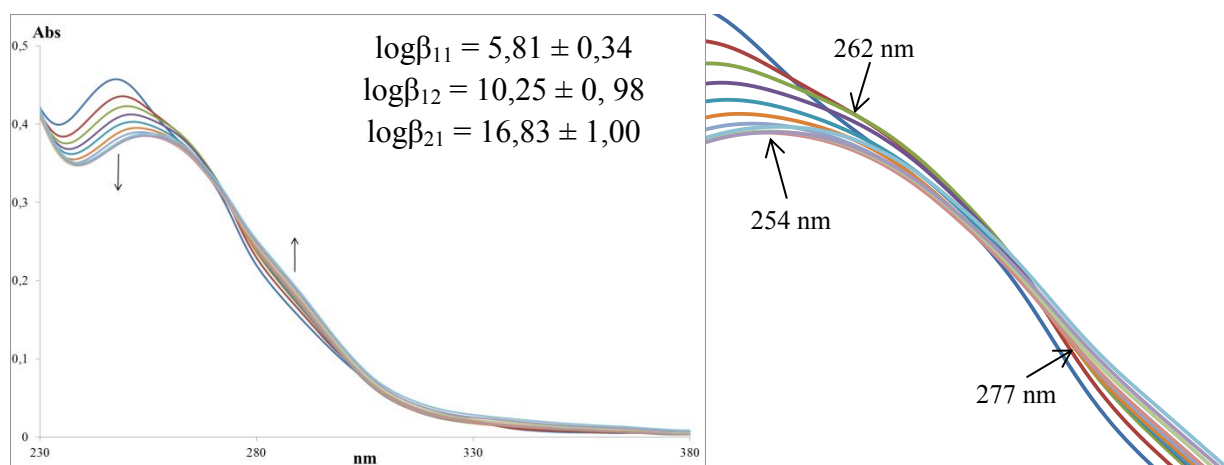
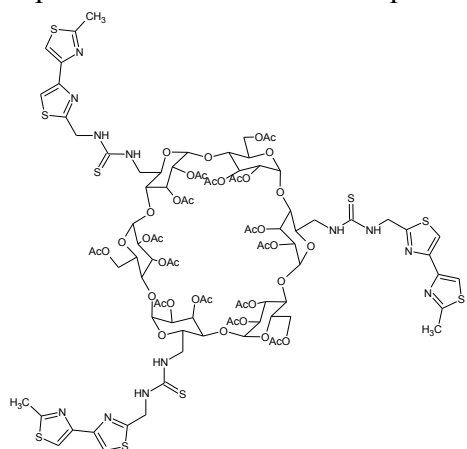


Figure III.61 Titrage UV-Visible de **86** (1.10^{-5} mol.L⁻¹) dans MeOH par AgNO₃ (7.10^{-4} mol.L⁻¹ dans l'eau) (aliquotes = 8μl correspond à 0,2 équiv. de métal)

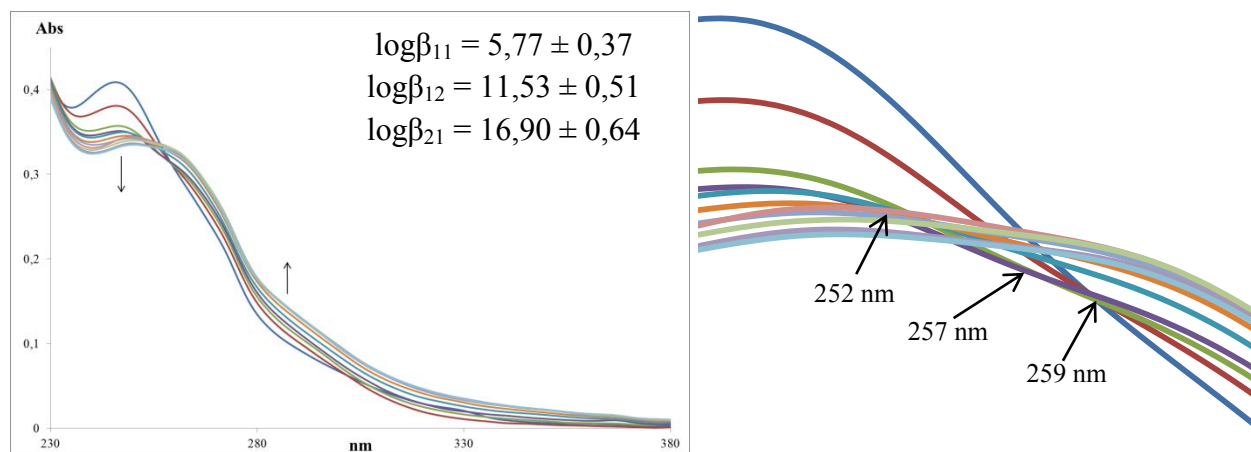


Figure III.62 Titrage UV-Visible de **86** (1.10^{-5} mol.L⁻¹) dans MeOH par HgCl₂ (7.10^{-4} mol.L⁻¹ dans l'eau) (aliquotes = 8μl correspond à 0,2 équiv. de métal)

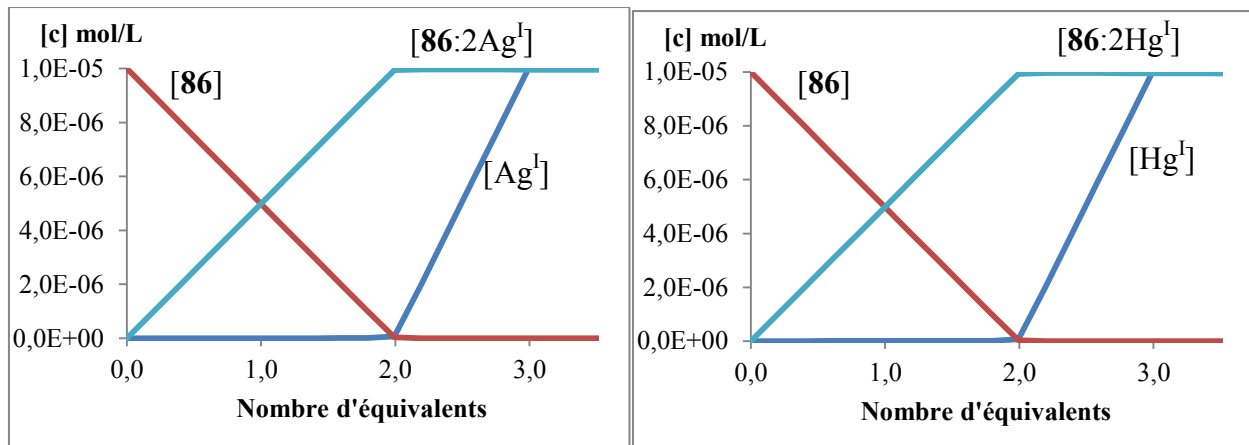


Figure III.63 Répartitions des espèces obtenus du titrage de **86** par Ag^{I} et Hg^{I}

Observons maintenant la coordination des métaux « frontières » Cu^{II} , Ni^{II} et Fe^{II} avec la cyclodextrine **86**. Le Fe^{II} ne donne pas de complexes. En ce qui concerne le Cu^{II} et le Ni^{II} nous obtenons de nouvelles espèces. De façon similaire aux cas précédents, nous observons le déplacement bathochrome de la bande d'absorbance située à 249 nm, correspondant aux unités bithiazole, vers 256 nm et la présence d'un épaulement vers 288 nm. La présence de points isobestiques confirme la formation de nouvelles espèces dans les deux cas.

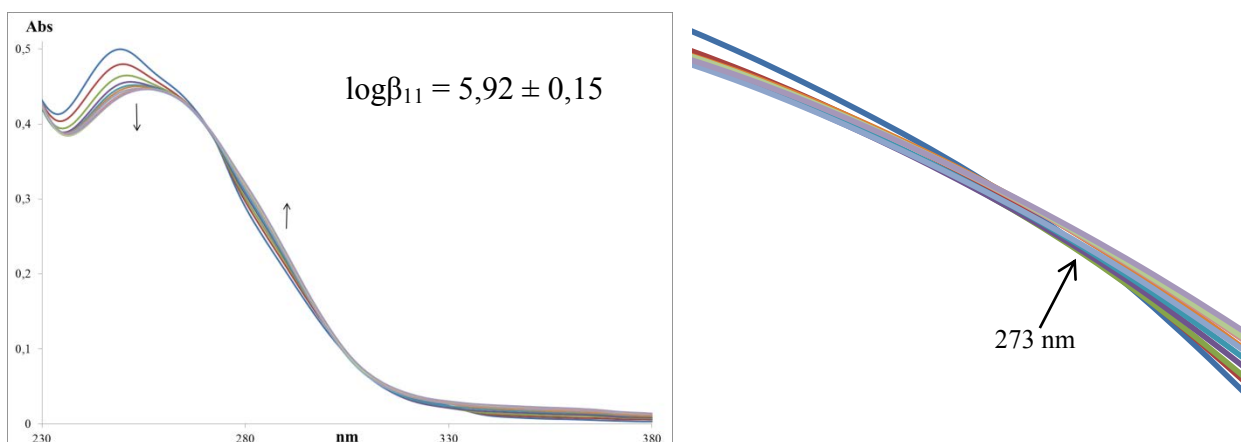


Figure III.64 Titration UV-Visible de **86** ($1.10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans MeOH par CuCl_2 ($7.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = $8 \mu\text{l}$ correspond à 0,2 équiv. de métal)

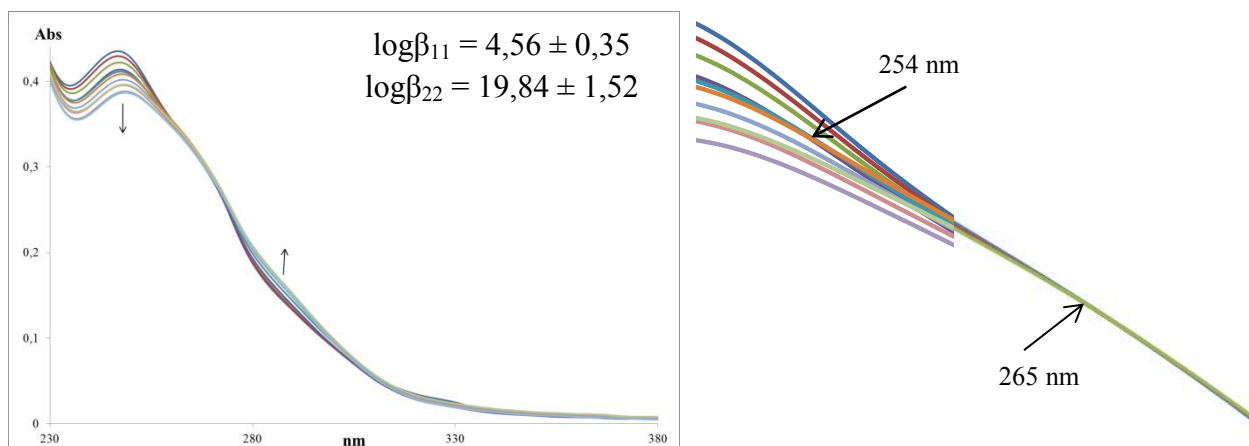


Figure III.65 Titrage UV-Visible de **86** (1.10^{-5} mol.L⁻¹) dans MeOH par NiCl₂ (7.10^{-4} mol.L⁻¹ dans l'eau) (aliquotes = 8μl correspond à 0,2 équiv. de métal)

Les diagrammes de répartition des espèces montrent deux processus différents. En ce qui concerne le Cu^{II}, il se forme bien un complexe stable [1M:1L] au site des unités bithiazole pour un équivalent de métal ajouté. Concernant le Ni^{II}, le comportement de **86** est différent ; contrairement à la cyclodextrine **84** nous avons observé ici une formation rapide du complexe (pas de cinétique lente). Le traitement des spectres fournit deux constantes apparentes dont la plus stable serait un complexe de stœchiométrie [2M:2L]. Cette différence de comportement pourrait être attribuée à un encombrement stérique des unités bithiazole plus important autour du Ni^{II}, défavorisant ainsi la formation du complexe [1M:1L].

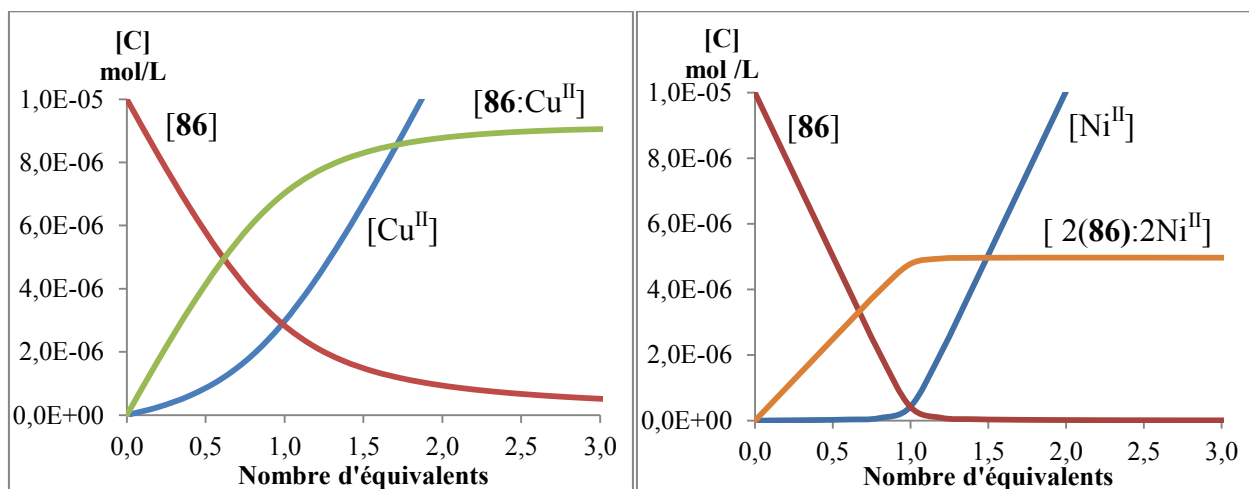


Figure III.66 Diagramme de répartition des espèces lors du titrage de **86** par Cu^{II} et Ni^{II}

Le titrage par le Fe^{III} nous laisse penser que nous avons formation d'un complexe de coordination. L'évolution de la bande d'absorbance de très faible amplitude rend la détermination du point isobestique très incertaine. Cependant le traitement des spectres, fournit une constante d'association pour une espèce [2M:2L] stable.

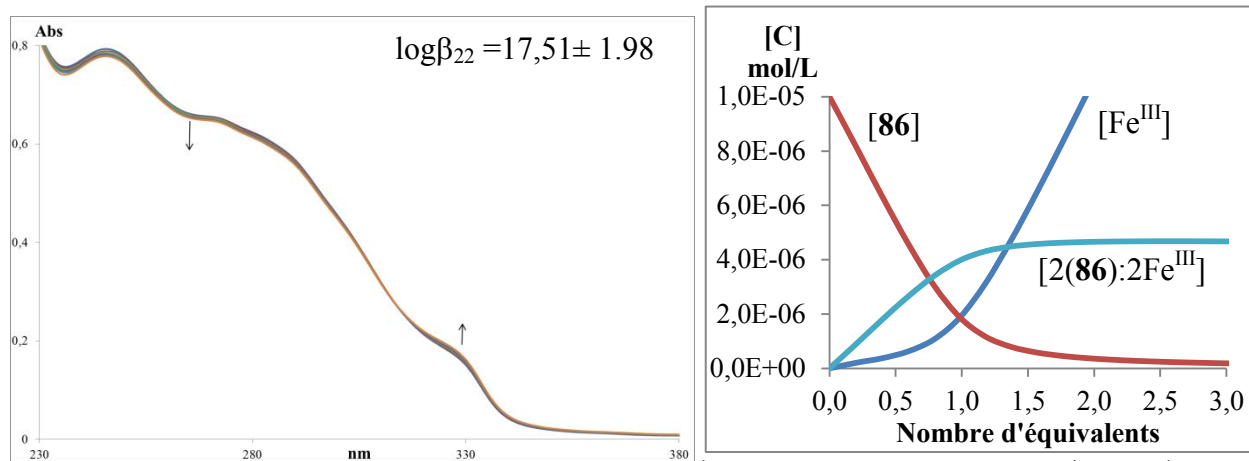
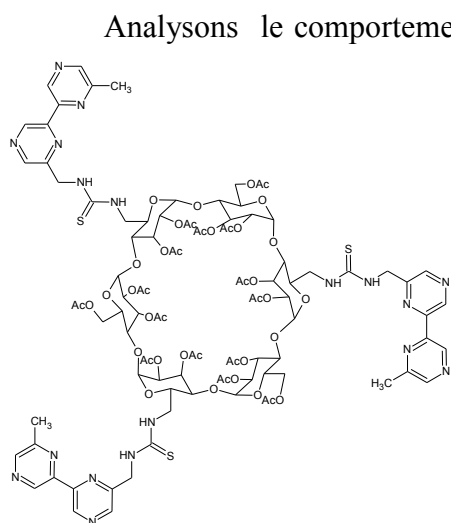


Figure III.67 Titrage UV-Visible de **86** (1.10⁻⁵ mol.L⁻¹) dans MeOH par FeCl₃ (7.10⁻⁴ mol.L⁻¹ dans l'eau) (aliquotes = 8 µl correspond à 0,2 équiv. de métal) et courbes de répartition des espèces.

Etant un cation « dur », le Fe^{III} est sensé se coordonner plutôt au niveau des centres oxygénés à savoir dans notre cas, les fonctions carbonyles de la face secondaire de la cyclodextrine.

En conclusion pour la cyclodextrine **86**, nous avons obtenu des complexes di-nucléaires avec les métaux « mous », un premier cation vient se coordonner au niveau des unités hétérocycliques et un deuxième vient se coordonner au niveau des fonctions thiourée. Les métaux « frontières » viennent uniquement se placer aux niveaux des hétérocycles et le Fe^{III} vient se coordonner probablement aux acétates de la face secondaire.



Analysons le comportement de la cyclodextrine **87** portant des unités bipyrazine, vis-à-vis des différents métaux. Commençons par le cas de l'Ag^I ; nous observons un effet hypochrome de la bande d'absorbance située à 297 nm puis apparition (après ajout de un équivalent de métal) d'un épaulement à 311 nm. Comme pour les cyclodextrines **84** et **86**, nous supposons que l'ion Ag^I se coordine dans un premier temps aux unités bipyrazine puis dans un deuxième temps aux fonctions thiourée. Ceci est confirmé par la présence de deux points isobestiques associés aux espèces mono- et dinucléaire. Le diagramme de répartition des espèces montre bien la formation d'un premier complexe [1M:1L] pour un équivalent de métal ajouté qui évolue lentement vers le complexe dinucléaire pour atteindre un plateau vers 4 équivalents de métal ajouté, ce qui montre que le complexe se forme assez difficilement.

Pour le Hg^{I} , nous observons un léger effet hyperchrome de la bande d'absorbance située à 297 nm, ainsi que la présence d'un point isobestique. Le traitement des spectres fournit trois constantes d'association pour des complexes $[1\text{M}:2\text{L}]$, $[1\text{M}:1\text{L}]$, $[1\text{M}:2\text{L}]$.

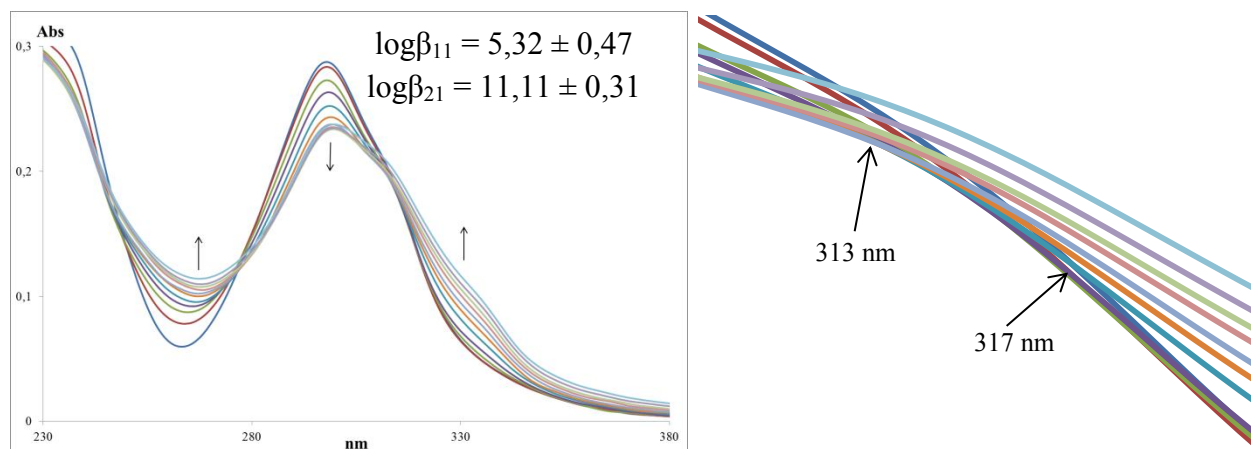


Figure III. 68 Titrage UV-Visible de **87** ($1 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans MeOH par AgNO_3 ($7 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = $8 \mu\text{l}$ correspond à 0,2 équiv. de métal)

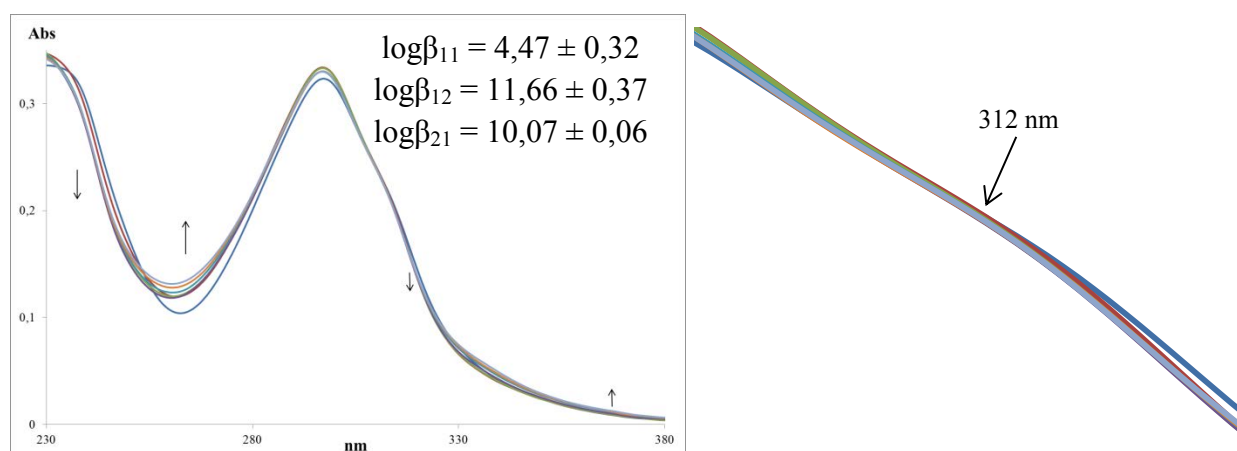


Figure III. 69 Titrage UV-Visible de **87** ($1 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans MeOH par HgCl_2 ($7 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = $8 \mu\text{l}$ correspond à 0,2 équiv. de métal)

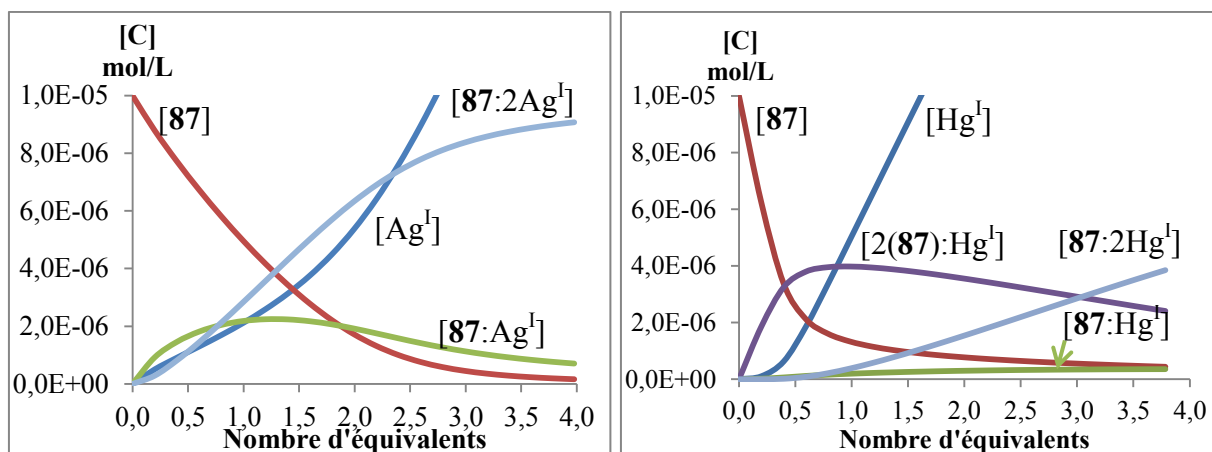


Figure III.70 Répartitions des espèces lors du dosage de **87** par les métaux « mous ».

Le diagramme de répartition des espèces dans le cas de Hg^{I} , montre l'apparition rapide d'une première espèce $[1\text{M}:2\text{L}]$ pour 0,5 équivalent de métal ajouté, qui évolue vers un mélange des complexes $[1\text{M}:1\text{L}]$ et $[2\text{M}:1\text{L}]$ jusqu'à 3,5 équivalents de métal ajouté et au-delà. Le complexe $[1\text{M}:1\text{L}]$ reste très minoritaire quantitativement dans le mélange et nous n'atteignons pas de plateau en fin de titrage pour le complexe dinucléaire. Par rapport à Ag^{I} il apparaît ici que la formation du complexe dinucléaire est moins favorable.

Dans le cas des métaux de transition « frontières » l'effet hypochrome de la bande d'absorbance située à 296 nm, est d'autant plus important que la taille du cation diminue. Pour le Fe^{II} le déplacement est tellement faible que nous avons beaucoup de mal à déterminer la présence de points isobestiques. Le traitement des courbes de titrages nous indique cependant la formation de nouvelles espèces à savoir une première espèce $[1\text{M}:2\text{L}]$ évoluant vers un mélange avec la formation du complexe $[1\text{M}:1\text{L}]$ persistant même après addition de 3,5 équivalents de métal.

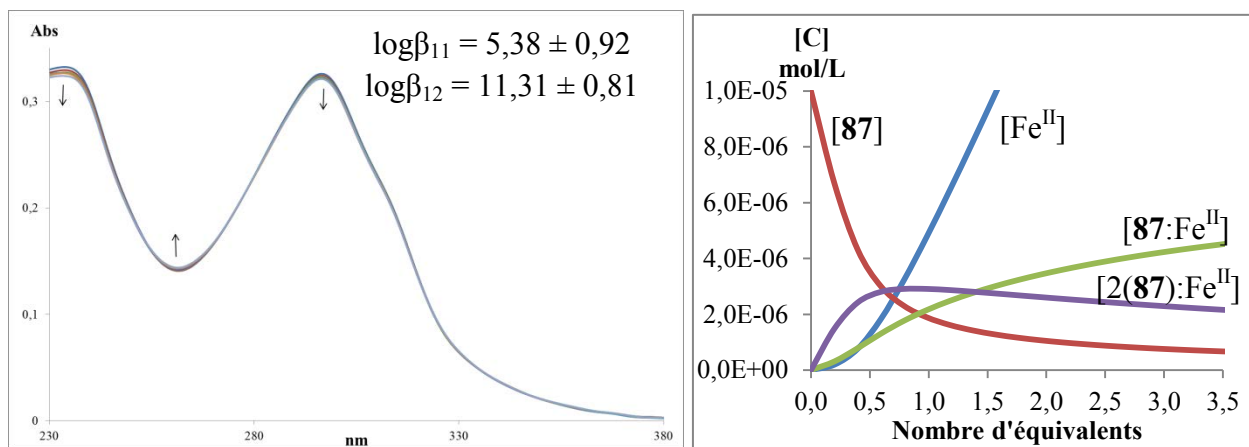


Figure III.70 Titrage UV-Visible de **87** ($1.10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans MeOH par FeCl_2 ($7.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = $8\mu\text{l}$ correspond à 0,2 équiv. de métal) et courbes de répartition des espèces.

Le cas du nickel est un peu plus favorable et un point isobestique est bien identifié. Le traitement des spectres obtenus lors du titrage fournit une constante d'équilibre associée à la formation du seul complexe mononucléaire [1M:1L] comme le montre le diagramme de répartition des espèces. (Figure III.73)

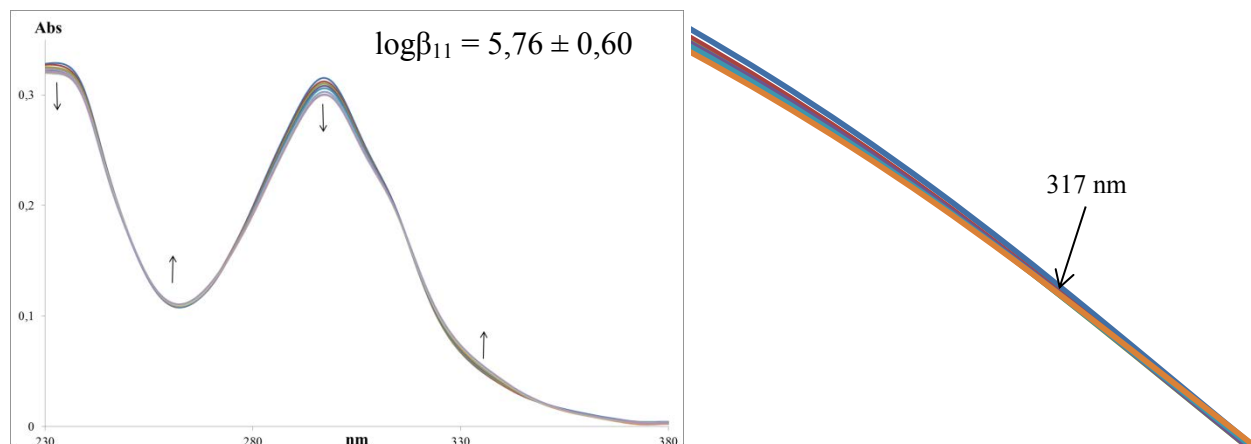


Figure III.71 Titrage UV-Visible de **87** (1.10^{-5} mol.L⁻¹) dans MeOH par NiCl₂ (7.10^{-4} mol.L⁻¹ dans l'eau) (aliquotes = 8 μl correspond à 0,2 équiv. de métal)

Le dosage de la cyclodextrine **87** par le Cu^{II}, cation de taille inférieure, cas le plus favorable et l'effet hypochrome de la bande d'absorbance est nettement plus important que pour le Ni^{II} ou Fe^{II}. Trois points isobestiques sont identifiés. Ces points sont associés aux complexes [1M:2L], [1M:1L] et [2M:1L], cette dernière espèce étant très certainement issue de la formation d'un complexe de Cu^{II} avec les fonctions acétate présentes sur la face secondaire de la cyclodextrine. Le diagramme de spéciation des espèces montre clairement l'obtention d'un mélange des deux complexes [1M:1L] et [2M:1L] après addition de 3,5 équivalents de métal.

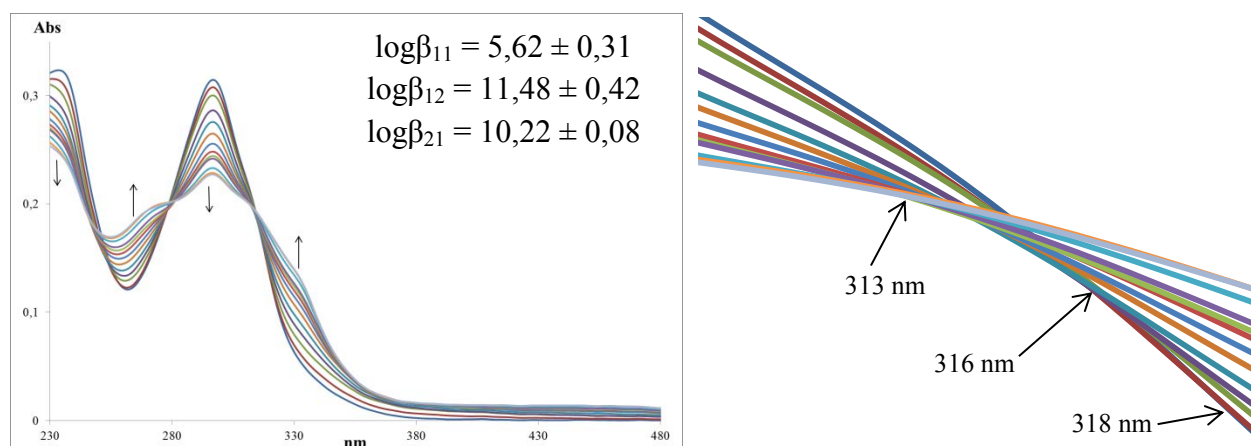


Figure III.72 Titrage UV-Visible de **87** (1.10^{-5} mol.L⁻¹) dans MeOH par CuCl₂ (7.10^{-4} mol.L⁻¹ dans l'eau) (aliquotes = 8 μl correspond à 0,2 équiv de métal)

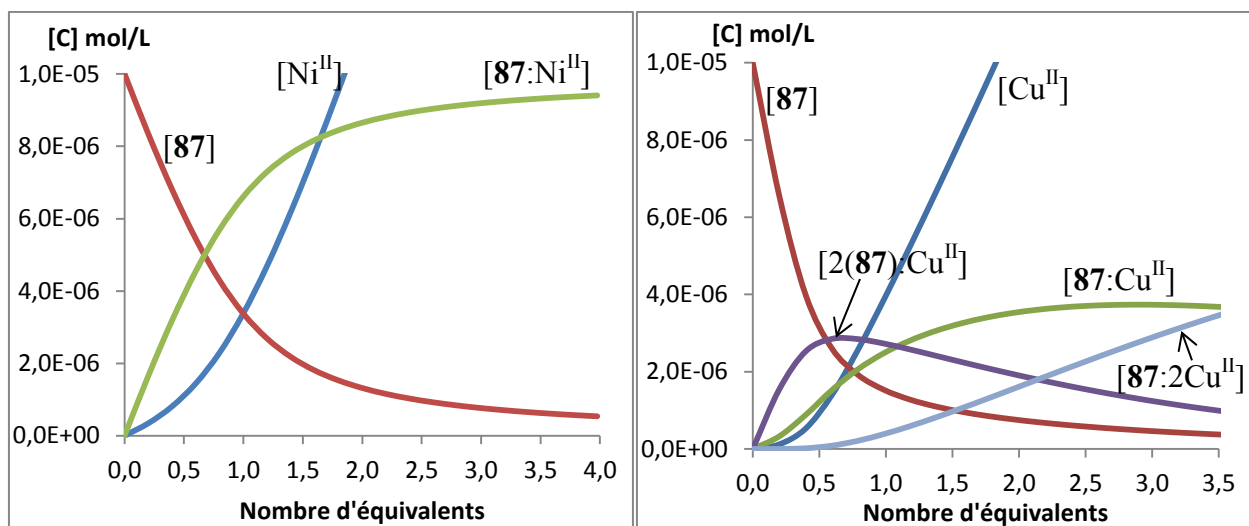


Figure III.73 Diagramme de répartition des espèces lors du titrage de **87** par les métaux « frontières ».

La cyclodextrine **87** forme préférentiellement des complexes [1M:1L] avec les métaux « frontières ». Avec les unités bipyrazine, Ni^{II} , Fe^{II} et Cu^{II} forment des complexes mononucléaires avec une facilité qui dépend de la taille du cation. Dans le cas du Cu^{II} nous avons observé la formation d'un complexe supplémentaire dû à la complexation de Cu^{II} avec les acétates.

Pour le titrage de la cyclodextrine **87** par les métaux « durs », nous avons observé uniquement le cas du Fe^{III} . Lors du titrage, l'effet hypochrome de la bande d'absorbance située à 296 nm, est extrêmement faible et la présence d'un point isobestique n'est pas évidente. Cependant le traitement des spectres nous indique la formation d'une nouvelle espèce. Ce résultat est à rapprocher de celui rencontré pour Cu^{II} à savoir qu'une coordination des acétates avec le Fe^{III} est probablement à l'origine de la présence du complexe [1M:1L].

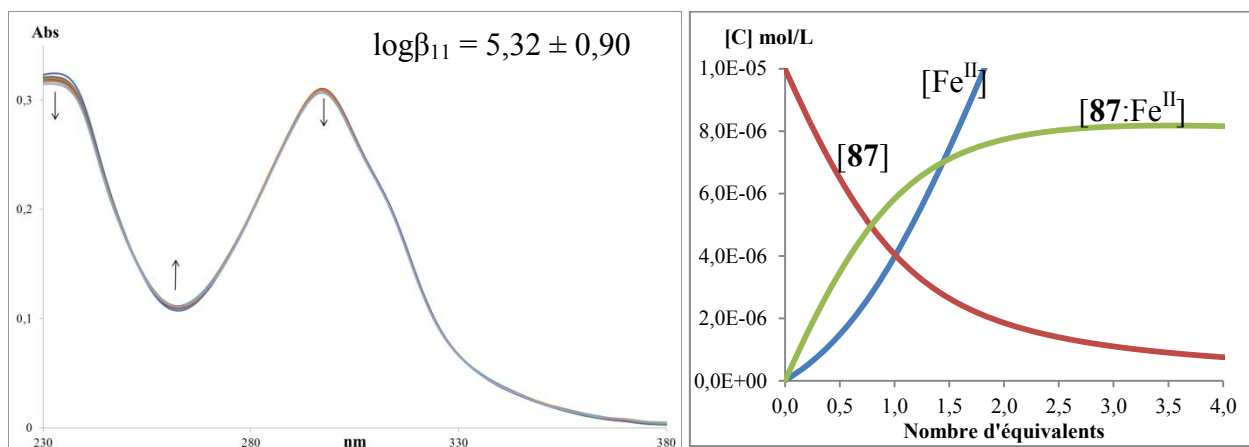


Figure III.74 Titrage UV-Visible de **87** ($1.10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans MeOH par FeCl_3 ($7.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'eau) (aliquotes = 8 μL correspond à 0,2 équiv. de métal) et Diagramme de répartition des espèces.

Conclusion

Nous avons montré que la majorité des podants cyclodextrine, greffés par trois unités bis-hétérocycliques polyazotées sur la face primaire, formaient des complexes mononucléaires. La sélectivité de coordination des métaux testés est en accord avec les tenants et aboutissants de la théorie HSAB. Les cations classés « durs » se coordinent de préférence au niveau des sites oxygénés (urée ou acétate dans certains cas) lorsque les cyclodextrines sont acétylées. Pour les termes désacétylés nous n'observons pas la formation de complexes. Ceci indique que les fonctions acétates doivent participer à la coordination dans certains cas.

Les métaux « frontières » se coordinent comme attendu aux sites des unités hétérocycliques sauf quelques exceptions : le Fe^{II} et Ru^{II} dont les tailles ne permettent pas la formation de complexes avec tous les podants cyclodextrines testés.

Parmi les métaux de transition le Ni^{II} , présente une particularité dans le processus de coordination aux unités hétérocycliques (bipyridine), en effet la formation des complexes nécessite un décalage dans le temps. Nous avons mesuré qu'il fallait environ 30 minutes pour avoir formation de 50% du complexe [1M:1L], en présence d'un équivalent de Ni^{II} , cette différence est attribuée à l'encombrement stérique des unités bipyridine autour du cation.

Les métaux « mous » forment des complexes avec toutes les cyclodextrines, ils se coordinent avec les hétérocycles et avec les fonctions thiourée formant soit des complexes mononucléaires dans le cas des α -uréido-cyclodextrines, soit des complexes mono- et dinucléaires avec les α -thiouréido-cyclodextrines. Seules les cyclodextrines substituées par des unités 4,4'-bipyrimidine ne forment aucun complexe, quel que soit le métal utilisé. Nous n'avons pas trouvé d'explication rationnelle pour ce résultat un peu surprenant.

Dans la partie suivante nous nous intéresserons au suivi des titrages, effectués en dichroïsme circulaire. En effet le greffage en position 6 des unités hétérocycliques est susceptible d'induire la formation de tris-hélicates. Nous avons effectué uniquement les mesures lorsque nous avons observé la formation préalable d'un complexe en spectroscopie UV-Visible.

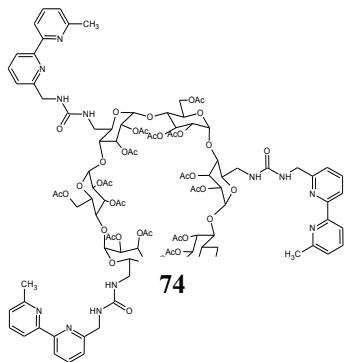
III. DICHOÏSME CIRCULAIRE

Comme dans la partie précédente, nous décrirons les expériences avec les uréido-cyclodextrines acétylées puis leurs dérivés désacétylés, et nous terminerons par les thiouréido-cyclodextrines acétylées.

Comme précédemment nous utiliserons à titre de comparaison les résultats obtenus avec les cyclodextrines **74** à **78** comme référence. La concentration des solutions de cyclodextrine est de 5.10^{-5} mol.L⁻¹ dans le méthanol pour les molécules **74** à **79** et **84** à **87**, et dans un mélange eau/méthanol 8/2 pour les molécules **80** à **82**. Les solutions des sels métalliques ont été fraîchement préparées dans l'eau à une concentration de $3,5.10^{-3}$ mol.L⁻¹. Nous avons placé 2,8 mL de solution de cyclodextrine dans la cellule de mesure puis nous avons ajouté des aliquotes de 8-10 µL d'une solution d'ion métallique. Après chaque addition, nous avons effectué une mesure du signal de dichroïsme circulaire (DC). Pour chaque mesure nous avons effectué un balayage des longueurs d'onde avec un pas d'une seconde par nm. Cette mesure ne nous permet pas de déterminer la valeur précise de l'absorption molaire de dichroïsme circulaire mais une valeur approchée ; elle nous permet cependant d'avoir le signe de celle-ci.

III.1 UREIDO- α -CYCLODEXTRINES-ACÉTYLÉES (**74** à **78**)

La cyclodextrine **74** portant des diméthyl-6,6'-bipyridines, ne donne pas de signal de dichroïsme circulaire (DC), en solution et en absence de métal. Nous pouvons donc en déduire que le podant **74** n'a pas de configuration hélicoïdale propre. L'addition de métaux « mous » tels que l'Ag^I et le Hg^I induit un signal positif faible montrant un effet Cotton positif. Pour le Cu^I, le signal est nettement plus important avec un premier pic positif à 270 nm suivi d'un pic négatif à 296 nm témoin d'un effet Cotton négatif (couplage exciton négatif). Dans le cas de l'Ag^I et du Hg^I le maximum du signal est atteint pour 0,25 équivalent de métal ajouté, alors que dans le cas de Cu^I le maximum est atteint pour 1 équivalent de métal ajouté.



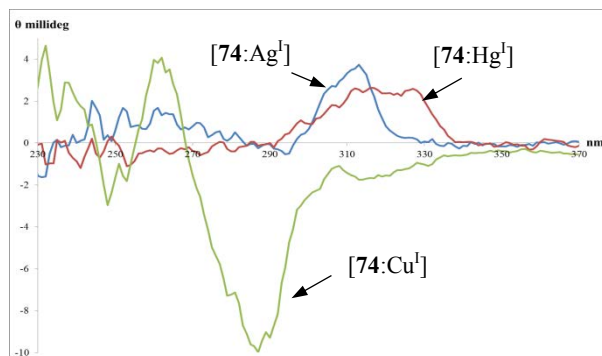


Figure III.75 Signaux de DC de **74** avec 1 équiv. Ag^{I} (bleu), Hg^{I} (rouge), Cu^{I} (vert).

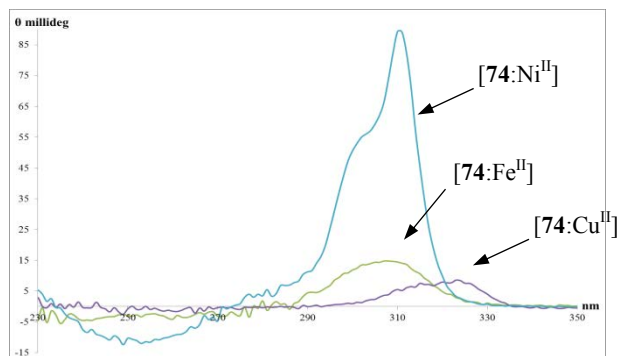


Figure III.76 Signaux de DC de **74** avec 1 équiv. Cu^{II} (violet), Fe^{I} (vert), Ni^{II} (bleu).

L'addition des métaux classés « frontières » comme le Fe^{II} , Cu^{II} et Ni^{II} montre l'obtention d'un effet Cotton positif plus ou moins important en fonction de la nature du cation métallique. La figure III.76 montre les signaux de DC obtenus pour les complexes mononucléaires des métaux suivants : Cu^{II} , Pb^{II} , Ru^{II} , Fe^{II} et Ni^{II} . La molécule **74** en présence de sel de Pb^{II} ou de Ru^{II} ne présente pas de signal de DC. En référence aux résultats obtenus en spectroscopie UV-Visible, la mesure de DC confirme qu'aucun complexe entre les unités hétérocycliques et ces métaux ne se forment.

Dans le tableau suivant sont regroupées les valeurs caractéristiques des complexes [1M:1L] obtenus avec les métaux "mous" et "frontières". La valeur λ correspond à la valeur de la longueur d'onde en nm pour laquelle la valeur de l'ellipticité est maximale ou minimale. La valeur θ en millidegrés correspond à la valeur de l'ellipticité extrême. $[\theta]$ l'ellipticité molaire en $\text{deg.cm}^2.\text{décimol}^{-1}$ ou $\text{deg.M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ est la valeur de l'ellipticité rapportée à la quantité de molécules présentes dans la solution. Elle est calculée à l'aide de la formule suivante, avec $[c]$ la concentration de la solution en mol.L^{-1} et l la longueur de la cellule en cm : $[\theta] = \frac{\theta}{10*[c]*l}$. La dernière valeur $\Delta\epsilon$ est l'absorption molaire dichroïque circulaire en $\text{deg.cm}^2.\text{décimol}^{-1}$ ou $\text{deg.M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$. Elle est égale à $\Delta\epsilon*3298 = [\theta]$.

	λ (nm)	θ (millideg)	$[\theta]$ ($\text{deg.M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)	$\Delta\epsilon$ ($\text{deg.M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)
Ag NO_3	313	3,84	7680	2,33
HgCl	315	3,93	7860	2,38
CuPF_6	296	-11,64	-23280	-7,06
CuCl_2	323	8,55	17100	5,18
FeCl_2	317	14,79	29580	8,97
NiCl_2	321	91,12	182240	55,26

Tableau III.1 Valeurs de DC pour les complexes [1M:1L] de **74** avec les métaux « mous » et « frontières ».

Les valeurs du tableau Tableau III.1 montrent une hélicité croissante dans le cas des métaux « frontières » allant du Cu^{II} vers le Ni^{II} .

Les valeurs importantes de $[\theta]$ comme indiqué antérieurement par *Lehn et al.*^{III.2} sont en cohérence avec la formation probable d'un seul diastéréoisomère (hélice M ou P). Des études antérieures de la littérature concernant des dérivés chiraux de symétrie C_3 , obtenus à partir de tripodes d' α -cyclodextrine^{III.3, III.4} et de Fe^{III} dans différents solvants ont montré que les tripodes ayant des bras espaceurs courts entre la cyclodextrine et le site de coordination du métal forment des Δ -hélices (P), avec un couplage exciton négatif dans tous les solvants. Les cyclodextrines ayant au contraire des bras espaceurs plus longs forment des hélices- Λ (M) avec un couplage exciton positif^{III.3}. Or il est admis dans la littérature que les couplages excitons positifs des ferrichromes naturels^{III.4} indiquent la présence d'un complexe sous forme d'une hélice Λ (M). Dans le méthanol la cyclodextrine **74** ne présente aucun signal comme le montre la figure III.75. L'addition d'aliqotes d' Ag^{I} , Hg^{I} , Fe^{II} , Cu^{II} ou Ni^{II} induit un couplage exciton positif plus ou moins important avec une nette augmentation d'un facteur 10 dans le cas du Ni^{II} . Nous pouvons donc conclure raisonnablement que les complexes formés avec ces métaux sont ici des hélices- Λ (M). Bien entendu dans le cas de Ag^{I} et Hg^{I} il s'agit de doubles hélices (coordination tétraédrique) alors que pour les autres ce sont des triples hélices (métaux hexacoordinés). Le cas du Cu^{I} montre de façon intéressante un effet Cotton négatif et donc la formation d'une hélice Δ (P) en opposition avec les résultats obtenus avec l' Ag^{I} ou le Hg^{I} . L'origine de cette inversion suggère deux hypothèses. Une première hypothèse serait que dans le cas de l' Ag^{I} et du Hg^{I} , on ait un mélange diastéréoisomère (hélices $M+P$) avec un excès diastéréoisomérique de l'hélice M (hélice- Λ) d'où la résultante positive de l'effet observé avec ces deux métaux et l'inverse dans le cas de Cu^{I} . La seconde hypothèse tiendrait plutôt de la différence de la géométrie de coordination entre le Cu^{I} qui possède une coordination tétraédrique vraie et donnerait préférentiellement le diastéréoisomère (P , hélice- Δ), et l' Ag^{I} ou le Hg^{I} qui sont connus pour avoir des schémas de coordination plus souples générant des formes hélicoïdales moins contraintes, voire non hélicoïdales. Seule la détermination des structures aux rayons-X nous permettra seule de déterminer avec certitude la ou les conformations obtenues. Des essais d'obtention de monocristaux de ces complexes sont à l'étude en ce sens.

La cyclodextrine **75** comme la **74** ne montre qu'un effet Cotton de faible intensité (figure III.77). Lorsque nous ajoutons les métaux, le signal de DC n'évolue pas, ceci confirme les résultats obtenus en UV-Visible et nous pouvons admettre que le tripode **75** ne forme pas de complexe de coordination avec les métaux de transition.

^{III.2} W. Zarges, J. Hall, J.-M. Lehn; *Helv. Chim. Acta.*, **1991**, 74, 1843.

^{III.3} Y. Hori, J.-I. Hayashi, S. Tamagaki; *Nippon Kagaku Kaishi*, **1998**, 6, 417.

^{III.4} T. Masuda, J.-I. Hayashi, S. Tamagaki; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 161.

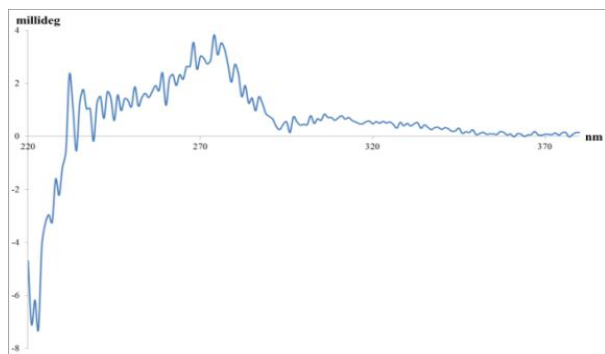


Figure III.77 Signal de dichroïsme circulaire de **75** libre.

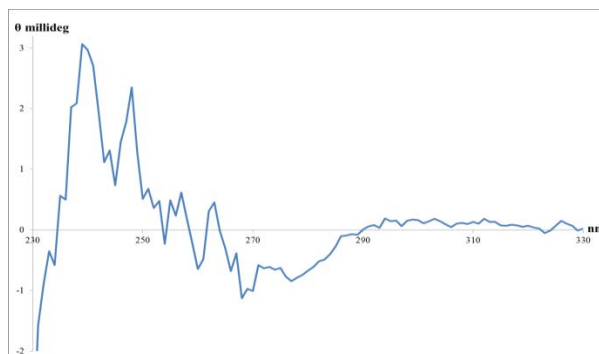
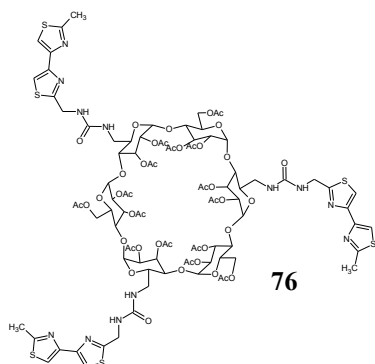


Figure III.78 Signal de dichroïsme circulaire de **76** libre.



Le tripode **76** portant des bithiazoles-4,4', possède aussi un couplage exciton de faible intensité comme le montre la figure III.78. L'addition de métaux tels que Ag^{I} ou le Hg^{I} ne modifie pas le signal de DC de **76**. N'ayant pas effectué la titration UV-Visible pour ces métaux, nous ne pouvons pas conclure sur l'absence de signal de DC. (absence de coordination ou d'hélicité des complexes ?).

La figure III.79 montre le signal de DC après addition d'un équivalent de Cu^{II} ou d'un équivalent de Fe^{II} . Nous observons l'apparition d'un faible effet Cotton pour les deux métaux. Les résultats du titrage UV-Visible montrent clairement une coordination effective des deux métaux. Les faibles valeurs d'ellipticité rencontrées ici sont plutôt à attribuer à une faible hélicité ou bien à la présence d'un mélange de diastéréoisomères. L'évolution du signal de **76** lors de l'addition de Ni^{II} montre un effet Cotton négatif. L'intensité du signal suggère la présence d'un seul diastéréoisomère attribuable à une triple hélice- Δ (*P*).

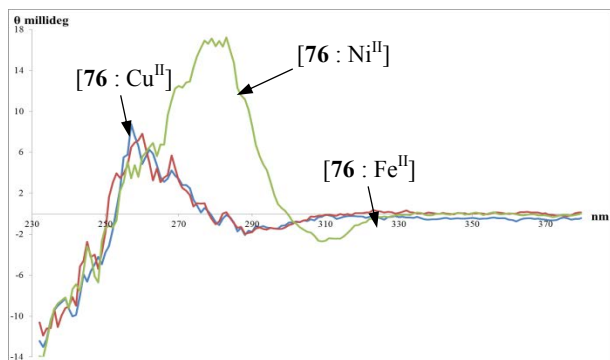


Figure III.79 Signaux de DC de **76** avec 1 équiv. Cu^{II} (bleu), Fe^{II} (rouge), Ni^{II} (vert).

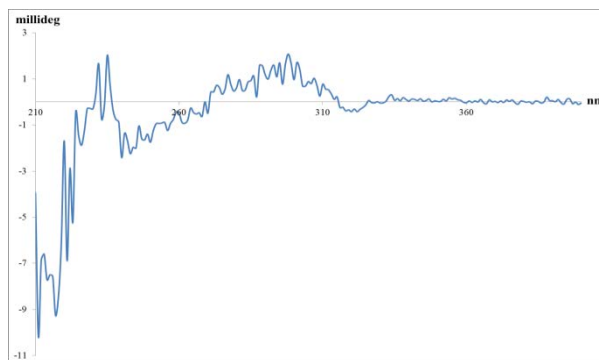


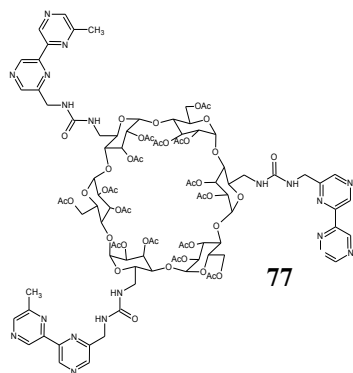
Figure III.80 Signal de dichroïsme circulaire de **77** libre.

CHAPTIRE III : MESURES PHYSICO-CHIMIQUES

Le tableau III.2 regroupe les valeurs caractéristiques obtenues en dichroïsme circulaire pour les complexes mononucléaires de Cu^{II} , Fe^{II} et Ni^{II} . La valeur de l'ellipticité maximale pour la longueur d'onde de 257 nm confirme l'intervention des unités bithiazole dans les complexes.

	λ (nm)	θ (millideg)	$[\theta]$ (deg.M ⁻¹ .cm ⁻¹)	$\Delta\epsilon$ (deg.M ⁻¹ .cm ⁻¹)
NiCl_2	257	18,9	37756	11,45
FeCl_2	257	8,40	16815	5,10
CuCl_2	257	6,60	13188	4,00

Tableau III.2 Valeurs de DC pour les complexes [1M:1L] de **76** avec les métaux « frontières ».



Dans le cas de la cyclodextrine **77**, nous obtenons un résultat inverse : l'addition de métaux tels que Fe^{II} , Ni^{II} ou Hg^{I} ne modifie pas le signal de DC, alors que l'addition de métaux tels que Ag^{I} ou Cu^{I} entraîne une modification du signal de DC (Figure III.81). Les titrages UV-Visible montrent par ailleurs la formation de complexes, mais la coordination n'entraîne pas de conformation hélicoïdale, d'où l'absence de signal de DC.

Le cas du Cu^{II} présente une particularité, en effet nous avons observé l'apparition d'un signal de DC fortement différé dans le temps. L'origine de ce signal est très probablement le résultat d'une lente auto-catalyse rédox de la réduction partielle du Cu^{II} en Cu^{I} . La figure III.82 représente l'évolution du signal de DC de **77** après addition d'un équivalent de Cu^{II} , et après 24 heures. D'après les résultats obtenus en UV-Visible, le Cu^{II} se coordine bien avec **77**, le complexe évolue (auto-catalyse) vers un complexe de Cu^{I} (apparition de la bande MLCT à 450 nm). Une étude en électrochimie doit être entreprise et viendra confirmer les résultats observés en spectroscopie.

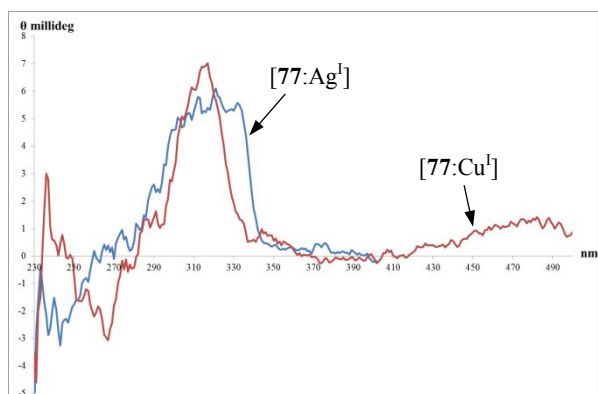


Figure III.81 Signaux de DC de **77** avec 1 équiv. de Ag^{I} (bleu), de Cu^{I} (rouge).

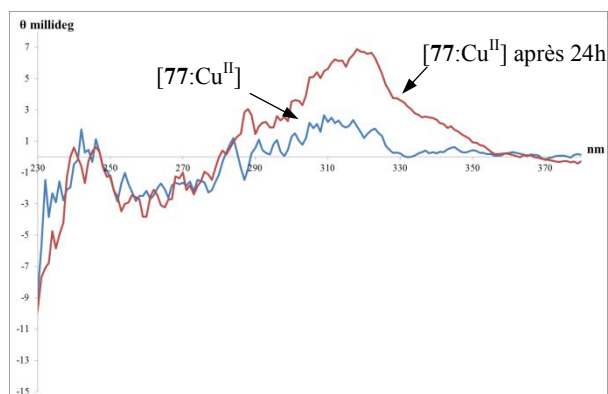
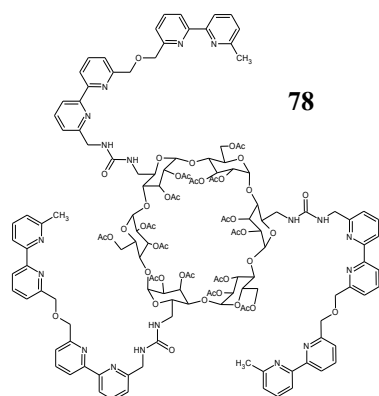


Figure III.82 Signaux de DC de **77** avec 1 équiv. de Cu^{II} (bleu), après 24 h (rouge).

La figure III.81 montre les signaux de DC pour les complexes mononucléaire d'Ag^I et de Cu^I. L'augmentation d'intensité et le signe du signal de couplage exciton permet de conclure dans ce cas aussi à la formation préférentielle d'une hélice- Λ (*M*). Le tableau suivant regroupe les valeurs obtenues pour les complexes.

	λ (nm)	θ (millideg)	$[\theta]$ (deg.M ⁻¹ .cm ⁻¹)	$\Delta\epsilon$ (deg.M ⁻¹ .cm ⁻¹)
AgNO ₃	316	6,29	12580	3,81
CuPF ₆	316	7,27	14540	4,41
CuCl ₂ *	316	6,97	13940	4,23

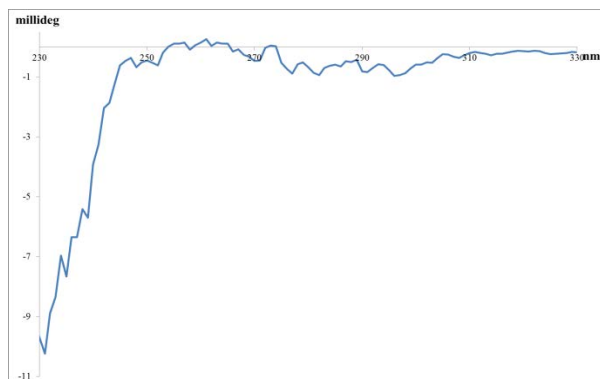
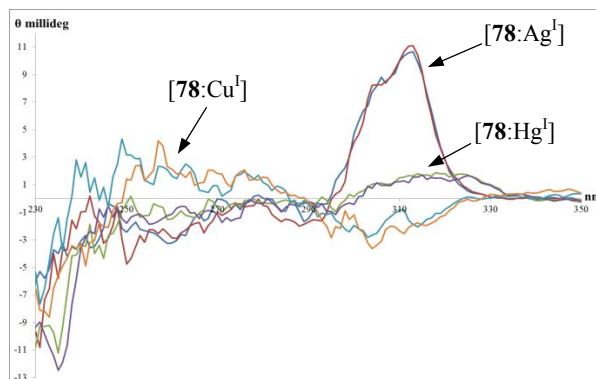
Tableau III.3 Valeurs de DC pour les complexes [1:1] de la cyclodextrine **77** (* après 24 heures).



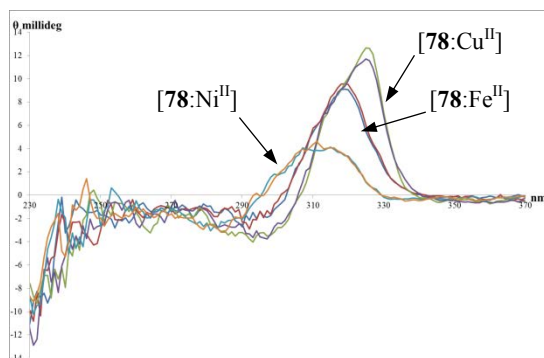
Analysons maintenant les mesures de DC avec le tripode **78** portant trois unités diméthyl-6,6'-[oxobis(méthylène)]-bis[2,2'-bipyridine]. Lors des dosages UV-Visible, il a été établi la formation effective de complexes dinucléaires avec les métaux « mous » et les métaux « frontières ». Quel sera l'effet de la présence d'un second site de coordination sur la conformation finale du tripode ?

La courbe de dichroïsme circulaire de la cyclodextrine **78** libre montre un très faible couplage exciton, ici négatif, comme les autres uréido-cyclodextrines acétylées, indiquant une pré-organisation spatiale du ligand avant complexation.

Les courbes de DC après addition d'un équivalent de métal puis de deux sont tracées. Concernant les cations « mous », la figure III.84 montre que le signal de DC n'est pas modifié par l'addition du second équivalent de métal. L'addition de Ag^I ou Hg^I inverse l'effet Cotton qui passe de négatif à positif. L'effet est plus important pour Ag^I que pour Hg^I. Dans le cas du mercure la valeur de l'ellipticité est comparable à celle obtenue avec la cyclodextrine **74**, mais dans le cas de l'argent, la valeur est nettement plus importante. Ceci peut laisser penser que dans le cas de l'argent, nous avons la présence d'un seul diastéréoisomère. Dans le cas de Cu^I, l'effet Cotton reste inchangé et **78** forme donc probablement une hélice- Δ . Mais quel que soit le cation, l'addition du premier équivalent détermine définitivement la conformation du tripode et l'addition d'un second ne modifie pas cette conformation.


 Figure III.83 Signal de DC de **78** libre.

 Figure III.84 Signaux de DC de **78** avec 1 et 2 équiv. Ag^{I} (bleu & rouge), Cu^{I} (orange & bleu ciel) et Hg^{I} (vert & violet).

Le même comportement est observé avec les métaux « frontières ». L'addition de Fe^{II} , Cu^{II} ou Ni^{II} induit un effet Cotton positif, indiquant la formation d'une hélice Λ . La valeur de l'ellipticité est plus importante dans le sens $\text{Cu}^{\text{II}} > \text{Fe}^{\text{II}} > \text{Ni}^{\text{II}}$. (figure III.85).


 Figure III.85 Signaux DC de **78** avec 1 et 2 équiv. Fe^{II} (bleu & rouge), Ni^{II} (orange & bleu ciel) et Cu^{II} (vert & violet).

Le titrage UV-Visible de **78** montre la formation de complexes tri-nucléaires avec les métaux « durs ». Les mesures de DC devraient confirmer ces résultats et montrer une éventuelle implication des ponts oxo-méthylène dans une coordination éventuelle de Fe^{III} et Ru^{III} . Aucun signal n'a pu être observé, démontrant ainsi que la coordination est effective seulement au niveau des fonctions urées et/ou des oxygènes des acétates de la cyclodextrine.

	λ (nm)	θ (millideg)	$[\theta]$ ($\text{deg.M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)	$\Delta\epsilon$ ($\text{deg.M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)
AgNO_3	312	11,16	22320	6,77
HgCl	316	2,21	4420	1,34
CuPF_6	302	-3,94	-7870	-2,39
NiCl_2	301	4,37	8732	2,65
CuCl_2	324	12,69	25376	7,69
FeCl_2	318	9,91	19815	6,01

 Tableau III.4 Valeurs de DC des complexes obtenus avec **78** et les métaux de transition.

L'analyse des complexes des tripodes d' α -uréido-cyclodextrines acétylées nous a permis de recouper les résultats qui obtenus par spectroscopie UV-Visible. Pour la plupart des complexes, la stœchiométrie est confirmée par les deux méthodes. Nous avons pu constater que les métaux « durs » se coordinent comme prévu par la théorie aux fonctions urée et n'entraînent pas d'hélicité. La formation des complexes avec les métaux « mous et frontières » génère par contre un signal de DC qui traduit la formation d'hélice Λ ou Δ suivant le métal et le ligand impliqué. Cependant quelques métaux de cette classe n'induisent pas la formation d'hélice et il est probable que la géométrie de coordination adoptée par le métal n'autorise pas cette conformation.

III.2 UREIDO- α -CYCLODEXTRINES-DESACETYLEES (79 à 82)

Les tripodes **79** à **82** ne diffèrent que très peu des tripodes **74** à **78**. Nous avons vu dans la partie précédente que la suppression des acétates ne modifiait que très légèrement la coordination avec les métaux de transition. Voyons si la même modification de structure entraîne des différences de comportement sur la formation d'hélicates.

La figure III.86 montre le signal de **79** dans le méthanol. Nous observons un faible couplage exciton négatif, inversement à **74** (ligand acétylé) possédant un couplage exciton positif. Les courbes de dichroïsme circulaire des complexes [1L:1M] de Cu^{II} , Ni^{II} et Fe^{II} ne montrent pas d'effet Cotton et traduisent donc l'absence de formation d'hélicates.

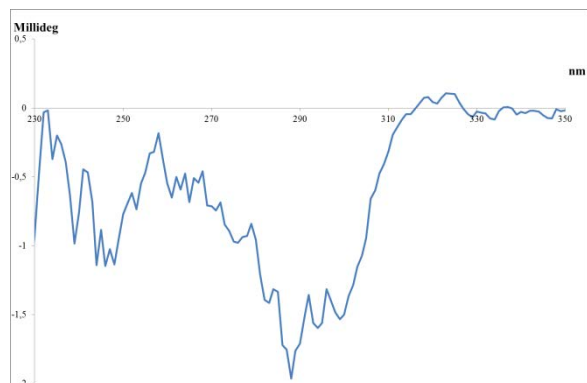


Figure III.86 Signal de DC de **79**.

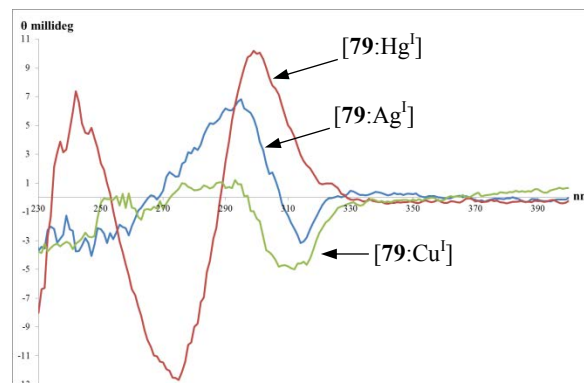
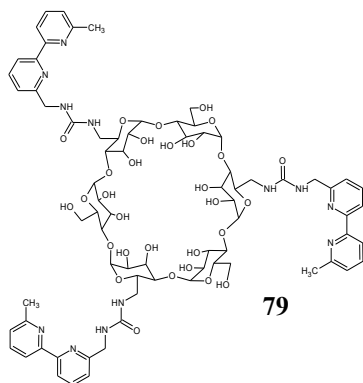


Figure III.87 Signaux DC de **79** avec Ag^{I} (bleu), Hg^{I} (rouge) et Cu^{I} (vert).



79

Les courbes de DC des complexes mononucléaires de **79** avec les métaux classés « mous » montrent au contraire des précédents la présence d'effets Cotton. Dans le cas de Ag^{I} , l'effet Cotton positif de la molécule acétylée devient négatif. Pour Cu^{I} le signe reste inchangé par rapport au complexe avec **74**. Le résultat

de la complexation de Hg^{I} avec **79** est sans doute le plus inattendu. En effet on voit apparaître un couplage exciton entre deux chromophores bipyridine (splitting de *Davydov* : composantes $\alpha + \beta$ centrées sur la bande d'absorbance UV de la bipyridine à 290nm)^{III.5} induit par la coordination de Hg^{I} avec la molécule (Figure III.88). Les deux valeurs, négative et positive, sont reportées dans le tableau III.5.

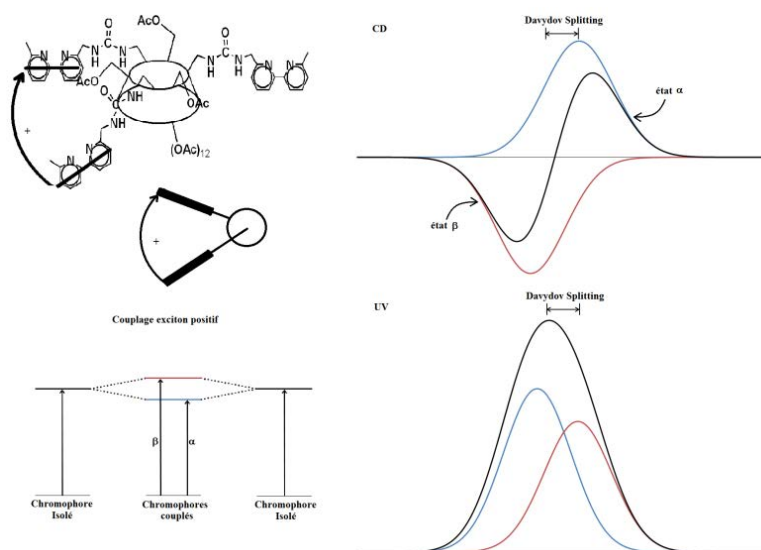


Figure III.88 Splitting de *Davydov*

	λ (nm)	θ (millideg)	$[\theta]$ (deg. $\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)	$\Delta\epsilon$ (deg. $\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)
AgNO_3	292	6,97	13944	4,23
HgCl	273	-12,76	-25516	-7,74
	300	10,63	21260	6,45
CuPF_6	310	-5,90	-11800	-3,58

Tableau III.5 Valeurs de DC des complexes obtenus avec la cyclodextrine **79**.

Le tripode **80**, ne formant pas de complexes avec les métaux de transition, les mesures de DC ne s'imposaient pas.

Le tripode **81** présente un signal de DC dû à deux effets Cotton opposés, résultant d'un ou deux couplages excitons. La figure III.89 présente le signal de la molécule **81** en absence de métal.

^{III.5} S. G. Telfer, T. M. Mclean, M. R. Waterland; *Dalton Trans*, **2011**, 40, 3097.

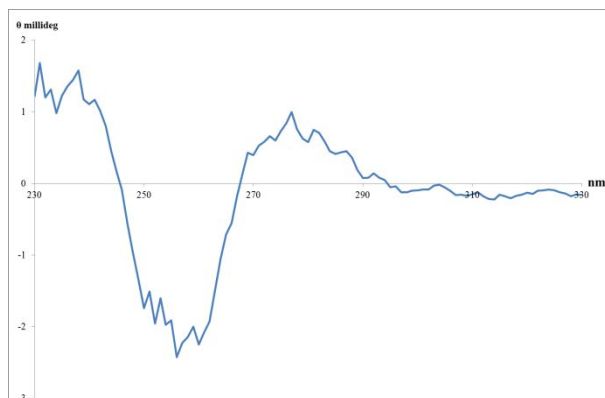


Figure III.89 Signal de dichroïsme circulaire de **81** libre.

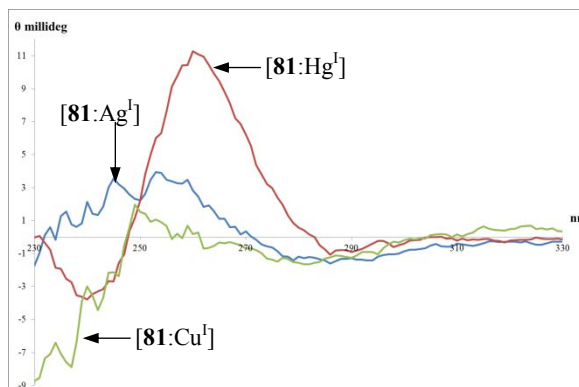
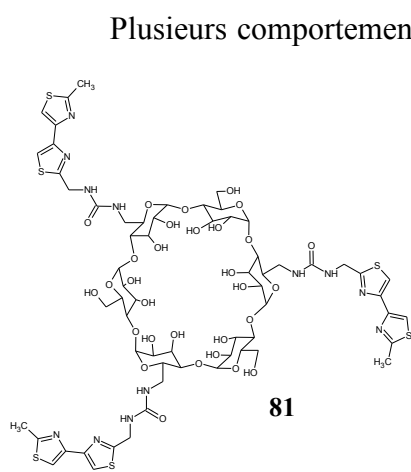


Figure III.90 Signaux DC des complexes de **81** avec Ag^{I} (bleu), Hg^{I} (rouge), Cu^{I} (vert).

L'addition de métaux « mous » à **81** entraîne une modification du signal de DC uniquement significative avec Hg^{I} pour lequel un effet Cotton positif se manifeste, ce qui permet de supposer qu'un hélicate- Δ s'est formé.



Plusieurs comportements sont observés avec les métaux « frontières ». L'addition de Fe^{II} ne modifie pas le signal de DC de **81** ce qui est en accord avec les mesures UV-Vis, il ne se forme pas de complexe. Pour le Cu^{II} nous observons un effet Cotton négatif (Figure III.91) signe de la formation d'une hélice Δ . Nous pouvons noter que l'hélicité observée est inverse de celle obtenue avec le Hg^{I} . Dans le cas du Ni^{II} l'effet est identique (Figure III.91), mais nous observons une évolution du signal décalé dans le temps. Le suivi de l'évolution du signal de DC en fonction du temps (figure III.92) après ajout d'un équivalent de Ni^{II} , indique que la coordination du métal n'est pas instantanée comme le montrait le diagramme des espèces correspondant (partie II.2).

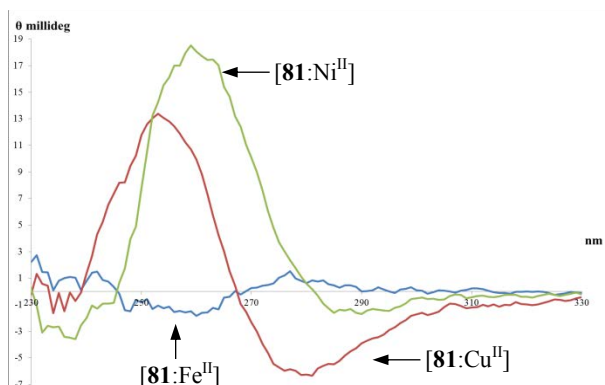


Figure III.91 Signaux de DC des complexes de **81** avec Fe^{II} (bleu), Cu^{II} (rouge) et Ni^{II} (vert).

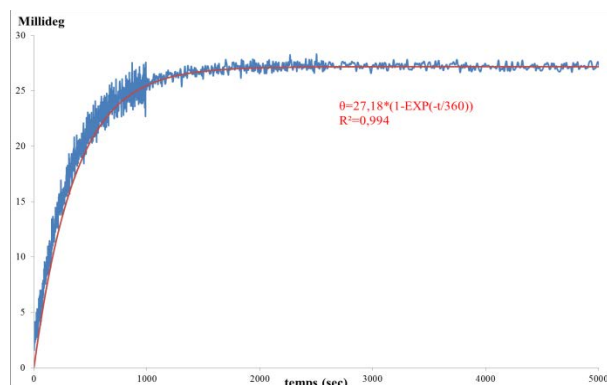


Figure III.92 Suivi cinétique du signal de DC de **81** après addition d'un équivalent de Ni^{II} .

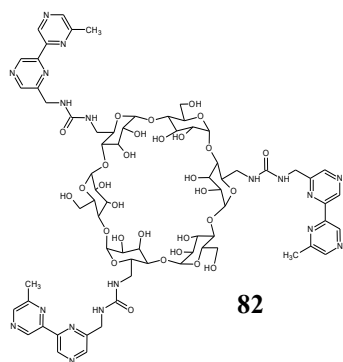
CHAPTIRE III : MESURES PHYSICO-CHIMIQUES

Le suivi cinétique du signal de **81** montre que la valeur maximale atteinte est 27,18 millidegrés, et qu'il faut environ six minutes pour que le signal atteigne 66% de sa valeur maximale. Cette valeur est cinq fois inférieure à celles que nous avons observées en UV-Visible, pour les complexes de Ni^{II} dans le cas de **74**, **78** et **84**.

Le tableau suivant regroupe les valeurs maximales et minimales mesurées pour les complexes obtenus avec les métaux de transition et **81**.

	λ (nm)	θ (millideg)	$[\theta]$ (deg.cm ² .dm ⁻¹)	$\Delta\epsilon$ (deg.cm ² .dm ⁻¹)
HgCl	260	11,20	22396	6,79
NiCl ₂	258	27,18	54360	16,48
CuCl ₂	251	13,38	26760	8,11

Tableau III.6 Valeurs caractéristiques des complexes obtenus avec **81**.



Le tripode **82** présente un faible couplage exciton témoin d'un début de préorganisation moléculaire (figure III.92). Comme dans le cas de **77**, les complexes des métaux Cu^{II} , Fe^{II} et Ni^{II} ne présentent pas de signaux de DC significatifs. Étant donné que nous avons observé la formation des complexes en spectroscopie UV-Visible, nous pouvons dire simplement que leur complexation n'induit pas la formation d'un hélicate.

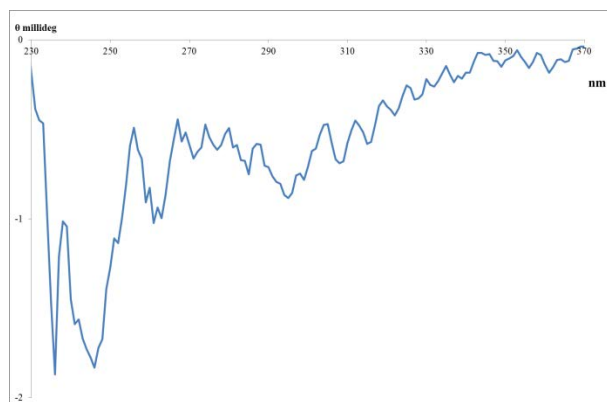


Figure III.92 Signal DC de **82**.

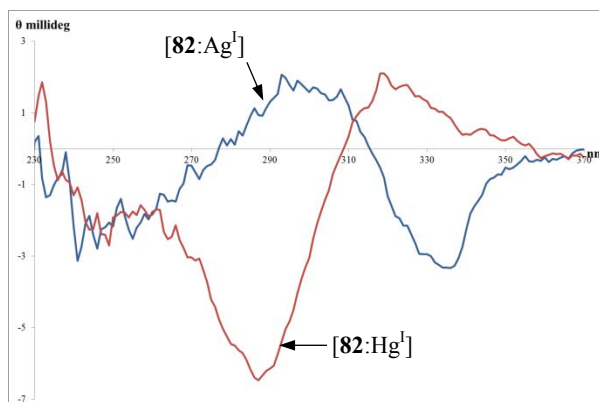


Figure III.93 Signaux DC des complexes de **82** avec Ag^{I} (bleu) et Hg^{I} (rouge).

Au contraire, la coordination des cations des métaux « mous » Ag^{I} et Hg^{I} avec **82** induit la formation d'une conformation hélicoïdale (figure III.93). La coordination de l'argent augmente l'effet déjà présent sur la molécule libre et cet effet négatif permet de conclure à la formation d'une hélice- Δ . La faible valeur de l'ellipticité mesurée nous permet seulement de dire que nous avons un excès de cette forme. La coordination du mercure entraîne une inversion de l'effet

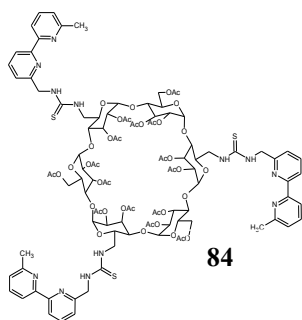
Cotton, dans ce cas nous pouvons donc avancer qu'une configuration inverse s'est établie, à savoir une hélice-A. L'intensité du signal peut raisonnablement laisser penser que nous sommes en présence, dans le cas du mercure, d'un seul type hélice. Le tableau III.7 présente les valeurs d'ellipticités mesurées pour les deux cations.

	λ (nm)	θ (millideg)	$[\theta]$ (deg.cm ² .dm ⁻¹)	$\Delta\varepsilon$ (deg.cm ² .dm ⁻¹)
AgNO ₃	299	2,45	4904	1,49
	334	-3,48	-6967	-2,11
HgCl	284	-6,86	-13717	-4,16

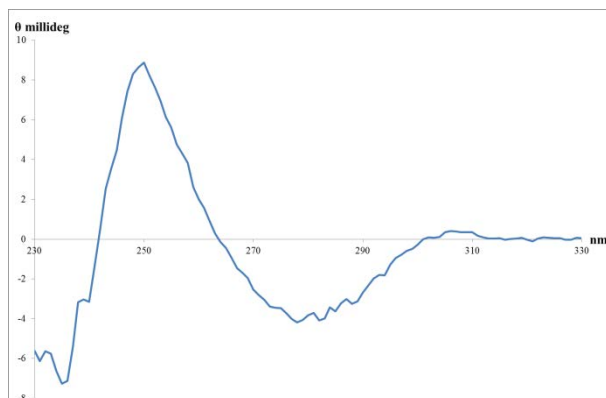
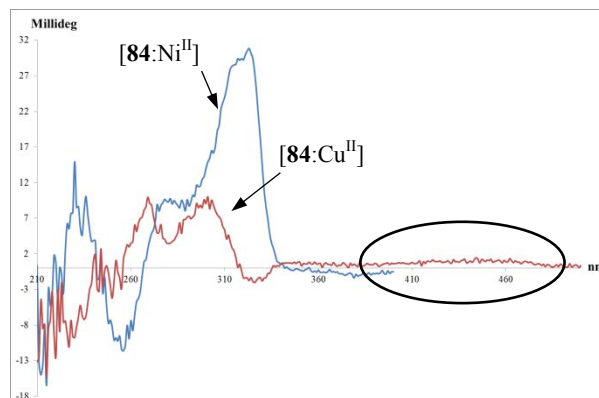
Tableau III.7 Valeurs d'ellipticité pour les complexes de **82**

La disparition des fonctions acétates a modifié le schéma général de formation des hélices. Dans le cas du tripode portant des unités bipyridine, cette modification entraîne la disparition de l'hélicité avec les métaux « frontières ». Dans le cas des métaux « mous », un changement de signe de l'effet Cotton est observé. Dans quelques cas il s'avère difficile de conclure définitivement sur le type d'hélice formée. Pour les tripodes substitués par des unités bithiazole, la disparition des fonctions acétates entraîne les mêmes effets. Ces résultats indiquent que les groupements acétates sont impliqués systématiquement dans la formation des structures hélicoïdales lors de la coordination avec les métaux « frontières ». Ils indiquent également que la présence des groupements hydroxyles primaires en lieu et place des groupements acétates, induit la formation d'hélicates uniquement lors de la coordination des métaux « mous ». Les tripodes substitués par des unités bipyrazine sont relativement insensibles à la désacétylation des alcools primaires. Cependant, leur particularité est de ne pas adopter de configuration hélicoïdale lors de la coordination avec les métaux « frontières ».

III.3 THIOUREIDO- α -CYCLODEXTRINES-ACETYLEES (84 à 87)

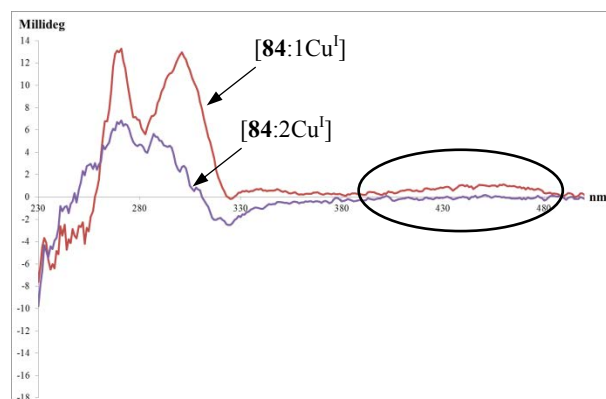
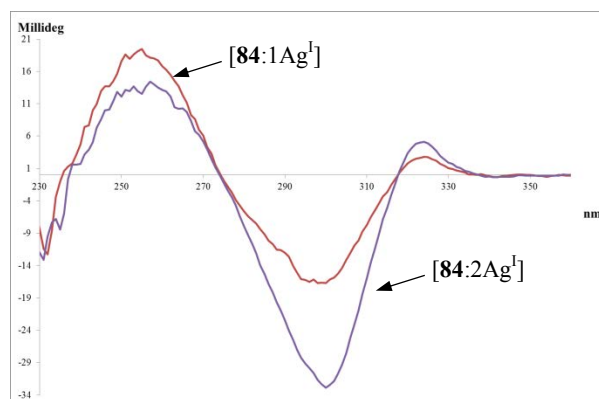


Le tripode **84** substitué par trois unités bipyridine reliées à la cyclodextrine par des fonctions thiourée, présente un important effet Cotton négatif à l'état libre (figure III.94) qui n'existe pas avec leurs homologues urées. L'effet exciton négatif observé n'est pas imputable aux unités bipyridine compte tenu de la longueur d'onde impliquée, 266 nm, ce qui suggère un rapprochement à courte distance dans l'espace des chromophores thiourée avec une disposition chirale.


 Figure III.94 Signal DC de **84**.

 Figure III.95 Signaux de DC des complexes de **84** avec le Ni^{II} (bleu) et le Cu^{II} (rouge).

Après addition d'un équivalent de Fe^{II} ou de Ru^{II} , aucune modification du signal de DC de **84** n'est observée, les complexations de ces deux métaux n'interviennent pas dans l'équilibre configurationnel de **84**. L'addition de Ni^{II} et de Cu^{II} à **84** illustrée par la figure III.95, montre deux évolutions différentes. Le signal de DC avec le Cu^{II} apparaît complexe à analyser : il est très probablement le résultat d'un mélange d'espèces chirales accompagné d'une réduction partielle in situ du Cu^{II} en Cu^{I} (faible augmentation du signal centré à 450 nm) non visible sur le titrage UV-Visible (remarquons que le complexe [1L:1M] de Cu^{I} figure III.96 possède pratiquement le même signal de DC).

Le cas du Ni^{II} est à un degré de complexité supérieur. En effet on peut remarquer dans le signal global complexe de DC, un effet Cotton positif intense centré à 310 nm. Cette relative complexité du signal est à rapprocher des résultats obtenus lors du titrage UV-Visible, qui montre nettement que l'on se trouve en présence d'un mélange de deux espèces mononucléaires $[2(\mathbf{84}):\text{Ni}^{\text{II}}]$ et $[\mathbf{84}:\text{Ni}^{\text{II}}]$ donc d'une superposition de signaux de DC auquel il est difficile d'attribuer une configuration absolue.


 Figure III.96 Signaux DC des complexes de **84** avec Cu^{I} .

 Figure III.97 Signaux de DC des complexes **84** avec Ag^{I} .

Le dosage de **84** par Cu^{I} , montre la formation successive de deux configurations différentes. La première configuration est observée pour un équivalent et la deuxième pour deux équivalents. Ce qui nous indique que les deux cations métalliques entraînent deux modifications successives. Il est à nouveau impossible de conclure à la présence d'une seule configuration, car les résultats obtenus en UV-Visible (voir diagramme de répartition des espèces Figure III.55) tendent à montrer que le signal de DC est le reflet de la présence d'au moins deux espèces chirales $[\mathbf{84}:\text{Cu}^{\text{I}}]$ et $[\mathbf{84}:2\text{Cu}^{\text{I}}]$.

Le signal du complexe $[\mathbf{84}:\text{Ag}^{\text{I}}]$ est complètement différent de celui rencontré pour le Cu^{I} . L'addition d' Ag^{I} à **84** (Figure III.97) montre un couplage exciton négatif, témoin de la coordination de Ag^{I} avec les chromophores thiourée pour un équivalent de métal ajouté. Ce premier complexe évolue vers la formation d'un complexe dinucléaire (cf Figure III.55 UV-Visible) par addition d'un second équivalent de métal, ce qui se traduit au niveau du signal de DC par l'apparition d'un second effet Cotton positif, impliquant la transition due aux unités bipyridine à 316 nm. Le signal global de DC est le résultat de l'addition des deux effets.

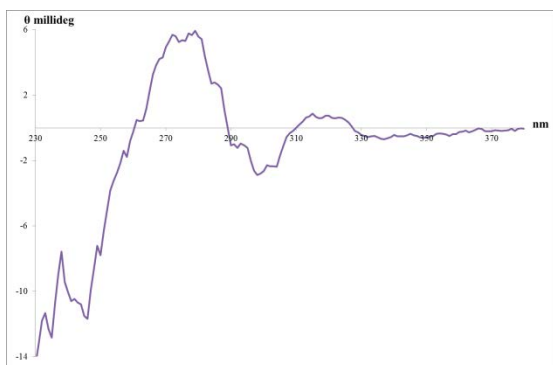


Figure III.98 Signal de DC de $[\mathbf{84}:2\text{Hg}^{\text{I}}]$.

L'addition de Hg^{I} (deux équivalents) à **84** montre le même signal de DC que celui rencontré pour Ag^{I} . Ceci est le résultat de l'addition de deux effets Cotton impliquant deux transitions thiourée + bipyridine.

Le tableau III.8 suivant regroupe les valeurs d'ellipticité mesuré pour les complexes précédents.

Tableau III.8 Valeurs d'ellipticité des complexes de **84**.

	λ (nm)	θ (millideg)	$[\theta]$ (deg.cm ² .dm ⁻¹)	$\Delta\epsilon$ (deg.cm ² .dm ⁻¹)
AgNO_3	256	15,12	30249	9,16
	299	-33,76	-67512	-20,47
HgCl_2	276	6,55	13104	3,97
CuPF_6	269	7,50	15006	4,55
NiCl_2	323	30,82	61638	18,69
CuCl_2	268	9,23	18462	5,60
	300	9,97	19946	6,05

Le tripode **86** est substitué par trois groupements bithiazole. L'examen des signaux de DC pourront être comparés avec ceux de **84** et **76**.

Le signal de DC de la cyclodextrine **86** libre, présenté figure III.99 suivante, montre à l'état libre un couplage exciton négatif comme **84**, ce qui indique une configuration similaire.

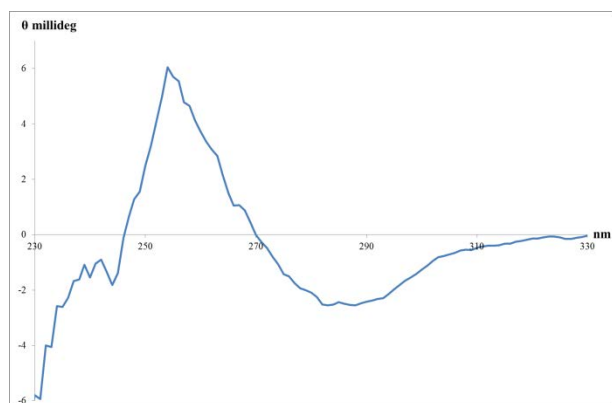


Figure III.99 Signal DC de **86** libre.

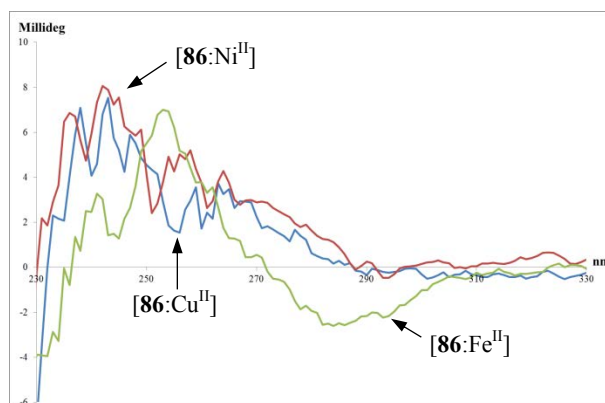
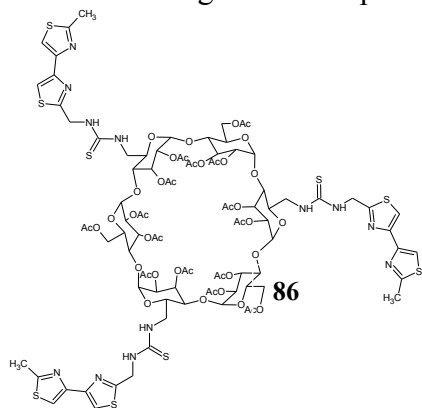


Figure III.100 Signaux de DC des complexes de **86** avec Cu^{II} (bleu), Ni^{II} (rouge), Fe^{II} (vert).



La figure III.100 présente les signaux de DC de **86** après addition d'un équivalent de Cu^{II} , Fe^{II} et Ni^{II} . Nous observons à nouveau que l'addition de Fe^{II} ne modifie pas le signal de DC de la molécule libre, ce résultat étant en parfait accord avec les résultats de l'UV-Visible qui montraient l'absence de complexe de coordination. Pour le Cu^{II} et Ni^{II} qui sont censés au contraire former des complexes avec **86** (Figure III.66) ils montrent des signaux de DC quasiment superposables, ce qui signifie que ces complexes adoptent une configuration similaire, à la différence près que les deux complexes possèdent des stœchiométries totalement différentes à savoir $[1\text{M}:1\text{L}]$ pour Cu^{II} et $[1\text{M}:2\text{L}]$ pour Ni^{II} . Il paraît aléatoire dans ces conditions de conclure sur une configuration absolue.

Comme dans le cas précédent nous avons remarqué une évolution du signal de DC décalé dans le temps avec le Ni^{II} . Le suivi cinétique du signal à 287 nm (figure III.101) présente la courbe expérimentale ainsi qu'une courbe de tendance de la forme $A(1-e^{-(t/K)})$. Nous en déduisons qu'il faut un peu moins de six minutes au complexe pour prendre sa configuration finale (cf **81** six minutes également). La valeur maximale d'ellipticité est d'environ de 3,40 millidegrés ce qui est peu par rapport à l'intensité obtenue avec **81**.

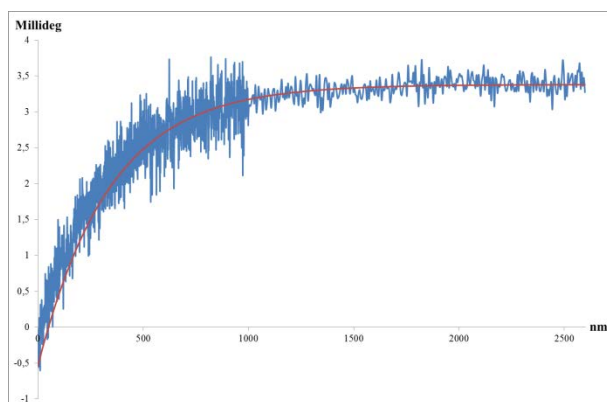
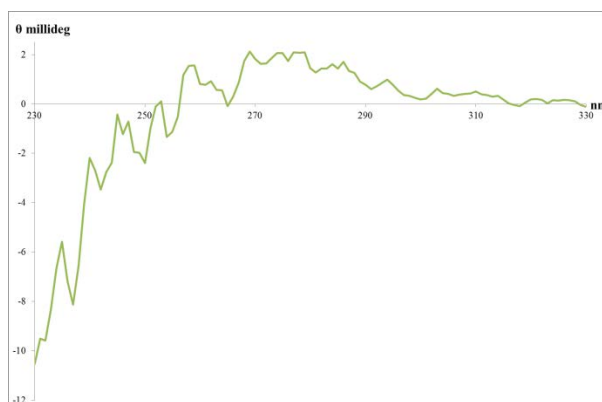
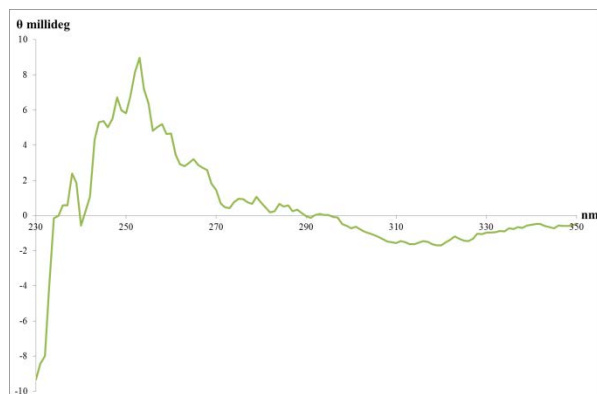
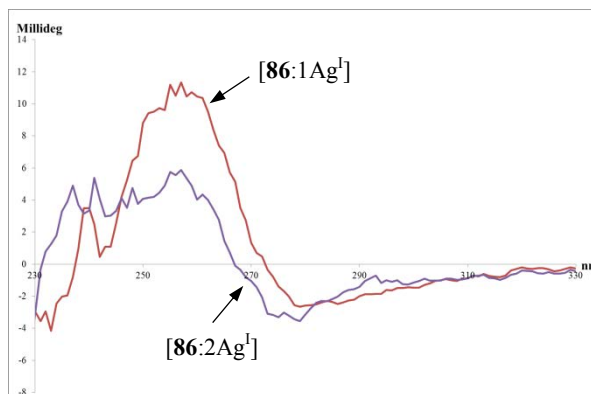


Figure III.101 Suivi cinétique de l'évolution du signal de DC à 287 nm.


 Figure III.102 Signal de DC de $[86:2Hg^I]$.

L'addition de Hg^I à **86** entraîne une modification du signal de DC faisant apparaître un faible effet Cotton positif. Cependant le signal obtenu reste inchangé au-delà de l'addition d'un équivalent de métal. Ceci indique que la configuration finale du complexe est atteinte, comme dans le cas précédent avec **84**, à savoir que celui-ci correspond (cf UV-Visible) au complexe dinucléaire dans lequel deux transitions sont impliquées et d'où il paraît aléatoire de conclure sur une configuration absolue. La même conclusion s'impose dans le cas de Cu^I (figure III.103).


 Figure III.103 Signal de DC de $[86:2Cu^I]$.

 Figure III.104 Signal de DC de $[86:2Ag^I]$.

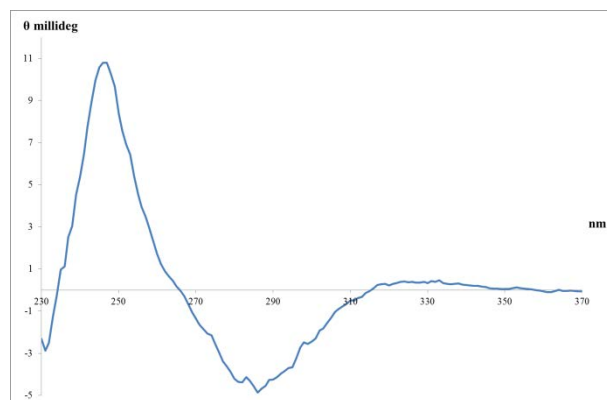
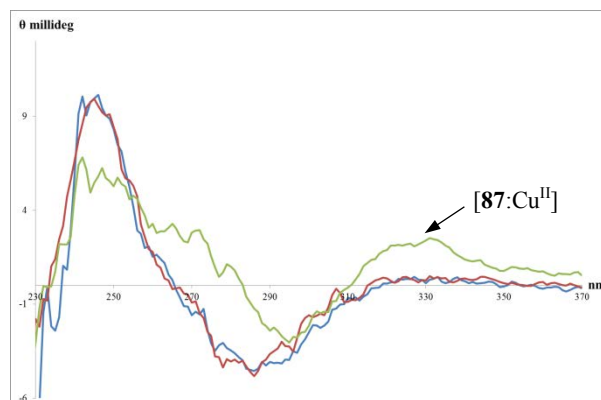
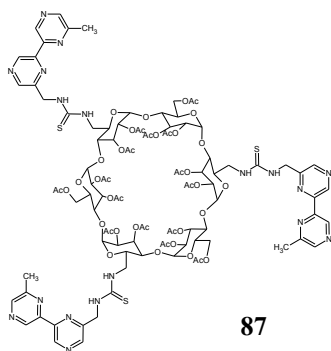
L'addition d' Ag^I à **86** donne des résultats très peu différents. Cette différence est due principalement au fait que les signaux obtenus après ajout d'un et de deux équivalents sont différents (figure III.104). Mais comme dans les deux cas précédents la valeur, de l'ellipticité obtenue est trop faible pour conclure.

Les valeurs des ellipticités mesurées pour tous ces complexes sont reportées dans le tableau III.9 suivant.

	λ (nm)	θ (millideg)	$[\theta]$ (deg.cm ² .dm ⁻¹)	$\Delta\epsilon$ (deg.cm ² .dm ⁻¹)
AgNO ₃	245	8,11	16220	4,92
HgCl	269	2,93	5867	1,78
CuPF ₆	247	9,08	18152	5,50
NiCl ₂	239	11,41	22820	6,92
CuCl ₂	241	8,61	17215	5,22

 Tableau III.9 Valeurs d'ellipticité pour les complexes obtenus avec **86**.

Maintenant il nous reste à regarder les résultats obtenus avec la cyclodextrine **87**. Le spectre de DC (figure III.105) montre un couplage exciton négatif, suggérant une seule configuration hélice - Δ .


 Figure III.105 Signal DC de **87**.

 Figure III.106 Signaux DC des complexes **87** avec le Fe^{II}(bleu), Ni^{II}(rouge), Cu^{II}(vert).


87

La figure III.106 représente les courbes de dichroïsme circulaire mesurées après l'addition de Fe^{II} à **87**, aucune modification du signal de DC n'est observée, ce qui confirme les observations en spectroscopie UV-Visible où **87** forme très difficilement un complexe de coordination avec le Fe^{II} même après addition d'un large excès de métal. Le cas du Ni^{II} est identique, mais en UV-Visible la formation d'un complexe mononucléaire avait été mise en évidence. La conclusion qui s'impose est que le complexe mononucléaire de Ni^{II} n'induit pas une configuration propre à sa coordination avec **87**. Le cas du Cu^{II} est plus complexe car ici une modification du signal traduit bien la coordination du cation à **87**. La configuration par contre ne peut être précisée car compte tenu des résultats en UV-Visible, nous sommes en présence d'un mélange de complexes et de molécule libre, il est impossible de donner un résultat dans ces conditions.

CHAPTIRE III : MESURES PHYSICO-CHIMIQUES

Pour les titrages de **87** par les métaux « mous » Hg^{I} , Cu^{I} et Ag^{I} (Figure III.107), le résultat est semblable à ceux obtenus avec **84** et **86**. Nous ne pouvons pas non plus conclure sur le type d'hélice formée car le signal est trop faible. De plus les résultats de l'UV-Visible montrent une situation où le signal est dû à un mélange de complexes de nucléarités différentes d'où une impossibilité pratique de déterminer une configuration absolue.

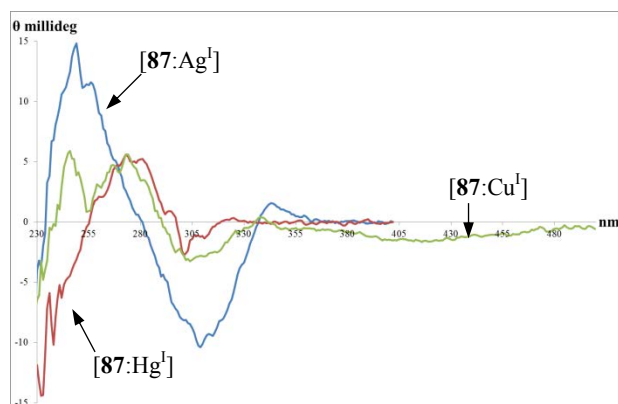


Figure III.107 Signaux DC des complexes **87** avec Hg^{I} (rouge), Ag^{I} (bleu), Cu^{I} (vert).

Les valeurs d'ellipticité maximale des complexes sont reportées dans le tableau III.10 suivant.

	λ (nm)	θ (millideg)	$[\theta]$ (deg.cm ² .dm ⁻¹)	$\Delta\epsilon$ (deg.cm ² .dm ⁻¹)
AgNO_3	308	-11,02	-22046	-6,68
HgCl	278	6,44	12870	3,90
CuPF_6	302	-3,55	-7096	-2,15
CuCl_2	294	-3,04	-6080	-1,84

Tableau III.10 Valeurs d'ellipticité des complexes de **87**.

Encore une fois nous avons remarqué que le Fe^{II} ne forme pas de complexes de coordination avec les tripodes tris-thiourée, comme leurs homologues tris-uréido. Concernant les autres métaux « frontières » la formation d'hélicate est inconstante selon les métaux, cependant d'une manière générale on remarquera la formation systématique décalée dans le temps des hélices chirales avec le Ni^{II} . La coordination des métaux « mous » entraîne toujours la formation d'hélices. La présence d'un métal « mou » au niveau des fonctions thiourée génère de la chiralité. L'ajout d'un second équivalent de métal peut entraîner dans certain cas une modification de la configuration adoptée par la molécule. C'est pourquoi nous pensons que le premier équivalent se coordine aux fonctions thiourée et que le second équivalent vient se coordonner alors aux groupements hétérocycliques.

III.4 CONCLUSION

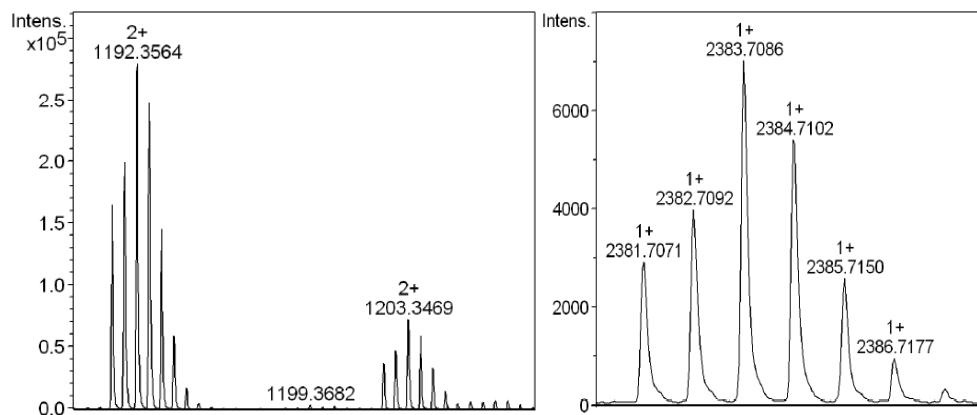
D'une manière générale, les cyclodextrines que nous avons synthétisées forment des complexes de coordination avec les métaux de transition, même si certaines différences apparaissent suivant le type de métal et la cyclodextrine mis en jeu. Le Fe^{II} par exemple forme des complexes uniquement avec les uréido-cyclodextrines acétylées portant des bras bipyridine. De même nous avons pu voir que les cyclodextrines portant les groupements bipyrazine ne conduisent pas à des hélices chirales avec les métaux « frontières ». Dans quelques rares cas, nous avons pu voir que les complexes ne prenaient qu'une seule configuration et nous avons aussi pu estimer la configuration de l'hélice formée (Δ ou Λ). A nouveau ici il est nécessaire d'avoir recours aux structures RX des complexes, ce qui nous permettra de connaître et (ou) de vérifier la configuration de ces complexes.

IV. SPECTROMÉTRIE DE MASSE

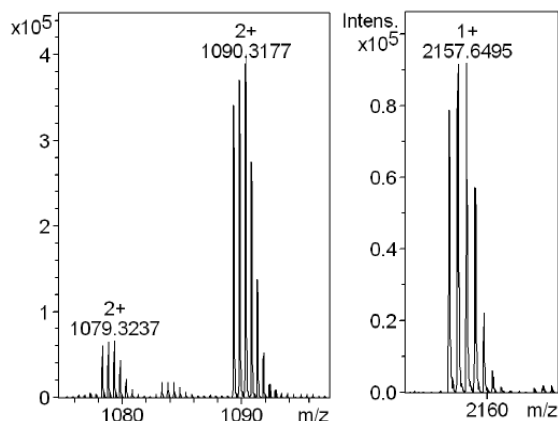
Nous avons synthétisé un certain nombre de complexes que nous avons ensuite analysés en spectrométrie de masse ESIMS haute résolution.

 IV.1 UREIDO- α -CYCLODEXTRINES-ACÉTYLÉES (**74** à **78**)

La spectrométrie de masse des complexes de **74** avec les métaux « mous » a donné les spectres suivants. Pour le complexe avec Ag^{I} les ions suivants sont détectés : $[\text{74}:\text{Ag}]^+$ ($m/z = 2383,7086$) ; $[\text{74}:\text{Ag}:\text{Na}]^{2+}$ ($m/z = 1203,3469$ u.m.a.) ; $[\text{74}:\text{Ag}:\text{H}]^{2+}$ ($m/z = 1192,3564$ u.m.a.). L'ion monochargé correspond au complexe mononucléaire d' Ag^{I} , confirme la formation du complexe mononucléaire $[\text{74}:\text{Ag}^{\text{I}}]$.


 Spectre III.1 Spectre du complexe $[\text{74}:\text{Ag}^{\text{I}}]$.

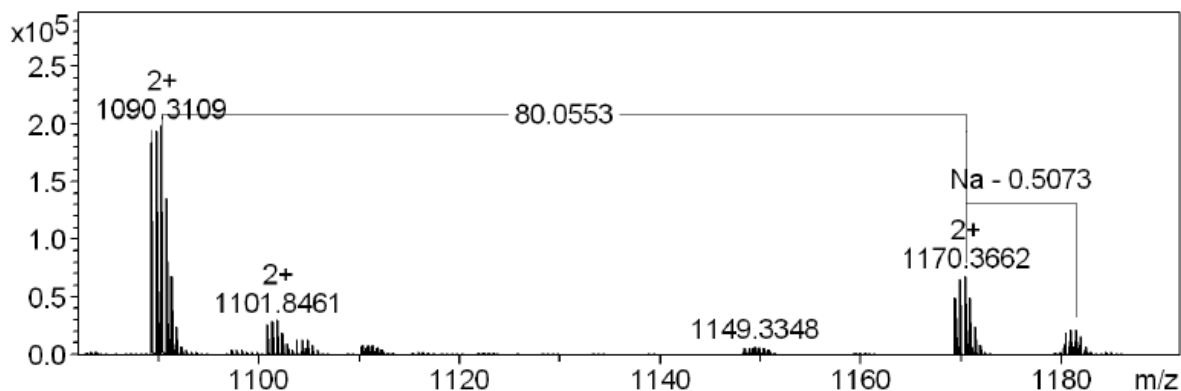
Pour le complexe avec Cu^{I} , les ions suivants sont détectés : $[\mathbf{74}\text{-bipyridine:Cu}]^+$ ($m/z = 2157.6495$) ; $[\mathbf{74}\text{-bipyridine:Cu:Na}]^{2+}$ ($m/z = 1090.3177$ u.m.a.) ; $[\mathbf{74}\text{-bipyridine:Cu:H}]^{2+}$ ($m/z = 1079.3237$ u.m.a). Les ions détectés mono- et dichargés ont tous perdu une unité bipyridine confirme que lors de l'addition de Cu^{I} à **74** nous avons formation une hélice « double brins ».



Spectre III.2 Spectre du complexe $[\mathbf{74}:\text{Cu}^{\text{I}}]$.

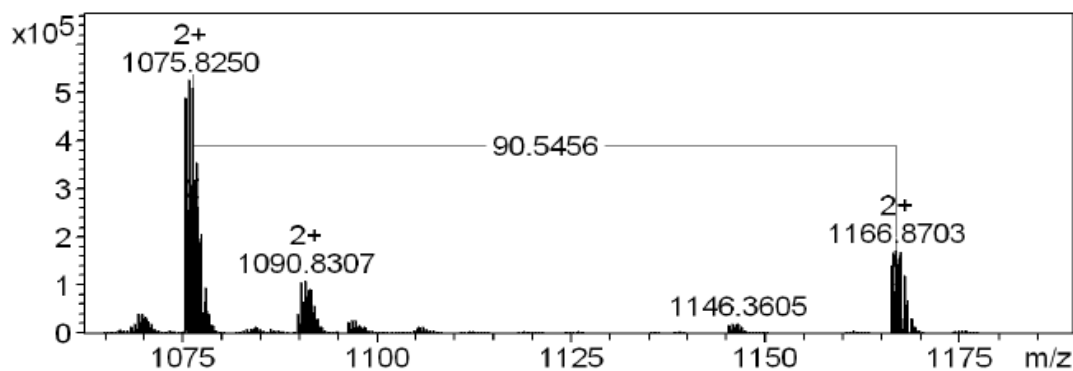
Pour le complexe avec Hg^{I} nous avons détecté uniquement les adduits sodium de **74**. Le complexe n'est pas assez stable pour être analysé en HRMS.

Lorsque nous avons effectué l'analyse du complexe de Cu^{II} , nous avons détecté les ions suivants : $[\mathbf{74}:\text{Cu:Na}]^{2+}$ ($m/z = 1180.85$ u.m.a.) ; $[\mathbf{74}:\text{Cu:H}]^{2+}$ ($m/z = 1170.362$ u.m.a.) ; $[\mathbf{74}\text{-bipyridine:Cu:Na}]^{2+}$ ($m/z = 1090.3109$ u.m.a.). L'ion $[\mathbf{74}:\text{Cu:Na}]^{2+}$ indique que toutes les unités bipyridine sont présentes sur la cyclodextrine, ceci indique que les trois unités hétérocycliques sont liés au cation et donc que nous avons formation d'une hélice « triple brins ». Par contre le rapport masse/charge indique que Cu^{II} subit une réduction en Cu^{I} lors de l'ionisation de l'échantillon.



Spectre III. 3 Spectre du complexe $[\mathbf{74}:\text{Cu}^{\text{II}}]$.

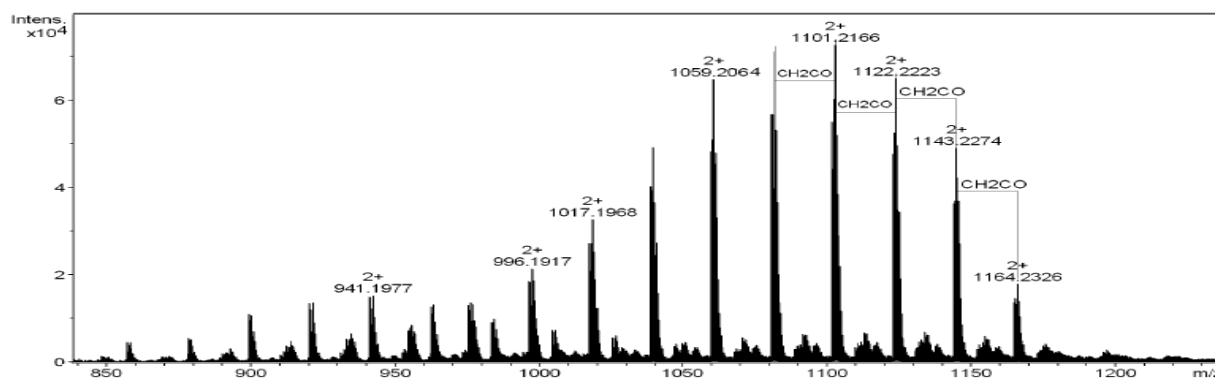
L'analyse du complexe de Ni^{II} par spectroscopie de masse nous a permis de détecter les ions suivants : $[\mathbf{74}:\text{Ni}]^{2+}$ ($m/z = 1166.8703$ u.m.a.) ; $[\mathbf{74}\text{-bipyridine}:\text{Ni}]^{2+}$ ($m/z = 1075.8250$ u.m.a.). L'ion dichargé $[\mathbf{74}:\text{Ni}]^{2+}$ correspond au complexe mononucléaire de Ni^{II} ayant trois unités bipyridine liés au Ni et donc que nous sommes en présence d'une triple hélice Λ de Ni^{II} , qui est aussi confirmée par la couleur verte du complexe.



Spectre III.4 Spectre du complexe $[\mathbf{74}:\text{Ni}^{\text{II}}]$.

Le tripode **75**, ne formant pas de complexe de coordination, n'a pas été analysé en masse. Après avoir préparé les complexes d' Ag^{I} et de Hg^{I} de **76**, nous avons détecté uniquement des adduits sodium donc l'absence des complexes correspondants. Ce résultat est en accord avec ceux du dichroïsme circulaire qui indiquaient l'absence de formation d'un complexe entre **76** et ces deux métaux.

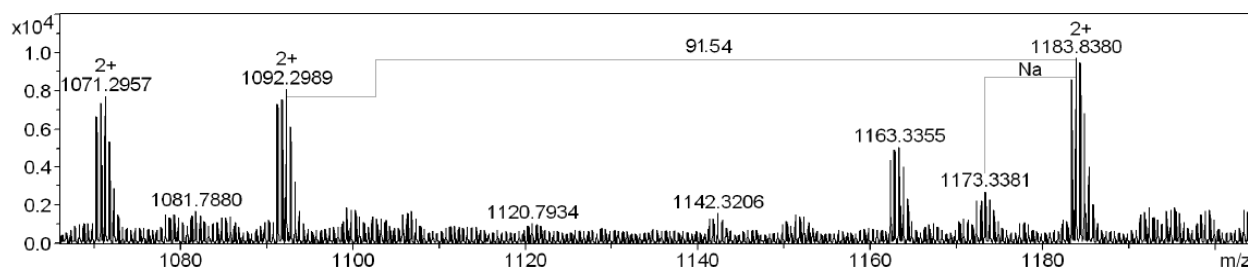
L'analyse du complexe de Ni^{II} par spectroscopie de masse nous permis de détecter l'ion $[\mathbf{76}\text{-OAc}:\text{Ni}]^{2+}$ ($m/z = 1164.2326$ u.m.a) montrant la perte d'un acétate lors de l'ionisation. Nous remarquons par ailleurs entre chaque pic, la perte d'un acétate supplémentaire. L'ion dichargé correspond au complexe mononucléaire de Ni^{II} avec trois unités bipyridine liée au nickel, indiquant aussi la formation d'une triple hélice de Ni^{II} .



Spectre III.5 Amas isotopiques du complexe $[\mathbf{76}:\text{Ni}^{\text{II}}]$.

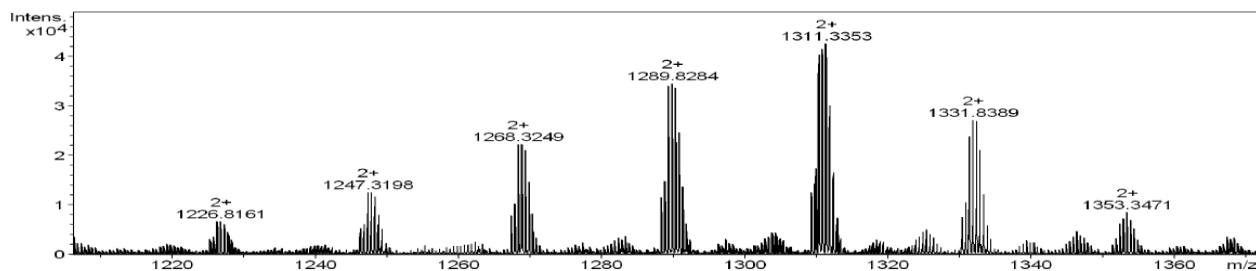
Seules les additions de Cu^{I} et Ag^{I} ayant montré en dichroïsme circulaire la formation de complexes avec **77**, nous avons effectué uniquement les analyses ESIMS correspondantes. L'ion moléculaire correspondant au complexe d' Ag^{I} n'est pas détecté (seuls les adduits du sodium de **77** sont détectés). Le complexe n'est d'évidence pas assez stable pour être détecté par ESIMS.

Dans le cas de Cu^{I} , nous avons détecté l'ion $[\text{77}:\text{Na}:\text{Cu}]^{2+}$ ($m/z = 1183.8380$ u.m.a.). L'ion détecté correspond au complexe mononucléaire de Cu^{I} . L'amas isotopique nous indique la présence de cuivre, et la présence de sodium permet d'expliquer la charge ainsi que la masse de l'ion. Ceci confirme la formation du complexe $[\text{77}:\text{Cu}^{\text{I}}]$ Nous observons comme dans le cas de **74** la perte par fragmentation d'une unité bithiazole $[\text{77-bithiazole}:\text{Cu}:\text{Na}]^{2+}$ ($m/z = 1092.2989$ u.m.a.).



Spectre III.6 Spectre du complexe $[\text{77}:\text{Cu}^{\text{I}}]$.

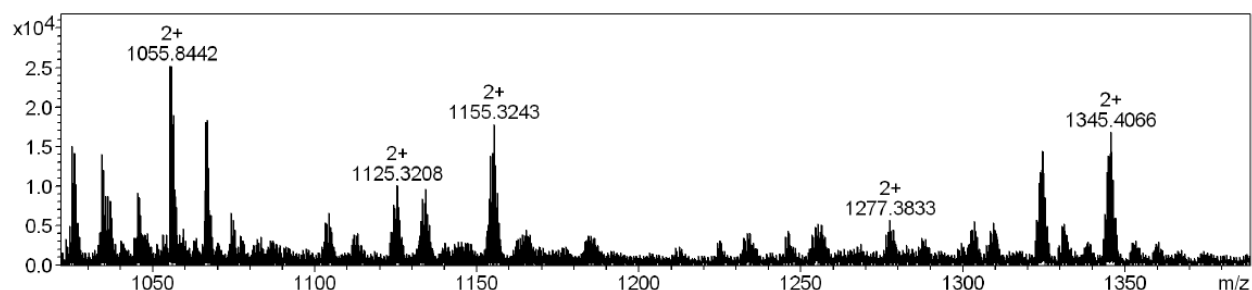
L'analyse ESIMS du complexe d' Ag^{I} de **78** (spectre III.7) nous a permis de détecter l'ion $[\text{78}:\text{2Ag}]^{2+}$ ($m/z = 1353.3471$ u.m.a.). Cet ion correspond au complexe dinucléaire d' Ag^{I} ayant perdu une unité diméthyl-6,6''-[oxobis(méthylène)]-bis[2,2'-bipyridine]. Nous pouvons constater ensuite la perte successive d'un NH-CO et de plusieurs acétates. La détection de cet ion confirme que seulement deux unités sont liées à Ag^{I} et donc que nous avons dans ce cas formation d'une double hélice.



Spectre III.7 Amas isotopiques du complexe $[\text{78}:\text{2Ag}^{\text{I}}]$.

Dans le cas du complexe de **78** avec le Hg^{I} nous avons détecté (spectre III.8) l'ion $[\text{78}:\text{2Hg}]^{2+}$ ($m/z = 1345.4066$ u.m.a.). Cet ion a perdu un fragment diméthyl-6,6''-

[oxobis(méthylène)]-bis[2,2'-bipyridine] et un fragment composé d'une unité bipyridine avec son lien oxo-méthylène. Nous avons aussi détecté un ion dichargé $[\mathbf{78}-(2(\text{bipy-O-bipy})+\text{bipyOCH}_2):2\text{Hg}]^{2+}$ ($m/z = 1155.3243$ u.m.a). L'ion moléculaire du complexe dinucléaire de Hg^{I} n'est pas détectable par ESIMS, conséquence de sa fragilité.



Spectre III.8 Spectre du complexe $[\mathbf{78}:2\text{Hg}^{\text{I}}]$.

Pour le complexe de Cu^{I} nous avons détecté deux ions très différents, le premier $[\mathbf{78}:2\text{Cu}]^{2+}$ ($m/z = 1308.3619$ u.m.a), correspondant au complexe dinucléaire détecté par ailleurs en UV-Visible et DC. Comme pour Ag^{I} , l'ion détecté est fragmenté et ne comprend que deux unités diméthyl-6,6''-[oxobis(méthylène)]-bis[2,2'-bipyridine] ce qui implique la formation d'une double hélice. Nous avons détecté aussi un autre ion $[\mathbf{78}:3\text{Cu}]^{3+}$ ($m/z = 1020.2750$ u.m.a.). La formation de cette entité trinucléaire n'est pas observée en solution. Notons de plus que cet ion possède les trois bras diméthyl-6,6''-[oxobis(méthylène)]-bis[2,2'-bipyridine] substituant la cyclodextrine. Compte tenu de la géométrie de coordination tétraédrique du Cu^{I} , chaque cation doit posséder deux unités bipyridine dans sa première sphère de coordination. Le schéma III.1 représente le possible repliement des bras sur eux-mêmes permettant d'expliquer une telle coordination. Cette espèce n'a pu être créée que lors de l'ionisation de l'échantillon.

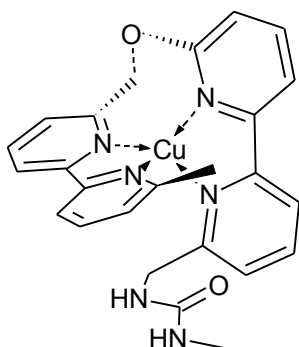
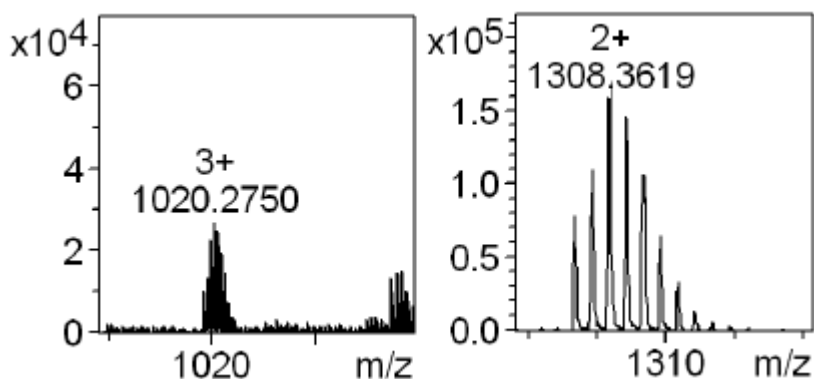


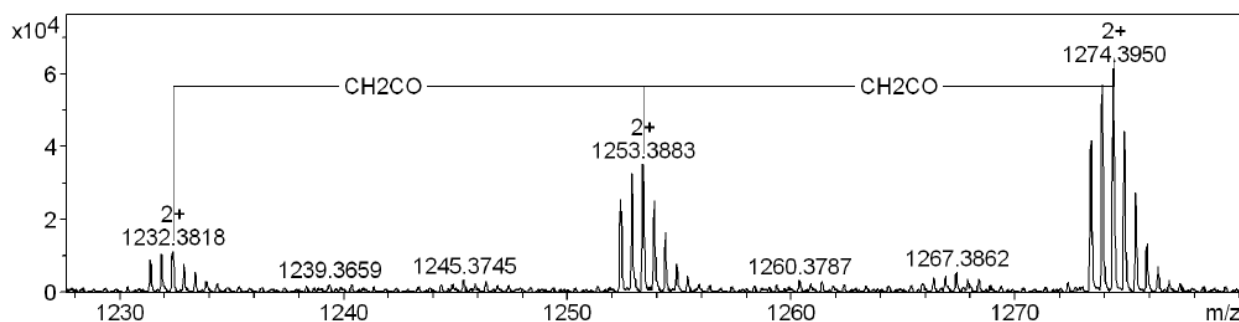
Schéma III.1 Illustration du repliement possible du bras podant.



Spectre III.9 Spectre du complexes $[\mathbf{78}:\text{Cu}^{\text{I}}]$.

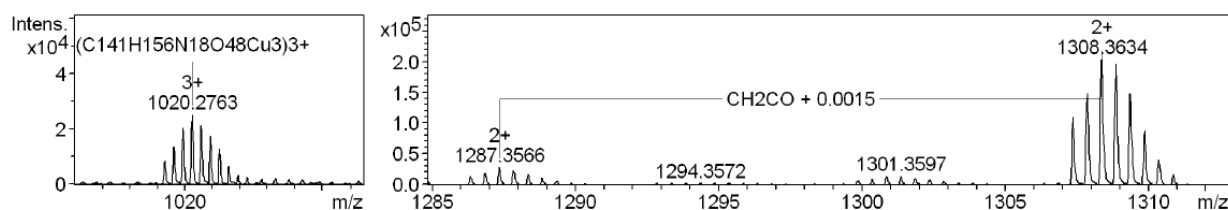
Regardons maintenant les résultats obtenus avec les métaux « frontières ». Dans le cas du Fe^{II} nous avons détecté uniquement des adduits sodium et nous supposons donc que nous n'avons pas obtenu de complexe $[\mathbf{78}:\text{Fe}^{\text{II}}]$.

Dans le cas du nickel nous détectons uniquement l'ion $[\mathbf{78}\text{-bipyObipy}:\text{Ni}]^{2+}$ ($m/z = 1274.3950$ u.m.a.) composé de deux unités diméthyl-6,6''-[oxobis(méthylène)]-bis[2,2'-bipyridine] coordonnées au cation. Cet ion est attribué au fragment principal du complexe mononucléaire de Ni^{II} .



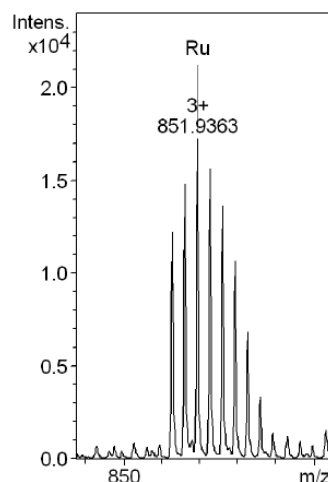
Spectre III.10 Spectre du complexe $[\mathbf{78}:\text{Ni}^{\text{II}}]$.

Lors de l'analyse du complexe de Cu^{II} , nous avons pu détecter uniquement des ions contenant du Cu^{I} , (voir **77** + Cu^{II}), réduction qui est générée lors de l'ionisation du complexe. L'obtention d'un complexe dinucléaire est confirmée par la présence de l'ion dichargé $m/z = 1274.3950$ u.m.a. Cependant de manière identique, l'ion trichargé ($m/z = 1020.2763$ u.m.a.) est aussi détecté, espèce qui comme Cu^{I} n'a pu être créée que lors de l'ionisation de l'échantillon.



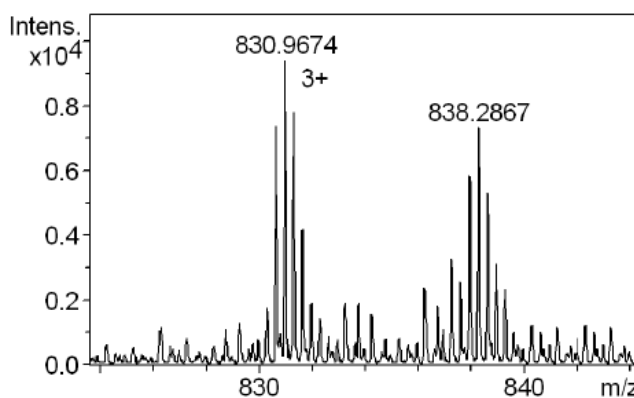
Spectre III.11 Spectre du complexe $[\mathbf{78}:\text{Cu}^{\text{II}}]$.

Nous allons maintenant nous intéresser aux complexes obtenus par coordination d'un cation « dur ». Lors de l'analyse du complexe de Ru^{III} avec **78**, nous avons détecté l'ion $[\mathbf{78}\text{-NHCONHbipyObipy}:\text{Ru}]^{3+}$ ($m/z = 851.9363$ u.m.a.). L'amas isotopique est caractéristique d'un ion contenant du Ru^{III} . La masse de l'ion détecté correspond au fragment du complexe mononucléaire de Ru^{III} .



Spectre III.12 Amas isotopique du complexe $[78:\text{Ru}^{\text{III}}]$.

Dans le cas du Fe^{III} , nous avons détecté un ion trichargé à $m/z = 830.9674$ u.m.a. ayant un amas isotopique caractéristique d'un ion contenant un cation Fe^{III} . Malheureusement nous n'avons pas réussi à déterminer précisément de quelle espèce il s'agissait.



Spectre III.13 Amas isotopiques du complexe $[78:\text{Fe}^{\text{III}}]$.

Ces deux analyses montrent que la cyclodextine forme des complexes mononucléaires avec Ru^{III} et Fe^{III} . Contrairement à ce qui a été observé sur les diagrammes de répartitions. Ceci indique que ces deux cations viennent se placer au niveau des fonctions urées comme nous l'avions prévu avec l'aide de la théorie HSAB.

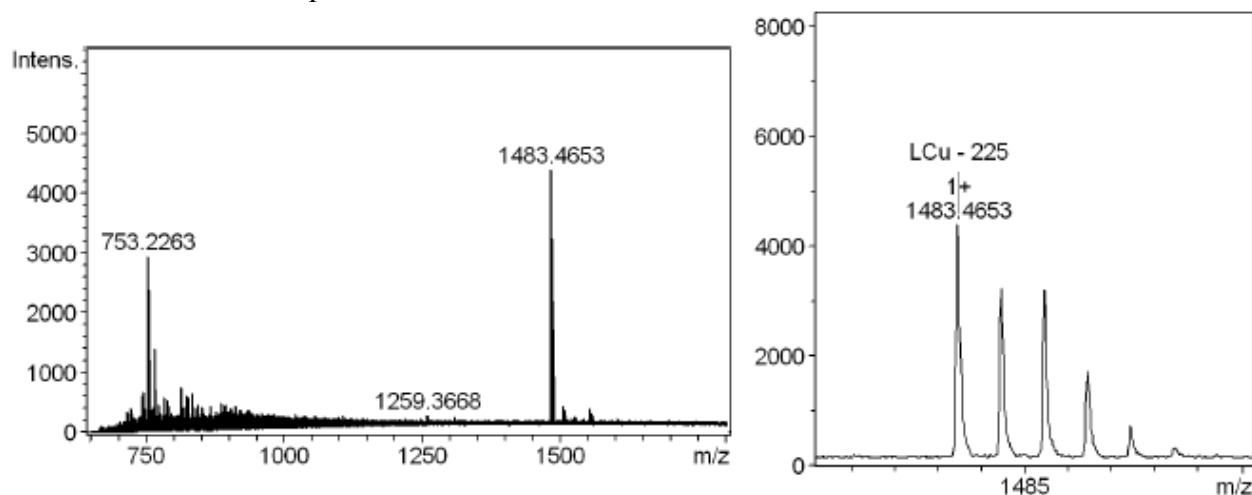
Conclusion :

L'analyse ESIMS des complexes, obtenus avec les uréido-cyclodextrines acétylées, a permis de mettre en évidence que le Fe^{II} ne forme pas de complexe de coordination. Nous n'avons pas détecté de complexe de mercure avec les tripodes portants des bis-hétérocycles et

nous avons supposé que ces complexes n'avaient pas résisté à l'ionisation par électrospray. D'une manière générale, nous avons confirmé la stœchiométrie des complexes, et nous avons pu dans certains cas estimer le nombre d'unités hétérocycliques présentes dans la sphère de coordination du métal. Pour les métaux « mous » deux unités sont coordonnées et ceci permet de confirmer que nous avons formation de doubles hélices, ce qui est en accord avec les résultats antérieurs de la littérature^{III.6}. Les métaux « frontières » forment d'après les résultats ESIMS et DC, des hélices triples brins en accord avec les résultats antérieurs de la littérature^{III.7}. Pour les métaux « durs » nous avons mis en évidence les complexes par ESIMS et en UV-Visible et l'absence de signal en dichroïsme circulaire nous incitant à dire que ces cations se place au niveau des fonctions urée.

IV.2 UREIDO- α -CYCLODEXTRINES-DESACETYLEES (79 à 82)

L'analyse ESIMS du complexe [79:Hg^I] donne uniquement des adduits sodium. Pour Cu^I nous avons détecté l'ion monochargé [79-bipyNHCO:Cu]⁺ ($m/z = 1483.4653$ u.m.a). La valeur de la masse du fragment correspond au complexe mononucléaire. Ce résultat est cohérent avec une coordination classique du Cu^I.



Spectre III.14 Spectre du complexe [79:Cu^I].

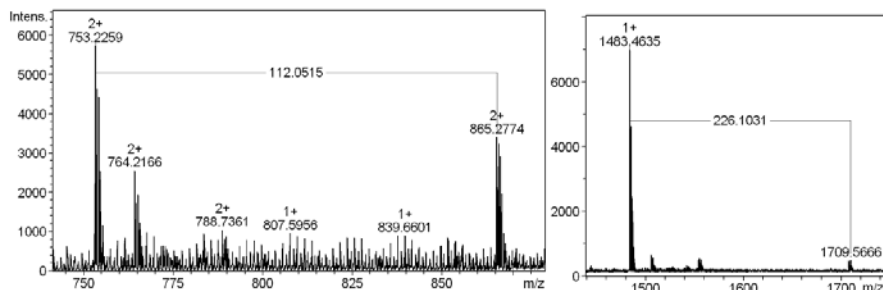
Dans le cas des métaux tels que le Ni^{II} et le Fe^{II}, nous avons observé les mêmes résultats que pour Hg^I, uniquement l'adduit sodium avec 79 est détecté. Dans le cas du Fe^{II} le spectre ESIMS confirme l'absence de formation du complexe. Pour Ni^{II}, seule une incompatibilité de la technique avec le complexe peut expliquer un résultat négatif.

Dans le cas de Cu^{II} comme pour les cas précédents nous avons détecté uniquement des ions contenant du Cu^I. Nous avons détecté, comme pour le cas de 74, l'ion [79:Cu]⁺ ($m/z =$

^{III.6} R. Krämer, J.-M. Lehn, A. Marquis-Rigault; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1993**, 90, 5394.

^{III.7} R. Krämer, J.-M. Lehn, A. Decian, J. Fischer; *Angew. Chem. Int; Ed. Engl.* **1993**, 32, 703.

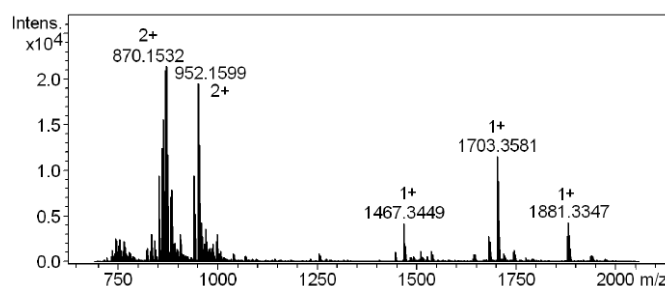
1709.5666 u.m.a) avec ses trois unités bipyridine . Un second ion $[79:\text{Cu}:\text{Na}]^{2+}$ ($m/z = 865.27$ u.m.a) correspondant à l'adduit sodium est aussi détecté. Cette analyse confirme la formation du complexe $[79:\text{Cu}^{\text{II}}]$.



Spectre III.15 Amas isotopiques du complexe $[79:\text{Cu}^{\text{II}}]$.

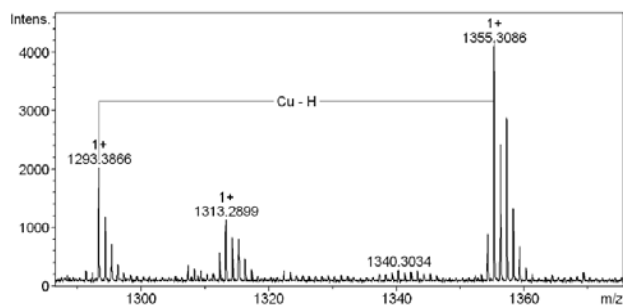
Nous allons maintenant regarder les résultats que nous avons obtenus avec $[81:\text{Ag}^{\text{I}}]$ portant trois unités bithiazole. Nous avons détecté une fois de plus uniquement des adduits sodium ou potassium. La formation du complexe mis en évidence par UV-Visible et DC suggère une dissociation du complexe lors de l'ionisation de l'échantillon.

Dans le cas de Hg^{I} nous avons détecté les ions suivants $[81-\text{H}:\text{Hg}]^+$ ($m/z = 1881.3347$ u.m.a.) ; $[81:\text{Hg}:\text{Na}]^{2+}$ ($m/z = 952.1599$ u.m.a.). Ces deux ions correspondent au complexe mononucléaire de Hg^{I} . Cette analyse met en évidence la formation d'une double hélice lors de la coordination de Hg^{I} par **81**.

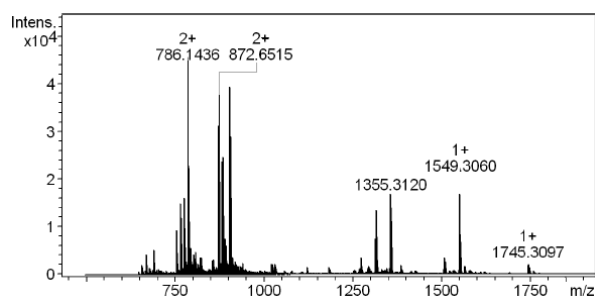


Spectre III.16 Spectre du complexe mononucléaire $[81:\text{Hg}^{\text{I}}]$.

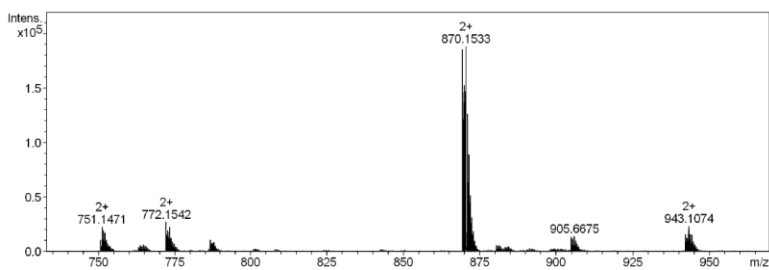
Dans le cas de Cu^{I} , nous avons détecté par spectrométrie de masse l'ion $[81-2\text{bithiazole}:\text{Cu}]^+$ ($m/z = 1355.3066$ u.m.a.) qui correspond à une espèce mononucléaire de Cu^{I} , mais la valeur de la masse nous informe que ce complexe a perdu deux unités bithiazole lors de l'ionisation. Il paraît improbable qu'un seul bithiazole suffise à complexer Cu^{I} tout en formant une hélice comme le montrent les résultats de l'UV-Visible et de DC. L'ion détecté est donc le fragment principal de la double hélice de Cu^{I} .


 Spectre III.17 Spectre du complexe $[81:Cu^I]$.

L'analyse du complexe de **81** avec le Cu^{II} par ESIMS nous a permis de détecter les ions suivants $[81:Cu]^+$ ($m/z = 1745.3097$ u.m.a.) ; $[81:Cu]^{2+}$ ($m/z = 872.6515$ u.m.a.). Comme dans les cas précédents, l'espèce monochargée correspond à un complexe mononucléaire de Cu^I , (réduction lors de l'ionisation), mais pour la première fois nous avons détecté un ion dichargé correspondant au complexe mononucléaire de Cu^{II} . La présence des trois unités bithiazole, nous indique que toutes les unités participent à la coordination du métal et donc qu'une triple hélice s'est formée lors de la coordination du Cu^{II} à **81**.


 Spectre III.26 Spectre du complexe $[81:Cu^{II}]$.

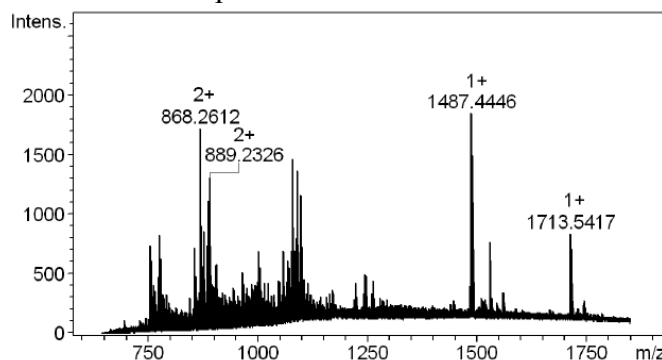
Dans le cas du Ni^{II} , nous avons pu détecter l'ion $[81:Ni]^{2+}$ ($m/z = 870.1533$ u.m.a.). La présence des trois unités bithiazole dans la composition de l'ion dichargé correspond à un complexe mononucléaire de Ni^{II} . Comme le spectre de dichroïsme circulaire l'indiquait, nous sommes bien en présence d'une triple hélice de Ni^{II} .


 Spectre III.19 ESIMS du complexe $[81:Ni^{II}]$

Les résultats ESIMS de **82** (substituée par trois unités bipyrazine) avec les métaux « mous » Ag^{I} et Hg^{I} n'ont donné que les adduits sodiques. La coordination de ces deux métaux observée en solution (UV-Visible et DC) montre que les complexes éventuels se sont dissociés lors de l'ionisation des échantillons.

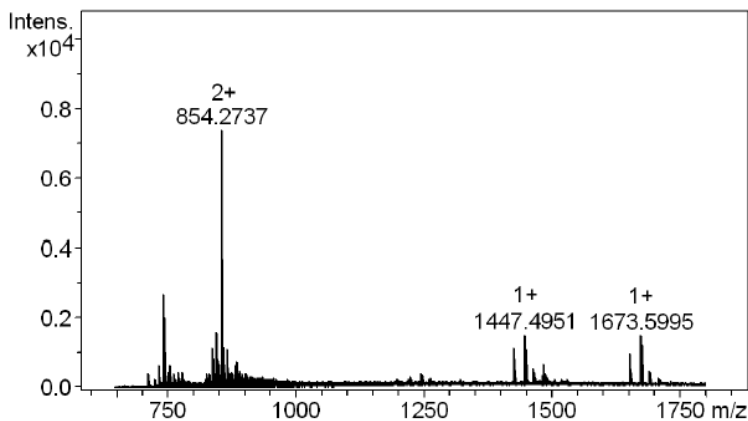
Dans le cas du Fe^{II} , nous avons observé le même type de résultats c'est-à-dire la détection uniquement des adduits sodium et potassium. A la vue des résultats précédents, nous pensons que le Fe^{II} ne forme pas de complexe de coordination avec **82**.

L'analyse ESIMS du complexe $[\mathbf{82} : \text{Cu}^{\text{II}}]$ fournit les ions suivants : $[\mathbf{82}:\text{Cu}]^+$ ($m/z = 1713.5417$ u.m.a.) ; $[\mathbf{82}:\text{Cu}:\text{Na}]^{2+}$ ($m/z = 868.2326$ u.m.a.) correspondant au complexe mononucléaire de Cu^{I} . Chose plus étrange, nous avons détecté l'ion $[\mathbf{82}:2\text{Cu}]^{2+}$ ($m/z = 889.2326$ u.m.a.) correspondant au complexe dinucléaire de Cu^{I} . La formation de cette dernière espèce avait été observée par spectroscopie UV-Visible et imputée à une auto-réduction catalytique partielle du Cu^{II} en Cu^{I} . Comme dans tous les cas précédents en ESIMS, nous avons uniquement détecté la formation de complexes de Cu^{I} lors de l'ionisation des échantillons. Dans la formule de tous ces ions, les trois unités bipyrazine sont conservées et donc participent à la coordination du Cu^{II} , démontrant la formation d'une triple hélice.



Spectre III.20 ESIMS du complexe $[\mathbf{82}:\text{Cu}^{\text{II}}]$.

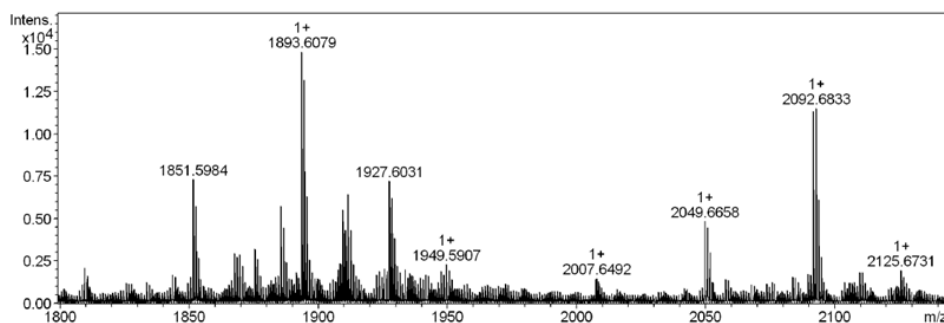
Lors de l'analyse des complexes de Ni^{II} nous avons détecté l'ion $[\mathbf{82}:\text{Ni}]^{2+}$ ($m/z = 854.2737$ u.m.a.). Cet ion dichargé correspond au complexe mononucléaire de Ni^{II} ayant conservé les trois unités bipyrazine. Ceci confirme la coordination du Ni^{II} avec les trois unités bipyrazine et donc la formation d'une triple hélice.


 Spectre III.21 ESIMS du complexe [82:Ni^{II}].

En conclusion, les tris-uréido-cyclodextrines désacétylées ne forment pas de complexes de coordination avec le Fe^{II}. Dans de nombreux cas nous n'avons pas mis en évidence l'existence des complexes et ceci peut être imputé au déplacement du cation par le sodium lors de l'ionisation. Une confirmation pourrait être obtenue par l'enregistrement des spectres en MALDI en lieu et place de la technique ESI. Excepté pour le complexe [81:Cu^I], nous n'avons observé que les complexes détectés avaient conservé leurs trois unités hétérocycliques, confirmant la formation de triples hélices pour les autres molécules.

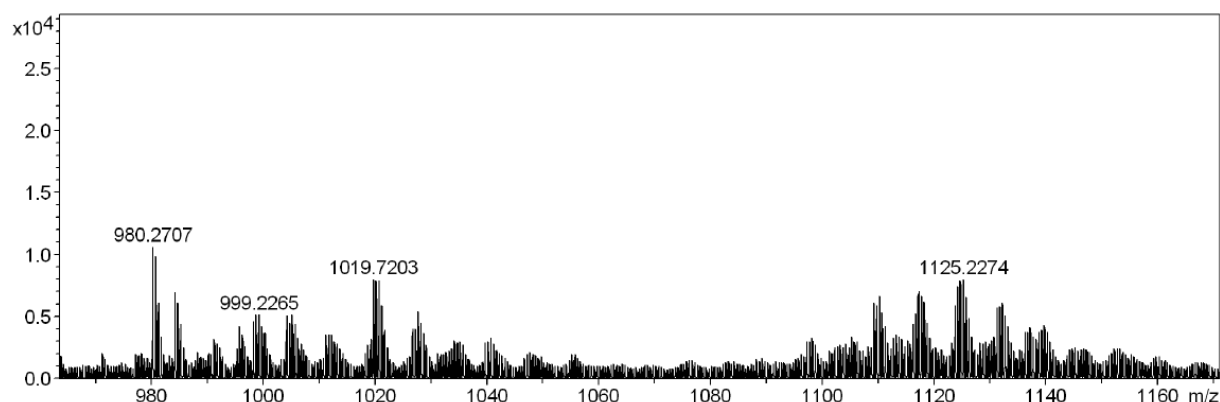
IV.3 THIOUREIDO- α -CYCLODEXTRINES-ACETYLEES (84 à 87)

L'analyse ESIMS du complexe d'Ag^I nous a permis de détecter un ion fragment [84-2(bipyridine-NHCS):Ag]⁺ (m/z = 1949.5907 u.m.a.) correspondant à un complexe mononucléaire d'Ag^I. Cette analyse indique que le complexes di-nucléaires n'est pas assez stable pour être analysé avec cette méthode.


 Spectre III.22 Spectre du complexe [84:Ag^I].

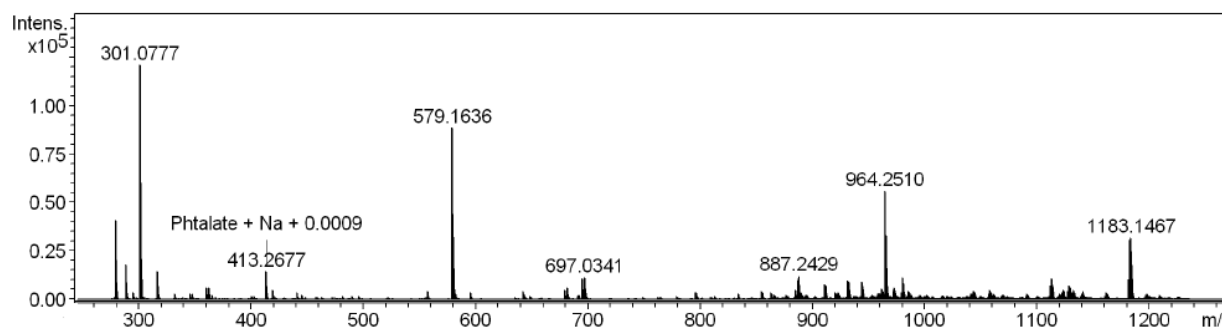
Pour les autres métaux Cu^I, Hg^I nous n'avons pas détecté d'ions correspondant aux complexes attendus. Une dissociation lors de l'ionisation peut expliquer ces résultats négatifs.

Nous allons maintenant regarder les résultats que nous avons obtenus avec **86** portant trois unités bithiazole. Dans le cas du Hg^{I} comme dans le cas précédent nous n'avons pas détecté de complexe. L'analyse ESIMS de **86** avec le Cu^{I} permet de détecter les ions $[\mathbf{86}\text{-bithiazol-OAC:Cu}]$ ($m/z = 1225.2274$ u.m.a.) ; $[\mathbf{86}\text{-2(bithiazol)-NHCS:2Cu}]$ ($m/z = 1019.7203$ u.m.a.). Ces résultats nous indiquent que seulement deux unités hétérocycliques participent à la coordination du cation et qu'un second cation est coordonné aux thiourées. Le complexe ayant un signal de dichroïsme circulaire interprétable, nous pensons que le complexe adopte la configuration en double hélice normalement attendue.



Spectre III.23 ESIMS du complexe $[\mathbf{86}:\text{Cu}^{\text{I}}]$.

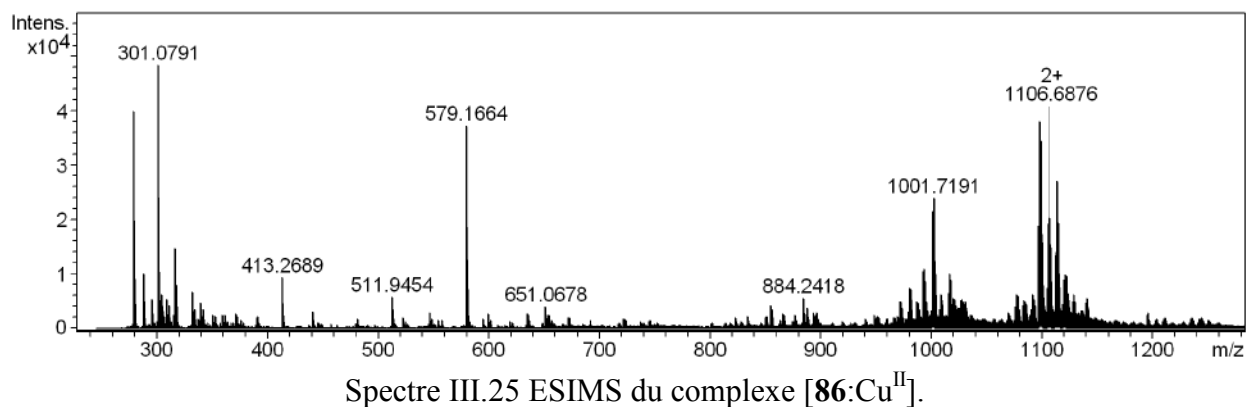
Dans le cas de Ag^{I} , nous observons approximativement les mêmes résultats, c'est-à-dire que nous avons détecté l'ion $[\mathbf{86}\text{-bithiazole:2Ag}]$ ($m/z = 1183.1467$ u.m.a.). Le spectre de dichroïsme circulaire nous a montré la présence d'une configuration hélicoïdale, le résultat ESIMS confirme une structure en double hélice comme pour le complexe de Cu^{I} .



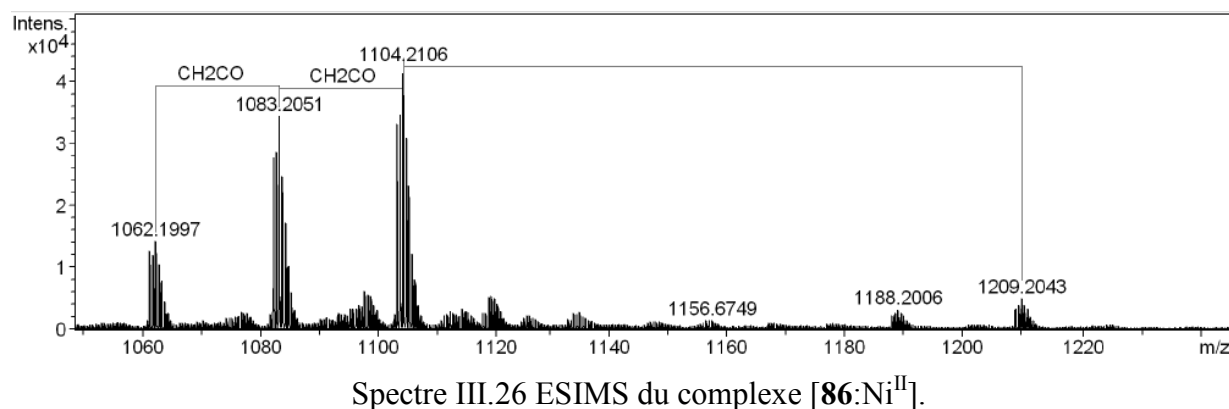
Spectre III.24 ESIMS du complexe $[\mathbf{86}:2\text{Ag}^{\text{I}}]$.

Dans le cas de Fe^{II} nous avons détecté uniquement des adduits sodium, ce qui nous montre que Fe^{II} ne forme pas de complexe de coordination avec **86**. L'analyse ESIMS du complexe de $[\mathbf{86}:\text{Cu}^{\text{II}}]$ nous a permis de détecter l'ion $[\mathbf{86}\text{-bithiazol:Cu}]^{2+}$ ($m/z = 1106.6876$ u.m.a.).

u.m.a). Nous en déduisons que seulement deux des trois unités bithiazole sont coordonnées au centre métallique.

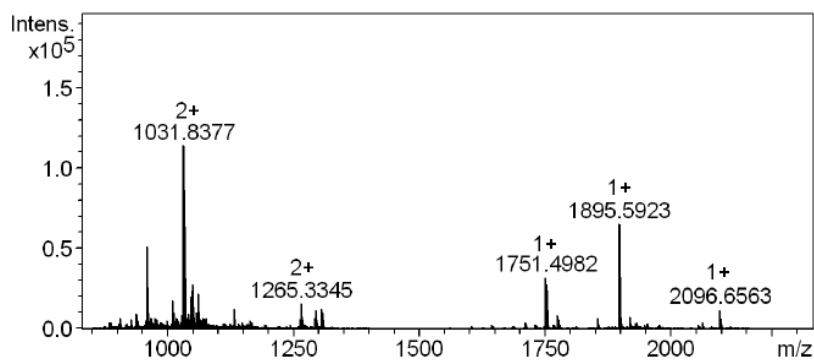


Dans le cas du Ni^{II} nous avons détecté les ions suivants : $[86:Ni]$ ($m/z = 1209.2043$ u.m.a.) ; $[86\text{-bithiazol:Ni}]$ ($m/z = 1104.2106$ u.m.a.). En rapprochant ce résultat du dichroïsme circulaire, nous pouvons dire que le complexe $[86:Ni]^{2+}$ adopte une configuration en triple hélice.

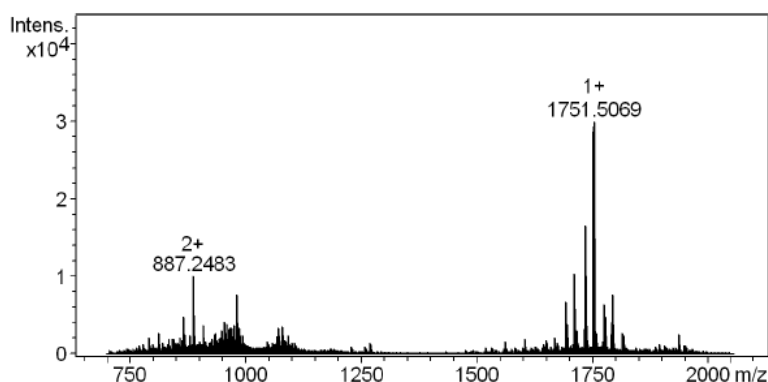


Analysons maintenant les derniers résultats que nous avons obtenus avec **87** portant trois unités bipyrazine. Lors de l'analyse du complexe de **87** avec Cu^I et Ag^I , nous avons détecté uniquement les adduits sodium et potassium. Ces résultats montrent que les complexes $[87 : Cu^I]$ et $[84 : Ag^I]$ sont instables dans les conditions de la ESIMS.

Pour Hg^I nous avons détecté en spectrométrie de masse l'ion $[87:2Hg\text{-(bipyrazineNH)}]^{2+}$ ($m/z = 1265.3345$ u.m.a.). Les ions monochargés de masse supérieure correspondent aux adduits sodium et potassium. Comme pour le cas de **84**, un des ions Hg^I est coordonné aux fonctions thiourée et le second, à deux unités bipyrazine. Ce résultat est cohérent avec la formation d'une configuration en double hélice.


 Spectre III.27 ESIMS du complexe [87:2Hg^I].

Avec les métaux "frontières", le complexe de Cu^{II} donne les ions suivants : [87-(3bipyridine + NHCSNH + NH):Cu]⁺ (m/z = 1751.5069 u.m.a.) ; [87-(3bipyridine + NHCSNH + NH:Na:Cu)]²⁺ (m/z = 887.2483 u.m.a.). Ce résultat ne nous permet pas malheureusement de conclure sur le nombre d'unités hétérocycliques dans la sphère de coordination du Cu^{II}.


 Spectre III.28 ESIMS du complexe [87:Cu^{II}].

Dans le cas du Fe^{II} et Ni^{II} nous avons détecté uniquement des adduits sodium. Dans le cas de Ni^{II}, l'UV-Visible ayant montré la formation du complexe, une dissociation au moment de l'ionisation de l'échantillon permet d'expliquer ce résultat. Dans le cas du Fe^{II}, les résultats obtenus avec les autres cyclodextrines et les méthodes spectroscopiques nous permettent de dire que Fe^{II} ne forme pas de complexe de coordination avec **87**.

Peu de complexes ont pu être observés par ESIMS avec les tripodes portant des fonctions thiourée. Nous avons par contre observé la quasi-totalité des complexes obtenus avec **86** portant des unités bithiazole. Cette différence par rapport aux tripodes ayant des fonctions urée est sans doute due à une plus grande instabilité d'un certain nombre de ces complexes vis-à-vis du mode d'ionisation.

IV.4 CONCLUSION SUR L'UTILISATION DE LA SPECTROMETRIE DE MASSE ESIMS

Au cours de cette étude des complexes de cyclodextrine avec les métaux de transition par spectrométrie de masse, nous avons pu mettre en évidence différents résultats. les plus importants sont les suivants : -i : une confirmation de la stœchiométrie des complexes dans la majeure partie des cas. Cette stœchiométrie est de type 1:1 pour les complexes **74** à **77** et **79** à **82**, les complexes de **84** à **87** (pour les métaux « frontières ») et les complexes de **78** (métaux « durs ») -ii : dans le cas de **78**, nous avons bien observé la formation de complexes dinucléaires avec les métaux « mous » et « frontières », de même pour les complexes de métaux « mous » avec les thiouréido-cyclodextrines **84** à **87**. Ce dernier résultat est sans doute le plus intéressant car il a permis de déterminer le nombre d'unités hétérocycliques présentes dans la sphère de coordination du cation. Une autre méthode d'analyse en masse telle que le MALDI pourrait être envisagée comme une alternative dans les cas d'échec rencontrés en ESIMS.

V. CONCLUSION

Nous avons vu dans ce chapitre l'utilisation de trois techniques d'analyse. Ces trois techniques ont été nécessaires pour apporter des informations complémentaires sur la structure des complexes de coordination de nos tripodes cyclodextrine avec les métaux de transition. La spectroscopie UV-Visible a permis d'identifier la formation ou non de complexes de coordination et surtout de déterminer la stœchiométrie des complexes ainsi que leurs constantes d'association.

Les mesures de dichroïsme circulaire effectuées en second, nous ont permis de mettre en évidence une particularité des tripodes qui induisent la formation d'hélices chirales lors du processus de coordination avec les centres métalliques. Dans quelques cas, sur la base de travaux antérieurs de la littérature, nous avons pu déterminer la configuration de l'hélice formée au cours du processus de coordination avec le métal.

La spectrométrie de masse ESIMS nous a permis de confirmer l'existence réelle des complexes ainsi que leurs stœchiométries. Le croisement des résultats de spectrométrie de masse et des autres techniques a dans quelques cas permis de définir également le type d'hélice formé.

CONCLUSION

CONCLUSION GENRALE

Au cours de ce travail, nous avons synthétisé de nouveaux tripodes cyclodextrines tris-substituées en position 6,6' sur l'hétérocycle, possédant deux ou trois sites de coordination. Nous avons alors effectué l'étude de leurs propriétés de coordination avec différents métaux classés sur l'échelle d'acidité/basicité HSAB, à l'aide de différentes techniques spectroscopiques.

La partie synthèse présente la préparation et la caractérisation de treize nouveaux podants cyclodextrines. La face primaire de la cyclodextrine est fonctionnalisée par des bras uréido- et thiouréido-bipyridine, -bipyrazine, -bipyrimidine, -bithiazole, et -bis-bipyridine sur les positions A,C,E, les positions B,D,F portant quant à elles soit des groupes acétates soit des groupements hydroxyles.

Concernant la fonctionnalisation des unités bis-hétérocycliques, nous avons étudié une nouvelle famille de réactifs (les tétrahalogénoglycoluriles ou THDGU) pour l'halogénéation radicalaire des alkyls-aromatiques et alkyls-hétéroaromatiques. Le plan d'expériences mené sur la réaction d'halogénéation en phase hétérogène a permis de définir les facteurs principaux influençant de manière significative le rendement réactionnel, à savoir : la température, le volume de solvant, la durée de réaction et la stœchiométrie. Une étude englobant cristallographie, calculs de densité (DFT) et spectroscopie en solution (UV-Visible, RMN) a permis de montrer partiellement un mécanisme d'halogénéation original passant par la formation d'une association supramoléculaire entre le substrat et le TCDGU. Enfin, la sélectivité de fonctionnalisation par ce type de réactifs d'unités bis-hétérocycliques π -déficients, a été confirmée.

L'étude de la complexation des métaux par spectroscopie nous a permis de démontrer que nos cyclodextrines coordinent, comme prévus par la théorie HSAB, un certain nombre de cations. Nous avons pu tirer de cette étude des propriétés particulières à savoir : *i*- une sélectivité de coordination conservée entre les métaux « mous » et « durs » par rapport aux sites de même qualité sur le ligand (urée, thiourée et azotés hétérocycliques) ; *ii*- la caractérisation en solution des complexes de coordination à savoir stœchiométries et constantes d'association ; *iii*- une sélectivité additionnelle incluant la taille du cation. Ce résultat inexistant sur les séries 5,5' précédentes est dû à l'encombrement stérique plus important des unités hétérocycliques substituées en 6,6' autour du cation. L'étude par dichroïsme circulaire a mis en évidence, pour la première fois, la formation spontanée d'hélices métallosupramoléculaires chirales, induites par le simple changement de la position de substitution sur les unités hétérocycliques. Lors de la complexation du Cu^{II} , il a été noté une surprenante activité auto-catalytique de réduction spontanée du Cu^{II} en Cu^{I} ; ce résultat inattendu mériterait que l'on s'y intéresse dans le futur. Enfin, en fonction de la géométrie de coordination des métaux, il a été mis en évidence la formation différenciée de triples hélices (e.g. Ni^{II} et Cu^{II}) et de double hélices (Cu^{I} , Ag^{I}). Dans un certain nombre de cas, il a été relevé une haute sélectivité vis-à-vis de certains cations qui font

CONCLUSION GENRALE

envisager une suite logique sur l'utilisation potentielle de ces ligands dans la captation ou l'élimination sélective de métaux.

Pour conclure, une première étude en masse par ESIMS de quelques complexes synthétisés spécifiquement sur la base des résultats obtenus préalablement en solution, nous a permis de confirmer leur existence et leur type de complexe ; notamment dans le cas du Ni^{II} . Nous avons pu confirmer la formation de triples hélices métallo-supramoléculaires chirales.

PARTIE EXPERIMENTALE

I. PARTIE GÉNÉRALE

Les solvants et les réactifs utilisés sont de source commerciale et fournis par les sociétés Sigma-Aldrich, Acros, Alfa Aesar et Lancaster. Les réactifs sont utilisés directement sans purification particulière. Les solvants de type technique ont été distillés avant utilisation, les solvants de type réactifs ont été utilisés directement. Le THF pour les réactions de Williamson a été fraîchement distillé sur machine à solvant puis stocké directement sur du sodium filé. Les unités moléculaires bpy^{III.1}, bpz^{III.5}, bpm^{III.2, III.3}, btz44^{III.4} ont été préparées suivant les protocoles expérimentaux de la littérature.

Purification par chromatographie : les purifications par chromatographie ont été réalisées sur silicagel (Merck 60 silica, 0,04-0,063 mm) ou sur alumine (Merck 90 aluminium oxide, activity II-III, 0,063-0,200 mm). Les CCM ont été réalisées sur des plaques de silice (Merck, silica gel 60 F254) ou l'alumine (Merck, 60 F254).

Résonance magnétique nucléaire : les spectres RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker DRX 400. Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en ppm par rapport au signal du solvant non deutéré pris comme référence interne (spectre ¹H : CDCl₃ : 7,28 ppm ; DMSO-d₆ : 2,5 ppm ; spectre ¹³C : CDCl₃ : 77,0 ppm ; DMSO-d₆ : 40,45 ppm).

Spectrophotométrie UV-Visible : les spectres UV-Visible ont été enregistrés sur un spectromètre UvmC2 Safas.

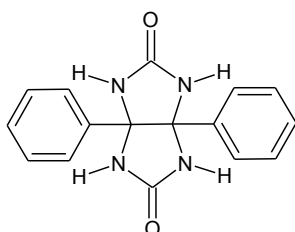
Spectrométrie de masse : les spectres de masse électrospray (SMIES) ont été obtenus avec un spectromètre Brucker MicroTOF ou un spectromètre Shimadzu QP2010 par Mme S. Adach et M. F. Dupire du service commun de spectrométrie de masse de l'UHP de Nancy 1.

Analyse élémentaire : Les analyses élémentaires ont été obtenues avec un analyseur Perkin Elmer 240C CHN-O-S par Mme S. Adach du service d'analyse élémentaire de l'UMR 7565.

Analyse cristallographique : Les structures cristallographiques ont été résolues en collaboration avec les Laboratoires de Physique Pharmaceutique UMR CNRS 8612, Université Paris Sud 11 ; Structures, Propriétés et Modélisation des Solides (SPMS) UMR CNRS 8580.

II. MODES OPERATOIRES DE SYNTHÈSE DES REACTIFS ET DES LIGANDS

3,6-diphényl glycolurile 41 : Un mélange de benzile (52,6 g ; 0,25 mole), d'urée (15,0 g ; 0,25 mole) et d'HCl concentré (12,5 mL) dans l'éthanol 95° (500 mL) est chauffé à reflux pendant 9 heures. L'urée (15 g ; 0,25 mole) est ajoutée toutes les 3 heures jusqu'à une quantité de 60 g. Ensuite, de l'éthanol à 95° (500 mL) et de l'HCl concentré (12,5 mL) sont ajoutés au mélange



qui est chauffé à reflux pendant 8 heures. Après refroidissement, le mélange est filtré sur verre fritté. Le résidu est lavé à l'éthanol puis au diéthyloxy.

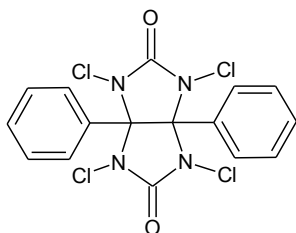
Aspect : poudre blanche

Rendement : quantitatif

Formule brute : $C_{16}H_{14}N_4O_2$

Masse moléculaire : 294,31 g/mol

1,3,4,6-Tétrachloro-3 α ,6 α -diphényl-glycoluril 40 : Un mélange de 3,6-diphényl-glycoluril (30,0 g ; 0,1 mole), de CH_3COONa (37,6 g ; 0,46 mole), et de 500 mL d'eau



est chauffé à 55°C. 30 g de gaz Cl_2 est bullé dans le mélange pendant 6 heures. Le mélange est ensuite agité à la même température pendant une nuit supplémentaire. Le mélange est alors filtré sur verre fritté N°3, le résidu solide est repris par du CH_2Cl_2 . Le filtrat est ensuite séché sur $MgSO_4$ anhydre, le solvant est évaporé. Le produit est séché sous vide et

conservé au réfrigérateur.

Aspect : poudre blanche

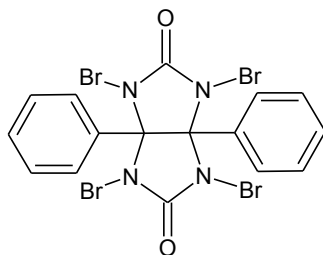
Rendement : 81%

Formule brute : $C_{16}H_{10}Cl_4N_4O_2$

Masse moléculaire : 432,09 g/mol

RMN 1H : ($CDCl_3$, 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 7,27 (d, $J_3=7,8$ Hz, 2H); 7,21 (d, $J_3=7,8$ Hz, 2H); 6,98 (d, $J_3=7,8$ Hz, 4H).

1,3,4,6-Tétabromo-3 α ,6 α -diphényl-glycoluril 42 : 5,88 g de 3,6-diphényl-glycoluril (0,02 mole) sont dispersés dans 800 mL d'eau distillé. Des pastilles



d'hydroxyde de potassium sont ajoutées à la suspension pour augmenter le pH jusqu'à 8-9. Ensuite 10 mL de Br_2 sont ajoutés goutte à goutte à la suspension. A la fin de l'ajout du brome, le pH du milieu est ajusté à 8-9. Le mélange est ensuite agité fortement pendant 3 heures à température ambiante. Le solide est filtré sur fritté puis lavé à l'eau et à l'éther éthylique.

Aspect : poudre orangée

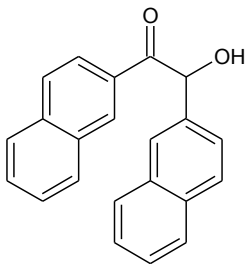
Rendement : 85%

Formule brute : $C_{16}H_{10}Br_4N_4O_2$

Masse moléculaire : 609,89 g/mol

RMN 1H : ($DMSO-d_6$, 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 7,75 (s, 2H); 7,05 (s, 8H).

β -naphthoïn 45 : Une solution de β -naphtaldéhyde (10,12 g ; 0,065 mole) et de cyanure de potassium (2,6 g ; 0,04mole) dans un mélange eau (20 mL) et éthanol (40 mL), est portée à reflux pendant 30 minutes. Le précipité jaune est récupéré par filtration sur fritté et le solide est séché sur pompe à palettes.



Aspect : poudre orange

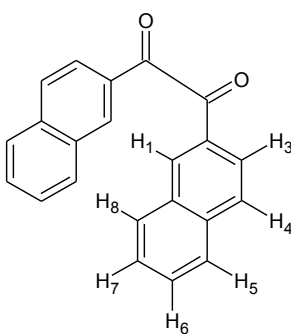
Rendement : 93%

Formule brute : $C_{22}H_{16}O_2$

Masse moléculaire : 312,36 g/mol

RMN 1H : ($CDCl_3$, 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 8,52 (s, 1H, naphtyl- 1H) 8.03-7.44 (m, 13H, naphtyl rings), 6.31 (s, 1H, CH), 4.68 (br, 1H, OH).

β -naphthile 46 : $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (12,5 g, 0,05 mole) est dissous dans un mélange pyridine (13 mL), eau (25 mL). Après dissolution complète du sulfate de cuivre, de la β -naphthoïne 47 (8,23 g, 0,026 mole) est ajoutée à la solution. Le mélange est agité à reflux pendant 2 heures. Après retour à la température ambiante le mélange est filtré, le filtrat est lavé à l'eau puis à l'acide chlorhydrique 10% à chaud. Le résidu est ensuite repris au dichlorométhane, séché sur $MgSO_4$ anhydre, et filtré. Le filtrat est évaporé et le solide obtenu séché sous vide.



Aspect : poudre jaune-orangé

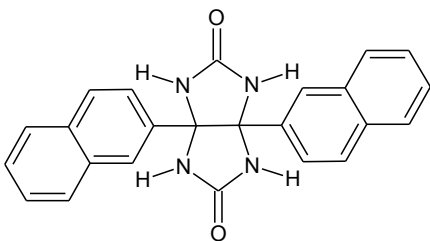
Rendement : 94%

Formule brute : $C_{22}H_{14}O_2$

Masse moléculaire : 310,36g/mol

RMN 1H : ($CDCl_3$, 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 8.47 (s, 2H, naphtyl- H_1), 8.15 (dd, 2H, $J^1 = 8.69Hz$, $J^2 = 1.64Hz$, naphtyl- H_4), 8.02 (d, 2H, $J = 8.81Hz$, naphtyl- H_3), 7.94 (dd, 4H, $J = 8.18$, naphtyl- $H_{5,8}$), 7.67 (dt, 2H, $J^1 = 7.55 Hz$, $J^2 = 1.01 Hz$ naphtyl- H_6), 7.67 (dt, 2H, $J^1 = 7.68 Hz$, $J^2 = 1.01 Hz$ naphtyl- H_7).

3,6-dinaphtyl-glycolurile 47 : Un mélange de β -naphtyl 48 (4 g, 0,013 mole), d'urée (10 g, 0,17 mole) et d'acide chlorhydrique concentré (6 mL) dans l'éthanol absolu (150 mL) est porté à reflux. Toute les deux heures, 10 g d'urée sont ajoutés au mélange jusqu'à une quantité de 40 g. Ensuite de l'éthanol absolu (70 mL) et de l'acide chlorhydrique concentré (3 mL) sont introduits dans le mélange, qui est chauffé à reflux pendant une nuit. Le mélange est filtré sur fritté, le résidu solide est lavé à l'éthanol et à l'éther éthylique, puis séché sous vide.



Aspect : poudre blanche

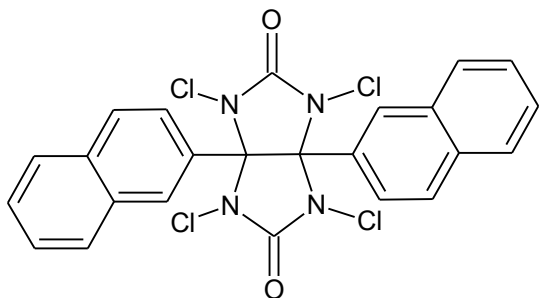
Rendement : 78%

Formule brute : $C_{24}H_{18}N_4O_2$

Masse moléculaire : 394,43 g/mol

RMN 1H : (DMSO- d_6 , 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 8.06 (s, 4H, NH), 7.90 (s, 2H, naphthyl- H_1), 7.86 (d, $J = 7.55$ Hz, 2 H), 7.71 (d, $J = 7.30$ Hz, 2 H), 7.56 (d, $J = 8.81$ Hz, 2 H), 7.40 - 7.51 (m, 4 H, naphthyl- $H_{6,7}$), 7.26 (dd, $J = 8.69, 1.64$ Hz, 2 H).

1,3,4,6-Tétrachloro-3 α ,6 α -dinaphtyl-glycolurile 48 : Un mélange de 3,6-dinaphtyl-glycolurile **49**



(2 g ; 0,005 mole), d'acétate de sodium (1,9 g ; 0,023 mole), dans H_2O (25 mL) est chauffé à 55°C. 1,6 g de gaz Cl_2 est bullé dans le mélange pendant 6 heures. Le mélange est encore agité à la même température pendant une nuit. Le mélange est alors filtré sur verre fritté, le résidu solide est repris par CH_2Cl_2 . Le filtrat est ensuite séché sur $MgSO_4$ anhydre, le solvant est

évacué, le produit séché sous vide et conservé au réfrigérateur à 4°C.

Aspect : poudre jaune.

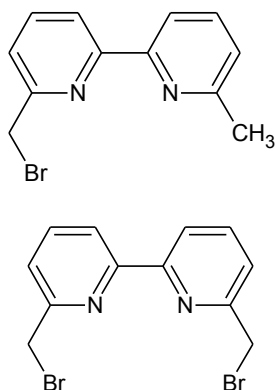
Rendement : 73%

Formule brute : $C_{24}H_{14}Cl_4N_4O_2$

Masse moléculaire : 532,21 g/mol

RMN 1H : ($CDCl_3$, 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 7.01 (dd, 2 H), 7.36 - 7.86 (m, 12 H).

6-bromométhyl-6'-méthyl-2,2'-bipyridine 55 et 6,6'-bis(bromométhyl)-2,2'-bipyridine 56 :



(1,66 g, 0,0027 mole) de 1,3,4,6-tétabromo-3 α ,6 α -diphényl-glycolurile et 0,0445 mg (0,0027 mole) d'AIBN sont ajoutés à une solution de (0,5 g, 0,0027 mole) de 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine dans CCl_4 (50 mL). Le mélange est chauffé à reflux pendant une heure sous argon. Après retour à la température ambiante, le solide orangé est filtré et lavé avec CCl_4 , le filtrat est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant CH_2Cl_2). Le composé dibromé symétrique est élué avec le dérivé dibromé asymétrique, et donc purifié une seconde fois par chromatographie sur gel d'alumine (éluant CH_2Cl_2).

6-bromométhyl-6'-méthyl-2,2'-bipyridine 55

Aspect : poudre blanche

Rendement : 71%

Formule brute : $C_{12}H_{11}BrN_2$

Masse moléculaire : 263,13 g/mol

RMN 1H : ($CDCl_3$, 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 8.40 (d, $J = 7.81$ Hz, 1 H), 8.27 (d, $J = 7.55$ Hz, 1 H),

7.83 (t, $J=7.68$ Hz, 1 H), 7.76 (t, $J=7.81$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J=7.55$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J=7.55$ Hz, 1 H), 4.64 (s, 2 H, CH₂), 2.69 (s, 3 H, CH₃).

6,6'-bis(bromométhyl)-2,2'-bipyridine 56

Aspect : poudre blanche

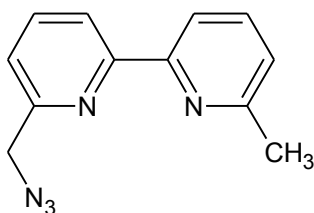
Rendement : 34%

Formule brute : C₁₂H₁₀Br₂N₂

Masse moléculaire : 342,03 g/mol

RMN ¹H : (CDCl₃, 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 8.40 (d, $J=7.81$ Hz, 2 H), 7.84 (t, $J=7.68$ Hz, 2 H), 7.48 (d, $J=7.81$ Hz, 2 H), 4.64 (s, 4 H, CH₂).

6-azidométhyl-6'-méthyl-2,2'-bipyridine 57 : (1,70 g, 0,019 mole) de NaN₃ sont mis en solution dans 30 mL de DMSO à chaud. (0,79 g, 0,003 mole) de 6-bromométhyl-6'-méthyl-2,2'-bipyridine **55** est ajouté à la solution et le mélange est agité à 70°C pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, 30 mL d'eau distillée sont ajoutés et le produit est extrait avec 3x30 mL de toluène. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ anhydre, le solvant est évaporé sous vide.



Aspect : liquide jaune

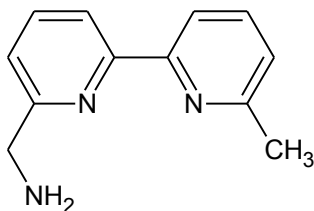
Rendement : 71% (0,49 g)

Formule brute : C₁₂H₁₁N₅

Masse moléculaire : 225,25 g/mol

RMN ¹H : (CDCl₃, 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 8.29 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 8.14 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.71 (t, $J=8$ Hz, 1 H), 7.59 (t, $J=8$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 4.39 (s, 2H, CH₂ bipy), 2.53 (s, 3 H, CH₃bipy).

6-aminométhyl-6'-méthyl-2,2'-bipyridine 58 : à une solution de (0,9 g, 0,0043 mole) de 6-azidométhyl-6'-méthyl-2,2'-bipyridine **57** dans la DMF, sont ajoutés par petites fractions (2,24 g, 0,0085 mole) de trisphénylphosphine. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1h. Un excès de NH₄OH à 10 % (40 mL) est ajouté goutte à goutte à la solution précédente refroidie par un bain d'eau glacée. Après addition, le solvant est évaporé, le résidu est alors repris à l'HCl 5% et le produit précipite.



Après filtration du solide, l'azide restant est extrait avec CH₂Cl₂, la solution est alors alcalinisée jusqu'à pH 7 par une solution de KOH (10 M), puis de nouveau extraite avec CH₂Cl₂. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ anhydre, puis évaporées.

Aspect : solide blanc

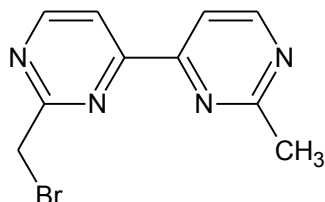
Rendement : 58% (0,49 g)

Formule brute : C₁₂H₁₃N₃

Masse moléculaire : 199,25 g/mol

RMN ^1H : (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C , δ ppm) : 8.26 (t, $J=8.54$ Hz, 2 H), 7.76 (t, $J=7.72$ Hz, 1 H), 7.69 (t, $J=7.72$ Hz, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.16 (d, $J=7.63$ Hz, 1 H), 4.05 (s, 2 H, CH_2), 2.64 (s, 3 H, CH_3), 2.14 (s, 2 H, NH_2).

2-bromométhyl-2'-méthyl-4,4'-bipyrimidine 60 : Du N-bromosuccinimide (1,03 g, 0,0058 mole)



et (0,080 g, 0,0005mole) d'azobisisobutyronitrile sont ajoutés à une solution de 2,2'-diméthyl-4,4'-bipyrimidine (1,8 g, 0,0096 mole) dans CCl_4 (75 mL). Le mélange est agité et chauffé à reflux pendant 4 heures sous lampe tungstène (100 W) et sous argon. Le mélange est filtré à chaud, le solide est lavé au CCl_4 , puis le filtrat est évaporé. Le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant CH_2Cl_2 : Et_2O (8 : 2).

Aspect : poudre blanche

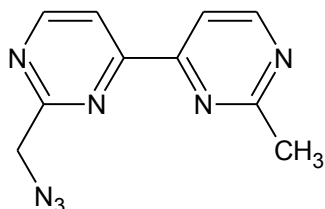
Rendement : 25% (0,64 g)

Formule brute : $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrN}_4$

Masse moléculaire : 265,11 g/mol

RMN ^1H : (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C , δ ppm) : 8.96 (d, $J=5.17$ Hz, 1 H), 8.88 (d, $J=5.17$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J=5.11$ Hz, 1 H 2.85), 8.27 (d, $J=5.17$ Hz, 1 H), 4.70 (s, 2 H, CH_2), (s, 3 H, CH_3).

2-azidométhyl-2'-méthyl-4,4'-bipyrimidine 61 : De l'azidure de sodium (0,765 g, 0,0043 mole)



est mis en solution dans 18 mL de DMSO à chaud. On ajoute alors de la 2-bromométhyl-2'-méthyl-4,4'-bipyrimidine **60** (0,45 g, 0,0017 mole). Le mélange est agité pendant 2 heures à 70°C . Après retour à la température ambiante, 30 mL d'eau distillé sont ajoutés et le produit est extrait avec 3x30 mL de toluène. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 anhydre, puis évaporées. Le résidu est chromatographié sur gel de silice éluant CH_2Cl_2 .

Aspect : poudre blanche

Rendement : 83% (0,323 g)

Formule brute : $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_7$

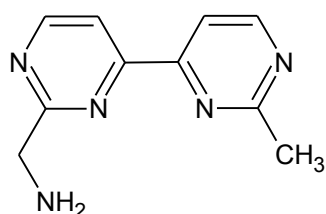
Masse moléculaire : 227,23 g/mol

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C , δ ppm) : 8.84 (d, $J_I=5.1$ Hz, 1 H) 8.80 (d, $J_I=5.1$ Hz, 1 H) 8.32 (d, $J_I=5.1$ Hz, 1 H) 8.20 (d, $J_I=5.1$ Hz, 1 H) 4.55 (s, 2 H) 2.77 (s, 3 H).

IR : 2133.14 N_3

MS(ESI) : 250.01 u.m.a. $[\text{M}+\text{Na}]$

2-aminométhyl-2'-méthyl-4,4'-bipyrimidine 62 : A une solution de 2-azidométhyl-2'-méthyl-



4,4'-bipyrimidine **61** (0,323 g, 0,00142 mole) dans la DMF, on ajoute par fraction (0,746 g, 0,00284 mole) de la trisphénylphosphine. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure. Un excès de NH_4OH à

10 % (9 mL) est ajouté goutte à goutte à la solution précédente refroidie par un bain eau/glacé. Le solvant est alors évaporé, et le résidu repris à l' HCl 5%. Après filtration du solide, l'azide restant est extrait avec CH₂Cl₂. La solution est alors alcalinisée jusqu'à pH 7 par une solution de KOH (10M), puis de nouveau est extraite avec CH₂Cl₂. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ anhydre, et évaporées.

Aspect : solide orangé

Rendement : 65% (0,185 g)

Formule brute : C₁₀H₁₁N₅

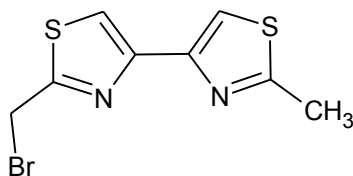
Masse moléculaire : 201,10 g/mol

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 8.82 (d, J_I = 4.3 Hz , 1 H) 8.78 (d, J_I = 4.3 Hz , 1 H) 8.21 (d, J_I = 4.3 Hz , 1 H) 8.18 (d, J_I = 4.3 Hz, 1 H) 4.15 (s, 2 H) 2.76 (s, 3 H) 1.98 (br. s., 2 H).

IR : 3368.52 NH₂

MS(ESI) : 201.8 u.m.a. [M+H]

2-bromométhyl-2'-méthyl-4,4'-bithiazole 63 : Du N-bromosuccinimide (1,98 g, 0,011mole) et 0,182 g, 0,0011 mole) d'azobisisobutyronitrile sont ajoutés à une solution de 2 g (10,2 mmol) de 2,2'-diméthyl-4,4'-bithiazole dans CCl₄ (200 mL). Le mélange est agité et chauffé à reflux pendant 90 minutes sous lampe tungstène (100 W) et sous argon. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C puis filtré, le solide est lavé au CCl₄, puis le filtrat est évaporé. Le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant CH₂Cl₂.



Aspect : poudre crème

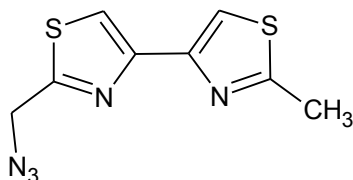
Rendement : 45% (1,27 g)

Formule brute : C₈H₇BrN₂S₂

Masse moléculaire : 275,19 g/mol

RMN 1H : (CDCl₃, 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 7.80 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 4.78 (s, 2 H, CH₂), 2.77 (s, 3 H, CH₃).

2-azidométhyl-2'-méthyl-4,4'-bithiazole 64 : De l'azidure de sodium (1,87 g, 0,010 mole) est mis en solution dans 90 mL de DMSO à chaud, on ajoute alors (1,27 g, 0,0046 mole) de 2-bromométhyl-2'-méthyl-4,4'-bithiazole **63**. Le mélange est agité à 70°C pendant 2h30min. Après retour à la température ambiante, 30 mL d'eau distillée sont ajoutés et le produit est extrait avec 3x30 mL de toluène. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ anhydre, puis évaporées. Le résidu est chromatographié sur gel de silice éluant CH₂Cl₂.



Aspect : poudre crème

Rendement : 76% (0,830 g)

Formule brute : C₈H₇N₅S₂

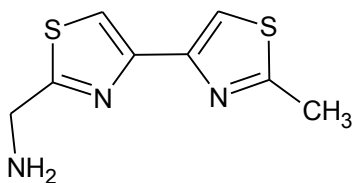
Masse moléculaire : 237,3 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 7.57 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 4.79 (s, 2 H, CH₂), 2.78 (s, 3 H, CH₃).

IR : 2104.74 N₃.

MS(ESI) : 260.00 u.m.a. [M+Na].

2-aminométhyl-2'-méthyl-4,4'-bithiazole 65 : A une solution de 2-azidométhyl-2'-méthyl-4,4'-



bithiazole **64** (0,1 g, 0,0042 mole) dans la DMF, on ajoute par fraction (0,32 g, 0,0018 mole) de trisphénylphosphine. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure. Un excès de NH₄OH à 10 % (15 mL) est ajouté goutte à goutte à la solution précédente refroidie par un bain eau/glace. Après fonte du bain eau/glace, le solvant est

éaporé et le résidu repris par HCl 5%. Après filtration du solide, l'azide restant est extrait avec CH₂Cl₂, la solution est alors alcalinisée jusqu'à pH 7 par une solution de KOH (10 M), puis extraite de nouveau avec CH₂Cl₂. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ anhydre, puis évaporées.

Aspect : solide blanc

Rendement : 65% (0,31 g)

Formule brute : C₁₀H₁₁N₅

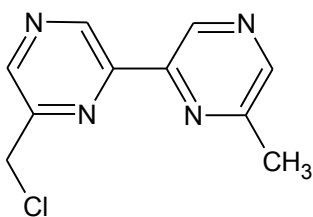
Masse moléculaire : 201,10 g/mol

RMN ¹H : (CDCl₃, 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 7.67 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 4.23 (s, 2 H, CH₂), 2.77 (s, 3 H, CH₃), 1.77 (br. s., 2 H, NH₂).

IR : 3417.86 NH₂.

MS(ESI) : 212.10 u.m.a. [M+H].

6-chlorométhyl-6'-méthyl-2,2'-bipyrazine 66 : Du 1,3,4,6-tétrachloro-3α,6α-diphényl-glycoluril



(1,65 g, 0,0038 mole) et (0,063 g, 0,0038 mole) d'azobisisobutyronitrile sont ajoutés à une solution de 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyrazine (1,43 g, 0,0077 mole) dans CCl₄ (140 mL). Le mélange est chauffé à reflux pendant 1h sous argon. Après retour à la température ambiante le solide est filtré et lavé au CCl₄, puis le filtrat est évaporé. Le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant CH₂Cl₂ : Et₂O (gradient d'Et₂O

0 à 5 %)

Aspect : poudre blanche

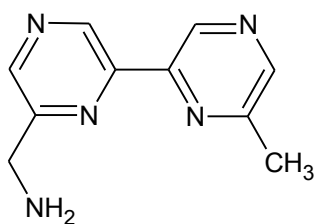
Rendement : 26% (0,44 g)

Formule brute : C₁₀H₉ClN₄

Masse moléculaire : 220,05 g/mol

RMN ¹H : (CDCl₃, 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 9.56 (s, 1 H), 9.40 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 4.79 (s, 2 H, CH₂), 2.68 (s, 3 H, CH₃).

6-aminométhyl-6'-méthyl-2,2'-bipyrazine 67 : De la 6-chlorométhyl-6'-méthyl-2,2'-bipyrazine **66** (0,320 g, 0,0015 mole) est ajoutée à une solution d'hexaméthylènetétramine (0,230 g, 0,0016 mole) dans 10 mL de CH₂Cl₂ à reflux. Le mélange est agité à reflux pendant 6 heures sous argon. Le précipité blanc formé, est filtré séché et repris dans 8 mL d'un mélange EtOH/HCl concentré (7 :1). Le mélange est agité pendant 24 heures à 80°C jusqu'à dissolution complète du solide. Après retour à la température ambiante, les solvants organiques sont évaporés. 2 mL d'eau distillée sont ajoutés à la phase aqueuse qui est alors extraite avec 2x25 mL de CH₂Cl₂. La phase aqueuse est alcalinisée par une solution de KOH (10 M), avant d'être extraite de nouveau avec 3x20 mL de CH₂Cl₂. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ anhydre et évaporées.



Aspect : poudre crème

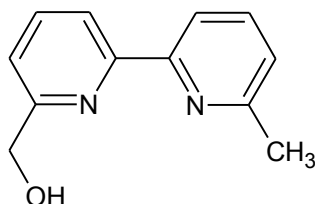
Rendement : 41% (0,123 g)

Formule brute : C₁₀H₁₁N₅

Masse moléculaire : 201,23 g/mol

RMN ¹H : (CDCl₃, 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 9.44 (s, 1 H), 9.38 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 4.11 (s, 2 H, CH₂), 2.64 (s, 3 H, CH₃), 1.91 (br. s., 2 H).

6-hydroxyméthyl-6'-méthyl-2,2'-bipyridine 59 : De l'acétate de sodium (1,65 g, 0,020 mole) est ajouté à une solution de 6-bromométhyl-6'-méthyl-2,2'-bipyridine **55** (0,528 g, 0,002 mole) dans l'éthanol absolu (30 mL) sous argon. Le mélange est agité à reflux pendant 30 heures. K₂CO₃ (2,77 g, 0,020 mole) et 2 mL d'eau sont alors ajoutés. Le mélange est chauffé à reflux pendant 24 heures. Après évaporation, le résidu est repris par CH₂Cl₂, filtré et le filtrat évaporé. Le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant CH₂Cl₂/HeOH (95 :5)



Aspect : solide jaune pâle

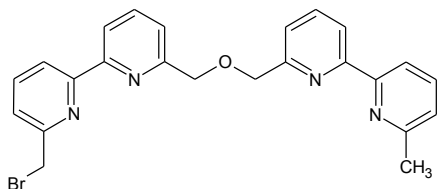
Rendement : 85% (0,34 g)

Formule brute : C₁₂H₁₂N₂O

Masse moléculaire : 100,24 g/mol

RMN ¹H : (CDCl₃, 200 MHz, 25°C, δ ppm) : 8.40 (d, J=7.82 Hz, 1 H), 8.26 (d, J=7.82 Hz, 1 H), 7.86 (t, J=7.76 Hz, 1 H), 7.77 (t, J=7.76 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=4.16 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=4.16 Hz, 1 H), 4.89 (s, 2 H, CH₂), 4.00 (br. s., 1 H, OH), 2.71 (s, 3 H, CH₃).

6'-bromométhyl-6'''-méthyl-6,6'''-[oxybis(méthylène)]bis[2,2'-bipyridine] 68 : De la 6-hydroxyméthyl-6'-méthyl-2,2'-bipyridine **59** (0,113 g, 0,00113 mole) est ajoutée à une suspension de (0,032 g, 0,0013 mole) de NaH dans le THF anhydre (5 mL) à 0°C sous argon. Le mélange est agité à 0°C pendant 45 minutes. Puis cette solution est ajoutée à goutte à goutte à une solution de 6,6'-



bis(bromométhyl)-2,2'-bipyridine **56** dans le THF. Après retour à température ambiante, le mélange est chauffé à reflux pendant une nuit. Le filtrat est évaporé, puis chromatographié sur gel de silice, éluant CH₂Cl₂/MeOH (99:1)

Aspect : poudre blanche

Rendement : 23% (0,120g)

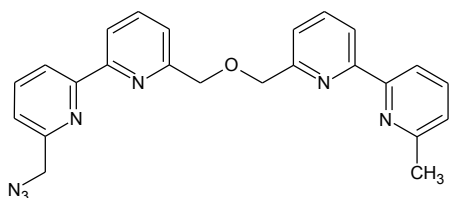
Formule brute : C₂₄H₂₁BrN₄O

Masse moléculaire : 461,35 g/mol

RMN ¹H : (CDCl₃, 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 8.40-8.33 (m, 3H) 8.14 (dd, J₁=20Hz, J₂=8Hz, 1H), 7.89-7.80 (m, 3H); 7.70 (d, J= 8Hz, 1H); 7.62- 7.35 (m, 3H); 7.16(t, J=6.8Hz, 1H); 7.82 (br. s., 4H); 4.62 (s, 2H); 2.54 (s, 3H)

MS (ESI m/z) : 485.07 [M + Na]⁺; 461.09 [M]⁺

6'-azidométhyl-6'''-méthyl-6,6''-[oxybis(méthylène)]bis[2,2'-bipyridine] 69 : De l'azidure de sodium (0,101 g, 0,0016 mole) est solubilisé dans 10 mL de DMSO à chaud. On ajoute alors **68** (0,120 g, 0,00026 mole). Le mélange est agité à 70°C pendant 2h30min. Après retour à température ambiante, 10 mL d'eau distillée sont ajoutés et le produit est extrait avec 3×10 mL de toluène. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ anhydre, puis évaporées. Le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant CH₂Cl₂



Aspect : poudre

Rendement : 44% (0,050 g)

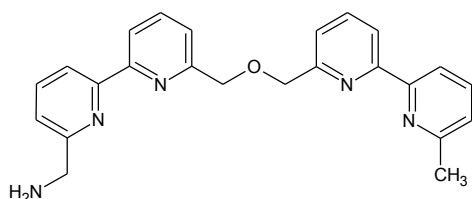
Formule brute : C₂₄H₂₁N₇O

Masse moléculaire : 423,47 g/mol

IR (pastille KBr) : 2100 cm⁻¹.

RMN ¹H : (CDCl₃, 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 8.40-8.18 (m, 3H); 8.19 (d, J =8Hz, 1H); 7.90-7.80 (m, 3H); 7.71(d, J =8Hz, 1H); 7.58- 7.45 (m, 2H); 7.45- 7.30 (m, 2H); 7.22 (d, J=7.6Hz, 1H); 7.16 (d, J=7.8Hz, 1H); 4.82 (br. s., 4H); 4.42 (s, 2H); 2.56 (s, 3H).

6'-aminométhyl-6'''-méthyl-6,6''-[oxybis(méthylène)]bis[2,2'-bipyridine] 70 : A une solution de **69** (0,075 g, 0,00018 mole) dans la DMF, on ajoute par fraction (0,095 g, 0,00036 mole) de trisphénylphosphine. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure. Un excès de NH₄OH à 10 % est ajouté goutte à goutte à la solution précédente refroidie par un bain eau /glace. Après fonte du bain froid eau/glace, le solvant est évaporé, le résidu est alors repris par HCl 5%. Après filtration du solide, l'azide restant est extrait avec CH₂Cl₂, la solution est alors alcalinisée jusqu'à pH 7 par une solution de KOH (10 M), puis de nouveau extraite avec CH₂Cl₂. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ anhydre et évaporées.



Aspect : poudre

Rendement : 67% (0,048 g)

Formule brute : $C_{24}H_{23}N_5O$

Masse moléculaire : 397,47 g/mol

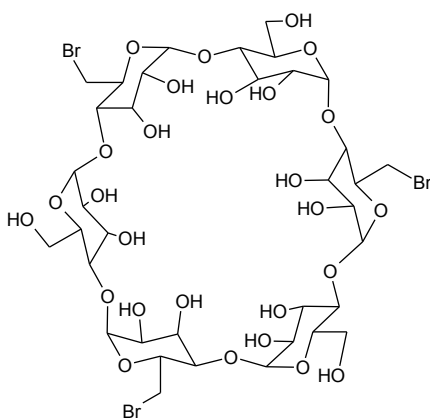
RMN 1H : ($CDCl_3$, 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 8.36-8.19 (m, 4H); 7.90-7.80 (m, 3H); 7.72-7.65 (m, 2H); 7.61- 7.47 (m, 3H); 7.18 (d, $J=7.4$ Hz, 1H); 4.92 (*br. s.*, 2H); 4.89 (*br. s.*, 2H); 4.42 (s, 2H); 2.66 (s, 3H).

IR : 3389.47 NH_2 .

MS(ESI) : 398.19 u.m.a. $[M+H]$.

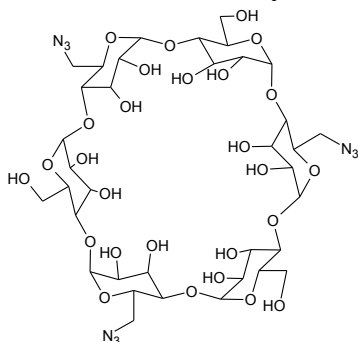
III. MODES OPERATOIRES DE SYNTHÈSE DES CYCLODEXTRINES ET DES TRIPODES

$6^A, 6^C, 6^E$ -trisdésoxy- $6^A, 6^C, 6^E$ -tribromo-hexakis-cyclomaltohexaose 71 : De l' α -cyclodextrine



fraîchement séchée (20 g, 0,020 mole) est solubilisée dans 80 mL de DMF à température ambiante. Du NBS (29,3 g, 0,164 mole) est ajouté en une seule fois, puis 29,63 g (113 mmol) de trisphénylphosphine par fraction, à la solution (attention l'échauffement de la solution ne doit pas être trop important). Après le dernier ajout, le mélange est maintenu à 85°C pendant 3 heures. Les deux moitiés du mélange sont versées dans 2 erlenmeyers contenant 400 ml d'eau distillée glacée, puis ultrasoniquée pendant 30 minutes. On laisse décanter 1 nuit au réfrigérateur, avant de filtrer et de laver le résidu avec de l'eau glacée 3x100 mL. Le filtrat est condensé jusqu'à environ 100 mL, 10 mL de toluène sont ajoutés avant une nouvelle sonication de 30 minutes (la température ne devant pas dépasser 35°C). La solution est laissée à décanter une semaine au réfrigérateur, puis le solide est filtré et lavé à l'eau fraîche, puis séché sous vide sur P_2O_5 . On obtient une dizaine de grammes d'une poudre blanche contenant deux produits (dérivés tris- et tétra-bromés).

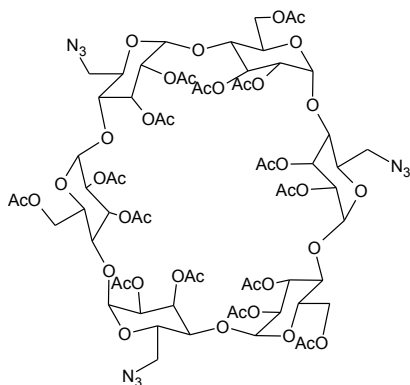
$6^A, 6^C, 6^E$ -trisdésoxy- $6^A, 6^C, 6^E$ -trisazido-hexakis-cyclomaltohexaose 72 : De l'azidure de sodium



(1,55 g, 0,0238 mole) est additionné à une solution de 2 g du mélange de produits 71 dans 10 mL de DMF. Le mélange est agité sous argon pendant 72 heures à 60°C. Après retour à température ambiante, la solution est filtrée, le filtrat est évaporé puis repris au dichlorométhane. La solution est de nouveau filtrée et le filtrat évaporé. On obtient une poudre jaune que l'on sèche sous vide sur P_2O_5 .

$6^A, 6^C, 6^E$ -trisazido- $6^A, 6^C, 6^E$ -trisdésoxy- $6^B, 6^D, 6^F$ -tris-O-acétyl-hexakis-(2,3-di-O-acétyl)-

cyclomaltohexaose 73 : 1 g de 72 est mis en solution dans 100 mL d'un mélange pyridine/acide acétique (2:1 v/v) puis agité à 80°C sous argon pendant 15 heures. Après évaporation, l'huile



obtenue est reprise avec 150 mL de toluène puis évaporé trois fois de suite. On fait de même avec trois fois 150 mL de méthanol et 100 mL d'eau distillée. On reprend ensuite avec 100 mL d'eau, on filtre le solide obtenu, et on le lave avec de l'eau. On obtient une poudre que l'on purifie sur gel de silice, éluant CH₂Cl₂ avec un gradient de MeOH.

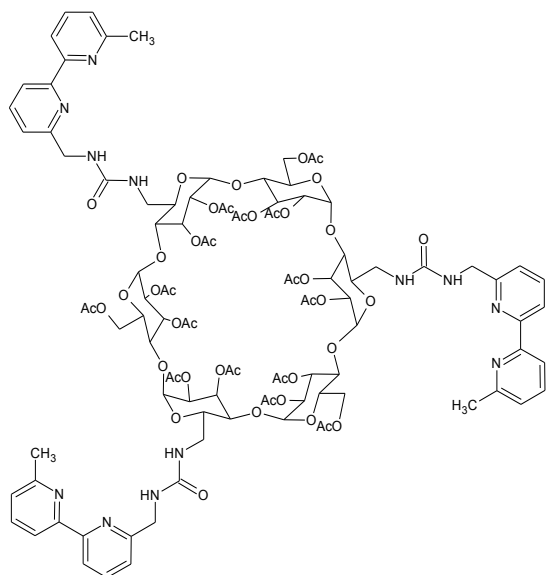
Formule brute : C₆₆H₈₇N₉O₄₂

Masse moléculaire : 1678,43 g/mol

RMN ¹H : (CDCl₃, 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 5.40 - 5.65 (m, 6 H, H₃) 4.94 - 5.19 (m, 6 H, H₁) 4.69 - 4.91 (m, 6 H, H₂) 4.30 - 4.55 (m, 6 H, H₅) 4.04 - 4.27 (m, 6 H₄) 3.66 - 3.90 (m, 12 H, H₆) 2.14 - 2.36 (m, 9 H, CH₃) 1.89 - 2.14 (m, 36 H, CH₃).

MS (HRMSm/z) : 1700.48 [M + Na]⁺

6^A,6^C,6^E-tris-(6-méthylèneuréido-6'-méthyl-2,2'-bipyridine)-6^A,6^C,6^E-trisdésoxy-6^B,6^D,6^F-tris-O acétyl-hexakis-(2,3-di-O-acétyl)-cyclomaltohexaose 74 : 73 (0,627 g, 0,00037 mole) est mis en



solution dans 100 mL de CH₂Cl₂ grade HPLC. La solution est placée dans un réacteur à phase solide avec (6,8 g, 0,020 mole) de polymère polystyrène greffé trisphénylphosphine. Le mélange sous courant de CO₂ est agité sur banc d'agitation pendant 30 minutes. Une solution de (0,244 g, 0,0012 mole) de **58** dans un minimum de CH₂Cl₂ est alors ajoutée goutte à goutte toujours sous courant de CO₂. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante et sous pression de CO₂ pendant 20 Heures. La résine est filtrée et lavée plusieurs fois avec du CH₂Cl₂. Le filtrat est évaporé, le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant CH₂Cl₂ / MeOH (gradient MeOH 0 à 10 %).

Aspect : poudre blanche

Rendement : 49% (0,34 g)

Formule brute : C₁₀₅H₁₂₆N₁₂O₄₅

Masse moléculaire : 2276,18 g/mol

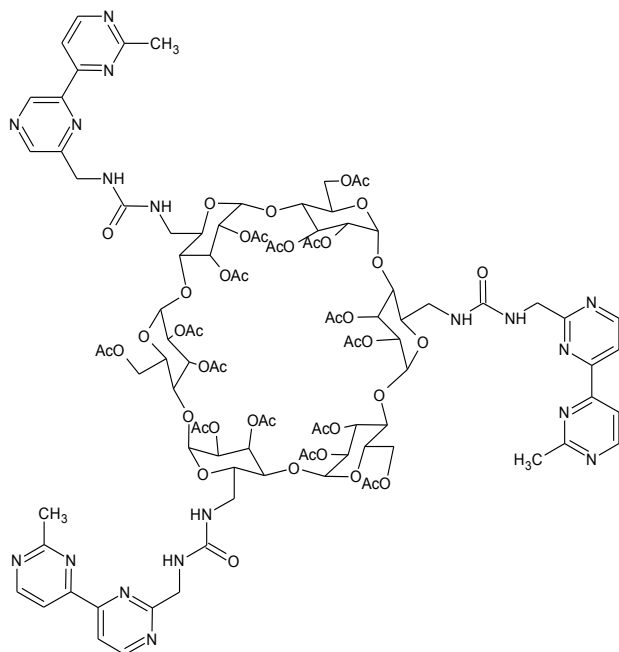
RMN ¹H : (DMSO-*d*₆, 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 8.45 – 8.20 (m, 6 H), 7.80-8.05 (m, 6 H), 7.25-7.45 (d, *J*=9Hz 6H), 6.73 (*br. s.*, 3 H, NH), 6.30 (*br. s.*, 3 H, NH), 5.30 - 5.70 (m, 6 H, H_{cyclo}) 5.05 - 5.35 (m, 6 H, H_{cyclo}) 4.75 (s, 6 H), 4.44 (s, 12H, H_{cyclo}) 4.39 - 4.57 (t, *J*=4.09, 6 H,) 4.12 - 4.40 (m, 3 H, H_{cyclo}) 3.91 - 4.15 (m, 6H, H_{cyclo}) 3.54 - 3.80 (m, 3 H, H_{cyclo}) 2.60 - 2.83 (*br. s.*, 9 H, CH_{3bpm}) 1.99 (*m.*, 45 H, CH_{3C=O})

RMN ¹³C : (DMSO-*d*₆, 100 MHz, 25°C, δ ppm) 171.4, 171.1, 170.9, 170.7, 169.6 (C=O_{acétate}), 158.3 (C=O_{urée}), 158.2 (C_q), 155.5(C_q), 123.9, 123.6 (C_q), 122.5, 122.4 (CH), 120.3, 119.9 (CH), 118.7, 118.5 (CH), 97.1 (C_{1-cyclo}), 77.6 (C_{4-cyclo}), 71.8, 71.5, 71.1, 69.9 (C_{2,3,4,5 -cyclo}), 63.6 (C'_{6-cyclo}),

46.0 (CH₂), 21.4, 21.3, 21.2, 21.1 (CH₃acétate), 24.7 (CH₃bpm).

MS (HRMS m/z) : 2298.77 [M + Na + H]⁺

6^A,6^C,6^E-tris-(2-méthylèneuréido-2'-méthyl-4,4'-bipyrimidine)-6^A,6^C,6^E-trisdéoxy-6^B,6^D,6^F-tris-O-acétyl-hexakis-(2,3-di-O-acétyl)-cyclomaltohexaose 75 : 73 (0,51 g, 0,003 mole) est mis en



solution dans 100 mL de CH₂Cl₂ grade HPLC. La solution est placée dans un réacteur à phase solide avec (5,5 g, 0,0165 mole) de polymère greffé triphénylposphine. Le mélange est agité sous courant de CO₂ sur banc d'agitation pendant 30 minutes. Puis une solution de **62** (0,182 g, 0,092 mole) dans un minimum de CH₂Cl₂ est ajouté goutte à goutte toujours sous courant de CO₂. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante et sous pression de CO₂ pendant 20 heures. La résine est filtrée et lavée plusieurs fois avec du CH₂Cl₂. Le filtrat est évaporé, le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant CH₂Cl₂ / MeOH (gradient MeOH 0 à 10 %).

Aspect : poudre crème

Rendement : 12% (0,083 g)

Formule brute : C₉₉H₁₂₀N₁₈O₄₅

Masse moléculaire : 2282,11 g/mol

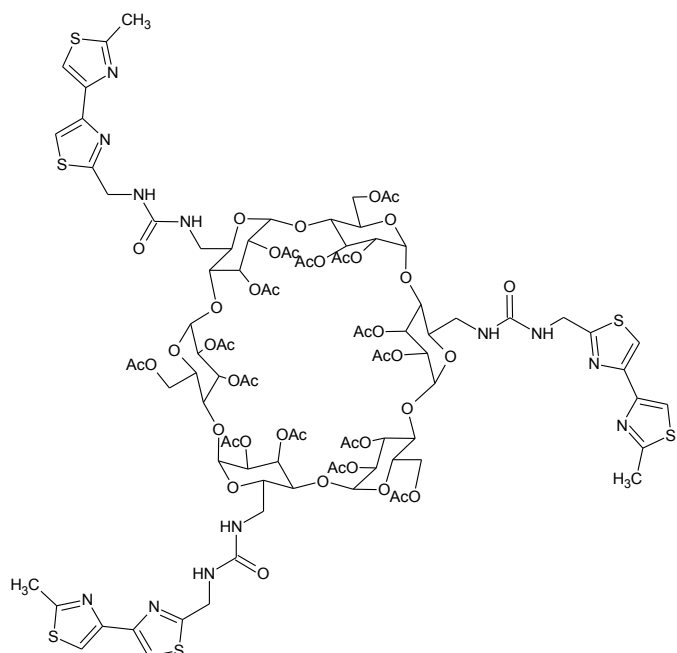
RMN ¹H : (DMSO-*d*₆, 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 8.83 - 9.03 (2d, *J*=14.60, 6 H), 8.05 - 8.33 (2d, *J*=16.22, 6 H), 6.56 - 6.84 (m, 3 H, NH), 6.21 - 6.47 (m, 3 H, NH) 5.30 - 5.61 (m, 6 H, H_{cyclo}) 5.17 - 5.29 (dd, *J*=18.36, 3.05 Hz, 6 H, H_{cyclo}) 4.97 - 5.16 (m, 6 H) 4.55 - 4.79 (m, 6 H, H_{cyclo}) 4.39 - 4.57 (t, *J*=4.09, 6 H,) 4.12 - 4.36 (m, 6 H, H_{cyclo}) 3.81 - 4.08 (dd, *J*=17.65, 8.69 Hz, 6 H, H_{cyclo}) 3.54 - 3.80 (m, 6 H, H_{cyclo}) 2.60 - 2.83 (br s, 9 H, CH₃bpm) 1.99 (*m.*, 45 H, CH₃C=O).

RMN ¹³C : (DMSO-*d*₆, 100 MHz, 25°C, δ ppm) 171.12 & 169.84 (C=O_{acétate}), 170.4 (C=urée), 168.58 (C_q), 168.19 (C_q), 160.84 (C_q), 160.1 (CH), 159.96 (CH), 115.97 (CH), 115.89 (CH), 96.9 (C_{1-cyclo}), 77.83 (C_{4-cyclo}), 70.85 (C_{3,2-cyclo}), 63.17 (C_{5-cyclo}), 46.47 (CH₂), 21.39 (CH₃acétate), 26.6 (CH₃bpm).

MS (HRMS m/z) : 1163.85 [M + 2Na]²⁺

6^A,6^C,6^E-tris-(2-méthylèneuréido-2'-méthyl-4,4'-bithiazole)-6^A,6^C,6^E-trisdéoxy-6^B,6^D,6^F-tris-O-acétyl-hexakis-(2,3-di-O-acétyl)-cyclomaltohexaose 76 : 73 (0,677 g, 0,004 mole) est mis en solution dans 100 mL de CH₂Cl₂ grade HPLC. La solution est placée dans un réacteur à phase solide avec (9,41 g, 0,0282 mole) de polymère greffé trisphénylphosphine. Le mélange est agité sous courant de CO₂ sur banc d'agitation pendant 30 minutes. Puis une solution de **65** (0,28 g, 0,0013 mole) dans un minimum de CH₂Cl₂ est ajoutée goutte à goutte toujours sous courant de CO₂. Le

mélange est laissé sous agitation à température ambiante et sous pression de CO₂ pendant 20 heures. La résine est filtrée et lavée plusieurs fois avec du CH₂Cl₂. Le filtrat est évaporé, le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant CH₂Cl₂ / MeOH (gradient MeOH 0 à 10 %).



Aspect : poudre jaune pâle

Rendement : 26% (0,242 g)

Formule brute : C₉₃H₁₁₄N₁₂O₄₅S₆

Masse moléculaire : 2312,34 g/mol

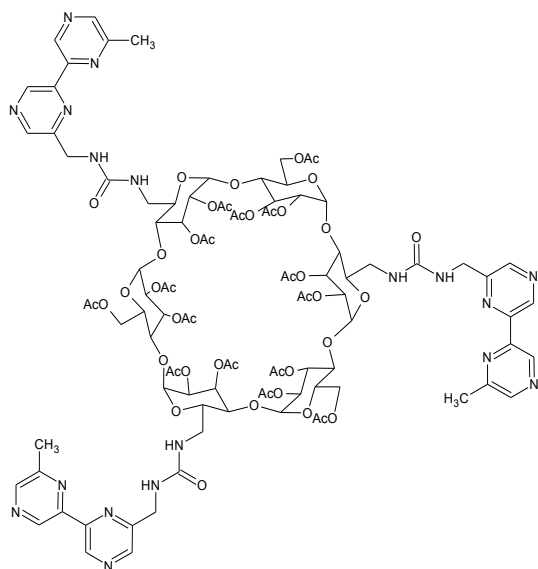
RMN ¹H : (DMSO-*d*₆, 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 7.72 (2s, 6 H, CH_{btz}), 6.84 (br. s., 3 H, NH) 6.24 (br. s., 3 H, NH) 5.38 - 5.63 (m, 6 H, H_{3-cyclo}) 4.93 - 5.38 (m, 6 H, H_{1-cyclo}) 4.69 (br. s., 6 H, H_{2-cyclo}) 4.51 (br. s., 6 H, CH_{2btz}) 4.13 - 4.42 (m, 6 H_{6-cyclo}) 3.82 - 4.13 (m, 6 H, H_{4-cyclo}) 3.61 - 3.82 (m, 6 H, H_{5-cyclo}) 2.70 (s, 9 H, CH_{3btz}) 2.03 (br. s., 45 H, CH_{3acétate})

RMN ¹³C : (DMSO-*d*₆, 100 MHz, 25°C, δ ppm) 173.75 (s., C_q), 171.07 (m., C=O_{acétate}), 166.96 (s., C_q), 158.86 (s, C=O_{urée}), 150.52 (2s, C_q), 115.01

(2s, CH), 97.37 (s, C_{1-cyclo}), 77.79 (s, C_{4-cyclo}), 68.74 - 72.52 (m, C_{2,3-cyclo}), 63.73 (s., C_{6-cyclo}), 42.36 (s., CH_{2btz}), 21.38 (br. s., CH_{3acétate}), 19.69 (s, CH_{3btz}).

MS (HRMS m/z) : 1156.77 [M]²⁺

6^A,6^C,6^E-tris-(6-méthylèneuréido-6'-méthyl-2,2'-bipyrazine)-6^A,6^C,6^E-trisdéoxy-6^B,6^D,6^F-tris-O-acétyl-hexakis-(2,3-di-O-acétyl)-cyclomaltohexaose 77 : 73 (0,172 g, 0,0001 mole) est mis en



solution dans 25 mL de CH₂Cl₂ grade HPLC. La solution est placée dans un réacteur à phase solide avec (2,4 g, 0,0072 mole) de polymère greffé trisphénylposphine. Le mélange est agité sous courant de CO₂ sur banc d'agitation pendant 30 minutes. Puis une solution de **67** (0,062 g, 0,308 mole) dans un minimum de CH₂Cl₂ est ajoutée goutte à goutte toujours sous courant de CO₂. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante et sous pression de CO₂ pendant 20 heures. La résine est filtrée et lavée plusieurs fois avec du CH₂Cl₂. Le filtrat est évaporé, le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant CH₂Cl₂ / MeOH (gradient MeOH 0 à 10 %).

Aspect : poudre blanche

Rendement : 22,4% (0,051 g)

Formule brute : C₉₉H₁₂₀N₁₈O₄₅

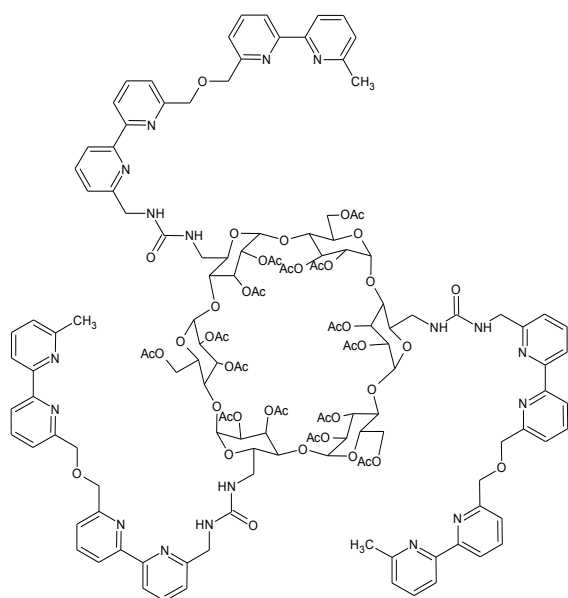
Masse moléculaire : 2282,11 g/mol

RMN ^1H : (DMSO- d_6 , 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 9.36 (s., 3H, H_{bpz}), 9.30 (s., 3H, H_{bpz}), 8.68 (s., 3H, H_{bpz}), 8.63 (s., 3H, H_{bpz}), 6.74 (br. s., 3H, NH), 6.30 (br. s., 3H, NH), 5.43 (m., 6H, H_3), 5.35 (m., 6H, H_1), 4.66 (s., 6H, H_2), 4.47 (s., 6H, CH_2), 4.30 (m., 6H, H_5), 3.91 (m., 12H, H_6), 3.90 (m., 6H, H_4), 2.61 (3s., 9H, CH_3), 2,00 (m., 45H, AcO).

RMN ^{13}C : (DMSO- d_6 , 100 MHz, 25°C, δ ppm) 172.48 ($\text{C}=\text{O}_{\text{urée}}$), 170.61 (m., $\text{C}=\text{O}_{\text{acétate}}$), 153.45 (C_q), 153.23 (C_q), 147.9 (C_q), 144.15 (CH), 145.68 (CH), 140.7 (CH), 139.83 (CH), 96.9 ($\text{C}_{1\text{-cyclo}}$), 77.83 ($\text{C}_{4\text{-cyclo}}$), 70.85 ($\text{C}_{3\text{-cyclo}}$), 69.7 ($\text{C}_{2\text{-cyclo}}$), 63.17 ($\text{C}_{5\text{-cyclo}}$), 43.36 (CH_2), 20.99 ($\text{CH}_3_{\text{acétate}}$), 21.71 (CH_3_{bpm}).

MS (HRMS m/z) : 1141.89 $[\text{M}]^{2+}$, 1152.88 $[\text{M} + \text{Na}]^{2+}$, 1163.87 $[\text{M} + 2\text{Na}]^{2+}$

$6^{\text{A}}, 6^{\text{C}}, 6^{\text{E}}$ -tris-(6'-méthylèneuréido-6''-méthyl-6,6''-[oxybis(méthylène)]bis[2,2'-bipyridine])- $6^{\text{A}}, 6^{\text{C}}, 6^{\text{E}}$ -trisdéoxy- $6^{\text{B}}, 6^{\text{D}}, 6^{\text{F}}$ -tris-O-acétyl-hexakis-(2,3-di-O-acétyl)-cyclomaltohexaose **78 : **73****



(0,065 g, 0,0004 mole) est mis en solution dans 50 mL de CH_2Cl_2 grade HPLC. La solution est placée dans un réacteur à phase solide avec (1,0 g, 0,003 mole) de polymère greffé trisphénylphosphine. Le mélange est agité sous courant de CO_2 sur banc d'agitation pendant 30 minutes. Puis une solution de **70** (0,048 g, 0,00012 mole) dans un minimum de CH_2Cl_2 est ajoutée goutte à goutte toujours sous courant de CO_2 . Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante et sous pression de CO_2 pendant 20 heures. La résine est filtrée et lavée plusieurs fois avec du CH_2Cl_2 . Le filtrat est évaporé, le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant CH_2Cl_2 / MeOH (gradient MeOH 0 à 10 %).

Aspect : poudre blanche

Rendement : 50% (0,060 g)

Formule brute : $\text{C}_{141}\text{H}_{186}\text{N}_{18}\text{O}_{48}$

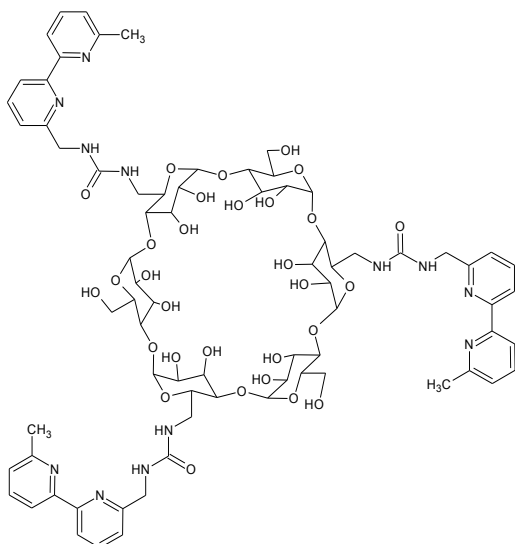
Masse moléculaire : 2870,84 g/mol

RMN ^1H : (DMSO- d_6 , 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 8.30 (d., $J=7.6\text{Hz}$, 6H), 8.20 (d., $J=7.8\text{Hz}$, 6H), 7.98-7.82 (m., 6H), 7.60 (m., 6H), 7.53 (m., 6H), 7.30 (d., $J=7.5\text{Hz}$, 6H), 6.66 (br. s., 3H, NH), 6.22 (br. s., 3H, NH), 5.43 (m., 6H, H_3), 5.35 (m., 6H, H_1), 4.86 (s., 12H, CH_2OCH_2), 4.66-4.10 (m., 24H, $\text{H}_{5,2}$ & CH_2), 3.91 (m., 12H, H_6), 3.70 (m., 6H, H_4), 2.57 (3s., 9H, CH_3), 2.00 (m., 45H, AcO).

RMN ^{13}C : (DMSO- d_6 , 100 MHz, 25°C, δ ppm) 169.12 ($\text{C}=\text{O}_{\text{urée}}$), 170.00 (m., $\text{C}=\text{O}_{\text{acétate}}$), 157.5 157.64 (C_q), 154.76 154.40 (C_q), 137.87 (CH), 131.38 (CH), 128.57 (CH), 123.52 (CH), 121.52 (CH), 119.17 (CH), 117.55 (CH), 97.06 ($\text{C}_{1\text{-cyclo}}$), 77.14 ($\text{C}_{4\text{-cyclo}}$), 70.55 ($\text{C}_{3\text{-cyclo}}$), 69.74 ($\text{C}_{2,5\text{-cyclo}}$), 62.17 ($\text{C}_{6\text{-cyclo}}$), 45.06 (CH_2), 20.45 ($\text{CH}_3_{\text{acétate}}$), 24.21 (CH_3_{bpm}).

MS (HRMS m/z) : 1341.45 $[\text{M} + \text{Na} - 5\text{OAc}]^{2+}$

6^A,6^C,6^E-tris-(6-méthylèneuréido-6'-méthyl-2,2'-bipyridine)-hexakis-cyclomaltohexaose 79 : 74 (0,085 g, 0,000037 mole) est mis en solution dans du MeOH fraîchement distillé. La solution est refroidie par un bain eau / glace, 1 mL d'une solution de méthylate de sodium dans le méthanol à 10⁻⁵ M est ajoutée goutte à goutte. On agite la solution pendant 1 heure à 0°C, puis pendant 1 heure à température ambiante. On neutralise la solution avec de la résine IRN 77, on filtre et le filtrat est évaporé. On reprend le résidu solide dans de l'eau distillée avant lyophilisation.



Aspect : poudre blanche

Rendement : quantitatif

Formule brute : C₇₇H₉₈N₁₂O₃₁

Masse moléculaire : 1687,66 g/mol

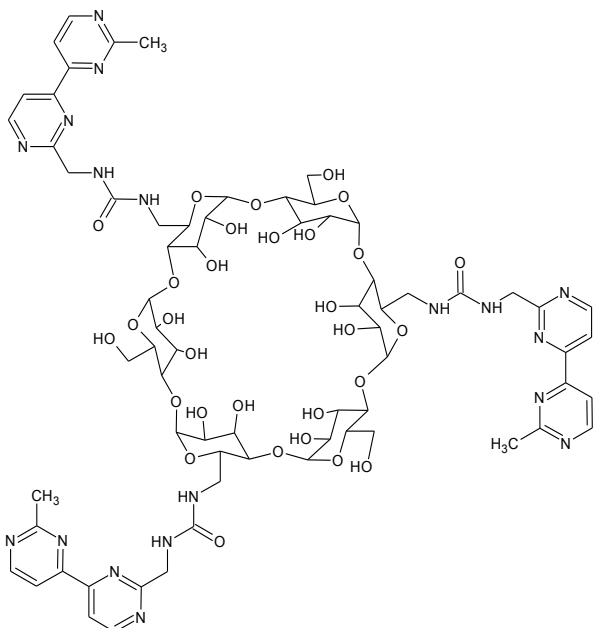
RMN ¹H : (DMSO-*d*₆, 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 8.23 (*m.*, 6H), 7.9 (*m.*, 6H), 7.37(*t.*, J=7.7Hz, 6H), , 6.63 (*br. s.*, 3H, NH), 6.20 (*br. s.*, 3H, NH), 5.73-5.30 (*m.*, 12H, H_{1,3}), 4.86 (*s.*, 6H, CH₂), 4.66-4.28 (*m.*, 12H, H_{5,2}), 3.93-3.53 (*m.*, 18H, H_{4,6}), 2.85 (3*s.*, 9H, CH₃).

RMN ¹³C : (DMSO, 100 MHz, 25°C, δ ppm) 170 (C=O_{urée}), 158.2 (C_q), 155.5(C_q), 123.9, 123.6 (C_q), 122.5, 122.4 (CH), 120.3, 119.9 (CH), 118.7, 118.5 (CH), 97.1 (C_{1-cyclo}), 77.6 (C_{4-cyclo}), 71.8, 71.5, 71.1, 69.9 (C_{2,3,4,5} -

cyclo), 63.6 (C'_{6-cyclo}), 46.0 (CH₂), 24.7 (CH₃_{bpm}).

MS (HRMS m/z) : 823.3[M]²⁺

6^A,6^C,6^E-tris-(2-méthylèneuréido-2'-méthyl-4,4'-bipyrimidine)-hexakis-cyclomaltohexaose 80 :



75 (0,085 g, 0,00004 mole) est mis en solution dans du MeOH fraîchement distillé. La solution est refroidie par un bain eau/glace, ensuite une solution de méthylate de sodium dans le méthanol est ajoutée goutte à goutte. On agite la solution pendant 1 heure à 0°C, puis pendant 1 heure à température ambiante. On neutralise la solution avec de la résine IRN 77, on filtre la résine et le filtrat est évaporé. On reprend le solide dans de l'eau distillée avant lyophilisation.

Aspect : poudre blanche

Rendement : quantitatif

Formule brute : C₆₉H₉₀N₁₈O₃₀

Masse moléculaire : 1651,56 g/mol

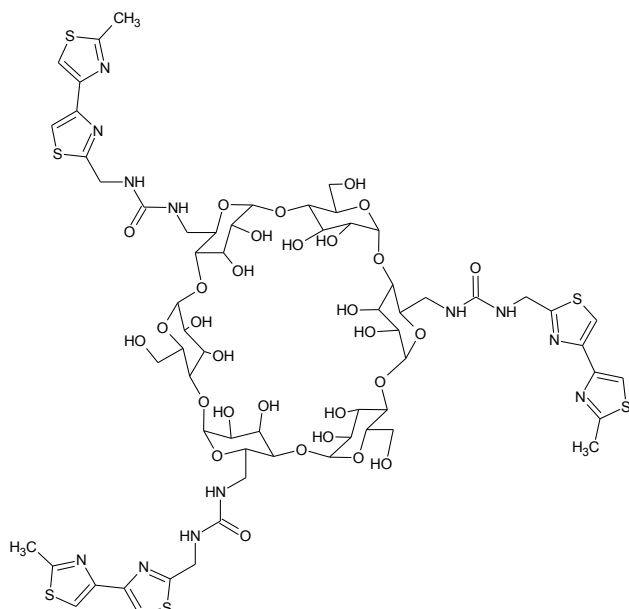
RMN ¹H : (DMSO-*d*₆, 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 8.95 (d, J=5Hz, 3 H), 8.79 (*m.*, 3H), 8.20 (d, J=5Hz, 3 H), 8.00 (*m.*, 3H), 6.84-6.00 (*br. m.*, 6 H, NH) 5.83 -5.35 (*m.*, 12H, H_{1,3}), 4.98-4.71 (*m.*, 12H, H_{2,5}), 4.62-4.41 (*m.*, 6H, CH₂) 3.88-3.72 (*m.*, 12H, H₆), 3.72-3.49 (*m.*, 6H, H₄), 2.75 (*br. s.*, 9 H,

CH₃bpm)

RMN ¹³C : (DMSO-*d*₆, 100 MHz, 25°C, δ ppm) 160.8 (C=O_{urée}), 167.80 (C_q), 160.29, 159.96 (C_q), 115.97 (CH), 115.89 (CH), 101.8 (C_{1-cyclo}), 82.36 (C_{4-cyclo}), 73.13 72.01 (C_{3,2,6 -cyclo}), 60.1 (C_{5-cyclo}), 4645.74(CH₂), 25.75 (CH₃bpm).

MS (HRMS m/z) : 1673.59 [M + Na]⁺

6^A,6^C,6^E-tris-(2-méthylèneuréido-2'-méthyl-4,4'-bithiazole)-hexakis-cyclohexaamylose 81 : 76



(0,153 g, 0,00007 mole) est mis en solution dans du MeOH fraîchement distillé. La solution est refroidie par un bain eau/glace, et une solution de méthylate de sodium dans le méthanol est ajoutée goutte à goutte. On agite la solution pendant 1 heure à 0°C, puis pendant 1 heure à température ambiante. On neutralise la solution avec de la résine IRN 77, on filtre la résine et le filtrat est évaporé. On reprend le solide dans de l'eau distillée avant lyophilisation.

Aspect : poudre blanche

Rendement : quantitatif

Formule brute : C₆₃H₈₄N₁₂O₃₀S₆

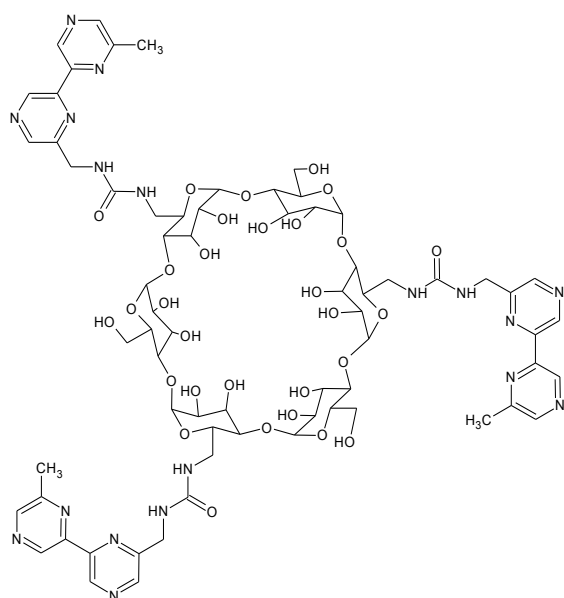
Masse moléculaire : 1681,79 g/mol

RMN ¹H : (DMSO-*d*₆, 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 7.73 7.66 (2s, 6 H, CH_{btz}), 6.74 (br. s., 3 H, NH) 6.35 (br. s., 3 H, NH) 5.70 - 5.40 (m, 6 H, H₃) 5.0-4.75 (m, 6 H, H₄) 4.50 (m., 6 H, H₅, CH_{2btz}) 4.90-3.75 (m, 6 H₆), 3.75 - 3.50 (m, 6 H, H₃) 3.50-3.40 (m, 6 H, H₁) 2.69 (s, 9 H, CH_{3btz})

RMN ¹³C : (DMSO-*d*₆, 100 MHz, 25°C, δ ppm) 172.6(C=O_{urée}), 166.09 (C_q), 158.64 (C_q), 149.68 (C_q), 114.99 (CH), 101.81 (C₁), 83.25 83.2 (C₄), 73.16 71.98 70.30 (m, C_{2,3,5}), 60.40 59.87 (C₆), 41.41 (CH_{2btz}), 18.81 (CH_{3btz}).

MS (HRMS m/z) : 1703.358 [M + Na]⁺

6^A,6^C,6^E-tris-(6-méthylèneuréido-6'-méthyl-2,2'-bipyrazine)-hexakis-cyclohexaamylose 82 : 77



(0,085 g, 0,00037 mole) est mis en solution dans du MeOH fraîchement distillé. La solution est refroidie par un bain eau/glace, ensuite une solution de méthylate de sodium dans le méthanol est ajoutée goutte à goutte. On agite la solution pendant 1 heure à 0°C, puis pendant 1 heure à température ambiante. On neutralise la solution avec de la résine IRN 77, on filtre la résine et le filtrat est évaporé. On reprend le solide dans de l'eau distillée avant lyophilisation.

Aspect : poudre blanche

Rendement : quantitatif

Formule brute : $C_{69}H_{90}N_{18}O_{30}$

Masse moléculaire : 1651,56 g/mol

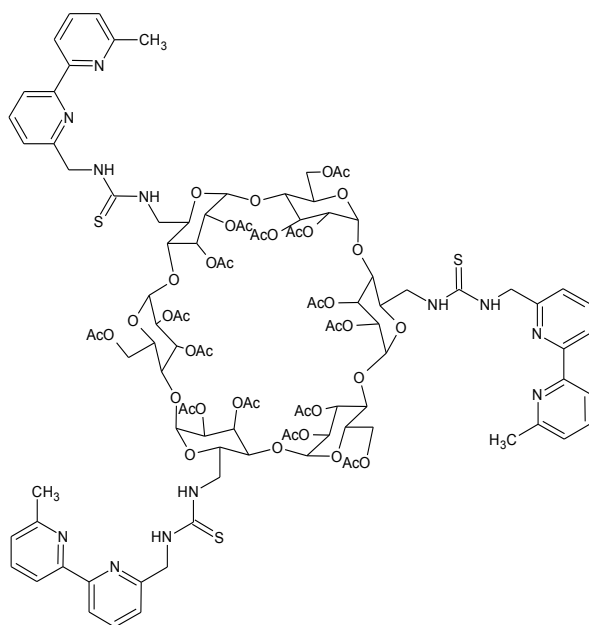
RMN 1H : (DMSO- d_6 , 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 9.36 (s., 3H, H_{bpz}), 9.30 (s., 3H, H_{bpz}), 8.68 (s., 3H, H_{bpz}), 8.63 (s., 3H, H_{bpz}), 6.74 (br. s., 3H, NH), 6.30 (br. s., 3H, NH), 5.43 (m., 6H, H_3), 5.35 (m., 6H, H_1), 4.66 (s., 6H, H_2), 4.47 (s., 6H, CH_2), 4.30 (m., 6H, H_5), 3.91 (m., 12H, H_6), 3.90 (m., 6H, H_4), 2.61 (3s., 9H, CH_3)

RMN ^{13}C : (DMSO- d_6 , 100 MHz, 25°C, δ ppm) 172.48 ($C=O_{urée}$), 170.61 (m., $C=O_{acétate}$), 153.45 (C_q), 153.23 (C_q), 147.9 (C_q), 144.15 (CH), 145.68 (CH), 140.7 (CH), 139.83 (CH), 96.9 ($C_{1-cyclo}$), 77.83 ($C_{4-cyclo}$), 70.85 ($C_{3-cyclo}$), 69.7 ($C_{2-cyclo}$), 63.17 ($C_{5-cyclo}$), 43.36 (CH_2), 21.71 (CH_3_{bpz}).

MS (HRMS m/z) : 1673 [$M + Na$] $^+$

$6^A, 6^C, 6^E$ -tris-(6-méthyléthiouréido-6'-méthyl-2,2'-bipyridine)- $6^A, 6^C, 6^E$ -trisdéoxy- $6^B, 6^D, 6^F$ -tris-O-acétyl-hexakis-(2,3-di-O-acétyl)-cyclohexaamylose **84 : **58**** (0,146 g, 0,073 mole) est ajouté

à une solution de **83** (0,20 g, 0,00012 mole). Après 6 heures de réaction le solvant est évaporé, le résidu est repris dans un minimum de CH_2Cl_2 puis précipité par de l'hexane. Le solide est filtré, lavé à l'hexane et purifié par flash-chromatographie sur gel de silice, éluant CH_2Cl_2 / MeOH (9 : 1).



Aspect : poudre blanche

Rendement : 47% (0,134 g)

Formule brute : $C_{105}H_{126}N_{12}O_{42}S_3$

Masse moléculaire : 2324,37 g/mol

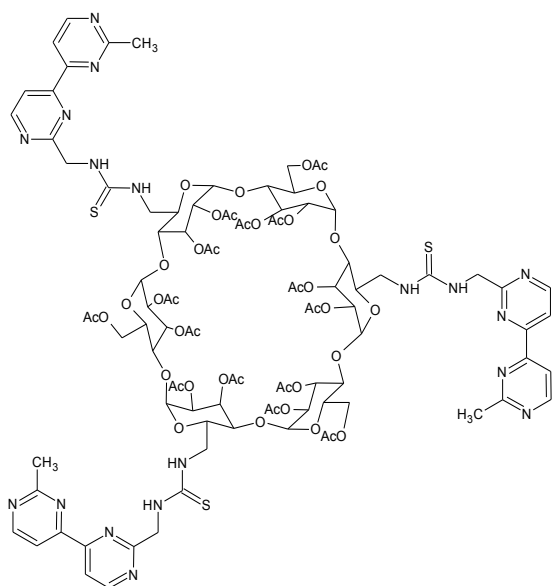
RMN 1H : (DMSO- d_6 , 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 8.25 (t, $J=7.9$ Hz, 6 H), 8.06 (br. s., 3 H, NH), 7.95-7.75 (m, 6H), 7.25- 7.45 (m, 6H), 6.80 (br. s., 3 H, NH), 5.30 - 5.70 (m, 6 H), 5.05 - 5.35 (m, 6 H, H_{cyclo}) 4.86 (s, 6

H), 4.70 (s, 10H) 4.39 - 4.57 (m, 6 H, CH_2) 4.00 - 4.40 (m, 6 H, H_{cyclo}) 3.80 - 4.15 (m, 6H, H_{cyclo}) 3.54 - 3.80 (m, 3 H, H_{cyclo}) 2.5 (br. s, 9 H, CH_3_{bipy}) 2.01 (m., 45 H, $CH_3C=O$)

RMN ^{13}C : (DMSO- d_6 , 100 MHz, 25°C, δ ppm) 170.69 ($C=O_{acétate}$), 169.12 ($C=S$), 157.7 (C_q), 154.4 (C_q), 137.81 (CH), 123.5, 121.5 (CH), 119.1, 117.5 (CH), 97.1 (C_1), 77.6 (C_4), 69.74 ($C_{2,3,4,5}$), 62.61 (C_6), 45.06 (CH_2), 20.99 ($CH_3_{acétate}$), 24.7 (CH_3_{bipy}).

MS (HRMS m/z) : 2346.72 [$M + Na - H$] $^+$

$6^A, 6^C, 6^E$ -tris-(2-méthyléthiouréido-2'-méthyl-4,4'-bipyrimidine)- $6^A, 6^C, 6^E$ -trisdéoxy- $6^B, 6^D, 6^F$ -tris-O-acétyl-hexakis-(2,3-di-O-acétyl)-cyclomaltohexaose **85 : **62**** (0,129 g, 0,00064 mole) est ajouté à une solution de **83** (0,2 g, 0,00012 mole). Après 6H de réaction, le solvant est évaporé, le résidu est repris dans un minimum de CH_2Cl_2 puis précipité dans de l'hexane. Le solide est filtré, lavé à l'hexane et purifié par flash-chromatographie sur gel de silice éluant CH_2Cl_2 / MeOH (9 : 1).



Aspect : poudre rose

Rendement : 45,8% (0,128 g)

Formule brute : $C_{99}H_{120}N_{18}O_{42}S_3$

Masse moléculaire : 2330,3 g/mol

RMN 1H : (DMSO- d_6 , 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 9.05 (*br. s.*, 3H, NH), 8.30 (*m.*, 6 H), 7.8 (*br. s.* 3H, NH), 7.71-7.69 (*m*, 6H), 7.25- 7.45 (*m*, 6H), 5.35 - 5.70 (*m*, 6 H), 4.90 - 5.15 (*m*, 6 H, H_{cyclo}) 4.60-4.85 (*m*, 6 H), 4.10 - 4.6 (*m*, 12 H) 4.05 - 3.75(*m*, 6 H, H_{cyclo}) 2.75 (*br. s.*, 9 H, CH_{3bpm}) 2.01 (*m.*, 45 H, $CH_3C=O$)

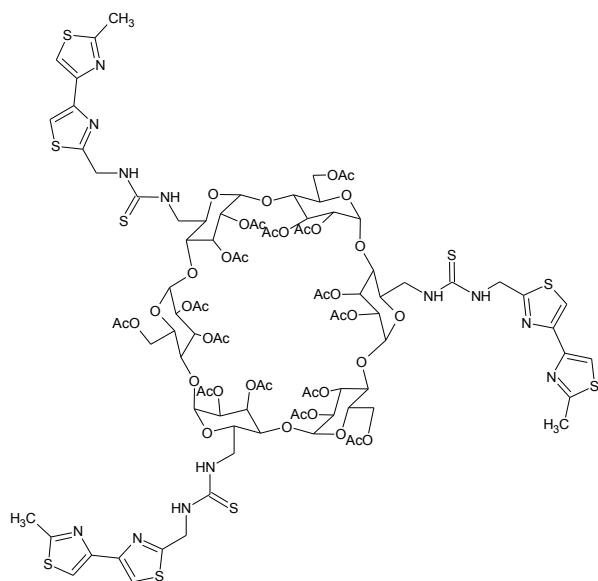
RMN ^{13}C : (DMSO- d_6 , 100 MHz, 25°C, δ ppm) 169.98 (C=O), 169.06 (C=S), 167.83 166.94 (C_q), 131.68 128.62 (CH), 96.99 (C_1), 76.93 (C_4), 70.49

67.37 ($C_{2,3,4,5}$), 62.25 (C'_6), 49.76 (CH_2), 20.46 ($CH_{3acétate}$), 26.3 (CH_{3bpm}).

MS (HRMS m/z) : 2152.62 [$M + Na - bpm - NH_2$] $^+$, 1087.83 [$M + 2Na - bpm - NH_2$] $^{2+}$

6^A,6^C,6^E-tris-(2-méthyléthiouréido-2'-méthyl-4,4'-bithiazole)-6^A,6^C,6^E-trisdéoxy-6^B,6^D,6^F-tris-O-acétyl-hexakis-(2,3-di-O-acétyl)-cyclomaltohexaose 86 : 65 (0,060 g, 0,00028 mole) est

ajouté à une solution de 83 (0,106 g, 0,00006 mole). Après 6 heures de réaction le solvant est évaporé, le résidu est repris dans un minimum de CH_2Cl_2 puis précipité dans de l'hexane. Le solide est filtré, lavé à l'hexane et purifié par flash-chromatographie sur gel de silice, éluant CH_2Cl_2 / MeOH (9 :1).



Aspect : poudre blanche

Rendement : 43,1% (0,061 g)

Formule brute : $C_{93}H_{114}N_{12}O_{42}S_9$

Masse moléculaire : 2360,54 g/mol

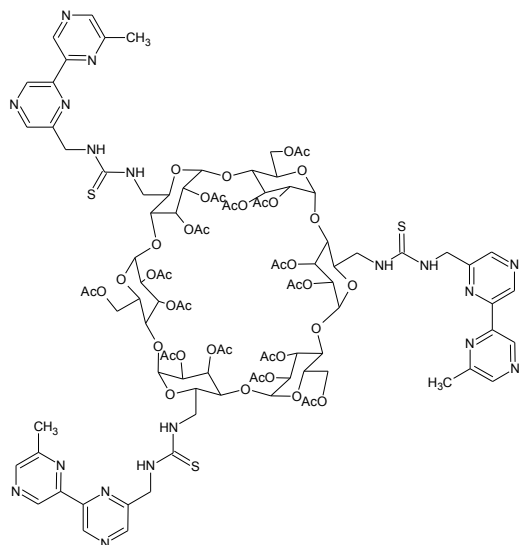
RMN 1H : (DMSO- d_6 , 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 8.79 (*br. s.* 3H, NH), 7.61 (*s.*, 3 H), 7.54 (*s.* 3H),

5.7-5.2 (*m*, 6H, H_3), 5.15-4.85 (*m*, 6 H, H_1) 4.60-4.85 (*m*, 6 H, H_2), 4.55(*s.* 6H, H'_6) 4.35 (*s.*, 6H, H_6) 4.15(*s.*, 12 H, CH_{2btz}), 3.6-3.9(*m.*, 6H, H_4) 3.5-3.25 (*m.*, 6H, H_5) 2.68 (*s.*, 9 H, CH_{3bpm}) 2.10-1.92 (*m.*, 45 H, $CH_3C=O$), 1.64 (*br. s.*, 3H, NH)

RMN ^{13}C : (DMSO- d_6 , 100 MHz, 25°C, δ ppm) 170.62 169.25 (C=O), 183.54 (C=S), 166.44 150.07 132.06 (C_q), 128.21 129.02 (CH), 96.49 (C_1), 77.68 (C_4), 70.88 (C_2), 69.43 ($C_{3,5}$) 62.93 (C_6), 47 (CH $_2$), 20.82 ($CH_{3acétate}$), 19.19 (CH_{3bpm}).

MS (HRMS m/z) : 1202.71 [$M + 2Na - 2H$] $^{2+}$

6^A,6^C,6^E-tris-(6-méthyléthiouréido-6'-méthyl-2,2'-bipyrazindine)-6^A,6^C,6^E-trisdéoxy-6^B,6^D,6^F-tris-O-acétyl-hexakis-(2,3-di-O-acétyl)-cyclomaltohexaose **87 : **67** (0,146 g, 0,00073 mole) est ajouté à une solution de **83** (0,2 g, 0,00012 mole). Après 6 heures de réaction, le solvant est évaporé, le résidu est repris dans un minimum de CH₂Cl₂ puis précipité par l'hexane. Le solide est filtré, lavé à l'hexane et purifié par flash-chromatographie sur gel de silice, éluant CH₂Cl₂ / MeOH (9 :1).**



Aspect : poudre blanche

Rendement : 47% (0,134 g)

Formule brute : C₁₀₅H₁₂₆N₁₈O₄₂S₃

Masse moléculaire : 2330,30 g/mol

RMN ¹H : (DMSO-*d*₆, 400 MHz, 25°C, δ ppm) : 9.37

9.33 (2s., 6H), 8.69 (*m.* 6H), 8.12 (*br. s.* 3H, NH), 7.74

(*br. s.*, 3H, NH), 5.60-5.35(*m.* 6H, H₃), 5.25 (*m.* 6 H, H₁) 4.05 (*m.*, 6 H, H₂), 4.70(*m.* 6H, H₃) 4.5-4.10 (*m.*, 12H, H₆) 4.94(*s.* 12 H, CH₂btz), 3.75-4.10(*m.*, 6H, H₅) 2.62 (*s.* 9 H, CH₃bpz) 2.03-2.01 (*m.*, 45 H, CH₃C=O)

RMN ¹³C : (DMSO-*d*₆, 100 MHz, 25°C, δ ppm) 170.09 169.09 (C=O), 183.5 (C=S), 153.15 147.43 (C_q), 145.36 143.98 140.34 139.67(CH), 97.26 (C₁), 77.36 (C₄), 70.36 69.87 69.30 (C_{2,3,5}) 62.64 (C₆), 46.91 (CH₂), 20.61 20.48 (CH₃acétate), 21.21 (CH₃bpz).

MS (HRMS *m/z*) : 2352.69[M + Na]⁺, 2152.64[M + Na – bpz-NH]⁺, 19512.56[M + Na – 2bpz-NH]⁺, 1751.50[M + Na – 3bpz-NH]⁺

ANNEXE

Graphical Abstract

To create your abstract, type over the instructions in the template box below.
Fonts or abstract dimensions should not be changed or altered.

***Tris*-ACE-6,6'-bipyridyl- α -Cyclodextrin : Synthesis and Chirality of the Tripodal Metal Complexes**

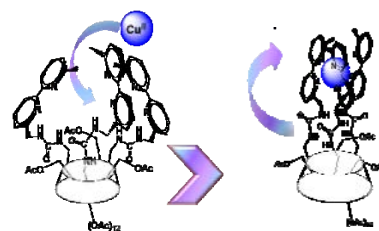
Guillaume Poisson^a, Florence Dumarçay-Charbonnier^a and Alain Marsura^{a*}

A novel heterotritopic α -cyclodextrin tripod has been synthesized by the Staudinger-Aza-Wittig (SAW) reaction.

Complexation properties and conformational events upon coordination with “hard” to “borderline” transition metals have been analyzed.

Spontaneous formation of selective Λ -helicity has been observed via the coordination with Cu^{II} and Ni^{II} cations.

Leave this area blank for abstract info.



Guillaume Poisson^a, Florence Dumarçay-Charbonnier^a and Alain Marsura^{a*}

^a SRSMC, Nancy Université & CNRS, Faculté des Sciences et Techniques, B. 70239, F-54506 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, France.
Fax: +33 (0)3 83 68 23 45; Tel: +33 (0)3 83 68 49 55; E-mail: Alain.Marsura@pharma.uhp-nancy.fr

ABSTRACT

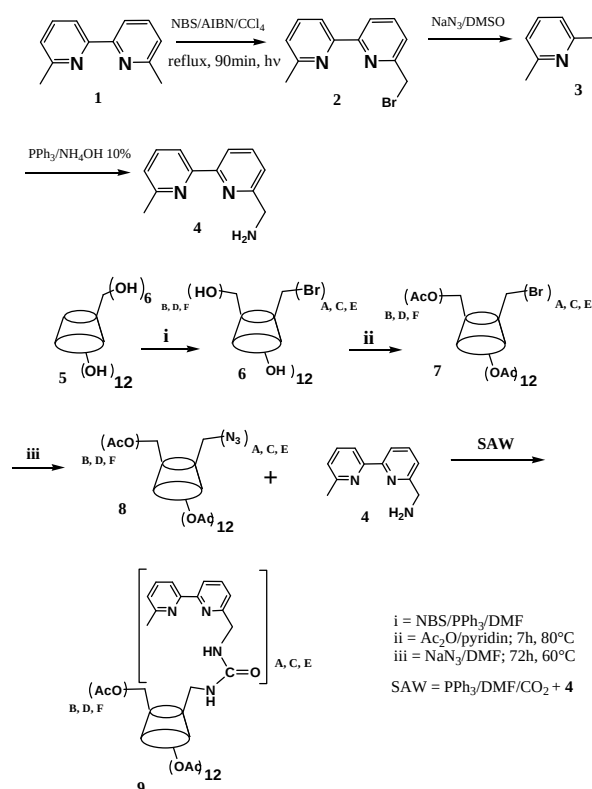
Received
Received in revised form
Accepted
Available online

Keywords:
tris-^{ACE}- α -Cyclodextrin
metallocyclodextrins
Circular Dichroism
helicates

This letter describes the synthesis of a novel C_3 -symmetrical tris-ACE-6,6'-bis-heterocyclic- α -CyD via "one-pot" Staudinger-Aza-Wittig reaction (SAW). Metal complexation behavior was investigated by Uv-Vis and circular dichroism. Coordination of 6,6'-bipyridyl units with Cu^{II} and Ni^{II} cations, spontaneously generates a strong exciton coupling-type positive Cotton effect proving the formation of a Λ -helix with a left-handed screw propeller (M).

2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

In the past decade, seminal work describe the preparation and properties of new metallocyclodextrins (metallo-CyDs) molecular receptors.¹ Metallo-CyDs architectures are potentially able to act in a wide range of applications such as: biomimetic catalysts,^{2a-c} photoactive devices,^{3a-c} chemical sensors^{4a-b} due to their properties after coordination to metals and formation of host-guest complexes with small invited molecules. A few years ago one of our research has concern the synthesis and complexation properties of a novel symmetrical ureido-5,5'-bipyridyl- α -CyD tripod.⁵ As expected, selective dual metal complexation and fluorescence properties controlled via HSAB metal classification were detected and analyzed. Nevertheless, considering the conformational aspects, the ureido-5,5'-bipyridyl tethers were found unable to generate expected chiral triple helices after coordination with appropriate metal cations. It is well known that spontaneous folding into a helical secondary structure is based on a general molecular self-organization process enforced by the conformational information encoded within the primary structure of the molecular strand itself.⁶ Key features which determine the outcome of the assembly process are the ligand design, flexibility of the linker groups joining the coordination sites and the stereochemical preferences of the coordinating metal ion.⁷ Failure in the helicate formation with ureido-5,5'-bipyridyl- α -CyD tripod was certainly due to an improper preorganization (orientation) and have motivated the synthesis of novel C₃-symmetrical *tris*-ACE-6,6'-*bis*-heterocyclic- α -CyDs in which the heterocyclic unit is anchored at the 6-position. Surprisingly, this minor modification, induces a dramatic change into the conformation of the ureido-*bis*-heterocyclic strands around the upper-rim of the rigid CyD core.

Scheme 1 : Synthetic pathway of **9**

The C_3 -symmetrical *tris*-ACE-6,6'-bipyridyl- α -CyD tripod **9**¹⁴ was synthesized from 6^A,6^C,6^E-triazido-6^A,6^C,6^E-trideoxy-6^B,6^D,6^F-tri-*O*-acetyl-hexakis-2,3-di-*O*-acetyl-cyclomaltohexaose **8** (scheme 1) by the tandem Staudinger-Aza-Wittig (SAW) key reaction in 50 % yield⁹ (Scheme 1). The monoaminomethyl-6-methyl-6'-2,2'-bipyridin **4** was obtained in three steps from 6,6'-dimethyl-2,2'-bipyridin **1**.¹⁰ Compounds **6-8** were prepared by known methods.¹¹ All compounds **2-9** were characterized by current spectroscopic methods. The spectroscopic data are in agreement with the assigned structures. (see experimental section).¹² As expected, the IR spectrum of **9** exhibited characteristic frequencies of the carbonyl functions: urea $\nu_{\text{CO-NH}}$ at 1640 cm^{-1} ; ester $\nu_{\text{CO-O}}$ at 1750 cm^{-1} (acetates) and aromatic double bonds of bipyridyl groups at 1560 cm^{-1} . The ^{13}C -NMR spectrum in solution (DMSO) indicate that the ligand have a C_3 -symmetry. The signals corresponding to the NH-CO-NH carbonyl carbons at δ 158.1 ppm, the CO-O carbonyl carbons at δ 171.4 to 162.9 ppm and the signals corresponding to the bipyridyl carbons from δ 138.1 to 118.5 ppm were detected.

Metal ion complexation

The electronic spectrum of the free tripod **9** recorded in MeOH shows two maxima at $\lambda_{\text{max}} = 244 \text{ nm}$ ($14700 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{cm}^{-1}$) and $\lambda_{\text{max}} = 290 \text{ nm}$ ($32000 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{cm}^{-1}$). These absorptions correspond to the π - π^* transitions of bipyridyls and to the n - π^* urea and carboxylate carbonyl double bonds.

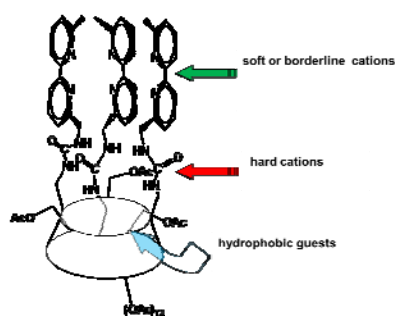


Figure 1. Schematic representation of the α -CyD tripod **9** and its potent complexation sites.

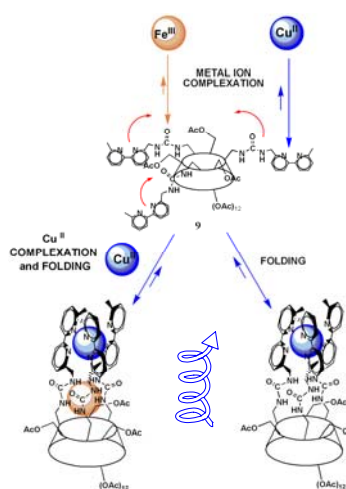


Figure 2. Postulated folding pathway for the metal ion-assisted self-assembly of Cu^{II} and $\text{Fe}^{\text{III}}/\text{Cu}^{\text{II}}$ left-handed (*M*) triple-helices of **9**.

The extinction value calculated from the molecular extinction coefficient in **9** is *c.a.* $10700 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{cm}^{-1}$ per bipyridine unit; this value is within the range found in the literature.¹⁵ As illustrated in Figure 1, the tripod **9** represents the first term of a new set of heterotritopic molecular receptor having two potent metal coordination sites: one formed by the bipyridyl units and the second by ureas and/or carboxylates, the third site is formed by the CyD torus cavity, dedicated to the formation of host-guest complexes *via* inclusion of small organic hydrophobic molecules.

The titrations of **9** with “hard” to “borderline” (HSAB theory) cations were monitored by Uv-Vis spectroscopy. As expected and based on results previously established in our research group, “borderline” cations as Cu^{II} and Ni^{II} were complexed at the bipyridyls while “hard” cations as Fe^{III} or Ru^{III} were coordinated to the carbonyl urea/ester functions (Figure 2.) according to the HSAB theory. The titration (Figure 3.) and the ligand speciation curves (Figure 4.) showed examples of mononuclear podandate formation of [1:1] stoichiometry [**9**/ Cu^{II}] and [1:1:1] dinuclear podandate [**9**/ $\text{Fe}^{\text{III}}/\text{Cu}^{\text{II}}$].

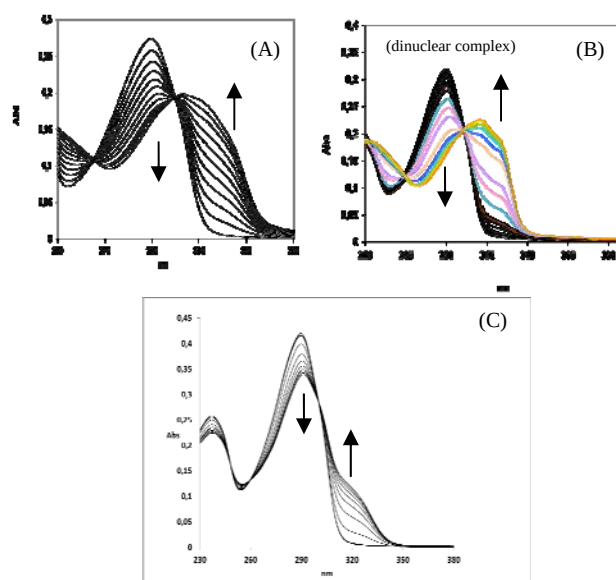


Figure 3. Spectrophotometric titration of ligand **9** ($c = 1.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) (A) in MeOH with $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; (B) in MeOH with $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ 1.0 equiv. (black lines) then $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 1.0 equiv.(colored lines); (C) in MeOH with $\text{RuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

The complexation constants $\log(\beta_{11})$ have been determined for the four cations in MeOH as solvent.¹⁹ It should be assumed that the Fe^{III} cation in **9** is coordinated and localized at the urea functions (“hard” carbonyls centres) with a $\log(\beta_{11})$ constant value of 14.9 ± 0.31 whereas *e.g.* Cu^{II} and Ni^{II} “borderline” cations are localized and coordinated in a different site, likely to the nitrogens of the three bipyridyl units giving hexa-coordinated octahedral complexes with constant values of 10.1 ± 0.13 and 8.8 ± 0.06 respectively.

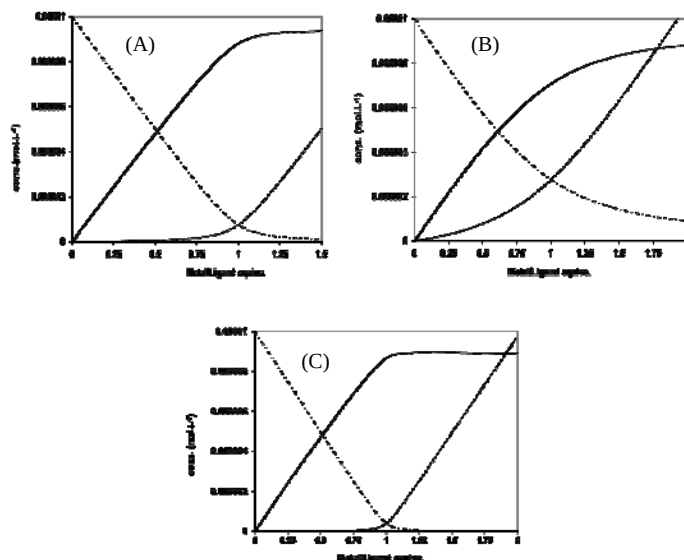


Figure 4. Ligand speciation curves for (A) Fe^{III} , (B) Cu^{II} and (C) Ru^{III} with podand **9**. Free metal (dashed line), complexes (solid line), free ligand (dashed – dotted line).

Formation of a triple helix by coordination with metal cations was ascertained by Circular Dichroism. As expected but differently of 5,5'-analogues⁵, coordination of ureido- 6,6'-bipyridyls arms with *e.g.* Cu^{II} cation spontaneously generates a strong exciton coupling-type positive Cotton effect ($\Delta\epsilon = +33 \text{ mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) between the bipyridine units (*i.e.* a negative band at 290nm, a positive band at 315 nm and an isodichroic point at approximately 302 nm) proving a high helicity induction (Figure 5.).

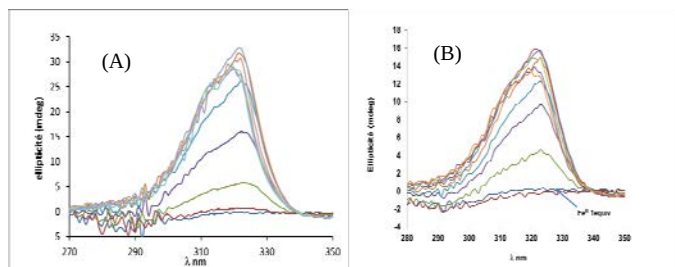


Figure 5. Circular Dichroism titration of ligand **9** ($c = 5.0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) (A) in MeOH with CuCl₂.2H₂O; (B) in MeOH with Fe₂(SO₄)₃ [1:1] complex, followed by CuCl₂.2H₂O 1 equiv.

The same phenomenon was observed by adding Cu^{II} cation to the [Fe^{III}/9] mononuclear complex, giving a Fe^{III}/Cu^{II} dinuclear complex. In this case a similar positive Cotton effect of ($\Delta\epsilon = +16 \text{ mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) was observed. It should be noted (Figure 5.) that coordination of Fe^{III} at the “urea” site, didn’t induce any superior helicity into the podandate. The difference in helicity (almost the half) between the mononuclear and the dinuclear species was attributed to a less degree of flexibility of ureido-bipyridyl arms when urea-carbonyls are first involved in coordination with the Fe^{III} cation. Nevertheless, a helix is characterized by an axis, a screw sense and a pitch. This helicity is a special case of chirality as defined earlier by *Cahn, Ingold and Prelog*.¹⁶ It may be right-handed (*P*) or left-handed (*M*). The remaining question is whether this induced helicity was right-handed or left-handed in the present case.

The large exciton coupling-type positive Cotton effects of *e.g.* [Cu^{II}/9] and [Cu^{II}/Fe^{III}/9] CD spectra, are pointed in favor of a single diastereoisomer as indicated earlier by *Lehn and co-workers*.¹⁷ Previous examinations on the chirality of C₃-symmetric Fe^{III} tripodal- α -cyclodextrin derivatives^{18,19} in different solvents, showed ligand having short spacers (between the cyclodextrin torus and the metal coordination site) exhibited negative exciton coupling and Δ -helicity in all solvents, while those having long spacers formed a Λ -helicate and a positive exciton coupling.²⁰ It is currently, admitted that a positive coupling-type exciton implies a complexation with a Λ -helix (same handedness as for the naturally ferrichrome²¹). Looking at the [Cu^{II}/9] and [Cu^{II}/Fe^{III}/9] CD titration spectra, (Figure 5) one can see the free ligand **9** in MeOH displayed itself a weak exciton coupling-type positive Cotton effect. The addition of Cu^{II} aliquots to **9** strongly enhances this effect in the same sense, so it may be concluded reasonably to the preferential formation of a Λ -helix with a left-handed screw propeller (*M*).

Coordination of Ni^{II} cation to the bipyridyl nitrogens induced an unexpectedly low kinetic to complete the [1:1] mononuclear complex formation of **9** (3hours) compared to the immediacy with Cu^{II}. Circular dichroism titration of **9** with Ni^{II} also generates a strong exciton coupling-type positive Cotton effect ($\Delta\epsilon = +91 \text{ mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) between the bipyridine units (Figure 7.). This confirms the preferential formation of an analogous left-handed (*M*) triple Λ -helix.

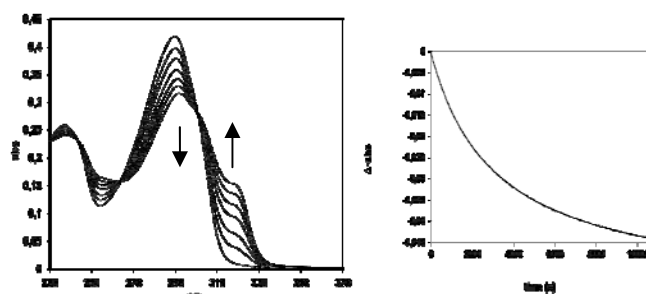


Figure 6. Spectrophotometric titration of ligand **9** ($c = 1.0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) (A) in MeOH with NiCl₂.6H₂O; (a delay of 30min. was respected between each curve to reach equilibrium) (B) Kinetic of the [Ni^{II}/9] mononuclear complex formation ($c = 1.0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) with NiCl₂.6H₂O (1.0 equiv.).

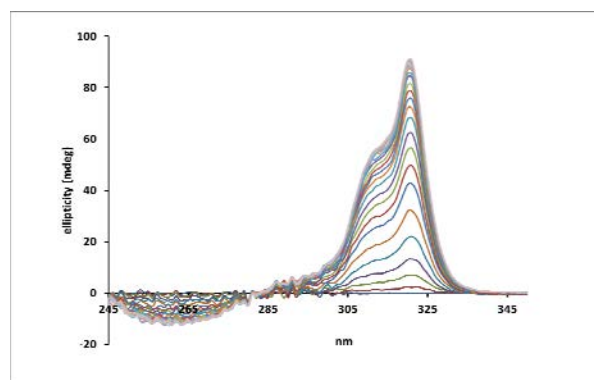


Figure 7. Circular Dichroism titration of ligand **9** ($c = 5.0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) in MeOH with NiCl₂.6H₂O.

Furthermore, it has been demonstrated that Cu^{II} and Ni^{II} complexation to the bipyridyl units of **9** in a protic solvent gave the same helicity with an apparent higher rotational strength in the case of Ni^{II}, but a large difference was observed in kinetics between the two cations. The low kinetic of the Ni^{II} could be explain in terms of equilibration reactions, by which a bipy ligand moves from one Ni^{II} complex to another proceed much slower.^{22a-b}

In summary, a novel C₃-symmetrical *tris*-ACE-6,6'-bis-heterocyclic- α -CyD was prepared. Its spectroscopic behavior was examined to investigate the formation of tripodal mononuclear and dinuclear metal complexes. It was observed the 2,2'-bipyridine units anchored at their 6-position, induce formation of preferentially α -CyD-based tripod Λ -helicates with a high chirality. Further experiments are under progress to examine complexation behavior with other metal cations notably with cations having a tetrahedral coordination geometry. In extension, the synthesis and characterization of new α -CyD-based tripods with different *bis*-heterocyclic units is in progress and complexation behavior of these new compounds will be explored in detail.

Acknowledgments

This work was supported by the MESR and the CNRS. Authors are grateful to Dr. J.-P. Joly for correcting the manuscript. We would also thank Mrs B. Fernet for recording NMR spectra, Mr. F. Dupire for recording Mass spectra.

References and notes

- Sliwa, W.; Girek, T. *Heterocycles*, **2003**, *60*, 2147-2183.
- (a) Braga, S. S. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 1356-1361. (b) Barr, L.; Dumanski, P.; Easton, C.; Harper, J.; Lee, K.; Lincoln, S. F.; Meyer, A.; Simpson, J. S. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2004**, *50*, 19-24. (c) Barr, L.; Easton, C.; Lee, K.; Lincoln, S. F.; Simpson, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7797-7800.
- (a) Haider, J. M.; Pikramenou, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 120-132. (b) Pereira Silva, M.-J. J.; Haider, J. M.; Heck, R.; Chavarot, M.; Marsura, A.; Pikramenou, Z. *Supramol. Chem.* **2003**, *15*, 563-571. (c) Haider, J. M.; Williams, R. M.; De Cola, L.; Pikramenou, Z. *Angew. chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 1830-1833.
- (a) Ogoshi, T.; Harada, A. *Sensors*, **2008**, *8*, 4961-4982. (b) Mallard-Favier, I.; Blach, P.; Cazier, F.; Delattre, F. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 161-166.
- Heck, R.; Marsura, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 281-284.
- Cuccia, L. A.; Ruiz, E.; Lehn, J.-M.; Homo, J. C.; Schmutz, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3448-3457.
- (a) Bilyk, A.; Harding, M. M.; Turner, P.; Hambley, T. W. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1994**, 2783-2790. (b) Shu, M. H.; Sun, W. Y.; Duan, C. Y.
- Menuel, S.; Porwanski, S.; Marsura, A. *N. J. Chem.* **2006**, *30*, 603-608.
- Menuel, S.; Corvis, Y.; Rogalska, E.; Marsura, A. *N. J. Chem.* **2009**, *33*, 554-560.
- Rodriguez-Ubis, J.-C.; Alpha, B.; Plancherel, D.; Lehn, J.-M.; *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 2264-2269.
- Woods, C. R.; Benaglia, M.; Cozzi, F.; Siegel, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1830-1833.
- 6-monoazidomethyl-6'-methyl-2,2'-bipyridin (**3**): 6-bromomethyl-6'-methyl-2,2'-bipyridin (1.25.10⁻³ mol, 0.330g) is added portionwise to a solution of sodium azide (7.5.10⁻³ mol, 0.487g) in DMSO (5mL) under argon. The mixture was stirred 2 h. at 70°C under argon, then cooled at r.t. Distilled water (15 mL) is added and the solution is extracted by toluol (5 x 10 mL). The organic phase is dried over anhyd. MgSO₄, filtered and evaporated to give **3** as a yellow oil (0.133g, 47%). ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 8.29 (d, 1H, H₃, J = 8 Hz), 8.14 (d, 1H, H₃, J = 8Hz), 7.71 (t, 1H, H₄, J = 8Hz), 7.59 (t, 1H, H₄, J = 8Hz), 7.18 (d, 1H, H₅, J = 8Hz), 7.06 (d, 1H, H₅, J = 8Hz), 4.39 (s, 2H, CH₂ bipy), 2.53 (s, 3H, CH₃ bipy). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 158.3 (q), 156.8 (q), 155.6 (q), 155.5 (q), 138.2 (CH), 137.5 (CH), 123.8 (CH), 122.0 (CH), 120.6 (CH), 118.7 (CH), 55.7 (CH₂-N₃), 25.0 (CH₃).
- 6-monoaminomethyl-6'-methyl-2,2'-bipyridin (**4**): Triphenylphosphine (1.18.10⁻³ mol) was added to a solution of **3** (5.9.10⁻⁴ mol, 0.133 g) in dried DMF. The mixture was stirred 1h. at r.t. under argon, then cooled to 0°C and NH₄OH (3.3 mL 10%) was added dropwise to the solution. The reaction mixture was stirred about 2hrs. until temperature is gone to r.t. The reaction mixture was evaporated to dryness and the residue was dissolved into CH₂Cl₂ / MeOH 2/1 (5mL). The solution was then evaporated to dryness and the solid residue was purified by column chromatography on silica gel, (CH₂Cl₂/MeOH gradient) to give pure **4** as a white solid (0.082g; 70%). IRFT (KBr, ν = cm⁻¹) = 3454 (N-H), 3055 (C-H arom.), 2925 (C-H alkyls); ¹H NMR (DMSO-⁶d, 400MHz): δ = 8.24 (t, 2H, J = 8.56Hz, H₃, H₃), 7.89 (t, 1H, J = 7.8Hz, H₄), 7.82 (t, 1H, J = 7.56, H₄), 7.48 (d, 1H, J = 7.28Hz, H₅), 7.30 (d, 1H, J = 7.52Hz, H₅), 3.91 (s, 2H, CH₂-NH₂), 2.56 (s, 3H, CH₃); ESIMS (C₁₂H₁₃N₃): 200.12 [M+H]⁺.
- 6^A, 6^C, 6^E-(6-methyleneureido-6'-methyl-2,2'-bipyridyl)- 6^A, 6^C, 6^E-trideoxy-6^B, 6^D, 6^F-tri-O-acetyl-hexakis-2,3-di-O-acetyl-cyclomaltohexaose (**9**): A solution of triphenylphosphine (0,011 mole, 2,88g, 40 equivs.) in methylene chloride (10 mL) was added to a solution of 6^A,6^C,6^E-Triazido-6^A,6^C,6^E-trideoxy-6^B,6^D,6^F-tri-O-acetyl-hexakis-2,3-di-O-acetyl-cyclomaltohexaose (2,68.10⁻⁴ mole, 0,450g, 1 equiv.) **8** in methylene chloride (30 mL). The mixture was stirred and flushed with CO₂ at rt 30 min. Then 6-amino-6'-methyl-2,2'-bipyridine (1,07.10⁻³ mole, 0,214g) in methylene chloride (10 mL) was added dropwise into the solution. The mixture was stirred and flushed with CO₂ at r.t. 24 h more. The solution was then evaporated to dryness and the solid residue was purified by column chromatography on silica gel, loading using CH₂Cl₂ and eluting with a CH₂Cl₂:MeOH gradient to give pure **9** as a pale yellow powder (0.304g, 50%). α_D²⁰ = +74.6 (CHCl₃). IRFT (KBr, ν = cm⁻¹) = 1750 (CH₃CO), 1650 (NHCONH), 1580 (C=C). ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 8.15 (s, 6H, H₃, H₃), 7.69 (s, 6H, H₄, H₄), 7.19 (s, 6H, H₅, H₅), 5.67-3.38 (m, 48H, H₁, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆ cyclodextrin), 2.66 (s, 6H, CH₂-bipy), 2.25-1.90 (CH₃ bipy). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 171.4, 171.1, 170.9, 170.7, 169.6 [CH₃CO], 158.3 [NHCONH], 158.2 [C_q], 155.5 [C_q], 123.9, 123.6 [C_q], 122.5, 122.4 [CH], 120.3, 119.9 [CH], 118.7, 118.5 [CH], 97.1 [C₁], 77.6 [C₄], 71.8, 71.5, 71.1, 69.9 [C₂, C₃, C₅, C₆], 63.6 [C₆], 46.0 [CH₂ bipy], 24.7 [CH₃ bipy], 21.4, 21.3, 21.2, 21.1 [CH₃CO]. ESI-HRMS: [C₁₀₅H₁₂₆N₁₂O₄₅ 2274.7900] = 2298.7706 [M+Na+H]⁺
- Heck, R.; Marsura, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 281-284.
- Cahn, R. S.; Ingold, C.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 385-415.
- Zarges, W.; Hall, J.; Lehn, J.-M. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1843-1852.
- Hori, Y.; Hayashi, J.-I.; Tamagaki, S. *Nippon Kagaku Kaishi* **1998**, *6*, 417-424.
- Masuda, T.; Hayashi, J.-I.; Tamagaki, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 161-167.
- log β values were calculated using SPECFIT[®] program v. 3.0, ed. R. A. Binstead, Spectrum Software Associates 1993-2001; Gampp, H.; Maeder, M.; Meyer, C. J.; Zuberbühler, A. D. *Talanta*, **1985**, *32*, 95-101; Gampp, H.; Maeder, M.; Meyer, C. J.; Zuberbühler, A. D. *Talanta*, **1986**, *33*, 943-951.
- Raymond, K. N.; Mueller, G.; Matzanke, Top. *Curr. Chem.* **1984**, *123*, 49-102.
- (a) Vander Griend, D. A.; Kwabena Bediako, D.; DeVries, M. J.; DeJong, N. A.; Heeringa, L. P. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 656-662. (b) Holyer, R. H.; Hubbard, C. D.; Kettle, S. F. A.; Wilkins, R. G. *Inorg. Chem.* **1965**, *4*, 929-935.

Click here to remove instruction text...

Nouveaux tripodes tris-^{A,C,E}- α -cyclodextrine et leurs complexes métallo-supramoléculaires :

Ce travail s'articule autour de deux grandes parties : i- la synthèse de nouveaux tripodes tris-^{A,C,E}- α -cyclodextrine, et l'étude de leurs complexes de coordination avec les métaux. La fonctionnalisation des bis-hétérocycles est une étape importante dans la préparation de ces tripodes moléculaires. En conséquence, la mise au point d'une nouvelle famille de réactifs, les tétrahalogéno-diarylglycoluriles, a permis une halogénéation radicalaire sélective des systèmes hétéro-aromatiques π -déficients non réactifs et impliqués dans la construction des podants cyclodextriniques. La sélectivité et le mécanisme de la réaction ont pu être expliqués en partie par la formation d'un complexe supramoléculaire [réactif / substrat] et l'existence d'interactions halogène-halogène dans le solide; ii- la mise en évidence d'une haute spéciation des tripodes cyclodextrines vis-à-vis d'un certain nombre de métaux et la formation d'hélices métallo-supramoléculaires chirales induite par l'implantation en position 6,6' des unités hétérocycliques. La configuration absolue des hélicates formés est résolue dans quelques cas.

Mots clés : halogénéation radicalaire, cyclodextrine, supramolécularité, coordination des métaux, hélicates.

New tris-^{A,C,E}- α -cyclodextrin tripod and their metallo-supramolecular complexes:

This work is structured around two main parts: i- the synthesis of new tris-^{A,C,E}- α -cyclodextrin tripods, and studies of their complexes with transition metals. The functionalization of bis-heterocycles is an important step in the preparation of tripods. Therefore, the development of a new family of reagents tetrahalo-diarylglycolurils allowed a selective radical halogenation of heteroaromatic π -deficient systems, non-reactive and involved in the construction of podants cyclodextrinics. The selectivity and the mechanism of the reaction could be partially explained by the formation of a supramolecular complex [reagent / substrate] and the existence of halogen-halogen interactions in solid state; ii- the highlight of a high speciation tripods cyclodextrins towards a number of metals and formation of supramolecular chiral metallo-helices induced by anchoring in position 6,6' of heterocyclic units. The absolute configuration of helicates formed in some cases is resolved.

Keywords: radicalar halogenation, cyclodextrin, tripod, coordination complex, helix.