

Contrôle cavitaire de la réactivité redox d'un ion métallique (Cu) dans un environnement biomimétique

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 18 Novembre 2013

pour l'obtention du grade de

Docteur de l'Université Paris Descartes

(spécialité chimie)

par

Andrea BRUGNARA

sous la direction de

Pr. Olivia REINAUD

devant le jury composé de

Dr. Jean-Claude CHAMBRON	Rapporteur
Pr. Bernold HASENKNOPF	Rapporteur
Dr. Nicolas LE POUL	Examineur
Pr. Michel LUHMER	Examineur
Pr. Jean-Pierre MAHY	Examineur
Dr. Benoît COLASSON	Co-encadrant de thèse
Pr. Olivia REINAUD	Directeur de thèse

Sommaire

Abréviations

Chapitre 1

Introduction

1.1	Les modèles biomimétiques des métalloenzymes	3
1.1.1	Les métalloenzymes	3
1.1.2	Les enzymes mononucléaires à cuivre	3
1.1.3	La Chimie Bioinorganique et les modèles d'enzymes	6
1.1.4	Calix[6]trsimidazole ou X_6Im_3	9
1.1.5	Calix[6]tren ou X_6tren	10
1.1.6	Calix[6]TPMA ou X_6TPMA	14
1.1.7	Stratégies de fonctionnalisation de X_6TPMA	16
1.2	Stratégies de fonctionnalisation des calix[6]arènes	19
1.2.1	Les modifications du petit col	19
1.2.2	Les modifications du grand col	27
1.2.3	Conclusion sur les stratégies de fonctionnalisation des calix[6]arènes	37
1.3	Conclusion du chapitre	39

Bibliographie du chapitre	41
----------------------------------	-----------

Chapitre 2

Trifonctionnalisation du grand col de X_6TPMA et hydrosolubilisation du système

2.1	Synthèse du dérivé hydrosoluble $HX_6TPMA(NMe_3)_3(Y)_4$	45
2.1.1	Autour de X_6TPMA	45
2.1.2	Biomimétisme : « direction l'eau »	45
2.1.3	<i>Ipso</i> -nitration sélective	47
2.1.4	Réduction des fonctions NO_2 en NH_2	52
2.1.5	Perméthylation des anilines	53
2.1.6	Metathèse d'anions : $HX_6TPMA(NMe_3)_3(Y)_4$ ligand hydrosoluble et ses complexes de Cu^I et Cu^{II} dans l'eau.	55
2.2	$Cu^{II}X_6TPMA(NMe_3)_3(NO_3)_5$ récepteur d'anions	58

2.2.1	Généralités sur la complexation d'anions	58
2.2.2	L'anion fluorure et les récepteurs à fluorure en solvant organique	59
2.2.3	Les récepteurs à fluorure dans l'eau	60
2.2.4	$\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3(\text{NO}_3)_5$ récepteur sélectif à fluorure dans l'eau	67
2.2.5	$\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3(\text{NO}_3)_4$ et interaction avec l'anion nitrite	78
2.3	Conclusion du chapitre	80

Bibliographie du chapitre 81

Chapitre 3

Hexafonctionnalisation du grand col de X_6TMPA : vers de nouvelles perspectives

3.1	Homofonctionnalisation du grand col	83
3.1.1	Le cas particulier de la réaction de nitration de X_6TMPA	83
3.1.2	Hexanitration de X_6TMPA : $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NO}_2)_6(\text{NO}_3)$	83
3.1.3	Réduction du dérivé hexanitré : $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6)$	97
3.1.4	$\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6)$: immobilisation sur surface et études des complexes métalliques à base de cuivre.	99
3.1.5	Perméthylation des anilines : $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_6(\text{PF}_6)_7$	108
3.2	Vers la désymétrisation de X_6TMPA	110
3.2.1	La réaction de Monoclick	110
3.2.2	L'Hexa-azoture $\text{X}_6\text{TMPA}(\text{N}_3)_6$ et la monoclick	111
3.3	Conclusion du chapitre	115

Bibliographie du chapitre 117

Chapitre 4

Trifonctionnalisation du petit col de X_6TMPA : influence de la 2^{ème} sphère

4.1	Synthèse et caractérisation de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{Y})$	119
4.1.1	Modification du petit col de X_6TMPA : 2 ^{ème} vs. 3 ^{ème} sphère de coordination	119
4.1.2	Déméthylation de X_6TMPA : $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{Y})$ ($\text{Y} = \text{Cl}^-$ ou ClO_4^-)	120
4.1.3	$\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ et le radical phénoxy	122
4.1.4	Le radical phénoxy et l'oxydation de 2-propanol	129
4.1.5	Stabilisation de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ avec l'hydroquinone	130
4.1.6	$\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$: inclusion de <i>n</i> -propylamine	131
4.1.7	Conclusion sur la molécule $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Y}$ ($\text{Y} = \text{Cl}^-$ ou ClO_4^-)	134
4.2	Synthèse et caractérisation des complexes zinciques	135
4.2.1	Les complexes zinciques des ligands X_6TMPA	135
4.2.2	Complexe zincique en présence d'anion acétate	135
4.2.3	$\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ en présence d'invités potentiels	138

4.2.4	Inhibition de la formation des radicaux phénoxy par coordination du cation Zn^{2+}	140
4.2.5	Complexe zincique en absence d'anion acétate	141
4.2.6	Conclusion sur les complexes Zinciques de $HX_6TMPA(PhOH)_3ClO_4$	145
4.3	Synthèse et caractérisation des complexes cuivreux	146
4.3.1	Les complexes cuivreux avec des ligands calix[6]azacryptand	146
4.3.2	Complexe cuivreux dans le chloroforme	146
4.3.3	Test de la réactivité du complexe cuivreux vis-à-vis d'un alcool primaire dans le chloroforme	148
4.3.4	Complexe cuivreux dans l'acétone	150
4.3.5	Complexe cuivreux dans l'acétonitrile	153
4.3.6	Conclusion sur les complexes cuivreux	159
4.4	Synthèse et caractérisation des complexes cuivriques	161
4.4.1	Les complexes cuivriques des ligands X_6TMPA	161
4.4.2	Synthèse et caractérisation du complexe cuivrique	161
4.4.3	Interaction avec l'anion chlorure	163
4.4.4	Interaction avec l'acétonitrile	163
4.4.5	Formation de l'espèce hydroxo	164
4.4.6	Interaction avec les carboxylates	169
4.4.7	Conclusion sur les complexes cuivriques	171
4.5	Synthèse et caractérisation de $HX_6TMPA(Q)_3ClO_4$	172
4.5.1	Autour des Calix[n]quinones	172
4.5.2	Oxydation de $HX_6TMPA(PhOH)_3ClO_4$: $HX_6TMPA(Q)_3ClO_4$	173
4.5.3	Complexe zincique obtenu avec $HX_6TMPA(Q)_3ClO_4$	175
4.5.4	Conclusion sur le système $HX_6TMPA(Q)_3ClO_4$	177
4.6	Conclusion du chapitre	178

Bibliographie du chapitre

181

Conclusion et perspectives

Partie Expérimentale

1	Matériel et méthodes	191
2	Synthèse de X_6TMPA	193
2.1	Dimethyl pyridine-2,6-dicarboxylate	193
2.2	Methyl 6-(hydroxymethyl)picolinate	193
2.3	Methyl 6-(bromomethyl)picolinate	194
2.4	Tris [6-(methoxycarbonyl)-2-pyridylmethyl] amine	194
2.5	Tris [6-(hydroxymethyl)-2-pyridylmethyl] amine	195
2.6	Tris [6-(tosylmethyl)-2-pyridylmethyl] amine	196

2.7	X ₆ TPMA	196
3	Synthèse des dérivés de X ₆ TPMA tri-fonctionnalisés au grand col	198
3.1	X ₆ TPMA(NO ₂) ₃	198
3.2	HX ₆ TPMA(NH ₂) ₃ (PF ₆)	199
3.3	HX ₆ TPMA(NMe ₃) ₃ (PF ₆) ₄	200
3.4	HX ₆ TPMA(NMe ₃) ₃ (Y) ₄ (Y = Cl ⁻ or NO ₃ ⁻)	201
4	Synthèse des dérivés de X ₆ TPMA hexa-fonctionnalisés au grand col	202
4.1	HX ₆ TPMA(NO ₂) ₆ (NO ₃)	202
4.2	HX ₆ TPMA(NH ₂) ₆ (PF ₆)	204
4.3	HX ₆ TPMA(NMe ₃) ₆ (PF ₆) ₇	205
5	Synthèse des dérivés de X ₆ TPMA tris-fonctionnalisés au petit col	206
5.1	HX ₆ TPMA(PhOH) ₃ (Y) (Y = Cl ⁻ or ClO ₄ ⁻)	206
5.2	HX ₆ TPMA(Q) ₃ ClO ₄	208

Supporting Information

Abréviations

AN	Acétonitrile
BAr₄^F	Tetrakis(pentafluorophenyl)borate ; B(C ₆ F ₅) ₄ ⁻
BPT	BiPyramide à base Trigonale
COSY	Correlation Spectroscopy
DCM	Dichlorométhane
DIPA	Diisopropylamine
dmsO	Diméthylsulfoxyde
ESI-MS	ElectroSpray Ionisation - Mass Spectroscopy
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
IR	Infra-Rouge
OTf	Trifluorométhane sulfonate
PBC	Pyramide à Base Carrée
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RPE	Résonance Paramagnétique Électronique
rT	Température Ambiante
TEA	Triéthylamine
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
tren	Tris(2-éthylamino)amine
Ts	4-toluènesulfonyl
TPMA	Tris(2-pyridylméthyl)amine
UV	Ultra-Violet
Vis	Visible

Chapitre 1

Introduction

1.1 Les modèles biomimétiques des métalloenzymes

1.1.1 Les métalloenzymes

Une enzyme est une protéine capable de catalyser une réaction pour une molécule substrat (ou une classe de molécules) dans un système biologique. Chaque système biologique possède un grand nombre d'enzymes dédiées à la catalyse d'un ensemble de réactions biochimiques. Ces catalyseurs naturels sont capables d'effectuer des réactions biochimiques très efficacement (haut rendement, grande accélération de la vitesse) et avec de très grandes sélectivités (chemo- et regiosélectivité) dans de conditions réactionnelles douces (température ambiante, pression, quantités stoechiométriques,...).

Environ 30 % des enzymes connues possède un centre métallique au sein du site actif (le siège où la réaction biochimique a lieu) qui joue un rôle fondamental dans le processus de biocatalyse. Parmi les métaux de transition les plus utilisés par les systèmes naturels, on retrouve le fer, le zinc et le cuivre. Ce dernier est utilisé comme cofacteur essentiel dans les métalloenzymes pour ses propriétés redox avec des rôles qui impliquent, dans la plupart des cas, l'interaction avec la molécule de dioxygène. Par exemple, des métalloenzymes à cuivre sont utilisées pour :

- le transport de O_2 (Hémocyanine) ;
- la transformation des produits du métabolisme de O_2 (Superoxyde Dismutase) ;
- la réduction de O_2 en H_2O (Cytochrome c oxydase) ;
- l'activation de O_2 .

Les mono-oxygénases et les oxydases à cuivre appartiennent à la famille des enzymes qui effectuent l'activation de la molécule de dioxygène. Elles couplent la demi-réaction de réduction de O_2 avec l'oxydation d'une molécule substrat. Pour ces deux classes d'enzymes la chimie d'interaction avec O_2 est confiée à un seul centre cuivre. Les réactions catalysées par de telles enzymes ainsi que des détails concernant l'environnement autour des centres métalliques pour ces enzymes sont présentés dans la section suivante.

1.1.2 Les enzymes mononucléaires à cuivre

Deux exemples de mono-oxygénase à cuivre sont présents chez les mammifères : l'enzyme **D β M** et l'enzyme **PAM** (domaine **PHM**). L'enzyme **D β M** (Dopamine β -Monooxygenase) catalyse l'hydroxylation de la dopamine en noradrénaline ; le domaine **PHM** (Peptidylglycine α -Hydroxylating

Monooxygénase) de l'enzyme **PAM** catalyse l'hydroxylation d'un résidu glycine terminal d'une chaîne peptidique (schéma 1.1).¹ Dans les deux cas l'oxydation à deux électrons du substrat est associée à la réduction à quatre électrons de O_2 .

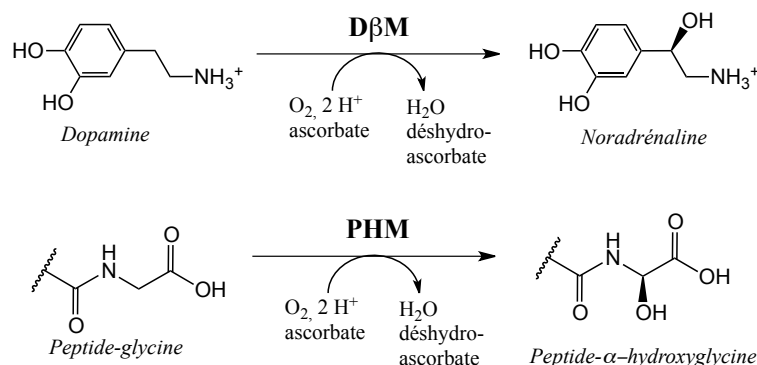


SCHÉMA 1.1 – Réactions catalysées par les enzymes **DβM** (en haut) et **PHM** (en bas).

Ces deux enzymes contiennent deux atomes de cuivre dans le site actif. Elles sont cependant classées comme enzymes mononucléaires à cuivre puisque, à cause de leur distance (11 Å), les deux ions métalliques ne sont pas magnétiquement couplés entre eux [1]. Les deux atomes de cuivre ont été appelés Cu_H et Cu_M . L'environnement coordinatif est différent dans les deux cas : Cu_H est coordonné à trois histidines, tandis que Cu_M est coordonné à deux résidus histidine et un résidu méthionine.² Le centre métallique Cu_H est utilisé par l'enzyme comme pourvoyeur d'électrons pour le site Cu_M .³ Le site Cu_M réduit l'oxygène et oxyde le substrat.

L'enzyme **CAO** (Copper Amine Oxidase) est une oxydase ubiquitaire (présente chez les mammifères, bactéries, levures et plantes). Elle catalyse l'oxydation d'amines primaires en aldéhydes ainsi que la réduction de O_2 à H_2O_2 (réactions à deux électrons).

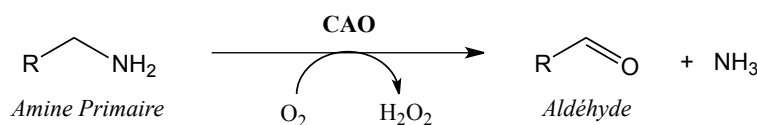


SCHÉMA 1.2 – Réaction catalysée par l'enzyme **CAO**.

Le site actif de l'enzyme **CAO** présente, par rapport aux enzymes **DβM** et **PHM**, deux différences principales :

- la présence d'un seul centre cuivre par site actif. Dans la forme active oxydée de l'enzyme le métal est coordonné à trois résidus histidine ;
- la présence d'un cofacteur organique (redox) lié de façon covalente à la structure protéique : la topaquinone (**TPQ**). Un tel cofacteur est généré par oxydation de la chaîne latérale d'un résidu tyrosine présent dans l'apoprotéine. L'oxydation de cette tyrosine est catalysée par le cuivre (présent au site actif) en condition aérobie [3].

1. Le domaine **PAL** de l'enzyme **PAM**, agissant après l'action du domaine **PHM**, catalyse la N-désalkylation du peptide hydroxylé.

2. Seul la structure de l'enzyme **PHM** a été résolue, mais des nombreuses preuves expérimentales suggèrent que les sites actifs ainsi que les mécanismes catalytiques sont analogues pour les enzymes **DβM** et **PHM**.

3. Le transfert d'électrons à longue distance entre Cu_H et Cu_M est probablement effectué grâce à un réseau de molécules d'eau [2].

Dans le cycle catalytique de l'enzyme **CAO**, l'oxydation à deux électrons du substrat est effectuée par le cofacteur **TPQ**. Le cuivre termine la boucle catalytique en couplant les réactions de reoxydation du cofacteur **TPQ** à deux électrons avec la réduction de l'oxygène à deux électrons [4] (schéma 1.3).

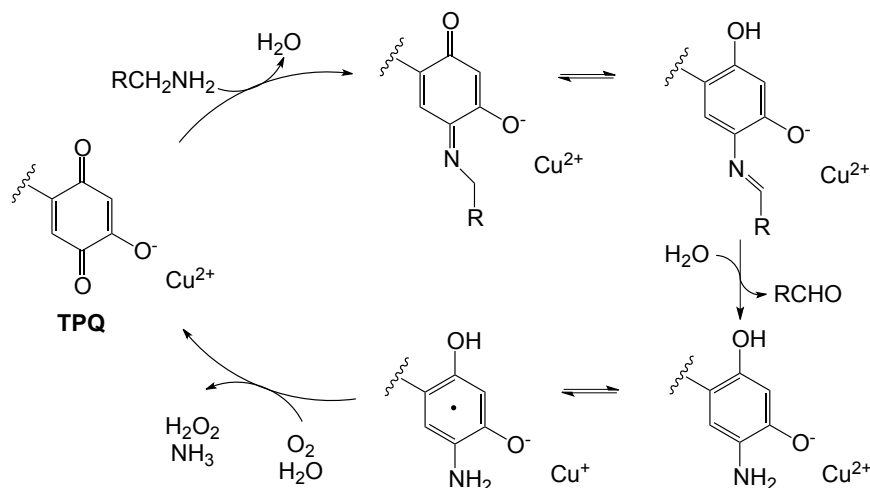


SCHÉMA 1.3 – Représentation schématique du cycle catalytique effectué par l'enzyme **CAO**, adaptée de la référence [4].

L'enzyme **GO** (Galactose Oxidase) est une oxydase présente chez les champignons. Elle catalyse l'oxydation d'alcools primaires en aldéhydes ainsi que la réduction de O_2 en H_2O_2 (réactions à deux électrons).

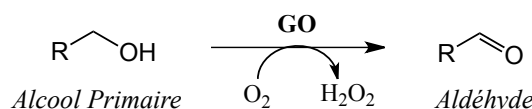


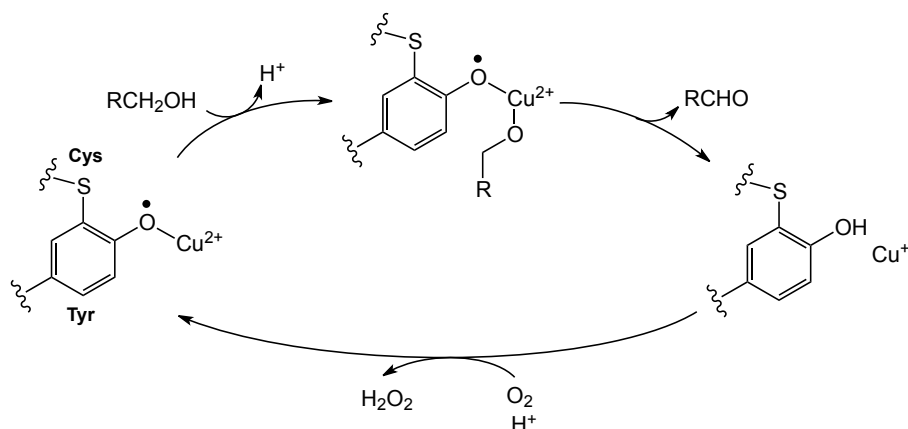
SCHÉMA 1.4 – Réaction catalysée par l'enzyme **GO**.

Dans la forme active oxydée de l'enzyme le cuivre est coordonné à deux résidus histidine et deux résidus tyrosine. Un des résidus tyrosine présente une particularité, étant lié de façon covalente (position *ortho* du cycle aromatique) à l'atome de soufre d'un résidu cystéine [5]. Cette liaison tioéther est absente dans l'apoprotéine et elle est générée dans le processus de maturation de l'enzyme catalysé par le cuivre en conditions aérobie. Cette « tyrosine modifiée » constitue le cofacteur organique redox pour l'enzyme **GO**, qui catalyse des processus redox à deux électrons.

Dans le cycle catalytique de l'enzyme **GO**, le substrat est oxydé à deux électrons par le centre cuivrique et le radical tyrosinyle. Cela est suivi par une réduction à deux électrons de O_2 par le centre cuivreux généré et la tyrosine, ce qui permet de boucler le cycle catalytique (schéma 1.5) [6].

Dans les systèmes enzymatiques présentés, l'activité catalytique est assurée par la chimie redox effectuée sur un centre cuivre mononucléaire, interagissant avec O_2 dans son état réduit (cuivreux). Dans certains cas, la chimie redox est assistée par un cofacteur organique. Dans tous les systèmes présentés, le centre métallique est coordonné à la protéine par au moins deux résidus histidine. Le centre métallique se trouve au sein du site actif, une région de la protéine protégée du milieu extérieur : l'accès des substrats se fait par un couloir d'accès défini par la structure protéique.

L'analyse de ces propriétés structurales est fondamentale pour la conception et la construction de molécules modèle présentant le maximum de propriétés structurales et/ou fonctionnelles en commun avec l'enzyme. Cet aspect est discuté dans la section suivante.



SCHEMA 1.5 – Représentation schématique du cycle catalytique effectué par l'enzyme **GO**, adaptée de la référence [4].

1.1.3 La Chimie Bioinorganique et les modèles d'enzymes

La section précédente a montré que, dans les métalloenzymes, l'activité d'un centre cuivre est modulée par la protéine. Elle contrôle et définit des nombreux facteurs environnementaux pour le métal tels que la 1^{ère} (résidus coordinants) et la 2^{ème} (résidus à proximité, présence de cofacteur) sphère de coordination, la nucléarité du système, etc. De plus, la structure enzymatique règle (et sélectionne) l'entrée des réactifs au site actif, généralement enfoui au cœur de la protéine, au travers du contrôle d'un couloir d'accès connectant le milieu extérieur avec le site actif.

La chimie bioinorganique est une branche de la chimie ayant, parmi ses objectifs principaux, le but de reproduire des propriétés structurales/fonctionnelles des métalloenzymes à travers la construction de systèmes modèle. Ces systèmes modèle sont des molécules de synthèse possédant un poids moléculaire relativement faible par rapport aux systèmes enzymatiques. Afin de garantir un bon degré de « biomimétisme » du système modèle (maximum de propriétés en commun avec l'enzyme cible) le contrôle stricte de l'environnement pour le centre métallique est impératif. Un tel contrôle peut être articulé sur plusieurs niveaux, prévoyant la reproduction des 1^{ère} et 2^{ème} sphères de coordination autour du métal, le contrôle de la nucléarité du complexe ou encore l'introduction d'une structure organique imitant le couloir d'accès/poche du site actif (3^{ème} sphère de coordination). Pour contrôler ces différents aspects (contrôle 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} sphère de coordination) la stratégie élaborée par les chimistes consiste en l'association de fonctionnalités coordinantes pour le métal (1^{ère} sphère de coordination) à une cavité organique définie par un macrocycle (2^{ème}/3^{ème} sphère de coordination) [7]. Les macrocycles classiquement employés dans ce domaine sont les calix[n]arènes (n = 4, 6, 8), les résorcin[4]arènes et les cyclodextrines (figure 1.1). Chacun des ces macrocycles possède des caractéristiques propres à sa structure :

- les calix[n]arènes et les cyclodextrines sont coniques et ouverts aux deux extrémités, tandis que les résorcin[4]arènes ont la forme d'un bol (ouverture à une extrémité) ;

- les calix[n]arènes sont flexibles en solution, tandis que les résorcin[4]arènes et les cyclodextrines possèdent des structures relativement rigides ;
- les cyclodextrines naturelles (non-fonctionnalisées) sont hydrosolubles et, en milieu aqueux, donnent des complexes d'inclusion avec des invités organiques principalement grâce à l'effet hydrophobe. Cela n'est pas possible avec les calix[n]arènes et les résorcin[4]arènes non-fonctionnalisés, car de tels macrocycles ne sont pas solubles en milieu aqueux ;
- les calix[n]arènes et les résorcin[4]arènes définissent des cavités grâce à un système de cycles aromatiques liés de façon covalente. Ces unités aromatiques possèdent des réseaux de liaisons π conjuguées riches en densité électronique : cela favorise la stabilisation de complexes hôte-invité par des interactions de type cation- π ou de London (ex : CH- π) avec des invités électroniquement pauvres. Les cyclodextrines définissent une cavité à travers un réseau de liaisons aliphatiques polaires : cela favorise la stabilisation de complexes hôte-invité par des interactions de London avec des invités électroniquement riches.

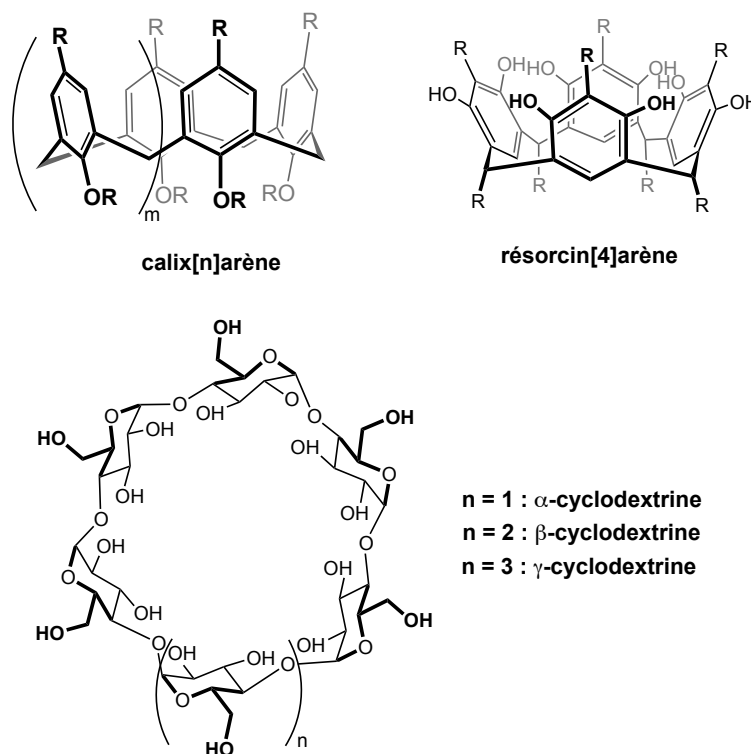


FIGURE 1.1 – Macrocycles typiquement employés pour la synthèse de complexes métalliques associés à une cavité.

La modification de ces macrocycles par introduction de groupements coordinants demande un travail de conception relativement élaboré afin de garantir à la fois la stabilisation du complexe de coordination résultant et le confinement de l'ion métallique à proximité de la cavité. Dans ces conditions le macrocycle jouera le rôle de 2^{ème} sphère de coordination pour le métal et pourra ainsi contrôler l'interaction entre un tel ion et des ligands exogènes (pour des ligands coordonnés en position *endo*, schéma 1.6).

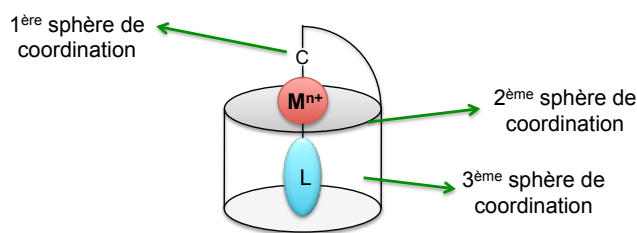


SCHÉMA 1.6 – Représentation schématisée d'un complexe métallique obtenu avec un ligand basé sur un macrocycle coordonnant une molécule exogène en position *endo* (C = fonction coordinante; M^{n+} = métal; L = ligand exogène).

Cette stratégie de « confinement cavitaire » d'un ion métallique a été utilisée par l'équipe du Prof. Reinaud depuis la fin des années '90, dans le but de synthétiser et étudier des modèles potentiels de site actif d'enzyme mononucléaire à cuivre. La thématique de recherche du groupe est axée sur des ligands basés sur deux types de macrocycles : le calix[6]arène et le résorcin[4]arène. Dans les deux cas la coordination du métal à proximité de la cavité est garantie par l'introduction de bras coordinants azotés (fixés de façon covalente) dans les structures des macrocycles. Ces fonctions coordinantes azotées sont réminiscentes du motif poly-histidine qui souvent constitue la 1^{ère} sphère de coordination de l'ion cuivre dans les métalloenzymes (*vide supra*).

Les complexes monométalliques (à base de Cu^I , Cu^{II} ou encore Zn^{II}) obtenus avec ce type de ligands macrocycliques possèdent un site de coordination labile sur le centre métallique disponible pour l'interaction avec des substrats exogènes. Ce site de coordination est dirigé vers le centre de la cavité définie par les unités aromatiques. Uniquement dans le cas des complexes obtenus avec des ligands basés sur l'unité calix[6]arène (complexes « entonnoir ») l'interaction entre un ligand exogène et le métal est effectuée par le canal d'accès défini par le macrocycle. La géométrie d'un tel processus rappelle l'entrée du substrat dans le site actif d'un enzyme. Dans le cas des complexes obtenus avec des ligands basés sur l'unité résorcin[4]arènes (complexes « bol ») la coordination d'un ligand exogène au centre métallique ne suit pas une telle géométrie d'interaction (schéma 1.7).

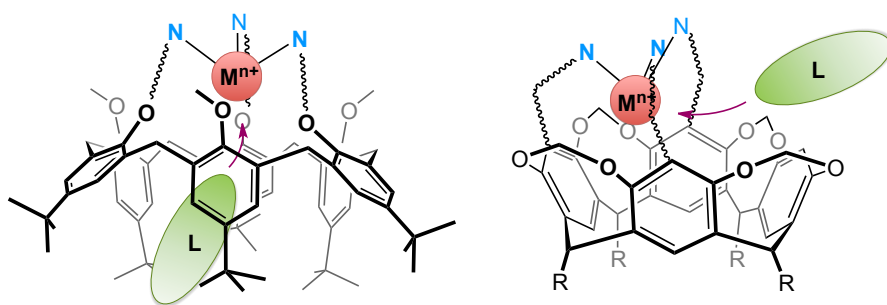


SCHÉMA 1.7 – Représentation schématisée du processus de coordination d'un ligand exogène L au centre métallique d'un complexe basé sur l'unité calix[6]arène (à gauche) ou sur l'unité résorcin[4]arène (à droite).

Différents ligands basés sur le motif calix[6]arène ont été développés au sein du laboratoire. Ils peuvent être classés selon la nature des fonctionnalités coordinantes greffées au petit col. Les molécules principalement étudiées sont :

- **X₆Im₃**, présentant trois fonctionnalités méthylimidazole greffées de façon covalente à trois unités phénoxy du petit col (positions alternées) par des ponts méthylène ;

- **X₆tren**, présentant une unité tren [tris(2-aminoéthyl)amine] greffée de façon covalente à trois unités phénoxy du petit col (positions alternées) par des ponts éthylène ;
- **X₆TPMA**, présentant une unité TPMA [tris(2-pyridylméthyl)amine] greffée de façon covalente à trois unités phénoxy du petit (positions alternées) par des ponts méthylène.

Les propriétés de chaque molécule ainsi que des complexes métalliques relatifs seront présentées et discutées dans les sections suivantes.

1.1.4 Calix[6]trisimidazole ou **X₆Im₃**

Le composé **X₆Im₃** constitue un des premiers ligands basés sur l'unité calix[6]arène étudiés au sein du laboratoire.

Une telle molécule, en solution, adopte majoritairement une géométrie « cône » de symétrie C_{3v} . Cette conformation est en équilibre avec des conformations « cône partiel » obtenues par le pivotement des unités aromatiques autour des ponts méthylène connectant les unités arène du macrocycle (schéma 1.8). La molécule dans une conformation « cône partiel » ne définissant pas une cavité, le macrocycle ne peut pas être directement employé pour l'inclusion d'un invité. Cependant, la molécule peut être contrainte dans sa géométrie « cône » par complexation à un cation métallique tel que Zn^{II} , Cu^{II} ou Cu^I (schéma 1.8) [8].⁴

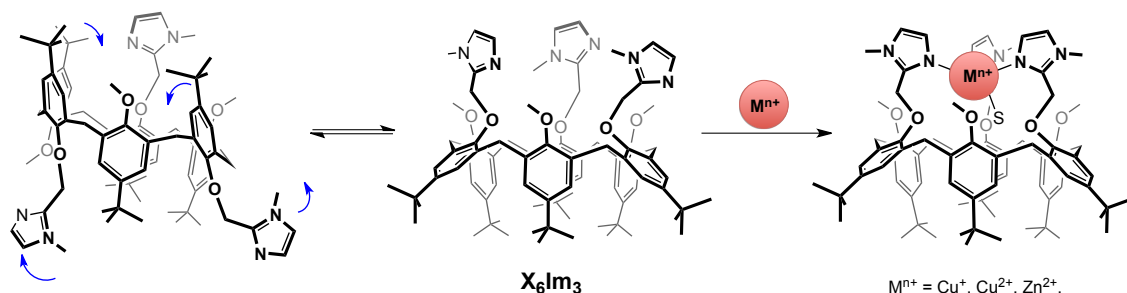


SCHÉMA 1.8 – Liberté conformationnelle pour la molécule **X₆Im₃** et rigidité des complexes métalliques correspondants.

Dans le complexe dicationique zincique obtenu avec le ligand **X₆Im₃** le centre métallique est coordonné au macrocycle par les trois groupes méthylimidazole présents au petit col. Le quatrième site de coordination est dirigé vers le centre de la cavité et il est disponible pour l'interaction avec des ligands exogènes neutres et polaires [10]. La coordination d'un invité organique au sein de la cavité est facilement détectée par spectroscopie RMN 1H : en effet, les signaux pour les protons relatifs à la molécule encapsulée résonnent à des champs plus forts par rapport aux signaux des protons relatifs à la molécule non complexée. L'amplitude d'un tel effet dépend de la position relative de l'invité par rapport aux unités arène définissant la cavité, qui est à l'origine de l'effet blindant observé pour les protons de la molécule encapsulée. Dans $CDCl_3$ à 298 K les signaux relatifs à l'invité complexé sont généralement fins et bien définis. Cela indique que l'équilibre d'échange $L_{in} \rightleftharpoons L_{out}$ (L_{in} = molécule encapsulée ; L_{out} = molécule non-complexée) est lent par rapport à l'échelle de temps spectroscopique. Les affinités relatives pour un certain nombre de ligands exogènes ont été déterminées en solvant non coordonnant ($CDCl_3$) à température ambiante (figure 1.2). Le complexe zincique peut complexer des invités tels que des amines primaires, des amides primaires, des nitriles,

4. Les complexes mononucléaires à base de Co^{II} ou Ni^{II} obtenus avec le ligand **X₆Im₃** sont aussi connus [9].

des alcools primaires et secondaires [8]. Les constantes d'équilibres mesurées (figure 1.2) ont mis en évidence que la sélectivité du processus de reconnaissance est gouvernée par au moins trois facteurs principaux :

1. le caractère σ -donneur du ligand (K amines $>$ K amides $\approx$ K alcools) ;
2. la possibilité d'établir des liaisons hydrogène entre le ligand et le petit col du macrocycle ;
3. la géométrie de l'invité (K 1-propanol $>$ K 2-propanol).

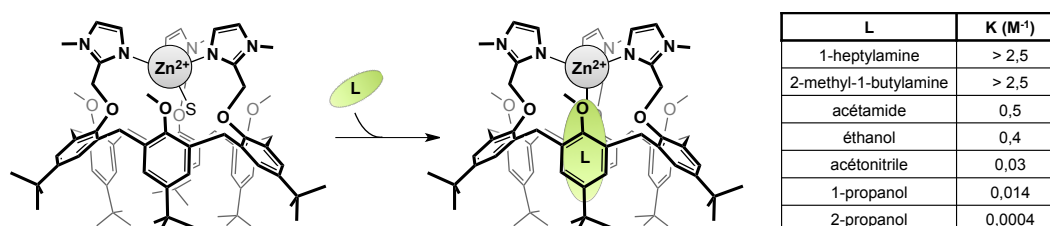


FIGURE 1.2 – Propriétés réceptrices (dans CDCl_3) du complexe zincique obtenu avec le ligand $\mathbf{X}_6\mathbf{Im}_3$ [8].

Le composé $\mathbf{X}_6\mathbf{Im}_3$ peut aussi complexer un cation Cu^{I} . Dans un solvant non coordonnant ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) le complexe est très affiné pour la molécule de CO et peu, au contraire, pour l'acétonitrile [11]. Le complexe cuivreux est stable vis-à-vis de l'oxydation par O_2 en solution et à l'état solide [4].

Dans le complexe cuivreux obtenu avec le ligand $\mathbf{X}_6\mathbf{Im}_3$ le métal est pentacoordiné (trois unités méthylimidazole, une molécule d'eau en position « endo » et une deuxième molécule d'eau en position « exo ») avec une géométrie de type pyramide à base carrée (un imidazole constituant le sommet de la pyramide) distordue. La molécule d'eau coordonnée en position « endo » peut être facilement remplacée par des ligands organiques polaires comme la DMF, un alcool ou encore un nitrile (figure 1.3) [12]. Même si défavorisée, la complexation d'une molécule en position « exo » est possible. Par exemple, l'ajout d'une base forte comme Bu_4NOH conduit à la formation du complexe cuivreux-hydroxo, où l'anion est coordonné en position « exo » (figure 1.3). Ce complexe mononucléaire est en équilibre avec une forme dimère [13]. Ce phénomène met en évidence un contrôle imparfait de la nucléarité du système effectué par le ligand. Cela est dû à la présence d'un site de coordination en position « exo » pour le complexe cuivreux. Un meilleur contrôle de la (mono)nucléarité du système a été obtenu avec les molécules $\mathbf{X}_6\mathbf{tren}$ et $\mathbf{X}_6\mathbf{TMPA}$. Ces composés possèdent un cryptand greffé au petit col (unité coordinante) qui permet un meilleur isolement du centre métallique vis-à-vis du milieu extérieur (pas de site de coordination en position « exo ») et empêchent le phénomène de dimérisation.

1.1.5 Calix[6]tren ou $\mathbf{X}_6\mathbf{tren}$

Le composé $\mathbf{X}_6\mathbf{tren}$ constitue le premier exemple de calix[6]azacryptand né de la collaboration des équipes du Prof. Reinaud et du Prof. Jabin [14]. Ce macrocycle est fonctionnalisé par trois bras coordinants éthylenamine reliés entre eux de façon covalente à un atome d'azote tertiaire par des ponts éthylène (figure 1.4). Ce type de structure est connue au laboratoire sous le nom de *chapeau* coordonnant. Le greffage covalent du chapeau tren à l'unité calix[6]arène permet de rigidifier

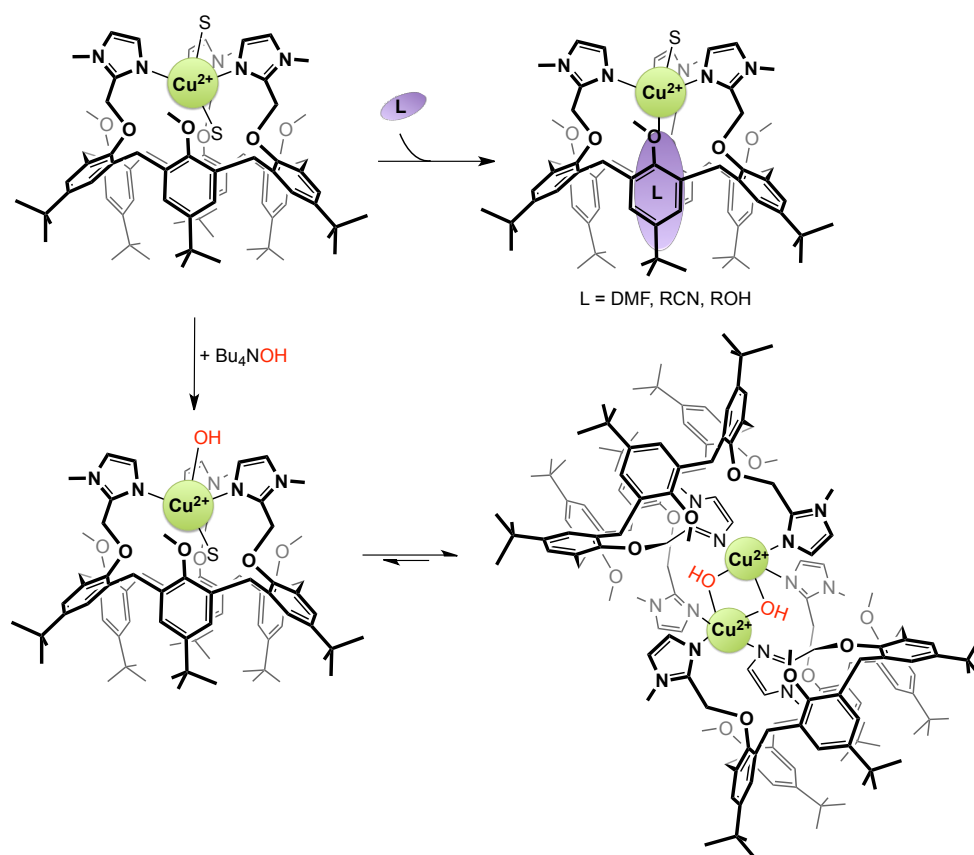


FIGURE 1.3 – Complexe cuivrique obtenu avec le composé **X₆Im₃** : formation d'un complexe d'inclusion avec un ligand exogène **L** (*en haut à droite*) [12] et formation de l'espèce dimère en présence de base (*en bas à droite*) [13].

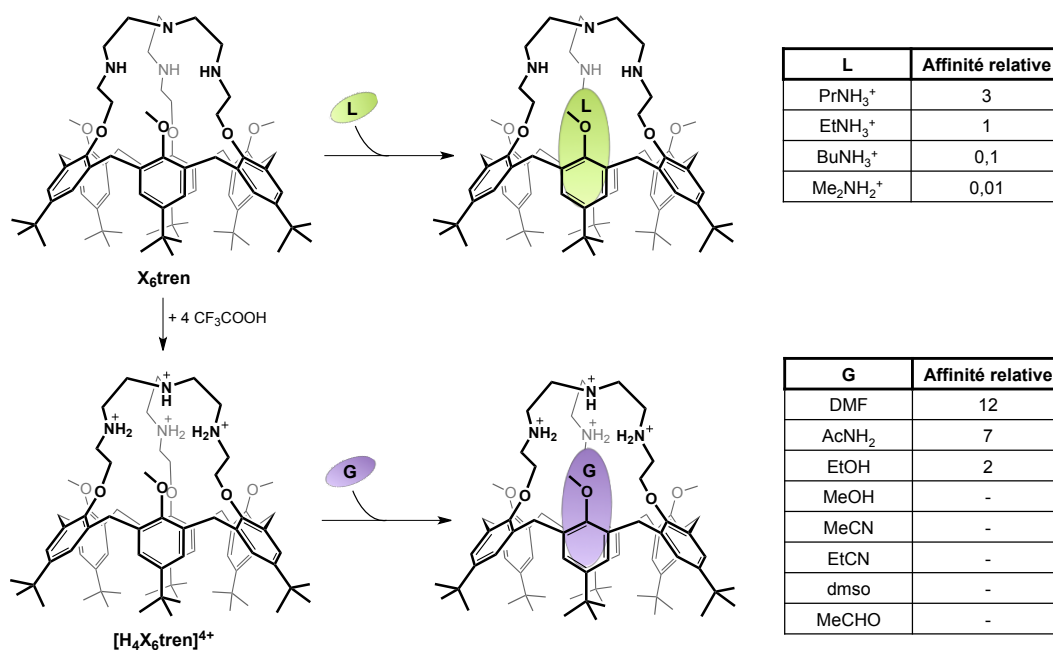


FIGURE 1.4 – Propriétés réceptrices des composés **X₆tren** et **[H₄X₆tren]⁴⁺** [15].

de l'édifice moléculaire du macrocycle, les liaisons covalentes empêchant le pivotement de trois (sur six) unités arènes autour des ponts méthylène (observations RMN) [14].

Le composé **X₆tren** définit donc une cavité même en absence d'un ion métallique coordonné aux atomes d'azote, à la différence de la molécule **X₆Im₃**. Cette caractéristique rend le macrocycle **X₆tren** apte à des études en chimie hôte-invité. En effet il a été montré que, dans CDCl₃, un tel composé est un récepteur pour des cations ammonium primaires [15]. À température ambiante le processus d'échange entre l'invité encapsulé et l'invité non-complexé est rapide par rapport à l'échelle de temps spectroscopique RMN. Par contre, un tel processus est lent à 233 K. Les affinités relatives de ce calix[6]azacryptand vis-à-vis de différents cations ammonium ont été déterminées, à 233 K, au travers d'expériences de compétition (conditions expérimentales : [**X₆tren**] ≈ 10 mM, [invité] ≈ 100 mM). Ces expériences ont mis en évidence une bonne affinité de la molécule pour le cation 1-propylammonium (affinité relative = 3) par rapport aux cations 1-éthylammonium (affinité relative = 1) ou 1-butylammonium (affinité relative = 0,1). Une interaction très faible est observée dans le cas de cations ammonium secondaires (par exemple, l'affinité relative pour le cation (CH₃)₂NH₂⁺ vaut 0,05) et aucune interaction n'est détectée dans le cas de cations ammonium quaternaires (eg. (CH₃)₄N⁺). Les complexes d'inclusion sont stabilisés grâce à un réseau de liaisons hydrogène instauré entre l'invité et les fonctions amine du chapeau tren ainsi que par des interactions CH-π de la chaîne aliphatique de l'ammonium avec les unités aromatiques du calix[6]arène.

Dans sa version perprotoné ([**H₄X₆tren**]⁴⁺), la molécule en solution dans CDCl₃ peut complexer des molécules organiques polaires telles que des alcools primaires (MeOH, EtOH), des nitriles (MeCN, EtCN), des amides (MeCONH₂, DMF), des aldéhydes (MeCHO) ou encore la molécule de DMSO (figure 1.4) [15]. Les complexes d'inclusion sont généralement stabilisés par l'ensemble de plusieurs contributions comme : i) des interactions charge-dipôle entre la cavité polarisée et l'invité encapsulé ; ii) des liaisons hydrogène entre l'invité et le chapeau tren tetraprotoné ; iii) des interactions CH-π entre la chaîne aliphatique de l'invité encapsulé et les unités aromatiques du calix[6]arène.

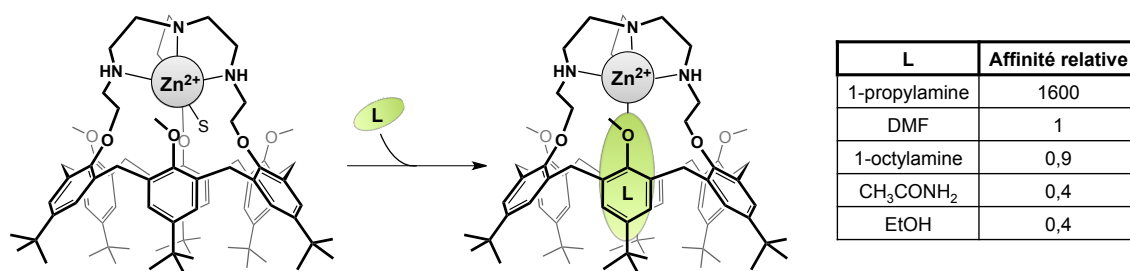


FIGURE 1.5 – Propriétés réceptrices du complexe zincique obtenu avec le ligand **X₆tren** [15].

La molécule **X₆tren** peut coordonner un cation Zn^{II}. Le complexe mononucléaire résultant présente un ion zinc tetracoordiné au macrocycle (par les trois azotes secondaires et l'azote tertiaire du chapeau tren) possédant un site de coordination vacant disponible à l'interaction avec une molécule exogène dirigé vers le centre de la cavité définie par le calix[6]arène [16]. Des études conduites avec un tel complexe en solution dans le CDCl₃ en présence de différents invités ont permis de mettre en évidence ses capacités réceptrices vis-à-vis d'amines primaires (affinité relative pour la propylamine = 1600 ; affinité relative pour l'octylamine = 0,9), d'amides (affinité relative pour DMF = 1 ; affinité

relative pour $\text{MeCONH}_2 = 0,4$) et d'alcools (affinité relative pour $\text{EtOH} = 0,4$) (figure 1.5) [15]. La signature RMN observée pour le complexe zincique ne change pas après l'ajout de deux équivalents d'anion chlorure ou de quatre équivalents d'anion hydroxo (CDCl_3), conditions dans lesquelles le complexe zincique obtenu avec le ligand **X₆Im₃** n'est pas stable (formation d'espèces dimères ou précipitation du métal sous la forme $\text{Zn}(\text{OH})_2$) [16]. Ce résultat indique de façon non ambiguë que l'introduction d'une unité coordinante tren permet un bon contrôle de la nucléarité du système. De plus, la complexation au centre métallique en résulte renforcée.

Le complexe cuivreux obtenu avec le ligand **X₆tren** n'est pas stable à l'air. Un tel composé est capable d'activer O_2 (réduit à un électron par le centre métallique) et l'intermédiaire formé conduit à l'oxydation du ligand sur un (ou deux) groupement(s) CH_2 (figure 1.6) [17]. Les produits d'oxydations obtenus dépendent du solvant dans lequel la réaction est conduite. En particulier :

- dans le dichlorométhane le complexe réagit avec O_2 pour catalyser l'oxydation à quatre électrons d'un ou deux groupements CH_2 ($\text{CH}_2 \rightarrow \text{C=O}$) ;
- dans un mélange dichlorométhane/acétone 1:1 le complexe réagit avec O_2 pour catalyser l'oxydation d'un seul groupement CH_2 à deux ($\text{CH}_2 \rightarrow \text{CHOH}$) ou quatre électrons ;
- dans l'acétonitrile le ligand reste intacte.⁵

Pour tous les cas ci-étudiés, le centre métallique à la fin de la réaction se trouve dans son état oxydé Cu^{2+} .

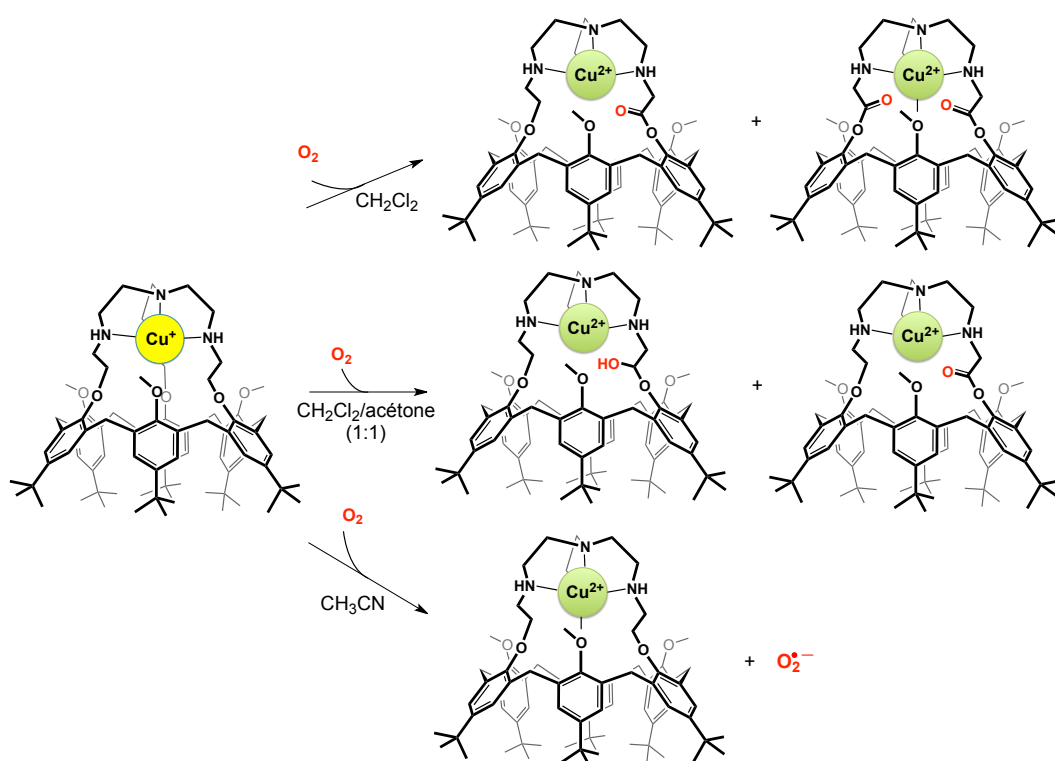


FIGURE 1.6 – Réactivité vis-à-vis de O_2 pour le complexe cuivreux obtenu avec le ligand **X₆tren** [17].

Dans le complexe cuivrique obtenu avec le ligand **X₆tren**, le centre métallique est pentacoordiné dans une géométrie trigonale bipyramidale distordue. Quatre positions de coordination sont

5. Des expériences de spin-trapping en RPE ont suggéré que O_2 est réduit en anion superoxyde par le centre cuivreux, mais que $\text{O}_2^{\bullet-}$ formé est rapidement chassé par une molécule d'acétonitrile. Le superoxyde n'aurait donc pas le temps de réagir sur le ligand comme observé pour les cas du dichlorométhane ou de l'acétone.

occupées par le chapeau tren et le cinquième site est disponible pour la coordination d'une molécule exogène au sein de la cavité. Ce site peut être occupé par une molécule de DMF (affinité relative = 2), d'éthanol (affinité relative = 1) ou d'acétonitrile (affinité relative = 0,2) [18]. Les spectres RPE et d'absorption UV-Visible observés pour le complexe cuivrique en solution dans CH_2Cl_2 ne changent pas après l'ajout de 90 équivalents de 2,6-lutidine, 40 équivalents de Et_3N ou 140 équivalents de Bu_4NCl [19]. Dans de telles conditions, le complexe cuivrique obtenu avec le ligand **X₆Im₃** n'est pas stable (formation d'espèces dimères ou précipitation du métal sous la forme $\text{Cu}(\text{OH})_2$) [13]. Ces résultats renforcent l'observation que l'introduction d'une unité coordinante tren permet un bon contrôle de la nucléarité du système.

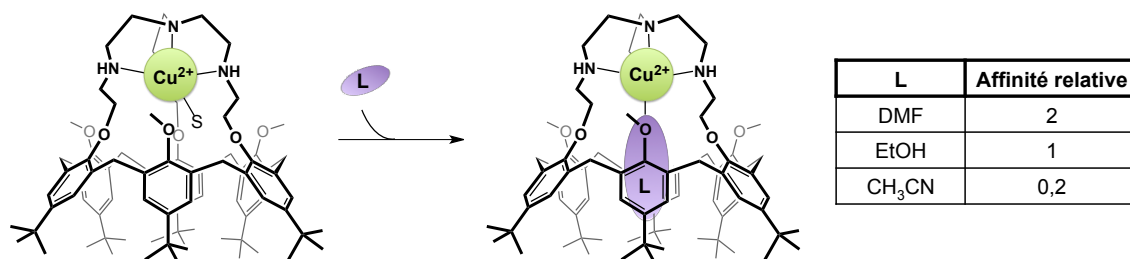


FIGURE 1.7 – Propriétés réceptrices du complexe cuivrique obtenu avec le ligand **X₆tren** [18].

1.1.6 Calix[6]TMPA ou **X₆TMPA**

Le composé **X₆TMPA** appartient à la famille des calix[6]azacryptand. Ses bras coordinants sont constitués de trois groupes méthylpyridine reliés de façon covalente à un atome d'azote par des unités méthylène (figure 1.8). La présence du chapeau coordinant TMPA covalamment lié à trois unités arène limite leurs mouvements conformationnels (pivotement autour des ponts méthyléniques connectant les unités aromatiques). En solution le macrocycle adopte une géométrie « cône » de symétrie C_{3v} (observations RMN) [20]. Comme dans le cas du composé **X₆tren**, la molécule **X₆TMPA** définit une cavité même en absence d'un ion métallique coordonné au macrocycle.

En solution dans CDCl_3 , le composé **X₆TMPA** peut accueillir au sein de la cavité des cations ammonium primaires [20]. Le processus d'échange entre l'invité encapsulé et l'invité non complexé est lent par rapport à l'échelle de temps spectroscopiques RMN à température ambiante (293 K). Les affinités relatives du calix[6]azacryptand vis-à-vis de différents cations ammonium ont été estimées au travers d'expériences de compétition. Ces expériences ont mis en évidence une bonne affinité du macrocycle pour le cation 1-propylammonium (affinité relative = 1) par rapport aux cations 1-butylammonium (affinité relative = 0,5) ou 1-éthylammonium (affinité relative = 0,2). Les complexes d'inclusion résultants sont stabilisés grâce à un réseau de liaisons hydrogène instauré entre l'invité et le chapeau TMPA ainsi que par des interactions $\text{CH}-\pi$ de la chaîne aliphatique de l'ammonium avec les unités aromatiques du calix[6]arène.

La molécule **X₆TMPA** peut complexer un cation sodium en présence d'un invité neutre polaire comme l'éthanol [20]. Un tel complexe n'est stable qu'en présence d'un invité. L'éthanol (affinité relative = 1) peut être remplacé par d'autres ligands polaires comme l'imidazolin-2-one (IMI ; affinité relative = 12), le pyrrolidin-2-one (PYD ; affinité relative = 2), la DMF (affinité relative = 0,3) ou encore l'éthylamine (affinité relative = 0,2). L'échelle des affinités relatives comparées reflète une

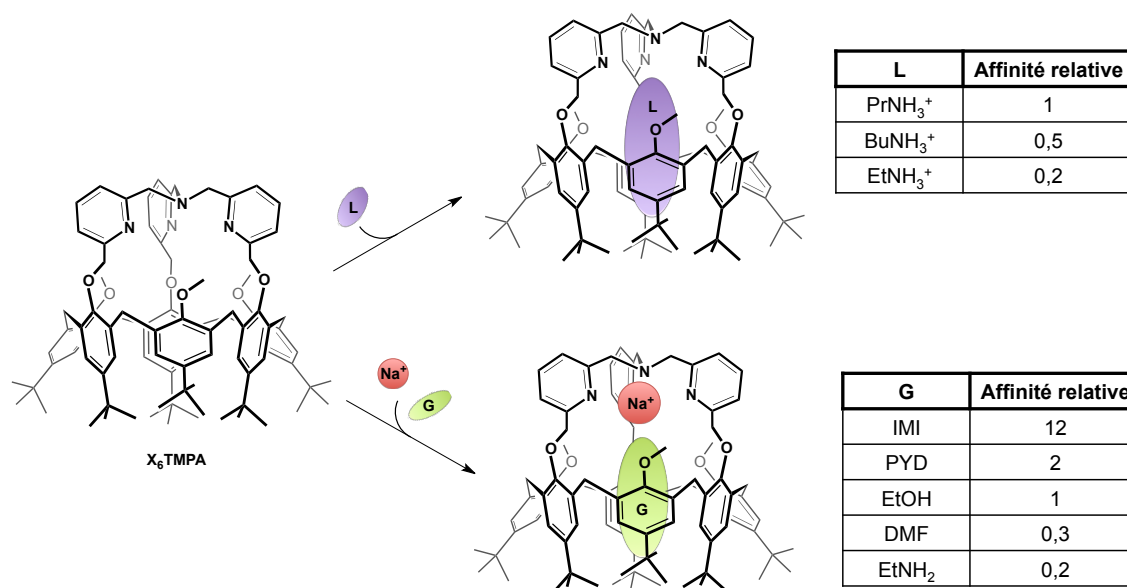


FIGURE 1.8 – Propriétés réceptrices du ligand **X₆TMPA** vis-à-vis de cations ammonium et Na⁺ [20]. (IMI = imidazolin-2-one, PYD = pyrrolidin-2-one)

plus grande affinité du complexe sodique (dur d'après le principe HSAB) vis-à-vis de ligands « durs », ainsi qu'une préférence pour les ligands pouvant instaurer des liaisons hydrogène avec le petit col du macrocycle (eg. : IMI >> PYD).

Le complexe cuivreux obtenu avec le ligand **X₆TMPA** est stable en solution en conditions aérobie. Cependant, le complexe interagit avec O₂ à l'état solide pour catalyser l'oxydation à quatre électrons d'une unité CH₂ du ligand (CH₂ → C=O, figure 1.9) [21]. À la fin de cette réaction, le centre métallique est dans son état réduit Cu⁺ mais un deuxième processus d'oxydation du ligand n'est pas observé. Il a été proposé qu'après la réaction de mono-oxygénation du ligand le centre métallique n'est plus assez riche électroniquement, à cause de l'appauvrissement de la densité électronique d'une pyridine, pour activer une deuxième molécule de dioxygène.

La réaction d'oxydation du macrocycle à l'état solide est complètement inhibée en présence d'un équivalent d'acétonitrile coordonné au centre cuivreux. Cela a été attribué à l'effet protecteur de l'invité fortement lié au métal.

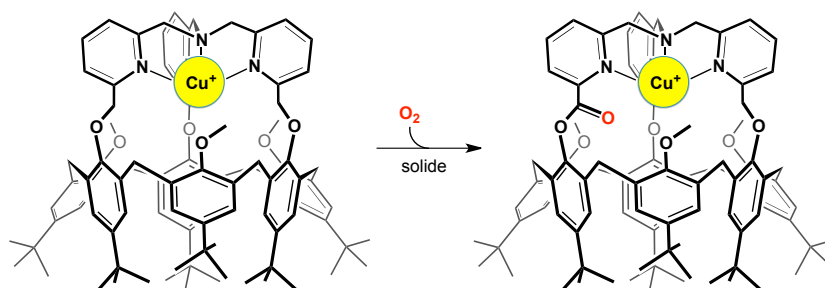


FIGURE 1.9 – Réactivité du complexe cuivreux obtenu avec le ligand **X₆TMPA** vis-à-vis de O₂ [21].

Dans le complexe cuivrique obtenu avec le ligand **X₆TMPA**, le centre métallique est penta-coordonné dans une géométrie trigonale bipyramidale [19]. Le centre cuivrique possède un site de coordination dirigé vers le centre de la cavité disponible pour une interaction avec une molécule

exogène. Ce site vacant peut être occupé par des invités neutres polaires tels que la molécule d'acétonitrile (affinité relative = 8000), la molécule de DMF (affinité relative = 2500) ou encore la molécule d'éthanol (affinité relative = 1) [4].

Pour le complexe cuivrique obtenu avec le ligand **X₆TMPA** la complexation d'espèces anioniques est possible en position « endo ». Ainsi, les complexes cuivriques mononucléaires obtenus avec les anions OH⁻, Cl⁻, F⁻ ou N₃⁻ ont été caractérisés par spectroscopie d'absorption UV-Visible et RPE [19]. Ce comportement diffère de ceux observés pour les complexes cuivriques obtenus avec les ligands **X₆Im₃** et **X₆tren**, pour lesquels la coordination « endo » des anions OH⁻ ou Cl⁻ n'a pas été observée (*vide supra*). La différence de comportement a été attribuée à des différences géométriques dans la structure de l'hôte, comme illustré dans la figure 1.10. Dans le cas du complexe cuivreux obtenu avec le ligand **X₆TMPA**, les unités aromatiques du calix[6]arène liées au chapeau coordinant adoptent une conformation qui éloigne les atomes d'oxygène du centre de la cavité. Dans cette conformation, les doublets non liants de ces trois atomes d'oxygène ne participent pas à la 2^{ème} sphère de coordination du métal et pointent vers l'extérieur de la cavité. Par contre, dans le cas des complexes obtenus avec les ligands **X₆Im₃** et **X₆tren**, les unités aromatiques liées aux bras coordinants adoptent une conformation qui rapproche leurs atomes d'oxygène vers le centre de la cavité. Dans cette conformation, les doublets non liants de ces atomes d'oxygène pointent vers le centre de la cavité et participent à la 2^{ème} sphère de coordination du métal. Pour ces complexes, la couronne de densité électronique fournie par les doublets non liants des atomes d'oxygène (figure 1.10) défavorise l'approche de toute entité chargée négativement au centre métallique.

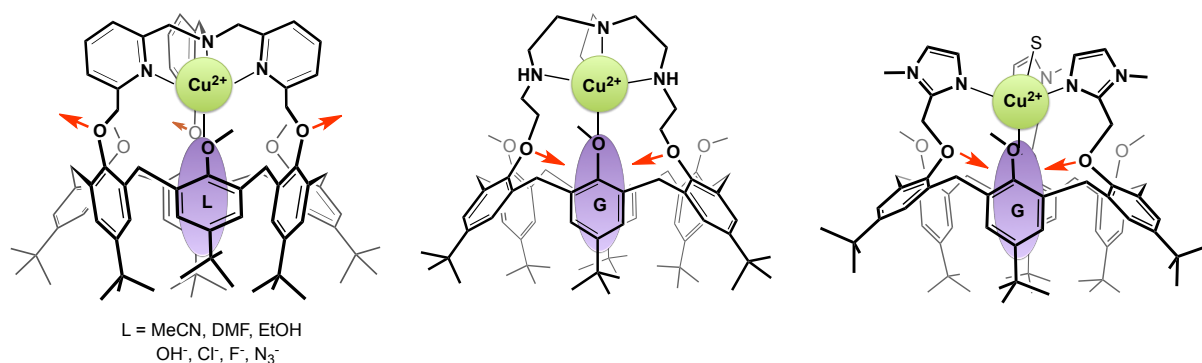


FIGURE 1.10 – Comparaison des géométries pour les adduits hôte-invité des complexes cuivriques obtenus avec les macrocycles **X₆TMPA** (*gauche*), **X₆tren** (*centre*) et **X₆Im₃** (*droite*) [19]. Les flèches oranges représentent l'orientation des doublets non liants des atomes d'oxygène.

1.1.7 Stratégies de fonctionnalisation de **X₆TMPA**

Par rapport aux autres ligands basés sur l'unité calix[6]arène développés au sein du laboratoire, le composé **X₆TMPA** possède donc des propriétés uniques en chimie « hôte-invité » ainsi qu'en chimie « redox ». La présence du tripode TMPA greffé de façon covalente à trois des six unités aromatiques du macrocycle permet de rigidifier la structure de la molécule, même en absence de métal coordonné au bras azotés. De plus, le contrôle de la nucléarité des complexes métalliques obtenus avec un tel composé est garanti (pas de phénomènes de dimérisation). Le complexe cuivreux [Cu^I**X₆TMPA**]⁺, à l'état solide, active O₂ en oxydant une unité CH₂ de la structure organique du macrocycle. Le

complexe cuivrique $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_6\text{TMPA}]^{2+}$ est un récepteur pour des molécules polaires neutres ainsi que pour des espèces anioniques.

Un tel système présente cependant quelques limitations car :

- le macrocycle (ainsi que ses complexe métalliques) n'est soluble qu'en milieu organique. Il serait intéressant d'évaluer l'impact du milieu sur les propriétés hôte-invité/réactivité des molécules, notamment en milieu aqueux où des interactions hydrophobes pourraient intervenir dans les processus de reconnaissance de substrats exogènes ;
- le complexe cuivreux n'est réactif vis-à-vis du dioxygène qu'à l'état solide. Cela limite des études concernant les intermédiaires réactionnels intervenant dans le processus d'oxydation du ligand (suite à l'activation de la molécule d' O_2 par le centre métallique) ou encore l'utilisation du complexe en catalyse d'oxydation de substrats exogènes.

Des modifications appropriées doivent être apportées à la structure de base de X_6TMPA pour faire face à de telles restrictions. Ces modifications peuvent être classées en trois chemins stratégiques distincts selon la distance relative de la modification introduite par rapport au chapeau TMPA (schéma 1.9). Il s'agit de :

1. la modification des unités pyridines (1^{ère} sphère de coordination) ;
2. la modification des unités méthoxy (2^{ème} sphère de coordination) ;
3. la modification des unités *tertio*-butyle (3^{ème} sphère de coordination).

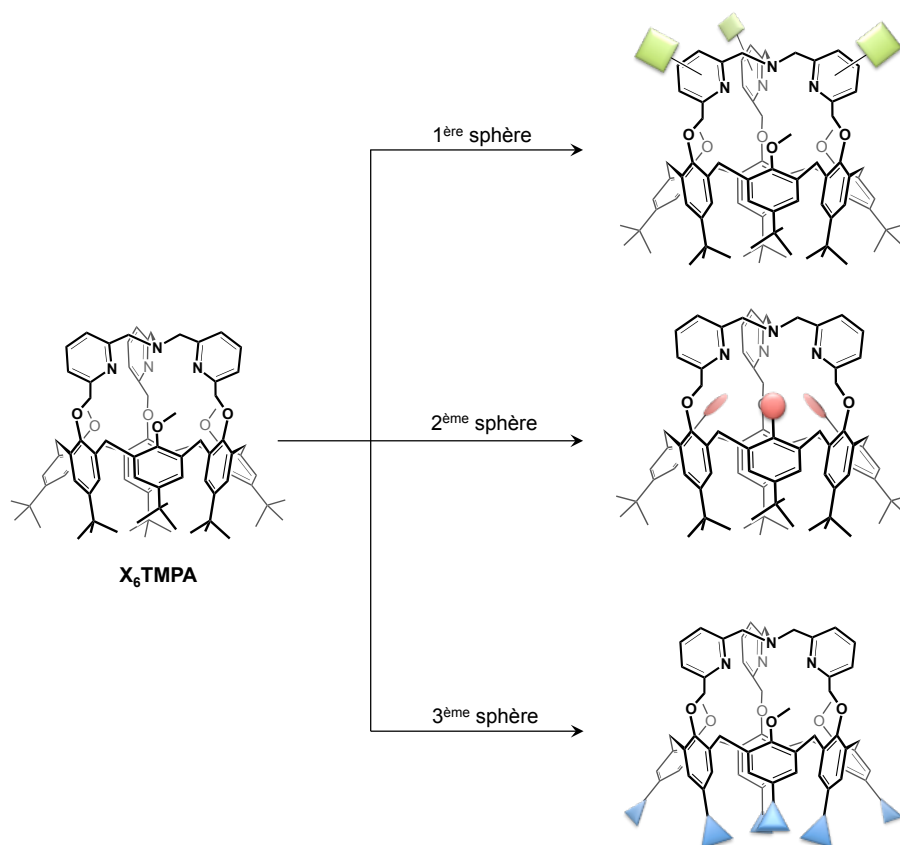


SCHÉMA 1.9 – Schématisation des stratégies envisageables pour la modification du composé X_6TMPA .

La modification de la 1^{ère} sphère de coordination demande un effort synthétique importante car la fonctionnalisation des noyaux pyridine doit être effectuée avant la synthèse de l'unité TMPA. A

partir de la molécule **X₆TMPA** formée les modifications les plus simples à mettre en œuvre semblent donc être celles qui impliquent la modification de la 2^{ème} ou de la 3^{ème} sphère de coordination.

Les modifications introduites au niveau du petit col du composé **X₆TMPA** se trouvent dans la 2^{ème} sphère de coordination du complexe métallique correspondant. Par rapport à la molécule **X₆TMPA** non modifiée, une grande influence est, en principe, attendue sur les propriétés de coordination ainsi que sur la chimie hôte-invité/réactivité des complexes métalliques relatifs. Cette stratégie de modification constitue donc le premier choix dans le but d'influencer la réactivité des complexes métalliques (en particulier le complexe cuivreux) obtenus avec des dérivés de **X₆TMPA**.

Les modifications introduites au niveau du grand col du calix[6]arène se trouvent dans la 3^{ème} sphère de coordination du complexe métallique correspondant. Il a été montré que la modification du couloir d'accès influence les propriétés réceptrices des complexes métalliques résultant [22]. Cependant, à cause de la distance existante entre les fonctionnalités introduites et le chapeau, la modification du grand col du calix[6]arène ne devrait pas directement influencer les propriétés de coordination de l'unité TMPA ni la nature des espèces réactives dans le cas des complexes métalliques. D'autre part, l'introduction de groupements hydrophiles au grand col du macrocycle peuvent influencer la solubilité des macrocycles fonctionnalisés. Cette stratégie de modification constitue donc le premier choix pour la modification des propriétés de solubilité des macrocycles et des complexes relatifs.

La section suivante décrit des stratégies de fonctionnalisation connues pour le cas spécifique des calix[6]arènes. La première partie est dédiée à la modification du petit col, tandis que la deuxième partie décrit et discute les modifications apportées au grand col.

1.2 Stratégies de fonctionnalisation des calix[6]arènes

L'étude et le développement de stratégies synthétiques visant à modifier la structure des calix[6]arènes sont importants car elles permettent d'introduire des fonctionnalités qui peuvent influencer les propriétés des systèmes dérivants. Dans le cas de certaines applications, un contrôle précis du nombre et positions relatives des substituants peut être nécessaire. Pour cela, les facteurs gouvernant la sélectivité des motifs de fonctionnalisation obtenus (nombre/positions relatives des substituants) seront mis en évidence et discutés. Les réactions seront classées en deux familles principales, selon qu'elles sont utilisées pour la modification du petit col ou du grand col (figure 1.11).

Dans les sections suivantes, par convention, les six unités aromatiques caractéristiques de la structure du calix[6]arène seront nommées avec des lettres allant de A à F (eg. figure 1.11), permettant de décrire et identifier les motifs de fonctionnalisation au petit ou au grand col.

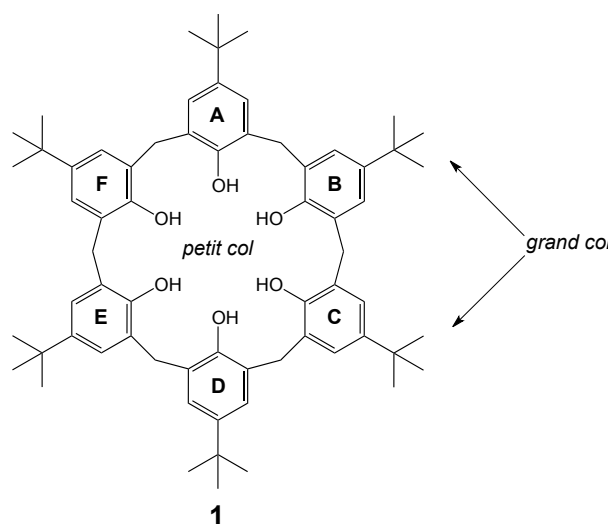


FIGURE 1.11 – Notation des noyaux aromatiques dans le cas du composé **1**.

1.2.1 Les modifications du petit col

1.2.1.1 Estérification

L'estérification des fonctions phénol d'un calix[6]arène est typiquement effectuée par réaction du macrocycle avec un anhydride ou un halogénure d'acyle/benzoyle en présence d'une base.

La réaction d'acétylation du composé **1**, conduite dans l'anhydride acétique (utilisée comme solvant) en présence de quantités catalytiques d'acide sulfurique, permet de synthétiser le dérivé **2** (figure 1.12), estérifié sur toutes les positions phénol [23].

Les réactions d'estérification conduites sur le composé **1** avec 6 équivalents d'un chlorure de benzoyle (substitué en position para) et 12 équivalents de NaH conduisent à un mélange d'espèce. Les produits majoritairement formés sont les macrocycles tetraestérifiés **3a-c**, présentant un motif de fonctionnalisation de type A,B,D,E (figure 1.12) [24, 25]. En conduisant l'estérification avec 1 équivalent de chlorure de *p*-nitrobenzoyle en présence de 1 équivalent de NaH deux produits de diestérification (A,B et A,D) ont pu être isolés en faible quantité (<10 %), mais aucun produit de

mono- ou triestérification. Aucune étude n'a été menée dans le but d'isoler des produits de mono-, di- ou triestérification avec un bon rendement à partir du composé **1**. Il semblerait que, dans le cas des réactions d'estérification des fonctions phénols du macrocycle, les facteurs stériques influencent les motifs de fonctionnalisation obtenus : le produit d'hexafonctionnalisation est obtenu avec un petit groupe tel que l'acétate, tandis qu'avec un groupement plus volumineux comme le benzoyle le produit majoritaire est le tétraester (motif A,B,D,E).

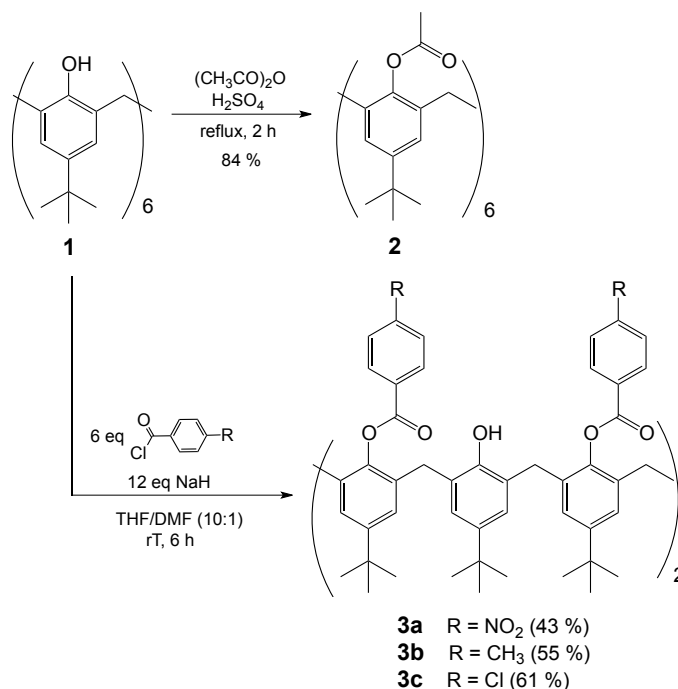


FIGURE 1.12 – Réactions d'estérification pour le composé **1** [23, 24, 25].

1.2.1.2 Éthérification

L'éthérification des groupes phénol d'un calix[6]arène est typiquement effectuée par réaction du macrocycle avec un halogénure d'alkyle/benzyle en présence d'une base.

La réaction d'éthérification des calix[6]arènes a été étudiée beaucoup plus en détail par rapport à celle d'estérification. Une attention particulière a été dédiée à la synthèse des éthers méthyliques. Une étude conduite par l'équipe de Shinkai a permis d'isoler toutes les combinaisons de motif de fonctionnalisation possibles (au nombre de 12) à partir du composé **1**, certaines avec un bon rendement [26]. Pour cela, quatre différentes stratégies ont été employées. En premier, la réaction entre le composé **1**, MeI et K₂CO₃ conduite dans l'acétone permet, par synthèse directe en variant les conditions réactionnelles (rapports stœchiométriques des réactifs, temps), l'obtention de 6 des 12 motifs d'éthérification possibles (figure 1.13).

L'analyse des motifs des produits obtenus pour les conditions réactionnelles testées a permis de mettre en évidence des particularités en ce qui concerne la réaction de formation de méthyléthers. Dans la réaction conduite sur le macrocycle **1** avec 1 équivalent de K₂CO₃ et 6 équivalents de MeI (figure 1.13, haut) le produit de dialkylation **4_{AC}** est isolé, alors que le diéther régioisomère **4_{AB}** n'est pas détecté dans le milieu réactionnel. Cette observation suggère que la réaction ne

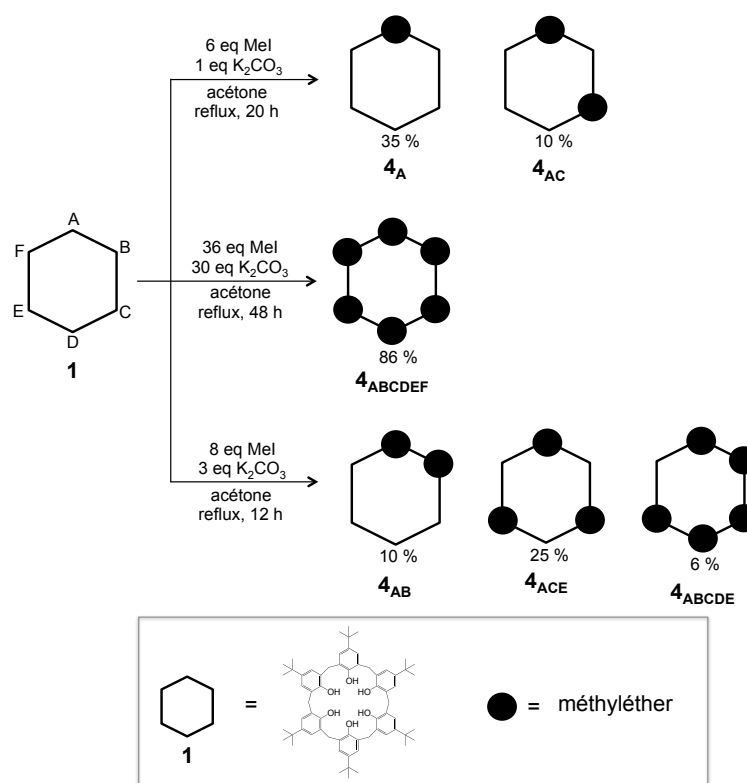


FIGURE 1.13 – Obtention de méthyléthers de **1** par synthèse directe [26].

suit pas un mécanisme de type statistique, où les deux régioisomères **4_{AB}** et **4_{AC}**, ayant la même probabilité d'être formés, devraient être présents en quantités équimolaires. Il a été suggéré que, de façon analogue au cas des calix[4]arènes [27], l'emploi d'une base faible (comme le carbonate de potassium) pour la déprotonation des unités phénol d'un calix[6]arène conduit à la seule formation des anions qui peuvent être stabilisés par deux liaisons hydrogène fournies par deux unités phénol adjacentes (figure 1.14) [28]. Par conséquent, la formation de l'éther alterné **4_{AC}** est favorisée par rapport à la formation de l'éther proximal **4_{AB}**. Cette hypothèse peut aussi expliquer le rendement relativement élevé (25 %) pour le composé triméthylé **4_{ACE}**, obtenu par réaction de **1** en présence de 3 équivalents de K₂CO₃ et 8 équivalents de MeI (figure 1.13, bas). En effet, en suivant un mécanisme purement statistique, le produit **4_{ACE}** devrait être obtenu avec un rendement de 10 %. De plus, pour cette dernière réaction (composé **1** en présence de 3 équivalents de K₂CO₃ et 8 équivalents de MeI), le composé diméthylé **4_{AB}** est isolé alors que le régioisomère **4_{AC}** n'est pas détecté. Cela suggère que ce dernier (**4_{AC}**) est plus réactif par rapport à **4_{AB}** et qu'il réagit plus rapidement pour donner le composé **4_{ACE}**.

L'obtention des 6 autres éthers (non obtenus par synthèse directe) a été possible avec des synthèses en plusieurs étapes (figure 1.15) [26]. Le tétraéther **4_{ABCE}** a été synthétisé par réaction du composé **4_{ACE}** avec 1 équivalent de K₂CO₃ et 1 équivalent de MeI. Le composé **4_{ABC}** a été synthétisé par désalkylation partielle de la molécule **4_{ABCDEF}** avec TiBr₄, un réactif utilisé pour le clivage d'éthers proximales dans le cas des calix[4]arènes [29]. Les autres composés ont été synthétisés grâce à des méthodes de protection-déprotection : par exemple la molécule **4_{AD}** peut être obtenue par réaction du composé **5** avec MeI/K₂CO₃, suivie du clivage des éthers benzyliques avec Me₃SiBr (figure 1.15).

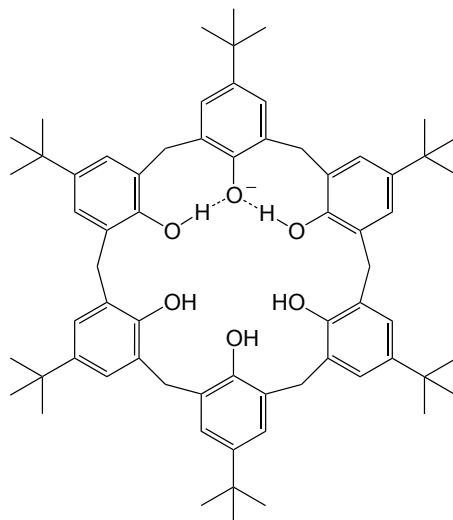


FIGURE 1.14 – Stabilisation d'un anion phénolate dérivant de **1** par deux liaisons hydrogène (deux unités phénol adjacentes) [28].

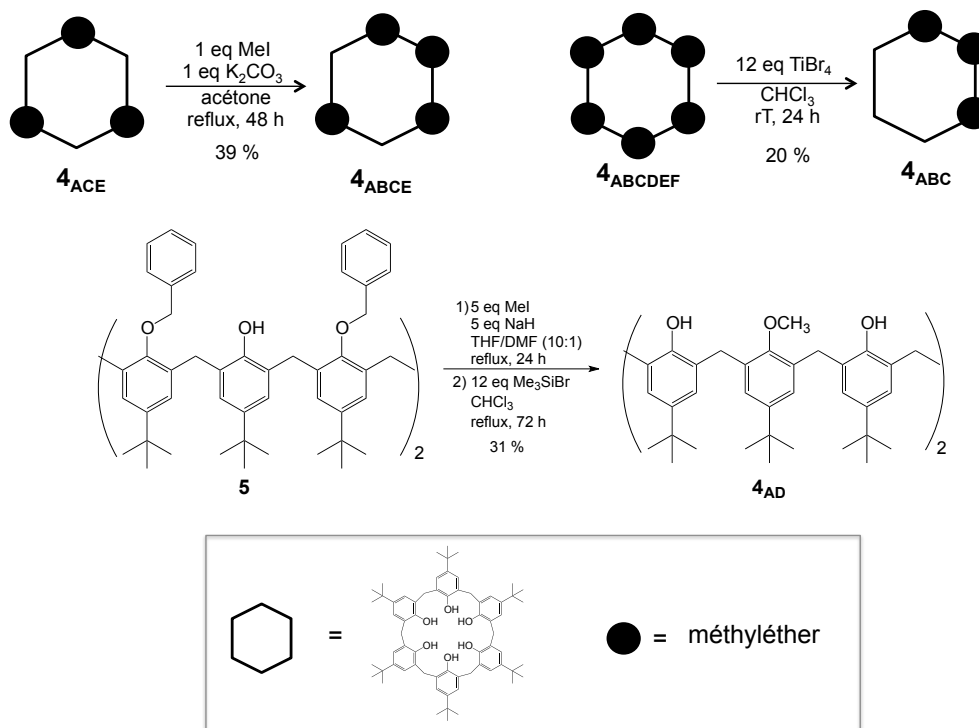


FIGURE 1.15 – Exemples de synthèses de méthyléthers de **1** par des méthodes indirectes [26].

Une autre étude conduite par le groupe de Ungaro [28] a mis en évidence la forte dépendance de la nature de la base sur les motifs des fonctionnalisations obtenus dans la réaction de formation d'éthers méthyliques. En effet, par réaction du composé **1** avec 5 équivalents de MeI dans l'acétone ($T = 70\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 20\text{ h}$, $P = 2\text{ atm}$) le produit **4_{ACE}** est majoritaire (40 %) lorsque K_2CO_3 (4 équivalents) est utilisé comme base. Dans les mêmes conditions réactionnelles, mais en substituant la base avec Cs_2CO_3 (4 équivalents), le produit majoritairement obtenu est le composé **4_{ABC}** (38 %). Un tel comportement n'a pas été rationalisé, mais il pourrait être lié à une différence de basicité pour les deux sels. Dans le cas de Cs_2CO_3 , base plus forte que K_2CO_3 , la préférence du motif A,C,E grâce à la formation des anions phénolate pouvant être stabilisés par deux liaisons hydrogène (unités phénol adjacentes) n'est pas avérée. Ainsi, la préférence observée pour les motifs de substitution « proximales » (A,B,C et A,B,C,D,E) est probablement liée à la plus forte nucléophilie des anions phénolate générés à proximité d'une unité étherifiée (bases plus fortes).

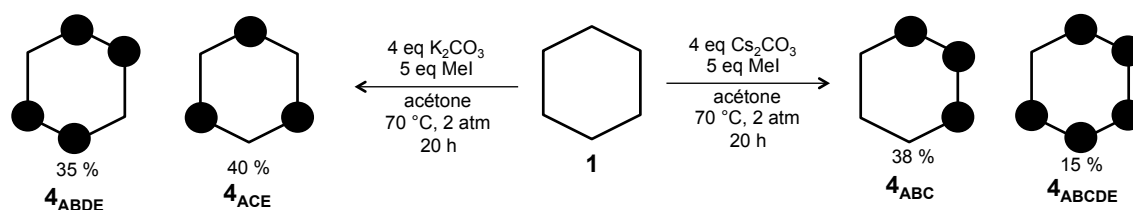


FIGURE 1.16 – Réactions de méthylation de **1** en présence de K_2CO_3 ou Cs_2CO_3 [28].

Le groupe de Roundhill a montré que les substituants présents au grand col du macrocycle (groupements *t*Bu ou atomes d'hydrogène) peuvent aussi influencer fortement les motifs de substitution pour la réaction de méthylation [30, 31]. En effet, dans des conditions expérimentales similaires (figure 1.17), la méthylation du composé **1** ramène majoritairement à la formation du composé **4_{ACE}** (motif A,C,E), alors que la méthylation du composé **6** ramène majoritairement à la formation du composé **7** (motif A,B,C).

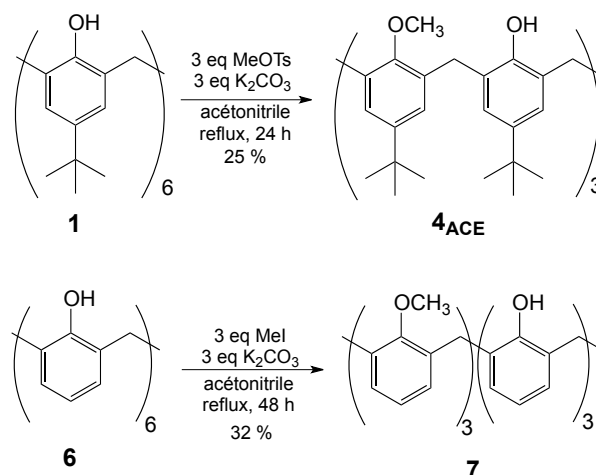


FIGURE 1.17 – Réactions de méthylation de **1** et **6** [28, 31].

La différence observée selon les motifs de substitutions a été attribuée à des interactions stériques différentes pour les deux composés. L'introduction du premier groupement méthyle provoque, dans les deux cas, une gêne stérique au niveau du petit col qui inhibe l'introduction d'un deuxième

groupement méthyle en position proximale. Dans le cas du composé **6**, le pivotement de l'unité anisole générée autour des ponts méthylène connectant les unités aromatiques du calix[6]arène, permet de diminuer cette gêne stérique. Dans le cas du composé **1**, le mouvement conformationnel analogue (pivotement de l'unité anisole) provoque une gêne stérique plus importante car dans ce cas un groupe *t*Bu se retrouverait à côté d'un groupe OH phénolique [31]. Cependant, aucune explication concernant le motif de substitution A,B,C préféré dans le cas de **6** n'a été proposée. Il se pourrait que le mécanisme de stabilisation de l'anion phénolate par deux liaisons hydrogène avec des unités phénol adjacentes (figure 1.14) soit moins efficace dans le cas du composé **6** par rapport au composé **1**, à cause d'une plus grande mobilité conformationnelle du macrocycle **6**. Le produit **7** (motif A,B,C) pourrait donc être favorisé par rapport au régioisomère A,C,E pour des raisons statistiques.⁶

L'équipe de Gutsche a conduit des études concernant l'alkylation du composé **1** avec des bromures benzyliques (différemment substitués en position para) en présence d'une base forte (figure 1.18) [25]. La réaction d'éthérification de **1** conduite dans un mélange THF/DMF (10:1) en présence de 6 équivalents d'un bromométhylaryle et 12 équivalents de NaH conduit à la formation des tétraéthers **8a-c** (75-95 %), possédant un motif de substitution A,B,D,E. En utilisant 6 équivalents de Me₃SiOK comme base à la place de NaH les diéthers **9a-c**, possédant un motif de substitution A,D, sont majoritairement formés (70-85 %). Les diéthers **9a-c** peuvent aussi être synthétisés en utilisant KH ou Me₃COK comme base. Ces résultats suggèrent que, dans le cas de l'utilisation d'une base forte, la nature du cation présent dans le milieu réactionnel dirige le motif de substitution sur le macrocycle : en présence de Na⁺ la réaction d'éthérification favorise la formation des tétraéthers **8a-c**, ayant un motif de fonctionnalisation A,B,D,E, tandis qu'en présence de K⁺ la réaction favorise la formation de diéthers **9a-c**, ayant un motif de fonctionnalisation A,D. L'auteur a suggéré que, en présence de K⁺, le calix[6]arène forme un complexe labile entre le cation et quatre des unités phénol (B,C,E,F) du macrocycle, ce qui rend les deux unités phénol restantes (A,D) plus réactives vis-à-vis de la réaction d'alkylation.

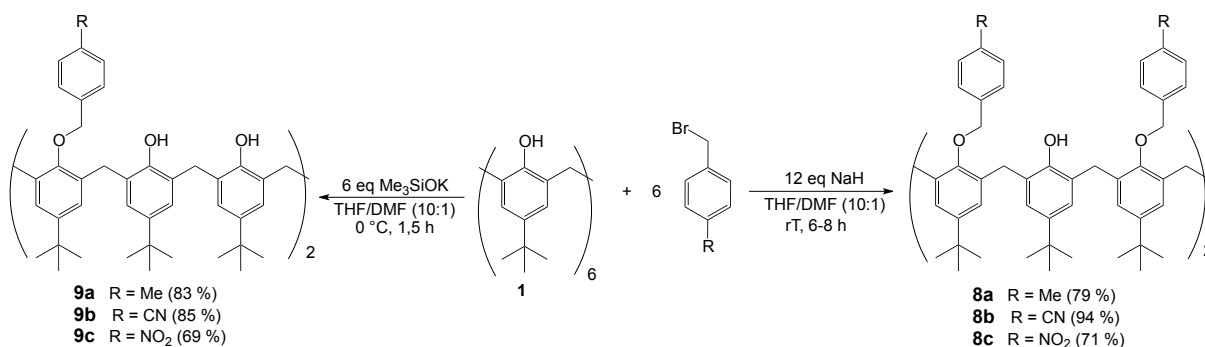


FIGURE 1.18 – Synthèses des tétraéthers A,B,D,E-**8a-c** et des diéthers A,D-**9a-c** [25].

L'équipe de Neri a conduit des études concernant la réaction d'éthérification du composé **1** en utilisant comme agent alkylant la 2-chlorométhylpyridine [32]. L'étude met en évidence, de façon

6. Suivant un modèle de type statistique la probabilité d'obtenir le triéther **7** (motif A,B,C) est de 30 %. Cependant, le triéther régioisomère présentant le motif A,B,D devrait être obtenu avec une probabilité de 60 %. L'obtention de ce dernier produit n'est pas indiquée dans la publication. Un modèle purement statistique ne rationalise donc pas entièrement le comportement observé pour la réaction de méthylation du composé **6**.

similaire aux cas précédents, l'influence des conditions réactionnelles (nature de la base, rapports stoechiométriques entre les réactifs, ..) sur les motifs de substitution des produits obtenus. La formation sélective (61 %) d'un tétraéther présentant un motif de substitution A,B,D,E (analogue au motif observé pour les composés **8a-c**) est observée en utilisant NaH comme base. Un tel résultat est en accord avec les résultats reportés par Gutsche [25].

Les études conduites sur les réactions d'alkylation de **1** présentées dans cette section sont particulièrement importantes dans le cas de nouvelles fonctionnalisations apportées au calix[6]arène. Par exemple, dans la section suivante, il sera montré que l'alkylation d'une unité phénol permet de désactiver cette unité vis-à-vis de certaines réactions de fonctionnalisation du grand col. Il s'en suit que, dans le cas de ces réactions, la régiosélectivité de substitution au grand col est contrôlée par le motif d'alkylation du petit col.

Le motif de substitution du petit col permet ainsi de contrôler la régiosélectivité pour l'introduction d'une deuxième fonction alkyle (par réaction d'alkylation exhaustive). Par exemple, dans le cas de la synthèse du composé **X₆Im₃** [10], **X₆TMPA** [20] ou **10** [33] (figure 1.19), les groupes méthyle des composés **4_{ACE}** et **4_{AD}** jouent le rôle de groupements protecteurs. Ainsi, la symétrie et le nombre de fonctionnalités introduites sont définis par le motif de substitution du produit de départ.

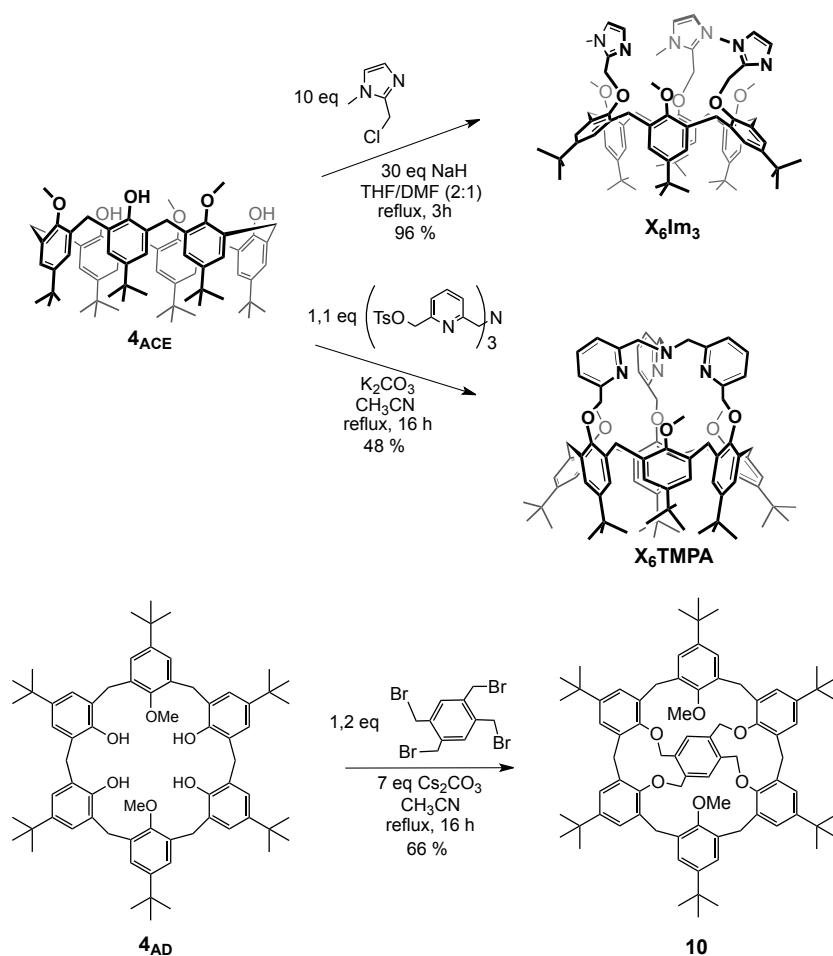


FIGURE 1.19 – Synthèses des composés **X₆Im₃**, **X₆TMPA** et **10** [10, 20, 33].

Les exemples d'alkylation reportés jusqu'à présent utilisaient des halogénures d'alkyle relativement simples et non fonctionnalisables. Cependant, la réaction d'alkylation a été fréquemment utilisée pour introduire des groupements post-fonctionnalisables au petit col. Cela permet la construction de systèmes plus élaborés [27]. Par exemple le groupe de Roundhill a synthétisé le composé **11** par alkylation de la molécule **4_{ACE}** avec le 3-bromopropène (figure 1.20) [31]. Le composé **11** peut être engagé dans une réaction d'hydroboration catalytique pour obtenir le produit **12**. Les groupes alcool présents dans la structure du composé **12** peuvent être ultérieurement modifiés par une réaction d'oxydation (en aldéhyde ou acide correspondant), estérification ou encore éthérification.

Le groupe de Huc a synthétisé le composé **14** par alkylation de la molécule **13** avec 1-bromo-2-chloroéthane (figure 1.20). Les atomes de chlore présents dans la structure de la molécule **14** peuvent être facilement remplacés par des fonctions N_3 (**15**) ou $SCOCH_3$ (**16**) [34].

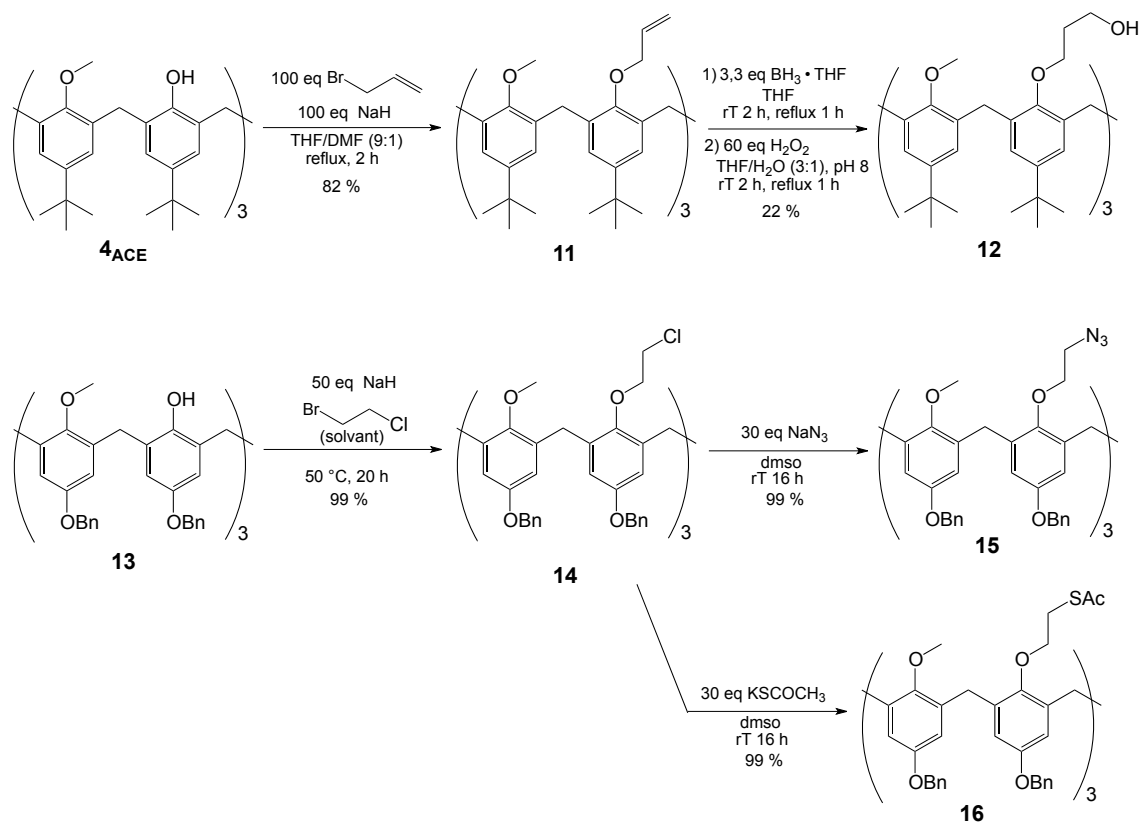


FIGURE 1.20 – Synthèses des composés **11** et **14** et modifications successives [31, 34].

Les composés illustrés dans la figure 1.20 représentent quelques exemples de molécules de départ pour la conception/construction de structures beaucoup plus élaborées par des modifications successives des groupes introduits au petit col. Un grand nombre d'exemples est disponible dans la littérature [27, 35].

1.2.2 Les modifications du grand col

1.2.2.1 *Ipso*-Nitration

La réaction d'*ipso*-nitration permet d'introduire des groupements NO₂ au grand col d'un calix[6]arène. Cette réaction est généralement conduite en présence de HNO₃ comme agent nitrant.

La réaction peut être conduite de façon sélective. La sélectivité dépend des conditions réactionnelles utilisées ainsi que des fonctionnalités présentes au petit col (motif et nature des substituants).

Dans des conditions réactionnelles relativement douces (< 5 équivalents d'acide nitrique par fonction *t*Bu à substituer, temps de réaction limités < 1 h), les calix[6]arènes partiellement alkylés au petit col sont sélectivement nitrés en position para de tous les noyaux phénol n'étant pas alkylés. Par exemple, le composé **4_{ACE}** (figure 1.21) réagit selon la réaction de nitration pour donner la molécule **17**, possédant trois groupes NO₂ portés par les unités phénol B, D et F [36]. De façon similaire, le composé **4_{ABDE}** réagit selon la réaction de nitration pour donner la molécule **18**, possédant deux groupes NO₂ portés par les unités phénol C et F [37].

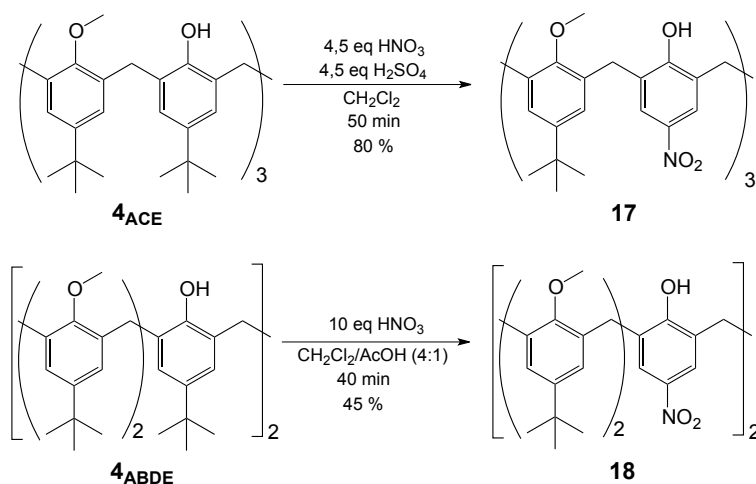


FIGURE 1.21 – Réactions de nitration sélective pour les composés **4_{ABCDE}** et **4_{ABDE}** [36, 37].

La réactivité des noyaux aromatiques vis-à-vis de la réaction de nitration n'est pourtant pas complètement inhibée sous la forme de simple éther oxyde. En effet, en conduisant cette réaction dans des conditions réactionnelles plus dures (60 équivalents de NaNO₃ et 60 équivalents de TFA dans DCM pendant 16 heures [38] ou 250 équivalents de HNO₃ dans DCM/AcOH (1:1) pendant 4 heures à 0 °C [39]) le groupement NO₂ peut être introduit en position para de toutes les unités anisole du composé **4_{ABCDEF}** (figure 1.22).

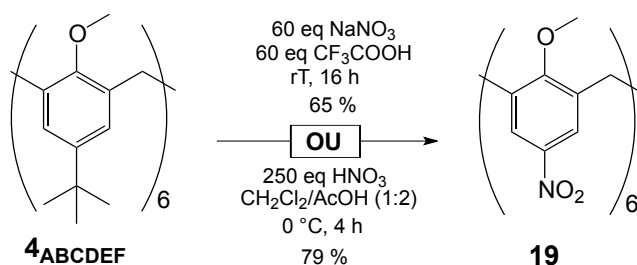


FIGURE 1.22 – Réactions d'hexanitration pour le composé **4_{ABCDEF}** [38, 39].

En 2003 l'équipe de Reinaud a reporté que la sélectivité de la réaction peut être fortement influencée par la nature des substituants présents au petit col [40]. En particulier, il a été démontré que les unités aromatiques étherifiées par des groupements présentant un hétéroatome protonable sont inertes vis-à-vis de l'introduction d'un groupement NO₂ au grand col. Il a été suggéré qu'une liaison hydrogène instaurée entre l'hétéroatome protonable et l'atome d'oxygène de l'unité aromatique à laquelle le groupement contenant l'hétéroatome est directement lié (comme illustré dans la figure 2.3) désactive l'unité aromatique vis-à-vis de cette réaction de substitution électrophile aromatique. Dans des conditions réactionnelles plus dures (temps de réaction prolongés, températures élevées, concentrations en réactifs plus importantes) le produit d'hexanitration n'est pas détecté et la molécule se décompose. Ce dernier résultat témoigne de la forte désactivation de ces unités aromatiques vis-à-vis de la réaction de nitration.

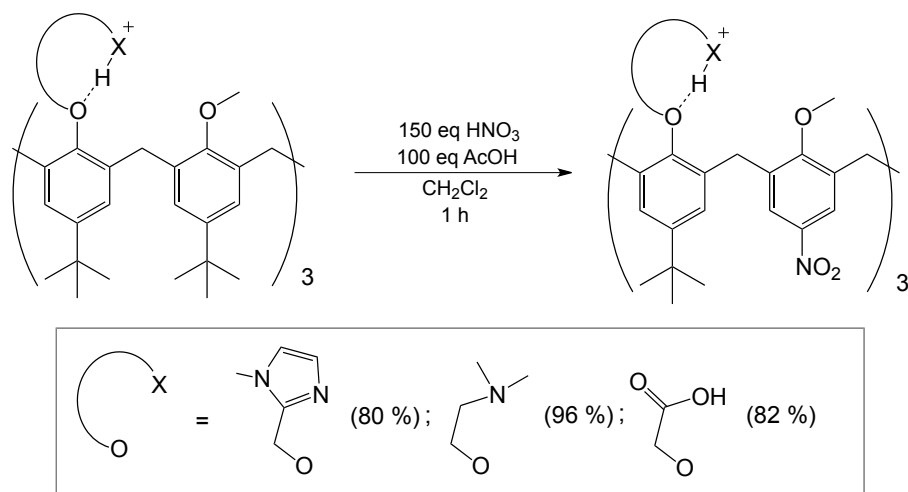


FIGURE 1.23 – Réaction de nitration pour les calix[6]arènes substitués au petit col et contenant des groupements possédant un hétéroatome protonable [40].

Les groupements NO₂ introduits au grand col des macrocycles peuvent être ultérieurement modifiés par réduction en fonction NH₂. Cette réduction est généralement effectuée par traitement du macrocycle avec NH₂NH₂ en présence d'un catalyseur (Pd(C)) [41], H₂ en présence d'un catalyseur (PtO₂, Pd(C)) ou encore SnCl₂ [36]. Les groupes NH₂ ainsi générés peuvent être ensuite engagés dans des réaction de condensation avec des halogénures d'acyle pour donner les amides correspondantes [36] ou encore transformés en fonctions azoture en passant par un sel d'aryldiazonium intermédiaire [42].

1.2.2.2 *Ipso*-Sulfonation et *Ipso*-Chlorosulfonation

La réaction d'*ipso*-sulfonation des calix[6]arènes permet d'introduire des groupements SO_3^- au grand col du macrocycle. Deux stratégies synthétiques différentes peuvent être employées pour introduire un tel groupement fonctionnel.

La première stratégie prévoit la réaction du macrocycle avec H_2SO_4 à chaud. Cette réaction n'est pas sélective vis-à-vis des substituants présents au petit col et le groupement SO_3^- est introduit en position para de toutes les unités phénoliques [43, 44, 45]. Cependant, une sélectivité de substitution peut être obtenue au travers d'une pré-fonctionnalisation du grand col du macrocycle par des groupes protecteurs. Dans l'exemple illustré en figure 1.24, les substituants Br empêchent l'introduction du groupe SO_3^- sur trois positions [46].

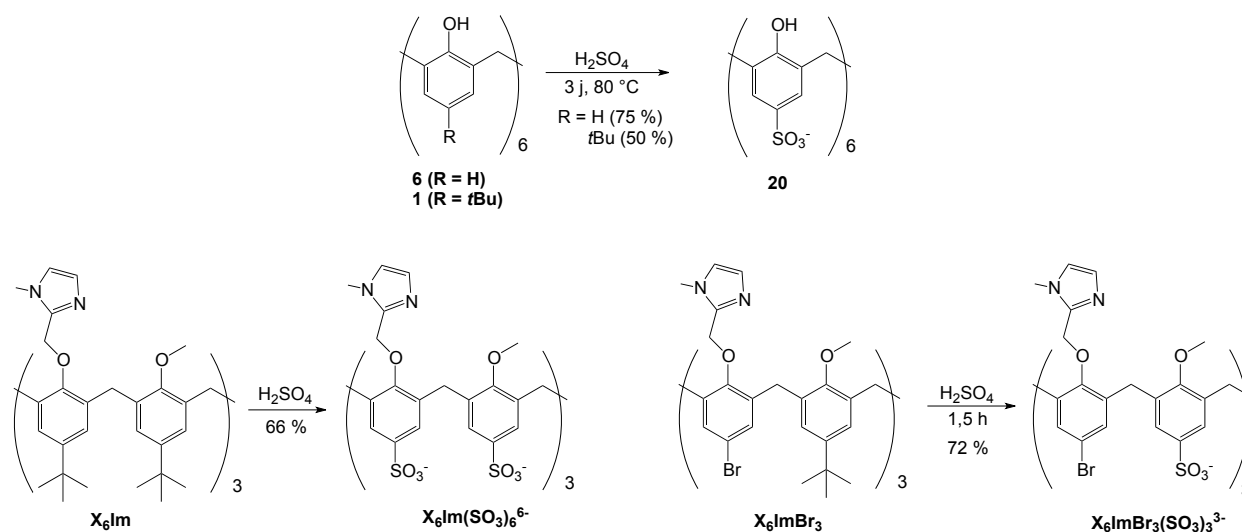


FIGURE 1.24 – Sulfonation directe (avec H_2SO_4) des composés **1**, **6**, **X₆Im₃** et **X₆Im₃Br₃** [43, 44, 45, 46].

La deuxième stratégie, décrite par l'équipe de Reinaud [45], prévoit l'introduction du groupe SO_3^- en deux étapes. La première étape est la réaction d'*ipso*-chlorosulfonation du calix[6]arène avec HSO_3Cl , qui permet d'introduire des groupements SO_2Cl au grand col du macrocycle. Les groupes SO_2Cl ainsi introduits sont ensuite engagés dans une réaction d'hydrolyse en milieu basique pour donner le groupement SO_3^- (figure 1.25).

L'avantage dérivant de cette stratégie est la possibilité de conduire la réaction de chlorosulfonation de façon sélective [45]. La sélectivité de la réaction peut être modulée par deux facteurs :

1. la nature des substituants présents au petit col ;
2. les conditions réactionnelles.

Une réaction de chlorosulfonation sélective peut être obtenue avec des conditions réactionnelles douces (réaction conduite à température ambiante) sur un calix[6]arène portant des groupements au petit col qui contiennent un hétéroatome protonable. Ces groupements désactivent l'unité aromatique à laquelle ces hétéroatomes sont directement liés (de façon analogue au cas de la nitration, *vide supra*) vis-à-vis de l'introduction d'un groupement SO_2Cl . Dans des conditions réactionnelles plus dures (réaction conduite à reflux), la réaction n'est pas sélective et le produit d'hexasubstitution sur tous les noyaux aromatiques est obtenu. Dans les deux cas, une réaction d'hydrolyse en

milieu basique permet de convertir les groupes SO_2Cl en groupes SO_3^- . Ces différentes stratégies sont illustrées dans la figure 1.25 pour le cas de la molécule X_6Im_3 [45].

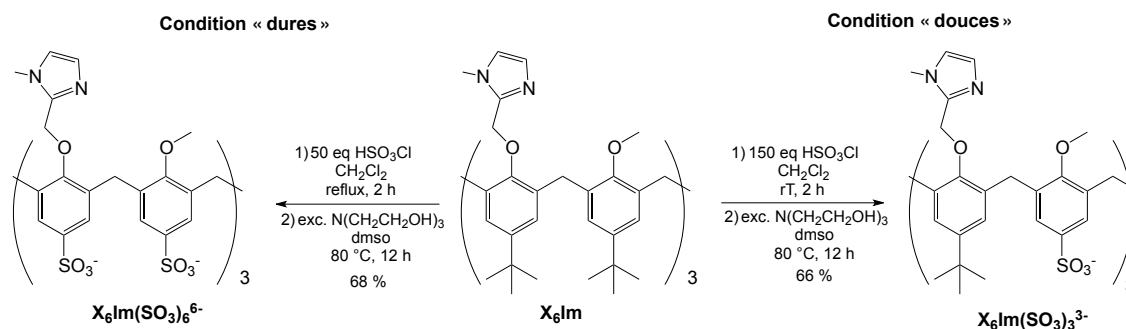


FIGURE 1.25 – Réactions de chlorosulfonylation sélective et non sélective conduites sur composé X_6Im_3 , suivies d’hydrolyse en milieu basique [45].

La réaction de chlorosulfonylation permet aussi de décorer le grand col du calix[6]arène avec des fonctions sulfonamide (SO_2NR_2). Ce type de fonctions peuvent être obtenu par aminolyse des groupements SO_2Cl [45]. Dans la figure 1.26 cette stratégie est employée pour la synthèse du composé $\text{X}_6\text{Im}_3(\text{SO}_2\text{NMe}_2)_3$.

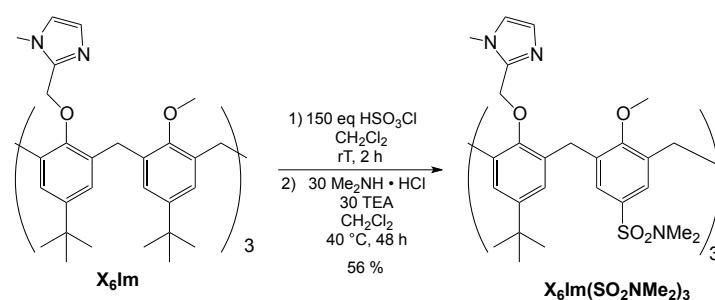


FIGURE 1.26 – Chlorosulfonylation du composé X_6Im_3 et successive aminolyse avec N,N-diméthylamine [45].

1.2.2.3 De-*tert*-butylation

La réaction de de-*tert*-butylation permet de substituer, au grand col d’un calix[6]arène, des groupes *t*Bu par des atomes d’hydrogène. Cette réaction est catalysée par AlCl_3 en présence d’un accepteur d’acyles (typiquement phénol ou toluène, qui est généralement utilisé comme solvant).

La réaction est sélective : le motif de désalkylation obtenu dépend du motif de substitution du calix[6]arène au petit col. Les groupes *t*Bu sont sélectivement clivés dans le cas d’un groupement phénol non substitué, alors que dans le cas d’un groupement phénol protégé sous la forme éther oxyde ou ester la réaction n’a pas lieu [27]. Des exemples pour la réaction de de-*tert*-butylation sont reportés dans la figure 1.27.

Cette réaction est particulièrement importante car elle permet de modifier ultérieurement le grand col des macrocycles grâce à d’autres réactions de substitution électrophile aromatique (non *ipso*) ou par réarrangement de Claisen, ce qui sera présenté dans les sections suivantes.

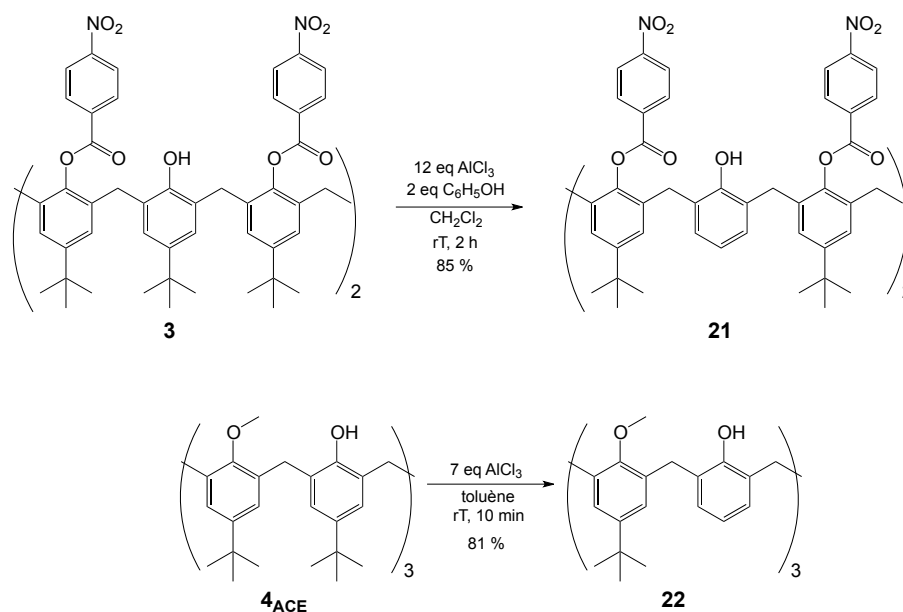


FIGURE 1.27 – Synthèse des composés **21** [25] et **22** [47] par de-*tert*-butylation sélective catalysée avec AlCl_3 .

1.2.2.4 Bromation

La réaction de bromation permet d'introduire des atomes de brome au grand col d'un calix[6]arène. Elle est conduite avec la N-bromosuccinimide (NBS) comme agent bromant.

Dans des conditions réactionnelles relativement douces la réaction est sélective : un groupe Br est sélectivement introduit en position para des unités aromatiques qui ne portent pas un groupement *t*Bu. Par exemple le composé **22** réagit avec NBS selon la réaction de bromation sélective pour donner la molécule **23** [36].

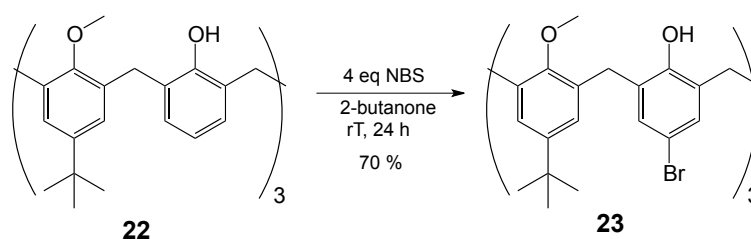


FIGURE 1.28 – Synthèse du composé **23** par bromation sélective du composé **22** [36].

Par contre, une réaction de bromation conduite avec des conditions réactionnelles plus dures (excès de NBS et temps de réaction prolongé) permet d'introduire des atomes de brome dans les positions para de toutes les unités aromatiques (même celles qui portent le groupement *t*Bu, *ipso*-bromation). Ainsi, l'équipe de Chawla a reporté que l'exposition du composé **4_{ABCDEF}** à 30 équivalents de NBS pendant 48 heures dans le 2-propanone permet d'isoler avec un bon rendement (67 %) le composé **24**, pour lequel tous les groupements *t*Bu en para des unités anisole ont été substitués par des atomes de brome.

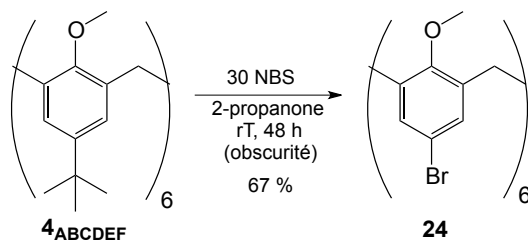


FIGURE 1.29 – Synthèse du composé **24** par bromation non sélective de la molécule **4**_{ABCDEF} [48].

Les atomes de brome peuvent être introduits dans la structure du macrocycle pour des raisons différentes. Ils peuvent être utilisés pour introduire des fonctionnalités sur les atomes de carbone qui les portent ainsi qu'être exploités comme groupements protecteurs. L'équipe de Ungaro a substitué les atomes de brome du composé **25** (obtenu par alkylation exhaustive de la molécule **23** avec MeI) par des groupements CN (figure 1.30) [36]. De façon similaire, l'équipe de Regen a utilisé les six fonctions Br présentes dans le composé **27** pour introduire des fonctionnalités au grand col (groupements vinyle, figure 1.30) [49].

De façon différente par rapport à ces deux exemples (introduction de fonctionnalités), l'équipe de Reinaud a utilisé le groupe Br comme groupe protecteur dans la réaction de sulfonation du composé **X**₆**Im**₃**Br**₃ (figure 1.30) [46], pour empêcher sélectivement l'introduction du groupement SO₃⁻ dans trois positions sur six.

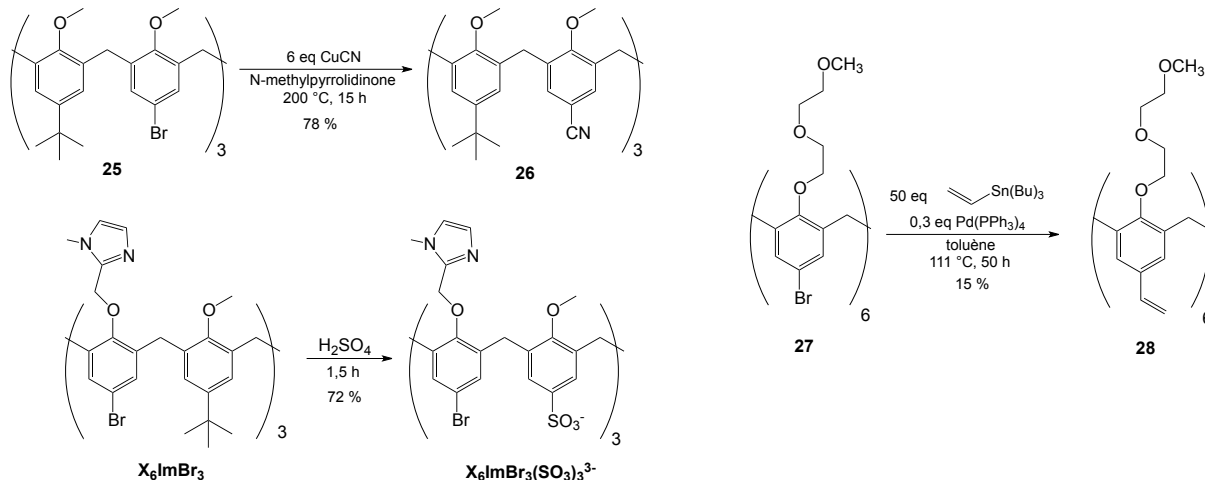


FIGURE 1.30 – Synthèse des composés **26** [36], **27** [49] et **X**₆**Im**₃**Br**₃(SO₃)₃³⁻ [46].

1.2.2.5 Formylation

La réaction de formylation permet d'introduire des groupes formyle au grand col d'un calix[6]arène. Cette réaction est conduite avec le 1,1-dichlorodiméthyl éther en présence d'un acide de Lewis (généralement TiCl₄ ou SnCl₄).

La réaction introduit sélectivement les fonctions formyle en position para des unités aromatiques non substituées par un groupement *t*Bu. Par exemple le composé **29**, possédant quatre groupements *t*Bu au grand col du macrocycle avec un motif A,B,D,E, réagit selon la réaction de formylation pour donner le composé **30**, portant deux groupes CHO au grand col du macrocycle avec un motif de

substitution C,F (figure 1.31) [36]. La molécule **31**, ne possédant aucun groupement *t*Bu au grand col, réagit selon la réaction de formylation pour donner le composé **32** ayant six groupes CHO au grand col (figure 1.31) [50].

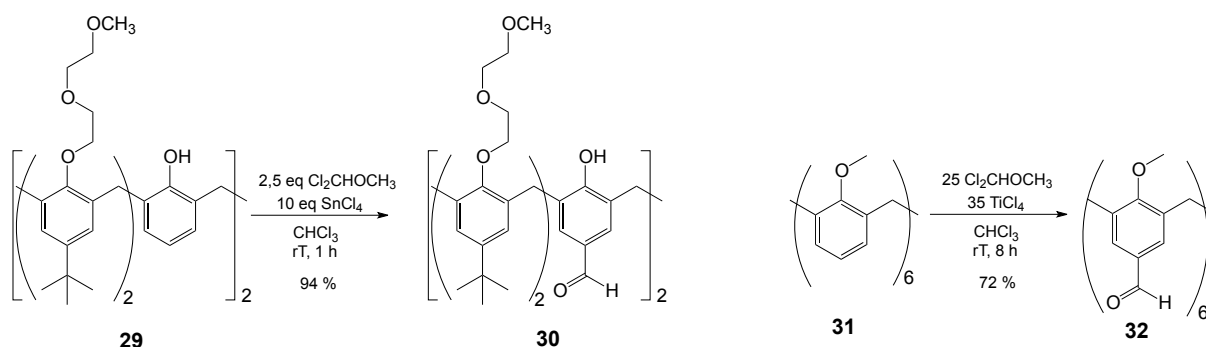


FIGURE 1.31 – Réaction de formylation pour les composés **29** [36] et **31** [50].

Les groupements formyle ainsi introduits peuvent être ultérieurement fonctionnalisés. L'équipe de Ungaro a reporté que les fonctions CHO présentes dans la structure de la molécule **30** peuvent être oxydées en fonctions acide carboxylique avec NaClO_2 (figure 1.32) [36]. Alternativement, les groupes formyle présents dans la structure du composé **34** peuvent être réduits avec NaBH_4 pour donner la molécule **35** (figure 1.32) [36]. L'équipe de Chawla a utilisé les groupes CHO pour un type de fonctionnalisation plus élaboré : la formation de noyaux imidazole au grand col du calix[6]arène par condensation des groupes formyle de la molécule **32** avec une dicétone (dibenzoïle, PhC(O)C(O)Ph) en présence d'acétate d'ammonium (figure 1.32) [50].

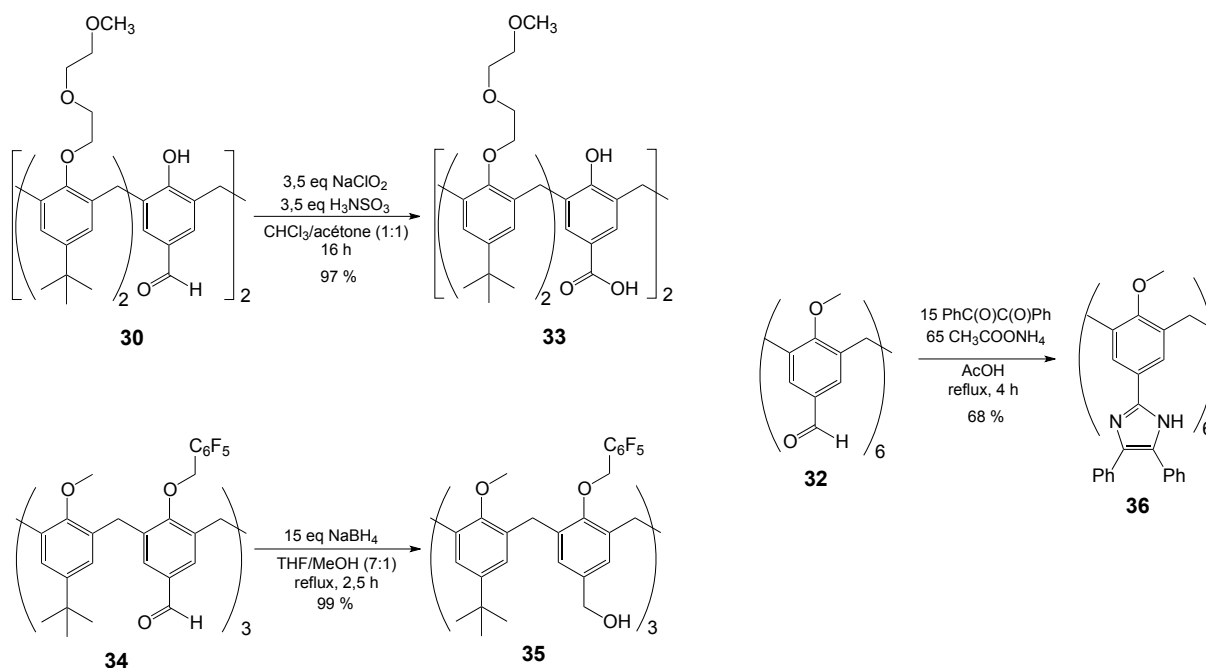


FIGURE 1.32 – Modification des groupes formyle présents dans les composés **30** [36], **34** [36] et **32** [50].

1.2.2.6 Acylation

La réaction d'acylation permet d'introduire des groupes acyle au grand col d'un calix[6]arène. Cette réaction est conduite avec un halogénure d'acyle en présence de AlCl_3 .

La réaction introduit sélectivement des fonctions acyle en position para des unités aromatiques qui ne portent pas un groupement *t*Bu. Par exemple la molécule **37** réagit avec le chlorure d'acétyle en présence de AlCl_3 pour donner le composé **38** [51]. De façon analogue, le composé **39** réagit avec différents chlorures d'acyle et AlCl_3 pour donner les composés **40a-c** [52].

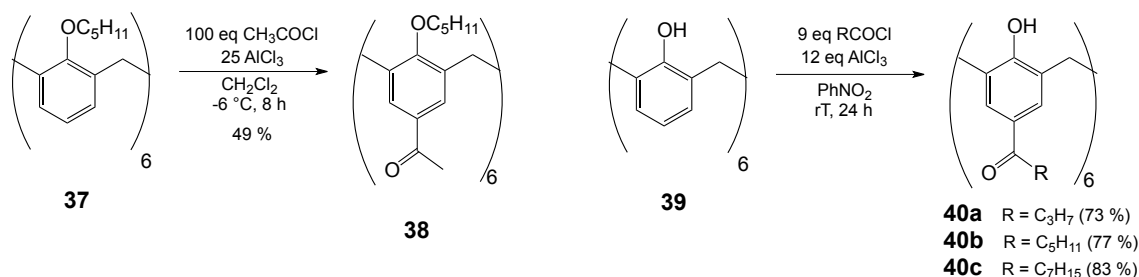


FIGURE 1.33 – Réactions d'acylation conduites sur les composés **37** [51] et **39** [52].

Les groupements carbonyle présents dans les structures des molécules **38** et **40** pourraient être transformés en fonctions alcool (secondaire) avec un agent réducteur (eg. NaBH_4) ou condensés avec une amine pour donner l'imine correspondante. Les fonctions ainsi générées pourraient être utilisées pour des fonctionnalisations ultérieures.

1.2.2.7 Chlorométhylation

La réaction de chlorométhylation permet d'introduire des groupes chlorométhylène au grand col d'un calix[6]arène. Cette réaction est conduite avec le 1-chlorodiméthyl éther en présence d'un acide de Lewis (généralement ZnCl_2 ou SnCl_4).

Cette réaction introduit sélectivement des fonctions CH_2Cl en position para des unités aromatiques du macrocycle qui ne portent pas un groupement *t*Bu. Par exemple, l'équipe de Shinkai a reporté que la réaction de chlorométhylation conduite sur le composé **41**, qui porte trois groupes *t*Bu au grand col avec un motif A,C,E, conduit à la formation du composé **42**, portant trois fonctions CH_2Cl au grand col avec un motif de fonctionnalisation B,D,F (figure 1.34) [53].

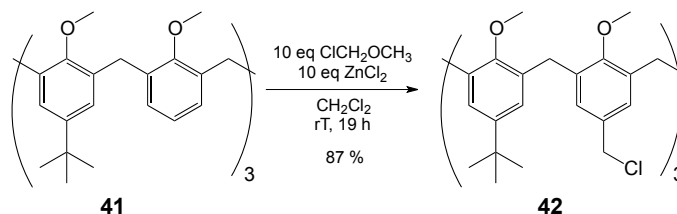


FIGURE 1.34 – Réaction de chlorométhylation conduite sur le composé **41** [53].

L'unité CH_2Cl introduite peut être facilement convertie en une variété d'autres fonctions. Par exemple, elle peut être transformée en fonction méthylénethiol par introduction d'un groupement thioacétate suivie d'une réduction avec LiAlH_4 (composé **44**, figure 1.35) [49]. Autrement, elle peut

être condensée avec une amine secondaire en présence d'une base, comme réporté dans l'exemple de la synthèse du composé **46** (figure 1.35) [54]. Ces deux exemples ne représentent qu'un nombre restreint de modifications possibles, et un grand nombre d'autres fonctionnalisations par modification du groupe chlorométhylène a été décrit (éthérification de Williamson, réactions avec des organolithiens,...) [27].

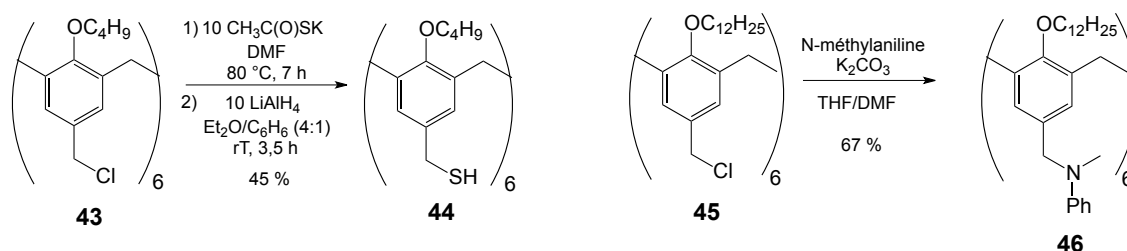


FIGURE 1.35 – Modification de l'unité CH_2Cl pour la synthèse des composés **43** [53] et **45** [54].

1.2.2.8 Aminométhylation

La réaction d'aminométhylation permet d'introduire des groupes aminométhylène au grand col d'un calix[6]arène. Cette réaction est conduite avec le formaldéhyde en présence d'une amine secondaire.

La réaction introduit sélectivement des fonctions CH_2NR_2 en position para des unités aromatiques du macrocycle qui ne portent pas un groupement *t*Bu. Par exemple le macrocycle **47**, qui porte quatre groupes *t*Bu au grand col avec un motif A,B,D,E, réagit avec formaldéhyde en présence d'une amine secondaire pour donner les composés **48a-d**, présentant deux fonctions CH_2NR_2 au grand col du macrocycle avec un motif C,F [55].

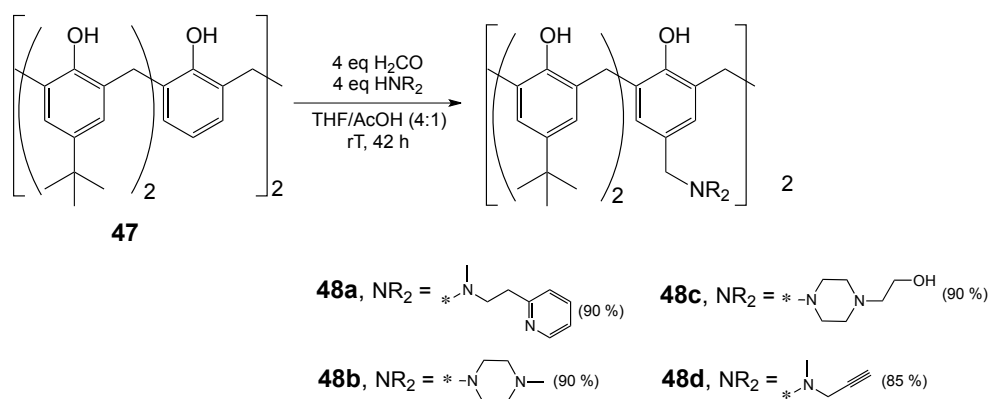


FIGURE 1.36 – Réactions d'aminométhylation conduites sur le composé **47** [55].

Cette réaction constitue un outil relativement puissant pour la modification du grand col des calix[6]arènes car une grande variété de groupements fonctionnels peut être introduite dans la structure des macrocycles simplement en faisant varier la nature de l'amine (HNR_2). Dans les exemples reportées dans la figure 1.36, des fonctions pyridine (**48a**), alcool (**48c**) ou propargyle (**48d**) ont été introduites.

Les composés synthétisés par réaction d'aminométhylation peuvent être ultérieurement fonctionnalisés. En effet, l'azote présent dans le groupement CH_2NR_2 peut être quaternisé avec CH_3I et l'ammonium ainsi généré peut réagir avec un nucléophile (Nu). Par cette réaction, un groupe CH_2Nu est obtenu au grand col du calix[6]arène. Par exemple, en utilisant une telle stratégie synthétique, les composés **49** ($\text{Nu} = \text{CN}^-$) et **50** ($\text{Nu} = \text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{O}^-$) peuvent être synthétisés à partir de la molécule **48c** (figure 1.37) [55]. Il est raisonnable de penser que de tels produits sont synthétiquement accessibles à partir d'un calix[6]arène similaire contenant des fonctions CH_2Cl . Cela devrait être effectué directement par attaque du nucléophile sur le carbone électrophile (CH_2Cl), en évitant l'étape de quaternisation de l'azote décrite dans cette section.

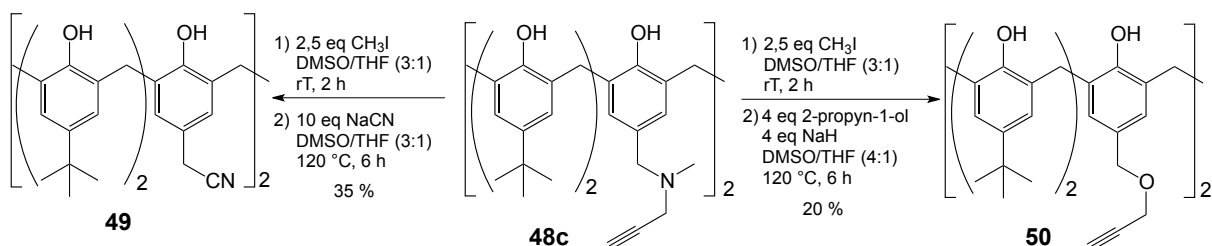


FIGURE 1.37 – Modification de l'unité CH_2NR_2 pour le composé **48c** par quaternisation de l'azote avec CH_3I et réaction avec un nucléophile [55].

1.2.2.9 Réarrangement de Claisen

Le réarrangement de Claisen permet d'introduire des groupes allyle au grand col d'un calix[6]arène. Cette réaction est sélectivement conduite sur les unités aromatiques d'un calixarène fonctionnalisées au petit col avec un groupement allyle-oxyde et non substituées par un groupe *t*Bu en position para. Le réarrangement (transposition sigmatropique) est effectué par voie thermique.

Le réarrangement de Claisen est généralement effectué dans la *N,N*-diméthaniline à reflux ($T_{\text{eb}} = 194\text{ }^\circ\text{C}$). Les fonctions allyliques sont sélectivement introduites dans les positions para⁷ des unités arène dérivantes de l'éther allylique. Des exemples pour une telle réaction sont reportés dans la figure 1.38 [36, 56].

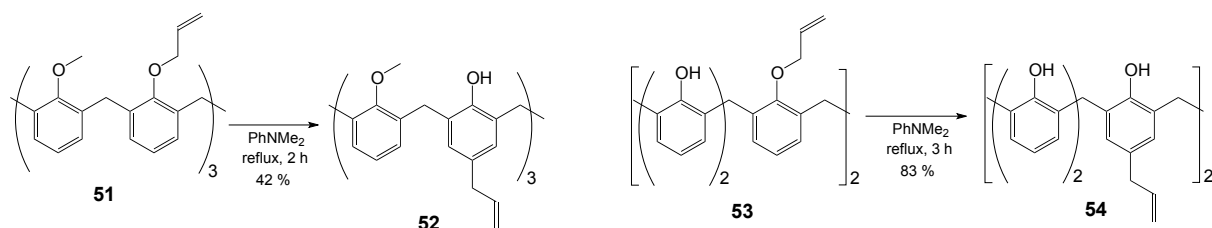


FIGURE 1.38 – Réarrangement de Claisen pour les composés **51** [36] et **53** [56].

Les groupements allyle ainsi introduits au grand col du macrocycle pourraient être ultérieurement modifiés au travers de réactions telles que l'halogénéation (addition d' HX - formation de l'halogénure secondaire), l'hydroboration catalytique/oxydation (formation de l'alcool primaire), l'ozonolyse (formation du groupe CH_2CHO), etc. [27].

7. Les positions ortho des arène étant occupées par les ponts méthylène connectant les unités du macrocycle, le réarrangement de Claisen conduit à l'arène substitué en position para.

1.2.3 Conclusion sur les stratégies de fonctionnalisation des calix[6]arènes

La modification des calix[6]arènes a fait l'objet de nombreuses études. Les stratégies synthétiques illustrées au cours du chapitre montrent qu'une grande variété de réactions est disponible pour l'introduction de fonctionnalités au petit ou au grand col du macrocycle.

La fonctionnalisation du petit col des calix[6]arènes est généralement obtenue au travers de réactions d'estérification ou d'éthérification des unités phénol. Cette dernière a été étudiée très en détail et des conditions réactionnelles (nature de la base, solvant, stœchiométries des réactifs, etc.) ont été mises au point dans le but d'obtenir des macrocycles présentant un motif de substitution (nombre et positions relatives des substituants) bien précis. Ces composés recouvrent une importance particulière pour deux raisons :

1. les substituants présents, agissant comme des groupements protecteurs pour les unités phénol, permettent de contrôler précisément le motif (nombre et positions relatives) des fonctionnalités ultérieurement introduites au petit col par des réactions d'estérification/éthérification ;
2. les substituants peuvent influencer la réactivité des positions para des unités aromatiques auxquelles ils sont directement liés. Il s'en suit que la régiosélectivité des réactions conduites pour la modification du grand col peut être contrôlée par la modulation du motif de substitution du petit col.

De nombreuses réactions sont connues pour la modification du grand col des calix[6]arènes. Parmi elles, trois réactions permettent une substitution de type « *ipso* » (substitution d'une unité *t*Bu par un autre groupe) :

- la réaction de nitration. La sélectivité de cette réaction peut être modulée par la variation des conditions réactionnelles ainsi que par la structure de la molécule. Dans des conditions réactionnelles douces le groupe NO₂ est sélectivement introduit en position para de tous les noyaux phénol non protégés sous la forme d'éther oxyde. Dans des conditions réactionnelles plus dures le groupe NO₂ est introduit en position para de toutes les unités aromatiques, exception faite pour les unités phénol éthérifiées avec un groupement alkyle contenant un hétéroatome protonable en position γ (par rapport à l'atome d'oxygène) ;
- la réaction de sulfonation n'est pas sélective et elle permet l'introduction de fonctions SO₃⁻ en position para de toutes les unités aromatiques du macrocycle ;
- la réaction de chlorosulfonylation, suivie d'une réaction d'hydrolyse en milieu basique ou d'une aminolyse, permet d'introduire des groupes SO₂R (R = O⁻, NR₂) au grand col des macrocycles. La sélectivité de cette réaction peut être modulée par la variation des conditions réactionnelles ainsi que par la structure de la molécule. Dans des conditions réactionnelles douces le groupe SO₂R peut être introduit en position para de toutes les unités aromatiques qui ne sont pas éthérifiées avec un groupement alkyle contenant un hétéroatome protonable en position γ . Dans des conditions réactionnelles plus dures, la réaction n'est pas sélective et le groupe SO₂R est introduit en position para de toutes les unités aromatiques.

La réaction de de-*tert*-butylation permet de remplacer des unités *t*Bu présentes au grand col des macrocycles par des atomes d'hydrogène. Cette substitution est sélective et elle est effectuée sur tous les noyaux phénol non protégés sous la forme d'éther oxyde ou ester. Les atomes d'hydrogène ainsi introduits permettent la modification du grand col des macrocycles par des réactions de substitution

électrophile aromatique non *ipso*, telles que :

- la réaction de bromation ;
- la réaction de formylation ;
- la réaction d’acylation ;
- la réaction de chlorométhylation ;
- la réaction d’aminométhylation.

Enfin, le réarrangement de Claisen permet d’introduire des fonctions allyle au grand col des macrocycles. Cette réaction est sélective et le groupe $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ est introduit en position para des unités arène de-*tert*-butylées et dérivantes de l’éther allylique.

Des nombreuses stratégies synthétiques sont donc disponibles pour la modification de la structure des calix[6]arènes aux petit et grand cols. Dans la majorité des cas, les fonctions peuvent être introduites de façon sélective en jouant sur différents facteurs (conditions réactionnelles, motif de substitution préexistant dans la molécule, nature des substituants, etc.). Cette palette de réactions très variées permet la conception de nombreux nouveaux macrocycles ayant des propriétés spécifiques définies par la nature et le motif des substituants introduits.

Dans le cas spécifique du macrocycle **X₆TMPA**, des unités *t*Bu sont présentes en position para de toutes les unités aromatiques. Il s’en suit que le grand col de ce calix[6]arène peut être fonctionnalisé uniquement à partir d’une réaction *ipso*. L’introduction de groupes SO_3^- par réaction de sulfonation (ou de chlorosulfonylation suivie d’hydrolyse en milieu basique) permettrait de rendre le macrocycle soluble en milieu aqueux. Des études conduites sur le système de première génération **X₆Im₃** ont cependant montré que les complexes dicationiques (Cu^{II} , Zn^{II}) obtenus avec des ligands contenant des groupes anioniques sont très peu solubles dans l’eau (neutralisation de la charge globale) [57, 58].

Le grand col pourrait alors être modifié au travers de la réaction de nitration. Grâce à la présence des trois unités méthylpyridine au petit col (et notamment de l’atome d’azote protonable en position γ de l’atome d’oxygène phénolique), cette réaction devrait conduire à l’introduction sélective de trois groupes NO_2 en position para des unités anisole. Ces groupes pourraient être ensuite réduits en fonctions NH_2 qui, une fois protonées, devraient conférer une certaine hydrosolubilité au composé. Cependant, une bonne solubilité en milieu aqueux (de façon indépendante du pH) devrait être obtenue par peralkylation des groupes NH_2 . En effet, des études conduites sur le composé **X₆Im₃** ont montré que l’introduction de trois groupements NMe_3^+ est une stratégie efficace pour garantir à la fois une bonne hydrosolubilité du macrocycle ($\simeq 10$ mM) et des complexes métalliques de zinc ou cuivre associés [57, 58].

Dans la structure du composé **X₆TMPA**, les atomes d’oxygène des unités aromatiques non liées au chapeau TMPA sont protégés sous la forme méthyléther. La modification du petit col de la molécule doit par conséquent débiter par une réaction de désalkylation des groupes méthoxy. Cette réaction permettrait de générer trois unités phénol à proximité du chapeau TMPA, qui pourraient avoir une influence sur la réactivité des complexes métalliques associés (2^{ème} sphère de coordination). Les unités phénol générées pourraient être ensuite estérifiées ou éthérifiées (eg. introduction de trois groupements hydrophiles au petit col) ou encore de-*tert*-butylé. Cette dernière modification pourrait permettre l’introduction de fonctionnalités ultérieures au grand col par des réactions de substitution électrophile aromatique non *ipso*.

1.3 Conclusion du chapitre

La molécule **X₆TPMA** présente une structure qui associe un site de coordination potentiel pour un métal avec l'unité calix[6]arène. Les études conduites sur un telle molécule ont montré qu'elle peut complexer et stabiliser un ion cuivre (Cu^+ ou Cu^{2+}) à travers l'unité TPA. Dans ces complexes l'ion métallique est confiné à proximité de la cavité et est ainsi protégé du milieu extérieur par la structure du calix[6]azacryptand. Le métal possède un site de coordination vacant dirigé vers le centre de la cavité hydrophobe définie par les unités aromatiques du macrocycle. Un tel site est disponible pour l'interaction avec des molécules neutres polaires ainsi que des espèces anioniques. Ces propriétés en chimie hôte-invité ont fait l'objet de nombreuses études en solvant organique. Ainsi, à l'état solide le complexe cuivreux possède des propriétés intéressantes en réactivité redox en pouvant activer la molécule de dioxygène.

Ce travail de thèse décrit les modifications structurales apportées à la molécule **X₆TPMA** avec deux objectifs principaux :

1. rendre le système soluble en milieu aqueux ;
2. rendre le système réactif en solution.

Afin d'introduire de telles propriétés au système, deux stratégies distinctes ont été proposées au cours du chapitre introductif. La fonctionnalisation du grand col du macrocycle avec des groupements hydrophiles sera conduite dans le but de rendre la molécule (et les complexe métalliques relatifs) soluble dans l'eau. Une telle stratégie sera l'objet des chapitres 2 et 3, qui décriront la synthèse des analogues du composé **X₆TPMA** tri- et hexafonctionnalisés au grand col ainsi que les propriétés des complexes métalliques relatifs. L'influence de la 3^{ème} sphère de coordination sur les propriétés de composés sera ainsi discutée.

La modification du petit col du macrocycle sera conduite dans le but d'influencer les propriétés des complexes métalliques (modification de la 2^{ème} sphère de coordination). Elle sera l'objet du chapitre 4, qui décrira la synthèse des analogues du composé **X₆TPMA** trifonctionnalisés au petit col ainsi que les propriétés des complexes métalliques correspondants. L'influence de la 2^{ème} sphère de coordination sur les propriétés des composés sera ainsi discutée.

Bibliographie du chapitre

- [1] Prigge, S. T. ; Kolhekar, A. S. ; Eipper, B. A. ; Mains, R. E. ; Amzel, L. M. *Science* **1997**, *278*, 1300–1305.
- [2] de la Lande, A. ; Marti, S. ; Parisel, O. ; Moliner, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11700–11707.
- [3] Wilce, M. C. J. ; Dooley, D. M. ; Freeman, H. C. ; Guss, J. M. ; Matsunami, H. ; McIntire, W. S. ; Ruggiero, C. E. ; Tanizawa, K. ; Yamaguchi, H. *Biochem.* **1997**, *36*, 16116–16133.
- [4] Kenneth, D. K. ; Itoh, S. *Copper Oxygen Chemistry* ; John Wiley and Sons, Inc., 2011.
- [5] Whittaker, M. M. ; Whittaker, J. W. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 22090–22101.
- [6] Thomas, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2379–2404.
- [7] Gramage-Doria, R. ; Armspach, D. ; Matt, D. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 776 – 816.
- [8] Coquière, D. ; Le Gac, S. ; Darbost, U. ; Sénèque, O. ; Jabin, I. ; Reinaud, O. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2485–2500.
- [9] Sénèque, O. ; Campion, M. ; Giorgi, M. ; Le Mest, Y. ; Reinaud, O. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, *2004*, 1817–1826.
- [10] Sénèque, O. ; Rager, M.-N. ; Giorgi, M. ; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6183–6189.
- [11] Rondelez, Y. ; Sénèque, O. ; Rager, M.-N. ; Duprat, A. ; Reinaud, O. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4218–4226.
- [12] Le Clainche, L. ; Giorgi, M. ; Reinaud, O. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 3436–3437.
- [13] Izzet, G. ; Frapart, Y. M. ; Prangé, T. ; Provost, K. ; Michalowicz, A. ; Reinaud, O. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 9743–9751.
- [14] Jabin, I. ; Reinaud, O. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3416–3419.
- [15] Darbost, U. ; Rager, M.-N. ; Petit, S. ; Jabin, I. ; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8517–8525.
- [16] Darbost, U. ; Zeng, X. ; Rager, M.-N. ; Giorgi, M. ; Jabin, I. ; Reinaud, O. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, *2004*, 4371–4374.
- [17] Izzet, G. ; Zeitouny, J. ; Akdas-Killig, H. ; Frapart, Y. ; Ménage, S. ; Douziech, B. ; Jabin, I. ; Le Mest, Y. ; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9514–9523.
- [18] Izzet, G. ; Douziech, B. ; Prangé, T. ; Tomas, A. ; Jabin, I. ; Le Mest, Y. ; Reinaud, O. *PNAS* **2005**, *102*, 6831–6836.
- [19] Izzet, G. ; Zeng, X. ; Akdas, H. ; Marrot, J. ; Reinaud, O. *Chem. Commun.* **2007**, 810–812.
- [20] Zeng, X. ; Coquière, D. ; Alenda, A. ; Garrier, E. ; Prangé, T. ; Li, Y. ; Reinaud, O. ; Jabin, I. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6393–6402.

- [21] Thiabaud, G. ; Guillemot, G. ; Schmitz-Afonso, I. ; Colasson, B. ; Reinaud, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7383–7386.
- [22] Rondelez, Y. ; Duprat, A. ; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1334–1340.
- [23] Gupta, A. ; Khopkar, S. *Talanta* **1995**, *42*, 1493 – 1496.
- [24] Rogers, J. S. ; Gutsche, C. D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3152–3159.
- [25] Kanamathareddy, S. ; Gutsche, C. D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3160–3166.
- [26] Otsuka, H. ; Araki, K. ; Shinkai, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1542–1547.
- [27] Gutsche, C. D. *Calixarenes Revisited* ; The Royal Society of Chemistry, 1998.
- [28] Janssen, R. G. ; Verboom, W. ; Reinhoudt, D. N. ; Casnati, A. ; Freriks, M. ; Pochini, A. ; Ugozzoli, F. ; Ungaro, R. ; Nieto, P. M. ; Carramolino, M. ; Cuevas, F. ; Prados, P. ; de Mendoza, J. *Synthesis* **1993**, 380–386.
- [29] Arduini, A. ; Casnati, A. ; Dodi, L. ; Pochini, A. ; Ungaro, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1597–1598.
- [30] Moran, J. K. ; Roundhill, D. M. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 4213–4215.
- [31] Moran, J. K. ; Georgiev, E. M. ; Yordanov, A. T. ; Mague, J. T. ; Roundhill, D. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5990–5998.
- [32] Neri, P. ; Pappalardo, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1048–1053.
- [33] Nam, K. C. ; Choi, Y. J. ; Kim, D. S. ; Kim, J. M. ; Chun, J. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6441–6443.
- [34] Huc, V. ; Guérineau, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 2199–2205.
- [35] Asfari, Z. ; Bohmer, A. ; Harrowfield, J. ; Vicens, J. ; Saadioui, M. *Calixarenes 2001* ; Kluwer Academic Publisher, 2001.
- [36] Casnati, A. ; Domiano, L. ; Pochini, A. ; Ungaro, R. ; Carramolino, M. ; Magrans, J. O. ; Nieto, P. M. ; López-Prados, J. ; Prados, P. ; de Mendoza, J. ; Janssen, R. G. ; Verboom, W. ; N. Reinhoudt, D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12699 – 12720.
- [37] de Mendoza, J. ; Carramolino, M. ; Cuevas, F. ; Nieto, P. M. ; Prados, P. ; Reinhoudt, D. N. ; Verboom, W. ; Ungaro, R. ; Casnati, A. *Synthesis* **1994**, 47–50.
- [38] Dudic, M. ; Colombo, A. ; Sansone, F. ; Casnati, A. ; Donofrio, G. ; Ungaro, R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11613 – 11618.
- [39] Kumar, S. ; Varadarajan, R. ; Chawla, H. ; Hundal, G. ; Hundal, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1001 – 1005.
- [40] Redon, S. ; Li, Y. ; Reinaud, O. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7004–7008.
- [41] Coquiere, D. ; Marrot, J. ; Reinaud, O. *Chem. Commun.* **2006**, 3924–3926.
- [42] Colasson, B. ; Save, M. ; Milko, P. ; Roithová, J. ; Schröder, D. ; Reinaud, O. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4987–4990.
- [43] Shinkai, S. ; Mori, S. ; Koreishi, H. ; Tsubaki, T. ; Manabe, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2409–2416.
- [44] Shinkai, S. ; Araki, K. ; Kawaguchi, H. ; Manabe, O. *J. Polym. Sci.* **1988**, 391.

-
- [45] Coquière, D.; Cadeau, H.; Rondelez, Y.; Giorgi, M.; Reinaud, O. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4059–4065.
- [46] Rondelez, Y.; Bertho, G.; Reinaud, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1044–1046.
- [47] van Duynhoven, J. P. M.; Janssen, R. G.; Verboom, W.; Franken, S. M.; Casnati, A.; Pochini, A.; Ungaro, R.; de Mendoza, J.; Nieto, P. M. a. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5814–5822.
- [48] Kumar, S.; Chawla, H.; Varadarajan, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7073 – 7075.
- [49] Conner, M. D.; Janout, V.; Kudelka, I.; Dedek, P.; Zhu, J.; Regen, S. L. *Langmuir* **1993**, *9*, 2389–2397.
- [50] Chawla, H.; Kumar, S.; Pant, N.; Santra, A.; Srinivas, K.; Kumar, N.; Black, D. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2011**, *71*, 169–178.
- [51] Gaeta, C.; Procida, G.; Gavuzzo, E.; Neri, P. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2008**, *60*, 115–122.
- [52] Jebors, S.; Leśniewska, B.; Shkurenko, O.; Suwińska, K.; Coleman, A. W. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2010**, *68*, 207–217.
- [53] Takeshita, M.; Nishio, S.; Shinkai, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4032–4034.
- [54] Araki, K.; Akao, K.; Ikeda, A.; Suzuki, T.; Shinkai, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 73 – 76.
- [55] Kanamathareddy, S.; Gutsche, C. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2511–2516.
- [56] Nam, K. C.; Park, K. S. *J. Bull. Chem. Kor. Soc.* **1995**, *16*, 153–157.
- [57] Rondelez, Y.; Ph.D. thesis; Université Paris XI Orsay; 2002.
- [58] Coquière, D.; Ph.D. thesis; Université Paris V Descartes; 2006.

Chapitre 2

Trifonctionnalisation du grand col de X_6 TPMA et hydrosolubilisation du système

2.1 Synthèse du dérivé hydrosoluble HX_6 TPMA(NMe_3)₃(Y)₄

2.1.1 Autour de X_6 TPMA

Les études menées avec X_6 TPMA en solvant organique exposées dans le chapitre introductif montrent que ce système est un bon récepteur de cations (tels que Na^+ , Cu^+ , Cu^{2+}) ainsi que de molécules neutres (dans le cas du composé X_6 TPMA et des complexes métalliques associés) ou encore d'anions (systèmes en cascade avec des complexes cuivriques). De plus, le complexe cuivreux pour ce ligand montre une certaine réactivité vis-à-vis de l'oxygène, en activant O_2 pour réaliser une oxydation à quatre électrons sur une unité CH_2 . Ses propriétés en chimie « hôte-invité » ainsi qu'en chimie « redox » font de X_6 TPMA - et complexes métalliques associés - un système remarquablement intéressant pour son étude en chimie supramoléculaire et en chimie bioinorganique.

2.1.2 Biomimétisme : « direction l'eau »

La nature du milieu dans lequel un système est étudié peut avoir une influence cruciale sur les propriétés de ce dernier [1]. Cela peut être particulièrement bien illustré par deux solvants diamétralement opposés comme le dichlorométane et l'eau : le premier est un solvant non coordinant, aprotique et essentiellement apolaire ($\epsilon = 9,1$), alors que la molécule d' H_2O est coordinante, protique et très polaire ($\epsilon = 80$). En particulier, avec un regard plus spécifiquement dirigé vers les systèmes calix[6]arènes étudiés au sein du laboratoire, il est raisonnable de penser que les interactions entre une petite molécule organique et la cavité hydrophobe - fournie par les six unités aromatiques - ou les propriétés coordinantes de la molécule invitée sont différentes dans un solvant organique ou dans l'eau. Cela a été démontré pour deux dérivés hydrosolubles du système X_6Im_3 : $X_6Im_3(TriazNMe_3)_3(NO_3)_3$ et $X_6Im_3(NMe_3)_3(NO_3)_3$ (figure 2.1) [2, 3]. Dans l'acétonitrile- d_3 , avec ces composés, il est possible former des complexes métalliques par coordination de Zn^{II} aux

trois unités méthylimidazole. De tels complexes ne sont cependant pas stables en milieux aqueux.¹

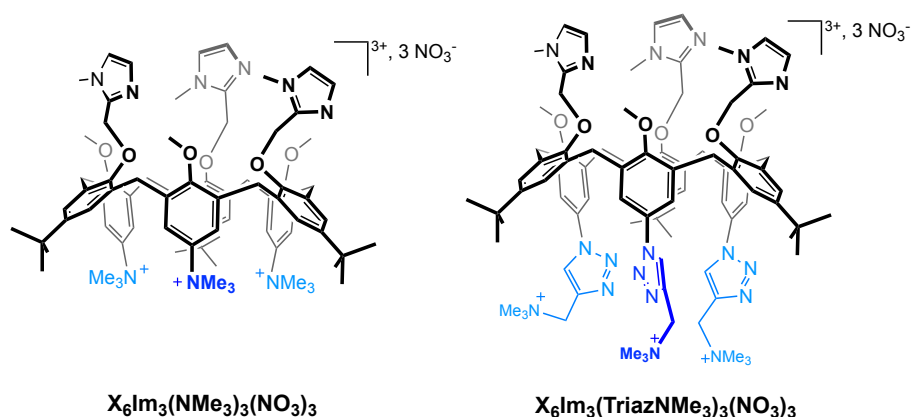


FIGURE 2.1 – Deux systèmes hydrosolubles dérivés de $X_6\text{Im}_3$: $X_6\text{Im}_3(\text{TriazNMe}_3)_3(\text{NO}_3)_3$ et $X_6\text{Im}_3(\text{NMe}_3)_3(\text{NO}_3)_3$.

L'extension de l'étude du comportement de $X_6\text{TMPA}$ et de ses complexes dans l'eau, solvant de référence des systèmes biologiques, est un point qui recouvre donc un intérêt très particulier dans un cadre biomimétique. $X_6\text{TMPA}$ n'est pas directement soluble dans l'eau et des modifications structurales sont nécessaires afin de garantir une certaine hydrophilie au système. La stratégie d'hydrosolubilisation pour cette molécule, illustrée dans le schéma 2.1, a été précédemment décrite par Grégory Thiabaud [4].

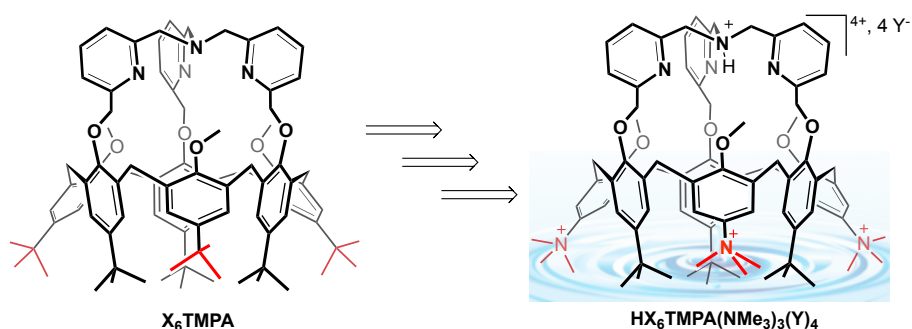


SCHÉMA 2.1 – Passage au dérivé hydrosoluble $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3(\text{Y})_4$ ($\text{Y} = \text{Cl}^-$ ou NO_3^-) à partir du composé organosoluble $X_6\text{TMPA}$.

Cette stratégie est issue de plusieurs études menées sur le système de première génération $X_6\text{Im}_3$ [5, 6], qui ont montré que l'introduction de trois groupements triméthylammonium est la voie la plus efficace pour garantir à la fois une bonne hydrosolubilité du ligand ($\simeq 10^{-3}$ M) ainsi que la stabilisation et la solubilisation des complexes métalliques de zinc ou cuivre relatifs. La stratégie illustrée dans le schéma 2.1 consiste à introduire trois groupements cationiques NMe_3^+ liés directement au grand col de $X_6\text{TMPA}$. Elle est avantageuse pour trois raisons :

1. en possédant une taille similaire à des groupements *tertio*-butyle, l'encombrement stérique généré par la présence des trois fonctionnalités NMe_3^+ au niveau du grand col ne sera pas très différent par rapport à trois groupes *t*-Bu ;

1. Avec le ligand $X_6\text{Im}_3(\text{NMe}_3)_3(\text{NO}_3)_3$, le complexe de Zn^{II} est stable en présence d'invités tels que des amines primaires hydrophobes [3].

2. en modifiant la structure au niveau du grand col ($3^{\text{ème}}$ sphère de coordination par rapport au site de coordination TMPA), la coordination d'un centre métallique au chapeau chélatant TMPA ne devrait pas être affectée ;
3. en modifiant des positions dirigées vers l'extérieur de la cavité, les interactions de répulsion électrostatique seront minimisées.

Cette modification peut donc être considérée comme une « *fonctionnalisation discrète* » du système, dans le sens où cela permet de changer les propriétés de solubilité de la molécule sans pourtant avoir un impact majeur sur ses propriétés de complexation. Les sections suivantes présentent de façon plus détaillée les différentes étapes pour la synthèse de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3(\text{Y})_4$.

2.1.3 *Ips*o-nitration sélective

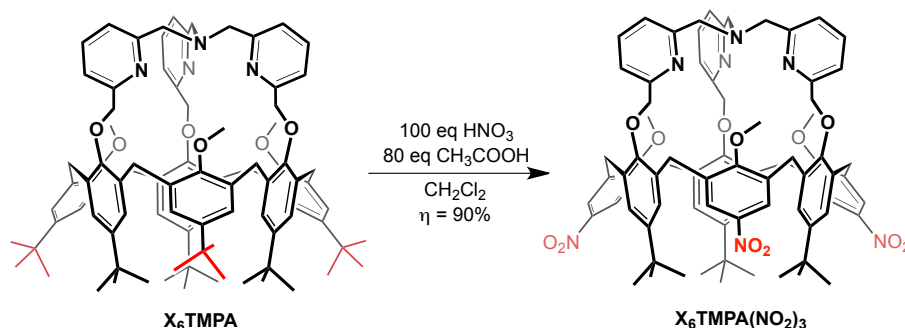


SCHÉMA 2.2 – *Ips*o-nitration sélective de X_6TMPA .

Dans le but d'introduire des fonctionnalités intéressantes au grand col des calix[6]arènes étudiés au sein du laboratoire, la stratégie envisagée - dans la plupart des cas - prévoit une première étape d'*ip*so-nitration de la molécule. Cette réaction est conduite dans le dichlorométhane à température ambiante, en présence d'un mélange d'acide nitrique et d'acide acétique, avec un rendement de 90 % pour X_6TMPA (schéma 2.2). La réaction permet de remplacer trois des six unités *tert*io-butyl par des groupes NO_2 de façon régiosélective (positions alternées) : une telle sélectivité de substitution au grand col est garantie par la présence d'hétéroatomes protonables au petit col qui désactivent, vis-à-vis de l'attaque électrophile opérée par NO_2^+ , l'unité aromatique à laquelle ces hétéroatomes sont liés (comme suggéré dans le schéma 2.3) [7].

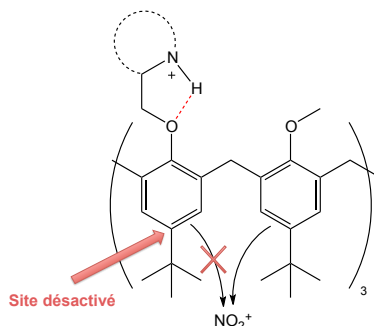


SCHÉMA 2.3 – Mécanisme de désactivation proposé pour la réaction d'*ip*so-nitration sélective pour les calix[6]arènes contenant des hétéroatomes protonables au petit col.

L'*ipso*-nitration de **X_6 TPMA** présente des caractéristiques différentes de celles d'autres ligands basés sur les calix[6]arènes. Une étude plus approfondie de cette réaction sur le composé **X_6 TPMA** ainsi que la comparaison avec d'autres systèmes ont fait l'objet d'une publication, reportée dans les pages suivantes.

Le cas de $\mathbf{X}_6\text{TMPA}$ est donc particulier : la présence du chapeau TMPA, qui impose des contraintes géométriques à l'édifice moléculaire non négligeables par rapport aux autres systèmes (eg. $\mathbf{X}_6\text{Im}_3$, $\mathbf{X}_6\text{tren}$, etc.), garantit la régiosélectivité de substitution observée pour les autres systèmes, cependant la cinétique est beaucoup plus lente. Le suivi, par ESI-MS, de l'évolution de la réaction de nitration dans le temps (reporté dans la figure 2.2) met en évidence les points suivants :

1. l'accumulation de l'espèce $\mathbf{X}_6\text{TMPA}(\text{NO}_2)_3$ dans le milieu réactionnel ($\approx 90\%$ à $t = 23\text{h}$) est possible. Cependant, un suivi de l'avancement de la réaction par ESI-MS est impératif afin d'arrêter la réaction à la disparition de $\mathbf{X}_6\text{TMPA}(\text{NO}_2)_2$ et avant l'apparition de $\mathbf{X}_6\text{TMPA}(\text{NO}_2)_4$ (environ 22-24 h) ;
2. L'obtention du produit $\mathbf{X}_6\text{TMPA}(\text{NO}_2)_4$ indique que le chapeau TMPA, par rapport aux autres substituants contenant des hétéroatomes protonables (eg. tren, méthylimidazole, ..), ne désactive pas totalement les trois autres unités anisoles (voir dans la section 3.1.2) ;
3. Les vitesses des trois premières substitutions sont beaucoup plus grandes par rapport à la vitesse de la quatrième nitration ($k_1, k_2, k_3 \gg k_4$). Cela est dû aux effets électroniques précédemment discutés (présence d'hétéroatomes protonables dans les substituants du petit col) et garantit la sélectivité de la réaction pour la trinitration ;
4. La vitesse de substitution ne suit pas un mécanisme de type statistique, où la vitesse de substitution dépend uniquement du nombre de sites disponibles, mais plutôt un mécanisme de type anti-coopératif, où la vitesse de substitution dépend du nombre de sites déjà substitués. Cet effet d'anti-coopérativité a été mis en évidence grâce à des simulations de la cinétique de réaction,² reportées dans la figure 2.3, qui ont permis d'évaluer les valeurs relatives des constantes cinétiques pour les différentes étapes de substitution. L'introduction des groupements NO_2 provoque le pivotement des unités anisoles vers l'intérieur de la cavité (mis en évidence par spectroscopie RMN ^1H , page 51), ce qui rend les sites réactifs moins disponibles pour les substitutions successives. Ce changement dans la conformation du macrocycle explique l'anti-coopérativité observée ($k_1 > k_2 > k_3$).

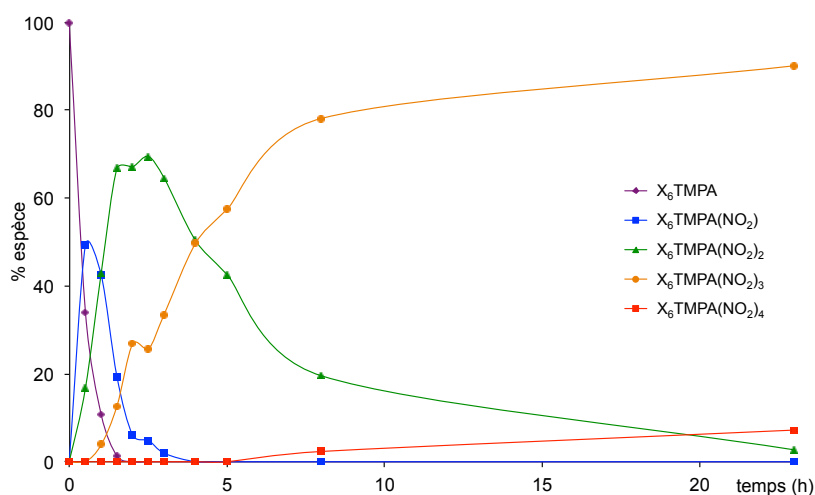


FIGURE 2.2 – Évolution dans le temps de la réaction de nitration pour $\mathbf{X}_6\text{TMPA}$.

2. En utilisant le logiciel situé à l'adresse internet <http://www.stolaf.edu/depts/chemistry/courses/toolkits/126/js/kinetics/>.

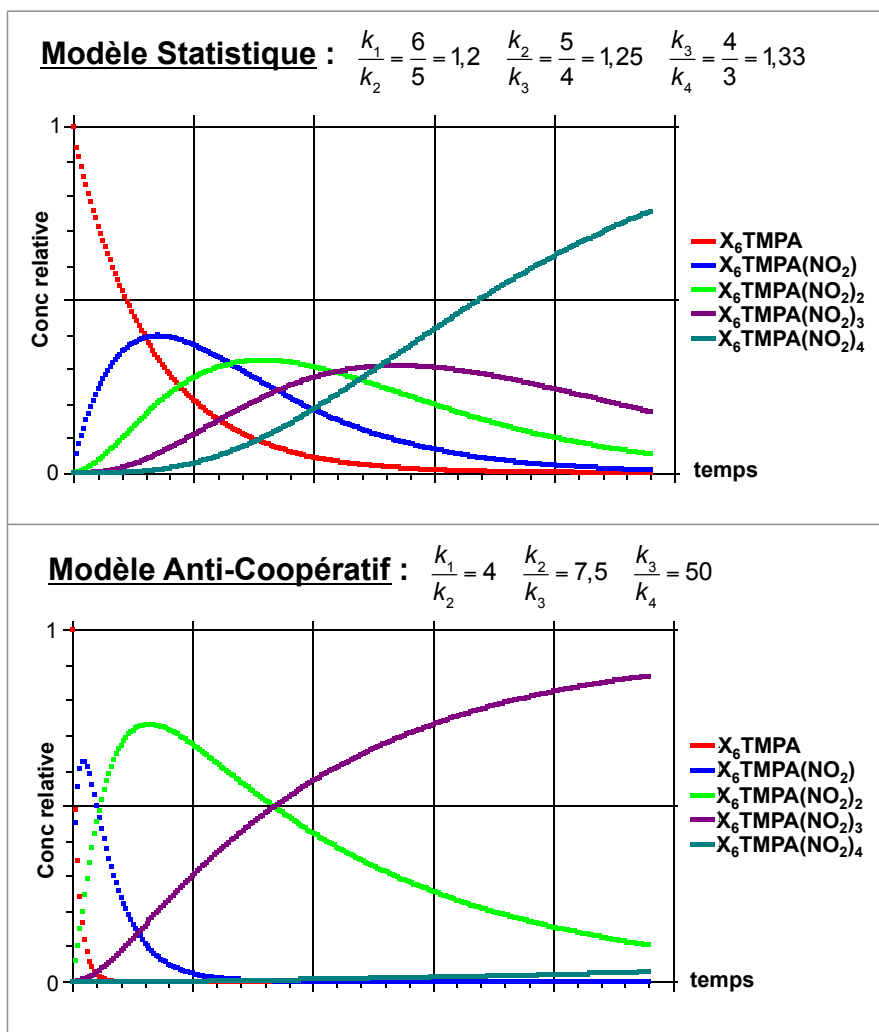


FIGURE 2.3 – Simulations de la cinétique de nitration de $X_6\text{TMPA}$ avec un mécanisme de type statistique (en haut) ou anti-coopératif (en bas).

La caractérisation RMN ^1H de $\text{X}_6\text{TMPA}(\text{NO}_2)_3$, comparée avec celle de X_6TMPA , est reportée dans la figure 2.4. Le spectre **A** indique la présence en solution d'une espèce ayant une conformation « cône » de symétrie C_{3v} . Par rapport au produit de départ X_6TMPA , la présence d'un seul signal relatif à des protons $t\text{Bu}$ ainsi que les déblindages du singulet pour les protons H_{ArNO_2} ($\Delta\delta_{\text{H}_{\text{ArNO}_2}} = + 0,84 \text{ ppm}$) et des protons OCH_3 ($\Delta\delta_{\text{OCH}_3} = + 0,14 \text{ ppm}$) confirment la substitution de trois groupements $t\text{Bu}$ par des fonctions NO_2 , qui ont un effet électro-attracteur sur le cycle aromatique. Les déplacements des signaux $\text{H}_{\text{Ar } t\text{Bu}}$, OCH_2 , ArCH_2eq et $t\text{Bu}$ ($\Delta\delta_{\text{H}_{\text{Ar } t\text{Bu}}} = - 0,03 \text{ ppm}$; $\Delta\delta_{\text{OCH}_2} = - 0,23 \text{ ppm}$; $\Delta\delta_{\text{ArCH}_2\text{eq}} = + 0,27 \text{ ppm}$; $\Delta\delta_{t\text{Bu}} = + 0,10 \text{ ppm}$) suggèrent une ouverture au niveau du grand col par l'externalisation partielle des groupements $t\text{Bu}$.

La caractérisation ESI-MS (MeOH, mode positif) pour $\text{X}_6\text{TMPA}(\text{NO}_2)_3$ est reportée dans la figure 2.5.

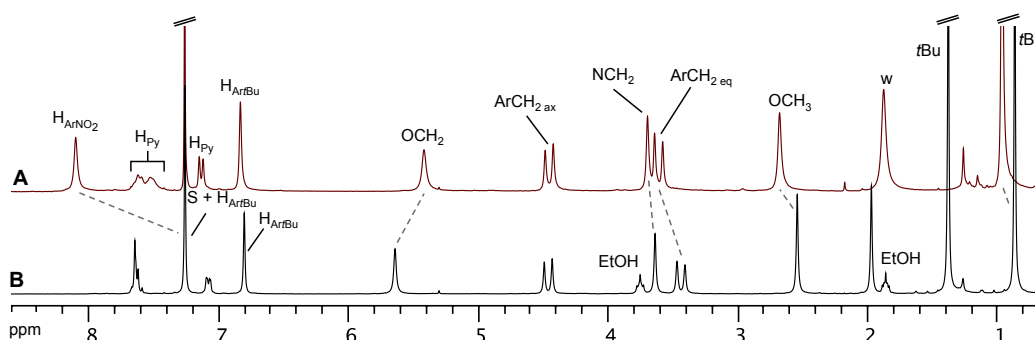


FIGURE 2.4 – Spectres RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 , 300 K) :
A) $\text{X}_6\text{TMPA}(\text{NO}_2)_3$ en présence de K_2CO_3 .³
B) X_6TMPA .

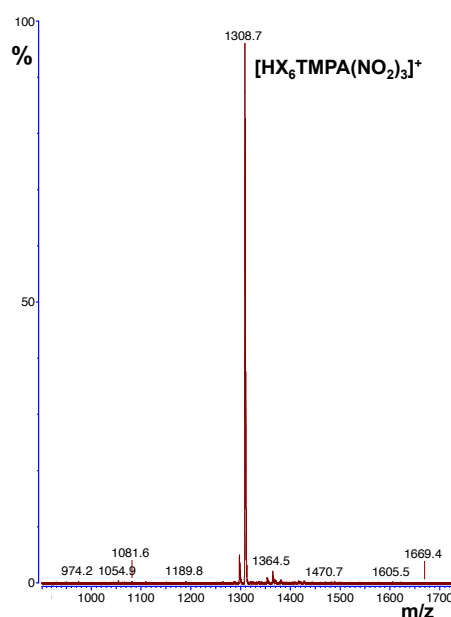
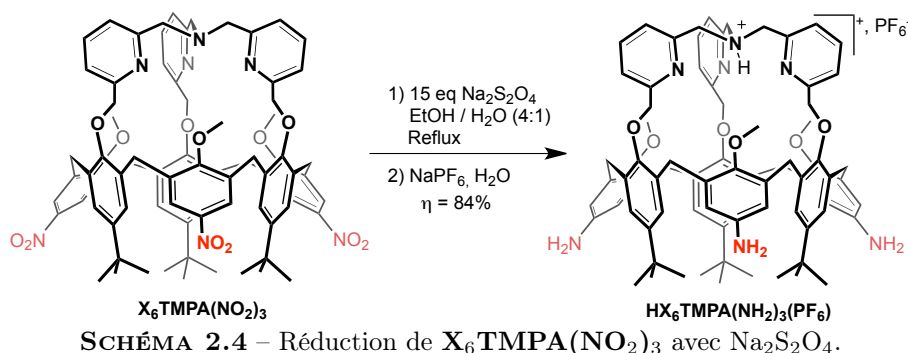


FIGURE 2.5 – Spectre ESI-MS (MeOH, 220 °C, 16 V) de $\text{X}_6\text{TMPA}(\text{NO}_2)_3$.

3. Un excès de K_2CO_3 a été rajouté dans le tube RMN à cause de la présence de traces du produit protoné $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NO}_2)_3^+$ dans le solide isolé.

2.1.4 Réduction des fonctions NO_2 en NH_2 

La réduction des groupements NO_2 aromatiques, illustrée dans le schéma 2.4, est obtenue par réaction de $X_6\text{TMPA}(\text{NO}_2)_3$ avec le dithionite de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) dans un mélange éthanol/eau 4:1, à reflux pendant une nuit. Une fois la réaction terminée (vérification par IR de la disparition des bandes à 1522 cm^{-1} et 1345 cm^{-1} relatives aux fonctions NO_2), le produit est récupéré sous sa forme protonée par précipitation à l'aide d'une solution aqueuse de NaPF_6 suivi d'une filtration. Le rendement est de 84 %. La caractérisation RMN ^1H de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_3(\text{PF}_6)$ est illustrée dans la figure 2.6.

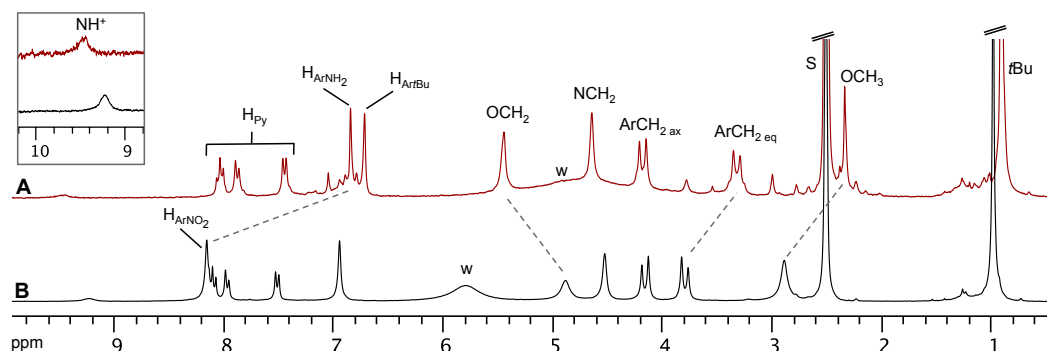


FIGURE 2.6 – Spectres RMN ^1H (250 MHz, $\text{dmso}-d_6$) :
 A) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_3(\text{PF}_6)$ (350 K) ;
 B) $X_6\text{TMPA}(\text{NO}_2)_3 + 3\text{ éq. TFA}$ (340 K).

Le spectre **A** (figure 2.6) montre une signature correspondant à un système de symétrie C_{3v} ayant une conformation « cône ». Par rapport au composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NO}_2)_3(\text{CF}_3\text{COO})$ (spectre **B**), le signal relatif aux six protons H_{ArNH_2} dans $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_3(\text{PF}_6)$ est déplacé vers les champs forts ($\Delta\delta_{\text{H}_{\text{ArNH}_2}} = -1,31\text{ ppm}$), ce qui traduit l'effet électro-donneur des NH_2 par rapport à l'effet électro-attracteur exercé par les groupements NO_2 . Un tel effet est aussi observable par le blindage des protons des OCH_3 ($\Delta\delta_{\text{OCH}_3} = -0,56\text{ ppm}$). La présence d'un singulet large intégrant pour un proton à $\delta = +9,48\text{ ppm}$ (NH^+) ainsi que le fort déblindage du signal des protons NCH_2 ($\delta = +4,64\text{ ppm}$) témoignent de la nature monoprotonée de la molécule [8]. Les déplacements des signaux $\text{H}_{\text{Ar}t\text{Bu}}$, OCH_2 , ArCH_2eq et $t\text{Bu}$ ($\Delta\delta_{\text{H}_{\text{Ar}t\text{Bu}}} = -0,23\text{ ppm}$; $\Delta\delta_{\text{OCH}_2} = +0,56\text{ ppm}$; $\Delta\delta_{\text{ArCH}_2\text{eq}} = -0,47\text{ ppm}$; $\Delta\delta_{t\text{Bu}} = -0,07\text{ ppm}$) suggèrent une fermeture au niveau du grand col par internalisation partielle des groupements $t\text{Bu}$.

La caractérisation ESI-MS dans le méthanol pour $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_3(\text{PF}_6)$ est reportée dans la figure 2.7.

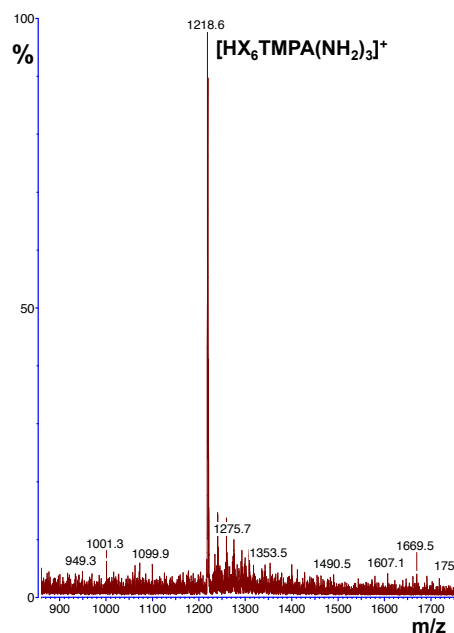


FIGURE 2.7 – Spectre ESI-MS (MeOH, 220 ̊C, 16 V) de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_3(\text{PF}_6)$.

2.1.5 Perméthylation des anilines

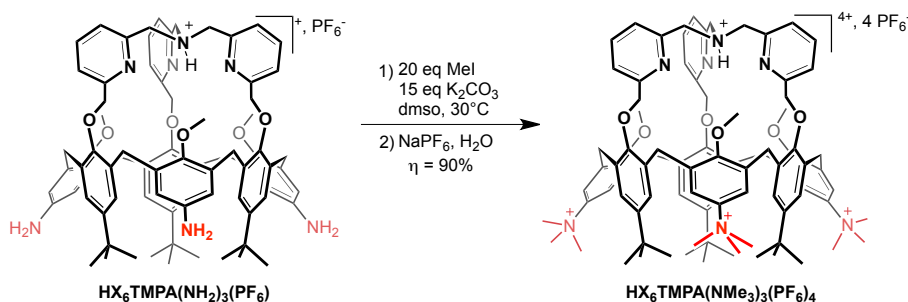


SCHÉMA 2.5 – Perméthylation de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_3(\text{PF}_6)$ avec MeI.

La réaction de perméthylation des anilines en sels d'ammonium quaternaires, illustrée dans le schéma 2.5, est effectuée dans le dmsO à 30 ̊C (environ 6-7 heures), en utilisant MeI comme agent alkylant. Le produit est isolé par précipitation à l'aide d'une solution aqueuse de NaPF_6 suivi d'une filtration, avec un rendement de 90 %. Cette procédure constitue une amélioration par rapport à celle précédemment décrite en terme de rapidité, de rendement et de propreté du produit obtenu.⁴

Cette étape permet d'introduire trois charges positives au grand col du macrocycle, qui confèrent une certaine hydrophilie à l'édifice moléculaire. La molécule n'est cependant pas directement soluble dans l'eau car elle est isolée par précipitation avec NaPF_6 (les quatre contreanions PF_6^- en limitent considérablement la solubilité). La caractérisation RMN ^1H dans le $\text{dmsO}-d_6$ de ce produit est montrée dans la figure 2.8. Le spectre pour $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3(\text{PF}_6)_4$ (spectre A) est en accord avec une géométrie « cône » et une symétrie C_{3v} pour le système en solution dans le $\text{dmsO}-d_6$ à 300 K. Comparé à $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_3(\text{PF}_6)$ (spectre B), le signal relatif aux six protons $\text{H}_{\text{ArNMe}_3}$

4. La procédure précédemment reportée prévoyait l'utilisation de 30 équivalents de MeI et 6 équivalents de K_2CO_3 dans l'acétonitrile à 60 ̊C pendant 17 heures, avec un rendement de 70%.

est déplacé vers les champs faibles ($\Delta\delta_{\text{H}_{\text{Ar}}\text{NMe}_3} = + 1,2\text{-}1,5$ ppm) en accord avec l'introduction des groupements électro-attracteurs NMe_3^+ , qui provoquent aussi le déblindage des protons OCH_3 ($\Delta\delta_{\text{OCH}_3} = + 0,31$ ppm). La présence d'un singulet fin intégrant pour 27 protons à $\delta = + 3,72$ ppm confirme sans ambiguïté la perméthylation des anilines.⁵

La caractérisation ESI-MS dans le méthanol pour $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3(\text{PF}_6)_4$ est reportée en figure 2.9.

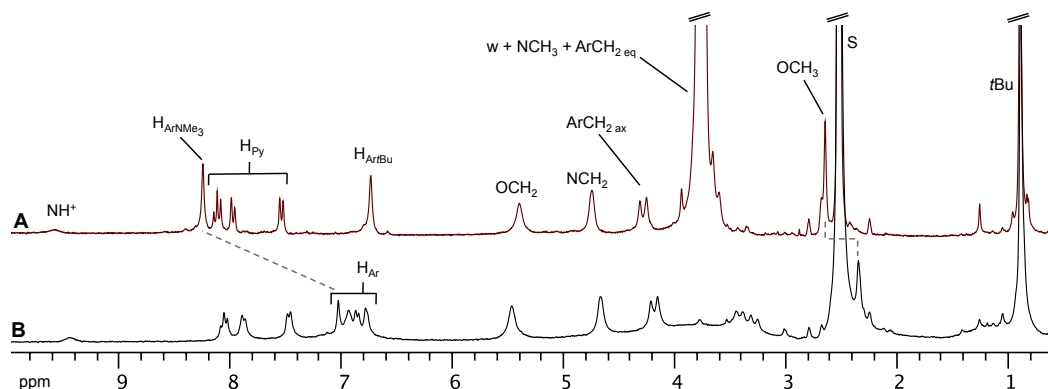


FIGURE 2.8 – Spectres RMN ^1H (250 MHz, dmsd-d_6 , 300 K) :

A) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3(\text{PF}_6)_4$;

B) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_3(\text{PF}_6)_6$.⁶

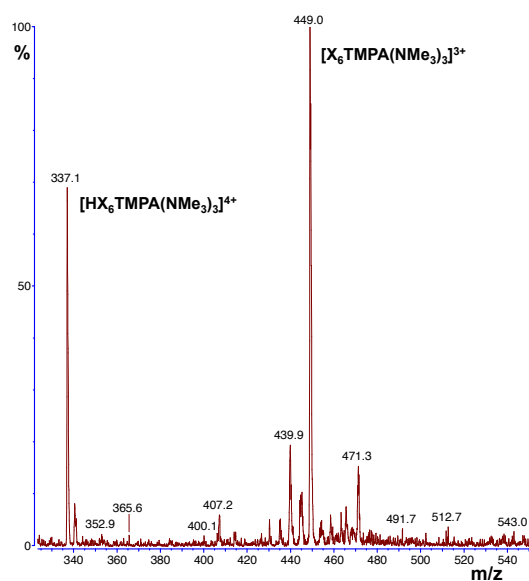
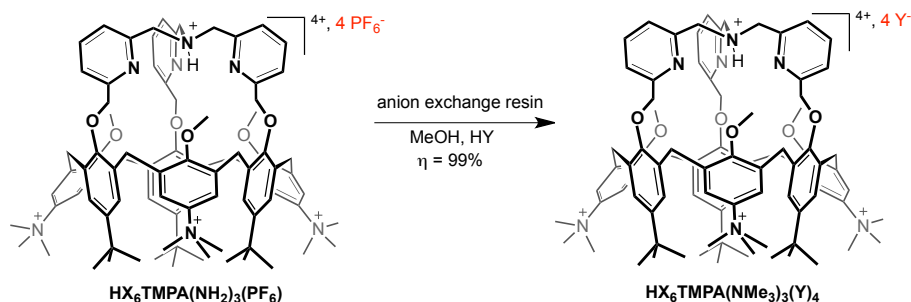


FIGURE 2.9 – Spectre ESI-MS (MeOH, 220 °C, 16 V) de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3(\text{PF}_6)_4$.

5. Ce singulet se détache bien des autres résonances (w, $\text{ArCH}_{2\text{eq}}$) sur d'autres spectres, non présentés ici.

6. À 300 K le spectre RMN ^1H de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_3(\text{PF}_6)_6$ suggère l'existence en solution de plusieurs conformations pour cette molécule, indiquée par la présence de plusieurs signaux pour H_{Ar} et $\text{ArCH}_{2\text{eq}}$. Cela est peut être dû à l'interaction du ligand protoné avec une molécule de solvant (dmsd), en échange lent par rapport à l'échelle de temps spectroscopique RMN, qui rigidifie l'édifice moléculaire. Les deux conformères dus à l'hélicité imposée par le chapeau TMPA sont donc observés. À 350 K cet échange est rapide et une conformation moyenne est observée (voir figure 2.6, spectre A).

2.1.6 Metathèse d'anions : $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3(\text{Y})_4$ ligand hydrosoluble et ses complexes de Cu^{I} et Cu^{II} dans l'eau.



SCHEMA 2.6 – Metathèse d'anions pour $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_3(\text{PF}_6)_4$ ($\text{Y} = \text{Cl}^-$ ou NO_3^-).

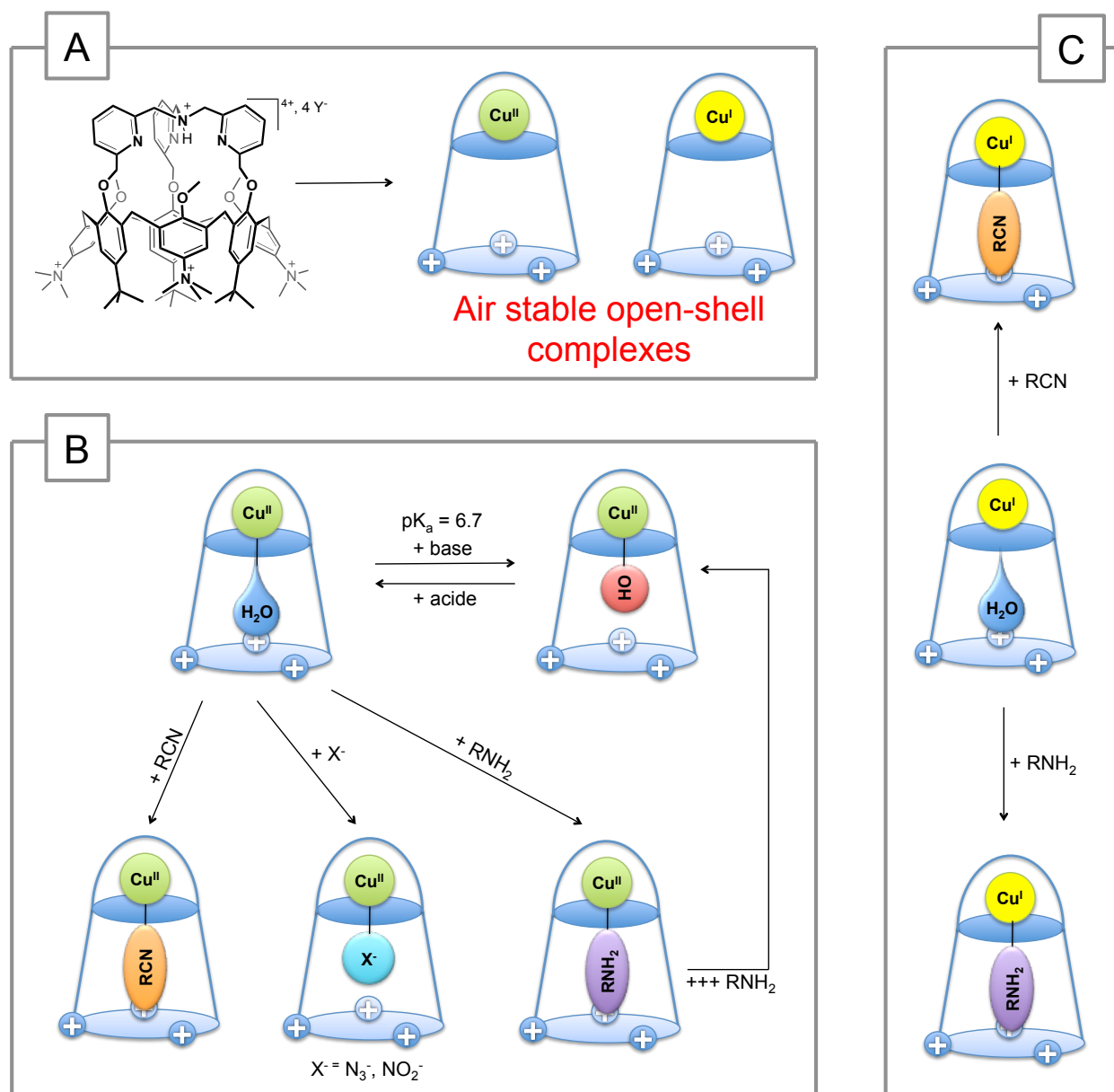
L'échange d'anion pour $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3(\text{PF}_6)_4$ est effectué dans le méthanol en présence de résine Dowex et d'acide.⁷ Une telle résine permet d'échanger les ions PF_6^- par des anions beaucoup plus hydrophiles comme Cl^- ou NO_3^- . La complète substitution des anions PF_6^- est vérifiée par spectroscopie IR (disparition de la bande d'absorption à 830 cm^{-1} associée à PF_6^-). L'étude de ce ligand, ainsi que celle de ses complexes mononucléaires de cuivre (I et II) dans l'eau, ont fait l'objet d'une publication reportée dans les pages suivantes.

7. La résine étant basique, de l'acide (HY , $\text{Y} = \text{Cl}^-$ ou NO_3^- selon le contre-ion désiré) est ajouté pour isoler uniquement le ligand monoprotonné, et non pas un mélange avec sa forme basique.

$\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3(\text{Y})_4$ constitue le premier exemple, d'un calix[6]azacryptands hydrosoluble. Dans l'eau, il est capable de coordonner le cuivre dans ses deux états d'oxydation (I et II) pour donner des complexes « à *sphère ouverte* » présentant un site de coordination vacant dirigé vers la cavité du calix[6]arène bien disponible pour l'interaction avec des ligands exogènes. Ces complexes, en solution, se sont révélés être extrêmement stables vis-à-vis de la décomplexation ou de l'oxydation par O_2 (dans le cas du complexe cuivreux).

Les propriétés hôte-invité observées pour les complexes de cuivre,⁸ résumées dans le schéma 2.7, sont similaires à celles observées pour les complexes de cuivre basés sur le parent organosoluble X_6TMPA (en solvant organique). L'ensemble de ces informations indique que, en première approximation, la fonctionnalisation du système X_6TMPA par trois groupements NMe_3^+ n'a pas profondément modifié ni les propriétés de complexation du macrocycle ni la chimie hôte-invité des complexes obtenus avec un tel calix[6]azacryptand.

8. Ce travail a été largement initié par G. Thiabaut [4].



SCHEMA 2.7 – Propriétés de coordination (cadre **A**) et propriétés hôte-invité des complexes métalliques (Cu^{II} cadre **B**; Cu^I cadre **C**) obtenus avec le ligand $HX_6TPMA(NMe_3)_3(Y)_4$.

2.2 Cu^{II}X₆TPMA(NMe₃)₃(NO₃)₅ récepteur d'anions

2.2.1 Généralités sur la complexation d'anions

La conception de récepteurs à anions est considérée comme étant plus difficile que celle de récepteurs à cations à cause de certaines propriétés intrinsèques aux anions [9].

Les anions ont un rayon ionique plus grand par rapport aux cations isoélectroniques correspondantes (tableau 2.1), donc une densité de charge inférieure. Cela entraîne une reconnaissance par interaction électrostatique moins efficace dans le cas des anions par rapport aux cations correspondants.

Les anions ont leurs orbitales de valence saturées, ce qui empêche la reconnaissance par un champ de ligands comme dans le cas de certains cations.

La famille des anions inclut une grande variété en termes de forme et géométrie : sphérique (halogénures), linéaire (OH⁻, SCN⁻, N₃⁻), trigonale plane (NO₃⁻, CO₃²⁻), tétraédrique (SO₄²⁻, PO₄³⁻), octaédrique (PF₆⁻), mais aussi beaucoup plus complexes (oligophosphates, ADN). La conception d'hôtes avec de bons degrés de complémentarité pour des anions simples (par rapport aux cations) nécessite donc un travail de conception particulier.

Les espèces anioniques sont des bases de Brønsted, et donc sensibles au pH. Cet aspect doit être pris en considération lorsque la reconnaissance est obtenue avec des fonctions protonées (par exemple des cations ammonium) en l'interaction avec l'anion, car les fenêtres de pH d'existence des deux partenaires doivent être compatibles.

Les anions sont des bases de Lewis : cette caractéristique suggère que des molécules contenant des centres acides selon Lewis, comme par exemple des cations métalliques, peuvent être utilisées pour complexer les anions via leur coordination. L'avantage d'utiliser une liaison de coordination par un centre métallique plutôt qu'une simple interaction électrostatique est lié à la directionnalité de la première, qui permet une conception du récepteur plus élaborée.

La basicité de Lewis fait des anions des accepteurs de liaisons hydrogène. Ces interactions directionnelles sont efficaces pour la reconnaissance en milieu aprotique mais, si non associées à d'autres interactions (comme il sera montré par la suite), elles ne sont généralement pas suffisantes en milieu protique à cause de la compétitivité du solvant.

Les anions peuvent être plus ou moins hydrophobes : ce paramètre, défini par la série de Hofmeister (schéma 2.8), est à prendre en considération pour les systèmes en milieux aqueux, car les anions peu hydrophiles interagiront plus efficacement avec un site de reconnaissance hydrophobe.

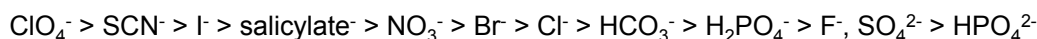


SCHÉMA 2.8 – Série d'Hofmeister [10].

Enfin, en milieux aqueux, l'enthalpie libre standard d'hydratation ($\Delta G_{\text{hyd}}^{\circ}$) pour un anion est plus importante par rapport à celui d'un cation de la même taille (tableau 2.1) : une molécule hôte conçue pour des anions ressent donc une compétitivité du solvant plus importante.

GROUPE 1			GROUPE 17		
Cation	r	ΔG_{hyd}^o	Anion	r	ΔG_{hyd}^o
Na ⁺	1,16 Å	-365 kJ mol ⁻¹	F ⁻	1,19 Å	-465 kJ mol ⁻¹
K ⁺	1,52 Å	-295 kJ mol ⁻¹	Cl ⁻	1,67 Å	-340 kJ mol ⁻¹
Rb ⁺	1,66 Å	-275 kJ mol ⁻¹	Br ⁻	1,82 Å	-315 kJ mol ⁻¹
Cs ⁺	1,81 Å	-250 kJ mol ⁻¹	I ⁻	2,06 Å	-275 kJ mol ⁻¹

TABLEAU 2.1 – Comparaisons des rayons ioniques de cations et anions isoélectroniques (dans un environnement octaédrique) [11] et des enthalpies libres standard d'hydratation [12].

2.2.2 L'anion fluorure et les récepteurs à fluorure en solvant organique

Les anions jouent des rôles essentiels dans des processus biochimiques, chimiques et industriels. En concentration élevée, ils peuvent avoir des effets négatifs sur l'environnement ainsi que sur la santé humaine. Par exemple l'anion fluorure, important pour l'hygiène bucco-dentaire chez l'homme, est considéré comme l'un des principaux acteurs pour des pathologies telles que l'ostéoporose et l'ostéosarcome ainsi que d'autres pathologies associées à des dysfonctions neurologiques et au métabolisme des nutriments [13]. Il en suit que des systèmes synthétiques capables de quantifier ou de reconnaître une telle espèce se révèlent très utiles. L'anion fluorure représente un cas assez particulier dans la famille des anions. En regardant de plus près les caractéristiques de cet anion, on trouve que :

- F⁻ est le plus petit ($r = 1,19 \text{ Å}$) et le plus dense électroniquement des anions appartenant à la famille des halogénures ;
- F⁻ est une base selon Brønsted (base faible, $pK_a = 3,2$ dans H₂O) ainsi que selon Lewis (base dure, selon le principe HSAB) ;
- F⁻ est un accepteur de liaisons hydrogène très fortes (dans l'anion « F-H ··· F⁻ » on retrouve une des plus fortes liaisons hydrogène connues de 115 kJ mol⁻¹ [14]) ;
- F⁻ a une enthalpie libre d'hydratation ΔG_{hyd}^o de -465 kJ mol⁻¹ [12], l'une des plus élevées pour une entité mono-chargée.

L'analyse de ces caractéristiques permet de définir, de façon générale, des éléments de complémentarité qu'une molécule peut présenter pour être un bon récepteur à fluorure :

- être chargée positivement ;
- posséder des centres donneurs de liaisons hydrogène (bien orientés) ;
- contenir un centre acide de Lewis fort (qui présente au moins une vacance coordinative) ;
- reconnaître une espèce $[F \cdot (H_2O)_n]^-$ (avec $n \geq 1$; partiellement hydraté) plutôt que l'anion « nu », ce qui aura l'avantage d'être enthalpiquement moins couteux.

La plupart des systèmes décrits dans la littérature [15, 13] utilisent des donneurs de liaisons hydrogène (provenant de fonctionnalités chargées ammonium ou neutres telles que uréiques, amidiques, alcooliques, pyrroliques, indoliques, etc.) pour reconnaître F⁻ dans des solvants organiques aprotiques, ce qui assure des constantes d'associations de l'ordre de 10⁶-10⁷ M⁻¹. Les problèmes, pour ce type de systèmes, résident généralement dans l'absence de sélectivité vis-à-vis d'autres anions basiques (phosphate, acétate, etc.) mais surtout dans l'affaiblissement de la constante d'association lorsqu'un solvant protique est introduit dans le milieu. Par exemple, pour le récepteur tris-pyrrole **1^{Ari}** (figure 2.10), la constante d'association avec le fluorure (pour un complexe hôte : invité de stoechiométrie 2:1) dans le dms-*d*₆ est réduite d'un ordre de grandeur lorsque la concentration en

D₂O dans le milieu passe de 1 à 5% [16]. De façon similaire, les récepteurs **1**^{Gal} et **2**^{Gal} voient leur constante d'affinité pour F⁻ diminuer de deux ordres de grandeur dans un mélange dmso-*d*₆-eau 5% plutôt que dans dmso-*d*₆-eau 0.5% [17].

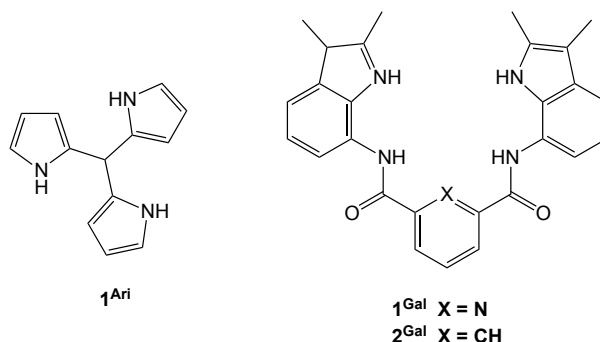


FIGURE 2.10 – Récepteurs neutres à fluorure décrits par Ben-Ari [16] (à gauche) et Gale [17] (à droite) employant des liaisons hydrogène pour la reconnaissance.

La présence d'un solvant protique tel que l'eau a comme effet la forte diminution des constantes d'association des récepteurs pour l'anion fluorure. Cela est vrai pour les récepteurs employant des interactions relativement faibles, tels que les liaisons hydrogène (*vide supra*), mais aussi pour ceux qui utilisent des interactions plus fortes telles que la coordination à un centre métallique (*vide infra*).

2.2.3 Les récepteurs à fluorure dans l'eau

Les exemples de molécules capables de reconnaître F⁻ dans l'eau reportés dans la littérature sont assez rares. Cela est dû, comme discuté précédemment, à la compétitivité du milieu qui stabilise fortement l'anion par solvation ($\Delta G_{\text{hyd}}^{\circ}$ très élevé).

Les exemples les plus anciens basés sur des azacryptands polyprotonés ont été reportés par le groupe de Lehn [18] en 1988, illustrés en figure 2.11. Les deux cryptands reconnaissent F⁻ en milieu aqueux à travers des liaisons hydrogène et des interactions électrostatiques fournies par les unités ammonium. Ces molécules, dans leurs états hexaprotonés (pK_a ⁹ **1**^{Leh}·6H⁺ = 5,67 ; pK_a **2**^{Leh}·6H⁺ = 7,72), sont capables d'accueillir, grâce à leur taille, un ou deux anions fluorure à l'intérieur de telles structures.

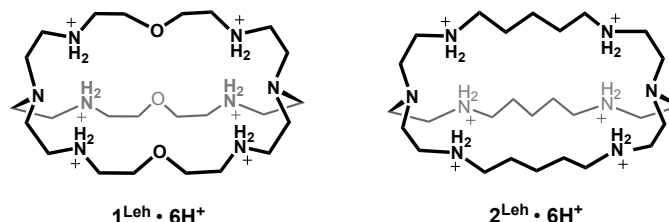


FIGURE 2.11 – Récepteurs à fluorure **1**^{Leh} · 6H⁺ et **2**^{Leh} · 6H⁺ décrits par Lehn [18].

Quelques années plus tard, le même groupe décrit trois autres systèmes azacryptand [19]. Ces trois molécules sont illustrées dans la figure 2.12. Elles ne peuvent accueillir qu'un seul anion fluorure en milieu aqueux car elles définissent une portion d'espace plus petite par rapport aux composés

9. Le pK_a est défini pour le couple acido-basique dans lequel la molécule discutée joue le rôle d'acide.

$\mathbf{1}^{\text{Leh}}$ et $\mathbf{2}^{\text{Leh}}$. Cependant, grâce à une meilleure complémentarité/préorganisation des systèmes $\mathbf{3}^{\text{Leh}}$, $\mathbf{4}^{\text{Leh}}$ et $\mathbf{5}^{\text{Leh}}$, l'affinité pour un tel anion est, pour un même état de protonation (nH^+ ; $n = 3, 4, 5, 6$), plus grande que dans les cas de $\mathbf{1}^{\text{Leh}}$ et $\mathbf{2}^{\text{Leh}}$ (tableau 2.2). Les constantes d'association avec F^- et Cl^- , dans différents états de protonation des récepteurs $\mathbf{3}^{\text{Leh}} \cdot \text{nH}^+$, $\mathbf{4}^{\text{Leh}} \cdot \text{nH}^+$ et $\mathbf{5}^{\text{Leh}} \cdot \text{nH}^+$, ont mis en évidence trois points principaux :

1. La constante d'association avec F^- , ainsi que la sélectivité par rapport à la complexation de Cl^- , diminue avec l'augmentation de la taille du cryptand (pour un certain degré de protonation) : cela indique une meilleure complémentarité de taille pour F^- de $\mathbf{3}^{\text{Leh}} \cdot \text{nH}^+$ par rapport à $\mathbf{5}^{\text{Leh}} \cdot \text{nH}^+$;
2. Pour un même degré de protonation, $\mathbf{3}^{\text{Leh}} \cdot \text{nH}^+$ est meilleur récepteur par rapport à $\mathbf{4}^{\text{Leh}} \cdot \text{nH}^+$. Cela est explicable par la présence d'un plus grand nombre d'atomes hydrogène disponibles pour interagir avec l'anion ;
3. La constante d'association avec F^- pour un cryptand augmente avec son état de protonation. Cela est dû à deux effets : principalement l'augmentation de la charge du cryptand, qui permet des interactions électrostatiques plus fortes avec l'espèce anionique F^- , mais aussi la présence d'un plus grand nombre d'atomes d'hydrogène pour les fonctions ammonium, disponibles pour des liaisons H avec l'invité. L'efficacité de ces récepteurs est maximale à des basses valeurs de pH et elle diminue rapidement avec l'augmentation de la valeur du pH (par exemple : $\log K = 10,55$ pour $\mathbf{3}^{\text{Leh}} \cdot \mathbf{6H}^+$ ($\text{pK}_a = 5,10$), tandis que $\log K = 3,30$ pour $\mathbf{3}^{\text{Leh}} \cdot \mathbf{3H}^+$ ($\text{pK}_a = 7,50$)).

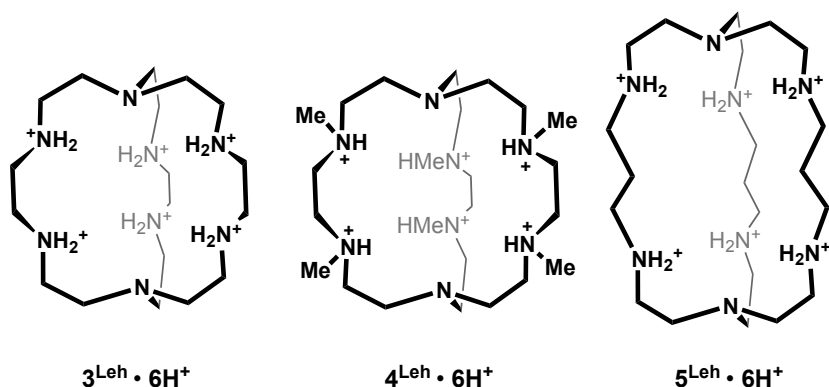


FIGURE 2.12 – Récepteurs à fluorure $\mathbf{3}^{\text{Leh}} \cdot \mathbf{6H}^+$, $\mathbf{4}^{\text{Leh}} \cdot \mathbf{6H}^+$ et $\mathbf{5}^{\text{Leh}} \cdot \mathbf{6H}^+$ décrits par Lehn [19].

L'azacryptand $\mathbf{1}^{\text{Bow}}$ (figure 2.13), reporté par le groupe de Bowman-James [20] en 2002, possède une taille comparable aux deux premiers exemples décrits par Lehn ($\mathbf{1}^{\text{Leh}}$ et $\mathbf{2}^{\text{Leh}}$). Cela implique une moins bonne complémentarité vis-à-vis de F^- qui se reflète dans un $\log K$ plus faible par rapport aux systèmes décrits par Lehn en 1996 (d'environ deux ordres de grandeur pour $\mathbf{1}^{\text{Bow}} \cdot \mathbf{5H}^+$ par rapport à $\mathbf{3}^{\text{Leh}} \cdot \mathbf{4H}^+$, à $\text{pH} \approx 6$). Par contre l'agrandissement de la cavité permet d'encapsuler, dans l'hôte perprotoné $\mathbf{1}^{\text{Bow}} \cdot \mathbf{6H}^+$ ($\text{pK}_a = 6,53$), deux anions F^- avec une molécule d'eau pontante (caractérisés par spectroscopie de diffractions des rayons X, figure 2.13).

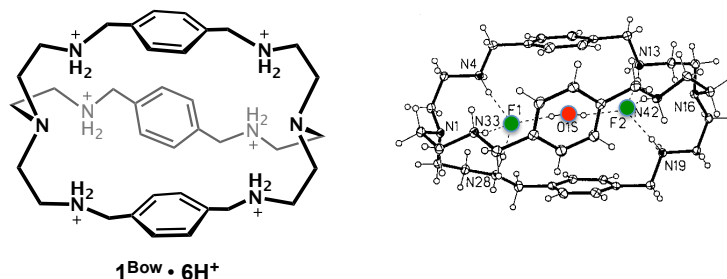


FIGURE 2.13 – Récepteur à fluorure décrit par Bowman-James (gauche) : à droite structure XRD pour **1Bow · 6H⁺** incluant l'espèce $[F_2(\mu-H_2O)]^{-2}$ (les atomes de fluor en vert, l'atome d'oxygène en rouge) [20].

Le composé **1Ste** présenté par le groupe de Steed (figure 2.14) possède une structure proche de celle de la molécule **5Leh**. La constante d'association avec F^- est cependant plus grande de trois ordres de grandeur pour le récepteur **1Ste · 6H⁺** ($\log K = 9,54$; $pK_a = 3,19$) par rapport au récepteur **5Leh · 6H⁺** ($\log K = 6,10$; $pK_a = 4,40$) [21]. Cela a été attribué à la rigidité et la meilleure préorganisation de la cage imposées par l'introduction de l'unité aryl.

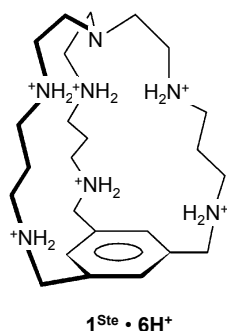


FIGURE 2.14 – Récepteur à fluorure décrit par Steed [21].

Le récepteur le plus efficace, basé sur un réseau d'interaction électrostatiques et de liaisons hydrogène, a été présenté par le groupe de Inoue [22] en 2004. La grande affinité de **1Ino · 2H⁺** (figure 2.15) pour l'anion fluorure ($\log K = 12,5$ à $pD = 1,0$) a été attribué à une remarquable complémentarité de taille ainsi qu'à un bon degré de préorganisation du système.

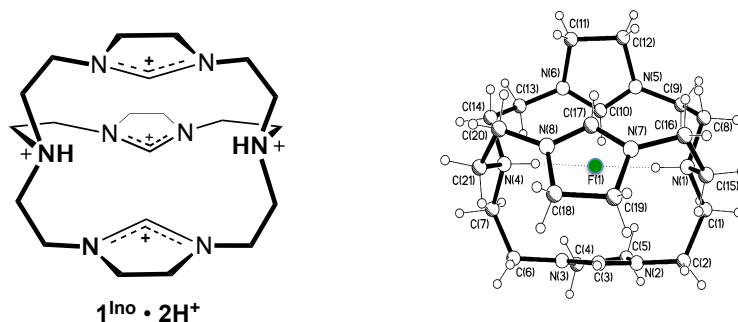


FIGURE 2.15 – Récepteur à fluorure décrit par Inoue (gauche) : à droite structure XRD pour **1Ino · 2H⁺** incluant F^- (en vert) [22].

Les constantes d'association avec F^- pour les systèmes azacryptands décrits jusqu'à présent sont reportées dans le tableau 2.2.

Composé	pK _a	log K ₁ (F ⁻)	log (K ₁ · K ₂) (F ⁻)	log K ₁ (Cl ⁻)	ref
1^{Leh} · 6H⁺	5,67	3,9	6,4	1,7	[18]
1^{Leh} · 5H⁺	6,40	3,6	5,3	1,1	
1^{Leh} · 4H⁺	7,20	2,0		0,1	
2^{Leh} · 6H⁺	7,72		5,2		
3^{Leh} · 6H⁺	5,10	10,55		<2	[19]
3^{Leh} · 5H⁺	5,10	8,40			
3^{Leh} · 4H⁺	5,50	5,20			
3^{Leh} · 3H⁺	7,50	3,30			
4^{Leh} · 6H⁺	2,30	7,85		1,70	
4^{Leh} · 5H⁺	3,40	6,30			
4^{Leh} · 4H⁺	5,75	4,55			
5^{Leh} · 6H⁺	4,40	6,10		5,75	
5^{Leh} · 5H⁺	5,75	4,35		3,75	
5^{Leh} · 4H⁺	6,85	2,75		2,40	
1^{Bow} · 6H⁺	6,53		6,54		[20]
1^{Bow} · 5H⁺	6,71	3,96			
1^{Bow} · 4H⁺	7,31	3,24			
1^{Bow} · 3H⁺	8,63	3,16			
1^{Ste} · 6H⁺	3,19	9,54		4,19	[21]
1^{Ste} · 5H⁺	5,00	7,85		3,89	
1^{Ste} · 4H⁺	6,85	5,65		2,06	
1^{Ste} · 3H⁺	7,90	4,87			
1^{Ino} · 2H⁺		12,5			[22]

TABLEAU 2.2 – Constantes d'association pour les récepteurs à fluorure dans l'eau basés sur des azacryptands.

Le composé **2^{Jeo}** constitue le premier exemple de récepteur neutre (reconnaissance non-basée sur des interactions électrostatiques) pour l'anion fluorure dans l'eau. Il a été présenté par le groupe de Jeong [23] en 2008. Le composé **1^{Jeo}** (version « organosoluble » de la molécule **2^{Jeo}**, figure 2.16) reconnaît, dans un mélange DMSO/MeOH 4:1 (v/v), les anions F^- et Cl^- avec des log K de 5,26 et 4,57 respectivement. Pour le composé **2^{Jeo}** dissout dans D₂O les constantes d'association (log K) valent respectivement 1,66 (F^-) et 1,81 (Cl^-). L'affaiblissement des constantes d'association dans l'eau par rapport au milieu organique a été attribué à la différente énergie de solvation des anions ($|\Delta G_{hyd}^o|$: eau > DMSO/MeOH), qui se reflète aussi dans l'inversion du rapport $\frac{K_{F^-}}{K_{Cl^-}}$ (l'anion fluorure est mieux solvato par l'eau que l'anion chlorure, tableau 2.1). Cet exemple met bien en évidence la forte compétitivité exercé par le milieu aqueux.

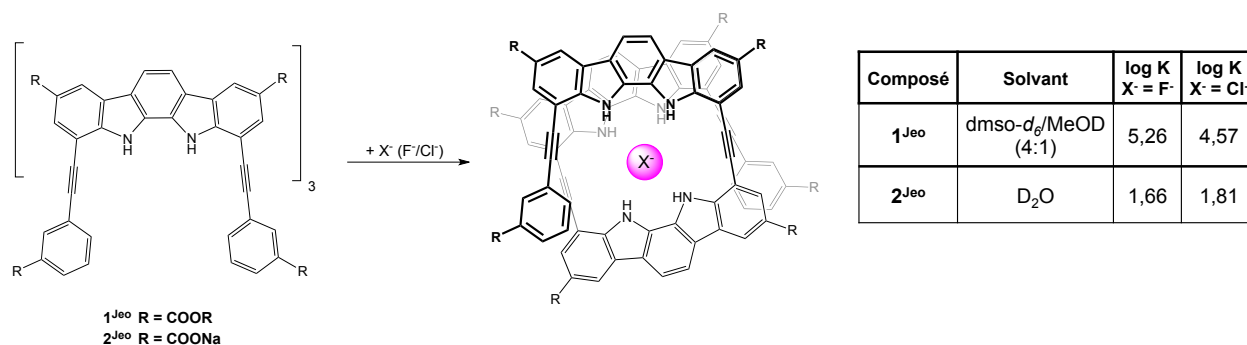


FIGURE 2.16 – Récepteurs à fluorure décrits par Jeong (*gauche*) et schématisation du repliement en solution en présence d'un halogénure (*droite*) [23].

D'autres exemples reportés dans la littérature reconnaissent l'anion fluorure via la coordination à un centre métallique. L'avantage d'employer un (ou plusieurs) centre métallique à la place des fonctions amines donneuses de liaisons hydrogène pour reconnaître F^- est lié à la fenêtre de pH d'efficacité du récepteur : dans le cas des amines, le récepteur est plus efficace à bas pH (généralement autour de 4), où les azacryptands sont polyprotonés. Cela permet d'instaurer plusieurs liaisons hydrogène plus fortes avec l'invité, grâce à des liaisons ^+N-H plus polarisés associées à des interactions électrostatiques fournies par les charges positives localisées sur les azotes.

Les centres métalliques, par contre, sont moins sensibles au milieu : l'interaction M^{n+} avec F^- n'est pas directement dépendante du pH. Cependant, à partir d'une certaine valeur de pH - dépendant du système étudié - l'anion OH^- entre en compétition pour la liaison au centre métallique. Généralement cette compétition est observée à des pH supérieurs à 8, ce qui permet la détection des fluorures à pH neutre.

En 1988, Lehn décrit les complexes mono et bis cuivriques basés sur les composés **1^{Leh}** et **2^{Leh}** [18]. Pour ces complexes, le cation métallique coordine F^- dans l'eau (comme schématisé en figure 2.17) et permet, dans certains cas, la reconnaissance d'un tel anion à des valeurs de pH plus élevées par rapport aux parents azacryptands non protonés. Par exemple, dans le cas du composé **Cu₂^{II}1^{Leh}**, l'espèce coordinant l'anion F^- entre les deux centre métalliques est l'espèce majoritaire à des valeurs de pH comprises entre 4,5 et 8,5. Cependant, pour le composé **Cu₂^{II}2^{Leh}**, cette fenêtre est limitée à des valeurs de pH comprises entre 4 et 6. Cette différence de comportement pour les deux complexes dinucléaires de Cu^{II} a été attribuée à une plus forte stabilisation de l'anion hydroxo (coordonné de façon pontante entre les deux centre métalliques) par liaison hydrogène avec les atomes d'oxygène du ligand organique dans **Cu₂^{II}2^{Leh}**. À ce jour, celui-ci constitue le seul exemple décrit dans la littérature où un métal de transition est utilisé pour détecter F^- dans l'eau.

En excluant les complexes cuivriques reportés par Lehn, les centres métalliques qui garantissent une bonne interaction avec F^- dans l'eau reportés dans la littérature sont essentiellement des acides de Lewis durs tels que les terres rares.

L'exemple le plus ancien pour un tel type de système a été décrit par le groupe de Weaver en 1980 [24], grâce à l'association d'un cryptand neutre à des centres métalliques Eu^{3+} ou Yb^{3+} (figure 2.18). Des complexes de Eu^{3+} ou La^{3+} obtenus avec les chélatants organiques tels que **1^{Cha}** et **2^{Cha}**

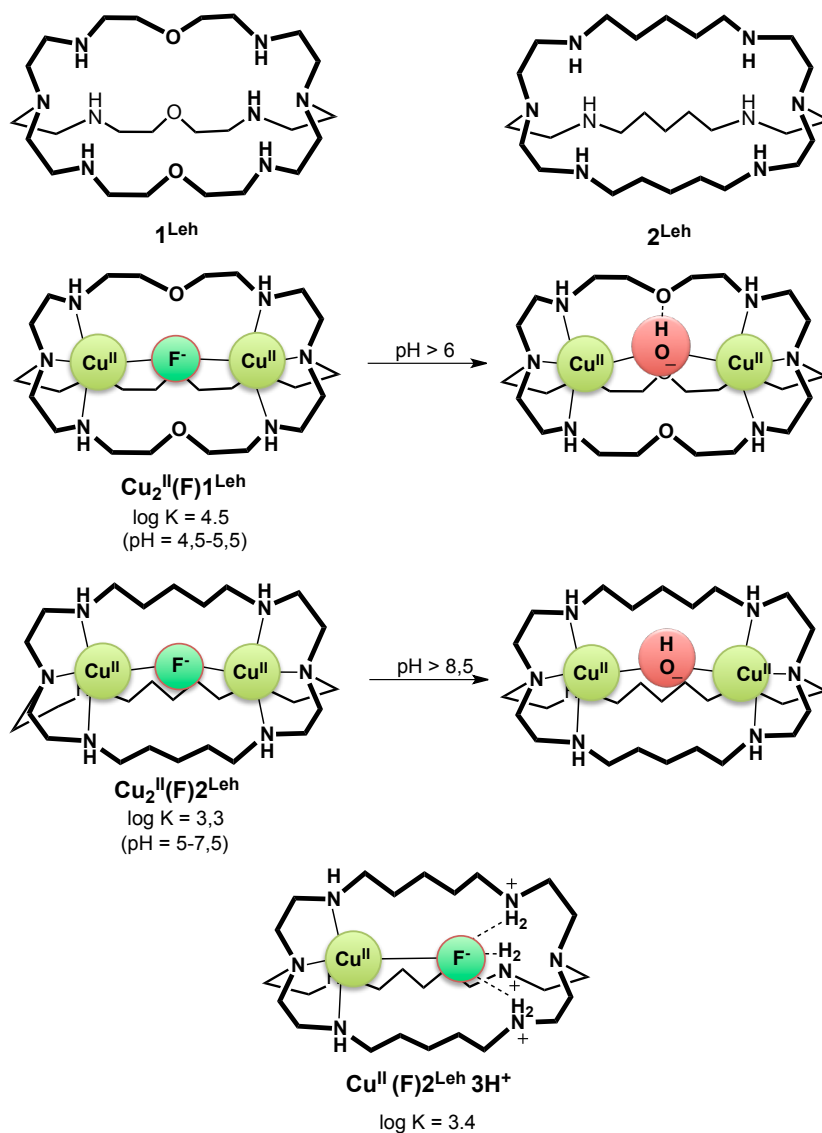


FIGURE 2.17 – Récepteurs à fluorure décrits par Lehn [19] basés sur des complexes cuivriques.

Composé	pK _a	log K
$\text{Cu}_2^{\text{II}}1^{\text{Leh}}$		4,5
$\text{Cu}^{\text{II}}1^{\text{Leh}} \cdot 3\text{H}^+$	5,20	4,1
$\text{Cu}^{\text{II}}1^{\text{Leh}} \cdot 2\text{H}^+$	7,14	3,0
$\text{Cu}^{\text{II}}1^{\text{Leh}} \cdot 1\text{H}^+$	7,92	2,7
$\text{Cu}_2^{\text{II}}2^{\text{Leh}}$		3,3
$\text{Cu}^{\text{II}}1^{\text{Leh}} \cdot 3\text{H}^+$	7,62	3,4
$\text{Cu}^{\text{II}}1^{\text{Leh}} \cdot 2\text{H}^+$	8,70	2,7
$\text{Cu}^{\text{II}}1^{\text{Leh}} \cdot 1\text{H}^+$	10,08	2,1

TABLEAU 2.3 – Constantes d'association pour les récepteurs à fluorure dans l'eau basés sur des complexes cuivriques [18].

ont été reportés par le groupe de Charbonnière [25, 26]. Le groupe de Dalla Cort emploie un centre d'uranium associé à un ligand de type salophène (Uranyl-salophène, figure 2.18) pour garantir une bonne association du centre métallique avec F^- ($\log K = 2,1$) dans l'eau tamponné à pH 7,5. La constante d'association pour un tel système est de quatre ordres de grandeur plus faible par rapport à un complexe organosoluble analogue [27, 28]. Ces derniers récepteurs sont présentés dans la figure 2.18 et les constantes d'association reportées dans le tableau 2.4.

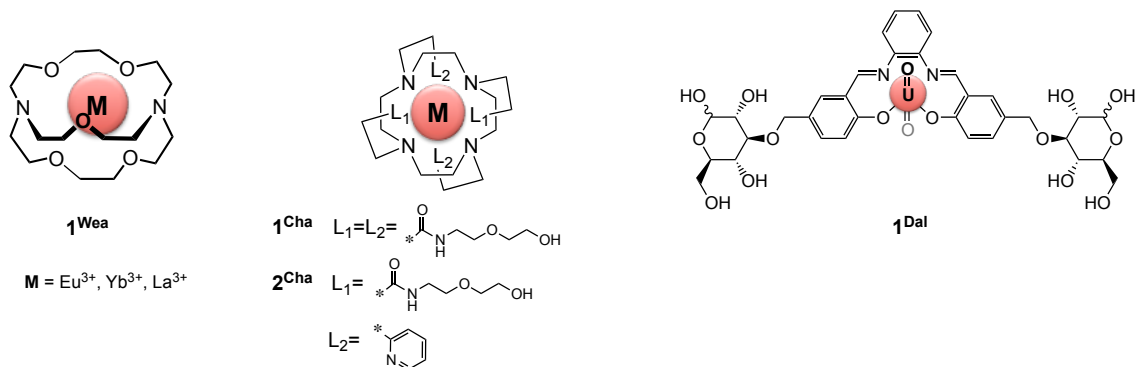


FIGURE 2.18 – Récepteurs à fluorure dans l'eau : chélatants organiques associés à des terres rares.

Composé	pH	$\log K_1$	$\log (K_1 \cdot K_2)$
$\text{Eu}^{3+} \cdot \mathbf{1Wea}$		4,3	6,5
$\text{Yb}^{3+} \cdot \mathbf{1Wea}$			6,5
$\text{Eu}^{3+} \cdot \mathbf{1Cha}$	7,0	1,4	
$\text{Eu}^{3+} \cdot \mathbf{2Cha}$	7,0	3,4	
$\text{La}^{3+} \cdot \mathbf{2Cha}$	7,0	3,4	
$\text{UO}_2^{2+} \cdot \mathbf{1Dal}$	7,5	2,1	

TABLEAU 2.4 – Constantes d'association pour les récepteurs à fluorure dans l'eau à base de terres rares.

En conclusion, les récepteurs à fluorure dans l'eau les plus efficaces ($\log K \geq 3$) décrits jusqu'à présent dans la littérature utilisent soit des azacryptands polyprotonés, employant un réseau de liaisons hydrogène et d'interactions électrostatiques préorganisés, soit des centres métalliques très acides tels que les lanthanides ou, dans un seul cas, des centres cuivriques. Les azacryptands permettent, en moyenne, une reconnaissance plus forte à un pH bas alors que, à pH proche de 7, les systèmes contenant des métaux possèdent généralement des constantes d'associations plus grandes.

2.2.4 $\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3(\text{NO}_3)_5$ récepteur sélectif à fluorure dans l'eau

Par rapport aux systèmes reportés dans la littérature, les complexes métalliques décrits dans ce travail de thèse présentent la particularité d'avoir un centre métallique (typiquement cuivre) associé à une cavité fournie par un calix[6]arène (deuxième et troisième sphère de coordination). Cette association permet d'obtenir des complexes métalliques ayant un site de coordination vacant protégé du milieu extérieur par la cavité, qui reste cependant disponible à l'accueil d'un ligand exogène. Cette protection permet d'utiliser le métal comme point d'encrage pour des ligands qui, autrement (en absence de la cavité) n'interagirait pas de la même façon.¹⁰ Dans le cas du complexe hydrosoluble $\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3(\text{NO}_3)_5$, il est possible de mettre en évidence cette « assistance cavitaire » au travers de l'exemple suivant : ce complexe est, dans l'eau, un très bon récepteur pour l'anion fluorure alors que, dans des conditions expérimentales comparables, un complexe analogue mais dépourvu de cavité ne montre aucune interaction avec l'anion. La présentation des résultats expérimentaux ainsi qu'une discussion plus détaillée sont rassemblées sous la forme d'une publication, qui est reportée dans les pages suivantes.

10. Il suffit, par exemple, de penser à l'affinité exacerbée de $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TMPA}]^+$ pour la molécule d'acétonitrile [29].

Selective recognition of fluoride anion in water by a copper(II) center embedded in a calix[6]azacryptand

Andrea Brugnara[§], Aurélien de la Lande[†], Benoit Colasson[§] and Olivia Reinaud[§]

[§] Laboratoire de Chimie et de Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques, CNRS UMR 8601, PRES Sorbonne paris Cité, Université Paris Descartes, 45 rue des Saints Pères, 75006 Paris, France.

[†] Laboratoire de Chimie Physique, CNRS UMR 8000, Université Paris-Sud 11 - Campus Orsay, 15 Rue Georges Clemenceau, 91400 Orsay, France.

Abstract

The ability of a water-soluble pentacationic calix[6]arene-based Cu^{II} complex to bind anions in water has been explored. Quite remarkably, it has been found that the complex exhibits strong and selective fluoride binding in the [6-7] pH window. The binding constant at pH 5.9 has been evaluated to be 85000, which is one of the highest values ever reported for a fluoride probe at this pH. The complex also displays a good selectivity towards chloride ion that is bound 1000 times less tightly. It is shown that the association of the calix[6]arene hydrophobic cavity to the Cu^{II} complex presenting its labile site in endo position is key for the recognition process. Molecular modeling suggests that a water cluster, [F·H₂O·H₂O], is the recognized species within the host, which provides an appropriate environment for the stabilization of such a hydrated fluoride guest.

Anion recognition and complexation by hosting molecules is an active field of research in supramolecular chemistry, as witnessed by the intense activity of reviewing the subject in the last years.¹ Among all anions, fluoride recognition by synthetic hosts has been receiving a particular interest:² in fact, while a low concentration of fluoride has benign health effects on human diet and dental care, it seems to be toxic at high doses and it has been related to several human pathologies (osteosarcoma, neurological dysfunctions etc.). Despite the interest on fluoride recognition in water, only few exceptional cases where the binding can be achieved in this medium have been reported in the literature. This recognition process has been typically obtained either by polyprotonated azacryptands in acidic media^{3a-e} or by coordinatively unsaturated rare earth metal complexes,^{3g-j} with one example employing a foldameric structure^{3f} and just two known examples employing copper center(s).^{3a} The existence of few examples in the literature is probably due to the peculiar properties of this anionic species: it displays a high hydration energy⁴ ($\Delta_r G^\circ_{\text{hyd}} = -465$ kJ/mol), which implies that its recognition process is energetically highly demanding for an host, and it is a hard species, which makes it hardly distinguishable from water.

Inspired by Nature, we have been developing a set of biomimetic systems associating a binding site for a metal to a hydrophobic cavity provided by a calix[6]arene moiety, which controls the access to the metal center.⁵ Among all these systems, calix[6]TMPA **1** [Figure 1; TMPA: tris(2-pyridylmethyl)amine] has been receiving a particular attention as it acts as a good host for both neutral and charged species.⁶ Moreover, the cupric complex of **1** shows affinities toward anionic species in organic solvents, in contrast to the cupric complexes obtained with other calix[6]arene based ligands (calix[6]tren, calix[6]tris-imidazole).⁷ This distinctive behavior has been related to the difference in the conformation of the second coordination sphere (small rim of the calix[6]arene), in which the three oxygen atoms linked to the TMPA «cap» point toward the bulk (out-position) minimizing the charge-dipole repulsion between the small rim and the anionic guest.

In a recent paper, we described compound [H₂](NO₃)₄ (Figure 1), a water-soluble version of **1**, which is able to coordinate and stabilize a copper center in both +1 and +2 oxidation states in pure water.⁸ These mononuclear copper complexes have a coordinative

unsaturation, available for exogenous ligand binding, directed toward the cavity: the binding site is located in a protected microenvironment, shielded from the aqueous solvent by the calix[6]arene moiety. In this paper, we report some host-guest properties for the Cu^{II} complex of **2**(NO₃)₃ in water, highlighting the importance of protecting the binding site from the solvent through a hydrophobic cavity in fluoride recognition process.

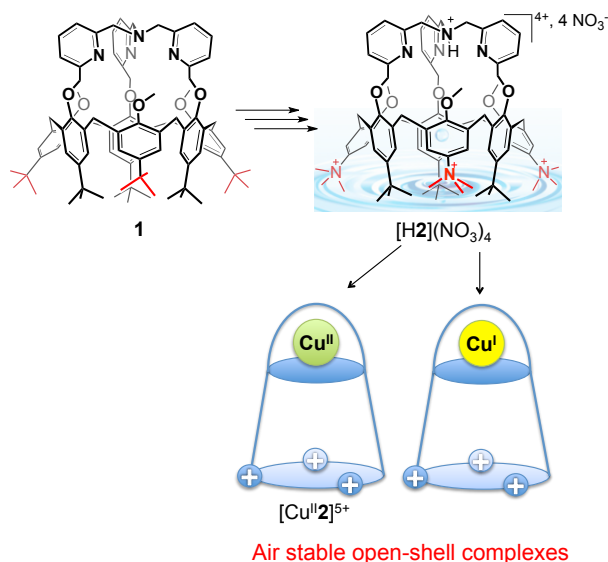


Figure 1: Open-shell Cu^I/Cu^{II} funnel complexes of ligand [H2](NO₃)₄, a water-soluble version of **1**.

Remarkable affinity of complex [Cu^{II}2]⁵⁺ for fluoride anion in water.

Compound [H2](NO₃)₄ and complex [Cu^{II}2](NO₃)₅⁹ has been prepared according to the procedure reported in the literature.⁸ The interaction of [Cu^{II}2]⁵⁺ with anionic species was investigated by UV-Vis spectroscopy (following the absorption bands due to *d-d* transitions) using a MES [2-(*N*-morpholino)ethanesulfonic acid]/KOH buffer in water. This system was chosen as a suitable non-interfering species in order to grant a pH constant value of 5.9. Previous studies on [Cu^{II}2]⁵⁺ showed that the molecule of water coordinated to the copper center has a p*K*_a value of 6.7 and we therefore expected the aqua species to be predominant at this pH.¹⁰

In preliminary studies, we noticed that the affinity of the aqua complex for fluoride anion was very high. In order to measure accurately the binding constant, we decided to evaluate this affinity through competition experiments with the chloro complex. Therefore, in a first place, we looked at the coordination of chloride in water. To an aqueous buffered solution (pH = 5.9, [MES] = 30 mM) of [Cu^{II}2]⁵⁺, progressive addition of NaCl resulted in spectral changes of the *d-d* absorptions displayed in Figure 2A.

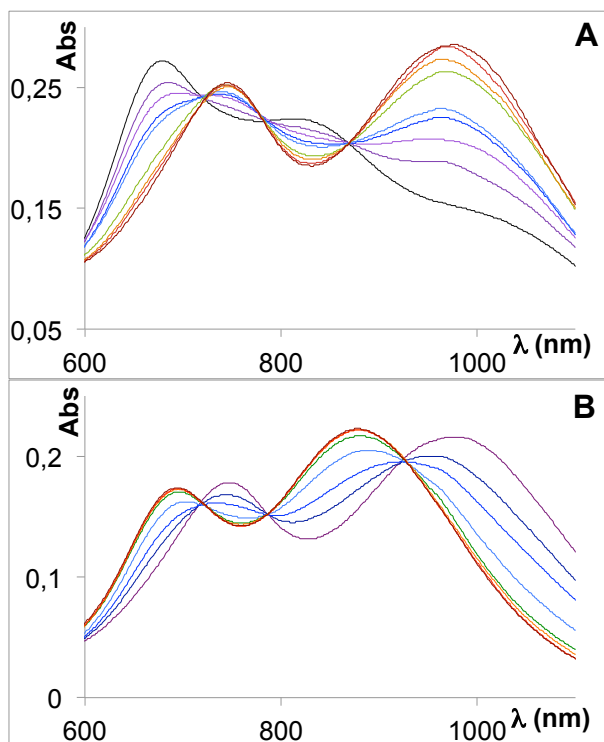


Figure 2: UV-Vis spectra (298 K) in water (pH 5.9 buffered solution, [MES] = 30 mM) of : (A) $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{2}](\text{NO}_3)_5$ (2.38 mM) with stepwise addition of NaCl and (B) $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{2}](\text{NO}_3)_5$ (1.70 mM) in the presence of NaCl (120 mM) with stepwise addition of NaF.

The new species obtained shows two absorption bands with maxima at 742 and 974 nm ($\epsilon = 107$ and $120 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, respectively). These values are in agreement with the formation of $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Cl})\text{2}]^{4+}$ (with the chloride anion coordinated to the metal center), since comparable values were recorded for $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Cl})\text{1}]^+$ in organic solvent.⁷ The presence of isosbestic points clearly shows that the two cupric species involved in the equilibrium are linearly related by stoichiometry. The affinity of complex $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{2}]^{5+}$ for chloride anion has been estimated to $76 \pm 4 \text{ M}^{-1}$.¹¹

In an analogous way, to an aqueous buffered solution (pH = 5.9, [MES] = 30 mM) of $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{2}]^{5+}$ containing an excess of NaCl (70 equiv.),¹² progressive addition of NaF resulted in spectral changes of the *d-d* bands displayed in Figure 2B. After the addition of few equivalents of NaF (1.3 equiv. vs. $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Cl})\text{2}]^{4+}$), the two absorption bands characteristic of the $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Cl})\text{2}]^{4+}$ species disappeared and were replaced by two new absorption bands with maxima at 696 and 872 nm ($\epsilon = 96$ and $153 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, respectively). The presence of isosbestic points shows a simple ligand exchange phenomenon on the metal center. These information, as well as EPR (Figure 3) and ESI-MS (SI) spectra, unambiguously attest to the substitution of the chloride anion by fluoride at the copper center.

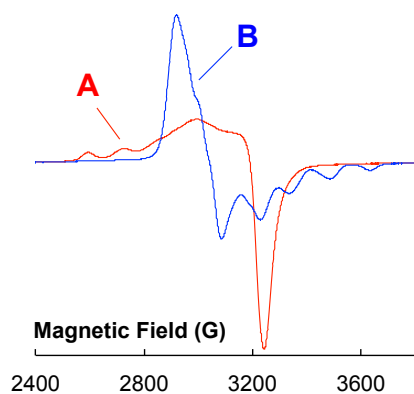
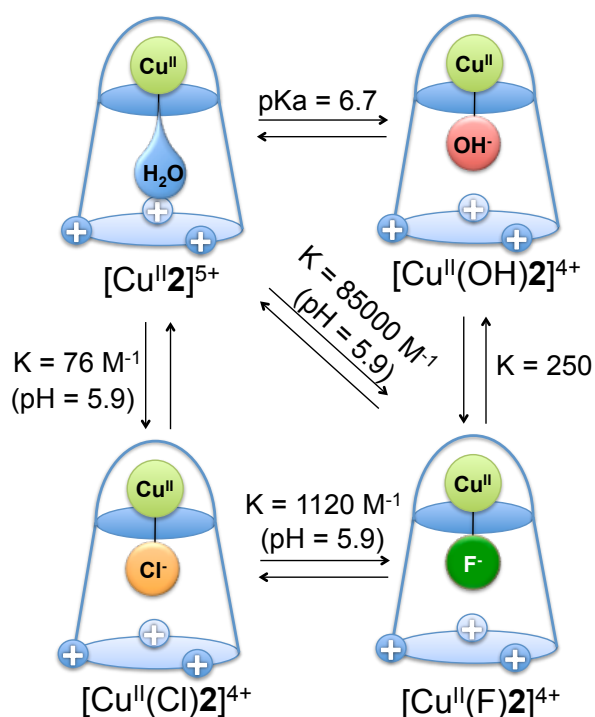


Figure 3: EPR Spectra (100 K, H₂O) of: (A) [Cu^{II}2](NO₃)₅ (14.8 mM); (B) [Cu^{II}2](NO₃)₅ (10.8 mM) in the presence of NaF (24 mM), ($g_{\perp} = 2.21$, $g_{\parallel} = 1.96$, $A_{\parallel} = 146$ G).

The affinity of complex [Cu^{II}2]⁵⁺ for fluoride anion has been evaluated to be $85000 \pm 4500 \text{ M}^{-1}$,¹¹ which is more than 1000 fold higher than for chloride. Such a remarkable selectivity in the favor of fluoride is quite surprising, as F⁻ is a better solvated entity compared to Cl⁻.⁴ The origin of this selectivity, associated to further experimental data, will be discussed in the next section.

As awaited, [Cu^{II}(F)2]⁴⁺ revealed to be pH sensitive: by increasing the pH of the solution spectral changes were observed in the [6.9-11] pH window. At pH = 11, the spectroscopic features observed by UV-Vis absorption (maxima at 672, 830 and 1015 nm with $\epsilon = 156$, 126 and $86 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, respectively) and EPR ($A_{\parallel} = 190$ G) spectroscopies indicate the exclusive formation of [Cu^{II}(OH)2]⁴⁺ (SI). The thermodynamic constant¹³ for substitution of a fluoride by a hydroxide is $10^{2.4}$.



Scheme 1: Anion binding by complex [Cu^{II}2]⁵⁺ in aqueous solution.

Origin of the coordination.

In order to evaluate the various contributions to fluoride binding by the metallic center and the calix[6]arene cavity in $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{F})\mathbf{2}]^{4+}$, titration experiments with NaF in water were monitored with $[\text{H}\mathbf{2}]^{4+}$ and $[\text{Cu}^{\text{II}}\mathbf{3}]^{2+}$ as possible hosts, under comparable experimental conditions (Figure 4). The addition of $[\text{H}\mathbf{2}](\text{NO}_3)_4$ to a D_2O solution of NaF did not affect the ^{19}F NMR spectrum, suggesting that the two partners do not interact: the metal plays a crucial role in binding. The addition of up to 10 equiv. of NaF to an aqueous buffered solution (pH = 5.9, $[\text{MES}] = 30 \text{ mM}$) of $[\text{Cu}^{\text{II}}\mathbf{3}]^{2+}$ did not affect the UV-Vis absorption spectrum, suggesting that these two partners do not interact neither: the cavity also plays a crucial role in binding! Hence, only the association of the cupric center within the calix[6]arene framework provides a receptor that efficiently recognizes fluoride in aqueous solution.

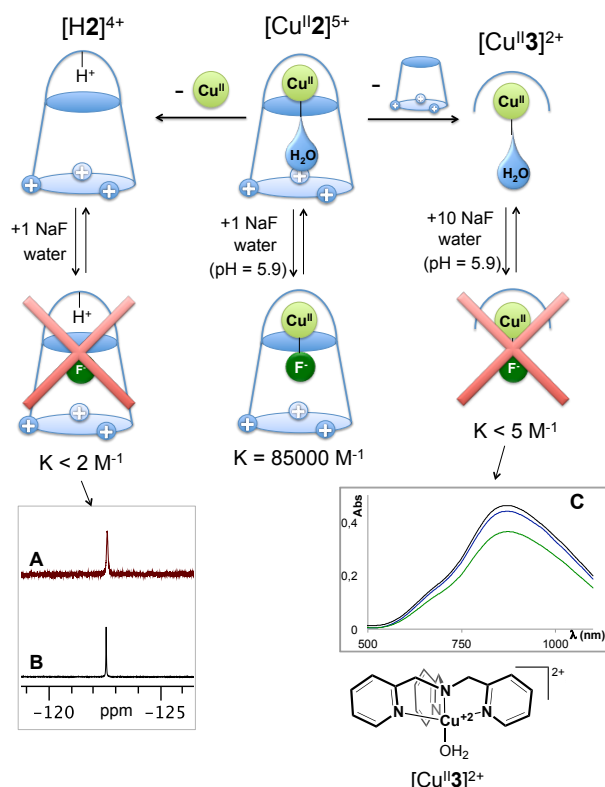


Figure 4: Evidences for the synergistic contributions of the Cu^{II} complex and the calixarene cavity for fluoride binding in water by $[\text{Cu}^{\text{II}}\mathbf{2}]^{5+}$. ^{19}F NMR spectra (300 MHz, D_2O , 293 K) of: NaF 4.2 mM (A); NaF 4.0 mM and $[\text{H}\mathbf{2}](\text{NO}_3)_4$ 4.0 mM (B). UV-Visible spectra (298 K) in water (pH 5.9 buffered solution, $[\text{MES}] = 30 \text{ mM}$) of $[\text{Cu}^{\text{II}}\mathbf{3}](\text{OTf})_2$ (2.31 mM) in the presence of 0, 1 and 10 equivalents of NaF (C).

Molecular Modeling

The interaction energies of the F^- and Cl^- ions with the Cu^{II} complex have been estimated at the DFT level according to the following expression:

$$IE = E_{[\text{LCuX}]_{\text{opt}}}^{\text{[LCuX]}} - E_{[\text{LCu}]}^{\text{[LCu]}} - E_{[\text{LCuX}]}^{\text{[X]}}_{\text{ppt}}$$

where $E_{[\text{B}]}^{\text{[A]}}_{\text{ppt}}$ denotes the gas phase DFT energy of the molecular fragment A in the optimized geometry of the supramolecule B. In other words, the interaction energy accounts for the binding energy but without taking into account the relaxation of the fragments. The IE values in the $[\text{Cu}^{\text{II}}\mathbf{3}(\text{X})]^+$ complex amount to -974 kJ/mol and -819 kJ/mol for $\text{X} = \text{F}^-$ and Cl^- ions, respectively. On the other hand they amount to -1304 kJ/mol and -1112 kJ/mol for the binding of the F^- and Cl^- in the $[\text{Cu}^{\text{II}}\mathbf{2}(\text{X})]^{4+}$ complex. There is thus a clear advantage to have a calixarene ligand to bind these anions to the Cu^{II} cation. (These preliminary numbers will

have to be refined to account for the relaxation of the fragments when separated and for some solvation effects).

Since a variable number of water molecules may be present inside the cavity and adopt various positions, we have then performed various optimizations starting from different geometries and different numbers of water guest molecules. It turned out however that all the optimized structures converged toward a similar type of geometry, as shown on figure 5 in the case of $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{F}\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O})\mathbf{1}]^+$. As expected, the cupric center adopts a trigonal bipyramidal geometry with a Cu-F bond length of 1.87 Å. A water molecule is hydrogen bonded to the F⁻. This interaction is expected to be rather strong in view of the hydrogen bond length (1.67 Å). The water molecule also interacts with the cavity aromatic cycles through an OH- π interaction, and with a second water molecule through a hydrogen bond. The second water molecule is located lower within the cavity and can also interact through OH- π interactions. Note that we have attempted to optimize geometries in which two or three water molecules could interact directly with the halogen ion. However, all the geometries converged to the type of structure herein described.

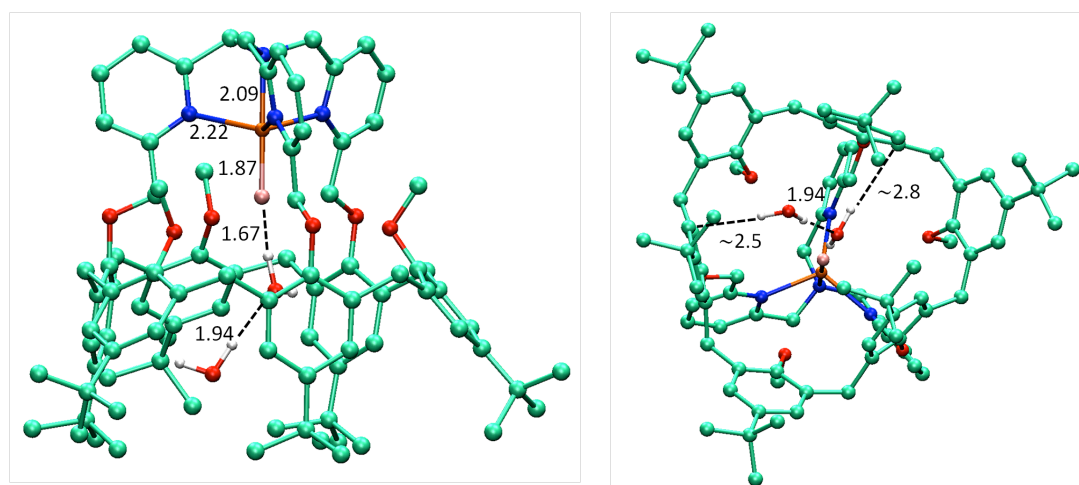


Figure 5: DFT optimized structure of the $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{F}\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O})\mathbf{1}]^+$ complex. The hydrogen atoms are not shown for clarity. Color code: carbon in green, oxygen in red, nitrogen in blue, copper in orange and fluorine in pink. The distances are given in Å.

The DFT modeling suggests that the anionic guest interacts with two water molecules inside the calix[6]arene core. However, it is well known that the calixarene macrocycle is flexible and that thermal fluctuations may give rise to many more conformations than the optimized structure. In order to investigate the dynamics of the water molecules within the flexible cavity, we have performed 120 ns of classical molecular dynamics simulations of the $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{F}\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O})\mathbf{2}]^{4+}$ complex solvated in a box of water molecules. We observed two types of structures in the course of the MD simulations. In the first type, the cavity is filled by two water molecules in a structure very similar to what has been just described for the $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{F}\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O})\mathbf{1}]^+$ complex. Note that situations where only one or three water molecules are present are rare. Interestingly, we found that the content of the cavity is fluctuating with frequent exchanges of water molecules between the bulk and the cavity. These exchanges occur on the nanosecond time scale. The second type of structure represents complexes with no water within the cavity. The exchanges between the two types of structures, one filled with two water guests, the other empty, are easily seen by following the distances between the *t*Bu groups (Figure 6). When the cavity is empty, it is shrunk as seen by inter-*t*Bu distances fluctuating around 6.6 Å. On the other hand when the cavity is filled, its volume is inflated and the distances increase by almost 1 Å. In summary the MD simulations indicate that the complex may either adopt a packed conformation, in which the access of water molecules to the cavity is narrowed by the *t*Bu groups, or an open conformation, that allows a water molecule to interact with the bound fluoride anion and the aromatic cycles. When the cavity

is open, the optimum number of water molecule inside the cavity is two. Hence, quite remarkably, this shows that the macrocycle offers a well-defined cavity space, which allows the Cu^{II} complex to stabilize fluoride as a $[\text{F}\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$ cluster. The presence of a couple water molecules embedded in the calix[6]arene core and interacting with the hydrophobic cavity is not surprising, as it was previously observed in the solid state, as well as in solution, with a Zn^{II} funnel complex.¹⁴ These examples show that the size of the cavity fits well to host two water molecules.

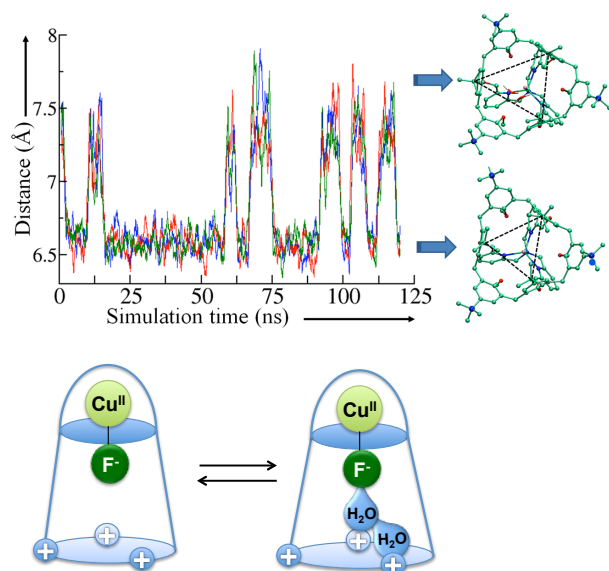


Figure 6: Top: fluctuations, along the MD simulations, of the three distances between the *t*Bu central carbon atoms of the fluoride Cu^{II} complexes based on the tri-cationic ligand **2**. For clarity, we have plotted the running averages over time windows of 1.25 ns. Corresponding modeled structures (from top to bottom): two water molecules *in*; empty cavity. Bottom: schematized hydrated and empty cavity species.

Discussion

The possibility of binding partially hydrated F species has been highlighted by several solid-state investigations. Single crystal X-ray structures of fluoride-protein complexes (e.g.: butyrylcholinesterase,¹⁵ pyruvate decarboxylase¹⁶) often show the anion interacting via hydrogen bonding with NH backbones as well as side chain moieties (typically Ser, Thr, Asp...) and having a water molecule which completes the fluoride coordination sphere. In the case of synthetic receptors defining a protected and appropriate environment, hydrated fluoride species have been similarly observed for host-guest complexes in the solid state.¹⁷ For these receptors the number of water molecules directly coordinated to F depends on host design (nature of coordinating groups, geometry, size, etc...) and may reach quite high values in some cases. For example, a tetrahydrated cluster, $[\text{F}(\text{H}_2\text{O})_4]^-$, encapsulated in a tricyclic organic molecular capsule has been reported.^{17c} All these «biotic and abiotic» examples of hosts binding a cluster of fluoride and water as a guest emphasize the strong hydration energy of the anion. It has been calculated that the interaction of a «naked» fluoride anion with the first water molecule presents a free enthalpy of $\Delta_r G^\circ_{\text{H}_2\text{O}} = -87 \text{ kJ mol}^{-1}$.¹⁸ Hence, it is reasonable to think that receptors able to recognize a partially hydrated $[\text{F}(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ species should be more the most efficient.

For compound $[\text{Cu}^{\text{II}}\mathbf{2}]^{5+}$, we noticed a good selectivity (ca. 10^3) for fluoride over chloride complexation, which is in agreement with a stronger $\text{Cu}^{\text{II}}\text{--F}$ bond compared to a $\text{Cu}^{\text{II}}\text{--Cl}$ bond. DFT calculations further suggest the participation of the calixarene cavity to the selective binding. The selectivity may also be related to the encapsulation of water molecules since dehydration free energy for fluoride is higher than for chloride [$\Delta_r G^\circ_{\text{hyd}}(\text{F}^-) = -465 \text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta_r G^\circ_{\text{hyd}}(\text{Cl}^-) = -340 \text{ kJ mol}^{-1}$].⁴ As suggested by molecular modeling studies of

compound $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{F})\mathbf{1}]^+$, this result can be rationalized by taking account of a $[\text{F}\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O}]$ -guest species for host $[\text{Cu}^{\text{II}}\mathbf{2}]^{5+}$, in which water molecules play a double favorable effect for fluoride extraction from water: i) the dehydration cost is considerably lowered (by ca 80 kJmol^{-1} for the coordination of one remaining water, possibly more due to the participation of a second sphere water), and ii) water molecules present in the cavity interact with the aromatic walls of the macrocycle via OH- π bonds, further stabilizing the host-guest complex.

Conclusion

In summary, complex $[\text{Cu}^{\text{II}}\mathbf{2}]^{5+}$ exhibits an exceptionally high affinity towards fluoride anion in 100% water medium ($\log K = 4.93 \pm 0.02$). It is a rare example of a transition metal-based receptor^{3a} and, as far as we know, it displays the highest association constant value among the monometallic systems described in the literature.^{3a,g-j} In contrast to azacryptand-based systems,^{3a-e} in which the recognition process is typically optimal at low pH values in order to obtain a polyprotonated host, complex $[\text{Cu}^{\text{II}}\mathbf{2}]^{5+}$ strongly binds F⁻ in the [6-7] pH window.¹⁹

Binding studies monitored with the Cu^{II} complex deprived of cavity and the protonated calixarene ligand deprived of Cu^{II} have revealed that no complexation of fluoride takes places under the same experimental conditions. These observations highlight the synergistic roles of Cu^{II} and the calixarene in the binding process. Molecular modeling calculations have shown that the anionic guest F⁻ can strongly interact with two water molecules within the cavity. This result suggests that, in aqueous media, complex $[\text{Cu}^{\text{II}}\mathbf{2}]^{5+}$ recognizes the partially hydrated a $[\text{F}\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O}]$ -guest species, which, compared to the complexation of a «naked» F⁻ ion, is energetically less demanding for the host.

Experimental part

DFT computations have been performed within the framework of auxiliary DFT with the program deMon2k²⁰ We have used the OPBE functional that combines the exchange functional of Cohen and Handy²¹ to the correlation functional of Perdew-Becke-Ernzerhof functional²². A DZVP-GGA atomic basis set (Double-Dzeta with Valence-Polarization functions, calibrated for Generalized-Gradient-Approximation functional) has been used on all the atoms.²³ The auxiliary basis sets are the GEN-A2 for C, H and O or the GEN-A2* (including f and g polarization functions) for the Cu, F and N atoms. The exchange-correlation energies have been computed numerically on a grid of fine mesh while a multipole expansion has been used to calculate the long range Coulomb interactions. The DFT energies and gradient are corrected by the empirical expression proposed by Wu and Yang to account for dispersion interaction.²⁴

Classical Molecular Dynamics (MD) simulations have been realized with the software NAMD.²⁵ The force field for the calixarene complex is the same as in our previous publications: it is built from the CHARMM c27 force field for the equilibrium bond length, angle bending and torsion angles. The punctual charges for $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{F})\mathbf{2}]^{4+}$ have been obtained at the DFT level through the iterative Hirshfeld scheme²⁶ (implemented in our local version of deMon2k). The iterative Hirshfeld charges have been shown to correctly reproduce the electrostatic fields created by molecules,²⁷ and are well adapted for classical force fields. The atomic charged between similar chemical groups have been averaged according to the C_{3v} symmetry of the complex. The list of the charges can be found in Supplementary Information. The $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{F})\mathbf{2}]^{4+}$ complex was solvated in a box of water molecules of 50 Å edge. We have used the flexible SPC water model.²⁸ Four nitrate ions were added to ensure electrical neutrality. Periodic Boundary conditions were applied to calculate the long range electrostatic interaction using the Ewald summation technique (with a grid spacing of 1 Å). The geometry was optimized at the M level during 40,000 steps. The simulations were conducted in the NPT ensemble using a Langevin thermostat and piston. The integration time-step was set to 1 fs. Then the system was slowly heated from 50 K to 300 K (by steps of 5K) with 20,000 steps at each steps. The simulation was equilibrated during 80 ps before a productive phase of 60

ns. Two MDS simulations with different initial velocities were run, thereby producing a total of 120 ns. Pictures in the modeling section have been generated with the VMD software.²⁹

References

- ¹ For a selection of examples see: (a) A. Frontera *Coord. Chem. Rev.*, **2013**, *257*, 11-12, 1716-1727; (b) M. Wenzel, J. R. Hiscock and P. A. Gale *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 480-520; (c) P. Ballester *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 3810-3830; (d) S. Kubik *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 3648-3663; (e) J. W. Steed *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 506-519.
- ² M. Cametti, K. Rissanen *Chem. Commun.*, **2009**, 2809-2829; M. Cametti, K. Rissanen *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 2016-2038.
- ³ Fluoride receptors in 100% aqueous solution: (a) R. J. Motekaitis, A. E. Martell, I. Murase, J.-M. Lehn, M.-W. Hosseini *Inorg. Chem.*, **1988**, *27*, 3630-3636; (b) B. Dietrich, B. Dilworth, J.-M. Lehn, J.-P. Souchez, M. Cesario, J. Guilhem, C. Pascard *Helv. Chim. Acta*, **1996**, *79*, 569-587; (c) M. A. Hossain, J. M. Llinares, S. Mason, P. Morehouse, D. Powell, K. Bowman-James *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2335-2338; (d) C. A. Ilioudis, D. A. Tocher, J. W. Steed *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126* (39), 12395-12402; (e) B.-G. Zhang, P. Cai, C.-Y. Duan, R. Miao, L.-G. Zhu, T. Niitsu, H. Inoue *Chem. Commun.*, **2004**, 2206-2207; (f) J. Suk, K. Jeong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130* (36), 11868-11869; (g) E. L. Yee, O. A. Gansow, M.-J. Weaver *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2278-2285; (h) R. Tripier, C. Platas-Iglesias, A. Boos, J.-F. Morfin, L. Charbonnière *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 2735-2745; (i) L. M. P. Lima, A. Lecointre, J.-F. Morfin, A. de Blas, D. Visvikis, L. Charbonnière, C. Platas-Iglesias, R. Tripier *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 12508-12521; (j) A. Dalla Cort, G. Forte, L. Schiaffino *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 7569-7572.
- ⁴ Y. Marcus *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1991**, *87*, 18, 2995-2999.
- ⁵ D. Coquière, S. Le Gac, U. Dabrost, O. Sènéque, I. Jabin, O. Reinaud *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *7*, 2485-2500.
- ⁶ X. Zeng, D. Coquière, A. Alenda, E. Garrier, T. Prangé, Y. Li, O. Reinaud *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6393-6402.
- ⁷ G. Izzet, X. Zeng, H. Akdas, J. Marrot, O. Reinaud *Chem. Commun.*, **2007**, 810-812.
- ⁸ G. Thiabaud, A. Brugnara, M. Carboni, N. Le Pour, B. Colasson, Y. Le Mest, O. Reinaud *Org. Lett.*, **2012**, *14* (10), 2500-2503.
- ⁹ If not otherwise mentioned, the fifth binding site in the cavity is occupied by a water molecule.
- ¹⁰ G. Thiabaud, PhD Thesis, Université Paris Descartes, 2010.
- ¹¹ Affinity constants were evaluated by processing titration experiments with HyperQuad package: P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca *Talanta* **1996**, *43*, 1739-1753. <http://www.hyperquad.co.uk/index.htm>.
- ¹² Under these conditions, detailed in figure 2, more than 90% of the complex is a chloro species.
- ¹³ Evaluated with the pK_a for the water molecule coordinated to the cupric centre in $Cu^{II}(NO_3)_2$ (6.7) and the logK for water substitution by fluoride (4.9) on the cupric centre.
- ¹⁴ a) O. Sènéque, M.-N. Rager, M. Giorgi, O. Reinaud *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 8442-8443; b) D. Coquière, J. Marrot, O. Reinaud *Chem. Commun.*, **2006**, 3924-3926.
- ¹⁵ F. Nachon, E. Carletti, M. Wandhammer, Y. Nicolet, L. M. Schopfer, P. Masson, O. Lockridge *Biochem. J.*, **2011**, *434*, 73-82.
- ¹⁶ X. Y. Pei, K. Erixon, B. F. Luisi, F. J. Leeper *Biochem.* **2010**, *49*, 1727-1736.
- ¹⁷ For a selection of examples see: a) I. Ravikumar, S. Saha, P. Gosh *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 4721-4723; b) S. K. Kim, J. L. Sessler, D. E. Gross, C.-H. Lee, J. S. Kim, V. M. Lynch, L. H. Delmau, B. P. Hay *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132* (16), 5827-5836; c) Q.-Q. Wang, V. W. Day, K. Bowman-James *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2119-2123.
- ¹⁸ C. P. Kelly, C. J. Cramer, D. G. Truhlar *J. Chem. Theory Comput.* **2005**, *1*, 1133-1152.
- ¹⁹ At these pH values, only one example, a poly-protonated hepta-aza cryptand, displaying slightly higher affinity constants (logK estimated at pH 7 $\approx$ 5.5) has been previously reported. See ref. 3d.
- ²⁰ A. M. Köster, G. Geudtner, P. Calaminici, M. E. Casida, V. D. Dominguez, R. Flores-Moreno, G. U. Gamboa, A. Goursot, Th. Heine, A. Ipatov, F. Janetzko, J. Martin del Campo, J. U. Reveles, A. Vela, B. Zuniga-Gutierrez, D. R. Salahub, deMon2k, Version 3, 2011, The deMon developers, Cinvestav, Mexico City.
- ²¹ N. C. Handy and A. Cohen, *J. Mol. Phys.*, **2001**, *99*, 403.
- ²² J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865-3868.
- ²³ P. Calaminici, F. Janetzko, A. M. Köster, R. Mejia-Olvera, B. Zuniga-Gutierrez, B. *J. Chem. Phys.* **2007**, *126*, 044108.
- ²⁴ Q. Wu, W. Yang, *J. Chem. Phys.* **2002**, *116*, 515.

-
- ²⁵ J. C. Phillips, R. Braun, W. Wang, J. Gumbart, E. Tajkhorshid, E. Villa, C. Chipot, R. D. Skeel, L. Kale, K. Schulten. Scalable molecular dynamics with NAMD. *J. Comput. Chem.* **2005**, 26, 1781-1802.
- ²⁶ P. Bultinck, C. Van Alsenoy, P. W. Ayers, R. Carbó-Dorca, *J. Chem. Phys.*, **2007**, 126, 144111.
- ²⁷ S. Van Damme, P. Bultinck, S. Fias, *J. Chem. Theor. Comput.*, **2009**, 5, 334.
- ²⁸ Y. Wu, H. L. Tepper, G. A. Voth, *J. Chem. Phys.* **2006**, 124, 024503.
- ²⁹ Humphrey, W., Dalke, A., Schulten, K., "VMD - Visual Molecular Dynamics", *J. Molec. Graphics*, **1996**, 14, 33-38

Le complexe **Cu^{II}X₆TPMA(NMe₃)₃(NO₃)₅**, qui présente un site de coordination vacant dirigé vers la cavité, est un bon récepteur à anions en milieux aqueux. En particulier, ce complexe montre une grande affinité pour l'anion fluorure. Le récepteur constitue ainsi un rare exemple de récepteur à fluorure dans l'eau, avec une constante d'association plus importante comparativement aux autres complexes métalliques décrits dans la littérature. De plus, il garantit la reconnaissance dans une plus large fenêtre de pH (pas d'interférence avec l'anion OH⁻ jusqu'à pH 7) par rapport aux systèmes basés sur des azacryptands protonés.

Expérimentalement il a été montré que l'association du binôme « Cu^{II}-Cavité » est indispensable pour l'association du centre métallique avec F⁻ en milieu aqueux. Des calculs de modélisation moléculaire suggèrent que la stabilisation du système **Cu^{II}(F)X₆TPMA(NMe₃)₃⁴⁺** est associée à la présence de deux molécules H₂O dans la cavité, en interaction avec l'anion par liaison hydrogène. Celles-ci auraient un double effet stabilisant :

1. l'espèce reconnue est [F·(H₂O)₂]⁻ et non pas l'anion complètement désolvaté, ce qui est avantageux d'un point de vue enthalpique ;
2. les molécules d'eau liées à l'anion F⁻ forment des liaisons OH-π avec les cycles aromatiques du calix[6]arène et contribuent donc énergétiquement à la stabilisation de ce complexe de reconnaissance.

Le complexe peut être utilisé comme sonde à F⁻, grâce à la variation de l'absorbance de la lumière UV-visible ou du spectre RPE, en milieux aqueux neutre ou acide. Des modifications du système telles que l'immobilisation sur surface (présentée en section 3.1.4) permettrait d'en faire une sonde électrochimique (modification du potentiel redox). Il pourrait être également intéressant d'introduire des groupes fluorescents sensibles à l'environnement du centre cuivrique, soit à la place des trois groupements *t*Bu du grand col soit à la place des trois groupements méthoxy du petit col. La coordination d'un anion au centre métallique pourrait alors être étudiée par fluorescence, technique ayant l'avantage d'une plus grande sensibilité par rapport à l'absorption UV-Visible.

2.2.5 **Cu^{II}X₆TPMA(NMe₃)₃(NO₃)₄ et interaction avec l'anion nitrite**

Des études sur le système **Cu^{II}X₆TPMA(NMe₃)₃⁵⁺** ont montré qu'une telle espèce est capable, en présence d'ascorbate de sodium et d'une source de protons (CH₃COOH), de catalyser la réaction de réduction de l'anion nitrite en NO_(g) [4], avec l'hypothèse mécanistique résumée dans le schéma 2.9.

Le ligand hydrosoluble **X₆TPMA(NMe₃)₃(NO₃)₃** est donc capable de coordonner et stabiliser les cations Cu^I et Cu^{II} dans l'eau, sans pourtant leur ôter toute réactivité : le complexe cuivreux, en effet, montre une activité de type nitrite réductase.¹¹ Dans ce contexte, l'interaction entre l'espèce **Cu^{II}X₆TPMA(NMe₃)₃⁵⁺** et NO₂⁻ n'avait jamais été quantifiée.

L'interaction du complexe cuivrique avec l'anion nitrite en solution aqueuse (pH 5.9, tampon MES = 30 mM) a été étudiée par spectroscopie UV-Visible par ajout de quantités croissantes de NaNO₂ à une solution 2.33 mM du complexe **Cu^{II}X₆TPMA(NMe₃)₃(NO₃)₅** (figure 2.19). L'ajout de nitrite de sodium modifie légèrement le spectre d'absorption dans le visible : les maximaux à 675 nm et 826 nm ($\epsilon_{675} = 107 \frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$, $\epsilon_{826} = 91 \frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$) sont remplacés par une bande à 703 nm

11. Mise en évidence par des études UV-Visible, RPE et électrochimiques.

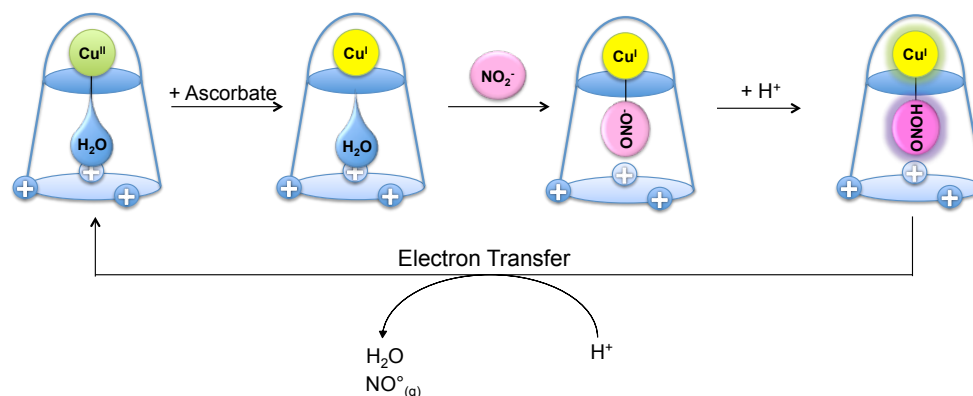


SCHÉMA 2.9 – Mécanisme proposé pour l'activité de type nitrite réductase de $\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3^{4+}$ en milieu aqueux acide (5 équivalents CH_3COOH) [4].

($\epsilon_{703} = 115 \frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$) présentant un épaulement vers 805 nm ($\epsilon_{805} = 110 \frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$) ; la disparition de l'épaulement initialement présent vers 1015 nm est similairement observée. La présence de deux points isobestiques à 650 et 988 nm suggèrent que la relation de stœchiométrie entre le complexe de départ et l'espèce obtenue ne change pas au cours du dosage. L'espèce obtenue a été identifiée comme étant $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{NO}_2)\text{X}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3^{4+}$.

Cette expérience indique une interaction en solution entre le complexe cuivrique et l'anion nitrite avec la production du complexe $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{NO}_2)\text{X}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3^{4+}$, lors de l'ajout d'un excès de cet anion. Les données pour cette expérience de dosage ont été traitées avec le logiciel « Hyperquad2006 », ce qui a permis de déterminer un $\log K$ valant $1,38 \pm 0,05$ pour un complexe 1:1 (pH = 5,9).

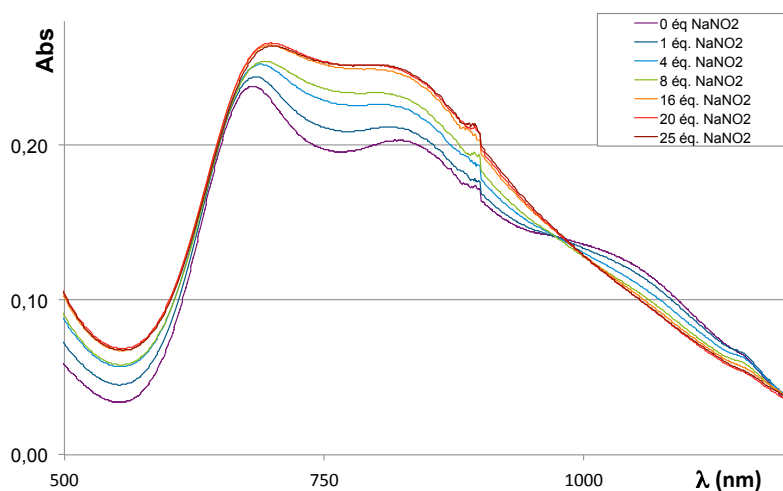


FIGURE 2.19 – Spectres d'absorption Visible à 298 K : ajouts progressifs de NaNO_2 à une solution 2.33 mM de $\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3(\text{NO}_3)_4$ dans l'eau à pH = 5,9 (tampon MES = 30mM).

La vacance coordinative présente sur le complexe cuivrique $\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3^{5+}$ est donc disponible pour l'interaction avec l'anion nitrite en solution : cette interaction a été quantifiée à travers un dosage UV-Visible qui a permis de déterminer une constante d'association de 24 M^{-1} (à pH 5,9). L'interaction avec un tel anion est donc plus faible, à la même valeur de pH (5,9) par rapport au cas des halogénures Cl^- (76 M^{-1}) et F^- (85000 M^{-1}).

2.3 Conclusion du chapitre

La trifonctionnalisation du grand col de **X₆TPMA** a permis d'introduire trois groupements cationiques NMe_3^+ qui rendent la molécule soluble en milieu aqueux. **X₆TPMA(NMe₃)₃(Y)₃** est le premier exemple de calix[6]azacryptand soluble dans l'eau. Cette molécule est un complexant pour le cuivre dans ses deux degrés d'oxydation, +1 et +2. Les complexes résultants sont stables en solution vis-à-vis d'O₂, bien que présentant un site de coordination vacant dirigé vers la cavité hydrophobe fournie par le calix[6]arène. Ce site est disponible pour l'interaction avec un ligand exogène. En particulier, des études d'absorption UV-Visible (menées dans l'eau à pH 5,9) pour le complexe cuivrique **Cu^{II}X₆TPMA(NMe₃)₃(NO₃)₅**, ont montré que le centre métallique peut interagir avec différents anions tels que F⁻, Cl⁻, OH⁻, NO₂⁻ et N₃⁻, pour former des complexes cuivriques mononucléaires. Une des propriétés les plus remarquables de ce complexe en chimie de reconnaissance d'anions est la forte association ainsi que la grande sélectivité pour l'anion fluorure dans l'eau. À présent il constitue un des rares exemples reportés dans la littérature. De plus, le complexe possède une des plus grandes constantes d'affinité reportées pour un système monométallique. Il a été mis en évidence que la présence de la cavité fournie par le calix[6]arène joue un rôle essentiel dans le processus de reconnaissance du fluorure, car l'analogue « sans cavité » **Cu^{II}TPMA(OTf)₂**, dans des conditions expérimentales comparables, n'interagit pas avec un tel anion dans l'eau. Les caractéristiques de ce système en font une bonne sonde à fluorure en milieu aqueux (variation de l'absorption de la lumière UV-Visible ainsi que du spectre RPE), même en présence d'autres anions potentiellement coordinants (tels que Cl⁻, NO₂⁻, etc.).

Bibliographie du chapitre

- [1] Oshovsky, G. ; Reinhoudt, D. ; Verboom, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2366–2393.
- [2] Coquière, D. ; Marrot, J. ; Reinaud, O. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3271–3274.
- [3] Bistri, O. ; Colasson, B. ; Reinaud, O. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 811–818.
- [4] Thiabaud, G. ; Ph.D. thesis ; Université Paris V Descartes ; 2010.
- [5] Rondelez, Y. ; Ph.D. thesis ; Université Paris XI Orsay ; 2002.
- [6] Coquière, D. ; Ph.D. thesis ; Université Paris V Descartes ; 2006.
- [7] Redon, S. ; Li, Y. ; Reinaud, O. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7004–7008.
- [8] Zeng, X. ; Coquière, D. ; Alenda, A. ; Garrier, E. ; Prangé, T. ; Li, Y. ; Reinaud, O. ; Jabin, I. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6393–6402.
- [9] Sessler, J. L. ; Gale, P. ; Cho, W.-S. *Anion Receptor Chemistry* ; Monographs in Supramolecular Chemistry ; The Royal Society of Chemistry, 2006.
- [10] Hofmeister, F. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **1888**, *24*, 247.
- [11] Shannon, R. D. *Acta Cryst. A* **1976**, *32*, 751–767.
- [12] Marcus, Y. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1991**, *87*, 2995–2999.
- [13] Cametti, M. ; Rissanen, K. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 2016–2038.
- [14] Emsley, J. *Chem. Soc. Rev.* **1980**, *9*, 91–124.
- [15] Cametti, M. ; Rissanen, K. *Chem. Commun.* **2009**, 2809–2829.
- [16] Denekamp, C. ; Suwinska, K. ; Salman, H. ; Abraham, Y. ; Eichen, Y. ; Ben-Ari, J. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 657–665.
- [17] Bates, G. W. ; Gale, P. A. ; Light, M. E. *Chem. Commun.* **2007**, 2121–2123.
- [18] Motekaitis, R. J. ; Martell, A. E. ; Murase, I. ; Lehn, J. M. ; Hosseini, M. W. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 3630–3636.
- [19] Dietrich, B. ; Dilworth, B. ; Lehn, J.-M. ; Souchez, J.-P. ; Cesario, M. ; Guilhem, J. ; Pascard, C. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 569–587.
- [20] Hossain, M. A. ; Llinares, J. M. ; Mason, S. ; Morehouse, P. ; Powell, D. ; Bowman-James, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2335–2338.
- [21] Ilioudis, C. A. ; Tocher, D. A. ; Steed, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12395–12402.
- [22] Zhang, B.-G. ; Cai, P. ; Duan, C.-Y. ; Miao, R. ; Zhu, L.-G. ; Niitsu, T. ; Inoue, H. *Chem. Commun.* **2004**, 2206–2207.

- [23] Suk, J. ; Jeong, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11868–11869.
- [24] Yee, E. L. ; Gansow, O. A. ; Weaver, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2278–2285.
- [25] Tripier, R. ; Platas-Iglesias, C. ; Boos, A. ; Morfin, J.-F. ; Charbonnière, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *2010*, 2735–2745.
- [26] Lima, L. M. P. ; Lecointre, A. ; Morfin, J.-F. ; de Blas, A. ; Visvikis, D. ; Charbonnière, L. J. ; Platas-Iglesias, C. ; Tripier, R. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 12508–12521.
- [27] Dalla Cort, A. ; Forte, G. ; Schiaffino, L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7569–7572.
- [28] Cametti, M. ; Dalla Cort, A. ; Mandolini, L. ; Nissinen, M. ; Rissanen, K. *New J. Chem.* **2008**, *32*, 1113–1116.
- [29] Thiabaud, G. ; Guillemot, G. ; Schmitz-Afonso, I. ; Colasson, B. ; Reinaud, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7383–7386.

Chapitre 3

Hexafonctionnalisation du grand col de X_6 TMPA : vers de nouvelles perspectives

3.1 Homofonctionnalisation du grand col

3.1.1 Le cas particulier de la réaction de nitration de X_6 TMPA

Le chapitre précédent a montré que, dans le but d'introduire des fonctionnalités intéressantes au grand col (et plus précisément des fonctionnalités qui, une fois modifiées, ont permis l'hydrosolubilisation du système X_6 TMPA), une première étape de trinitration régiosélective du système est une stratégie valable.

L'étude du suivi cinétique pour la réaction de nitration de X_6 TMPA (section 2.1.3) a mis en évidence que, contrairement au cas d'autres systèmes étudiés au sein du laboratoire (eg. X_6 Im₃, X_6 tren, etc.), le chapeau TMPA ne désactive pas complètement trois des six unités anisole vis-à-vis de la substitution des groupements *t*Bu par des groupements NO₂. L'observation par spectrométrie de masse, au bout de 8 heures de réaction, de la présence de l'espèce $[HX_6TMPA(NO_2)_4]^+$ (*m/z* = +1297) a suggéré la possibilité d'obtenir la substitution de la totalité des groupements tertio-butyle par six groupements nitro (en variant les conditions réactionnelles), pour obtenir un dérivé de X_6 TMPA homofonctionnalisé au grand col. La synthèse de ce ligand ainsi que des études sur les propriétés des complexes métalliques sont décrites dans la section suivante.

3.1.2 Hexanitration de X_6 TMPA : $HX_6TMPA(NO_2)_6(NO_3)$

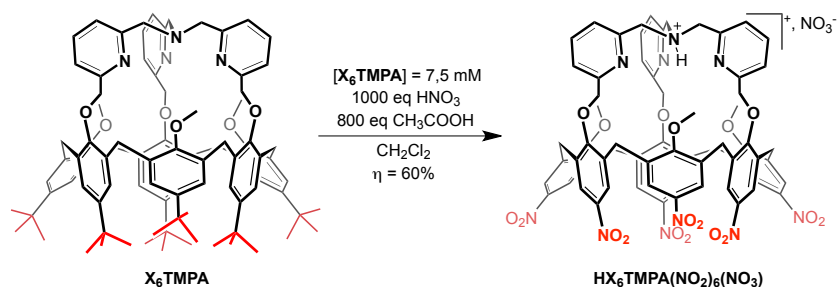


SCHÉMA 3.1 – Hexanitration de X_6 TMPA.

Comme montré dans le schéma 3.1, la synthèse de $HX_6TMPA(NO_2)_6(NO_3)$, dérivé hexanitré au grand col de X_6 TMPA, est possible en utilisant des conditions de réactions plus dures par rapport à la réaction de trinitration, en augmentant le rapport $\frac{[\text{Acides}]}{[X_6TMPA]}$ d'un facteur 10 (pour plus

de détails voir la publication reportée dans les pages suivantes). Le produit du milieu réactionnel précipite sous sa forme monoprotonée, et il est isolé par filtration avec un rendement de 60 %.

La synthèse de $\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{NO}_2)_6(\text{NO}_3)$ est moins performante en terme de rendement global par rapport au cas du dérivé trifonctionnalisé (60 % contre 90 %). Cependant, le rendement par fonction nitro introduite est très similaire : 92 % pour les cas de l'hexafonctionnalisation (calculé comme $\sqrt[6]{0,6}$) contre 96 % pour la trifonctionnalisation ($\sqrt[3]{0,9}$).

L'analyse ESI-MS (mode positif, MeOH) du brut réactionnel en fin de réaction permet d'identifier la présence en solution de deux espèces ayant des intensités de signal comparables : le produit souhaité $[\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{NO}_2)_6]^+$, à $m/z = +1275,3$, ainsi qu'une deuxième espèce, à $m/z = +1331,3$ soit un gain en unités de masse de +56 par rapport au produit souhaité. Une analyse ESI-MS (mode positif, MeOH) du milieu réactionnel 4 heures après l'ajout des acides a permis de déterminer que des (sous)produits présentant un gain en unités de masse de +56 sont formés pour tous les produits poly-nitrés à partir de la troisième nitration (trinitro et trinitro + 56, tetranitro et tetranitro +56 etc.). Ces sous-produits sont soupçonnés de provenir de l'attaque électrophile d'un carbocation $t\text{Bu}^\oplus$, produit pendant la réaction de nitration, sur une unité aromatique du calix[6]arène. Des expériences visant à réduire/éliminer la formation du produit secondaire lors de cette synthèse telles que :

- augmenter le temps de réaction (de 20 à 96 heures) ,
- varier le rapport $\frac{[\text{Acides}]}{[\text{X}_6\text{TPMA}]}$ (de 700 à 1700 éq. d'acide nitrique),
- effectuer la réaction en présence de méthanol (10 % v/v , pour un effet « *scavenger* » vis-à-vis des carbocations $t\text{Bu}^\oplus$) ,

n'ont eu aucune influence sur le rendement de la réaction, qui est reproductible pour toutes conditions ci-énumérées (55 - 60%). Malgré cela, l'hexanitration est plus pratique par rapport à la trinitration : le contrôle d'avancement de la réaction par ESI-MS n'est pas nécessaire car elle s'arrête à l'obtention du produit souhaité, qui est isolé pur (aucune trace de produits ayant un « degré de nitration » supérieur ou inférieur) comme en témoigne le spectre ESI-MS reporté dans la figure 3.1.

La synthèse et l'étude de ce ligand, ainsi que de son complexe cuivreux, sont présentées sous la forme d'une publication, qui est reportée dans les pages suivantes.

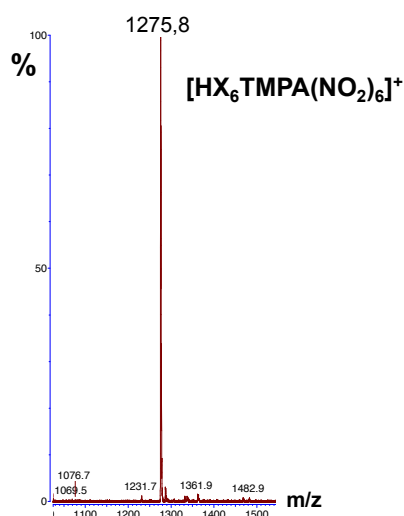


FIGURE 3.1 – Spectre ESI-MS (MeOH, 220 °C, 16 V) de $\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{NO}_2)_6(\text{NO}_3)$.

Induced-fit process through mechanical pivoting of aromatic walls in host-guest chemistry of calix[6]arene aza-cryptands

Andrea Brugnara[§], Luca Fusaro^Ω, Michel Luhmer^Ω, Thierry Prangé[†], Benoit Colasson^{*, §} and Olivia Reinaud^{*, §}

[§] Laboratoire de Chimie et de Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques, CNRS UMR 8601, PRES Sorbonne Paris Cité, Université Paris Descartes, 45 rue des Saints Pères, 75006 Paris, France.

^Ω Laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire Haute Résolution, Université Libre de Bruxelles, Avenue F.D. Roosevelt 50, CP160/08, B-1050 Brussels, Belgium.

[†] Laboratoire de Cristallographie et de Résonance Magnétique Nucléaire Biologiques, CNRS UMR 8015, Université Paris Descartes, 4, Avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France.

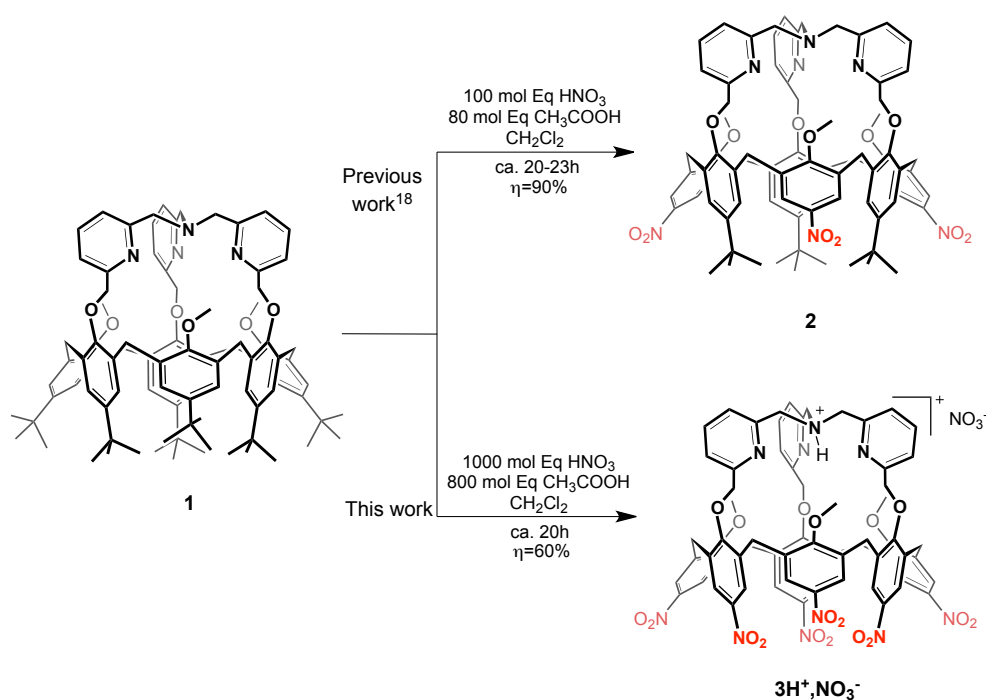
Abstract

The per-ipsenitration of a TMPA capped calix[6]arene has been achieved. The substitution of the bulky tBu substituents by nitro groups has a strong impact on the behavior of the ligand during guest recognition. The complexation of the aza cap (by H^+ or Cu^+) followed by the encapsulation of a guest provokes an “induced-fit” process during which the cone conformation of the host is lost in favor of two C_s -symmetrical species, resulting of the pivoting of one or two aromatic units of the calixarene core. This conformational change is different from what is observed with others calixarene-based receptors, for which the encapsulation of a guest does not alter the symmetry of the host. Because of the covalently attached TMPA cap, three arene units of the calixarene macrocycle have a restricted mobility, which forces the host to respond in a different manner to a supramolecular stress.

In natural systems, molecular recognition usually occurs with conformational changes in the structure of the interacting partners. This process, called “induced-fit”, has been proposed as a theory to adequately explain experimental evidences not clearly describable assuming a rigid “lock-and-key” model.¹ The way in which molecules recognize and organize themselves during a recognition process, using non-covalent interactions, is of central interest in supramolecular chemistry as well.² Calixarenes,³ cyclodextrins⁴ and resorcinarenes⁵ are macrocycles commonly employed in supramolecular chemistry as hosts to bind organic guests. Among these, high-order calix[n]arenes ($n \geq 6$) are the more flexible ones. They define a cavity size suitable to bind an organic guest when they adopt a cone conformation over all the conformational possibilities that the molecule can explore.^{6,7,8,9,10,11}

In our laboratory, we have developed several strategies for shaping the calix[6]arene core in this “cavity-offering” conformation: through metal coordination,¹² self-assembly¹³ or by covalently connecting three out of the six aromatic units at the small rim.¹⁴ Calix[6]TMPA **1** belongs to the last family of host [Scheme 1; TMPA: tris(2-pyridylmethyl)amine]. This molecule has been widely studied as it acts as a good and versatile host for a variety of charged and neutral species.^{9,15} The covalently capped TMPA ligand greatly restricts the conformational freedom of the host. At the opposite rim of the macrocycle, the substituents (*t*Bu in the parent host defined as compound **1**) also have a great influence on the hosting properties of the calixarene. They define the shape and space of the cavity and they constitute a door at the entrance of the cavity that needs to be opened in order to allow a guest to move in

and out of the host. It is thus possible to tune the host-guest affinity and the kinetics of the exchange process by removing the bulky *t*Bu substituents at the large rim.¹⁶ Such a modification has also a strong effect on the conformational mobility of the macrocycle and it has been used in the past for other calixarene ligands.¹⁷ One synthetic strategy is based on a selective *ipso*-nitration, which takes place exclusively in *para*-position of the three methoxy groups.¹⁸ In the case of calix[6]TMPA, this structural modification has little impact on the host properties because it affects the aromatic units of the calixarene core that stand in *out* position relative to the others and the three *t*Bu groups that close the cavity entrance (*in* position) at the large rim remain unchanged (see compound **2** in Scheme 1). Hence, the substitution of the three remaining *t*Bu groups in compound **2** is essential to probe the influence of the flexibility of the ligand in host-guest studies. We report herein the *per*-nitration of the calix[6]TMPA ligand (ligand **3**, Scheme 1) and the impact of this substitution pattern on some properties of the ligand and its Cu^I complex.



Scheme 1: Synthesis of compounds **2** and [3·H⁺, NO₃⁻] through controlled *ipso*-nitration of the parent calix[6]TMPA **1**.

Results and discussion

Synthesis and conformational analysis of compounds [3·H⁺, NO₃⁻] and **3.** During our work on the selective *ipso*-nitration of calix[6]TMPA, we noticed that a longer reaction time led to the nitration of a fourth aromatic unit. This was never observed for any of the other calixarene ligands so far studied.¹⁸ This suggested that, by using more drastic conditions, the *hexa*-substitution on the large rim of **1** was accessible. By reacting **1** under stronger nitrating conditions (with an [*acids*]/[*calix*] ratio ten folds higher than for the previously reported conditions), a precipitate appeared in the reaction medium after a couple of hours. After 20 h, the solution was diluted with CH₂Cl₂ and a white solid was isolated by filtration. The ESMS spectrum (Figure S3)

exhibited a single peak and High-Resolution Mass Spectrometry (HRMS) analysis confirmed the nature of the *hexa*-nitrated derivative **3** (found: $m/z = + 1275.3685$, calculated: $m/z = + 1275.3696$ for $[\mathbf{3} + \text{H}]^+$). Elemental analyses indicated that the mono-protonated species $[\mathbf{3} \cdot \text{H}^+, \text{NO}_3^-]$ was the isolated product (60 % yield).

Single crystals suitable for X-Ray Diffraction (XRD) analysis were grown by slow solvent evaporation of a solution of $[\mathbf{3} \cdot \text{H}^+, \text{NO}_3^-]$ in acetone (Figure 1).

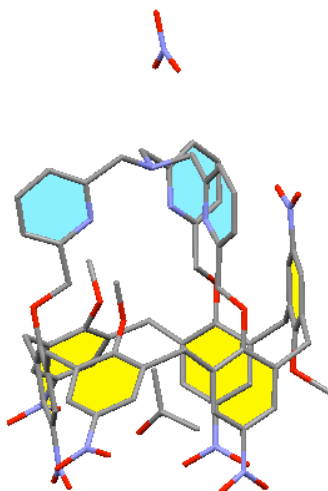


Figure 1: XRD structure of $[\mathbf{3} \cdot \text{H}^+, \text{NO}_3^-]$. Hydrogen atoms have been omitted for clarity.

The presence of a nitrate anion in the structure confirmed the mono-cationic nature of $[\mathbf{3} \cdot \text{H}^+, \text{NO}_3^-]$. The XRD structure of $[\mathbf{3} \cdot \text{H}^+, \text{NO}_3^-]$ shows that the calix[6]arene is in a partial cone conformation and has a C_s symmetry. The plane of symmetry contains a pyridine ring of the cap and passes through the middle of the upside down aromatic unit of the calix[6]arene moiety. The plane of this aromatic unit is almost parallel to the closest pyridine unit of the TMPA cap. The shortest nitro- O ...ring centroid distance is 3.22 Å. This distance is at the very limit of the combined van der Waals radii of a carbon and an oxygen atom (3.22 Å) and suggests the presence of a nitro- π interaction.¹⁹ The cavity is filled up with a molecule of acetone that points its dipole toward the large rim of the calix[6]arene core.

The ^1H NMR spectra ($\text{dms-}d_6$, 340 K) for $[\mathbf{3} \cdot \text{H}^+, \text{NO}_3^-]$ and compound **2** in presence of three equivalents of trifluoroacetic acid present similar profiles, which are compared in Figure 2.²⁰

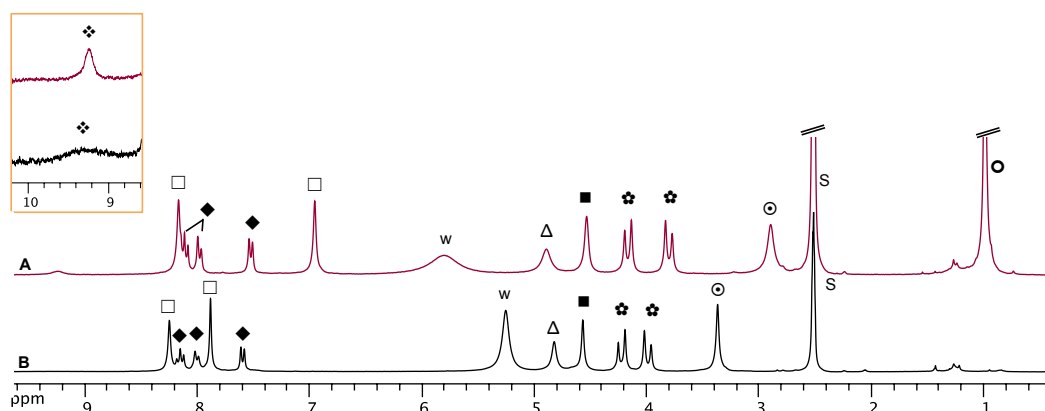


Figure 2: ^1H NMR (250 MHz, 340 K, $\text{dms}\text{-}d_6$) spectra of: A) compound **2** + 3 equivalents of CF_3COOH , B) compound $[\mathbf{3}\cdot\text{H}^+, \text{NO}_3^-]$. $\diamondsuit=\text{NH}^+$, $\square=\text{H}_{\text{Ar}}$, $\blacklozenge=\text{H}_{\text{Py}}$, $\text{w}=\text{water}$, $\Delta=\text{OCH}_2$, $\blacksquare=\text{NCH}_2$, $\text{✱}=\text{ArCH}_2$, $\odot=\text{OCH}_3$, $\text{S}=\text{solvent}$, $\bullet=\text{tBu}$.

The absence of resonances in the 0.8-1.3 ppm region of the spectrum of $[\mathbf{3}\cdot\text{H}^+, \text{NO}_3^-]$ clearly indicates the complete substitution of the *t*Bu groups. Both spectra are characteristic of a major C_{3v} -symmetrical cone conformation. The resonance for the hydrogen atoms of the aromatic units of the calix[6]arene moiety linked to the TMPA cap are downfield shifted ($\Delta\delta\text{H}_{\text{Ar}} = +0.92$ ppm) due to the presence of the electro-withdrawing nitro groups instead of the *t*Bu substituents in **2**. The resonance for the methoxy groups of $[\mathbf{3}\cdot\text{H}^+, \text{NO}_3^-]$, compared to the one for $[\mathbf{2}\cdot\text{H}^+, \text{CF}_3\text{COO}^-]$,²¹ is downfield shifted ($\Delta\delta_{\text{OCH}_3} = +0.47$ ppm), suggesting that these groups point out of the cavity on average. In strong contrast with the *tri*-nitrated compound **2**, the ^1H NMR spectrum of the *hexa*-nitrated derivative was found to be strongly dependent on the temperature. In fact, at 300 K in $\text{dms}\text{-}d_6$, the spectrum was very broad (Figure S1). In order to identify the putative species in equilibrium, we conducted analyses at lower temperatures in $\text{acetone-}d_6$.

The ^1H NMR spectrum of $[\mathbf{3}\cdot\text{H}^+, \text{NO}_3^-]$ recorded in $\text{acetone-}d_6$ at 300 K also presented relatively broad resonance but the overall signature still corresponded to C_{3v} symmetry (Figure 3, spectrum A). However, at lower temperatures (203-300 K range, Figure S4), new profiles with sharp resonances were obtained, attesting to the presence of several conformers, two of which having a lower symmetry. The ^1H NMR recorded at 600 MHz and at 238 K is displayed in Figure 3 (spectrum B). At this temperature, all resonances are sharp, showing that the rate of the exchange between the different conformations is slow at the spectroscopic timescale.

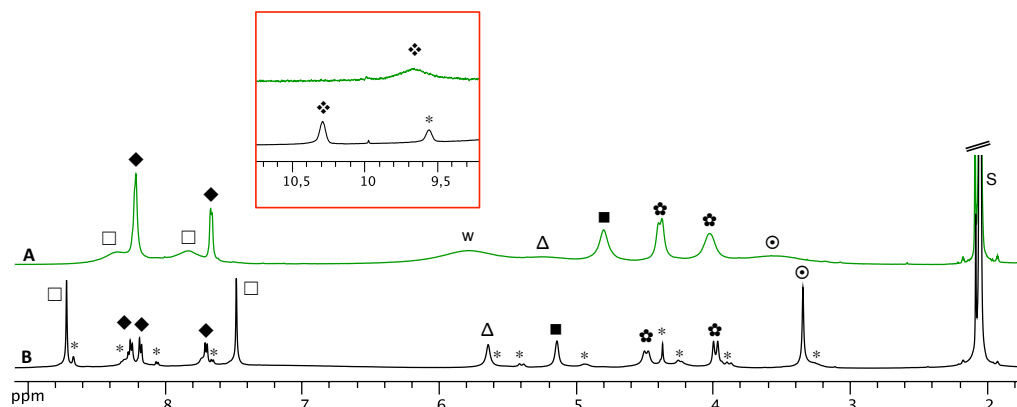


Figure 3: ^1H NMR (500 MHz, $\text{acetone-}d_6$) spectra of $\mathbf{3}\cdot\text{H}^+, \text{NO}_3^-$: A) at 300 K B) at 220 K. $\diamondsuit=\text{NH}^+$, $\square=\text{H}_{\text{Ar}}$, $\blacklozenge=\text{H}_{\text{Py}}$, $\text{w}=\text{water}$, $\Delta=\text{OCH}_2$, $\blacksquare=\text{NCH}_2$, $\text{✱}=\text{ArCH}_2$, $\odot=\text{OCH}_3$, $\text{S}=\text{solvent}$, $\ast=\text{minor conformation}$.

A remplacer par (y intégrer le chemdraw du calix avec ses trois conformations):

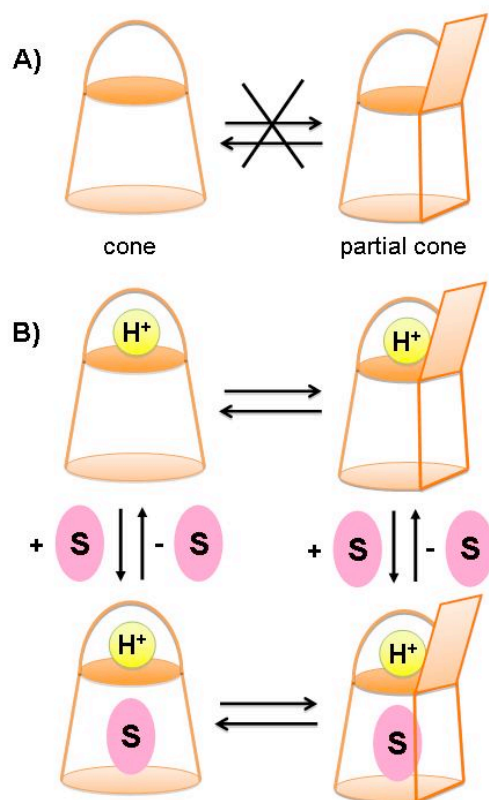
Figure 3: ^1H NMR (600 MHz, $\text{acetone-}d_6$) spectra of $\mathbf{3}\cdot\text{H}^+, \text{NO}_3^-$: A) at 300 K B) at 238 K. $\diamondsuit=\text{NH}^+$, $\square=\text{H}_{\text{Ar}}$, $\blacklozenge=\text{H}_{\text{Py}}$, $\text{w}=\text{water}$, $\Delta=\text{OCH}_2$, $\blacksquare=\text{NCH}_2$, $\text{✱}=\text{ArCH}_2$, $\odot=\text{OCH}_3$, $\text{S}=\text{solvent}$, $\ast=\text{minor conformation}$.

A careful analysis indicated the presence of three different conformations: the major conformation (54 %) corresponds to a partial cone conformation with one unit being flipped upside down (C_s symmetrical pattern), the second species (33%) corresponds to a flattened-cone conformation (C_{3v} symmetrical pattern), and a last species (13 %) has a 1,3-alternate conformation (C_s symmetrical pattern). All the conformations

could be attributed with in-depth ROESY NMR experiments. At this temperature, the major conformation detected in solution corresponds to the one adopted by the molecule in the solid state.

The ratio between the two major conformations (cone vs partial cone) is temperature dependent: a van't Hoff plot for the $C_{3v} \rightleftharpoons C_s$ equilibrium indicates that the C_s conformation is enthalpically disfavored and entropically favored ($\Delta_r H^\circ = +6 \text{ kJ mol}^{-1}$ and a $\Delta_r S^\circ = +29 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$). The positive entropy likely reflects a higher number of microstates for the C_s conformation. At very low temperature, another dynamic process was detected but could not be identified. It may be associated with a host-guest event. This observation prevents from discussing the calculated thermodynamic parameters only in relation to a conformational exchange.

The neutral form of ligand **3** was obtained by reacting $[\mathbf{3} \cdot \text{H}^+, \text{NO}_3^-]$ with an excess of K_2CO_3 in acetonitrile. After filtration and evaporation of the solvent, **3** was isolated quantitatively. Interestingly, the ^1H NMR spectrum of **3** dissolved in acetone- d_6 at 300 K showed sharp resonances, which only slightly broadened at 240 K (Figure S5). These spectra are characteristic of a C_{3v} -symmetrical flattened conformation indicating that, even if the relative orientation among the aromatic units of the calix[6]arene moiety is not the same at 300 K and 240 K, a cone conformation for the system is maintained.

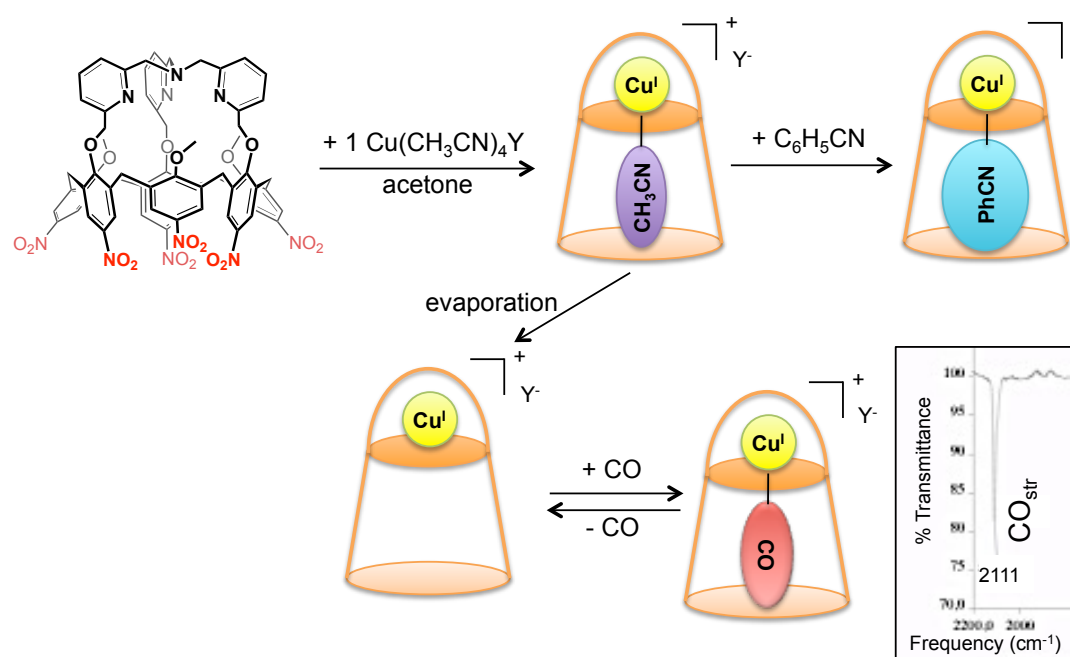


Scheme 2: Conformational and Host-Guest equilibria in acetone (S) for A) **3** and B) $[\mathbf{3} \cdot \text{H}^+, \text{NO}_3^-]$. Only the two major conformations are depicted.

All these data reveal that the conformational properties of the calix[6]arene derivatives that are capped by a TMPA unit are strongly influenced not only by the substitution pattern at the large rim, but also by the nature of the solvent and the protonation state of the aza cap. It has been previously shown with the *hexa-t*Bu derivative **1** that its protonation, by polarizing one end of the cone, enhances the

hosting capabilities of the macrocycle.⁹ Hence, on the basis of the solution and solid state studies above described, it is reasonable to state that the conformation of the molecule can be controlled by the filling of the calixarene cavity in association with the protonation of TMPA cap. The solid state analysis of $[3 \cdot \text{H}^+, \text{NO}_3^-]$ indeed indicates that a molecule of acetone is hosted by the protonated ligand (Scheme 2). Possibly, the host-guest event generated an induced-fit process in which one (at least) aromatic unit of the calix[6]arene cavity flipped upside down to better accommodate the molecule of solvent. However, the hypothesis according to which protonation itself induces such a conformational changes cannot be ruled out since the 1,3-alternate conformation was observed in the solid state for $[1 \cdot \text{H}^+, \text{ClO}_4^-]$ without any guest in the calixarene cavity. For the same compound, a very minor conformation was also observed in CDCl_3 but no correlation between solution and solid state species could be established.⁹

Host-Guest properties of the cuprous complex. Further investigations of the induced-fit process controlled by the presence of a guest were carried out on the cuprous complex of **3**. The cuprous complex was prepared *in situ* by mixing equimolar amounts of **3** and $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$ ²² in acetone-*d*₆, and characterized by ¹H NMR spectroscopy (Scheme 3).



Scheme 3: Synthesis of $[\text{Cu}^{\text{I}}_3(\text{CH}_3\text{CN})]\text{Y}$ (with $\text{Y} = \text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$ or PF_6) and observed host-guest chemistry.

At 300 K, the ¹H NMR spectrum of $[\text{Cu}^{\text{I}}_3(\text{CH}_3\text{CN})]\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$ showed broad resonances and no signal in the up-field region could be detected (Figure S6). This is very different from the behavior of the cuprous complex of **1** for which the presence of sub-stoichiometric traces of acetonitrile in the medium led to the emergence of a sharp peak at ca. −1 ppm corresponding to the quantitative inclusion of MeCN.^{15b} In the case of **3**, the singlet relative to the presence of 4 equivalents of CH_3CN is slightly broad and up-field shifted ($\Delta\delta = -0.14$ ppm). This last observation suggests a fast “in-out” exchange for the nitrilo-guest on the spectroscopic timescale.

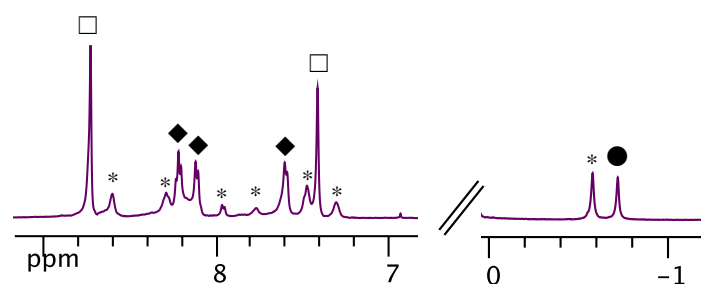


Figure 4: Aromatic and up-field region for the ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6 , 240 K) spectrum of $[\text{Cu}^{\text{I}}_3(\text{CH}_3\text{CN})]\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$. $\square = \text{H}_{\text{Ar}}$, $\blacklozenge = \text{H}_{\text{Py}}$, $\bullet = \text{CH}_3\text{CN}_{\text{in}}$, $*$ = less symmetrical conformation.

The ^1H NMR spectrum was completely different at low temperature, presenting sharper resonances (Figure 4). A careful analysis (see the SI) in the region of the aromatic protons evidenced the presence of the exact same three conformers as in the case of $[\mathbf{3} \cdot \text{H}^+, \text{NO}_3^-]$. In the case of the cuprous complex however, the ratio between the partial cone, cone and 1,3-alternate conformations at 260 K was 47 % / 41 % / 12 %, respectively. Two singlets at around $\delta = -0.6$ ppm attested to the inclusion of MeCN in the calixarene cavities that is in a slow exchange regime, which was confirmed by saturation transfer experiments (Figure S8). These peaks globally integrated for ca. 60% and 40% of one guest equivalent, very probably due to signal overlapping for the major and minor conformers.

The fact that the in/out exchange of the guest MeCN is fast at RT stands in contrast with the *hexa*-*t*Bu derivative $[\text{Cu}^{\text{I}}_1(\text{CH}_3\text{CN})]\text{PF}_6$ for which the process is slow. Since the mechanism of exchange is dissociative,¹⁶ it means that the guest is not as strongly bound to the metal center in the case of **3**. The reduced affinity of $[\text{Cu}^{\text{I}}_3]\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$ for CH_3CN is due to three effects: i) the absence of the *t*Bu groups working as a gate,¹⁶ ii) the greater conformational freedom of the host and iii) weaker CH- π interactions between the acetonitrile and the aromatic rings of the calix[6]arene core due to the nitro substituents.

We then tested the coordination of a larger guest molecule and analyzed the consequences of its recognition on the distribution of the conformers. When 15 equivalents of benzonitrile were added to the *in situ* prepared solution of $[\text{Cu}^{\text{I}}_3(\text{CH}_3\text{CN})]\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$, spectral changes revealed the substitution of MeCN for PhCN in the calixarene cavity (Figure 5).

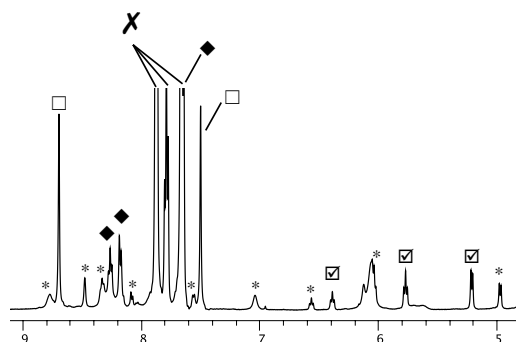


Figure 5: Aromatic region of the ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6 , 240 K) spectrum of $[\text{Cu}^{\text{I}}_3(\text{PhCN})]\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$. $\square = \text{H}_{\text{Ar}}$, $\blacklozenge = \text{H}_{\text{Py}}$, $\times = \text{PhCN}_{\text{out}}$, $\boxtimes = \text{PhCN}_{\text{in}}$, $*$ = less symmetrical conformation.

Indeed, the two singlets at -0.58 ppm and -0.72 ppm disappeared, attesting to the absence of $\text{CH}_3\text{CN}_{\text{in}}$, i.e. its replacement by another guest molecule. In the region between 4.8 and 6.6 ppm, two sets of signals appeared, each of them attributed to a PhCN molecule. Both are up-field shifted compared to free PhCN (major conformation: $\Delta\delta_{\text{Ho}} = -2.66$ ppm, $\Delta\delta_{\text{Hm}} = -1.89$ ppm, $\Delta\delta_{\text{Hp}} = -1.40$ ppm; minor conformation: $\Delta\delta_{\text{Ho}} = -2.90$ ppm, $\Delta\delta_{\text{Hm}} = -1.63$ ppm, $\Delta\delta_{\text{Hp}} = -1.23$ ppm), which indicates that they stand for PhCN sitting in the hart of the calixarene cavity. From this experiment, the equilibrium constant for the displacement of CH_3CN by PhCN at 240 K can be estimated to be higher than 6 . Once again, this behavior is markedly different from the parent cuprous complex based on **1**. Indeed, the stability of $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{1}(\text{CH}_3\text{CN})]\text{PF}_6$ is so high that a large excess of PhCN (> 30 equiv.) cannot displace an acetonitrile guest stoichiometrically bound. The *t*Bu-decorated macrocycle defines a cavity that perfectly fits to the size of MeCN, and which is apparently too rigid to undergo the distortion necessary to stabilize PhCN in its hart.¹⁶ The analysis of the more intense signals for the host and encapsulated guest indicate that the ligand adopts two different conformations: the major one (in a 63% ratio) is C_{3v} symmetrical while the minor one (37%) has a lower degree of symmetry. This last observation highlights the flexibility of the *hexa*-nitrated host, which can adjust its conformation depending on the structure/size of the encapsulated guest.

Reactivity towards CO and O₂. We have previously demonstrated that the cuprous complex of ligand **1** was able to activate dioxygen and promote the insertion of one oxygen atom into one methylene linker between the calix core and the TMPA cap.^{10b} This reaction selectively led to the formation of one ester moiety, resulting from a 4-electron redox process. This reactivity was observed only in the solid state and in the strict absence of a guest ligand in the cavity. In solution, the affinity of the Cu^{I} for O_2 is too weak and the oxidative process was not observed. As the substitution pattern at the large rim of the complex can modify the affinity of the cuprous center for exogenous molecules, we first examined the interaction of the complex with carbon monoxide, a redox inactive “mimic” of O_2 . When CO was bubbled into a solution of $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{3}(\text{CH}_3\text{CN})]\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$ in acetone- d_6 , no change in the ^1H NMR spectrum was observed. Like for the cuprous complex of **1**, the presence of acetonitrile inhibits the formation of a Cu^{I} -CO bond. The acetonitrile-free complex was thus prepared by evaporation of a solution containing $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{3}(\text{CH}_3\text{CN})](\text{PF}_6)$. When CO was bubbled into a solution of $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{3}]\text{PF}_6$ dissolved in acetone- d_6 , the ^1H NMR spectrum changed from a broad signature to a C_{3v} symmetrical pattern (Figure S9) and an intense IR stretching band at 2111 cm^{-1} was observed (Figure S10). These observations prove the interaction of carbon monoxide with the metal center. The CO stretching band for $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{3}(\text{CO})]\text{PF}_6$ is relatively high compared to the one observed for $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{1}(\text{CO})](\text{CF}_3\text{SO}_3)$ ($\Delta\nu = +8\text{ cm}^{-1}$). Such a shift may be ascribable to a different micro-environment around the CO ligand, as has been observed with other calixarene-based $\text{Cu}^{\text{I}}\text{CO}$ complexes mimicking copper enzyme active sites.²³ Surprisingly, and in strong contrast with **1**^{15b} and similar systems having six *t*Bu moiety on the large rim,^{23,24} the CO adduct of $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{3}]\text{PF}_6$ does not seem to have a dynamic behavior in solution at room temperature deriving from the self-inclusion of a *t*Bu moiety in the cavity: as attested by NMR and IR spectroscopies – a single stretching resonance for CO – only the cone conformation in detected in solution.

We then tested the reactivity of the cuprous complex towards dioxygen. The ESI-MS of freshly prepared “empty cavity complex”, $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{3}]\text{PF}_6$, displayed a single signal at $m/z = +1337.4$ corresponding to the molecular fragment $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{3}]^+$. After standing in

air for two weeks, an acetone solution of $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{3}]\text{PF}_6$ exhibited only one new peak at $m/z = +1356.2$, attributed to the molecular fragment $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{3}(\text{F})]^+$ (Figure S12).²⁵ UV-Vis measurements further confirmed the formation of $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{3}(\text{F})]^+$ as a side product of $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{3}]\text{PF}_6$ degradation. Indeed, UV-vis spectra of $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{3}]\text{PF}_6$ in acetone and air-exposed for two weeks was similar to the signature obtained for the fluoride-copper(II) complex generated by addition of Bu_4NF to a solution of $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{3}](\text{ClO}_4)_2$ in acetone (Figures S6 and S14). As in the case of $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{1}]^+$, no oxidation of the ligand occurred in solution. Nevertheless, when complex $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{3}]\text{PF}_6$ was allowed to stand in the solid state in air for three weeks, two new peaks appeared in the ES-MS spectra (Figure S13). The first one was observed at $m/z = +1356.3$ and corresponds to the oxidation of the copper center and abstraction of fluoride to give $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{3}(\text{F})]^+$, as observed in solution. The second peak was found at $m/z = +1351.2$ (+14 from the peak of the starting complex) that, accordingly with our previous studies, corresponds to the oxygenation of a methylene linker the ligand into a carbonyl moiety mediated by the metal center in the presence of dioxygen. Indeed, a band at 1752.5 cm^{-1} characteristic of an ester function appeared in the IR spectrum. As in the case of $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{1}]^+$, no product corresponding to the oxidation of a second methylene group (+28) was observed. These two results allow us to conclude that the reactivity of this copper complex is similar to the one previously reported with the mediated 4-electron oxidation of a methylene group by O_2 .

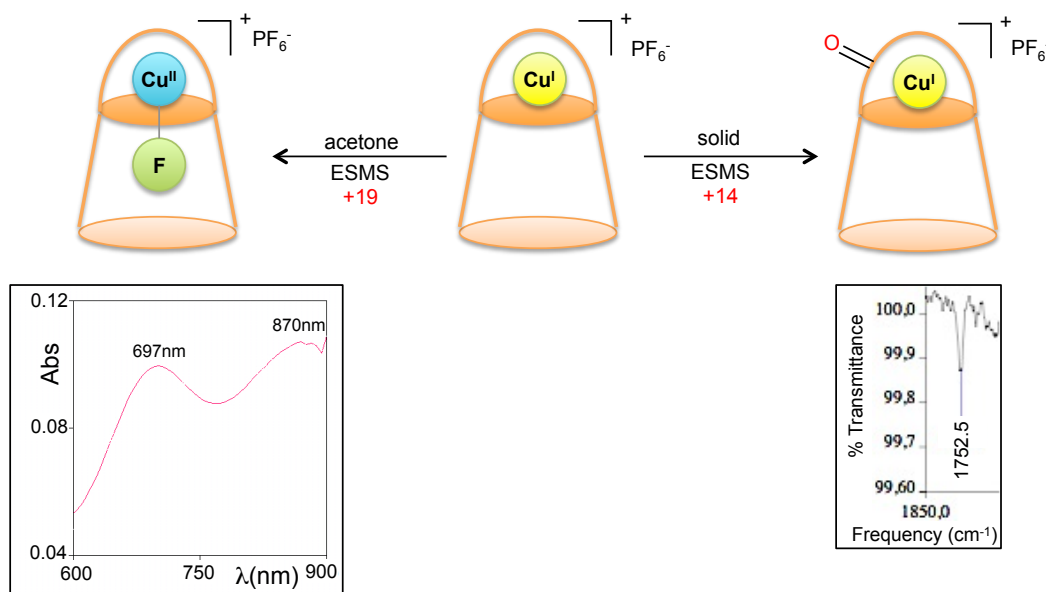


Figure 6: Reactivity of $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{3}]\text{PF}_6$ in acetone and in the solid state, when exposed to air.

Conclusion

We have here reported a synthetic procedure that allows, for the first time, the *per*-nitration of the calix[6]arene large rim of a poly-aza ligand. The replacement of all six *t*Bu substituents of calix[6]azacryptand **1** for NO_2 groups was cleanly achieved by strengthening the acidic conditions of the reaction of nitration and the corresponding *hexa*-nitrated derivative **3** was isolated as a pure compound in a good yield. This stands in strong contrast with all other calix-aza ligands previously studied, which underwent either only *tri*-nitration or degradation of the aza core at the small rim under the same experimental conditions. Such a different behavior may be ascribed to the particular rigidity and geometry of the TMPA-capped calixarene cores:

the simultaneous protonation of the pyridine units facing each other is disfavored by the geometrical constraints at the small rim, and the related deactivation process towards nitration not as effective as for the more flexible aza-ligands.

The structural changes at the large rim – six small, electron-withdrawing NO₂ groups in **3** instead of six bulky, electron-donating *t*Bu groups in **1** – do not affect the coordination properties of the azacryptand towards Cu^I. However, it has a major impact on the flexibility of the macrocycle. Indeed, such a modification confers new adaptative properties to the cavity that can undergo important geometrical changes depending on the size/shape of the recognized guest. In-depth solution NMR analyses revealed that, depending on the conditions, the calixarene core can adopt various conformations, one of which was characterized by XRD. They also allowed identifying and quantifying unambiguously the nature of the alternate conformers present in solution.

In the case of the monoprotonated ligand and the cuprous complex, an “induced fit” process has been characterized. Such flexibility is characterized by the upside-down flipping of one or two anisole moieties. This strongly differs from the usual induced-fit process observed in calixarene receptors that we have previously studied. In the “classical” cases, the cavity undergoes breathing of its macrocycle, expanding or shrinking the size of its cone as a function of the guest. With very small guests such as CO, partial inclusion of one *t*Bu substituent present on the aromatic units was observed, in order to “fill” the cavity. With ligand **3**, the adaptative process is completely different, possibly because the rigid TMPA cap prevents the “breathing” phenomena. The only way to change the cavity size and shape is to pivot the anisole units, which is possible thanks to the smallness of their substituents. It is interesting to note that such a conformation change results in a large mechanical motion induced by a relatively small stress (guest exchange with acetone, CO, MeCN, PhCN). We are now currently exploring the consequences induced by the replacements of the three methyl groups of the anisole moieties for either smaller (H) or bulkier substituents on the conformational behavior of the TMPA-based family of ligands.

Finally, it is worth noting that the large rim homosubstitution of compound **1** also opens the route for the introduction six new functional groups at the small rim, and, as a consequence, new perspectives to use this system for new applications. We are currently exploring the electrografting of the calix[6]TMPA moiety onto electrodes.²⁶

Experimental part

General experimental methods. CH₂Cl₂ was dried over CaH₂ and distilled under argon atmosphere; THF was dried over Na/benzophenone and distilled under argon atmosphere. Other solvents and chemicals were of reagent grade and were used without further purification. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker ARX (250 MHz) spectrometer or an Avance 500 spectrometer (500 MHz). Chemical shifts are expressed in ppm. MS (ESI) analyses were obtained with a ThermoFinnigan LCQ Advantage spectrometer using methanol as solvent. HRMS were performed at the “Institut de Chimie des Substances Naturelles”, Gif-sur-Yvette, France. IR spectra were obtained with a Perkin-Elmer Spectrum on FTIR spectrometer equipped with a MIRacle™ single reflection horizontal ATR unit (germanium crystal). XRD diffraction data were recorded at the European Synchrotron Facility (ESRF, Grenoble), beam line BM30A (FIP). The wavelength was set to 0.865 Å and the detector was an ADSC Quantum 315r. The temperature of the crystal was maintained at 100 K during data collection.

Synthesis of $[3\cdot\text{H}^+, \text{NO}_3^-]$. X₆TPMA **1** (120 mg, $8.9 \cdot 10^{-2}$ mmol) was reacted in distilled CH₂Cl₂ (12 mL) with an HNO₃/AcOH mixture (8.0 mL, 1:1, v/v). The reaction was monitored by ESI-MS (MeOH). Once the reaction appeared complete (ca. 20h) the system was diluted with 20 mL of CH₂Cl₂ and the white solid (72 mg) as collected by filtration and washed with dichloromethane.

Yield: 60%. **mp:** > 260°C. **IR (solid):** ν = 2958, 1605, 1582, 1522, 1461, 1346, 1264, 1218, 1096 cm⁻¹. **HRMS:** calc. for C₆₆H₅₅N₁₀O₁₈ [**HX₆TPMA(NO₂)₆**]⁺ 1275.3696; found 1275.3685. **¹H NMR** (250 MHz, dms_o-d₆, 360 K): δ = 8.18 (s, 6H, H_{Ar}), 8.12 (t, 3H, H_{Py}), 7.95 (d, 3H, H_{Py}), 7.92 (s, 6H, H_{Ar}), 7.58 (d, 3H, H_{Py}), 4.80 (s, 6H, PyCH₂O), 4.57 (s, 6H, PyCH₂N), 4.23 (d, 6H, ArCH₂ax, J = 15 Hz), 3.98 (d, 6H, ArCH₂eq, J = 15 Hz), 3.36 (s, 9H, OCH₃). **¹³C NMR** (62.5 MHz, dms_o-d₆, 300 K): δ = 162.35, 158.58, 156.76, 149.37, 143.80, 143.39, 139.60, 134.18, 134.07, 127.24, 124.18, 123.40, 120.16, 74.41, 61.32, 56.54, 29.87 ppm.

Synthesis of **3.** **3** is prepared by reacting $[3\cdot\text{H}^+, \text{NO}_3^-]$ with an excess of K₂CO₃ in acetonitrile. After stirring the solution overnight, the excess of K₂CO₃ is removed by filtration and washed with acetonitrile. The organic phase is evaporated to quantitatively afford **3** as a yellow solid.

¹H NMR (250 MHz, dms_o-d₆, 300 K): δ = 7.97 (s, 6H, H_{Ar}), 7.82 (s, 6H, H_{Ar}), 7.72 (t, 3H, H_{Py}), 7.35 (m, 6H, H_{Py}), 5.09 (s, 6H, PyCH₂O), 4.39 (d, 6H, ArCH₂ax, J = 15 Hz), 3.93 (m, 6H, ArCH₂eq + PyCH₂N), 3.05 (s, 9H, OCH₃).

References

- ¹ J. A. Yankeelov, D. E. Koshland *J. of Biol. Chem.* **1965**, *204*, *4*, 1593-1602.
- ² J. M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, 1995, VCH: Weinheim.
- ³ (a) C. D. Gutsche, in *Calixarenes An introduction*, Monographs in: Supramolecular Chemistry, (Ed: J. F. Stoddart, The Royal Society of Chemistry, Cambridge), 2nd edn, 2008; (b) C. D. Gutsche, in *Calixarenes Revisited*, Monographs in: Supramolecular Chemistry, (Ed: J. F. Stoddart, The Royal Society of Chemistry, Cambridge), 1998.
- ⁴ J. Szejtli *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743-1753.
- ⁵ P. Timmerman, W. Verboom, D. N. Reinhoudt *Tetrahedron* **1996**, *8*, 2663-2704.
- ⁶ M. Ménand, A. Leroy, J. Marrot, M. Luhmer, I. Jabin *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5509-5512
- ⁷ Y. Chen, Y. Chen *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9079 – 9082.
- ⁸ K.-C. Chung, K.-S. Song, K. N. Kim, J. Cho, S.-K. Chang, S. Ahn *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 1871 – 1873.
- ⁹ X. Zeng, D. Coquière, A. Alenda, E. Garrier, T. Prangé, Y. Li, O. Reinaud, I. Jabin, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6393 – 6402.
- ¹⁰ P. Neri, M. Foti, G. Ferguson, J. F. Gallagher, B. Kaitner, M. Pons, M. A. Molins, L. Giunta, S. Pappalardo *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7814 – 7821.
- ¹¹ A. J. Petrella, N. K. Roberts, D. C. Craig, C. L. Raston, R. N. Lamb *Chem. Commun.* **2003**, 1014 – 1015.
- ¹² D. Coquière, S. Le Gac, U. Dabrost, O. Sénèque, I. Jabin, O. Reinaud *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *7*, 2485-2500.
- ¹³ S. Le Gac, M. Luhmer, O. Reinaud, I. Jabin *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3123-3126.
- ¹⁴ U. Darbost, M.-N. Rager, S. Petit, I. Jabin, O. Reinaud *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8517-8525.
- ¹⁵ (a) G. Izzet, X. Zeng, H. Akdas, J. Marrot, O. Reinaud *Chem. Comm.* **2007**, 810-812; (b) G. Thiabaud, G. Guillemot, I. Schmitz-Afonso, B. Colasson, O. Reinaud *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7383-7386.
- ¹⁶ Y. Rondelez, M.-N. Rager, A. Duprat, O. Reinaud *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (7), 1334-1340
- ¹⁷ D. Coquière, J. Marrot, O. Reinaud *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3930-3934.
- ¹⁸ M. Lejeune, J.-F. Picron, A. Mattiuzzi, A. Lascaux, S. De Cesco, A. Brugnara, G. Thiabaud, U. Darbost, B. Colasson, O. Reinaud, I. Jabin *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3838-3845
- ¹⁹ J. R. Deschamps, D. A. Parrish, R. J. Butcher *NRL Review*, **2008**, 71-77.
- ²⁰ The nature of the counter-anion as no significant influence on the ¹H NMR spectrum.
- ²¹ Under these acidic conditions, the TMPA cap is monoprotonated. See ref 10a.
- ²² For the synthesis of $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$ see: H.C. Liang, E. Kim, C. D. Incarvito, A. L. Rheingold, K. D. Karlin *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 2209-2212.
- ²³ Y. Rondelez, O. Sénèque, M.-N. Rager, A. Duprat, O. Reinaud, *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 4218-4226.
- ²⁴ G. Izzet, M.-N. Rager, O. Reinaud, *Dalton Trans.* **2007**, 771-780.
- ²⁵ The presence of fluoride is probably due to the anion decomposition
- ²⁶ A. Mattiuzzi, I. Jabin, C. Mangeney, C. Roux, O. Reinaud, L. Santos, J.-F. Bergamini, P. Hapiot, C. Lagrost *Nat. Comm.* **2012** ; DOI : 10.1038/ncomms2121.

Une stratégie qui permet une homofonctionnalisation du grand col de **X₆TPMA** a été mise au point. Le premier ligand de la série des « hexa-substitués », **HX₆TPMA(NO₂)₆(NO₃)**, possède une plus grande flexibilité (traduite par une grande liberté conformationnelle) par rapport au composé de départ **X₆TPMA**. La conformation cône est en équilibre avec des conformations ayant des géométries « cône partiel », par changement de la conformation relative d'une ou deux unités anisole.

Le complexe cuivreux pour ce ligand, par encapsulation d'un nitrile, exhibe un processus d'« *Induced-fit* » caractérisé pour la première fois pour **X₆TPMA** : la cavité adapte sa géométrie à la taille et la forme de l'invité inclus en retournant les unités méthoxy.

La réactivité du centre métallique ne semble pas être affectée par ce type de fonctionnalisation [1] : à l'état solide le complexe de Cu^I active O₂ pour effectuer une mono-oxydation du ligand à quatre électrons (oxydation d'une unité CH₂, voir chapitre introductif), alors qu'en solution le complexe cuivreux est stabilisé (en excluant la formation du complexe Cu^{II}-F) et n'est pas réactif vis-à-vis de l'oxygène.

3.1.3 Réduction du dérivé hexanitré : **HX₆TPMA(NH₂)₆(PF₆)**

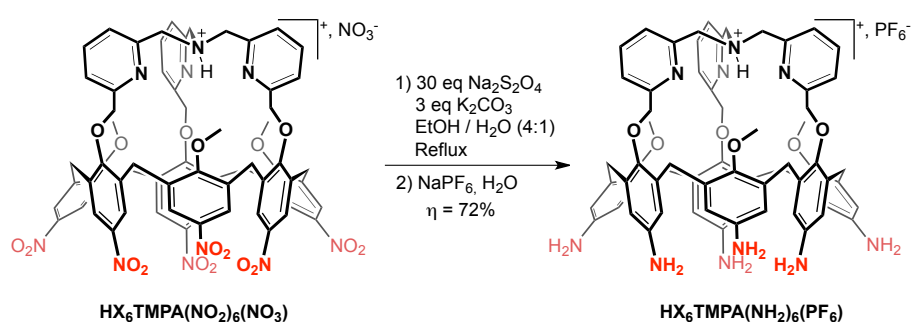


SCHÉMA 3.2 – Hexa-réduction de **HX₆TPMA(NO₂)₆(NO₃)**.

Comme dans le cas du dérivé trisnitré **X₆TPMA(NO₂)₃**, une réduction des groupements nitro de **HX₆TPMA(NO₂)₆(NO₃)** (schéma 3.2) par le dithionite de sodium (Na₂S₂O₄) dans un mélange éthanol/eau (4:1) à reflux a été effectuée. L'ajout d'une solution aqueuse de NaPF₆ en fin de réaction permet d'isoler, par précipitation et filtration, **HX₆TPMA(NH₂)₆(PF₆)** avec un rendement de 72 %.

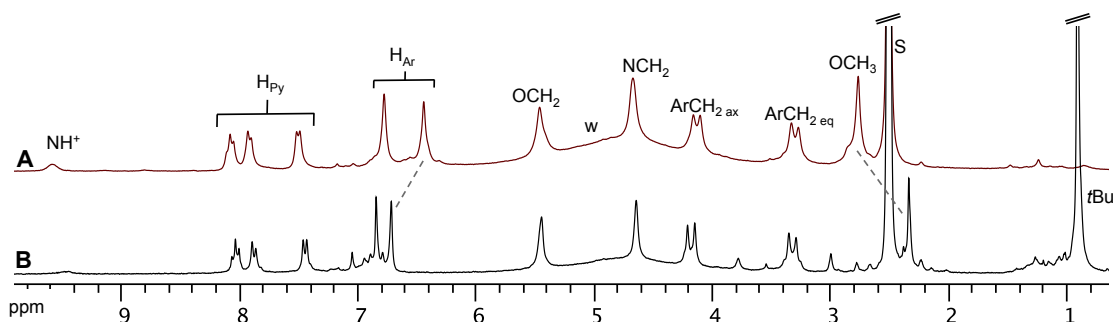


FIGURE 3.2 – RMN ¹H (250 MHz, dmsO-*d*₆) :
A) **HX₆TPMA(NH₂)₆(PF₆)** (300 K) ;
B) **HX₆TPMA(NH₂)₃(PF₆)** (350 K).

La caractérisation par RMN ^1H de ce produit, en comparaison avec $\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{NH}_2)_3(\text{PF}_6)$, est montrée en figure 3.2. Les spectres RMN **A** et **B** possèdent un profil très proche. Cependant, l'absence d'un singulet à $\delta \approx 1$ ppm intégrant pour 27 protons ($\text{H}_{t\text{Bu}}$) dans le spectre **A** témoigne de la nature hexasubstituée de $\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6)$. Le blindage du singulet relatif aux protons H_{Ar} des unités liées au chapeau TPMA ($\Delta\delta_{\text{H}_{\text{Ar}}} = -0,28$ ppm) traduit l'effet électro-donneur des groupements NH_2 qui, dans le cas de $\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{NH}_2)_3(\text{PF}_6)$, sont substitués par des groupements $t\text{Bu}$. Un déblindage pour le singulet relatif aux protons OCH_3 ($\Delta\delta_{\text{OCH}_3} = +0,44$ ppm) est observé : cela indique un pivotement des unités anisoles qui provoque l'éloignement des groupements méthoxy de la cavité.¹

L'ajout d'un excès d'acide (2 μL DCl 7,8 M dans D_2O , ≈ 100 équivalents) à une solution de $\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6)$ dans le $\text{dmsO-}d_6$ entraîne la formation d'une nouvelle espèce, comme montré dans le spectre **B** de la figure 3.3. Par rapport au spectre **A** de départ, un déplacement important au niveau des protons H_{Ar} ($\Delta\delta_{\text{H}_{\text{Ar}1}} = +0,33$ ppm ; $\Delta\delta_{\text{H}_{\text{Ar}2}} = +0,66$ ppm) est observé, alors que les déplacements chimiques pour les autres protons sont très peu affectés. De telles observations suggèrent que la présence d'un large excès d'acide dans le $\text{dmsO-}d_6$ conduit à la protonation des groupements anilino sans affecter l'état de protonation du chapeau TPMA (les déplacements chimiques des pyridines ne varient pas en présence de 100 équivalents d'acide) : la nouvelle espèce obtenue est $\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{NH}_2)_{6-n}(\text{NH}_3)_n(\text{Cl})_{1+n}$. L'état de protonation exact n'a pas été déterminé.

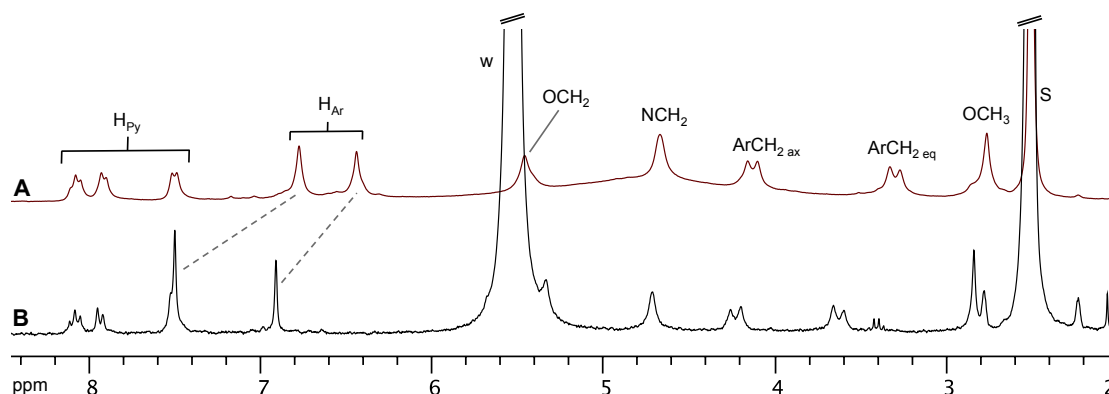


FIGURE 3.3 – RMN ^1H (250 MHz, $\text{dmsO-}d_6$, 300K) :
 A) $\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6)$;
 B) $\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6) + 100$ éq. DCl (7,8 M dans D_2O).

$\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6)$ n'est pas soluble dans D_2O . Cependant, le spectre RMN ^1H enregistré pour une suspension du produit dans D_2O en présence de 100 équivalents de DCl (spectre **B**, figure 3.4) présente une signature spectroscopique qui témoigne de la présence en solution d'une espèce de symétrie C_{3v} en conformation cône, similaire à la signature pour $\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6)$ dans le $\text{dmsO-}d_6$ en présence d'un excès de DCl. $\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6)$, dans sa version polyprotonée, est donc partiellement soluble en milieu aqueux acide (< 1.5 mM).

1. La contribution des effets électroniques au déblindage des protons OCH_3 a été exclue, car un effet similaire est observé pour les couples d'analogues $\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{NO}_2)_6(\text{NO}_3)$ vs. $\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{NO}_2)_3(\text{CF}_3\text{COO})$ ($\Delta\delta_{\text{OCH}_3} = +0,47$ ppm) et $\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{NMe}_3)_6(\text{PF}_6)_7$ vs. $\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{NMe}_3)_3(\text{PF}_6)_4$ ($\Delta\delta_{\text{OCH}_3} = +0,58$ ppm), ayant des propriétés électroniques différentes.

La caractérisation ESI-MS dans le méthanol pour $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6)$ est reportée dans la figure 3.5.

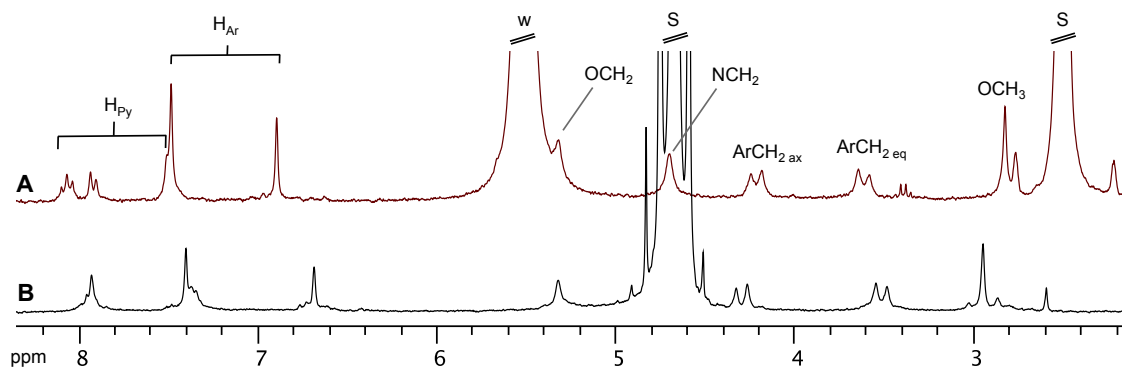


FIGURE 3.4 – RMN ^1H (250 MHz, 300K) ² :
 A) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6)$ + 100 éq. DCl ($\text{dmsO}-d_6$) ;
 B) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6)$ + 100 éq. DCl (D_2O).

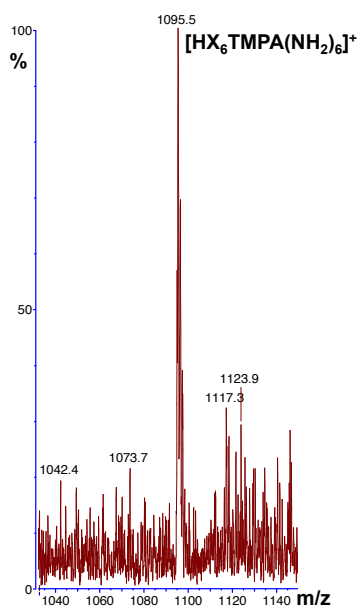


FIGURE 3.5 – Spectre ESI-MS (MeOH, 220 $^\circ\text{C}$, 16 V) de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6)$.

3.1.4 $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6)$: immobilisation sur surface et études des complexes métalliques à base de cuivre.

3.1.4.1 Greffage sur surface de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6)$

La fonctionnalisation de surface par des molécules couvre un vaste champs d'applications dans des domaines aussi divers que la catalyse, l'électronique moléculaire ou organique, l'optique, l'analyse chimique ou biochimique [2, 3, 4]. Elle permet de conférer de nouvelles propriétés aux matériaux

2. Le signal des protons OCH_2 (fixé à 5.32 ppm) a été utilisé comme référence pour les deux spectres.

(résistance à la corrosion, mouillabilité, lubrification...) ou d'y introduire des molécules capables d'exécuter des fonctions (matériaux "intelligents", dispositifs d'affichage...). Plus spécifiquement, la modification de surface d'électrode permet le développement de capteurs performants à l'échelle moléculaire, pourvu que l'on soit capable de contrôler le greffage de ces entités moléculaires sous la forme d'une monocouche.

Une stratégie de fabrication de monocouches très répandue est basée sur l'adsorption spontanée de composés thiols et notamment d'alcanethiols (fonctionnalisés) sur surface métallique (Pt, Au, Ag, Cu) : les SAMs [5]. Cette technique présente l'avantage d'être extrêmement polyvalente, grâce à la possibilité d'introduire une grande variété de groupements fonctionnels en terminaison de la chaîne alcanethiol. Elle présente cependant des inconvénients : notamment, la stabilité thermique et/ou mécanique sur le long terme de l'interface ainsi créée est assez limitée. Pour faire face à ces inconvénients de stabilité, une stratégie alternative basée sur le greffage par réduction de sels d'aryldiazonium sur surface a été développée [6]. Cette méthode permet d'obtenir le greffage de couches organiques stables thermiquement, mécaniquement et chimiquement et ce, sur une grande variété de matériaux conducteurs (carbone, or, platine, fer, etc.), semi-conducteurs (silicium, GaAs...) ou encore isolants. Le greffage par réduction électrochimique des sels d'aryldiazonium s'est récemment imposé comme une méthode particulièrement performante pour la fonctionnalisation de surface d'électrode, très facile et rapide à mettre en œuvre (temps de déposition de l'ordre de 10 s contre 10-18 h pour les SAMs or-thiol). Les sels d'aryldiazonium sont réduits au voisinage de l'électrode produisant des radicaux aryloxy capables de réagir avec la surface d'électrode. Cela permet la création d'une interface extrêmement robuste. Toutefois, l'épaisseur et la régularité de la couche est difficile à contrôler à cause de l'extrême réactivité des radicaux qui peuvent en effet attaquer les groupements aryloxy déjà immobilisés sur la surface, formant ainsi des multicouches peu organisées.

Une stratégie permettant un meilleur contrôle de la structuration de la couche déposée a été récemment décrite [7], mise au point en collaboration avec les équipes du Prof. Jabin (Université Libre de Bruxelles) et du Prof. Hapiot (Université de Rennes 1). Elle s'appuie sur le greffage de calix[4]arènes présentant des fonctions aniline au grand col (schéma 3.3). La décoration de la surface par réduction des sels d'aryldiazonium (générés *in situ*) de ces macrocycles permet un bon contrôle de l'épaisseur et de la régularité de la couche greffée, « mono-couche »³, qui est dense et compacte. Ce contrôle est garanti par la structure du calixarène : les radicaux générés sur une molécule ne peuvent pas réagir avec les groupements aryloxy d'un autre calixarène à cause de l'indisponibilité des sites (qui sont occupés par les ponts méthylène en ortho aux groupements phénol substitués).

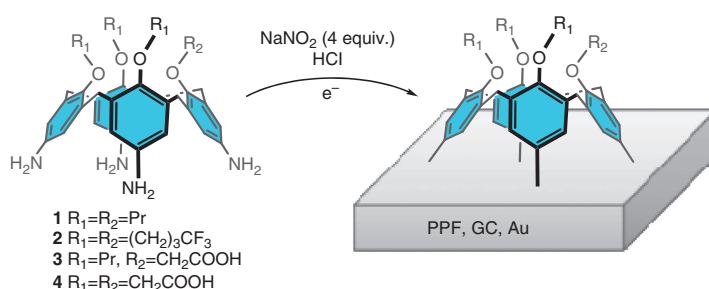


SCHÉMA 3.3 – Processus d'immobilisation des calix[4]arènes sur surface d'or ou carbone vitreux [7].

3. Mono-couche = Couche constituée d'un seul « étage » d'unités calixarène.

La présence de six unités aniline au grand col de **HX₆TPMA(NH₂)₆(PF₆)** (présentée dans la section précédente) fait de cette molécule un bon candidat pour l'électrogreffage sur surface en employant cette dernière méthodologie. Par rapport à l'exemple décrit précédemment avec les calix[4]arènes, **HX₆TPMA(NH₂)₆(PF₆)** présente l'avantage de posséder un site potentiel de coordination (chapeau TPA) qui permet la complexation de cations métalliques à activité redox (tels que Cu^I et Cu^{II}). Ces complexes étant des bons récepteurs pour des molécules neutres ou chargées [8, 9], ils pourraient faire du système **Cu^(I/II)X₆TPMA** « immobilisé » une sonde électrochimique ainsi qu'un « réacteur moléculaire » pour l'oxydation/réduction de substrats accueillis au sein de la cavité à proximité de l'électrode (la présence de la cavité devrait favoriser des processus multi-électroniques vs. mono-électroniques, en empêchant la dispersion des espèces radicalaires réactives formées en dehors de la couche de diffusion de l'électrode lors du premier transfert d'électron ; schéma 3.4).

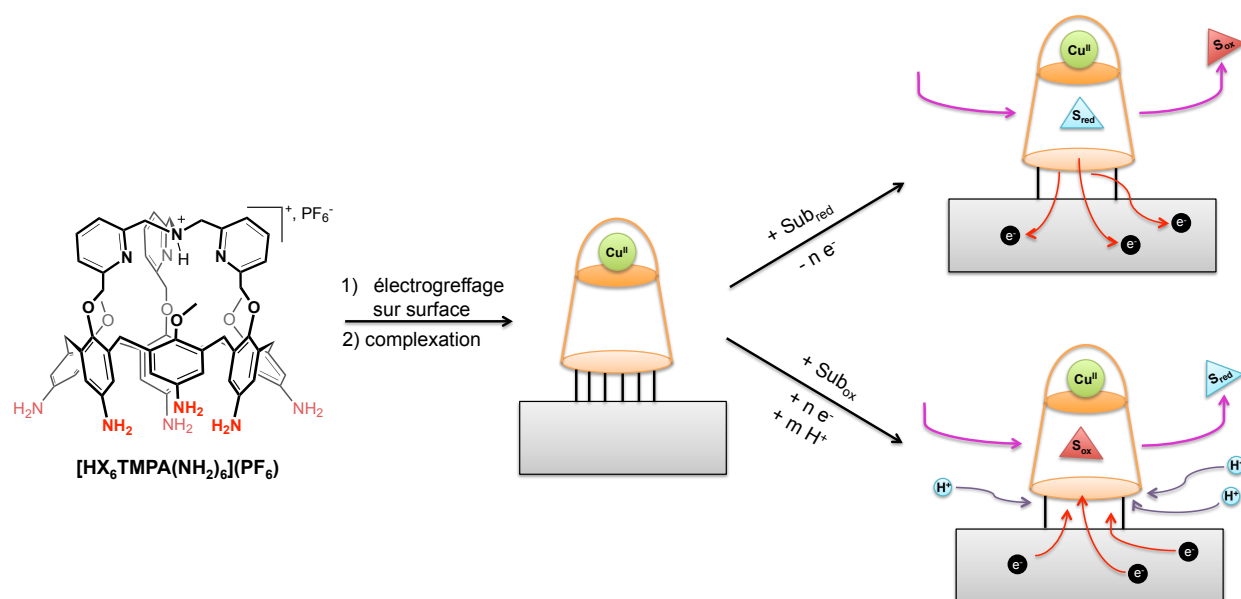
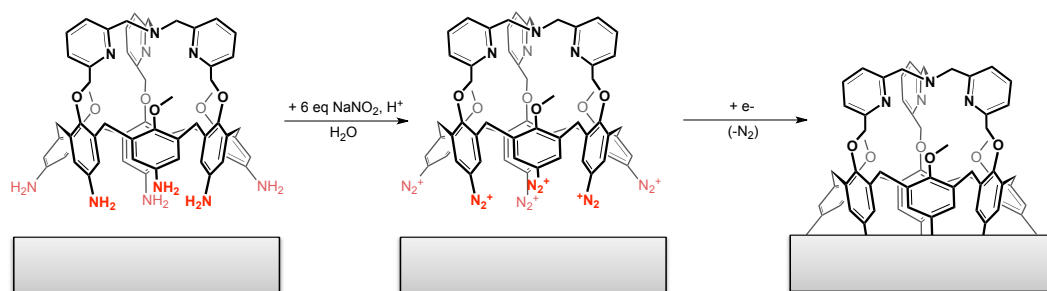


SCHÉMA 3.4 – Processus d'immobilisation de **HX₆TPMA(NH₂)₆(PF₆)** sur surface, métallation et perspective imaginaire en catalyse d'oxydation/réduction pour des petits substrats (CO, N₂, O₂, H⁺, H₂O, etc.).

Les expériences décrites dans cette section ont été réalisées par le Dr. Luis Santos et le Dr. Corinne Lagrost à l'Institut des Sciences Chimiques de Rennes (UMR 6226) et par le Dr. Alice Mattiuzzi au Laboratoire de Chimie Organique de Bruxelles.

Le greffage de **HX₆TPMA(NH₂)₆(PF₆)** sur une surface d'or ou de carbone PPF⁴ a été réalisé par immersion de l'électrode dans une solution aqueuse acide (HCl, 0,5 M) de NaNO₂ (6 mM) en présence de **HX₆TPMA(NH₂)₆(PF₆)** (1 mM) et en appliquant, pendant 5 minutes, un potentiel constant de -0,5 V (vs. ECS). L'électrode est ensuite rincée abondamment avec différents solvants (eau, éthanol, dichlorométhane) et séchée sous un flux d'argon sec. Les conditions ci-décrites permettent de générer *in situ* les sels d'aryl-diazonium au grand col du calix[6]arène qui, réduits au potentiel appliqué, se fixent de façon covalente sur la surface (schéma 3.5) [10].

La présence du calix[6]azacryptand immobilisé sur la surface est mise en évidence par analyse



SCHEMA 3.5 – Greffage de $\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6)$ (1 mM, H_2O) sur surface d'or ou carbone par électroréduction du sel d'aryldiazonium (NaNO_2 6 mM, HCl 0,5 M).

voltampérométrie d'une solution de dopamine : les réponses redox enregistrées pour les électrodes d'or ou carbone « nues » sont complètement inhibées après le greffage de la molécule (figure 3.6). Cela témoigne de la présence d'une couche organique compacte sur la surface car il a été démontré que, dans le cas des électrodes en carbone vitreux, le processus d'oxydation pour la dopamine nécessite l'adsorption de la molécule sur la surface de l'électrode de carbone [11] : l'adsorption, dans ce cas, est empêchée par le recouvrement de la surface avec le calix[6]arène.

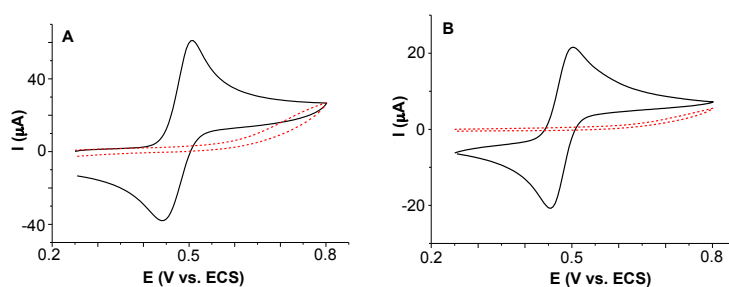


FIGURE 3.6 – Voltampérogrammes de la dopamine (1 mM) en solution aqueuse acide (H_2SO_4 , 0.1 M) sur :

A) électrode de carbone vitreux avant (en noir) et après (en rouge) électrogreffage de $\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6)$;

B) électrode d'or avant (en noir) et après (en rouge) électrogreffage de $\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6)$.

L'analyse de « scratching » par AFM⁵ pour l'électrode de carbone PPF décorée, illustrée en figure 3.7, a permis de mesurer l'épaisseur de cette couche organique, qui vaut $1,5 \pm 0,2$ nm : cette valeur indique l'obtention d'une mono-couche⁶. L'épaisseur d'une telle couche est comparable à celle reporté pour les mono-couches de calix[4]arène ($1,3 \pm 0,1$ nm) [7].

La présence sur l'électrode d'or d'une mono-couche organique d'entités X_6TPMA modifie les propriétés de mouillabilité du système (figure 3.8) : l'angle de contact statique entre la surface et la goutte d'eau passe d'une valeur de 60° , pour la surface « nue », à une valeur de 77° après fonctionnalisation. Cette valeur est similaire à celle reporté pour une surface d'or modifiée avec des calix[4]arènes ayant des groupements propyl au petit col (78°) [7]. Cela atteste de la présence d'un film hydrophobe dû à l'immobilisation du calix[6]arène sur l'électrode.

5. Atomic Force Microscopy

6. Dans la structure obtenues par diffraction des rayons X de $\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{NO}_2)_6(\text{NO}_3)$ la distance mesurée entre l'azote d'un groupement NO_2 et le carbone le plus loin de la pyridine du chapeau (portés par le même aryl du calix[6]arène) vaut $10,8$ Å.

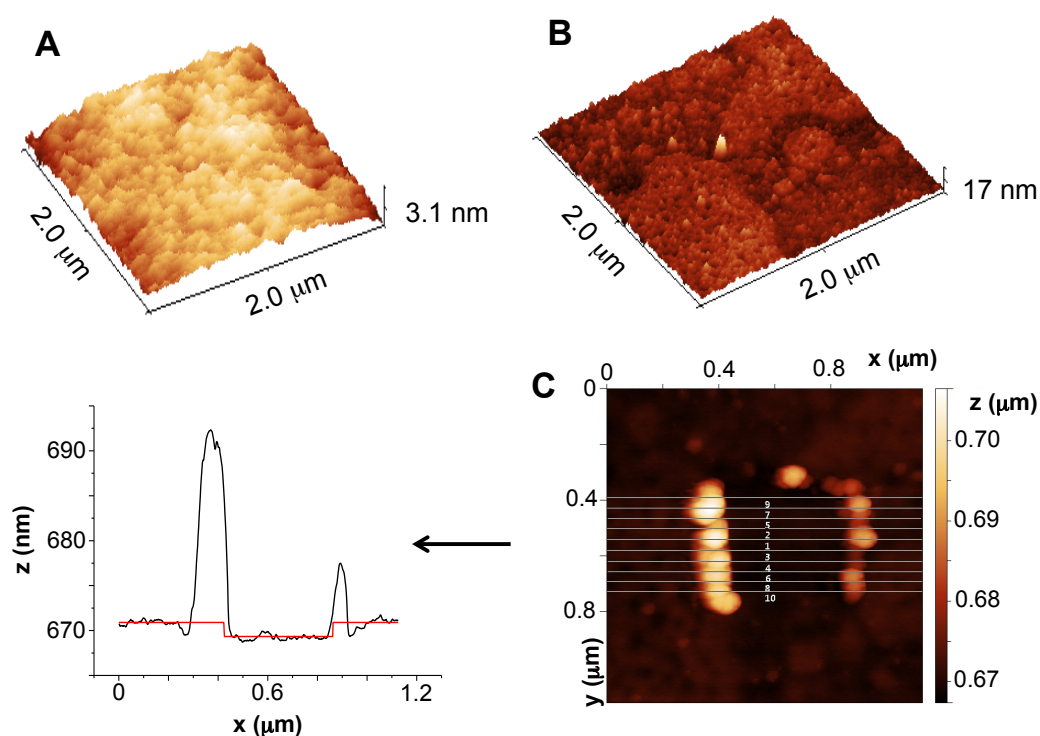


FIGURE 3.7 – Caractérisation AFM pour $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6)$ électrogreffé sur carbone PPF :
A) Image AFM de la surface avant électrogreffage ($2,0 \times 2,0 \mu\text{m}$) ;
B) Image AFM de la surface après électrogreffage ($2,0 \times 2,0 \mu\text{m}$) ;
C) « Scratching » de la surface après électrogreffage ($1,2 \times 1,2 \mu\text{m}$).

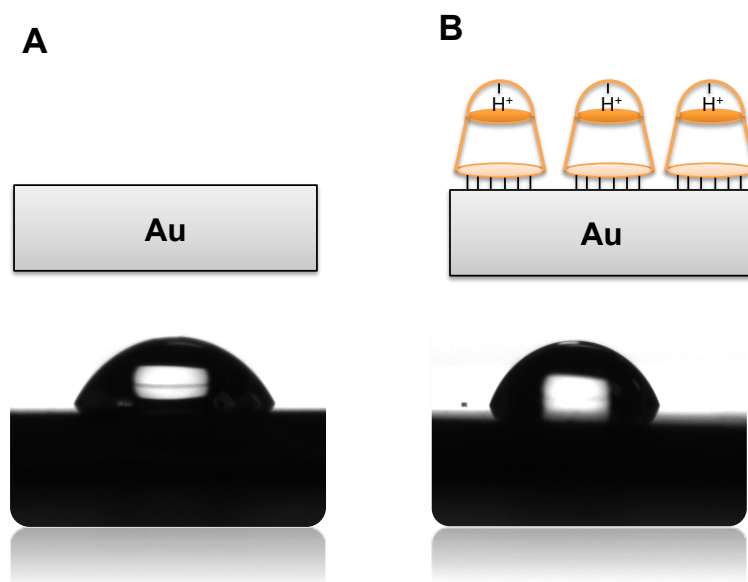


FIGURE 3.8 – Mesure de l'angle de contact statique avec une goutte d'eau ultrapure ($2 \mu\text{L}$) :
A) mouillabilité de la surface avant fonctionnalisation ;
B) mouillabilité de la surface fonctionnalisée.

L'ensemble des informations obtenues par voltampérométrie, AFM et mesure de mouillabilité (ainsi que par XPS, voir infra) atteste du greffage de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6)$ sur les surface des électrodes d'or et de carbone PPF, qui se fait en couche mince (épaisseur de la couche 1,5 nm) et compacte (caractère bloquant vis-à-vis de l'oxydation de dopamine)⁷.

Les propriétés de coordination de $\text{X}_6\text{TMPA}_{\text{sur}}$ pour le cuivre ont ensuite été examinées. La surface d'or modifiée est immergée dans une solution aqueuse tamponnée à pH 5,5 de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ (0,5 M) pendant une nuit, puis rincée abondamment avec de l'eau distillée et de l'éthanol. Le pH de 5,5 a été choisi afin d'obtenir de façon prédominante l'espèce $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-H}_2\text{O}$ (coordinée à l'unité TMPA) plutôt que l'espèce $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-OH}$.

Ce traitement entraine la modification du spectre XPS enregistré pour la surface modifiée avant et après métallation, comme illustré en figure 3.9 : les deux composantes à 400,6 eV (azote des pyridines) et 402,5 eV (azote amine tertiaire) sont remplacées par un signal à 399,8 eV. Cette dernière valeur est proche de celle enregistrée pour le complexe $\text{Cu}^{\text{II}}\text{TMPA}(\text{OTf})_2$, qui vaut 399,4 eV. De plus, l'apparition d'un signal relatif au cuivre est observé à 936,0 eV (pour $\text{Cu}^{\text{II}}\text{TMPA}(\text{OTf})_2$ un tel signal est observé à 935,0 eV). Les informations obtenues par spectroscopie XPS suggèrent que l'espèce X_6TMPA greffée sur la surface peut lier un cation cuivrique : l'immobilisation sur électrode n'empêche pas la complexation de Cu^{2+} au chapeau TMPA.

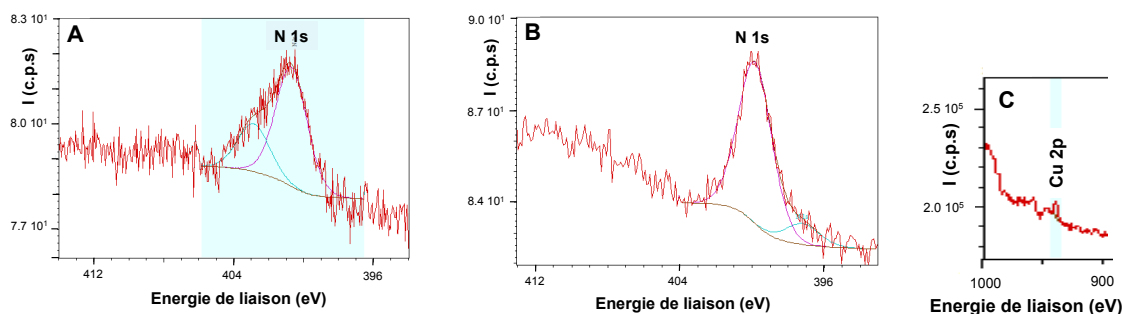


FIGURE 3.9 – Spectre XPS pour :

- A) surface Au fonctionnalisée, avant métallation (région N1s du spectre) ;
- B) surface Au fonctionnalisée, après métallation (région N1s du spectre) ;
- C) surface Au fonctionnalisée, après métallation (région Cu2p_{3/2} du spectre).

3.1.4.2 Premières études électrochimiques sur le système $\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_6\text{TMPA}_{\text{sur}}$

Des études électrochimiques dans l'acétonitrile et dans l'eau tamponnée (pH = 5,5) ont été conduites pour $\text{X}_6\text{TMPA}_{\text{sur}}$ métallé avec Cu^{2+} (figure 3.10). Les données récoltées avec ces expériences ainsi que les données relatives aux systèmes en solution (non-immobilisés) sont résumées dans le tableau 3.1.

7. Pour la suite, $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6)$ immobilisé sur surface sera noté $\text{X}_6\text{TMPA}_{\text{sur}}$

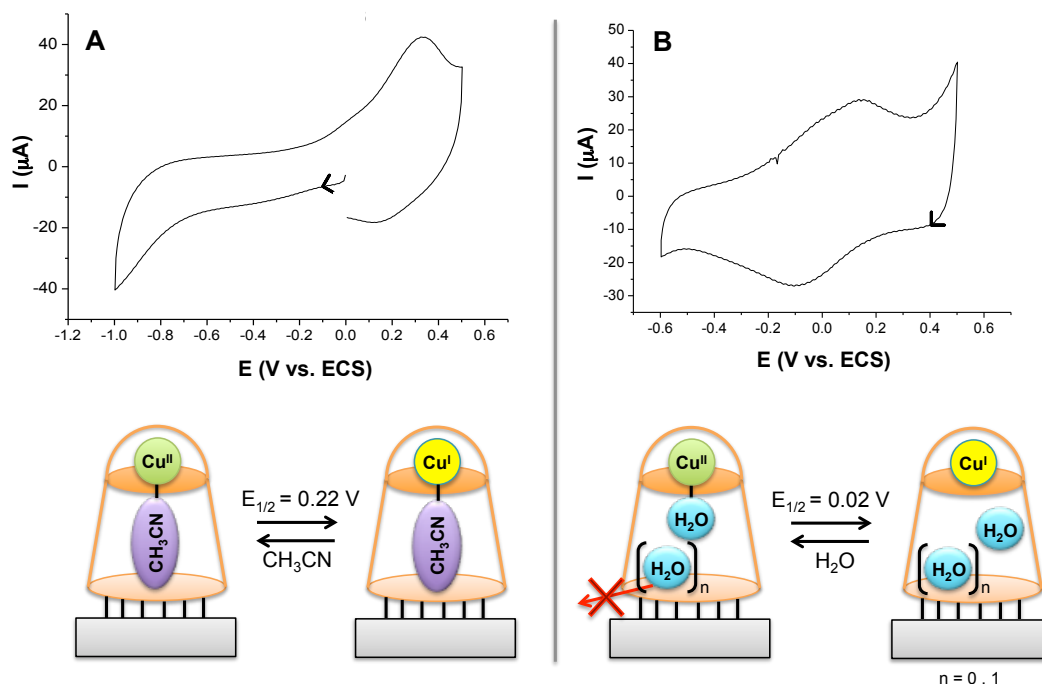


FIGURE 3.10 – Voltampérogrammes (0,2 V/s, vs. ECS) de :
 A) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}_{\text{sur}}$ (CH_3CN , NBu_4PF_6 0,1 M) ;
 B) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}_{\text{sur}}$ (H_2O pH 5,5, tampon MES).

Composé	Solvant	E (V) vs. ECS	ΔE (mV)	Conditions
$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}_{\text{sur}}$	CH_3CN	$E_{1/2} = +0,22$	200	NBu_4PF_6 0,1 M $v = 0,2$ V/s
$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3^{5+}$	H_2O	$E_{1/2} = +0,26$	100	CH_3CN 20 mM, NaNO_3 0,1 M $v = 0,1$ V/s
$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{ClO}_4)_2$	CH_3CN	$E_{1/2} = +0,45$	90	NBu_4PF_6 0,1 M $v = 0,2$ V/s
$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}_{\text{sur}}$	H_2O	$E_{1/2} = +0,02$	220	tampon MES pH 5,5 $v = 0,2$ V/s
$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3^{5+}$	H_2O	$E_{\text{pa}} = +0,64$ $E_{\text{pc}} = +0,08$	480	NaNO_3 0,1, pH 4 $v = 0,2$ V/s
$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{ClO}_4)_2$	CH_2Cl_2 (sec)	$E_{\text{pa}} = +1,15$ $E_{\text{pc}} = +0,05$	1100	NBu_4PF_6 0,1 M $0,02 < v < 1$ V/s
$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{ClO}_4)_2$	CH_2Cl_2 ($\text{H}_2\text{O} = 60$ mM)	$E_{1/2} = +0,53$	110	NBu_4PF_6 0,1 M $v < 0,1$ V/s

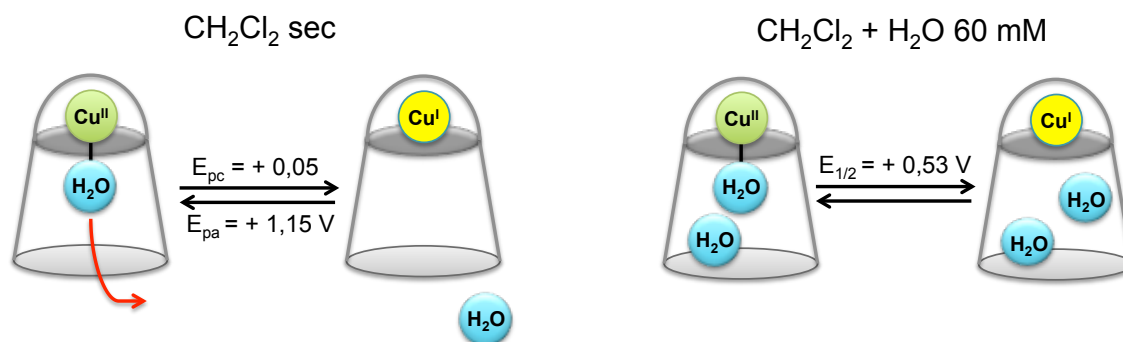
TABLEAU 3.1 – Résumé des potentiels redox observés pour $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})\text{X}_6\text{TMPA}_{\text{sur}}$, $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)(\text{NO}_3)_5$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{ClO}_4)_2$ (L = CH_3CN ou H_2O).

L'analyse par voltampérométrie cyclique de $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}_{\text{sur}}$ dans l'acétonitrile révèle la présence d'un système quasi-réversible à un potentiel de demi-vague $E_{1/2} = + 0,22$ V

(vs. ECS), correspondant vraisemblablement à la réaction $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CH}_3\text{CN})X_6\text{TMPA}_{\text{sur}} + e^- \rightleftharpoons \text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})X_6\text{TMPA}_{\text{sur}}$ (figure 3.10). Pour le système $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CH}_3\text{CN})X_6\text{TMPA}(\text{ClO}_4)_2$ en solution (non immobilisé) dans l'acétonitrile un tel signal est observé à des potentiels plus hauts ($E_{1/2} = +0,45$ V (vs. ECS)) [12], alors que dans le cas de $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CH}_3\text{CN})X_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3^{5+}$ en solution dans l'eau et en présence d'acétonitrile (20 mM), ce potentiel est observé à $E_{1/2} = +0,26$ V (vs. ECS) [9]. Une telle différence ($\Delta E_{1/2} = -230$ mV) entre les systèmes immobilisé et non immobilisé dans l'acétonitrile est probablement liée à l'immobilisation du système à la surface de l'électrode. Le système immobilisé sur surface, en effet, ressent un environnement plus polaire à cause d'une concentration locale en « centres métalliques » (relatifs aux autres systèmes $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CH}_3\text{CN})X_6\text{TMPA}_{\text{sur}}$ proches) et contre-ions plus importante par rapport au système en solution. Cet environnement polaire stabilise l'état Cu^{2+} en facilitant la réaction dans le sens de l'oxydation. Cette hypothèse est renforcée par comparaison avec le signal $E_{1/2}$ très proche observé pour $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CH}_3\text{CN})X_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3^{5+}$ ($\Delta E_{1/2} = -40$ mV) dans l'eau en présence d'acétonitrile 20 mM. Dans ce dernier cas, l'environnement polaire est dû à la présence de trois charges au grand col, de cinq contre-ions pour le composé ainsi qu'au milieu d'analyse (aqueux).

L'analyse par voltampérométrie du système $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})X_6\text{TMPA}_{\text{sur}}$ ⁸ dans une solution aqueuse tamponnée à pH 5,5 (tampon MES) révèle la présence d'un système quasi-réversible situé à $E_{1/2} = +0,02$ V (vs ECS).

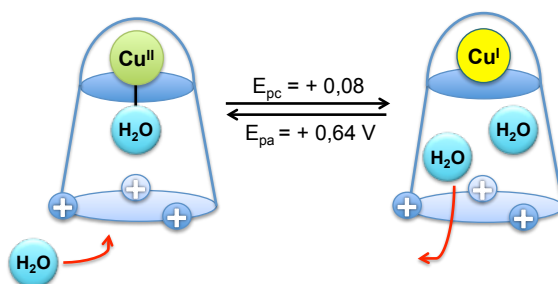
Dans le cas du système $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})X_6\text{TMPA}(\text{ClO}_4)_2$ dans le dichlorométhane sec, l'analyse voltampérométrique a révélé la présence d'un système irréversible avec $E_{\text{pc}} = +1,15$ V et $E_{\text{pa}} = +0,05$ V ($0,02 < v < 1$ V/s), attribué à la réaction $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-monoqua} + e^- \rightleftharpoons \text{Cu}^{\text{I}}\text{-cavité vide}$ [13]. Pour le même composé, dans le dichlorométhane saturé en H_2O , un système réversible à $E_{1/2} = +0,53$ V a été observé. Ce signal a été attribué à la formation d'un complexe bisqua, le potentiel mesuré correspondant à la réaction $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-bisqua} + e^- \rightleftharpoons \text{Cu}^{\text{I}}\text{-bisqua}$ ($v < 0,1$ V/s). Cette expérience avait mis en évidence que la teneur en eau dans le milieu, qui influence la nature du complexe (cavité vide / monoqua / bisqua), joue un rôle cruciale pour le comportement électrochimique du système.



SCHEMA 3.6 – Schématisation de l'influence de la teneur en eau (dans DCM) sur la nature des complexes de cuivre basés sur le composé $X_6\text{TMPA}$.

8. L'espèce aqua $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})X_6\text{TMPA}_{\text{sur}}$ a été obtenue à partir de l'électrode analysée dans l'acétonitrile $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CH}_3\text{CN})X_6\text{TMPA}_{\text{sur}}$. Pour le système non immobilisé il a été démontré que l'acétonitrile (comme cinquième ligand du cuivre) peut être déplacé par l'anion OH^- à pH 9 [13]. Par analogie, pour le système immobilisé, il est proposé que l'immersion de $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CH}_3\text{CN})X_6\text{TMPA}_{\text{sur}}$ dans une solution aqueuse à pH 9 permet d'obtenir le composé $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{OH})X_6\text{TMPA}_{\text{sur}}$. Après rinçage de l'électrode avec de l'eau distillée, l'immersion dans une solution aqueuse acide (pH 5,5) devrait permettre d'obtenir, par protonation de l'anion hydroxo, $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})X_6\text{TMPA}_{\text{sur}}$.

Pour la version hydrosoluble $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3^{5+}$ en milieu aqueux acide (pH 4), l'analyse voltampérométrique cyclique atteste de la présence en solution d'un système irréversible avec $E_{\text{pc}} = +0,08 \text{ V}$ et $E_{\text{pa}} = +0,64 \text{ V}$ ($v = 0,2 \text{ V/s}$). La valeur de E_{pc} observée dans ce cas (+ 0,08 V) est proche du potentiel de réduction observé pour l'espèce Cu^{II} -monoaqua dans DCM ($E_{\text{pc}} = +0,05 \text{ V}$, *vide supra*). Cette comparaison suggère que le potentiel $E_{\text{pc}} = +0,08 \text{ V}$ observé dans l'eau correspond au potentiel de réduction de l'espèce Cu^{II} -monoaqua pour la version hydrosoluble. La valeur de E_{pa} observée pour la version hydrosoluble (+ 0,64 V) est proche du potentiel d'oxydation observé pour l'espèce Cu^{I} -bisaqua dans DCM ($E_{\text{pa}} = +0,59 \text{ V}$, *vide supra*). Cette comparaison suggère que le potentiel $E_{\text{pa}} = +0,64 \text{ V}$ observé dans l'eau correspond au potentiel d'oxydation de l'espèce Cu^{I} -bisaqua pour la version hydrosoluble. L'irréversibilité observée dans l'eau pourrait donc être attribuée au réarrangement du système entre l'espèce oxydée et l'espèce réduite (entrée et sortie de la cavité d'une molécule d'eau).



SCHEMA 3.7 – Schématisation du comportement électrochimique observé dans l'eau pour les complexes de cuivre basés sur le composé $\text{X}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3^{3+}$.

L'ensemble de ces informations suggère que la quasi-réversibilité observée dans l'eau pour le système immobilisé (par rapport au système non immobilisé) est liée au confinement sur surface : l'entrée et la sortie de la cavité des molécules d'eau sont défavorisées et la réaction $\text{Cu}^{\text{II}}-(n+1)\text{aqua} + e^- \rightleftharpoons \text{Cu}^{\text{I}}-(n+1)\text{aqua}$ ($n = 0, 1$) observée est rapide (figure 3.10) par rapport à l'échelle de temps de l'expérience voltampérométrique. Le potentiel E_{pc} mesuré (-0,09 V) est proche des potentiels de réduction observés dans le cas de l'espèce Cu^{II} -monoaqua dans DCM ($E_{\text{pc}} = +0,05 \text{ V}$) ou dans l'eau ($E_{\text{pc}} = +0,08 \text{ V}$). Cela suggère que le potentiel de -0,09 V correspond au potentiel de réduction d'une telle espèce (Cu^{II} -monoaqua) pour le système immobilisé sur surface. Il est donc proposé que le potentiel $E_{1/2} = +0,02 \text{ V}$ corresponde à la réaction $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-monoaqua} + e^- \rightleftharpoons \text{Cu}^{\text{I}}\text{-monoaqua}$ ($n = 0$ pour le schéma reporté dans en figure 3.10). Le potentiel de demi-vague observé est déplacé à des potentiels plus négatifs ($\Delta E_{1/2} = -510 \text{ mV}$) par rapport au système non immobilisés dans le dichlorométhane : cet effet est encore une fois probablement dû à l'environnement polaire fourni par la concentration locale élevée en « centres métalliques » et anions qui stabilise l'état Cu^{2+} (*vide supra*).

Les informations obtenues par XPS et voltampérométrie cyclique attestent de la présence du métal coordonné au chapeau TMPA pour le système greffé sur surface. L'analyse des voltampérogrammes témoigne de la possible interaction du centre métallique coordonné avec des petites molécules exogènes, tels que l'acétonitrile et l'eau. Le voltampérogramme enregistré pour le système dans l'eau indique la réversibilité du processus redox $\text{Cu}^{\text{II}} \rightleftharpoons \text{Cu}^{\text{I}}$: l'éjection d'une molécule d'eau de la cavité pour l'état oxydé est défavorisée à cause de l'immobilisation du calix[6]arène par le grand col. Cela

est en contraste avec ce qui avait été observé pour la version hydrosoluble en solution aqueuse (où l'éjection d'une molécule d'eau est moins défavorisée).

En conclusion, le greffage de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6)$ sur des électrodes d'or ou de carbone a été réalisé. Le système immobilisé peut coordonner le cuivre et les complexes résultants peuvent interagir avec de petites molécules exogènes. Ce système est en cours d'étude grâce aux collaborations avec l'Université de Rennes 1 et l'Université Libre de Bruxelles pour de nouvelles études électrochimiques ainsi que pour évaluer l'impact de l'immobilisation sur surface vis-à-vis de la chimie hôte-invité. Une des perspectives est d'explorer la réactivité de ces systèmes qui pourraient être utilisés pour catalyser des réactions d'oxydation (H_2O , CO , etc.) ou de réduction (O_2 , H^+ , N_2 , etc.) multiélectroniques vis-à-vis de petits substrats exogènes.

3.1.5 Perméthylation des anilines : $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_6(\text{PF}_6)_7$

De façon analogue au dérivé tris fonctionnalisé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6)$ (section 2.1.5), la perméthylation des anilines de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6)$ en sels d'ammonium quaternaires est effectuée dans le dmsO à 30°C, en utilisant MeI comme agent alkylant (schéma 3.8). En fin de réaction (ca. 6 heures), le produit est isolé par précipitation avec une solution aqueuse de NaPF_6 .

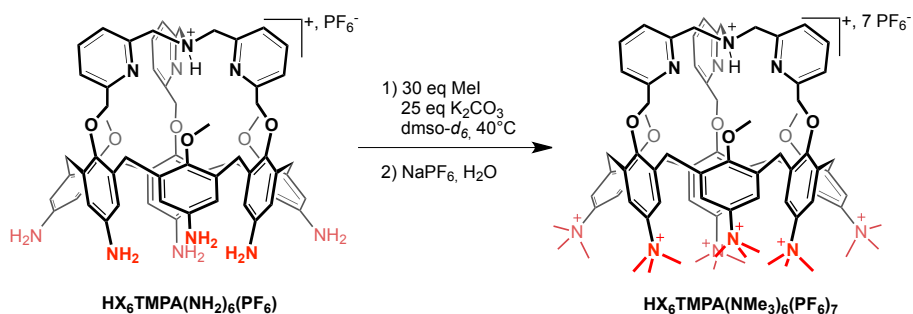


SCHÉMA 3.8 – Hexa-perméthylation de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6)$.

Le spectre RMN ^1H dans le dmsO- d_6 du produit isolé, en comparaison avec le spectre de l'analogue trifonctionnalisé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3(\text{PF}_6)_4$, est reporté dans la figure 3.11. Dans le spectre **A**, par rapport à **B**, on observe :

- l'absence d'un singulet intégrant pour 27 protons à $\delta \approx 1$ ppm (signal relatif aux $t\text{Bu}$) : cela témoigne de la nature hexasubstituée du produit obtenu ;
- le déblindage du signal relatif aux protons H_{Ar} ($\Delta\delta_{\text{H}_{\text{Ar}}} = +0,49$ ppm) des unités aromatiques directement connectées au chapeau TMPA traduit l'effet électro-attracteur des groupements NMe_3^+ qui, dans le cas de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3(\text{PF}_6)_4$, sont « substitués » par des groupements $t\text{Bu}$;
- le déblindage du singulet relatif aux protons OCH_3 ($\Delta\delta_{\text{OCH}_3} = +0,58$ ppm) dû à l'expulsion des méthoxy de la cavité (effets conformationnels mentionnés à page 98) ;
- des signaux plutôt élargis à température ambiante, qui suggèrent des mouvements conformationnels plus lents à l'échelle de temps spectroscopique.

L'introduction des groupements NO_2 au grand col de X_6TMPA permet, après une étape de réduction (sections 2.1.4 et 3.1.3), l'accès facile à des fonctions aniline. Il a été montré, dans les cas des dérivés tri et hexa-fonctionnalisés, que les anilines peuvent être quaternarisées par la réaction de

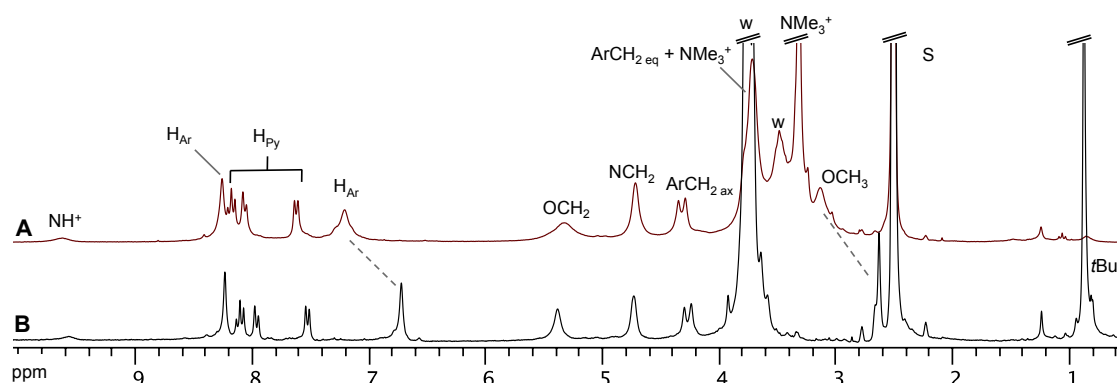


FIGURE 3.11 – Spectres RMN ^1H (250 MHz, $\text{dmsO}-d_6$, 300K) :

- A) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_6(\text{PF}_6)_7$;
 B) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3(\text{PF}_6)_4$.

perméthylation d'Hoffman. Dans le cas du composé trifonctionnalisé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3(\text{Y})_4$ ($\text{Y} = \text{Cl}^-$ ou NO_3^-) l'introduction de ces groupements chargés (ammonium quaternaires) permet une bonne solubilité de la molécule, et des complexes métalliques relatifs, en milieu aqueux. Les études du système hexafonctionnalisé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_6(\text{Y})_6$, obtenu de façon analogue à $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3(\text{Y})_4$, ainsi que de ses complexes mononucléaires à cuivre sont en cours. En particulier, il paraît intéressant d'évaluer l'impact de la présence de six (au lieu de trois) charges positives au grand col sur la chimie hôte-invité des complexes de cuivre, alors qu'aucune influence concernant la réactivité du complexe cuivreux à l'état solide (mono-oxydation du ligand) ni en solution (réduction des nitrites en milieu acide) n'est, en principe, attendue.

3.2 Vers la désymétrisation de $X_6\text{TMPA}$

3.2.1 La réaction de Monoclick

La stratégie de fonctionnalisation des groupes aniline exposée jusqu'à présent était la perméthylation des fonctions NH_2 . Une voie alternative de modification de ces groupements NH_2 développée au sein du laboratoire prévoit une fonctionnalisation constituée de trois étapes synthétiques : les deux premières - une réaction de diazotation des anilines (en présence de NaNO_2 et HCl 10% dans l'eau) suivie d'une substitution nucléophile aromatique par l'anion azoture (avec NaN_3 dans l'eau) - aboutissent à l'introduction des groupements N_3 à la place des groupements NH_2 (schéma 3.9).

L'introduction des groupements azoture constitue l'antichambre pour la dernière étape de cette voie de fonctionnalisation : la réaction de « click-chemistry ». L'emploi de cette réaction constitue un outil très puissant car il permet d'introduire une grande variété de groupements fonctionnels au grand col des calix[6]arènes via un espaceur triazole. En particulier, la réaction de click catalysée au cuivre ou par voie thermique, a été employée sur le système $X_6\text{Im}_3(\text{N}_3)_3$ avec différents buts : introduire des groupements hydrosolubilisants [14], introduire des fonctionnalités coordinantes au grand col [15, 16] ou encore pour désymétriser le système [17, 18]. Les deux premières stratégies, illustrées de façon générale dans le schéma 3.9, sont basées sur une cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée au cuivre : une telle réaction n'implique pas les propriétés réceptrices de la molécule (voir infra).

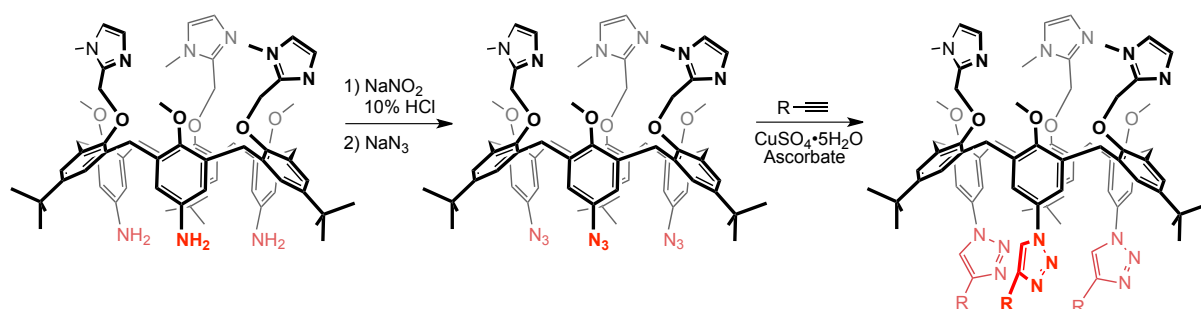


SCHÉMA 3.9 – Formation de $X_6\text{Im}_3(\text{N}_3)_3$ suivie d'une click catalysée au cuivre.

Enfin, la troisième stratégie (désymétrisation $C_{3v} \rightarrow C_s$) associe une cycloaddition par voie thermique aux propriétés hôte-invité du calix[6]arène. Cette réaction, connue au laboratoire sous le nom de « monoclick », permet d'obtenir un calix[6]arène monofonctionnalisé par un et un seul triazole (figure 3.10). Cela est effectué par réaction du complexe $\text{Zn}X_6\text{Im}_3(\text{N}_3)_3^{2+}$ avec un alcyne présentant une fonctionnalité coordinante C pour le métal (en léger excès : 2 éq. si $\text{C} = \text{NH}_2$, 10 éq. si $\text{C} = \text{CN}$ ou OH), dans le toluène à reflux (schéma 3.10). Le succès de cette réaction est lié à la bonne préorganisation des groupements azoture avec l'alcyne coordonné par le cation métallique au sein de la cavité du calix[6]arène : la conformation cône de l'hôte positionne les azotures à proximité de la fonction alcyne dans le complexe d'inclusion (vers l'intérieur de la cavité), en préorganisant le système pour la réaction catalysée par voie thermique. Une deuxième click est inhibée car l'inclusion d'un deuxième substrat (alcyne) est empêchée par la première fonctionnalité greffée qui occupe la cavité [18].

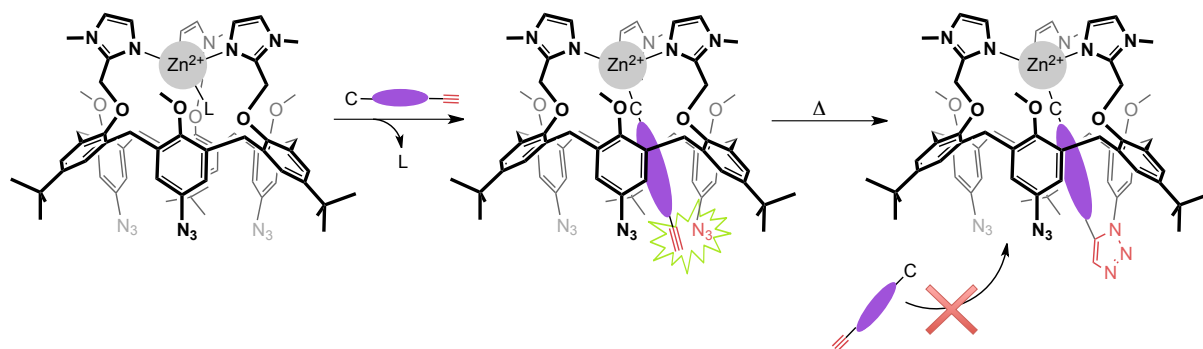


SCHÉMA 3.10 – Réaction de monoclick (cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen) pour $\text{ZnX}_6\text{Im}_3(\text{N}_3)_3^{2+}$ ($\text{C} = \text{NH}_2, \text{OH}, \text{CN}$).

Des études préliminaires sur le complexe $\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_6\text{TMPA}(\text{N}_3)_3(\text{ClO}_4)_2$ ⁹ ont montré l'impossibilité d'appliquer la stratégie de monoclick au cas particulier de ce calix[6]azacryptand. Cela a été expliqué par la rigidité structurale de la molécule qui, dans sa conformation, rejette les unités anisole vers l'extérieur de la cavité à la fois pour les ligands et pour leurs complexes métalliques [8] : les groupes azoture de $\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_6\text{TMPA}(\text{N}_3)_3(\text{ClO}_4)_2$ (en position *para* des unités anisole), étant dirigés en position « out », s'éloignent de la fonctionnalité réactive alcyne pour un complexe d'inclusion analogue à celui présenté pour $\text{ZnX}_6\text{Im}_3(\text{N}_3)_3^{2+}$ dans le schéma 3.10. La monoclick, décrite pour $\text{ZnX}_6\text{Im}_3(\text{N}_3)_3^{2+}$, est donc impossible dans le cas de $\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_6\text{TMPA}(\text{N}_3)_3(\text{ClO}_4)_2$ à cause de la mauvaise préorganisation des groupements réactifs (notamment des azotures).

3.2.2 L'Hexa-azoture $\text{X}_6\text{TMPA}(\text{N}_3)_6$ et la monoclick

Note : Les produits/réactions décrits dans cette section n'ont été caractérisés que par spectrométrie ESI-MS et jamais au travers de spectroscopies qui pourraient donner accès à des informations telles que la conformation ou la géométrie adoptée par chaque système : toute considération géométrique ou conformationnelle reportée n'est basée que sur des hypothèses.

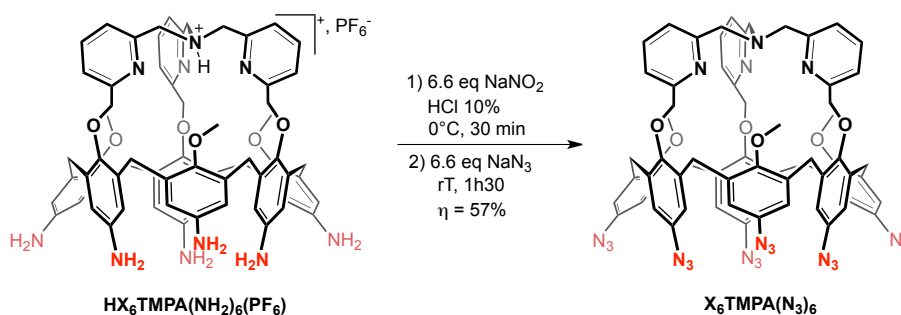


SCHÉMA 3.11 – Synthèse de $\text{X}_6\text{TMPA}(\text{N}_3)_6$.

La réaction entre $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NH}_2)_6(\text{PF}_6)$ et 6,6 équivalents de NaNO_2 à 0 °C dans une solution aqueuse de HCl 10%, suivie de l'ajout de 6,6 équivalents de NaN_3 , conduit à la formation de $\text{X}_6\text{TMPA}(\text{N}_3)_6$. Le produit est isolé, après neutralisation du milieu réactionnel et extraction au chloroforme, avec un rendement de 57% (schéma 3.11). Le produit a été caractérisé par ESI-MS dans le méthanol, son spectre est reporté en figure 3.12.

9. Les études, conduites avant ce travail de thèse, ne sont pas reportées ici.

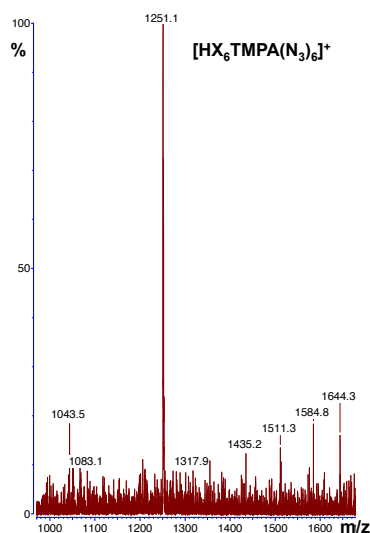


FIGURE 3.12 – Spectre ESI-MS (MeOH, 220 °C, 16 V) de $X_6\text{TMPA}(\text{N}_3)_6$.

Le ligand $X_6\text{TMPA}(\text{N}_3)_6$ possède six azotures au grand col avec deux orientations différentes : trois (en position *para* aux unités anisole) dirigés vers l'extérieur de la cavité et trois (en position *para* au chapeau TMPA) dirigés vers l'intérieur de la cavité. L'orientation de ces derniers fait de ce ligand un bon candidat potentiel pour la réaction de monoclick : comme décrit dans la section précédente, cette réaction n'est efficace que si les groupements réactifs possèdent la bonne orientation relative.

Le complexe cuivrique pour $X_6\text{TMPA}(\text{N}_3)_6$ est alors synthétisé car l'inclusion/préorganisation du substrat pour la monoclick (alcyne possédant une fonction coordinante) se fait via la coordination de ce dernier au centre métallique. Le complexe $\text{Cu}^{\text{II}}X_6\text{TMPA}(\text{N}_3)_6(\text{OTf})_2$ est synthétisé par réaction entre $X_6\text{TMPA}(\text{N}_3)_6$ et $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, en quantité équimolaire, dans un mélange THF/DCM. Après agitation du système pendant une nuit, le solvant est évaporé, le résidu est dissout dans le dichlorométhane et la solution est filtrée sur célite. L'évaporation de la phase organique permet d'isoler le complexe $\text{Cu}^{\text{II}}X_6\text{TMPA}(\text{N}_3)_6(\text{OTf})_2$, avec un rendement de 97 %. La caractérisation ESI-MS dans le méthanol est reportée dans la figure 3.13.

Un premier essai de monoclick entre $\text{Cu}^{\text{II}}X_6\text{TMPA}(\text{N}_3)_6(\text{OTf})_2$ et l'alcyne **1**¹⁰ (schéma 3.12) a été conduit dans le toluène anhydre à reflux. Après 4 heures, du diéthyl éther est rajouté au milieu réactionnel et le solide est isolé par centrifugation. Ce solide est analysé par ESI-MS dans le méthanol, le spectre est reporté en figure 3.14.

L'analyse du spectre ESI-MS montre l'obtention d'un mélange de produits en fin de réaction. L'espèce majoritaire (100 %, $m/z = +1420,1$) correspond au produit $\text{Cu}^{\text{II}}\text{M}_1^{\text{mono}}(\text{OTf})_2$ souhaité, dérivant de la réaction de monoclick entre le complexe $\text{Cu}^{\text{II}}X_6\text{TMPA}(\text{N}_3)_6(\text{OTf})_2$ et l'alcyne **1**. Les deux autres signaux correspondent à $\text{Cu}^{\text{II}}\text{M}_1^{\text{bis}}(\text{OTf})_2$ (30 %, $m/z = +1527,0$), dérivant de la réaction de bisclick (deux monoclick successives - schéma 3.12), et au complexe n'ayant pas réagi (10 %, $m/z = +1331,9$). La détection simultanée du produit de bisclick et du complexe de départ indique que le produit de monoclick réagit avec un deuxième alcyne avant la consommation totale de l'espèce de départ. Cela suggère l'impossibilité d'obtenir $\text{Cu}^{\text{II}}\text{M}_1^{\text{mono}}(\text{OTf})_2$ pur en variant le

10. Pour l'alcyne, une fonctionnalité coordinante de type nitrile a été choisie à la place d'une fonction amine (basique) afin d'éviter la formation de l'espèce $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{OH})X_6\text{TMPA}(\text{N}_3)_6(\text{OTf})_2$.

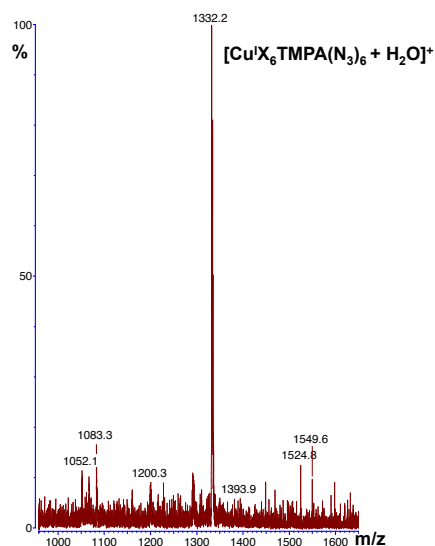


FIGURE 3.13 – Spectre ESI-MS (MeOH, 150 °C, 10 V) de $\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_6\text{TMPA}(\text{N}_3)_6(\text{OTf})_2$.

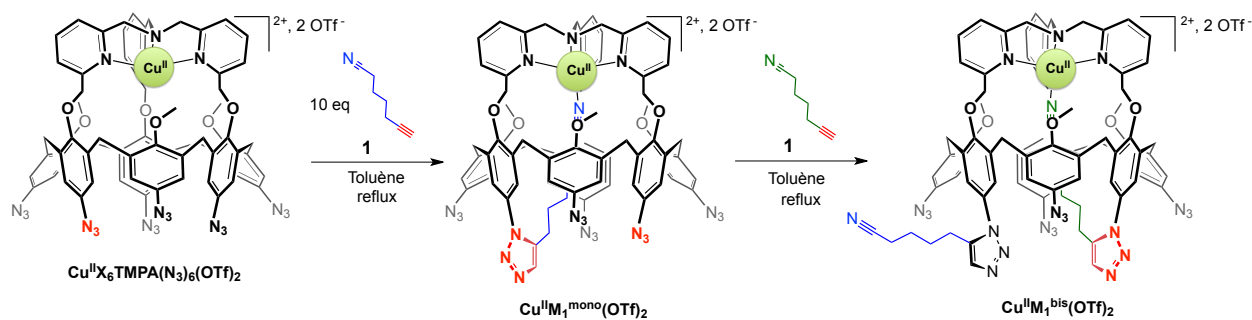


SCHÉMA 3.12 – Réactions de mono- et bis-click entre $\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_6\text{TMPA}(\text{N}_3)_6(\text{OTf})_2$ et l'alcyne **1**.

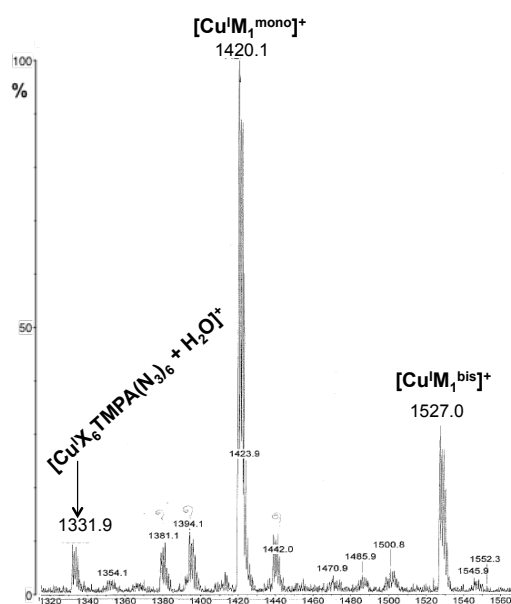


FIGURE 3.14 – Spectre ESI-MS (MeOH, 150 °C, 10 V) pour le solide isolé de la réaction entre **1** (schéma 3.12) et $\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_6\text{TMPA}(\text{N}_3)_6(\text{OTf})_2$.

temps de réaction, pour les conditions ci-décrites.

La monoclick vis-à-vis d'un autre alcyne, **2** (schéma 3.13), a été testée. Cette réaction a été conduite dans le chloroforme anhydre à reflux. Après 3h30, du diéthyl éther est ajouté au milieu réactionnel, le solide précipité est isolé par centrifugation et analysé par spectrométrie ESI-MS (figure 3.15). Le spectre enregistré témoigne de l'obtention de l'espèce unique $\text{Cu}^{\text{II}}\text{M}_2^{\text{mono}}(\text{OTf})_2$, produit par réaction de monoclick entre $\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_6\text{TPMA}(\text{N}_3)_6(\text{OTf})_2$ et l'alcyne **2**. Ce dernier alcyne, par rapport à **1**, semble donc posséder des caractéristiques géométriques plus adaptées pour la réaction de monoclick. La rigidité structurale de la molécule **2** suggère que, après la réaction de cycloaddition, l'invité est « mécaniquement contraint » à l'intérieur de la cavité en empêchant l'entrée d'une deuxième molécule de substrat. Cela ne serait pas avéré dans le cas d'un substrat plus flexible (eg. l'alcyne **1**). Il n'est pas cependant à exclure que les conditions réactionnelles (différent solvant - CHCl_3 vs. toluène -, température plus basse - 61 vs. 110 °C -) peuvent aussi jouer un rôle décisif dans le succès de cette réaction. Ces différents aspects sont en cours d'étude.

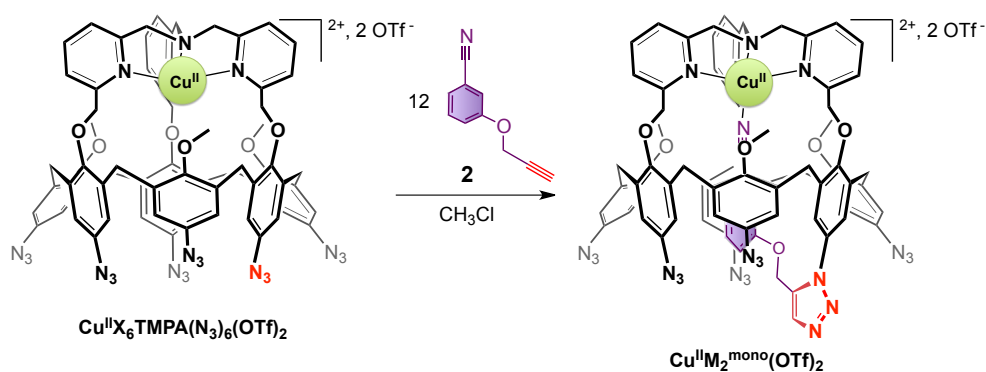


SCHÉMA 3.13 – Réaction de monoclick entre $\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_6\text{TPMA}(\text{N}_3)_6(\text{OTf})_2$ et l'alcyne **2**.

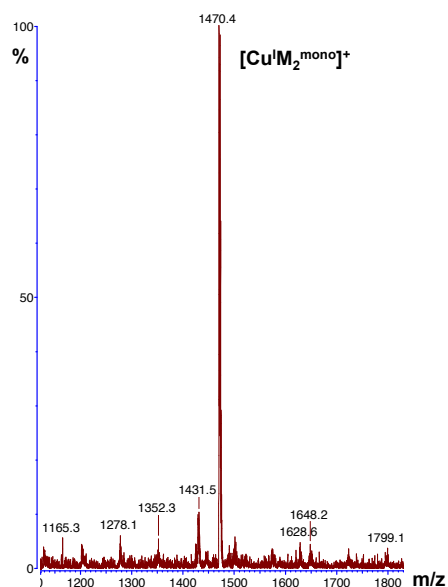


FIGURE 3.15 – Spectre ESI-MS (MeOH, 150 °C, 10 V) pour $\text{Cu}^{\text{II}}\text{M}_2^{\text{mono}}(\text{OTf})_2$, le produit de monoclick entre **2** (schéma 3.13) et $\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_6\text{TPMA}(\text{N}_3)_6(\text{OTf})_2$.

3.3 Conclusion du chapitre

L'hexafunctionalisation du grand col de **X₆TPMA** ouvre la voie vers de nouvelles perspectives, telles que l'immobilisation du système sur surface ou encore la désymétrisation de la molécule à travers la réaction de monoclick.

L'immobilisation de **X₆TPMA** (par le grand col) en monocouche compacte sur un électrode d'or ou de carbone PPF a été effectuée par électroréduction des sels d'aryldiazonium, générés in situ sur **HX₆TPMA(NH₂)₆(PF₆)**. Le système immobilisé garde ses propriétés de coordination vis-à-vis du cuivre et les complexes résultants peuvent interagir avec de petites molécules exogènes (CH₃CN, eau). La capacité de « piégeage » des molécules au sein d'une cavité à proximité de la surface de l'électrode est prometteuse pour une éventuelle catalyse d'oxydation/réduction (processus multiélectroniques) hétérogène qui reste à explorer. En outre, l'extrême affinité de la molécule vis-à-vis de l'anion fluorure en milieu aqueux (présenté dans la section 2.2.4) fait de la surface modifiée une possible sonde électrochimique pour la détection de F⁻ en milieu aqueux (à tester).

L'introduction, dans la structure de **X₆TPMA**, de trois groupements azoture en position *para* au chapeau TPA - composé **X₆TPMA(N₃)₆** - dirigés vers le centre de la cavité permet au système d'avoir les pré-requis géométriques nécessaires pour réagir sélectivement selon la réaction de monoclick (cycloaddition 1,3-dipolaire thermique avec un alcyne de taille et forme adéquates inclus dans la cavité) vis-à-vis de l'alcyne **2**. L'obtention du premier « **X₆TPMA-monocliqué** » **Cu^{II}M₂^{mono}(OTf)₂** ouvre la voie à la possibilité de synthétiser des ligands **X₆TPMA** présentant une chiralité inhérente (de symétrie *C*₁, qui peuvent être obtenus par deux monoclick successives avec deux alcynes différents sur la même molécule) qui, contrairement aux ligands chiraux basés sur le système **X₆Im₃**, ne souffrent pas de l'inversion cône-cône [19]. Cela permettrait un dédoublement des deux énantiomères par des méthodes chromatographiques. De plus, la désymétrisation de **X₆TPMA(N₃)₆** par deux réactions de monoclick successives laisse quatre groupements N₃ libres pour l'introduction ultérieure de fonctionnalités au grand col (eg. par click chemistry catalysée au cuivre). Il est alors envisageable d'introduire des groupements hydrophiles [14], pour pouvoir coupler chiralité inhérente et hydrosolubilité, ou encore des sites de coordination supplémentaires : la présence de centres métalliques au grand col permettrait de coupler la chiralité du système avec la reconnaissance multi-point [20] ou la chimie d'oxydation (avec des centres redox).

Bibliographie du chapitre

- [1] Thiabaud, G. ; Guillemot, G. ; Schmitz-Afonso, I. ; Colasson, B. ; Reinaud, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7383–7386.
- [2] Kim ; Beebe, J. M. ; Olivier, C. ; Rigaut, S. ; Touchard, D. ; Kushmerick, J. G. ; Zhu, X.-Y. ; Frisbie, C. D. *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 7521–7526.
- [3] Adams, D. M. ; Brus, L. ; Chidsey, C. E. D. ; Creager, S. ; Creutz, C. ; Kagan, C. R. ; Kamat, P. V. ; Lieberman, M. ; Lindsay, S. ; Marcus, R. A. ; Metzger, R. M. ; Michel-Beyerle, M. E. ; Miller, J. R. ; Newton, M. D. ; Rolison, D. R. ; Sankey, O. ; Schanze, K. S. ; Yardley, J. ; Zhu, X. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 6668–6697.
- [4] Gooding, J. J. *Electroanalysis* **2008**, *20*, 573–582.
- [5] Love, J. C. ; Estroff, L. A. ; Kriebel, J. K. ; Nuzzo, R. G. ; Whitesides, G. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1103–1170.
- [6] Pinson, J. ; Podvorica, F. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 429–439.
- [7] Mattiuzzi, A. ; Jabin, I. ; Mangeney, C. ; Roux, C. ; Reinaud, O. ; Santos, L. ; Bergamini, J.-F. ; Hapiot, P. ; Lagrost, C. *Nat. Comm.* **2012** ; DOI : 10.1038/ncomms2121.
- [8] Izzet, G. ; Zeng, X. ; Akdas, H. ; Marrot, J. ; Reinaud, O. *Chem. Commun.* **2007**, 810–812.
- [9] Thiabaud, G. ; Brugnara, A. ; Carboni, M. ; Le Poul, N. ; Colasson, B. ; Le Mest, Y. ; Reinaud, O. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2500–2503.
- [10] Combellas, C. ; Kanoufi, F. ; Pinson, J. ; Podvorica, F. I. *Langmuir* **2005**, *21*, 280–286.
- [11] DuVall, S. H. ; McCreery, R. L. *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 4594–4602.
- [12] Le Poul, N. ; Douziech, B. ; Zeitouny, J. ; Thiabaud, G. ; Colas, H. ; Conan, F. ; Cosquer, N. ; Jabin, I. ; Lagrost, C. ; Hapiot, P. ; Reinaud, O. ; Le Mest, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17800–17807.
- [13] Thiabaud, G. ; Ph.D. thesis ; Université Paris V Descartes ; 2010.
- [14] Bistri, O. ; Colasson, B. ; Reinaud, O. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 811–818.
- [15] Colasson, B. ; Save, M. ; Milko, P. ; Roithová, J. ; Schröder, D. ; Reinaud, O. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4987–4990.
- [16] Bernier, N. ; Menard, N. ; Colasson, B. ; Rebilly, J.-N. ; Reinaud, O. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 4683–4691.
- [17] Colasson, B. ; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15226–15227.
- [18] Menard, N. ; Reinaud, O. ; Colasson, B. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 642–653.

- [19] Menard, N. ; Ph.D. thesis ; Université Paris V Descartes ; 2012.
- [20] Monnereau, C. ; Rebilly, J.-N. ; Reinaud, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 166–175.

Chapitre 4

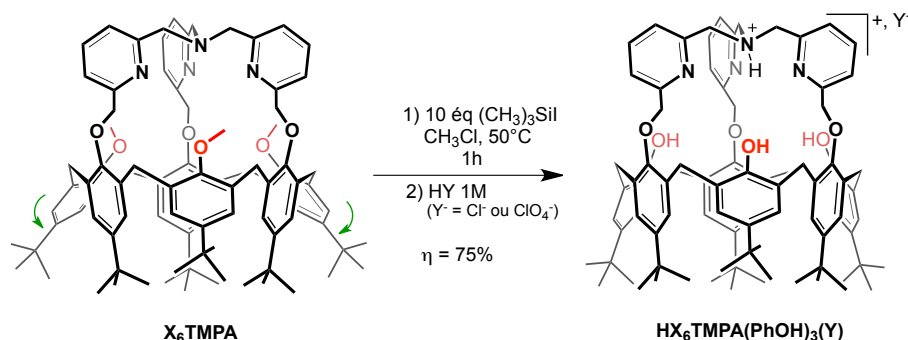
Trifonctionnalisation du petit col de X_6 TMPA : influence de la 2^{ème} sphère

4.1 Synthèse et caractérisation de HX_6 TMPA(PhOH)₃(Y)

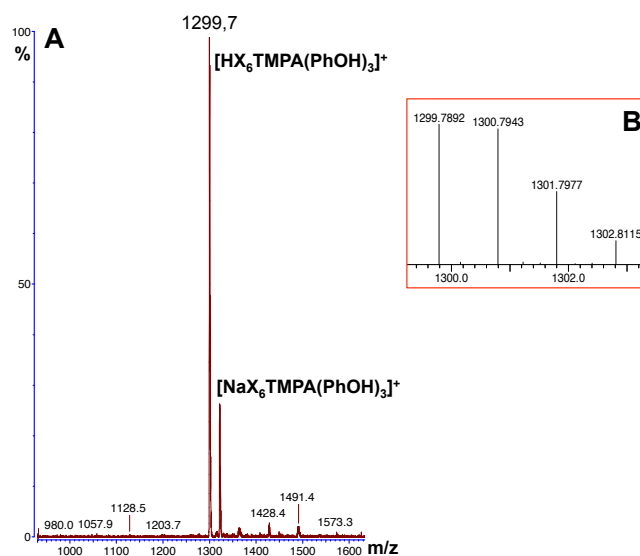
4.1.1 Modification du petit col de X_6 TMPA : 2^{ème} vs. 3^{ème} sphère de coordination

Dans les chapitres précédents, des stratégies de fonctionnalisation du grand col de X_6 TMPA ont été présentées : les modifications apportées dans la structure du macrocycle ont permis de conférer des nouvelles propriétés au système (eg. hydrosolubilité), ainsi que d'utiliser ce type de molécules pour des applications particulières (eg. décoration de surface, monoclick). Les études menées suggèrent que la réactivité redox et les propriétés réceptrices des complexes métalliques associés (X_6 TMPA tri et hexafonctionnalisés au grand col) sont peu affectées. Cela est probablement lié à la nature d'un tel type de fonctionnalisation qui est relativement éloignée du site de coordination TMPA (3^{ème} sphère de coordination dans le cas d'un complexe métallique).

Dans ce chapitre, une nouvelle typologie de fonctionnalisation pour X_6 TMPA sera considérée : la modification du petit col au niveau des groupements méthoxy. Dans ce cas, les modifications sont apportées à proximité de l'unité TMPA, soit dans la 2^{ème} sphère de coordination dans le cas d'un complexe métallique. Une grande influence sur les propriétés de coordination ainsi que sur la réactivité/chimie hôte-invité des complexes métalliques est donc attendue. Cette stratégie de fonctionnalisation débute avec la déméthylation des groupements anisole, présentée en détail dans la section suivante, qui conduit à la formation de trois unités phénoliques. La présence d'unités phénol à proximité d'un centre métallique rappelle les systèmes modèle de l'enzyme Galactose Oxydase décrits dans la littérature [1], où les propriétés redox d'un centre métallique sont associées aux propriétés redox du phénol. Les complexes cuivreux/cuivrique pour un tel calix[6]azacryptand pourraient donc, en principe, être des modèles de Galactose Oxydase (voir chapitre introductif). La synthèse et les propriétés de coordination de ce macrocycle, ainsi que les propriétés réceptrices et la réactivité des complexes métalliques associés, seront présentées et discutées dans les sections suivantes.

4.1.2 Déméthylation de X_6 TPMA : HX_6 TPMA(PhOH)₃(Y) (Y = Cl⁻ ou ClO₄⁻)SCHÉMA 4.1 – Déméthylation de X_6 TPMA.

La réaction de déméthylation des trois unités anisole de X_6 TPMA est conduite dans le chloroforme à 50 °C, en présence d'iodure de triméthylsilyle comme agent désalkylant (schéma 4.1) et aboutit à la formation du produit HX_6 TPMA(PhOH)₃(Y) (Y = Cl⁻ ou ClO₄⁻, selon l'acide utilisé lors du traitement) avec un rendement de 75 %. Les caractérisations ESI-MS et HRMS dans le méthanol pour HX_6 TPMA(PhOH)₃ClO₄ sont reportées dans la figure 4.1.

FIGURE 4.1 – **A**) Spectre ESI-MS (MeOH, 220 °C, 16 V) de HX_6 TPMA(PhOH)₃ClO₄.

B) Spectre HRMS : calc. for C₈₇H₁₀₃N₄O₆ [HX₆TPMA(PhOH)₃]⁺ 1299,7878; found 1299,7892.

Les spectres de masse montrent un signal à m/z = +1299,7. Par rapport à la molécule de départ ([HX₆TPMA]⁺, m/z = +1341,7), la masse du produit isolé est inférieure de 42 unités de masse. Cette perte correspond formellement à la substitution de trois groupes CH₃ par trois atomes d'hydrogène : les spectres de la figure 4.1 confirment la structure du produit isolé comme étant HX_6 TPMA(PhOH)₃ClO₄.

Le spectre RMN ¹H pour le composé HX_6 TPMA(PhOH)₃ClO₄, comparé au spectre pour la molécule HX_6 TMPAClO₄, est reporté en figure 4.2. Dans le spectre **A**, l'absence d'un singulet à δ ≈ 3 ppm intégrant pour 9 protons témoigne de la déméthylation des unités anisole (PhOMe →

PhOH). Elle est aussi avérée par l'apparition d'un singulet à $\delta = 5,16$ ppm, attribué aux protons OH des trois phénols.¹ D'après le spectre **A** (figure 4.2), la molécule est structurée de façon à externaliser partiellement les unités aromatiques directement liées au chapeau TMPA (ce que traduisent les déblindages $\Delta\delta_{\text{H}_{\text{Ar}}} = +0,22$ ppm et $\Delta\delta_{t\text{Bu}} = +0,25$ ppm ainsi que le blindage $\Delta\delta_{\text{OCH}_2} = -0,57$ ppm) et, au contraire, internaliser les groupements $t\text{Bu}$ des unités phénol (traduit par les blindages $\Delta\delta_{\text{H}_{\text{Ar}}} = -0,23$ ppm et $\Delta\delta_{t\text{Bu}} = -0,30$ ppm). Le fort déblindage des protons NCH_2 ($\Delta\delta_{\text{OCH}_2} = +1,13$ ppm par rapport au composé X_6TMPA non protoné) suggère l'état protoné de l'amine tertiaire du chapeau TMPA ; cependant, aucun signal vers 10 ppm (déplacement typique pour le signal des protons NH^+) n'est observé [2]. Cela peut s'expliquer par un échange du proton NH^+ avec l'eau présente dans le milieu de vitesse moyenne par rapport à l'échelle de temps spectroscopique. Cela provoquerait l'élargissement du singulet pour le proton NH^+ jusqu'à sa complète disparition dans la ligne de base du spectre. L'échange entre les protons $\text{NH}^+ \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O}$ serait favorisé par la présence des trois groupes PhOH , agissant comme des unités de relais.

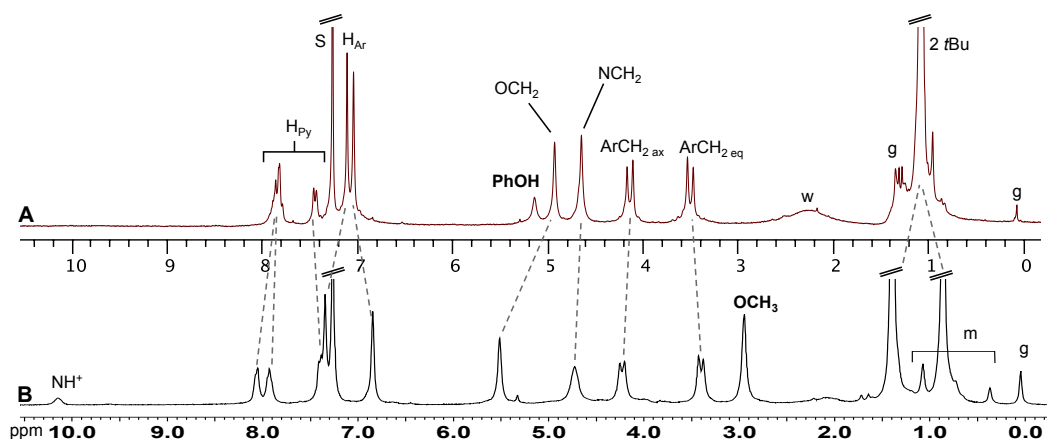


FIGURE 4.2 – Spectres RMN ^1H (CDCl_3) :
A) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (250 MHz, 300 K) ;
B) $\text{HX}_6\text{TMPAClO}_4$ (300 MHz, 220 K) [2].
 (g = grasse ; m = conformation minoritaire)

L'obtention du produit souhaité $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ avec un haut rendement (75 %) dans les conditions réactionnelles décrites dans la figure 4.1 n'est pas chose triviale. En effet, l'iode de triméthylsilyle est souvent utilisé pour le clivage des fonctions éther et, dans le composé X_6TMPA , cette désalkylation peut être réalisée soit au niveau des groupements méthoxy soit au niveau des fonctions méthylène qui connectent le chapeau TMPA au macrocycle. Des études menées sur des éthers de différente nature ont mis en évidence que le clivage d'une fonctionnalité benzyléther est cinétiquement plus rapide que le clivage d'une fonction méthyléther (figure 4.3) [3].

La sélectivité observée pour une telle réaction pour les groupes méthoxy peut donc être attribuée à la conformation du macrocycle. Cette conformation assure une certaine protection vis-à-vis de la réaction de clivage du chapeau TMPA par inaccessibilité des sites réactifs : ses sites CH_2 , sensibles à l'attaque nucleophile de I^- (après la formation des éthers de silyle), sont projetés à l'intérieur de

1. Le signal a été attribué aux protons OH des unités phénol car, par analyse HSQC, aucune tâche de corrélation ^1H - ^{13}C n'est observée pour ce singulet, à la différence des autres signaux présents dans le spectre. Une autre preuve pour l'attribution d'un tel signal aux protons OH des unités phénol devrait être obtenue par ajout de D_2O à une solution du macrocycle dans CDCl_3 : la disparition du singulet à δ 5,16 ppm devrait être observée dans le cas d'un échange $\text{H}^+ \rightarrow \text{D}^+$ des protons acides du phénol avec D_2O . Cette expérience doit être réalisée.

la cavité et donc protégés du milieu extérieur. Au contraire, les unités méthoxy sont éloignées de la cavité fournie par le calix[6]arène et donc plus exposé au réactif (schéma 4.2).

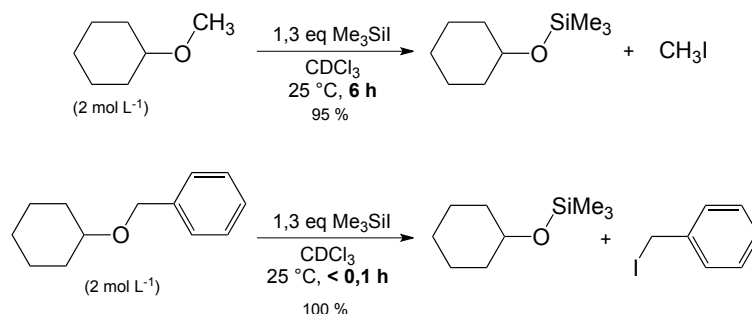


FIGURE 4.3 – Réactions de clivage des fonctions éther avec TMSI pour le méthyl-cyclohexyléther et le benzyl-cyclohexyléther [3].

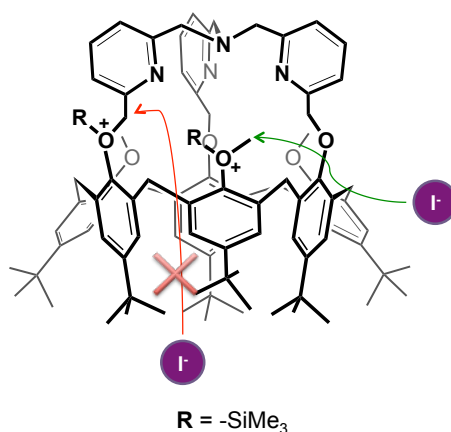


SCHÉMA 4.2 – Protection des unités CH_2 vis-à-vis de l'attaque nucleophile opérée par I^- due à la conformation du macrocycle (proposée pour expliquer la sélectivité observée).

Une stratégie synthétique permettant d'obtenir avec un bon rendement (75 %) le composé $HX_6TPMA(PhOH)_3ClO_4$ a été mise au point.² Par rapport à la molécule $HX_6TMPAClO_4$ dans $CDCl_3$, ce composé possède une géométrie de type cône plus « droite », où le pivotement des unités aromatiques du calix[6]arène éloigne les fonctions OH phénoliques de la cavité et, inversement, rapproche les unités éther du chapeau TPA vers l'intérieur de la cavité (comme illustré dans le schéma 4.1). Les études menées sur le composé $HX_6TPMA(PhOH)_3ClO_4$ sont présentées dans les sections suivantes.

4.1.3 $HX_6TPMA(PhOH)_3ClO_4$ et le radical phénoxy

4.1.3.1 Caractérisation du radical

Le spectre RMN 1H enregistré pour une solution de $HX_6TPMA(PhOH)_3ClO_4$ dans $CDCl_3$ évolue avec le temps. La signature RMN observable dans le spectre **A** de la figure 4.4 disparaît, 16 heures après la dissolution du composé, au profit d'un profil beaucoup plus compliqué (spectre **B**, figure 4.4) suggérant la présence en solution de plusieurs espèces.

2. Des études menées sur un échantillon de $HX_6TPMA(PhOH)_3OTf$, préparé en suivant le mode opératoire décrit dans ce travail de thèse, ont mis en évidence la présence de I^- dans le solide isolé en fin de réaction. La présence d'un tel anion n'est donc pas à exclure pour les expériences décrites dans ce paragraphe.

Le spectre ESI-MS (MeOH, mode positif) enregistré 24 heures après la dissolution de la molécule dans CDCl_3 , révèle la présence en solution de plusieurs espèces non identifiées (spectre **B**, figure 4.5).

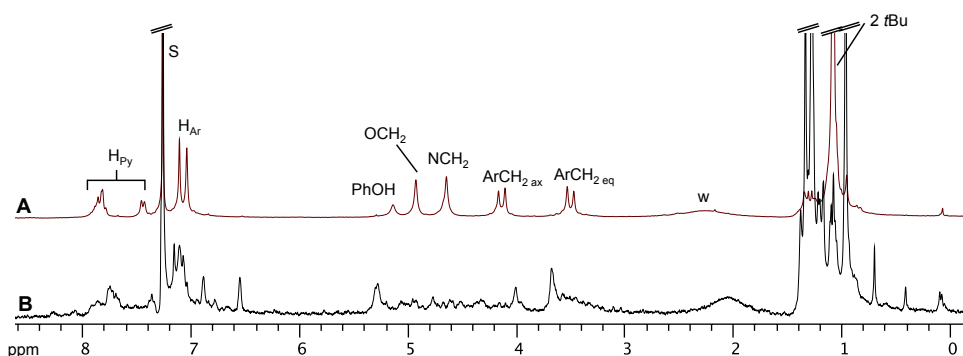


FIGURE 4.4 – Spectres RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 , 300 K) pour :
A) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$, tout de suite après dissolution ;
B) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$, 16 heures après dissolution.

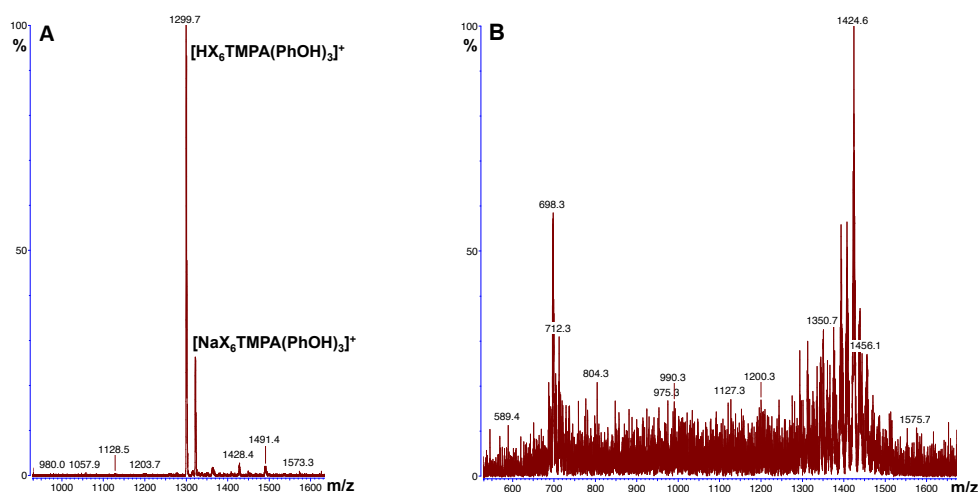


FIGURE 4.5 – Spectre ESI-MS (MeOH, 220 °C, 16 V) pour :
A) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$, enregistré tout de suite après dissolution dans CDCl_3 ;
B) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$, enregistré 24 heures après dissolution dans CDCl_3 .

L'ensemble de ces expériences suggère que la molécule $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ n'est pas stable en solution dans le chloroforme et que sa dégradation conduit à la formation de plusieurs espèces, dont les structures n'ont pas été identifiées. Pour $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ cette dégradation est observée, par RMN du proton, pour tous les solvants deutérés testés (CDCl_3 , CD_2Cl_2 , CD_3CN , $\text{dmsO}-d_6$). Pour le composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Cl}$, cette dégradation est observée dans CDCl_3 mais pas dans CD_3CN .³

Une hypothèse pour expliquer la formation des produits de dégradation observés, est le passage par des intermédiaires radicalaires. Afin de confirmer une telle hypothèse, une étude par spectroscopie RPE a été menée. De façon assez surprenante, le spectre RPE à température ambiante pour une

3. Pour une solution 1,4 mM de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Cl}$ dans CD_3CN , aucun changement spectral (RMN ^1H) n'a été observé sur une période d'observation de 8 jours.

solution du composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ dans le chloroforme (5,4 mM, 15 minutes après dissolution) montre un signal (figure 4.6A) ayant des caractéristiques spectroscopiques qui suggèrent la présence d'un radical organique ($g = 2,009$), identifié comme étant un radical phénoxy. Le signal observé dans CHCl_3 est constitué d'un triplet de triplet (spectre **A**, figure 4.6). Les constantes de couplage mesurées valent $A_1 = 7,2 \text{ G}$ (20 MHz) et $A_2 = 1,6 \text{ G}$ (4,5 MHz).

Dans la littérature il a été rapporté que, pour le radical obtenu par oxydation du composé 2,4,6-triméthylphénol (dans le benzène), les constantes de couplage A valent 6,2 G pour le couplage de l'électron célibataire avec les atomes d'hydrogène des groupes CH_3 en position 2 et 6 (substituants du cycle aromatique), 10,9 G pour le couplage de l'électron célibataire avec les atomes d'hydrogène du groupe CH_3 en position 4 (substituant du cycle aromatique) et 1,7 G pour le couplage de l'électron célibataire avec les atomes d'hydrogène en position 3 et 5 (sur le cycle aromatique) (figure 4.6) [4].

Par comparaison avec les données reportées dans la littérature, il est proposé que la constante de couplage $A_1 = 7,2 \text{ G}$ observée corresponde au couplage de l'électron célibataire avec une paire de protons des ponts méthyleniques (ArCH_2ax), tandis que la constante de couplage $A_2 = 1,6 \text{ G}$ correspond au couplage de l'électron célibataire avec les protons aryl (H_{Ar}). Un signal de la même nature, mais moins intense et moins bien défini, est observé pour la molécule à l'état solide (figure 4.6B) et en solution dans l'acétonitrile⁴ (figure 4.6C).

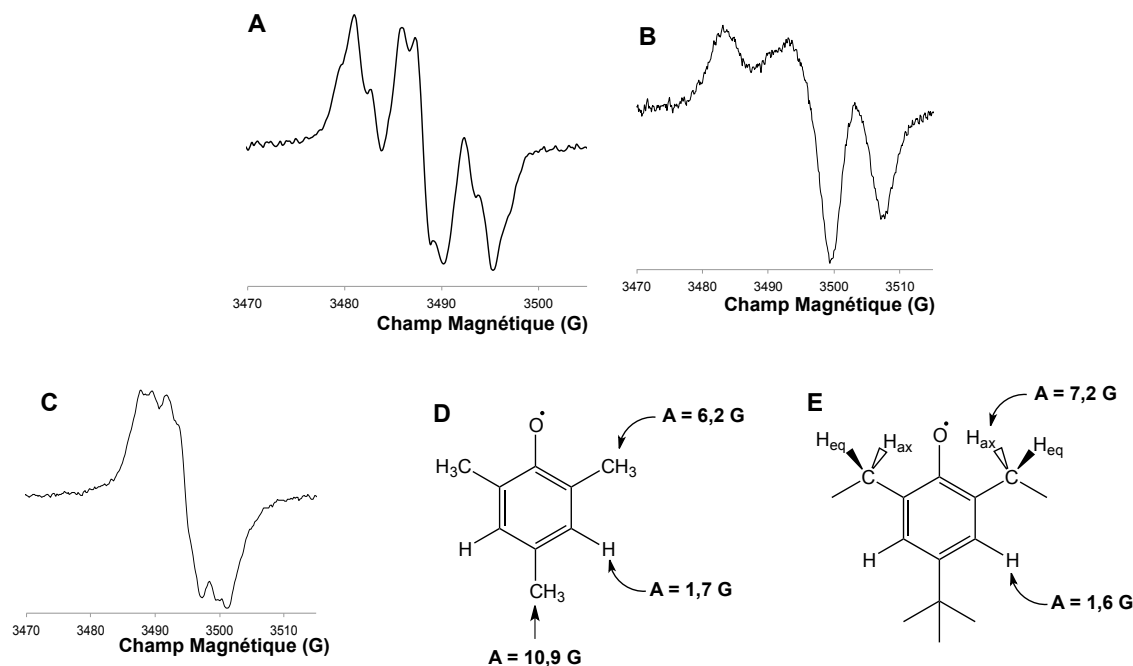


FIGURE 4.6 – Spectre RPE (293 K, 1 mW, AM = 0,5 G) pour :

A) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ dans le chloroforme (5,4 mM), 15 minutes après dissolution. ($g = 2,009$, $A_1 = 7,2 \text{ G}$, $A_2 = 1,6 \text{ G}$) ;

B) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ à l'état solide. ($g = 2,008$, $A = 12,1 \text{ G}$) ;

C) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ dans l'acétonitrile ($g = 2,009$).

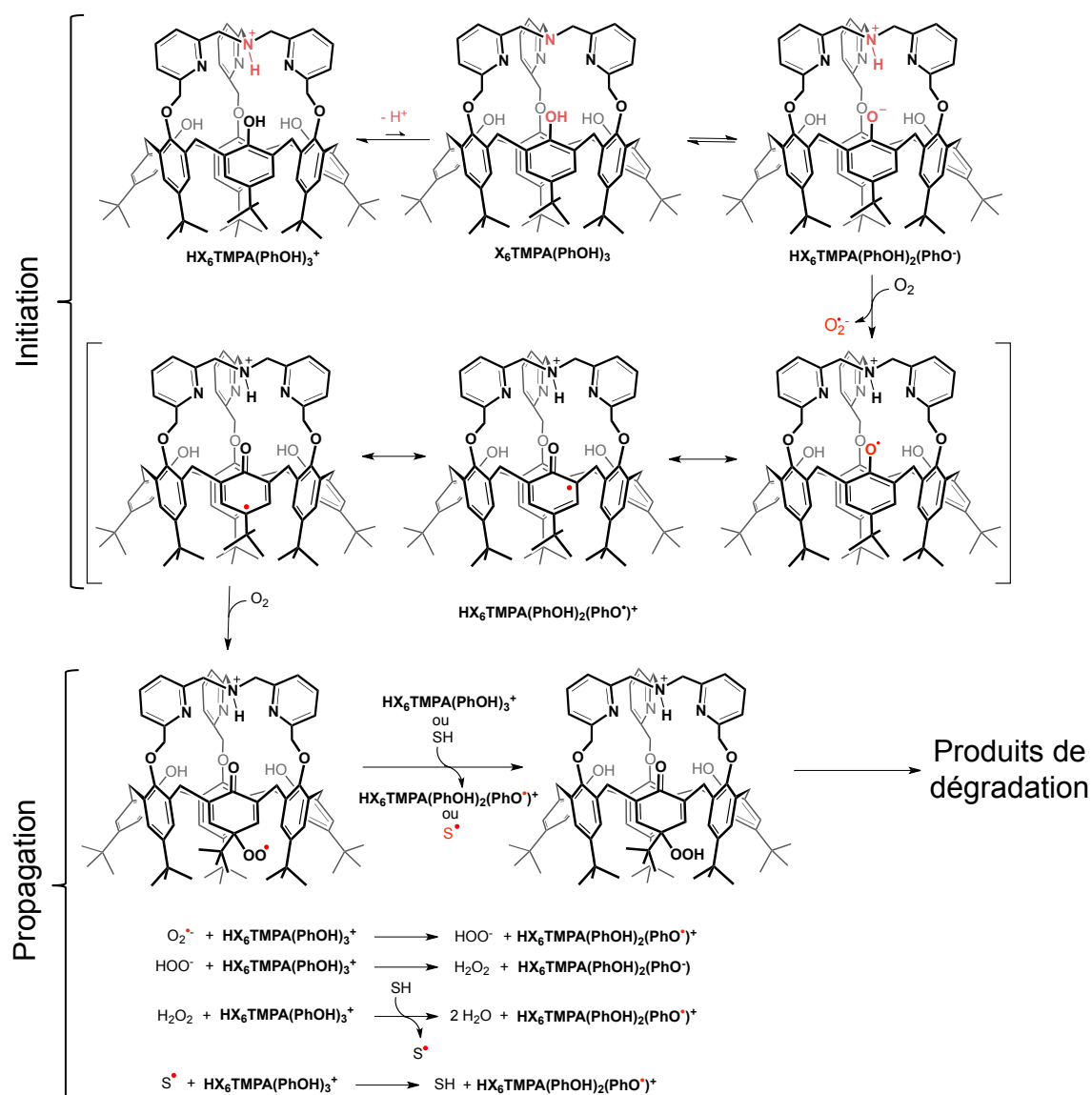
D) Constantes de couplage mesurées dans le cas du radical dérivant du composé 2,4,6-triméthylphénol (benzène) [4] ;

E) Constantes de couplage mesurées dans le cas du radical dérivant du composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (CHCl_3).

4. Le signal RPE associé au radical phénoxy est moins intense pour une solution dans l'acétonitrile à cause de la faible solubilité du composé dans un tel solvant.

Aucune étude visant à déterminer le mécanisme exact de formation d'un tel radical n'a été menée, mais l'origine d'un tel phénomène est probablement à attribuer à l'association des fonctionnalités phénol en directe proximité du site basique TMPA. En effet, l'unité TMPA dans sa version basique pourrait affaiblir (jusqu'à déprotoner) la liaison O-H phénolique : le phénolate réagirait ensuite avec O_2 pour générer le radical phénoxy (schéma 4.3). Cette hypothèse est renforcée par l'absence de signal RPE associée à un radical organique pour les complexes métalliques Cu^{2+} et Zn^{2+} de cette molécule (présentés dans les sections suivantes), puisque la coordination à un centre métallique entraîne la perte du caractère basique de l'unité TMPA.

La formation de l'espèce phénoxy via la déprotonation de l'unité phénol opérée par le chapeau TMPA et l'oxydation subséquente du phénolate généré par O_2 est suivie, comme proposé dans le schéma 4.3, de plusieurs processus de propagation des espèces radicalaires. De tels processus conduisent à la formation de nouvelles espèces phénoxy via un mécanisme en cascade de type autocatalytique, conduisant ainsi aux produits de dégradation.



SCHEMA 4.3 – Proposition de mécanisme pour la formation du radical phénoxy dérivé de $HX_6TMPA(PhOH)_3ClO_4$, propagation des espèces radicalaires et décomposition (SH = molécule de solvant).

4.1.3.2 Quantification du radical par spectroscopie RPE

La quantification de l'espèce radicalaire au cours du temps a été étudiée par spectroscopie RPE. Dans un premier temps, les spectres RPE pour des solutions étalon à concentration connue de galvinoxyl⁵ (voir structure dans la figure 4.7) ont été enregistrés. Ces spectres permettent de construire une droite d'étalonnage, où la double intégration du signal (axe des ordonnées) est rapportée à la concentration du radical en solution (axe des abscisses) pour chaque étalon. Une telle droite a permis de quantifier la concentration du radical phénoxy pour chaque spectre enregistré dans les expériences décrites par la suite.

Dans une première expérience (figure 4.7A), le composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (5,4 mM) est dissout dans le chloroforme. Cette solution est transférée dans un capillaire scellé et une série de spectres RPE à des intervalles de temps $\Delta t = 142$ s est enregistrée. La concentration du radical présent en solution pour chaque spectre enregistré a été quantifiée grâce à une droite d'étalonnage (obtenue comme décrit précédemment). Le pourcentage molaire des molécules présentant un radical en fonction du temps est illustré en figure 4.7 (cercles rouges). Une telle expérience permet d'observer que la concentration de l'espèce radicalaire augmente au cours de la première partie du suivi cinétique jusqu'à atteindre une valeur maximale de 3,5 % à $t = 1000$ s, puis elle diminue jusqu'à la disparition du signal à $t > 2500$ s. Le temps de demi-réaction $t_{1/2}$ pour la disparition du signal vaut environ 350 s.

Une deuxième expérience (figure 4.7B) a été conduite : cette fois le suivi cinétique par spectroscopie RPE pour la formation/disparition du radical est effectué sous atmosphère d'oxygène. Le composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (9,3 mM) est dissout dans CHCl_3 , dans lequel un bullage de O_2 sec pendant 60 seconds a été effectué. Cette solution est transférée dans un tube RPE, le système est mis sous atmosphère d'oxygène et une série de spectres à des intervalles de temps $\Delta t = 100$ s est enregistrée. Le pourcentage molaire des molécules présentant un radical en fonction du temps est illustré en figure 4.7 (carrés bleus). Cette expérience permet d'observer que la concentration du radical augmente de façon similaire à l'expérience précédente, jusqu'à une valeur maximale de 4,5 % au bout de 1280 secondes. Pour $t > 1280$ s le pourcentage molaire de radical diminue. Dans ce cas, le $t_{1/2}$ vaut environ 800 s.

Les deux expériences diffèrent pour la concentration initiale du calix[6]arène ainsi que pour le rapport $\frac{[\text{O}_2]}{[\text{calix}]}$. La concentration d'oxygène en solution pour les expériences **A** et **B** peut être calculée selon la loi de Henry : $[\text{O}_2] = \frac{p_{\text{O}_2}}{H_{\text{CHCl}_3}}$ (p_{O_2} = pression de dioxygène ; H_{CHCl_3} = constante de Henry, elle vaut 0,102 atm mM⁻¹ pour O_2 dans CHCl_3 [5]). La concentration de dioxygène a été estimée à 2,1 mM pour l'expérience **A** et à 9,8 mM pour l'expérience **B**. Le rapport $\frac{[\text{O}_2]}{[\text{calix}]}$ vaut donc 0,4 pour **A** et 1,0 pour **B**. La comparaison entre les expériences **A** et **B** permet de faire les considérations suivantes :

- la vitesse de formation du radical phénoxy semble être la même pour les deux expériences ($t < 1000$ s), et est donc indépendante de la concentration du composé de départ ou du rapport $\frac{[\text{O}_2]}{[\text{calix}]}$. Cette observation pourrait indiquer que l'oxygène n'est pas impliqué dans l'étape cinétiquement limitante du processus de formation du radical. Selon le mécanisme

5. Le galvinoxyl a été utilisé comme étalon pour ces expériences car son signal RPE possède des caractéristiques spectroscopiques similaires à celui de l'échantillon analysé et, de plus, un tel radical est stable en solution pendant le temps de l'expérience.

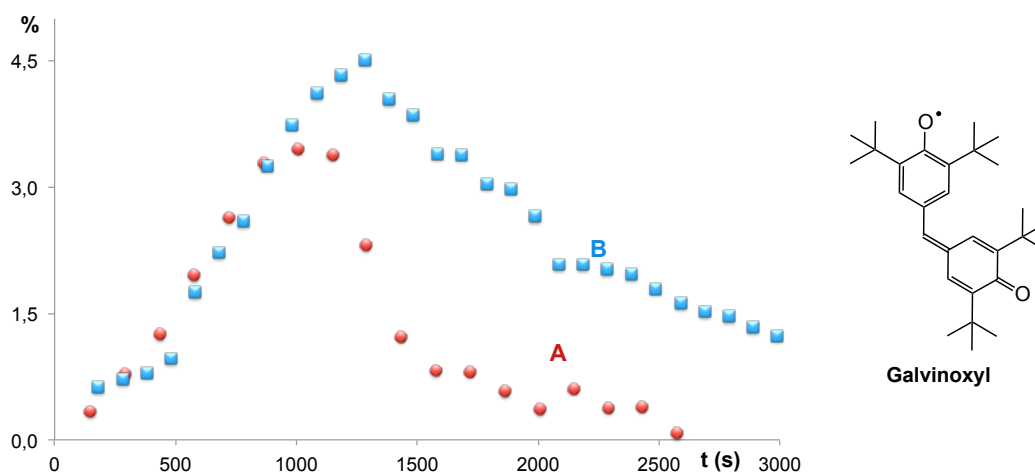


FIGURE 4.7 – Pourcentage molaire de radical phénoxy en fonction du temps, déterminé par des mesures RPE (293 K, 1 mW, AM = 0,5 G) pour :

- A)** $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ dans CHCl_3 (5,4 mM) sous air ;
B) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ dans CHCl_3 (9,3 mM) sous atmosphère de O_2 .

proposé dans le schéma 4.3, l'étape cinétiquement limitante pourrait correspondre au processus de propagation des espèces radicalaires ;

- la pourcentage molaire maximale de radical produit est plus grand dans **B** ($\frac{[\text{O}_2]}{[\text{calix}]}$ plus grand) que dans **A**. Cela suggère que O_2 intervient dans le mécanisme de formation du radical, en promouvant son apparition (dans le processus d'initiation, schéma 4.3), et qu'il est réactif limitant pour la production de radicaux ;
- sous atmosphère de O_2 (**B**), le radical semble se dégrader plus lentement ($t_{1/2} \approx 800$ s contre 350 s pour **A**). Le signal observé à $t > 1000$ s serait dû à la superposition des cinétiques de dégradation et de formation du radical. Un $t_{1/2}$ plus grand pour **B** pourrait être expliqué par une composante du signal de production de radicaux plus importante à $t > 1000$ s (si les composantes cinétiques de dégradation à $t > 1000$ s pour les expériences **A** et **B** sont similaires). Cela appuie l'hypothèse de O_2 réactif limitant dans la production du radical phénoxy (*vide supra*).

En résumé, les expériences RPE ont permis d'évaluer le rôle de O_2 dans le processus de formation/disparition du radical phénoxy : bien qu'il semble que l'oxygène intervienne dans la formation du radical (plus de dioxygène = pourcentage molaire maximal plus grand), un tel réactif ne semble pas jouer son rôle dans l'étape cinétiquement limitante ($t < 1000$ s = vitesses comparables).

4.1.3.3 Caractérisation du radical par spectroscopie d'absorption UV-Visible

Le composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ a été ensuite caractérisé par spectroscopie d'absorption UV-Visible. Le spectre d'absorption enregistré pour une solution du macrocycle (0.6 mM) dans le chloroforme montre, environ 10 minutes après la dissolution du macrocycle, une bande très intense à $\lambda_{\text{max}} = 364$ nm. Cette bande possède un $\epsilon_{364} \approx 1,2 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, en supposant une fraction molaire maximale de 4 % pour le radical formé en solution.

L'analyse des spectres d'absorption UV-Visible pour des radicaux phénoxy reportés dans la littérature indique que de telles espèces présentent généralement plusieurs bandes d'absorption dans

une large fenêtre spectrale, typiquement entre 700 et 300 nm (table 4.8) [6, 7, 8, 9]. Les valeurs de λ_{max} mesurées sont très variables (figure 4.8) et dépendent fortement des substituants présents sur le cycle aromatique. La présence de plusieurs bandes d'absorption ainsi que la variabilité dans les valeurs de λ_{max} ont été attribuées aux différentes transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ impliquées dans des systèmes conjugués plus ou moins étendus [6].

Composé	λ (nm) { ϵ }	solvant	ref.
1	625 {410}	C_6H_6	[6]
2	310, 386, 408, 630	C_6H_6	[6]
3	400, 550	C_6H_6	[8]
4	347, 488 {2780}	C_6H_6	[6]
5	400	solide	[7]
Galvinoxyl	407 { $3 \cdot 10^4$ }, 437 { $1,5 \cdot 10^5$ }, 772	C_6H_6	[9]

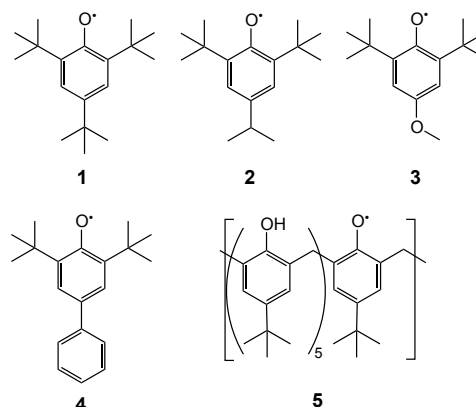


FIGURE 4.8 – Bandes d'absorption UV-Visible pour les radicaux phénoxy 1-5 [6, 7, 8, 9].

Pour le radical phénoxy du calix[6]arène **5** (figure 4.8), généré à l'état solide sous irradiation laser ($\lambda_{\text{excitation}} = 337$ nm), la bande d'absorption reportée est caractérisée par un $\lambda_{\text{max}} = 400$ nm (valeur de ϵ_{400} non reportée) [7]. Un tel λ_{max} est assez proche ($\Delta\lambda_{\text{max}} = 36$ nm) de la bande d'absorption mesurée pour $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ en solution dans le chloroforme : la différence pourrait être expliquée par le milieu d'analyse différent (solide vs. CHCl_3) ainsi que par les différences structurales des deux macrocycles (neutre vs. cation). Ainsi, le ϵ_{364} estimé est du même ordre de grandeur que celui mesuré pour le radical galvinoxyl à $\lambda_{\text{max}} = 431$ nm ($\epsilon_{431} = 1,5 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, figure 4.8) [9], ce qui pourrait être en accord avec l'attribution de la bande d'absorption observé à 364 nm à l'espèce phénoxy dérivante de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$.

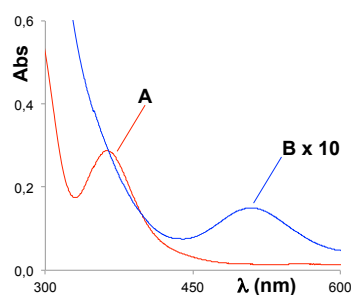


FIGURE 4.9 – Spectres UV-Visible (293 K, CHCl_3 , $l = 0,1$ cm) de :
A) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (0,6 mM), 10 minutes après dissolution ;
B) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (0,6 mM), 6 heures après dissolution.

Six heures après la dissolution du composé, la bande d'absorption à $\lambda_{\text{max}} = 364$ nm n'est plus observée. Ce résultat est en accord avec la disparition de l'espèce phénoxy observée par spectroscopie RPE. Une nouvelle bande d'absorption, moins intense, à $\lambda_{\text{max}} = 510$ nm est ainsi observée. Une telle bande n'a pas été attribuée, mais elle pourrait être relative à des produits de couplage entre le radical phénoxy avec les espèces radicalaires formées en solution (eg : $\text{O}_2^{\bullet-}$, $\text{S}^{\bullet}$;

schéma 4.3).

En résumé, le composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$, en solution dans le chloroforme, évolue vers la formation d'espèces radicalaires de type phénoxy. Le radical a été caractérisé par spectroscopie RPE (en solution - CHCl_3 , CH_3CN - et à l'état solide) ainsi que par spectroscopie d'absorption UV-Visible (CHCl_3). La cinétique de formation/disparition du radical phénoxy a été caractérisée par spectroscopie RPE. Les expériences menées indiquent que O_2 joue un rôle dans le mécanisme de formation de ce radical. Sous atmosphère d'oxygène le radical est produit en plus grande quantité (pourcentage molaire maximal plus élevé) et probablement pendant plus longtemps ($t_{1/2}$ pour la disparition du radical plus grand). En augmentant le rapport $\frac{[\text{O}_2]}{[\text{calix}]}$, aucune influence n'a été observée pour la cinétique de formation d'un tel radical. Cela indique que l'oxydation du macrocycle effectuée par O_2 n'est pas l'étape cinétiquement limitante du processus de formation de l'espèce phénoxy. Il serait intéressant de conduire des études ultérieures dans le but de mieux caractériser le mécanisme de formation de l'espèce phénoxy et notamment le rôle du solvant⁶ (probablement un vecteur de radicaux), l'influence de la concentration du macrocycle sur les cinétiques de formation/disparition ou encore observer le comportement de la molécule en milieu anaérobie (éventuellement en présence de base et/ou d'un oxydant à un électron, eg. : $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$).

4.1.4 Le radical phénoxy et l'oxydation de 2-propanol

Le radical phénoxy est une espèce oxydante. Sa formation en présence de 2-propanol, comme substrat d'oxydation, a été étudiée par spectroscopie RMN ^1H . L'oxydation de cet alcool secondaire conduit à la formation d'acétone (selon le mécanisme proposé dans le schéma 4.4), détectable par spectroscopie RMN ^1H .

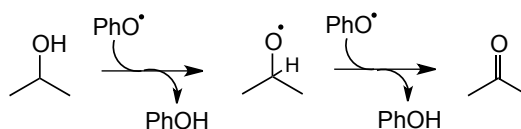


SCHÉMA 4.4 – Oxydation de 2-propanol catalysée par des radicaux phénoxy.

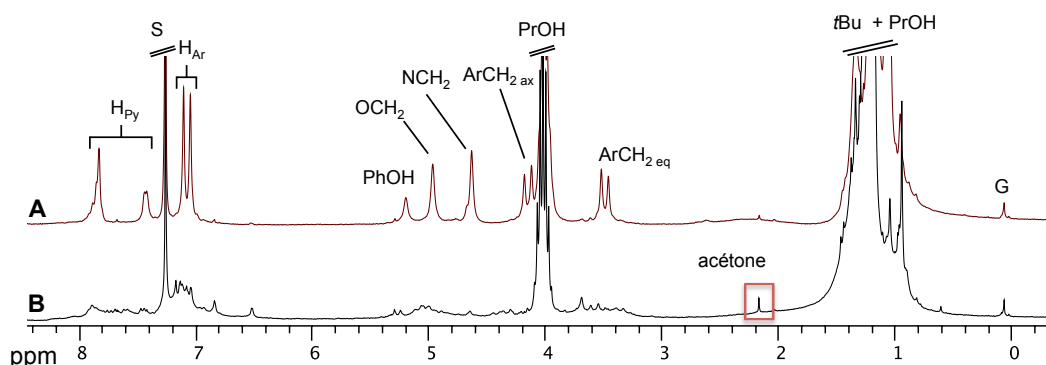


FIGURE 4.10 – Spectres RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 , 300 K) pour :
 A) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (3,9 mM) et 2-propanol (59 mM) ($t = 0$) ;
 B) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (3,9 mM) et 2-propanol (59 mM) ($t = 16$ h).

6. Par spectroscopie RMN ^1H il a été observé que la disparition de la signature caractéristique du composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ est plus rapide dans CDCl_3 (quelques heures) que dans CD_3CN (environ une journée) ou encore que dans $\text{dmsO}-d_6$ (peu de dégradation observée après une semaine à 300 K).

Les spectres RMN ^1H enregistrés pour un mélange de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (3,9 mM) et de 2-propanol (59 mM) dans CDCl_3 à $t = 0$ et $t = 16$ h sont reportés dans la figure 4.10. Au bout de 16 heures, le macrocycle semble complètement dégradé. L'apparition d'un singulet à $\delta = 2,17$ ppm indique la présence d'acétone dans le milieu [10]. L'intégration de ce signal par rapport au signal de référence à $\delta = 0,06$ ppm (graisse) permet d'évaluer une concentration d'acétone dans le milieu de 0,3 mM (soit 0,08 éq de produit formé par rapport au calix[6]arène de départ).

L'oxydation du 2-propanol en acétone, catalysée par la présence de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ dans le milieu, a été observée. Cette oxydation est vraisemblablement due à l'action oxydante des radicaux phénoxy générés par dissolution de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ en présence d' O_2 (caractérisés dans la section précédente). Une telle oxydation présente un nombre de « turn-over » d'environ 4, en assumant un pourcentage molaire maximal de 4 % pour le radical formé en solution. Le nombre de « turn-over » pourrait, en principe, être augmenté en utilisant le catalyseur en plus faible concentration (pour diminuer la possibilité de couplage entre les espèces radicalaire qui ramène à la désactivation du système) ou encore en travaillant à plus haute concentration de 2-propanol (pour éviter des réactions parasites avec le solvant).

4.1.5 Stabilisation de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ avec l'hydroquinone

Le composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ n'est pas stable en solution à cause de la formation d'espèces radicalaires réactives : ce phénomène a été mis en évidence par spectroscopie RMN ^1H et RPE dans les sections précédentes. Une telle molécule peut être stabilisée par ajout d'un agent antioxydant dans la solution, tel que l'hydroquinone (H_2Q). En effet, pour un mélange de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (3.0 mM) et de H_2Q (59 mM) dans CD_3CN , aucune variation du spectre RMN ^1H n'est constatée sur une période d'observation de deux semaines (figure 4.11). Le spectre RPE pour un mélange de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (4.1 mM) et de H_2Q (75 mM) dans l'acétonitrile ne montre aucun signal à $g \approx 2$ (sur une période d'observation d'une heure).

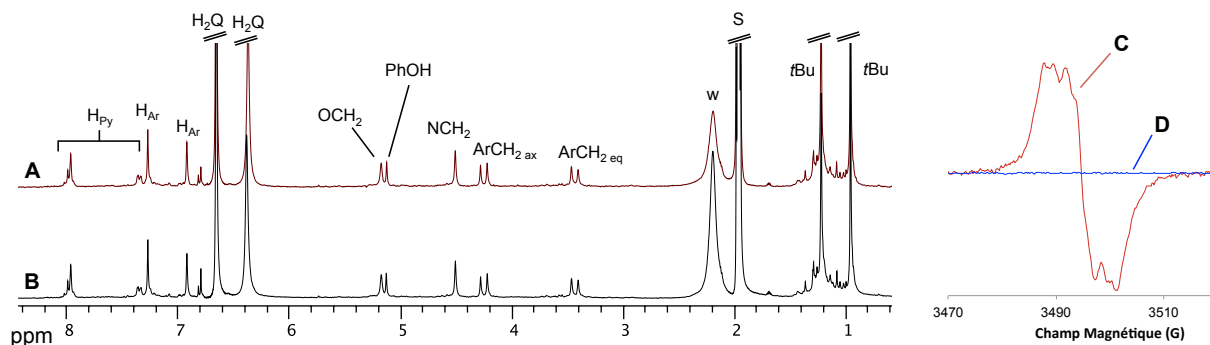


FIGURE 4.11 – Spectres RMN ^1H (250 MHz, CD_3CN , 300 K) de :
A) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (3.0 mM) et H_2Q (59 mM) ($t = 0$) ;
B) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (3.0 mM) et H_2Q (59 mM) ($t = 2$ semaines).
 Spectres RPE (293 K, 10 mW, AM = 0.5 G) de :
C) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ dans CH_3CN (4.1 mM) ;
D) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ dans CH_3CN (4.1 mM) et H_2Q (75 mM).

L'hydroquinone permet donc de stabiliser $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ en solution. Cette stabilisation est probablement liée au caractère antioxydant de l'hydroquinone. En effet une telle mo-

lécule peut réagir avec les radicaux phénoxye formés sur le calix[6]arène en les réduisant (mis en évidence par spectroscopie RPE). Il est proposé que la réduction du radical phénoxye au niveau de l'étape d'initiation peut empêcher le processus de propagation des espèces radicalaires (autocatalyse, schéma 4.3) et de stabiliser le macrocycle en solution.

4.1.6 $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$: inclusion de *n*-propylamine

Le composé X_6TMPA peut, une fois protoné ($\text{HX}_6\text{TMPAPic}$), accueillir au sein de la cavité des invités tels que des amines primaires linéaires. Ce phénomène a été caractérisé par spectroscopie RMN ^1H à 293 K (CDCl_3) : les données spectroscopiques récoltées indiquent que l'inclusion d'amine est associée à la protonation de cette dernière (via la déprotonation de l'unité TMPA) et que l'équilibre « *in-out* » de l'invité est lent par rapport à l'échelle de temps spectroscopique [2]. Une telle propriété de chimie hôte-invité a été examinée pour le système $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ par spectroscopie RMN ^1H (figure 4.12).

L'ajout de *n*-propylamine (14 mM) à une solution du macrocycle (4,8 mM) dans CDCl_3 (spectre **B**, figure 4.12) provoque des déplacements et un léger élargissement des signaux RMN ^1H du calix[6]arène ($\Delta\delta_{\text{HPy}} = -0,09$ et $-0,06$ ppm, $\Delta\delta_{\text{HAr}} = -0,05$ ppm, $\Delta\delta_{\text{OCH}_2} = +0,24$ ppm, $\Delta\delta_{\text{ArCH}_2\text{ax}} = +0,12$ ppm, $\Delta\delta_{\text{ArCH}_2\text{eq}} = -0,13$ ppm), notamment pour les signaux relatifs aux protons NCH_2 ($\Delta\delta_{\text{NCH}_2} = -0,27$ ppm). Les signaux relatifs aux protons de la propylamine sont aussi élargis. L'ensemble de ces observations suggère l'interaction entre les deux partenaires (déplacements chimiques) à 300 K. De plus, l'élargissement des signaux suggère que l'équilibre $\text{PrNH}_{2\text{in}} \rightleftharpoons \text{PrNH}_{2\text{out}}$ est rapide par rapport à l'échelle de temps spectroscopique. Le blindage observé pour le signal relatif aux protons NCH_2 du macrocycle suggère que l'interaction avec l'amine est associée à un processus de déprotonation de l'unité TMPA. Cependant, le déplacement chimique de la résonance relative aux protons NCH_2 ($\Delta\delta_{\text{NCH}_2} = -0,27$ ppm) est moins marqué par rapport au cas du composé $\text{HX}_6\text{TMPAPic}$ en présence de propylamine, pour lequel un déplacement chimique de $\Delta\delta_{\text{NCH}_2} = -1,23$ ppm est observé (protons NCH_2). Cela pourrait indiquer que l'amine incluse n'interagit pas de la même façon avec les deux macrocycles ou que, dans le cas du composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$, l'interaction n'est que partielle (*vide infra*).

Le spectre RMN ^1H varie légèrement sur une période d'observation de 20 heures (figure 4.12D). Les signaux relatifs au macrocycle sont plus élargis ; l'apparition sur toute la fenêtre spectrale de quelques petits pics suggère une dégradation partielle du calix[6]arène.⁷ Cependant, de telles variations sont beaucoup moins importantes que celles observées pour la molécule dans CDCl_3 en absence d'amine : le calix[6]arène semble donc stabilisé par la présence de l'amine.

Le spectre RMN ^1H enregistré à 280 K (spectre **E**, figure 4.12) montre des signaux plus fins par rapport aux signaux observés à 300 K. De plus, l'apparition de deux pics larges à un champ fort ($\delta = -1,22$ et $-1,33$ ppm) témoignent de l'inclusion de l'amine dans la cavité fournie par l'hôte : la diminution de la température à 280 K provoque un ralentissement de l'équilibre « *in-out* » de l'amine. Les signaux, intégrant pour 5 protons, ont été attribués aux protons β et γ de l'amine.⁸ Par rapport au cation *n*-propylammonium non complexé par le macrocycle, ces signaux sont déplacés à des champs fort de $\Delta\delta_{\text{H}_\beta} = -2,80$ ppm et $\Delta\delta_{\text{H}_\gamma} = -2,24$ ppm. Dans le cas du

7. Aucun signal relatif à un produit d'oxydation de l'amine (imine ou aldéhyde) n'a été observé.

8. β et γ indiquent les positions relatives des protons par rapport à la fonction amine ($\text{C}_\gamma\text{-C}_\beta\text{-C}_\alpha\text{-NH}_2$).

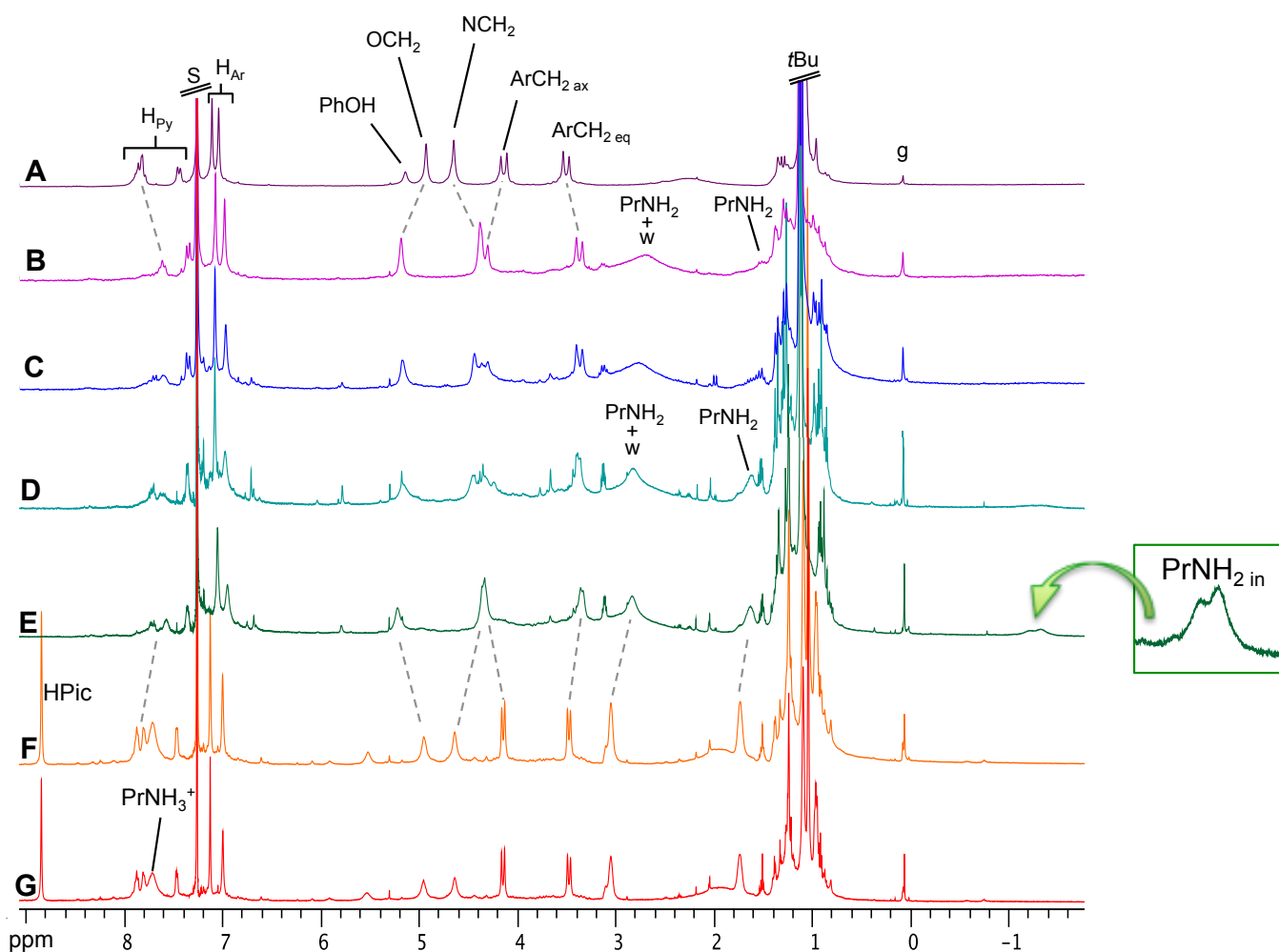


FIGURE 4.12 – Spectres RMN ^1H (CDCl_3) de :

- A) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (3,1 mM) (250 MHz, 300 K) ;
- B) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (4,8 mM) et PrNH_2 (14,0 mM) (250 MHz, 300 K, $t = 30$ min) ;
- C) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (4,8 mM) et PrNH_2 (14,0 mM) (250 MHz, 300 K, $t = 2$ h) ;
- D) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (4,8 mM) et PrNH_2 (14,0 mM) (500 MHz, 300 K, $t = 20$ h) ;
- E) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (4,8 mM) et PrNH_2 (14,0 mM) (500 MHz, 280 K, $t = 20$ h) ;
- F) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (4,8 mM), PrNH_2 (14,0 mM) et HPic (14,4 mM) (500 MHz, 280 K, $t = 21$ h) ;
- G) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (4,8 mM), PrNH_2 (14,0 mM) et HPic (14,4 mM) (500 MHz, 300 K, $t = 21$ h).

complexe d'inclusion de $\text{HX}_6\text{TMPAPic}$ avec la *n*-propylamine, ces déplacements valent $\Delta\delta_{\text{H}_\beta} = -1,87$ ppm et $\Delta\delta_{\text{H}_\gamma} = -2,81$ ppm. La différence observée pour les valeurs de $\Delta\delta_{\text{H}_\gamma}$ et $\Delta\delta_{\text{H}_\beta}$ (respectivement $-0,93$ et $+0,57$ ppm) dans le deux systèmes ci-comparés porte à penser que la *n*-propylamine interagit différemment avec les deux cavités. Dans le complexe d'inclusion obtenu avec $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$, le blindage plus fort ressenti par les protons H_β associé au blindage plus faible ressenti par les protons H_γ pourrait être expliqué en considérant que l'invité inclus est positionné de façon à éloigner la fonction amine du chapeau TMPA, en rapprochant le C_γ aux groupes *t*Bu. Dans cette géométrie, les protons H_β ressentiront un effet de blindage plus important par rapport aux protons H_γ . Cette conformation, illustrée dans le schéma 4.5, doit être probablement stabilisée par un réseau de liaison hydrogène instauré entre le cation ammonium et les atomes d'oxygène des groupements phénol et des unités OCH_2 . Une telle hypothèse est renforcée par le déplacement chimique observé pour le signal relatif aux protons OCH_2 . En effet, l'ajout de PrNH_2 à une solution du composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ dans CDCl_3 provoque un déplacement $\Delta\delta_{\text{OCH}_2} = +0,25$ ppm.⁹ Ce déblindage observé serait en accord avec la formation d'un réseau de liaisons hydrogène entre les atomes d'oxygène du petit col du macrocycle et l'amine incluse. Ceci n'a cependant pas pu être confirmé par le déplacement chimique des protons des unités phénol car leur signal n'a pas pu être identifié.

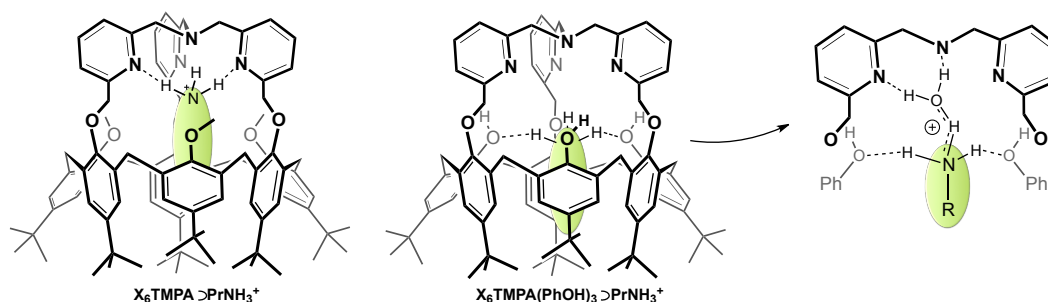


SCHÉMA 4.5 – Proposition pour la géométrie d'inclusion du cation *n*-propylammonium dans X_6TMPA ou $\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3$.

L'ajout, à 280 K, de 3 équivalents d'acide picrique (HPic 14,4 mM, spectre **F**) entraîne la protonation de la propylamine qui, sous la forme de cation propylammonium, n'est plus reconnue par $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$. Cela est avéré par la disparition des signaux à champ fort relatifs à l'amine incluse, ainsi que par la signature spectroscopique du macrocycle qui est superposable à la signature de ce dernier en absence d'amine (exception faite pour le déplacement chimique de la résonance relative aux protons PhOH , sensible à l'acidité du milieu).

$\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ peut donc accueillir au sein de la cavité une amine primaire telle que la *n*-propylamine. Ce phénomène d'inclusion stabilise le macrocycle (pas de dégradation observée pour un $\Delta t = 20$ h). L'équilibre « *in-out* » pour l'amine est rapide par rapport à l'échelle de temps spectroscopique à 300 K (signaux élargis), ce qui contraste avec ce qui avait été observé pour le système $\text{HX}_6\text{TMPAPic}$. De plus, dans $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$, l'invité est probablement positionné de façon à instaurer un réseau de liaisons hydrogène avec les atomes d'oxygène du petit col plutôt qu'avec les unités pyridine du chapeau. Cette préférence géométrique pourrait être associée à

9. L'ajout de PrNH_2 à une solution du composé $\text{HX}_6\text{TMPAPic}$ dans CDCl_3 (263 K) provoque un déplacement de $\Delta\delta_{\text{OCH}_2} = -0,18$ ppm pour le signal relatif aux protons OCH_2 . Un tel phénomène de blindage n'est pas en accord avec la formation de liaisons hydrogène entre l'amine invité et le petit col du calix[6]arène.

la présence d'une molécule d'eau entre la fonction amine et le chapeau TMPA, comme proposé dans le schéma 4.5 (hypothèse à confirmer par des expériences RMN 2D à basse température). Enfin, la protonation de l'amine par l'acide picrique entraîne la dissociation du complexe hôte-invité : le cation propylammonium n'est pas reconnu par $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$.

4.1.7 Conclusion sur la molécule $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Y}$ ($\text{Y} = \text{Cl}^-$ ou ClO_4^-)

La synthèse de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Y}$ ($\text{Y} = \text{Cl}^-$ ou ClO_4^-) a été mise au point. La modification du petit col de X_6TMPA confère de nouvelles propriétés au système. En solution, ce composé n'est pas stable à cause de la formation d'espèces radicalaires réactives de type phénoxy. Des expériences RPE suggèrent que l'oxygène joue un rôle dans le mécanisme de formation des radicaux phénoxy, mais qu'il ne participe pas à l'étape cinétiquement limitante d'un tel processus. Les radicaux phénoxy générés en solution ont un pouvoir oxydant et ils peuvent catalyser la réaction d'oxydation du 2-propanol. En présence d'un agent réducteur tel que l'hydroquinone, l'espèce phénoxy n'est plus détectée (RPE) et le macrocycle est stabilisé en solution (RMN ^1H). De façon similaire au système $\text{HX}_6\text{TMPAPic}$, $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ peut encapsuler la molécule de propylamine dans CDCl_3 . Cependant, deux différences principales caractérisent le complexe d'inclusion formé avec $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$:

1. à température ambiante, la cinétique d'échange « *in-out* » pour l'amine invitée est plus rapide ;
2. l'amine est probablement positionnée dans la cavité de façon à instaurer un réseau de liaisons hydrogène avec les atomes d'oxygène du petit col, en rapprochant sa chaîne alkyle au grand col du calix[6]arène.

La modification du petit col de X_6TMPA a donc des effets sur la réactivité et les propriétés en chimie hôte-invité du système. L'étude des propriétés de coordination ainsi que des propriétés réceptrices/réactivité des complexes métalliques basés sur ce ligand sont présentées dans les sections suivantes.

4.2 Synthèse et caractérisation des complexes zinciques

4.2.1 Les complexes zinciques des ligands $\mathbf{X_6TMPA}$

La complexation de l'ion métallique Zn^{2+} par les différents ligands basés sur le calix[6]arène (par exemple : $\mathbf{X_6tren}$ et $\mathbf{X_6Im_3}$) a été largement étudiée au sein de notre équipe. Les propriétés de coordination de ces complexes sont bien connues [11, 12, 13]. Par ailleurs, un tel cation ne possède pas de propriétés redox et permet des études par spectroscopie RMN : ces attributs rendent le travail de caractérisation de ce type de systèmes relativement simple.

Le composé $\mathbf{X_6TMPA}$, à la différence des autres ligands calix[6]aréniques, ne donne pas de complexes métalliques stables avec le cation Zn^{2+} et la forme protonée de l'unité TMPA est toujours observée après réaction du macrocycle avec le perchlorate de zinc hexahydrate.¹⁰ Dans le composé $\mathbf{HX_6TMPA(PhOH)_3Y}$, les modifications structurales apportées à proximité du site TMPA (soit dans la 2^{ème} sphère de coordination par rapport à un complexe métallique) pourraient avoir une influence sur les propriétés de coordination du macrocycle, notamment pour la stabilisation des complexes zinciques. L'influence de la substitution des unités anisole par des groupements phénol (influence de la 2^{ème} sphère de coordination) vis-à-vis de la complexation du cation Zn^{2+} est étudiée dans la section suivante.

4.2.2 Complexe zincique en présence d'anion acétate

L'unité coordinante TMPA, dans le composé $\mathbf{HX_6TMPA(PhOH)_3ClO_4}$, se trouve sous sa forme acide. La présence d'une base, lors de la synthèse des complexes métalliques, est donc nécessaire afin d'éviter la compétition de H^+ pour le site de coordination TMPA. Pour cette raison, un sel de zinc contenant un anion basique (acétate de zinc) a été choisi lors des premières expériences de complexation.

L'expérience de complexation est conduite dans l'acétonitrile : $\mathbf{HX_6TMPA(PhOH)_3ClO_4}$ et un excès (≈ 10 éq.) d'acétate de zinc anhydre sont mis en suspension et le mélange est chauffé à 90 °C pendant une minute. Un solide jaune-orangé est récupéré après filtration de l'excès de zinc et évaporation de la phase organique.

La signature RMN ^1H observée dans CDCl_3 pour un tel solide est composée d'un ensemble de pics larges non analysables. La caractérisation RMN ^1H du solide dissout dans CD_3CN , solvant dans lequel la signature spectroscopique est composée de pics plus fins, est reportée en figure 4.13. Le spectre **A** indique la présence en solution d'une espèce de géométrie cône avec une symétrie C_{3v} . Par rapport au composé $\mathbf{HX_6TMPA(PhOH)_3ClO_4}$ (spectre **B**), le déblindage des signaux relatifs aux protons H_{Ar} et $t\text{Bu}$ des unités phénoliques ($\Delta\delta_{\text{H}_{\text{Ar}}} = + 0,08$ ppm, $\Delta\delta_{t\text{Bu}} = + 0,09$ ppm) et le blindage des signaux pour les protons H_{Ar} et $t\text{Bu}$ des unités aromatiques liées au chapeau TMPA ($\Delta\delta_{\text{H}_{\text{Ar}}} = - 0,06$ ppm, $\Delta\delta_{t\text{Bu}} = - 0,07$ ppm) témoignent d'une fermeture au niveau du grand col de l'édifice moléculaire par pivotement des unités phénoliques qui provoque l'internalisation partielle des groupements $t\text{Bu}$. Le signal relatif aux protons PhOH n'est pas observé dans le spectre du complexe. Les déplacements des signaux pour les protons OCH_2 ($\Delta\delta_{\text{OCH}_2} = + 0,36$ ppm) et NCH_2 ($\Delta\delta_{\text{NCH}_2} = - 0,09$ ppm) font partie des modifications observées dans le spectre **A**. Aucun signal à des champs forts n'est observé.

10. Ces études, menées sur le composé $\mathbf{X_6TMPA}$, font partie des travaux du Dr. Yun Li (2005-2006).

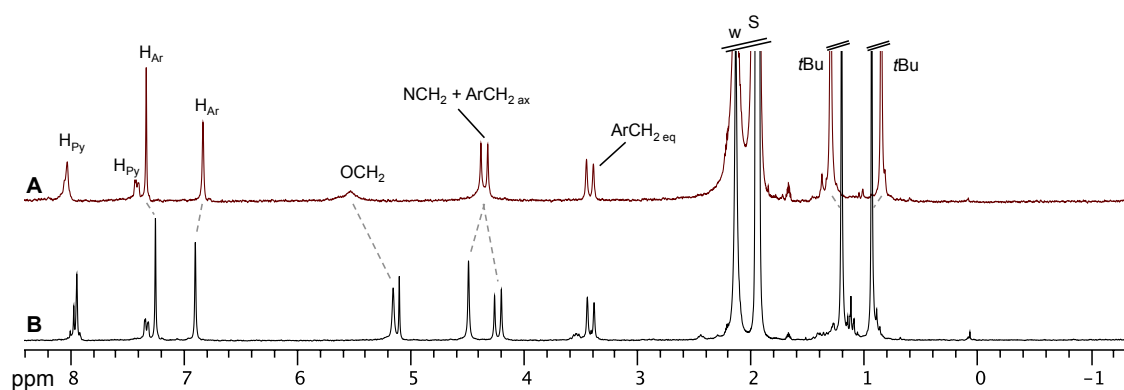


FIGURE 4.13 – Spectres RMN ^1H (250 MHz, CD_3CN , 300 K) de :
A) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ + excès de $\text{Zn}(\text{AcO})_2$;
B) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$.

L'ensemble de ces informations indique la formation d'un complexe zincique avec le ligand $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$. L'absence de signaux à des champs forts semble indiquer que le centre métallique :

- soit il coordine l'acétate et la vitesse du processus de coordination-décoordination d'un tel anion est, par rapport à l'échelle de temps spectroscopique RMN, moyenne ou rapide (élargissement du signal ou signal pour les protons de l'acétate coordonné masqué par un signal du macrocycle) ;
- soit il ne coordine pas l'anion acétate mais plutôt une molécule de solvant (H_2O , CD_3CN).

Des études ultérieures ont été menées sur le système dans le but de déterminer la nature du ligand exogène coordonné au centre métallique. Pour un échange rapide « in-out » de l'anion acétate coordonné au sein de la cavité, une telle cinétique d'échange devrait pouvoir être ralentie à basse température. L'analyse de la variation de la signature RMN ^1H à des $T < 300$ K pour une solution du complexe dissout dans CD_3CN a été effectuée (figure 4.14). À basse température les signaux relatifs au complexe s'élargissent. Cela indique que les mouvements conformationnels de la molécule sont plus lents au fur et à mesure que la température diminue. À la température de 240 K aucun signal à des champs forts, qui pourrait correspondre à un anion acétate coordonné au centre zincique, n'est observé. Cela pourrait signifier que, à cette température, la cinétique d'échange est toujours trop rapide. Un singulet élargi intégrant pour environ 3 protons (3,6 contre les 6 H_{Ar}) est observé à $\delta = 9,32$ ppm (240 K). Ce signal pourrait correspondre aux protons OH des unités phénol, ici déplacés à des champs plus faibles par rapport au composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ ($\Delta\delta_{\text{PhOH}} = + 4,22$ ppm). Un tel déplacement indique une plus forte acidité pour les protons des unités phénol : cette observation pourrait être expliquée par des interactions au travers de liaisons hydrogène des groupements phénol avec l'acétate coordonné au centre métallique, dans le cas où un tel anion est effectivement en interaction avec le centre zincique.

Dans le cas où l'acétate est coordonné au centre métallique, l'acidification du milieu devrait entraîner la décoordination d'un tel anion suite à sa protonation. L'influence de l'acidité du milieu sur le complexe a donc été étudiée par spectroscopie RMN ^1H (figure 4.15). L'ajout de 2 équivalents d'acide picrique au complexe zincique dissout dans CD_3CN provoque des changements de la signature RMN. Le profil RMN obtenu (spectre **B**, figure 4.15) ne correspond pas à la signature

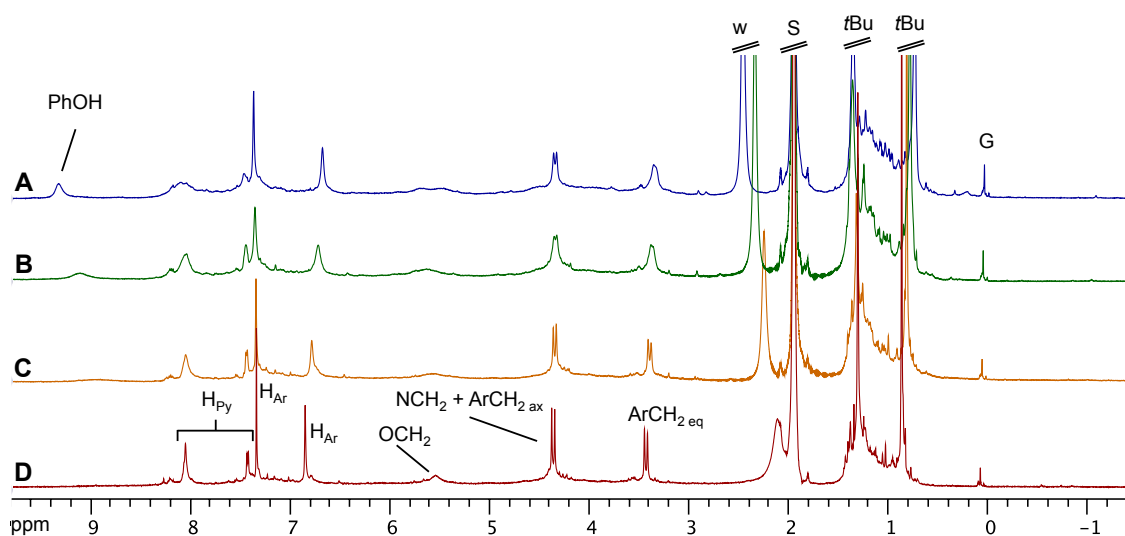


FIGURE 4.14 – Spectres RMN ^1H (250 MHz, CD_3CN) pour $\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ à :
 A) 240 K ;
 B) 260 K ;
 C) 280 K ;
 D) 300 K.

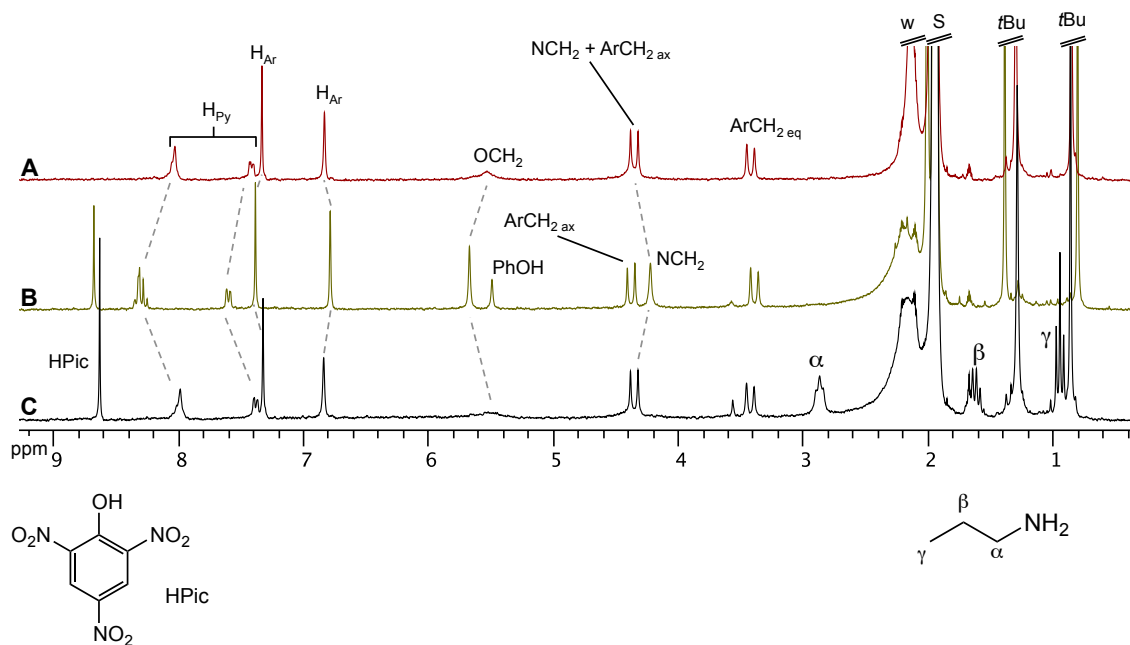


FIGURE 4.15 – Spectres RMN ^1H (250 MHz, CD_3CN , 300 K) pour :
 A) $\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (3,3 mM) ;
 B) $\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (3,3 mM) et HPic (6,6 mM) ;
 C) $\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (3,3 mM), HPic (11,6 mM) et PrNH_2 (15,8 mM).

observée pour composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$, indiquant que le centre métallique est toujours coordonné à l'unité TMPA. Dans le spectre **B** (figure 4.15), comparé à **A**, un déplacement vers des champs plus faibles est observé pour les signaux des protons H_{Py} , H_{Ar} , OCH_2 , $\text{ArCH}_{2\text{ax}}$ et $t\text{Bu}$ (respectivement : $\Delta\delta_{\text{H}_{\text{Py}}} = + 0,31$ et $+ 0,22$ ppm, $\Delta\delta_{\text{H}_{\text{Ar}}} = + 0,08$ ppm, $\Delta\delta_{\text{OCH}_2} = + 0,18$ ppm, $\Delta\delta_{\text{ArCH}_{2\text{ax}}} = + 0,05$ ppm, $\Delta\delta_{t\text{Bu}} = + 0,12$ ppm); le signal relatif aux protons NCH_2 est déplacé à des champs plus forts ($\Delta\delta_{\text{NCH}_2} = - 0,15$ ppm) et un singulet intégrant pour 3 protons, qui pourrait être attribué aux protons PhOH , apparaît à 5,52 ppm. L'ajout supplémentaire d'acide (1,5 équivalents) ne modifie pas le spectre. L'ajout de propylamine (15,8 mM, soit 4,8 équivalents par rapport au complexe) réporté dans la figure 4.15C, qui ici joue le rôle de base en régénérant l'anion acétate, permet d'obtenir à nouveau la signature RMN ^1H caractéristique du composé de départ (figure 4.15A).

L'ajout d'acide entraîne donc des modifications majeures pour le spectre RMN ^1H du complexe zincique, tandis que l'ajout d'une base pour l'espèce obtenue permet d'obtenir à nouveau le complexe de départ. Un tel comportement est compatible avec l'hypothèse de la coordination d'une molécule d'acétate au centre zincique. Un tel complexe peut donc être vraisemblablement identifié, par preuve indirecte, comme étant $\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$.

Après l'ajout de 2 équivalents d'acide picrique au complexe $\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ dissout dans CD_3CN , le signal relatif aux protons PhOH est observé à un déplacement chimique similaire au cas du composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ ($\Delta\delta_{\text{PhOH}} = + 0,39$ ppm) dissout dans le même solvant. Cela pourrait indiquer que l'ajout d'acide provoque la rupture du réseau de liaisons hydrogène instauré avec l'anion acétate coordonné au centre métallique suite à la décoordination de ce dernier. La présence du centre zincique coordonné à l'unité TMPA, en absence d'anion acétate coordonné, n'a pas une grande influence sur le déplacement chimique relatif aux protons PhOH (comparé au macrocycle protoné).

4.2.3 $\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ en présence d'invités potentiels

Les propriétés hôte-invité pour le complexe $[\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3]^+$ ont été testées. L'ajout de 1,4 équivalents de *n*-propylamine à un tel complexe dissout dans CD_3CN ne provoque aucun changement pour la signature RMN ^1H du complexe. De façon analogue, l'ajout de 4,1 équivalents de propionate de triéthylammonium n'a aucune influence sur le spectre RMN ^1H de $[\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3]^+$ (sur une période d'observation de 24 h).

L'ensemble des informations récoltées avec cette expérience semble indiquer que l'acétate est fortement coordonné au centre métallique et il n'est pas déplacé par un autre ligand anionique tel que le butyrate ni par un ligand neutre tel que la propylamine. Un tel complexe n'est pas adaptée pour des études en chimie hôte invité. De telles propriétés seront analysées par la suite, en absence d'anion acétate dans le milieu.

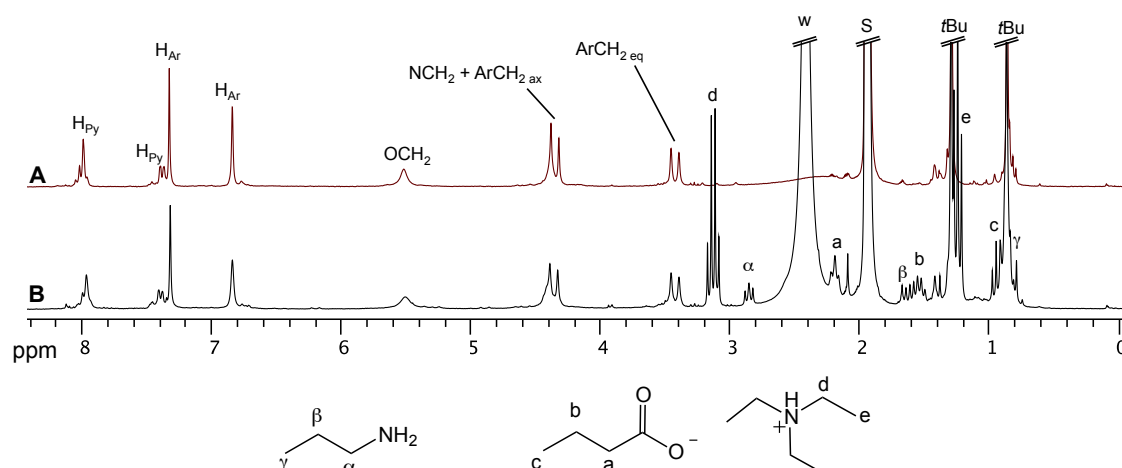


FIGURE 4.16 – Spectres RMN ^1H (250 MHz, CD_3CN , 300 K) pour :
A) $\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (2,8 mM) ;
B) $\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (2,8 mM), propylamine (3,8 mM) et butyrate de triéthylammonium (11,6 mM).

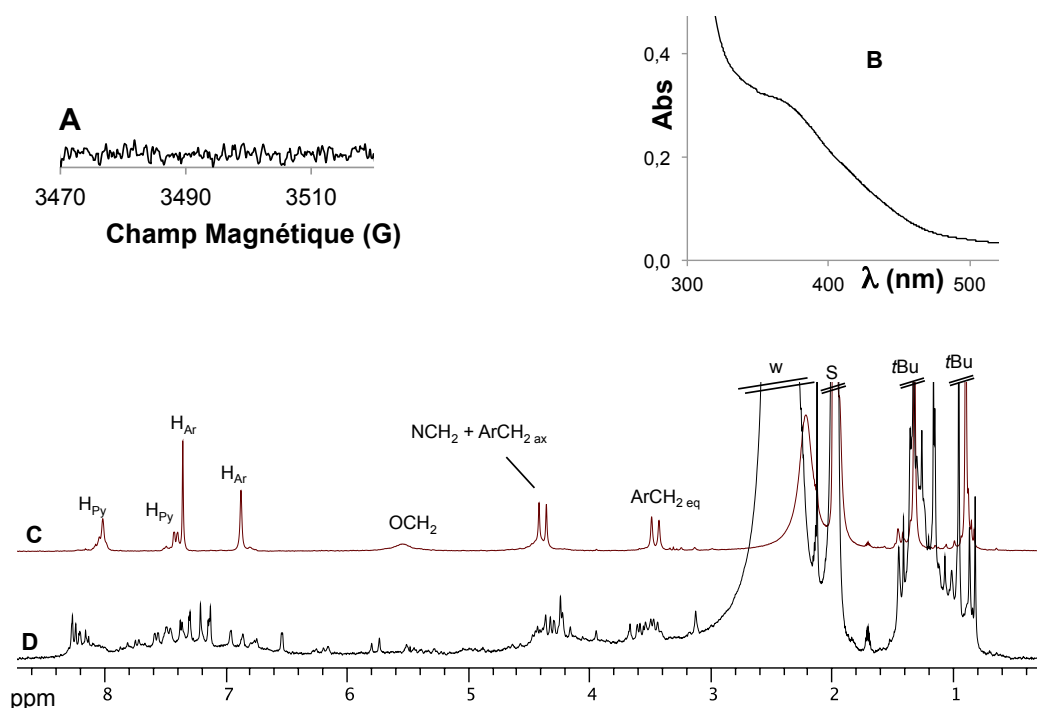


FIGURE 4.17 – **A)** Spectre RPE (293 K, 1 mW, AM = 0,5 G) de $\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (7,6 mM) dans CH_3CN (15 minutes après dissolution) ;
B) Spectre UV-Vis (293 K, 1 cm) de $\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (5,1 mM) dans CD_3CN (9 jours après dissolution) ;
Spectres RMN ^1H (250 MHz, CD_3CN , 300 K) pour :
C) $\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (5,1 mM) ;
D) $\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (5,1 mM) (1 mois après dissolution).

4.2.4 Inhibition de la formation des radicaux phénoxye par coordination du cation Zn^{2+}

L'analyse d'une solution dans l'acétonitrile de $\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ par spectroscopie RPE (température ambiante) ne montre aucun signal relatif à la présence d'un radical organique à $g \approx 2,00$. Toutefois, l'analyse par spectroscopie d'absorption UV-Visible montre la présence une bande d'absorption à $\lambda_{\text{max}} = 361 \text{ nm}$, précédemment soupçonnée comme étant caractéristique de l'espèce phénoxye dans le cas du composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (*vide supra*). Par comparaison du coefficient d'extinction molaire calculé pour le composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ avec le spectre **B** (figure 4.17), le pourcentage molaire d'espèce radicalaire peut être estimé à 0,05 % dans le cas du composé $\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$. La faible concentration de l'espèce radicalaire présente dans l'échantillon peut ainsi expliquer l'absence de signal observée par spectroscopie RPE.

Les spectres RMN ^1H présentés en figure 4.17 semblent être en accord avec la présence du radical phénoxye dans le système (observé par spectroscopie d'absorption UV-Visible) : tout en étant stable sur une période relativement brève (au moins 24 heures selon l'expérience reportée dans la section précédente, figure 4.16), l'espèce $\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ évolue en solution (1 mois).

$\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ peut donc complexer le cation Zn^{2+} en solution dans l'acétonitrile, en présence d'anion acétate. Par des preuves indirectes, il a été démontré que l'anion acétate est vraisemblablement coordonné au centre métallique. La « géométrie » d'une telle interaction (au sein de la cavité ou, par exemple, par le petit col) n'a pas été déterminée. L'acétate coordonné semble ne pas être substitué par d'autres ligands tels que la propylamine ou le butyrate. L'ajout d'acide picrique entraîne la protonation de l'acétate (probablement) coordonné pour le complexe $\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$: l'anion protoné perd son pouvoir coordonnant et un nouveau complexe est observé, ayant probablement une molécule de solvant (H_2O ou CD_3CN) liée au centre métallique. Un tel processus est réversible car l'ajout d'une base permet d'obtenir à nouveau la signature RMN caractéristique pour $\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$. La base déprotonne l'acide acétique présent dans le milieu et l'acétate ainsi généré interagit avec le centre Zn^{2+} . Par spectroscopie RPE, aucun signal à $g \approx 2,00$ n'est observé pour une solution de $\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ dans l'acétonitrile. Cependant, un signal qui pourrait être attribué à un radical phénoxye en faible concentration (pourcentage molaire 0,05 %) est observé par spectroscopie d'absorption UV-Visible. Le complexe zincique de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ semble stabiliser, sur une moyenne période, cette molécule vis-à-vis de la formation d'espèces radicalaires réactives de type phénoxye.

4.2.5 Complexe zincique en absence d'anion acétate

Dans les sections précédentes, il a été montré que $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ peut complexer le cation Zn^{2+} en présence d'acétate. Cet anion semble fortement lié au centre métallique en rendant le complexe $\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ inadapté pour des études en chimie hôte-invité. Dans cette section, le complexe zincique pour un tel calix[6]azacryptand est étudié en absence d'anion acétate, dans le but d'étudier les propriétés en chimie hôte-invité d'un tel complexe.

Dans un premier temps, $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ est mis en suspension dans CD_3CN (350 μL) et 1,1 équivalents de chlorure de zinc anhydre, dissouts dans CD_3OD (10 μL , 3 % *v/v*), sont ajoutés. Le mélange est chauffé légèrement puis soniqué pendant une minute. Le spectre RMN ^1H du mélange ($\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ 2,2 mM et ZnCl_2 2,5 mM dissouts dans $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CD}_3\text{OD}$ 33:1, figure 4.18B) montre la formation d'une nouvelle espèce majoritaire (ca. 90 %) de symétrie C_{3v} en géométrie cône, ainsi que la présence de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (ca. 10 %). L'ajout d'un excès de ZnCl_2 (0,5 équivalents) n'a aucune influence sur la signature RMN, tandis que l'ajout de 1,4 équivalents de triéthylamine déplacent complètement l'équilibre vers la formation de la nouvelle espèce (spectre C, figure 4.18).¹¹ Cette nouvelle espèce est stable en solution (sur une période d'observation de 6 jours).

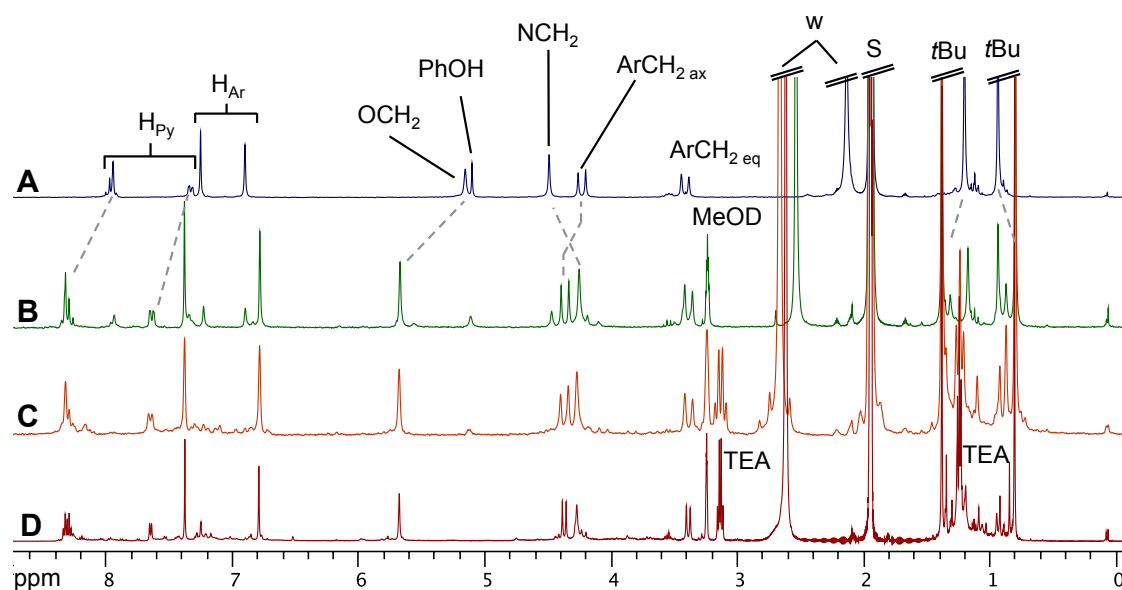


FIGURE 4.18 – Spectres RMN ^1H (CD_3CN , 300 K) pour :
A) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (2,2 mM) (250 MHz) ;
B) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (2,2 mM) et ZnCl_2 (2,5 mM) dissout dans CD_3OD (3 % *v/v* par rapport à CD_3CN) (250 MHz) ;
C) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (2,2 mM), ZnCl_2 (3,5 mM) dissout dans CD_3OD (5 % *v/v* par rapport à CD_3CN) et Et_3N (3,1 mM) (250 MHz) ;
D) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (2,2 mM), ZnCl_2 (3,5 mM) dissout dans CD_3OD (5 % *v/v* par rapport à CD_3CN) et Et_3N (3,1 mM), 6 jours après (500 MHz).

Dans le spectre C (figure 4.18), par rapport à A (macrocycle protoné), le déblindage des signaux relatifs aux protons H_{Ar} et $t\text{Bu}$ des unités phénoliques ($\Delta\delta_{\text{H}_{\text{Ar}}} = +0,13$ ppm $\Delta\delta_{t\text{Bu}} = +0,18$ ppm)

11. L'apparition de quelques petits signaux dans toute la fenêtre spectrale est aussi observée. Ces signaux ont été attribué à la partielle dégradation de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ ne complexant pas l'ion Zn^{2+} .

et le blindage des signaux pour les protons H_{Ar} et $t\text{Bu}$ des unités aromatiques liées au chapeau TMPA ($\Delta\delta_{H_{\text{Ar}}} = -0,12$ ppm, $\Delta\delta_{t\text{Bu}} = -0,13$ ppm) suggèrent le pivotement des unités phénol qui rapprochent leurs groupes $t\text{Bu}$ vers le centre de la cavité. Dans cette conformation, le grand col de l'édifice moléculaire est plus fermé par rapport à $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$. Le déblindage des signaux relatifs aux protons H_{Py} , OCH_2 et $\text{ArCH}_2_{\text{eq}}$ (respectivement : $\Delta\delta_{H_{\text{Py}}} = +0,35$ ppm, $\Delta\delta_{\text{OCH}_2} = +0,53$ ppm, $\Delta\delta_{\text{ArCH}_2_{\text{eq}}} = +0,16$ ppm) ainsi que le blindage des signaux relatifs aux protons NCH_2 et $\text{ArCH}_2_{\text{ax}}$ (respectivement : $\Delta\delta_{\text{NCH}_2} = -0,24$ ppm, $\Delta\delta_{\text{ArCH}_2_{\text{ax}}} = -0,05$ ppm) sont aussi observés. Les déplacements chimiques marqués observés pour les protons relatifs à l'unité TMPA suggèrent la coordination du cation Zn^{2+} . Le complexe zincique synthétisé au cours de cette expérience peut coordonner un des ligands exogènes suivants présents dans le milieu :

- Cl^- ,
- $\text{H}_2\text{O}/\text{OH}^-$,
- $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CD}_3\text{O}^-$
- CD_3CN .

Le complexe formé au cours de cette dernière expérience présente une signature RMN analogue à celle enregistrée pour le complexe $\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ en présence d'acide (exception faite pour le signal relatif aux protons PhOH). Leurs spectres RMN ^1H sont comparés dans la figure 4.19). Cette comparaison permet d'exclure la coordination des espèces Cl^- , OH^- et $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CD}_3\text{O}^-$ au centre zincique, car de telles molécules sont absentes pour le spectre **B** de la figure 4.19. L'espèce observée dans le spectre **A** (figure 4.19) correspond donc à un complexe de Zn^{2+} coordonnant soit une molécule de H_2O soit une molécule de CD_3CN .

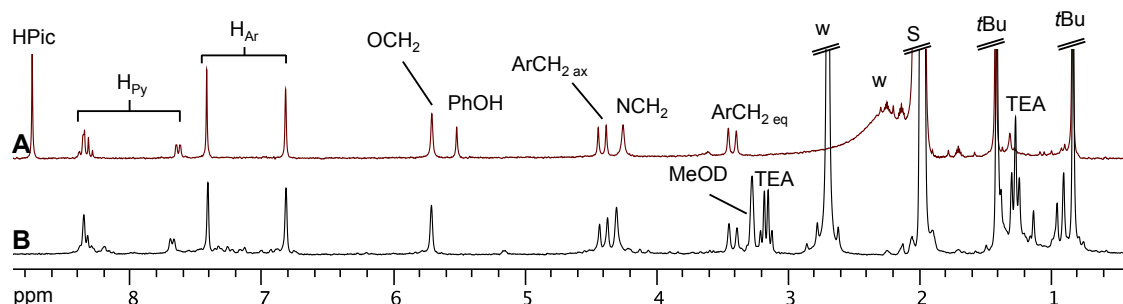


FIGURE 4.19 – Spectres RMN ^1H (250 MHz, CD_3CN , 300 K) pour :
A) $\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (3,3 mM) et HPic (11,6 mM) ;
B) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (2,2 mM), ZnCl_2 (3,5 mM) dissout dans CD_3OD (5 % v/v par rapport à CD_3CN) et Et_3N (3,1 mM).

Des études ultérieures ont été conduites sur un complexe zincique synthétisé en absence d'anion chlorure. Le composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ est suspendu dans CD_3CN et 1.2 équivalents de perchlorate de zinc hexahydrate ($\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) sont ajoutés. La solution est chauffée légèrement puis soniquée pendant une minute. Le spectre RMN ^1H enregistré pour ce mélange (figure 4.20) montre la présence en solution de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$, ainsi que l'apparition de quelques petits signaux correspondants à une nouvelle espèce. La concentration relative pour cette dernière espèce augmente légèrement après l'ajout d'un excès de $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,5 équivalents, spectre **C**). L'ajout d'une base (propylamine, 3 équivalents) entraîne la disparition des signaux relatifs à $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ et l'équilibre est totalement déplacé vers la formation de la

nouvelle espèce (spectre **D**).¹² Cette espèce possède une signature RMN analogue à celle observée pour le complexe obtenu avec le chlorure de zinc (spectre **E**). Cette observation confirme que, dans ces conditions, le complexe zincique obtenu avec le ligand $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ ne coordine pas l'anion chlorure et que l'espèce observée correspond à un complexe de Zn^{2+} coordonnant soit une molécule d'eau soit une molécule de CD_3CN .

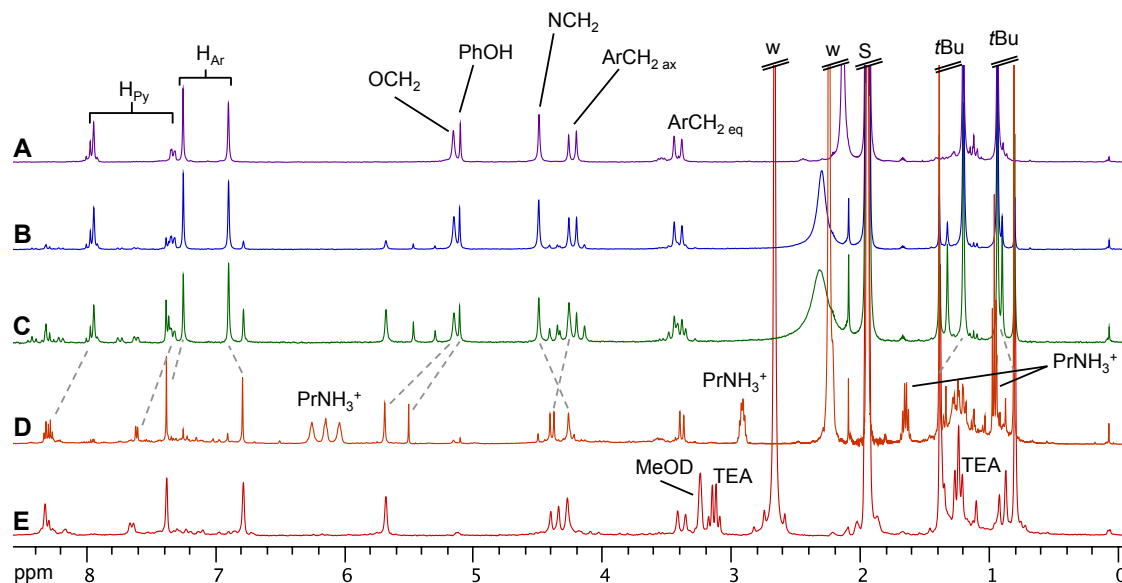


FIGURE 4.20 – Spectres RMN ^1H (CD_3CN , 300 K) pour :
A) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (250 MHz) ;
B) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (1,4 mM) et $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ (1,7 mM) (250 MHz) ;
C) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (1,4 mM) et $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ (2,4 mM) (250 MHz) ;
D) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (1,4 mM), $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ (2,4 mM) et PrNH_2 (4,2 mM) (500 MHz) ;
E) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (2,2 mM), ZnCl_2 (3,5 mM) et Et_3N (3,1 mM) (250 MHz).

Dans le cas où le complexe obtenu par le mélange du composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ et le sel $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ dans CD_3CN en présence d'une base (PrNH_2) coordine une molécule d'eau, cette dernière devrait pouvoir être déprotonée par une base. Le complexe zinc-hydroxo formé présenterait une signature RMN ^1H différente par rapport à celle enregistrée pour **D**. Dans le cas d'un complexe zincique coordonnant une molécule d'acétonitrile (CD_3CN), si l'invité nitrilo est échangé par l'anion OH^- (par ajout d'une base), une variation de la signature spectroscopique sera observée. Au contraire, dans le cas où l'invité nitrilo n'est pas échangé par l'anion OH^- en milieu basique, son spectre ne variera pas en fonction de l'acidité/basicité du milieu sauf pour des phénomènes de protonation/déprotonation des unités phénol. L'étude de l'influence de l'acidité du milieu sur la signature RMN ^1H du complexe zincique synthétisé a été conduite (figure 4.21). Des quantités croissantes de propylamine ont été ajoutées à une solution du complexe dissout dans l'acétonitrile- d_3 . Aucune modification de la signature spectroscopique n'est observée jusqu'à l'addition de 10,5 équivalents de base (spectre **B**, figure 4.21). À partir de 15,2 équivalents de propylamine le spectre RMN ^1H évolue (spectre **C**) : la signature pour le macrocycle est similaire à celle observée dans le spectre **B**, mais la diminution de l'intensité et l'élargissement des signaux suggèrent que le composé précipite

12. L'apparition de quelques petits signaux dans tout le spectre est observée. Ces signaux ont été attribués à la partielle dégradation de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ non complexant l'ion Zn^{2+}

dans le milieu. L'intégration des signaux pour le calix[6]arène rapportée à celle des signaux relatifs à la propylamine indique la précipitation d'environ 40 % de complexe. L'excès de base pourrait avoir provoqué la déprotonation d'une (ou plusieurs) unité phénol et, dans cette forme zwitterionique, le composé n'est plus soluble. Il est aussi possible que l'anion OH^- ait substitué l'invité nitrilo et que le complexe zinc-hydroxo généré ne soit pas soluble dans CD_3CN .

Ce phénomène est réversible : l'ajout au mélange d'acide picrique (spectre **D**, figure 4.21) permet d'obtenir au nouveau le spectre RMN ^1H observé dans les spectres **A** et **B**. L'intensité des signaux indique que, par rapport au spectre **A**, environ 90 % du complexe est maintenant en solution. L'ajout de protons semble déplacer l'équilibre vers la redissolution du complexe. Une telle signature n'évolue plus en rajoutant un large excès d'acide (30 équivalents d'acide picrique, spectre **E**).

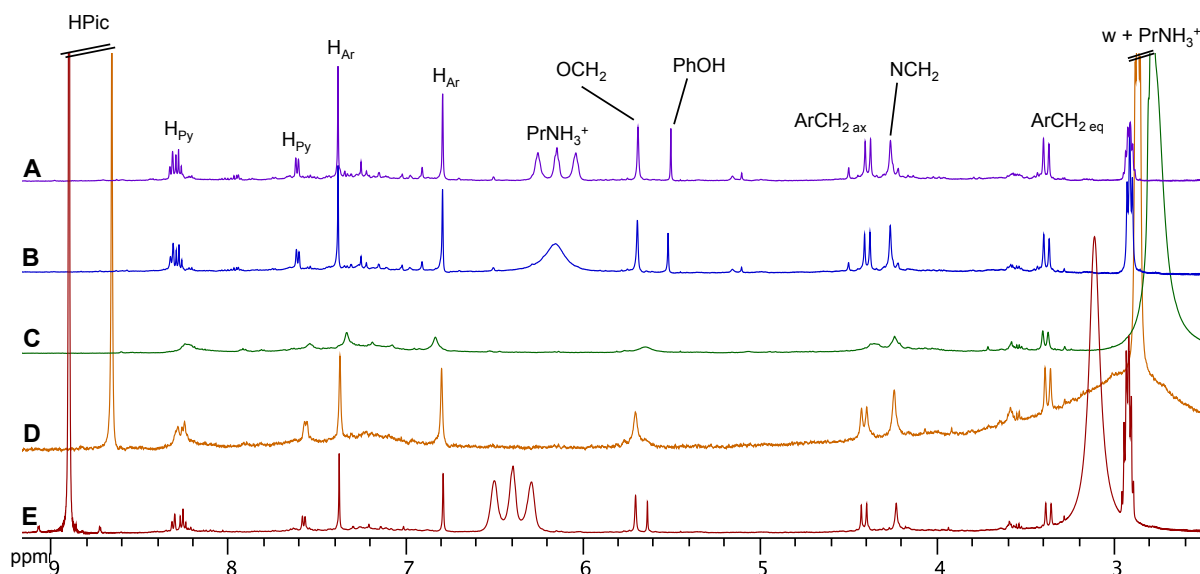


FIGURE 4.21 – Spectres RMN ^1H (500 MHz, CD_3CN , 300 K) pour :

- A)** $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (1,4 mM), $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ (2,4 mM) et PrNH_2 (4,2 mM) ;
- B)** $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (1,4 mM), $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ (2,4 mM) et PrNH_2 (13,6 mM) ;
- C)** $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (1,3 mM), $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ (2,2 mM) et PrNH_2 (19,8 mM) ;
- D)** $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (1,3 mM), $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ (2,2 mM), PrNH_2 (24,7 mM) et HPic (7,4 mM) ;
- E)** $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (1,1 mM), $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ (1,9 mM), PrNH_2 (20,9 mM) et HPic (33,1 mM) ;

Exception faite du spectre **C** de figure 4.21 (15 équivalents de propylamine), où la modification de la signature RMN ^1H est associée à la précipitation du complexe (faible variation des déplacements chimiques), cette expérience RMN suggère que le complexe garde la même structure à la fois en milieu basique (10,5 équivalents de propylamine) et en milieu acide (11 équivalents d'acide picrique). Cette dernière observation semble plutôt en accord avec un complexe de type $\text{Zn}(\text{CD}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (une molécule d'acétonitrile coordonnée au centre métallique).

En résumé, le macrocycle $\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3$ peut complexer l'ion Zn^{2+} dans l'acétonitrile en absence de l'anion acétate pour donner un complexe zincique coordonnant probablement un invité nitrilo ($\text{Zn}(\text{CD}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$). Ni la propylamine ni l'anion chlorure ne

semblent interagir avec le centre zincique dans les conditions expérimentales testées. Le complexe formé semble relativement stable : en présence d'un excès de 10 équivalents de propylamine ou un excès de 10 équivalents d'acide picrique aucun signal indiquant la décomplexation du métal n'a été détecté par spectroscopie RMN ^1H .

4.2.6 Conclusion sur les complexes Zinciques de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$

La modification du petit col de X_6TMPA confère des nouvelles propriétés de coordination au système : avec le composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ des complexes zincique pour ce calix[6]azacrypand ont pu être isolés et caractérisés. En présence d'acétate, le complexe coordine un tel anion en milieu neutre ou basique. La géométrie de l'interaction coordinative n'a pas été déterminée (eg. par la cavité, par le petit col, ..). Cependant, une telle interaction semble être relativement forte car ni l'ajout de 2 équivalents de *n*-propylamine ni de 4 équivalents de butyrate n'ont une influence sur la signature RMN ^1H observée pour $\text{Zn}(\text{AcO})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$. En milieu acide, l'acétate est substitué par une molécule de solvant, probablement l'acétonitrile. En absence d'anion acétate le complexe préfère coordiner une molécule de CD_3CN ou H_2O aux anions Cl^- , OH^- et CD_3O^- ou à la molécule de CD_3OD et de propylamine. Des telles propriétés réceptrices sont résumées dans le schéma 4.6. Les complexes formés sont stables (au moins pendant quelques jours), vis-à-vis de la formation d'espèces radicalaires.

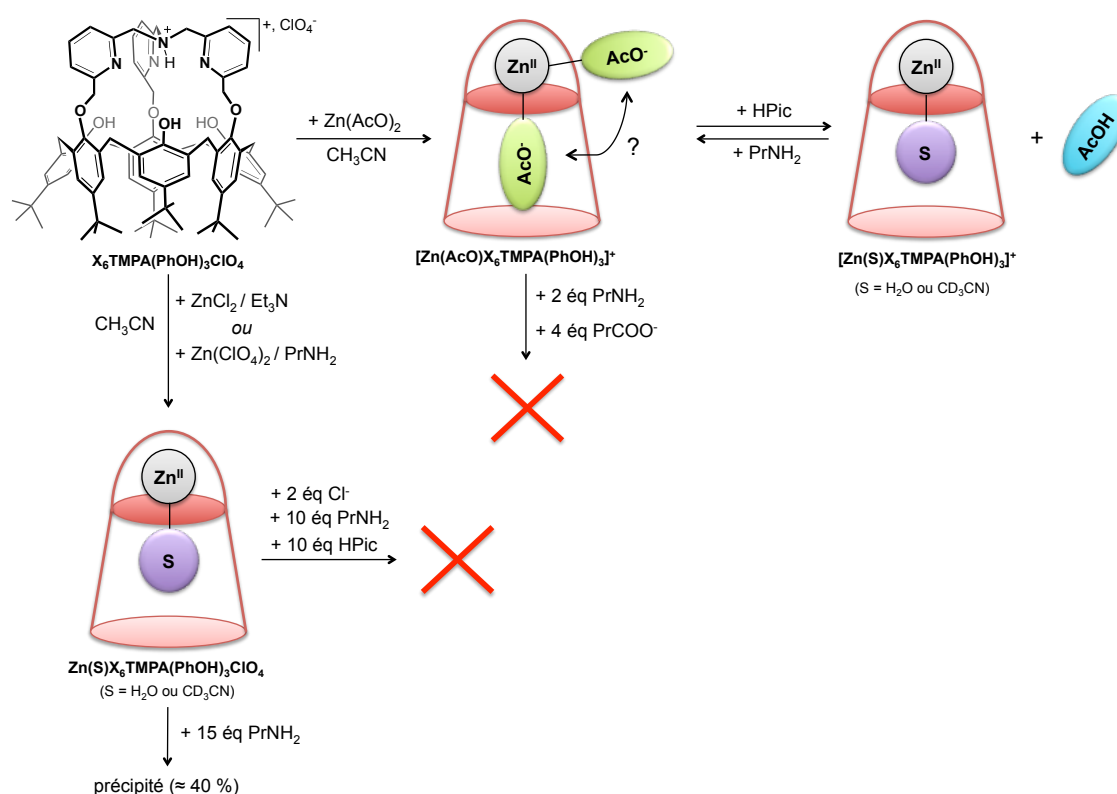


SCHÉMA 4.6 – Bilan pour les propriétés réceptrices des complexes zinciques obtenus avec le composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$.

4.3 Synthèse et caractérisation des complexes cuivreux

4.3.1 Les complexes cuivreux avec des ligands calix[6]azacryptand

Les études reportées dans les paragraphes précédents ont mis en évidence que la modification du petit col de $X_6\text{TMPA}$ a des influences sur la réactivité et sur les propriétés réceptrices d'un tel système. Notamment, la substitution des groupements anisoles par des unités phénol permet de stabiliser le cation zinc au sein de l'unité coordinante TMPA. Ainsi, des études préliminaires sur la chimie hôte-invité d'un tel type de complexes ont été conduites.

Les sections suivantes seront dédiées à la synthèse et l'étude des complexes cuivreux pour le composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Y}$ ($\text{Y} = \text{Cl}^-$ ou ClO_4^-). Par rapport au zinc, le cuivre, ayant typiquement accès à au moins deux degrés d'oxydation (I et II), possède des propriétés en chimie redox. En particulier, des études menées sur le complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{tren}]^+$ ont montré qu'un tel composé est capable d'activer O_2 (réduit à un électron par le centre métallique) et de catalyser l'oxydation du ligand sur une (ou deux) unité(s) CH_2 (*voir chapitre introductif*) [14]. Un tel processus est très fortement dépendant du solvant :

- dans le dichlorométane le complexe réagit avec O_2 pour catalyser l'oxydation à quatre électrons d'une ou deux unités CH_2 ($\text{CH}_2 \rightarrow \text{C=O}$) ;
- dans l'acétone le complexe réagit avec O_2 pour catalyser l'oxydation à deux ou quatre électrons d'une seule unité CH_2 ($\text{CH}_2 \rightarrow \text{CHOH}$ ou $\text{CH}_2 \rightarrow \text{C=O}$) ;
- dans l'acétonitrile le ligand reste intacte.¹³

Dans tous les cas étudiés, en fin de réaction le cuivre se retrouve dans son état oxydé Cu^{2+} .

Par contre, le composé $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TMPA}]^+$ est stable en solution vis-à-vis de l'oxygène. Cependant, une telle molécule interagit avec O_2 à l'état solide pour catalyser l'oxydation à quatre électrons sur une unité CH_2 du ligand ($\text{CH}_2 \rightarrow \text{C=O}$, *voir chapitre introductif*) [15]. À la fin de cette réaction, le centre métallique est dans son état réduit Cu^+ mais un deuxième processus d'oxydation du ligand n'est pas observé. Comme dans le cas précédent, l'oxydation du ligand n'est pas observée en présence d'acétonitrile.

Des études concernant les complexes cuivreux obtenus avec le ligand $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Y}$ ($\text{Y} = \text{Cl}^-$ ou ClO_4^-) seront présentées dans les sections suivantes, dans le but d'évaluer l'influence de la modification de la deuxième sphère de coordination en ce qui concerne les propriétés de ces systèmes (en particulier pour la chimie d'oxydation).

4.3.2 Complexe cuivreux dans le chloroforme

Lors de la synthèse des complexes zinciques pour le ligand $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Y}$ ($\text{Y} = \text{Cl}^-$ ou ClO_4^-), il a été mis en évidence que la présence d'une base est nécessaire pour garantir la complexation du métal au chapeau TMPA (éliminer la compétition avec H^+). Également, pour la synthèse des complexe cuivreux, un équivalent de base sera présent dans le milieu réactionnel afin de déplacer l'équilibre vers la formation du complexe métallique.

13. Des expériences de spin-trapping en RPE ont montré que, même dans un tel solvant, O_2 est réduit en anion superoxyde par le centre cuivreux. L'anion superoxyde formé est rapidement chassé par une molécule d'acétonitrile n'ayant pas le temps de réagir sur le ligand comme observé pour les cas du dichlorométhane ou de l'acétone.

À un mélange équimolaire de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Cl}$ et $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BAR}_4^{\text{F}}$, dissouts dans CDCl_3 sous argon, un équivalent de Et_3N est ajouté. L'analyse RMN ^1H du mélange (spectre **B**, figure 4.22) révèle la formation d'une espèce unique de géométrie cône avec une symétrie C_{3v} . Par rapport au composé de départ, le déplacement des signaux relatifs à un set de protons H_{Py} , aux protons H_{Ar} , PhOH , OCH_2 , NCH_2 et $t\text{Bu}$ (respectivement : $\Delta\delta_{\text{H}_{\text{Py}}} = -0,35$ ppm, $\Delta\delta_{\text{H}_{\text{Ar}}} = +0,02$ et $-0,02$ ppm, $\Delta\delta_{\text{PhOH}} = -0,61$ ppm, $\Delta\delta_{\text{OCH}_2} = +0,11$ ppm, $\Delta\delta_{\text{NCH}_2} = -1,00$ ppm, $\Delta\delta_{t\text{Bu}} = -0,07$ ppm) est observé. La grande modification pour le déplacement chimique du signal relatif aux protons NCH_2 ($\Delta\delta_{\text{NCH}_2} = -1,00$ ppm) est témoin de la substitution du proton acide de l'amine tertiaire du chapeau TMPA par le centre métallique. Le blindage du signal relatif aux protons PhOH ($\Delta\delta_{\text{PhOH}} = -0,61$ ppm) pourrait être dû soit à la présence de Et_3N (milieu légèrement basique), soit à une influence exercée par le centre métallique coordonné à l'unité TMPA.

L'observation d'un signal élargi et déplacé vers des champs forts pour CH_3CN ($\Delta\delta_{\text{CH}_3\text{CN}_{\text{out}}} = -0,09$ ppm) ainsi que d'un signal très élargi à $\delta = -0,6$ ppm suggèrent que le centre cuivreux accueille une molécule d'acétonitrile au sein de la cavité et que l'équilibre d'échange $\text{CH}_3\text{CN}_{\text{out}} \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{CN}_{\text{in}}$ a une vitesse intermédiaire par rapport à l'échelle de temps spectroscopique. Dans les conditions expérimentales de cette analyse RMN, les signaux pour $\text{CH}_3\text{CN}_{\text{in}}$ et $\text{CH}_3\text{CN}_{\text{out}}$ sont proches de la coalescence. L'ensemble de ces informations suggère que la nouvelle espèce observée corresponde à $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{W}$.¹⁴

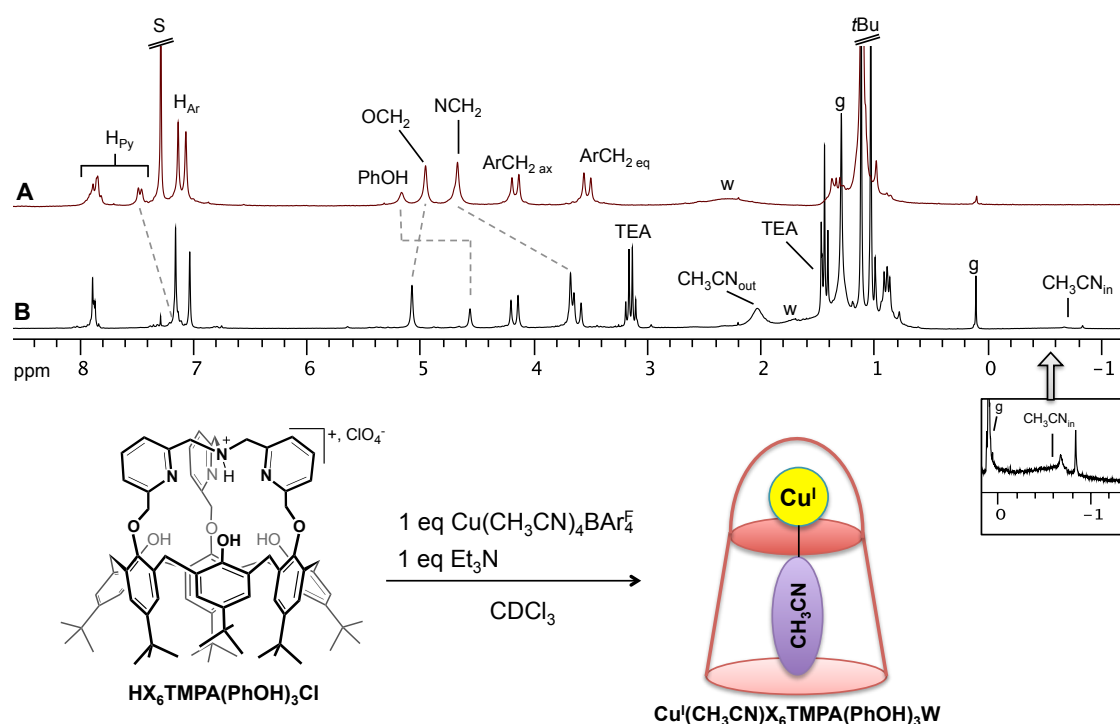


FIGURE 4.22 – Spectres RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 , 300 K) pour :
A) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Cl}$ (4,5 mM) ;
B) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Cl}$ (4,5 mM), $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BAR}_4^{\text{F}}$ (4,9 mM) et Et_3N (5,0 mM)

La vitesse d'échange $\text{CH}_3\text{CN}_{\text{out}} \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{CN}_{\text{in}}$ doit dépendre de la température d'observation du système. Afin de caractériser un tel échange, des spectre RMN ^1H à $T < 300$ K ont été enregistrés

14. $\text{W} = \text{Cl}^-$ ou BAR_4^{F} .

pour le complexe $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Z}^{15}$ (synthétisé « *in situ* » en mélangeant dans CDCl_3 quantités équimolaires de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BAR}_4^{\text{F}}$ et Et_3N). Ces spectres sont reportés dans la figure 4.23.

À basse température l'élargissement des signaux pour le macrocycle est observé, suggérant des mouvements conformationnels de l'édifice moléculaire plus lents. La complication du profil RMN ^1H suggère la rupture de la symétrie C_{3v} de la molécule. Cela pourrait indiquer la présence en solution de plusieurs conformations pour le macrocycle (cône et cône partiels). L'affinement et le déplacement des signaux relatifs à l'acétonitrile (dans **D** par rapport à **A**, respectivement : $\Delta\delta_{\text{CH}_3\text{CN}_{\text{out}}} = + 0.09$ ppm, $\Delta\delta_{\text{CH}_3\text{CN}_{\text{in}}} = - 0.14$ ppm) sont observés, en suggérant que l'équilibre $\text{CH}_3\text{CN}_{\text{out}} \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{CN}_{\text{in}}$ est plus lent à 240 K. Ce comportement est réversible : une signature RMN analogue à celle observée dans le spectre **A** est à nouveau obtenue en enregistrant un spectre RMN ^1H à la température de 300 K.

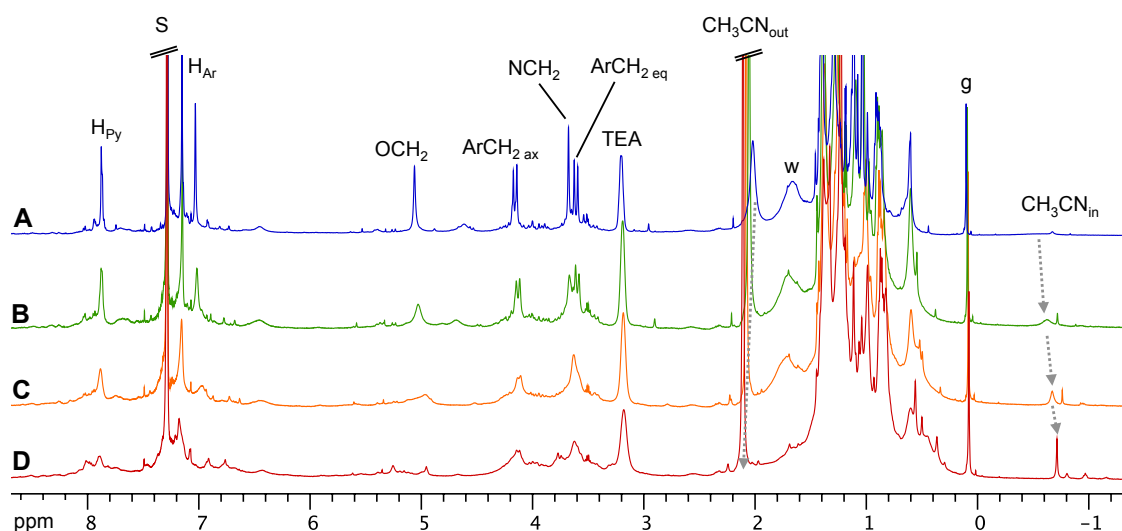


FIGURE 4.23 – Spectres RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) pour $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Z}/\text{Et}_3\text{NHZ}$ à la température de :
A) 300 K ;
B) 280 K ;
C) 260 K ;
D) 240 K.

La modification du petit col de X_6TMPA a donc un effet sur la cinétique d'échange $\text{CH}_3\text{CN}_{\text{out}} \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{CN}_{\text{in}}$ pour le complexe cuivreux en solution dans CDCl_3 à 300 K : dans le complexe cuivreux obtenu avec le macrocycle $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ cet échange de ligand est plus rapide que pour le composé $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPAOTf}$ [15].

4.3.3 Test de la réactivité du complexe cuivreux vis-à-vis d'un alcool primaire dans le chloroforme

La présence d'un site cuivreux à proximité d'une unité phénol rappelle la forme active réduite de l'enzyme Galactose Oxydase (voir chapitre introductif). Cette forme, en condition aérobie, évolue vers la forme active de l'enzyme par réduction à deux électrons de O_2 en H_2O_2 : un électron est

15. $\text{Z}^- = \text{ClO}_4^-$ ou BAR_4^{F} .

fourni par le centre métallique ($\text{Cu}^+ \rightarrow \text{Cu}^{2+} + e^-$) et le deuxième par l'unité phénol ($\text{PhOH} + \text{B} \rightarrow \text{PhO}^\bullet + e^- + \text{BH}^+$; B étant une base). L'enzyme peut ainsi catalyser l'oxydation à deux électrons d'un alcool primaire en aldéhyde. Ce type de réactivité a été testée avec le complexe cuivreux décrit dans la section précédente.

Au complexe $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Z}^{16}$ - synthétisé « *in situ* » en mélangeant dans CDCl_3 quantités équimolaires de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BAr}_4^{\text{F}}$ et Et_3N - 30 équivalents de 1-propanol sont ajoutés. Le mélange est ensuite refroidi à 250 K et un bullage d'oxygène pendant 5 minutes effectué. L'analyse du profil RMN ^1H 16 heures après ces ajouts ne montre aucune différence par rapport au complexe du départ (exception faite pour le signal relatif aux protons PhOH , $\Delta\delta_{\text{PhOH}} = + 0,47$ ppm). Aucune différence n'est observée après ajout de 5 équivalents d'alcool benzylique, 1 équivalent de diisopropyl-amine, bullage d' O_2 et 24 heures (figure 4.24).

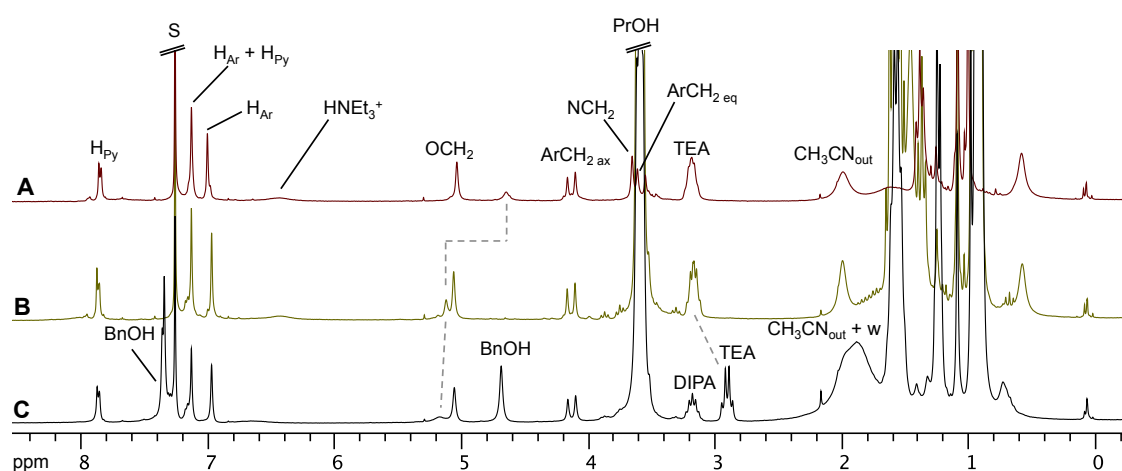


FIGURE 4.24 – Spectres RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 , 300 K) pour :
A) $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Z}/\text{Et}_3\text{NHZ}$ (4,4 mM) ;
B) $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Z}/\text{Et}_3\text{NHZ}$ (4,4 mM) et PrOH (130 mM), 16 heures après bullage d' O_2 ;
C) $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Z}/(i\text{-Pr})_2\text{NH}_2\text{Z}$ (4,4 mM), PrOH (130 mM), BnOH (22 mM) et Et_3N (4,4 mM), 24 heures après le spectre **B**.

L'ensemble des informations récoltées avec cette expérience indique que le complexe cuivreux en solution dans CDCl_3 :

- semble stable vis-à-vis de l'oxydation par O_2 ;
- n'interagit pas avec le propanol (30 équivalents) ni l'alcool benzylique (5 équivalents) ;
- ne catalyse pas l'oxydation d'un des deux alcools.

De plus, la présence d'un équivalent de Et_3N dans le milieu (généré après l'ajout de DIPA) ne permet pas de déprotoner les unités phénol.

La stabilité du complexe cuivreux vis-à-vis de l'oxygène pourrait être due à la présence de l'acétonitrile (4 équivalents) dans le milieu. En effet, il a été démontré que la réaction de réduction de O_2 catalysée par le complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TMPA}]^+$ à l'état solide est complètement inhibée par la présence d'un équivalent de CH_3CN , fortement lié au centre métallique. La présence d'un tel ligand

16. $\text{Z}^- = \text{ClO}_4^-$ ou BAr_4^{F} .

pour le centre cuivreux pourrait aussi expliquer l'absence d'interaction entre le métal et les alcools présents dans le milieu (forte compétitivité pour le site vacant).

Dans la section suivante, la caractérisation du complexe cuivreux est menée dans l'acétone.

4.3.4 Complexe cuivreux dans l'acétone

Des quantités équimolaires de $HX_6TPMA(PhOH)_3Cl$, $Cu(CH_3CN)_4BAR_4^F$ et Et_3N sont dissoutes dans le chloroforme sous atmosphère d'argon. Le mélange est agité pendant une demi-heure et le solvant est évaporé. Le solide récupéré est repris dans de l'acétone- d_6 et le système est analysé par spectroscopie RMN (figure 4.25). Le spectre RMN 1H enregistré révèle la présence d'un mélange d'espèces. Après l'ajout de 10 équivalents de CH_3CN le spectre présente une signature caractéristique d'un système en géométrie cône de symétrie C_{3v} . L'observation d'un singulet à $\delta = -0,67$ ppm pour l'acétonitrile coordonné au centre métallique au sein de la cavité ainsi que la résonance des protons NCH_2 à des champs relativement forts suggèrent que l'espèce observée dans **B** correspond à la signature de $Cu^I(CH_3CN)X_6TPMA(PhOH)_3W^{17}$ dans l'acétone, solvant dans lequel l'échange $CH_3CN_{out} \rightleftharpoons CH_3CN_{in}$ semble être plus lent par rapport au cas du chloroforme. La différence dans la vitesse d'échange de la molécule d'acétonitrile (*in-out*) pourrait être expliquée par la différente conformation adoptée par le complexe dans les deux solvants. En effet, dans l'acétone (spectre **B**, figure 4.25), le signal relatif aux protons $PhOH$ est déplacé à champ plus faible par rapport au même complexe en solution dans $CDCl_3$ ($\Delta\delta_{PhOH} = + 2,05$ ppm). Cela indique que, dans l'acétone, les unités phénol pivotent de façon à éloigner de la cavité les unités OH (probablement pour interagir avec le solvant via des liaisons hydrogène). Ce mouvement provoque le rapprochement des groupes *t*-Bu des unités phénol vers le centre de la cavité, provoquant une fermeture plus marquée au niveau du grand col. Cette conformation pourrait être à l'origine d'une cinétique d'échange $CH_3CN_{out} \rightleftharpoons CH_3CN_{in}$ plus lente.

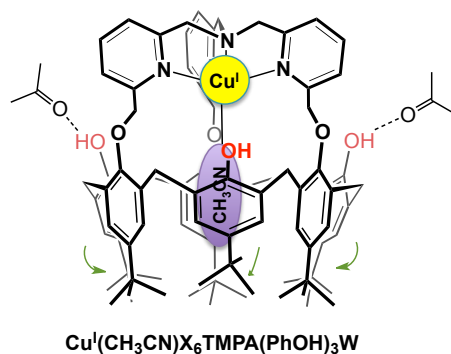


SCHÉMA 4.7 – Conformation adoptée par le composé $Cu^I(CH_3CN)X_6TPMA(PhOH)_3W$ en solution dans l'acétone.

L'ensemble des informations récoltées avec cette expérience semble indiquer que la signature RMN 1H observée dans le spectre **A** (figure 4.25) correspondre à un mélange entre le complexe $Cu^I(CH_3CN)X_6TPMA(PhOH)_3W^{17}$ et un complexe similaire mais sans l'invité nitrilo coordonné au centre métallique (soit système à cavité vide, soit incluant une molécule d'acétone).

17. $W^- = Cl^-$ ou BAR_4^F .

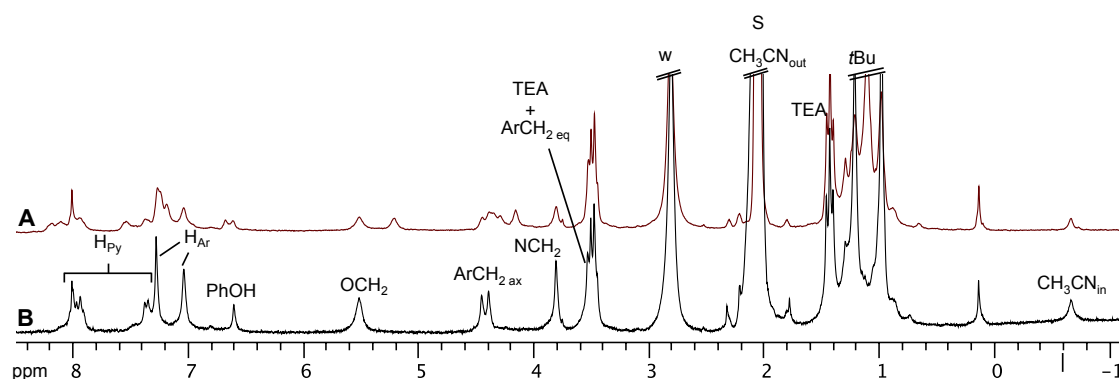


FIGURE 4.25 – Spectres RMN ^1H (250 MHz, acétone- d_6 , 300 K) pour :
A) Mélange entre $\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{W}$ et $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{W}$;
B) $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{W}$.

La caractérisation de ce système par spectrométrie ESI-MS (MeOH, mode positif) est reportée en figure 4.26. Le spectre est constitué très majoritairement d'un seul pic à $m/z = +1361.7$, correspondant au fragment moléculaire $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3]^+$. Un nouveau spectre ESI-MS pour ce système est enregistré 8 jours après dissolution : le pic à $m/z = +1361.7$ a été remplacé par un jeu de pics qui, par rapport au produit de départ, correspondent à un gain en unité de masse soit de $+14/16$, soit une perte de $-40/42$ ou soit d'un mélange des deux. Le gain de $+14/16$ en unités de masse est vraisemblablement attribuable à des oxydations à quatre ($+14$) ou deux ($+16$) électrons sur une position OCH_2 du TMPA (caractérisées à l'état solide pour l'espèce $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TMPA}]^+$ ou en solution dans l'acétone pour l'espèce $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{tren}]^+$) tandis qu'une perte de $-40/42$ correspond probablement à l'oxydation d'une unité PhOH en *p*-quinone/hydroquinone (figure 4.26).

Le complexe $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{W}^{18}$ n'est donc pas stable en solution dans l'acétone. Cette instabilité est probablement liée à l'activation du dioxygène par le centre métallique. L'espèce cuivre-superoxo générée attaque les positions OCH_2 et les unités phénol, en les oxydant. Un phénomène similaire avait déjà été observé pour le système $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TMPA}]^+$. Cependant, dans ce cas spécifique le phénomène présente des particularités :

- l'oxydation est observée en présence d'acétonitrile. Cela est assez surprenant car pour les complexes $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TMPA}]^+$ et $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{tren}]^+$ la présence d'une telle molécule inhibe la réaction ;
- l'oxydation est observée en solution (acétone) ;
- l'oxydation ne s'arrête pas au stade de la mono-oxygénation ;
- l'oxydation des unités phénol est observée.

La présence de trois unités phénol à proximité du centre cuivreux permet donc d'avoir accès à des complexes beaucoup plus réactifs, capables d'activer O_2 en solution.

18. $\text{W}^- = \text{Cl}^-$ ou BAR_4^{F} .

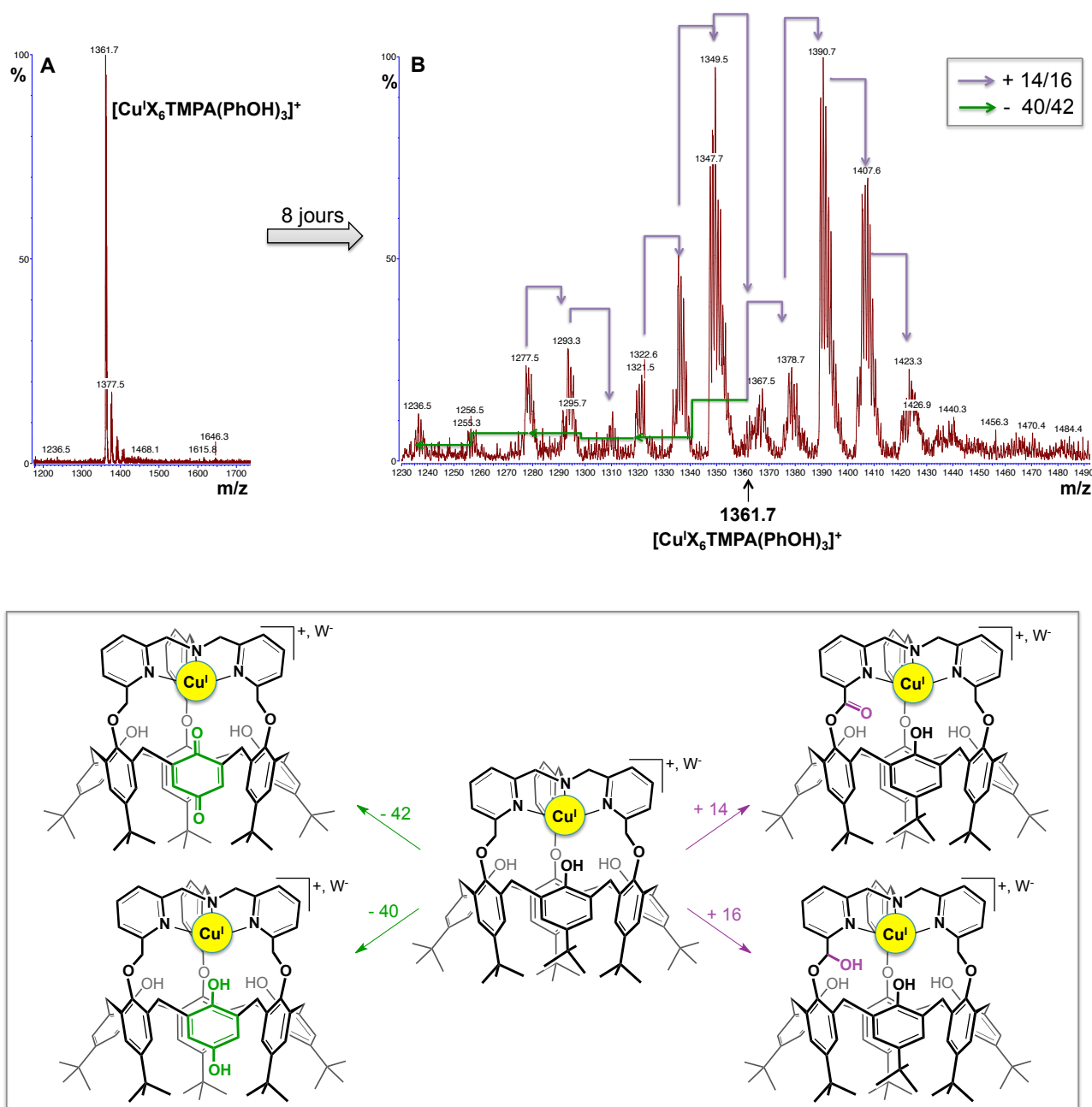


FIGURE 4.26 – Spectres ESI-MS (MeOH, 150 °C, 10 V) pour :
A) $\text{Cu}^I(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{W}$, fraîchement dissout dans l'acétone ;
B) $\text{Cu}^I(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{W}$, 8 jours après dissolution.
 En bas : Oxydations du ligand catalysées par le centre cuivreux.

4.3.5 Complexe cuivreux dans l'acétonitrile

Les complexes cuivreux $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CD}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{W}^{19}$ et $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CD}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Z}^{20}$ préparés différemment²¹ en solution dans CD_3CN possèdent une signature spectroscopique RMN ^1H analogue (figure 4.27). Par rapport au calix[6]azacryptand protoné (spectre **A**), le déplacement des signaux relatifs aux protons H_{Py} , OCH_2 et NCH_2 (respectivement : $\Delta\delta_{\text{H}_{\text{Py}}} = -0,07$ ppm, $\Delta\delta_{\text{OCH}_2} = +0,11$ ppm, $\Delta\delta_{\text{NCH}_2} = -0,75$ ppm) est observé, alors que les déplacements chimiques des autres signaux en sont très peu affectés. La forte modification observée pour le déplacement chimique du signal relatif aux protons NCH_2 caractérise la « substitution $\text{H}^+ \rightarrow \text{Cu}^+$ » dans le chapeau TMPA.

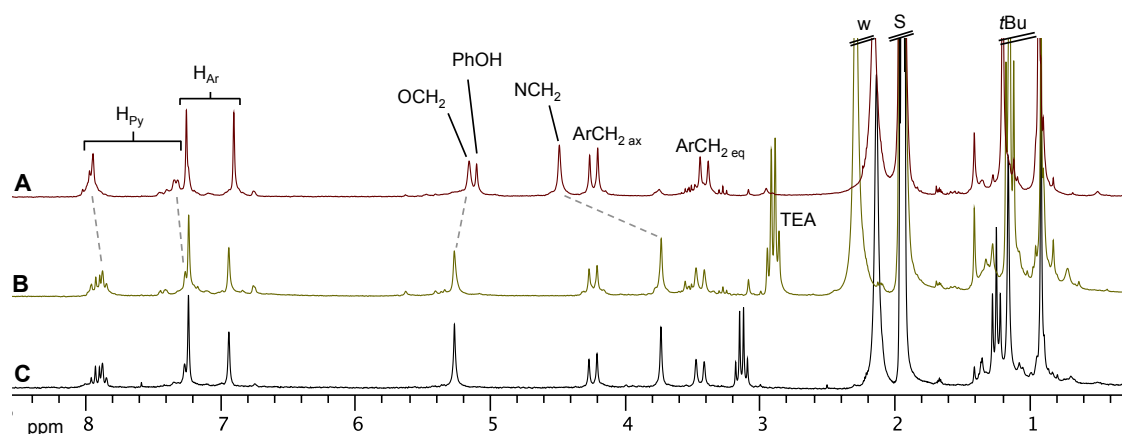


FIGURE 4.27 – Spectres RMN ^1H (250 MHz, CD_3CN , 300 K) pour :
A) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (4,7 mM) ;
B) $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{W}$ (4,7 mM) ;
C) $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CD}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Z}$ (3,9 mM).

Tout en présentant un profil RMN du proton identique, les deux complexes en solution (exposée à l'air) ne se comportent pas de la même façon. Sur une période d'observation de trois jours tandis que la signature RMN ^1H pour le composé $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CD}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Z}^{20}$ reste inchangée (spectre **B**, figure 4.28), le spectre RMN ^1H relatif à $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{W}^{19}$ évolue (spectre **A**, figure 4.28). Pour ce dernier, le spectre enregistré 3 jours après la dissolution révèle une signature spectroscopique plus compliquée avec l'apparition de quelques nouveaux signaux dans toute la fenêtre spectrale. La diminution de l'intensité du singulet relatif aux protons OCH_2 par rapport à celui protons NCH_2 est, en particulier, observée. L'ensemble de ces informations suggère que le complexe $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{W}^{19}$ n'est pas stable en solution (à l'air) dans l'acétonitrile, alors que $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CD}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Z}^{20}$ l'est. Cette instabilité est peut être due, comme dans le cas de la molécule dissoute dans l'acétone, à l'oxydation d'une (ou plusieurs) unité OCH_2 en fonction ester (diminution rapport d'intensité $\frac{\text{OCH}_2}{\text{NCH}_2}$). Les analyses ESI-MS pour les

19. $\text{W}^- = \text{Cl}^-$ ou BAR_4^{F} .

20. $\text{Z}^- = \text{ClO}_4^-$ ou BAR_4^{F} .

21. $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CD}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{W}$ a été synthétisé « *in situ* » en mélangeant dans CD_3CN des quantités équimolaires de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Cl}$, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BAR}_4^{\text{F}}$ et 1,8 équivalents de Et_3N ; $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CD}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Z}$ a été synthétisé en mélangeant, dans CHCl_3 , quantités équimolaires de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ et $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BAR}_4^{\text{F}}$ en présence de 1,2 équivalents de Et_3N . Le complexe est récupéré par évaporation de la phase organique et le solide est repris dans CD_3CN .

deux solutions, reportée en figure 4.28, sont en accord avec ces observations.

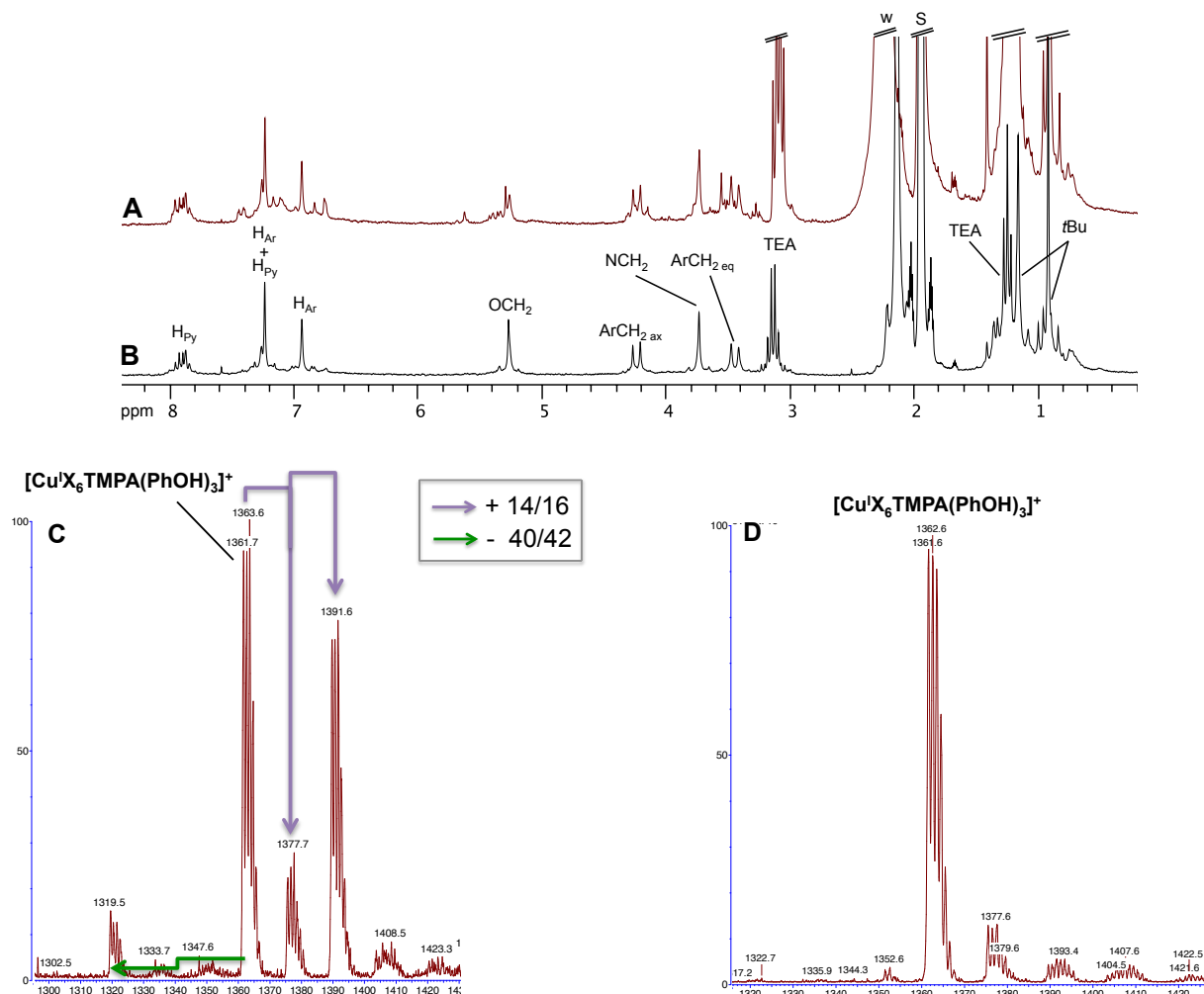


FIGURE 4.28 – Spectres RMN ^1H (250 MHz, CD_3CN , 300 K) pour :
 A) $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CD}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TPMA}(\text{PhOH})_3\text{W}$ (4,7 mM), 3 jours après dissolution ;
 B) $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CD}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TPMA}(\text{PhOH})_3\text{Z}$ (3,9 mM), 4 jours après dissolution.
 Spectres ESI-MS (MeOH, 150 °C, 10 V) pour :
 C) $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CD}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TPMA}(\text{PhOH})_3\text{W}$, 4 jours après dissolution dans CD_3CN ;
 D) $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CD}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TPMA}(\text{PhOH})_3\text{Z}$, 4 jours après dissolution dans CD_3CN .

Le spectre de masse pour le composé $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TPMA}(\text{PhOH})_3\text{Z}^{22}$ (spectre D) est très majoritairement constitué d'un pic à $m/z = +1361,7$, correspondant au fragment moléculaire $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TPMA}(\text{PhOH})_3]^+$. Un tel complexe est stable en solution.

Le spectre de masse pour le composé $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TPMA}(\text{PhOH})_3\text{W}^{23}$ (spectre C, figure 4.28) révèle la présence d'au moins quatre espèces en solution. Le signal le plus intense correspond au fragment $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TPMA}(\text{PhOH})_3]^+$, observé à $m/z = +1361,7$, relatif au complexe non oxydé. De façon analogue au cas du même complexe en solution dans l'acétone, trois signaux vraisemblablement attribuables à l'oxydation de ce dernier sont observés : un massif à $m/z = +1375,7$ - $1377,7$ (27 %) probablement relatif à un complexe oxydé sur une unité OCH_2 à deux (+ 16 ; $\text{CH}_2 \rightarrow \text{CHOH}$) ou quatre (+ 14 ; $\text{CH}_2 \rightarrow \text{C}=\text{O}$) électrons, un deuxième à $m/z = +1389,6$ - $1391,6$ (77 %) attribuable à

22. $\text{Z}^- = \text{ClO}_4^-$ ou BAR_4^{F} .

23. $\text{W}^- = \text{Cl}^-$ ou BAR_4^{F} .

deux oxydations à deux/quatre (+ 28/+ 30) électrons sur des unités OCH_2 et un dernier à $m/z = +1319,5$ (18 %) correspondant peut être à l'oxydation d'une unité phénol en *p*-quinone (- 42).

La comparaison de cette expérience avec le cas du même composé dissout dans l'acétone (figure 4.26) permet de faire les considérations suivantes :

- une quantité moins importante de composé a été oxydée (environ 50 %, d'après le spectre ESI-MS de figure 4.28, contre 100% pour l'expérience similaire conduite dans l'acétone). Cela peut être simplement lié à l'effet que dans ce cas le spectre ESI-MS a été enregistré 3 jours après la dissolution du complexe (contre 8 jours dans le cas du même complexe dans l'acétone), mais une certaine influence de la nature du milieu (acétone vs. acétonitrile) ou encore de la concentration du composé en solution n'est pas à exclure ;
- le signal relatif à l'espèce contenant deux unités OCH_2 oxydées ($m/z = +1389,6$ - $1391,6$, 77 %) est beaucoup plus intense par rapport à celui de l'espèce où une seule unité OCH_2 a été oxydée ($m/z = +1375,7$ - $1377,7$, 18 %) mais moins intense par rapport au composé non oxydé ($m/z = +1361,7$, 100 %). Cela suggère que l'oxydation de deux unités OCH_2 désactive le système vis-à-vis de la réaction d'oxydation d'une troisième unité du même type (OCH_2) ;
- le signal relatif à l'espèce contenant une unité phénol oxydée en *p*-quinone ($m/z = +1319,5$, 18 %) est beaucoup moins intense par rapport aux signaux correspondants aux espèces oxydées sur des unités OCH_2 . Cela indique que les positions OCH_2 , par rapport aux unités phénol, sont plus sensibles vis-à-vis de la réaction d'oxydation catalysée par le centre cuivreux.

Cette expérience a démontré que le complexe $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{W}^{24}$ peut activer le dioxygène pour catalyser l'oxydation du ligand en solution dans l'acétonitrile. Ce résultat est assez surprenant car, pour le complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TMPA}]^+$ à l'état solide, la présence d'un seul équivalent d'acétonitrile suffit à inhiber la réactivité d'oxydation du ligand catalysée par le centre cuivreux.

Des études ultérieures ont été conduites dans le but de comprendre la différente réactivité observée pour le complexe $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Z}^{25}$ qui semble stable en solution dans l'acétonitrile. L'analyse des signaux RMN ^1H pour la triéthylamine dans les spectres présentés en figure 4.27 suggèrent que, dans **B** par rapport à **A**, le milieu est moins basique.²⁶ L'influence de la basicité du milieu sur la stabilité du complexe $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Z}^{25}$ en solution dans l'acétonitrile a donc été étudiée. Dans un premier temps, un tel complexe est dissout dans l'acétonitrile (1.5 mM) et son spectre de masse (CH_3OH , mode positif) est enregistré (spectre **A**). Le spectre est composé très majoritairement d'un pic à $m/z = +1361,6$, correspondant au fragment moléculaire $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3]^+$. Quelques signaux relatifs à une oxydation partielle du ligand sont aussi observés. L'ajout de 2 équivalents de triéthylamine n'affecte pas un tel spectre de façon appréciable sur une période d'observation de 8 heures. De façon similaire, l'ajout d'un excès ultérieur d'une telle base (8 équivalents au total) ne modifie pas le spectre de masse du système.

24. $\text{W}^- = \text{Cl}^-$ ou BAr_4^{F} .

25. $\text{Z}^- = \text{ClO}_4^-$ ou BAr_4^{F} .

26. Pour Et_3N dans CD_3CN , $\delta = 2,45$ ppm (q, 6H) et 0,96 ppm (t, 9H) ; pour Et_3NH^+ dans CD_3CN , $\delta = 3,13$ ppm (q, 6H) et 1,24 ppm (t, 9H).

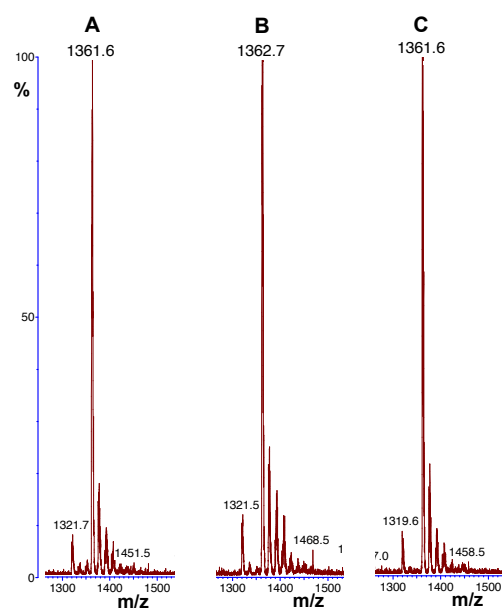


FIGURE 4.29 – Spectres ESI-MS (MeOH, 150 °C, 10 V) pour :
A) $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Z}$ (1,5 mM) dans CH_3CN ;
B) $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Z}$ (1,5 mM) dans CH_3CN , 8 heures après l'ajout de NEt_3 (3,1 mM) ;
C) $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Z}$ (1,4 mM) dans CH_3CN , 16 heures après l'ajout de NEt_3 (11,2 mM).

L'ensemble des informations récoltées lors de cette expérience semble indiquer que le composé $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Z}$ ²⁷ est stable dans l'acétonitrile en présence d'un excès de triéthylamine (8 équivalents totaux). Il paraît que la différence dans le comportement des deux complexes en solution ne soit pas liée à la basicité du milieu mais à un autre facteur.

Le composé $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Z}$ ²⁷ stable en solution dans l'acétonitrile diffère, par rapport au complexe $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{W}$ ²⁸ réactif en solution dans l'acétonitrile, par la nature des anions présents en solution (perchlorate ou chlorure).

L'influence des anions sur la stabilité du complexe $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{Z}$ ²⁷ a été étudiée par spectroscopie RMN ^1H . Un tel complexe est dissout dans CD_3CN (spectre **A**, figure 4.30) et 2 équivalents de chlorure de tétraéthylammonium sont ajoutés à la solution. Un spectre RMN ^1H pour ce mélange a été enregistré 18 heures après l'ajout de Et_4NCl (spectre **B**, figure 4.30) : l'apparition de signaux additionnels par rapport au spectre **A** est observée. En particulier, la diminution de l'intensité du singulet relatif aux protons OCH_2 par rapport au signal des protons NCH_2 est observée. L'évolution du spectre suggère la dégradation du complexe en solution dans l'acétonitrile en présence de Et_4NCl . Cette observation a été confirmée par analyse ESI-MS (spectre **C**). Le spectre de masse est composé d'un jeu de pics qui, par rapport au fragment moléculaire $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3]^+$ ($m/z = +1361,7$), possèdent des masses plus grandes de $+14/16$ unités de masse (et multiples : $n \cdot (14/16)$, avec $n = 1, 2, 3$), des masses plus petites de $-40/42$ (et multiples : $-n \cdot (40/42)$, avec $n = 1, 2$) ou un mélange des deux. Comme dans le cas de la dégradation du complexe dans l'acétone, le gain de $+14/16$ en unités de masse a été attribué à une oxydation à quatre électrons sur une position OCH_2 du TMPA tandis qu'une perte de $-40/42$

27. $\text{Z}^- = \text{ClO}_4^-$ ou BAr_4^{F} .

28. $\text{W}^- = \text{Cl}^-$ ou BAr_4^{F} .

correspond à l'oxydation d'une unité PhOH en *p*-quinone/hydroquinone (comme schématisé dans la figure 4.26).

Le complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CD}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3]^+$ n'est donc pas stable en solution dans l'acétonitrile- d_3 en présence de l'anion chlorure. Cette instabilité est liée à l'activation du dioxygène par le centre métallique (hypothèse à vérifier à travers des expériences avec $^{18}\text{O}_2$). L'espèce cuivre-superoxo générée attaque les position OCH_2 et les unités phénol, en les oxydant.

Ces observations semblent indiquer que le composé $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CD}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3]^+$ possède un potentiel d'oxydation trop élevé pour interagir avec O_2 , alors qu'en présence d'anion chlorure le potentiel est déplacé à des valeurs plus négatives. L'anion Cl^- pourrait interagir avec le centre métallique, et une telle interaction enrichirait le cuivre en densité électronique (par σ donation) en rendant la réaction $\text{O}_2 + e^- \rightarrow \text{O}_2^{\bullet-}$ possible.

Dans l'acétonitrile le phénomène d'oxydation du ligand, vraisemblablement catalysé par le centre métallique, présente des particularités par rapport au phénomène d'oxydation observé pour le complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TMPA}]^+$ [15]. En effet :

- l'oxydation se fait en présence d'acétonitrile (solvant), alors qu'à l'état solide le complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}]^+$ (un seul équivalent d'acétonitrile) est inactif vis-à-vis de l'oxydation du ligand. Un tel résultat est d'autant plus surprenant car, dans l'acétonitrile, la réaction $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{tren}]^+ \xrightarrow{\text{O}_2} [\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_6\text{tren}]^{2+}$ procède sans oxydation du ligand ;
- l'oxydation ne s'arrête pas au stade de la mono-oxygénation. Le centre cuivreux peut catalyser la réduction de plus qu'une molécule d' O_2 .

La présence de trois unités phénols à proximité du centre cuivreux permet donc d'avoir accès à des complexes beaucoup plus réactifs, étant capables d'activer O_2 en solution dans l'acétonitrile.

L'étude de ces systèmes est en cours, en collaboration avec l'équipe du Dr. Y. Le Mest (Université de Brest), pour en caractériser les propriétés électrochimiques. De telles expériences pourraient donner accès à des informations complémentaires comme le comportement électrochimique du complexe en absence ou en présence d' O_2 ou encore l'influence de l'anion sur la chimie d'oxydation du composé.

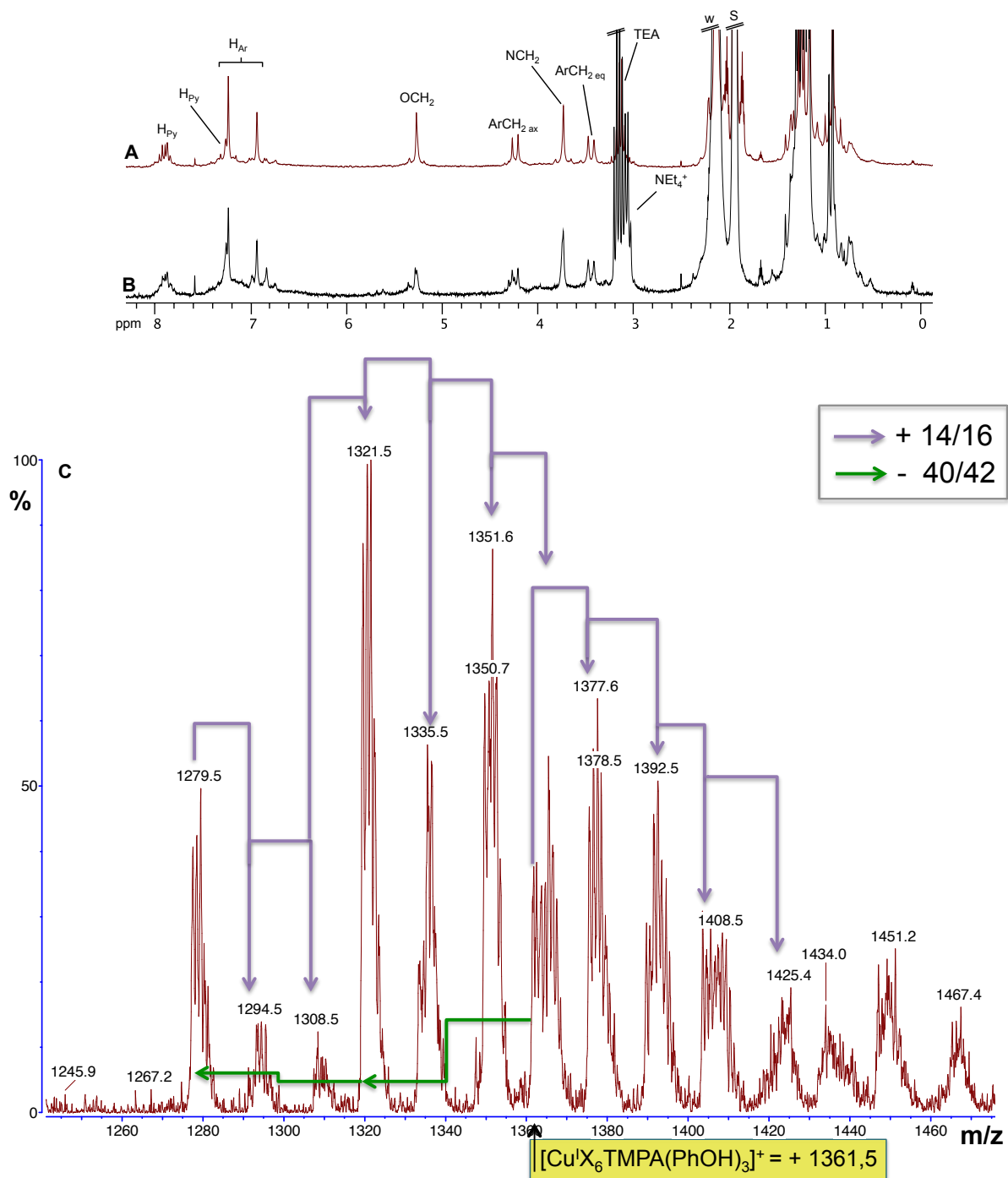


FIGURE 4.30 – Spectres RMN ^1H (250 MHz, CD_3CN , 300 K) pour :
**A\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TPMA}(\text{PhOH})_3\text{Z} (2,6 mM) ;
B) $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TPMA}(\text{PhOH})_3\text{Z}$ (2,6 mM) et Et_4NCl (5,7 mM), 18 heures après l'ajout de Et_4NCl ;
Spectre ESI-MS (MeOH, 150 $^\circ\text{C}$, 10 V) pour :
C) $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TPMA}(\text{PhOH})_3\text{Z}$ (1,5 mM) et Et_4NCl (5,7 mM) dans CD_3CN , 3 jours après l'ajout de Et_4NCl .**

4.3.6 Conclusion sur les complexes cuivreux

La modification du petit col de **X₆TPMA** n'influence pas les propriétés de coordination de l'unité TPA vis-à-vis de Cu^I. Cependant, la substitution des unités méthoxy par des groupements phénol confère des nouvelles propriétés au complexe cuivreux obtenu avec un tel type de ligand. Dans CDCl₃ à température ambiante, l'équilibre d'échange CH₃CN_{out} ⇌ CH₃CN_{in} est plus rapide pour le composé [Cu^I(CH₃CN)X₆TPMA(PhOH)₃]⁺ par rapport au composé [Cu^I(CH₃CN)X₆TPMA]⁺. Un tel équilibre semble être plus lent pour ce même complexe en solution dans l'acétone.

La modification de la 2^{ème} sphère de coordination influence la réactivité en solution des complexes cuivreux : les premiers cas d'oxydation de macrocycle en solution obtenus par la combinaison d'un ligands basé sur le squelette de **X₆TPMA** avec un centre Cu⁺ (et en présence de Cl⁻) ont été reportés. L'oxydation observée est probablement associée à la réduction de O₂ par le centre métallique suivie de l'incorporation d'oxygène dans le ligand organique (hypothèse à vérifier à travers des expériences avec ¹⁸O₂). Les mécanismes proposés pour ces réactions, inspirés du mécanisme proposé pour l'oxydation à l'état solide du complexe [Cu^IX₆TPMA]⁺ [15], sont illustrés dans le schéma 4.8.

Ces systèmes sont en cours d'étude, en particulier pour caractériser leur comportement électrochimique, déterminer les intermédiaires réactionnels ainsi que définir la cinétique d'un tel processus. De plus il est envisagé de conduire les expériences d'oxydation en présence de substrats oxydables, pour utiliser le système comme catalyseur sélectif (l'oxydation est possible, en principe, pour les substrats qui sont inclus dans la cavité lors de la réduction de O₂). Ces différentes caractérisations pourraient déterminer si le complexe [Cu^IX₆TPMA(PhOH)₃]⁺ possède une réactivité de type Galactose Oxydase, suggérée par l'intermédiaire Cu²⁺-OOH/phénoxye proposé dans le schéma 4.8 : en effet un tel intermédiaire est aussi proposé pour le cycle catalytique de l'enzyme [16].

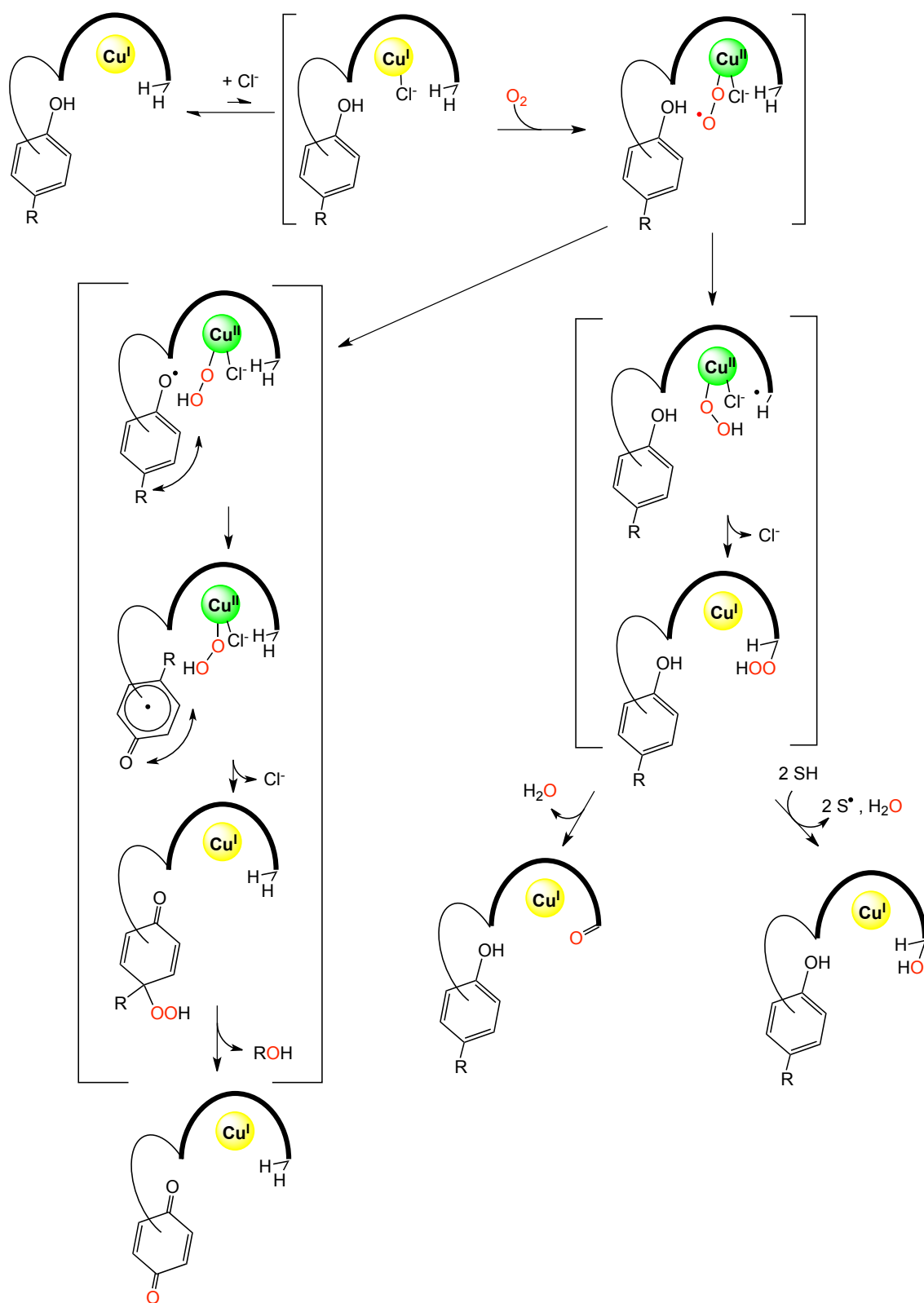


SCHÉMA 4.8 – Proposition pour le mécanisme d'oxydation du macrocycle dans le cas du complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3]^+$.

4.4 Synthèse et caractérisation des complexes cuivriques

4.4.1 Les complexes cuivriques des ligands $\mathbf{X}_6\mathbf{TMPA}$

Les complexes cuivriques obtenus avec des ligands basés sur $\mathbf{X}_6\mathbf{TMPA}$ (ainsi qu’avec ses dérivés modifiés au grand col) ont été largement étudiés (voir chapitres précédents, [17]). Ces complexes peuvent coordiner des molécules polaires neutres (H_2O , EtOH , CH_3CN , DMF , etc.) ainsi que des espèces anioniques (F^- , Cl^- , OH^- , N_3^- , etc.) .

Dans les chapitres précédents, il a été montré que les modifications apportées au grand col dans la structure de $\mathbf{X}_6\mathbf{TMPA}$ (3^{ème} sphère) modifient peu les propriétés hôte-invité (et la réactivité) des complexes cuivreux et cuivriques obtenus avec les différents macrocycles. Au contraire, les modifications apportées dans la 2^{ème} sphère de coordination confèrent de nouvelles propriétés au système : les complexes zinciques sont stabilisés et les complexes cuivreux sont réactifs en solution (*vide supra*). Dans la section suivante, les études menées sur des complexes cuivriques obtenus avec le composé $\mathbf{HX}_6\mathbf{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ seront présentées et l’influence de la 2^{ème} sphère de coordination sur les propriétés réceptrices et la réactivité des systèmes sera ainsi évaluée.

4.4.2 Synthèse et caractérisation du complexe cuivrique

Le complexe cuivrique dicationique est synthétisé en mélangeant des quantités équimolaires de $\mathbf{HX}_6\mathbf{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$, $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ et Et_3N dans le THF. Le mélange est agité pendant une nuit. La caractérisation ESI-MS (MeOH , mode positif) pour le solide récupéré après évaporation du solvant est reportée dans la figure 4.31. Le spectre révèle la présence d’un pic très majoritaire à $m/z = +1361,7$, attribuable au fragment moléculaire $[\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{X}_6\mathbf{TMPA}(\text{PhOH})_3]^+$. Ce pic présente une composante à $m/z = +1360,7$, qui suggère la contribution du fragment moléculaire $[\text{Cu}^{\text{II}}\mathbf{X}_6\mathbf{TMPA}(\text{PhOH})_2(\text{PhO}^-)]^+$ au signal observé. De plus, quelques petits signaux ($\leq 15\%$) correspondant à l’oxydation du complexe ($+14/16 \cdot n$) sont observés à $m/z = +1376,6$, $+1392,5$ et $+1404,7$. Une telle analyse suggère que le cuivre est bien complexé au ligand $\mathbf{X}_6\mathbf{TMPA}(\text{PhOH})_3$ et que, dans les conditions expérimentales de la mesure ESI-MS, le centre cuivrique est majoritairement réduit à Cu^+ .

Ce composé a été ensuite analysé par spectroscopie RPE (100 K) dans des solvants non coordonnants (figure 4.32). Les spectres enregistrés après dissolution du solide dans DCM (spectre **A**) ou THF (spectre **B**) montrent une signature spectroscopique suggérant une géométrie de type rhombique autour du cuivre. Ce type de signature avait déjà été observé dans le cas des complexes cuivriques obtenus avec le ligand $\mathbf{X}_6\mathbf{TMPA}$ coordonnant une molécule exogène protique : l’invité établit des liaisons hydrogène avec les atomes d’oxygène présents au petit col du macrocycle. Cela rompt la symétrie du complexe et le spectre obtenu est rhombique [17].

L’ensemble des informations récoltées avec ces expériences suggère que le solide obtenu par mélange de quantités équimolaires de $\mathbf{HX}_6\mathbf{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$, $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ et Et_3N peut être identifié comme étant le complexe cuivrique obtenu avec le ligand $\mathbf{X}_6\mathbf{TMPA}(\text{PhOH})_3$ qui coordine une molécule d’eau sur le site de coordination vacant dirigé vers le centre de la cavité $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\mathbf{X}_6\mathbf{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2]$. Un tel complexe est stable en solution (aucune modification du spectre RPE observée) sur une période d’observation d’une semaine.

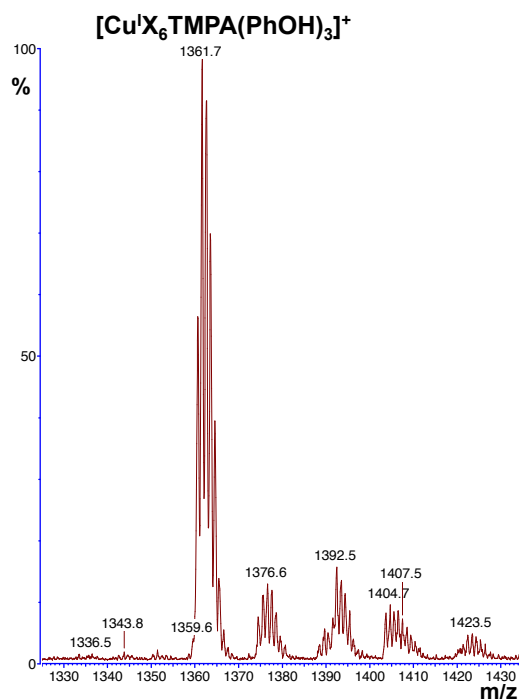


FIGURE 4.31 – Spectres ESI-MS (MeOH, 150 °C, 10 V) pour un mélange équimolaire de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$, $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ et Et_3N dissouts dans THF.

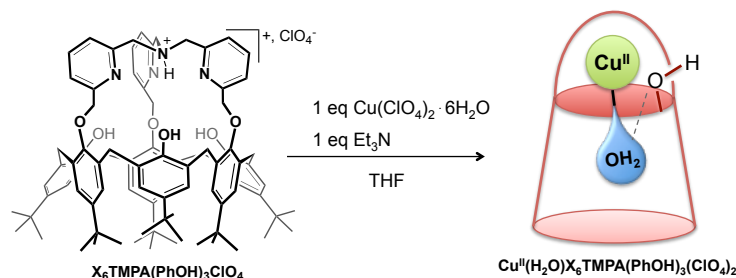
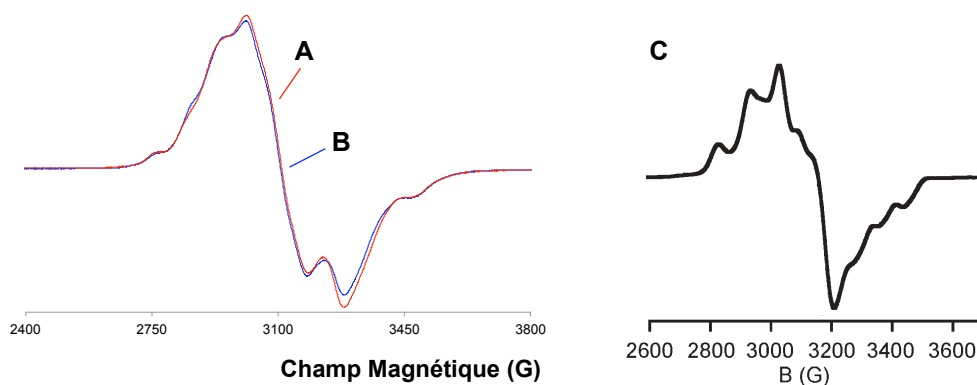


FIGURE 4.32 – Spectres RPE (100K, 10 mW, AM = 6 G) pour :
 A) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (40,6 mM) dans CH_2Cl_2 ;
 B) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (38,2 mM) dans THF ;
 C) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{ClO}_4)_2$ dans CH_2Cl_2 [17].

4.4.3 Interaction avec l'anion chlorure

Le complexe cuivrique $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{ClO}_4)_2$ peut complexer un ligand anionique tel que l'ion Cl^- [17]. Une telle propriété de chimie hôte-invité a été testée pour le complexe cuivrique obtenu avec le ligand $\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3$ (figure 4.33).

À une solution de $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (12,8 mM) dans CH_2Cl_2 (spectre **A**), 2 équivalents de chlorure de tetrabutylammonium sont ajoutés (spectre **B**). Le spectre rhombique caractéristique de l'espèce aqua disparaît à profit d'une signature axiale, avec $g_{\parallel} < g_{\perp}$. Les caractéristiques spectroscopiques mesurées attestent d'une géométrie de type trigonale bipyramidale pour le centre métallique. Les valeurs mesurées pour les paramètres g et A sont en accord avec l'obtention de l'espèce $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Cl})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ ($g_{\perp} = 2,17$, $g_{\parallel} = 2,00$, $A_{\parallel} = 139$ G) car similaires aux caractéristiques spectroscopiques mesurées pour l'espèce $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Cl})\text{X}_6\text{TMPAClO}_4$ ($g_{\perp} = 2,19$, $g_{\parallel} = 2,00$, $A_{\parallel} = 150$ G) dans CH_2Cl_2 . Aucune modification du spectre **B** n'est observée sur une période d'observation de deux jours.

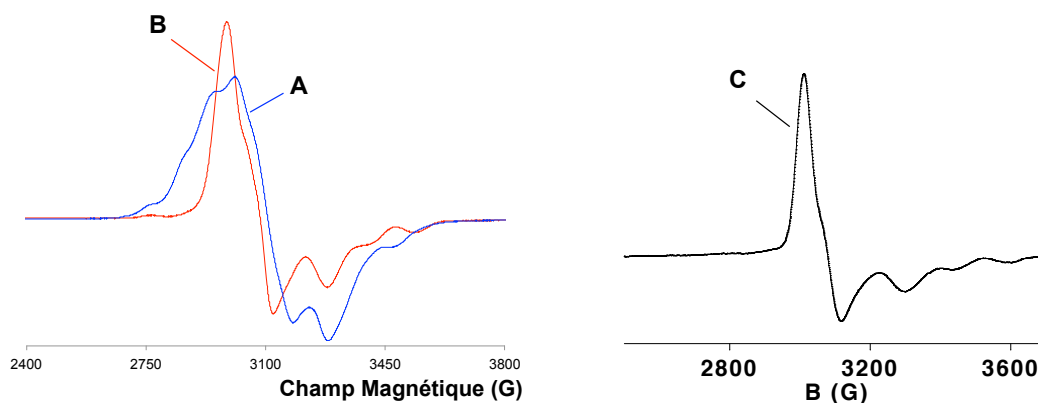


FIGURE 4.33 – Spectres RPE (100K, 10 mW, AM = 6 G) pour :
A) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (12,8 mM) dans CH_2Cl_2 ;
B) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (8,5 mM) et Bu_4NCl (17,0 mM) dans CH_2Cl_2 ($g_{\perp} = 2,17$, $g_{\parallel} = 2,00$, $A_{\parallel} = 139$ G) ;
C) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Cl})\text{X}_6\text{TMPAClO}_4$ dans CH_2Cl_2 ($g_{\perp} = 2,19$, $g_{\parallel} = 2,00$, $A_{\parallel} = 150$ G) [17].

L'ajout de 2 équivalents de Cl^- à une solution de $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ dans le dichlorométhane conduit à la formation d'une nouvelle espèce, identifiée comme étant $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Cl})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3]^+$. Une telle espèce est stable au moins pendant deux jours. La substitution des groupements anisole par des unités phénol semble ne pas avoir d'influence sur la chimie de complexation de l'anion chlorure par le centre cuivreux dans le dichlorométhane.

4.4.4 Interaction avec l'acétonitrile

Le complexe cuivrique obtenu avec le ligand X_6TMPA peut coordonner un ligand neutre comme l'acétonitrile [17]. Une telle propriété de chimie hôte-invité a été testée pour le complexe cuivrique obtenu avec le ligand $\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3$ (figure 4.34).

Le complexe $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ est dissout dans un mélange 1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (spectre **A**). La signature RPE observée correspond à un complexe cuivrique en géométrie trigonale bipyramidale. Le spectre enregistré est très similaire au spectre observé pour l'espèce

$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CH}_3\text{CN})X_6\text{TMPA}(\text{ClO}_4)_2$ (spectre **B**). Les valeurs mesurées pour les paramètres g et A sont en accord avec l'obtention de l'espèce $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CH}_3\text{CN})X_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ ($g_{\perp} = 2,19$, $g_{\parallel} = 2,00$, $A_{\perp} = 77$ G, $A_{\parallel} = 97$ G) car similaires aux caractéristiques spectroscopiques mesurées pour le composé $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CH}_3\text{CN})X_6\text{TMPA}(\text{ClO}_4)_2$ ($g_{\perp} = 2,18$, $g_{\parallel} = 2,00$, $A_{\perp} = 75$ G, $A_{\parallel} = 97$ G). L'ensemble des données récoltées avec cette expérience témoigne de l'obtention du complexe $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CH}_3\text{CN})X_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$.

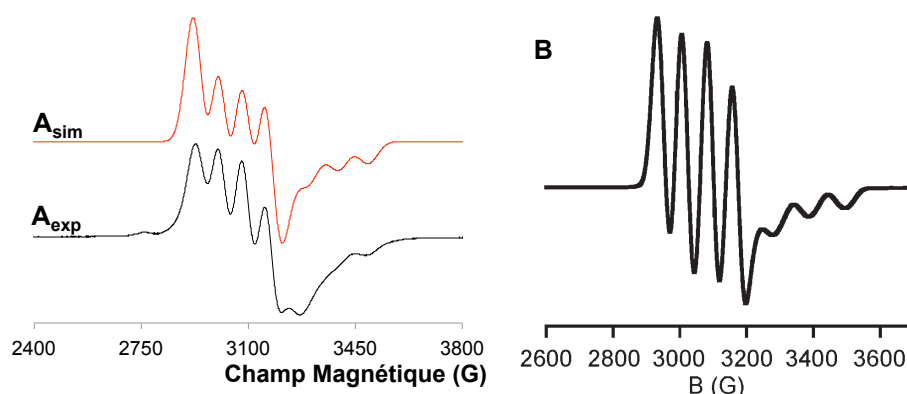


FIGURE 4.34 – Spectres RPE (100K, 10 mW, AM = 6 G) pour :
A) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})X_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (12,8 mM) dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1) - A_{exp} = spectre expérimental, A_{sim} = spectre simulé ($g_{\perp} = 2,19$, $g_{\parallel} = 2,00$, $A_{\perp} = 77$ G, $A_{\parallel} = 97$ G) ;
B) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CH}_3\text{CN})X_6\text{TMPA}(\text{ClO}_4)_2$ dans CH_2Cl_2 ($g_{\perp} = 2,18$, $g_{\parallel} = 2,00$, $A_{\perp} = 75$ G, $A_{\parallel} = 97$ G) [17].

4.4.5 Formation de l'espèce hydroxo

Dans le cas du complexe $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})X_6\text{TMPA}(\text{ClO}_4)_2$ en solution dans le dichlorométhane, l'ajout de quelques équivalents d'une base faible (2,6-lutidine) permet d'obtenir un nouveau complexe, identifié comme étant $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{OH})X_6\text{TMPA}(\text{ClO}_4)_2$. Ce composé a été caractérisé par spectroscopie d'absorption UV-Visible ainsi que par RPE [17]. Une expérience similaire a été conduite dans le cas du complexe $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})X_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$.

À une solution de $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})X_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (40,6 mM) dans CH_2Cl_2 (spectre **A**, figure 4.35), des quantités progressives de 2,6-lutidine sont ajoutées (spectres **B**, **C** et **D**, figure 4.35). Dès le premier ajout de base, le spectre change. Après trois équivalents totaux de 2,6-lutidine le spectre n'évolue plus (2 équivalents de 2,6-lutidine ou 1 équivalent de triéthylamine, spectre **E**). La signature observée correspond :

- soit à l'obtention d'au moins deux espèces en solution, dont la majoritaire présente une signature spectroscopique caractéristique d'un complexe cuivrique de géométrie trigonale bipyramidale ;
- soit à une complexe cuivrique ayant une géométrie autour du centre métallique trigonale bipyramidale légèrement distordue (par exemple par un réseau de liaisons hydrogène de l'invité avec les unités phénol).

La valeur de $A_{\parallel}$ estimée pour un tel spectre est très similaire à celle mesurée dans le cas de l'es-

pèce $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{OH})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{ClO}_4)$ (spectre **F**, figure 4.35). Ce paramètre dépend de la nature de l'anion coordonné, et précisément de son caractère plus ou moins donneur. Pour le spectre **D** ce paramètre vaut 178 G alors que pour le composé $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{OH})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{ClO}_4)$ il vaut 187 G. Cette comparaison suggère que le spectre **D** (figure 4.35) correspond vraisemblablement au complexe $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{OH})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (peut-être en mélange avec une deuxième espèce).

Un tel complexe a été ensuite caractérisé par spectroscopie d'absorption UV-Visible. Le spectre enregistré pour un mélange du composé $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (2,5 mM) et 2,6-lutidine (7,8 mM) dans CH_2Cl_2 présente une bande d'absorption à $\lambda_{\text{max}} = 692 \text{ nm}$ ($\epsilon_{692} = 121 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) (spectre **G**, figure 4.35). Pour $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{OH})\text{X}_6\text{TMPAClO}_4$ une bande d'absorption similaire est observée à $\lambda_{\text{max}} = 672 \text{ nm}$ ($\epsilon_{672} = 185 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). La différence observée au niveau des coefficients d'extinction molaire pourrait être due soit à une mauvaise estimation de la concentration dans le cas de l'expérience **G** soit à la présence d'une deuxième espèce non identifiée ne possédant pas de spectre d'absorption dans le visible (complexe cuivreux, *vide infra*). Cette dernière hypothèse serait en accord avec l'absence de points isobestiques pour les spectres RPE **A-E** (figure 4.35). En tout cas, les comparaisons entre les spectres RPE et d'absorption visible pour les deux systèmes semble suggérer que l'espèce obtenue par ajout d'une base (2,6-lutidine) au complexe $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ dissout dans le dichlorométhane correspond bien à l'espèce hydroxo $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{OH})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$.

Des spectres RPE et d'absorption UV-Visible pour $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{OH})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ ont été enregistrés 16 heures après l'ajout de base (figure 4.36). Les analyses montrent que les spectres évoluent dans le temps. Par spectroscopie RPE le changement de la signature spectroscopique associé à l'affaiblissement de l'intensité du signal est observé. L'analyse des doubles intégrations pour les spectres à $t = 0$ (**A**) et $t = 16 \text{ h}$ (**B**) indiquent une perte de signal de 50 %. Par spectroscopie d'absorption UV-Visible, le signal à $\lambda_{\text{max}} = 692 \text{ nm}$ (**C**) disparaît au profit d'une bande d'absorption très large à $\lambda_{\text{max}} = 750 \text{ nm}$ (**D**). L'ensemble de ces informations suggère que le composé $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{OH})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ n'est pas stable en solution dans le dichlorométhane, et qu'il évolue vers la formation de nouvelles espèces. L'analyse ESI-MS (MeOH, mode positif) pour un mélange de $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (13,5 mM), 2,6-lutidine (67,7 mM) et Et_3N (13,5 mM) dans CH_2Cl_2 6 jours après dissolution (**F**) suggère qu'une telle instabilité est liée à l'oxydation du ligand organique de façon analogue à ce qui a été observé pour les complexes cuivreux dans la section précédente (gains, en unités de masse, de $+14/16 \cdot n$; $n = 1, 2, 3$).

L'instabilité du complexe peut être due à la formation d'espèces radicalaires de type phénoxy. En effet, comme proposé avec le schéma reporté dans la figure 4.37, l'anion hydroxo coordonné au centre cuivrique pourrait déprotoner une des unités phénol à proximité. L'espèce phénolate générée pourrait être ensuite oxydée soit par l'oxygène de l'air soit par le cuivre. Dans le premier cas, l'oxydation du macrocycle observée serait due à l'anion superoxo généré via la réduction de O_2 catalysée par le phénolate ou à l'addition de O_2 sur le radical phénoxy. Dans le deuxième cas, le centre cuivreux généré peut oxyder le calix[6]arène via le mécanisme d'activation de O_2 proposé dans la section précédente. Cette dernière hypothèse semble être plus en accord avec les données récoltées : la réduction du centre métallique par le phénolate pourrait justifier la perte de signal observée en RPE. De plus, les produits d'oxydation du ligand observés par spectrométrie ESI-MS possèdent la même nature des produits d'oxydation observés dans les cas des complexes cuivreux

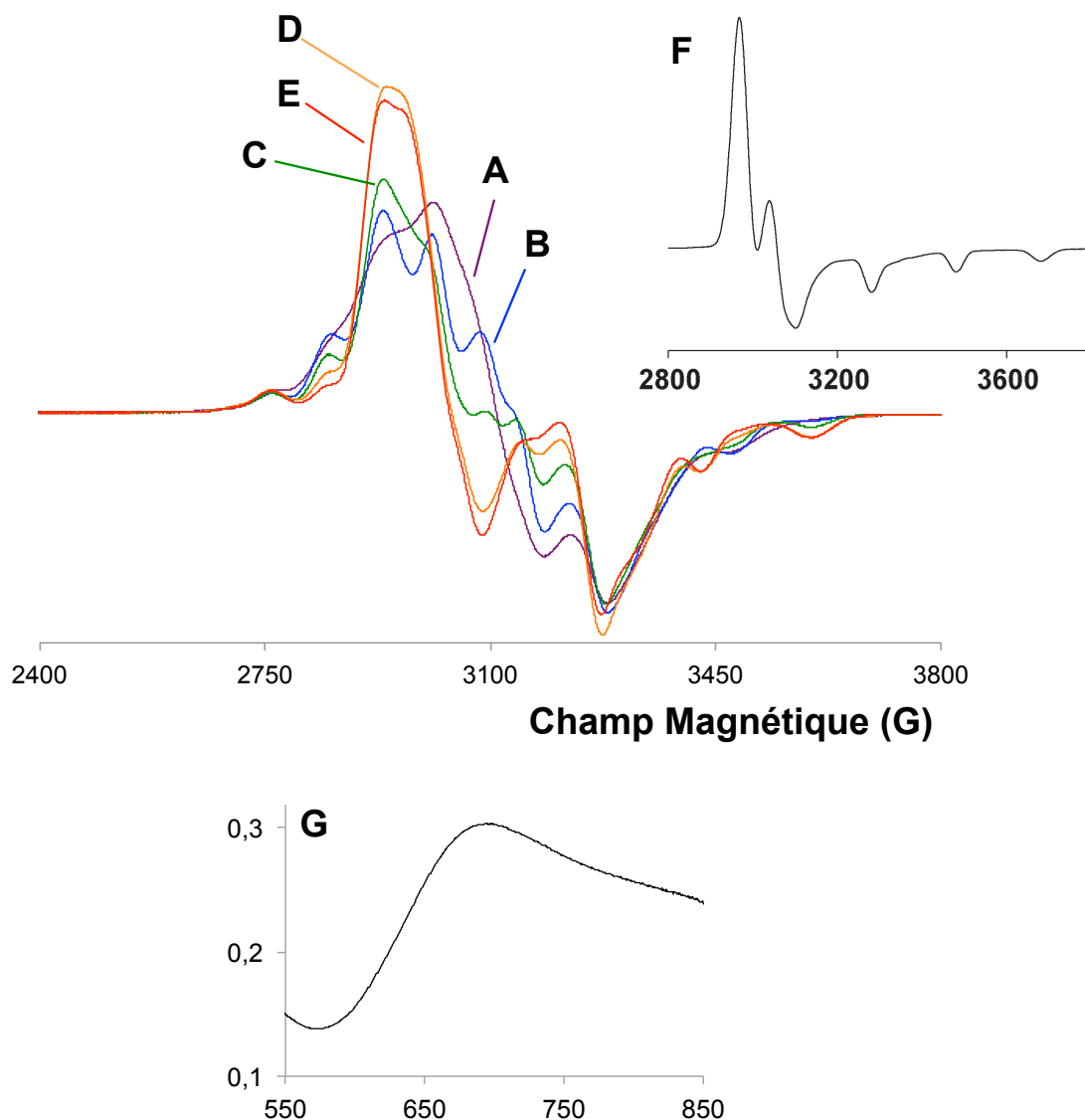


FIGURE 4.35 – Spectres RPE (100 K, 10 mW, AM = 6 G) pour :
A) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (40,6 mM) dans CH_2Cl_2 ;
B) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (30,4 mM) et 2,6-lutidine (30,4 mM) dans CH_2Cl_2 ;
C) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (24,3 mM) et 2,6-lutidine (48,7 mM) dans CH_2Cl_2 ;
D) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (20,3 mM) et 2,6-lutidine (60,9 mM) dans CH_2Cl_2 ($A_{\parallel} = 178$ G) ;
E) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (13,5 mM), 2,6-lutidine (67,7 mM) et Et_3N (13,5 mM) dans CH_2Cl_2 ;
F) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{OH})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{ClO}_4)$ dans CH_2Cl_2 ($g_{\perp} = 1,99$, $g_{\parallel} = 2,21$, $A_{\parallel} = 187$ G) ;
 Spectre UV-Vis (293 K, 1 cm, CH_2Cl_2) pour :
G) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (2,5 mM) et 2,6-lutidine (7,8 mM) ($\epsilon_{692} = 121 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

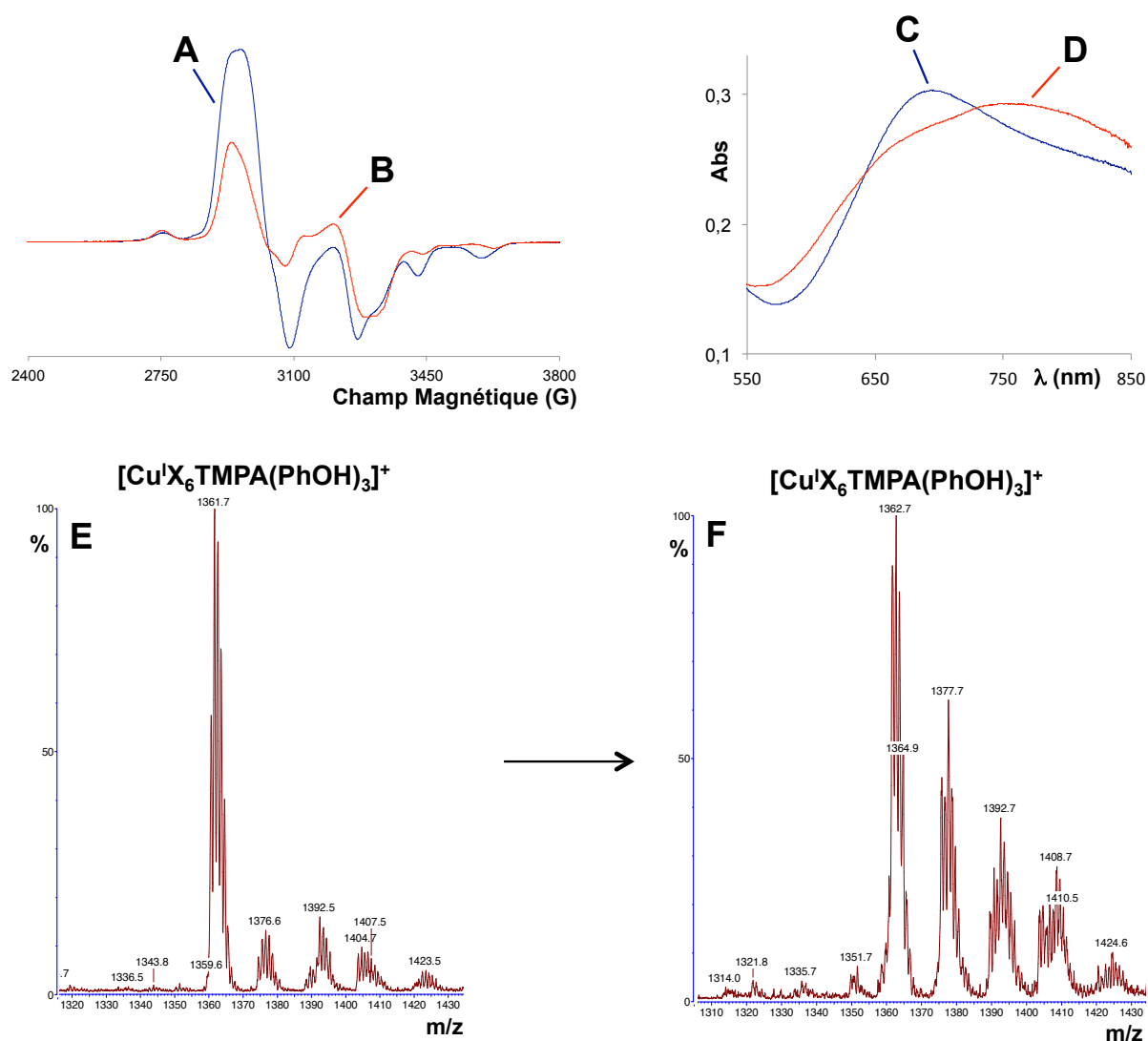


FIGURE 4.36 – Spectres RPE (100 K, 10 mW, AM = 6 G) pour :

A) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (13,5 mM), 2,6-lutidine (67,7 mM) et Et_3N (13,5 mM) dans CH_2Cl_2 ($t = 0$) ;

B) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (13,5 mM), 2,6-lutidine (67,7 mM) et Et_3N (13,5 mM) dans CH_2Cl_2 ($t = 16$ heures) ;

Spectres UV-Vis (293 K, 1 cm, CH_2Cl_2) pour :

C) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (2,5 mM) et 2,6-lutidine (7,8 mM) ($t = 0$) ;

D) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (2,5 mM) et 2,6-lutidine (7,8 mM) ($t = 16$ heures) ;

Specres ESI-MS (MeOH, 150 rC , 10 V) pour :

E) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$;

F) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (13,5 mM), 2,6-lutidine (67,7 mM) et Et_3N (13,5 mM) dans CH_2Cl_2 ($t = 6$ jours).

(voir paragraphe précédent), ce qui suggère un mécanisme d'oxydation analogue (activation de O_2 par le centre cuivreux). En outre, si l'espèce oxydante $\text{O}_2^{\bullet-}$ est produite directement par le phénolate à l'extérieur de la cavité du calix[6]arène, aucune régiosélectivité pour l'oxydation du ligand n'est attendue. Ces différentes hypothèses sont schématisées dans la figure 4.37.

Pour les deux mécanismes, un intermédiaire de type phénoxy est proposé. Il a été montré qu'à température ambiante une telle espèce possède une signature RPE caractéristique. Une expérience RPE visant à observer cette espèce intermédiaire a été conduite (figure 4.37). À une solution de $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (4,2 mM) dans CH_2Cl_2 (spectre A) 10 équivalents de 2,6-lutidine sont ajoutées (spectre B). L'ajout de base entraîne la modification du signal relatif au cuivre (de $g \approx 2,1$ à $g \approx 2,2$) ainsi que l'apparition dans le spectre d'un signal à $g = 2,009$. Un signal analogue ($g = 2,009$) avait été observé par spectroscopie RPE dans le cas d'une solution de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ dans CH_3Cl . Le signal RPE observé à $g = 2,009$ après l'ajout de la base à une solution de $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ dans CH_2Cl_2 correspond donc vraisemblablement à un radical phénoxy. La construction d'une droite d'étalonnage (avec des solutions à concentration connue de galvinoxyl) a permis d'estimer un pourcentage molaire d'espèce radicalaire de 0,1 %.

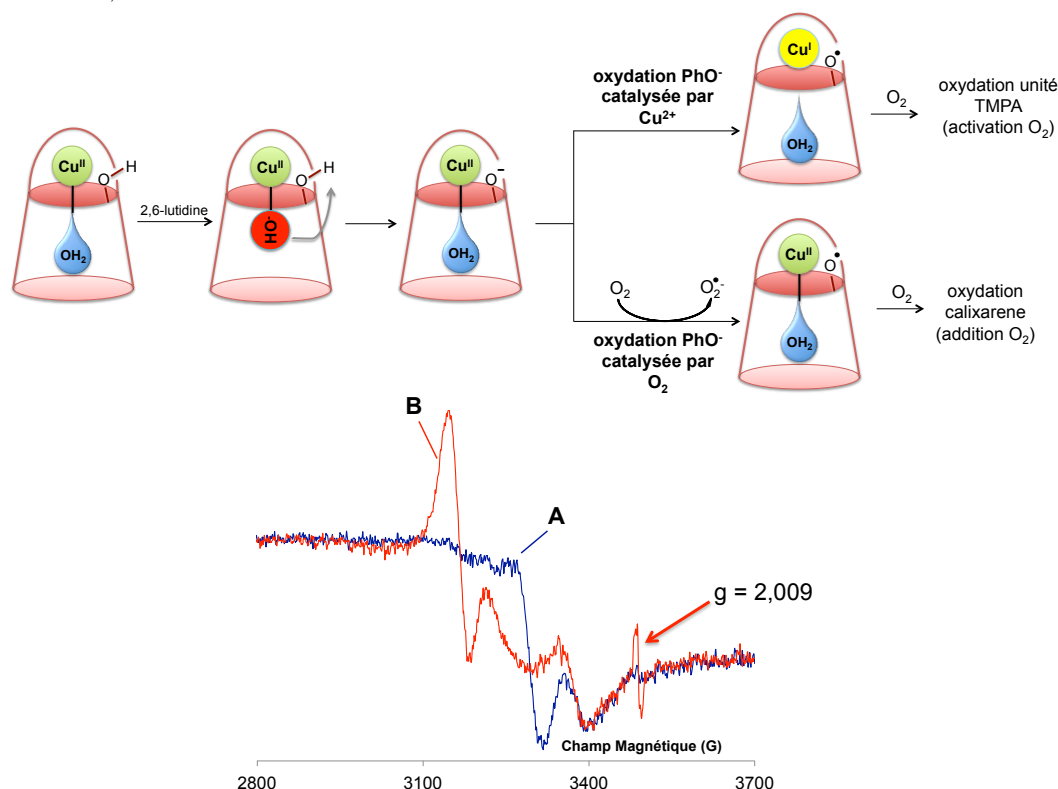


FIGURE 4.37 – *En haut* : Mécanismes proposés pour la formation de l'espèce radicalaire à partir du composé $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ en présence de base ;
En bas : Spectres RPE (293 K, 10 mW, AM = 2 G) pour :
A) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (4,2 mM) dans CH_2Cl_2 ;
B) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (4,0 mM) et 2,6-lutidine (40,1 mM) dans CH_2Cl_2 , 1 heure après l'ajout de base.

Cette expérience confirme l'existence d'un intermédiaire radicalaire impliqué dans le mécanisme d'évolution du complexe $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{OH})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ en solution dans le dichlorométhane, qui semble suffisamment stable à température ambiante pour être observé.

4.4.6 Interaction avec les carboxylates

Dans les cas des complexes zinciques obtenus avec le ligand $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$, l'interaction entre le centre métallique (Zn^{II}) et l'anion acétate avait été suggérée par des expériences de spectroscopie RMN ^1H (300 K, CD_3CN). Cependant, la nature (géométrie) d'une telle interaction n'a pas été complètement élucidée. Des expériences RPE (100 K) ont été conduites pour le composé $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$, dans le but de mettre en évidence une possible interaction entre le centre cuivrique et différents carboxylates.

Le composé $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ ²⁸ est dissout dans le CH_2Cl_2 (39,5 mM) et le spectre RPE (100 K) est enregistré (figure 4.38, spectre **A**). L'ajout d'un équivalent de 2,6-diméthoxybenzoate de triéthylammonium entraîne le changement du spectre (spectre **B**, figure 4.38). Le spectre n'évolue plus après l'ajout supplémentaire d'un équivalent de 2,6-diméthoxybenzoate de triéthylammonium ni après l'ajout de 2 équivalents de benzoate de triéthylammonium (spectre **C**). Les paramètres spectroscopiques mesurés pour les spectre **B** sont : $g_{\parallel} = 2,29$, $A_{\parallel} = 141$ G, $g_{\perp} = 2,08$.

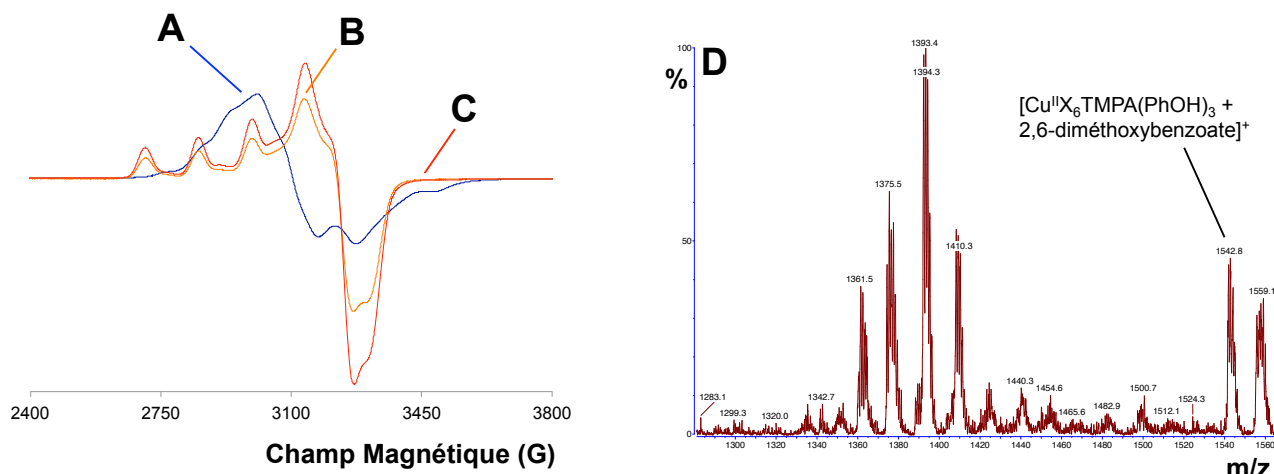


FIGURE 4.38 – Spectres RPE (100 K, 10 mW, AM = 6 G) pour :
A) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (39,5 mM) dans CH_2Cl_2 ;
B) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (29,6 mM) et 2,6-diméthoxybenzoate de triéthylammonium (29,7 mM) dans CH_2Cl_2 ($g_{\parallel} = 2,29$; $A_{\parallel} = 141$ G ; $g_{\perp} = 2,08$) ;
C) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (14,8 mM), 2,6-diméthoxybenzoate de triéthylammonium (29,6 mM) et benzoate de triéthylammonium (29,6 mM) dans CH_2Cl_2 ;
Spectre ESI-MS (CH_2Cl_2 , 150 °C, 10 V) pour :
D) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (14,8 mM), 2,6-diméthoxybenzoate de triéthylammonium (29,6 mM) et benzoate de triéthylammonium (29,6 mM) dans CH_2Cl_2 .

Le spectre ESI-MS (CH_2Cl_2 , mode positif) enregistré 6 jours après l'ajout des deux équivalents de 2,6-diméthoxybenzoate de triéthylammonium et des deux équivalents de benzoate de triéthylammonium révèle la présence de plusieurs espèces. Les pics observés à des m/z compris entre +1361,5 et +1410,3 correspondent au fragment moléculaire $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3]^+$ ainsi qu'à l'oxydation de ce dernier sur des unités CH_2 (l'oxydation est probablement due au milieu ba-

28. Le complexe cuivrique dicationique a été synthétisé en mélangeant des quantités équimolaires de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$, $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ et Et_3N dans le THF. Le mélange est agité pendant une nuit et le complexe est récupéré après évaporation du solvant.

sique de l'expérience, comme proposé dans la section précédente). Les pics observés à $m/z > +1500$ sont, dans le cadre de cette expérience, particulièrement intéressants : en effet le pic à $m/z = +1542,8$ est vraisemblablement attribuable au fragment moléculaire $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3 + \text{2,6-diméthoxybenzoate}]^+$ tandis que le massif vers $+1558,1$ correspond au même fragment moléculaire mais avec le macrocycle oxydé sur une position CH_2 . Ces deux pics témoignent de l'interaction existante entre le 2,6-diméthoxybenzoate et le centre cuivrique en solution dans le dichlorométhane.

Les spectres RPE enregistrés après l'ajout des carboxylates présentent une signature atypique pour un complexe cuivrique obtenu avec un ligand basé sur le X_6TMPA . En effet, la rigidité dans la structure du macrocycle impose généralement une géométrie de type trigonale bipyramidale pour les complexes cuivriques coordonnant un anion. Les spectres RPE observés pour de tels complexes présentent une forte composante axiale ($g_{\perp} > g_{\parallel}$). Dans le cas particulier de cette expérience, une telle situation est inversée ($g_{\perp} < g_{\parallel}$). L'ensemble de ces informations suggère l'interaction de l'anion 2,6-diméthoxybenzoate avec le centre cuivrique et une géométrie autour du métal différente par rapport au complexes $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})\text{X}_6\text{TMPA}]^+$ (avec $\text{L}^- = \text{F}^-$, Cl^- , OH^- , N_3^- [17]). L'interaction de cet anion avec le centre métallique par l'ouverture présente au petit col est proposée (*vide infra*). Une telle interaction pourrait contraindre le métal dans une géométrie de type pyramide à base carrée.

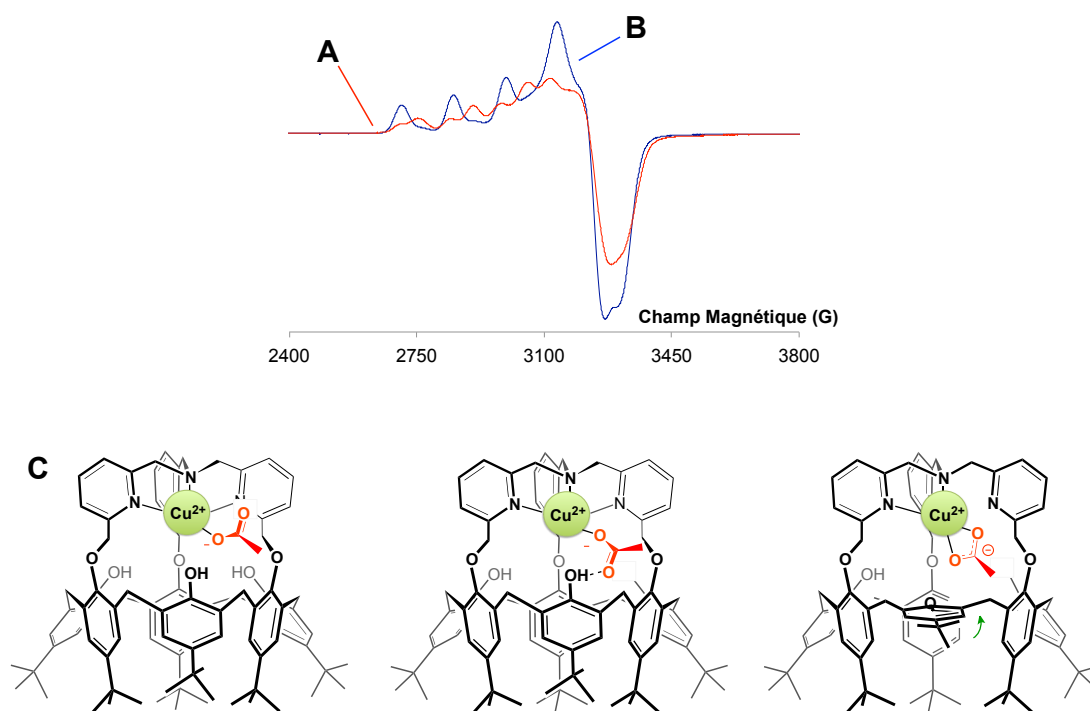


FIGURE 4.39 – Spectres RPE (100 K, 10 mW, AM = 6 G) pour :
A) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (18,8 mM) et $\text{Cu}(\text{CH}_2\text{COO})_2$ (19,0 mM) dans CH_2Cl_2 ;
B) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (29,6 mM) et 2,6-diméthoxybenzoate de triéthylammonium (29,7 mM) dans CH_2Cl_2 ($g_{\parallel} = 2,29$; $A_{\parallel} = 141$ G ; $g_{\perp} = 2,08$).
C) Géométries d'interaction proposées pour le complexe $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ en présence d'anion acétate.

Des études ultérieures sur l'interaction des carboxylates avec les complexes cuivriques obtenus

avec le ligand $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ ont été menées. Le composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ est suspendu dans le THF et un équivalent d'acétate de cuivre anhydre est ajouté à la solution. Après agitation de la solution pendant une nuit, un solide est récupéré par évaporation du solvant. La caractérisation RPE pour ce solide est montrée dans la figure 4.39 (spectre **A**). La signature RPE suggère la présence en solution d'un mélange composé d'au moins deux espèces. Ces deux espèces possèdent une géométrie autour du centre métallique « atypique » ($g_{\perp} < g_{\parallel}$). Une de ces deux espèces présente une signature spectroscopique très proche de celle observée pour l'espèce obtenue en ajoutant un équivalent de 2,6-diméthoxybenzoate de triéthylammonium à une solution du complexe $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)_2$ (spectre **B**). L'interaction de l'anion acétate avec le centre métallique par l'ouverture présente au petit col, de façon analogue à l'expérience précédente, est donc proposée (comme illustré dans la figure 4.39C). La deuxième espèce possède des caractéristiques très proche de la première espèce. Cela pourrait signifier que la deuxième espèce correspond aussi à un complexe cuivrique coordonnant un anion acétate par le petit col, mais que les interactions d'un tel anion avec les unités phénol (eg. : liaisons hydrogène, pivotement d'une unité anisole,...) sont différentes.

Les complexes cuivriques obtenus avec le ligand $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ peuvent interagir avec des carboxylates. Une telle interaction a été caractérisée par spectroscopie RPE ainsi que par spectrométrie ESI-MS. Les analyses RPE suggèrent que, dans le cas de ces anions, l'interaction entraîne un changement de la géométrie de coordination autour du centre métallique. Il a été proposé que la coordination au carboxylate s'effectue par le petit col (même dans le cas d'un anion de petite taille comme l'acétate), ce qui est suggéré par les signatures spectroscopiques observées ($g_{\perp} < g_{\parallel}$). Dans le cas du complexe zincique obtenu avec ce macrocycle, il se pourrait que l'interaction soit du même type. Cela expliquerait l'absence de signaux à des champs forts dans les spectres RMN ^1H .

4.4.7 Conclusion sur les complexes cuivriques

Le complexe cuivrique obtenu avec le ligand $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ a été synthétisé et caractérisé. Les études RPE menées suggèrent que les propriétés réceptrices d'un tel type de complexe vis-à-vis de l'anion chlorure et de la molécule d'acétonitrile ne sont pas très différentes par rapport au complexe $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{ClO}_4)_2$. Dans ces cas, la modification de la deuxième sphère de coordination ne semble pas avoir d'influences majeures en ce qui concerne la géométrie des complexes métalliques.

Cependant, dans le cas du complexe $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ en présence de l'anion 2,6-diméthoxycarboxylate ou acétate, un spectre RPE indiquant une géométrie autour du métal « atypique » ($g_{\perp} < g_{\parallel}$) est observé. Il a été proposé que la coordination des anions carboxylate soit effectuée par l'ouverture présente au petit col. Cela pourrait contraindre le métal dans une géométrie de type pyramide à base carrée ($g_{\perp} < g_{\parallel}$).

Enfin, des différences sont observées pour l'espèce $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{OH})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ (par rapport au complexe $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{OH})\text{X}_6\text{TMPAClO}_4$) : un tel composé ne semble pas stable en solution. Cette instabilité est liée à la formation d'un espèce radicalaire, probablement dérivante de la réaction $\text{PhO}^- + \text{Cu}^{2+} \rightarrow \text{PhO}^\bullet + \text{Cu}^+$ (expériences RPE : diminution de l'intensité du signal pour Cu^{2+} , apparition d'un signal à $g = 2,009$). La substitution des groupements méthoxy par des unités phénol influence donc la réactivité du complexe cuivrique associé.

4.5 Synthèse et caractérisation de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{Q})_3\text{ClO}_4$

4.5.1 Autour des Calix[n]quinones

Les calix[n]quinones sont des calix[n]arènes contenant une ou plusieurs unités *p*-quinone à la place d'un ou plusieurs groupes aromatiques ; les fonctionnalités *p*-quinone sont obtenues par oxydation des unités phénoliques du calix[n]arène qui ne sont pas « protégées » (sous forme ester ou éther oxyde) [18].

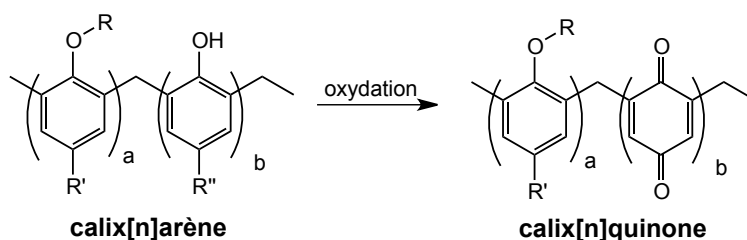


SCHÉMA 4.9 – Oxydation d'un calix[n]arène en calix[n]quinone.

Les calix[n]quinones représentent une classe de calix[n]arènes électroactifs car, en général, chaque unité *p*-quinone contenue dans le macrocycle peut être réduite à deux électrons. Des études conduites sur différents calix[4]quinones ont montré que les potentiels de réductions dépendent du nombre, du positionnement et de l'orientation relative des groupes *p*-quinone ; de plus, pour une même structure (contenant plus d'une unité quinone), les différents groupes ne sont pas réduits au même potentiel [19]. De telles observations suggèrent un certain degré de communication entre ces unités redox, propriété qui rend particulièrement intéressant ce type de systèmes.

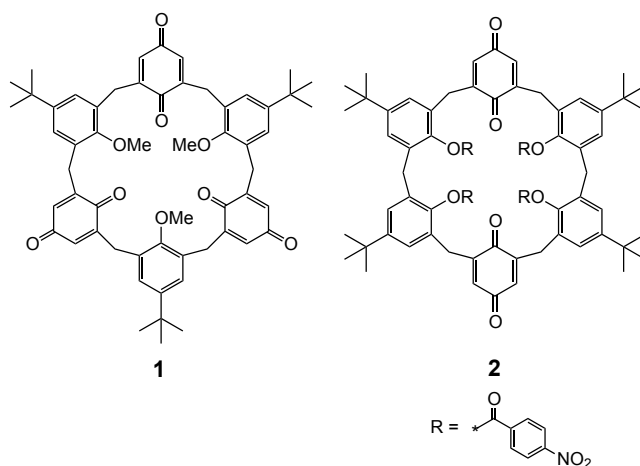


FIGURE 4.40 – Structures des calix[6]quinones **1** et **2**.

Dans le cas des calix[6]quinones, la communication entre les unités *p*-quinone dépend des propriétés géométriques du système [20]. L'étude électrochimique du composé **1** (figure 4.40) révèle que les trois unités *p*-quinone ont le même potentiel de réduction. Au contraire, les quinones présentes dans le macrocycle **2** sont réduites à des valeurs de potentiel distinctes. Ce comportement a été rationalisé par la plus grande mobilité conformationnelle de la molécule **1**, dans laquelle les unités redox n'interagissent pas entre elles. Dans **2**, par contre, la présence des groupements encombrants

R au petit col confère une certaine rigidité à la structure qui assure la communication entre les deux unités quinone [20].

Le composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$, étudié dans la section précédente, possède trois unités phénoliques « non-protégées » et donc potentiellement oxydables en *p*-quinone. Les contraintes géométriques imposées au système par la présence du chapeau TMPA devraient, en principe, garantir la communication entre les unités redox pour la calix[6]quinone résultante. Cette molécule, par rapport aux systèmes décrits dans la littérature, présente l'originalité d'avoir le site de coordination TMPA à proximité de la cavité redox-active. Ce site de coordination pourrait être occupé par un centre métallique redox tel que le cuivre et, pour le complexe résultant, une synergie entre les deux partenaires redox pourrait être attendue. En outre, un tel complexe pourrait constituer un modèle pour l'enzyme **CAO**, pour lequel le site catalytique est constitué d'un centre cuivre associé à la topaquinone, un cofacteur organique (voir chapitre introductif).

4.5.2 Oxydation de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$: $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{Q})_3\text{ClO}_4$

Il est reporté dans la littérature que l'oxydation des unités phénol d'un calix[n]arène en unités quinone peut être effectuée en utilisant le dioxyde de chlore [21]. Dans ces conditions réactionnelles, seules les unités phénol de-*tert*-butylées sont oxydées. Ainsi, les macrocycles **7** et **8** (figure 4.41) peuvent être obtenus par réaction des molécules **3** et **4** avec ClO_2 , avec un rendement d'environ 30 %.

En utilisant le trifluoroacétate de thallium comme agent oxydant à la place de ClO_2 , il est possible d'obtenir le macrocycle **7** à partir du composé **5** avec un rendement de 14 % [21]. L'emploi du sel de thallium présente donc l'avantage de permettre l'oxydation des unités phénol non dé-*tert*-butylées dans le cas du calix[4]arène **5**. Malheureusement, le macrocycle **8** ne peut pas être obtenu par cette stratégie synthétique à partir du calix[6]arène **6**. Par contre, il a été reporté que la molécule **9** est oxydée en **1** en présence de $\text{Tl}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (figure 4.41), avec un rendement 24 % [22].

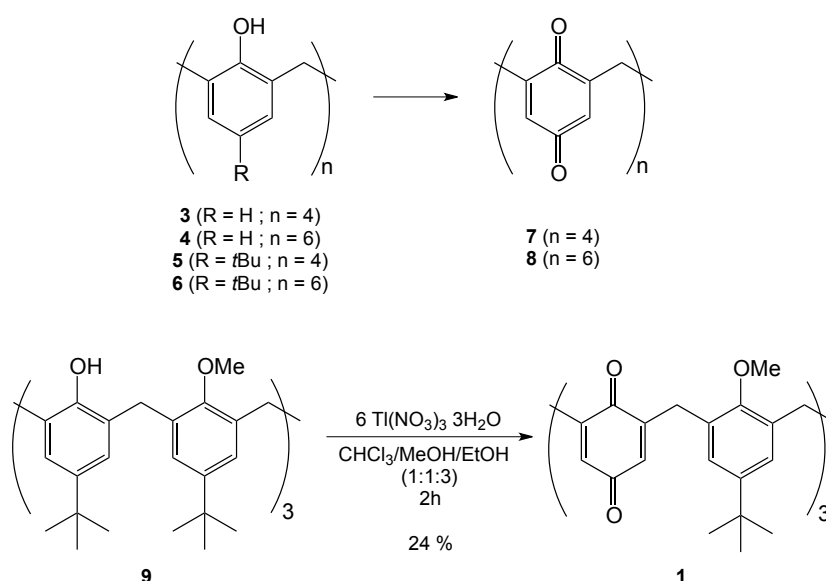


FIGURE 4.41 – Oxydation des macrocycles **3**, **4**, **5** et **9** en la calixquinone associée [21, 22].

Dans tous le cas reportés, l'oxydation des unités phénol en groupes quinone est obtenue avec des faibles rendements. Toutefois, une stratégie synthétique permettant d'oxyder quantitativement (97 %) le 2,4,6-tri-*t*-butylphénol en 2,6-di-*t*-butylquinone a été décrite dans la littérature [23]. Cette méthode prévoit l'emploi de PbO_2 en milieu acide comme agent oxydant. De telles conditions réactionnelles, qui semblent plus avantageuses en termes de rendement, ont été donc testées pour l'oxydation des unités phénol du composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ en groupes quinone.

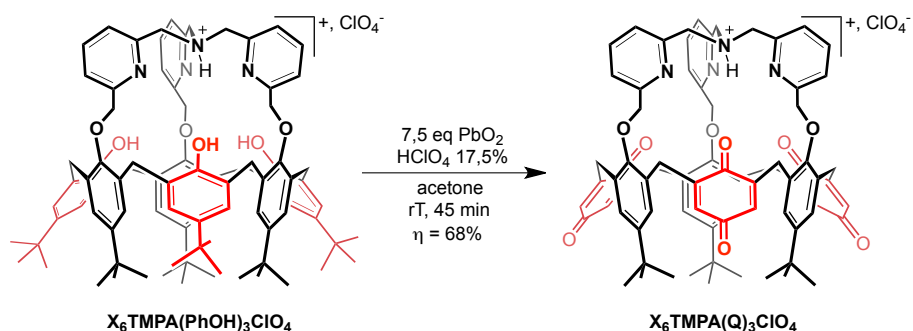


SCHÉMA 4.10 – Oxydation de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$.

La réaction d'oxydation des groupements phénol pour le composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ est conduite dans l'acétone en présence d'acide perchlorique (17,5 % *v/v*), avec de l'oxyde de plomb comme agent oxydant. En fin de réaction (ca. 45 minutes), l'excès de plomb est éliminé par filtration du milieu réactionnel. l'excès d'acide par extraction en milieu biphasique avec de l'eau distillée et le composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{Q})_3\text{ClO}_4$ est isolé par évaporation de la phase organique avec un rendement de 68 %. La caractérisation ESI-MS (méthanol, mode positif) de cette molécule est reportée dans la figure 4.42. Le spectre de masse enregistré est constitué très majoritairement par un signal à $m/z = +1173,7$, qui correspond à la masse calculée pour le fragment moléculaire $[\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{Q})_3]^+$. L'analyse par spectrométrie est donc en accord avec la structure proposée pour le macrocycle.

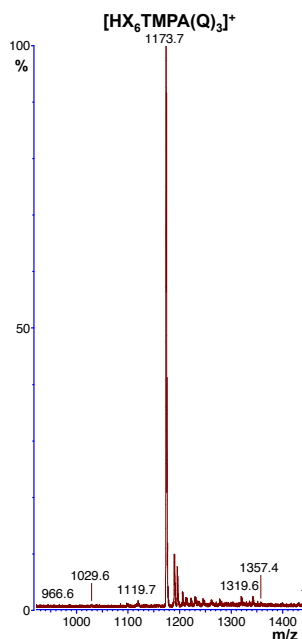


FIGURE 4.42 – Spectre ESI-MS (MeOH, 220 °C, 16 V) de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{Q})_3\text{ClO}_4$.

Le spectre RMN ^1H pour $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{Q})_3\text{ClO}_4$ est reporté dans la figure 4.43 (spectre **A**). Dans **A**, comparé au spectre **B** (composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$), un seul singulet intégrant pour 27 protons à $\delta = 1,07$ ppm relatif aux protons *t*Bu est observé. Cela témoigne de l'oxydation des unités *p-t*-butylphénol à *p*-quinone (« perte » d'un groupement *t*Bu), qui est aussi avérée par la disparition du singulet à $\delta = 5,16$ ppm relatif aux protons PhOH. La présence d'un singulet large intégrant pour un proton à $\delta = 10,21$ ppm (NH^+) ainsi que le fort déblindage du signal des protons NCH_2 ($\delta = 5,48$ ppm) témoignent de la nature monoprotinée de la molécule. Le déblindage des signaux relatifs aux protons H_{Ar} ($\Delta\delta_{\text{H}_{\text{Ar}}} = + 0,06$ ppm) et *t*Bu ($\Delta\delta_{t\text{Bu}} = + 0,14$ ppm) suggère un pivotement des unités aromatiques directement liées au chapeau TMPA de façon à éloigner les groupes *tert*-butyle du centre de la cavité. Les déplacements observés pour les signaux relatifs aux protons OCH_2 ($\Delta\delta_{\text{OCH}_2} = + 0,45$ ppm), $\text{ArCH}_2_{\text{ax}}$ ($\Delta\delta_{\text{ArCH}_2_{\text{ax}}} = - 0,19$ ppm), $\text{ArCH}_2_{\text{eq}}$ ($\Delta\delta_{\text{ArCH}_2_{\text{eq}}} = - 0,17$ ppm) sont probablement à attribuer au différent environnement électronique expérimenté à cause de la présence des unités quinone.

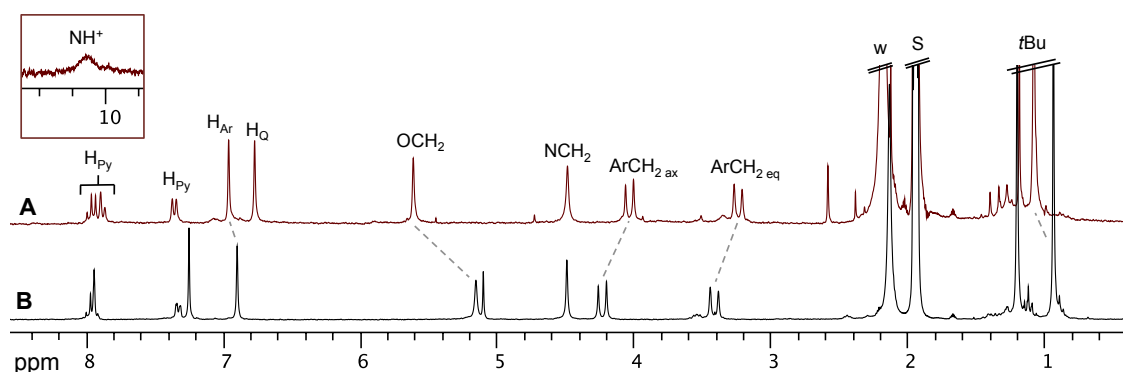


FIGURE 4.43 – Spectres RMN ^1H (250 MHz, CD_3CN , 300 K) :

A) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{Q})_3\text{ClO}_4$;

B) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$.

4.5.3 Complexe zincique obtenu avec $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{Q})_3\text{ClO}_4$

Dans les sections précédentes, il a été montré que la modification du petit col de X_6TMPA confère de nouvelles propriétés de coordination au système : les complexes zinciques pour le composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ ont pu être isolés et caractérisés. Dans cette section, une telle propriété en chimie de coordination (complexation du cation Zn^{2+}) a été testée pour la molécule $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{Q})_3\text{ClO}_4$.

L'expérience de complexation est suivie par spectroscopie RMN ^1H (figure 4.44). Le composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{Q})_3\text{ClO}_4$ (2,2 mM) est dissout dans CD_3CN et un excès (≈ 10 éq) d'acétate de zinc anhydre est ajouté à la solution. L'ajout de 1,2 équivalents de Et_3N (spectre **B**) provoque une diminution de l'intensité des signaux pour l'espèce $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{Q})_3\text{ClO}_4$ ainsi que l'apparition de quelques signaux correspondant à une nouvelle espèce. Le spectre enregistré après l'ajout ultérieur de 1,2 équivalents de Et_3N (2,4 équivalents au total, spectre **C**) atteste de la présence en solution d'une espèce très majoritaire en géométrie cône et symétrie C_{3v} . Les signaux relatifs à l'espèce $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{Q})_3\text{ClO}_4$ ne sont plus détectés. Dans le spectre **C** (figure 4.44), par rapport à **A**, le blindage des signaux relatifs aux protons NCH_2 ($\Delta\delta_{\text{NCH}_2} = - 0,20$ ppm) ainsi que l'apparition d'un

signal intégrant pour 3 protons à $\delta = -0,71$ ppm (AcO_{in}) traduisent la complexation du cation Zn^{2+} à l'unité TMPA qui coordine, au sein de la cavité, un anion acétate. La coordination d'un tel cation influence aussi les résonances H_{Py} ($\Delta\delta_{\text{H}_{\text{Py}}} = +0,09$ ppm). Le blindage des signaux relatifs aux protons H_{Ar} ($\Delta\delta_{\text{H}_{\text{Ar}}} = -0,05$ ppm) et $t\text{Bu}$ ($\Delta\delta_{t\text{Bu}} = -0,05$ ppm) ainsi que le déblindage des signaux relatifs aux protons H_{Q} ($\Delta\delta_{\text{H}_{\text{Q}}} = +0,14$ ppm) sont observés : cela suggère le pivotement des unités aromatiques lié au chapeau TMPA qui provoque le rapprochement des unités $t\text{Bu}$ vers le centre de la cavité et l'éloignement des unités p -quinone. L'élargissement des signaux dans **C** suggère des mouvements conformationnels relativement lents par rapport à l'échelle des temps spectroscopiques. Ainsi, la présence de quelques petits signaux non attribués dans le spectre pourrait être justifiée par la présence d'un conformère possédant un degré de symétrie inférieure à C_{3v} ou d'une deuxième espèce. Des études RMN ^1H à température variable sur un tel système doivent être menées afin de pouvoir vérifier de telles observations.

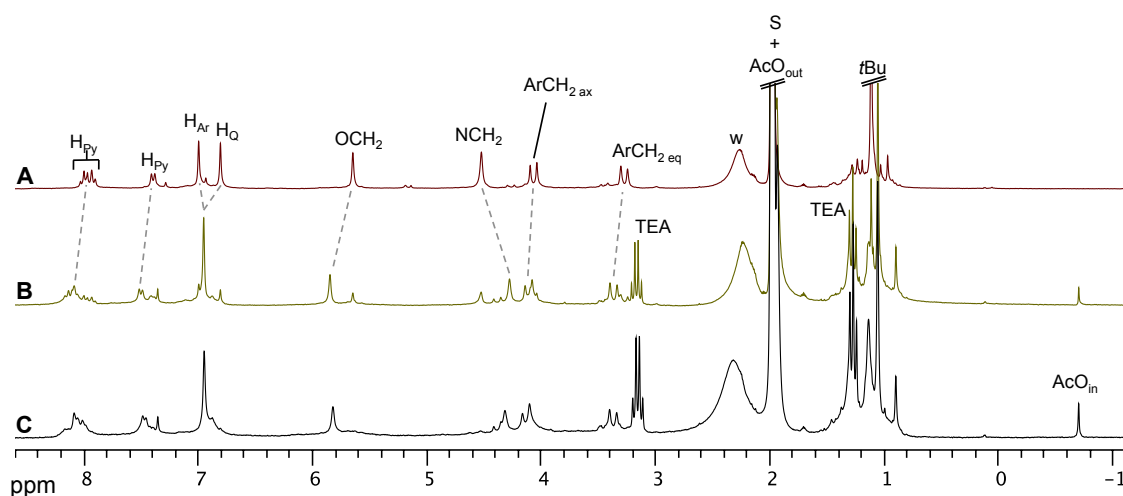


FIGURE 4.44 – Spectres RMN ^1H (250 MHz, CD_3CN , 300 K) :
A) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{Q})_3\text{ClO}_4$ (2,2 mM) et excès $\text{Zn}(\text{AcO})_2$;
B) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{Q})_3\text{ClO}_4$ (2,1 mM), excès $\text{Zn}(\text{AcO})_2$ et Et_3N (2,5 mM) ;
C) $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{Q})_3\text{ClO}_4$ (2,1 mM), excès $\text{Zn}(\text{AcO})_2$ et Et_3N (5,0 mM).

L'ensemble des informations récoltées suggère que le composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{Q})_3\text{ClO}_4$ peut complexer le cation Zn^{2+} . Un tel complexe peut coordonner un anion acétate au sein de la cavité, comme mis en évidence par le singulet à des champs forts observé par spectroscopie RMN ^1H . Ce résultat confirme que la stabilisation des complexes zinciques obtenus avec des ligands basés sur le composé X_6TMPA est possible en modifiant la 2^{ème} sphère de coordination de l'édifice moléculaire.

4.5.4 Conclusion sur le système $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{Q})_3\text{ClO}_4$

La synthèse de $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{Q})_3\text{ClO}_4$ avec un bon rendement a été mise au point. Des études préliminaires de complexation avec l'ion Zn^{2+} ont été conduites, révélant qu'en présence d'acétate le complexe zincique accueille un tel anion au sein de la cavité. Une caractérisation plus approfondie pour la chimie hôte-invité pour un tel complexe pourrait être particulièrement intéressant d'un point de vue électrochimique car le comportement des unités quinone vis-à-vis des processus redox pourrait être influencé par la nature de l'invité inclus dans la cavité. Un tel comportement permettrait d'utiliser un tel système comme sonde électrochimique.

L'étude du composé $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{Q})_3\text{ClO}_4$ continuera ensuite pour les complexes cuivreux et cuivriques obtenus avec un tel ligand : l'association d'un centre redox avec une cavité redox active pourrait influencer les comportements électrochimiques réciproques des deux partenaires. L'influence du degré d'oxydation du centre métallique sur le comportement redox des unités *p*-quinone est attendue. De plus, comme dans le cas du complexe zincique, une deuxième influence sur les propriétés redox pourrait être exercée par la nature l'invité inclus dans la cavité.

Le complexe cuivreux sera ensuite testé comme catalyseur d'oxydation pour des amines primaires. Cette application est suggérée par la ressemblance d'un tel complexe avec le site active de l'enzyme **CAO** (Copper Amine Oxidase, schéma 4.11). Dans un mécanisme hypothétique, inspiré de celui de l'enzyme **CAO** [16], une amine primaire réagit avec une *p*-quinone pour former une base de Schiff (**2**). Cet intermédiaire évolue vers l'oxydation à deux électrons du substrat (**3**) suivie par l'hydrolyse (**4**) pour donner l'aldéhyde correspondant. Le cycle catalytique est bouclé avec l'oxydation à deux électrons de la *p*-hydroxyaniline : le premier électron est abstrait du centre cuivrique (**5**) et le deuxième est fourni par l'espèce superoxo générée par l'interaction du centre cuivreux avec O_2 (**6**).

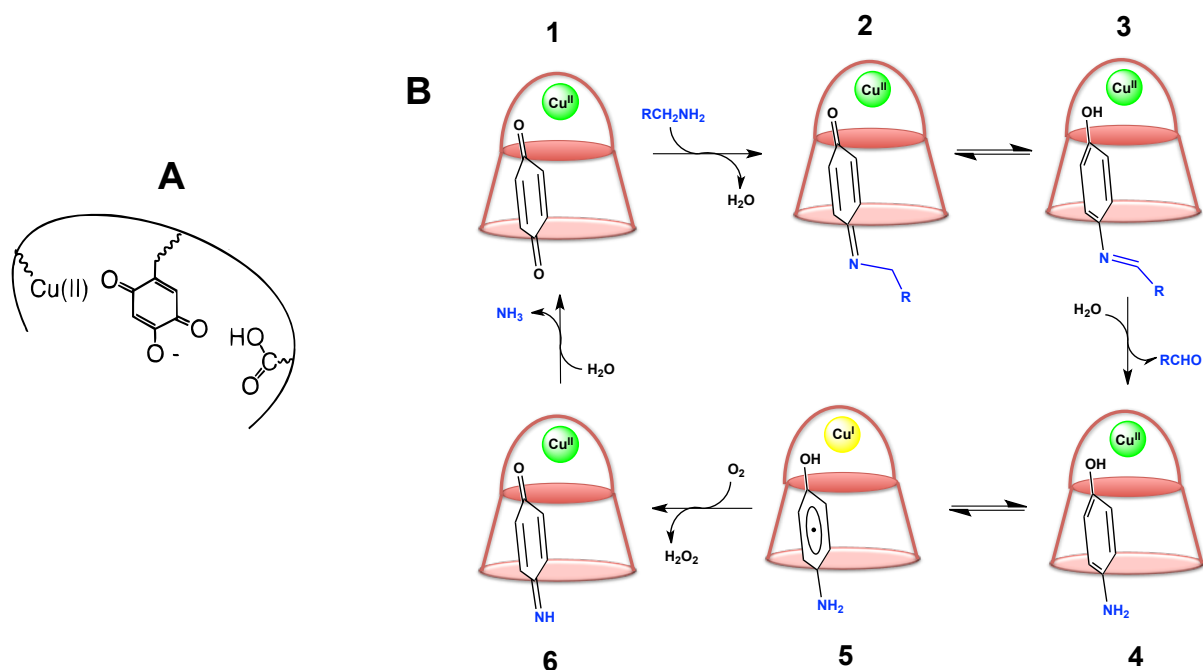


SCHÉMA 4.11 – A) Schématisation du site actif de l'enzyme **CAO** [24] ;
B) Cycle catalytique imaginaire pour l'oxydation d'amines primaires opérée par le complexe cuivreux obtenu avec le ligand $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{Q})_3\text{ClO}_4$.

4.6 Conclusion du chapitre

La modification de la 2^{ème} sphère de coordination pour $X_6\text{TMPA}$ confère des propriétés particulières aux systèmes.

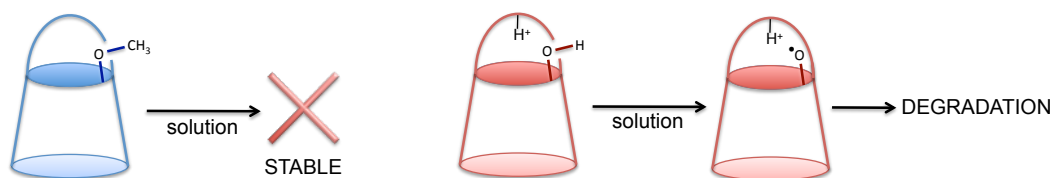


SCHÉMA 4.12 – Comparaison pour le comportement en solution des molécules $X_6\text{TMPA}$ et $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)$.

Le composé $X_6\text{TMPA}$ est stable en solution, tandis que $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ ne l'est pas. La formation d'espèces radicalaires de type phénoxye sur les unités phénol de la molécule $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ a été caractérisée. Cette réactivité a été attribuée à la présence du site basique TMPA à proximité des unités phénol. La formation des espèces radicalaires de type phénoxye causent la dégradation du composé en solution (probablement par des processus de couplage entre des espèces radicalaires). Les radicaux formés sont des espèces oxydantes qui peuvent catalyser l'oxydation d'un substrat exogène tel que le 2-propanol. La présence des trois unités phénol (à la place de trois unités méthoxy) influence le processus de reconnaissance de la *n*-propylamine : le positionnement de l'amine à l'intérieur de la cavité semble être différent, probablement à cause d'un réseau de liaisons hydrogène instauré entre le cation propylammonium et les atomes d'oxygène du petit col du calix[6]arène.

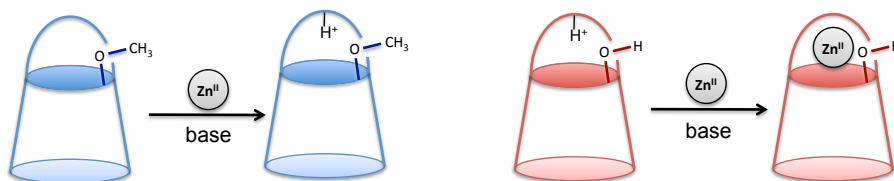


SCHÉMA 4.13 – Comparaison pour les propriétés de coordination vis-à-vis de l'ion zinc des molécules $X_6\text{TMPA}$ et $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$.

La modification du petit col influence les propriétés de coordination de la molécule : les premiers complexes de Zn^{2+} obtenus avec un ligand basé sur le motif $X_6\text{TMPA}$ (modifié au petit col) ont été synthétisés et étudiés. La chimie hôte-invité pour un tel type de complexes a été explorée dans CD_3CN : en présence d'acétate, le centre métallique semble interagir avec un tel anion ; en absence d'acétate ou en milieu acide (protonation CH_3COO^-), le centre zincique semble plutôt reconnaître une molécule de solvant (H_2O ou CD_3CN).

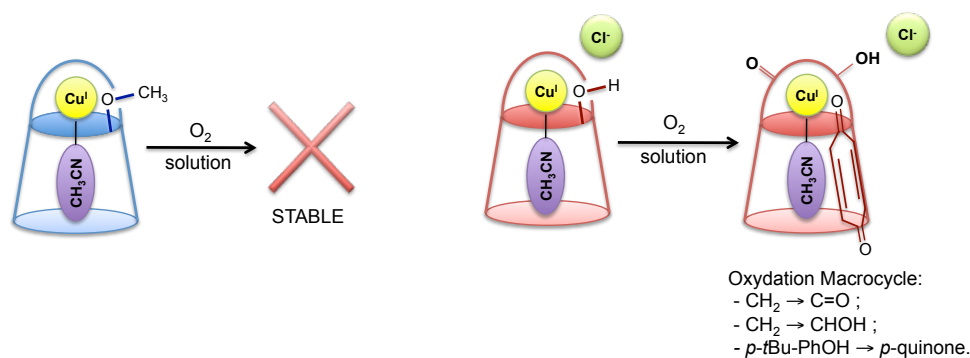


SCHÉMA 4.14 – Comparaison pour la réactivité en solution (milieu aérobie) des complexes cuivreux $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPAOTf}$ et $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{W}$ ($\text{W} = \text{Cl}^-$ ou $\text{BAr}_4^{\text{F}-}$).

Le changement de la 2^{ème} sphère de coordination influence la réactivité des complexes cuivreux. Le complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}]^+$ est stable en solution en présence de O_2 , tandis que le complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3]^+$ (en présence de l'anion Cl^-) ne l'est pas : les premiers exemples d'oxydation du ligand en solution (acétone- d_6 , acétonitrile- d_3) pour des complexes cuivreux obtenus avec un ligands basé sur X_6TMPA (modifié au petit col) ont été ainsi reportés. L'oxydation du macrocycle est probablement liée à la réduction O_2 opérée par Cu^+ avec un mécanisme similaire à celui reporté pour l'espèce $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TMPA}]^+$ (à l'état solide). Dans le mécanisme, la formation d'un radical de type phénoxy a été ainsi proposée pour expliquer l'oxydation des unités phénol du macrocycle en unités quinone. Les propriétés en chimie redox d'un tel type de complexe cuivreux sont particulièrement prometteuses pour l'utilisation du composé dans la catalyse d'oxydation de substrats exogènes pouvant être inclus dans la cavité du calix[6]azacryptand.

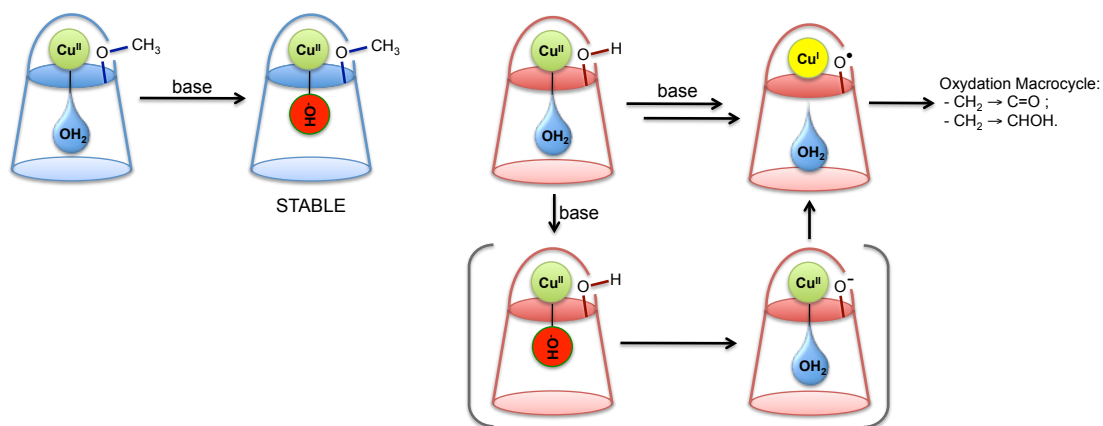


SCHÉMA 4.15 – Comparaison pour la réactivité des complexes cuivriques $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPAClO}_4$ et $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$ en présence de base.

Le couple d'espèces $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Cl})\text{X}_6\text{TMPA}]^+ / [\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Cl})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3]^+$ ainsi que le couple d'espèces $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}]^{2+} / [\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CH}_3\text{CN})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3]^{2+}$ possèdent le même type de signature RPE. Cela suggère que la géométrie autour du centre métallique est similaire. La modification de la 2^{ème} sphère de coordination ne semble pas avoir d'influences majeures sur la chimie hôte-invité des complexes cuivriques vis-à-vis de l'anion chlorure ou de la molécule d'acétonitrile. Par contre, l'espèce $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{OH})\text{X}_6\text{TMPA}]^+$ est stable en solution, tandis que l'es-

pèce $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{OH})\text{X}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3]^{2+}$ ne l'est pas : les données spectroscopiques indiquent que le phénol est oxydé en radical phénoxy et que cela est associé à la réduction du centre cuivrique. Ceci constitue le seul cas où une espèce phénoxy a été caractérisée dans le cas d'un complexe métallique basé sur $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3\text{ClO}_4$. Dans ce cas, les espèces radicalaires évoluent vers l'oxydation sélective des unités OCH_2 , alors qu'en absence de métal l'oxydation du macrocycle conduit à de nombreux (comme suggéré par analyse ESI-MS) produits, qui n'ont pas été identifiés.

$\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{Q})_3\text{ClO}_4$, le premier calix[6]azacryptand associant une fonctionnalité coordinante (TMPA) avec une cavité redox active (quinone), a été synthétisé. Des études préliminaires ont permis de déterminer qu'un tel macrocycle peut complexer le cation Zn^{2+} qui peut coordiner l'anion acétate par le site vacant dirigé vers la cavité. Les caractéristiques structurales d'une telle molécule en font un objet intéressant pour des études de chimie redox, en particulier en ce qui concerne ses complexes de cuivre : l'influence du degré d'oxydation du centre métallique et/ou de la nature des invités inclus dans la cavité sur les propriétés redox des unités quinone est attendue. La ressemblance d'un tel système avec le site actif de l'enzyme **CAO** (Copper Amine Oxidase) suggère que le complexe cuivreux obtenu avec le ligand $\text{X}_6\text{TMPA}(\text{Q})_3$ pourrait être un bon modèle fonctionnel pour un tel enzyme et être donc utilisé pour catalyser l'oxydation sélective d'amines primaires en aldéhydes (schéma 4.11).

Bibliographie du chapitre

- [1] Thomas, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2379–2404.
- [2] Zeng, X. ; Coquière, D. ; Alenda, A. ; Garrier, E. ; Prangé, T. ; Li, Y. ; Reinaud, O. ; Jabin, I. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6393–6402.
- [3] Jung, M. E. ; Lyster, M. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3761–3764.
- [4] Huysmans, W. G. B. ; Waters, W. A. *J. Chem. Soc. B* **1966**, 1047–1049.
- [5] Monroe, B. M. *Photochem. and Photobiol.* **1982**, *35*, 863–865.
- [6] Altwicker, E. R. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 475–531.
- [7] Ferreira, L. F. V. ; Ferreira, M. R. V. ; Oliveira, A. S. ; Branco, T. J. F. ; Prata, J. V. ; Moreira, J. C. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4*, 204–210.
- [8] Shukla, D. ; Schepp, N. P. ; Mathivanan, N. ; Johnston, L. J. *Can. J. Chem.* **1997**, 1820–1829.
- [9] Bartlett, P. D. ; Funahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2596–2601.
- [10] Gottlieb, H. E. ; Kotlyar, V. ; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.
- [11] Coquiere, D. ; Le Gac, S. ; Darbost, U. ; Seneque, O. ; Jabin, I. ; Reinaud, O. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2485–2500.
- [12] Darbost, U. ; Zeng, X. ; Rager, M.-N. ; Giorgi, M. ; Jabin, I. ; Reinaud, O. *E. J. Inorg. Chem.* **2004**, *2004*, 4371–4374.
- [13] Darbost, U. ; Rager, M.-N. ; Petit, S. ; Jabin, I. ; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8517–8525.
- [14] Izzet, G. ; Zeitouny, J. ; Akdas-Killig, H. ; Frapart, Y. ; Ménage, S. ; Douziech, B. ; Jabin, I. ; Le Mest, Y. ; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9514–9523.
- [15] Thiabaud, G. ; Guillemot, G. ; Schmitz-Afonso, I. ; Colasson, B. ; Reinaud, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7383–7386.
- [16] Kenneth, D. K. ; Itoh, S. *Copper Oxygen Chemistry* ; John Wiley and Sons, Inc., 2011.
- [17] Izzet, G. ; Zeng, X. ; Akdas, H. ; Marrot, J. ; Reinaud, O. *Chem. Commun.* **2007**, 810–812.
- [18] Gutsche, C. D. *Calixarenes Revisited* ; Monographs in Supramolecular Chemistry ; The Royal Society of Chemistry, 1998.
- [19] Gomez-Kaifer, M. ; Reddy, P. A. ; Gutsche, C. D. ; Echegoyen, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3580–3587.
- [20] Boulas, P. L. ; Gomez-Kaifer, M. ; Echegoyen, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 216–247.
- [21] Gutsche, C. D. *Calixarenes Revisited* ; The Royal Society of Chemistry, 1998.

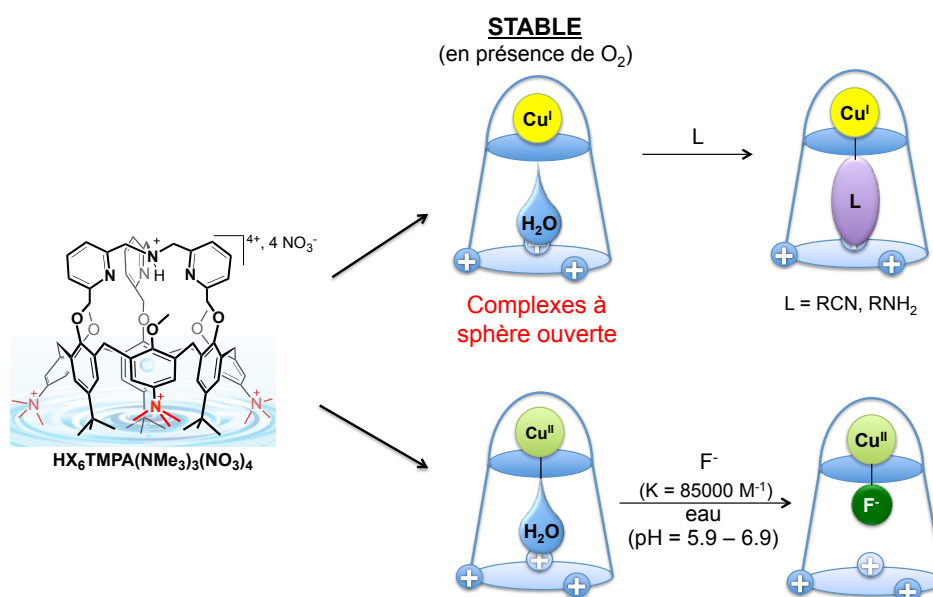
- [22] de Mendoza, J. ; Carramolino, M. ; Cuevas, F. ; Nieto, P. M. ; Prados, P. ; Reinhoudt, D. N. ; Verboom, W. ; Ungaro, R. ; Casnati, A. *Synthesis* **1994**, 47–50.
- [23] Omura, K. *Synthesis* **1998**, 1145–1148.
- [24] Wilce, M. C. J. ; Dooley, D. M. ; Freeman, H. C. ; Guss, J. M. ; Matsunami, H. ; McIntire, W. S. ; Ruggiero, C. E. ; Tanizawa, K. ; Yamaguchi, H. *Biochem.* **1997**, *36*, 16116–16133.

Conclusion et perspectives

Le composé **X₆TMPA**, qui a fait l'objet de plusieurs études grâce à ses propriétés uniques en chimie de reconnaissance ainsi que pour la réactivité de son complexe cuivreux, a été fonctionnalisé avec deux objectifs principaux :

1. rendre le système (macrocycle et complexes métalliques relatifs) hydrosoluble ;
2. rendre le système réactif en solution.

Ces objectifs ont été atteints grâce à l'introduction de différentes fonctionnalités au grand ou au petit col. Ainsi, l'influence des modifications structurales sur les propriétés réceptrices et redox du calix[6]azacryptand (et complexes métalliques relatifs) ont été évaluées et discutées.



SCHEMA C.1 – Composé hydrosoluble **HX₆TMPA(NMe₃)₃(NO₃)₄** et complexes cuivreux et cuivrique relatifs.

L'introduction de trois groupements NMe₃⁺ au grand col de **X₆TMPA** a permis d'obtenir un macrocycle modifié soluble en milieu aqueux, **HX₆TMPA(NMe₃)₃(NO₃)₄**. Le composé peut complexer et stabiliser le cuivre (Cu⁺ et Cu²⁺) dans l'eau. Ces complexes possèdent un site de coordination vacant dirigé vers la cavité hydrophobe fournie par le calix[6]arène, qui peut ainsi accueillir des ligand neutres ou anioniques. Une propriété très remarquable en chimie hôte-invité est la forte affinité du complexe cuivrique pour l'anion fluorure en milieu aqueux. Ainsi, il a été démontré expérimentalement que l'association « Cu²⁺-cavité » est nécessaire afin de garantir une telle propriété réceptrice du système, qui constitue un rare exemple de récepteur à F⁻ dans l'eau.

Une deuxième stratégie de modification du grand col de **X₆TPMA** qui permet la substitution de tous les groupes *t*Bu a été décrite. Le dérivé hexanitré, premier composé homofonctionnalisé au grand col basé sur le motif **X₆TPMA**, possède une flexibilité plus prononcée par rapport au composé non modifié. Le complexe cuivreux obtenu avec le dérivé hexanitré peut accueillir au sein de la cavité des invités nitrile. Pour ces complexes d'inclusion, le calix[6]arène modifie sa géométrie en fonction de la géométrie de la molécule incluse, par retournement des unités anisole.

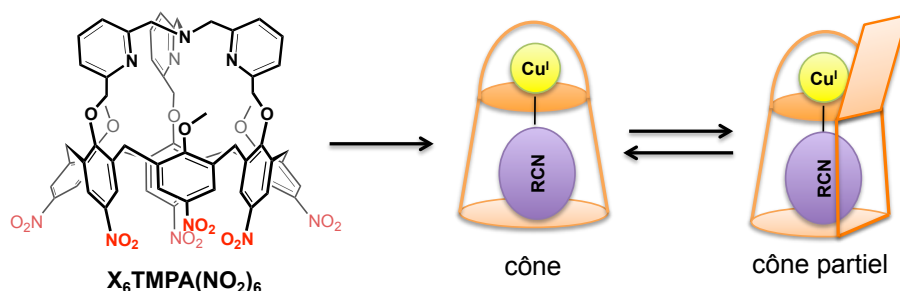


SCHÉMA C.2 – Composé hexafonctionnalisé au grand col **X₆TPMA(NO₂)₆** et complexe cuivreux relatif. (R = CH₃, Ph)

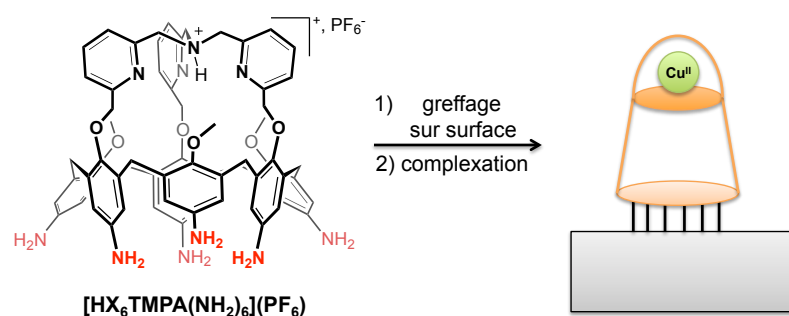


SCHÉMA C.3 – Composé **HX₆TPMA(NH₂)₆PF₆** et immobilisation sur surface (or ou carbone).

L'homofonctionnalisation du grand col a ainsi permis d'utiliser les composés modifiés basés sur le squelette **X₆TPMA** pour de nouvelles applications. En effet, il a été possible de greffer un des composés (la molécule **HX₆TPMA(NH₂)₆PF₆**) sur des électrodes d'or et de carbone. La molécule immobilisée sur surface garde ses propriétés de coordination vis-à-vis du cuivre (I et II). Les premières études électrochimiques conduites sur ce système indiquent que le métal peut interagir avec de petits substrats tels que la molécule d'eau ou d'acétonitrile. Des études ultérieures doivent être conduites pour mieux caractériser ce système, et en particulier :

- évaluer l'influence de la valeur de pH du milieu sur le comportement électrochimique du macrocycle immobilisé. Cela permettrait d'évaluer l'influence de l'immobilisation sur le comportement électrochimique du système ainsi que de le confronter par rapport aux systèmes non immobilisés ;
- étudier la chimie hôte-invité des complexes immobilisés vis-à-vis d'invités nitrile avec différentes chaînes alkyle (évaluation de la taille/géométrie optimale pour l'inclusion au sein de la cavité ainsi que de la cinétique d'échange invité_{out} ⇌ invité_{in}), d'autres invités neutres polaires (possédants une fonctionnalité coordinante amine, alcool, amide, etc.) ou encore d'invités anioniques (eg. fluorure : sonde électrochimique pour la détection du fluorure en milieu

- aqueux). Cela permettrait de définir les propriétés hôte-invité du système greffé ;
- explorer une éventuelle catalyse d'oxydation/réduction vis-à-vis de petits substrats pouvant être inclus dans la cavité. En effet, le système immobilisé devrait favoriser l'oxydation/réduction multiélectronique d'un substrat pouvant être inclus dans la cavité en défavorisant le phénomène de dispersion des espèces radicalaires formées (lors du premier transfert d'électron) en dehors de la couche de diffusion de l'électrode.

L'introduction de six groupements N_3 au grand col de **X₆TMPA** a permis pour la première fois de faire réagir un tel macrocycle selon la réaction de monoclick. Des études ultérieures doivent être conduites dans le but de rationaliser l'influence des conditions réactionnelles et des caractéristiques de l'alcyne (géométrie/rigidité de la chaîne connectant la fonction coordinante au groupe alcyne ainsi que nature de la fonction coordinante) sur le succès de la réaction. Les résultats obtenus ouvriraient la voie vers la synthèse de ligands **X₆TMPA** présentant une chiralité inhérente (obtenus par deux monoclick successives) qui ne souffrent pas de l'inversion cône-cône et donc du phénomène de racémisation. Cela pourrait permettre le dédoublement des deux énantiomères pour des études de reconnaissance asymétrique vis-à-vis de substrats chiraux. Ainsi, la synthèse de dérivés chiraux de **X₆TMPA** laisse quatre groupes N_3 disponibles pour l'introduction ultérieure de fonctionnalités (eg. par click-chemistry catalysée au cuivre). Sur le long terme il serait intéressant d'introduire des groupements hydrophiles pour pouvoir effectuer des études de reconnaissance chirale en milieux aqueux. Une autre possibilité serait d'introduire des fonctions coordinantes permettant d'obtenir des complexes poly-métalliques avec des métaux redox au grand col. Cela pourrait permettre de coupler reconnaissance chirale avec chimie d'oxydation (oxydation sélective d'un substrat possédant une certaine stéréochimie) ou encore d'oxyder de façon stéréospécifique un substrat prochiral inclus.

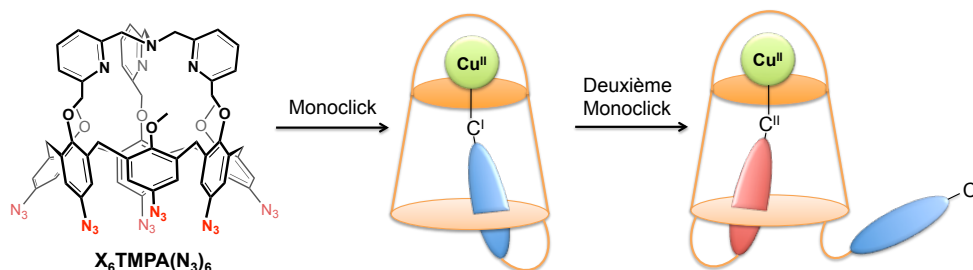


SCHÉMA C.4 – Perspective de passage à un dérivé chiral de **X₆TMPA** au travers de deux réactions de monoclick conduites à partir de la molécule **X₆TMPA(N₃)**.

La réaction de déméthylation du composé **X₆TMPA** a permis de modifier le petit col du calix[6]arène et d'introduire trois unités phénol à proximité du chapeau TMPA (2^{ème} sphère de coordination pour le complexe métallique relatif). Ce calix[6]azacryptand modifié est réactif en solution et la formation d'espèces radicalaires de type phénoxy a été observée. Il serait intéressant, sur le court terme, de conduire des expériences ultérieures pour caractériser le processus de formation des radicaux et en particulier :

- observer le comportement du macrocycle en solution en milieu anaérobie. Cela permettrait de évaluer le rôle de O_2 dans le mécanisme de formation des espèces phénoxy (processus d'initiation) ;
- évaluer l'influence de la concentration du macrocycle et de la nature du solvant sur la cinétique

- de formation des espèces radicalaires ;
- explorer la possibilité de générer, de façon contrôlée, des radicaux phénoxy en présence d'un agent oxydant (eg. $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}^{\text{IV}}(\text{NO}_3)_6$) et d'une base (eg. amine tertiaire, amine secondaire encombrée).

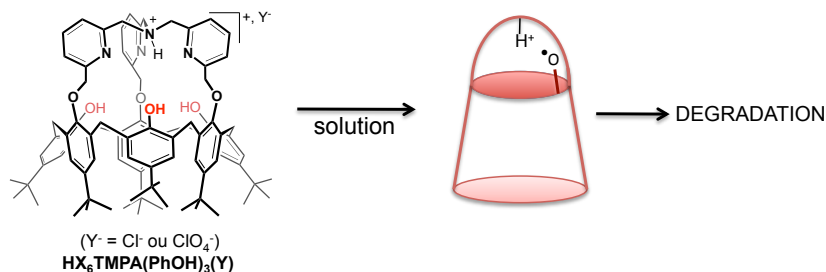


SCHÉMA C.5 – Composé **HX₆TMPA(PhOH)₃Y** et formation du radical phénoxy en solution.

La présence de trois unités phénol au petit col de **X₆TMPA** influence ainsi les propriétés réceptrices du macrocycle. Le composé **HX₆TMPA(PhOH)₃ClO₄** reconnaît la molécule de propylamine et, dans le complexe d'inclusion, l'invité positionne sa fonction amine de façon à interagir avec les atomes d'oxygène du petit col du calix[6]arène. Cette géométrie d'interaction est différente par rapport à la géométrie reportée pour l'inclusion de propylamine par le macrocycle non modifié (**HX₆TMPAPic**). Il serait intéressant d'évaluer l'influence de la modification du petit col sur l'affinité de la molécule vis-à-vis des cations ammonium ou d'autres invités potentiels.

La modification du petit col de **X₆TMPA** influence les propriétés de coordination du chapeau (unité TMPA). Les premiers exemples de complexes zinciques basés sur un tel calix[6]azacryptand ont été reportés. Des études préliminaires en chimie hôte-invité suggèrent que le centre métallique peut interagir, dans différentes conditions, avec l'anion acétate ou une molécule de solvant (H_2O ou CH_3CN). Il serait intéressant d'explorer plus en détail les propriétés réceptrices du complexe zincique vis-à-vis d'invités neutres polaires (amines, amides, nitriles, alcools, etc.) ou d'espèces anioniques, pour pouvoir comparer ce nouveau composé avec les complexes zinciques obtenus avec d'autres ligands calix[6]arène (eg. **X₆Im₃**, **X₆tren**). Il pourrait être aussi envisagé, sur le long terme, de tester le complexe zincique comme catalyseur d'oxydation pour un substrat inclus dans la cavité. Dans ce cas, le métal servirait de point d'encrage (pour le substrat), tandis que la chimie d'oxydation serait effectuée par des radicaux phénoxy (générés électrochimiquement ou à l'aide d'un agent oxydant).

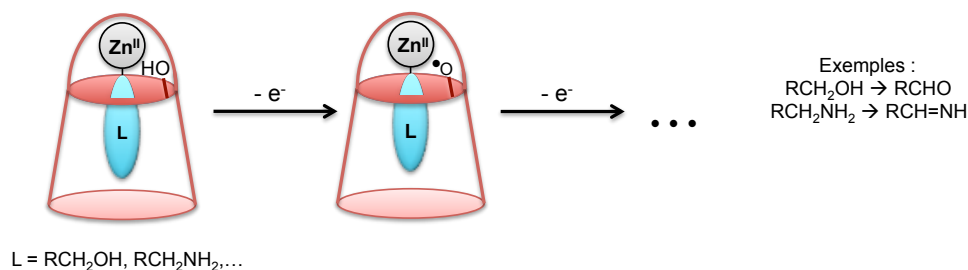
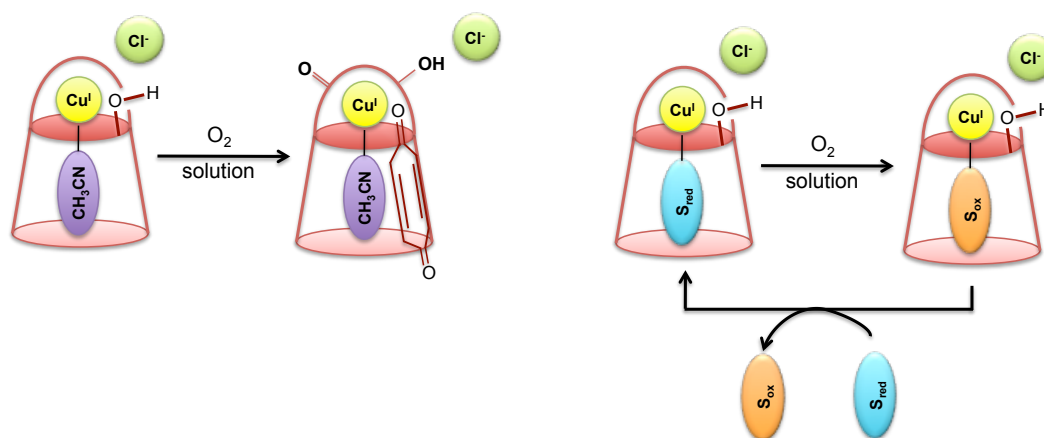


SCHÉMA C.6 – Complexe zincique obtenu avec le ligand **X₆TMPA(PhOH)₃** et perspective de génération de radicaux phénoxy pour l'oxydation d'un substrat coordonné au centre métallique.

La présence de trois unités phénol au petit col de **X₆TPMA** influence la réactivité du complexe cuivreux correspondant. Les premiers exemples d'oxydation du ligand en solution (acétone-*d*₆, acétonitrile-*d*₃) ont été reportés. Il a été suggéré que cela est dû à l'activation de O₂ par le centre Cu^I, qui est possible uniquement en présence de l'anion Cl⁻. Une étude plus approfondie pour le système est à conduire dans le court terme, en particulier :

- conduire l'oxydation sous atmosphère de ¹⁸O₂. Cela indiquerait si les atomes d'oxygène incorporés dans la structure organique du macrocycle proviennent effectivement de l'oxygène moléculaire (activé par le métal) ;
- effectuer des études d'oxydation à basse température. Cela pourrait permettre d'identifier des intermédiaires réactionnels (eg. : cuivre-superoxo/peroxo) ;
- caractériser les propriétés électrochimiques du système. Cela pourrait ainsi permettre d'identifier l'influence de la nature du contre-ion sur le potentiel redox du métal ;

Une fois le système caractérisé, il serait intéressant d'explorer la catalyse d'oxydation vis-à-vis de substrats exogènes pouvant être inclus dans la cavité (catalyseur sélectif).



SCHEMA C.7 – *Gauche* : Réactivité observée pour le complexe cuivreux obtenu avec le ligand **X₆TPMA(PhOH)₃**.
Droite : Perspective en catalyse d'oxydation d'un substrat coordonné au centre cuivreux.

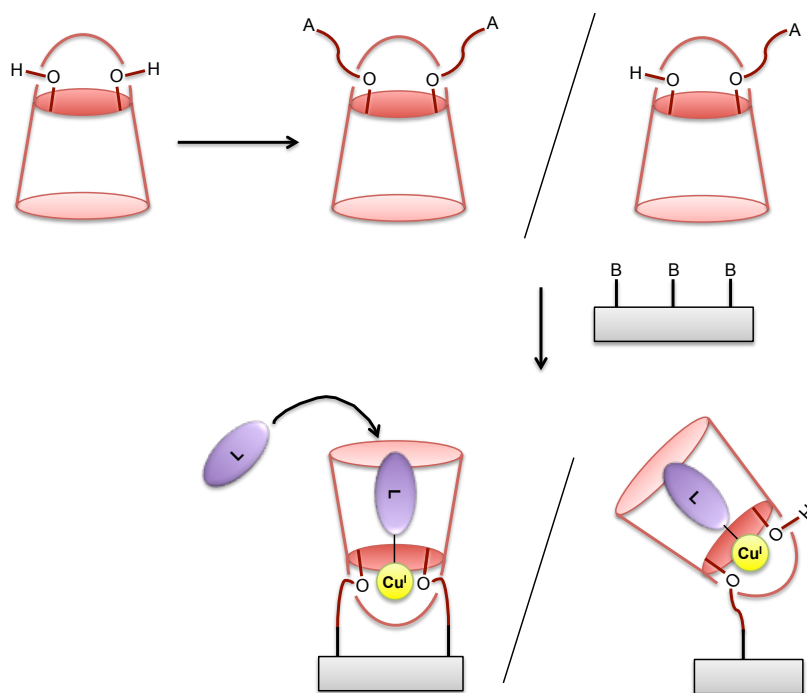
Des études préliminaires en chimie hôte-invité ont été conduites sur le complexe cuivrique obtenu avec le ligand **X₆TPMA(PhOH)₃**. Il a été montré que le métal peut coordonner un anion chlorure ou une molécule d'acétonitrile comme cinquième ligand, et que la géométrie autour du métal est analogue au cas du complexe cuivrique obtenus avec le macrocycle non modifié. Il a été aussi montré que le métal peut interagir avec des carboxylates (acétate, 2,6-diméthoxybenzoate) et que, dans ces cas, la géométrie autour du métal est « atypique » ($g_{||} > g_{\perp}$). En milieu basique, le complexe cuivrique (coordinant une molécule d'eau) évolue vers la formation d'une espèce contenant un radical phénoxy. Cela est probablement associé à la réduction Cu²⁺ → Cu⁺. Ces deux réactions sont associées à l'oxydation du macrocycle sur des unités CH₂. La réactivité d'un tel système doit être explorée plus en détail, en particulier pour évaluer l'influence de la 2^{ème} sphère de coordination vis-à-vis de l'encapsulation d'autres molécules.

Les études menées sur le composé **X₆TPMA(PhOH)₃** ont donc mis en évidence que la modification du petit col du calix[6]arène influence fortement les propriétés réceptrices et redox du macrocycle **X₆TPMA** et de ses complexes métalliques relatifs.

Les unités phénol peuvent être ultérieurement modifiées. Par exemple, il a été montré qu'il est possible les oxyder en quinone afin d'obtenir le composé **HX₆TPMA(Q)₃ClO₄**. Des études préliminaires conduites sur un tel macrocycle ont montré qu'il est stable en solution et qu'il peut complexer un cation zinc en présence d'anion acétate (inclus au sein de la cavité). Les propriétés redox de ce macrocycle, ainsi que la réactivité des complexes métalliques (Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cu^+) relatifs, sont à explorer. Pour ces composés, il serait particulièrement intéressant d'étudier l'influence de la nature de l'invité inclus dans la cavité et du degré d'oxydation du centre métallique coordonné à l'unité TPA sur les propriétés électrochimiques des unités quinone. De plus, la ressemblance d'un tel système avec le site actif de l'enzyme **CAO** suggère de tester la réactivité du complexe cuivrique vis-à-vis de la catalyse d'oxydation d'amines en aldéhydes.

Il pourrait être intéressant, sur le long terme, d'explorer d'autres stratégies synthétiques pour modifier les unités phénol du composé **X₆TPMA(PhOH)₃**.

Par exemple, l'introduction de chaînes alkyle post-fonctionnalisables au petit col pourraient permettre le greffage du macrocycle sur surface. Cette stratégie d'immobilisation est particulièrement intéressante car elle permettrait d'obtenir un macrocycle greffé qui dirige le grand col vers le solvant. La reconnaissance (et donc la détection électrochimique) de substrats plus gros (par rapport aux substrats pouvant interagir avec le calix[6]arène immobilisé par le grand col) pourrait donc être possible. Ainsi, une stratégie d'immobilisation similaire mais effectuée sur une seule des unités phénol permettrait l'immobilisation d'un système réactif à l'état cuivreux et inactif à l'état cuivrique (modulation de l'activité du catalyseur hétérogène par un stimulus électrochimique).



SCHEMA C.8 – Perspectives de tris et monofonctionnalisation du petit col pour le composé **X₆TPMA(PhOH)₃** et greffage sur surface. (**A** = $\text{C}\equiv\text{CH}$, **B** = N_3 ou **A** = N_3 , **B** = $\text{C}\equiv\text{CH}$)

Enfin, il serait intéressant de synthétiser des analogues du composé **X₆TPMA** possédant de fonctions phénol au petit col et de groupements hydrophiles au grand col soit par l'introduc-

tion de fonctions hydrophiles au grand col du composé $\mathbf{X}_6\mathbf{TMPA}(\mathbf{PhOH})_3$ soit par déméthylation d'un dérive du composé $\mathbf{X}_6\mathbf{TMPA}$ possédant des groupes hydrophiles au grand col (eg. $[\mathbf{X}_6\mathbf{TMPA}(\mathbf{NMe}_3)_3]^{3+}$). Cela permettait d'obtenir un complexe cuivreux réactif dans l'eau, à l'image des systèmes enzymatiques, et d'évaluer l'impact du milieu aqueux sur la réactivité du système.

Partie Expérimentale

1 Matériel et méthodes

- **Solvants et réactifs**

Les réactifs commerciaux ont été utilisés sans purification, sauf si spécifié. Les solvants suivants ont été distillés sous atmosphère d'argon : THF séché sur sodium/benzophénone ; CHCl_3 , DCM et CH_3CN séchés sur CaH_2 .

- **Résonance Magnétique Nucléaire**

Les expériences RMN ont été réalisées sur des spectromètres Brücker ARX 250 ou Advance 500. Les traces de solvant résiduel ont été utilisés comme référence interne [1]. Les abréviations utilisées pour la description des spectres sont les suivantes :

- *s* : singulet
- *d* : doublet
- *dd* : double doublet
- *t* : triplet
- *dt* : double triplet
- *q* : quadruplet
- *dq* : double quadruplet
- *m* : multiplet
- *l* : large

- **Spectrophotométrie Infra-Rouge**

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre FTIR Perkin-Elmer Spectrum équipé d'une unité ATR MIRacleTM(cristal de germanium).

- **Spectrophotométrie UV/Vis**

Les spectres UV/Vis ont été enregistrés sur un spectrophotomètre JASCO V-570. Les constantes d'associations ont été déterminées à l'aide du logiciel « Hyperquad2006 » .

- **Résonance Paramagnétique Électronique**

Les spectres RPE ont été enregistrés sur un spectromètre Brüker Elexys (bande X).

- **Spectrométrie de masse**

Les spectres de masse ont été enregistrés en mode ESI positif sur un spectromètre Thermo-

Finnigen LCQ Advantage. L'échantillon est dissous dans l'eau, le méthanol, l'acétonitrile ou le DCM.

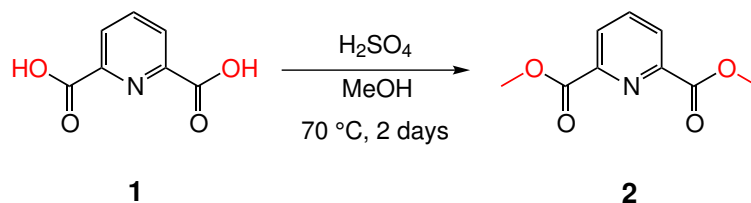
- **Sels de perchlorates**

Bien que nous n'ayons rencontré aucun problème, il est connu que les sels de perchlorates avec des ligands organiques sont potentiellement explosifs et doivent être manipulés avec précautions (eg : manipuler des faibles quantités, éviter des chocs ou hautes températures, etc..).

2 Synthèse de X₆TMPA

2.1 Dimethyl pyridine-2,6-dicarboxylate

Compound **2** has been synthesized following the procedure reported in the literature [2], with little modification.



Dipicolinic acid (**1**, 28.5 g, 0.17 mol) was dissolved in a mixture composed by methanol (125 mL) and pure H₂SO₄ (0.4 mL). After refluxing the system under stirring during 48h, the solution is neutralized at 0°C with an aqueous saturated solution of NaHCO₃. The solvent then removed under reduced pressure and the white solid suspended in CH₂Cl₂. The organic layer was washed with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ (2 × 30 mL) and finally with pure water (1 × 20 mL). The organic layer was dried under Na₂SO₄ and, after filtration, the solvent was removed under reduced pressure affording dimethyl picolinate (**2**) as a white solid.

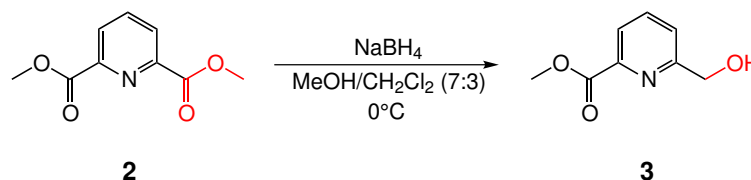
Yield : 94% (0.16 mol).

The ¹H NMR spectrum was identical to the one described in the literature [2].

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, 300 K) : δ = 8.33 (d, 2H, H_{Py}), 8.02 (t, 1H, H_{Py}), 4.03 (s, 6H, OCH₃) ppm.

2.2 Methyl 6-(hydroxymethyl)picolinate

Compound **3** has been synthesized following the procedure reported in the literature [3], with some modification.



To a cold (0°C) solution of **2** (14.9 g, 76 mmol) in a dry 7 : 3 mixture of MeOH/CH₂Cl₂ (480 mL), NaBH₄ was slowly added until the total disappearance of the starting product (followed by thin layer chromatography, using ethyl acetate as mobile phase). The reaction mixture was neutralized with an aqueous saturated NH₄Cl solution and extracted with CH₂Cl₂ (5 × 60 mL). The combined organic layers were dried with Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting crude residue was purified by filtration on silica (h=13 cm, Ø=4 cm; 350 mL of ethyl

acetate as eluent) and the solvent was removed in order to obtain pure **3** as a white solid.

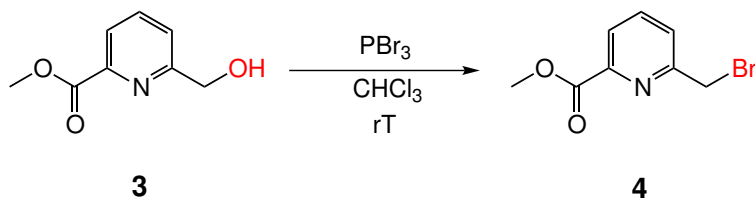
Yield : 60% (46 mmol).

The ^1H NMR spectrum was identical to the one described in the literature [3].

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3 , 300 K) : δ = 8.05 (d, 1H, H_{Py}), 7.85 (t, 1H, H_{Py}), 7.53 (d, 1H, H_{Py}), 4.86 (d, 6H, OCH_2Py), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 3.42 (t, 1H, OH) ppm.

2.3 Methyl 6-(bromomethyl)picolinate

Compound **4** has been synthesized following the procedure reported in the literature [3].



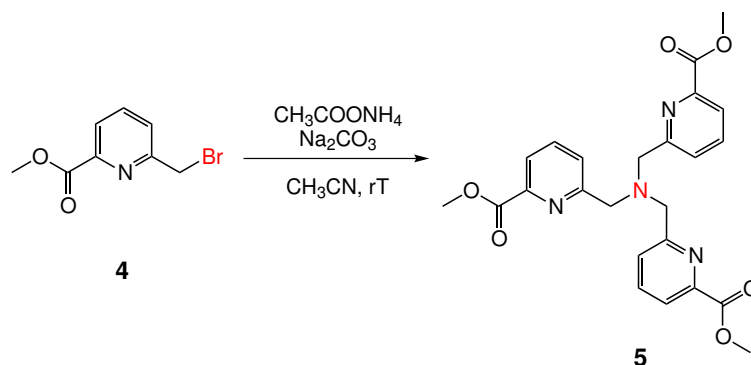
PBr_3 (5.6 mL, 59 mmol) was added, at 0°C , to a **3** (8.2 g, 49 mmol) solution in anhydrous CHCl_3 (350 mL). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and then neutralized at 0°C with an aqueous saturated K_2CO_3 solution. After extraction with CH_2Cl_2 (5×50 mL), the combined organic layers were dried with Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. A pale pink solid was obtained.

The ^1H NMR spectrum reveals the obtention of the desired product **4** (spectrum identical to the one described in the literature [3]) in presence of some impurities (each time with a different "impurities vs. **4**" ratio). These impurities do not affect the next step, the synthesis of the compound **5** (see its synthesis for the "2-step yield").

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3 , 300 K) : δ = 8.19 (s, variable, impurities), 8.12 (d, 1H, H_{Py}), 7.86 (t, 1H, H_{Py}), 7.70 (d, 1H, H_{Py}), 4.63 (s, 2H, PyCH_2Br), 4.14 (dq, variable, impurities), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 1.34 (dt, variable, impurities) ppm.

2.4 Tris [6-(methoxycarbonyl)-2-pyridylmethyl] amine

Compound **5** has been synthesized following the procedure reported in the literature [4].



To a stirred solution of **4** (13.2 g) in freshly distilled CH₃CN (100 mL), CH₃COONH₄ (1.03 g, 16 mmol) and finely ground Na₂CO₃ (3.53 g, 33 mmol) were added, under argon atmosphere. Three days later, an additional amount of Na₂CO₃ (1.77 g, 16 mmol) was added. The reaction was followed by TLC (using ethyl acetate as mobile phase; reaction time ca. 10-13 days). Once the reaction appeared complete, the reaction mixture was filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The solid was dissolved in CH₂Cl₂ (60 mL) and the organic phase washed with water (30 mL). After extraction of the aqueous phase with CH₂Cl₂ (5 × 25 mL), the combined organic layers were dried with Na₂SO₄ and concentrated. Adding Et₂O and cooling the system at 4 °C yielded pure **5** as a white solid, isolated by filtration and washed with cold Et₂O.

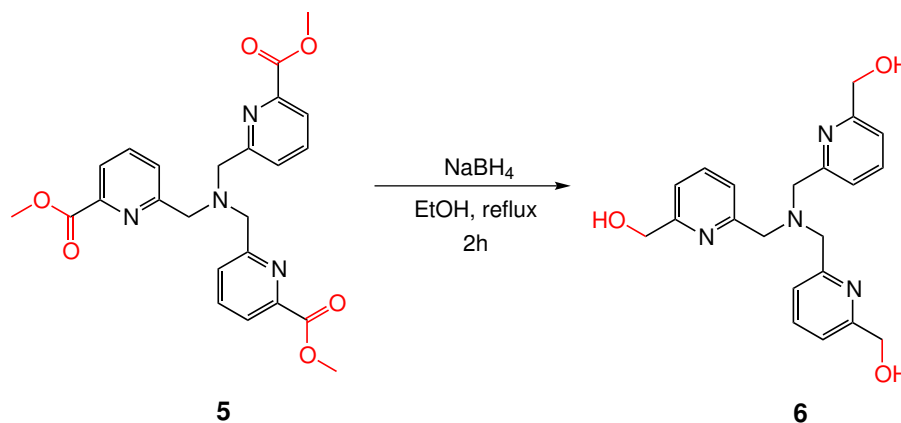
Yield : 67% (11 mmol, starting from **3**) .

The ¹H NMR spectrum was identical to the one described in the literature [4].

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, 300 K) : δ = 7.93 (dd, 3H, H_{Py}), 7.86-7.76 (m, 6H, H_{Py}), 4.01 (s, 6H, NCH₂Py), 3.98 (s, 9H, OCH₃) ppm.

2.5 Tris [6-(hydroxymethyl)-2-pyridylmethyl] amine

Compound **6** has been synthesized following the procedure reported in the literature [3].



NaBH₄ (7.2 g, 190 mmol) was added to a suspension of **5** (4.5 g, 9.6 mmol) in anhydrous ethanol (150 mL) at 0 °C. The reaction mixture was refluxed for 2 h and the solvent was removed under

reduced pressure. The resulting crude residue was dissolved in CH_2Cl_2 (70 mL), washed with an aqueous saturated solution of Na_2CO_3 (2×15 mL) and with brine (2×10 mL). The organic layer was dried with Na_2SO_4 and concentrated. Recrystallization from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (1 :2) yielded pure **6** as a white solid.

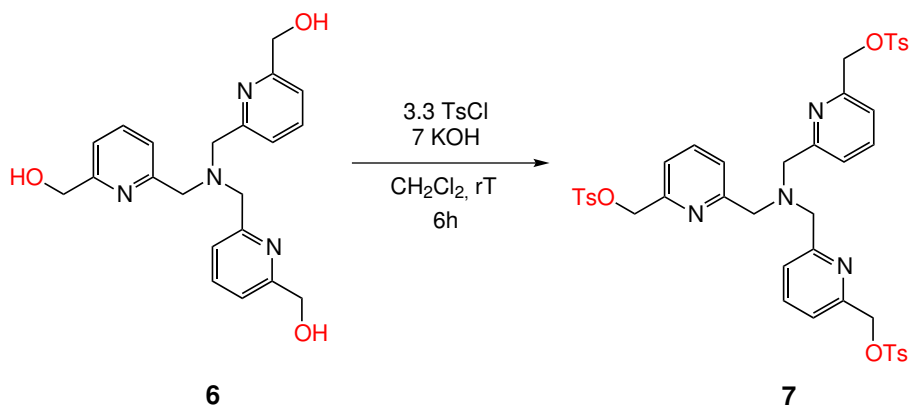
Yield : 64% (6.1 mmol).

The ^1H NMR spectrum was identical to the one described in the literature [3].

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3 , 300 K) : δ = 7.55 (t, 3H, H_{Py}), 7.03 (d, 6H, H_{Py}), 5.51 (s, 3H, OH), 4.92 (s, 6H, OCH_2Py), 3.71 (s, 6H, NCH_2Py) ppm.

2.6 Tris [6-(tosylmethyl)-2-pyridylmethyl] amine

Compound **6** has been synthesized as previously reported [5].



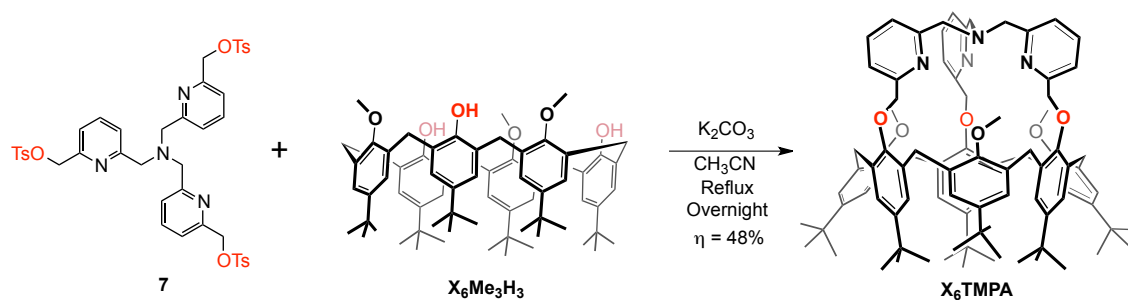
To a solution of **6** (1.2 g, 2.8 mmol) and tosyl chloride (1.8 g, 9.1 mmol) in 15 mL of CH_2Cl_2 , finely ground KOH (1.2 g; 21 mmol) was added at 0°C . The system was stirred at room temperature during 6 hours. After filtration, the organic layer was washed with water (3×30 mL) and dried with MgSO_4 . Then, the inorganic salt was filtered and the solvent was removed under reduced pressure in order to obtain pure **7** as a orange-pink oil.

Yield : 73% (2.0 mmol).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3 , 300 K) : δ = 7.80 (d, 6H, H_{TsO}), 7.63 (dd, 3H, H_{Py}), 7.42 (d, 3H, H_{Py}), 7.30 (d, 6H, H_{TsO}), 7.24 (d, 3H, H_{Py}), 5.09 (s, 6H, OCH_2Py), 3.73 (s, 6H, NCH_2Py), 2.41 (s, 9H, H_{TsO}) ppm.

2.7 X_6TMPA

Compound X_6TMPA has been synthesized as previously reported [5].



A solution of **7** (1.69 g, 2.00 mmol) in freshly distilled CH_3CN (90 mL) was slowly added to a suspension of $\text{X}_6\text{H}_3\text{Me}_3$ (1.56 g, 1.54 mmol) and finely ground K_2CO_3 (8.2 g, 60 mmol) in anhydrous CH_3CN (350 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1 h and then refluxed overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the crude residue was suspended in CHCl_3 (100 mL). The organic layer was washed with water (2×50 mL) and then dried with MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the crude residue was dissolved in a little amount of CH_2Cl_2 . After an hour the system was filtered in order to isolate pure X_6TMPA as a white solid.

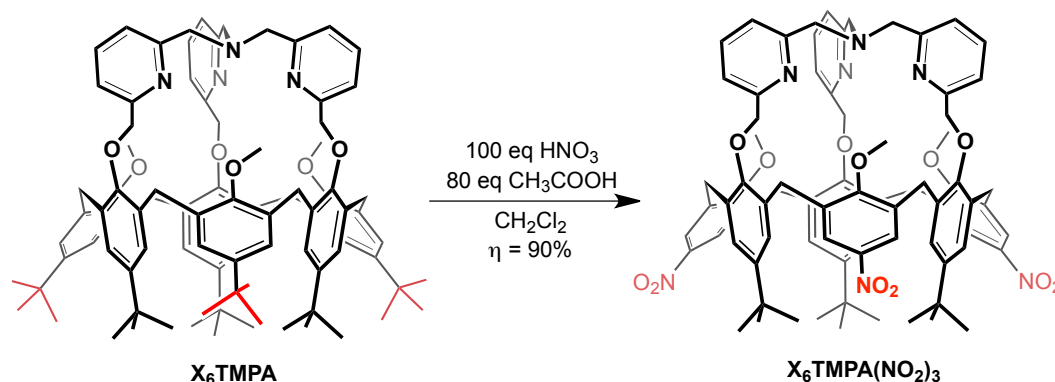
The ^1H NMR spectrum was identical to the one described in the literature [3].

Yield : 48% (0.74 mmol).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3 , 300 K) : $\delta = 7.66\text{--}7.59$ (m, 6H, H_{Py}), 7.26 (s, 6H, H_{Ar}), 7.06 (d, 3H, H_{Py}), 6.81 (s, 6H, H_{Ar}), 5.58 (s, 6H, OCH_2Py), 4.45 (s, 6H, NCH_2Py), 3.67 (d, 6H, $\text{ArCH}_2_{\text{ax}}$, $J=15$ Hz), 3.43 (d, 6H, $\text{ArCH}_2_{\text{eq}}$, $J=15$ Hz), 2.59 (s, 9H, OCH_3), 1.37 (s, 27H, $t\text{Bu}$), 0.87 (s, 27H, $t\text{Bu}$) ppm.

3 Synthèse des dérivés de X_6 TPMA tri-fonctionnalisés au grand col

3.1 X_6 TPMA(NO_2)₃



X_6 TPMA (250 mg, 0.187 mmol) was reacted with an HNO_3/AcOH solution (1.6 mL, 1 :1, v/v) in distilled CH_2Cl_2 (25 mL) (reaction time : ca. 20-23 h, followed by ESI-MS in CH_3OH). Then, a solution of NaOH (3M) was added at 0 °C in order to neutralise the acids-mixture. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 · 50 mL). The organic layers were then dried with Na_2SO_4 , filtered, and evaporated to dryness. A brown/yellow solid is obtained (0.230 g), containing $X_6\text{TPMA}(\text{NO}_2)_3$ as a major compound (ca. 95%) together with variable amounts of dinitrated $X_6\text{TPMA}(\text{NO}_2)_2$ product (0-8%) and tetra-nitrated $X_6\text{TPMA}(\text{NO}_2)_4$ product (2-7 %).

Yield : ca. 90% (0.17 mmol). mp : 202-204 °C.

IR (solid) : $\bar{\nu} = 2958, 1597, 1522 (\text{NO}_2), 1461, 1345 (\text{NO}_2) \text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS (CH_3OH , 220 °C, 16 V) : $m/z = 100\% +1308.5 [\text{X}_6\text{TPMA}(\text{NO}_2)_3, \text{H}]^+, 1\% +1319.5 [\text{X}_6\text{TPMA}(\text{NO}_2)_2, \text{H}]^+, 3\% +1297.4 [\text{X}_6\text{TPMA}(\text{NO}_2)_2, \text{H}]^+$.

HRMS : calc. for $\text{C}_{78}\text{H}_{82}\text{N}_7\text{O}_{12} [\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{NO}_2)_3]^+ 1308.6021$; found 1308.6058.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3 , 300 K) : $\delta = 8.10$ (s, 6H, H_{Ar}), 7.62 (m, 3H, H_{Py}), 7.52 (m, 3H, H_{Py}), 7.12 (d, 3H, H_{Py}), 6.83 (s, 6H, H_{Ar}), 5.42 (s, 6H, OCH_2Py), 4.45 (d, 6H, $\text{ArCH}_2_{\text{ax}}$, $J = 15$ Hz), 3.69 (s, 6H, NCH_2Py), 3.60 (d, 6H, $\text{ArCH}_2_{\text{eq}}$, $J = 15$ Hz), 2.67 (s, 9H, OCH_3), 0.96 (s, 27H, $t\text{Bu}$) ppm.

^{13}C NMR (62 MHz, CDCl_3 , 300 K) : $\delta = 163.83, 158.25, 157.87, 152.08, 147.20, 143.36, 136.94, 136.05, 132.92, 126.47, 125.13, 122.32, 118.19, 75.05, 61.98, 60.23, 34.33, 31.54, 31.29$ ppm.

Kinetic Studies

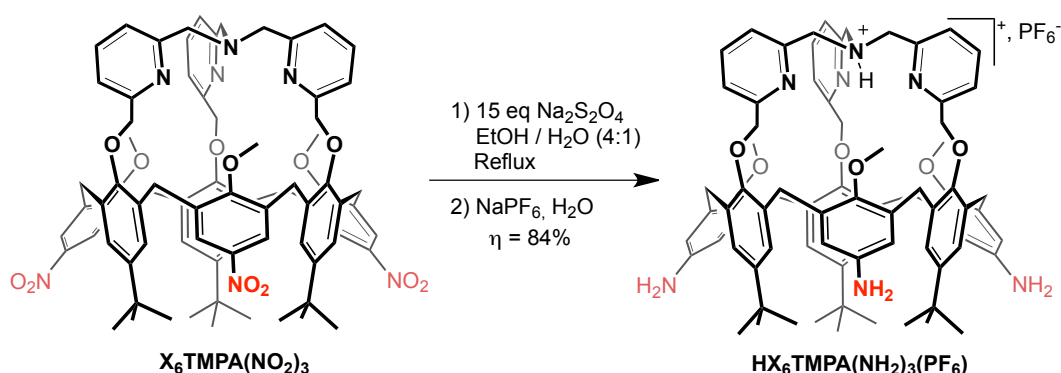
The reaction mixture was monitored by ESI mass spectrometry (ESI-MS) analysis : all the spectra were recorded using MeOH as solvent, a temperature of 493K and a capillary's voltage of 16V. The following datas are expressed in relative amounts of each species in the sample at time

(t).

% species \ time (h)	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	5	8	23
X_6 TPMA	100	34.0	10.7	1.3	0	0	0	0	0	0	0
X_6 TPMA(NO_2)	0	49.3	42.5	19.3	6.0	4.9	1.9	0	0	0	0
X_6 TPMA(NO_2) ₂	0	16.7	42.9	66.7	67.1	69.4	64.5	50.3	42.5	19.5	2.7
X_6 TPMA(NO_2) ₃	0	0	3.9	12.7	26.8	25.7	33.5	49.7	57.5	78.1	90.1
X_6 TPMA(NO_2) ₄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.3	7.2

For an analysis of the datas , see on section 2.1.3

3.2 $\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{NH}_2)_3(\text{PF}_6)$



$X_6\text{TPMA}(\text{NO}_2)_3$ (215 mg, 0.164 mmol) was suspended in a ethanol/water solution (10 mL, 4 :1, v/v) and the mixture was outgassed with Argon during 3 minutes. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (505 mg, 2.46 mmol) was added and the system was refluxed overnight. Then, the mixture was cooled at room temperature before removing the ethanol under reduced pressure. An aqueous solution of NaPF_6 (138 mg in 10 mL of distilled water) was added in order to precipitate the mono-protonated form of the obtained product. The white-pale yellow solid was recolted by filtration on Millipore device and washed with H_2O .

Yield : 84% (0.138mmol). mp > 250°C.

IR (solid) : $\bar{\nu} = 3670$ (NH_2), 2967, 2901, 1595, 1478, 1391, 1227, 1197, 1042, 846 (PF_6^-) cm^{-1} .

ESI-MS (CH_3OH , 220 °C, 16 V) : m/z = 100% +1218.7 [$X_6\text{TPMA}(\text{NH}_2)_3$, H] $^+$, 30% [$X_6\text{TPMA}(\text{NH}_2)_3$, Na] $^+$, 10% +1274.8 [$X_6\text{TPMA}(\text{NH}_2)_3$ + 56 (*t*Bu), H] $^+$, 3% 1297.9 [$X_6\text{TPMA}(\text{NH}_2)_3$ + 56 (*t*Bu), Na] $^+$.

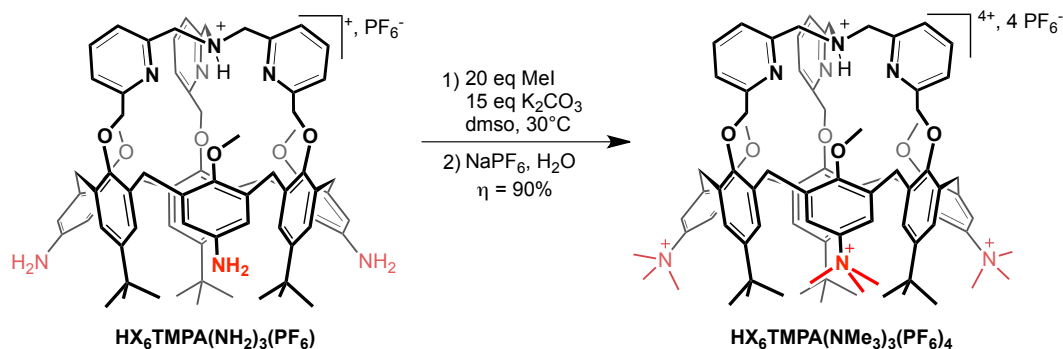
HRMS : calc. for $\text{C}_{78}\text{H}_{88}\text{N}_7\text{O}_6$ [$\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{NH}_2)_3$] $^+$ 1218.6796; found 1218.6826.

^1H NMR (250 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$, 350 K) : $\delta = 9.48$ (s, 1H, NH^+), 8.03 (t, 3H, H_{Py}), 7.88 (d, 3H, H_{Py}), 7.45 (d, 3H, H_{Py}), 6.84 (s, 6H, H_{Ar}), 6.71 (s, 6H, H_{Ar}), 5.44 (s, 6H, OCH_2Py), 4.64 (s, 6H, NCH_2Py), 4.17 (d, 6H, $\text{ArCH}_2_{\text{ax}}$, $J = 15$ Hz), 3.31 (d, 6H, $\text{ArCH}_2_{\text{eq}}$, $J = 15$ Hz), 2.33 (s, 9H,

OCH₃), 0.90 (s, 27H, *t*Bu) ppm.

¹³C NMR (62 MHz, dms_o-*d*₆, 300 K) : δ = 162.45, 158.83, 152.70, 150.27, 149.37, 146.12, 139.20, 134.40, 132.84, 123.63, 122.60, 119.23, 118.10, 72.91, 61.06, 56.94, 33.80, 31.02, 30.78 ppm.

3.3 HX₆TPMA(NMe₃)₃(PF₆)₄



HX₆TPMA(NH₂)₃PF₆ (97.0 mg, 71 μ mol) and finely ground K₂CO₃ (147.4 mg, 1.06 mmol) were suspended in 1.5 mL of anhydrous dms_o. MeI (88 μ L, 1.42 mmol) was added and the system was heated at 30°C under stirring. The reaction was monitored by ¹H NMR spectroscopy (dms_o-*d*₆). Once the reaction appeared complete (reaction time : ca. 6-8 h), the mixture was added to an aqueous solution of NaPF₆ (210mg, 1.1 mmol in 40 mL of water). The white precipitated was collected by filtration on Millipore device and washed with bidistilled water.

Yield : 90% (64 μ mol). **mp** > 250°C.

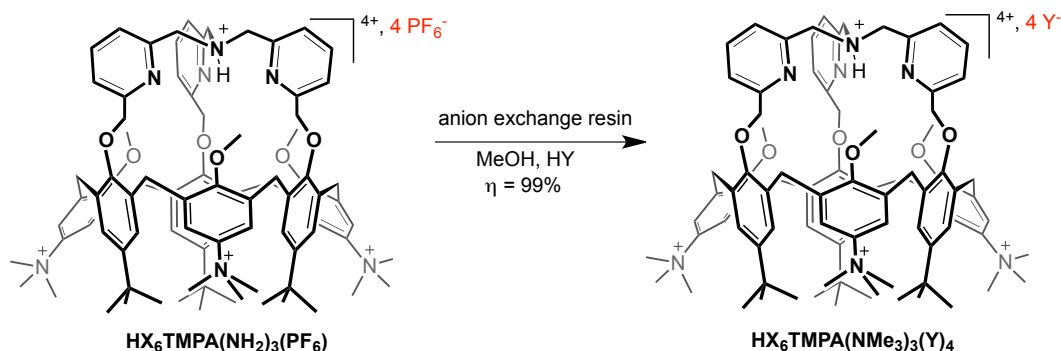
IR (solid) : $\bar{\nu}$ = 2957, 1597, 1481, 1226, 995, 838 (PF₆⁻) cm⁻¹.

ESI-MS (CH₃OH, 220 V, 16 V) : m/z = 70% +337.1 [HX₆TPMA(NMe₃)₃]⁴⁺, 100% +449.0 [X₆TPMA(NMe₃)₃]³⁺.

HRMS : calc. for C₈₇H₁₀₉N₇O₆ [HX₆TPMA(NMe₃)₃]⁴⁺ 336.9610; found 336.9596.

¹H NMR (250 MHz, dms_o-*d*₆, 300 K) : δ = 9.57 (s, 1H, NH⁺), 8.23 (s, 6H, H_{Ar}), 8.10 (t, 3H, H_{Py}), 7.96 (d, 3H, H_{Py}), 7.52 (d, 3H, H_{Py}), 6.72 (s, 6H, H_{Ar}), 5.38 (s, 6H, OCH₂Py), 4.73 (s, 6H, NCH₂Py), 4.27 (d, 6H, ArCH₂_{ax}, *J* = 15 Hz), 3.66 (m, ArCH₂_{eq} + NMe₃⁺), 2.62 (s, 9H, OCH₃), 0.86 (s, 27H, *t*Bu) ppm.

¹³C NMR (62 MHz, dms_o-*d*₆, 300 K) : δ = 158.60, 157.26, 150.38, 149.52, 146.24, 142.89, 139.49, 135.53, 131.58, 123.96, 123.02, 122.78, 119.53, 73.62, 61.14, 57.04, 56.94, 33.93, 30.75, 29.49.

3.4 $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3(\text{Y})_4$ ($\text{Y} = \text{Cl}^-$ or NO_3^-)3.4.1 $\text{Y} = \text{Cl}^-$

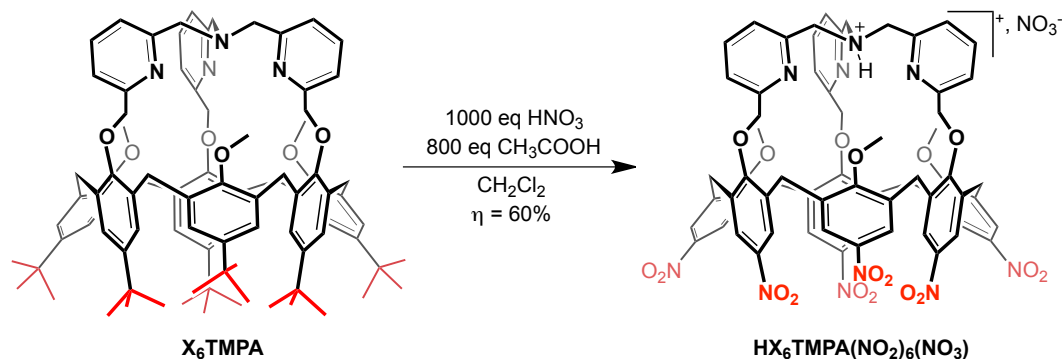
To a suspension of $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3(\text{PF}_6)_4$ (10 mg, $7.3 \mu\text{mol}$) in methanol (2 mL), an aqueous solution 2 M of HCl (50 μL) and DowexTM Resin were added (300 mg). The mixture was stirred by rotation on a rotavapor device. The exchange reaction was monitored by IR (disappearance of the band at 830 cm^{-1}). Once the exchange appeared complete (ca. 1h), the resin was filtered and the organic layer was removed under vacuum.

3.4.2 $\text{Y} = \text{NO}_3^-$

The starting material (DowexTM) is a chloride. In order to substitute Cl^- by NO_3^- the following procedure was adopted : DowexTM (1 g) was suspended in an aqueous solution of HNO_3 (50 mL, 1 M) and the mixture was stirred on a rotavapor device for 15 min. The resin was filtered and washed with water. This procedure was repeated twice and at the resin was washed with water until the pH of the washing water was 7. For anion exchange on compound $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{NMe}_3)_3(\text{PF}_6)_4$, the same procedure for $\text{Y} = \text{Cl}^-$ was adopted.

4 Synthèse des dérivés de X_6 TPMA hexa-fonctionnalisés au grand col

4.1 HX_6 TPMA(NO_2)₆(NO_3)



X_6 TPMA (120 mg, 89 μ mol) in distilled CH_2Cl_2 (12 mL) was reacted with an HNO_3/CH_3COOH mixture (8.0 mL, 1 :1, v/v). The reaction was monitored by ESI-MS. Once the reaction appeared complete (ca. 20h) the system was diluted with 20 mL of CH_2Cl_2 and the white solid - HX_6 TPMA(NO_2)₆(NO_3) - was collected by filtration and washed with dichloromethane.

Yield : 60% (54 μ mol). **mp** > 250°C.

IR (solid) : $\bar{\nu}$ = 2958, 1605, 1582, 1522 (NO_2), 1461, 1346 (NO_3^-), 1264, 1218, 1096 cm^{-1} .

ESI-MS (CH_3OH , 220 μ C, 16 V) : m/z = 100% +1275.3 [HX_6 TPMA(NO_2)₆]⁺.

HRMS : calc. for $C_{66}H_{55}N_{10}O_{18}$ [HX_6 TPMA(NO_2)₆]⁺ 1275.3696 ; found 1275.3685.

1H NMR (250 MHz, $dmsO-d_6$, 360 K) : δ = 8.18 (s, 6H, H_{Ar}), 8.12 (t, 3H, H_{Py}), 7.95 (d, 3H, H_{Py}), 7.92 (s, 6H, H_{Ar}), 7.58 (d, 3H, H_{Py}), 4.80 (s, 6H, OCH_2Py), 4.57 (s, 6H, NCH_2Py), 4.23 (d, 6H, $ArCH_{2ax}$, J = 15 Hz), 3.98 (d, 6H, $ArCH_{2eq}$, J = 15 Hz), 3.36 (s, 9H, OCH_3) ppm.

^{13}C NMR (62 MHz, $dmsO-d_6$, 300 K) : δ = 162.35, 158.58, 156.76, 149.37, 143.80, 143.39, 139.60, 134.18, 134.07, 127.24, 124.18, 123.40, 120.16, 74.41, 61.32, 56.54, 29.87 ppm.

4.1.1 X_6 TPMA(NO_2)₆

To a solution of HX_6 TPMA(NO_2)₆(NO_3) (26 mg, 19 μ mol) in 3 mL of acetonitrile, finely ground K_2CO_3 (51 mg, 0.37 mmol) was added. The mixture was stirred overnight and then filtered. The solvent was removed under reduced pressure in order to obtain a yellow solid.

Yield : 89% (17 μ mol).

^1H NMR (250 MHz, acetone- d_6 , 300 K) : δ = 7.91 (s, 12H, H_{Ar}), 7.60 (t, 3H, H_{Py}), 7.33 (d, 3H, H_{Py}), 7.26 (d, 3H, H_{Py}), 5.07 (s, 6H, OCH_2Py), 4.58 (d, 6H, $\text{ArCH}_2_{\text{ax}}$, J = 15 Hz), 4.07 (s, 6H, NCH_2Py), 3.97 (d, 6H, $\text{ArCH}_2_{\text{eq}}$, J = 15 Hz), 3.30 (s, 9H, OCH_3) ppm.

^{13}C NMR (62 MHz, dmso- d_6 , 300 K) : δ = 162.44, 160.26, 159.36, 154.48, 143.18, 142.98, 136.87, 134.71, 134.30, 124.93, 123.37, 122.76, 120.55, 75.92, 60.76, 57.64, 29.84 ppm.

4.1.2 $\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TPMA}(\text{NO}_2)_6(\text{PF}_6)$

$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (1.2 mg, $3.2\ \mu\text{mol}$) was added to a solution of $\text{X}_6\text{TPMA}(\text{NO}_2)_6$ (4.2 mg, $3.2\ \mu\text{mol}$) in 0.6 mL of outgassed acetonitrile, and the system was stirred under Argon atmosphere. After 1h, the solution was filtered and the solvent was removed under reduced pressure in order to obtain a greenish-yellow solid.

Yield : 97% ($3.1\ \mu\text{mol}$).

^1H NMR (250 MHz, 300K) analysis in acetonitrile- d_3 and acetone- d_6 show broad resonances. The product was characterised by ^1H NMR spectroscopy as $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CO})\text{X}_6\text{TPMA}(\text{NO}_2)_6(\text{PF}_6)$ (see on the next section).

ESI-MS (CH_3OH , 150 rC , 10 V) : m/z = 100% +1337.5 $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TPMA}(\text{NO}_2)_6]^+$.

4.1.3 $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CO})\text{X}_6\text{TPMA}(\text{NO}_2)_6(\text{PF}_6)$

In a NMR tube, dry CO was outgassed during 3 minutes to a solution of $\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TPMA}(\text{NO}_2)_6(\text{PF}_6)$ (4.6 mg, $3.1\ \mu\text{mol}$) in 0.35 mL of acetone- d_6 .

^1H NMR (250 MHz, acetone- d_6 under CO atmosphere, 300 K) : δ = 8.27 (s, 6H, H_{Ar}), 8.09 (t, 3H, H_{Py}), 7.61 (m, 12H, H_{Ar} + H_{Py}), 5.32 (s, 6H, OCH_2Py), 4.41 (d, 6H, $\text{ArCH}_2_{\text{ax}}$, J = 15 Hz), 4.31 (s, 6H, NCH_2Py), 3.95 (d, 6H, $\text{ArCH}_2_{\text{eq}}$, J = 15 Hz), 3.55 (s, 9H, OCH_3) ppm.

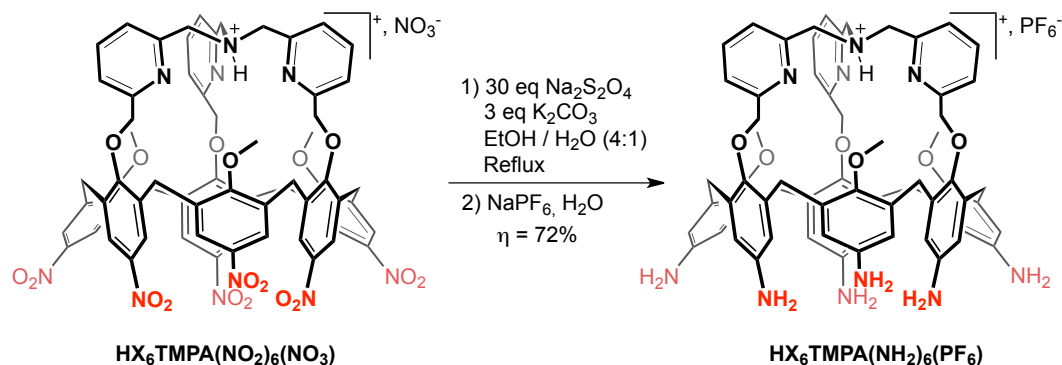
IR (acetone- d_6) : $\bar{\nu}$ = 2111 ($\text{C}\equiv\text{O}$ str.) cm^{-1} .

4.1.4 $\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_6\text{TPMA}(\text{NO}_2)_6(\text{ClO}_4)_2$

A solution of $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\ \text{H}_2\text{O}$ (1.0 mg, $26\ \mu\text{mol}$) dissolved in 50 μL of distilled THF was added to a solution of $\text{X}_6\text{TPMA}(\text{NO}_2)_6$ (3.3 mg, $26\ \mu\text{mol}$) in 100 μL of acetone and the system was stirred overnight. The organic phase was isolated by centrifugation and the solvent was removed under reduced pressure in order to obtain a green solid.

Yield : 96% ($25\ \mu\text{mol}$).

UV-Vis (acetone) : λ_{max} (ϵ) = 720 nm ($116\ \frac{\text{L}}{\text{mol cm}^{-1}}$)

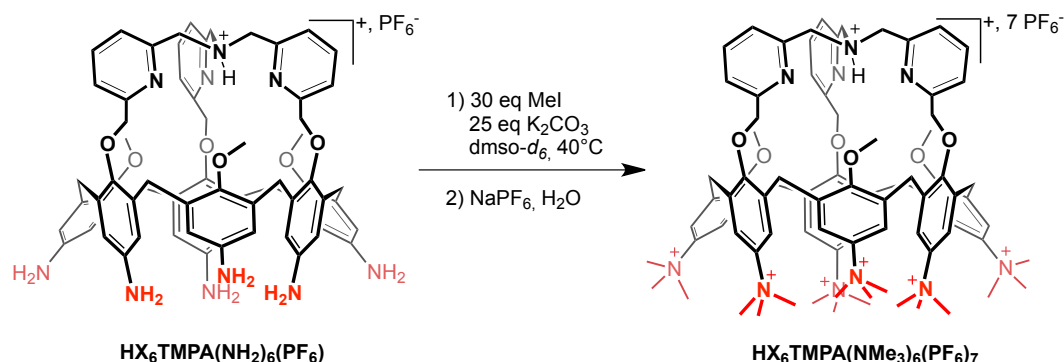
4.2 **HX₆TPMA(NH₂)₆(PF₆)**

HX₆TPMA(NO₂)₆(NO₃) (40.1 mg, 29 μmol) and finely ground **K₂CO₃** (12.5 mg, 90 μmol) were suspended in a ethanol/water solution (3.5 mL, 4 :1, v/v) and the mixture was outgassed with Argon during 3 minutes. **Na₂S₂O₄** (184 mg, 0.90 mmol) was added and the system was refluxed overnight. The mixture was cooled at room temperature and ethanol was removed under reduced pressure. The solution was acidified using a **H₂SO₄** aqueous solution until pH reach 3. An aqueous solution of **NaPF₆** (100 mg in 30 mL of distilled water) was added in order to precipitate the mono-protonated form of **HX₆TPMA(NH₂)₆(PF₆)**. The white-pale yellow solid was recolted by filtration on Millipore device, washed with **H₂O** and dried through a freeze-drying process.

Yield : 72% (21 μmol). **mp** > 250°C.

¹H NMR (250 MHz, dmsO-*d*₆, 300 K) : δ = 9.60 (s, 1H, NH⁺), 8.08 (t, 3H, H_{Py}), 7.91 (d, 3H, H_{Py}), 7.50 (d, 3H, H_{Py}), 6.77 (s, 6H, H_{Ar}), 6.44 (s, 6H, H_{Ar}), 5.46 (s, 6H, OCH₂Py), 4.67 (s, 6H, NCH₂Py), 4.13 (d, 6H, ArCH₂_{ax}, J = 15 Hz), 3.29 (d, 6H, ArCH₂_{eq}, J = 15 Hz), 2.76 (s, 9H, OCH₃) ppm.

ESI-MS (CH₃OH, 220 °C, 16 V) : m/z = 100% + 1095.5 [**HX₆TPMA(NH₂)₆**]⁺.

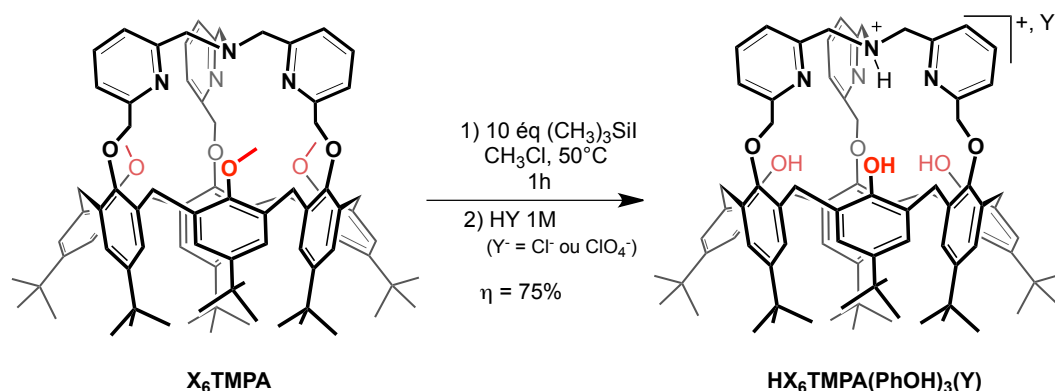
4.3 $HX_6TPMA(NMe_3)_6(PF_6)_7$ 

$HX_6TPMA(NH_2)_6(PF_6)$ (10.5 mg, 8.5 μmol) and finely ground K_2CO_3 (23.0 mg, 0.16 mmol) were suspended in 350 μL of $\text{dmsol-}d_6$. MeI (13 μL , 0.21 mmol) was added and the system was heated at 40°C under stirring. The reaction was monitored by NMR spectroscopy (reaction time ca. 6 hours). The mixture was added to an aqueous solution of $NaPF_6$ (100mg, 0.51 mmol in 15 mL of water). The orange precipitated was collected by filtration on Millipore device and washed with bidistilled water.

^1H NMR (250 MHz, $\text{dmsol-}d_6$, 360 K) : δ = 9.63 (s, 1H, NH^+), 8.23 (s, 6H, H_{Ar}), 8.17 (t, 3H, H_{Py}), 8.06 (d, 3H, H_{Py}), 7.62 (d, 3H, H_{Py}), 7.28 (s, 6H, H_{Ar}), 5.28 (s, 6H, OCH_2Py), 4.72 (s, 6H, NCH_2Py), 4.35 (d, 6H, $ArCH_2_{ax}$, J = 15 Hz), 3.76 (m, 33H, $ArCH_2_{eq} + NMe_3^+$), 3.37 (s, 27H, NMe_3^+), 3.18 (s, 9H, OCH_3) ppm.

5 Synthèse des dérivés de X_6 TPMA tris-fonctionnalisés au petit col

5.1 HX_6 TPMA(PhOH) $_3$ (Y) (Y = Cl^- or ClO_4^-)



X_6 TPMA (89.0 mg, 66 μ mol) was suspended in 3 mL of freshly distilled $CHCl_3$, in a Schlenk flask under argon atmosphere. $(CH_3)_3SiI$ (100 μ L, 0.70 mmol) was added and the yellow mixture was stirred at 50 $^{\circ}C$ for 1 hour (the reaction was checked by ESI-MS in MeOH). The organic phase was diluted with 10 mL of $CHCl_3$ and then 2 mL of an aqueous solution 1 M of HY (Y = Cl^- or ClO_4^- , depending on the desired product) were added. The mixture was vigorously stirred for 5 minutes and the organic phase was washed with H_2O (4×5 mL). The organic layer was evaporated to dryness and the resulting yellow solid was triturated with *n*-pentane (2×1 mL) and diethyl ether (2×1 mL).

Yield : 75% (49 μ mol).

IR (solid) : $\bar{\nu}$ = 3529 (PhOH), 2962, 1598, 1480, 1362, 1204, 1119 (ClO_4^-), 1052 cm^{-1} .

ESI-MS (CH_3OH , 220 $^{\circ}C$, 16 V) : m/z = 100% + 1299.7 [HX_6 TPMA(PhOH) $_3$] $^+$; 10% + 1321.7 [NaX_6 TPMA(PhOH) $_3$] $^+$.

HRMS : calc. for $C_{87}H_{103}N_4O_6$ [HX_6 TPMA(PhOH) $_3$] $^+$ 1299.7878; found 1299.7892.

1H NMR (250 MHz, CD_3CN , 300 K) : δ = 7.97 (m, 6H, H_{Py}), 7.33 (d, 3H, H_{Py}), 7.25 (s, 6H, H_{Ar}), 6.90 (s, 6H, H_{Ar}), 5.15 (s, 6H, OCH_2Py), 5.10 (s, 3H, PhOH), 4.49 (s, 6H, NCH_2Py), 4.23 (d, 6H, $ArCH_{2ax}$, J = 15 Hz), 3.41 (d, 6H, $ArCH_{2eq}$, J = 15 Hz), 1.20 (s, 27H, tBu), 0.93 (s, 27H, tBu) ppm.

5.1.1 $Cu^I X_6$ TPMA(PhOH) $_3$ (Y) and Et_3NH (Y) (Y = ClO_4^- or $B(C_6F_5)_4^-$)

A mixture of HX_6 TPMA(PhOH) $_3(ClO_4)$ (29.7 mg, 21 μ mol) and $[Cu^I(CH_3CN)_4]B(C_6F_5)_4$ ¹ (19.2 mg, 21 μ mol) were dissolved, under argon atmosphere, in 3.5 mL of freshly distilled and out-

1. Synthesized as described in [6].

gassed (by 5 "freeze pump thaw" cycles) chloroform. To the pink solution, Et_3N (3.0 μL , 21 μmol) was added and the yellow-greenish system obtained was stirred under argon for 40 minutes. The solvent was removed under reduced pressure in order to obtain a lime-yellow solid that was stored in a glove box.

Yield : 100% (21 μmol).

ESI-MS (CH_3OH , 150 $^\circ\text{C}$, 10 V) : $m/z = 100\% + 1361.5 [\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TPMA}(\text{PhOH})_3]^+$; 5% $+1375.5 [\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TPMA}_{\text{ox}_1}(\text{PhOH})_3]^+$.

^1H NMR (250 MHz, CD_3CN , 300 K) : $\delta = 7.90$ (m, 6H, H_{Py}), 7.25 (m, 9H, $\text{H}_{\text{Ar}} + \text{H}_{\text{Py}}$), 7.25 (s, 6H, H_{Ar}), 6.94 (s, 6H, H_{Ar}), 5.26 (s, 6H, OCH_2Py), 4.24 (d, 6H, $\text{ArCH}_2_{\text{ax}}$, $J = 15$ Hz), 3.73 (s, 6H, NCH_2Py), 3.44 (d, 6H, $\text{ArCH}_2_{\text{eq}}$, $J = 15$ Hz), 3.13 (q, 6H, Et_3N), 1.24 (t, 9H, Et_3N), 1.16 (s, 27H, $t\text{Bu}$), 0.91 (s, 27H, $t\text{Bu}$) ppm.

5.1.2 $\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_6\text{TPMA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)$ and $\text{Et}_3\text{NH}(\text{ClO}_4)$

$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (5.2 mg, 14 μmol) and $\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)$ (19.5 mg, 14 μmol) were dissolved in freshly distilled THF. Et_3N (2.0 μL , 14 μmol) was then added and the orange-greenish system was stirred under argon overnight. The solvent was removed under reduced pressure in order to obtain dark green solid.

Yield : 100% (14 μmol).

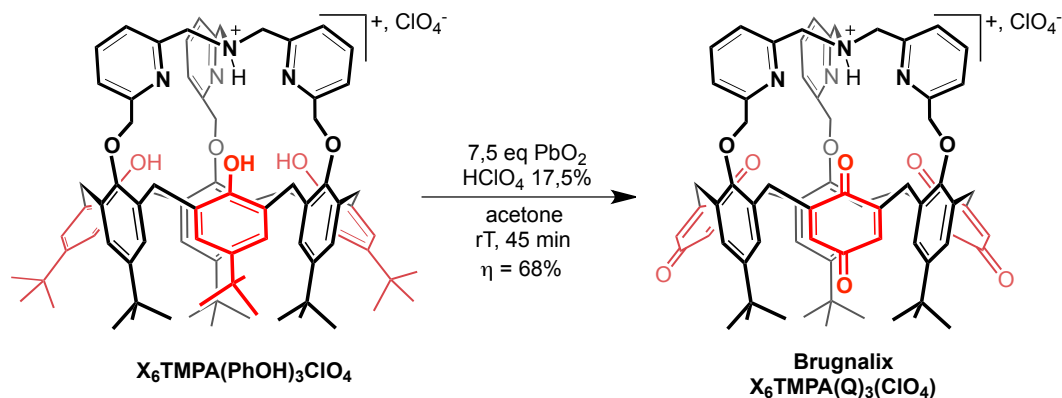
ESI-MS (CH_3OH , 150 $^\circ\text{C}$, 10 V) : $m/z = 100\% + 1361.5 [\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TPMA}(\text{PhOH})_3]^+$; 10% $+1375.5 [\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TPMA}_{\text{ox}_1}(\text{PhOH})_3]^+$; 8% $+1389.5 [\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}_6\text{TPMA}_{\text{ox}_2}(\text{PhOH})_3]^+$.

5.1.3 $\text{Zn}^{\text{II}}(\text{CH}_3\text{COO})\text{X}_6\text{TPMA}(\text{PhOH})_3(\text{CH}_3\text{COO})$

A suspension of $\text{HX}_6\text{TPMA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)$ (15 mg, 11 μmol) and $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ (20 mg, 91 μmol) in CH_3CN was heated at 90 $^\circ\text{C}$ until a homogeneous orange-yellow solution was obtained (ca. 1-2 minutes). After cooling, the excess of $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ was removed from the system by filtration, the solvent evaporated under reduced pressure and the yellow solid was triturated with diethyl ether (2×0.5 mL).

Yield : 91% (10 μmol).

^1H NMR (250 MHz, CD_3CN , 300 K) : $\delta = 8.00$ (m, 6H, H_{Py}), 7.38 (d, 3H, H_{Py}), 7.33 (s, 6H, H_{Ar}), 6.84 (s, 6H, H_{Ar}), 5.52 (bs, 6H, OCH_2Py), 5.10 (s, 3H, PhOH), 4.34 (d, 12H, $\text{NCH}_2\text{Py} + \text{ArCH}_2_{\text{ax}}$), 3.42 (d, 6H, $\text{ArCH}_2_{\text{eq}}$, $J = 15$ Hz), 1.29 (s, 27H, $t\text{Bu}$), 0.86 (s, 27H, $t\text{Bu}$) ppm.

5.2 $\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{Q})_3\text{ClO}_4$ 

$\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{PhOH})_3(\text{ClO}_4)$ (31 mg, 22 μmol) was suspended in 200 μL of acetone. This mixture was added dropwise to a freshly prepared mixture of PbO_2 (39.7 mg, 0.17 mmol) and HClO_4 (150 μL , 17.5% $\frac{v}{v}$) in acetone (650 μL). The resulting mixture was stirred vigorously for 40 minutes and then filtered into a flask containing water (≈ 50 mL). The filter cake was washed with 10 mL of CH_2Cl_2 into the same flask. The content of the flask was extracted with CH_2Cl_2 (3×20 mL). The organic layers were dried over Na_2SO_4 and evaporated to dryness. The dark yellow solid was triturated with *n*-pentane (2×1 mL) and diethyl ether (2×1 mL).

Yield : 68% (15 μmol).

IR (solid) : $\bar{\nu} = 2965, 1655$ (C=O diquinone), 1462, 1293, 1263, 1186, 1102 (ClO_4^-) cm^{-1} .

ESI-MS (CH_3OH , 220 rC , 16 mV) : $m/z = 100\% + 1173.7 [\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{Q})_3]^+$; 8% +1195.6 $[\text{NaX}_6\text{TMPA}(\text{Q})_3]^+$; 5% 1229.7 $[\text{HX}_6\text{TMPA}(\text{Q})_2(\text{PhOMe})]^+$.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3 , 300 K) : $\delta = 10.36$ (s, 1H, NH^+), 7.85 (m, 6H, H_{Py}), 7.41 (t, 3H, H_{Py}), 6.90 (s, 6H, H_{Ar}), 6.81 (s, 6H, H_{Q}), 5.84 (s, 6H, OCH_2Py), 4.73 (s, 6H, NCH_2Py), 4.19 (d, 6H, $\text{ArCH}_2_{\text{ax}}$, $J = 14$ Hz), 3.16 (d, 6H, $\text{ArCH}_2_{\text{eq}}$, $J = 14$ Hz), 1.09 (s, 27H, *t*Bu) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300 K) : $\delta = 187.48, 187.23, 160.48, 151.44, 148.93, 147.15, 146.97, 138.89, 136.28, 129.38, 124.42, 122.35, 120.05, 74.46, 56.87, 54.03, 34.65, 31.45, 29.91, 29.50$ ppm.

Supporting Information

Specific recognition of fluoride anion in water by a copper (II) centre embedded in a calix[6]azacryptand core.

Andrea Brugnara[§], Aurélien de la Lande[†], Benoit Colasson[§] and Olivia Reinaud[§]

[§] Laboratoire de Chimie et de Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques (CNRS UMR 8601), Université Paris Descartes, 45 rue des Saints-Pères, 75006 Paris, France.

[†] Laboratoire de Chimie Physique (CNRS UMR 8000), Université Paris-Sud 11 - Campus Orsay, 15 Rue Georges Clemenceau, 91400 Orsay, France.

General experimental methods

[H2](NO₃)₄, [Cu^{II}2](NO₃)₅ and [Cu^{II}3](OTf)₂ were synthesized as reported in the literature. Chemicals (NaF and NaCl) were obtained commercially and used without further purification. The UV-Visible spectra were recorded with a Jasco V-750 spectrophotometer. EPR spectra were recorded using a Bruker Elexys spectrophotometer (X-band). MS (ESI) analyses were obtained with a ThermoFinnigan LCQ Advantage spectrometer using water as solvent. pH measures were recorded with a Mettler Toledo FiveGo pH equipped with a Mettler Toledo 0402-M3-S7/200 electrode.

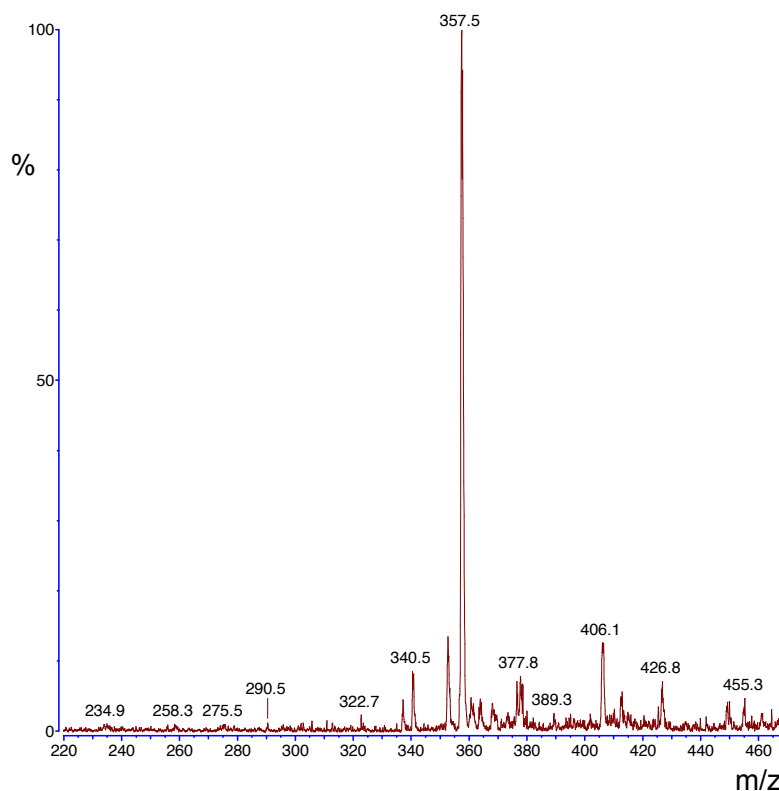


Figure S1: MS (ESI) spectrum for an aqueous solution of [Cu^{II}2](NO₃)₅ (20 mM) and NaF (300 mM). Calc. for C₈₇H₁₀₈CuFN₇O₆ [Cu^{II}(F)2]⁴⁺: m/z = +357.2; found m/z = +357.5.

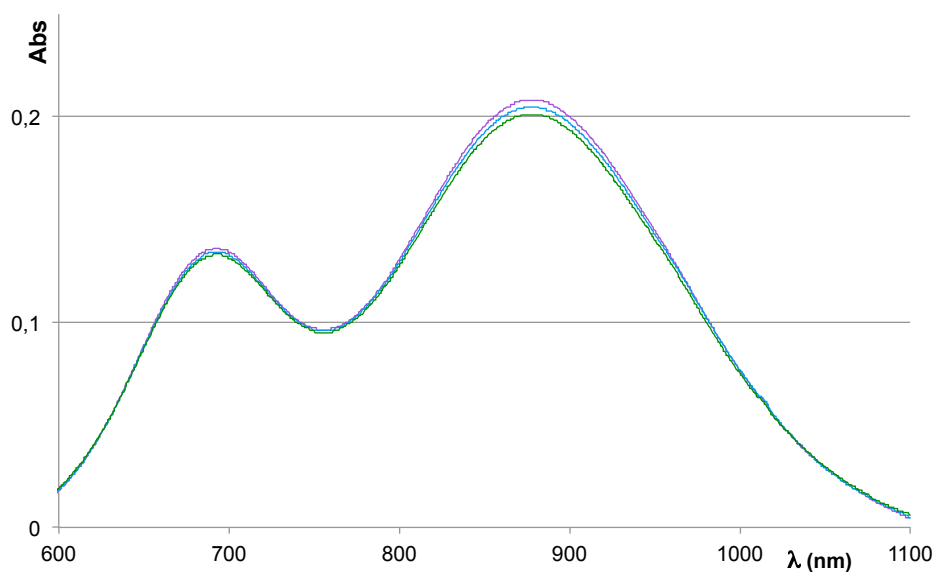


Figure S2: UV-Visible spectra of $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{F})_2]^{4+}$ ($[\text{Cu}^{\text{II}}]_2(\text{NO}_3)_5$ 1.40 mM and NaF 3.72 mM) resulting from progressive addition of 0, 5 and 10 equivalents of CH_3COONa .

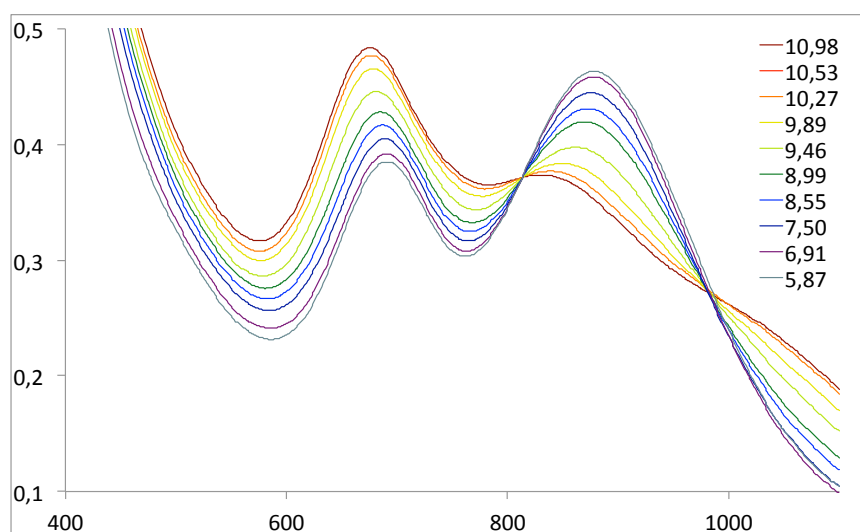


Figure S3: UV-Visible spectra of $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{F})_2]^{4+}$ ($[\text{Cu}^{\text{II}}]_2(\text{NO}_3)_5$ 2.05 mM and NaF 10.3 mM) in water, at different pH values.

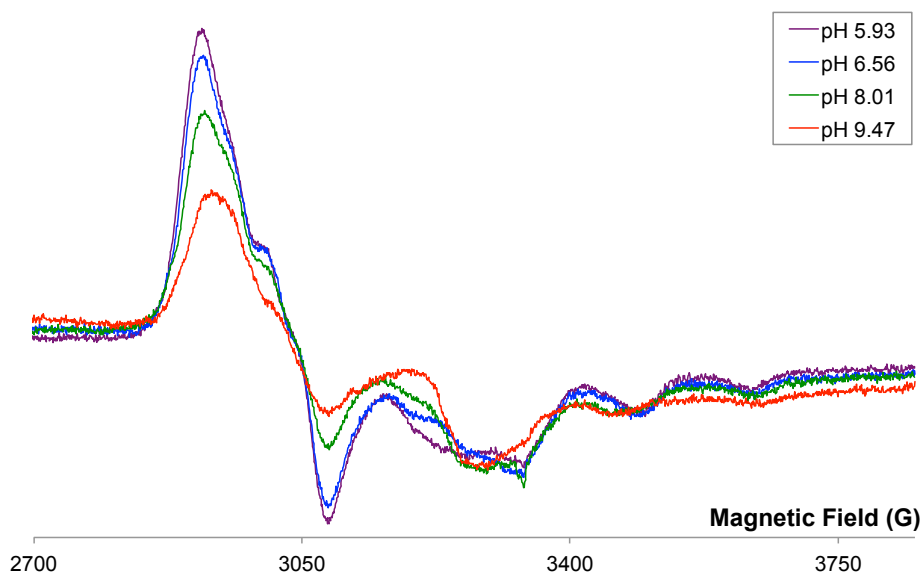


Figure S4: EPR Spectra (100K) for $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{F})_2]^{4+}$ ($[\text{Cu}^{\text{II}}]_2(\text{NO}_3)_5$ 2.05 mM and NaF 10.3 mM) in water, at different pH values. ($A_{\parallel}=147$ for pH 5.9 and 6.6; $A_{\parallel}=190$ for pH 9.5)

Induced-fit process through mechanical pivoting of aromatic walls in host-guest chemistry of calix[6]arene aza-cryptands

Andrea Brugnara[§], Luca Fusaro^Ω, Michel Luhmer^Ω, Thierry Prangé[†], Benoit Colasson^{*, §} and Olivia Reinaud^{*, §}

[§] Laboratoire de Chimie et de Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques (CNRS UMR 8601), Université Paris Descartes, 45 rue des Saints-Pères, 75006 Paris, France.

^Ω Laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire Haute Résolution, Université Libre de Bruxelles, Avenue F.D. Roosevelt 50, CP160/08, B-1050 Brussels, Belgium.

[†] Laboratoire de Cristallographie et de Résonance Magnétique Nucléaire Biologiques (CNRS UMR 8015), Université Paris Descartes, 4, Avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France.

General experimental methods

CH₂Cl₂ was dried over CaH₂ and distilled under argon atmosphere, THF was dried over Na/benzophenone and distilled under argon atmosphere. Other solvents and chemicals were of reagent grade and were used without further purification. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker ARX (250 MHz) spectrometer or an Advance 500 spectrometer (500 MHz). Chemical shifts are expressed in ppm. MS (ESI) analyses were obtained with a ThermoFinnigan LCQ Advantage spectrometer using methanol as solvent. HRMS were performed at the "Institut de Chimie des Substances Naturelles", Gif-sur-Yvette, France. IR spectra were obtained with a Perkin-Elmer Spectrum on FTIR spectrometer equipped with a MIRacle™ single reflection horizontal ATR unit (germanium crystal). XRD diffraction data were recorded at the European Synchrotron Facility (ESRF, Grenoble), beam line BM30A (FIP). The wavelength was set to 0.865 Å and the detector was an ADSC Quantum 315r. The temperature of the crystal was maintained at 100 K during data collection.

★ Synthesis of [Cu¹3]PF₆

Cu(CH₃CN)₄PF₆ (1.2 mg, 3.2·10⁻³ mmol) was added to a solution of **3** (4.2 mg, 3.2·10⁻³ mmol) in 0.6 mL of outgassed acetonitrile, and the system was stirred under Argon atmosphere. After 1h the solvent was removed under reduced pressure in order to obtain a greenish-yellow solid.

Yield: 97% (4.6 mg, 3.1 10⁻² mmol).

¹H NMR: See Figure S8

★ Synthesis of $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{3}](\text{ClO}_4)_2$

A solution of $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.96 mg, $2.6 \cdot 10^{-3}$ mmol) dissolved in 50 μL of distilled THF was added to a solution of **3** (3.3 mg, $2.6 \cdot 10^{-3}$ mmol) in 100 μL of acetone, and the system was stirred overnight. The organic phase was isolated by centrifugation and the solvent was removed under reduced pressure in order to obtain a green solid.

Yield: 96% (3.8 mg, $2.5 \cdot 10^{-2}$ mmol).

UV-Vis in acetone: $\lambda_{\text{max}}=720\text{nm}$ ($\epsilon=116 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), See Figure S14.

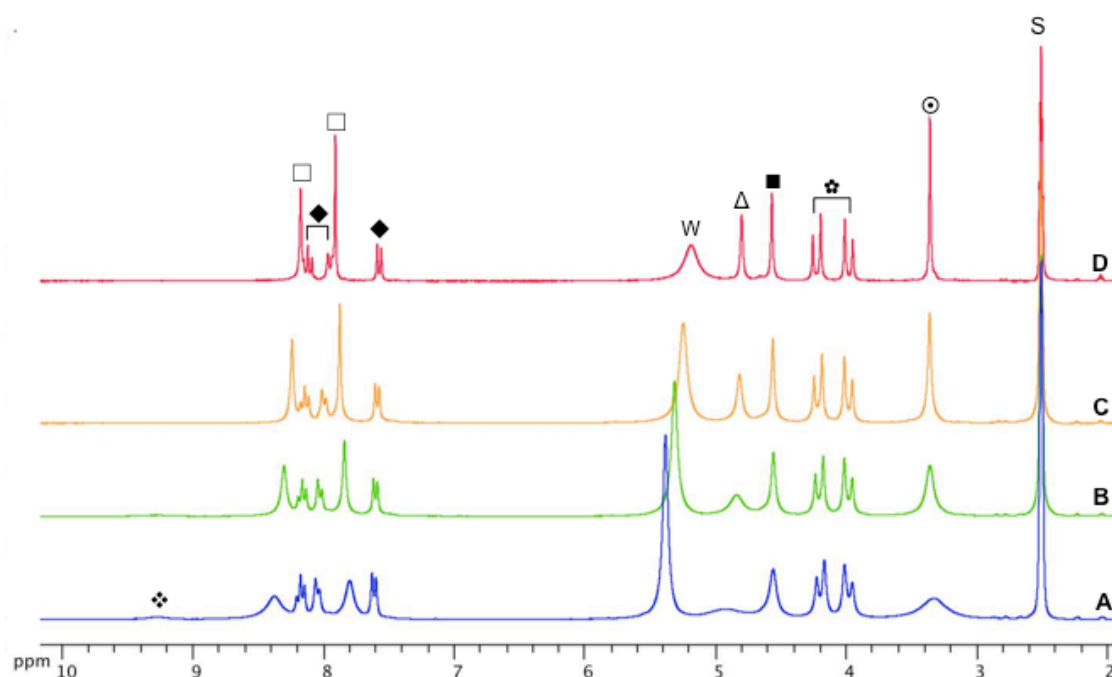


Figure S1: ^1H NMR (250 MHz, $\text{dmsO}-d_6$) of $\mathbf{3} \cdot \text{H}^+, \text{NO}_3^-$: A) 300K; B) 320K; C) 340K; D) 360K. $\diamondsuit = \text{NH}^+$, $\square = \text{H}_{\text{Ar}}$, $\blacklozenge = \text{H}_{\text{py}}$, w=water, $\triangle = \text{OCH}_2$, $\blacksquare = \text{NCH}_2$, $\text{⬠} = \text{ArCH}_2$, $\odot = \text{OCH}_3$, S=solvent.

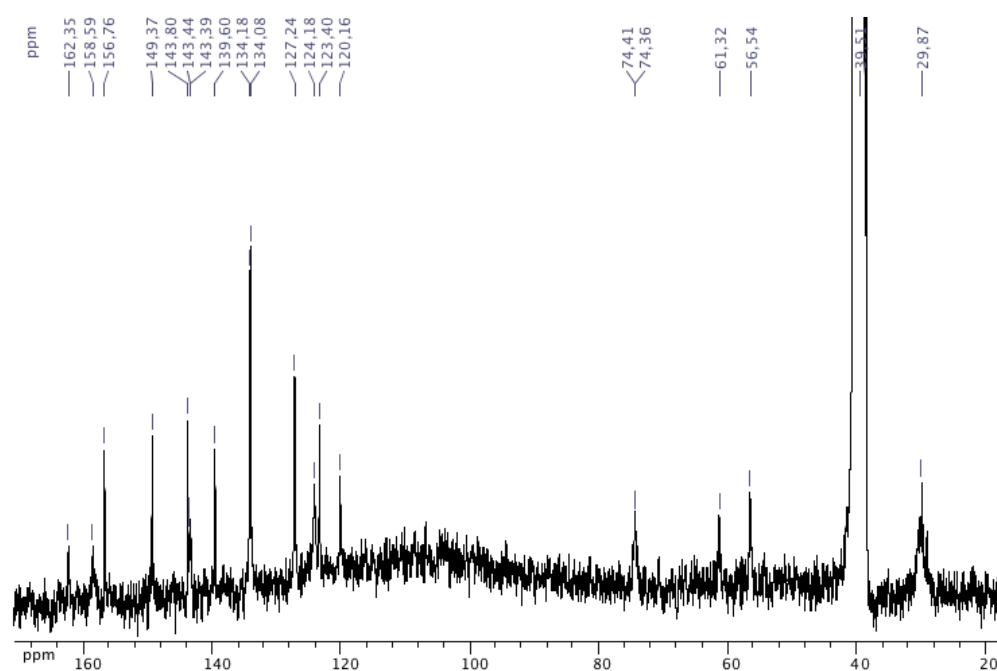


Figure S2: ^{13}C NMR (62.5 MHz, 300K, $\text{dmsO-}d^6$) of $3\cdot\text{H}^+, \text{NO}_3$.

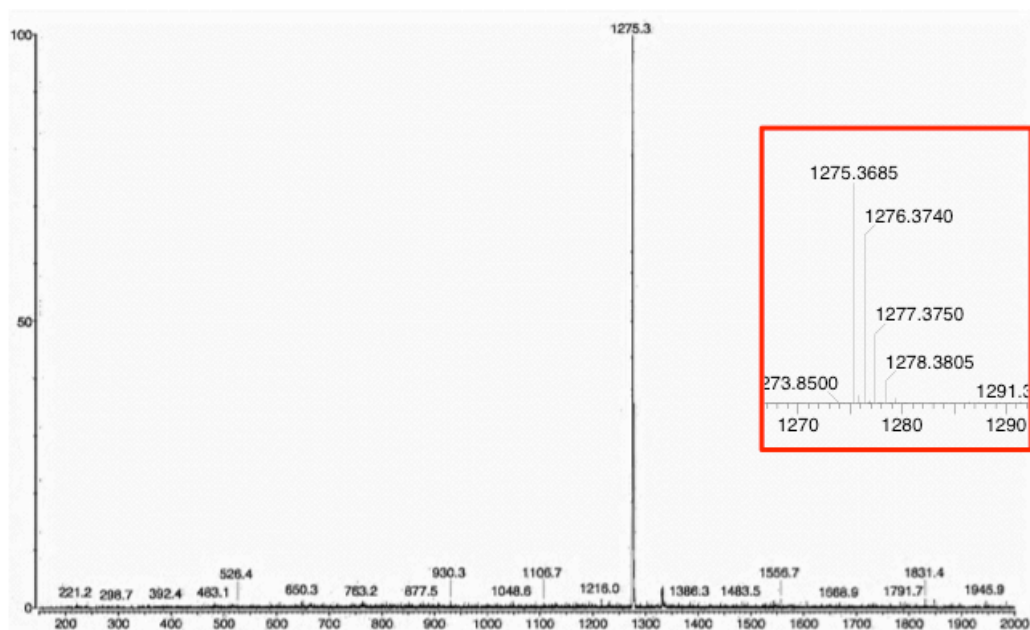


Figure S3: ESMS and HRMS of $3\cdot\text{H}^+, \text{NO}_3$ (MeOH).

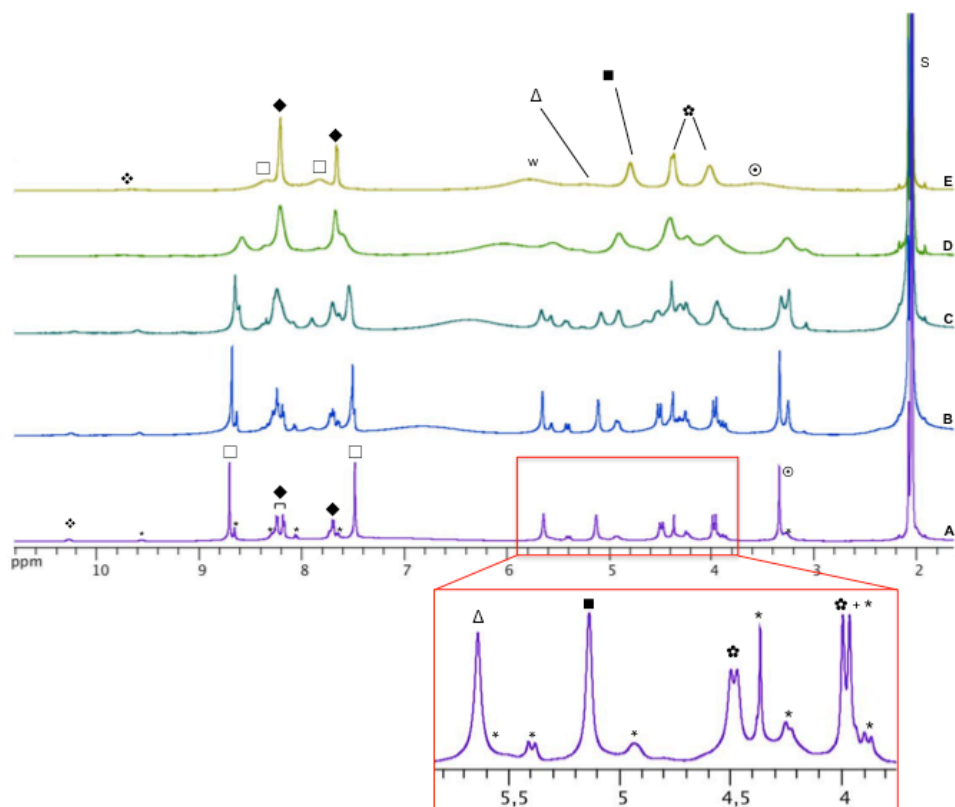


Figure S4: ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6) of $3\cdot\text{H}^+,\text{NO}_3$: A) 220K; B) 240K; C) 260K; D) 280K; E) 300K. $\diamond=\text{NH}^+$, $\square=\text{H}_{\text{Ar}}$, $\blacklozenge=\text{H}_{\text{Py}}$, w=water, $\Delta=\text{OCH}_2$, $\blacksquare=\text{NCH}_2$, $\ast=\text{ArCH}_2$, $\ominus=\text{OCH}_3$, S=solvent.

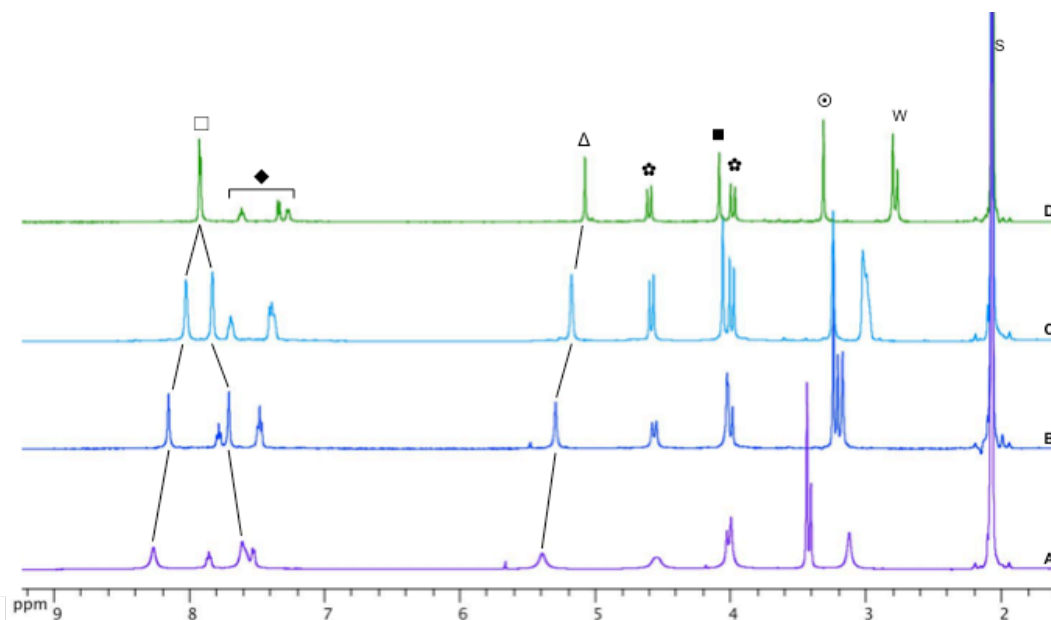


Figure S5: ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6) of **3**: A) 240K; B) 260K; C) 280K; D) 300K. $\square=\text{H}_{\text{Ar}}$, $\blacklozenge=\text{H}_{\text{Py}}$, w=water, $\Delta=\text{OCH}_2$, $\blacksquare=\text{NCH}_2$, $\ast=\text{ArCH}_2$, $\ominus=\text{OCH}_3$, S=solvent.

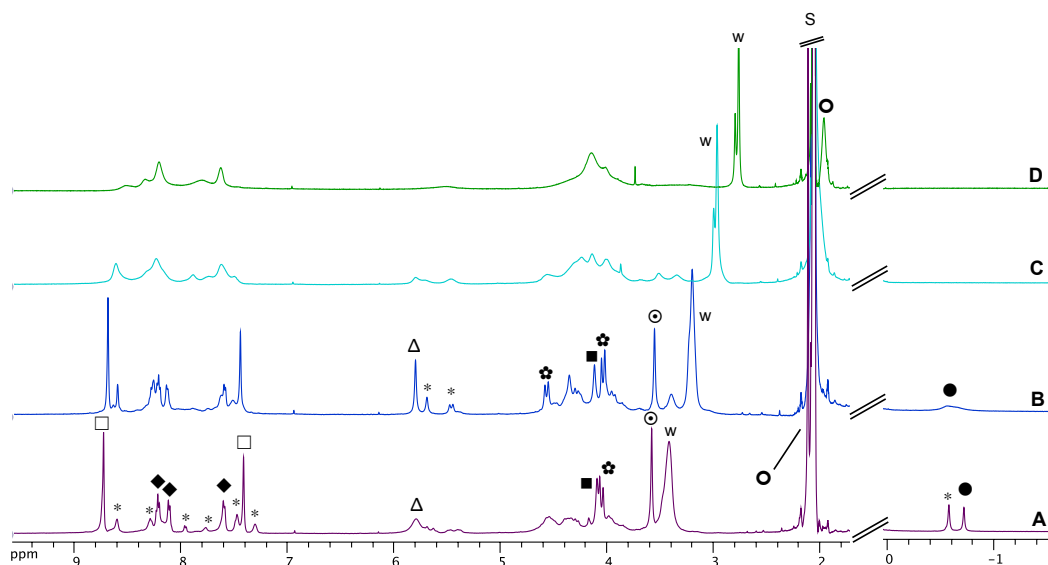


Figure S6: ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6) of $[\text{Cu}^{13}(\text{CH}_3\text{CN})]\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$: A) 240K; B) 260K; C) 280K; D) 300K. $\square = \text{H}_{\text{Ar}}$, $\blacklozenge = \text{H}_{\text{Py}}$, w=water, $\Delta = \text{OCH}_2$, $\blacksquare = \text{NCH}_2$, $\text{flower} = \text{ArCH}_2$, $\odot = \text{OCH}_3$, S=solvent, $\bigcirc = \text{CH}_3\text{CN}_{\text{out}}$, $\bullet = \text{CH}_3\text{CN}_{\text{in}}$, * = less symmetrical conformation.

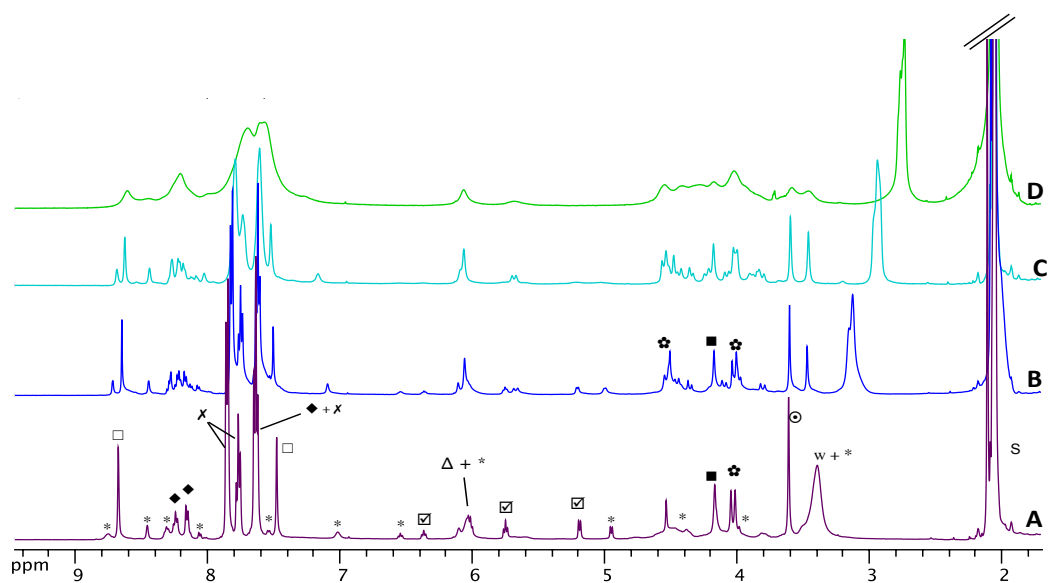


Figure S7: ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6) of $[\text{Cu}^{13}(\text{PhCN})]\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$: A) 240K; B) 260K; C) 280K; D) 300K. $\square = \text{H}_{\text{Ar}}$, $\blacklozenge = \text{H}_{\text{Py}}$, $\times = \text{PhCN}_{\text{out}}$, $\Delta = \text{OCH}_2$, $\boxdot = \text{PhCN}_{\text{in}}$, $\blacksquare = \text{NCH}_2$, $\text{flower} = \text{ArCH}_2$, w=water, $\odot = \text{OCH}_3$, S=solvent, * = less symmetrical conformation.

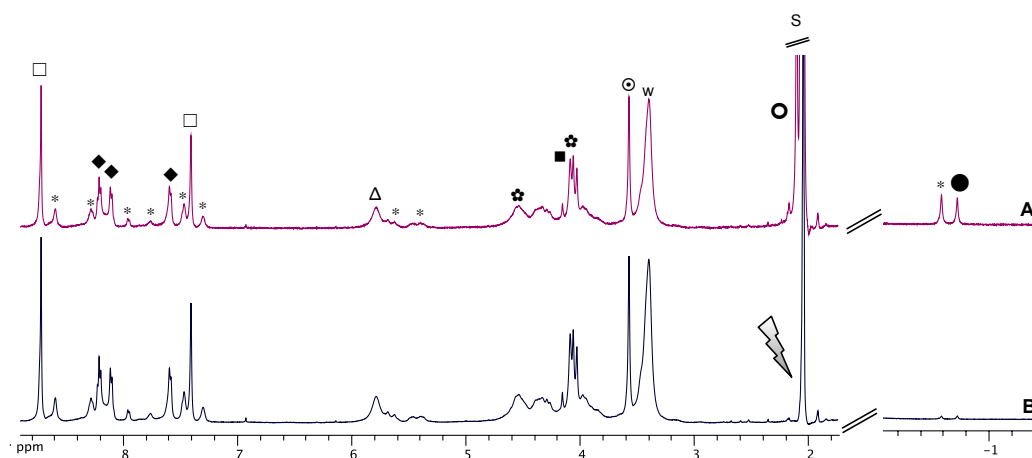


Figure S8: Transfer Saturation experiment ($t = 2$ s, power of irradiation = 50 dB) on the ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6 , 240 K) of $[\text{Cu}^{13}(\text{CH}_3\text{CN})]\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$: A) irradiation at 15 ppm; B) irradiation at 2.13 ppm (resonance of $\text{CH}_3\text{CN}_{\text{out}}$). $\square = \text{H}_{\text{Ar}}$, $\blacklozenge = \text{H}_{\text{Py}}$, $w = \text{water}$, $\Delta = \text{OCH}_2$, $\blacksquare = \text{NCH}_2$, $\text{flower} = \text{ArCH}_2$, $\odot = \text{OCH}_3$, $S = \text{solvent}$, $\bigcirc = \text{CH}_3\text{CN}_{\text{out}}$, $\bullet = \text{CH}_3\text{CN}_{\text{in}}$, $*$ = less symmetrical conformation.

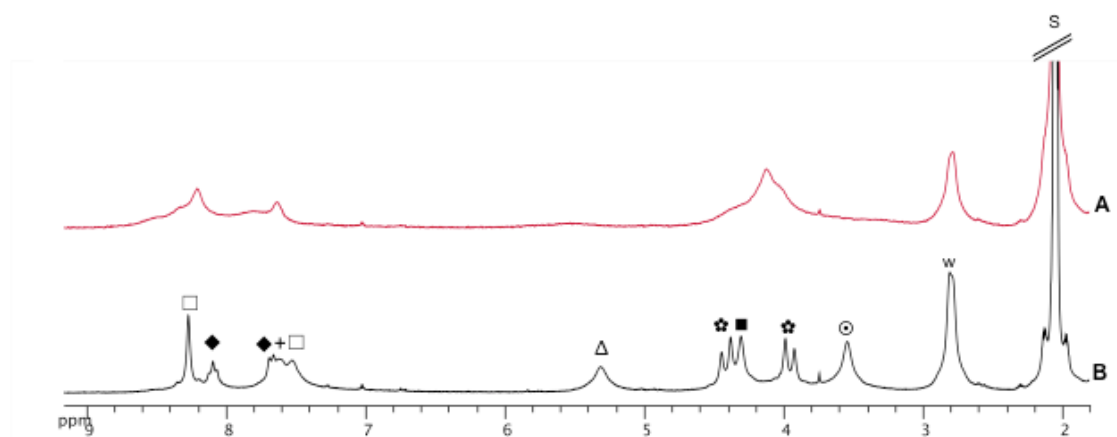


Figure S9: ^1H NMR spectrum (250 MHz, acetone- d_6 , 300 K) of $[\text{Cu}^{13}]\text{PF}_6$: A) before and B) after CO bubbling. $\square = \text{H}_{\text{Ar}}$, $\blacklozenge = \text{H}_{\text{Py}}$, $\Delta = \text{OCH}_2$, $\blacksquare = \text{NCH}_2$, $\text{flower} = \text{ArCH}_2$, $w = \text{water}$, $\odot = \text{OCH}_3$, $S = \text{solvent}$.

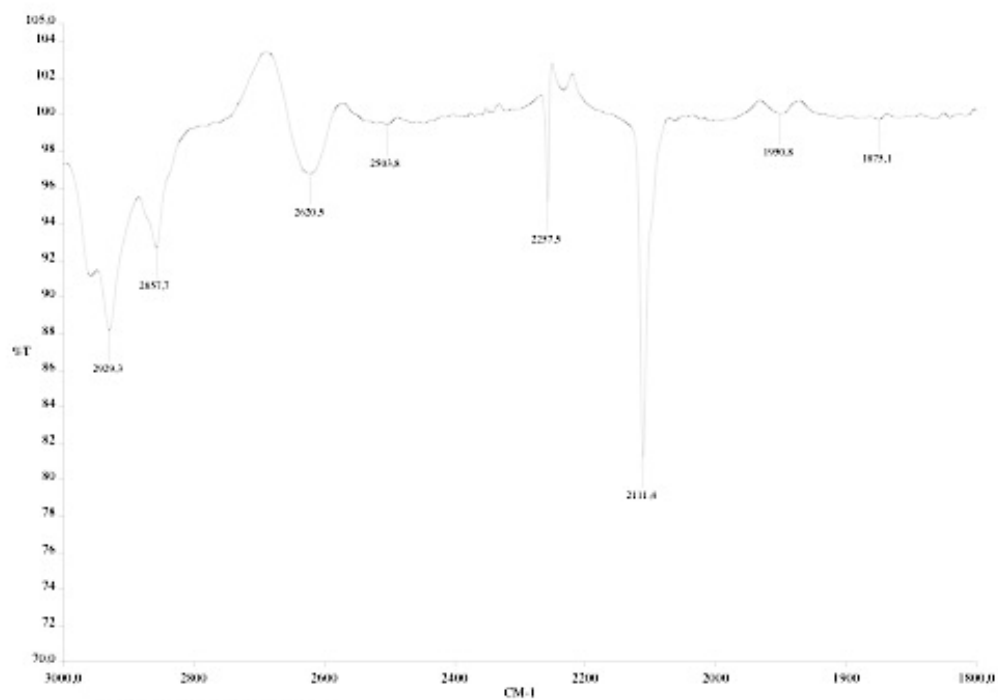


Figure S10: IR spectrum of $[\text{Cu}_3(\text{CO})]\text{PF}_6$ in acetone- d_6 .

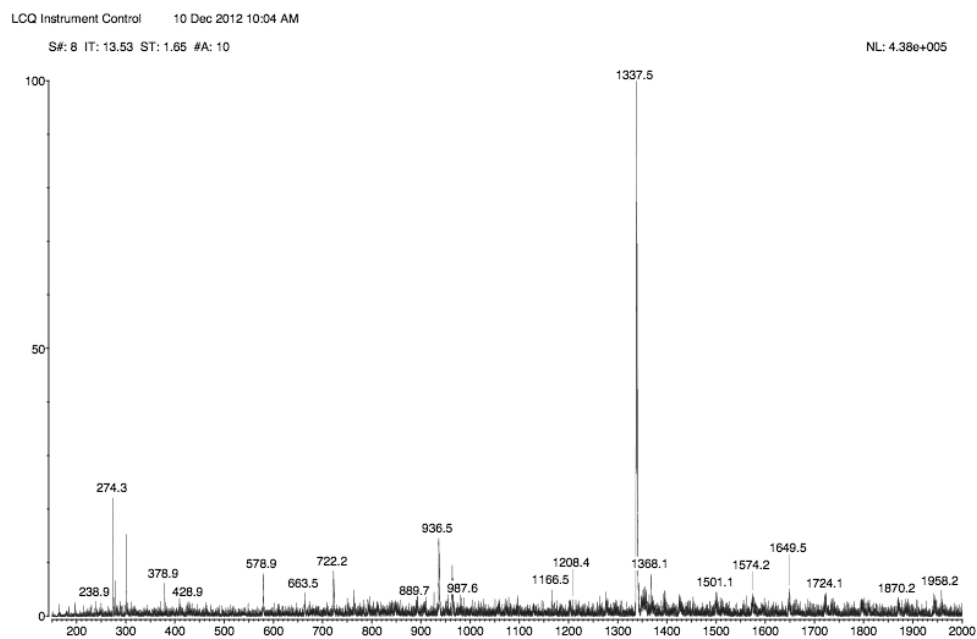


Figure S11: ESI-MS (MeOH) of $[\text{Cu}_3]\text{PF}_6$ freshly prepared.

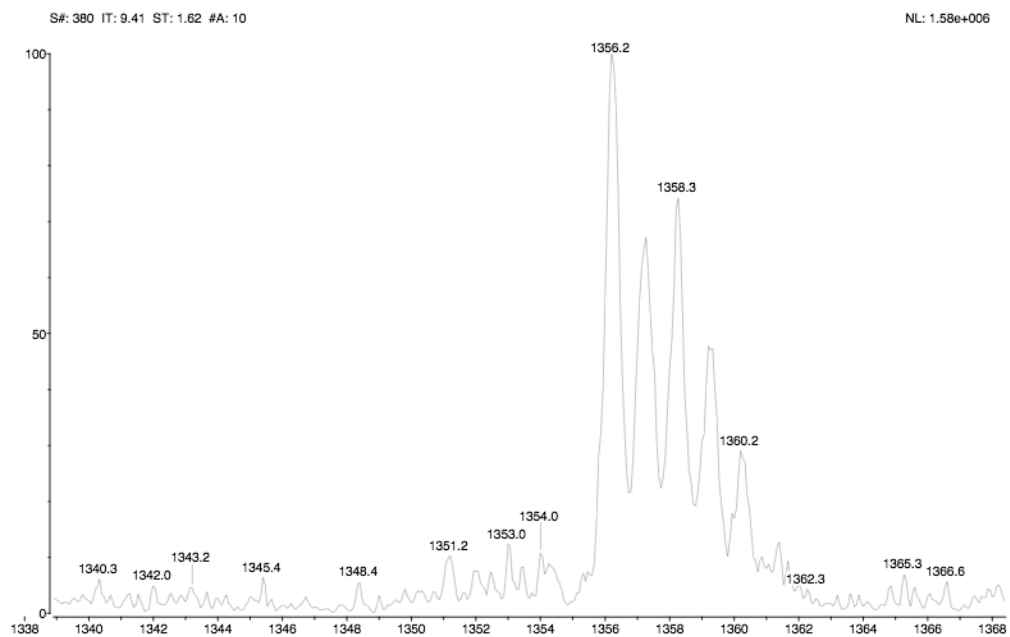


Figure S12: ESI-MS (MeOH) of $[\text{Cu}^{\text{I}}_3]\text{PF}_6$ in acetone- d_6 air-exposed for two weeks.

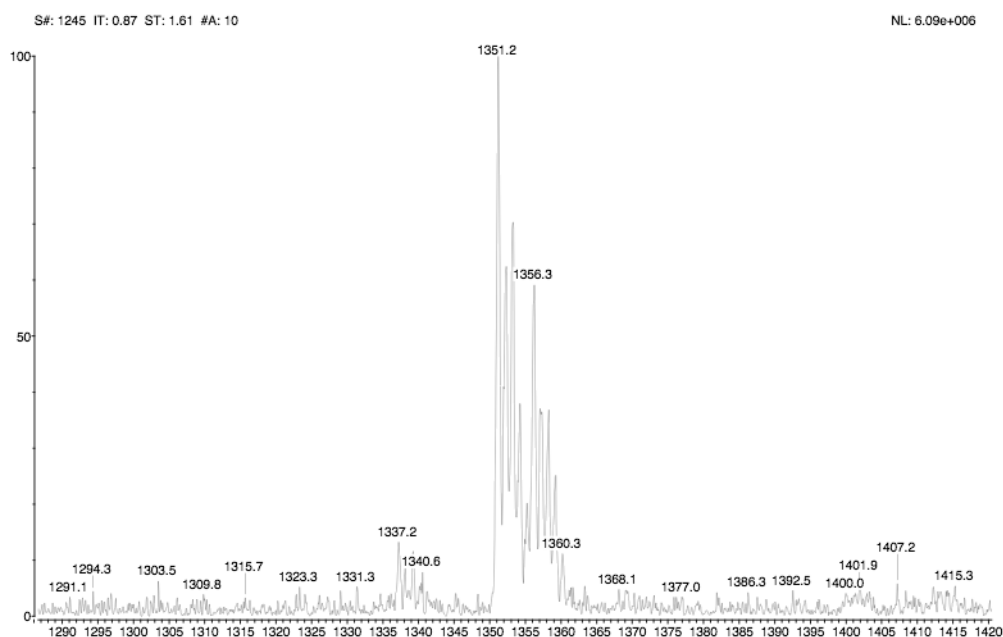


Figure S13: ESI-MS (MeOH) of $[\text{Cu}^{\text{I}}_3]\text{PF}_6$ air-exposed for three weeks.

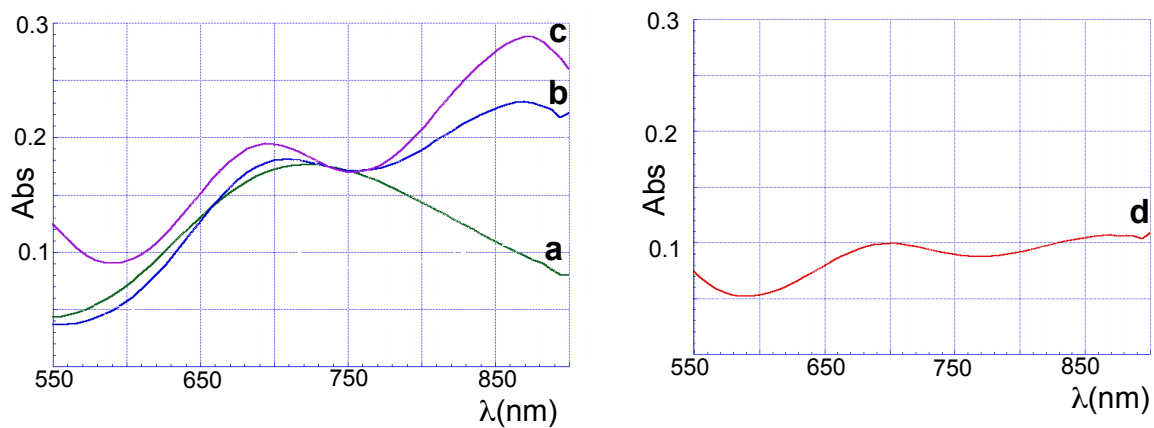


Figure S14: UV-Vis spectra (acetone, 293K): **a)** $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{3}](\text{ClO}_4)_2$ ($\lambda_{\text{max}}=720\text{nm}$); **b)** $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{3}](\text{ClO}_4)_2 + 0.5 \text{ eq. Bu}_4\text{NF}$ ($\lambda_{\text{max}}=701$ and 873nm); **c)** $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{3}](\text{ClO}_4)_2$ 1.0 eq. Bu_4NF ($\lambda_{\text{max}}=694$ and 873nm); **d)** $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{3}]\text{PF}_6$ air-exposed for tree weeks ($\lambda_{\text{max}}=697$ and 870nm).

XRD structure of 3 [H⁺, NO₃⁻]

Upon standing to air, out of their mother liquor, the crystals are destroyed within a minute and lose their diffraction properties. They were directly fished out from the crystallisation medium using a Hampton® cryoloop and immediately quenched on the goniometer in a nitrogen stream at 100 K. The data collection consists of 120 frames of 4° exposure each. Two crystals randomly oriented were used independently. Diffraction data were separately integrated using the XDS package ([Kabsch, 2010](#)) and merged with the CCP4 suite of programs ([CCP4, 1994](#)). A single file of structure factors was produced for determining and refining the structure ([Sheldrick, 2008](#)). Data statistics are given in Table S1.

Table S1 **3**[H⁺, NO₃⁻] - Data statistics - Recordings

System:	Monoclinic
Space group:	P2 ₁ /c
Parameters:	
a =	15.502(1) Å
b =	13.181(1) Å
c =	40.203(1) Å
β =	96.52(3) °
Z =	4
Resolution limits: (Å) * (highest shell in parentheses)	10 – 0.922 (1.1 – 0.922)
No of recorded reflections	51 365 (4 520)
No of independent reflections	8 227 (1897)
No of observed reflections Criteria: I ≥ 4σ(I)	8173 (1153)
R _{sym} (%)	4.65 (10.9)
Redondancy	6.1 (3.5)
Completeness:	10 – 1.1 Å: 98.7 % (1.1 – 0.922: 42.4 %)

* The practical resolution is limited to 1.05 Å due to detector geometry limitations (the central circular zone). The maximum resolution of 0.922 Å corresponds to the detector edges.

The structure was solved using the SHELXD program ([Sheldrick, 2008](#)), a correct solution was found in the first 100 trials. After location of the missing atoms by Fourier recycling, the starting model comprised in addition to the calix[6] ligand, one nitrate as counter ion, plus four acetone molecules - three of them with partial occupancies - and two water molecules hydrogen bonded to the nitrate. The acetone with occupancy equal to unity is located within the calix[6] cone; the others are distributed in the packing. The refinements were conducted with the SHELXL program, first with isotropic then anisotropic thermal factors. Hydrogens were calculated at their theoretical places with an isotropic thermal factor riding on that of the bonded atom. The acetone molecule hosted in the calix cone was refined with an occupancy factor equal to unity but it was clear that the three other sites distributed within the packing have lower occupancies. They were refined independently (see Table S2). As to achieve reasonable geometries, restraints on distances (bonds and angles) as well as planar restraints were applied to all acetones. The resulting coordinate data were deposited with the Cambridge Crystallographic Data

Centre 12, Union Road, CB2 1EZ Cambridge, UK. They are available upon request to <http://www.ccdc.cam.ac.uk/>.

Table S2 – Refinement of the **3** [H⁺, NO₃⁻] crystal structure

Formula	C ₆₆ H ₅₄ N ₁₀ O ₁₈ ⁺ , NO ₃ ⁻ , 2.7(C ₃ H ₆ O), 2 H ₂ O,
Mw	1509.46
No of non-H atoms refined	116
Refined occupancy factors of the 3 acetone molecules in the packing	0.480 – 0.621 – 0.589
No of refined parameters	1018
No of restraints used (dist. and planes)	102
No of structure factors (<i> Fo </i>) used	8227
No of observed <i> Fo </i> 's (with <i> Fo </i> > 4s(<i> Fo </i>))	8173
<i> R </i> factor (on obs. <i> Fo </i>)	0.077
<i> R </i> factor (all data)	0.078
<i> Rw </i> factor (on obs. <i> Fo </i> ²)	0.194
<i> Rw </i> factor (all <i> Fo </i> ² data)	0.195
Min/max in last Fourier difference map	-0.50 / +0.26 e ⁻ /Å ³
Deposition code with the CCDC	xxxx

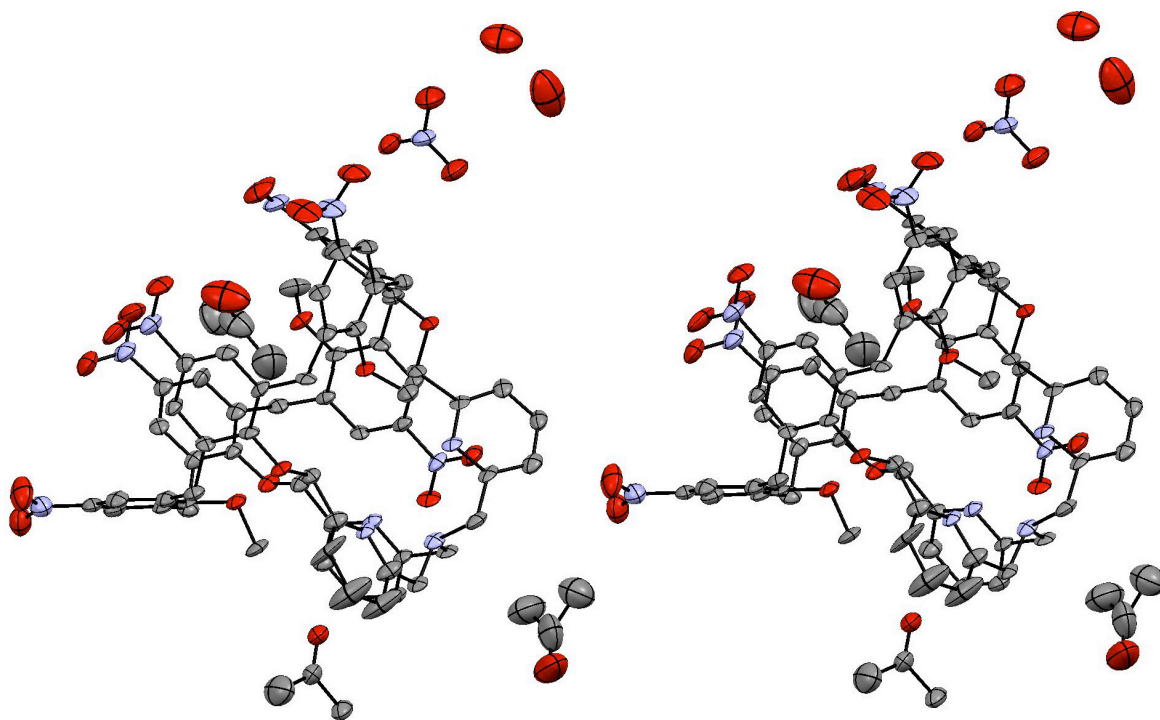


Figure S15: Stereo view of the asymmetric unit content in ORTEP-like representation (ellipsoids at the 50 % level of density probability)

References

- CCP4 (1994). *Acta Cryst.* **D50**, 760-763.
Kabsch, W. (2010). *Acta Cryst.* **D66**, 125-132.
Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112-122.

Bibliographie du chapitre

- [1] Gottlieb, H. E. ; Kotlyar, V. ; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.
- [2] Hull, K. G. ; Visnick, M. ; Tautz, W. ; Sheffron, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12405 – 12414.
- [3] Zeng, X. ; Coquière, D. ; Alenda, A. ; Garrier, E. ; Prangé, T. ; Li, Y. ; Reinaud, O. ; Jabin, I. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6393–6402.
- [4] He, Z. ; Chaimungkalanont, P. J. ; Craig, D. C. ; Colbran, S. B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 1419–1429.
- [5] Thiabaud, G. ; Ph.D. thesis ; Université Paris V Descartes ; 2010.
- [6] Liang, H.-C. ; Kim, E. ; Incarvito, C. D. ; Rheingold, A. L. ; Karlin, K. D. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 2209–2212.

Remerciements

Sur le chemin qui m'a permis de réaliser ce travail de thèse, j'ai été aidé et soutenu par de nombreuses personnes que je tiens à remercier très sincèrement.

Tout d'abord, je voudrais remercier les membres du jury pour avoir accepté d'assister à la présentation de ce travail, et en particulier le Prof. Bernold Hasenknopf et le Dr. Jean-Claude Chambron, qui ont accepté d'en être rapporteurs.

Travailler dans l'équipe de Olivia Reinaud est une expérience inoubliable pour son enrichissement professionnelle, technique, organisationnel et bien plus encore. Elle a su me faire évoluer, me pousser, me tirer vers le haut pour atteindre le meilleur de moi même... et cela bien au delà de la chimie. Olivia était aussi là pour rassembler l'équipe, nous faire partager des moments conviviaux et, plus personnellement, elle m'a considérablement aidé et soutenu lors de mon arrivée en France. Pour toutes ces raisons (et bien d'autres encore) je tiens à lui rendre hommage et la remercier profondément.

Grazie mille per l'infinita disponibilità, Benedetto (Benoît). Eri sempre pronto per discutere, consigliarmi, guidarmi, correggermi... Stimo enormemente la tua professionalità, le tue competenze e soprattutto il tuo entusiasmo che mi hanno fatto, fin dal primo momento (Trieste - 2010), apprezzare il mondo della chimica dei calixareni. Grazie infinite, sono delle cose che resteranno a lungo impresse nella mia memoria.

Merci à toute l'équipe du labo :

Diana, qui a prit bien soin de nous comme une maman ; Olivia B., pour sa générosité et son grand cœur ; Jean-Noël, pour sa gentillesse et pour les vidéos de chatons ; Stéphanie, pour notre complicité, qui a su (et qui sait) me redonner le sourire lors de moments difficiles ; Nicolas, pour m'avoir appris les milles et une nuances de la langue française ; Arnaud, le petit nouveau : la relève est donc bien assurée !

Je voudrais aussi remercier toutes les personnes qui travaillent à l'UMR 8601, avec une pensée particulière à Fabienne, toujours très disponible.

Voglio ringraziare / Je tiens également à remercier :

Mamma, Papà, la mia sorellina Silvia e tutta la mia famiglia per tutto l'amore che mi danno ogni giorno. Grazie di cuore.

Grazie a tutti i miei amici, sparsi un po' dappertutto, ma che non hanno mai smesso di essermi accanto : Antonino Gggiò, Gianluca Amiz, Flavio di Lanteri, Alessandro Pisty, Dario e...

Nadia, la grande amica di tutta una vita.

Fabien, Alex et les petits deniers, et pas des moindres : Estelle, la belle aventurière qui ne laisse personne indifférent sur son passage, Timon & Anne Sophie, le couple glamour 2013 et Nicolas Villain, mais qui est un vrai gentil.

Enfin, je remercie David qui m'a toujours écouté, encouragé, m'a redonné confiance en moi... particulièrement pendant ces derniers mois. Merci de tout mon cœur.

Résumé

La molécule **X₆TPMA**, constituée d'une unité TMPA (tris(2-pyridylméthyl)amine) greffée de façon covalente à trois des six unités aromatiques du calix[6]arène, permet de coordonner et stabiliser un ion cuivre (Cu^+ et Cu^{2+}) dans un environnement mononucléaire. Ces composés possèdent des propriétés uniques en chimie hôte-invité ainsi qu'en réactivité redox. De tels systèmes présentent cependant des limitations car :

- le macrocycle et les complexes métalliques associés ne sont solubles qu'en milieu organique ;
- le complexe cuivreux obtenu avec un tel macrocycle n'est réactif vis-à-vis de l'oxygène qu'à l'état solide.

Le présent travail de thèse décrit les modifications introduites dans la structure du composé **X₆TPMA** pour faire face à ces restrictions, détaillant ainsi les études conduites afin d'évaluer l'impact des modifications sur les propriétés des molécules résultantes.

Le chapitre 2 présente la stratégie synthétique de « trifonctionnalisation » du grand col du macrocycle. Elle a été employée pour l'introduction de groupements hydrophiles, qui rendent le calix[6]arène et les complexes métalliques associés solubles en milieu aqueux. Des études de reconnaissance moléculaire en solution aqueuse ont été ainsi menées. Une propriété très remarquable en chimie hôte-invité est la forte affinité du complexe cuivrique pour l'anion fluorure en milieu aqueux.

Le chapitre 3 présente la stratégie synthétique de « hexafonctionnalisation » du grand col du macrocycle. Elle a permis d'obtenir des composés qui ont été utilisés pour des applications telles que l'immobilisation sur surface et la réaction de monoclick.

Le chapitre 4 présente la stratégie synthétique de « trifonctionnalisation » du petit col du macrocycle. Elle a permis d'obtenir des systèmes réactifs en solution, notamment un composé contenant trois unités phénol qui donne un radical stable à température ambiante ainsi qu'un composé contenant trois unités quinone dans lequel la cavité est devenue une unité redox-active. Ainsi, des études concernant les macrocycles et leurs complexes monométalliques à base de Zn^{2+} , Cu^+ et Cu^{2+} sont exposées et discutées.

Mots-clés: Calix[6]arène, Calix[6]azacryptand, Fonctionnalisation calix[6]arène, Hydrosolubilisation, Immobilisation sur surface, Calix[6]quinone, Cuivre, Zinc, Confinement cavitaire, Chimie hôte-invité, Radical phénoxy, Activation dioxygène, Biomimétisme.

