

Université libre de Bruxelles
Faculté des Sciences
Laboratoire de Chimie Organique

Université Paris Descartes
Faculté des Sciences Fondamentales et
Biomédicales
Laboratoire de Chimie et Biochimie
Pharmacologiques et Toxicologiques

Nouveaux complexes biomimétiques
dérivés de calix[6]azacryptands : étude
des effets de seconde sphère et
greffage sur surface

Thèse de doctorat présentée en vue de l'obtention du diplôme de
Docteur en Sciences

Gaël DE LEENER

Mars 2016

Directeurs :

Pr. **Ivan Jabin**

Pr. **Olivia Reinaud**

*To realize something really extraordinary,
you have to begin by dreaming about it.
Then, wake up calmly and go to the end of your dream.
Never give up.*

Walter E. Disney

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier le Professeur Ivan Jabin et le Professeur Olivia Reinaud de m'avoir permis de réaliser ma thèse au sein de leurs laboratoires. Je vous remercie particulièrement pour votre disponibilité et votre soutien au long de ces quatre années de thèse et pour les nombreuses discussions scientifiques, toujours enrichissantes, qui m'ont permis d'avancer dans les nombreuses directions empruntées par mes recherches.

Je remercie également Diana Over, mon encadrante et « maman » au laboratoire parisien (et à la cantine !). Merci pour tes nombreux conseils, relectures et corrections tout au long de ma thèse. Merci également pour ton accueil et pour m'avoir prêté ton *clac-clac* à de (très) nombreuses reprises. Cette thèse n'aurait pas été la même sans toi !

J'aimerais également remercier les personnes qui ont accepté de juger mon travail et d'y apporter leur expertise : merci donc au Prof. Sophie Hermans (UCL), au Dr. Ulrich Darbost (Université Lyon 1) ainsi qu'au Dr. Thomas Doneux (ULB) d'avoir eu la gentillesse d'examiner mon manuscrit !

J'aimerais remercier les différents laboratoires, extérieurs à la cotutelle, dans lesquels j'ai eu le plaisir de passer à plusieurs reprises au cours de ces travaux. En particulier, je remercie Corinne Lagrost de l'Université de Rennes 1 qui m'a permis de mener à bien des études de greffage sur surface, pas toujours simples à interpréter... Et un merci particulier pour le généreux don de bûches de bois m'ayant permis de ne pas mourir de froid en pleine campagne ! Merci également à Yann Leroux et Philippe Hapiot pour leurs conseils ! Je remercie également toute l'équipe d'électrochimie de Brest (Nicolas Le Poul, Bénédicte Douziech et Yves Le Mest) pour leur accueil, leur gentillesse et leurs conseils avisés pour un novice en électrochimie comme moi... Nicolas, je te le promets, j'arrête de balancer du dioxygène dans la boîte à gants fraîchement régénérée !

Au cours de ces quatre années, j'ai eu la chance de côtoyer une multitude d'étudiants, de doctorants, post-doctorants et chercheurs de tous horizons. J'aimerais déjà ici tous les remercier pour les bons moments passés ensemble. Merci en particulier à tous ceux que je vais oublier dans la suite de ces remerciements (en espérant que vous ne m'en voudrez pas trop ;)).

J'aimerais tout d'abord remercier Michel Kaisin, le plus ancien du labo bruxellois mais qui est une pièce indispensable à son fonctionnement ! Merci pour tous les petits services que tu as toujours plaisir à rendre à chacun d'entre nous, merci également pour tes nombreuses relectures et corrections (tu es notre dictionnaire de synonymes !) et ta bonne humeur permanente. J'aimerais également te dire un énorme merci pour le fonds de bourses de voyages que tu as créé et qui m'a permis, à plusieurs reprises, de voyager dans d'autres labo ou d'assister à des conférences (jusqu'au Canada !). Et puis ne t'inquiètes pas, même si je ne suis plus au labo, tu connais mon adresse mail, je serai ravi de tenter de répondre à tes questions informatiques !

A mon arrivée au labo à Bruxelles, je t'ai été attribué comme nouveau doctorant « qui sera très vite indépendant », et j'ai repris la suite de tes recherches afin de ne pas laisser tes « petits » mourir de faim (et bien oui, il faut les nourrir avec de l'Imi sinon ils dépriment !). Angélique, merci de m'avoir transmis tes connaissances, tes trucs et astuces et tes manip toujours reproductibles (hum... ☺). Merci également pour toutes les corrections effectuées et les nombreux moments passés à discuter de nos chers petits... si cette thèse est ce qu'elle est aujourd'hui, c'est en partie grâce à toi ! Et puis, qui ne voudrait pas aider un si gentil petit étudiant t'ayant connu depuis tes premiers séminaires ? (promis, je ne révélerai pas que même toi ne connaissait pas le nom de la verrerie en TP à ton arrivée ;)).

Steven, je t'ai d'abord rencontré caché au fond d'une réserve à verrerie et puis comme voisin « d'en face » au bureau et le moins qu'on puisse dire c'est qu'une belle histoire est née entre nous ! (non non, je ne révélerai rien ici, ne t'inquiètes pas... quoique :p). Merci pour ta bonne humeur, tes (mauvais) jeux de mots et les tonnes de post-it consommés ! Merci aussi pour les quelques mois passés isolés tous les deux à rédiger, tu as été un soutien précieux ! J'espère que les futurs étudiants auront la chance d'avoir quelqu'un d'aussi passionné, gentil et attentif que toi pour leur enseigner la chimie. Alors elle est finie cette thèse, Mr l'Assistant ? Pas encore ? M'enfin !

Alexandra, ma voisine de paillasse pendant longtemps, merci pour ton sourire et ta douceur (apparente ;) tout au long de ces années ! J'ai adoré te faire sursauter à chacun de mes passages près de toi (toi un peu moins, je sais !). Tu as été une des belles rencontres de cette thèse, et ce, même si tu manges trop de graines à mon goût... mais personne n'est parfait !

Merci à notre « enfant spécial », Roy, sans qui cette thèse aurait paru trop normale... Merci d'être toi et de toujours accepter qu'on se moque (gentiment) de toi. Merci pour les nombreux conseils RMN et discussions informatiques (t'as vu, maintenant c'est à toi de ne pas tout faire planter au labo !). Et pitié, arrête ce chauffage !

Alice, j'ai également eu la chance d'utiliser une partie de tes recherches et de pouvoir bénéficier de tes conseils avisés durant ces années, alors merci à toi ! Une petite dédicace à notre trajet en brouette (et sous la pluie) qui restera un moment mémorable de mes séjours à l'étranger durant ma thèse. Et enfin, merci de nous avoir tenu au courant de l'actualité décalée dans le monde. Cela permet de pimenter les journées comme il se doit !

Un clin d'œil particulier à Alex, collègue de cotutelle et de bien avant... Tu as été le Mr. du bas alors que j'ai été celui du haut (je parle bien entendu de la modification du grand col du calix[6]tren...). Je te souhaite de profiter de ton post-doc à Taiwan... Même si tu resteras toujours notre « petit chinois » !

Sara, bon courage pour la fin de ta thèse ! J'espère que tes nouveaux complexes seront coopératifs... pas comme les triflates ! Je n'oublierai pas que tu adores passer du temps sous les tables et que tu n'en a pas... de touche de couleur évidemment ! Ta force surhumaine légendaire t'aidera à terminer ta thèse j'en suis sûr, sauf si tu casses encore la moitié du labo...

Pascale, je te souhaite le meilleur ! J'espère que ta thèse te permettra de t'épanouir au mieux. On se donne rendez-vous pour ta défense dans quoi ? 8 petites années ? Et oui, il faut bien te faire déprimer encore un peu !

J'aimerais également saluer tous les anciens du labo qui ont toujours veillé à apporter beaucoup de bonne humeur et d'aide à tout le labo : J.-F., Daminou (oui, la publi déméthylation est bouclée ;)), Pikachu, Manu, merci à vous ! Merci également à Axel pour son soutien informatique sans faille ! Enfin, un clin d'œil particulier à tous les mémorants passés par notre labo et qui nous ont permis de ne pas nous ennuyer durant ces quatre années !

Je remercie également le Professeur Gwilherm Evano pour ses conseils toujours avisés ainsi que toute son équipe pour leur sympathie et les bons moments passés ensemble. Céline, Cédric, Morgan, Antoine, Phideline, Christopher, Jianjun, Chunyang, Alexandre, Charles, Bastien : bon courage pour la suite de vos aventures au labo et ailleurs !

Il est maintenant temps de remercier les membres de mon second labo, à Paris ! J'aimerais commencer par un petit clin d'œil à l'équipe arc-en-ciel de mon arrivée... Merci à vous pour la bonne humeur quotidienne et les chansons toujours meilleures que vous m'avez fait connaître ! Stéphanie, merci pour ton accueil et pour m'avoir ainsi permis d'être à l'aise au sein de cette nouvelle équipe (*hey ! I just met youuuu and this is crazyyy*). C'était bien les pauses « 42 sans sucre » ;) Andréa, notre princesse à nous, tes lunettes de labo flashy resteront à jamais gravées dans ma mémoire ! Mais une question me taraude encore et toujours : n'as-tu pas un peu grossi ? Et je ne sais pas si tu es au courant mais tu perds tes cheveux ;) Aller sans rancune hein ! ☺ Jean-No, notre mamie à nous, merci pour tous tes conseils et ta gentillesse. J'avoue que tes peintures me font toujours un peu peur mais on t'aime comme tu es, donc surtout ne change rien ! Je te souhaite le meilleur pour la suite ! Olib, ce qui te caractérise le mieux c'est la gentillesse dont tu sais faire preuve en toute circonstance et cela a été un réel plaisir de te rencontrer et te côtoyer lors de mes nombreux passages à Paris ! Merci à toi ! Par contre, si tu as des questions avec ton nouveau mac, je déclare forfait, ce n'est pas pour moi ces choses-là ;) Merci également à Benoit, toujours dispo et souriant, qui a permis à tout le labo de parfaire sa connaissance de la chanson française (désolé mais Nostalgie n'est pas encore ma radio préférée, par contre ;)). Et puis un petit clin d'œil aux Nicolas (Ménart et Sakkas) pour leur bonne humeur permanente et leurs blagues toujours de bon goût... ou presque !

Arnaud, merci pour les nombreux délires au cours de ces trois dernières années et pour toutes les discussions, scientifiques ou un peu moins, que nous avons pu avoir dans le bureau que tu présidais ;) Je sais que tu adores me

chambrier car tu as été docteur avant moi, mais ne t'inquiètes pas « gros », un jour je me vengerai^^ Par contre, je ne te remercie toujours pas pour mon avatar South Park mais passons... ☺ Et oui, j'ai perdu mon pari... mais tu changeras peut-être d'avis un jour, qui sait ? :p

Sarah, je t'ai côtoyé en stage et ensuite en tant que thésarde et j'aimerais te souhaiter plein de belles choses pour la suite et surtout beaucoup de courage pour la fin de ta thèse ! Ta douceur et ton sourire permanents nous ont toujours permis d'embellir notre quotidien, alors merci ! Solène, à toi qui commence une thèse au labo, je te souhaite de t'épanouir pleinement au cours de ces trois prochaines années ! Et puis je te souhaite bien entendu de révolutionner notre chimie !

J'aimerais également faire un clin d'œil particulier à deux stagiaires qui ont marqué mon aventure parisienne : Doris et Tawfiq ! Doris, je te remercie pour ton accent ayant transformé officiellement mon prénom au cours de ma thèse (Gaÿeeeeel). Tawfiq, j'ai beaucoup apprécié travailler quelques temps à tes côtés, alors bon courage pour ta thèse (et n'oublie pas de venir faire ta vaisselle !!! ;)).

Cette thèse n'aurait pas pu être ce qu'elle est sans tous ceux qui prennent soin de nos multiples équipements à Bruxelles et Paris ! Je remercie particulièrement le Professeur Michel Luhmer pour les conseils RMN et l'aide apportée tout au long de ces années ! Merci également à Rita et Lidija qui mettent un point d'honneur à toujours répondre à nos (nombreuses) demandes RMN (au fait, bon courage pour le déménagement ;)). Merci également à Gildas pour ses conseils avisés en RMN à Paris ainsi qu'à Sonia et Fabienne pour leur aide précieuse lors des fluctuations de température de la RPE (au fait, la cavité n'est pas propre... ;)). La spectrométrie de masse ne serait pas aussi performante sans elle, je parle bien sûr d'Assia ! Merci à toi pour les nombreux spectres de masse relevés durant ces années ainsi que pour ton sourire constant, apportant un peu de joie dans les sombres couloirs de l'UMR ;) Marc, Mohamed merci à tous les deux pour votre soutien technique au labo Bruxellois, comment ferions-nous sans vous dès qu'un de nos équipements rend l'âme ? Marc, bon courage pour la mise à jour de la base de données des produits, je crois que tu n'en as pas encore fini avec ça ;) Merci également à Jessica, notre secrétaire toujours dévouée et à Georges, gardien de la réserve et des blouses de labo, sans qui beaucoup de choses ne seraient pas si faciles !

Mais une thèse ne serait pas possible sans une multitude de soutiens extérieurs ! Jehan, j'aimerais ici te remercier pour m'avoir supporté, moi, ma thèse et tout ce qui l'entoure durant ces 4 dernières années ! Peut-être n'y serais-je pas arrivé sans ton soutien sans faille ! On repart quand à Paris au fait ? ;) La famille est un allié précieux lorsqu'on a besoin de faire une pause mais surtout un soutien inébranlable ! J'aimerais donc remercier de tout cœur ma grand-mère ainsi que mes parents qui n'ont jamais cessé de croire en moi tout au long de mes études. Ce manuscrit en est, en quelque sorte, l'aboutissement et j'espère qu'il fera votre fierté tout comme la mienne ! *Last but not least*, merci à mes amis proches ou un peu moins, merci à ceux qui ont subi mes retards car « il faut que je termine ma manip », à ceux qui étaient là avant et qui sont toujours là après cette thèse, à ceux sans qui ces années m'auraient paru bien longues ! Et en particulier Jess, Lo, Joëlle, Lauréline, Fred, Arnaud (et Louise ☺), c'est avec un grand bonheur que je vous compte à mes côtés... et pour longtemps j'espère !

Résumé

Plus de 30% des enzymes présentent un ion métallique dans leur site actif qui est la clé pour les réactions de catalyse. Une sous-famille d'enzymes comporte un site actif où un seul ion métallique (Zn^{2+} ou Cu^{n+}) est coordiné à un cœur polyhistidine. L'élaboration de composés modèles est important pour la compréhension des mécanismes fondamentaux impliqués dans le cycle biocatalytique de ces enzymes mononucléaires. Dans ce contexte, nous avons développé des ligands basés sur des calix[6]arènes présentant un chapeau polyazoté lié de manière covalente au macrocycle. Ces ligands offrent un site de coordination pour le métal et une cavité hydrophobe bien définie. Cet assemblage permet et contrôle la liaison d'un ligand exogène dans la cavité. Afin de moduler les propriétés des complexes métalliques calixaréniques basés sur une unité coordinante tren (tris(2-aminoéthyl)amine), nous avons synthétisé avec succès et étudié plusieurs nouveaux récepteurs calix[6]aréniques.

La synthèse de récepteurs bisétagés, le calix[6]amido-tren et le calix[6]amido-tacn, a permis de modifier la seconde sphère de coordination par incorporation de groupements amide entre la cavité et le site de coordination. Cette stratégie s'est avérée efficace. En effet, la coordination d'anions au centre métallique a été mise en évidence et en particulier celle simultanée de deux Cl^- pour le Cu-calix[6]amido-tren. Cette coordination d'un ou plusieurs invités anioniques était impossible dans le cas du calix[6]tren parent qui présente une seconde sphère de coordination électroniquement dense et un chapeau trop petit pour y accueillir plusieurs invités. La présence de groupements carbonyle entre la chapeau tren et le calixarène modifie également le comportement des complexes : leur coordination au centre métallique entre en compétition avec celle d'invités exogènes. L'oxydation d'amines encombrées sous O_2 en hydroxylamines et oximes a été réalisée par la réduction du complexe cuivrique du calix[6]amido-tren par électrochimie. Ce type d'amines n'est pas oxydable par l'adduit superoxo du complexe parent, dû à la taille de la cavité qui empêche la coordination d'invités encombrés. De plus, la formation d'un adduit superoxo a été mise en évidence qualitativement au départ du complexe cuivreux isolé de ce même composé. Ces résultats permettent d'envisager des études de réactivité mimant le site actif des enzymes PHM et $D\beta M$ par exemple. Enfin, une comparaison des propriétés hôte-invité et de la réactivité des complexes du calix[6]amido-tren avec celles des complexes du calix[6]amido-tacn a été réalisée afin d'évaluer l'impact de la nature du chapeau polyazoté sur les propriétés hôte-invité et la réactivité de ces complexes.

Une méthodologie de déméthylation assistée de manière supramoléculaire a été développée pour différents calix[6]azacryptands chapeautés. Celle-ci a ensuite été appliquée avec succès à la déméthylation du calix[6]tren pour obtenir le calix[6]trentrisPhOH. Ce récepteur a montré un comportement très différent de celui du récepteur parent. En effet, la complexation d'anions et d'ammoniums biologiquement pertinents a été possible par ce récepteur protonné. L'interaction entre le centre métallique et les phénates en présence de base a conduit à la réalisation d'un switch moléculaire multi-étapes entre différents états de protonation du récepteur et du complexe zincique. Son complexe cuivrique a montré la présence d'un radical phénoxy après oxydation du phénate. Cette espèce Cu^{II} -radical phénoxy mime la forme oxydée du site actif de la galactose oxydase, catalysant l'oxydation d'alcools en aldéhydes. Ces résultats ouvrent donc la voie à de nouvelles perspectives pour les études de réactivité de ce composé.

Un analogue du calix[6]tren, porteur d'un bras avec une fonction réactive sur le chapeau, a été synthétisé et complexé au cuivre avant d'être immobilisé sur surface *via* la formation de monocouches. Les électrodes ainsi modifiées ont été étudiées en milieu organique et aqueux. En milieu organique, les propriétés hôte-invité du calix[6]tren sont conservées après immobilisation. En milieu aqueux, un système redox réversible a été observé. Celui-ci a permis la détection sélective d'alkylamines linéaires par le système à pH basique. A notre connaissance, il s'agit du premier système supramoléculaire à cuivre, immobilisé sur surface, qui permet cette détection en milieu aqueux.

Summary

More than 30% of all enzymes present a metal ion in their active site. Interesting sub-families present a mononuclear active site where a single metal ion (Zn^{2+} or Cu^{n+}) is coordinated to a polyhistidine core. The elaboration of model compounds is important for understanding the fundamental mechanisms involved in their bio-catalytic cycles. In this context, we have developed calix[6]arene based ligands presenting an aza cap covalently linked to the calixarene moiety. These supramolecular assemblies present several advantages: they offer a coordination site for a metal ion through the nitrogen donor atoms of the cap, the small rim of the calixarene moiety defines the second coordination sphere, and the hydrophobic cavity presents an access channel for exogenous ligands. In these systems the coordinating nitrogen atoms are separated from the oxygen rich small rim by two carbon atoms, which allows the controlled coordination of one single guest inside the cavity. Wanting to modulate the properties of the calix[6]arene tren-based (tris(2-aminoethyl)amine) ligand, we successfully synthesized several new receptors and studied their reactivity.

The synthesis of “two-story” receptors, the calix[6]amido-tren and calix[6]amido-tacn, allowed the modification of the first and second coordination sphere of a coordinated metal ion by introducing an additional spacer between the tripodal aza-cap and the calixarene macrocycle. The complexes of Cu^I , Cu^{II} and Zn^{II} of these new ligands were synthesized and their reactivity was studied. The presence of three potentially coordinating carbonyl groups changed the host-guest reactivity of these metal complexes as they are in competition with exogenous ligands. A comparative study of the host-guest properties and of the reactivity of the metal complexes of both ligands, calix[6]amido-tren and calix[6]amido-tacn was realized. The cavity of these “two-story” ligands is larger than the one of the parent calix[6]tren and more flexible, allowing not only the coordination of an anion, but the simultaneous coordination of two Cl^- ligands. The oxidation of sterically hindered amines into hydroxylamines and oximes in the presence of O_2 was electrochemically realized by the reduction of the cupric center forming a Cu^{II} -superoxo adduct as the reactive species. Amine oxidation has been shown for the parent complex, however, the scope of this reaction was limited due to the smaller cavity. The formation of a Cu^{II} -superoxo adduct of the calix[6]amido-tren complex was qualitatively evidenced at low temperature upon addition of O_2 to the isolated cuprous complex. This type of adduct has attracted much attention in recent years since it is considered to be a reactive intermediate in the catalytic cycle of copper monooxygenases, such as PHM and $D\beta M$.

A supramolecular assisted demethylation methodology was developed for different capped calix[6]azacryptands. This methodology was then successfully applied to the demethylation of calix[6]tren in order to obtain calix[6]trentrisPhOH. This receptor showed a very different behavior in comparison to the parent one. Indeed, the complexation of anions and biologically relevant ammonium ions was evidenced by the monoprotonated receptor. The metal complexes of Cu^{II} and Zn^{II} were synthesized. The interaction between the metal center and the phenate groups in presence of base has been evidenced and has conducted to a multi-step molecular switch. The cupric complex showed the presence of a phenoxyl radical resembling the oxidized form of galactose oxidase, catalyzing the oxidation of alcohols into aldehydes. These results open the way to new perspectives in reactivity studies.

An analog of calix[6]tren, bearing a functionalized reactive arm on the tren cap, was synthesized and the corresponding Cu^{II} complex was immobilized on a gold surface through a monolayer formation. In organic medium, the host-guest properties of the grafted calix[6]tren are unchanged, while in aqueous medium, a reversible redox system was observed allowing the selective detection of linear alkylamines at basic pH. To our knowledge, this is the first copper supramolecular system immobilized on surface which permits that kind of detection in an aqueous environment.

Abréviations et symboles

A⁻ : Anion

APTS : acide *p*-toluènesulfonique

ax : Axial

β-Ala : *β*-alanine

BArF : Tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate

BCCT : *Betaine-choline-carnitine transporter*

BM : bleu de méthylène

Boc : *t*-butoxycarbonate

(Boc)₂O : Di-*t*-butyldicarbonate

cap : chapeau

CB : Cucurbit[n]uril

CD : Cyclodextrine

CIS : *Complexation Induced Shift*

COSY : *Correlation Spectroscopy*

CTV : Cyclotrimeratrilène

D β H : Dopamine β -Monooxygénase

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DC : déoxycarnitine

DCH : déoxycarnitine protonnée

DCM : Dichlorométhane

dec. : Décomposition

DMF : N,N-diméthylformamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

Dopa : Dopamine

ECS : Electrode au calomel saturé

E_{pox} : Potentiel d'oxydation

E_{pred} : Potentiel de réduction

Eq. : Équivalents

ESI-(HR)MS : *Electrospray Ionization-(High Resolution) Mass Spectrometry*

EtOH : Ethanol

Fc : Ferrocène

Fc⁺ : Ferrocénium

GC-MS : *Gas Chromatography-Mass Spectrometry*

GABA : acide γ -aminobutyrique

GaO : Galactose oxydase

Gly : Glycine

H : hôte

HIPT : Hexaisopropylterphényle
His : Histidine
HMBC : *Heteronuclear Multiple-Bond Correlation spectroscopy*
HSAB : *Hard and soft acid and base*
HSQC : *Heteronuclear Single Quantum Correlation spectroscopy*
Imi : Imidazolidin-2-one
in : dedans
IR : Infra-rouge
K : constante d'équilibre
L : Ligand invité, substrat
LCO : Laboratoire de Chimie Organique
LCBPT : Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques
M : Métal
MeCN : Acétonitrile
MeOH : Méthanol
mp : *melting point* – point de fusion
NTA : *NitriloTriacetic Acid*
out : dehors
p- : para
PAL : Peptidyl- α -hydroxyglycine α -amidating lyase
PAM : Peptidylglycine α -Amidating Monooxygénase
PB : propiobétaïne
PBC : Pyramide à base carrée
PBH : propiobétaïne protonnée
PrNH₂ : Propylamine
PHM : Peptidylglycine α -Hydroxylating Monooxygénase
PicH : Acide picrique
quant. : Quantitatif
R : rendement
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
ROESY : *Rotating-frame nuclear Overhauser Effect correlation Spectroscopy*
RPE : Résonance Paramagnétique Electronique
rt : room temperature
RX : Rayons X
SAMs : *Self-Assembled Monolayers*
SBP : *Square Based Pyramid* - pyramide à base carrée
Ta : température ambiante
tac : Triazacyclohexane
tacn : 1,4,7-Triazacyclononane
TBA : Tétrá-*n*-butylammonium

TBP : *Trigonal bipyramidal* - Bipyramide trigonale
TBTU : O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N'-tétraméthyluronium tétrafluoroborate
tBu : *tert*-butyle
TCLM : Transfert de Charge Ligand-Métal
Td : Tétraédrique
TEA : Triéthylamine
TFA : Acide trifluoroacétique
THF : Tétrahydrofurane
TMA : Tétraméthylammonium
TMG : Tétraméthylguanidine
TMGly : triméthylglycine
TMGlyH : triméthylglycine protonnée
tmpa : Tris[6-méthyl-(2-pyridylméthyl)]amine
tren : Tris(2-aminoéthyl)amine
Ts : Tosyle
UV : Ultraviolet
VC : Voltammétrie cyclique
VET : Voltammétrie à électrode tournante
XPS : *X-ray Photoelectron Spectroscopy*
⊃ : Inclus

RMN ¹H : Résonance Magnétique Nucléaire du proton
RMN ¹³C : Résonance Magnétique Nucléaire de l'isotope 13 du carbone
δ : Déplacement chimique
ppm : partie par million
s : singulet, s_b : singulet large, d : doublet, t : triplet, t_b : triplet large, q : quadruplet, m : massif.
S : Solvant
w : Eau
G : Graisse

Table des matières

Remerciements	5
Résumé	9
Summary	11
Abréviations et symboles	13
Table des matières	17
Introduction générale	21
1. Les métalloenzymes	23
1.1. Métalloenzymes à zinc.....	24
1.2. Métalloenzymes à cuivre	25
2. La chimie bioinorganique et les modèles synthétiques d'enzymes.....	29
2.1. Structure des métalloenzymes	29
2.2. Stratégie biomimétique classique.....	30
2.3. Stratégie supramoléculaire : vers les complexes entonnoirs	35
2.4. Trois générations de complexes entonnoirs développées	39
2.4.1. Première génération de complexes entonnoirs basés sur des calix[6]arènes.....	41
2.4.2. Deuxième génération de complexes entonnoirs basés sur des calix[6]arènes	44
2.4.3. Troisième génération de complexes entonnoirs basés sur des calix[6]arènes.....	46
2.4.3.1. Principe général de la synthèse des ligands de troisième génération.....	47
2.4.3.2. Le cas du calix[6]tren : un récepteur polyvalent.....	50
3. Objectifs et stratégie.....	62
4. Bibliographie du chapitre.....	64
Chapitre 1 : Synthèse de nouveaux dérivés du calix[6]tren	69
1.1. Introduction d'un bras d'accroche sur le chapeau tren	71
1.1.1. Synthèse du calix[6]tren par réduction des calix[6]cryptamides.....	73
1.1.2. Synthèse du calix[6]tren monofonctionné	74
1.2. Introduction d'un espaceur entre le calix[6]arène et un chapeau polyazoté	76
1.2.1. Synthèse du calix[6]amido-tren	76
1.2.2. Synthèse du ligand amido-tren	81
1.2.3. Synthèse du calix[6]amido-tacn	82
1.3. Modification du petit col du calix[6]arène : introduction d'un donneur redox	86
1.3.1. Déméthylation : méthodologie	86
Supramolecular Assistance for the Selective Demethylation of Calixarene-Based Receptors	88
1.3.2. Calix[6]tren-trisPhOH	99

1.4. Conclusions et perspectives du chapitre	106
1.5. Bibliographie du chapitre.....	108
Chapitre 2 : Etude de nouveaux complexes d'ions métalliques (Zn et Cu) calix[6]aréniques bisétagés	109
2.1. Introduction : ligands polyazotés pour métaux de transition associés à un ou plusieurs groupements donneurs ou accepteurs de liaisons hydrogène	111
2.1.1. Ligand tacn	111
2.1.2. Ligand tren et dérivés.....	114
2.1.3. Ligand tmpa.....	116
2.2. Etude du calix[6]amido-tren et des complexes d'ions métalliques correspondant (Zn et Cu)	120
2.2.1. Calix[6]amido-tren, a new capped « two-story » calixarene-based ligand: synthesis and coordination properties vs. Zn ^{II} and Cu ^I	120
2.2.2. Synthèse et étude du complexe cuivreux du calix[6]amido-tren	138
2.2.3. Complexe cuivrique du ligand amido-tren.....	148
2.2.4. Etude de réactivité : oxydation d'amines	153
2.3. Synthèse et étude des complexes d'ions métalliques (Zn ^{II} , Cu ^I et Cu ^{II}) du calix[6]amido-tacn	164
2.3.1. Synthèse et étude du complexe zincique	164
2.3.2. Synthèse et étude du complexe cuivrique du calix[6]amido-tacn.....	168
2.3.3. Synthèse, caractérisation et étude du complexe cuivreux du calix[6]amido-tacn	184
2.4. Bilan des propriétés des calix[6]amido-tren et calix[6]amido-tacn bisétagés et conclusion ..	189
2.5. Bibliographie du chapitre	192
Chapitre 3 : Etude du calix[6]trentrisPhOH et des complexes métalliques correspondants	195
3.1. Introduction : reconnaissance d'anions, de paires d'ions et de zwitterions : précédents au LCO	197
3.1.1. Reconnaissance d'anions et de paires d'ions.....	197
3.1.2. Reconnaissance de zwitterions	201
3.2. Etudes du ligand.....	204
3.2.1. Reconnaissance d'anions et de paires d'ions organiques de contact par le calix[6]trentrisPhOH	204
3.2.2. Reconnaissance de zwitterions par le calix[6]trentrisPhOH	210
3.3. Synthèse et étude du complexe zincique	221
3.3.1. Synthèse et caractérisation.....	221
3.3.2. Etudes hôte-invité	224
3.4. Synthèse et étude du complexe cuivrique.....	232
3.4.1. Synthèse et caractérisation.....	232

3.4.2. Etude du comportement acido-basique du calix[6]trentisPhOH-Cu ^{II}	236
3.4.3. Etude du comportement redox du calix[6]trentisPhOH-Cu ^{II}	240
3.4.4. Complexation d'anions.....	248
3.5. Etudes de réactivité : génération du radical phénoxye	251
3.6. Conclusion du chapitre	257
3.7. Bibliographie du chapitre.....	258
Chapitre 4 : Immobilisation d'un complexe entonnoir dérivé du Cu-calix[6]tren et étude en milieu aqueux	261
4.1. Introduction	263
4.1.1. Méthodologies de fonctionnalisation de surfaces via la formation de monocouches .	263
4.1.2. Exemples de systèmes supramoléculaires immobilisés sur surface	267
4.2. Immobilisation et étude en milieu aqueux d'un calix[6]tren-Cu monofonctionnalisé.....	272
Immobilization of monolayers incorporating Cu cavity complexes onto Gold electrodes. Application to the selective electrochemical recognition of primary amines in water	272
4.3. Bibliographie du chapitre.....	292
Conclusion générale et perspectives	295
Experimental section.....	305
Supporting information.....	353

Introduction générale

1. Les métalloenzymes

Les enzymes sont des protéines capables de catalyser des réactions chimiques en milieu biologique. Ces catalyseurs naturels sont généralement sélectifs d'une molécule substrat ou d'un type de substrats. Chaque organisme vivant dispose d'un grand nombre d'enzymes dédiées à la catalyse de diverses réactions biochimiques. Elles sont non seulement sélectives mais également très efficaces en conditions douces. En effet, les réactions biochimiques catalysées montrent de hauts rendements et une vitesse de réaction grandement accélérée avec une haute chimio- et régiosélectivité à température ambiante, pression atmosphérique et dans des quantités substœchiométriques entre autre. Ces réactions ne peuvent être reproduites dans les mêmes conditions en laboratoire mais sont donc une source d'inspiration importante pour les chercheurs.

Les métalloenzymes sont une classe d'enzymes faisant intervenir un ou plusieurs cations métalliques lors de la réaction de catalyse. Ces ions métalliques sont complexés dans le site actif de l'enzyme, lieu où prend donc place la réaction. Environ 30% des enzymes font partie de cette classe enzymatique.¹ Le cation métallique présent joue un rôle fondamental dans le processus de biocatalyse et peut être de nature variée. Les ions métalliques sont souvent des métaux de transition et, parmi eux les plus rencontrés sont principalement le fer, le zinc et le cuivre.¹

Le zinc est un élément omniprésent dans le vivant. Il est utilisé par de nombreuses enzymes comme élément structurant ou dans le site actif, couvrant de ce fait diverses transformations métaboliques (hydrolases par exemple).² Le cuivre est également un élément essentiel au niveau biologique. De nombreuses cupro-protéines sont d'ailleurs impliquées dans des rôles divers tels que le transport du dioxygène, la transformation des produits du métabolisme d'O₂ ou la réduction du dioxygène en eau.³ Citons par exemple les hémocyanines (transport), la superoxyde dismutase (dismutation de l'ion superoxyde et prise en charge de dérivés réactifs de l'oxygène – *Reactive Oxygen Species, ROS*) ou la cytochrome *c* oxydase (réduction du dioxygène à 4 e⁻). Ce rôle essentiel du cuivre est lié à ses propriétés intrinsèques : il présente entre autre deux états d'oxydation (I et II), aisément accessibles, ainsi que des modes de coordination variés. Les enzymes mononucléaires à cuivre telles les mono-oxygénases et les oxydases font également partie des enzymes activant la molécule de dioxygène. La réduction du dioxygène est couplée à l'oxydation d'un substrat au sein de leur site actif. La particularité de ces enzymes se situe dans le fait que la chimie d'interaction avec le dioxygène est confiée à un seul centre métallique en comparaison des cupro-enzymes précédemment présentées contenant en leur sein plusieurs centres cuivre.

Dans la suite de cette introduction, nous allons nous concentrer sur le mécanisme et les éléments clés de différents exemples de métalloenzymes mononucléaires à zinc et à cuivre, avant de tenter de mieux en comprendre le fonctionnement par la synthèse et l'étude de molécules modèles.

1.1. Métalloenzymes à zinc

Le zinc (II), bon acide de Lewis, est capable d'activer une molécule d'eau en augmentant sa nucléophilie dans le site actif enzymatique. L'**anhydrase carbonique**, première enzyme à zinc à avoir été découverte, est un exemple de cette activation de la molécule d'eau.⁴ Cette enzyme est présente dans la chaîne respiratoire des mammifères notamment en intervenant dans la respiration cellulaire et le transport de CO₂. Elle joue également le rôle de régulateur de l'équilibre acido-basique intracellulaire en catalysant l'hydratation réversible du CO₂ en HCO₃⁻ (Figure I - 1).

L'anhydrase carbonique de type II, forme la plus étudiée de cette enzyme, est présente dans les globules rouges chez l'humain et est la plus active des anhydrases carboniques en conditions physiologiques ($k_{cat} = 10^6 \text{ s}^{-1}$).⁵ Son site actif présente trois résidus histidine, coordinant le cation Zn^{II}, ainsi qu'un quatrième résidu histidine plus éloigné du site actif (résidu His64, 7,7 à 10 Å, Figure I - 1A).⁶ Une molécule d'eau complète la sphère de coordination du métal. Cette dernière forme un réseau de liaisons hydrogène avec trois autres molécules d'eau, abaissant ainsi son pK_a. De ce fait, celle-ci sera déprotonnée par le résidu His64 afin de former un complexe hydroxo qui réagit avec CO₂ afin de former HCO₃⁻. Après transfert du proton du résidu His64 vers le solvant, celui-ci se repositionne vers le site actif et permet au cycle catalytique de retrouver son état initial (Figure I - 1B).

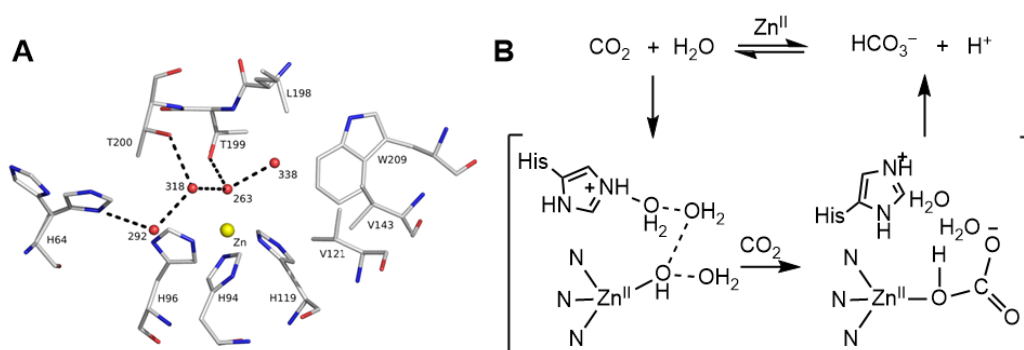


Figure I - 1 : (A) Structure du site actif de l'anhydrase carbonique II obtenue par diffraction aux rayons X, les points rouges représentent les molécules d'eau, (B) Mécanisme proposé pour l'hydratation du CO₂; figure reprise de la référence 6.

Le zinc (II), suite à son caractère acide de Lewis, permet également l'activation de l'amide d'un peptide par coordination. La **carboxypeptidase A** fait partie de la famille des peptidases à zinc, catalysant l'hydrolyse de la partie C-terminale de polypeptides. Le site actif de l'enzyme est constitué d'un atome de zinc coordonné par deux résidus histidine, un résidu glutamate et une molécule d'eau (Figure I - 2A).⁷ La géométrie de coordination du métal est donc tétraédrique. La présence de deux résidus arginine et d'un résidu tyrosine à proximité du site actif permet de stabiliser le substrat par liaisons hydrogène. C'est ce qui est classiquement admis comme un effet de seconde sphère de coordination (*vide infra*). Le mécanisme de la réaction est basé sur une catalyse basique générale par un résidu glutamate également à proximité du site actif. Le proton de l'acide glutamique est récupéré par l'amide afin de générer l'amine, bon nucléofuge, qui sera expulsée du site actif (Figure I - 2B).⁷

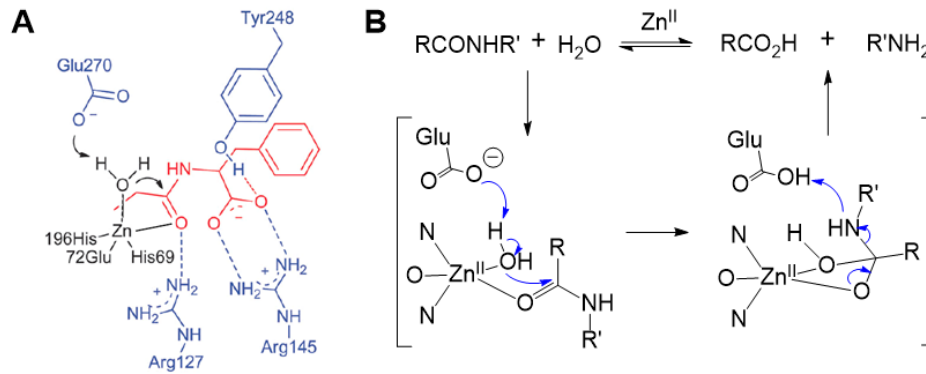


Figure I - 2 : (A) Structure du site actif de carboxypeptidase A, rouge : substrat, bleu : seconde sphère de coordination, (B) Mécanisme proposé d'hydrolyse de peptides.⁷

Le site actif des enzymes à zinc (II) est donc impliqué dans l'activation de la molécule d'eau. Cette activation réalisée par coordination permet d'augmenter sa nucléophilie et de conduire à des réaction d'hydratation ou d'hydrolyse par exemple.

1.2. Métalloenzymes à cuivre

Le cuivre présente également un caractère acide de Lewis. Cependant, celui-ci peut également être impliqué dans des processus redox grâce à ses différents états d'oxydation (Cu^I et Cu^{II}).

Deux enzymes de type mono-oxygénases à cuivre sont présentes chez les mammifères : il s'agit de la **Dopamine β -Monooxygénase (D β M)** et du domaine Peptidylglycine α -Hydroxylating Monooxygénase (PHM) de l'enzyme **Peptidylglycine α -Amidating Monooxygénase (PAM)**.^a

Ces enzymes catalysent l'hydroxylation sélective d'une liaison C-H (processus oxydatif à deux électrons) associée à une réduction à quatre électrons du dioxygène en consommant deux électrons apportés par l'ascorbate.⁸ La D β M catalyse l'hydroxylation de la dopamine en noradrénaline^b alors que le domaine PHM catalyse l'hydroxylation d'un résidu glycine terminal d'une chaîne peptidique (Figure I - 3). Ces deux enzymes présentent une homologie de séquence au niveau du domaine catalytique (28% environ). De plus, les ligands du cuivre et le réducteur utilisé (ascorbate) sont identiques.

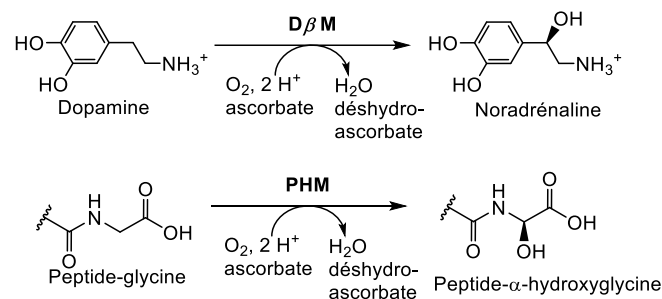


Figure I - 3 : Réactions catalysées par les enzymes D β M (en haut) et PHM (en bas).

^a Le domaine PAL (peptidyl- α -hydroxyglycine α -amidating lyase) de la PAM est une enzyme à zinc qui catalyse l'hydrolyse de l'intermédiaire hydroxylé.

^b La noradrénaline est une catécholamine qui joue le rôle de neurotransmetteur.

Ces deux enzymes contiennent deux atomes de cuivre (Cu_H et Cu_M) au sein de leur site actif, espacés de 11 Å.⁹ Elles sont cependant classées comme enzymes mononucléaires en raison de la distance importante entre les deux atomes de cuivre empêchant leur couplage magnétique et la formation d'intermédiaires dinucléaires.¹⁰ De plus, l'environnement de ces deux centres métalliques est différent : Cu_M est coordonné à deux résidus histidine et un résidu méthionine alors que Cu_H est coordonné à trois résidus histidine (Figure I - 4).^{c,11} Ces différences d'environnement entre autres vont entraîner une différence de fonction de chaque centre métallique : Cu_M réduit l'oxygène et oxyde le substrat alors que Cu_H est utilisé comme pourvoyeur d'électrons pour le site Cu_M .^d

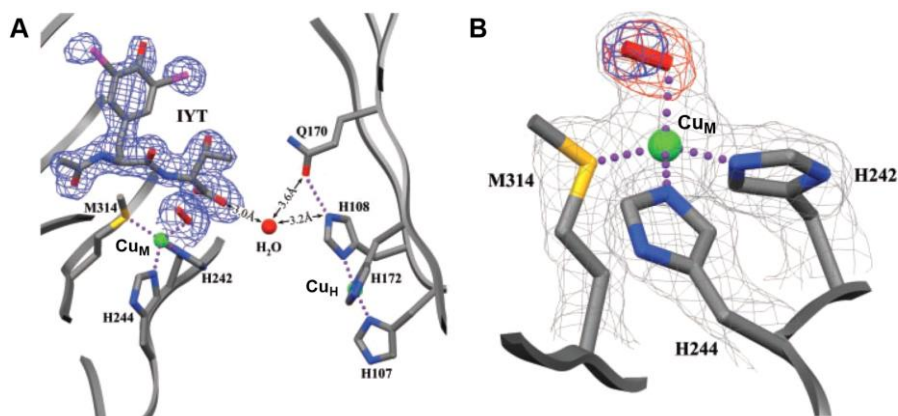


Figure I - 4 : (A) Structure du site actif de la PHM Cu_M -superoxo avec le substrat, (B) : Agrandissement du site Cu_M -superoxo ; figure reprise de la référence 11.

Le mécanisme enzymatique des monooxygénases $D\beta M$ et PHM est soumis à controverse.¹² En effet, le mécanisme d'activation de l'oxygène et le transfert d'électron entre les deux centres cuivre distants de plus de 10 Å a fait l'objet de nombreuses études. A l'heure actuelle, il n'existe pas suffisamment d'intermédiaires caractérisés qui permettent de trancher définitivement entre les différentes propositions. Un mécanisme, passant par une étape de « rebound » d'un intermédiaire hydroperoxo sur le substrat, a toutefois été proposé par notre groupe (Figure I - 5).¹³ La première étape du cycle catalytique consiste en la coordination réductrice du dioxygène au centre Cu_M^I afin de former le complexe *end-on* superoxo de géométrie tétraédrique (Figure I - 4). La formation de cet intermédiaire *end-on* a été confirmée grâce à l'obtention d'une structure par diffraction aux rayons X par Amzel et *al.*⁹ L'abstraction de proton du substrat par l'adduit $\text{Cu}_M^{II}\text{-O}_2^-$ entraîne la formation d'un intermédiaire hydroperoxo, pouvant réagir avec le radical du substrat *via* un mécanisme « rebound ». La formation de l'hydroperoxyde d'alkyle induit la réduction du centre Cu_M . Ce centre cuivreux est ensuite oxydé par transfert d'un électron depuis le centre Cu_H . Après réarrangement, un intermédiaire cuivre hydroxo, coordonné à l'alcoolate, est formé. La protonation de l'hydroxo et de l'alcoolate permet

^c Seule la structure de l'enzyme PHM a été résolue, mais de nombreuses preuves expérimentales suggèrent que les sites actifs, ainsi que les mécanismes catalytiques, sont analogues pour les enzymes $D\beta M$ et PHM.

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

de décoordonner ces substrats du centre cuivrique Cu_M . Enfin, les deux centres cuivriques seront réduits dans le milieu par deux équivalents d'ascorbate afin de régénérer le catalyseur initial.

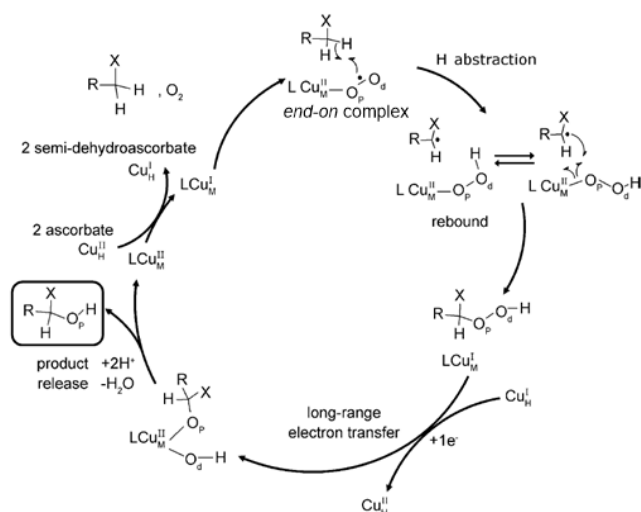


Figure I - 5 : Mécanisme cuivre-superoxo pour la $D\beta M$ et la PHM ; figure reprise de la référence 13.

Une autre enzyme à cuivre mononucléaire, la **galactose oxydase** (GaO), catalyse l'oxydation à deux électrons des alcools primaires en aldéhydes en réduisant simultanément le dioxygène en eau oxygénée.^{1,14} Cette enzyme extracellulaire, présente chez un champignon de la famille des *Fusarium*,¹⁵ diffère des enzymes $D\beta M$ et la PHM de par la présence d'un cofacteur de type tyrosine et existe sous trois formes redox différentes : oxydée, semi-réduite et réduite. Dans sa forme semi-réduite, la géométrie du centre cuivrique est de type pyramide à base carrée distordue (*Square-Based Pyramid – SBP*, Figure I - 6).^{14,16} La résolution de la structure de cette forme de l'enzyme par diffractions aux rayons X a permis d'établir que le centre cuivre est coordonné à deux résidus histidine, un résidu tyrosinate modifié (Tyr272), un ligand exogène (molécule d'eau ou ion acétate en fonction des conditions de cristallisation) dans le plan carré ainsi qu'à un résidu tyrosine (Tyr495) en position axiale.

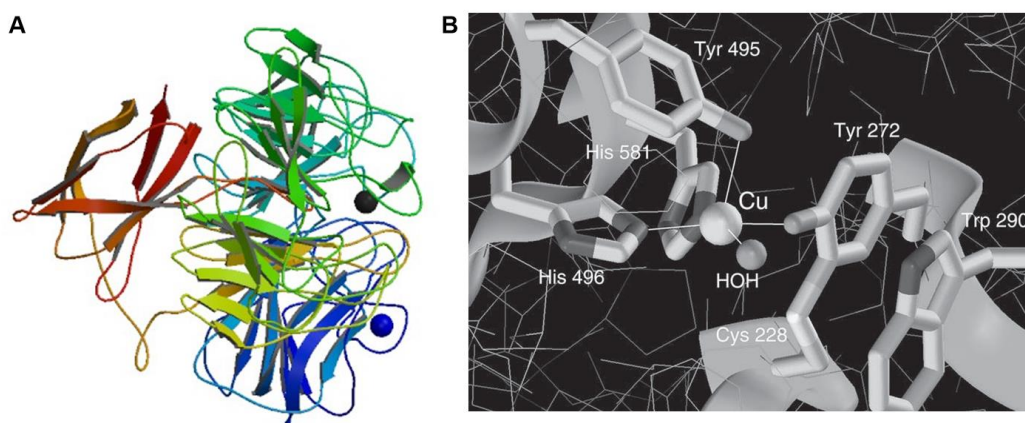


Figure I - 6 : (A) Structure cristalline de la GaO montrant trois domaines, numéro d'accès PDB : 1GOG, (B) Site actif de la GaO, figure reprise de la référence 14.

Le cycle catalytique généralement admis pour cette enzyme se base donc sur une oxydation à deux électrons en oscillant entre un état Cu^{I} -tyrosine et un état Cu^{II} -radical tyrosinyle (mécanisme « ping-pong », Figure I - 7).^{1,14,17} La première étape du cycle catalytique est l'oxydation du substrat (alcool) après la coordination de sa fonction hydroxyle au centre métallique. Ce groupement hydroxyle est déprotonné par le résidu Tyr495, ce qui a pour effet de rendre l'alcool plus facilement oxydable. Le transfert d'un atome d'hydrogène en α de la fonction hydroxyle de l'alcool au résidu Tyr272 (accepteur d'hydrogène) qui en découle, est couplé à l'oxydation du substrat en aldéhyde et conduit à la réduction du centre Cu^{II} en Cu^{I} et du radical tyrosinyle. L'étape suivante consiste en le relargage du substrat oxydé (forme réduite de l'enzyme) et à la coordination du dioxygène au centre cuivreux, qui est rapidement réduit par le Cu^{I} afin de former l'intermédiaire superoxo $\text{Cu}^{\text{II}}-\text{O}_2^-$. Cette espèce réactive est capable de soustraire un proton et un électron du résidu Tyr272 afin de reformer le radical tyrosinyle et permettre la déprotonation du résidu Tyr495 suivie de sa recoordination au centre cuivrique. Ceci conduit au relargage d' H_2O_2 et à la génération de la forme oxydée de l'enzyme. La liaison au centre métallique d'une nouvelle molécule de substrat permet de boucler le site catalytique.

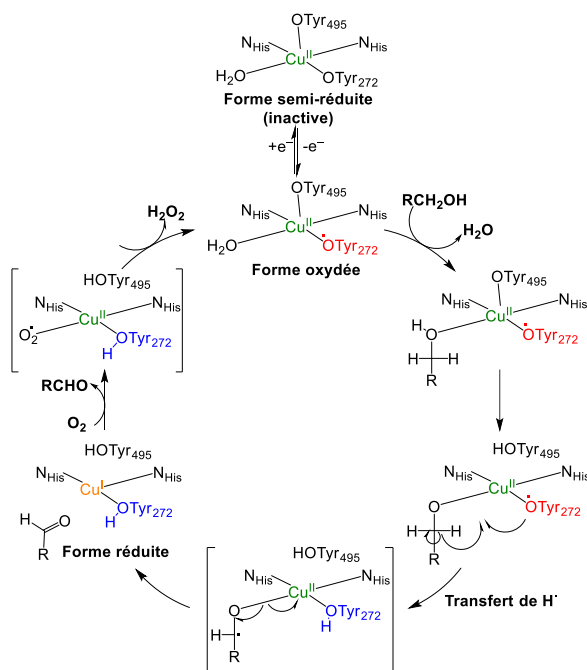


Figure I - 7 : Cycle catalytique de l'oxydation d'un alcool en aldéhyde par la GaO.^{14,17a,17b}

Afin de mieux comprendre et d'élucider les mécanismes impliqués dans les sites actifs enzymatiques, les chimistes ont développés de nombreux modèles enzymatiques. Dans le cadre de la chimie biomimétique et bioinorganique, nos laboratoires à l'Université Paris Descartes (Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques (LCBPT), Prof. O. Reinaud) et à l'Université libre de Bruxelles (Laboratoire de Chimie Organique (LCO), Prof. I. Jabin) s'intéressent particulièrement à la synthèse et à l'étude de modèles d'enzymes mononucléaires à zinc et à cuivre. En effet, cette branche de la chimie a, parmi ses objectifs principaux, celui de reproduire des propriétés structurales et fonctionnelles de métalloenzymes grâce à la construction de systèmes modèles.

2. La chimie bioinorganique et les modèles synthétiques d'enzymes

2.1. Structure des métalloenzymes

Afin d'élaborer des modèles pour ces enzymes mononucléaires à zinc et à cuivre, il est primordial de définir dans un premier temps quelques-uns de leurs éléments structuraux.

Comme montré au point précédent, dans le site actif des métalloenzymes, l'activité d'un centre métallique est modulée par la protéine elle-même. Elle contrôle et définit de nombreux facteurs environnementaux tels que la nucléarité du système ou la première, seconde et troisième sphère de coordination (Figure I - 8). La première sphère de coordination est composée des résidus coordonnant directement l'atome métallique dans le site actif de la protéine. Les groupes coordinants classiquement rencontrés sont des chaînes latérales d'acides aminés comportant des groupements imidazole (histidine), carboxylate (glutamate et aspartate, pour le zinc principalement), phénol ou phénate (tyrosine), thiolate (cystéine) ou thioéther (méthionine). La majorité des enzymes mononucléaires à zinc et à cuivre, dont les structures cristallographiques ont été élucidées, présente un à trois groupements histidine dans la première sphère de coordination du métal.¹⁸ Cette observation peut notamment être reliée au fait que ces métaux (à l'état d'oxydation +II) sont classés intermédiaires dans la théorie HSAB (*Hard and Soft Acids and Bases*) comme pour le groupement imidazole. Les modèles conçus utiliseront donc un ligand comportant un ou plusieurs groupements azotés, afin de mimer le site poly-histidine de ces enzymes.

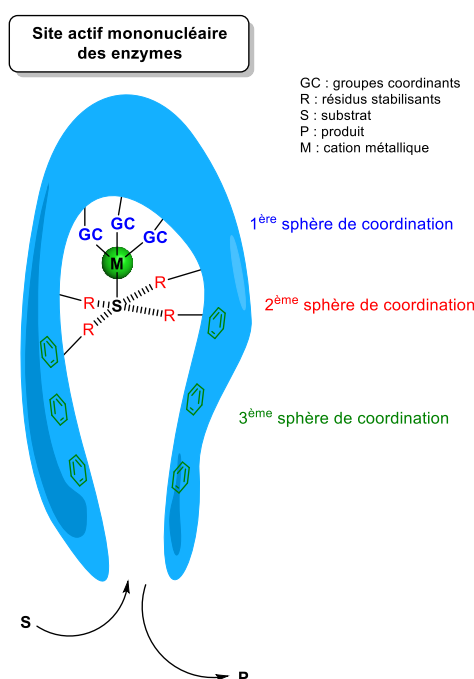


Figure I - 8 : Représentation simplifiée d'une poche de métalloenzyme mononucléaire.

La seconde sphère de coordination, étroitement liée à la troisième, consiste principalement en la présence de résidus acides aminés à proximité de l'ion métallique, capables d'orienter un substrat face au site actif. Les substrats chargés sont stabilisés par des résidus polaires de type glutamate,

aspartate, lysine ou arginine. Les substrats protiques sont stabilisés par des résidus donneurs ou accepteurs de liaisons hydrogène de type histidine, sérine, aspartate, lysine etc. Les adduits avec des substrats organiques apolaires sont, quant à eux, stabilisés par des chaînes latérales hydrophobes de type valine, leucine, phénylalanine, tryptophane etc. Les interactions évoquées ci-dessus ont été mises en évidence grâce à la détermination de structures d'enzymes co-cristallisées avec un substrat par diffraction aux rayons X. La sélection du substrat (taille, forme et fonctions chimiques) est donc effectuée par l'arrangement spatial de ces résidus dans le site actif. Ce n'est cependant pas le seul facteur gouvernant la sélectivité d'une enzyme.

En effet, le couloir d'accès du site actif est classiquement considéré comme la troisième sphère de coordination du métal. Ce couloir permet de protéger le site actif de l'environnement extérieur, et tout particulièrement dans le cas de métalloenzymes catalysant des réactions d'oxydo-réduction. Il permet également l'approche du substrat à proximité du métal depuis la surface de la protéine. Cette approche est gouvernée par la présence de résidus hydrophobes permettant l'approche de substrat et l'expulsion du produit après catalyse, en jouant sur la meilleure affinité du couloir hydrophobe pour le substrat que pour le produit final.

2.2. Stratégie biomimétique classique

Classiquement, la stratégie suivie pour la construction d'un modèle de métalloenzyme consiste à utiliser un ligand tridentate ou tétradente simple. Ces modèles permettent de mimer uniquement le centre métallique et ses résidus coordinants. Afin de faciliter les manipulations et les analyses, les modèles sont généralement de poids moléculaire faible en comparaison de celui des enzymes. Dans le cas des sites poly-histidine des enzymes à zinc ou à cuivre, les ligands choisis sont souvent des macrocycles ou des ligands tripodaux présentant des atomes d'azote comme donneurs. Nous pouvons citer par exemple le 1,4,7-triazacyclononane (tacn) **1**, les tris(pyridinylalkyl)amines, les tris(pyrazolyl)borates ou le tris(2-aminoéthyl)amine (tren) **2**, qui nous intéresse plus particulièrement dans le cadre de nos travaux de thèse (Figure I - 9). L'effet chélate important et la présence de sites de coordination vacants sur le centre métallique (permettant la réaction avec des molécules exogènes) font de ces ligands des candidats de choix pour la réalisation d'études biomimétiques de métalloenzymes.

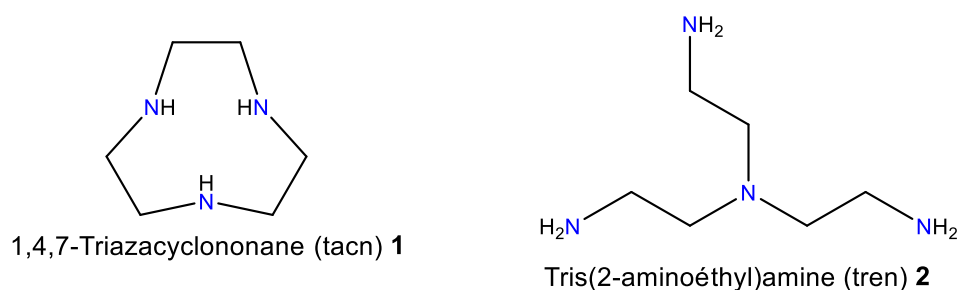


Figure I - 9 : Structure des ligands 1,4,7-triazacyclononane (tacn) **1** et tris(2-aminoéthyl)amine (tren) **2**.

Ces ligands simples ne sont cependant pas idéaux afin de mimer les métalloenzymes mononucléaires. En effet, dans le cas de ligands peu encombrés, un complexe hexa-coordiné, résultant

de l'association d'un métal avec deux ligands, est formé (Figure I - 10a). Ce type de dimères a notamment été décrit grâce à l'obtention de structures par diffraction aux rayons X avec des ligands de type tacn (Figure I - 10b)¹⁹ ou tris(pyrazolyl)borate (Figure I - 10c), les substituants pyridine plans ne protégeant pas suffisamment le métal.²⁰

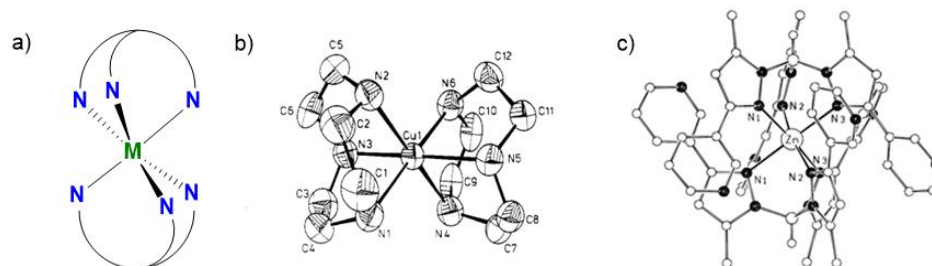


Figure I - 10 : a) Représentation d'un complexe dimérique hexa-coordiné avec des ligands tridentes stériquement non-encombrés ; Exemples de structures obtenues par diffractions aux rayons X pour des complexes dimériques hexa-coordiné avec des ligands (b) tacn, (c) tris(pyrazolyl)borate, les atomes d'hydrogène et les contre-ions ont été omis par soucis de clarté ; figures reprises des références 19a,20a.

Le ligand tren **2** et son complexe cuivrique présentent une autre forme dimérique caractérisée grâce à l'obtention de structures par diffraction aux rayons X. Elle est constituée de deux ligands et de deux cations métalliques, liés par un ou plusieurs ligands exogènes (Figure I - 11A). Les groupements pontants peuvent par exemple être de type cyanate,²¹ thiocyanate,^{21c} hydroxo,²² ou chlorure^{21c} (Figure I - 1B). L'utilisation d'un ligand exogène pontant porteur de deux sites de coordination lors de la synthèse permet la formation de dimères de manière exclusive. C'est par exemple le cas avec des ponts de la famille des diamines (*p*-phénylènediamine, durènediamine, benzidine, *o*-toluidine, 4,4'-méthylènedianiline)²³, imidazoles,^{24,7} 5-pyrimidyl-tétrazole,²⁵ pyridine²⁶ et 4,4'-bipyridine (Figure I - 11C).²⁷

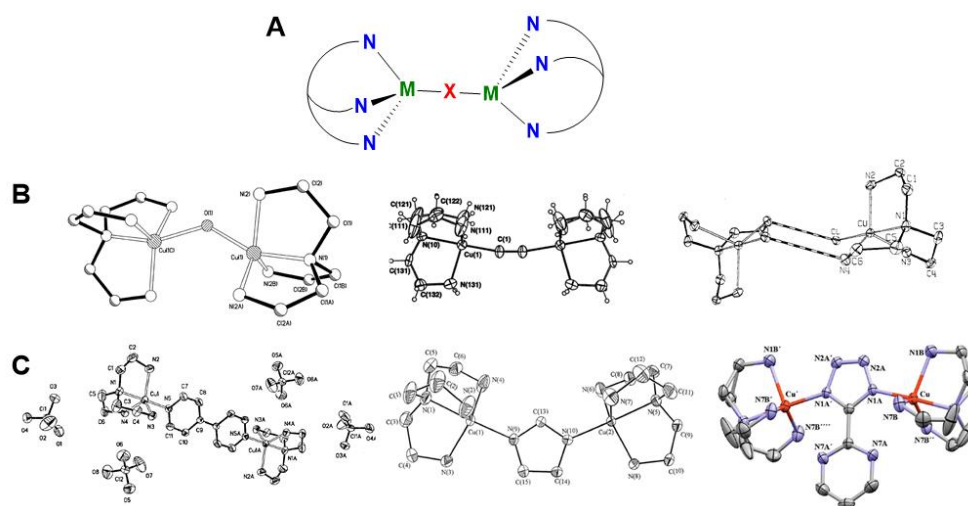


Figure I - 11 : (A) Représentation d'un complexe dimérique présentant deux cations métalliques liés à deux ligands tren **2** et un atome pontant ; Exemples de structures obtenues par diffraction aux rayons X pour les dimères pontés (B) par un ligand exogènes, (C) par un ligand exogène pontant ; les atomes d'hydrogène et les contre-ions ont été omis par soucis de clarté, figures reprises des références 21c,21d,24b,25,27-28.

Des assemblages hétéro-dimétalliques composés d'une sous-unité tren coordonnée au zinc et d'une seconde coordonnée au cuivre par exemple, ont menés à la formation de complexes binucléaires. Ceux-ci ont été utilisés comme modèles cuivre-zinc de superoxyde dismutase notamment. Le ligand pontant utilisé dans ce cas est principalement l'imidazole (Figure I - 12A).²⁹ De plus, des dimères polymétalliques composés de deux sous-unités tren complexées au cuivre (II) et à un atome de fer³⁰ ou de cobalt³¹ *via* des ponts cyanure ont également été synthétisés et caractérisés (Figure I - 12B).

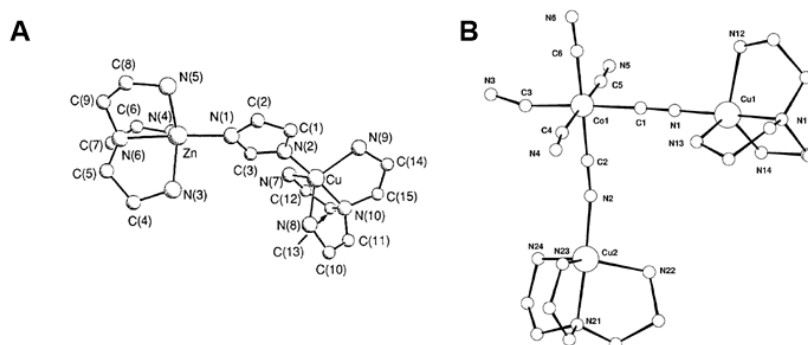


Figure I - 12 : Structure obtenue par diffraction aux rayons X (A) pour l'assemblage $[(tren)Cu(Idz)Zn(tren)](ClO_4)_4 \cdot MeOH$, (B) pour l'assemblage $[Co^{III}(CN)_4(CNCu^{II}tren)_2]^+$, les atomes d'hydrogène et les contre-ions ont été omis par soucis de clarté, figures reprises des références 29a,31.

Quelques rares cas de synthèse d'un complexe monomérique de zinc ou de cuivre au départ du ligand tren **2** ont cependant été décrits. La synthèse de complexes monomériques de zinc de type $[2.ZnX_2]$ (X = Cl, Br, I) a pu être réalisée au départ d'une solution de ligand tren et du sel de zinc approprié dans l'éthanol.³² La recristallisation du complexe mène cependant à des dimères pontés dans le cas des complexes comportant des chlorures et des bromures. La structure obtenue par diffraction aux rayons X indique que ces complexes adoptent une géométrie trigonale pyramidale de symétrie C_{3v} . La synthèse de complexes de type $[2.Zn(X)](X)$ (avec X = NCS, Cl, BPh₄), présentant la coordination d'un seul anion au centre métallique, a également été réalisée (Figure I - 13).³³ Ces complexes penta-coordinés montrent une géométrie trigonale bipyramidale (*trigonal bipyramidal*, TBP) légèrement distordue.

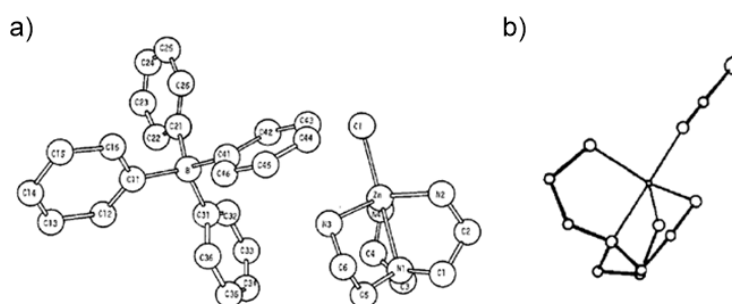


Figure I - 13 : Représentation des structures obtenues par diffraction aux rayons X d'un complexe monomérique de type (a) $[2.Zn(Cl)](BPh_4)$, (b) $[2.Zn(NCS)](SCN)$, les atomes d'hydrogène et les contre-ions ont été omis par soucis de clarté, figures reprises des références 30b,33b,33c.

Dans le cadre de la synthèse de complexes de cuivre (II) monomériques du ligand tren **2**, la synthèse du complexe $[2.Cu(MeCN)](CF_3SO_3)_2$ a été réalisée au départ d'une solution du ligand dans

l'acétonitrile et par précipitation du complexe à l'éther.^{30b} Par diffraction aux rayons X, le complexe est penta-coordiné (4 atomes d'azote du chapeau et une molécule d'acétonitrile) et sa géométrie est de type trigonale bipyramidale (Figure I - 14a). L'isolement du complexe $[2.Cu(NH_3)](ClO_4)_2$ a également été réalisé.³⁴ La structure obtenue par diffraction aux rayons X de ce complexe présente une géométrie bipyramide trigonale (TBP) très régulière ainsi qu'une symétrie C_3 . Comme dans le cas des complexes monomériques de zinc, la synthèse et l'isolement d'un complexe cuivrique de type $[2.Cu(NCS)](SCN)$ a été réalisé.³⁵ Ce composé présente également une géométrie bipyramide trigonale et un réseau de liaisons hydrogène reliant les contre-ions isothiocyanate et les complexes adjacents. L'utilisation de ligands plus encombrants permet la synthèse et l'isolement des complexes cuivriques monomériques correspondants. Les ligands utilisés sont de type pyridine,³⁶ adénine neutre,³⁷ *N*-acétylhistamine et 2-méthylimidazole (Figure I - 14, b-d).³⁸ Ces complexes penta-coordinés présentent à nouveau une géométrie TBP légèrement distordue. La coordination d'adénine au centre métallique résulte du faible encombrement stérique apporté par le ligand tren autour du centre métallique. Ce complexe est intéressant dans le cadre de la coordination sélective, et donc de la reconnaissance, de certaines nucléobases de l'ADN.

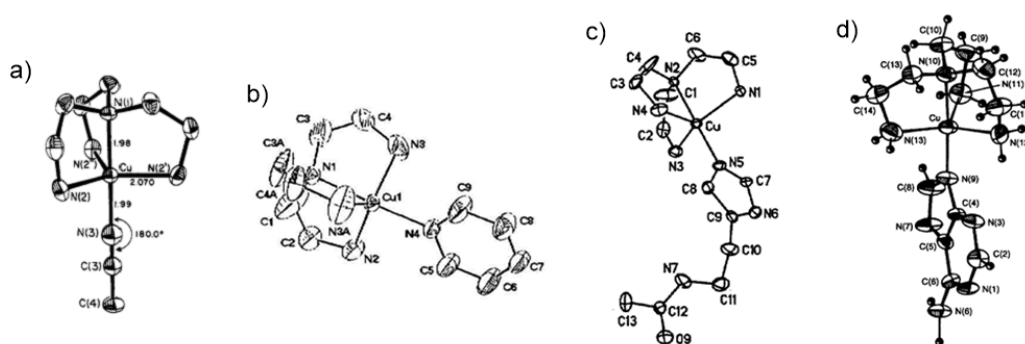


Figure I - 14 : Structures obtenues par diffraction aux rayons X (a) du complexe $[2.Cu(MeCN)](CF_3SO_3)_2$ (b-d) d'autres complexes cuivriques monomériques du ligand tren **2**, figures reprises des références 36-38.

Les complexes mononucléaires du ligand tren **2** précédemment présentés dimérisent cependant facilement lors d'un changement de milieu ou en présence de dioxygène. Ils ne sont donc pas idéaux dans le cadre d'études biomimétiques de modèles d'enzymes mononucléaires. Afin de minimiser la formation de complexes dimériques, la stratégie classique consiste en l'ajout de groupements stériquement encombrants afin d'empêcher la réaction avec un second complexe. Cette stratégie a conduit à la synthèse d'un ligand tren hexaméthylé, le $(Me)_6tren$ **3**, pour lequel certains complexes de cuivre (II) monomériques pentacoordinés ont pu être isolés et étudiés. Un ligand exogène est souvent nécessaire à la formation de ces composés (Figure I - 15). Celui-ci peut être de différents types comme, par exemple, des anions (Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , OH^-),³⁹ des (thio)-cyanates,⁴⁰ des amines,^{39d} des thiosulfonates,⁴¹ des carboxylates⁴² ou des sulfates.⁴³ Ce type de complexes pentacoordinés au cuivre adoptera majoritairement une géométrie de type bipyramide trigonale autour du centre métallique.

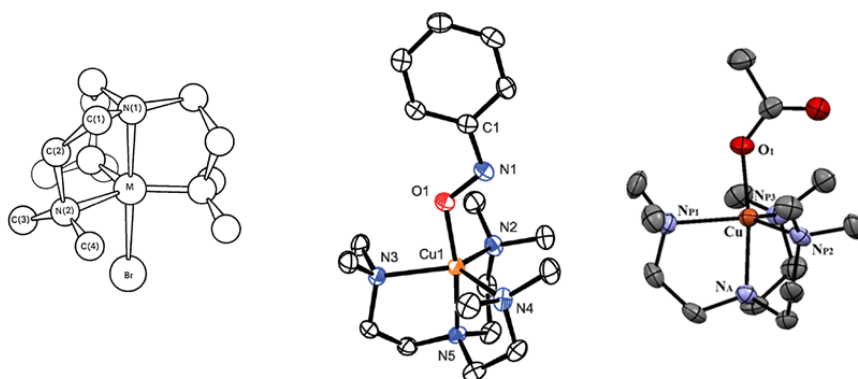


Figure I - 15 : Exemples de structures obtenues par diffraction aux rayons X de complexes mononucléaires au départ du $(Me)_6tren$ **3**, les atomes d'hydrogène et les contre-ions sont omis pour plus de clarté, figures reprises des références 39e,40a,42b.

La synthèse de complexes cuivreux avec le ligand **2** en milieu aqueux mène typiquement à des réactions de dismutation du métal (en Cu^{II} et Cu^0).⁴⁴ Ces dismutations sont de plus favorisées lors de la concentration du milieu réactionnel. Il est cependant possible de générer ce type de complexe *in situ* lors de la synthèse en présence d'un solvant coordinant (acétone ou propionitrile). Ce comportement est dû notamment à la grande accessibilité du centre métallique conduisant à la formation de dimères et à leur dismutation. *A contrario*, la synthèse du complexe cuivreux du $(Me)_6tren$ **3** est rendue possible grâce à la présence des groupements méthyle plus encombrants. Lors de l'ajout de dioxygène sur le complexe afin de mimer les réactions redox des métalloenzymes mononucléaires activant l'oxygène, un complexe binucléaire ponté de type Cu-peroxo $[(3)_2Cu_2(O_2)]$, stable à température ambiante à l'état solide, a été formé et caractérisé par diffraction aux rayons X (Figure I - 16b).⁴⁵ Dans ce cas, le ligand est suffisamment encombré pour empêcher la réaction avec un second ligand mais pas assez pour empêcher la dimérisation du complexe. Il n'y a donc pas de contrôle de la nucléarité du système, conduisant à la formation de dimères pontés constitués de deux ligands et de deux cations métalliques, liés par un ou plusieurs ligands exogènes (Figure I - 16a). Ce phénomène a également été observé avec d'autres ligands comme ceux de type tris(pyrazolyl)borate substitués par six groupements *iso*-propyle ou de type tacn substitués par de groupements *iso*-propyle et/ou benzyle (Figure I - 16b).⁴⁶

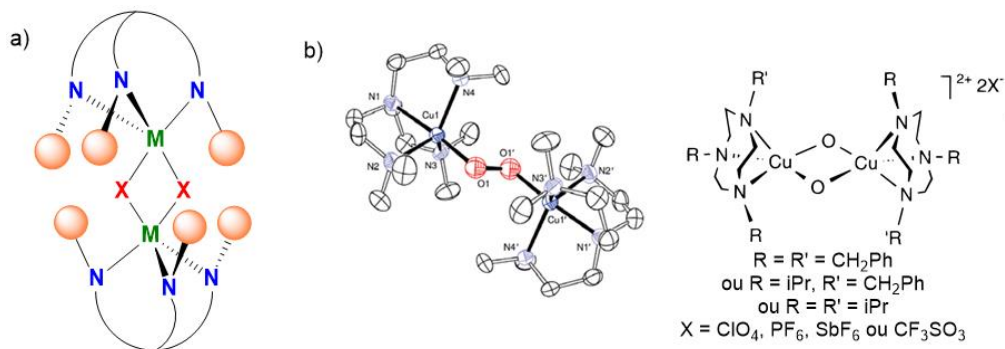


Figure I - 16 : a) Représentation d'un complexe dimérique présentant deux cations métalliques liés à deux ligands et deux atomes pontants ; b) Structure du composé $[(3)_2Cu_2(O_2)]^{2+}$ obtenue par diffraction aux rayons X, les atomes d'hydrogène et les contre-ions sont omis pour plus de clarté, figure reprise des références 45 et 46b.

Le complexe $[(\mathbf{3})_2\text{Cu}_2(\text{O}_2)]$ a ensuite été utilisé pour l'oxydation du toluène en benzaldéhyde (avec un rendement de $\pm 20\%$) et en alcool benzylique (rendement $< 1\%$). Ce résultat montre tout l'intérêt de l'utilisation de ce type de complexes dans le champ de réactions biomimétiques catalytiques. De tels systèmes peuvent donc être de très bons modèles d'enzymes binucléaires, mais ils sont cependant inadaptés pour mimer des métalloenzymes mononucléaires.

L'insertion de groupements encore plus encombrants afin de bloquer la dimérisation permet de caractériser certaines espèces mononucléaires en diminuant cependant leur réactivité (Figure I - 17a). Ainsi, Kitajima *et al.* ont remplacé les trois groupements *iso*-propyle du ligand tris(pyrazolyl)borate par des groupements *tert*-butyle. Ceci a permis l'isolement du complexe cuivrique-superoxo *side-on* mononucléaire ainsi que sa caractérisation par diffraction aux rayons X (Figure I - 17b).⁴⁷

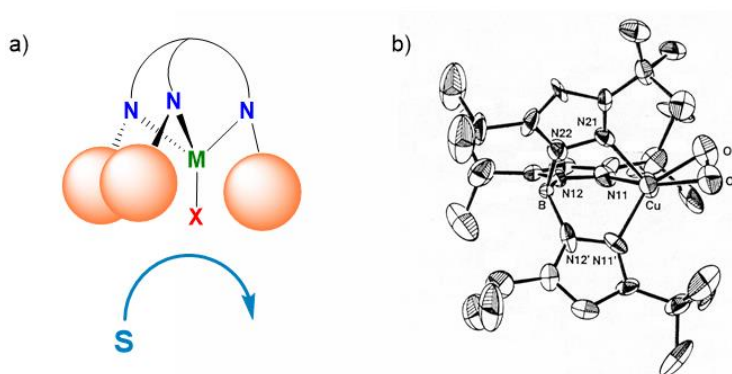


Figure I - 17 : a) Représentation d'un complexe monomérique présentant des groupements stériquement très encombrants ; b) structure du complexe cuivrique-superoxo mononucléaire obtenue par diffraction aux rayons X, les atomes d'hydrogène est les contre-ions sont omis pour plus de clarté, figure reprise de la référence 47.

Cette stratégie s'avère donc inefficace pour réaliser un modèle fonctionnel d'une enzyme. En effet, l'encombrement stérique important empêche l'interaction avec une molécule exogène (Figure I - 17a). La réactivité sera dès lors dirigée vers le ligand. A titre d'exemple, Moro-oka *et al.* ont observé ce phénomène avec un complexe mononucléaire cobalt(II)alkylperoxo formé à partir d'un ligand tris(pyrazolyl)borate *iso*-propylé.⁴⁸ Le ligand oxydé conduit à un complexe dimérique.

Afin de contrôler les différents aspects (nucléarité et sphères de coordination), la stratégie élaborée par les chimistes consiste au développement de systèmes plus élaborés associant un site de coordination du métal (première sphère de coordination) et d'une cavité hydrophobe définie par un macrocycle (deuxième sphère de coordination).⁴⁹ Cette stratégie permet également de mimer le site actif enzymatique et son couloir d'accès dont le rôle est de sélectionner et d'amener les molécules exogènes vers le centre métallique.

2.3. Stratégie supramoléculaire : vers les complexes entonnoirs

Une stratégie possible pour l'élaboration d'un système supramoléculaire, combinant un site de coordination biomimétique et une cavité, consiste en l'utilisation de macrocycles. Les premiers systèmes de ce type, basés sur des cyclodextrines attachées à un ligand polydenté, ont été développés

par Breslow et *al.* dans les années 1990 (Figure I - 18).⁵⁰ Dans ces systèmes, le site métallique n'est cependant pas sous contrôle de la cavité. En effet, la coordination du métal par un seul lien dans la majorité des cas ne permet pas un contrôle directionnel du site réactif du métal.

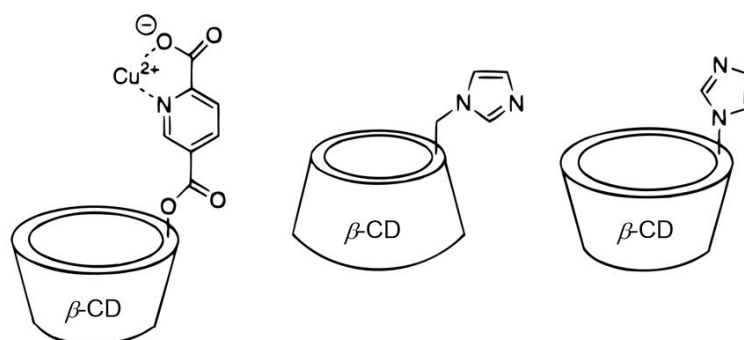


Figure I - 18 : Exemples de cyclodextrines attachées à un seul ligand polydenté, figure reprise de la référence 50.

Les équipes du Prof. Olivia Reinaud (Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologique et Toxicologique (LCBPT), Université Paris Descartes) et du Prof. Ivan Jabin (Laboratoire de Chimie Organique (LCO), Université libre de Bruxelles) se sont donc intéressées au développement d'une autre stratégie : le greffage covalent de plusieurs groupements donneurs sur une plateforme calixarénique. Celle-ci permet d'obtenir un environnement bien défini autour du centre métallique avec un site de coordination labile dans la cavité.

Les calix[n]arènes sont des macrocycles ou oligomères cycliques constitués de *n* unités phénoliques (4 à 20) parasubstituées reliées par un pont méthylénique. Ils tirent leur nom du mot calice signifiant "vase" en référence à leur structure tridimensionnelle en forme de coupe (Figure I - 19).⁵¹

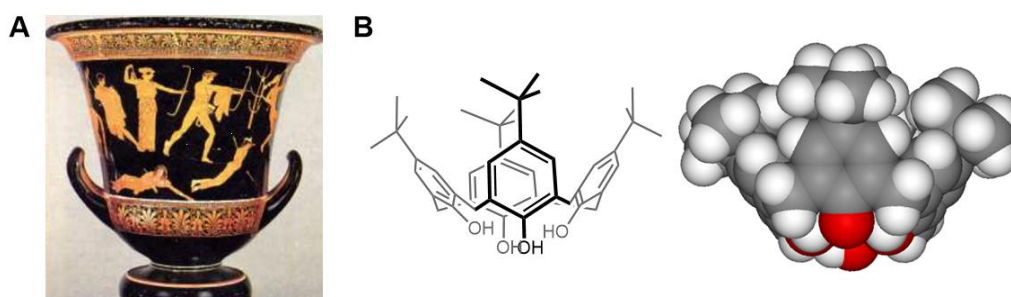


Figure I - 19 : Comparaison d'un vase grec (A) avec un *p*-tBu-calix[4]arène (B).

Bien que la réaction entre le résorcinol et le formaldéhyde ait été réalisée dès le début du 20^{ème} siècle (invention de la bakélite par Léo Baekeland en 1902),⁵² ce n'est que dans les années 1970, grâce aux travaux de Gutsche et *al.*, que la structure des calix[n]arènes (*n* = 4, 6, 8) fut élucidée. La synthèse des *p*-tBu-calix[n]arènes à partir du *p*-tBu-phénol et du formaldéhyde fut, quant à elle, mise au point dans les années 1980 (Figure I - 20). Les *p*-tBu-calix[n]arènes furent dès lors accessibles avec de bons rendements (49 à 88% en fonction du nombre d'unités phénoliques *n*) à grande échelle.⁵³ Les conditions opératoires (température et base utilisée) permettent de contrôler le nombre de noyaux *p*-

*t*Bu-phénols qui s'associent afin de générer des macrocycles de différentes tailles. La présence du groupement *t*Bu en position *para* est nécessaire afin d'obtenir ces macrocycles avec de bons rendements. Quelques rares exemples de synthèse de *p*-arylcaxarènes ont cependant été décrits dans la littérature avec de moins bons rendements.⁵⁴

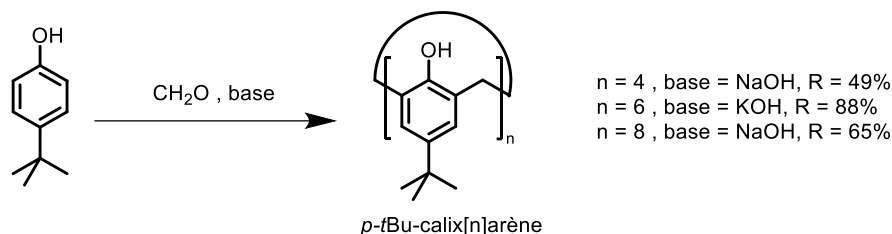


Figure I - 20 : Synthèse des *p*-*t*Bu-calix[*n*]arènes.

Depuis les années 1990, de nombreux travaux de recherches ont portés sur les calix[4] et [6]arènes. Ces travaux traitent essentiellement de modifications structurales de calix[*n*]arènes et de la conception de récepteurs moléculaires basés sur ceux-ci.⁵⁵ De plus, un calix[4]éther couronne a été utilisé au niveau industriel pour l'extraction du césium radioactif des solutions de produits de fission des centrales nucléaires, issues du procédé Purex.⁵⁶ Ceci a encore permis de renforcer l'attrait des chercheurs vis-à-vis de ce type de macrocycles.

Les calix[*n*]arènes ont la particularité d'avoir une grande flexibilité conformationnelle due à la libre rotation des unités phénoliques autour des ponts méthyléniques (basculement des groupes hydroxyle ou *t*Bu vers l'intérieur du macrocycle, Figure I - 21) et peuvent donc adopter plusieurs conformations.

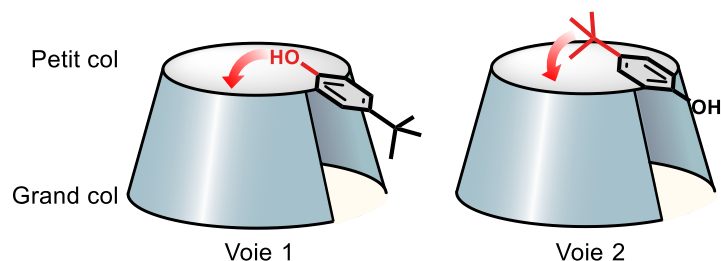


Figure I - 21 : Les deux modes d'inversion des unités phénoliques pour les *p*-*t*Bu-calix[*n*]arènes.

La conformation la plus courante pour les calix[4] et [6]arènes est la conformation cône où tous les groupements hydroxyle pointent dans la même direction (Figure I - 23). Deux régions peuvent alors être distinguées : le « petit col » situé au niveau des groupements hydroxyles et le « grand col » situé au niveau des groupements *t*Bu en *para* des noyaux aromatiques (Figure I - 21).

Le passage d'une conformation cône à l'autre, c'est-à-dire lorsque toutes les unités phénoliques se sont inversées, s'appelle l'inversion cône-cône. Lors de cette inversion, le proton axial du pont méthylénique échange sa position avec le proton équatorial et *vice versa* (Figure I - 22). Par spectroscopie RMN ¹H, les deux protons ne sont pas différenciés si cette inversion est rapide à l'échelle de temps spectrale. Il apparait dès lors un seul signal sous forme de singulet. En revanche, lorsque

cette inversion est lente à l'échelle de temps spectrale, les deux protons sont différenciés et apparaissent sous la forme de deux doublets ($J \approx 15$ Hz). Le proton le plus blindé correspond à celui en position équatoriale car il est placé dans le cône d'anisotropie des noyaux aromatiques.

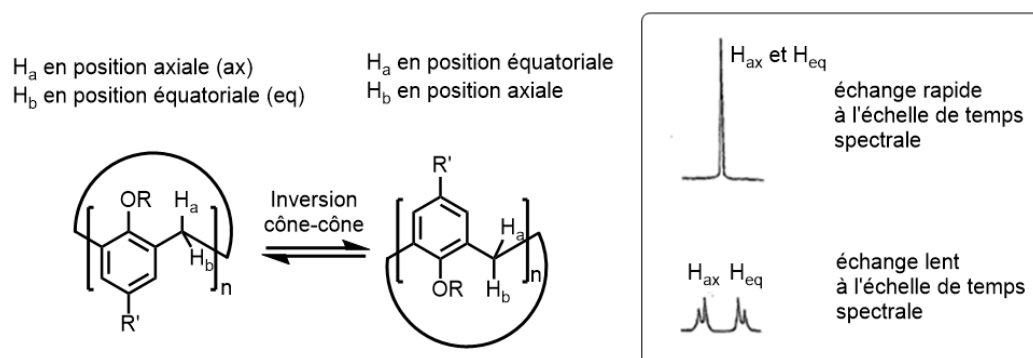


Figure I - 22 : Inversion cône-cône pour les calix[n]arènes.

En solution, les calix[4]arènes peuvent adopter quatre conformations remarquables (Figure I - 23A). L'inversion des unités phénoliques, afin de donner naissance à des conformations alternées, n'est possible que par le passage du groupement hydroxyle dans la cavité définie par les groupements aromatiques (voie 1, Figure I - 21). L'interconversion entre les différentes conformations peut de ce fait être aisément bloquée suite à l'alkylation des fonctions hydroxyles par des substituants suffisamment encombrants (taille supérieure à un groupement éthyle). Les calix[6]arènes présentent quant à eux une mobilité conformationnelle plus importante puisque l'inversion des unités phénoliques peut se faire soit *via* le passage des groupements hydroxyle dans la cavité (voie 1) soit *via* le passage des groupements *t*Bu (voie 2, Figure I - 21). De plus, l'inversion des unités phénoliques reste possible quelle que soit la taille du substituant ajouté sur le groupement hydroxyle du fait de la possibilité de basculement des groupements *t*Bu.⁵⁷ Huit conformations remarquables sont possibles dans le cas des calix[6]arènes (Figure I - 23B).

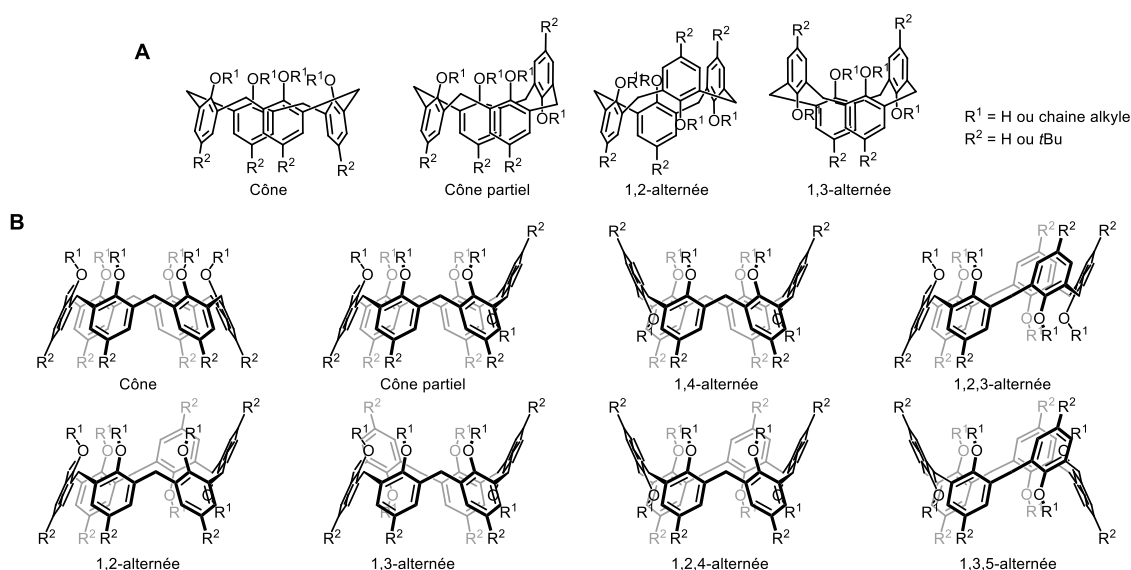


Figure I - 23 : (A) Les quatre conformations remarquables des calix[4]arènes, (B) les huit conformations remarquables des calix[6]arènes.

Dans le cas des calix[4]arènes, la taille réduite de la cavité ($d_{\text{intérieur}} \approx 5 \text{ \AA}$, macrocycle à 16 unités formé par le petit col)^{55a} limite les propriétés réceptrices de ces composés. Seule la complexation d'ions métalliques ou de très petites molécules organiques est possible. Les calix[4]arènes sont donc principalement utilisés comme plate-forme moléculaire pour la préorganisation d'un site de reconnaissance à l'extérieur de la cavité.⁵⁸ Les calix[6]arènes présentent, quant à eux, une cavité plus grande ($V_{\text{intérieur}} \approx 290 \text{ \AA}^3$, macrocycle à 24 unités formé par le petit col, Figure I - 24),^{55a} idéale pour le développement d'une vaste chimie hôte-invité. Cependant, en raison des problèmes de mobilité conformationnelle et de la difficulté à les fonctionnaliser sélectivement, ils ont été beaucoup moins étudiés que les calix[4]arènes.

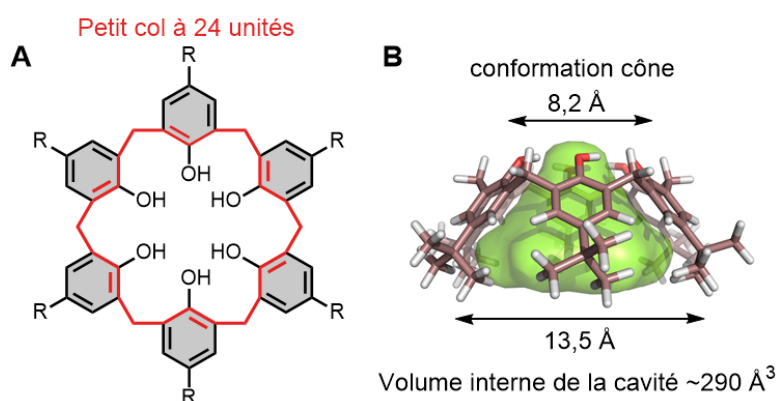


Figure I - 24 : (A) Macrocycle formé par le petit col d'un calix[6]arène, (B) Dimensions et volume d'un calix[6]arène en conformation cône ; les distances ont été mesurées sur des structures minimisées en énergie, le volume a été calculé par le logiciel PLATON après obstruction des trous au petit et grand col (rayon de la sonde = 1,2 Å; pas de mesure = 0,2 Å; rayon atomique: C = 1,70 Å; H = 1,20 Å; O = 1,52 Å).⁵⁹

Outre une taille idéale pour la réalisation d'une chimie hôte-invité, les calix[6]arènes présentent une cavité polyaromatique. La formation de complexes d'inclusion avec des invités électriquement pauvres est donc favorisée par des interactions de type cation- π ou CH- π par exemple.

Afin de contrôler les effets des différentes sphères de coordination du métal suite aux problèmes rencontrés par les modèles biomimétiques classiques (*vide supra*), nos deux laboratoires ont développé plusieurs générations de complexes de métaux de transition basés sur des calix[6]arènes. Ceux-ci permettent de rigidifier les macrocycles en conformation cône et d'étudier les propriétés hôte-invité des différents systèmes obtenus. Ces générations seront présentées dans la suite de cette introduction.

2.4. Trois générations de complexes entonnoirs développés

Afin qu'un lien de coordination puisse être utilisé comme force motrice pour l'inclusion d'un invité dans un récepteur, plusieurs prérequis sont nécessaires :

- Le récepteur doit présenter une première sphère de coordination composée de bons donneurs pour la coordination du métal (typiquement un environnement composé de trois (N_3) ou quatre atomes (N_4) d'azote) ;

- Un site labile doit être maintenu pour la coordination d'un invité au centre métallique ;
- Ce site labile doit être stériquement protégé par la structure du macrocycle et orienté vers l'intérieur de la cavité afin de favoriser les interactions hôte-invité et de défavoriser la coordination en position *exo*.

D'un point de vue structural, ces prérequis conduisent au greffage covalent de trois groupements donneurs azotés aux unités phénoliques du calix[6]arène en position alternée par un espaceur. Ceci permet au métal coordonné au site N_3 d'être dans un environnement tétraédrique suite à la coordination en position *endo* d'un invité. La cavité calixarénique est dès lors fermée au petit col par le métal et l'échange de l'invité par le grand col est favorisé. Les complexes correspondants sont appelés « complexes entonnoirs ». En se basant sur ce design, trois générations de ligands calix[6]aréniques ont été développées (Figure I - 25) :

- La première génération présente trois groupements donneurs azotés, liés de manière covalente et indépendante à une unité phénolique. La coordination d'une molécule neutre comme invité se fait de manière sélective en *endo* du récepteur. Cependant, la formation de complexes polynucléaires peut être observée lors de la coordination d'anions en position *exo*. Ceci conduit donc à la formation de complexes pontés par les anions, inhibant les propriétés de reconnaissance des récepteurs.
- La seconde génération de ligands présente un donneur supplémentaire qui complète le système en position *exo*. Cependant, le faible effet chélate du système permet toujours la formation de complexes polynucléaires en présence d'anions.
- La troisième génération de ligands, les calix[6]azacryptands, permet un meilleur contrôle des propriétés hôte-invité. En effet, le greffage covalent d'un chapeau poly-azoté sur le petit col du calix[6]arène limite fortement l'*exo*-coordination d'un invité.

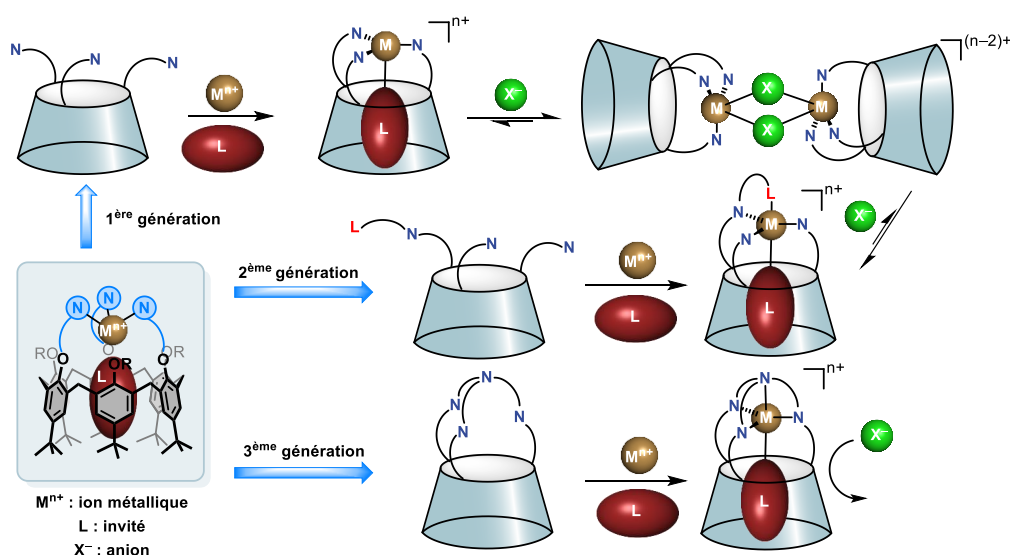


Figure I - 25 : Design et propriétés de complexation des trois générations de complexes entonnoirs.

2.4.1. Première génération de complexes entonnoirs basés sur des calix[6]arènes

Les ligands tridentés de première génération sont synthétisés par alkylation directe des groupements hydroxyle en positions alternées du 1,3,5-triméthoxy-*p*-*t*Bu-calix[6]arène. Les bras fonctionnalisés utilisés sont de type alkylamines ou amines aromatiques (Figure I - 26). La famille de ligands biomimétiques ainsi formée (composés **4** à **8**) comporte trois atomes d'azote donneurs et présente différentes propriétés électroniques et stériques particulières.⁶⁰

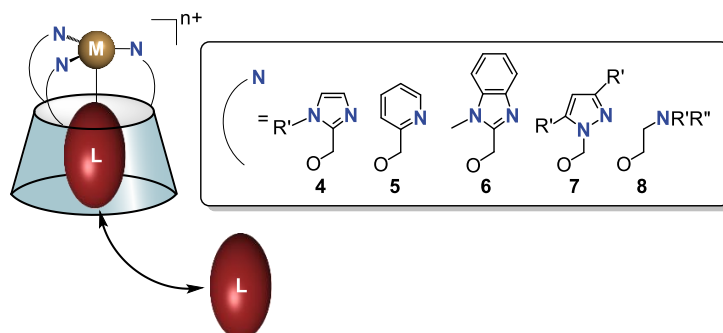


Figure I - 26 : Première génération de complexes entonnoirs basés sur des calix[6]arènes.

La caractérisation du complexe zincique du ligand calix[6]trisimidazole **4** par diffraction aux rayons X a mis en évidence une géométrie tétragonale du centre métallique (Figure I - 27, a). En effet, l'atome de zinc est coordonné par les trois bras imidazole et présente un quatrième site de coordination, orienté vers l'intérieur de la cavité, occupé par une molécule d'eau lorsque le complexe est isolé en absence de solvant coordinant. La stabilité du complexe zinc-*aqua* est due à la seconde sphère de coordination. En effet, la molécule d'eau coordonnée au zinc est stabilisée par une seconde molécule d'eau située au cœur de la cavité. Ces deux molécules d'eau sont ensuite stabilisées par liaisons hydrogène avec les atomes d'oxygène du petit col calix[6]arénique ou par interactions OH- π (Figure I - 27, b). Le complexe $[4.Zn\supset(H_2O)_2]^{2+}$ montre de remarquables similitudes avec le site actif de l'anhydrase carbonique.

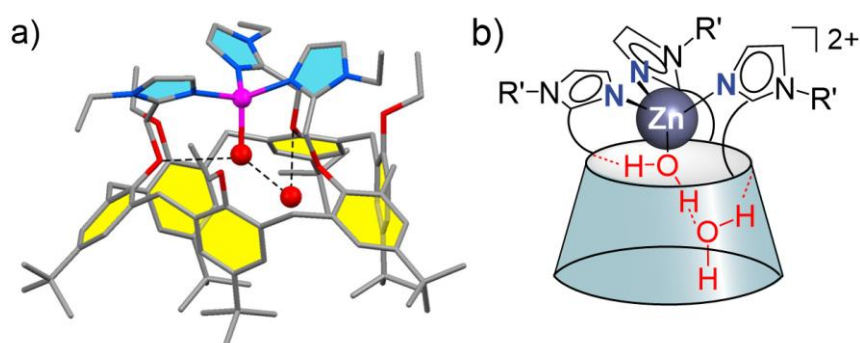


Figure I - 27 : a) Représentation de la structure RX du complexe $[4.Zn\supset(H_2O)_2]^{2+}$, les molécules de solvant et les contre-ions ont été omises pour plus de clarté, b) Schématisation du complexe $[4.Zn\supset(H_2O)_2]^{2+}$; figure reprise de la référence 61.

La cristallisation du complexe en présence de petites molécules organiques coordinantes (MeCN, MeCHO, EtOH, HCONH₂, DMSO ou HeptNH₂) a montré l'*endo*-complexation du ligand invité. Celui-ci est coordonné au centre métallique en plus des trois groupements imidazole du ligand

calixarénique afin de former des complexes du type $[4.Zn\supset L]^{2+}$. La stabilisation de l'invité dans la cavité repose sur l'établissement de liaisons hydrogène entre ses protons et les groupements OMe du calix[6]arène ainsi que par interactions CH- π entre l'invité et la cavité. Cette *endo*-coordination a également été mise en évidence par spectroscopie RMN 1H . En effet, suite à la présence des unités aromatiques du calix[6]arène et de leurs cônes d'anisotropie, les signaux de l'invité encapsulé apparaissent à des champs plus forts par rapport aux signaux de l'invité libre. L'amplitude de cet effet dépend bien entendu de la position relative de l'invité par rapport aux unités aromatiques, et donc par rapport aux cônes d'anisotropie générés par celles-ci. De plus, un échange lent par rapport à l'échelle de temps spectrale de la RMN est généralement observé ce qui simplifie l'analyse des spectres des *endo*-complexes formés.

Dans $CDCl_3$, un échange aisé de ligand invité a été observé (Figure I - 28), avec peu de changements de la conformation cône aplatie de symétrie C_{3v} du récepteur. Ceci est conforme aux données obtenues par diffraction aux rayons X. La sélectivité de la complexation de molécules organiques est liée, d'une part, à l'affinité pour le zinc de l'atome donneur de l'invité et, d'autre part, à la complémentarité entre le récepteur et l'invité. Les amines primaires sont coordonnées au centre métallique de manière stœchiométrique et quantitative. Les amides et alcools sont également d'excellents invités, meilleurs que les nitriles. La coordination d'aldéhydes et d'acides carboxyliques est plus faible. L'addition de cétones ou d'éthers n'a pas permis d'observer d'espèce coordonnée. L'encombrement stérique au niveau de l'atome donneur de l'invité ainsi qu'en α de celui-ci est un facteur majeur de sélectivité. Par exemple, la coordination d'amines secondaires n'a pas été observée malgré la forte affinité du complexe pour les amines primaires. Les affinités relatives pour différents invités ont été calculées par rapport à l'éthanol dans $CDCl_3$ et sont indiquées à la Figure I - 28.

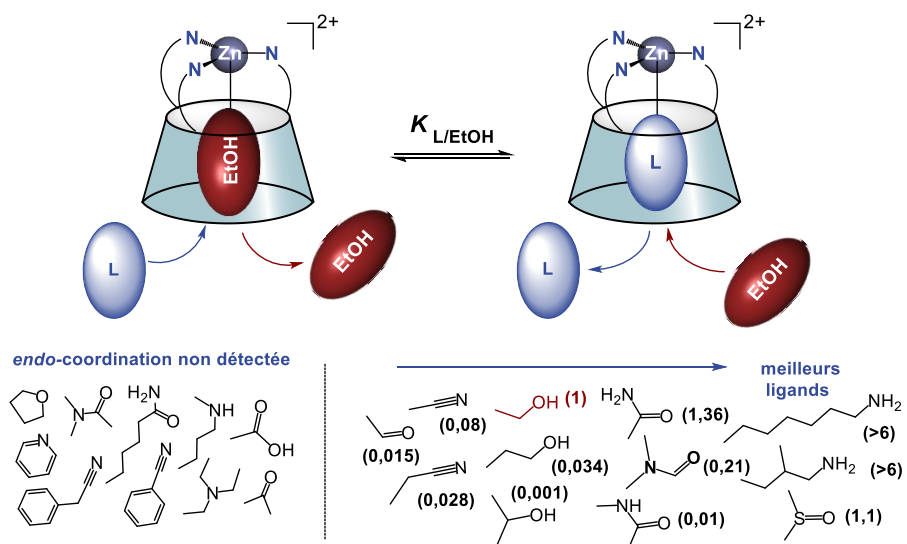


Figure I - 28 : Schématisation de l'échange de ligands au sein du complexe zincique $[4.Zn]^{2+}$, les affinités relatives $K_{L/EtOH}$ sont données entre parenthèses ; figure reprise de la référence 62.

Ces complexes entonnoirs de première génération sont chiraux en raison de l'enroulement hélicoïdal des trois bras donneurs autour du centre métallique (Figure I - 29). Les deux énantiomères

sont en équilibre en solution à température ambiante.^{60a} L'hélicité est efficacement transmise à la cavité qui est distordue et, par conséquent, induit un environnement chiral qui est ressenti par l'invité inclus.

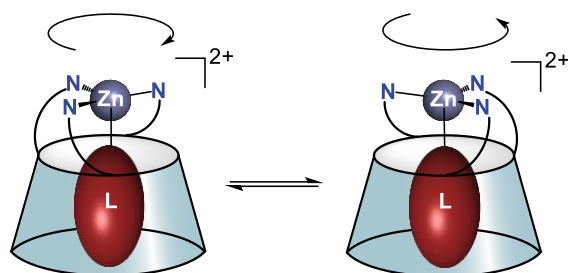


Figure I - 29 : Equilibre entre les deux énantiomères hélicoïdaux des complexes entonnoirs.

L'aptitude de ces ligands de première génération à complexer le cuivre a également été évaluée. Puisque le fonctionnement des métalloenzymes mononucléaires à cuivre est basé sur des processus redox $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}$, les complexes calixaréniques cuivreux⁶³ et cuivriques⁶⁴ ont été étudiés. Classiquement, les complexes de Cu^{I} adoptent préférentiellement une géométrie tétraédrique (Td). Le complexe cuivreux tétraédrique du ligand calix[6]trispyridine **5** a montré la coordination des trois bras pyridine et la coordination d'un nitrile dans la cavité dans un solvant coordonnant (CH_3CN , Figure I - 30a). Ce complexe s'est révélé comme le plus stable des complexes cuivreux de première génération.^{63d} Dans la majorité des cycles enzymatiques impliquant des enzymes mononucléaires à cuivre, la première étape du cycle est la coordination d' O_2 par le Cu^{I} . Cet adduit $\text{Cu}^{\text{I}}-\text{O}_2$ est cependant très instable et l'utilisation de monoxyde de carbone (CO), un analogue d' O_2 sans ses propriétés redox, afin de caractériser le site enzymatique est dès lors nécessaire. En solvants non-coordinants ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_2\text{Cl}_2$), les complexes cuivreux de ligands de première génération présentent une grande affinité vis-à-vis de CO et forment des complexes tétraédriques très stables avec le CO coordonné dans la cavité calixarénique. Cette coordination de CO est notamment détectée par spectroscopie infrarouge en observant la bande de vibration C-O ($\nu_{\text{CO}} = 2094 \text{ cm}^{-1}$ pour le complexe $[\mathbf{5}.\text{Cu}(\text{CO})]^+$).^{63b} Pour tous les ligands de première génération, les complexes cuivreux sont résistants à l'oxydation à l'air et cela en dépit de leur site labile.

Les complexes de Cu^{II} sont pentacoordinés dans une géométrie pyramide à base carrée déformée (SBP, Figure I - 30b).^{64a,64b} En absence de solvant coordonnant, deux molécules d'eau additionnelles sont liées au cuivre : une en position *endo* et l'autre en position *exo*. Elles sont stabilisées par un réseau de liaisons hydrogène. La molécule d'eau en *endo* peut être aisément remplacée par un invité. Par exemple, le complexe cuivrique du calix[6]trsimidazole **4** forme des complexes d'inclusion de géométrie SBP stables en présence d'invités de type nitriles (Figure I - 30b), alcools ou amides.^{64a,64b} Pour les deux états redox, la cavité hydrophobe du calix[6]arène contrôle l'échange d'un ligand invité.

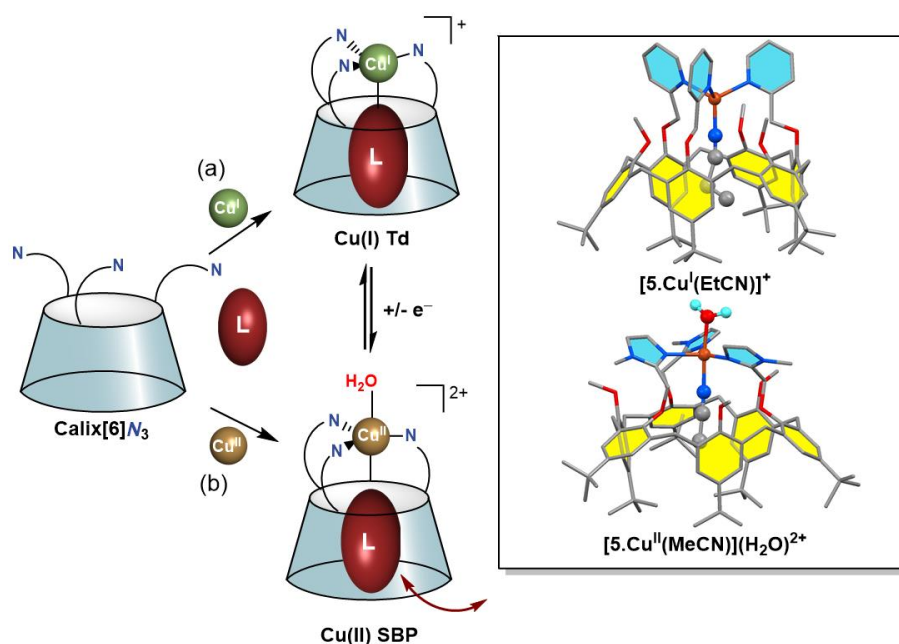


Figure I - 30 : Schéma général pour la complexation de Cu^{I} et Cu^{II} par la première génération de ligands calix[6]aréniques, structures obtenues par diffraction RX représentatives, les molécules de solvant et les contre-ions ont été omis pour plus de clarté ; figure reprise de la référence 65.

La complexation d'une molécule en position *exo* du complexe cuivrique, bien que défavorisée, est possible. Par exemple, l'ajout d'une base forte comme l'hydroxyde de tétra-*n*-butylammonium (TBAOH) conduit à la formation du complexe mononucléaire Cu-hydroxo, où l'anion HO^- est coordonné en position *exo*.⁶⁶ Ce complexe est en équilibre avec une forme dimérique où les deux centres cuivriques sont pontés par les deux groupements hydroxo (Figure I - 31). Le contrôle de la nucléarité du système est donc imparfait de par la présence de ce site de coordination en *exo*. Une seconde génération de ligands a donc été développée.

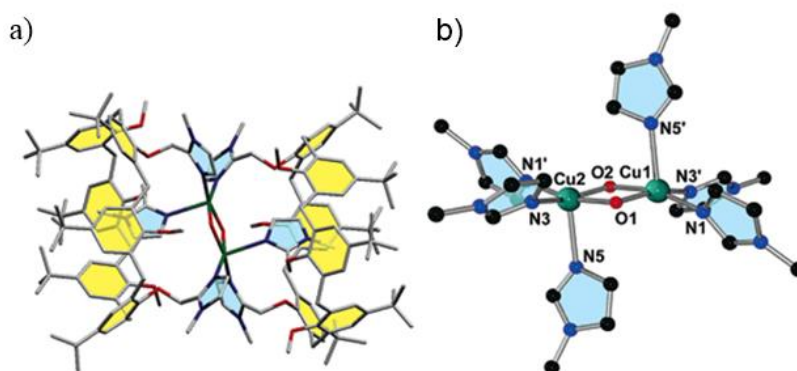


Figure I - 31 : (a) Structure obtenue par diffraction aux rayons X du complexe $[\text{Cu}(4)(\text{OH})]_2(\text{ClO}_4)_2$, (b) agrandissement du centre dinucléaire, les atomes d'hydrogène, les molécules de solvant et les contre-ions ont été omis pour plus de clarté ; figure reprise de la référence 66.

2.4.2. Deuxième génération de complexes entonnoirs basés sur des calix[6]arènes

Afin de mieux contrôler la nucléarité du système, et d'introduire un donneur différent dans la sphère de coordination du métal, la présence d'un site de coordination en *exo* a été exploitée. Ce site

était en effet accessible par une molécule d'eau dans le cas des complexes dicationiques des ligands de première génération. L'addition d'un quatrième donneur, relié de manière covalente à un des trois bras donneurs azotés des ligands de première génération, a donné naissance à la seconde génération de ligands calix[6]aréniques (Figure I - 32A).⁶⁷ En ce qui concerne la complexation de cuivre (II), ce quatrième donneur remplace la molécule d'eau en *exo*, laissant un seul site de coordination pour un ligand exogène au sein de la cavité calix[6]arénique. Il peut également jouer le rôle de bras hémilabile contrôlant la coordination d'un invité en *endo*.⁶⁸ Si ce donneur est redox actif, comme un groupement phénate, il peut participer à l'oxydation d'un substrat et constituer un bon modèle fonctionnel de la galactose oxydase (GaO).⁶⁹

La structure obtenue par diffraction aux rayons X du complexe cuivrique du ligand calix[6]trisimidazole-monophénol **9** montre la coordination du cuivre (II) dans une géométrie pyramide à base carrée distordue (Figure I - 32A). Les caractéristiques structurales principales sont assez similaires à celles observées pour le complexe cuivrique du calix[6]trisimidazole **4** de première génération, à l'exception de la coordination du phénate en position *exo* à la place d'une molécule d'eau. L'oxydation électrochimique ou chimique (par ajouts de nitrate de cérium et d'ammonium – CAN) à basse température (228 K) avec MeCN comme ligand inclus conduit à un radical phénoxy (ArO^\bullet) lié au centre cuivrique. Ce radical est révélé par la présence d'un signal réversible ($E^\circ_{1/2} = 0,32 \text{ V}$ vs Fc^+/Fc) lors de la réalisation d'un balayage cathodique en électrochimie (Figure I - 32B). Les caractéristiques spectroscopiques de ce radical (spectroscopies RPE et UV-Visible) sont très proches de celles de la GaO sous sa forme oxydée (Figure I - 32B). En effet, dans les deux cas, une transition intense $\pi \rightarrow \pi^*$ est observée à 405 nm ainsi qu'une diminution du signal RPE du complexe cuivrique dû à un couplage antiferromagnétique $\text{ArO}^\bullet\text{-Cu}^{\text{II}}$.

De manière remarquable, ce complexe radical phénoxy- Cu^{II} oxyde stœchiométriquement l'alcool benzylique en benzaldéhyde (Figure I - 32A). Ce comportement contraste avec son analogue Zn^{II} qui est stable pendant plusieurs heures à température ambiante. En effet, si le substrat réside à l'intérieur de la cavité, seul le complexe $[\text{ArO}^\bullet\text{-9.Cu}^{\text{II}}]^{2+}$ pourra intervenir dans le processus redox à deux électrons et non le complexe $[\text{ArO}^\bullet\text{-9.Zn}^{\text{II}}]^{2+}$. Malheureusement, la réoxydation par le dioxygène régénère le complexe Cu^{II} -phénate et non le complexe Cu^{II} -radical phénoxy nécessaire à l'obtention d'un cycle catalytique comme dans le cas de la GaO. Le contrôle de la réactivité est perdu à l'état Cu^{I} . Cette perte de contrôle est attribuable à la grande flexibilité du calix[6]arène.

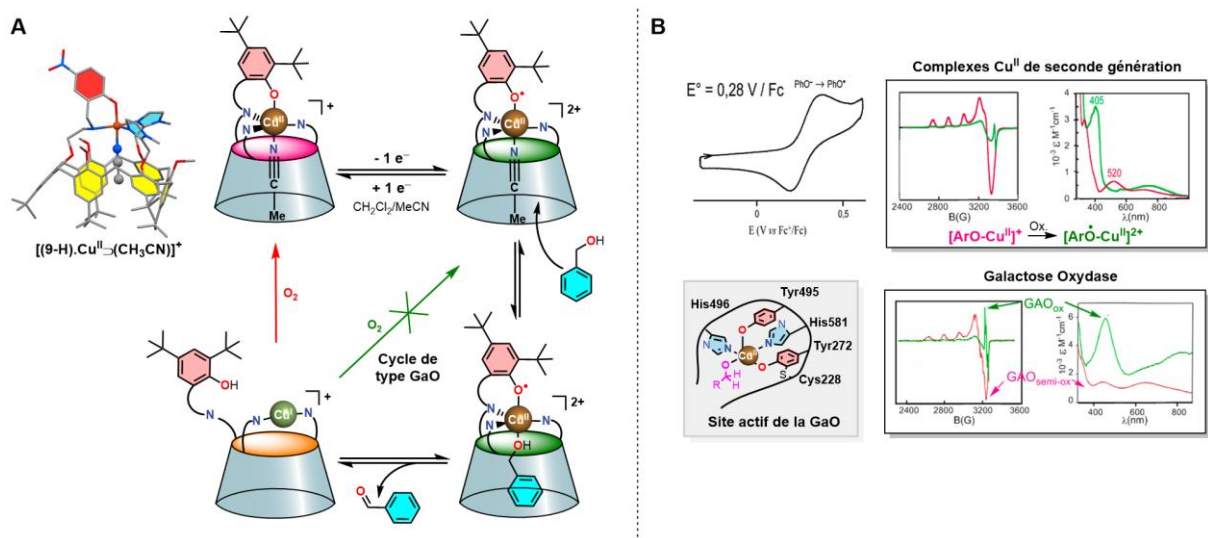


Figure 1 - 32 : (A) Gauche : Représentation de la structure obtenue par diffraction aux rayons X pour le complexe $[9\text{-H.Cu}]^+(\text{ClO}_4)$, les hydrogènes, molécules de solvant et contre-ion sont omis pour plus de clarté, Droite : Mécanisme proposé pour l'oxydation de BnOH par un complexe de seconde génération $\text{ArO}^\bullet\text{-Cu}^{\text{II}}$; (B) haut : Voltammétrie cyclique à basse température (228K) et spectres RPE et UV-Visible du complexe $[9\text{-H.Cu}]^+(\text{ClO}_4)$ et du complexe radicalaire correspondant, bas : Représentation du site actif de la GaO et spectres RPE et UV-Visible de la GaO sous sa forme oxydée et semi-oxydée ; figure reprise de la référence 65.

Cette seconde génération de ligands et de complexes entonnoirs permet d'associer un ion métallique, un radical organique et une cavité hydrophobe. Ces propriétés spécifiques reproduisent, en comparaison de la première génération de complexes entonnoirs, non seulement l'effet protecteur de la cavité envers le substrat mais aussi l'activité redox des enzymes avec un site actif présentant un métal en interaction avec un radical. Afin de notamment améliorer le contrôle de la réactivité en diminuant la flexibilité du récepteur calixarénique, une troisième génération plus élaborée de ligands a été développée.

2.4.3. Troisième génération de complexes entonnoirs basés sur des calix[6]arènes

Malgré leurs propriétés remarquables, les deux premières générations de ligands calix[6]aréniques présentent quelques limitations. La flexibilité du calixarène associée au faible effet chélate (les paires d'atomes donneurs sont séparées par 17 atomes) affaiblit leur interaction avec des ions métalliques. De plus, en présence d'anions potentiellement pontants, les complexes métalliques peuvent subir un réarrangement structural et évoluer en complexes polynucléaires.^{66,70} Bien que ces complexes de cuivre puissent être des modèles intéressants d'enzymes polynucléaires à cuivre, un tel comportement représente un obstacle pour l'étude de la réactivité intrinsèque d'un site mononucléaire.

Nos laboratoires ont donc développé une troisième génération de ligands calix[6]aréniques comportant trois bras coordinants liés de manière covalente entre eux (Figure 1 - 33). Ce degré de sophistication supplémentaire permet d'obtenir un meilleur modèle des sites actifs mononucléaires des métalloenzymes. En effet, les ligands chapeautés synthétisés présentent un effet chélate important, empêchent toute formation d'espèces dimériques (meilleur contrôle de la nucléarité du

système) et renforcent la liaison d'un substrat exclusivement dans la cavité (*endo*-complexation) sous le contrôle des groupements *t*Bu.

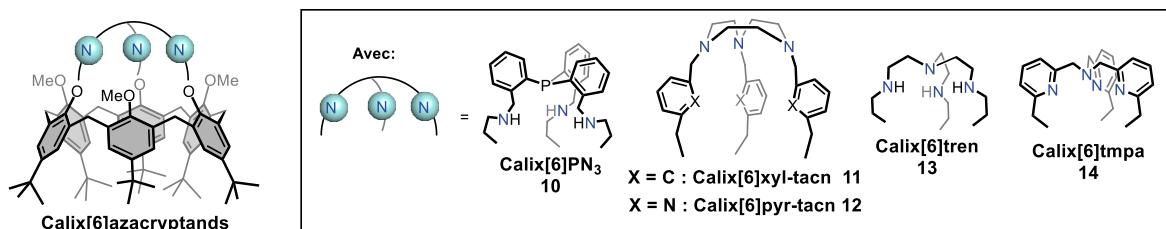


Figure I - 33 : Exemples de calix[6]azacryptands.

2.4.3.1. Principe général de la synthèse des ligands de troisième génération

La fixation de tripodes sur le petit ou sur le grand col de calix[6]arènes en vue de la formation de calix[6]arènes dits « chapeautés » représente un vrai défi synthétique du fait de leur flexibilité conformationnelle. Différentes stratégies de synthèse ont déjà été décrites dans la littérature pour la synthèse de ligands présentant un chapeau tripodal greffé de manière covalente sur le petit col d'un calix[6]arène en positions 1,3,5 alternées.⁷¹ La méthode la plus utilisée consiste en une réaction de macrocyclisation [1+1] entre deux précurseurs tripodaux (Schéma I - 1).⁷² C'est cette stratégie que nos laboratoires ont développée afin de donner naissance aux calix[6]azacryptands.

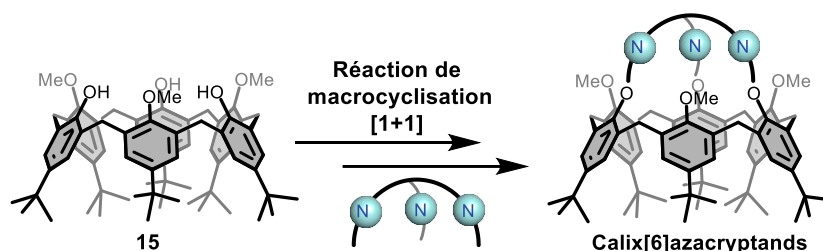


Schéma I - 1 : Synthèse des calix[6]azacryptands par réaction de macrocyclisation [1+1].

Les réactions de macrocyclisation peuvent nécessiter des conditions spécifiques. Il est nécessaire de travailler à haute dilution et d'utiliser un effet « template » dans certains cas. En effet, la haute dilution ($C_{calix} \sim 1\text{mM}$) permet de favoriser les réactions intramoléculaires et donc la formation du produit de macrocyclisation [1+1], au détriment de la formation d'oligomères. Quant à l'effet « template », il caractérise une préorganisation favorable des partenaires de réaction par une espèce présente dans le milieu. Ainsi, dans le cas des calix[6]azacryptands, un cation métallique peut permettre de rassembler les fonctions réactives et de les disposer idéalement pour la réaction de macrocyclisation [1+1].

Le précurseur de la réaction de macrocyclisation peut être le composé **15** ou un dérivé trifonctionnalisé approprié (par ex. **16**,⁷³ **17**,⁷⁴ **18** et **19**⁷⁵), obtenu par alkylation directe en milieu basique des phénols du calix[6]arène **15** (Schéma I - 2).

Les ligands de troisième génération présentent des conditions de synthèse propres à chaque composé (Schéma I - 2). Par exemple, le calix[6]tmpa **14** peut être synthétisé au départ du

1,3,5-triméthoxy-*p*-tert-butyl-calix[6]arène **15**, en présence d'un mélange de Cs₂CO₃ et K₂CO₃ (0,5:3), et du chapeau trischloré précurseur (tris[6-(chlorométhyl)-2-pyridyl-méthyl]amine) avec un rendement de 47%.⁷⁶ Le calix[6]PN₃ **10** est synthétisé au départ du calix[6]trisamine **17** et d'un chapeau formé d'une triphénylphosphine portant des aldéhydes en *ortho* des phényles (chapeau PN).⁷⁷ La réaction de macrocyclisation conduit à la trisimine correspondante qui est ensuite réduite par NaBH₄ et conduit au calix[6]PN₃ **10** avec un rendement global de 23%. Des réactions de macrocyclisation [1+1] ont également mené à la synthèse des composés de la famille des calix[6]bisétagés (calix[6]xyl-tacn **11**, calix[6]pyr-tacn **12**, calix[6]xyl-tren **20** et calix[6]pyr-tren **21**) au départ du composé **15**.⁷⁵ Ces ligands sont dits bisétagés car ils présentent un groupement espaceur pyridyle ou xylyle entre le chapeau (tren ou tacn) et le calixarène.

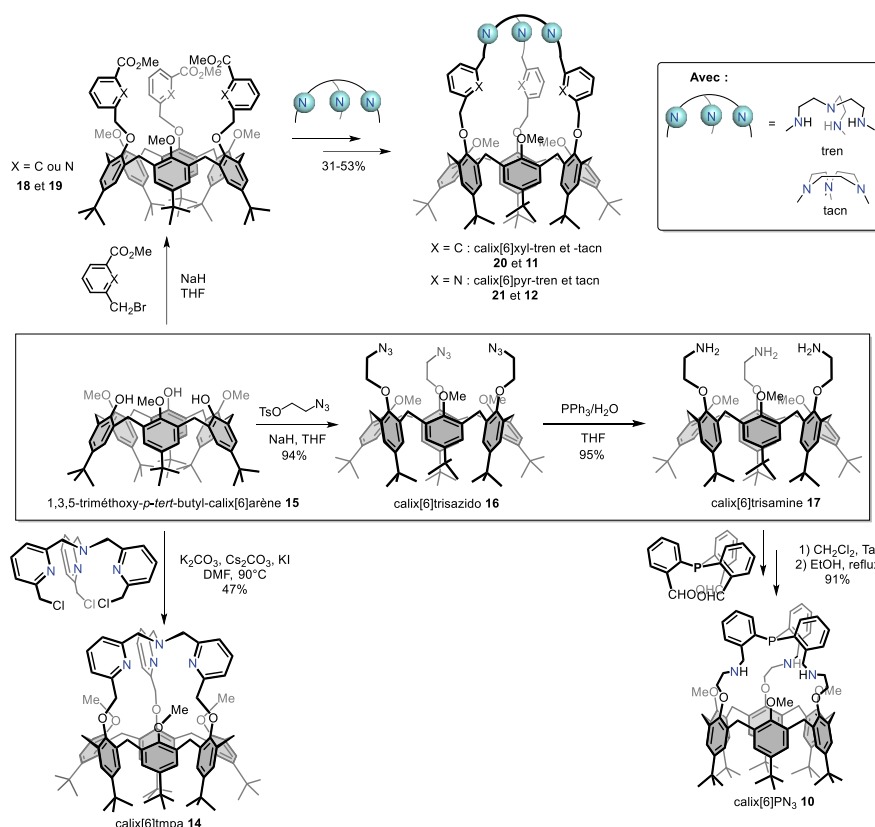


Schéma I - 2 : Exemples de voies de synthèse des ligands de 3^{ème} génération par réaction de macrocyclisation [1+1].

- Synthèse du calix[6]tren

Le calix[6]tren **13** est un ligand composé d'une unité tris(2-aminoéthyl)amine (tren) greffée de manière covalente sur le petit col du calix[6]arène. Sa synthèse comporte 5 étapes dont une étape clé de macrocyclisation [1+1] entre le chapeau tren et un calix[6]arène trisfonctionnalisé. (Schéma I - 3).⁷⁸ Le 1,3,5-triméthoxycalix[6]arène **15** est, dans un premier temps, alkylé par le bromoacétate d'éthyle en excès en présence de NaH dans le THF pour donner le dérivé triester **22** correspondant avec un rendement de 77%. La seconde étape consiste en la réduction des groupements esters en alcools à l'aide d'un agent réducteur (LiAlH₄) dans l'éther afin d'obtenir le calix[6]trisalcool **23** avec un rendement de 82%. Les fonctions alcools sont ensuite activées par réaction avec un excès de chlorure

de tosylo (TsCl) à basse température, dans un mélange de pyridine et de chloroforme 3:1, avec un rendement de 86%. Cette étape nécessite une attention particulière (conditions de basse température et temps de réaction) afin d'éviter la formation de sous-produits calixaréniques. En effet, la réaction se déroulant en présence de pyridine, si la température n'est pas assez basse, celle-ci peut substituer le groupement tosylo du dérivé **24** et conduire au sel de pyridinium correspondant. Enfin, l'étape clé de la synthèse est la macrocyclisation [1+1] entre le dérivé calixarénique tosylé **24** et le chapeau tren. Le chapeau tren est préalablement trisprotégé par le chlorure de 2-nitrobenzène sulfonyle (groupement protecteur nosyle) dans le THF en présence de TEA, conduisant au chapeau tren trisnosylé **25** avec un rendement de 76%. Le groupement nosyle a été choisi pour sa facilité de déprotection dans des conditions douces en comparaison des autres groupements protecteurs de type tosylo par exemple. La réaction de macrocyclisation [1+1] est réalisée en présence de carbonate de césium comme base dans DMF à reflux. Le produit désiré (le calix[6]tren-trisnosylé **26**) est obtenu, après purification par chromatographie sur silice, avec un rendement modéré de 31%. Finalement, la déprotection des groupements nosyles est réalisée par substitution nucléophile aromatique (S_NAr) en présence de thiophénate, conduisant au calix[6]tren **13** avec un rendement de 75%. Le rendement global de la synthèse du calix[6]tren **13** est de 13%.

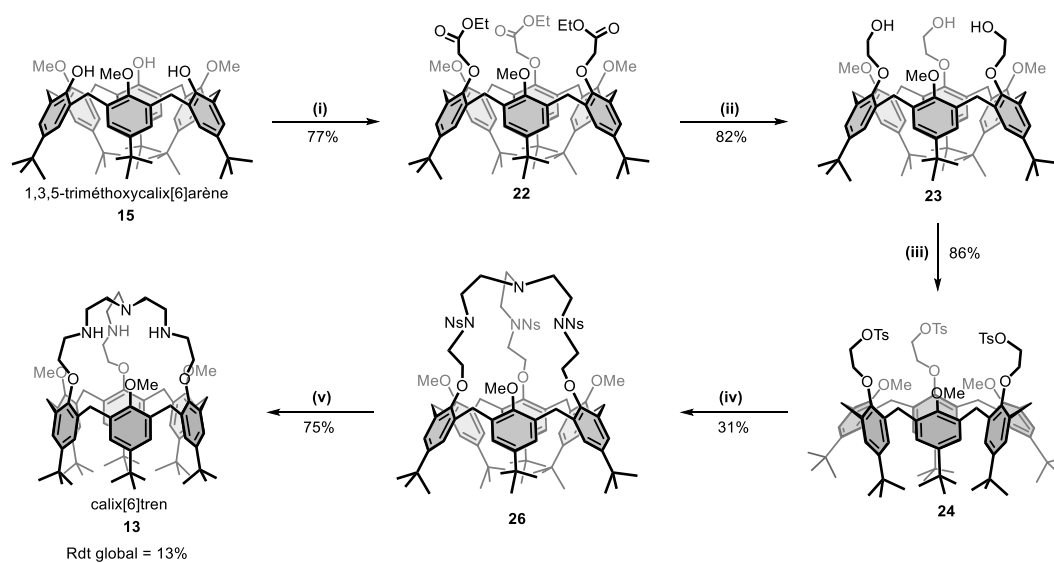


Schéma 1 - 3 : Synthèse du calix[6]tren **13** ; (i) Bromoacétate d'éthyle, NaH, THF, reflux, 77%. (ii) $LiAlH_4$, éther, reflux, 82%. (iii) TsCl, Pyridine/ $CHCl_3$ 3:1, $-20^\circ C$, 86%. (iv) $N(CH_2CH_2NHNS)_3$ **25**, Cs_2CO_3 , DMF, Ta puis $90^\circ C$, 31%. (v) PhSH, Na_2CO_3 , DMF, $50^\circ C$, 75%.

Une des propriétés intéressantes de ces composés réside dans le fait que la coordination d'un ion métallique n'est plus un prérequis pour la rigidification du calix[6]arène en conformation cône. En conséquence, les calix[6]azacryptands montrent eux-mêmes des propriétés hôte-invité polyvalentes intéressantes (Figure I - 34).⁷⁹ En plus de la reconnaissance d'ions métalliques, ils peuvent également reconnaître des ammoniums sous leur forme neutre ou des molécules neutres sous leur forme protonnée. Cette polyvalence au niveau des modes de reconnaissance est très rare dans la littérature et peut être mise à profit pour élaborer des switches moléculaires. En d'autres mots, ces récepteurs illustrent parfaitement comment les propriétés hôte-invité d'une cavité hydrophobe peuvent être modifiées par l'environnement. Ce comportement est hautement biomimétique. En effet, les

propriétés de reconnaissance des systèmes naturels sont dépendantes du pH du milieu. Dans la suite de cette introduction, nous nous focaliserons sur quelques propriétés hôte-invité intéressantes de cette troisième génération de ligands et de complexes entonnoirs.

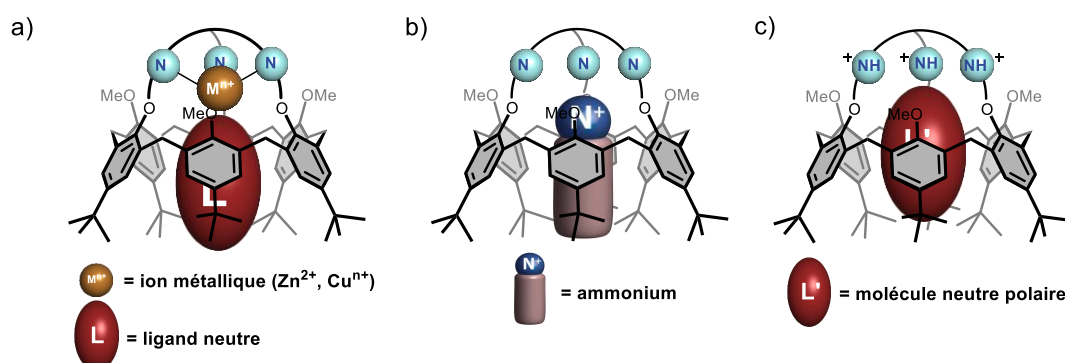


Figure 1 - 34 : Propriétés hôte-invité des calix[6]azacryptands.

2.4.3.2. Le cas du calix[6]tren : un récepteur polyvalent

Le calix[6]tren **13** constitue l'un des premiers exemples de calix[6]azacryptand de troisième génération et fait partie des récepteurs les plus étudiés au sein de nos laboratoires.⁷⁸ Ce récepteur est capable de complexer des métaux de transition tels que le Zn^{2+} , le Cu^+ ou le Cu^{2+} .⁷⁹⁻⁸⁰ Dans tous les cas, l'ion métallique est coordonné au macrocycle au niveau du chapeau tren et présente un site de coordination orienté vers l'intérieur de la cavité afin d'accueillir une molécule exogène en son sein. De plus, en absence d'ion métallique, ce récepteur polyvalent est capable de reconnaître des ammoniums et des molécules neutres en fonction de son état de protonation.

- Complexation de métaux de transition
 - *Complexe zincique*

Dans le cas du complexe zincique, le site de coordination en *endo* est occupé soit par une molécule de solvant (en solvants coordinants comme CH_3CN), soit par une molécule d'eau (en solvants chlorés suite aux traces d'eau dans le milieu).^{79b} La complexation du métal par le chapeau tren induit une rigidification importante du calixarène. Le complexe **[13.Zn]²⁺** montre une affinité importante vis-à-vis des molécules exogènes (amines, amides, alcools ou nitriles, Figure I - 35). La sélectivité est similaire aux complexes de première et deuxième génération⁸¹ et basée sur :

- les propriétés donneuses du ligand invité (amines > amides > alcools > nitriles) ;
- la forme de l'invité qui ne doit pas être encombré au niveau de l'atome coordinant du fait de sa position au niveau du petit col calix[6]arénique ;
- l'établissement de liaisons hydrogène avec les doublets non-liants des unités phénoliques du petit col du calixarène, lorsque les invités comportent des sites donneurs de liaisons hydrogène (amines, amides et alcools) ;
- la présence d'une chaîne alkyle sur l'invité pouvant stabiliser le complexe hôte-invité par des interactions de type CH- π avec les unités aromatiques du calixarène. Néanmoins, les invités porteurs d'une chaîne alkyle de plus de trois atomes de carbone (chaîne propyle) doivent

déplacer les groupements *t*Bu au grand col du calixarène, ce qui a un coût énergétique non négligeable qui se ressent sur l'affinité pour ce type d'invité ;

- l'orientation vers l'intérieur de la cavité des doublets non-liants des unités phénoliques porteuses du chapeau *tren* qui empêche complètement la coordination d'anions dans le complexe $[13.Zn]^{2+}$. Ce comportement est très inhabituel pour des complexes métalliques car les anions (comme les hydroxydes ou les halogénures) sont intrinsèquement de bien meilleurs donneurs que les ligands neutres. Ceci sera discuté en détails plus loin dans cette introduction.

Il est également important de mentionner que dans ce système, l'invité est en compétition avec, soit le solvant s'il est coordinant, soit une molécule d'eau résiduelle dans le cas des solvants non-coordinants. Son affinité sera donc fortement dépendante du solvant, pas vraiment du point de vue de la polarité mais de celui de la coordination.

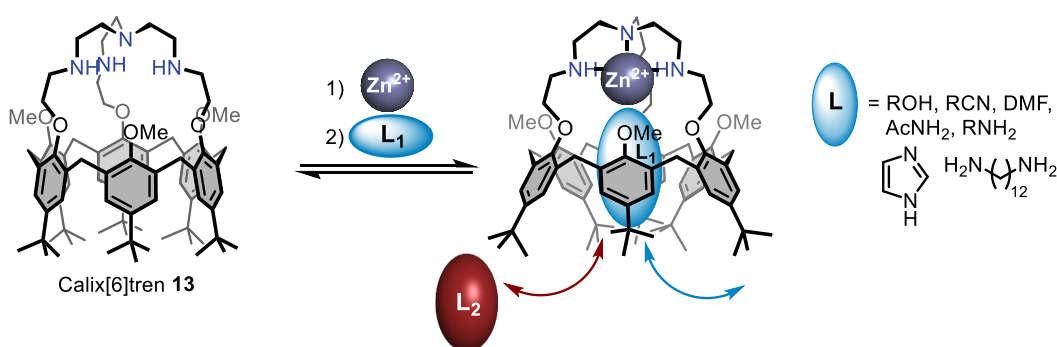


Figure I - 35 : Complexation de Zn^{2+} et de molécules neutres par le calix[6]tren 13.

La structure obtenue par diffraction aux rayons X pour le complexe $[13.Zn \supset CH_3CN]^{2+}$ montre que le zinc est penta-coordiné (Figure I - 36, A et B). Ce complexe n'adopte cependant pas une conformation en hélice autour du centre métallique comme c'est le cas pour les complexes entonnoirs des deux générations décrits précédemment. En effet, au niveau du chapeau *tren*, la coordination du zinc induit une hétérochiralité au niveau des atomes d'azote rendant l'ensemble de la structure hôte-invité asymétrique (C_1 , Figure I - 36C). Les études en solution confirment cette asymétrie qui est ressentie par la molécule invitée. Ceci résulte en l'observation de signaux différenciés pour les protons diastéréotopiques d'invités tels que EtOH, EtCN ou PrNH₂ (Figure I - 36C).

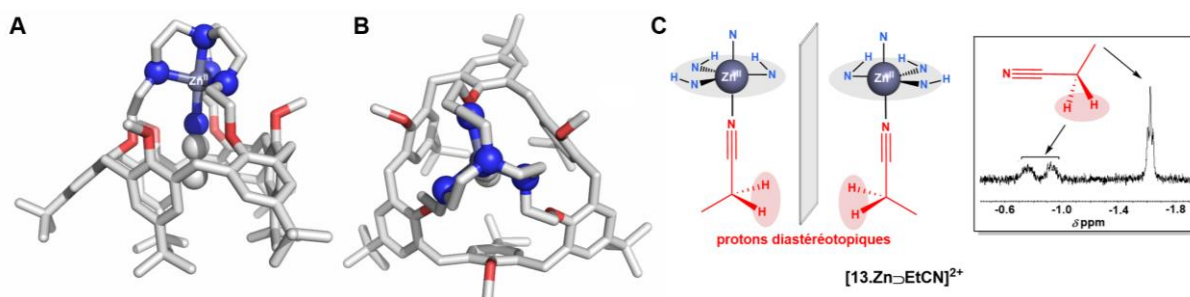


Figure I - 36 : (A) Vue de côté et (B) Vue du dessus de la structure RX du complexe $[13.Zn \supset CH_3CN]^{2+}$; les atomes d'hydrogène, les molécules de solvant et les contre-ions ont été omis pour plus de clarté, (C) Diastéréotopie des protons de l'invité inclus.

Grâce à l'effet chélate important et à la protection du centre métallique par le chapeau et la cavité, le complexe zincique $[13.Zn]^{2+}$ s'est révélé extrêmement résistant à l'addition de base. L'interaction avec des invités relativement basiques comme l'imidazole, la benzylamine ou la dodécylamine a pu être observée dans des conditions expérimentales qui induisent une décoordination dans le cas des composés parents non-chapeautés de première et deuxième génération. De plus, l'ajout de deux équivalents de Cl^- ou de quatre équivalents d' HO^- dans $CDCl_3$ ne modifie pas le complexe $[13.Zn]^{2+}$.^{79a} Comme expliqué précédemment, des complexes zinciques de première génération (calix[6]trsimidazole **4** par exemple) ont montré, dans les mêmes conditions, la formation d'espèces dimériques ou la précipitation du métal sous la forme $Zn(OH)_2$. Ceci indique de façon non ambiguë que l'introduction d'une unité coordinante tren, liée de manière covalente au petit col du calixarène, permet un bon contrôle de la nucléarité du système et renforce la complexation de l'ion métallique.

Récemment, le complexe zincique du calix[6]tren $[13.Zn]^{2+}$ a été étudié dans l'eau suite à son incorporation dans des micelles afin de l'hydrosolubiliser.⁸² En effet, l'insolubilité du calix[6]tren dans l'eau ne permet pas son étude directe dans ce milieu. L'eau est un solvant unique et le design de récepteurs artificiels sélectifs pouvant efficacement fonctionner dans ce milieu représente un défi important. Le complexe $[13.Zn]^{2+}$ a donc été incorporé dans des micelles de dodécylphosphocholine et étudié par spectroscopie RMN 1H dans D_2O à un pD basique ($\approx 8,6$). Les complexes d'inclusion de différentes amines linéaires ont été obtenus de par leur extraction sélective du milieu aqueux. Cette extraction est possible par un important effet hydrophobe et l'inclusion est détectée *via* l'apparition de signaux dans la zone des champs forts (Figure I - 37). L'incorporation dans des micelles de récepteurs organo-solubles est donc une stratégie élégante et très efficace afin d'obtenir des systèmes de reconnaissance nanométriques hydro-compatibles pouvant être préparés par un processus direct d'auto-assemblage.

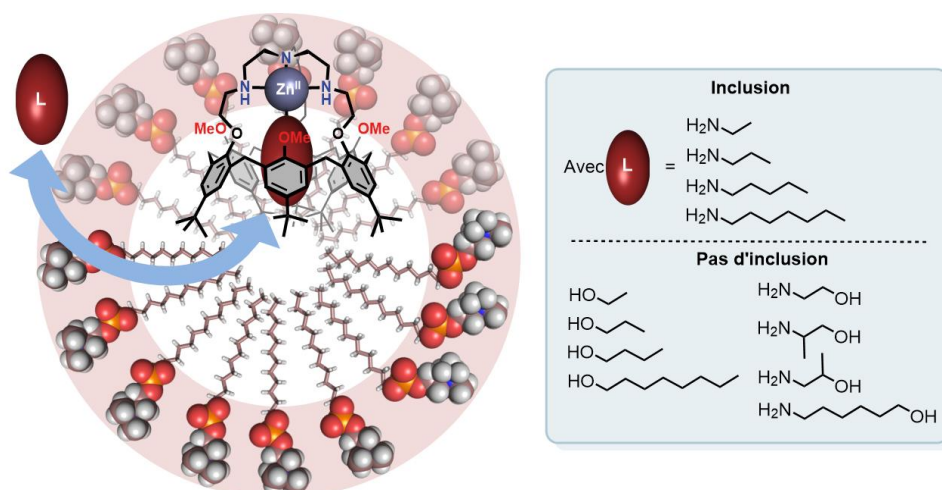


Figure I - 37 : Propriétés de reconnaissance du complexe entonnoir $[13.Zn]^{2+}$ dans les micelles en milieu aqueux.⁸²

○ Complexe cuivrique

La complexation de cuivre (II) par le calix[6]tren **13** a donné naissance au complexe $[13.Cu]^{2+}$.⁸³ L'obtention d'une structure par diffraction aux rayons X a permis de connaître la géométrie de complexation du centre cuivrique (Figure I - 38). Celle-ci est de type TBP légèrement distordue ($\tau = 0,70$)⁸⁴ en raison de la coordination des quatre atomes d'azote du chapeau tren au métal et à la coordination d'un ligand invité dans la cavité, comme dans le cas du complexe de zinc $[13.Zn]^{2+}$. Le complexe cuivrique du calix[6]tren $[13.Cu]^{2+}$ montre une conformation aplatie avec les unités phénoxyles connectées au chapeau azoté pointant leurs doublets non-liants vers l'atome donneur de l'invité. Des études réalisées par spectroscopie UV-Visible ont montré un changement de la géométrie du complexe lors de l'addition de DMF, EtOH et CH₃CN suite à l'échange d'invité dans la cavité (Figure I - 38A). Les analyses par spectroscopie RPE ont montré une signature rhombique du complexe $[13.Cu(L)]^{2+}$, en accord avec une géométrie TBP distordue, en présence des mêmes invités (L = H₂O, CH₃CN, DMF ou EtOH, Figure I - 38B). Dans le cas du DMF, le spectre RPE révèle la présence de deux espèces différentes. Celles-ci peuvent être attribuées à deux complexes diastéréoisomériques, un homochiral et l'autre hétérochiral, provenant des différentes configurations relatives des trois atomes d'azote secondaires du chapeau tren, stéréogéniques par la coordination du cuivre. Les données UV-Visible et RPE du complexe $[13.Cu(L)]^{2+}$ sont données au Tableau I - 1. Ces résultats montrent une sélectivité similaire pour l'inclusion des différents types d'invités par rapport aux complexes entonnoirs de Cu^{II} des deux générations précédentes. Cependant, l'environnement électronique (de type trisimidazole-*aqua* vs tétra-alkylamine) et géométrique (SBP vs TBP) du centre métallique est différent, soulignant le rôle dominant joué par la structure de l'hôte sur la coordination du cuivre.

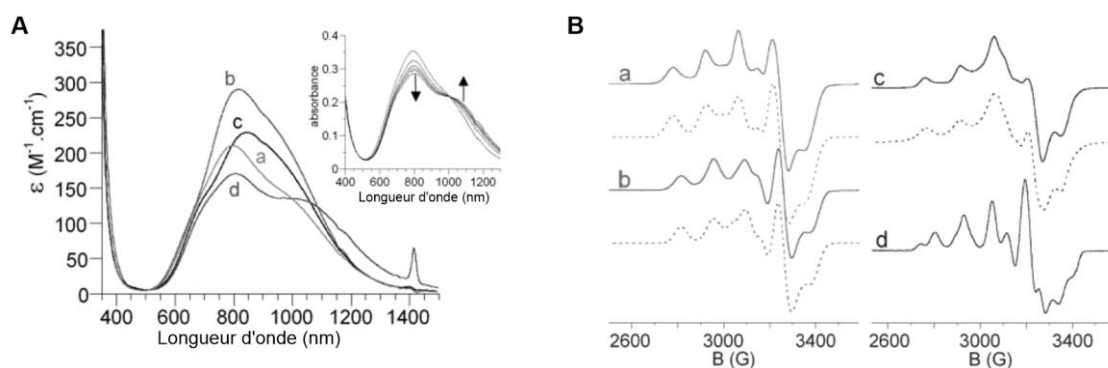


Figure I - 38 : (A) Spectres UV-Visible à température ambiante du complexe $[13.Cu(L)]^{2+}$ dans CH_2Cl_2 , L = (a) H₂O, (b) CH₃CN, (c) DMF, (d) EtOH, insert : titrage du complexe du complexe $[13.Cu(H_2O)]^{2+}$ par EtOH dans CH_2Cl_2 ; (B) Spectres RPE expérimentaux (traits pleins) et simulés (pointillés) du complexe $[13.Cu(L)]^{2+}$ dans CH_2Cl_2 (100 K) avec 10 % (v/v) d'invité, L = (a) H₂O, (b) CH₃CN, (c) EtOH, (d) DMF ; figure reprise de la référence 83.

Tableau I - 1 : Données électrochimiques, UV-Visible et RPE du complexe $[13.Cu(L)]^{2+}$ dans CH_2Cl_2 en présence de différents invités L ; tableau repris de la référence 83.

L	E vs. Fc ⁺ /Fc (V)*			λ_{max}/nm ($\epsilon/M^{-1}\cdot cm^{-1}$)	λ déconvoluées/nm Largeur à mi-hauteur (cm ⁻¹)	Paramètres RPE (bande X, 100K) (A/10 ⁻⁴ cm ⁻¹)
	$E_{pc}(1)$	$E_{pa}(1)$	$E_{pa}(2)$			
H ₂ O	-0.94	—	0.03		716 (400), 833 (270), 1,032 (185)	$g_1 = 2.019$ (36.4), $g_2 = 2.129$ (69.7), $g_3 = 2.228$ (145.4)
DMF	-0.98	—	0.06	844 (230)	741 (395), 830 (165), 978 (240)	Non déterminés
EtOH	-1.00	—	0.08	804 (170)	751 (405), 834 (180), 1,060 (235)	$g_1 = 2.047$ (58.2), $g_2 = 2.108$ (37.1), $g_3 = 2.239$ (148.5)
MeCN	-0.72	-0.65	0.02†	816 (290)	728 (430), 808 (215), 979 (225)	$g_1 = 2.021$ (52.4), $g_2 = 2.112$ (59.5), $g_3 = 2.205$ (141.4)

Le comportement du complexe cuivrique du calix[6]tren **[13.Cu]²⁺** a été étudié par électrochimie et est chimiquement réversible (pas de modification du complexe à l'exception de l'état d'oxydation du centre métallique et de l'invité *endo*-complexé). En effet, la protection du métal vis-à-vis de l'environnement externe est renforcée par la présence du calixarène et de l'unité tren, stabilisant le métal dans ses deux états d'oxydation. La réorganisation de la sphère de coordination durant les changements d'état d'oxydation est limitée à la dissociation ou la liaison d'un invité dans la cavité. Ce processus on/off de la liaison de l'invité dans la cavité peut être contrôlé électrochimiquement à travers les différentes affinités entre l'état d'oxydation +I ou +II du cuivre pour différents ligands.

En conditions strictement anaérobiques et en solvants non-coordinants (CH₂Cl₂), dans lesquels une molécule d'eau est liée en *endo* au centre cuivrique afin de donner le complexe **[13.Cu^{II}(H₂O)]²⁺**, le système redox Cu^{II}-Cu^I est irréversible (Figure I - 39A). Ce comportement est dû à la décooordination de la molécule d'eau après réduction Cu^{II}-Cu^I. Ceci conduit à la formation d'une espèce sans invité tétracoordinée de type **[13.Cu^I]⁺**. La réoxydation de cette espèce n'est observée qu'à un potentiel plus anodique. Le même processus est observé en présence de DMF et d'EtOH en raison de la faible affinité du Cu^I pour ces invités *O*-donneurs. Un processus de coordination/décooordination de l'invité est donc observé lors du processus redox Cu^{II}/Cu^I (Figure I - 39A, voie B).

En présence de CH₃CN (≈ 15 éq.), le comportement redox du système est fortement modifié (Figure I - 39A). En effet, un système *pseudo*-réversible est observé par voltammétrie cyclique dans ce cas. Cette différence de comportement est reliée à l'affinité du Cu^I vis-à-vis de CH₃CN, conduisant au complexe **[13.Cu^I(CH₃CN)]⁺** lors de la réduction du cuivre par électrochimie. Un équilibre entre les formes tétra- et pentacoordinées du complexe cuivreux est cependant observé. A haute vitesse de balayage ($v > 2 \text{ V.s}^{-1}$), un système irréversible est obtenu et correspond à celui observé en solvant non-coordinant. Cet équilibre entre les deux formes du complexe cuivreux donne naissance à un mécanisme électrochimique/chimique réversible à basse vitesse de balayage qui résulte en un processus *pseudo*-réversible. Il s'agit ici d'un système hôte-invité à l'équilibre lors du processus redox Cu^{II}/Cu^I (Figure I - 39A, voie A).

En présence de deux solvants compétitifs à l'état Cu^{II} (DMF et CH₃CN), le potentiel de réduction de l'espèce **[13.Cu^{II}(DMF)]²⁺** est observé. Cette observation peut être rationalisée : à l'état Cu^{II}, DMF est fortement lié dans la cavité et n'est pas remplacé par CH₃CN, ce qui est conforme aux affinités décrites précédemment. Lors du premier balayage, le pic de réduction observé est donc celui du complexe **[13.Cu^{II}(DMF)]²⁺**. Après réduction à l'état Cu^I, la molécule de DMF est éjectée de la cavité vu sa faible affinité pour le Cu^I comme montré précédemment, et remplacée par une molécule de CH₃CN afin de former **[13.Cu^I(CH₃CN)]⁺**. Le pic d'oxydation de cette espèce est donc observé. Lors du second balayage, le pic de réduction de l'espèce **[13.Cu^{II}(CH₃CN)]²⁺** est visible. Il y a donc eu une interconversion redox de l'invité dans la cavité : un bon donneur (DMF) a été échangé par un plus faible (CH₃CN) à l'état Cu^{II} grâce aux affinités différentes des deux états d'oxydation du cuivre. Une conversion de ce type

entre un complexe plus stable ($\text{Cu}^{\text{II}}\text{-DMF}$) vers un complexe moins stable ($\text{Cu}^{\text{II}}\text{-CH}_3\text{CN}$) peut être vue comme un remarquable échange de ligand redox anti-thermodynamique (Figure I - 39B).

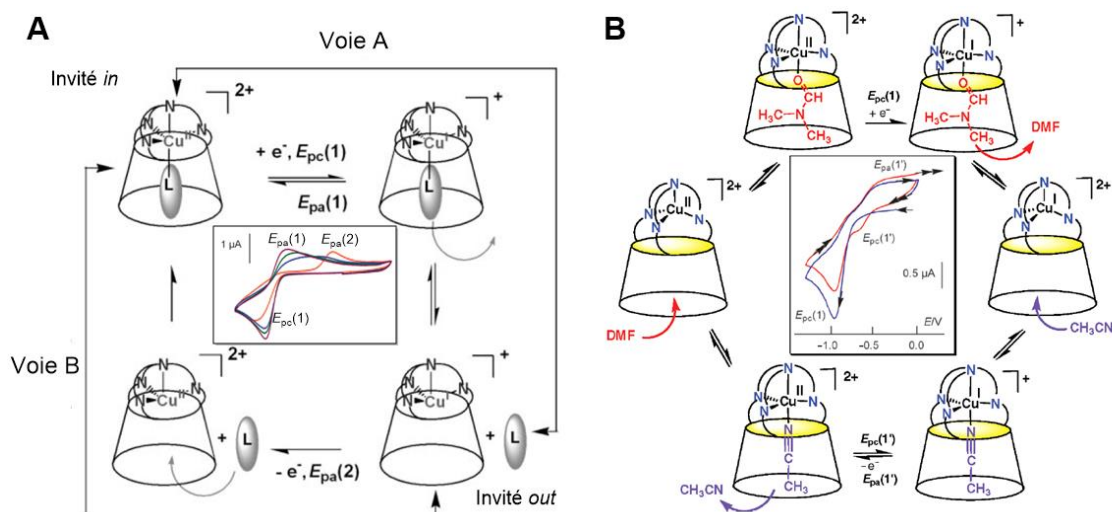


Figure I - 39 : (A) Voies proposées pour le transfert d'électron $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}$ pour le complexe de cuivre du calix[6]tren $[\mathbf{13.Cu}]^{2+}$ ($L = \text{H}_2\text{O}$, EtOH, DMF et CH_3CN), (B) Echange de ligand dans la cavité du complexe $[\mathbf{13.Cu}]^{2+}$ induit de manière redox ; figure reprise de la référence 83.

○ Impact de la seconde sphère de coordination : comparaison avec le calix[6]tmpa

L'environnement contrôlé du centre métallique permet l'évaluation de l'impact de la première (le chapeau donneur) et de la seconde sphère de coordination (le petit col du calixarène, riche en atomes d'oxygène permettant la formation de liaisons hydrogène et d'interactions dipolaires), ainsi que des effets de la cavité hydrophobe (interactions CH- π et sélection de forme).

L'affinité relative vis-à-vis de DMF, EtOH et CH_3CN ainsi que l'affinité vis-à-vis des anions a été comparée entre différents ligands de troisième génération présentant des chapeaux coordinants différents (calix[6]tren $[\mathbf{13.Cu}]^{2+}$ et calix[6]tmpa $[\mathbf{14.Cu}]^{2+}$, Figure I - 40). Premièrement, avec les molécules neutres, dans le cas du complexe cuivrique du calix[6]tren $[\mathbf{13.Cu}]^{2+}$, l'affinité dépend principalement du caractère donneur du ligand exogène (comme dans le cas du complexe zincique $[\mathbf{13.Zn}]^{2+}$: amides > alcools > nitriles). *A contrario*, pour le complexe cuivrique du calix[6]tmpa $[\mathbf{14.Cu}]^{2+}$, une très grande affinité vis-à-vis du plus faible donneur (CH_3CN) est observée. Ceci met en évidence un effet important de la cavité et de sa sélectivité en fonction de la forme de l'invité et illustre l'importance de la seconde sphère de coordination générée par le macrocycle.

Deuxièmement, le complexe $[\mathbf{13.Cu}]^{2+}$ présente une réticence importante vis-à-vis des anions alors que ce n'est pas le cas du complexe $[\mathbf{14.Cu}]^{2+}$. L'obtention de structures par diffraction aux rayons X pour les deux complexes a permis l'analyse détaillée de leur conformation. Les complexes montrent une différence majeure (Figure I - 40). Comme expliqué précédemment, le complexe cuivrique du calix[6]tren $[\mathbf{13.Cu}]^{2+}$ montre une conformation avec les unités phénoliques porteuses du chapeau pointant leurs doublets non-liants vers le centre de la cavité. *A contrario*, dans le cas du calix[6]tmpa $[\mathbf{14.Cu}]^{2+}$, le chapeau plus rigide impose aux mêmes unités phénoliques de se placer dans la direction opposée.^{76,85} Les oxygènes correspondants orientent donc leurs doublets non-liants vers l'extérieur.

En conséquence, l'environnement électroniquement riche au niveau du petit col du complexe cuivrique du calix[6]tren **[13.Cu]²⁺** empêche la coordination d'anions par répulsion statique alors que le complexe **[14.Cu]²⁺** du calix[6]tmpa lie les hydroxydes, alkoxydes, azotures et halogénures.

Un changement conformationnel peut donc avoir un impact fort sur les propriétés de l'ion métallique, ce qui est également le cas pour les protéines. En effet, l'arrangement conformationnel de la poche hydrophobe des enzymes induit la sélectivité du substrat et peut jouer le rôle d'interrupteur *on/off* de son activité.^{1,14}

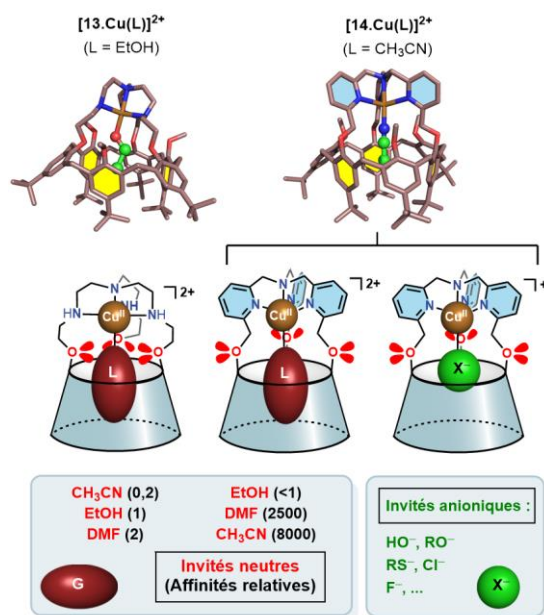


Figure 1 - 40 : Structures obtenues par diffraction aux rayons X des complexes **[13.Cu(EtOH)]²⁺** et **[14.Cu(CH₃CN)]²⁺**, affinités relatives vis-à-vis différents invités neutres et contrôle supramoléculaire de la liaison d'un invité ; figure reprise de la référence 86.

○ Complexe cuivreux

Le complexe cuivreux du calix[6]tren **13** s'est montré très stable en solution (CH₃CN, CH₂Cl₂ ou CHCl₃) sous atmosphère inerte (Ar).⁸⁷ Ses propriétés hôte-invité ont donc été étudiées en détail. A cause de sa configuration d¹⁰ et de son caractère mou d'après la théorie HSAB, la demande du centre Cu^I est très différente de celle du Cu^{II}. Le centre cuivreux, riche en électrons, a donc montré une affinité vis-à-vis des molécules π-acceptrices. Une affinité modérée vis-à-vis des nitriles a été observée en comparaison du complexe cuivreux du calix[6]tris-pyridine **5** de première génération. *A contrario*, la liaison de monoxyde de carbone (CO) est relativement forte dû à une π-rétrodonation importante du centre métallique vers le ligand. Ceci a été mis en évidence par la bande infrarouge attribuée au stretching C-O moins énergétique ($\nu_{CO} = 2075 \text{ cm}^{-1}$) que celle mesurée pour les complexes cuivreux de ligands de première génération ($\nu_{CO} = 2094 \text{ cm}^{-1}$ pour **[5.Cu(CO)]⁺**). En présence de ce petit invité, le complexe **[13.Cu^I(CO)]⁺** présente une conformation asymétrique de par l'auto-inclusion partielle d'un groupement tBu dans la cavité calixarénique. En revanche, en présence d'un ligand de type nitrile, structurant le calix[6]arène, une conformation cône de symétrie C_{3v} est observée. En raison de la faible acidité de Lewis du centre cuivreux, le lien de coordination reste relativement faible et labile, l'échange

de ligand sera donc plus rapide à l'état Cu^{I} qu'à l'état Cu^{II} . Des études d'échange d'invités à différentes températures par spectroscopie RMN ^1H avec des nitriles ont révélé la formation d'une espèce intermédiaire où l'invité n'est pas coordonné bien que présent dans la cavité (Figure I - 41).⁸⁷ Ceci illustre un processus d'échange de ligand dissociatif à deux étapes où la formation/rupture du lien Cu-N est différenciée de l'expulsion/inclusion de l'invité de/dans la cavité calixarénique.

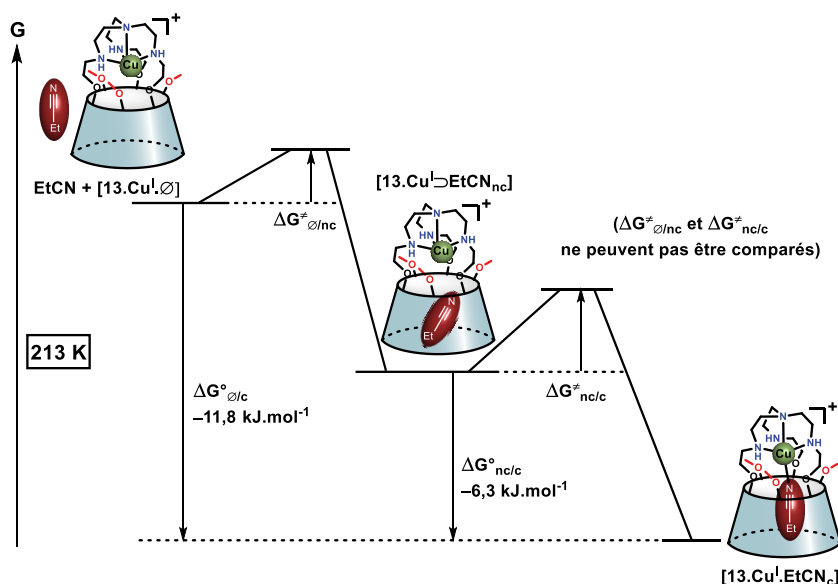


Figure I - 41 : Echange d'invités (nitriles) dissociatif à deux étapes pour le complexe $[13.\text{Cu}]^+$, nc : non-coordiné, c : coordiné ; figure reprise de la référence 87.

Enfin, le complexe cuivreux du calix[6]tren $[13.\text{Cu}]^+$ est capable d'activer le dioxygène (réduction à un électron par le centre métallique en absence de ligands π -accepteurs).⁸⁷ L'intermédiaire réactif ainsi formé conduit à l'oxydation du ligand sur un (ou deux) groupements CH_2 du chapeau. Les produits d'oxydation obtenus varient en fonction du solvant dans lequel la réaction est conduite (Figure I - 42) :

- Dans CH_2Cl_2 , le complexe cuivreux $[13.\text{Cu}]^+$ réagit avec O_2 pour catalyser l'oxydation à quatre électrons d'un ou deux groupements CH_2 en $\text{C}=\text{O}$;
- Dans un mélange CH_2Cl_2 /acétone 1:1, le complexe catalyse l'oxydation d'un seul groupement CH_2 à deux (CHOH) ou quatre électrons ($\text{C}=\text{O}$) en présence de dioxygène ;
- Dans CH_3CN , le complexe cuivreux reste intact en présence de dioxygène. En effet, des expériences de spin-trapping en RPE ont suggéré que O_2 est réduit en anion superoxyde par le centre cuivreux, mais qu' $\text{O}_2^{\cdot-}$ est rapidement chassé par une molécule d'acétonitrile. Le superoxyde n'aurait donc pas le temps de réagir avec le ligand comme observé dans le cas du CH_2Cl_2 ou de l'acétone.

Dans tous les cas, le centre métallique se trouve à l'état Cu^{II} après réaction avec le dioxygène.

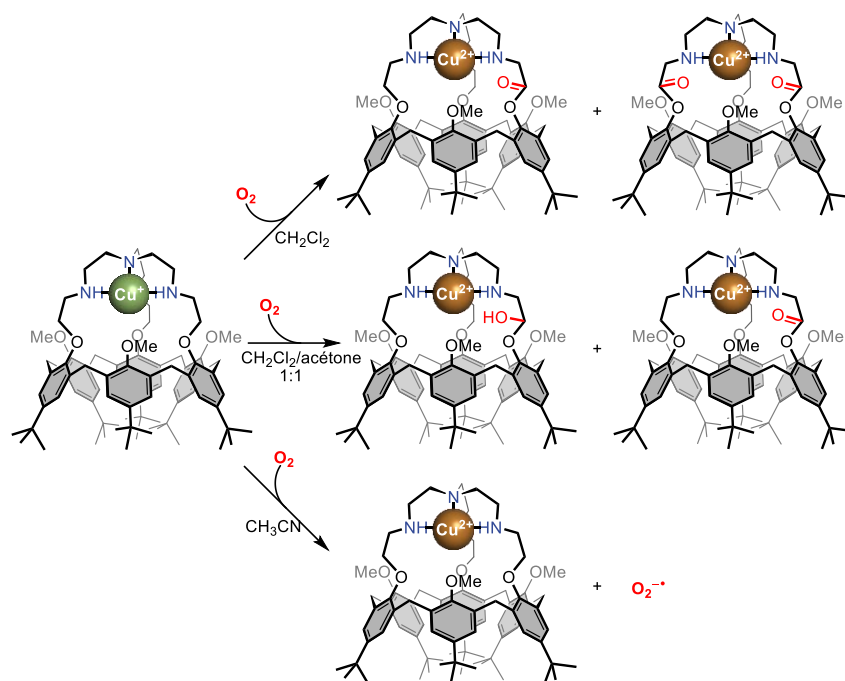
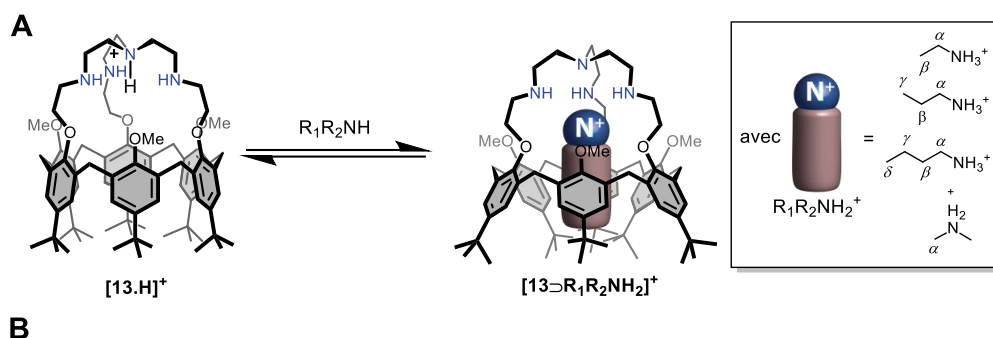


Figure I - 42 : Réactivité vis-à-vis du dioxygène pour le complexe cuivreux du calix[6]tren $[13.Cu]^+$.⁸⁷

- Reconnaissance d'ammoniums

La présence de la fonction amine tertiaire en position apicale confère également au calix[6]tren **13** des propriétés réceptrices remarquables. Des études RMN 1H ont montré que le récepteur **13** est capable de reconnaître des ammoniums (Figure I - 43A).^{79b} En effet, lors de l'ajout d'un excès d'un ammonium primaire ou secondaire sous la forme de sels de picrate sur le récepteur ($CDCl_3$, 233 K), de nouvelles résonances apparaissent dans la zone des champs forts et attestent de l'inclusion de la chaîne carbonée dans la cavité. En revanche, à température ambiante, aucun signal n'est observé dans cette zone. Ceci indique que le processus d'échange entre l'invité complexé ou libre est rapide par rapport à l'échelle de temps spectrale de la RMN à T_a et lent à basse température. L'analyse détaillée du spectre montre la présence de deux espèces en équilibre dans un rapport 80:20 : le ligand monoprotonné $[13.H]^+$ et l'*endo*-complexe $[13\supset PrNH_3]^+$. L'addition d'un équivalent d'ammonium sur le calix[6]tren **13** résulte donc en une compétition entre l'*endo*-complexation de l'ammonium et la protonation du chapeau tren. L'équilibre entre ces deux formes a été complètement déplacé vers la formation de l'*endo*-complexe $[13\supset PrNH_3]^+$ par l'ajout consécutif d'un excès de $PrNH_2$.



Picrate d'ammonium	Affinité relative	CIS (ppm) ^a			
		α	β	γ	δ
PrNH ₃ ⁺ Pic ⁻	2,95	nd	-2,00	-3,17	-
EtNH ₃ ⁺ Pic ⁻	1	-2,47	-2,61	-	-
<i>n</i> -BuNH ₃ ⁺ Pic ⁻	0,11	-1,55	-1,34	-3,43	-2,88
Me ₂ NH ₂ ⁺ Pic ⁻	0,05	-2,59	-	-	-

Figure I - 43 : (A) Complexation d'ammoniums par le calix[6]tren **13**, (B) : Affinités relatives du récepteur **13** pour différents ammoniums dans CDCl₃ et valeurs des CISs observés, ^aCISs mesurés à 233 K et définis selon $\Delta\delta = \delta(G_{in}) - \delta(G_{out})$, nd : non déterminé.

Des expériences de compétition ont mis en évidence que l'affinité du récepteur **13** vis-à-vis des ammoniums décroît selon la séquence PrNH₃⁺ > EtNH₃⁺ > *n*-BuNH₃⁺, et des ammoniums primaires vers les secondaires (Figure I - 43B).

L'effet de la complexation sur un invité peut être déterminé par la mesure des différences de déplacements chimiques entre les signaux de l'invité inclus et de l'invité libre. Le déplacement chimique induit par l'*endo*-complexation de l'invité (CIS : « Complexation Induced Shift ») est défini par :

$$CIS = \delta_{Invité\ inclus} - \delta_{Invité\ libre}$$

Ce CIS permet de déterminer l'effet de blindage de la cavité aromatique et donc la position de l'ammonium. En particulier, les protons en position γ par rapport à l'azote possèdent les plus grandes valeurs de CISs, indiquant qu'ils sont situés au cœur de la cavité du récepteur **13**. La stabilisation du complexe [13⇌RNH₃]⁺ résulte de la combinaison d'un réseau de liaisons hydrogène entre l'ammonium inclus et le chapeau tren et d'une bonne complémentarité entre l'hôte et l'invité, permettant la formation d'interactions CH- π avec la cavité aromatique.

- Reconnaissance de molécules neutres

Le calix[6]tren **13** est insensible aux molécules neutres en solvants organiques. En effet, en absence d'effet hydrophobe, les interactions non-polaires ne sont pas suffisantes pour permettre l'*endo*-complexation d'une molécule neutre. En revanche, sous sa forme *per*-protonnée [13.4H]⁴⁺ dans CDCl₃, le récepteur reconnaît des invités neutres polaires (G, Figure I - 44).^{79b} La formation de ces *endo*-complexes [13.4H⇌G]⁴⁺ de stœchiométrie 1:1 est caractérisée par l'apparition de résonances dans la zone des champs forts par spectroscopie RMN ¹H. Différents types de molécules neutres polaires peuvent être reconnus tels que des alcools primaires (MeOH, EtOH), des nitriles (MeCN, EtCN), des amides (MeCONH₂, DMF), des aldéhydes (MeCHO) ou encore le DMSO. Sous sa forme *per*-protonnée,

le récepteur **[13.4H]²⁺** inclus au moins une molécule d'eau dans sa cavité. En effet, l'étude de l'influence de la température sur l'équilibre entre **[13.4H⊃H₂O]⁴⁺** et **[13.4H⊃DMF]⁴⁺** a montré que la liaison d'une molécule organique est associée au relargage d'une molécule d'eau dans le milieu.

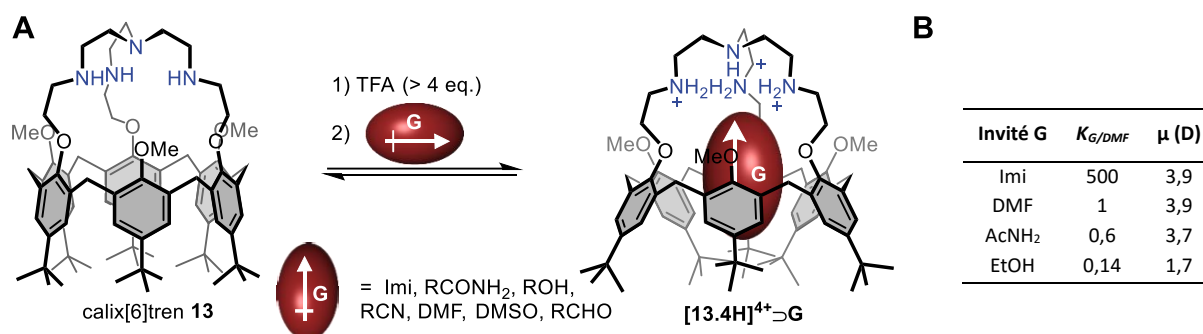


Figure I - 44 : (A) Reconnaissance de molécules neutres polaires par le dérivé per-protonné du calix[6]tren **[13.4H]⁴⁺**, (B) Affinités relatives $K_{G/DMF}$ du récepteur **[13.4H]⁴⁺** pour différents invités dans CDCl₃ et leur moment dipolaire μ .^{79b}

Les affinités relatives déterminées pour les différents invités révèlent une nette sélectivité pour la molécule d'imidazolidin-2-one (Imi, Figure I - 44). La sélectivité du récepteur **[13.4H]⁴⁺** augmente avec le moment dipolaire de l'invité ainsi qu'avec son nombre de groupes donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène. Dans le cas de l'Imi, une complémentarité de type ADDDA-DAAAD^e (soit cinq liaisons hydrogène) est probable. En effet, une telle complémentarité a récemment été mise en évidence grâce à l'obtention d'une structure par diffraction aux rayons X d'un récepteur calix[6]azacryptand structuellement proche (calix[6]cryptamide **27**, Figure I - 45).⁸⁸ En complément de ces interactions hydrogène, l'invité est également stabilisé au centre de la cavité par des interactions charge-dipôle et par des interactions CH- π . Ces propriétés hôte-invité remarquables mettent en avant l'efficacité de la combinaison d'un site poly-ammonium et d'une cavité hydrophobe afin de créer un récepteur sélectif pour les molécules neutres polaires.

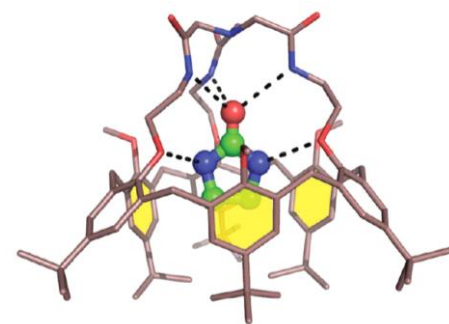


Figure I - 45 : Structure obtenue par diffraction aux rayons X du complexe **27⊃Imi**, les atomes d'hydrogène et molécules de solvants ont été omises pour plus de clarté ; figure reprise de la référence 88.

En conclusion, le calix[6]tren **13** se révèle être un récepteur extrêmement polyvalent. La polarisation du récepteur est possible par protonation du chapeau tren basique ainsi que par la complexation d'un ion métallique (Zn²⁺, Cu⁺ ou Cu²⁺). Les récepteurs polarisés **[13.4H]⁴⁺** et **[13.Zn]²⁺** sont en mesure de complexer des espèces neutres au cœur de la cavité avec une sélectivité variant en

^eD et A signifient respectivement des groupes donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène.

fonction de la nature de la polarisation. Les complexes métalliques de Zn^{2+} , Cu^+ et Cu^{2+} sont très résistants vis-à-vis de la coordination d'anions ou de l'ajout de base. Ceci est dû, d'une part, à la liaison covalente du chapeau tren au petit col calixarénique n'autorisant pas l'accès au site de coordination en *exo* comme dans le cas des ligands de première et deuxième génération. D'autre part, les doublets non-liants des oxygènes du petit col jouent le rôle de seconde sphère de coordination en régulant l'accès au centre métallique. Il s'agit donc d'une amélioration notable dans la création de mimes enzymatiques en comparaison avec les deux premières générations de complexes entonnoirs. Il est donc clair que le calix[6]tren **13** constitue un modèle enzymatique très intéressant. En effet, d'un point de vue structurel, ce ligand contrôle la géométrie de la première sphère de coordination du métal, induisant un site labile de coordination orienté en *endo*. La protection de l'ion métallique est renforcée par la seconde sphère de coordination électroniquement riche et par la cavité hydrophobe. De plus, le comportement redox du système permet d'établir des parallèles clairs avec le fonctionnement enzymatique. Cependant, lors de la réaction avec O_2 , seul le ligand calixarénique est oxydé. Le calix[6]tren **13** ne permet pas la coordination simultanée du dioxygène et d'un substrat au vu de la taille de sa cavité, ce qui limite son utilisation en tant que mime fonctionnel.

3. Objectifs et stratégies

Comme nous venons de le voir, les scientifiques se sont largement inspirés des systèmes biologiques pour développer des cavités artificielles associées à une fonctionnalité (récepteur, senseur, transporteur, catalyseur). Les complexes métalliques biomimétiques correspondants montrent des propriétés oxydo-réductrices spécifiques. L'essor considérable depuis plusieurs années de ce domaine de recherche s'explique par le besoin grandissant de systèmes de reconnaissance efficaces tant au niveau biologique qu'au niveau environnemental. Cependant, l'élaboration de tels récepteurs capables d'une reconnaissance spécifique d'invités, notamment en milieu aqueux, représente un véritable défi d'un point de vue synthétique.

Cette thèse de doctorat est donc principalement consacrée à l'élaboration de systèmes cuivrés biomimétiques et supramoléculaires pour la détection redox d'invités et/ou la catalyse. En effet, les récepteurs calixaréniques développés par les groupes du Prof. O. Reinaud au LCBPT à l'Université Paris Descartes et du Prof. I. Jabin au LCO à l'ULB se sont révélés performants pour la complexation d'espèces neutres ou chargées. Parmi ces récepteurs, le calix[6]tren **13** est l'un des plus emblématiques de cette polyvalence. Cependant, il présente l'inconvénient de ne pas être hydrosoluble et est difficilement fonctionnalisable. De plus, en vue d'applications catalytiques, la taille restreinte de l'espaceur reliant le chapeau tren et le calixarène (deux atomes de carbone) ne permet la coordination contrôlée que d'un seul invité dans la cavité et conduit à l'auto-oxydation de sa structure après exposition de son complexe cuivreux au dioxygène. Ceci limite son intérêt notamment comme mime enzymatique ou son applicabilité.

Afin de répondre à ces limitations, l'objectif général de ce travail est la synthèse de nouveaux récepteurs calix[6]aréniques porteurs d'un chapeau tren permettant la modification de la première et de la seconde sphère de coordination des complexes métalliques qui en découlent. Leurs propriétés réceptrices vis-à-vis de molécules neutres ou chargées (anions, paires d'ions de contact, molécules organiques neutres et métaux de transition) seront étudiées en solution et sur surfaces.

En particulier, trois objectifs principaux ont été fixés dans le cadre de cette thèse (Figure I - 46) :

- i. La modification de la seconde sphère de coordination et l'éloignement de l'unité chélatante de la cavité par introduction d'un bras espaceur : synthèse et étude des propriétés complexantes et de réactivité de ligands bisétagés ;
- ii. La modification de la seconde sphère de coordination des complexes et l'étude de l'influence de l'environnement du métal par suppression des groupements méthyle présents au niveau du petit col du calixarène ;
- iii. L'accrochage sur surface du calix[6]tren par l'introduction d'un bras fonctionnalisé au niveau du chapeau et l'étude de la sonde ainsi formée.

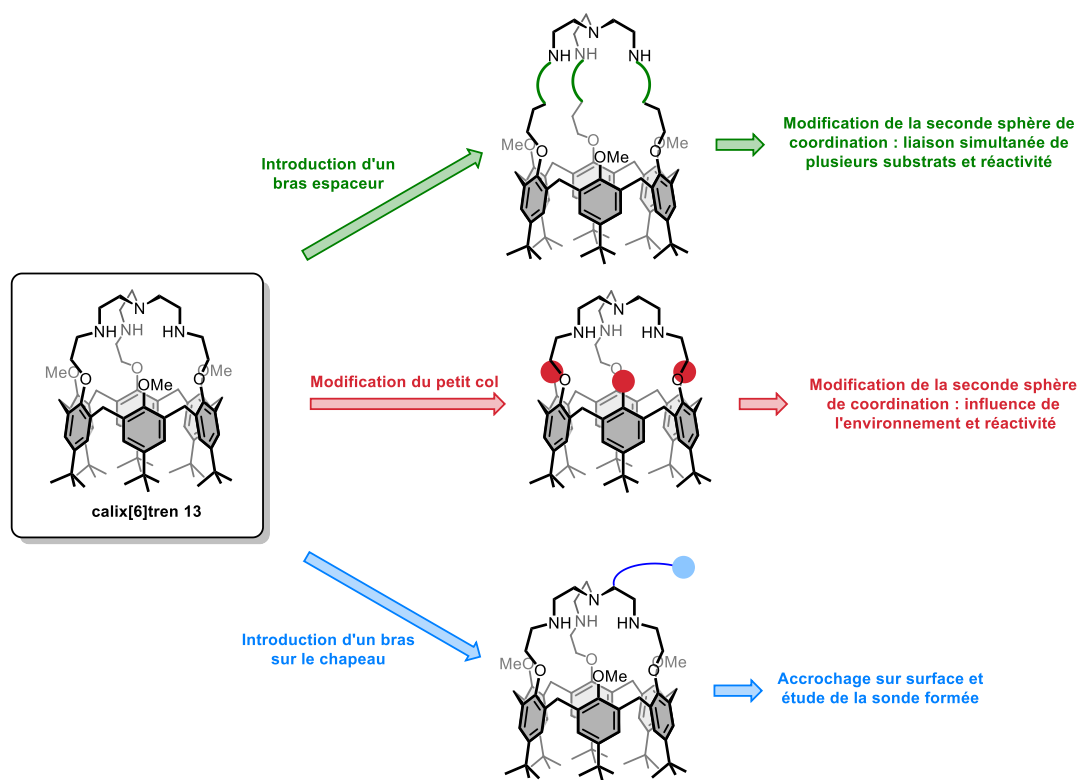


Figure I - 46 : Objectifs et stratégies en vue de la modification des propriétés du calix[6]tren **13**.

Premièrement, l'obtention de ligands bisétagés a pour but de modifier la première et la seconde sphère de coordination du métal en permettant l'accès à un second site labile de complexation. L'activation du dioxygène et la reconnaissance simultanée d'un substrat par le centre métallique pourrait dès lors permettre des applications catalytiques. De plus, la modification de la seconde sphère de coordination du calix[6]tren **13**, définie par les doublets non-liants des atomes d'oxygène du petit col, devrait modifier l'accès au centre métallique et donc la sélectivité du récepteur.

Deuxièmement, la suppression des groupements méthyle présents sur le petit col du calix[6]tren **13** devrait également modifier la seconde sphère de coordination du métal. Cette modification n'est cependant pas triviale et nécessite une méthode de synthèse appropriée afin de ne pas affecter la structure chapeauté du récepteur. La présence de groupements hydroxy à proximité du métal devrait moduler les propriétés de reconnaissance du calix[6]tren, tant au niveau de son comportement hôte-invité que de sa réactivité. Enfin, les positions phénoliques ainsi créés pourraient être facilement utilisés afin d'introduire des fluorophores ou des groupements hydrosolubilisants sur la structure. Ceci permettrait l'étude des phénomènes de complexation par spectroscopie de fluorescence ou l'étude du récepteur dans un milieu se rapprochant du milieu naturel des enzymes.

Pour terminer, l'introduction d'un bras d'accroche sur le chapeau tren afin d'immobiliser sur surface le complexe cuivrique du calix[6]tren **13** devrait permettre l'utilisation de ses propriétés de reconnaissance comme sonde redox, en milieu organique ou en milieu aqueux. Il sera cependant d'abord nécessaire de s'assurer de la conservation des propriétés de reconnaissance remarquables du récepteur **13** malgré l'ajout de ce bras fonctionnalisé.

4. Bibliographie du chapitre

1. Bertini, I.; Sigel, A. *Handbook on Metalloproteins*. CRC Press: **2001**; p 1108.
2. Parkin, G. *Chem. Rev.* **2004**, *104* (2), 699-768.
3. Kaim, W.; Rall, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35* (1), 43-60.
4. Christianson, D. W.; Fierke, C. A. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29* (7), 331-339.
5. Berg, J. M.; Tymoczko, J. L.; Stryer, L. *Biochemistry*. 8th ed.; **2015**; p 1120.
6. Sjöblom, B.; Polentarutti, M.; Djinović-Carugo, K. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106* (26), 10609-10613.
7. Xu, D.; Guo, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (28), 9780-9788.
8. Eipper, B. A.; Mains, R. E.; Glembotski, C. C. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **1983**, *80* (16), 5144-5148.
9. Rudzka, K.; Moreno, D. M.; Eipper, B.; Mains, R.; Estrin, D. A.; Amzel, L. M. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2012**, *18* (2), 223-232.
10. Boswell, J. S.; Reedy, B. J.; Kulathila, R.; Merkler, D.; Blackburn, N. J. *Biochemistry* **1996**, *35* (38), 12241-12250.
11. Prigge, S. T.; Eipper, B. A.; Mains, R. E.; Amzel, L. M. *Science* **2004**, *304* (5672), 864-867.
12. (a) Itoh, S. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2006**, *10* (2), 115-122; (b) Klinman, J. P. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281* (6), 3013-3016; (c) Kamachi, T.; Kihara, N.; Shiota, Y.; Yoshizawa, K. *Inorg. Chem.* **2005**, *44* (12), 4226-4236.
13. Meliá, C.; Ferrer, S.; Řezáč, J.; Parisel, O.; Reinaud, O.; Moliner, V.; de la Lande, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (51), 17328-17337.
14. Bertini, I.; Gray, H. B.; Stiefel, E. I.; Valentine, J. S. *Biological Inorganic Chemistry. Structure and Reactivity*. University Science Books: Sausalito, California, **2007**; p 716.
15. Ögel, Z. B.; Brayford, D.; McPherson, M. J. *Mycological Research* **1994**, *98* (4), 474-480.
16. (a) Ito, N.; Phillips, S. E. V.; Yadav, K. D. S.; Knowles, P. F. *J. Mol. Biol.* **1994**, *238* (5), 704-814; (b) Ito, N.; Phillips, S. E. V.; Stevens, C.; Ogel, Z. B.; McPherson, M. J.; Keen, J. N.; Yadav, K. D. S.; Knowles, P. F. *Nature* **1991**, *350* (6313), 87-90; (c) Gamez, P.; Koval, I. A.; Reedijk, J. *Dalton Trans.* **2004**, (24), 4079-4088.
17. (a) Whittaker, J. W. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (6), 2347-2364; (b) Whittaker, M. M.; Ballou, D. P.; Whittaker, J. W. *Biochemistry* **1998**, *37* (23), 8426-8436; (c) Himo, F.; Siegbahn, P. E. M. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (6), 2421-2456.
18. (a) Lipscomb, W. N.; Sträter, N. *Chem. Rev.* **1996**, *96* (7), 2375-2434; (b) Klinman, J. P. *Chem. Rev.* **1996**, *96* (7), 2541-2562.
19. (a) Chaudhuri, P.; Oder, K.; Wieghardt, K.; Weiss, J.; Reedijk, J.; Hinrichs, W.; Wood, J.; Ozarowski, A.; Stratemaier, H.; Reinen, D. *Inorg. Chem.* **1986**, *25* (17), 2951-2958; (b) Yang, R.; Zompa, L. J. *Inorg. Chem.* **1976**, *15* (7), 1499-1502.
20. Weis, K.; Vahrenkamp, H. *Inorg. Chem.* **1997**, *36* (24), 5592-5596.
21. (a) Bieksza, D. S.; Hendrickson, D. N. *Inorg. Chem.* **1977**, *16* (4), 924-929; (b) Felthouse, T. R.; Laskowski, E. J.; Bieksza, D. S.; Hendrickson, D. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, (19), 777-778; (c) Laskowski, E. J.; Duggan, D. M.; Hendrickson, D. N. *Inorg. Chem.* **1975**, *14* (10), 2449-2459; (d) Parker, R. J.; Spiccia, L.; Moubaraki, B.; Murray, K. S.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *300*, 922-931; (e) Rodríguez-Forteza, A.; Alemany, P.; Alvarez, S.; Ruiz, E.; Sculler, A.; Decroix, C.; Marvaud, V.; Vaissermann, J.; Verdaguer, M.; Rosenman, I.; Julve, M. *Inorg. Chem.* **2001**, *40* (23), 5868-5877; (f) Duggan, D. M.; Hendrickson, D. N. *Inorg. Chem.* **1974**, *13* (8), 1911-1916.
22. (a) Duan, Q.; Cao, Y.; Li, Y.; Hu, X.; Xiao, T.; Lin, C.; Pan, Y.; Wang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10542-10549; (b) Haddad, M. S.; Hendrickson, D. N. *Inorg. Chim. Acta* **1978**, *28*, L121-L122.
23. (a) Felthouse, T. R.; Duesler, E. N.; Hendrickson, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100* (2), 618-619; (b) Felthouse, T. R.; Hendrickson, D. N. *Inorg. Chem.* **1978**, *17* (9), 2636-2648; (c) Ferrando-Soria, J.; Castellano, M.; Yuste, C.; Lloret, F.; Julve, M.; Fabelo, O.; Ruiz-Pérez, C.; Stiriba, S.-E.; Ruiz-García, R.; Cano, J. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363* (8), 1666-1678; (d) Yuste, C.; Ferrando-Soria, J.; Cangussu, D.; Fabelo, O.; Ruiz-Pérez, C.; Marino, N.; De Munno, G.; Stiriba, S.-E.; Ruiz-García, R.; Cano, J.; Lloret, F.; Julve, M. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363* (9), 1984-1994.

24. (a) Lu, Z.-L.; Duan, C.-Y.; Tian, Y.-P.; You, X.-Z.; Fun, H.-K.; Yip, B.-C. *Transition Met. Chem.* **1997**, *22* (6), 549-552; (b) Patel, R. N. *Spectrochim. Acta, Part A* **2004**, *60* (10), 2201-2208; (c) Szilágyi, I.; Horváth, L.; Labádi, I.; Hernadi, K.; Pálinkó, I.; Kiss, T. *cent.eur.j.chem.* **2006**, *4* (1), 118-134.
25. Mota, A. J.; Rodríguez-Diéguez, A.; Palacios, M. A.; Herrera, J. M.; Luneau, D.; Colacio, E. *Inorg. Chem.* **2010**, *49* (19), 8986-8996.
26. Yin, J.; Li, C.; Chen, X.; Luo, Q. *Spectrochim. Acta, Part A* **1997**, *53* (12), 2209-2218.
27. Xu, X.-Y.; Zheng, T.; Ma, W.-X.; Zhang, M.-X.; Liu, Q.-L.; Grguric, S.; Dinovic, V.; Kaluderovic, G.; Sabo, T. *J. Coord. Chem.* **2002**, *55* (6), 711-716.
28. Duan, C.-y.; Lu, Z.-l.; You, X.-z.; Mak, T. C. W. *Transition Met. Chem.* **1997**, *23* (1), 77-79.
29. (a) Lu, Q.; Luo, Q. H.; Dai, A. B.; Zhou, Z. Y.; Hu, G. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, (20), 1429-1430; (b) Singh, N.; Shukla, K. K.; Patel, R. N.; Chauhan, U. K.; Shrivastava, R. *Spectrochim. Acta, Part A* **2003**, *59* (13), 3111-3122; (c) Szilágyi, I.; Kele, Z.; Labádi, I.; Hernadi, K.; Pálinkó, I.; Kiss, T. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2005**, *19* (19), 2878-2882.
30. (a) Zou, J.; Xu, Z.; Huang, X.; Zhang, W.-L.; Shen, X.-P.; Yu, Y.-P. *J. Coord. Chem.* **1997**, *42* (1-2), 55-61; (b) Scott, M. J.; Lee, S. C.; Holm, R. H. *Inorg. Chem.* **1994**, *33* (21), 4651-4662.
31. Hernandez-Molina, M.; Long, J.; Chamoreau, L.-M.; Cantin, J.-L.; von Bardeleben, J.; Marvaud, V. *New J. Chem.* **2009**, *33* (6), 1301-1312.
32. Interrante, L. V. *Inorg. Chem.* **1968**, *7* (5), 943-949.
33. (a) Jain, P. C.; Lingafelter, E. C.; Paoletti, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (2), 519-520; (b) Zalkin, A.; Sime, R. J.; Dodge, R. P.; Templeton, D. H. *Inorg. Chem.* **1971**, *10* (3), 537-541; (c) Andreetti, G. D.; Jain, P. C.; Lingafelter, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (15), 4112-4115.
34. Duggan, M.; Ray, N.; Hathaway, B.; Tomlinson, G.; Brint, P.; Pelin, K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1980**, (8), 1342-1348.
35. Jain, P. C.; Lingafelter, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (24), 6131-6136.
36. Liu, Y.-J.; Liu, Z.-H. *Chinese J. Struct. Chem.* **1998**, *17* (2), 94-96.
37. Marzotto, A.; Ciccacese, A.; Clemente, D. A.; Valle, G. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, (9), 1461-1468.
38. Su, C.-C.; Lu, W.-S.; Hui, T.-Y.; Chang, T.-Y.; Wang, S.-L.; Liao, F.-L. *Polyhedron* **1993**, *12* (18), 2249-2259.
39. (a) Barbucci, R.; Campbell, M. J. M. *Inorg. Chim. Acta* **1975**, *15*, L15-L16; (b) Barbucci, R.; Mastroianni, A.; Campbell, M. J. M. *Inorg. Chim. Acta* **1978**, *27*, 109-114; (c) Ciampolini, M.; Nardi, N. *Inorg. Chem.* **1966**, *5* (1), 41-44; (d) Deeth, R. J.; Gerloch, M. *Inorg. Chem.* **1985**, *24* (26), 4490-4493; (e) Di Vaira, M.; Orioli, P. L. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **1968**, *24* (4), 595-599.
40. (a) Askari, M. S.; Girard, B.; Murugesu, M.; Ottenwaelder, X. *Chem. Commun.* **2011**, 47 (28), 8055; (b) Cristini, A.; Ponticelli, G. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1973**, *35* (8), 2691-2698.
41. (a) Fischmann, A. J.; Forsyth, C. M.; Spiccia, L. *Inorg. Chem.* **2008**, *47* (22), 10565-10574; (b) Fischmann, A. J.; Warden, A. C.; Black, J.; Spiccia, L. *Inorg. Chem.* **2004**, *43* (21), 6568-6578.
42. (a) Hirtenlehner, C.; Tordin, E.; Monkowius, U.; List, M.; Knör, G. *Inorg. Chem. Commun.* **2014**, *39*, 31-33; (b) Tordin, E.; List, M.; Monkowius, U.; Schindler, S.; Knör, G. *Inorg. Chim. Acta* **2013**, *402*, 90-96.
43. Szilagy, R. K.; Frank, P.; DeBeer George, S.; Hedman, B.; Hodgson, K. O. *Inorg. Chem.* **2004**, *43* (26), 8318-8329.
44. (a) Becker, M.; Heinemann, F. W.; Schindler, S. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5* (11), 3124-3129; (b) Becker, M.; Heinemann, F. W.; Knoch, F.; Donaubaue, W.; Liehr, G.; Schindler, S.; Golub, G.; Cohen, H.; Meyerstein, D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, *2000* (4), 719-726.
45. Würtele, C.; Sander, O.; Lutz, V.; Waitz, T.; Tuczek, F.; Schindler, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (22), 7544-7545.
46. (a) Kitajima, N.; Fujisawa, K.; Fujimoto, C.; Morooka, Y.; Hashimoto, S.; Kitagawa, T.; Toriumi, K.; Tatsumi, K.; Nakamura, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (4), 1277-1291; (b) Mahapatra, S.; Halfen, J. A.; Wilkinson, E. C.; Pan, G.; Wang, X.; Young, V. G.; Cramer, C. J.; Que, L.; Tolman, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (46), 11555-11574; (c) Mahapatra, S.; Halfen, J. A.; Tolman, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**,

- 118 (46), 11575-11586; (d) Halfen, J. A.; Young, V. G.; Tolman, W. B. *Inorg. Chem.* **1998**, *37* (9), 2102-2103; (e) Lam, B. M. T.; Halfen, J. A.; Young, V. G.; Hagadorn, J. R.; Holland, P. L.; Lledós, A.; Cucurull-Sánchez, L.; Novoa, J. J.; Alvarez, S.; Tolman, W. B. *Inorg. Chem.* **2000**, *39* (18), 4059-4072.
47. Fujisawa, K.; Tanaka, M.; Moro-oka, Y.; Kitajima, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (26), 12079-12080.
48. Hikichi, S.; Komatsuzaki, H.; Akita, M.; Moro-oka, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (19), 4699-4710.
49. Gramage-Doria, R.; Armspach, D.; Matt, D. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257* (3-4), 776-816.
50. Breslow, R.; Dong, S. D. *Chem. Rev.* **1998**, *98* (5), 1997-2012.
51. Gutsche, C. D. *Calixarenes-An Introduction*. 2nd ed.; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, United Kingdom, **2008**.
52. (a) Baekeland, L. H. US Patent 942.699. **1908**; (b) Gutsche, C. D. *Calixarenes in the Nanoworld*. Springer: Dordrecht, The Netherlands, **2007**.
53. (a) Gutsche, C. D.; Iqbal, M. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 234-237; (b) Gutsche, C. D.; Dhawan, B.; Leonis, M. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 238-262; (c) Munch, J. H.; Gutsche, C. D. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 238-242.
54. Gutsche, C. D.; Pagoria, P. F. *J. Org. Chem.* **1985**, *50* (26), 5795-5802.
55. (a) Gutsche, C. D. *Calixarenes revisited*. The Royal Society of Chemistry: Cambridge, **1998**; (b) Mandolini, L.; Ungaro, R. *Calixarenes in Action*. Imperial College Press: **2000**.
56. (a) Dozol, J. F.; Böhmer, V.; McKervey, M. A.; Lopez Calahorra, F.; Reinhoudt, D. N.; Schwing, M. J.; Ungaro, R.; Wipff, G. New macrocyclic extractants for radioactive waste treatment: ionizable crown ethers and functionalized calixarenes, Contract F12W-CT-0062, EUR 17615 EN **1997**; (b) Dozol, J. F.; Arnaud, F.; Böhmer, V.; Costero, A.; de Mendoza, J.; Desreux, J. F.; Schwing, M. J.; Ungaro, R.; Van Veggel, F. C. J. M.; Wipff, G. Extraction and selective separation of long lived nuclides by functionalized macrocycles, Contract F14W-CT-960022, EUR 19605 EN. **2000**.
57. Ikeda, A.; Shinkai, S. *Chem. Rev.* **1997**, *97* (5), 1713-1734.
58. Afari, Z.; Böhmer, V.; Harrowfield, J.; Vicens, J. In *Calixarenes 2001*, Kluwer Academic Publishers (Springer): Dordrecht, The Netherlands, **2001**.
59. Spek, A. *Acta Cryst. D* **2009**, *65* (2), 148-155.
60. (a) Seneque, O.; Giorgi, M.; Reinaud, O. *Supramol. Chem.* **2003**, *15* (7-8), 573-580; (b) Sénèque, O.; Rondelez, Y.; Le Clainche, L.; Inisan, C.; Rager, M.-N.; Giorgi, M.; Reinaud, O. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, *2001* (10), 2597-2604.
61. Reinaud, O.; Le Mest, Y.; Jabin, I. Chapter 13: Models of metallo-enzyme active site. In *Calixarenes in the Nanoworld*, First Edition ed.; J. Harrowfield, J. Vicens, Springer: Dordrecht, Holland, **2006**.
62. Gac, S. L.; Jabin, I.; Reinaud, O. Biomimetic Cavities and Bioinspired Receptors. In *Bioinspiration and Biomimicry in Chemistry*, Reverse-Engineering Nature: **2012**.
63. (a) Rondelez, Y.; Sénèque, O.; Rager, M.-N.; Duprat, A. F.; Reinaud, O. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6* (22), 4218-4226; (b) Rondelez, Y.; Duprat, A.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (7), 1334-1340; (c) Rondelez, Y.; Bertho, G.; Reinaud, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1044-1046; (d) Blanchard, S.; Le Clainche, L.; Rager, M.-N.; Chansou, B.; Tuchagues, J.-P.; Duprat, A.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2732-2735; (e) Blanchard, S.; Rager, M.-N.; Duprat, A.; Reinaud, O. *New J. Chem.* **1998**, *22* (11), 1143-1146.
64. (a) Le Clainche, L.; Giorgi, M.; Reinaud, O. *Inorg. Chem.* **2000**, *39* (16), 3436-3437; (b) Le Clainche, L. c.; Rondelez, Y.; Sénèque, O.; Blanchard, S.; Campion, M.; Giorgi, M.; Duprat, A. F.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series IIC - Chemistry* **2000**, *3* (10), 811-819; (c) Sénèque, O.; Campion, M.; Giorgi, M.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, *2004* (9), 1817-1826.
65. Le Poul, N.; Le Mest, Y.; Jabin, I.; Reinaud, O. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (7), 2097-2106.
66. Izzet, G.; Frapart, Y. M.; Prangé, T.; Provost, K.; Michalowicz, A.; Reinaud, O. *Inorg. Chem.* **2005**, *44* (26), 9743-9751.
67. (a) Sénèque, O.; Reinaud, O. *Tetrahedron* **2003**, *59* (29), 5563-5568; (b) Rondelez, Y.; Li, Y.; Reinaud, O. *Tet. Lett.* **2004**, *45* (24), 4669-4672.
68. Sénèque, O.; Rager, M.-N.; Giorgi, M.; Prangé, T.; Tomas, A.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (42), 14833-14840.

69. Sénèque, O.; Campion, M.; Douziech, B.; Giorgi, M.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *Dalton Trans.* **2003**, (22), 4216-4218.
70. (a) Sénèque, O.; Campion, M.; Douziech, B.; Giorgi, M.; Rivière, E.; Journaux, Y.; Mest, Y. L.; Reinaud, O. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 2002 (8), 2007-2014; (b) Izzet, G.; Akdas, H.; Hucher, N.; Giorgi, M.; Prangé, T.; Reinaud, O. *Inorg. Chem.* **2006**, 45 (3), 1069-1077.
71. Lüning, U.; Löffler, F.; Eggert, J. Selective Modifications of Calix [6] arenes. In *Calixarenes 2001*, Springer: **2001**; pp 71-88.
72. (a) Li, J.-S.; Chen, Y.-Y.; Lu, X.-R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2000 (3), 485-490; (b) Zhang, Y.; Yuan, H.; Huang, Z.; Zhou, J.; Kawanishi, Y.; Schatz, J.; Maas, G. *Tetrahedron* **2001**, 57 (19), 4161-4165; (c) Otsuka, H.; Araki, K.; Matsumoto, H.; Harada, T.; Shinkai, S. *J. Org. Chem.* **1995**, 60 (15), 4862-4867; (d) Araki, K.; Akao, K.; Otsuka, H.; Nakashima, K.; Inokuchi, F.; Shinkai, S. *Chem. Lett.* **1994**, 23 (7), 1251-1254.
73. Ménand, M. I.; Jabin, I. *Org. Lett.* **2009**, 11 (3), 673-676.
74. Darbost, U.; Giorgi, M.; Reinaud, O.; Jabin, I. *J. Org. Chem.* **2004**, 69 (15), 4879-4884.
75. Zeng, X.; Bornholdt, C.; Over, D.; Reinaud, O. *Org. Lett.* **2011**, 13 (20), 5660-5663.
76. Zeng, X.; Coquière, D.; Alenda, A.; Garrier, E.; Prangé, T.; Li, Y.; Reinaud, O.; Jabin, I. *Chemistry* **2006**, 12 (24), 6393-6402.
77. Zeng, X.; Hucher, N.; Reinaud, O.; Jabin, I. *J. Org. Chem.* **2004**, 69 (20), 6886-6889.
78. Jabin, I.; Reinaud, O. *J. Org. Chem.* **2003**, 68 (9), 3416-3419.
79. (a) Darbost, U.; Zeng, X.; Rager, M.-N. I.; Giorgi, M.; Jabin, I.; Reinaud, O. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, (22), 4371-4374; (b) Darbost, U.; Rager, M.-N.; Petit, S.; Jabin, I.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (23), 8517-8525.
80. (a) Izzet, G.; Douziech, B.; Prange, T.; Tomas, A.; Jabin, I.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102 (19), 6831-6; (b) Izzet, G.; Zeitouny, J.; Akdas-Killig, H.; Frapart, Y.; Ménage, S. p.; Douziech, B. n. d.; Jabin, I.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (29), 9514-9523.
81. Sénèque, O.; Rager, M.-N.; Giorgi, M.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (26), 6183-6189.
82. Brunetti, E.; Inthasot, A.; Keymeulen, F.; Reinaud, O.; Jabin, I.; Bartik, K. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13 (10), 2931-2938.
83. Izzet, G.; Douziech, B.; Prangé, T.; Tomas, A.; Jabin, I.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102 (19), 6831-6836.
84. Addison, A. W.; Rao, T. N.; Reedijk, J.; Rijn, J. v.; Verschoor, G. C. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1984**, (7), 1349-1356.
85. Izzet, G.; Zeng, X.; Akdas, H.; Marrot, J. r. m.; Reinaud, O. *Chem. Commun.* **2007**, (8), 810-812.
86. De Leener, G.; Moerkerke, S.; Lavendomme, R.; Reinaud, O.; Jabin, I. Calix[6]azacryptand-based receptors. In *Calixarenes and Beyond*, Neri, P.; Sessler, J. L.; Wang, M.-X., Eds. Springer: **2016**.
87. Izzet, G.; Rager, M.-N.; Reinaud, O. *Dalton Trans.* **2007**, (7), 771-780.
88. Lascaux, A.; De Leener, G.; Fusaro, L.; Topic, F.; Rissanen, K.; Luhmer, M.; Jabin, I. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 738-746.

Chapitre 1 : Synthèse de nouveaux dérivés du calix[6]tren

Ce chapitre est consacré à la synthèse et à la caractérisation de nouveaux dérivés du calix[6]tren **13** présentant des caractéristiques uniques telles qu'un bras d'accroche, un espaceur entre le calix[6]arène et le chapeau tren ou une sphère de coordination modifiée à l'aide d'un donneur redox. Les différentes voies de synthèse de ces composés sont présentées dans ce premier chapitre. Leur étude vis-à-vis de la complexation d'ions métalliques sera décrite dans les chapitres suivants.

1.1. Introduction d'un bras d'accroche sur le chapeau tren

Afin d'introduire un bras d'accroche sur le chapeau tren, la stratégie de synthèse envisagée consiste en une macrocyclisation de type [1+1] entre une sous-unité calix[6]arénique présentant trois fonctions amines, et un chapeau tris-acide comportant un bras supplémentaire, réalisée en présence d'un agent de couplage (Schéma 1-1). Les fonctions amides du calix[6]cryptamide ainsi formé sont ensuite réduites afin d'obtenir le dérivé calix[6]tren monofonctionnalisé. Cette stratégie de synthèse a été développée par A. Lascaux au sein du LCO à l'ULB¹ et optimisée au cours de notre thèse.

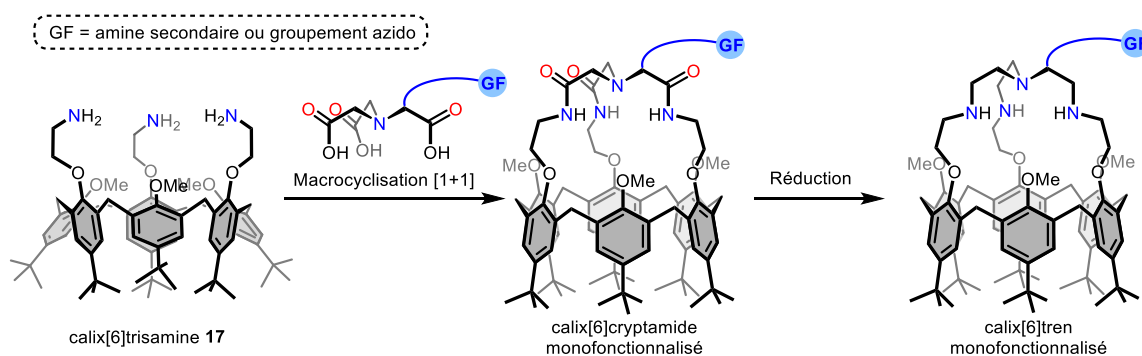


Schéma 1-1 : Stratégie de synthèse visant l'introduction d'une fonctionnalité supplémentaire sur le chapeau du calix[6]tren via la voie des calix[6]cryptamides.

Tout d'abord, la synthèse du calix[6]trisazido **16** est réalisée en utilisant un excès de 2-azidoéthyl-4-méthylbenzènesulfonate en présence de NaH, dans le THF à reflux au départ du 1,3,5-triméthoxy-*p*-*tert*-butyl-calix[6]arène **15** (Schéma 1-2).^{a,2} Le produit est isolé après précipitation dans l'EtOH avec un rendement de 94%. La réduction des groupements azotures en amines, *via* la réaction de Staudinger (PPh₃/H₂O), conduit au calix[6]trisamine **17** avec un rendement de 95% (Schéma 1-2).³

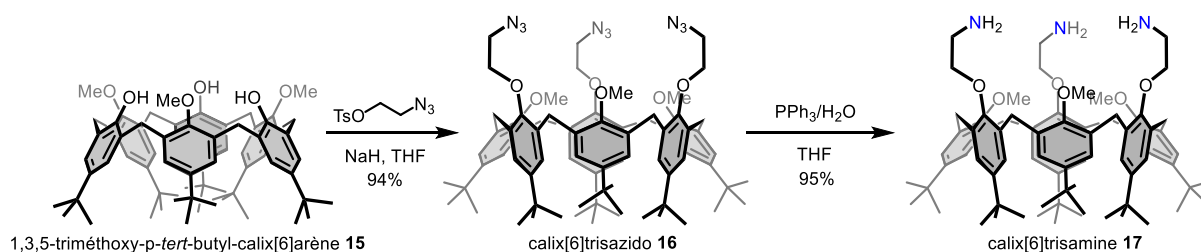


Schéma 1-2 : Synthèse du calix[6]trisazido **16** et du calix[6]trisamine **17**.

^a Ce composé était disponible au laboratoire.

Le chapeau trisacide N_{α},N_{α} -bis(carboxyméthyl)-L-lysine **(S)-28** (NTA-lysine) est le précurseur idéal en vue de la synthèse du composé monofonctionnalisé.^{1a} Ce dérivé de la lysine naturelle, disponible commercialement est optiquement pur, de configuration absolue S. Les produits qui en découleront seront donc également optiquement purs et, dans le cadre de ce travail, de configuration absolue S.

Afin de réaliser la réaction de macrocyclisation [1+1], la fonction amine de la NTA-lysine **(S)-28** a été préalablement protégée par un groupement Boc (Schéma 1-3). Cette réaction a été réalisée dans un mélange THF/H₂O en présence de Boc₂O et de TEA. Le produit **(S)-29** a été isolé en présence d'une quantité variable de TEA (ex. décrit : 1,3 éq.), quantifiée par spectroscopie RMN ¹H. Mis à part la présence de TEA, le spectre RMN ¹H est conforme à celui décrit précédemment.^{1a} L'étape de macrocyclisation étant réalisée en présence de la même base, le composé **(S)-29** a été utilisé sans purification supplémentaire.

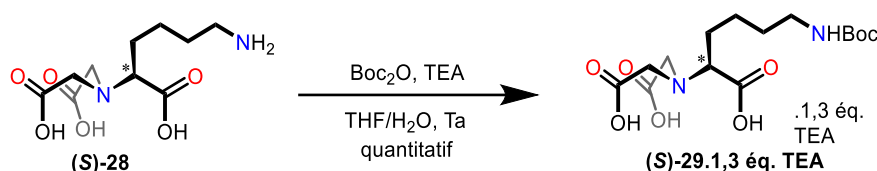


Schéma 1-3 : Synthèse du chapeau trisacide protégé **(S)-29**.

Le composé **(S)-29** a donc été engagé dans une réaction de macrocyclisation [1+1] avec le calix[6]trisamine **17** en présence d'un excès de TBTU^b (agent de couplage) et d'un excès de TEA, selon la même procédure décrite pour le calix[6]cryptamide **27** (Schéma 1-4).⁴ Après purification sur colonne de silice, le composé calix[6]cryptamide-monoNHBoc **30**^c a été obtenu avec un rendement de 45%.

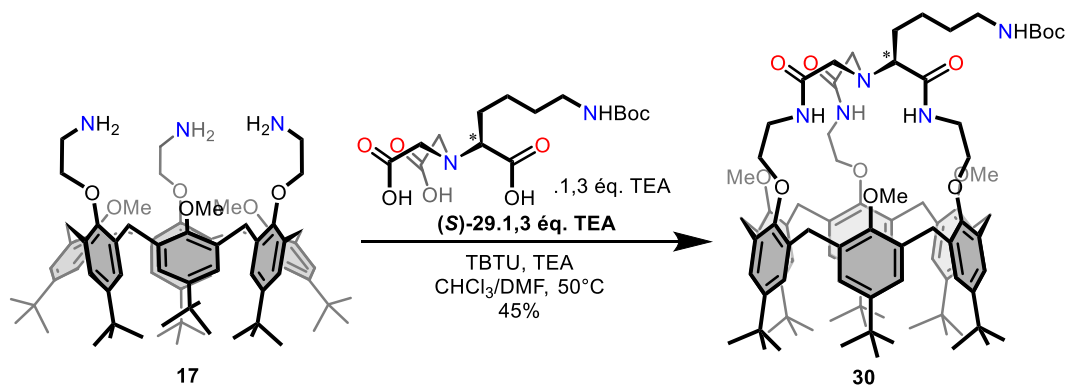


Schéma 1-4 : Synthèse du calix[6]cryptamide **30**.

Le calix[6]cryptamide-monoNHBoc **30** présente un spectre RMN ¹H large et non interprétable dans CDCl₃ (Figure 1-1a). Cependant, l'ajout de quelques équivalents d'Imi permet d'obtenir une signature RMN bien définie permettant de caractériser l'*endo*-complexe **30**⊃Imi (Figure 1-1b). Le spectre RMN ¹H après addition d'Imi est conforme à la littérature^{1a} et complexe à cause de la présence du centre asymétrique sur le chapeau (asymétrie C₁ de la structure).^{1b}

^b O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium tétrafluoroborate.

^c Pour plus de clarté, la présence d'un centre de chiralité sur les dérivés calixaréniques sera omise dans leur numérotation.

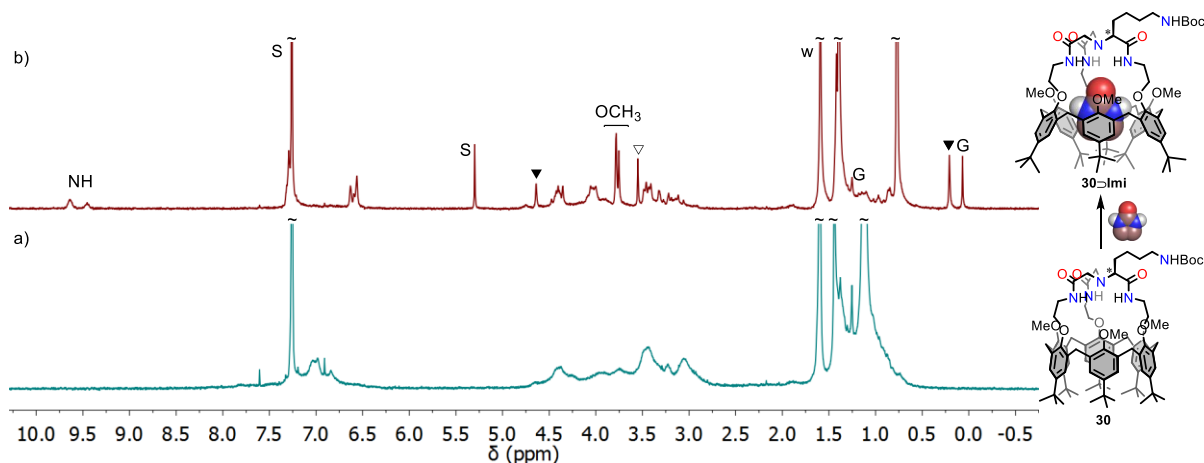


Figure 1-1 : Spectres RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K). a) du composé **30** ; b) après ajout d'1,8 éq. d'Imi ; ∇ : Imi libre ; \blacktriangledown : Imi inclus. S : solvant, w : eau, G : graisse.

Le comportement vis-à-vis des molécules neutres (par ex. Imi) du récepteur **30** est identique à celui du calix[6]cryptamide **27**.^{1,4} L'introduction d'un bras fonctionnalisé, à proximité du site de reconnaissance trisamido, modifie peu les propriétés de celui-ci. Cette observation est un excellent préambule dans le cadre de notre démarche de modification du chapeau tren sans altération des propriétés hôte-invité du calix[6]tren **13**.

1.1.1. Synthèse du calix[6]tren par réduction des calix[6]cryptamides

Dans un premier temps, la réduction en amines du chapeau trisamide a été mise au point sur le calix[6]cryptamide modèle **27** grâce à l'utilisation de BH_3 , agent de réduction classique de fonctions amides (Schéma 1-5).⁵

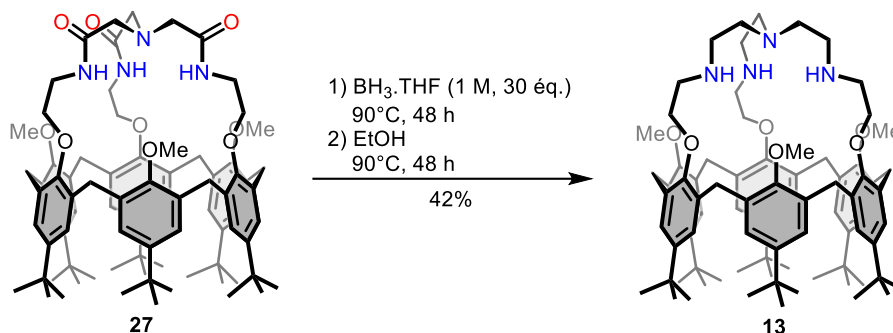


Schéma 1-5 : Synthèse du calix[6]tren **13** par réduction du calix[6]cryptamide modèle **27**.

La synthèse a été réalisée dans le THF dans un réacteur scellé. Le milieu réactionnel a été chauffé à 90°C pendant 48 h après ajout de BH_3 en excès (30 éq.) à 0°C . Un traitement à l'éthanol, après évaporation sous vide partiel du THF, a ensuite été réalisé à 90°C pendant 48 h afin de détruire l'excès de BH_3 ainsi que les complexes de bore formés. Après évaporation de l'éthanol et lavage basique, le calix[6]tren **13** a été isolé par précipitation dans l'acétonitrile au départ d'une solution dans le minimum de dichlorométhane avec un rendement de 42%. Le rendement est relativement modéré en raison de la perte de produit lors de la purification du ligand par précipitation. Le brut réactionnel,

analysé par RMN ^1H et ESI-MS, montre cependant la conversion totale du composé de départ **27** en calix[6]tren **13**. La purification par précipitation doit de ce fait faire l'objet d'une optimisation.

Le spectre RMN ^1H du calix[6]tren **13** est remarquablement simple pour un tel composé du fait de la symétrie C_{3v} de l'édifice (Figure 1-2a). La rigidification du calixarène due à la présence du chapeau tren est indiquée par les résonances fines et bien définies des protons ArCH_2 . La différence de déplacement chimique des signaux $t\text{Bu}$ et ArH montrent une conformation moyenne droite ($\Delta\delta_{t\text{Bu}} = 0,02$ ppm). Le déplacement chimique moyen du signal des trois groupes méthoxy ($\delta_{\text{OCH}_3} = 3,05$ ppm) est interprété comme l'auto-inclusion alternée, en échange rapide à l'échelle de temps spectrale, d'au moins un de ces trois groupes comme observé par diffraction aux rayons X pour le calix[6]crypturée **31**.⁶

Les spectres RMN ^1H du calix[6]tren **13** synthétisé par la voie classique⁷ et par la réduction du calix[6]cryptamide **27** montrent des signatures identiques (Figure 1-2), indiquant que cette seconde voie de synthèse permet l'obtention du calix[6]tren **13** avec une bonne pureté et un rendement global supérieur (30% au lieu de 13%). L'optimisation de la purification du calix[6]tren **13** obtenu par réduction du composé **27** devrait permettre d'encore accroître le rendement global de la synthèse. De plus, cette nouvelle voie permet la synthèse du composé **13** en un nombre d'étapes moindre (4 contre 5) au départ du 1,3,5-triméthoxycalix[6]arène **15**. Elle est donc plus rapide et plus efficace.

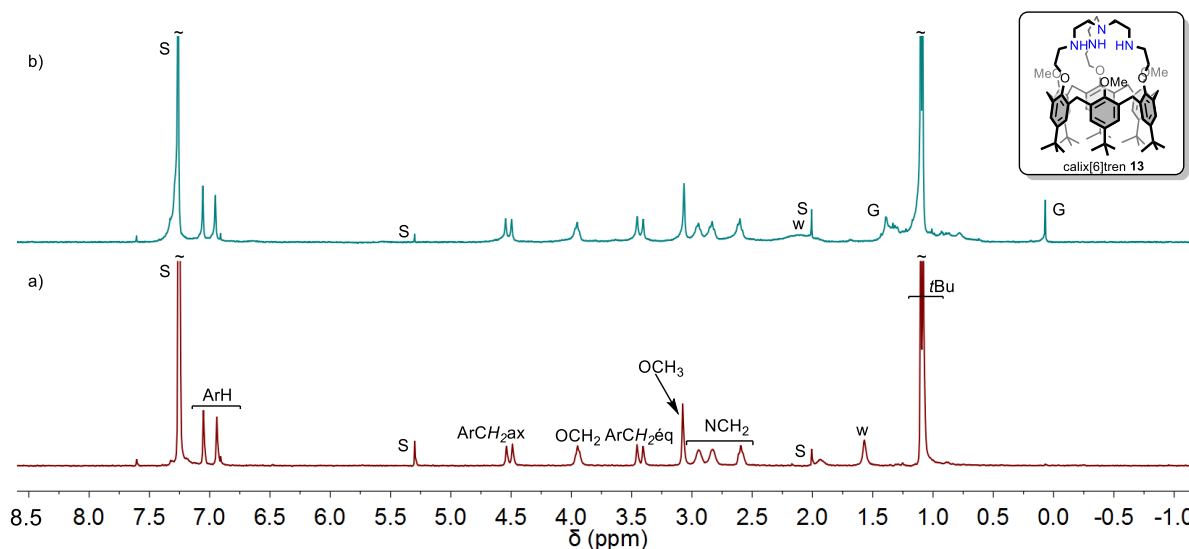


Figure 1-2 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K) du calix[6]tren **13** obtenu : a) par la voie de synthèse classique ; b) par la réduction du calix[6]cryptamide **27** ; S : solvant, w : eau, G : graisse.

1.1.2. Synthèse du calix[6]tren monofonctionnalisé

Ces conditions de réactions optimales ont ensuite été appliquées à la réduction du calix[6]cryptamide-monoNHBoc **30** (Schéma 1-6). En présence de BH_3 , les groupements Boc sont réduits en groupements méthyle.⁸ En raison de cette réduction supplémentaire, la quantité de BH_3 a été augmentée pour la réduction du composé **30** (60 éq.). La synthèse a donc été réalisée selon le

même mode opératoire que pour la réduction du composé **27** et le calix[6]tren-monoNHCH₃ **32** a été isolé par précipitation dans l'acétonitrile avec un rendement de 79%.

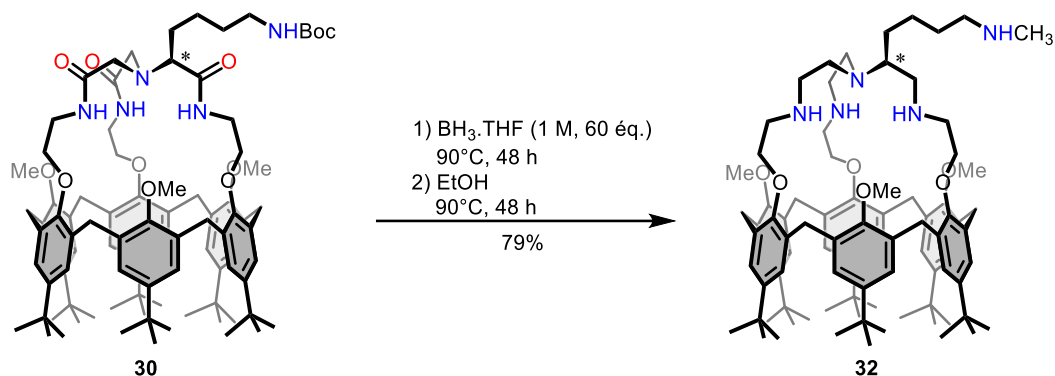


Schéma 1-6 : Synthèse du calix[6]tren-monoNHCH₃ **32**.

La signature RMN ¹H du composé **32** dans CD₃OD est complexe (Figure 1-3, a). Afin de simplifier le spectre, le composé a été caractérisé par spectroscopie RMN ¹H en présence d'Imi (20 éq.) et d'un excès de TFA (13 éq., Figure 1-3, b). Le spectre montre une seule espèce, identifiée par RMN 2D comme étant l'*endo*-complexe **32.5H⁺Imi**. La conformation du complexe est de type cône aplati ($\Delta\delta_{ArH} = 0,52$ ppm et $\Delta\delta_{tBu} = 0,65$ ppm). Les signaux des protons OCH₃ sont déblindés, ils sont donc orientés vers l'extérieur de la cavité. Les signaux des protons ArH, OCH₃ et de l'invité inclus sont différenciés. Par exemple, la zone des champs forts montre deux signaux, caractéristiques de protons diastéréotopiques de l'invité ($\delta_{Imi\ in} = 0,23$ et 0,30 ppm) inclus au cœur de la cavité. Ceci est dû à la présence d'un centre stéréogénique au niveau du chapeau, brisant la symétrie de l'édifice, ainsi qu'à la transmission de la chiralité du récepteur à la molécule invitée.

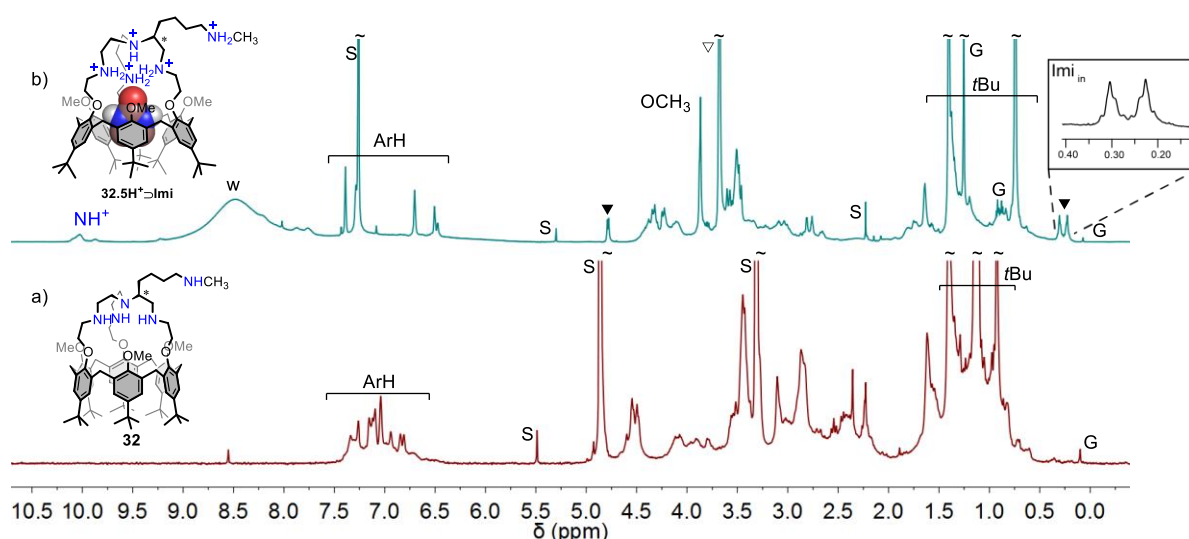


Figure 1-3 : a) Spectre RMN ¹H (CD₃OD, 600 MHz, 298 K) du composé **32** ; b) Spectre RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz, 298 K) du composé **32** en présence de 13 éq. de TFA et 20 éq. d'Imi. ▽ : Imi libre ; ▼ : Imi inclus. S : solvant, w : eau, G : graisse.

L'inclusion d'invités neutres polaires dans la cavité est comparable aux propriétés d'inclusion du calix[6]tren parent.^{1b} L'ajout d'un bras fonctionnalisé sur le chapeau du calix[6]tren ne modifie donc pas les propriétés hôte-invité du récepteur.

Le récepteur **32** ne sera pas étudié plus en profondeur au cours de ce travail de thèse quant à la complexation de molécules neutres. En revanche, la complexation d'ions métalliques (zinc et cuivre) est détaillée au chapitre 4 en vue du greffage sur surface et de l'étude du composé en milieux aqueux.

1.2. Introduction d'un espaceur entre le calix[6]arène et un chapeau polyazoté

1.2.1. Synthèse du calix[6]amido-tren

Afin d'introduire un espaceur entre le chapeau tren et le calix[6]arène, le calix[6]tris(bromo-amide) **33** a été synthétisé au départ du calix[6]trisamine **17** (Schéma 1-7).⁹ Celui-ci présente une fonction amide sur chaque bras. C'est en effet le précurseur idéal pour la réaction consécutive de macrocyclisation [1+1] avec un chapeau tripodal. La synthèse des composés **33** et **34** a été développée par C. Smet et D. Cornut au sein du LCO à l'ULB et optimisée au cours de nos travaux.⁹

La synthèse du composé **33** a été réalisée au départ d'une solution de bromure de bromoacétyle (6 éq.) dans CH₂Cl₂ à laquelle 1 éq. de calix[6]trisamine **17** et 6 éq. de triéthylamine ont été ajoutés goutte à goutte à -63°C. Après avoir été agité à -63°C pendant 1 h, le milieu réactionnel a été remonté à température ambiante et lavé à l'eau avant d'être purifié par lavages à l'EtOH à basse température pour fournir le calix[6]tris(bromo-amide) **33** avec un rendement de 76%.

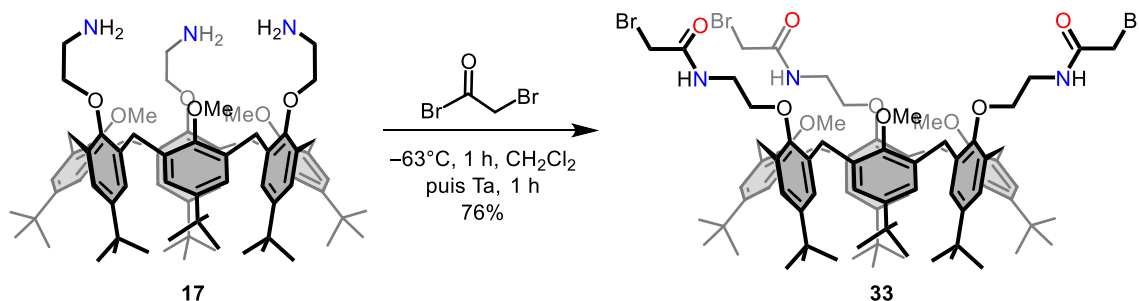


Schéma 1-7 : Synthèse du calix[6]tris(bromo-amide) **33**.

Cette réaction d'addition-élimination est sensible à l'ordre d'addition des réactifs. L'ajout lent du réactif bromé sur le composé **17** engendre des réactions de substitution nucléophile intramoléculaires. En effet, après réaction d'un des bras aminés avec le bromure de bromoacétyle, les amines restantes peuvent réagir par S_N2 sur les carbones portant l'atome de brome. Il est donc préférable d'ajouter lentement le calix[6]trisamine **17** sur le bromure de bromoacétyle afin de toujours rester en excès de réactif bromé et d'ainsi éviter la réaction intramoléculaire.

Le nouveau composé **33** a été caractérisé par spectroscopie RMN ¹H (Figure 1-4) et les attributions ont été réalisées grâce au relevé de spectres COSY, HSQC et HMBC.

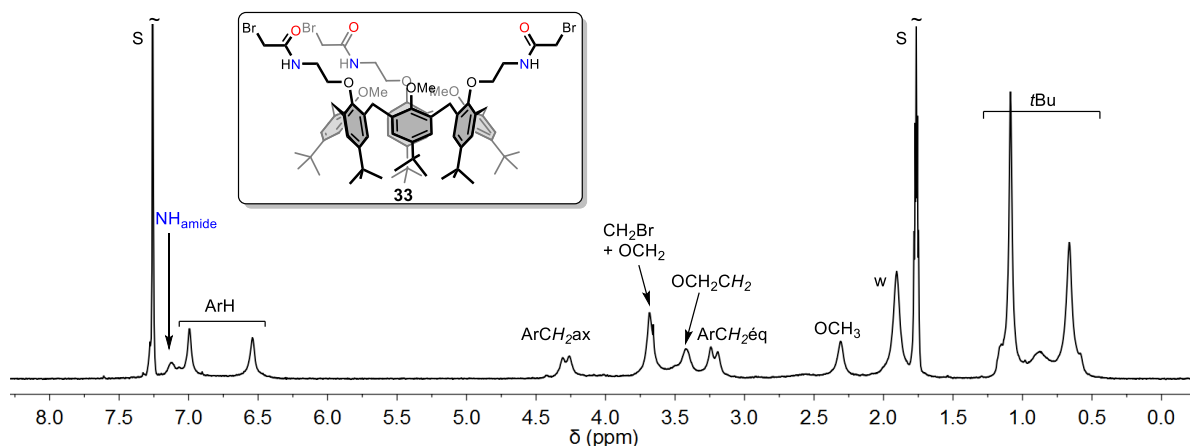


Figure 1-4 : Spectre RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 3:2, 300 MHz, 298 K) et structure du composé **33** ; S : solvant, w : eau.

A 298 K dans le mélange de solvants $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 3:2, le calix[6]tris(bromo-amide) **33** présente une conformation cône aplati de symétrie C_{3v} par spectroscopie RMN ^1H ($\Delta\delta_{\text{ArH}} = 0,46$ ppm et $\Delta\delta_{\text{tBu}} = 0,43$ ppm). Le déplacement chimique (2,30 ppm) du signal des protons des groupements OCH_3 indique que ceux-ci sont orientés en moyenne vers l'intérieur de la cavité. Les spectre RMN 2D ont permis l'attribution des différents signaux et confirment la structure et la conformation du composé. L'observation de signaux élargis supplémentaires laisse supposer la présence d'un ou plusieurs conformères. Ceci est confirmé par l'obtention d'une seule tâche lors de l'analyse du composé par chromatographie sur couche mince, indiquant qu'un seul composé est présent après purification.

La réaction de macrocyclisation [1+1] entre le chapeau tren et la calix[6]tris(bromo-amide) **33** a ensuite été réalisée (Schéma 1-8) dans des conditions de haute dilution utilisées classiquement pour les réactions de macrocyclisation [1+1] (*vide supra*, $C \approx 4$ mM). La synthèse été réalisé en présence de K_2CO_3 (6 éq.) comme base dans un mélange $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ 3:2 à 55°C pendant 2 h 30. Après lavage à l'eau, le brut réactionnel a été purifié par précipitation du composé par addition de diéthyléther au départ d'une solution dans le minimum de CH_2Cl_2 . Le calix[6]amido-tren **34** est obtenu avec un rendement de 40%.

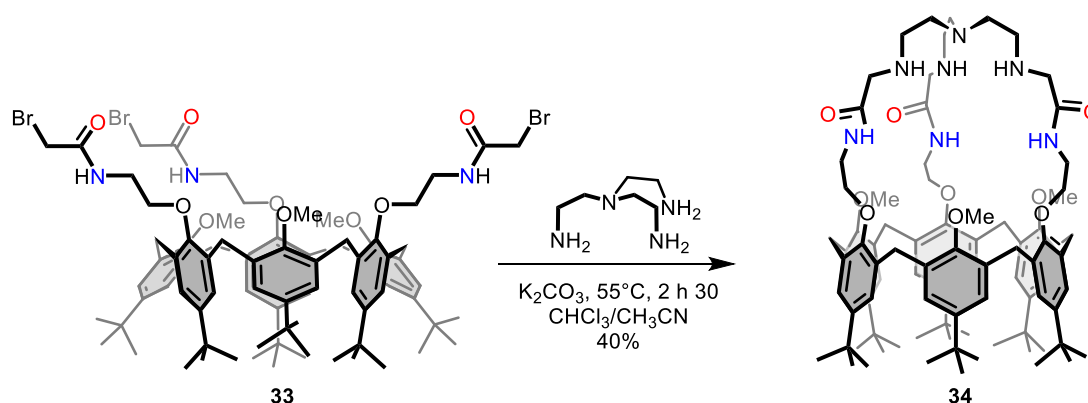


Schéma 1-8 : Synthèse du calix[6]amido-tren **34**.

Le spectre RMN ^1H du brut réactionnel avant purification montre la présence de deux espèces (Figure 1-5). L'espèce fine de symétrie C_{3v} a été identifiée comme étant le calix[6]amido-tren **34** grâce au relevé de spectres RMN 2D. Une analyse ESI-MS (Figure 1-6) a permis de mettre en évidence la présence de dimères [2+1] (2 unités calixaréniques et un chapeau tren) formés lors de la macrocyclisation qui pourraient expliquer les signaux larges en RMN ^1H . Le composé **34** est également présent lors de ces analyses ($[\text{M}+\text{H}]^+$ et $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

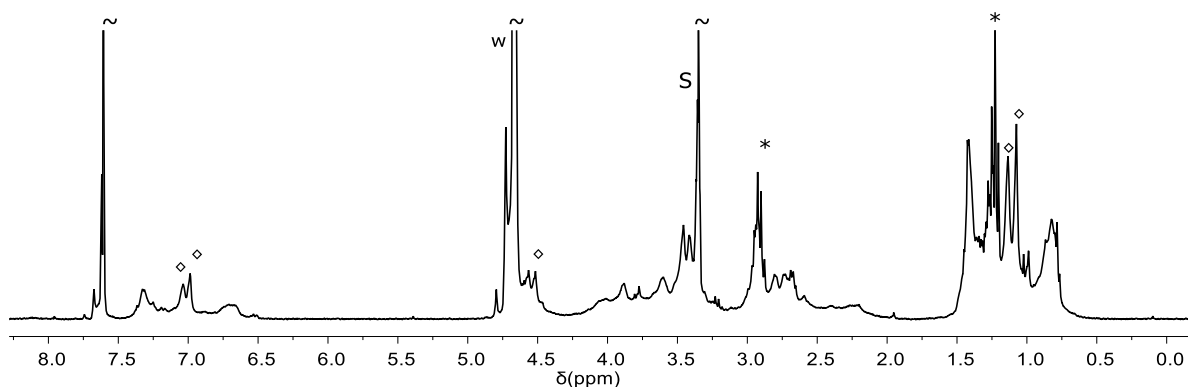


Figure 1-5 : Spectre RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 1:1, 300 MHz, 298 K) du brut réactionnel après réaction de macrocyclisation ; \diamond : calix[6]amido-tren **34** ; S : solvant, w : eau, * : TEA.

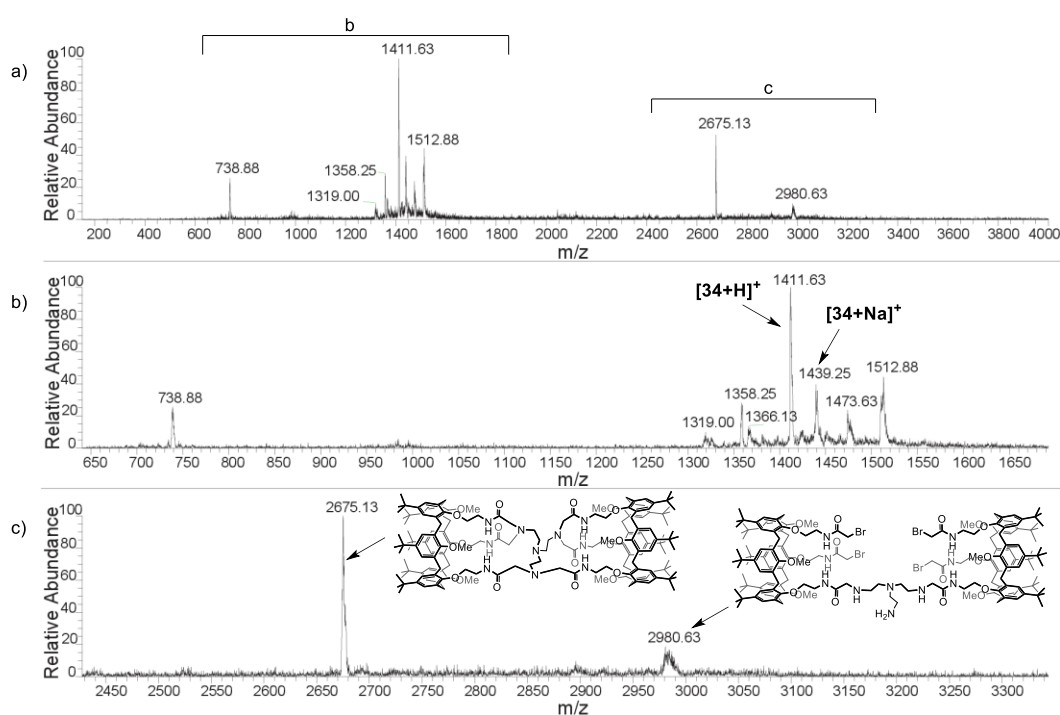


Figure 1-6 : Spectre de masse du brut réactionnel de la réaction de macrocyclisation montrant la présence du composé **34** et de dimères (ESI (+), 160°C, MeOH).

- Caractérisation du calix[6]amido-tren

Le spectre RMN ^1H relevé dans un mélange $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 3:2 est caractéristique d'une espèce de symétrie C_{3v} rigidifiée en conformation cône (Figure 1-7). Le signal des protons NH des groupements

amides est observé à 8,02 ppm ainsi qu'un singulet correspondant aux méthylènes situés entre l'amide et le chapeau tren à 3,04 ppm. La présence de ces signaux confirme la formation du composé **34**.

Les groupements méthoxy sont caractérisés par un signal dans la zone des champs forts ($\delta_{\text{OCH}_3} = 2,45$ ppm) indiquant l'auto-inclusion moyennée d'au moins deux de ceux-ci. Cette situation diffère légèrement de celle du calix[6]tren **13** où l'inclusion alternée d'un seul groupement OCH_3 était observée ($\delta_{\text{OCH}_3} = 3,05$ ppm). La plus grande flexibilité du chapeau amido-tren est probablement la cause de cette différence. En effet, dans le cas des ligands bisétagés, cinq atomes séparent les oxygènes du petit col du calix[6]arène du chapeau tren coordinant contre deux dans le cas du calix[6]tren **13**. Cette plus grande séparation permet l'auto-inclusion simultanée de plusieurs groupements méthoxy dans la cavité calixarénique. Un comportement similaire a été observé avec les autres calix[6]arènes bisétagés possédant un espaceur de type xylène ou pyridine (composés **11-12** et **20-21**) entre le calixarène et le chapeau polyazoté.¹⁰

La petite différence de déplacement chimique entre les signaux des protons aromatiques ($\Delta\delta_{\text{ArH}} = 0,17$ ppm) et entre les signaux des protons des groupements *t*Bu ($\Delta\delta_{\text{tBu}} = 0,14$ ppm) indique que le composé **34** adopte une conformation moyenne droite dans ces conditions. L'attribution complète des signaux du spectre RMN ^1H a été réalisée à l'aide de spectres COSY et HSQC. Le spectre infrarouge du ligand montre la présence d'une seule bande correspondant à la vibration d'élongation $\text{C}=\text{O}$ à $\nu_{\text{CO}} = 1665 \text{ cm}^{-1}$ ainsi qu'une bande à $\nu_{\text{NH}} = 3328 \text{ cm}^{-1}$ due au *bending* NH, confirmant également la structure obtenue.

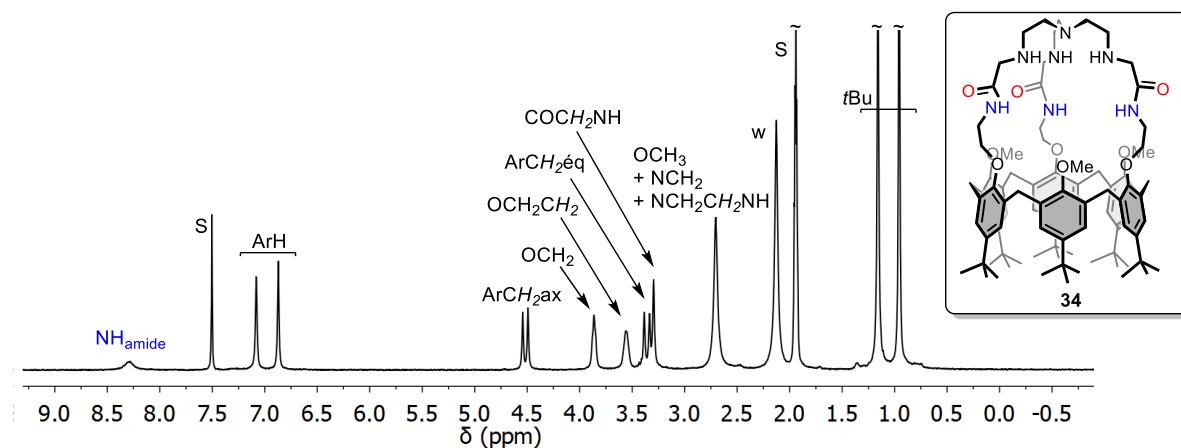


Figure 1-7 : Spectre RMN ^1H et structure du composé **34** ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$ 3:2, 300 MHz, 298 K) ; S : solvant, w : eau.

- Etude de protonation du ligand

Afin de caractériser de manière plus approfondie le ligand **34** et d'identifier ses différents états de protonation, des ajouts progressifs d'acide picrique ont été réalisés et suivis par spectroscopie RMN ^1H à 348 K (Figure 1-8). Cet acide a été choisi pour sa base conjuguée volumineuse et peu coordinante, afin de minimiser les interactions possibles avec le récepteur protonné. Une modification significative des déplacements chimiques des signaux du chapeau et du calixarène est observée lors de l'ajout d'acide. La protonation du chapeau affecte donc la conformation adoptée par le calixarène. Au vu des

variations de déplacements chimiques des signaux OCH_2 et NH_{amide} , deux étapes ont pu être identifiées durant le titrage : après addition d'1,4 éq. et de 5,5 éq. d'acide picrique. La première étape correspond à la monoprotonation du ligand qui adopte alors une conformation plus droite et qui présente un déplacement chimique pour les protons des groupements méthoxy légèrement supérieur à celui du ligand non protonné. Ceux-ci sont donc légèrement moins auto-inclus dans la cavité calixarénique. La présence d'un seul jeu de signaux entre 0 et 1,4 éq. d'acide picrique ajoutés indique que la monoprotonation est rapide par rapport à l'échelle de temps spectrale de la RMN. L'attribution a été réalisée grâce au relevé de spectres RMN 2D (COSY, HSQC).

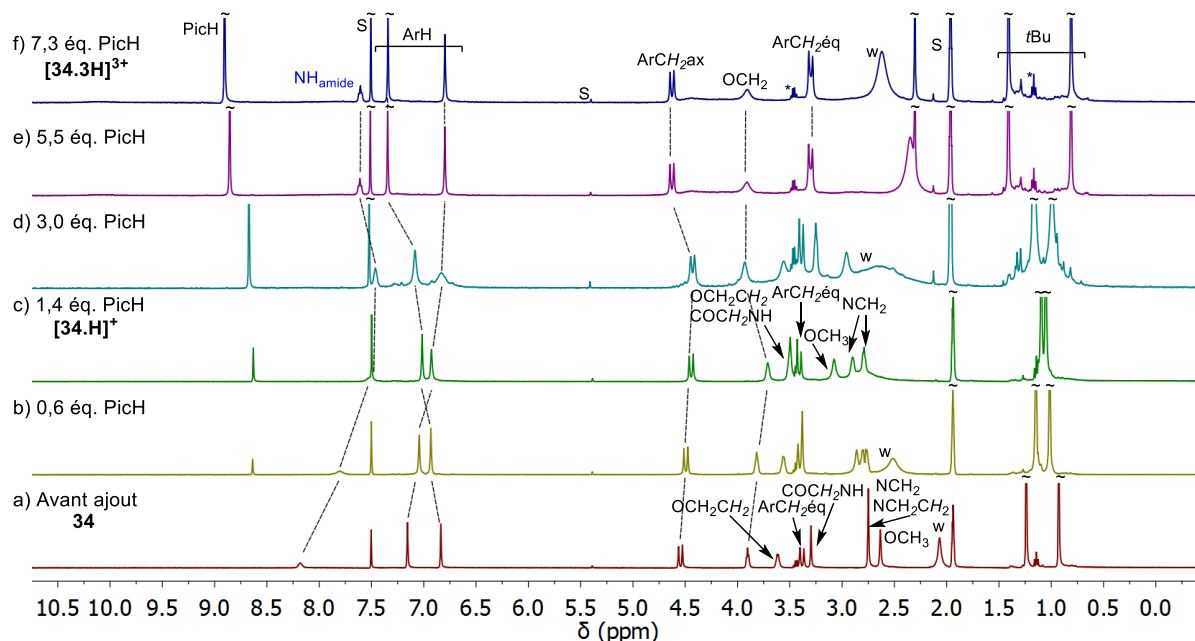


Figure 1-8 : Protonation du ligand **34** par l'acide picrique (PicH) suivie par spectroscopie RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$ 3:2, 400 MHz, 348 K) ; a) avant ajout, b) 0,6 éq. PicH, c) 1,4 éq. PicH, d) 3,0 éq. PicH, e) 5,5 éq. PicH, f) 7,3 éq. PicH ; S : solvant, w : eau, * : diéthyléther.

La seconde étape, après addition de 5,5 éq. d'acide picrique, indique la formation d'une espèce polyprotonnée. Aucune modification de la signature RMN entre 5,5 et 7,3 éq. d'acide picrique ajoutés indique qu'aucun événement supplémentaire n'a lieu. Un déblindage des signaux des protons des groupements OCH_2 et NH_{amide} est observé alors qu'un blindage de ceux-ci était observé lors de la première étape du titrage. Le relevé d'un spectre RMN ^1H (Figure 1-9) et de spectres RMN 2D (COSY, HSQC) à température ambiante révèle la présence de deux signaux pour les protons des groupements ammoniums secondaires du chapeau tren (protons c, $\delta = 7,76$ et $10,08$ ppm, Figure 1-9). Ceci peut être expliqué par la présence d'un lien hydrogène intramoléculaire entre un proton NH et l'atome d'oxygène de l'amide adjacent, formant ainsi un cycle à 5 intramoléculaire (Figure 1-9). Les atomes d'azote des trois groupements ammonium secondaires deviennent de ce fait des centres de chiralité et la symétrie de l'édifice est réduite à C_3 . En conséquence de cette désymétrisation, les protons de chaque groupement méthylène sont diastéréotopiques comme observé sur le spectre RMN HSQC.

De plus, ces signaux nous permettent de connaître avec précision l'état de protonation du ligand. En effet, l'intégration des signaux des protons c (Figure 1-9, insert) permet de déduire que

l'espèce formée correspond au récepteur trisprotonné. Ceci est confirmé par le faible déblindage des protons des méthylènes adjacents à l'azote apical (protons a, $\delta = 2,7$ et $3,4$ ppm) et l'absence de signal attribuable à un proton situé sur ce dernier.

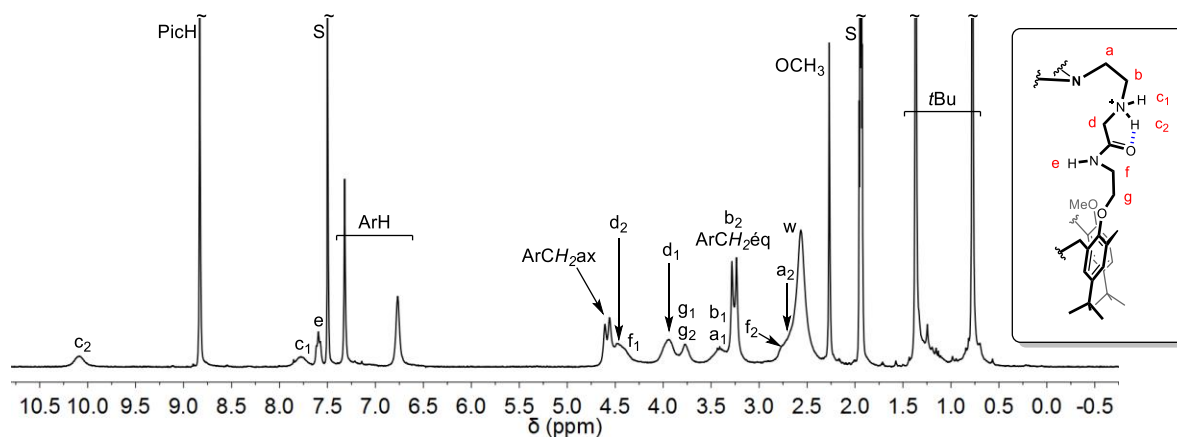


Figure 1-9 : Structure et spectre RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$ 3:2, 300 MHz, 298 K) de $[\mathbf{34.3H}]^{3+}$ après ajout de 7,3 éq. PicH montrant la formation d'un lien hydrogène intramoléculaire par la formation d'un cycle à 5; S : solvant, w : eau.

Une fois le composé **34** parfaitement caractérisé, il a été ensuite étudié vis-à-vis de la complexation d'ions métalliques. Ces résultats sont présentés dans le chapitre 2.

1.2.2. Synthèse du ligand amido-tren

Afin de comparer les propriétés du calix[6]amido-tren **34** avec celles d'un dérivé de type tren sans calixarène, le ligand amido-tren **35** a également été synthétisé. La synthèse a été réalisée au départ du bromure de bromoacétyle **36** et de la phényléthylamine **37** (Schéma 1-9). Ces deux réactifs ont été mis en solution dans le dichlorométhane en présence de TEA et ont été agités à -63°C pendant 2 h. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel a été lavé à l'eau pour donner le 2-bromo-*N*-phényléthylacétamide **38** avec un rendement de 91%.

La seconde étape de synthèse a consisté à faire réagir le composé **38** avec le chapeau tren trisnosylé **25** (Schéma 1-9).^d Les conditions de réaction ont été inspirées des conditions de macrocyclisation utilisées pour la synthèse du composé **13**. Les réactifs ont été mis en solution dans un mélange $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ 3:2 en présence de carbonate de potassium (6 éq.). Après 70 h à 55°C , le brut réactionnel a été lavé à l'eau avant d'être purifié par chromatographie sur silice pour fournir le ligand amido-tren nosylé **52** avec un rendement de 61%.

Pour finir, les groupements amines ont été déprotégés dans des conditions de réaction douces inspirées de la synthèse du calix[6]tren **13** (Schéma 1-9).⁷ Ainsi, le ligand amido-tren nosylé **39** a été mis en solution dans DMF en présence de thiophénol et d'une base. Après 18 h à 50°C , le solide obtenu après évaporation du solvant a été lavé à l'acétonitrile avant d'être protonné par ajout d'HCl.

^d Composé disponible au laboratoire.

Finalement, le produit a été purifié dans l'eau par échange de contre-ions et précipitation *via* l'ajout d'une solution saturée de NH_4PF_6 . Le ligand amido-tren **35** a été obtenu avec un rendement de 38%.

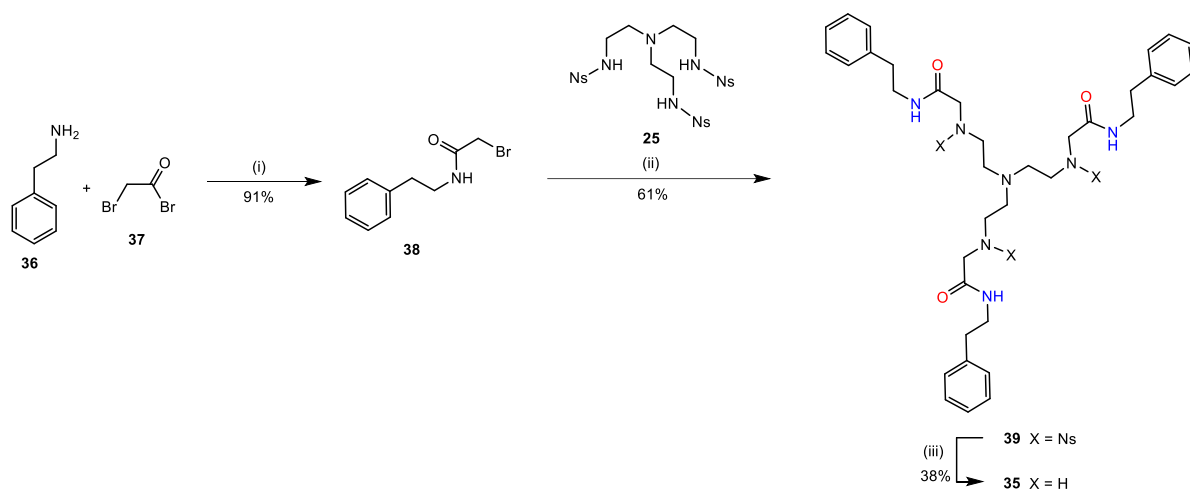


Schéma 1-9 : Synthèse du ligand amido-tren **35** ; (i) TEA (1 éq.), CH_2Cl_2 , -63°C , 2 h, 91% ; (ii) K_2CO_3 (6 éq.), $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ 3:2, 55°C , 70 h, 61% ; (iii) thiophénol (8 éq.), Na_2CO_3 (16 éq.), DMF anh., 50°C , 24 h, 38%.

Les différents signaux des spectres RMN ^1H des composés **39** et **35** ont été attribués grâce au relevé de spectres RMN 2D (COSY et HSQC). Leur attribution est en accord avec la structure de ces composés (Figure 1-10).

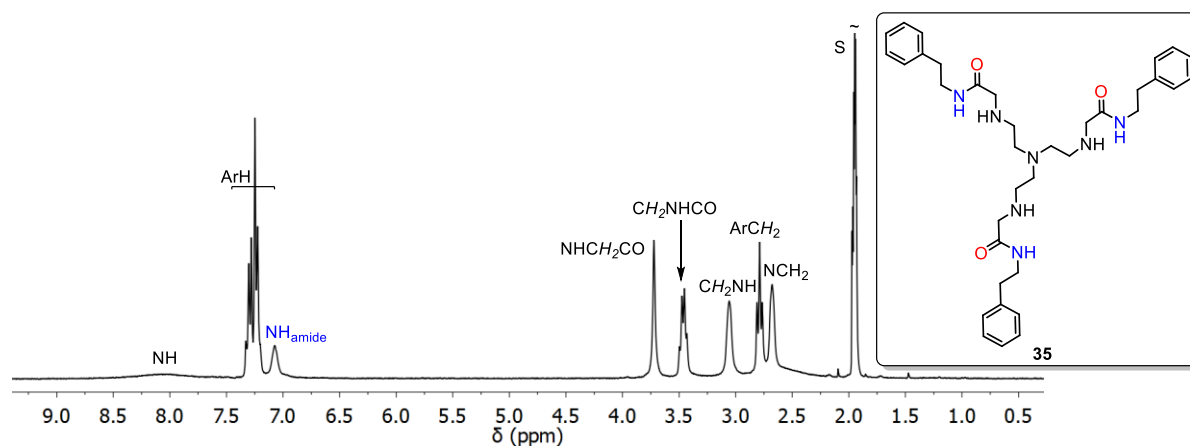


Figure 1-10 : Spectre RMN ^1H du ligand amido-tren **35** (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K) ; S : solvant, w : eau.

Les propriétés de complexation du ligand amido-tren **35** vis-à-vis du cuivre ainsi que la comparaison avec celles du calix[6]amido-tren sont détaillées dans le chapitre 2.

1.2.3. Synthèse du calix[6]amido-tacn

La méthodologie de synthèse au départ du composé trisbromé **33** a été ensuite utilisée pour la synthèse du calix[6]amido-tacn **40** présentant un chapeau de type tacn (1,4,7-triazacyclononane) au lieu d'un chapeau de type tren. La synthèse a été réalisée dans un mélange $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ 3:2 en présence de K_2CO_3 . Deux équivalents de chapeau tacn, préalablement déprotonné, ont été ajoutés au mélange de départ. La solution a ensuite été chauffée à 55°C pendant 3 h. Après lavage à l'eau et

évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu brut a été purifié par chromatographie sur silice pour donner le calix[6]amido-tacn **40** avec un rendement de 47%.

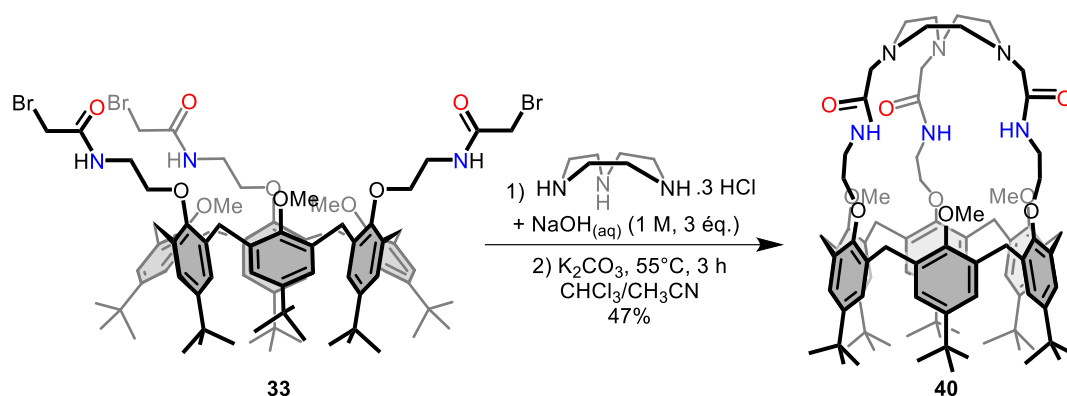


Schéma 1-10 : Synthèse du calix[6]amido-tacn **40**.

Le même type de dimères [2+1] (2 sous-unités calixarénique pour un chapeau tacn) que lors de la synthèse du composé **34** est observé par spectrométrie de masse. Ceux-ci sont séparés du composé d'intérêt par la purification sur silice.

La spectroscopie RMN ^1H montre que le composé **40** adopte une symétrie C_{3v} dans un mélange $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$ 3:2 à 298 K (Figure 1-11). Le signal des protons des groupements méthoxy est cependant trop large pour être observé à cette température (Figure 1-11, a). En revanche, ce signal s'affine à haute température et a pu être attribué par RMN 2D (328 K, $\delta_{\text{OCH}_3} = 2,87$ ppm, Figure 1-11, c). Ce déplacement chimique indique qu'un ou deux groupements méthoxy sont auto-inclus, en échange rapide à l'échelle de temps spectrale. A 298 K, Le récepteur adopte une conformation moyenne de type cône droit ($\Delta\delta_{\text{tBu}} = 0,10$ ppm et $\Delta\delta_{\text{ArH}} = 0,9$ ppm). L'attribution de tous les signaux a été réalisée à l'aide du relevé de spectres RMN 2D (COSY, HSQC et HMBC). La présence de signaux larges notamment à 0,8 et 1,35 ppm peut indiquer la présence d'un conformère minoritaire. En effet, lors de l'ajout de zinc dans le milieu la présence d'un seul jeu de signaux (correspondant au complexe zincique) confirme cette hypothèse (*vide infra*). Le spectre infrarouge comporte une bande caractéristique de la vibration d'élongation du groupement carbonyle de l'amide à $\nu_{\text{CO}} = 1669 \text{ cm}^{-1}$ ainsi qu'une bande caractéristique du *bending* du groupement NH à $\nu_{\text{NH}} = 3372 \text{ cm}^{-1}$, ce qui confirme la structure obtenue.

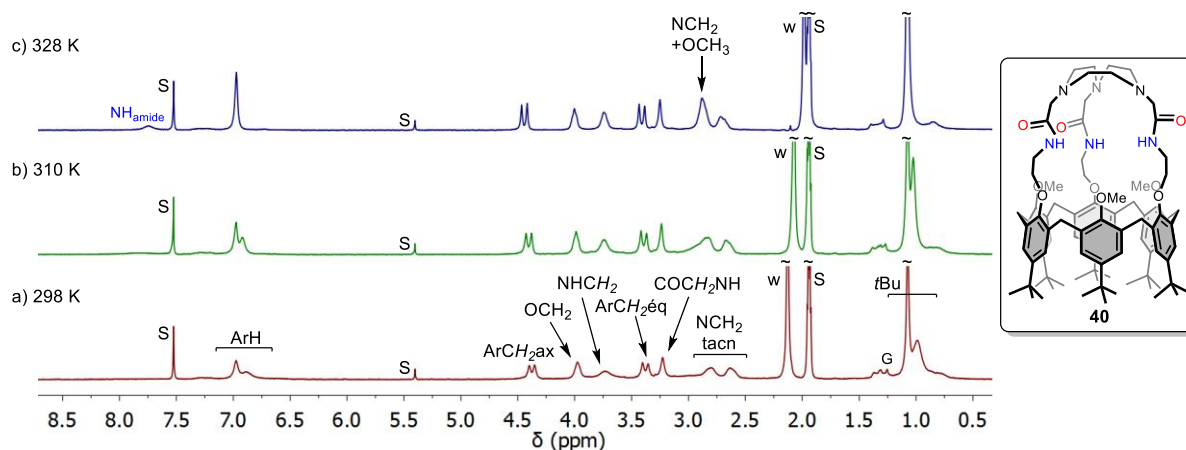


Figure 1-11 : Spectre RMN ^1H du composé **40** ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$ 3:2, 300 MHz) : a) à 298 K, b) à 310 K, c) à 328 K ; S : solvant, w : eau, G : graisse.

- Etude de protonation du ligand

Une étude de protonation du composé **40** a été réalisée par spectroscopie RMN ^1H à 298 K dans $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$ 3:2 à l'aide d'ajouts d'acide picrique (Figure 1-12 et Figure 1-13). Deux étapes de protonation sont observées.

La première étape se déroule jusqu'à addition d'1,0 équivalent d'acide (Figure 1-12). Cette nouvelle espèce de symétrie C_{3v} correspond au calix[6]amido-tacn monoprotonné [**40.H**] $^+$. La présence simultanée des deux jeux de signaux lors de l'ajout de PicH indique que la protonation est lente par rapport à l'échelle de temps spectrale de la RMN. L'affinement des signaux indique une rigidification de la structure lors de la protonation. La conformation moyenne du récepteur monoprotonné est de type cône aplati et les groupements OCH_3 ($\delta_{\text{OCH}_3} = 3,7$ ppm) sont expulsés de la cavité. La variation de déplacement chimique des signaux des méthylènes du chapeau indique que la protonation a bien lieu à ce niveau de la structure. Le signal des protons NH_{amide} est fortement déblindé ($\delta_{\text{OCH}_3} = 10,67$ ppm). Ceci peut être dû à la formation d'une liaison hydrogène entre le NH d'un des bras du chapeau et le carbonyle d'un bras adjacent. L'attribution des signaux du composé a été réalisée suite au relevé de spectres RMN 2D (COSY, HSQC).

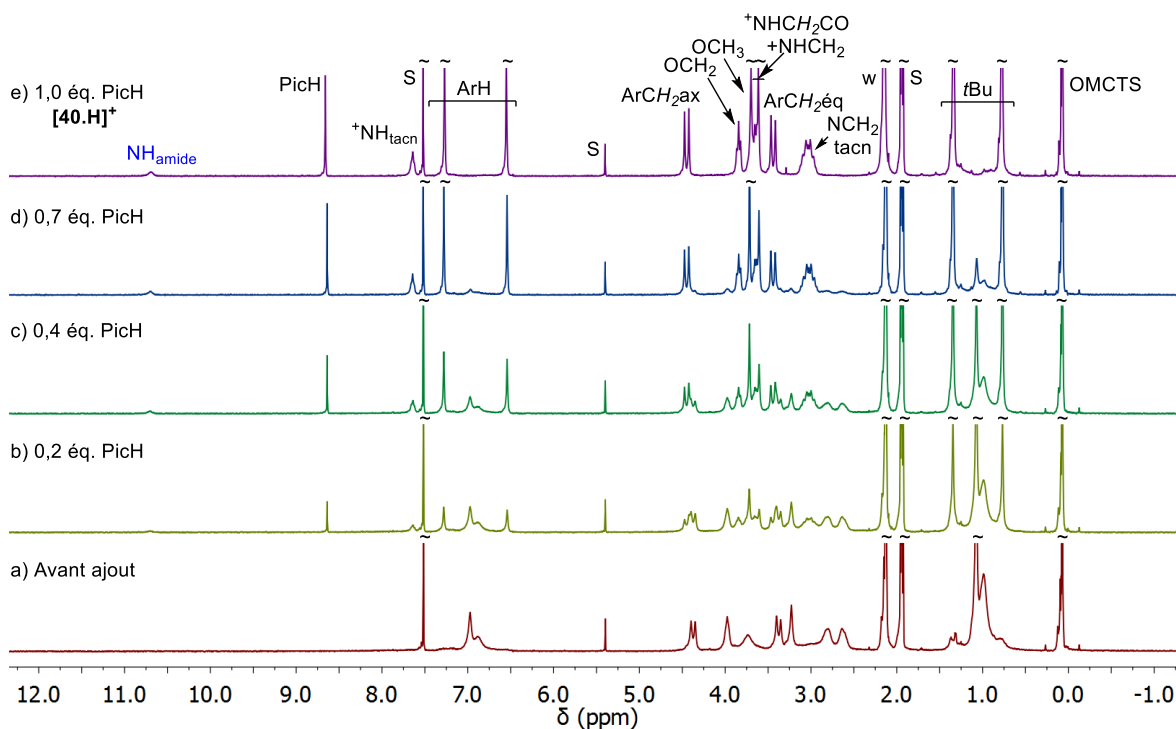


Figure 1-12 : Etude de protonation (0 à 1,0 éq. PicH) du composé **40** par spectroscopie RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$ 3:2, 300 MHz, 298 K) ; a) Avant ajout, b) 0,2 éq. PicH, c) 0,4 éq. PicH, d) 0,7 éq. PicH, e) 1,0 éq. PicH ; S : solvant, w : eau, OMCTS : octaméthylcyclotétrasiloxane.

La seconde étape du titrage, après ajout d'un excès d'acide picrique, conduit à l'élargissement des signaux. L'espèce formée a été identifiée comme étant une espèce polyprotonnée (Figure 1-13). La conformation moyenne du composé est modifiée, passant d'une conformation cône aplati à une conformation plus droite.

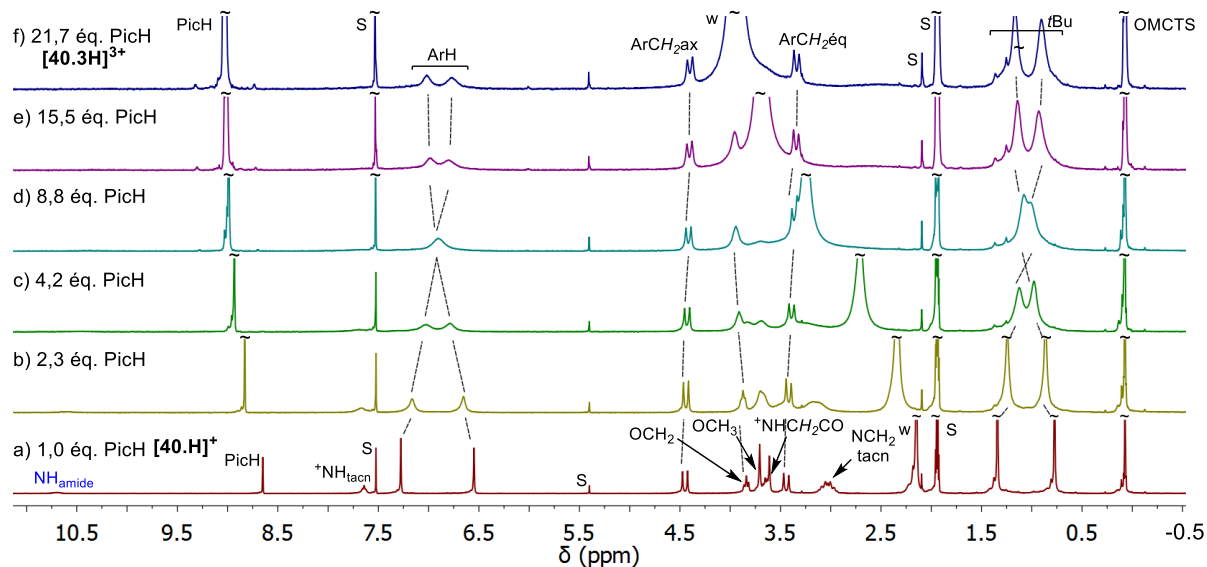


Figure 1-13 : Etude de la protonation (1,0 à 21,7 éq. PicH) par spectroscopie RMN ^1H du composé **40** ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$ 3:2, 300 MHz, 298 K) ; a) 1,0 éq. PicH, b) 2,3 éq. PicH, c) 4,2 éq. PicH, d) 8,8 éq. PicH, e) 15,5 éq. PicH, f) 21,7 éq. PicH ; S : solvant, w : eau.

Afin de caractériser cette espèce polyprotonnée, le spectre RMN ^1H a été relevé à 348 K après ajout de 21,7 éq. PicH (Figure 1-14). L'attribution de tous les signaux du composé a pu être réalisée

grâce au relevé de spectres RMN 2D (COSY et HSQC). L'intégration du signal des protons des groupements NH du chapeau tacn protonné indique que l'espèce formée est trisprotonnée **[40.3H]³⁺**. A cette température, la présence d'une sous-espèce asymétrique peut correspondre à une conformation minoritaire présente dans le milieu ou à une faible proportion d'espèce diprotonnée. Un ajout supplémentaire d'acide picrique dans le milieu ne modifie cependant pas le spectre.

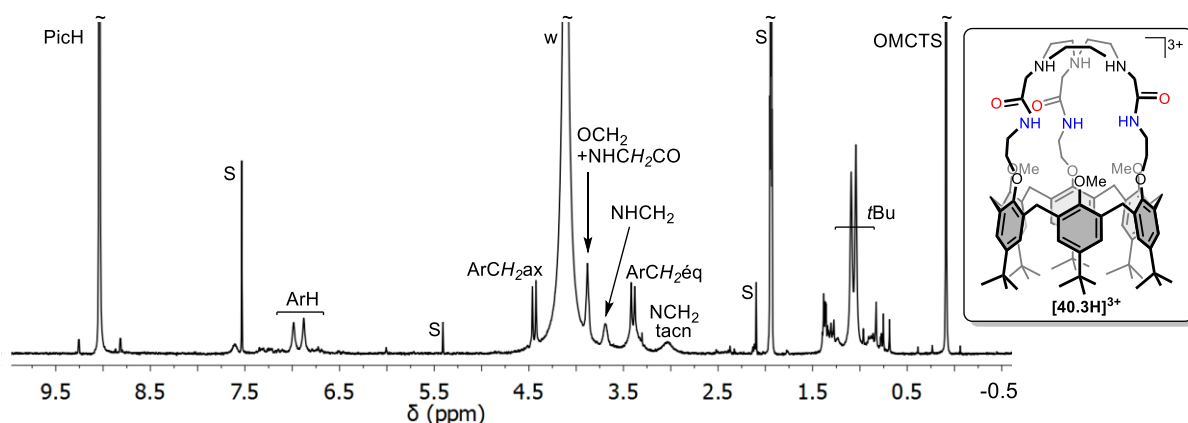


Figure 1-14 : Spectre RMN ¹H du composé **[40.3H]³⁺** après ajout de 21,7 éq. PicH (CD₃CN/CDCl₃ 3:2, 400 MHz, 348 K) ; S : solvant, w : eau.

Le calix[6]amido-tacn **40** ayant été caractérisé, son étude est détaillée au chapitre 2.

1.3. Modification du petit col du calix[6]arène : introduction d'un donneur redox

1.3.1. Déméthylation : méthodologie

Afin de modifier le calix[6]tren **13** et ses propriétés, la modification de son petit col, et de celui d'autres récepteurs calixaréniques de troisième génération, a été réalisée. Une stratégie efficace consiste en la déméthylation sélective des groupements méthyle en positions 1,3,5-alternées du calix[6]arène (Schéma 1-11).

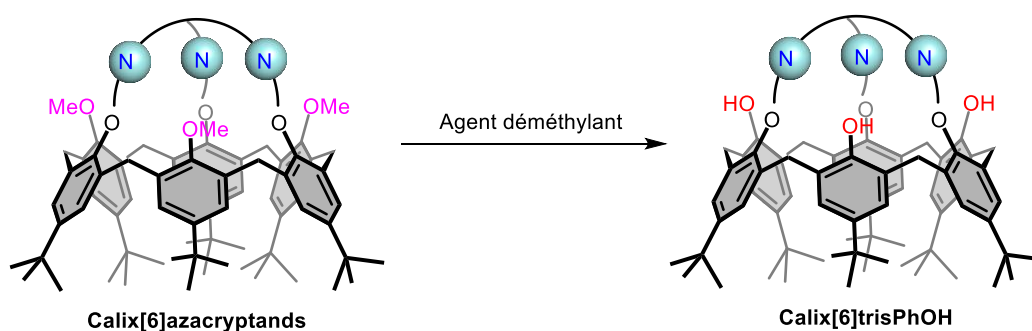


Schéma 1-11 : Réaction de déméthylation du calix[6]tren **13**.

L'obtention de ligands déméthylés présente plusieurs avantages :

- La présence de trois phénols sur le petit col du calix[6]arène génère trois nouveaux sites de reconnaissance et/ou coordination permettant la modification des propriétés hôte-invité du calix[6]tren **13** et des complexes d'ions métalliques résultants. En effet, le remplacement des

groupements OCH_3 , accepteurs de liaisons hydrogène, par des groupements hydroxyles, donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène, pourrait modifier en profondeur les propriétés de reconnaissance du récepteur.

- La déméthylation permet également de s'affranchir du phénomène d'auto-inclusion des groupements OCH_3 et de ce fait d'ouvrir la cavité calixarénique aux invités. L'absence de groupes méthyle devrait de plus diminuer les contraintes stériques au niveau du petit col du calixarène et apporter une liberté conformationnelle supplémentaire.
- L'obtention de composés déméthylés devrait faciliter la fonctionnalisation du petit col. La voie « classique » de synthèse de nombreux composés développés dans nos laboratoires impose en effet de partir du 1,3,5-trisméthoxycalix[6]arène **15** afin d'obtenir des dérivés trisfonctionnalisés, idéaux pour les réactions de macrocyclisation [1+1]. Une fois ces dérivés synthétisés, il est difficile de les fonctionnaliser. Une possibilité consiste à générer un dérivé trispénol qui peut ensuite être fonctionnalisé par des réactions de Mitsunobu par exemple.¹¹ De plus, cette voie permet l'introduction de nombreux groupes fonctionnels différents (en vue de l'hydrosolubilisation, de la détection *via* l'introduction de fluorophores ou de la modification des propriétés acide-base *via* un contrôle supramoléculaire). Au niveau des complexes d'ions métalliques (zinc et cuivre), l'introduction de groupements phénol va modifier la première et la seconde sphère de coordination du récepteur et donc modifier les propriétés des complexes en résultant.

La réaction de déméthylation n'est cependant pas aussi évidente qu'elle puisse paraître. Il faut en effet développer une méthode sélective de déméthylation sans cliver les bras éthers porteurs de bras alkyles ou du chapeau.

Dans la littérature, une première approche de cette réaction de déméthylation a été décrite en utilisant l'iodure de triméthylsilyle (TMSI) comme agent déméthylant (Schéma 1-12).¹² Les auteurs précisent qu'il est indispensable d'utiliser le complexe sodique **[41.Na]⁺** afin d'empêcher le clivage des autres liens éthers, sans pour autant fournir d'explication. Sur la base de nos connaissances dans le domaine des calix[6]arènes, nous pouvons cependant proposer une hypothèse. La conformation du composé **41** par spectroscopie RMN ^1H est de type cône aplati. Les groupements OCH_3 sont enfouis dans la cavité calixarénique ($\delta_{\text{OCH}_3} = 2,15$ ppm) et les bras amides sont dirigés vers l'extérieur du macrocycle ($\delta_{\text{OCH}_2} = 4,53$ ppm). Dans cette conformation, il semble évident que les groupes méthoxy sont peu réactifs vis-à-vis du TMSI car inaccessibles, tandis que les bras amides réagiraient préférentiellement car orientés vers l'extérieur de la cavité. Nous pouvons supposer que pour le complexe sodique **[41.Na]⁺**, la reconnaissance du sodium implique un réarrangement des groupements amides vers l'axe C_3 du calixarène. Ce mouvement conformationnel induit une éjection des groupements méthoxy vers l'extérieur de la cavité qui, de ce fait, deviennent accessibles et

réactifs. La complexation du sodium peut être vue comme un phénomène d'assistance supramoléculaire induisant la sélectivité de la réaction.

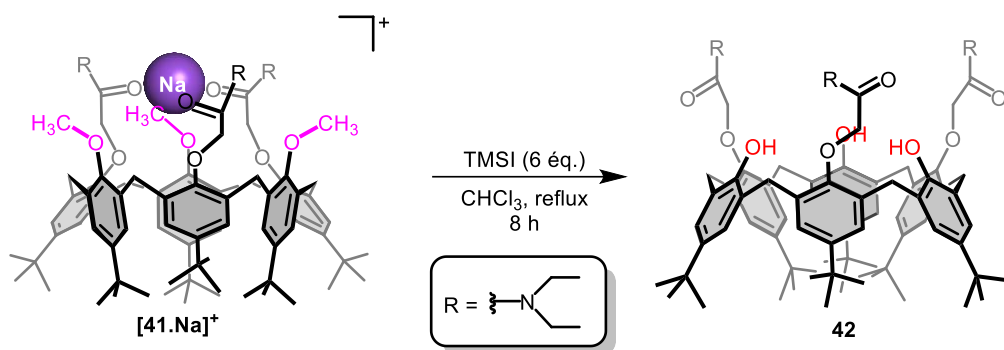


Schéma 1-12 : Rationalisation de la réaction de déméthylation du composé **41**.

Afin de déméthylater les calix[6]arènes 1,3,5-triméthoxy trisfonctionnalisés, il est donc nécessaire de connaître et de maîtriser la conformation du substrat afin que les groupements OCH₃ soient dirigés vers l'extérieur du macrocycle et donc accessibles à l'agent déméthylant. Dans ce but, nous avons développé au sein de nos laboratoires une stratégie d'assistance supramoléculaire permettant la déméthylation sélective des groupements méthoxy du petit col d'un grand nombre de nos récepteurs.

Cette méthodologie a fait l'objet d'une publication dans « *The Journal Of Organic Chemistry* » en 2015 présentée ci-après.¹³ Afin d'en faciliter la lecture, certaines figures en annexes ont été intégrées dans le corps du texte et la partie expérimentale du manuscrit a été omise. Les composés et les figures décrits dans la publication portent la notation « P » afin de les différencier du reste du manuscrit.

Supramolecular Assistance for the Selective Demethylation of Calixarene-Based Receptors
Pierre-Edouard Danjou,^{†,‡} Gaël De Leener,^{†,§} Damien Cornut,[†] Steven Moerkerke,[†] Samir Mameri,^{†,¶} Angélique Lascaux,[†] Johan Wouters,[#] Andrea Brugnara,[§] Benoit Colasson,[§] Olivia Reinaud^{§,} and Ivan Jabin^{†,*}*

[†] Laboratoire de Chimie Organique, Université libre de Bruxelles (ULB), Avenue F. D. Roosevelt 50, CP160/06, B-1050 Brussels, Belgium ;

[‡] Unité de Chimie Environnementale et Interactions sur le Vivant, EA 4492, Université du Littoral Côte d'Opale, 145 Avenue Maurice Schumann, MREI 1, 59140 Dunkerque, France ; [§] Laboratoire de Chimie et de Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, CNRS UMR 8601, 45 rue des Saints Pères, 75006 Paris, France ; [¶] Present address: Laboratoire de Chimie des Matériaux Moléculaires, Unistra-CNRS/UMR 7509, 25 rue Becquerel, 67087 Strasbourg Cedex 2, France ; [#] Département de Chimie, Université de Namur (UNamur), Rue de Bruxelles 61, B-5000 Namur, Belgium

Introduction

Concave macrocyclic scaffolds such as calixarenes,ⁱ cyclodextrins,ⁱⁱ cucurbiturils,ⁱⁱⁱ resorcinarenes^{iv} or pillararenes^v are extensively exploited for the design of molecular receptors. Their selective functionalization is key either for appending a specific molecular recognition site, or the introduction of reporting, sensing, chiral or water-soluble subunits or for their grafting on solid materials. However, selective and efficient functionalization of macrocyclic multifunctional platforms is highly challenging.^{vi} Indeed, control of the chemo-, regio-, stereo-, and iteroselectivity^{vii} is required. Problems related to conformational behavior need also to be mastered as a reduced reactivity can be observed when a functional group is buried into a cavity.^{viii}

Among the various macrocyclic platforms that can be used for the construction of molecular receptors, calix[6]arenes are particularly attractive. Indeed, their cavity size is well adapted for the selective inclusion of organic molecules and various synthetic strategies enabling their chemical modification have been described.^{ix} In this context, our groups have developed different families of C_{3v}-symmetrical receptors based on the calix[6]arene platform, where three out of the six phenolic functions have been protected by methyl groups in alternate positions^x (Figure P1). These receptors display remarkably polyvalent host-guest properties and are capable of recognizing metal ions (**P3**, **P5** and **P6**), anions (**P1**, **P2** and **P3**), contact ion-pairs (**P1**, **P2** and **P4**) or neutral molecules (**P1-P6**).^{xi} Recently, water-soluble or graftable derivatives of these receptors were obtained through their functionalization at the level of the large rim or of the trisaza cap.^{xii} However, these strategies require multistep syntheses. A simple alternative lies in the demethylation of the protecting methoxy groups of the anisole units and the subsequent introduction of functional arms on the resulting phenol

ⁱ Gutsche, C. D. *Calixarenes: An introduction, 2nd Ed., Monographs in Supramolecular Chemistry*; Stoddart, J. F., Ed.; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2008.

ⁱⁱ Szejtli, J. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743-1753.

ⁱⁱⁱ Lagona, J.; Mukhopadhyay, P.; Chakrabarti, S.; Isaacs, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4844-4870.

^{iv} Timmerman, P.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2663-2704.

^v (a) Ogoshi, T.; Kunai, S.; Fujinami, S.; Yamagishi, T.; Nakamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5022-5023. (b) Xue, M.; Yang, Y.; Chi, X.; Zhang, Z.; Huang, F. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1294-1308.

^{vi} For recent examples of selective functionalization of macrocycles, see: (a) Renslo, A.; Rebek, J. Jr *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3281-3283. (b) Bistri, O.; Sinaÿ, P.; Sollogoub, M. *Chem. Commun.* **2006**, 1112-1114. (c) Itzhak, N.; Biali, S. E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3437-3442. (d) Gomez-Biagi, R.; Nitz, M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8614-8616. (e) Slavik, P.; Dudic, M.; Flidrova, K.; Sykora, J.; Cisarova, I.; Bohm, S.; Lhotak, P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3628-3631. (f) Jouffroy, M.; Armspach, D.; Matt, D.; Toupet, L. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3699-3705. (g) Galli, M.; Berrocal, J. A.; Di Stefano, S.; Cacciapaglia, R.; Mandolini, L.; Baldini, L.; Casnati, A.; Ugozzoli, F. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5109-5112. (h) Gomez-Biagi, R.; Nitz, M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8614-8616. (i) Colasson, B.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15226-15227. (j) Menard, N.; Reinaud, O.; Colasson, B. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 642-653. (k) Inthasot, A.; Dang Thy, M.-D.; Lejeune, M.; Fusaro, L.; Reinaud, O.; Luhmer, M.; Colasson, B.; Jabin, I. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1913-1919.

^{vii} The iteroselectivity is the selectivity that concerns the formation of products (i.e. iteromers) differing by the number of repeating chemical transformations they underwent. See for example: Lavendomme, R.; Leroy, A.; Luhmer, M.; Jabin, I. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6563-6570.

^{viii} (a) Yakovenko, A. V.; Boyko, V. I.; Kushnir, O. V.; Tsybal, I. F.; Lipkowski, J.; Shivanjuk, A.; Kalchenko, V. I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2769-2772. (b) Le Gac, S.; Marrot, J.; Jabin, I. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3316-3322.

^{ix} Ikeda, A.; Shinkai, S. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1713-1734.

^x Arduini, A.; Casnati, A. *Macrocyclic Synthesis, A Practical Approach*; D. Parker, Eds.; Oxford University Press: Oxford, 1996; pp 145-173.

^{xi} For an overview of the host-guest properties of these receptors, see: (a) Coquière, D.; Le Gac, S.; Darbost, U.; Sèneque, O.; Jabin, I.; Reinaud, O. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2485-2500. (b) Sèneque, O.; Giorgi, M.; Reinaud, O. *Supramol. Chem.* **2003**, *15*, 573-580.

^{xii} (a) Lascaux, A.; Delahousse, G.; Ghostin, J.; Bouillon, J.-P.; Jabin, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5272-5278. (b) Delahousse, G.; Peulon-Agasse, V.; Debray, J.-C.; Vaccaro, M.; Cravotto, G.; Jabin, I.; Cardinael P. *J. Chromatogr. A.* **2013**, 207-216. (c) Bistri, O.; Colasson, B.; Reinaud, O. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 811-818. (d) Brugnara, A.; Carboni, M.; Le Poul, N.; Colasson, B.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2500-2503.

moieties. However, such a strategy requires the demethylation reaction to proceed selectively, without cleavage of the ether bonds linking other groups at the small rim.

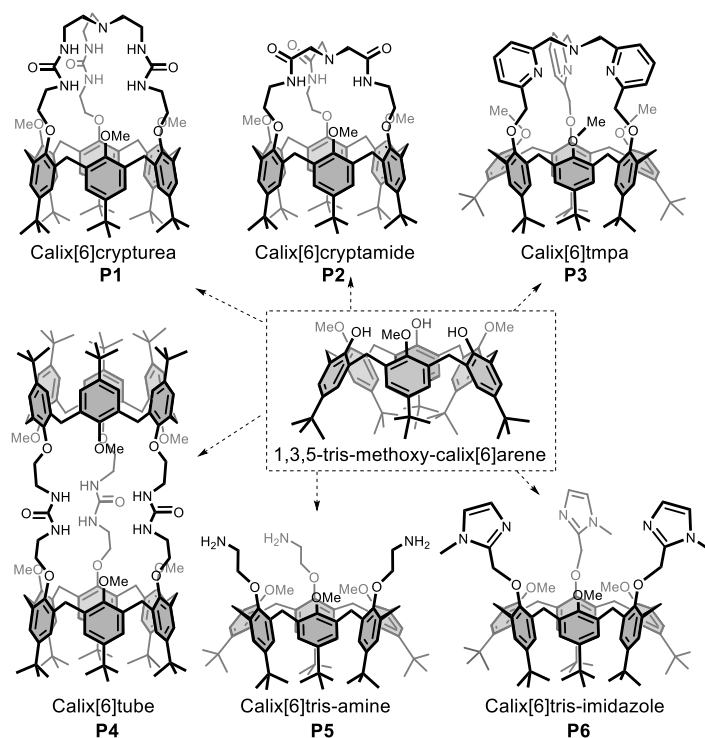


Figure P1. Various molecular receptors synthesized from the C_{3v} 1,3,5-trimethoxycalix[6]arene.

Several reagents are known to cleave methyl ethers of aromatic residues. Those most often used are BBr_3 ,^{xiii} trimethylsilyl iodide (TMSI),^{xiv} LiI,^{xv} $LiPPh_2$,^{xvi} $BeCl_2$,^{xvii} $AlBr_3/NaI$,^{xviii} thiolates,^{xix} pyridine–HCl,^{xx} and HI.^{xxi} Selective dealkylation of methoxy groups vs more sterically encumbered alkoxy substituents has been reported notably with $LiPPh_2$,^{xxii} TMSI,^{xiv} and sodium ethanethiolate.^{xxiii} Surprisingly, only one example of selective demethylation of a calix[6]arene derivative was reported in the literature.^{xxiv} In this work, TMSI in chloroform was used to selectively remove all methyl groups out of a 1,3,5-trimethoxy-2,4,6-tris(alkylamido)calix[6]arene. Interestingly, the authors mentioned that the presence of Na^+ was mandatory for the reaction to be selective.

^{xiii} McOmie, J. F. W.; Watts, M. L.; West, D. E. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2289-2292.

^{xiv} Olah, G. A.; Narang, S. C. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2225-2277.

^{xv} Hu, Y.; Floss, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3837-3844.

^{xvi} Coolen, H. K. A. C.; Meeuwis, J. A. M.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Nolte, R. J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11906-11913.

^{xvii} Sharghi, H.; Tamaddon, F. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13623-13640.

^{xviii} Horie, T.; Shibata, K.; Yamashita, K.; Kawamura, Y.; Tsukayama, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 446-451.

^{xix} Magano, J.; Chen, M. H.; Clark, J. D.; Nussbaumer, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7103-7105.

^{xx} Schmid, C. R.; Beck, C. A.; Cronin, J. S.; Staszak, M. A. *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, *8*, 670-673.

^{xxi} Smith, C. A.; Grutzner, J. B. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 367-370.

^{xxii} (a) Ireland, R. E.; Welch, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7232-7234. (b) Schmitt, A.; Robert, V.; Dutasta, J.-P.; Martinez, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2374-2377.

^{xxiii} Linderberg, M. T.; Moge, M.; Sivadasan, S. *Org. Prep. Proc. Int.* **2004**, *8*, 838-845.

^{xxiv} (a) 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.; Prados, P.; Reinhoudt, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5814-5822. (b) The same procedure was used more recently, see: Kim, J.S.; Lee, S.H.; Yu, S.H.; Cho, M.H.; Kim, D.W.; Kwon, S.-G.; Lee, E.-H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 1085-1088. For examples with calix[4]arenes, see: (c) Scully, P. A.; Hamilton, T. M.; Bennett, J. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2741-2744. (d) Casnati, A.; Arduini, A.; Ghidini, E.; Pochini, A.; Ungaro, R. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2221-2228.

Here, we report a study aimed at developing a reliable procedure for the selective demethylation of calix[6]arene-based receptors. We show that supramolecular assistance (SA) using the recognition properties of the macrocyclic receptors is in all but one case necessary for the reaction to proceed selectively and with high yields.

Results and Discussion

Calix[6]arenes **P1-P6** were synthesized from the 1,3,5-trimethoxy derivative according to previously published procedures (Figure P1).^{xxv} As shown by ¹H NMR spectroscopy, these hosts display different conformational and recognition properties. In particular, the significantly high-field-shifted resonance of their OMe groups in CDCl₃ clearly shows that these groups are either partially (in the case of **P1**, **P2**, **P4** and **P5**, for which 2.69 ppm < δ_{OMe} < 3.07 ppm) or fully (in the case of **P6** for which δ_{OMe} = 2.14 ppm) self-included into the cavity.^{xxvi} In strong contrast, compound **P3** adopts a conformation with methoxy groups pointing toward the outside of the cavity, as shown by XRD and NMR analyses.^{xxvc} Such a different behavior was attributed to the rigid tris(pyridylmethyl)amino (tmpa) cap that forces the calixarene to adopt a conformation with introverted OCH₂ linkers (see the structure schematized in Figure P1). In this particular case, the high-field-shifted resonance of the OMe groups (δ_{OMe} = 2.53 ppm) is due to the anisotropic ring current from the pyridine units of the tmpa cap.

The reaction conditions for the demethylation reaction were first tested and optimized with calix[6]crypturea **P1**. The reactions were run in CHCl₃, CHCl₃/CH₃CN (1:1) or THF^{xxvii} at 50°C and the ratio of **P1** and mono-, bis- and tris-demethylated products (i.e. **P1**^{-Me}, **P1**^{-2Me} and **P1**^{-3Me}, respectively) was monitored by ESI mass spectrometry (ESI-MS) analysis of the reaction mixture. First, no trace of demethylated products could be detected when LiPPh₂ was used (Table 1, entry 1). In contrast, the use of TMSI in CHCl₃ led to the expected trisdemethylated product **P1**^{-3Me} after 5h. However, the presence of starting material **P1**, intermediate **P1**^{-1Me} as well as a byproduct that results from the cleavage of one urea arm of **P1**^{-3Me} was also detected (Table 1, entry 2) (See Figure SI-1 and SI-2). Prolonged time reaction (16h) led to a significant increase of the byproduct formation. An attempt to produce TMSI *in situ*, i.e., through the addition of TMSCl and NaI, only led to partial demethylation of **P1** after 5h (Table 1, entry 3). Reasoning that the inefficiency of LiPPh₂ as well as the slow and non selective reaction with TMSI are related to the steric hindrance around the methoxy groups, we thought of exploiting the host-guest properties of **P1** to change its conformation. Indeed, we have reported previously that calix[6]crypturea **P1** dissolved in chloroform binds residual water at the level of the crypturea cap through H-bonding interactions. It was shown by NMR spectroscopy that the corresponding complex

^{xxv} For the synthesis of **P1-P6**, see respectively: (a) Ménand, M.; Jabin, I. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 673-676. (b) Lascaux, A.; Le Gac, S.; Wouters, J.; Luhmer, M.; Jabin, I. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4607-4616. (c) Zeng, X.; Coquière, D.; Alenda, A.; Garrier, E.; Prangé, T.; Li, Y.; Reinaud, O.; Jabin, I. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6393-6402. (d) Moerkerke, S.; Ménand, M.; Jabin, I. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11712-11719. (e) Darbost, U.; Giorgi, M.; Reinaud, O.; Jabin, I. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4879-4884. (f) Sénéque, O.; Rager, M.-N.; Giorgi, M.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6183-6189.

^{xxvi} Note that the chemical shift of the methoxy groups is weakly affected by the temperature, see references 25b, d and 30.

^{xxvii} Most of the calixarene-based receptors are poorly soluble in polar solvents, thus limiting the choice of demethylating agents that can be used. For example, sodium thiolates have to be used in polar solvents such as DMF.

P1⊃**H₂O**^{xxviii} has OMe groups oriented toward the inside of the cavity. An optimized structure of **P1**⊃**H₂O** obtained through computer modeling^{xxix} confirms the inclusion of these methoxy groups and clearly shows that such introverted groups can not be reactive toward dealkylating agents (Figure P2, top). However, it was also shown that **P1** strongly binds imidazolidin-2-one (Imi) in chloroform (log *K* > 3) through complementary H-bonding interactions, and as indicated by NMR spectroscopy, the resulting host-guest complex **P1**⊃**Imi** adopts a flattened cone conformation with the OMe groups expelled from the cavity ($\delta_{\text{OMe}} = 3.84$ ppm) (Scheme P1).^{xxx} The optimized structure of **P1**⊃**Imi**^{xxix} shows that the methoxy groups are indeed projected away from the cone, hence being now accessible to a dealkylating reagent (Figure P2, bottom). Therefore, in order to facilitate the selective cleavage of the OMe groups, the impact of the presence of a guest that can fill the cavity (i.e. Imi) in the reaction mixture was evaluated. Quite remarkably, when Imi (1.1 equiv.) and TMSI (15 equiv.) were added consecutively, **P1**-^{3Me} was produced quasi-exclusively (Table 1, entry 4). These optimized conditions allowed the efficient synthesis of **P1**-^{3Me} in high yield (95%) after purification by flash chromatography (FC) on silica gel (Scheme P1). This remarkable result validates the strategy that consists of using a supramolecular assistance:^{xxxi} the formation of a host-guest complex, which drives the substrate to adopt a specific conformation and orients the selectivity of the reaction. In other words, the guest can be considered as an allosteric activator that triggers the demethylation reaction of the calixarene-based receptor. It is noteworthy that, in good accordance with the above results, a much slower demethylation process was observed when the reaction was conducted in presence of a catalytic amount of Imi (0.1 equiv.) (Table 1, entry 5). Finally, the use of Imi in combination with other demethylating agents (LiPPh₂, BBr₃, HI) did not lead to the expected product **P1**-^{3Me} (Table 1, entries 6-8), showing that TMSI is the reagent of choice for such a selective demethylation procedure.

^{xxviii} In chloroform, calixcrypturea **P1** consists of a mixture of free host **P1** and complex **P1**⊃**H₂O** (obtained through complexation of residual water), the host-guest exchange being fast on NMR time scale. The conformation of free host **P1** was not characterized but, in strong analogy with a related receptor (see: Cornut, D.; Marrot, J.; Wouters, J.; Jabin, I. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6373-6384), it is likely possible that **P1** adopts a pinched cone conformation with a partial inclusion of the OMe groups.

^{xxix} Starting conformation for both **P1**⊃**H₂O** and **P1**⊃**Imi** structures have been manually build using Discovery studio 3.5 (Accelrys). Geometries were further optimized using the PM6 hamiltonian (Stewart, J. J. P. *J. Mol. Mod.* **2007** *13*, 1173-1213) via the semi-empirical MOPAC2012 software (Stewart Computational Chemistry). MM corrections were applied to CONH barrier (MMOK). Convergence gradient criteria was fixed to 0.1 (GNORM = 0,1).

^{xxx} Ménand, M.; Jabin, I. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2159-2169.

^{xxxi} For a review on supramolecular assistance to molecular synthesis, see: Fyfe, M. C. T.; Stoddart, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 393-401.

Table 1. Comparative Reactivity of Calix[6]crypturea **P1** toward Various Dealkylating Reagents in View of the Selective Formation of Trisdemethylated Calix[6]crypturea **P1**-^{3Me}.^[a]

entry	demethylating agent	solvent	guest	ratio of P1 / P1 - ^{1Me} / P1 - ^{2Me} / P1 - ^{3Me} ^[b]	byproduct ^[c]	yield (%) ^[d]
1	LiPPh ₂	THF	-	100:0:0:0	nd ^[e]	-
2	TMSI	CHCl ₃	-	8:15:0:77	yes	-
3	TMSCl, NaI	CHCl ₃ /CH ₃ CN (1:1)	-	72:28:0:0	nd ^[e]	-
4	TMSI	CHCl ₃	Imi	0:0:0:100	trace	95% ^[f]
5	TMSI	CHCl ₃	Imi (cat.) ^[g]	25:45:0:30	trace	-
6	LiPPh ₂	THF	Imi	100:0:0:0	nd ^[e]	-
7	BBr ₃	CHCl ₃	Imi	50:21:19:0	nd ^[e]	-
8	HI	CHCl ₃	Imi	83:17:0:0	nd ^[e]	-

^[a] All reactions were run at 50°C for 5 h except in the case of BBr₃, for which the reaction was run at -78°C and then rt. The concentration of starting compound **P1** was 3.7 mM. A 6. equiv. portion of BBr₃, 15 equiv. of the other demethylating agents [i.e. TMSI, LiPPh₂ (0.5 M in THF) or TMSCl/NaI] and 1.1 equiv. of imidazolidin-2-one (Imi) were used.

^[b] Determined by ESI-MS analysis of the reaction mixture.

^[c] In some cases, the ESI-MS analyses displayed an ion (*m/z* = 1454) corresponding to the byproduct that results from the nucleophilic attack of iodide on the methylene linker of one urea arm of **P1**-^{3Me} (see Figure SI-2).

^[d] Calculated after flash chromatography purification.

^[e] Not detected.

^[f] This yield was obtained when the reaction was stopped after 2 h.

^[g] In this case, only 0.1 equiv. of Imi was used.

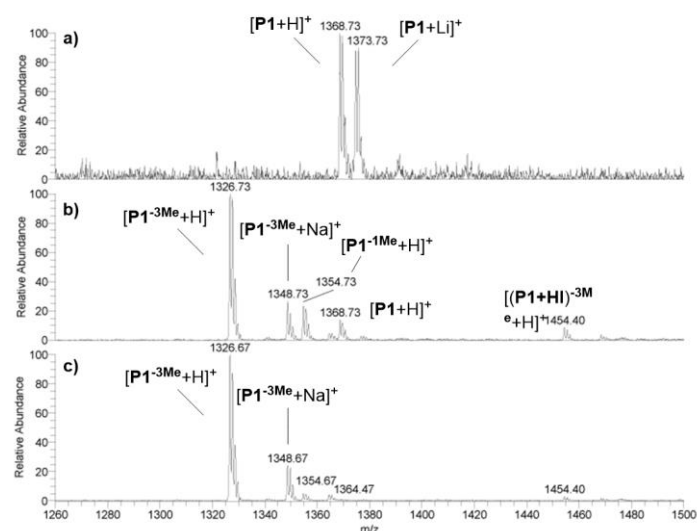


Figure SI-1. ESI-MS spectra (positive ion mode, MeOH) of demethylation reactions of calix[6]crypturea **P1** in anhydrous CHCl₃ at 50°C for 5h. Reagents: a) LiPPh₂ (15 equiv., 0.5M in THF); b) TMSI (15 equiv.); c) TMSI (15 equiv.), Imi (1.1 equiv.).

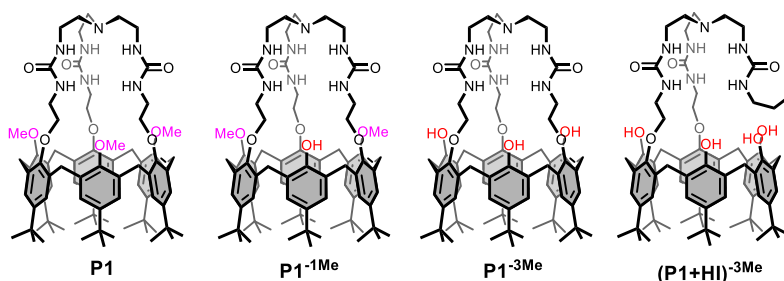


Figure SI-2. Structure of products observed by ESI-MS during demethylation reactions of calix[6]crypturea **P1**.

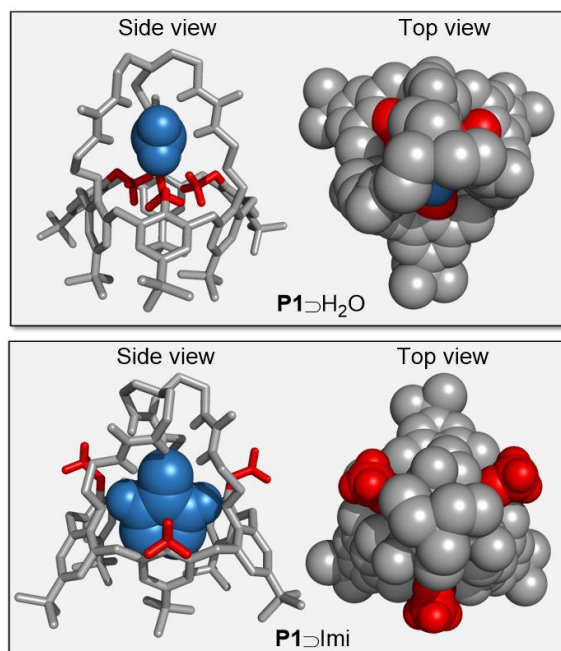
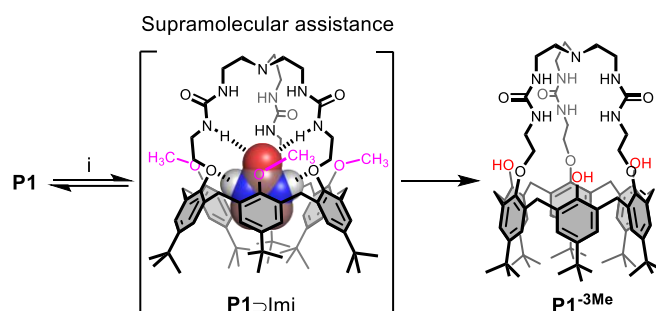


Figure P2. Energy minimized structures in stick representation (side view) and space-filling representation (top view) of (top) $P1\supset H_2O$ and (bottom) $P1\supset Imi$. Hydrogen atoms (except those of water, those of the urea, and those of the OMe groups) have been omitted for clarity.



Scheme P1. Synthesis of $P1^{3Me}$ from $P1$ Thanks to Supramolecular Assistance. Reagents and conditions: (i) TMSI (15 equiv.), Imi (1.1 equiv.), $CHCl_3$ (anh.), $50^\circ C$, 2 h, 95%. Dashed bonds represent H-bonding interactions between the host and its guest.

The structure of $P1^{3Me}$ was confirmed by 1D and 2D NMR analyses. In particular, the 1H NMR spectrum of $P1^{3Me}$ in $CDCl_3$ shows the absence of OCH_3 resonance and the presence of a broad signal at 7.14 ppm corresponding to the ArOH protons.^{xxxii} The overall NMR signature is characteristic of a C_{3v} -symmetrical calix[6]arene that adopts an averaged straight conformation ($\Delta\delta_{tBu} = 0.03$ ppm) (Figure P3a). Quite remarkably, when 1.3 equiv. of 3,4-*O*-dimethyldopammonium chloride ($Me_2DopaH^+Cl^-$) was added to a solution of $P1^{3Me}$ in $CDCl_3$, the ternary host-guest complex $P1^{3Me}\supset Me_2DopaH^+Cl^-$ was quantitatively obtained (Figure P3b). The association constant for this complex was too high to be determined accurately by NMR spectroscopy but was estimated to be $\log K > 4.4$. The complexation-induced shifts (CISs) of the ammonium ion (Me_2DopaH^+) are indicative of its intracavity complexation (inset, Figure P3b) and the significant downfield shifts of the NH urea protons ($\delta_{NH} = 6.47$ and 6.78 ppm) are characteristic of H-bonding interactions with the cobound anion.^{xxx} This experiment shows

^{xxxii} Due to the broadness of the signal, the assignment of the ArOH protons with certainty was not possible in $CDCl_3$. However, these protons were clearly detected at a similar chemical shift ($\delta_{ArOH} = 7.19$ ppm) in $CD_3CN/CDCl_3$ (8:2) (see the Supporting Information).

that **P1**^{-3Me} recognizes Me₂DopaH⁺Cl⁻ as a contact ion-pair and thus behaves as a heteroditopic receptor. Such a property was reported for parent compound **P1** with a variety of ammonium chloride salts. Interestingly however, it was shown that **P1** was unable to selectively bind Me₂DopaH⁺Cl⁻, the formation of the simple chloride complex (**P1**⊃Cl⁻) being largely predominant in that case.^{xxx} Hence, the preliminary result obtained with **P1**^{-3Me} highlights its very promising binding properties, which appear enhanced in comparison with those of the methylated parent host **P1**. The detailed recognition properties of **P1**^{-3Me} as well as those of the other demethylated receptors (*vide infra*) will be described elsewhere.

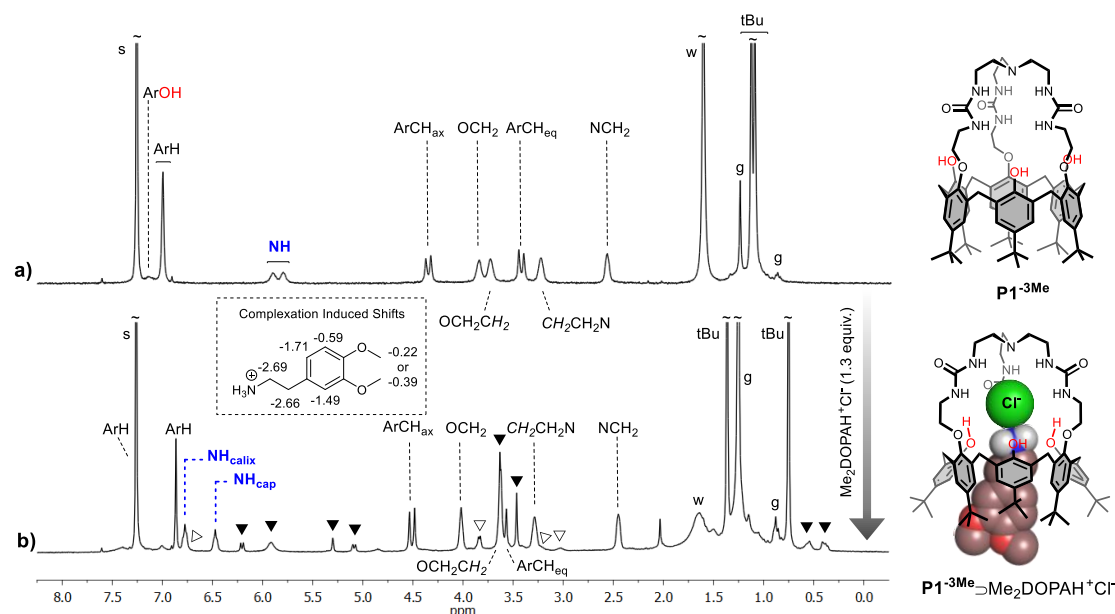
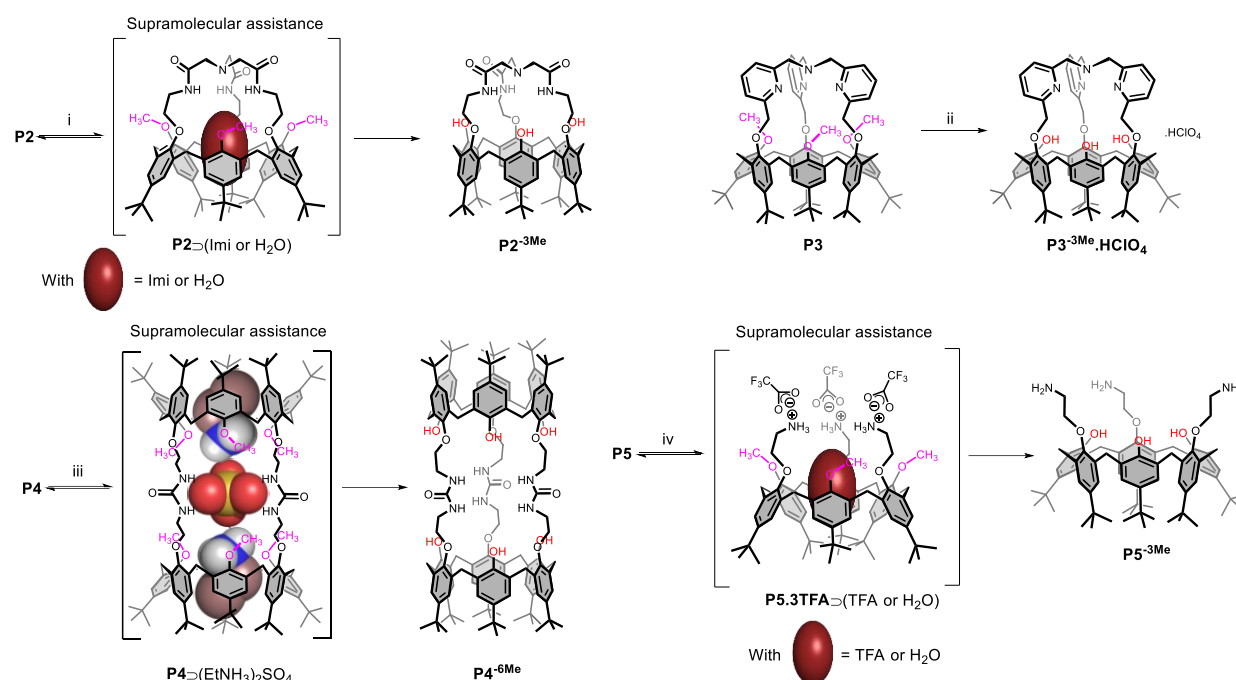


Figure P3. ¹H NMR spectra (CDCl₃, 298 K) of (a) **P1**^{-3Me} and (b) **P1**^{-3Me} after the addition of 1.3 equiv. of Me₂DOPAH⁺. ▼: Me₂DOPAH⁺ (in); ▽: Me₂DOPAH⁺ (free); s: residual solvent; w: water; g: residual grease. Inset: CISs of the ammonium ion.

In a second set of experiments, we evaluated the possibility of extending the SA strategy to calix[6]arene-based receptors **P2**-**P6**. In all cases, the reactions were first attempted with an excess of TMSI (ca. 4 to 5 equiv./OMe group) in CHCl₃ at 50°C. In the cases of compounds **P2** and **P4**-**P6**, ESI-MS monitoring of the reaction (after 1 h and up to 120 h) showed the formation of a complex mixture of products resulting from partial demethylation and/or nonselective dealkylation. In strong contrast, the highly selective demethylation of the anisole units of calix[6]tmpa **P3** proceeded efficiently in only one hour, affording the desired trisdemethylated product **P3**^{-3Me} in 81% yield after FC purification (Scheme P2; Table 2, entry 2).^{xxxiii} As mentioned above, such a different behavior may be explained in terms of conformational properties: in chloroform, the OMe groups of substrates **P2**, **P4**-**P6** are either partially or completely self-included in the cavity (see the δ_{OMe} given in Table 2); in contrast, compound **P3**, having a more rigid capping unit, adopts a well-defined cone structure as a major conformation in solution. In this cone conformation, nicely illustrated by an X-ray structure of its protonated derivative,^{xxvc} calixarene **P3** has its methyl substituents expelled from the cavity, which explains their fast reaction with TMSI (Scheme P2). Such a selectivity is particularly remarkable when considering

^{xxxiii} Note that a ¹H NMR study in CDCl₃ revealed that **P3**^{-3Me} is unstable in solution. Thus, this compound was isolated and characterized under the corresponding protonated form **P3**^{-3Me}.HClO₄ (see the Experimental Section).

that a benzylic position linked to a phenolic oxygen is classically highly reactive toward dealkylating agents such as TMSI.^{xiv}



Scheme P2. Synthesis of **P2-3Me**, **P3-3Me**, **P4-6Me** and **P5-3Me** in CHCl_3 (anhyd.) at 50°C . Reagent and conditions: (i) TMSI (15 equiv.), Imi (1.1 equiv.), CHCl_3 (anhyd.), 50°C , 18 h, 61%. (ii) TMSI (15 equiv.), CHCl_3 (anhyd.), 50°C , 1 h, then HClO_4 (1M), 81%. (iii) TMSI (27 equiv.), $(\text{EtNH}_3)_2\text{SO}_4$ (1.25 equiv.), CHCl_3 (anhyd.), 50°C , 72 h, 89%. (iv) TMSI (15 equiv.), TFA (10 equiv.), CHCl_3 (anhyd.), 50°C , 24 h, 63%.

Table 2. Reactions of Calix[6]arene-Based Receptors **P2-P6** with TMSI (ca. 4-5 equiv./OMe group) in CHCl_3 at 50°C .

entry	substrate (δ_{OMe} in ppm) ^[a]	SA (δ_{OMe} in ppm) ^[a]	product(s) without SA ^[b] (reaction time)	product(s) with SA ^[b] (reaction time)	yield (%) ^[c]
1	P2 (2.96)	Imi ^[d] (3.78) ^[e]	degrad.	P2-3Me (18 h)	61
2	P3 (2.53) ^[f]	-	P3-3Me (1h)	-	81
3	P4 (2.95)	$(\text{EtNH}_3)_2\text{SO}_4$ ^[d] (4.12)	degrad.	P4-6Me (73 h)	89
4	P5 (2.69)	TFA ^[d] (3.62)	degrad.	P5-3Me (24 h)	63
5	P6 (2.14)	Zn^{2+} ^[d] (3.63)	degrad.	degrad.	-

^[a] δ_{OMe} determined in CDCl_3 by ^1H NMR spectroscopy.

^[b] Determined by ESI-MS analysis of the reaction mixture after 1 h and up to 120 h. The abbreviation “degrad.” stands for “degradation” and means that a complex mixture of products resulting from the presence of partially demethylated intermediates and/or from a nonselective dealkylation was observed over the course of the reaction.

^[c] Yield of trisdemethylated product calculated after FC purification. **P3-3Me** was isolated under the corresponding protonated form **P3-3Me.HClO₄** (see the Experimental Section). Note that all reactions were performed at least two times and consistent yields were obtained.

^[d] 1.1 equiv. portion of Imi, 1.25 equiv. of $(\text{EtNH}_3)_2\text{SO}_4$, 10 equiv. of TFA, and 2-20 equiv. of $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$.

^[e] The addition of water (1.4 equiv.) was necessary for the reaction to go to completion.

^[f] In this case, the OMe groups are directed toward the outside of the cavity, the high-field shifted resonance of the OMe groups being due to the anisotropic ring current from the pyridine units of the tmpa cap (see the text).

The SA approach was then attempted in the cases of compounds **P2**, **P4-P6** and the reaction conditions were chosen on the basis of the previously reported host-guest properties of these receptors. Various guests were screened and the best results are displayed in Table 2 (entries 1 and 3-5).

First, calix[6]cryptamide **P2** is known to strongly bind Imi in CDCl_3 , leading to the ejection of the OMe groups from the cavity ($\delta_{\text{OMe}} = 3.78$ ppm for complex **P2**⊃Imi).^{xxvb} Indeed, fast demethylation

occurred when the reaction was conducted in the presence of this urea guest (1.1 equiv.). However, the bisdemethylated intermediate, **P2**^{-2Me}, was observed as the major compound after 1 h. Neither prolonged reaction time nor addition of more TMSI to the reaction medium allowed the reaction to go to completion. Quite remarkably however, the subsequent addition of water (1.4 equiv.), which is also bound by receptor **P2** but more weakly than Imi, allowed the reaction to proceed further. It was actually found that the presence of both guests (Imi and water) is required for the reaction to give rise to the desired product **P2**^{-3Me}. A likely explanation is that Imi has much lower affinity for the phenol derivatives of receptor **P2**, namely intermediate **P2**^{-2Me}, whereas water still binds to them, thus stimulating the ejection of the remaining methoxy groups. This hypothesis is supported by a ¹H NMR study conducted in chloroform, which revealed the nonrecognition of Imi by product **P2**^{-3Me}. Under optimized conditions, **P2**^{-3Me} was isolated in 61% yield after FC purification (Scheme P2; Table 2, entry 1).

In the case of biscalix[6]arene **P4**, when the demethylation reaction was carried out in the absence of guest, degradation products resulting from cleavage of the urea arms were rapidly (i.e. after 1 h) and exclusively obtained (ESI-MS analysis). However, the addition of bis-ethylammonium sulfate (EtNH₃)₂SO₄ (1.25 equiv.) prior to TMSI, led exclusively to the desired hexademethylated product **P4**^{-6Me} in high yield (Scheme P2; Table 2, entry 3).^{xxxiv} This spectacular result is due to the strong affinity of **P4** for ammonium sulfate salts and, thus, to the formation of the corresponding host-guest complex **P4**⊃[(EtNH₃)₂SO₄] having an ideal conformation with OMe groups expelled from the cavity.^{xxvd}

Reaction between calix[6]trisamine **P5** and TMSI in chloroform without any SA led to incomplete conversion into the compound **P5**^{-3Me} (even after 120 h) and to the formation of degradation products generated by the cleavage of the ethylamino arms. Knowing that this flexible compound can be structured in the cone conformation by self-assembly of its corresponding ammonium salt with counterions, we first reacted compound **P5** with trifluoroacetic acid (TFA) to generate, in solution, the rigid supramolecular architecture **P5.3TFA** that has OMe groups pointing outside of the cavity thanks to guest hosting (either a water molecule or TFA itself under these conditions).^{xxxv} This SA allowed the demethylation reaction to proceed faster (i.e. 24 h) and reduced drastically the ratio of degradation products. The corresponding trisphenolic product **P5**^{-3Me} was thus isolated in 63% yield after FC purification (Scheme P2; Table 2, entry 4).

Finally, reaction of calix[6]trimidazole **P6** and TMSI led to a fast dealkylation of the *N*-methylimidazole arms. This result is explained by the high reactivity of the methylene groups linked to the *N*-methylimidazole residues and by the deep inclusion of the OMe groups in the cavity ($\delta_{\text{OMe}} = 2.14$ ppm in CDCl₃). Therefore, the SA strategy was attempted with various guests and conditions and, notably, the addition of several metal salts (e.g., Zn²⁺, K⁺, Mg²⁺) was tested. Indeed, the three *N*-methylimidazole arms of host **P6** can complex various metal ions to yield “funnel complexes” where the OMe groups are oriented outside of the cavity.^{xxxvi} Unfortunately, under all tested

^{xxxiv} (EtNH₃)₂SO₄ being weakly soluble in chloroform, heating at 50°C for 1 hour was necessary in order to form the host-guest complex **P4**⊃(EtNH₃)₂SO₄, prior to the addition of TMSI.

^{xxxv} Darbost, U.; Giorgi, M.; Hucher, N.; Jabin, I.; Reinaud, O. *Supramol. Chem.* **2005**, *17*, 243-250.

^{xxxvi} Sènèque, O.; Rager, M.-N.; Giorgi, M.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8442-8443.

conditions, fast dealkylation of the *N*-methylimidazole arms was observed. This result is explainable by the demetalation of the calixarene ligand by iodides and/or traces of acid released by TMSI in the reaction medium.^{xxxvii}

All new compounds (**P2**^{-3Me}, **P3**^{-3Me}, **P4**^{-6Me} and **P5**^{-3Me}) were characterized through 1D and 2D NMR analyses. In the cases of **P4**^{-6Me} and **P5**^{-3Me}, very broad ¹H NMR spectra were obtained whatever the solvent used and the temperature. These compounds were thus characterized in the presence of (EtNH₃)₂SO₄ and TfOH, respectively, the resulting rigidified complexes displaying sharp and well-defined NMR signals.

The efficacy of the demethylation procedure raises the question of the mechanism of the demethylation reaction itself. It is generally admitted that the backside attack of iodide onto the methyl groups (S_N2 mechanism) is preceded by the electrophilic activation of the methoxy group through the formation of a silylated oxonium.^{xxxviii} Here, such a mechanism can be questioned since it appears that the oxygen lone pairs of the methoxy groups are directed toward the inside of the cavity and, as such, are not sterically available for the formation of a silylated intermediate. Hence, in these cases, it is likely that other oxygenated groups sitting next to the small rim interact first with TMSI. Indeed, the urea (in the cases of **P1** and **P4**), amido (in the case of **P2**), OCH₂ (in the case of **P3**) and carboxylate (in the case of **P5**) groups, whose lone pairs are accessible, may well transiently react with TMSI. In an apolar solvent such as chloroform, this initial step would produce the nucleophilic iodide anion in close proximity of the anisole units, thus leading to their selective demethylation when well oriented.

Finally, it is worth mentioning that, in the cases of the hosts **P1** and **P3**, which possess a basic tertiary amino group, the demethylation reaction may well proceed, at least in part, through their protonated ammonium form.^{xxxix} Indeed, it is known that small amounts of HI are readily produced by reaction of TMSI with traces of water. In the case of substrate **P1**, the supramolecular assistance would be reinforced since it has been shown that the hosting properties of **P1** toward neutral guests such as Imi are strengthened upon protonation of its basic cap.^{xxx} In the case of calix[6]tmpa **P3**, the major conformation adopted by the calixarene core remains the same (i.e., cone) when the tmpa cap is protonated and when it is not protonated.^{xxvc}

Conclusion

The successful selective polydemethylation was achieved on five different multifunctionalized calix[6]arene hosts (**P1-P5**). The procedure relies on two key points: (i) the nucleophilic attack of iodide using TMSI as a reagent, and (ii) the correct orientation of the methoxy groups that must be projected away from the cone structure. For the rigid calix[6]azacryptand **P3**, the conformation favorable to the reaction of the methoxy groups is spontaneously adopted and the reaction is fast and selective. In the cases of hosts **P1**, **P2**, **P4**, and **P5**, such a good orientation requires supramolecular assistance: the presence of a guest allows shaping of the calixarene, projecting the methyl groups subjected to the

^{xxxvii} Jung, M. E.; Lyster, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 968-969.

^{xxxviii} (a) Jung, M. E.; Lyster, M. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3761-3764. (b) Weissman, S. A.; Zewge, D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7833-7863.

^{xxxix} In the case of calix[6]cryptamide **P2**, it was shown that the bridging tertiary amino group was particularly reluctant to protonation in chloroform, see reference 25b.

attack away from the macrocyclic hindering structure, thus exposing them to the demethylation reagent. The previously reported example of selective demethylation of a calix[6]arene derivative^{xxiv} quite probably obeys the same rules: the sodium ion, which is required for the reaction, being bound to the calixarene small rim amido arms, shapes the calixarene core in a way that is similar to that of the cases reported herein.

The efficiency of the supramolecular assistance, best illustrated with compound **P4**, is highly reminiscent of phenomena observed in biology. Indeed, it is, and has been for a long time, very well recognized that allosteric behaviors are keys in the control (on/off) and the selectivity of many biotransformations of exogenous as well as endogenous compounds. For example, a conformation change of DNA due to its interaction with a protein, will expose specific bases for their selective methylation or demethylation.^{xi}

In terms of synthetic receptors, this procedure opens new routes for the chemical modification of highly functionalized calixarenes. Indeed, the deprotected phenol groups can easily be subsequently reacted in view of appending new functionalities to the receptors. Also noteworthy is that, a preliminary study of the hosting properties of one of them (**P1**^{3Me}) evidenced the impact the replacement of three methoxy groups by phenol functions has on guest binding. These two points are currently under study in our groups.

1.3.2. Calix[6]tren-trisPhOH

La méthodologie de déméthylation ainsi développée a également été appliquée au calix[6]tren **13** qui nous intéresse dans le cadre de notre travail.

Comme détaillé précédemment, le calix[6]tren **13** présente une conformation moyenne de symétrie C_{3v} et de type cône droit dans le chloroforme à 298 K. Le déplacement chimique moyen du signal des groupes méthoxy ($\delta_{OCH_3} = 3,05$ ppm) est interprété comme l'auto-inclusion moyennée d'un de ces trois groupes. Le composé **13** sous sa forme monoprotannée adopte, quant à lui, une conformation de type aplati où les groupements méthoxy sont expulsés de la cavité ($\delta_{OCH_3} = 3,71$ ppm). De plus, après ajout d'un excès d'acide en solution, l'espèce *per*-protannée [**13.4H**]⁴⁺ est capable de reconnaître des espèces telles que des urées, des amides, des alcools dans le chloroforme et notamment l'imidazolidin-2-one (Imi) avec une grande affinité.¹⁴ L'*endo*-complexe [**13.4H**⊃Imi]⁴⁺ adopte également une conformation de type cône aplati avec ses groupements méthoxy expulsés de la cavité ($\delta_{OCH_3} > 3,7$ ppm).

La stratégie d'assistance supramoléculaire a donc été appliquée à la réaction de déméthylation du calix[6]tren **13** afin de former le calix[6]tren-trisPhOH **43**. A titre informatif, les structures de ces composés ainsi que celles des intermédiaires réactionnels sont présentées à la Figure 1-15.

^{xi} (a) Esteller, M., *DNA Methylation: Approaches, Methods, and Applications*, CRC Press, 2004, p 240. (b) Szyf M., *DNA Methylation and Cancer Therapy*, Springer Science & Business Media, 2007, p 254. (c) Phillips, T. *Nature Education* **2008**, 1, 116.

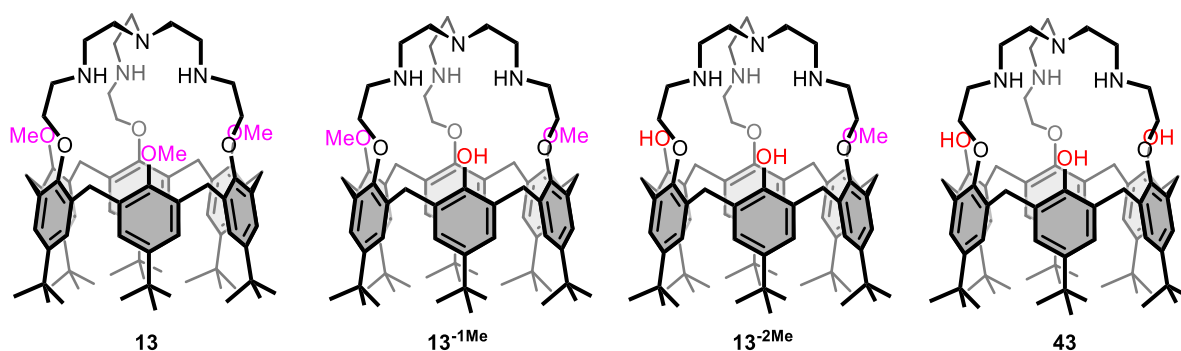


Figure 1-15 : Structure des calix[6]tren **13** et calix[6]trentrisPhOH **43** et des intermédiaires réactionnels formés lors de la réaction de déméthylation.

Différents essais ont été réalisés, à concentration constante, en faisant varier les conditions de réaction (agent déméthylant, présence d'invités et/ou d'acide) afin d'optimiser la réaction pour ce composé (Tableau 1-1).

Tableau 1-1 : Comparaison de la réactivité du calix[6]tren **13** vis-à-vis de différents agents déméthylants et en présence de différents invités en vue de la formation du calix[6]trentrisPhOH **43**.

Entrée	Agent Déméthylant ^a	Solvant ^a	Assistance supramoléculaire ^a	Ratio 13 / 13 ^{-1Me} / 13 ^{-2Me} / 43 ^b	Sous- produit ^c	Rendement isolé (%) ^d
1	LiPPh ₂	THF anh.	-	100:0:0:0	nd	-
2	TMSI	CHCl ₃ anh.	-	0:0:0:100	nd	62%
3	TMSI	CHCl ₃ anh.	TFA	45:18:23:14	nd	-
4	TMSI	CHCl ₃ anh.	TFA+Imi	66:0:0:34	nd	-
5	TMSI	CHCl ₃ anh.	H ₂ O	0:0:0:100	deg.	65%
6	TMSI	CHCl ₃	-	0:0:9:91	nd	68%

a) Conditions de réaction : 15 équivalents d'agent déméthylant, 50°C, [**13**] = 4,0 mM ; 4 éq. de TFA, 1,1 éq. d'Imi, 1 µL H₂O ; b) Ratio déterminé par analyse ESI-MS du milieu réactionnel après 1 h ; c) nd : non détecté ; deg. : formation du produit de dégradation résultant de l'attaque nucléophile d'un iodure sur un pont méthylénique d'un bras du chapeau du composé **43** ; d) Rendement calculé après purification par chromatographie sur silice.

Dans un premier temps, la réaction a été testée en utilisant LiPPh₂ comme agent déméthylant dans le THF anhydre à 50°C (entrée 1, Figure 1-17a). Cet agent déméthylant présente l'avantage d'être sélectif aux groupements OCH₃. Aucun produit résultant de la déméthylation du calix[6]tren **13** ou de produit de dégradation n'a été observé (même après 7 jours de réaction à 50°C). Comme dans le cas de la déméthylation du calix[6]crypturée **31**, ce réactif n'est pas adéquat pour l'obtention du composé **43** probablement dû au manque d'accès autour des groupements OCH₃ (macrocycle et chapeau tren).

La réaction a ensuite été réalisée en présence de TMSI dans le chloroforme anhydre à 50°C. En absence d'invité, le produit **43** est exclusivement formé après 1 h (entrée 2, Figure 1-17b). Si la réaction est poursuivie plus longtemps, le produit de dégradation **44** est formé. Cette espèce résulte de l'attaque nucléophile d'un iodure sur un pont éthylénique d'un bras du chapeau du composé **43** (Figure 1-16). Il est donc important de suivre la réaction au cours du temps et d'arrêter celle-ci dès la disparition totale des intermédiaires.

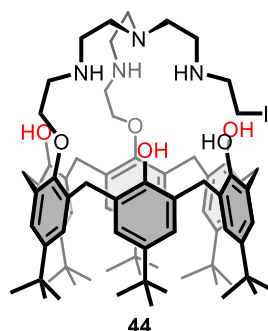


Figure 1-16 : Structure supposée du composé de dégradation **44** résultant de l'attaque nucléophile d'un iodure sur un pont éthylénique d'un bras du chapeau.

Afin d'éviter ce phénomène de dégradation et d'optimiser la réaction, différents essais en présence d'acide et/ou d'invité ont été réalisés. En présence de TFA (4 éq., *per*-protonation du récepteur **13** attendue) et de TMSI (15 éq.) dans le chloroforme après 1 h à 50°C, un mélange du produit de départ **13** et du produit final **43** ainsi que des espèces intermédiaires **13**^{-1Me} et **13**^{-2Me} est observé (entrée 3, Figure 1-17c). L'ajout de TFA ralentit donc la réaction. Après 60 h, le calix[6]trentriPhOH **43** est majoritairement formé sans apparition de produit de dégradation. Dans ces conditions, la réaction est donc ralentie mais permet l'obtention du composé **43**. Lorsque la réaction est réalisée en présence de TFA (4 éq.) et d'I_{mi} (1,1 éq.), invité de choix pour la forme *per*-protonnée du calix[6]tren **13**, le produit final **43** est formé rapidement (1 h) et majoritairement, sans détection d'intermédiaires réactionnels (entrée 4, Figure 1-17d). Cependant, une part importante de produit de départ **13** est encore présente. Les proportions de produits en solution n'évoluent plus même après un temps de réaction prolongé (24 h). La présence d'I_{mi} semble donc accélérer le début de réaction mais ne permet pas de convertir la totalité du calix[6]tren **13** initial en produit final. Aucune certitude quant à la raison de ce comportement en présence de TFA et d'I_{mi} n'a pu être obtenue. Il est cependant probable que la présence de l'anion trifluoroacétate, encombrant, à proximité du substrat diminue sa réactivité vis-à-vis de TMSI. Lors de l'utilisation de TMSI seul, la présence de traces d'eau dans le milieu et dans la cavité calixarénique conduit probablement à la protonation du récepteur et des intermédiaires de synthèse *via* la génération de plusieurs équivalents d'acide fort (HI). Le récepteur adopte de ce fait une conformation favorable à la déméthylation (OCH₃ légèrement plus orientés vers l'extérieur de la cavité). Dans ce cas, le contre-ion à proximité du substrat est l'iodure. Sa présence à proximité est logiquement favorable à la réaction de déméthylation puisqu'il s'agit du nucléophile utilisé pour la réaction de S_N2.

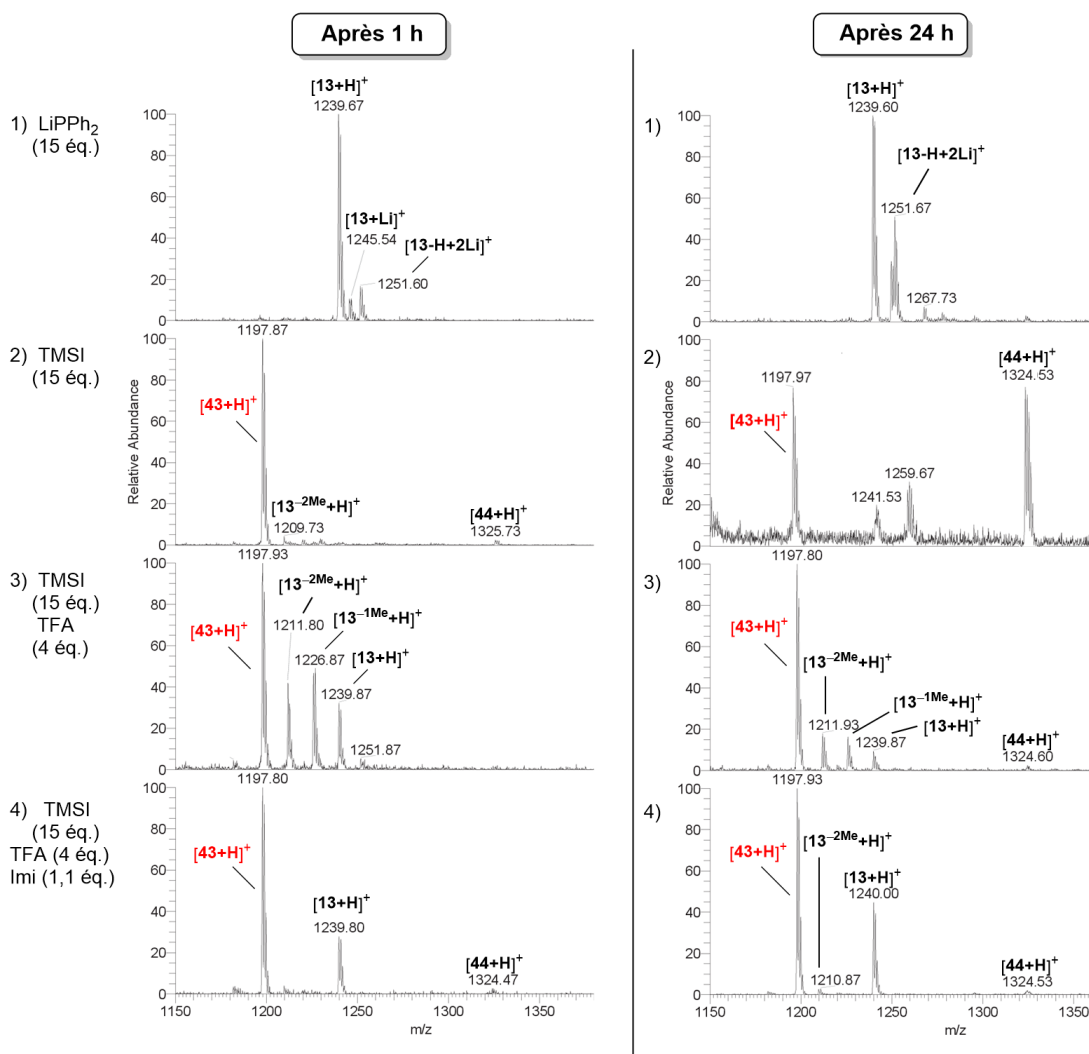


Figure 1-17 : Spectres ESI-MS (mode positif, MeOH) des réactions de déméthylation du calix[6]tren **13** dans le chloroforme anhydre à 50°C. A gauche : après 1 h ; A droite : après 24 h. Réactifs : 1) LiPPh₂ (15 éq., 0,5 M dans THF) ; 2) TMSI (15 éq.) ; 3) TMSI (15 éq.), TFA (4 éq.) ; 4) TMSI (15 éq.), TFA (4 éq.), Imi (1,1 éq.).

Afin de voir l'influence de la présence d'eau dans le milieu, des expériences (essais 5 et 6) ont été réalisées avec du calix[6]tren **13** lyophilisé. En effet, lors des essais 1 à 4, le composé **13** a été engagé sans séchage particulier, la quantité d'eau dans le milieu n'a donc pas été contrôlée. L'essai 5 a été réalisé dans du chloroforme anhydre. Après ajout de TMSI et chauffage du milieu réactionnel pendant 3 h, seule la présence du produit de départ est décelée par analyse ESI-MS (Figure 1-18, gauche). Un précipité dans le milieu réactionnel est également formé. Après ajout de 1 µL d'eau et 1 h de chauffage à 50°C, le précipité est dissous et le composé **43** tridéméthylé fait son apparition. Après 5 h supplémentaires, la disparition du substrat de départ est totale bien que le produit de dégradation **44** soit également formé.

L'essai 6 a été réalisé dans du chloroforme non anhydre. Dans ce cas, la réaction démarre immédiatement lors de l'ajout de TMSI (15 éq.) pour former majoritairement, après 1 h, le composé **43** (Figure 1-18, droite). Un ajout supplémentaire de TMSI (5 éq.) a été nécessaire afin de mener à bien la réaction après 8 h. En effet, ce réactif est très sensible aux traces d'eau et se dégrade

rapidement. La présence d'eau dans le milieu peut donc conduire à une décomposition d'une partie du réactif. La quantité de TMSI réellement mise en réaction est de ce fait diminuée et la réaction est incomplète ou allongée.

Un juste équilibre doit être trouvé lors de chaque manipulation quant à la quantité d'eau en solution pour mener à bien cette réaction. En effet, la présence d'eau dans la cavité est cruciale afin de déméthyle le composé rapidement et d'aider à l'expulsion des groupements OCH₃ de la cavité *via* la génération de HI et la protonation du récepteur. Ceci est cohérent avec la stratégie d'assistance supramoléculaire développée. En revanche, un excès d'eau dans le milieu dégrade TMSI et ne permet une réaction totale.

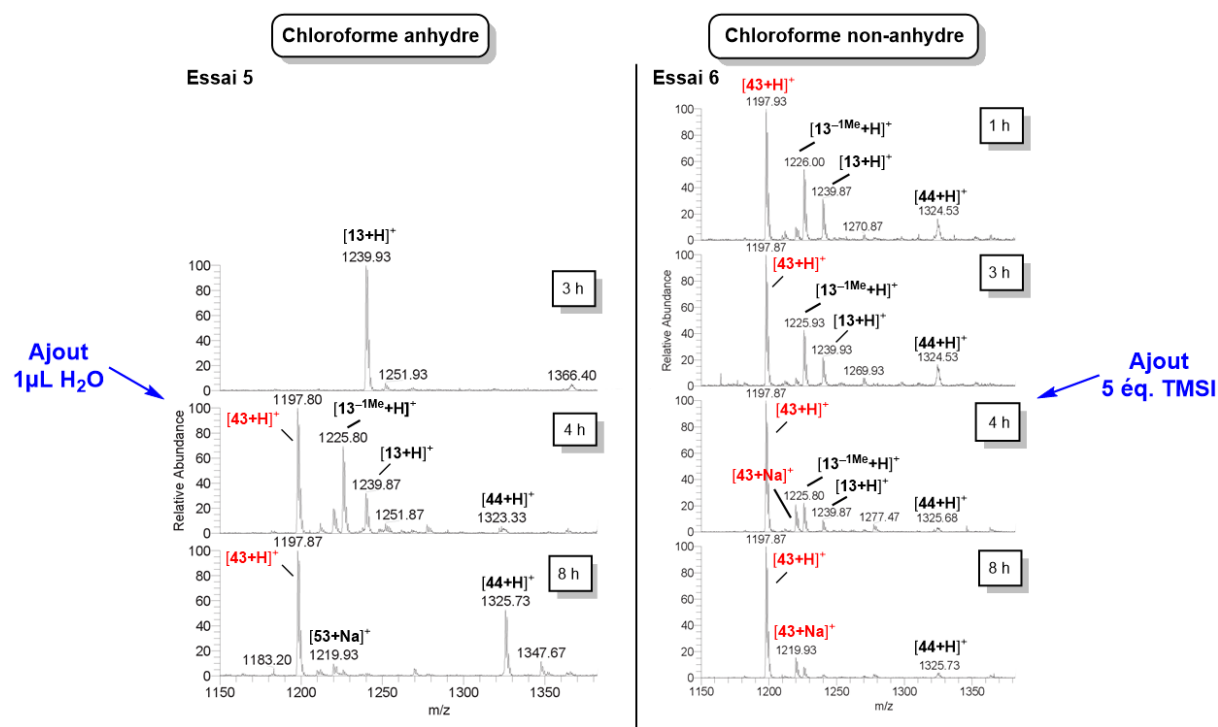


Figure 1-18 : Spectres ESI-MS (mode positif, MeOH) des réactions de déméthylations du calix[6]tren **13** à 50°C en présence d'eau ; gauche : essai 5, CHCl₃ anhydre, TMSI (15 éq.) ; droite : essai 6, CHCl₃, TMSI (15 éq.).

Au départ de calix[6]tren **13** non lyophilisé, le mode opératoire de la manipulation est donc le suivant : 15 équivalents de TMSI sont ajoutés à une solution de calix[6]tren **13** dans le chloroforme. Le milieu réactionnel est chauffé à 50°C sous atmosphère inerte pendant 33 h.^e

Après avoir arrêté la réaction avec un ajout d'eau, la phase organique est lavée par une solution d'acide perchlorique (1 M) et évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice pour donner le calix[6]trentrisPhOH **43** avec un rendement de 62% (Schéma 1-13).

^e Le suivi de la réaction par spectrométrie de masse est indispensable et l'ajustement de la quantité de TMSI est à réaliser en conséquence.

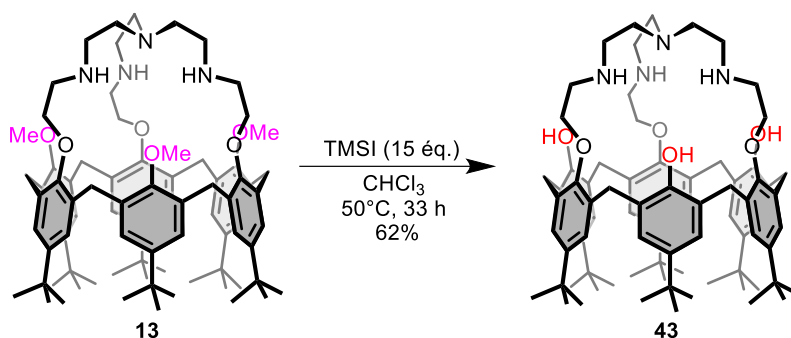


Schéma 1-13 : Synthèse du calix[6]trentisPhOH **43**.

Le nouveau calix[6]trentisPhOH **43** a été caractérisé par spectroscopie RMN ^1H (Figure 1-19) et l'attribution des signaux a été réalisée grâce au relevé des spectres RMN 2D (COSY et HSQC). Le composé **43** présente une signature caractéristique d'une espèce de symétrie C_{3v} qui adopte une conformation moyenne droite ($\Delta\delta_{\text{ArH}} = 0,07$ ppm). La disparition du signal des protons des groupements méthoxy pour le récepteur **43** confirme la déméthylation du composé **13**. La similarité importante des signatures RMN ^1H des composés **43** et **13** indique qu'aucun changement conformationnel majeur (inversion d'une unité phénolique, etc.) ne s'est produit et que la conformation cône est conservée. Le signal des protons ArOH n'est pas visible dans ces conditions de solvant et de température, probablement en raison de sa largeur trop importante. Une bande correspondant aux groupements ArOH est cependant observée sur le spectre infrarouge du composé à $\nu_{\text{OH}} = 3330 \text{ cm}^{-1}$ comme dans le cas des autres calix[6]arènes déméthylés (*vide supra*).

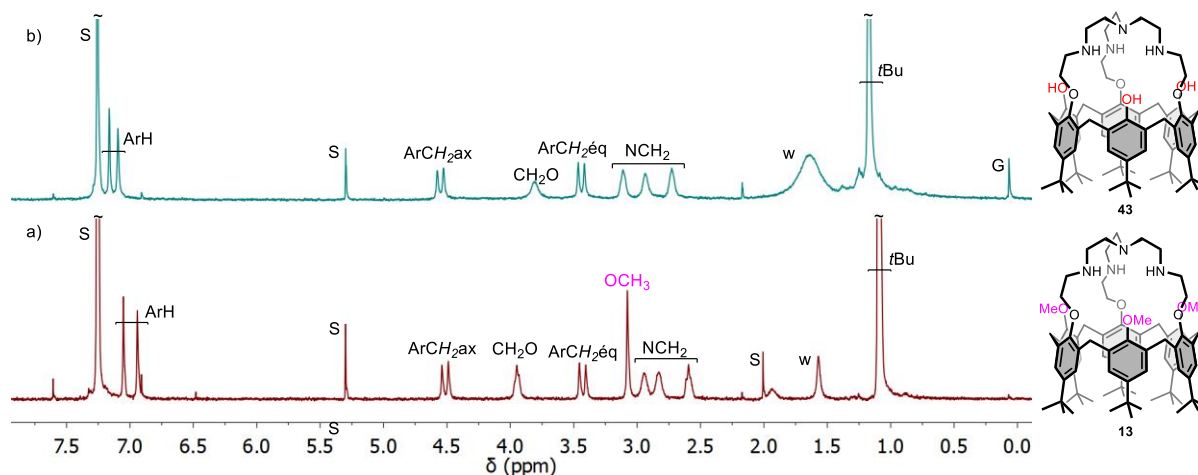


Figure 1-19 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K) a) du calix[6]tren **13** ; b) calix[6]trentisPhOH **43** ; S : solvant, w : eau, G : graisse.

- Etude de la protonation

Une étude du ligand **43** a été réalisée afin d'identifier ses différents états de protonation. Pour ce faire, des ajouts progressifs d'acide picrique ont été effectués et le milieu a été analysé par spectroscopie RMN ^1H à 298 K dans CDCl_3 (Figure 1-20). Le déplacement chimique des signaux des groupements NCH_2 du chapeau est modifié, indiquant que la protonation du ligand a bien lieu à ce niveau de la structure. De plus, la modification des signaux appartenant au calix[6]arène indique que

la protonation du ligand engendre un changement conformationnel. Deux étapes ont été identifiées lors de l'acidification progressive du milieu en suivant le déplacement chimique des signaux des groupements ArH et *t*Bu. La première, après ajout de 1,0 éq., correspond à la monoprotonation du ligand (Figure 1-20, a-c). Un seul jeu de signaux lors de chaque addition d'acide lors de cette étape indique que la protonation est rapide par rapport à l'échelle de temps spectrale de la RMN. Le composé **[43.H]⁺** présente un spectre RMN ¹H caractéristique d'un composé de symétrie C_{3v} en conformation de type cône droit ($\Delta\delta_{tBu} = 0,17$ ppm et $\Delta\delta_{ArH} = 0,24$ ppm, Figure 1-20, spectre c). L'absence d'un signal des protons phénoliques ne nous permet pas de conclure quant à l'orientation spatiale exacte des différentes unités aromatiques du calix[6]arène. La seconde étape est observée après ajout de 3,3 équivalents d'acide picrique (Figure 1-20, d-g). L'ajout d'acide en excès (4,8 éq., Figure 1-20, h-i) ne modifie plus la signature du composé. Une multiprotonation du récepteur est donc probable. De plus, l'intégration du signal à 9,68 ppm attribué aux NH₂⁺ du chapeau tren indique la présence de trois protons, le composé est donc trisprotonné. Le composé **[43.3H]³⁺** présente également un spectre caractéristique d'une espèce de symétrie C_{3v}. Sa conformation est cependant différente du composé **[43.H]⁺**. En effet, le plus faible écartement entre les signaux des groupements aromatiques suggère une conformation moyenne légèrement plus droite du récepteur sous sa forme trisprotonnée. L'important déplacement du signal des groupements OCH₂ lors de l'ajout de 3,3 éq. d'acide picrique ($\Delta\delta_{OCH_2} = 0,49$ ppm, Figure 1-20, spectre g) est attribuable à une inversion de la position des bras porteurs du chapeau. Ceux-ci sont éjectés vers l'extérieur de la structure notamment dû à la répulsion de charges entre les trois amines protonnées du chapeau. L'attribution des signaux de ces deux états de protonation a été réalisée grâce au relevé de spectres RMN 2D (COSY, HSQC).

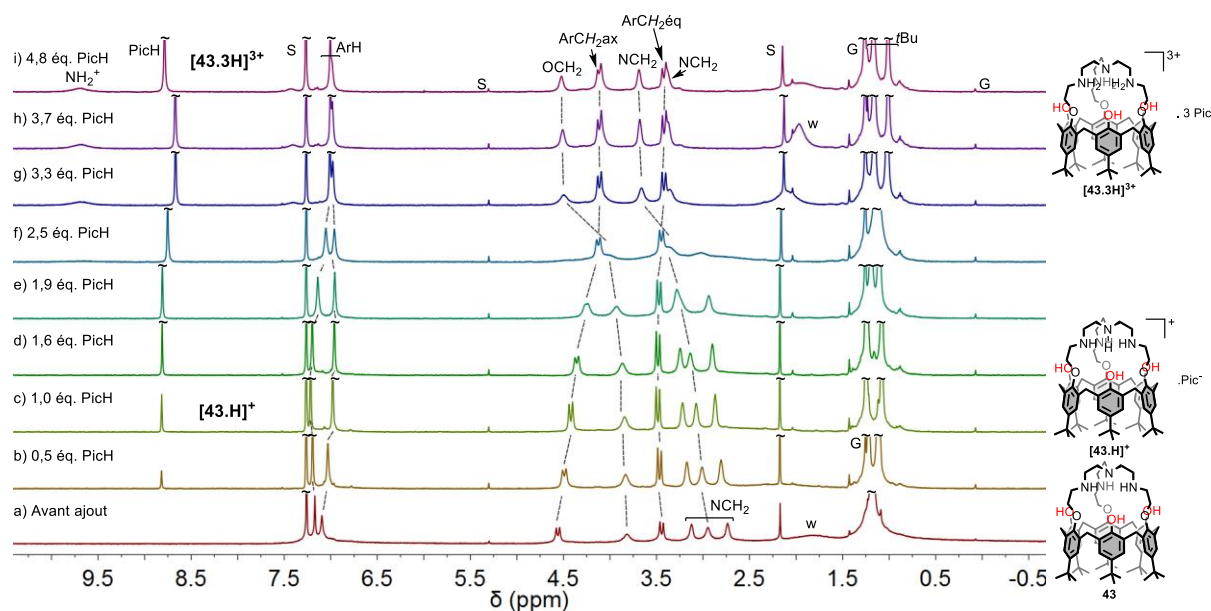


Figure 1-20 : Suivi RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) de la protonation du ligand **43** par l'acide picrique (PicH) ; a) Avant ajout, b) 0,5 éq. PicH, c) 1,0 éq. PicH, d) 1,6 éq. PicH, e) 1,9 éq. PicH, f) 2,5 éq. PicH, g) 3,3 éq. PicH, h) 3,7 éq. PicH, i) 4,8 éq. PicH ; S : solvant, w : eau, G : graisse.

Le composé **43** ayant été parfaitement caractérisé, les propriétés hôte-invité de ce récepteur ainsi que celles de complexation d'ions métalliques (Zn et Cu) sont développées dans le chapitre 3.

1.4. Conclusions et perspectives du chapitre

La synthèse et l'optimisation des conditions de synthèse de nouveaux dérivés du calix[6]tren présentant des structures uniques telles un bras d'accroche, un espaceur entre le calix[6]arène et le chapeau tren ou une sphère de coordination modifiée à l'aide d'un donneur redox, a été réalisée au cours de notre travail (Figure 1-21). Ces composés ont été obtenus avec des rendements modérés à bons.

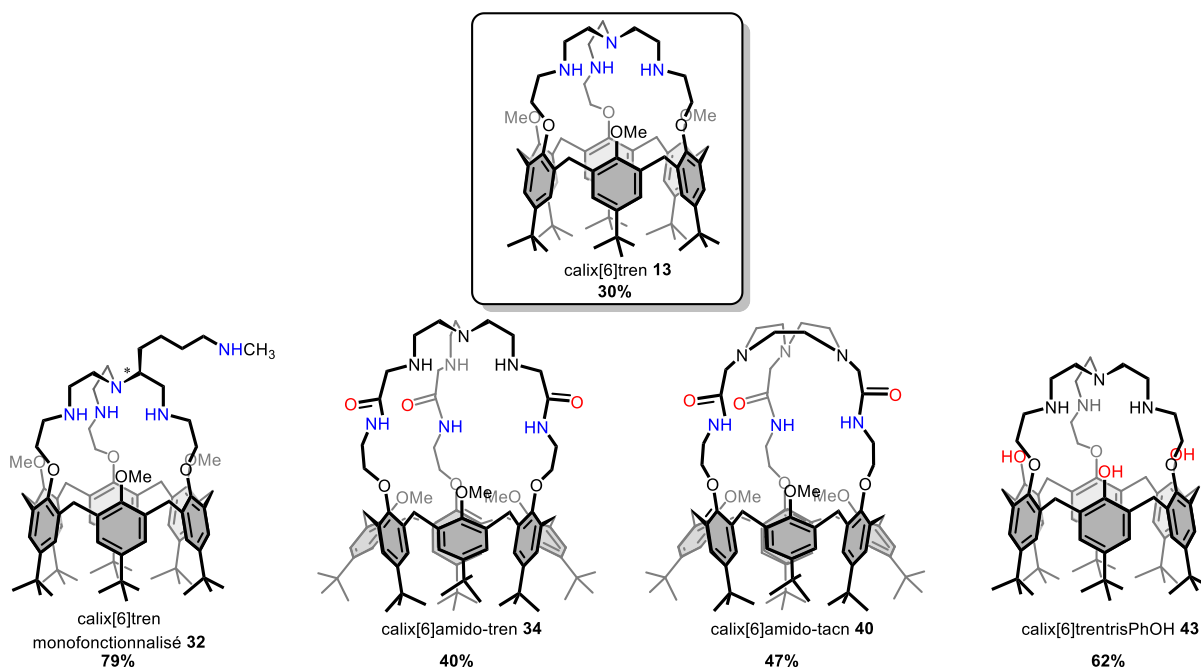


Figure 1-21 : Structure des nouveaux récepteurs dérivés du calix[6]tren synthétisés au cours de ce travail et rendements de la dernière étape de synthèse des composés **32**, **34**, **40** et **43**. Pour le composé **13**, rendement global par la voie de réduction du cryptamide **27**.

La synthèse de nouveaux dérivés calixaréniques bisétagés, le calix[6]amido-tren **34** et le calix[6]amido-tacn **40**, a été développée. Celle-ci passe par le calix[6]bromo-amide **33**, nouvel intermédiaire de synthèse, et par une réaction consécutive de macrocyclisation [1+1]. L'influence de la modification de la seconde sphère de coordination sur les propriétés des complexes après introduction d'un espaceur de type amide sur les bras porteurs du chapeau pourra être mise en évidence. De plus, un ligand amido-tren **35** présentant une structure similaire au chapeau du composé **34** mais sans calixarène, a été synthétisé. Ses propriétés vis-à-vis de la complexation d'ions métalliques seront étudiées et comparées à celles du composé **34** afin de voir l'influence de la présence de la cavité calix[6]arénique à proximité du centre métallique. Ces études sont présentées au chapitre 2.

Nous avons développé une méthodologie permettant la déméthylation sélective de plusieurs composés calixarénique de première et troisième génération. Celle-ci se base sur l'assistance supramoléculaire par un invité dans la cavité calixarénique, permettant l'expulsion des groupements OCH₃ et l'obtention des dérivés trisPhOH. Cette méthodologie de déméthylation a ensuite été appliquée au calix[6]tren, menant à la synthèse du calix[6]trentrisPhOH **43**. Dans ce cas, la présence d'eau dans la cavité, combinée à la protonation du récepteur, conduit au composé déméthylé **43**. Ce

nouveau récepteur conserve une conformation cône, très proche du calix[6]tren **13** initial. L'introduction de phénols sur le petit col du calix[6]tren peut cependant permettre de modifier en profondeur le comportement du récepteur. Les études hôte-invité du récepteur ainsi que la synthèse et l'étude des complexes de zinc (II) et de cuivre (II) sont présentées au chapitre 3.

Nous avons finalement optimisé une voie de synthèse menant au calix[6]tren **13** *via* la réduction des fonctions amides des composés de la famille des calix[6]cryptamides. Cette voie permet la synthèse du calix[6]tren **13** en moins d'étapes et avec un meilleur rendement que la voie classique. Cette méthodologie a ensuite été appliquée à la réduction d'un calix[6]cryptamide monofonctionnalisé et a permis d'obtenir un nouveau dérivé du calix[6]tren porteur d'un bras d'accroche sur le chapeau (composé **32**). L'ajout d'un bras sur le chapeau tren ne semble pas modifier les propriétés hôte-invité du récepteur vis-à-vis des molécules neutres. Ceci est très encourageant pour la réalisation d'étude des complexes d'ions métalliques de ce composé, après greffage sur surface notamment. Ces études sont présentées et discutées au chapitre 4.

1.5. Bibliographie du chapitre

1. (a) Lascaux, A.; Delahousse, G.; Ghostin, J.; Bouillon, J.-P.; Jabin, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, (27), 5272-5278; (b) Lascaux, A. Thèse de doctorat. Université libre de Bruxelles, **2013**.
2. (a) Mattiuzzi, A. Thèse de doctorat. Université libre de Bruxelles, **2012**; (b) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *Org. Lett.* **2001**, 3 (25), 4091-4094; (c) Carboni, B.; Vaultier, M.; Carrié, R. *Tetrahedron* **1987**, 43 (8), 1799-1810.
3. (a) Ménand, M. I.; Jabin, I. *Org. Lett.* **2009**, 11 (3), 673-676; (b) Darbost, U.; Giorgi, M.; Reinaud, O.; Jabin, I. *J. Org. Chem.* **2004**, 69 (15), 4879-4884.
4. Lascaux, A.; Le Gac, S.; Wouters, J.; Luhmer, M.; Jabin, I. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8 (20), 4607-4616.
5. Burkhardt, E. R.; Matos, K. *Chem. Rev.* **2006**, 106 (7), 2617-2650.
6. Cornut, D.; Marrot, J.; Wouters, J.; Jabin, I. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9 (18), 6373-6384.
7. Jabin, I.; Reinaud, O. *J. Org. Chem.* **2003**, 68 (9), 3416-3419.
8. Amedio, J. C.; Bernard, P. J.; Fountain, M.; Wagenen, G. V. *Synth. Commun.* **1999**, 29 (14), 2377-2391.
9. Smet, C. Mémoire de Master. Université libre de Bruxelles, **2011**.
10. Zeng, X.; Bornholdt, C.; Over, D.; Reinaud, O. *Org. Lett.* **2011**, 13 (20), 5660-5663.
11. (a) Swamy, K. C. K.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. P. P. *Chem. Rev.* **2009**, 109 (6), 2551-2651; (b) But, T. Y. S.; Toy, P. H. *Chem. Asian J.* **2007**, 2 (11), 1340-1355.
12. 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. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116 (13), 5814-5822.
13. Danjou, P.-E.; De Leener, G.; Cornut, D.; Moerkerke, S.; Mameri, S.; Lascaux, A.; Wouters, J.; Brugnara, A.; Colasson, B.; Reinaud, O.; Jabin, I. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 5084-5091.
14. Darbost, U.; Rager, M.-N.; Petit, S.; Jabin, I.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (23), 8517-8525.

Chapitre 2 : Etude de nouveaux
complexes d'ions métalliques (Zn et Cu)
calix[6]aréniques bisétagés

Ce chapitre est consacré à l'étude des complexes d'ions métalliques (Zn^{II} , Cu^I et Cu^{II}) des ligands bisétagés calix[6]amido-tren et calix[6]amido-tacn dont la synthèse a été présentée dans le premier chapitre de ce travail. Nous étudierons la chimie hôte-invité de ces complexes et leurs propriétés de sélectivité ainsi que leur propriétés acido-basiques. De plus, l'impact de la modification de la seconde sphère de coordination du métal sur les propriétés de réactivité du complexe sera discuté.

2.1. Introduction : ligands polyazotés pour métaux de transition associés à un ou plusieurs groupements donneurs ou accepteurs de liaisons hydrogène

De multiples exemples de ligands présentant un motif polyazoté associé à des groupes donneurs ou accepteurs de liaisons hydrogène, ont été synthétisés et étudiés pour leurs propriétés de complexation de cations métalliques (Zn^{2+} , Cu^{+2+} et $Fe^{2+/3+}$ notamment). Ces groupes sont principalement de type amide, imidazole et urée.

Dans le cadre de la complexation par des métaux de transition, l'association d'un ligand polyazoté (basé sur un squelette de type tacn, tren ou tmpa) et d'un groupement amide a été décrite à de nombreuses reprises dans la littérature.

2.1.1. Ligand tacn

De nombreux dérivés *N*-fonctionnalisés du ligand tacn ont été synthétisés.¹ L'un de ces premiers dérivés a été décrit par Fairlie et *al.* La structure, composée de résidus acide aminé présentant trois hélices comme dans le cas de différentes protéines, permet une organisation facile dans l'espace des trois analogues peptidiques de nature variée.² Le complexe cuivrique a montré la coordination des trois fonctions carbonyles des amides au cuivre (analyse par diffraction de rayons X), simultanément à la coordination des trois azotes du ligand tacn avec une géométrie octaédrique distordue (composé **45** - Figure 2-1). Le cuivre joue un rôle organisationnel important dans la structure en rapprochant dans l'espace les trois carbonyles et en les orientant dans la même direction (dans le sens horlogique autour du cuivre).

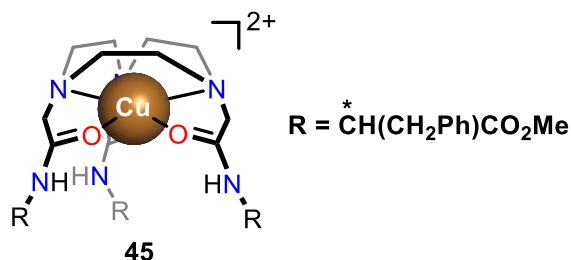


Figure 2-1 : Structure du complexe cuivrique d'un des premiers dérivés tacn présentant trois fonctions amides **45**.

Les complexes de zinc (II) et de cadmium (II) du ligand **45** ainsi que des dérivés dont l'ester méthylique a été hydrolysé, ont également montré la coordination des trois fonctions carbonyles au centre métallique (dans CD_3CN et CD_3OD).³ Le centre de chiralité présent sur chaque bras *N*-fonctionnalisé rend possible la formation de deux diastéréoisomères. Par spectroscopie RMN 1H et ^{13}C , seul un de ces diastéréoisomères a été observé. Ceci constitue donc un contrôle de l'arrangement dans

l'espace des trois analogues peptidiques présents sur les fonctions amides et est intéressant afin de créer une structure biomimétique avec un contrôle de son organisation spatiale.

Tolman *et al.* ont synthétisé une autre série de ligands tacn, ainsi que leurs complexes de cuivre (I) et (II), présentant un seul bras *N*-fonctionnalisé porteur d'une fonction amide (composés **46** et **47** - Figure 2-2).⁴ L'analyse par diffraction de rayons X des complexes cuivriques montre la coordination du groupement carbonyle au centre métallique simultanément à la coordination d'un contre-ion (chlorure ou triflate) dans une géométrie de type pyramide à base carrée distordue. Le complexe cuivreux ne montre quant à lui pas de coordination intramoléculaire de l'amide au centre métallique mais celle d'une molécule d'acétonitrile. Celle-ci peut être substituée par une molécule de monoxyde de carbone (CO) suite à un barbotage de ce gaz dans une solution d'acétone du complexe. Ceci est cohérent au vu du caractère π -accepteur des ligands MeCN et CO qui sont de bons ligands pour un cation Cu^I alors que les amides, beaucoup moins π -accepteurs, ne le sont pas. En comparant les spectres infrarouge des complexes cuivrique et cuivreux, la coordination de l'amide a pu être observée : la bande d'élongation C=O apparaît à un nombre d'onde significativement inférieur lorsque le groupement est coordonné au centre métallique ($\nu_{CO} = 1650 \text{ cm}^{-1}$ pour le ligand contre $\nu_{CO} = 1594 \text{ cm}^{-1}$ pour le complexe **[47.Cu(O₃SCF₃)]O₃SCF₃**).

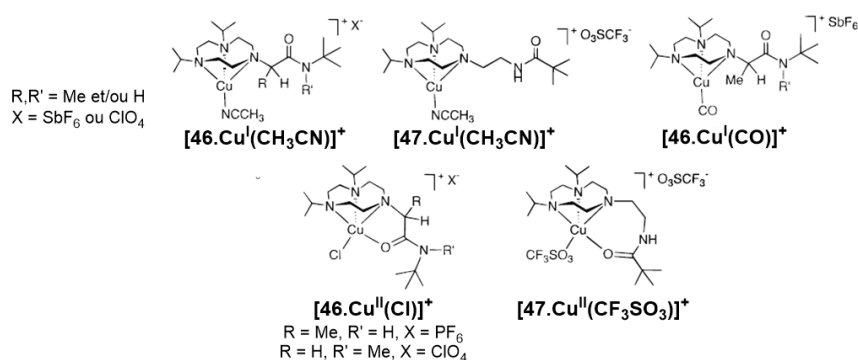


Figure 2-2 : Structure des complexes de Cu^I et Cu^{II} présentant un seul bras *N*-fonctionnalisé porteur d'une fonction amide sur le chapeau tacn.

La réactivité du complexe de cuivre (II) **47.Cu^{II}** vis-à-vis de Na[Et₂N(N₂O₂)] a été étudiée et le taux de relargage de monoxyde d'azote a été mesuré.⁵ Une coordination bidentate de [Et₂N(N₂O₂)]⁻ au cuivre a été observée. La génération de NO ne semble pas accélérée par rapport à celle observée lors d'expériences similaires réalisées avec le même ligand en absence de cuivre. Ce complexe ne semble malheureusement pas être un catalyseur efficace dans ce cas.

Des dérivés tacn présentant des fonctions pyridyle et une fonction amide sur un des bras fonctionnalisés ont également été synthétisés. Ceux-ci pourraient être utilisés dans la détection par fluorescence des peptides β -amyloïdes dans le cadre de la maladie d'Alzheimer. Les complexes de cuivre (II) de ces ligands ont été caractérisés par diffraction de rayons X (composé **48a-c**, Figure 2-3).⁶ En absence ou en présence d'une de ces fonctions pyridyle (composés **48a** et **48b**), la coordination du carbonyle de la fonction amide au centre métallique a été mise en évidence (géométrie *pseudo*-octaédrique pour le composé **48a** et géométrie pyramide à base carrée distordue pour le composé

48b). En revanche, en présence de deux fonctions pyridyle, le carbonyle n'est plus coordiné au centre métallique. En effet, le métal est dès lors coordonné par les trois atomes d'azote du chapeau tacn et par deux azotes des fonctions pyridyle, saturant ainsi sa sphère de coordination (géométrie pyramide à base carrée distordue, composé **48c**).

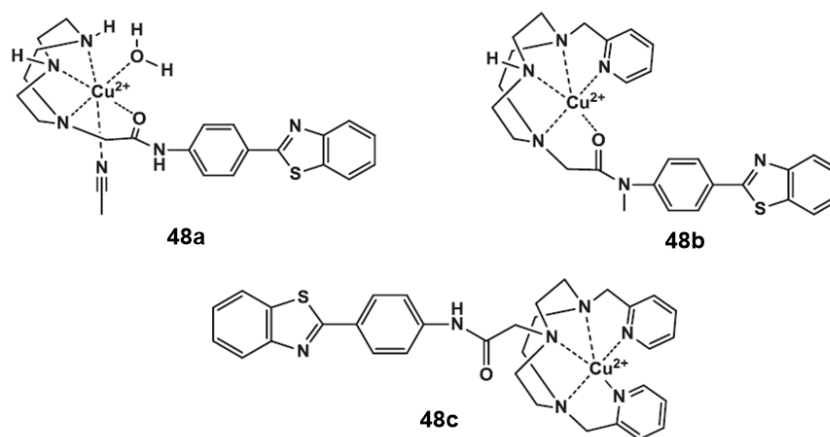


Figure 2-3 : Représentation des structures RX des complexes de Cu^{II} **48a-c** dérivés du chapeau tacn présentant un ou plusieurs groupements pyridyle, contre-ions : ClO₄⁻, figure reprise de la référence 6.

Dans le cadre de la préparation de modèles du site actif de métalloprotéines, Chaudhuri et *al.* ont synthétisés les complexes de zinc (II) et de cuivre (II) d'un ligand tacn présentant trois fonctions amide primaire ou secondaire (composés **49a-d**, Figure 2-4).⁷ Le métal est coordonné par les trois atomes d'azote du chapeau tacn et les trois atomes d'oxygène des carbonyles des bras *N*-fonctionnalisés (hexa ou hepta-coordination). D'une manière générale, la caractérisation infrarouge (solide) montre une bande d'absorption à $\nu_{NH} = 3200 \text{ cm}^{-1}$ et $\nu_{CO} = 1670 \text{ cm}^{-1}$ attribués aux groupements N-H et C=O coordonnés au centre métallique respectivement. La présence deux bandes à $\nu \approx 1090$ et $\approx 625 \text{ cm}^{-1}$ appartenant à deux perchlorates non-coordinés au centre métallique est également observée. Aucune étude de réactivité n'a été réalisée sur ces complexes. Des études avec d'autres métaux de transition ont également été réalisées (nickel (II), cobalt (II), fer (II), manganèse (II), chrome (III), vanadium (III) et vanadium (IV)). Le complexe de chrome (III), qui est un cas particulier, présente l'atome d'azote de l'amide sous sa forme déprotonnée. En effet, la coordination d'un amide au centre métallique abaisse son pK_a , ce qui entraîne sa déprotonation spontanée (sans ajout de base) lors de la complexation dans CH₃OH et conduit au composé **[49-H.Cr]Cl[PF₆].MeOH** avec un rendement faible (23%). En solution aqueuse, les complexes de fer (II) et de chrome (III) du ligand **49d** en milieu acide (pH \approx 1, HClO₄) ou lors du chauffage à reflux, ont montré l'hydrolyse d'un ou plusieurs amides des bras pour donner les complexes correspondants des ligands **49a-c** porteurs de groupements acide carboxylique.

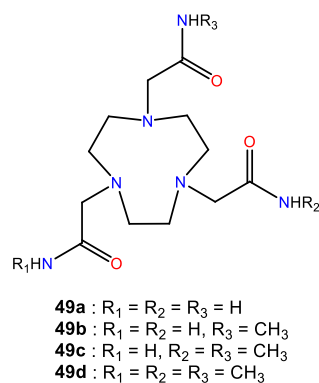


Figure 2-4 : Structure des ligands **49a-d** dérivés du tren présentant un ou plusieurs groupements amide, figure reprise de la référence 7.

2.1.2. Ligand tren et dérivés

Seulement quelques exemples de dérivés du ligand tren présentant un amide sur ses bras *N*-fonctionnalisés ont été reportés dans la littérature.

Un ligand dérivé du tren présentant deux amines tertiaires et un bras *N*-acylé **50**, et son complexe de cuivre (II), ont conduit à des études de conversion de l'anion NO_2^- en NO et N_2O (Figure 2-5).⁸ Le meilleur taux de réduction (95%) et le *turnover* le plus rapide (242,0 mmol/s) pour la réduction de l'anion nitrate a été observé pour ce complexe par comparaison avec de complexe de ligands tren ne contenant pas de groupement amide. Dans ce cas, le groupement carbonyle n'est pas coordonné au centre métallique.

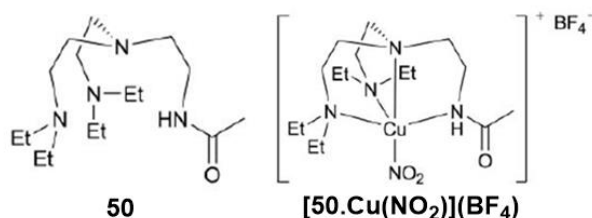


Figure 2-5 : Structure du ligand tren mono-*N*-acylé **50** et du complexe de cuivre (II) correspondant, figure issue de la référence 8.

Dans le cadre de la synthèse de mimes de la cytochrome *c* oxidase, enzyme combinant un centre cuivrique et un motif porphyrine complexé à un atome de fer, nous pouvons décrire comme exemple la synthèse de porphyrines chapeautées par un tren présentant des fonctions amides sur les bras du chapeau (Figure 2-6, composés **51** et **52**).⁹ A nouveau, les fonctions amides n'interviennent pas dans la coordination des centres métalliques dans ces composés. L'étude de la réactivité de ces porphyrines chapeautées a montré, en milieu aqueux à pH biologique (pH = 6,86), la réduction à 4 électrons du dioxygène en eau. De manière surprenante, lorsque l'expérience est réalisée en milieu acide (et donc en absence de cuivre dans le chapeau protonné) l'activité catalytique est égale, voire supérieure, à celle observée en présence de de cuivre (II).

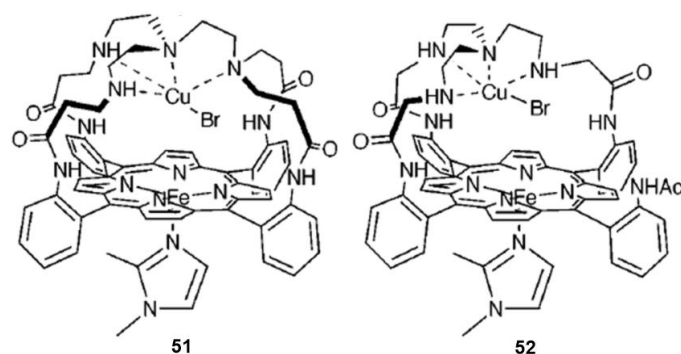
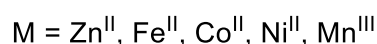
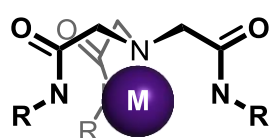


Figure 2-6 : Structure de deux porphyrines **51** et **52** chapeautées par une unité tren présentant une fonction amide, figure issue de la référence 9.

La synthèse de plusieurs ligands carboxamide (**53** à **57**) dérivés de l'acide nitrilotriacétique a été réalisée par Borovik *et al.* (Figure 2-7).¹⁰ La complexation de ces ligands à différents ions métalliques (Zn^{II} , Fe^{II} , Co^{II} , Ni^{II} et Mn^{III}) est possible suite à la déprotonation préalable des NH des amides. En effet, sous leur forme protonnée, la délocalisation des doublets non-liants de ces azotes sur les fonctions amides les rend indisponibles pour la coordination de métaux. Le mode de coordination de ce type de ligand est donc différent de la coordination du ligand tren. L'étude des complexes correspondants a ensuite été réalisée afin de déterminer l'influence des groupements *N*-fonctionnalisés sur la géométrie et la réactivité des complexes. D'une manière générale, une géométrie trigonale bipyramidale a été observée pour ces complexes suite à la coordination des trois azotes secondaires déprotonnés et de l'azote apical du ligand tren au centre métallique. L'oxygène du carbonyle n'intervient pas directement dans le phénomène de complexation du métal. Ces complexes ont montré la coordination de différents ligands exogènes au métal tels qu'une molécule de monoxyde de carbone, d'acétate, d'hydroxyle ou de nitrosyle. Aucune étude de réactivité n'a cependant été décrite.



- 53** : R = *i*Pr
- 54** : R = cyclopentane
- 55** : R = *N*-(*S*)-(α)-(R)-méthylbenzyle
- 56** : R = *t*Bu
- 57** : R = 3,5-diméthylphényle

Figure 2-7 : Structure des complexes métallique de ligands tren dérivés de l'acide nitrilotriacétique **53** à **57**.¹⁰

La synthèse des complexes de Co^{II} , Co^{III} , Fe^{II} , Fe^{III} et Mn^{III} de dérivés du tren porteurs de groupements urée et carboxamide (composés **58** à **61**) a permis l'étude des effets de seconde sphère de coordination de ces bras dans une optique biomimétique afin de mieux comprendre ces effets dans les poches enzymatiques naturelles.¹¹ Chaque ligand permet la formation de zéro à trois liaisons hydrogène par la présence des groupes urée donneurs de ce type de liaisons. La coordination des

métaux est à nouveau rendue possible grâce à la déprotonation des azotes secondaires du tren. La géométrie de coordination est de type trigonale bipyramidale et la complexation du carbonyle au centre métallique n'est pas observée. La synthèse des complexes hydroxo correspondants, par activation des complexes avec le dioxygène, a permis de montrer que la stabilité de ceux-ci est liée au nombre de donneurs de liaisons hydrogène présents : au plus leur nombre est important, au plus le complexe sera stable dans le temps. L'absence de ces groupements donneurs (ligand **61**) conduit à la non-réactivité du complexe avec le dioxygène même en excès. De plus, la longueur de la liaison entre le centre métallique et l'hydroxyle est influencée par le nombre de donneurs de liaisons hydrogène à proximité : celle-ci s'allonge en présence de plusieurs de ces groupements.

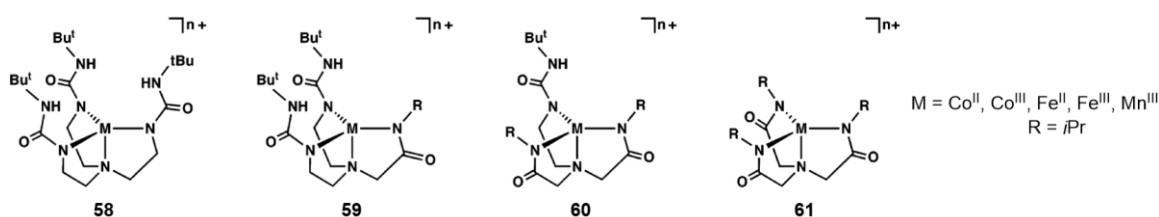


Figure 2-8 : Structure des ligands de type tren porteurs de groupements urée sur les bras N-fonctionnalisés **58** à **61** et des complexes d'ions métalliques correspondants, figure issue de la référence 11a.

2.1.3. Ligand tmpa

Bien que ce type de ligand n'entre pas dans le cadre de notre travail, il est intéressant de relater ici la littérature abondante sur la complexation de zinc et de cuivre par les ligands de structure tmpa présentant un ou plusieurs donneurs ou accepteurs de liaisons hydrogène de type amide.

La synthèse du ligand tmpa **62** par Mandon *et al.*, présentant deux carbonyles sur deux des unités pyridine du ligand, a été réalisée au départ du dérivé tmpa **62** fonctionnalisé par deux nitriles *via* une réaction d'hydratation.¹² Ces composés ont en effet permis d'étudier ces réactions d'hydratation dans des conditions biomimétiques (enzymes de type nitriles hydratases, basées sur un site actif à Co^{III} ou Fe^{III}). Le complexe de fer (II) $[\mathbf{62.Fe}]^{2+}$ a montré la coordination des deux carbonyles au centre métallique ainsi qu'une position disponible pour un ligand exogène. La formation de complexes bis-acétonitrile et bis-aqua a également été mise en évidence par diffraction aux rayons X. Ces complexes ne montrent dès lors plus de coordination intramoléculaire des groupements amides au centre métallique. La réaction du complexe $[\mathbf{62.Fe}]^{2+}$ avec le dioxygène conduit à la formation d'un dimère présentant deux complexes liés entre eux par un atome d'oxygène. Ce type de ligand dérivé du tmpa n'a pas été abondamment étudié dans la littérature car la présence du carbonyle sur les unités pyridines appauvrit la géométrie de coordination en conduisant à la décooordination de l'azote des pyridines. De ce fait, des dérivés présentant un amide relié par son azote à la pyridine seront présentés dans la suite de cette section.

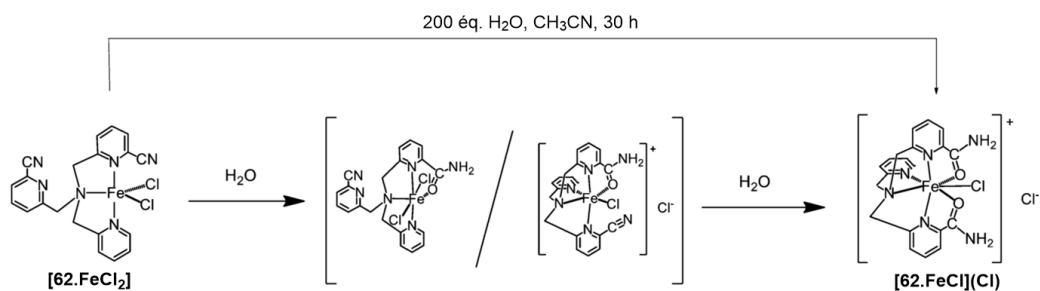


Figure 2-9 : Réaction d'hydratation des nitriles conduisant au composé **62**.¹²

La synthèse des composés **63a-b** (Figure 2-10) a conduit à l'isolation de complexes métalliques sous leur forme monomérique 1:1 (un ion métallique associé à une molécule du ligand) dans le cadre de la synthèse de modèles biomimétiques des enzymes D β H ou GaO.¹³ La coordination des quatre atomes d'azote du ligand tmpa au centre métallique est observée (Zn^{II} ou Cu^{II}, Schéma 2-1). De plus, le groupement carbonyle présent sur le bras se coordine au zinc afin de compléter la sphère de coordination du métal en absence de ligand exogène. L'ajout de chlorure permet de déplacer le bras carbonyle et de le remplacer par l'ion chlorure lié au zinc. Celui-ci est notamment stabilisé par liaisons hydrogène avec le groupement NH du bras amide. Le complexe de cuivre (II) du ligand **63a** montre également la coordination d'un carbonyle au centre métallique à l'état solide grâce à une analyse par diffraction de rayons X.¹⁴ L'ajout d'un excès d'azotures dans le milieu génère le complexe avec un de ces anions coordonné au centre métallique en lieu et place du carbonyle. Cette coordination a notamment été mise en évidence par spectroscopie UV-Visible avec l'apparition d'une bande de transfert de charge du ligand vers le métal (LMCT) à 403 nm ($\epsilon = 2940 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) ainsi que par RPE, ce qui a permis d'observer une géométrie de type bipyramide trigonale pour le complexe avec un groupement azido coordonné.

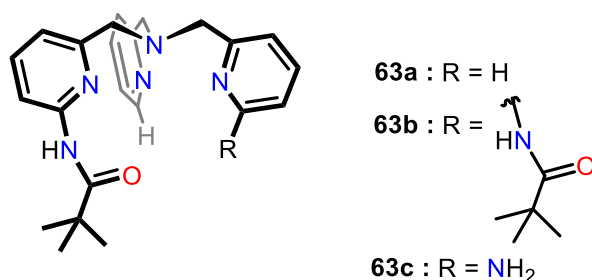


Figure 2-10 : Ligand de type tmpa présentant un ou plusieurs bras porteurs d'une fonction amide.

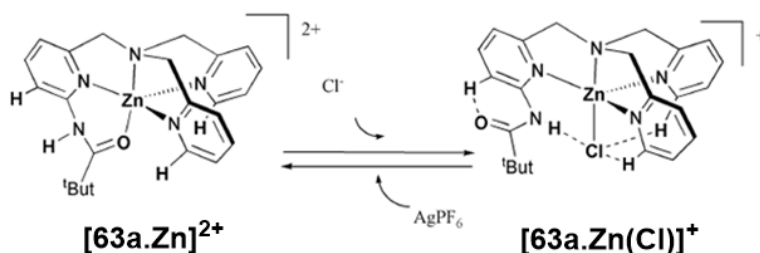


Schéma 2-1 : Complexe de zinc du ligand **63a** et complexation de chlorure, schéma issu de la référence 13b.

Ces complexes de zinc et de cuivre présentent donc un centre métallique stable avec un site de coordination accessible. Ces propriétés peuvent être attribuées à la coordination du carbonyle au cation métallique (ligand labile). Le groupe amide présent peut également stabiliser un ligand exogène par des liaisons hydrogène. Cette structure peut mimer quelques fonctionnalités clés du site actif des enzymes de type peptidase ou amidase, par exemple. En effet, le site actif de ces enzymes, en plus de la présence d'un centre métallique (souvent Zn), montre que la présence de groupements donneurs de liaisons hydrogène peut être cruciale dans la liaison d'un substrat, son positionnement et son activation ainsi que la stabilisation des états de transition au cours de sa transformation. L'étude de la réactivité du complexe de zinc a conduit à l'observation d'une activité hydrolytique de la liaison amide.¹⁵ Celle-ci peut être accélérée ou ralentie en fonction de la présence d'un second donneur de liaisons hydrogène (comme dans le composé **63c**, avec la présence supplémentaire d'un groupement NH₂) et de l'état de protonation de l'amide. En effet, en cas de déprotonation de celui-ci, l'hydrolyse est ralentie alors qu'elle est plus rapide sous la forme protonnée de l'amide. La présence et la nature de ces groupements est donc d'une importance capitale.

Les ligands **63a** et **63b** ont permis la caractérisation d'un complexe hydroperoxo grâce à sa stabilisation par des liaisons hydrogène entre un atome d'oxygène du peroxyde et les NH des bras (Figure 2-11).^{13a,14} Ceci montre à nouveau l'intérêt de la présence de ce type de donneurs à proximité du centre métallique, les complexes hydroperoxo étant très instables sans ceux-ci.

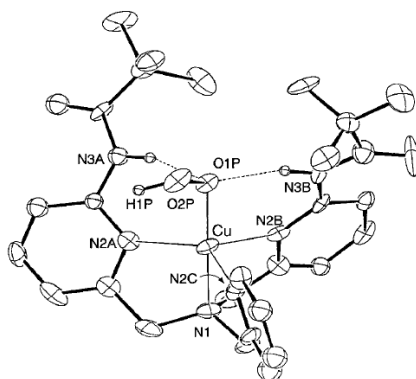


Figure 2-11 : Structure RX du composé $[63b.Cu^{II}(OOH)]^+$, figure reprise de la référence 13a.

Plus récemment, Fukuzumi et *al.* ont rapportés l'utilisation du composé **63a** pour la réduction catalytique en eau du dioxygène (quatre électrons) ou du peroxyde d'hydrogène (deux électrons) par le décaméthylferrocène en présence d'acide trifluoroacétique.¹⁶ Le groupement amide empêche la coordination d'un anion trifluorométhanesulfonate au centre métallique (en s'y coordonnant et par effet stérique). La coordination d'un anion accroît la densité électronique du métal, diminuant son potentiel de réduction et donc celui du complexe de cuivre (II) du ligand tmpa non fonctionnalisé **64** (Schéma 2-2), ce qui n'est pas le cas du complexe $[63a.Cu^{II}]$. La réactivité en présence d'un bras amide est donc augmentée.

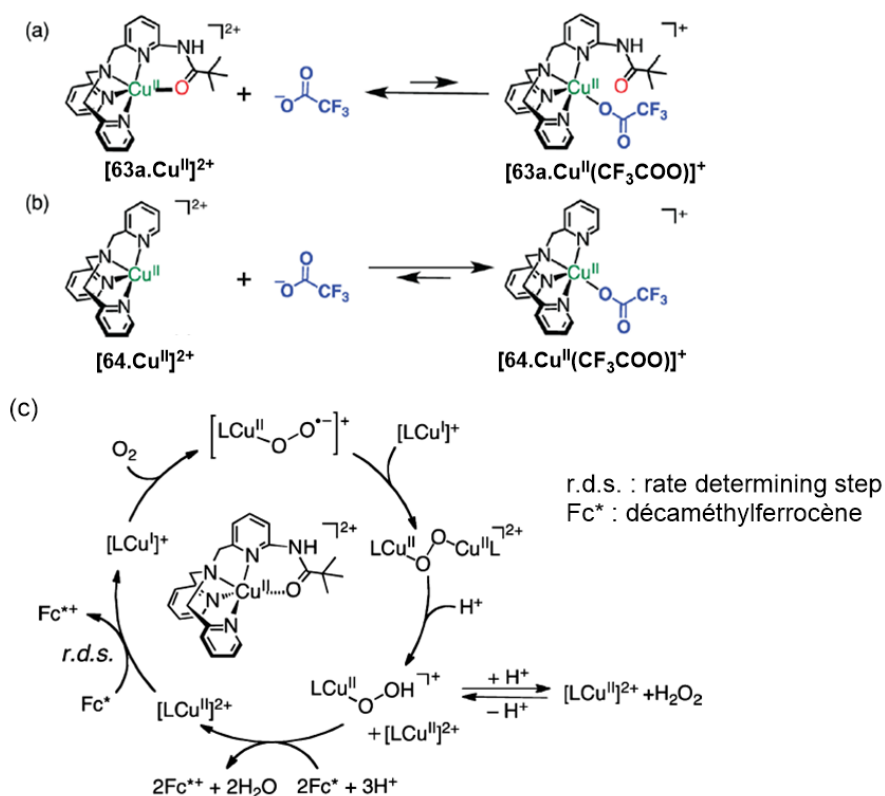


Schéma 2-2 : Coordination d'un anion trifluorométhanesulfonate aux complexes de cuivre (II) des ligands (a) **63a** et (b) **64**, (c) cycle catalytique de la réduction du dioxygène en eau par le complexe $[63a.Cu]$ et le décaméthylferrocène en présence d'acide trifluoroacétique, schéma issu de la référence 16.

Les exemples de la littérature nous ont montrés que la synthèse d'un complexe (Zn ou Cu) avec un ligand de type tren conduit souvent à la dimérisation des composés (*vide supra*, introduction générale). De ce fait, l'ajout d'un groupement amide rend possible la synthèse de complexes monomériques 1:1. Il sert donc de protection et de stabilisation au complexe formé. De plus, ce groupement amide est labile, ce qui permet l'étude de la réactivité de ce type de ligands et favorise la liaison de certains substrats au centre métallique grâce à la formation de liaisons hydrogène. Cependant, aucun couloir d'accès hydrophobe au centre métallique n'est présent comme dans le cas des enzymes naturelles. La recherche de nos laboratoires a donc permis le développement et l'étude des trois générations de ligands calix[6]aréniques (*vide supra*, introduction générale), associant ainsi un centre redox à une cavité hydrophobe. Le calix[6]tren **13** et ses complexes n'autorise pas la liaison simultanée de plusieurs invités au centre métallique, réduisant ainsi son utilisation dans le cadre d'applications catalytiques. Tout ceci nous a conduit à entreprendre la synthèse de ligands bisétagés associant i) la présence d'amides pour la stabilisation d'invités et d'intermédiaires réactionnels et l'obtention de complexes monomériques, ii) une cavité calixarénique permettant de contrôler la seconde sphère de coordination et iii) un espace supplémentaire à proximité du centre métallique afin d'y coordiner plusieurs ligands de manière simultanée et d'entrevoir des études de réactivité de ces composés.

Notre travail s'est focalisé sur l'étude des complexes de zinc et de cuivre (I et II) des nouveaux ligands bisétagés calix[6]amido-tren **34** et calix[6]amido-tacn **40** dont la synthèse a été décrite dans le chapitre précédent.

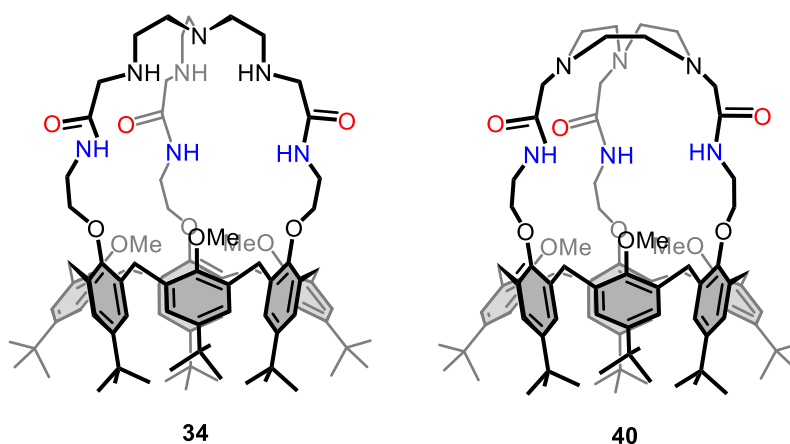


Figure 2-12 : Structure du calix[6]amido-tren **34** et du calix[6]amido-tacn **40**.

2.2. Etude du calix[6]amido-tren et des complexes d'ions métalliques correspondant (Zn et Cu)

La synthèse et l'étude du calix[6]amido-tren **34** et de ses complexes de zinc et de cuivre (II) font l'objet d'une publication en cours de finalisation présentée ci-dessous. Afin d'en rendre la lecture plus aisée dans le cadre de ce travail, la partie consacrée à la synthèse et aux études de protonation, déjà présentée au chapitre 1, ainsi que la partie expérimentale sont omises pour plus de clarté. Les annexes sont incluses à la fin de ce manuscrit. Les composés et les figures décrits dans la publication portent la notation « P » afin de les différencier du reste du manuscrit.

Calix[6]amido-tren, a new capped « two-story » calixarene-based ligand: synthesis and coordination properties vs. Zn^{II} and Cu^{II}

G. De Leener^{†,‡}, D. Cornut[†], D. Over[†], C. Smet[†], A. G. Porrás-Gutierrez[§], B. Douziech[§], F. Topic[§], K. Rissanen[§], Y. Le Mest[§], I. Jabin^{†,*} and O. Reianud^{†,*}

[†] Laboratoire de Chimie Organique, Université Libre de Bruxelles (U.L.B.), Avenue F. D. Roosevelt 50, CP160/06, B-1050 Brussels, Belgium ; [‡] Laboratoire de Chimie et de Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, CNRS UMR 8601, 45, rue des Saints Pères, 75006 Paris, France ; [§] UMR CNRS 6521, Université de Bretagne Occidentale, 6 Avenue Le Gorgeu, CS 93837, 29238 Brest, France ; [§] Department of Chemistry, Nanoscience Center, University of Jyväskylä, P. O. Box 35, 40014 Jyväskylä, Finland.

Introduction

Metallo-enzymes are very efficient natural catalyst involved in many redox reactions. Copper enzymes such as dopamine β -monooxygenase, peptidylglycine α -hydroxylating monooxygenase or nitrate reductase present a mononuclear copper ion buried in the enzyme active pocket.ⁱ The active site of these enzymes is organized in a way to maximize their efficiency and selectivity through a

ⁱ (a) Bertini, I., Sigel, A., Sigel, H. (Eds.), *Handbook on Metalloproteins* **2001**, Marcel Dekker, New York; (b) Kaim, W., Rall, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 43-60; (c) Klinman, J. P., *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2541-2561.

specific and constrained environment allowing selected substrate recognition and the control of the nuclearity of the metal center.ⁱⁱ The latter is in general coordinated by amino acids containing N, S or O donor atoms in their lateral chain, for instance histidine, glutamate, or cysteine, which defines the first coordination sphere of this biological metal complex. The second and third coordination sphere are in close proximity to the metal center and again consist in amino acid residues which play now the important role of guiding the substrate to the active site and placing it in the appropriate manner next to the metal ion. Hence the enzymatic access channel and the pocket formed by the 2nd and 3rd coordination sphere control substrate binding and product release.ⁱⁱⁱ

The chemist's approach to studying metallo-enzymes consists in the conception of model compounds which present the metal center in a coordination environment comparable to the one found in the enzyme. The classical biomimetic approach is based on mimicking the first coordination sphere of the metal site. This is achieved by the use of polydentate ligands such as tris(pyrazolyl)borates,^{iv} 1,4,7-triazacyclononane (tacn, **P1**)^v or tris(2-aminoethyl)amine (tren, **P2**)^{vi} for example. However, these systems do not allow sufficient control of the nuclearity which may result in the formation of dinuclear metal species. Furthermore, this type of model complex does not take into account the presence of the second and third coordination sphere which governs the substrate access to the metal center. Therefore, we developed a supramolecular approach using calix[6]azacryptands as ligands where a calix[6]arene is constrained into a cone conformation by the covalent grafting of a coordinating cap on the small rim.^{vii} Upon coordination to a metal center, the ligand exerts a strong chelating effect and confines the metal ion in a mononuclear environment, while the aromatic units of the calixarene define the hydrophobic access channel for an exogenous guest. These metal complexes are therefore called "funnel complexes". One of the most advanced example of this strategy is the calix[6]tren (Figure P1).^{viii} This ligand and the study of its first row transition metal complexes (Zn(II) and Cu(II)) showed a remarkable control of the nuclearity combined with the cavity control of the

ⁱⁱ (a) Evans, J. P., Ahn, K. & Klinman, J. P. *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 49691–49698; (b) Prigge, S. T., Eipper, B. A., Mains, R. E. & Amzel, L. M. *Science* **2004**, 304, 864–867; (c) Chen, P. & Solomon, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4991–5000; (d) Solomon, E. I., Chen, P., Metz, M., Lee, S.-K. & Palmer, A. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 4570–4590; (e) Hatcher, L. Q. & Karlin, K. D. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2004**, 9, 669–683.

ⁱⁱⁱ Rebilly, J.-N.; Reinaud, O. *Supramolecular Bioinorganic Chemistry*. In *Supramol. Chem.*, **2012**, Gale, P. A.; Steed, J. W., Eds. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK.

^{iv} Weis, K.; Vahrenkamp, H. *Inorg. Chem.* **1997**, 36 (24), 5592–5596.

^v (a) Chaudhuri, P.; Oder, K.; Wiegardt, K.; Weiss, J.; Reedijk, J.; Hinrichs, W.; Wood, J.; Ozarowski, A.; Stratemaier, H.; Reinen, D. *Inorg. Chem.* **1986**, 25 (17), 2951–2958; (b) Yang, R.; Zompa, L. *J. Inorg. Chem.* **1976**, 15 (7), 1499–1502.

^{vi} (a) Bieksza, D. S.; Hendrickson, D. N. *Inorg. Chem.* **1977**, 16 (4), 924–929; (b) Felthouse, T. R.; Laskowski, E. J.; Bieksza, D. S.; Hendrickson, D. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, (19), 777–778; (c) Laskowski, E. J.; Duggan, D. M.; Hendrickson, D. N. *Inorg. Chem.* **1975**, 14 (10), 2449–2459; (d) Duan, Q.; Cao, Y.; Li, Y.; Hu, X.; Xiao, T.; Lin, C.; Pan, Y.; Wang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**; (e) Haddad, M. S.; Hendrickson, D. N. *Inorg. Chim. Acta* **1978**, 28, L121–L122; (f) Jain, P. C.; Lingafelter, E. C.; Paoletti, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90 (2), 519–520; (g) Zalkin, A.; Sime, R. J.; Dodge, R. P.; Templeton, D. H. *Inorg. Chem.* **1971**, 10 (3), 537–541; (h) Scott, M. J.; Lee, S. C.; Holm, R. H. *Inorg. Chem.* **1994**, 33 (21), 4651–4662; (i) Interrante, L. V. *Inorg. Chem.* **1968**, 7 (5), 943–949; (j) Duggan, M.; Ray, N.; Hathaway, B.; Tomlinson, G.; Brint, P.; Pelin, K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1980**, (8), 1342–1348.

^{vii} (a) Darbost, U.; Giorgi, M.; Reinaud, O.; Jabin, I. *J. Org. Chem.* **2004**, 69 (15), 4879–4884; (b) Zeng, X.; Hucher, N.; Reinaud, O.; Jabin, I. *J. Org. Chem.* **2004**, 69 (20), 6886–6889; (c) Zeng, X.; Coquière, D.; Alenda, A.; Garrier, E.; Prangé, T.; Li, Y.; Reinaud, O.; Jabin, I. *Chemistry* **2006**, 12 (24), 6393–6402.

^{viii} Jabin, I.; Reinaud, O. *J. Org. Chem.* **2003**, 68 (9), 3416–3419.

access channel for exogenous ligands, hence mimicking the first and second coordination sphere of the corresponding metallo-enzymes.^{ix}

In order to further study the impact of the second and third coordination spheres, we developed a new “two-story” calix[6]amido-tren ligand **P3**, bearing an additional amido coordinating spacer between the tren cap and the calixarene core (Figure P1). This ligand should display different host-guest and reactivity properties in spite of the presence of the same first coordination sphere (tren cap) and the same pocket (calix[6]arene).

Herein we describe the synthesis of the new calix[6]amido-tren **P3** as well as the synthesis of its Zn(II) and Cu(II) complexes. We also describe the new host-guest properties of these complexes and we discuss the impact of the addition of an amido spacer between the tren cap and calixarene cavity in comparison to the well-known calix[6]tren complexes.

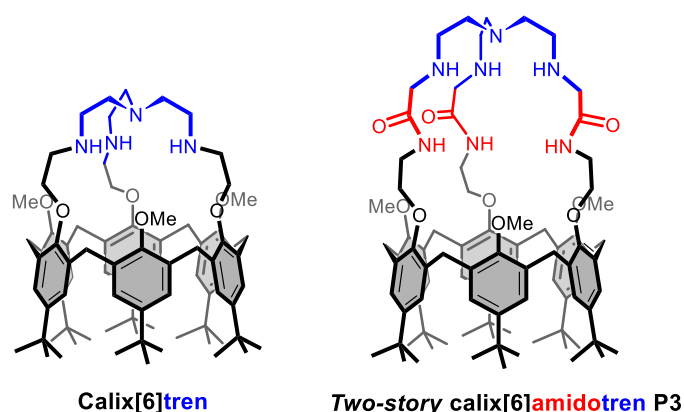


Figure P1. Schematized “one-” and “two-story” calix[6]arene tren based ligands.

Results and discussion

Synthesis and XRD structure of the Zn^{II} and Cu^{II} complexes of P3.

The new “two-story” calix[6]amido-tren ligand **P3** was reacted with Cu^{II} and Zn^{II} and the corresponding complexes were thus synthesized and characterized in the solid state and in solution.

Complexation of Zn^{II} by calix[6]amido-tren **P3** was achieved by the addition of a solution containing a stoichiometric amount of ZnX₂ (X⁻ = OTf⁻ or ClO₄⁻) and triethylamine in a CH₂Cl₂/CH₃OH (1:1) mixture to give the complex [3.Zn^{II}](X)₂ after precipitation in MeOH (98% yield). Single crystals suitable for XRD analysis were obtained by slow diffusion of diethyl ether at 5°C into a solution of [Zn(calix[6]amido-tren)(OTf)₂] in CD₃CN/CDCl₃ (3:2 v/v). The X-Ray structure (Figure P2) shows a *pseudo*-octahedral zinc center coordinated to the three secondary amino groups of the tren cap [d_{av}(Zn,N) = 2.15 Å] and to the three carbonyl groups of the amido arms [d_{av}(Zn,O) = 2.27 Å]. In addition, a strong dipolar interaction with the apical tertiary nitrogen atom of the tren cap [d(Zn,N) = 2.535(3) Å] is observed. The complex is homochiral at the level of the tren cap, the coordinating arms forming a helix around the zinc ion. The C_{3v} symmetry of the structure is broken by the self-inclusion of a *t*Bu

^{ix} (a) Darbost, U.; Zeng, X.; Rager, M.-N. I.; Giorgi, M.; Jabin, I.; Reinaud, O. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, (22), 4371-4374; (b) Izzet, G.; Douziech, B.; Prangé, T.; Tomas, A.; Jabin, I.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102* (19), 6831-6836.

substituent belonging to the calixarene core, which leads to a distortion of the cone and the connected arm. The overall symmetry of the compound is therefore C_s . The three methoxy groups at the small rim of the calixarene are all projected toward the inside of the cavity. Two trifluoromethanesulfonate anions are observed per calixarene confirming a dicationic complex.

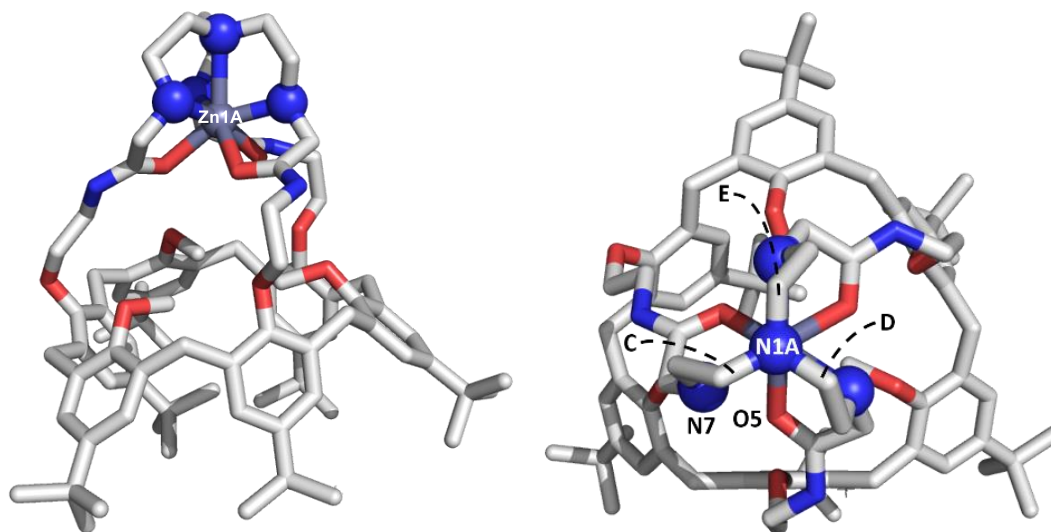


Figure P2. Crystal structure of complex $[Zn(calix[6]amido-tren)](OTf)_2$. Side and top views. Hydrogen atoms, counterions, and solvent of crystallization are omitted for clarity. Selected bond lengths (Å) and angles (°): Zn1A-N1A 2.535(3), N7D-Zn1A 2.124(3), Zn1A-N7C 2.165(3), Zn1A-O5C 2.191(2), Zn1A-O5E 2.339(2), Zn1A-O5D 2.274(2), N7E-Zn1A 2.149(2); N1A-Zn1A-N7E 74.06(9), N1A-Zn1A-N7C 73.15(9), N1A-Zn1A-N7D 74.6(1), N7D-Zn1A-N7C 111.6(1), N7C-Zn1A-N7E 111.8(1), N7E-Zn1A-N7D 114.6(1), N7E-Zn1A-O5E 75.27(9), N7C-Zn1A-O5C 78.15(9), N7D-Zn1A-O5D 77.07(9).

The dicationic Cu^{II} complex was synthesized using stoichiometric amounts of $Cu(H_2O)_6(ClO_4)_2$ and ligand in a 1:1 v/v CH_2Cl_2/THF mixture. A blue crystalline solid corresponding to complex $[P3.Cu]^{2+}(ClO_4)_2$ was isolated in 95% yield. Elemental analyses showed a 1:1:2 ligand/ Cu/ClO_4 ratio thereby indicating the formation of a dicationic complex. X-ray quality crystals of $[P3.Cu]^{2+}(ClO_4)_2$ were obtained by diffusion of ethanol into a dichloromethane solution of the complex at rt. The crystal structure is displayed in Figure P3. The metal ion is bound in the cap thanks to its coordination to the N_4 core of the tren unit [$d(Cu,N) = 2.01(1), 2.073(5), 2.141(6)$ Å for the secondary amines and 2.010(6) Å for the tertiary nitrogen donor] and to one carbonyl group [$d(Cu,O) = 1.966(4)$ Å]. The geometry around the 5-coordinate metal center is intermediate between a square-based pyramid and a trigonal bipyramid ($\tau = 0.607$).^x The short distances (2.815(9) and 2.78(1) Å) between the secondary N atoms and the non-coordinated carbonyl oxygen atoms, together with the relative orientation of the corresponding NH and CO moieties indicate intramolecular H-bonding. The self-inclusion of a *t*Bu group in the calixarene cavity associated to the expulsion of the corresponding methoxy group breaks the symmetry of the calixarene core.

^x Addison, A. W.; Rao, T. N.; Reedijk, J.; Rijn, J. v.; Verschoor, G. C. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1984**, 1349–1356.

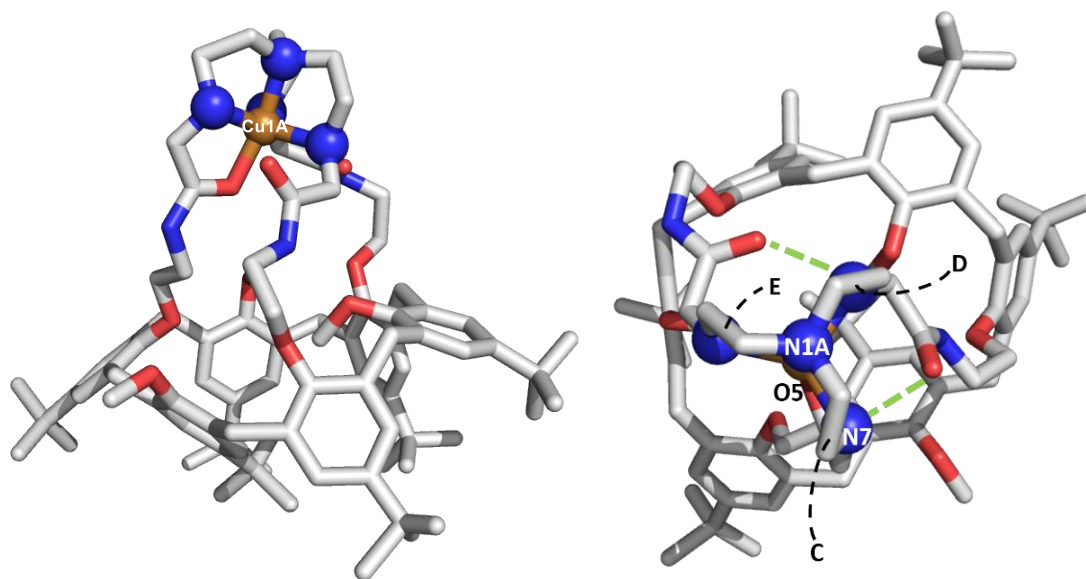


Figure P3. Crystal structure of complex $[Cu(calix[6]amido-tren)](ClO_4)_2$. Left: side view. Right: Top view with intramolecular H bonds in green. Hydrogens atoms, counterions, and solvent of crystallization are omitted for clarity. Selected bond lengths (Å) and angles (°): N7D- Cu1A 2.073(5), N7E-Cu1A 2.141(6); O5C-Cu1A 1.966(4), N1A-Cu1A 2.010(6), N7C-Cu1A 2.01(1); N1A-Cu1A-N7E 85.6(2), N1A-Cu1A-N7D 86.1(2), N1A-Cu1A-N7C 82,0(4), N7C-Cu1A-O5C 84.6(4), N7E-Cu1A-O5C 102.9(2), N7D-Cu1A-O5C 99.9(2).

Solution studies of the Zn^{II} complexes

In solution, the complexation of Zn^{II} to ligand **P3** was studied by ¹H NMR spectroscopy. Upon progressive addition of small aliquots (0.1 equiv.) of Zn(OTf)₂ to a solution of **P3** in CD₃CN/CDCl₃ (3:2 v/v) at 298 K, the characteristic peaks of the free ligand progressively disappeared, whereas new resonances attributed to the Zn^{II} complex emerged (see the SI). Full complexation was observed at stoichiometry ([**P3**] = 7.5 mM). This denotes slow exchange between the free ligand and its Zn^{II} complex (on the NMR analysis time scale) and strong complexation ($K > 3.10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L}$). The resulting spectrum, which is identical to that of the isolated 1:1 complex (Figure P4), displays a complicated pattern with many sharp resonances together with some relatively broad ones. Noteworthy is the presence of a broad peak in the high-field region, which corresponds to the inclusion of one *t*Bu group inside the calixarene cone, as depicted in the XRD structure. Lowering the temperature down to 268 K sharpened many resonances, in particular that of the included *t*Bu group, which further shifted to -0.25 ppm. When recorded at high temperature (in deuterated tetrachloroethane at 418 K, Figure P4 top), the ¹H NMR spectrum simplifies, characteristic of an average pseudo C_{3v} symmetry. The corresponding resonances were partially assigned thanks to 2D experiments (see the SI). Such a behavior is characteristic of an exchange process occurring in solution: the calixarene structure undergoes a 3-step dance with one of the three *t*Bu groups connected to the aromatic units linked to the amido-tren cap undergoing partial inclusion into the calixarene cavity. The in-out step of the *t*Bu “feet” is fast at high and slow at low T relative to the NMR experiment time scale. Such a phenomenon has been previously observed with related metal complexes based on the calix[6]arene scaffold.^{xi} Finally, the infrared signature of the Zn^{II} complex (in CH₂Cl₂ solution as in the solid state – see the SI) shows

^{xi} a) Rondelez, Y.; Sénèque, O.; Rager, M.-N.; Duprat, A. F.; Reinaud, O. *Chem. Eur. J.*, **2000**, 4218–4226; b) Izzet, G.; Rager, M.-N.; Reinaud, O. *Dalton Trans.*, **2007**, 771.

vibration bands (C=O stretching) in the 1667-1629 range thus confirming their coordination to the metal center.

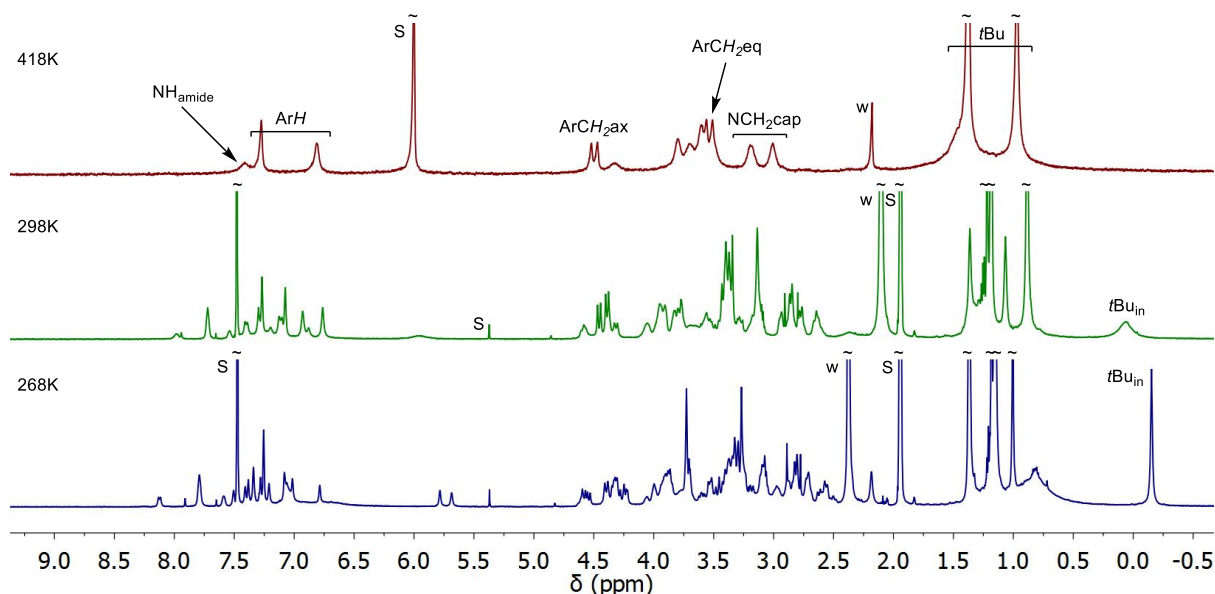


Figure P4. ^1H NMR spectra of $[\text{P3.Zn}]^{2+}$, bottom: 268 K (600 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 2:3 v/v), middle: 298 K (600 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 2:3 v/v), top: 418 K (300 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$).

The interaction with various exogenous organic donors was also examined by ^1H NMR spectroscopy. Whatever the donor tested, either neutral (amines, alcohols or amides) or anionic (hexanoate or acetylacetonate), no up-field shifted resonances attesting to their inclusion in the calixarene core could ever be observed, even at relatively high concentration (up to 20 equiv. at ca 100 mM). The only observable changes were a broadening of some resonances more or less pronounced depending on the donor. Such a behavior stands in strong contrast to the related “one-story” calix[6]tren- Zn^{II} complex, which selectively and strongly interacts with neutral donors in the cavity (*vide infra* in the discussion section). Here, the methoxy groups of $[\text{P3.Zn}]^{2+}$ are self-included, thus competing with guest inclusion and *endo* coordination. Furthermore, the $\text{Zn}(\text{II})$ ion is coordinatively saturated since the three carboxyl groups of the amido spacers are also coordinated in addition to the nitrogen donors of the tren cap.

Reaction of the dicationic Zn^{II} complex with bases was also explored. Indeed, it is well known that coordination of an amido group to a metal center increases the acidity of the corresponding proton.^{xiii} Whereas no reaction was observed upon the addition of triethylamine (up to 30 equiv.), the addition of a stronger base (1,8-diazabicycloundec-7-ene, DBU, 1.4 equiv.), led to a drastic change in the NMR spectrum. The new ^1H NMR pattern indicated the expulsion of the self-included *t*Bu group, while the symmetry of the complex remained C_3 (see the SI). Such a behavior suggests deprotonation of one coordinated amido arm, associated to a change in geometry of the complex. In view of the

^{xiii} Lippard S. J.; Berg, J. M. *Principles of Bioinorganic Chemistry*, 1994, University Science Books.

difficult interpretation of the NMR spectra, further, in depth studies with bases and anions were conducted with the Cu^{II} complex instead (*vide infra*).

Solution studies of the Cu^{II} complexes

In solution the coordination ability of the calix[6]amido-tren Cu^{II} complex towards exogenous donors was explored by EPR and UV-vis spectroscopy. In dichloromethane, the complex displays a rhombic EPR signature and a UV-vis absorption at 699 nm characteristic of d-d transitions (Figures P5, Table P1 and SI), which are indicative of a geometry that is intermediate between TBP and SBP. The IR spectrum (see the SI) shows two different CO stretches: one has the same energy as the free ligand, whereas the other one is of lower energy, which is consistent with the coordination of one of them to the metal center.^{xiii}

All these data are fully consistent with the XRD structure described above. As in the case of the Zn^{II} complex, addition of a few molar equivalents of neutral donors such as amides, alcohols and nitriles did not affect the spectroscopic signature. However, when dissolved in a 1:1 (v/v) mixture of dichloromethane and a coordinating solvents such as MeCN, MeOH or DMF, the corresponding Cu^{II} complex gave rise to significantly different EPR and UV-vis spectra, thus suggesting the coordination of a solvent molecule. As in the case of the calix[6]tren-based Cu^{II} complexes,^{xiv} the EPR spectra indicate the presence of two diastereoisomers, the homo and hetero chiral ones, due to the presence of three chiral nitrogen centers.

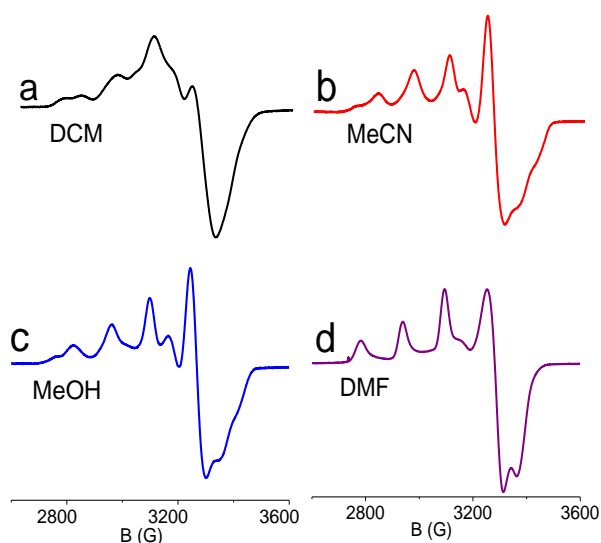


Figure P5. EPR spectra (X band) of [P3.Cu](ClO₄)₂ in different solvents (100 K), Trace a: DCM. Trace b: DCM/MeCN 1:1 (v/v). Trace c: DCM/MeOH 1:1 (v/v). Trace d: DCM/DMF 1:1 (v/v).

^{xiii} Berreau, L. M., Halfen, J. A., Young V. G, Tolman, W. B. *Inorg. Chem.*, **1998**, 37, 1091-1098.

^{xiv} Izzet, G.; Douziech, B.; Prangé, T.; Tomas, A.; Jabin, I.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2005**, 6831–6836.

Table P1. Visible-near NIR data ($A/10^{-4} \text{ cm}^{-1}$) and electrochemical parameters of mono- and dicationic calix[6]amido-tren cupric complexes in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/S$ (1:1) mixtures (with $S = \text{CH}_3\text{CN}, \text{CH}_3\text{OH}$ or DMF); ^a in pure MeCN; nd: not determined.

Solvents	Deconvoluted $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ (half width/ cm^{-1})		E vs. Fc ⁺ / Fc (V)			
			E_{pc}	E_{pa}	E_{pc}	E_{pa}
	$[\text{P3.Cu}]^{2+}(\text{ClO}_4)_2$	$[\text{P3-H.Cu}]^+(\text{ClO}_4)_2$	$[\text{P3.Cu}]^{2+}(\text{ClO}_4)_2$	$[\text{P3-H.Cu}]^+(\text{ClO}_4)_2$		
CH_2Cl_2	686 (174), 922(510)	616 (95), 835 (298), 839 (286)	-0.93	-0.70	nd	nd
PhCN	nd	nd	-0.85	-0.73	-1.32	+0.12
$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ (1 :1)	694 (176), 912 (451)	633 (183), 869 (236)	-0.78 ^a	-0.62 ^a	nd	nd
$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1 :1)	696 (185), 907 (441)	638 (133), 798 (301)	-0.86	-0.75	nd	nd
$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (1 :1)	691 (215), 903 (515)	623 (97), 758 (347)	-0.93	-0.82	nd	nd

The reactivity of the dicationic complex $[\text{P3.Cu}^{II}](\text{ClO}_4)_2$ toward bases was investigated by UV-Vis and EPR spectroscopy. Addition of aliquots of a weak base (triethylamine) led to a hypsochromic shift of the maximum absorption wavelengths from 719 and 1010(sh) nm to 636 and 897(sh) nm and a new EPR spectrum (Figure P6). This is consistent with the deprotonation of one amido group leading to a change in the coordination sphere of the copper center. Further addition of triethylamine (up to 30 equiv.) or addition of a stronger base (20 equiv. of DBU) did not affect the spectrum, indicating that deprotonation of a second amido donor does not occur, whereas the complex remains stable as a monocationic species.

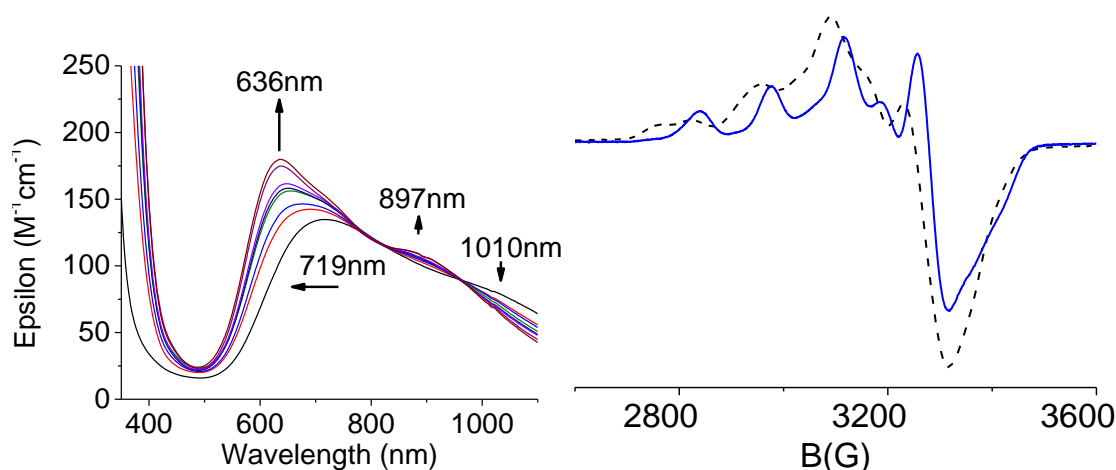


Figure P6. Left: Addition of triethylamine (1 to 30 equiv.) to $[\text{P3.Cu}^{II}](\text{ClO}_4)_2$, UV-Visible spectroscopy in dichloromethane/acetonitrile (1:1, $C \approx 10^{-3} \text{ M}$); Right: EPR spectra (X band) of $[\text{P3.Cu}](\text{ClO}_4)_2$ before (dashed line) and after addition of base (solid line) (100 K), CH_2Cl_2 .

The corresponding monocationic complex $[\text{P3-H.Cu}^{II}](\text{ClO}_4)$ complex was isolated as a pure species in good yield (92%) when performing the synthesis in the presence of 30 equiv. of TEA. Its IR spectrum showed one carbonyl band with a lower wavenumber than in the dicationic complex in agreement with the deprotonation of the amido donor. Spectroscopic studies in various coordinating solvents did not evidence significant changes. This shows that the deprotonated amido arm is strongly bound and that the rich 5-coordinate environment around the Cu^{II} center inhibits interactions with exogenous donors.

The addition of aliquots of a dichloromethane solution of tetrabutylammonium chloride (TBACl) to a solution of $[P3.Cu^{II}](ClO_4)_2$ in the same solvent was monitored by visible-near UV and EPR spectroscopy (Figure P7).

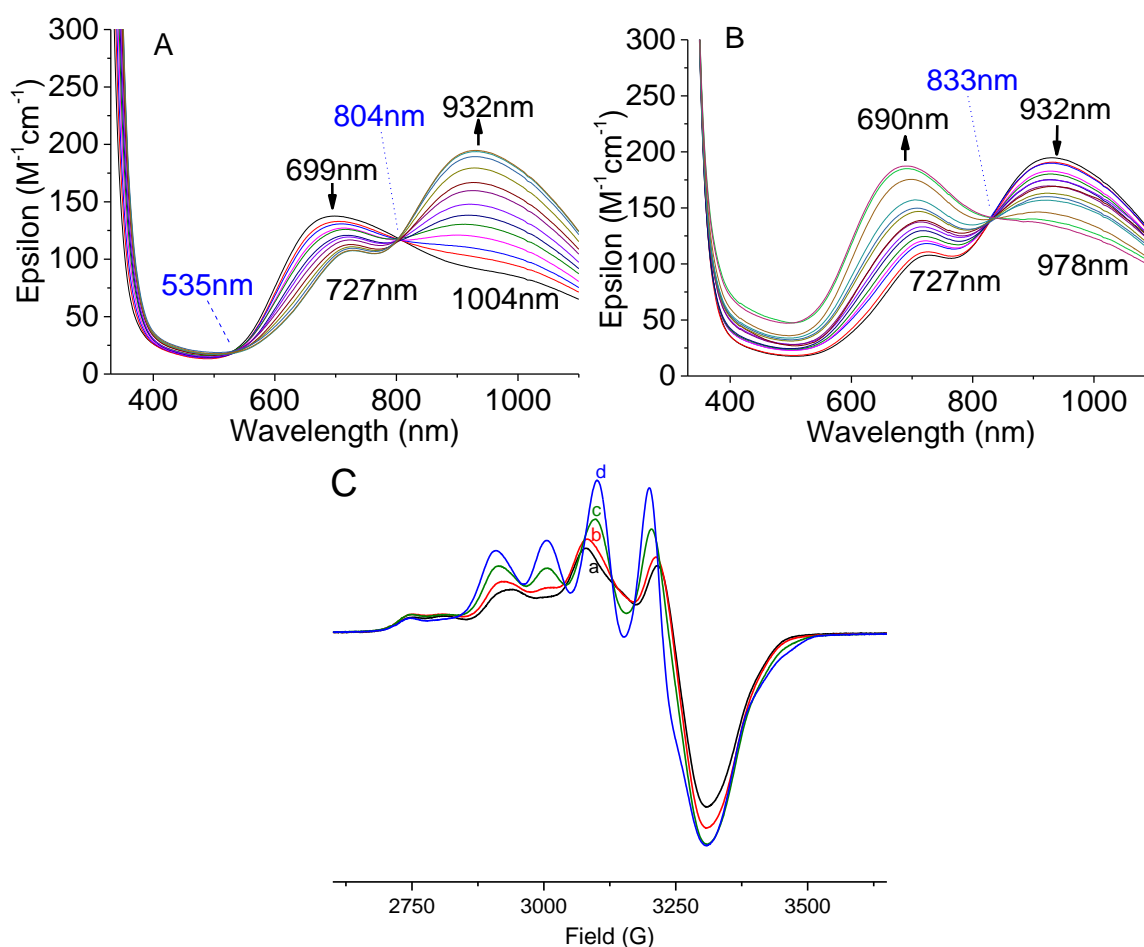


Figure P7. Addition of TBACl on $[P3.Cu^{II}](ClO_4)_2$ in presence of $TBAClO_4$ ($10 \mu M$), UV-Visible spectroscopy in dichloromethane ($C \approx 10^{-3} M$), A: 0 to 1.2 equivalents of TBACl, B: 1.2 to 9 equivalents of TBACl ; C: Addition of TBACl on $[P3.Cu^{II}](ClO_4)_2$, EPR spectra (X band) in CH_2Cl_2 (100 K), (a) before addition, after addition of (b) 0.33 equiv., (c) 0.66 equiv., (d) 1.0 equiv of TBACl.

Upon addition of chloride ions to the dicationic Cu^{II} complex, two distinct events occur. The first one corresponds to the coordination of one chloride to the metal center at ca 1.2 equiv. of TBACl. This is evidenced by a titration curve (Figure P7-A) displaying cleanly two isobestic points at 535 and 804 nm. The affinity constant for this step was determined by non-linear regression (see the SI), the value for the coordination of the first chloride is $K_1 = 2.7 \cdot 10^4 \text{ mol}^{-1} L$. The second event occurs upon addition of 1.2 to 9 equivalents of TBACl. New changes are observed with the appearance of a maximum at 690 nm (Figure P7-B) and formation of a new isobestic point at 833 nm. This is interpreted as a second coordination of chloride to the metal center ($K_2 = 6.5 \cdot 10^3 \text{ mol}^{-1} L$). No more changes were observed upon further addition, indicating saturation. The final spectrum is typical for a SBP geometry. These results were confirmed by EPR experiments. As performed at a higher concentration, the addition of only one equivalent of TBACl was enough to give rise to the corresponding mono-chloro-complex (Figure P7-C). Addition of more equivalents of chloride modified the spectrum, in agreement with the coordination of a second chloride anion (see the SI).

The coordination of azide anions was also studied, but in a mixture of dichloromethane and DMF (1:1) for solubility reasons. The addition of three equivalents of NaN_3 led to the formation of a new species displaying an intense absorption at 401 nm in the UV-visible spectrum, characteristic of the Cu- N_3 charge transfer band, and d-d absorptions at 669 and 885 nm (Figure P8, left). In contrast to chloride, further addition of sodium azide (up to 10 equiv.) did not significantly change the spectrum, thus indicating saturation of the Cu^{II} center after binding of one azide ($K = 1.5 \cdot 10^3 \text{ mol}^{-1}\text{L}$), which was confirmed by EPR spectroscopy (Figure P8, right). The same behavior was observed upon addition of TBAN_3 in a dichloromethane solution of the dicationic Cu^{II} complex (see the SI).

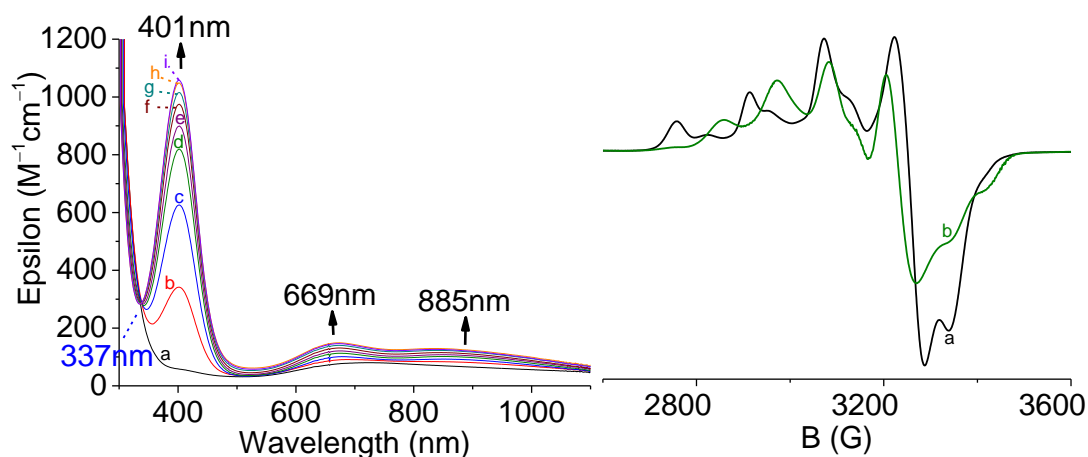


Figure P8. Left: Addition of NaN_3 on $[\text{P3.Cu}]^{2+}(\text{ClO}_4)_2$ UV-Visible spectroscopy in chloroform/DMF (1:1, $C \approx 10^{-3}\text{M}$), (a) before addition, after addition of (b) 0.25 equiv., (c) 0.5 equiv., (d) 0.75 equiv., (e) 1.0 equiv., (f) 2.0 equiv., (g) 3.0 equiv., (h) 4.0 equiv., (i) 10.0 equiv. NaN_3 ; Right: Addition of NaN_3 on $[\text{P3.Cu}]^{2+}(\text{ClO}_4)_2$ EPR spectroscopy in frozen dichloromethane/dimethylformamide (1:1), 100 K, a) before addition, b) after addition of 3 equiv. of NaN_3 .

Electrochemical Studies: redox behavior of $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{amido-tren})(\text{ClO}_4)_2]$

The electrochemical behavior of the complex $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{amido-tren})](\text{ClO}_4)_2$ was studied in pure CH_2Cl_2 (see the SI) and in pure benzonitrile (PhCN – Figure P9). In both solvents, under anhydrous and anaerobic conditions (glovebox), the complex shows a reversible signature. In PhCN, the system is characterized by a reduction peak at $E_{\text{pc}} = -0.85\text{V}$ associated to a reoxidation peak at $E_{\text{pa}} = -0.73\text{V}$. In the $0.02 < \nu < 5 \text{ V}\cdot\text{s}^{-1}$ scan rate range, no significant modification of the system was observed. The corresponding rotating disk electrode wave is consistent with the observed CV peaks.

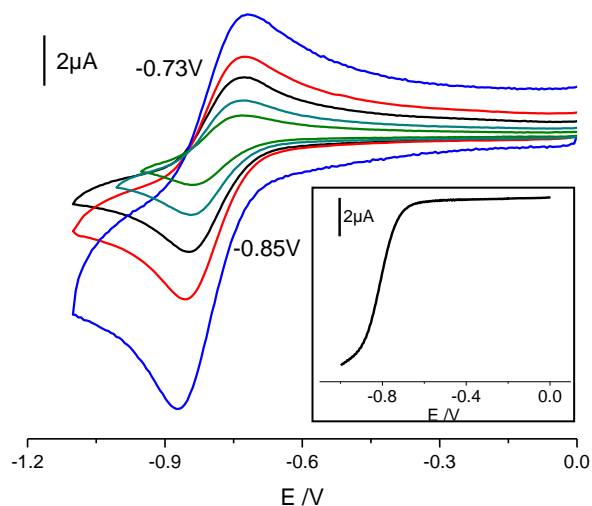


Figure P9. CV of $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{amido-tren})(\text{ClO}_4)_2]$ ($\approx 0.66\text{mM}$) in $\text{PhCN}/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ (working electrode: C disk; ref Fc^+/Fc), at different scan rate: 0.02-0.5V/s, Inset: Rotating disk electrode voltammetry, $\text{PhCN}/\text{NBu}_4\text{PF}_6$, 1500rpm, WE C, Scan rate: 0.01V/s.

In both solvents, the reversibility of the system can be attributed to coordination of a carbonyl group from the amides of the calixarene cap to the metal center. On the CV timescale, the system does not have sufficient time to decoordinate the arm after reduction of Cu(II) and to coordinate an exogenous ligand. This behavior is consistent with the XRD structure described above and the IR spectra, indicating the self-coordination of a carbonyl group to the copper center.

The addition of neutral guests (MeOH, MeCN, DMF) as co-solvents to a solution of $[\text{P3.Cu}^{\text{II}}](\text{ClO}_4)_2$ in CH_2Cl_2 or even the measurement in the pure solvents does not change the reversible signature in the voltammogram of the complex (see the SI and Table P1) indicating that the carbonyl always remains coordinated to the metal center. However, the reversibility of the system is reduced in MeCN (see the SI) indicating an interaction between the copper center and acetonitrile after reduction to Cu(I).

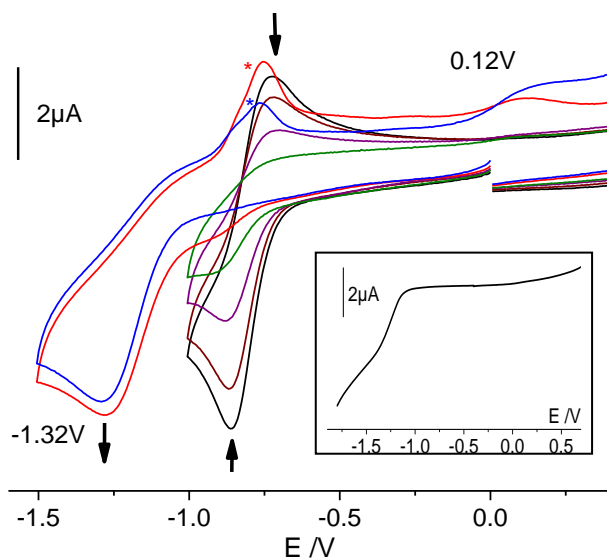


Figure P10. CV of $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{amido-tren})(\text{ClO}_4)_2]$ ($\approx 0.66\text{mM}$) in $\text{PhCN}/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ (working electrode: C disk; ref Fc^+/Fc) upon addition of DBU: 0 to 1.2 equiv. Inset: Rotating disk electrode voltammetry after addition of 1.2 equiv. of DBU, $\text{PhCN}/\text{NBu}_4\text{PF}_6$, 1500rpm, WE C, Scan rate: 0.01V/s; *: $\text{Cu}(0)$ redissolution peak.

Upon addition of base (TEA or DBU) to a solution of $[\mathbf{P3.Cu^{II}}](\text{ClO}_4)$ in either CH_2Cl_2 (see the SI) or PhCN (Figure P10) the reversibility of the system disappears and an irreversible system emerges characterized by a reduction peak at $E_{pc} = -1.32\text{V}$, associated to a sluggish reoxidation peak at $E_{pa} = +0.12\text{V}$. The monodeprotonation of the complex has already been evidenced by UV-Visible spectroscopy in presence of base (DBU and TEA) as described above. The presence of an additional negative charge on the metal complex results in a much lower reduction potential. The deprotonation is reversible and, upon addition of acid (p-toluenesulfonic acid, APTS) to the basic solution (DBU), the reduction wave reappears at a close potential to the reduction potential of $[\mathbf{P3.Cu^{II}}](\text{ClO}_4)_2$ (see the SI). However, the reversibility of the system is not recovered after addition of APTS suggesting an interaction between the metal center and the anion of APTS.

The addition of anions (chlorides (see the SI) or azides (Figure P11 and SI)) to a solution of $[\mathbf{P3.Cu^{II}}](\text{ClO}_4)_2$ in CH_2Cl_2 or in a mixture of $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (1:1) leads to the disappearance of the reversible signal of the complex. The reduction peak shows a shift to much lower potential values ($E_{pc}(\text{excess of N}_3) = -1.03\text{V}$ and $E_{pc}(3 \text{ equiv. Cl}^-) = -1.02\text{V}$) suggesting the coordination of an anion to the metal center. In each case, the system becomes irreversible and an oxidation peak appears ($E_{pa} = -0.32\text{V}$ in presence of azides and $+0.17$ with chlorides) corresponding to the oxidation of the anion coordinated complex. These results are consistent with the EPR and UV-Visible experiments confirming the anion coordination to copper.

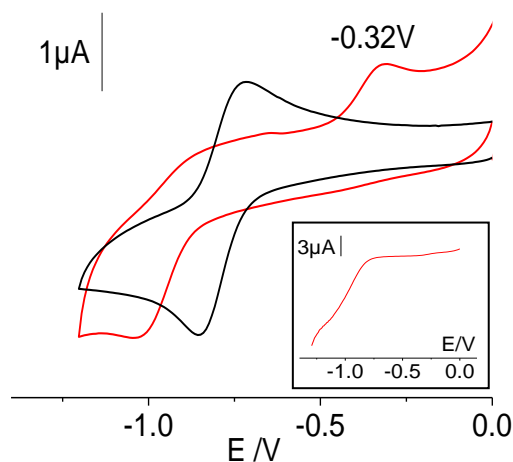


Figure P11. CV of $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{amido-tren})(\text{ClO}_4)_2]$ ($\approx 0.66\text{mM}$) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (1:1)/ NBu_4PF_6 (working electrode: C disk; ref Fc^*/Fc), addition of NaN_3 in large excess, Inset: Rotating disk electrode voltammetry after addition of an excess of NaN_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (1:1)/ NBu_4PF_6 , 1500rpm, WE C, Scan rate: 0.01V/s.

The reactivity of $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{amido-tren})(\text{ClO}_4)_2]$ in the presence of dioxygen was studied by electrochemistry in CH_2Cl_2 (see the SI) and PhCN (Figure P12). In both solvents, after bubbling of dioxygen into the solution, the loss of reversibility of the signal and the appearance of an oxidation peak ($+0.8\text{V}$ and $+0.5\text{V}$ in PhCN and in CH_2Cl_2 , respectively) is observed. Hence the cuprous ion in this complex does interact with O_2 , while no change is observed for the reduction peak of Cu^{II} indicating that dioxygen interacts solely with $\text{Cu}(\text{I})$. This is an exciting pre-requisite for reactivity studies in the presence of O_2 and substrate which are currently under study in our labs.

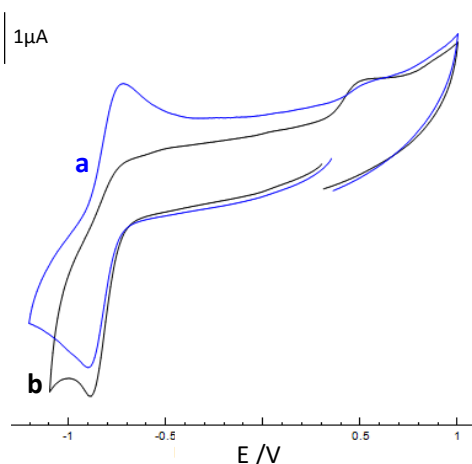
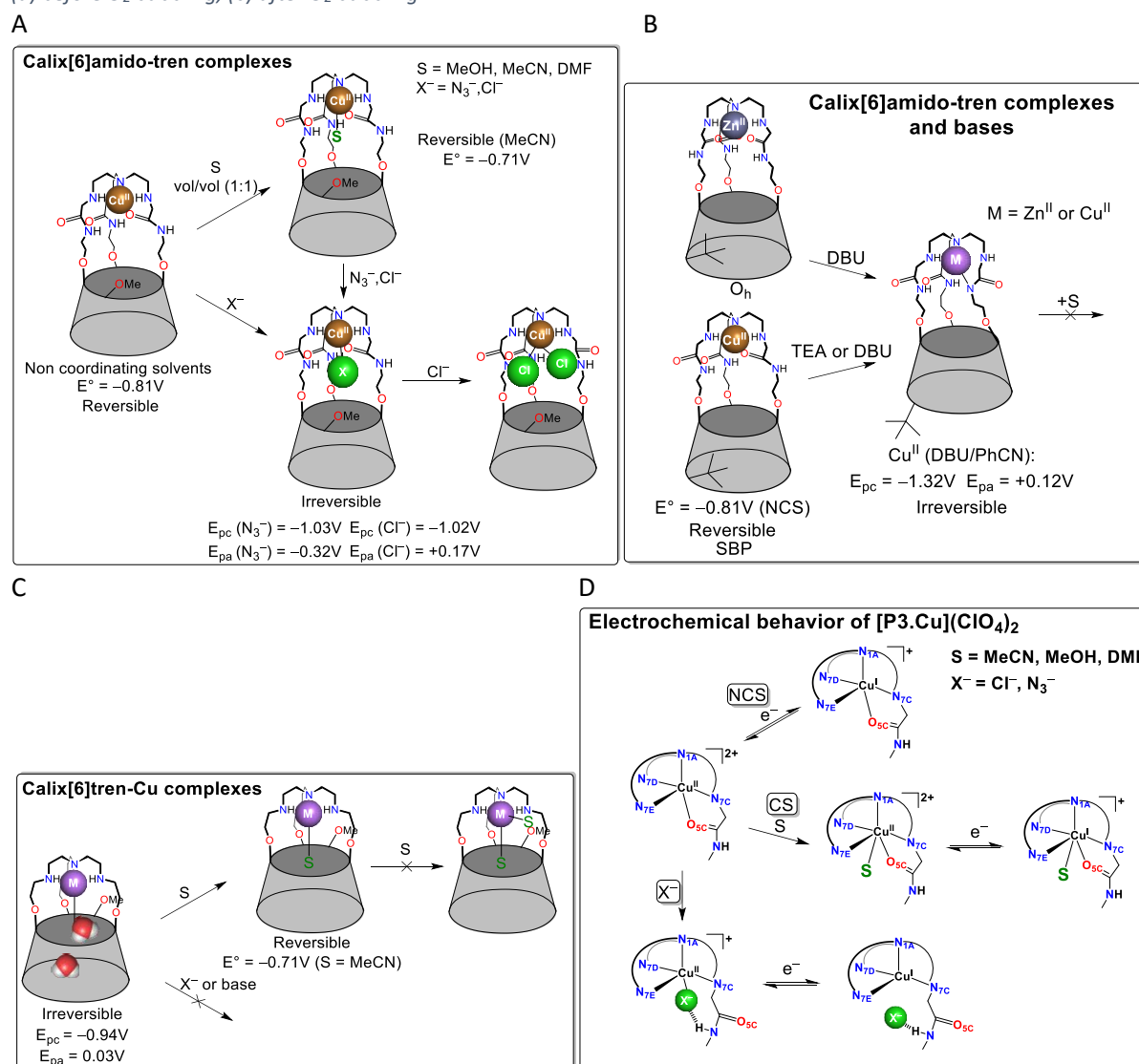


Figure P12. CV of $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{amido-tren})(\text{ClO}_4)_2]$ ($\approx 0.66\text{mM}$) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ (working electrode: C disk; ref Fc^+/Fc , 0.1V/s), (a) before O_2 bubbling, (b) after O_2 bubbling.



Scheme P2. Overall view of the coordination properties of complexes $[\text{P}3.\text{Zn}^{\text{II}}]\text{X}_2$ ($\text{X} = \text{OTf}^-, \text{ClO}_4^-$) and $[\text{P}3.\text{Cu}^{\text{II}}](\text{ClO}_4)$ and comparison to calix[6]tren metal complexes. A: reactivity of $[\text{P}3.\text{Cu}^{\text{II}}](\text{ClO}_4)$ in the presence of coordinating (CS) and non-coordinating solvents (NCS) and anions (Cl^- , N_3^-); B: Coordination behavior of $[\text{P}3.\text{M}^{\text{II}}]$ ($\text{M} = \text{Zn}(\text{II}), \text{Cu}(\text{II})$) in the presence of bases; C: reactivity of classical calix[6]tren in the presence of CS, NCS and bases and D: electrochemical behavior of $[\text{P}3.\text{Cu}^{\text{II}}](\text{ClO}_4)$ in the presence of CS, NCS and anions.

Discussion

The new calixarene ligand **P3** was reacted with both Zn^{II} and Cu^{II} and the corresponding complexes were synthesized and isolated. The Zn^{II} complex shows a *pseudo*-octahedral geometry with all carbonyl groups (of the amides) bound to the metal center. The Cu^{II} complex is pentacoordinated with only one amido-oxygen coordinated, displaying an intermediate geometry between TBP and SBP, which is typical for a distorted Cu^{II} ion in a constraint environment (due to the Jahn Teller effect).

Both complexes react with base, however, depending on the metal ion their behavior is quite different: while the Zn^{II} complex requires a strong base, such as DBU (pKa 24.34 in MeCN)^{xv}, to be deprotonated, the Cu^{II} complex reacts with the much weaker base Et₃N (pKa 18.82 in MeCN)^{xv}. The deprotonated Cu^{II} complex was identified as a monocationic pentacoordinated complex by IR, UV-Visible and EPR experiments. Once the monocationic complex is formed, no further deprotonation occurs, even in the presence of excess of base and no decoordination was observed. Furthermore, no interaction with coordinating solvents was observed, which stands in contrast to the behavior of the cupric dicationic species.

While the zinc complex shows no reactivity toward exogenous guest, the cupric complex is sensitive to coordinating solvents and even reacts strongly with anions. The Cu^{II} center can bind one azide anion and sequentially two chloride anions, as clearly shown by UV-visible spectroscopy. This was also evidenced by electrochemistry: while the dicationic complex shows a reversible voltammogram (due to the stabilization of the copper complex through coordination of a carbonyl group to the metal center), the monocationic and the anion coordinated complexes display irreversible behavior.

The ensemble of the data collected for the copper complex [**P3**.Cu^{II}](ClO₄)₂ show that: (i) two labile coordination sites are accessible for exogenous ligand binding in spite of steric hindrance around the metal center due to the amido arms; (ii) the amido arm donors are likely to be substituted; (iii) their coordination to Cu^{II} does not activate the N-H bond sufficiently to be deprotonated by azides (pKa = 4.5) instead, the N₃⁻ anion coordinates to the metal center. The tren unit is a strong donor and in consequence the O_(amido)-Cu bond is not strongly polarized; (iv) in all cases (addition of bases and anions), no loss of EPR signal is observed showing that the Cu^{II} complexes are robust and do not dimerize (eg. bis-hydroxo bridged species);^{xvi} (v) an interaction between the copper center and dioxygen has been evidenced by electrochemical studies.

Comparison between "classical" polydentate nitrogen containing ligands and calix[6]amido-tren M^{II} complexes

The classical strategy for the construction of metallo-enzyme models consist in the use of simple tridentate or tetradentate ligands reproducing the first coordination sphere around the metal

^{xv} Kaljurand, I.; Kütt, A.; L., S.; Rodima, T.; Mäemets, V.; I., L.; Koppel, I. A. *J. Org. Chem.*, **2005**, 1019-1028.

^{xvi} Izzet, G.; Frapart, Y. M.; Prangé, T.; Provost, K.; Michalowicz, A.; Reinaud, O. *Inorg. Chem.*, **2006**, 1069-1077.

ion. Since in most zinc and copper enzymes the metal center is surrounded by a polyhistidine core, the ligands used in the model compounds present nitrogen donor atoms. A typical example is the tren ligand, which has been extensively used in the preparation of copper monooxygenase mimics.^{xvii}

Their strong chelating effect and the fact that this type of ligand leaves an open coordination site in the corresponding metal complex accessible for exogenous guests, make them nearly ideal candidates for biomimetic studies. However, these ligands do present certain drawbacks, especially the lack of steric hindrance which, as in the tren case, results in the formation of bridged dimeric complexes of Zn(II) and Cu(II) (Figure P13A). A variety of bridging ligands has been identified, such as cyanate,^{xviii} thiocyanate,^{xviii} hydroxyl,^{xix} or chlorides,^{xviii} but also diamines (such as p-phenylenediamine, durenediamine, benzidine, o-toluidine, 4,4'-methylenedianiline,^{xx} imidazoles,^{xxi} 5-pyrimidyl-tetrazole,^{xxii} pyridine^{xxiii} and 4,4'-bipyridine^{xxiv}) have been shown to be able to link two metal centers. Hence only a few monomeric zinc or copper(II) complexes with the tren ligand have been reported in the literature. A fifth ligand is generally necessary in order to stabilize these metal complexes sufficiently for characterization. As the addition of more bulky ligands increases the stability of the complex (for example with the (Me)₆tren ligand)^{xxiv} they in turn decrease the complex' reactivity which is a prerequisite for any biomimetic study.

A relatively stable cuprous complex was obtained with the bulkier methyl substituted (Me)₆tren ligand. In the presence of dioxygen the complex reacted, even in the solid state, immediately

^{xvii} (a) Becker, M.; Heinemann, F. W.; Schindler, S. *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 3124-3129; (b) Schindler, S. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2000**, 2311-2326; (c) Hatcher, L. Q.; Karlin, K. D. in *Adv. Inorg. Chem.*, eds. R. v. Eldik and J. Reedijk, Academic Press, **2006**, vol. 58, pp. 131-184; (d) Woertink, J. S.; Tian, L.; Maiti, D.; Lucas, H. R.; Himes, R. A.; Karlin, K. D.; Neese, F.; Würtele, C.; Holthausen, M. C.; Bill, E.; Sundermeyer, J.; Schindler, S.; Solomon, E. I. *Inorg. Chem.*, **2010**, *49*, 9450-9459.

^{xviii} (a) Bieksza, D. S.; Hendrickson, D. N. *Inorg. Chem.* **1977**, *16* (4), 924-929; (b) Felthouse, T. R.; Laskowski, E. J.; Bieksza, D. S.; Hendrickson, D. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, (19), 777-778; (c) Laskowski, E. J.; Duggan, D. M.; Hendrickson, D. N. *Inorg. Chem.* **1975**, *14* (10), 2449-2459; (d) Parker, R. J.; Spiccia, L.; Moubaraki, B.; Murray, K. S.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *300*, 922-931; (e) Rodríguez-Forteza, A.; Alemany, P.; Alvarez, S.; Ruiz, E.; Sculler, A.; Decroix, C.; Marvaud, V.; Vaissermann, J.; Verdaguer, M.; Rosenman, I.; Julve, M. *Inorg. Chem.* **2001**, *40* (23), 5868-5877; (f) Duggan, D. M.; Hendrickson, D. N. *Inorg. Chem.* **1974**, *13* (8), 1911-1916.

^{xix} (a) Duan, Q.; Cao, Y.; Li, Y.; Hu, X.; Xiao, T.; Lin, C.; Pan, Y.; Wang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10542-10549; (b) Haddad, M. S.; Hendrickson, D. N. *Inorg. Chim. Acta* **1978**, *28*, L121-L122.

^{xx} (a) Felthouse, T. R.; Duesler, E. N.; Hendrickson, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100* (2), 618-619; (b) Felthouse, T. R.; Hendrickson, D. N. *Inorg. Chem.* **1978**, *17* (9), 2636-2648; (c) Ferrando-Soria, J.; Castellano, M.; Yuste, C.; Lloret, F.; Julve, M.; Fabelo, O.; Ruiz-Pérez, C.; Stiriba, S.-E.; Ruiz-García, R.; Cano, J. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363* (8), 1666-1678; (d) Yuste, C.; Ferrando-Soria, J.; Cangussu, D.; Fabelo, O.; Ruiz-Pérez, C.; Marino, N.; De Munno, G.; Stiriba, S.-E.; Ruiz-García, R.; Cano, J.; Lloret, F.; Julve, M. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363* (9), 1984-1994.

^{xxi} (a) Lu, Z.-L.; Duan, C.-Y.; Tian, Y.-P.; You, X.-Z.; Fun, H.-K.; Yip, B.-C. *Transition Met. Chem.* **1997**, *22* (6), 549-552; (b) Patel, R. N. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2004**, *60* (10), 2201-2208; (c) Szilágyi, I.; Horváth, L.; Labádi, I.; Hernadi, K.; Pálincó, I.; Kiss, T. *cent.eur.j.chem.* **2006**, *4* (1), 118-134; (d) Xu, X.-Y.; Zheng, T.; Ma, W.-X.; Zhang, M.-X.; Liu, Q.-L.; Grguric, S.; Dinovic, V.; Kaluderovic, G.; Sabo, T. *J. Coord. Chem.* **2002**, *55* (6), 711-716.

^{xxii} Mota, A. J.; Rodríguez-Diéguez, A.; Palacios, M. A.; Herrera, J. M.; Luneau, D.; Colacio, E. *Inorg. Chem.* **2010**, *49* (19), 8986-8996.

^{xxiii} Yin, J.; Li, C.; Chen, X.; Luo, Q. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **1997**, *53* (12), 2209-2218.

^{xxiv} (a) Barbucci, R.; Campbell, M. J. M. *Inorg. Chim. Acta* **1975**, *15*, L15-L16; (b) Barbucci, R.; Mastroianni, A.; Campbell, M. J. M. *Inorg. Chim. Acta* **1978**, *27*, 109-114; (c) Ciampolini, M.; Nardi, N. *Inorg. Chem.* **1966**, *5* (1), 41-44; (d) Cristini, A.; Ponticelli, G. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1973**, *35* (8), 2691-2698; (e) Fischmann, A. J.; Warden, A. C.; Black, J.; Spiccia, L. *Inorg. Chem.* **2004**, *43* (21), 6568-6578; (f) Tordin, E.; List, M.; Monkowius, U.; Schindler, S.; Knör, G. *Inorg. Chim. Acta* **2013**, *402*, 90-96; (g) Szilágyi, R. K.; Frank, P.; DeBeer George, S.; Hedman, B.; Hodgson, K. O. *Inorg. Chem.* **2004**, *43* (26), 8318-8329.

to form a *side-on* superoxo Cu(II) dimer (Figure P13B), showing clearly that the nuclearity of the complex could not be controlled by the addition of methyl groups to the tren ligand.^{xxv}

In general, as the chelating ligand system becomes more sterically important, the synthesis of mononuclear Cu(I) complexes turns out to be easier and the reaction of these compounds with O₂ may result in the formation of characterizable monomeric Cu(II)-superoxo species.^{xxvi} Moreover, when the steric bulk becomes too important, the reactivity with O₂ is directed toward the ligand it-self, thus preventing their use as biomimetic enzyme models (Figure P13C).^{xxvii}

To the best of our knowledge no amide substituted tren ligands have been reported to this day, but other *N*-donor chelates present one or more appending arms bearing amido groups (tacn^{xxviii} and tmpa^{xxix}). In almost all metal complexes formed with these ligands, the coordination of at least one carbonyl from the amido group to the metal center is observed. These groups play therefore a crucial organizational role in the structure as they allow the formation of mononuclear species by protecting the metal center from the dimerization process. In addition, appending amido-groups can stabilize the coordination of an exogenous guest to the metal center through the formation of H-bonds. This was for example observed in the XRD structure of a hydroperoxo copper(II) complex of a tmpa ligand bearing two amido appending arms.^{xxixa, xxixc}

The metal complexes obtained with calix[6]amido-tren **P3** ligand described here in this study are all mononuclear and no bridged dimers were observed even though the high flexibility of the amido-tren cap or the presence of anions (chlorides or azides) could potentially allow dimerization. The calixarene moiety provides a well-defined second coordination sphere which protects the metal center and controls the nuclearity.

As expected by the results obtained with classical ligands bearing amides on the appending arms, the coordination of the amido groups to the metal center is preserved, which plays a crucial role in the structuration of these complexes. The coordinated carbonyl in the case of [**P3**.Cu]²⁺ is sufficiently labile to be substituted by one and two anions, acting thus either as a protecting ligand or a stabilizing second coordination sphere for coordinated guests and isolation of copper hydroperoxo^{xxx} or superoxo complexes.^{xxxi}

^{xxv} Würtele, C.; Sander, O.; Lutz, V.; Waitz, T.; Tuczek, F.; Schindler, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (22), 7544-7545.

^{xxvi} Fujisawa, K.; Tanaka, M.; Moro-oka, Y.; Kitajima, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (26), 12079-12080.

^{xxvii} Hikichi, S.; Komatsuzaki, H.; Akita, M.; Moro-oka, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (19), 4699-4710.

^{xxviii} (a) Watson, A. A.; Willis, A. C.; Fairlie, D. P. *Inorg. Chem.* **1997**, *36* (5), 752-753; (b) Berreau, L. M.; Halfen, J. A.; Young, V. G.; Tolman, W. B. *Inorg. Chem.* **1998**, *37* (5), 1091-1098; (c) Weyhermüller, T.; Weighardt, K.; Chaudhuri, P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, (22), 3805-3814.

^{xxix} (a) Wada, A.; Harata, M.; Hasegawa, K.; Jitsukawa, K.; Masuda, H.; Mukai, M.; Kitagawa, T.; Einaga, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37* (6), 798-799; (b) Rivas, J. C. M.; de Rosales, R. T. M.; Parsons, S. *Dalton Trans.* **2003**, (11), 2156-2163; (c) Yamaguchi, S.; Wada, A.; Funahashi, Y.; Nagatomo, S.; Kitagawa, T.; Jitsukawa, K.; Masuda, H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, *2003* (24), 4378-4386; (d) Kakuda, S.; Peterson, R. L.; Ohkubo, K.; Karlin, K. D.; Fukuzumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6513-6522.

^{xxx} (a) Wada, A.; Harata, M.; Hasegawa, K.; Jitsukawa, K.; Masuda, H.; Mukai, M.; Kitagawa, T.; Einaga, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37* (6), 798-799; (b) Yamaguchi, S.; Wada, A.; Funahashi, Y.; Nagatomo, S.; Kitagawa, T.; Jitsukawa, K.; Masuda, H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, (24), 4378-4386.

^{xxxi} Shook, R. L.; Borovik, A. S. *Inorg. Chem.*, **2010**, *49*, 3646-3660.

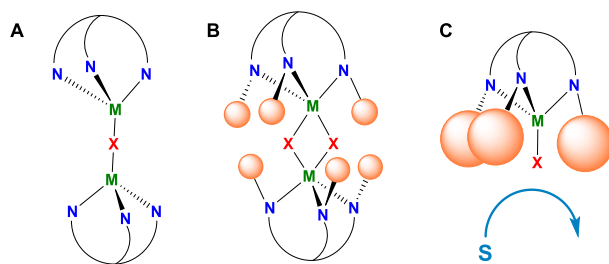


Figure P13. Representation of the classical biomimetic strategy, (A) dimerization observed for not sterically hindered metal complexes, (B) dimerization observed upon addition of dioxygen on sterically hindered metal complexes, (C) non-reactive highly sterically hindered mononuclear complexes.

Comparison between the calix[6]tren and calix[6]amido-tren M^{II} complexes

Calix[6]tren and calix[6]amido-tren complexes present different first and second coordination spheres and different sterical environments but both form mononuclear complexes with zinc or copper ions which are robust and do not decompose easily.

In non-coordinating solvents, the carbonyl groups of the “two-story” calix[6]amido-tren ligand complete the coordination sphere of Zn^{II} (to O_h) and Cu^{II} (to distorted TBP with $\tau = 0.607$). In the classical “one-story” calix[6]tren system both metal centers (Zn^{II} and Cu^{II}) are 5-coordinated and binding of a labile exogenous water molecule completes the coordinating sphere. In this case, the geometry of the Cu^{II} complex is a slightly less distorted TBP ($\tau = 0.70$).

For the latter system, the addition of a few molar equivalents of neutral donors, such as EtOH, CH_3CN and DMF results in the dissociative substitution of the water ligand and *endo* binding of the new guest inside the cavity. The calix[6]amido-tren based metal complexes on the other hand show a much lower sensitivity due to the coordination of the amido carbonyl groups saturating the metal coordination sites, and due to the self-inclusion of the methoxy groups at the small rim which now occupy the space in the cavity.

Electrochemical studies of the calix[6]amido-tren- Cu^{II} complex $[P3.Cu^{II}](ClO_4)_2$ show a reversible signature in CH_2Cl_2 and PhCN solvent as a result of the intramolecular coordination of a carbonyl to the copper ion, which stabilizes the complex. The “one-story” complex $[calix[6]tren-Cu^{II}](ClO_4)_2$ on the other hand is completely irreversible in the same solvents and needs a better ligand than water (such as CH_3CN) in the cavity to obtain a reversible signal.

The classical “one-story” calix[6]tren complexes are reluctant to anion binding due to their conformation of the second coordination sphere: the lone pairs of the oxygen atoms of the small rim point toward the inside of the cavity, thus preventing the coordination of anionic guests through electronic repulsion. The situation is very different for the calix[6]amido-tren : the cavity is larger and the arms of the ligand are more flexible. Hence the corresponding metal complexes are able to coordinate one or even two exogenous anions as has been evidenced for chloride binding. In this case, the second equivalent of Cl^- substitutes the carbonyl ligand allowing *endo*- and possible *exo*-binding of the anions.

An interaction with dioxygen has been observed for both systems, the classical “one-story” as well as the new “two-story” calixarene copper complexes, after reduction of the cupric ion to the Cu^I state. While in the case of calix[6]tren, the self-oxidation of the ligand was observed,^{xxxii} the cuprous complex of calix[6]amido-tren showed no oxidation of the ligand in the presence of dioxygen. Therefore, since this novel complex is able to bind simultaneously two guests in the cavity, and is reactive in the presence of dioxygen, this compound represents a promising candidate for reactivity studies with substrates.

Conclusion

The synthesis of a new « two-story » calix[6]tren based receptor bearing amides on the appending arms was efficiently performed. The ligand shows progressive protonation which leads to the formation of two discrete species: the mono- and the tris-protonated derivatives. The complexation properties toward Zn^{II} and Cu^{II} were thoroughly investigated. The Zn^{II} complex displays an octahedral geometry resulting from the coordination of all three amido arms to the metal center in addition to the coordination of the secondary amines of the tren cap. Addition of a strong base does not lead to decomplexation or dimerization but to the formation of the monodeprotonated compound. The Cu^{II} complex shows a SBP geometry with the coordination of all the nitrogen atoms of the cap and one carbonyl group of the amido spacer to the metal center. The addition of a weak base is sufficient in this case to deprotonate the compound without decomplexation, confirming the robustness of these complexes. The addition of anions led to the substitution of the amido arm and the successive coordination of two anions to the two labile sites available on copper ion. The electrochemical behavior shows a reversible signature for the Cu^{II}/Cu^I system attributed to the coordination of the carbonyl to the metal center. Furthermore, the interaction between Cu^I and dioxygen without self-oxidation of the ligand has been evidenced by cyclic voltammetry.

All complexes formed with the new calix(6)amido-tren ligand are mononuclear, just as the calix[6]tren complexes, but they present very different properties from the classic “funnel complexes”. These properties are of high interest in order to conceptualize the functioning of metal enzymes and to mimic their activity. Indeed, the presence of two labile sites on the metal center and the reactivity of Cu^I complex with dioxygen open the way to reactivity studies. As in the case of metallo-enzymes, the aim here will be the simultaneous coordination of a substrate and dioxygen to the metal center in order to perform copper-catalyzed oxidation of substrates. These reactivity studies are currently underway in our laboratory.

Acknowledgments

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

^{xxxii} Izzet, G.; Zeitouny, J.; Akdas-Killig, H.; Frapart, Y.; Ménage, S. p.; Douziech, B.; Jabin, I.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (29), 9514-9523.

2.2.2. Synthèse et étude du complexe cuivreux du calix[6]amido-tren

2.2.2.1. Synthèse et caractérisation

Les complexes monomériques de Cu^I de ligands de type tren ne présentant qu'un faible encombrement stérique sur les bras amines sont difficiles à synthétiser.¹⁷ En effet, dans la majorité des cas, un phénomène de dismutation en Cu⁰ et Cu^{II} est observé de par l'accessibilité aisée du métal (pas de protection vis-à-vis de l'environnement extérieur). Seul un petit nombre de complexes associant un ligand tren et un atome de Cu^I ont pu être synthétisés et isolés.¹⁷

La plupart de ces complexes cuivreux ont été synthétisés *in situ* en présence de solvants coordinants (acétonitrile ou propionitrile) et en absence de solvants chlorés.^{a,17} Les solvants chlorés sont en effet une source d'atome de chlore par rupture homolytique de la liaison C-Cl, ce qui conduit à l'oxydation du centre cuivreux.¹⁸

La synthèse du complexe cuivreux du calix[6]amido-tren **[34.Cu^I]⁺** a donc été réalisée *in situ* sous atmosphère inerte (boîte à gants) dans CD₃CN ou l'acétone-*d*₆ en utilisant une quantité stœchiométrique de Cu(CH₃CN)₄PF₆ ou Cu(CH₃CN)₄BArF^b et de ligand. Dans le cas de Cu(CH₃CN)₄PF₆, nous avons observé une rapide coloration brunâtre du milieu réactionnel lors de l'évaporation sous vide partiel, indiquant une dismutation du composé. Le complexe **[34.Cu^I]PF₆** a donc été formé et étudié *in situ*, de manière analogue à la synthèse des complexes cuivreux du ligand tren (*vide supra*). En revanche, lors de la synthèse en présence de Cu(CH₃CN)₄BArF, l'évaporation des solvants a conduit à un solide blanchâtre, correspondant au complexe **[34.Cu^I]BArF**, permettant son étude plus approfondie.

Les spectres RMN ¹H des composés **[34.Cu^I]PF₆** et **[34.Cu^I]BArF** dans CD₃CN (Figure 2-13, b et c) sont similaires et indiquent la présence d'au moins deux espèces, l'une de symétrie C_{3v}, différente du ligand **34** (Figure 2-13, a) et les autres, asymétriques (C₁). Plusieurs hypothèses peuvent être émises quant à l'origine des espèces en solution. Premièrement, par analogie avec le complexe cuivreux du calix[6]tren **13**,¹⁹ les espèces asymétriques (C₁) peuvent être reliées à l'auto-inclusion d'un groupement *t*Bu dans la cavité calix[6]arénique. La présence de pics d'inclusion caractéristiques d'un groupement *t*Bu inclus dans la cavité ($\delta_{tBu_{in}} = 0,35$ ppm ou $\delta_{tBu_{in}} = 0,55$ ppm) appuie cette hypothèse. Une de ces espèces serait donc en échange lent à 300 K avec celle qui ne présente pas de *t*Bu auto-inclus, de symétrie C_{3v}.

^a Les nitriles, bons ligands de Cu^I, stabilisent le centre cuivreux et empêchent la dismutation.

^b BArF : Tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate.

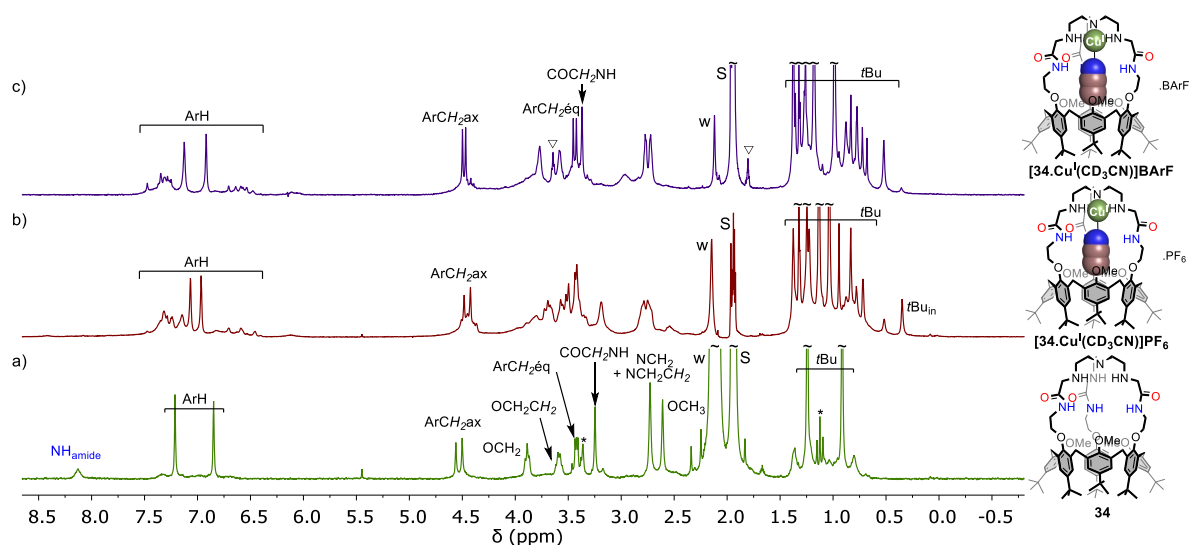


Figure 2-13 : Spectre RMN ^1H (CD_3CN , 500 MHz, 298 K) a) du ligand **34**, b) du complexe $[\mathbf{34}.\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CD}_3\text{CN})]\text{PF}_6$, c) du complexe $[\mathbf{34}.\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CD}_3\text{CN})]\text{BARF}$; S : solvant, w : eau, * : diéthyléther, ∇ : THF.

Deuxièmement, la présence de groupements amides sur le ligand **34** peut conduire à la formation d'une espèce asymétrique (C_1) par coordination intramoléculaire d'un de ses groupements carbonyle au centre métallique. Lors de la synthèse du complexe cuivreux avec $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BARF}$ dans CD_3CN , une évolution des espèces en solution au cours du temps a été observée (Figure 2-14). Le mélange d'espèces C_{3v} et C_1 observé initialement (30 minutes après le mélange du ligand avec le sel de cuivre en boîte à gants) évolue vers une espèce asymétrique unique (C_1 , observée 4 h après mélange). Cette évolution peut être attribuée à la coordination intramoléculaire lente et irréversible d'un carbonyle au centre cuivreux en lieu et place d'une molécule de solvant (CD_3CN). L'auto-inclusion d'un groupement *tBu* ($\delta_{t\text{Bu}_{\text{in}}} = 0,55$ ppm) a été confirmée par RMN 2D (HSQC) et explique la rupture de symétrie de l'édifice. Ces résultats mettent en évidence que, d'un point de vue cinétique, la coordination de CD_3CN est favorisée (formation rapide du complexe C_{3v}). D'un point de vue thermodynamique, la coordination d'un carbonyle permet la formation d'un complexe plus stable malgré que ce soit un moins bon ligand pour le Cu^{I} (formation lente et irréversible de l'espèce C_1). L'auto-inclusion du groupement *tBu* participe donc à la stabilité du complexe. Le relevé d'un spectre RMN ^1H à haute température (335 K) ne permet de récupérer la forme C_{3v} du complexe mais conduit à la décomplexation partielle du cuivre.

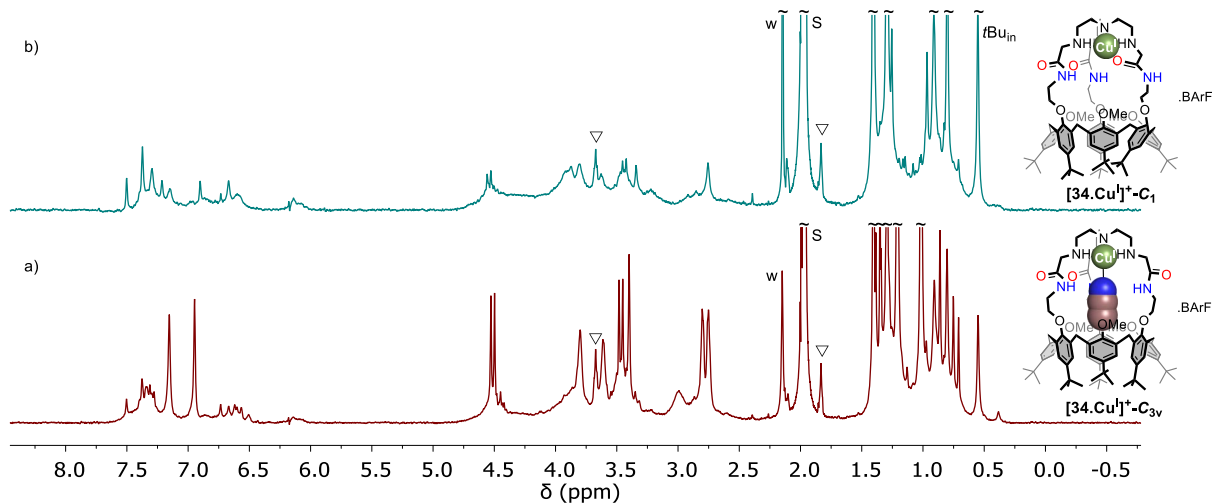


Figure 2-14 : Spectre RMN ^1H (CD_3CN , 500 MHz, 298 K) a) du complexe $[\mathbf{34.Cu}^{\text{I}}]^+-\text{C}_{3v}$, 30 min. après mélange, b) du complexe $[\mathbf{34.Cu}^{\text{I}}]^+-\text{C}_1$, 4 h après mélange ; $C \approx 5.10^{-3} \text{ M}$, S : solvant, w : eau, ∇ : THF.

L'ajout de propionitrile sur le complexe $[\mathbf{34.Cu}^{\text{I}}]^+-\text{C}_{3v}.\text{PF}_6$ synthétisé *in situ* dans l'acétone- d_6 n'a pas permis de mettre en évidence un changement d'espèce significatif ni d'observer les signaux du propionitrile inclus dans la cavité. Le barbotage de CO (préalablement séché sur P_2O_5) conduit à la formation d'une espèce large adoptant une conformation cône aplati (Figure 2-15). Un comportement similaire est observé dans CD_3CN . La présence d'une sous-espèce avant et après barbotage de CO est attribuée à une faible proportion de complexe cuivrique $[\mathbf{34.Cu}^{\text{II}}]$ oxydé. En effet, l'une des formes du complexe $[\mathbf{34.Cu}^{\text{I}}]^+$ est très sensible aux traces de dioxygène, indépendamment du solvant ou du contre-ion. Il est donc difficile de synthétiser ce complexe proprement.

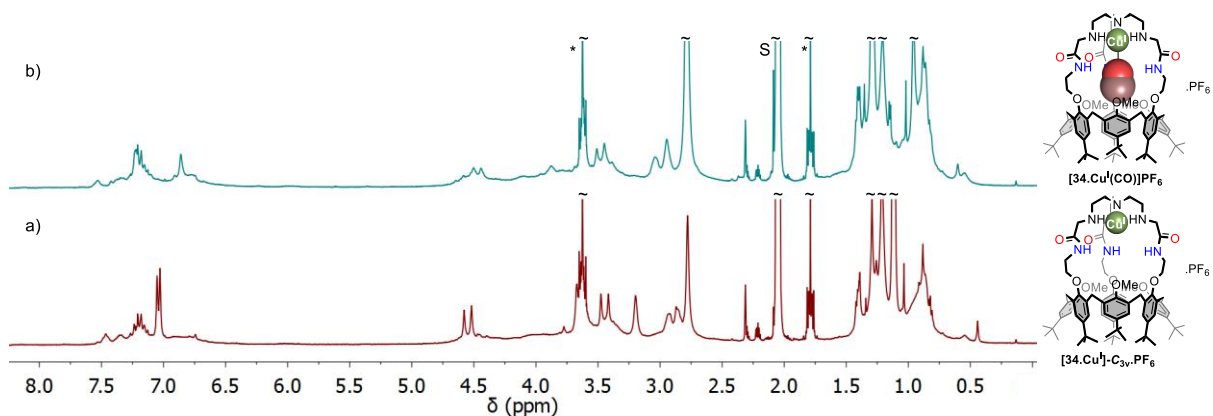


Figure 2-15 : Spectres RMN ^1H (acétone- d_6 , 500 MHz, 298 K) du complexe $[\mathbf{34.Cu}^{\text{I}}]-\text{C}_{3v}.\text{PF}_6$; a) avant et b) après barbotage de CO ; $C \approx 5.10^{-3} \text{ M}$, S : Solvant, * : THF.

Le barbotage de CO, bon ligand du Cu^{I} grâce à ses propriétés π -accepteur, dans CD_3CN fait apparaître une bande en infrarouge attribuée à l'adduit $\text{Cu}^{\text{I}}-\text{CO}$ ($\nu_{\text{CO}} = 2083 \text{ cm}^{-1}$, Figure 2-16). Sa valeur est plus haute en énergie que celle mesurée pour le complexe $[\mathbf{13.Cu}^{\text{I}}(\text{CO})]^+$ du calix[6]tren ($\nu_{\text{CO}} = 2075 \text{ cm}^{-1}$), ce qui implique une moins bonne π -rétrodonation du centre métallique vers le CO.¹⁹ La modification de la seconde sphère de coordination par introduction de groupements amide appauvrit donc le centre Cu^{I} .

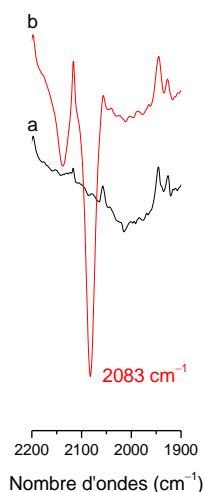


Figure 2-16 : Agrandissement des spectres infrarouge en solution (CD_3CN) dans la zone de 1900 à 2200 cm^{-1} , a) avant barbotage, b) après barbotage de CO sur le complexe $[34.Cu^I]-C_{3v}.PF_6$.

2.2.2.2. Réactivité avec le dioxygène

La formation d'un intermédiaire superoxo $Cu^{II}-O_2^{\cdot-}$, stable à basse température, a été décrite dans la littérature. Il est caractérisé par un changement de coloration important du complexe, détectable qualitativement (coloration verte intense du milieu), dû à la présence d'une bande d'absorption intense vers 400 nm.^{18c,20} Afin d'étudier la réactivité du complexe cuivreux du calix[6]amido-tren $[34.Cu^I]^+$ vis-à-vis du dioxygène, des essais préliminaires qualitatifs de barbotage d' O_2 (préalablement séché sur P_2O_5) à différentes températures ont été réalisés dans plusieurs solvants (CD_3CN , acétone- d_6 et 2-MeTHF).

Les premières études de réactivité vis-à-vis d' O_2 (3 min) ont été réalisées sur le complexe $[34.Cu^I]-C_1.BArF$ carbonyle coordonné (Tableau 2-1). Après barbotage d' O_2 , aucun changement de coloration du milieu n'a été observé dans CD_3CN ou dans l'acétone- d_6 à basse température (-44 ou $-90^\circ C$) indiquant que l'intermédiaire superoxo n'est pas formé dans ces conditions. Après retour à température ambiante, une coloration bleue du milieu est observée, proche de celle des complexes cuivriques $[34.Cu^{II}]^{2+}$ et $[34-H.Cu^{II}]^+$. L'analyse du composé par spectroscopies UV-Visible ($\lambda_{max} = 628$ nm dans CD_3CN) et RPE (Figure 2-17, noir et rouge) indique la présence d'un mélange d'espèces cuivriques. L'oxydation du centre cuivreux par le dioxygène est donc possible à température ambiante mais la formation d'un intermédiaire de type superoxo n'est pas observée dans ces conditions. La coordination intramoléculaire d'un carbonyle au centre métallique diminue donc la réactivité du complexe cuivreux vis-à-vis du dioxygène.

Tableau 2-1 : Tableau récapitulatif des essais de génération d'un intermédiaire $\text{Cu}^{\text{II}}-\text{O}_2^{\cdot}$ au départ du complexe $[\mathbf{34.Cu}^{\text{I}}]-\text{C}_1.\text{BArF}$ de symétrie C_1 dans différents solvants et à différentes températures par barbotage de dioxygène (3 min), $C \approx 5.10^{-3} \text{ M}$.

Complexe	Solvant	Température (°C)	Temps (min.)	Observations
$[\mathbf{34.Cu}^{\text{I}}]-\text{C}_1.\text{BArF}$	CD_3CN	-44	10	Pas de changement de coloration
		Ta	5	Apparition lente d'une coloration bleu cobalt
	Acétone- d_6	-90	10	Pas de changement de coloration
		Ta	5	Apparition lente d'une coloration bleu cobalt

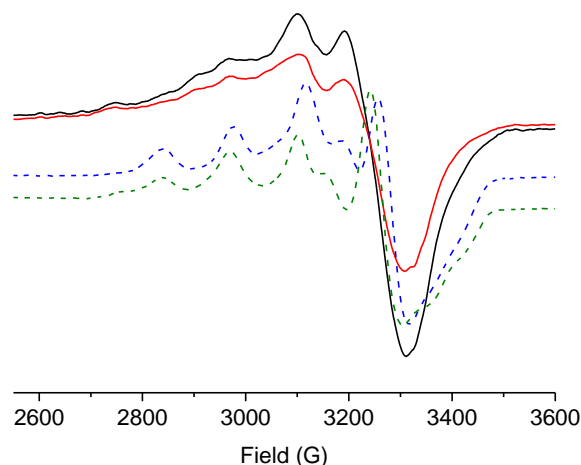


Figure 2-17 : Spectres RPE (bande X, 100 K) du complexe cuivrique obtenu après barbotage d' O_2 dans une solution du complexe $[\mathbf{34.Cu}^{\text{I}}]-\text{C}_1.\text{BArF}$, (noir) dans CD_3CN (rouge) dans l'acétone- d_6 ; Spectres de référence (vert) du complexe cuivrique dicatationique $[\mathbf{34.Cu}]^{2+}$ dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ 1:1 et (bleu) du complexe cuivrique monocationique $[\mathbf{34-H.Cu}]^+$ dans CH_2Cl_2 .

L'analyse ESI-HRMS en présence d'acide formique (1%) après barbotage d' O_2 (CD_3CN) montre la présence du complexe dicatationique accompagné de contre-ions ($[[\mathbf{34.Cu}]\text{Cl}]^+$ et $[[\mathbf{34.Cu}]\text{BArF}]^+$) et de ligand ($[\mathbf{34.H}]^+$, Figure 2-18). Des pics à des masses supérieures à celle du ligand et espacés de 14 unités de masse sont observés. Ceux-ci sont reliés à la mono- et dioxygénation du ligand. A température ambiante en présence de dioxygène, l'oxydation du centre cuivreux de l'espèce C_1 est donc accompagnée d'une faible auto-oxydation du ligand. Ceci avait également été observée dans le cas d'étude de réactivité du complexe cuivreux du calix[6]tren parent **13**.²¹

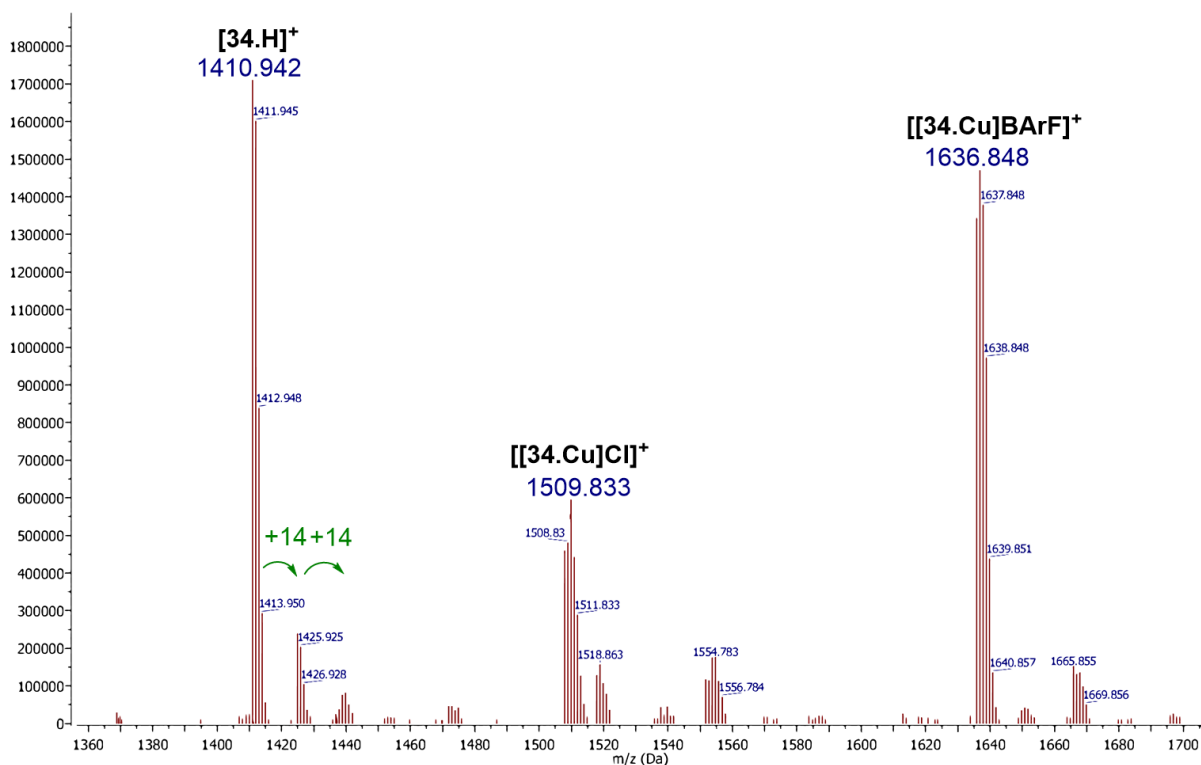


Figure 2-18 : Agrandissement du spectre ESI-HRMS (mode positif, 160°C, 5 kV, 1% HCOOH) du milieu après barbotage d'O₂ dans CD₃CN et retour à température ambiante.

Dans un second temps, des études de réactivité de l'espèce **[34.Cu^I]-C_{3v}.BARF** ont été réalisées dans CD₃CN, acétone-*d*₆ et 2-MeTHF. Pour ce faire, la synthèse du complexe cuivreux **[34.Cu^I]-C_{3v}.BARF** a été fraîchement réalisée en boîte à gants dans CD₃CN. Le complexe a été immédiatement utilisé pour le barbotage de dioxygène à basse température dans CD₃CN (-44°C). Dans ces conditions, la signature RMN ¹H du complexe avant exposition à O₂ montre l'espèce C_{3v} représentant environ 30-40% des espèces en solution d'après l'intégration des signaux aromatiques (Figure 2-14, a). Afin d'étudier le complexe **[34.Cu^I]-C_{3v}.BARF** dans différents solvants, le milieu réactionnel a été évaporé et redissous dans l'acétone-*d*₆ ou le 2-MeTHF 30 minutes maximum après le début de la synthèse.

Dans CD₃CN (-44°C) et l'acétone-*d*₆ (-90°C), un changement de couleur de vert très pâle (trace du complexe cuivreux) à vert intense est observé (Figure 2-19). Ce changement est cohérent avec la formation d'un adduit superoxo de type **[34.Cu^{II}(O₂)]⁺**. Cette coloration verte intense est inchangée pendant 10 minutes dans les deux cas à ces températures, ce qui indique la stabilité de l'adduit supposé superoxo dans ces conditions. La remontée en température dans l'acétone-*d*₆ par paliers (-90, -72, -44, -20°C, Ta, Tableau 2-2) montre une décoloration du milieu (vert pâle, après 2 min. à -44°C) avant une coloration bleu du milieu lors du retour à température ambiante. Cette décoloration est attribuée à la décomposition de l'adduit supposé. La coloration bleu cobalt à température ambiante est à nouveau attribuée à l'oxydation du centre Cu^I en Cu^{II}.

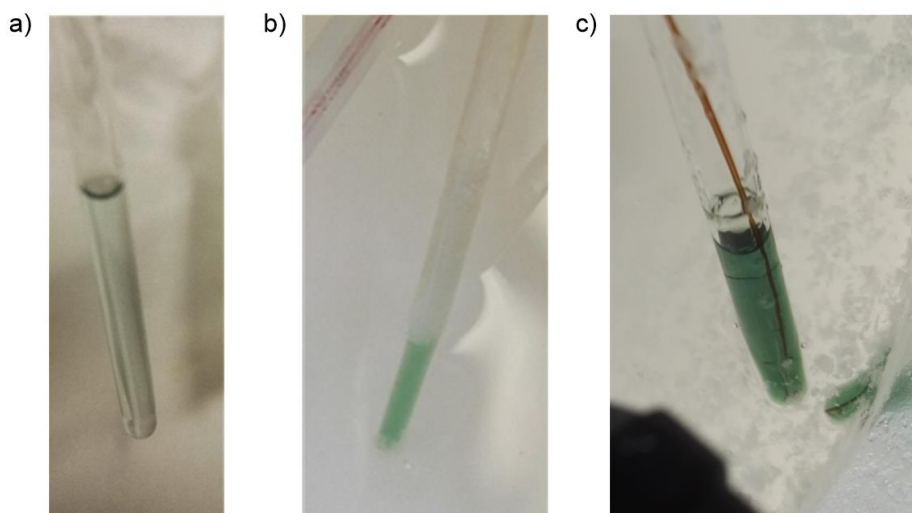


Figure 2-19 : Complexe $[34.Cu^I]-C_{3v}.BArF$ (a) dans CD_3CN à T_a avant barbotage d' O_2 , (b) dans CD_3CN à $-44^\circ C$ après barbotage d' O_2 , (c) dans l'acétone- d_6 à $-90^\circ C$ après barbotage d' O_2 , $C \approx 5.10^{-3} M$.

Dans 2-MeTHF, aucun changement de couleur n'est observé lors du barbotage d' O_2 à différentes températures (-110 à $-20^\circ C$, Tableau 2-2). Après retour à température ambiante, une coloration bleue du milieu est cependant observée comme dans les autres solvants. La formation de l'adduit superoxo n'est donc pas observée dans ce solvant. Une hypothèse quant à cette non-réactivité peut être reliée au fait que ce solvant peut également être oxydé par la formation d'un adduit superoxo, empêchant donc son accumulation dans le milieu.

Les expériences ont été réalisées deux fois dans les mêmes conditions et ont confirmé les changements de couleurs observés (Tableau 2-2).

Le barbotage d' O_2 à $-35^\circ C$ sur le complexe $[34.Cu^I]-C_{3v}.BArF$ dans CD_3CN a été suivi par spectroscopie UV-Visible ($C \approx 2.10^{-3} M$) mais n'a pas permis d'observer l'apparition d'une bande d'absorption intense vers 400 nm (comme décrit dans la littérature, bande de transfert de charge d' O_2^- vers le centre Cu^{II}).^{18c,20a,22} Des études complémentaires (à différentes concentrations et températures) doivent être menées pour confirmer la nature de l'intermédiaire formé.

Tableau 2-2 : Tableau récapitulatif des essais de génération d'un intermédiaire $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-O}_2^*$ à partir du complexe $[\mathbf{34.Cu}^{\text{I}}]\text{-C}_{3\text{v}}\text{BARF}$ dans différents solvants et à différentes températures par barbotage de dioxygène (3 min.), $C \approx 5.10^{-3} \text{ M}$.

Complexe	Solvant	Température (°C)	Temps (min.)	Observations
$[\mathbf{34.Cu}^{\text{I}}]\text{-C}_{3\text{v}}\text{BARF}$	CD ₃ CN	-44	10	Coloration vert intense
		-20	2	Coloration vert pâle
		Ta	2	Coloration bleu cobalt
	Acétone- <i>d</i> ₆	-90	10	Coloration vert intense
		-72	5	Coloration vert intense
		-44	2	Coloration vert pâle
		-20	2	Coloration vert pâle
		Ta	2	Coloration bleu cobalt
		Ta	2	Coloration bleu cobalt
	2-MeTHF	-110	10	Coloration vert pâle
		-90	5	Pas de changement
		-72	5	Pas de changement
		-44	2	Pas de changement
		-20	2	Pas de changement
		Ta	2	Coloration bleu cobalt

L'analyse par spectrométrie ESI-HRMS des différents milieux après barbotage de dioxygène à basse température et retour à température ambiante montre la présence de produits d'oxydation (signaux à +14 et +28 unités de masse, Figure 2-20, A,B et C). A la différence des mesures réalisées après barbotage d'O₂ sur l'espèce C₁, ces produits d'oxydation sont majoritaires dans le milieu. Le changement de couleur observé correspond bien à l'accumulation de l'intermédiaire superoxo réactif qui conduit à l'oxydation du complexe. Ces pics d'oxydation sont observés dans les trois solvants utilisés (acétone-*d*₆, CD₃CN et 2-MeTHF). Malgré la non modification de la coloration du milieu lors du barbotage d'O₂ à basse température dans 2-MeTHF, le complexe superoxo est bel et bien intermédiairement formé. Il n'est cependant pas accumulé à la différence des expériences menées dans l'acétone-*d*₆ ou dans CD₃CN.

Des essais d'oxydation d'un substrat (thioanisole, 20 éq.) par l'espèce superoxo ont également été réalisés dans les trois solvants (CD₃CN, acétone-*d*₆ et 2-MeTHF) à basse température à deux reprises. Dans le cas des expériences réalisées à -44°C dans CD₃CN, l'ajout de thioanisole sur l'adduit $[\mathbf{34.Cu}^{\text{II}}(\text{O}_2^*)]^+$ conduit à la décoloration rapide de la solution (couleur vert pâle après addition du substrat). En revanche, dans l'acétone-*d*₆ à -90°C ou dans le 2-MeTHF à -110°C, aucun changement de couleur n'est observé lors de l'addition du substrat. La remontée à température ambiante par pallier de température induit un changement de coloration similaire à celui observé sans substrat. L'analyse GC-MS de tous les milieux réactionnels montre la seule présence du thioanisole de départ. Aucune oxydation de celui-ci n'est donc détectée. L'analyse ESI-HRMS montre une plus faible proportion de ligand oxygéné par rapport au milieu sans thioanisole et est en accord avec la décomposition de l'espèce oxydante lors de l'ajout du thioanisole (Figure 2-20D).

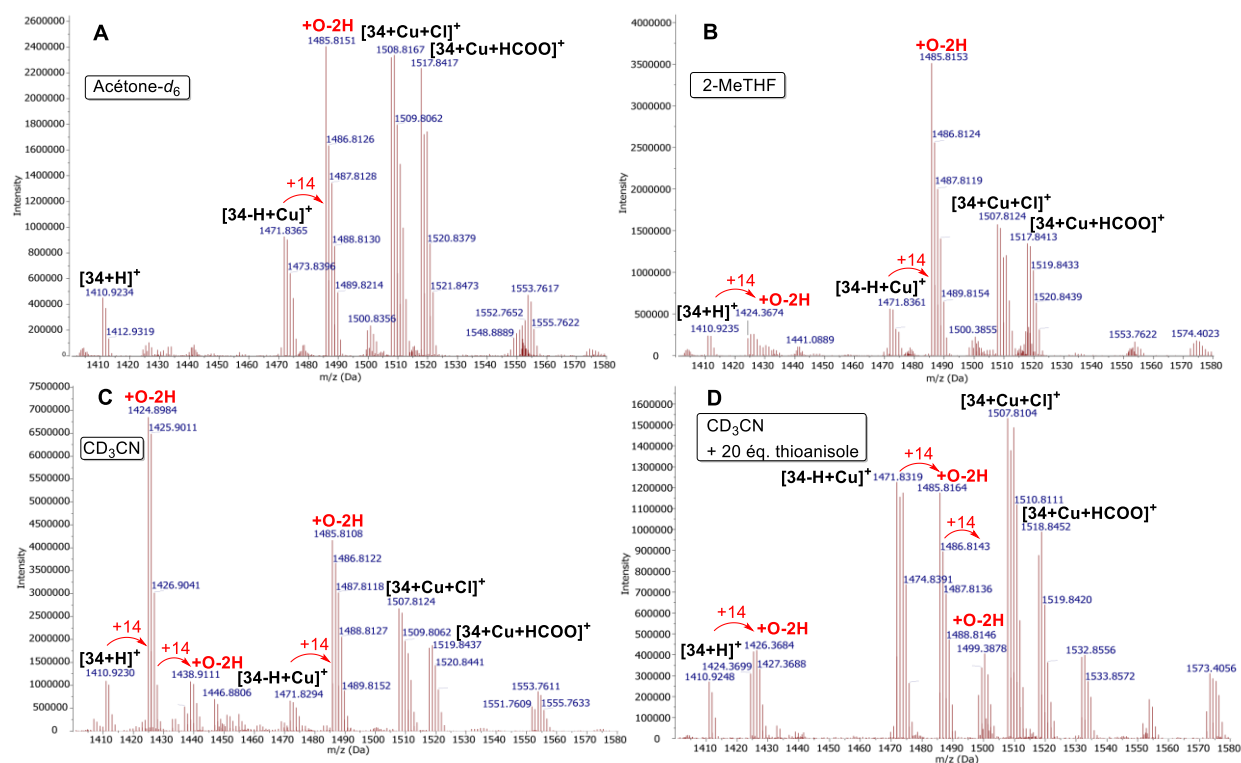


Figure 2-20 : Agrandissement des spectres ESI-HRMS (mode positif, 160°C, 5 kV) du milieu après barbotage d'O₂ à basse température sur le complexe [34.Cu^I]-C_{3v}BARF et retour à température ambiante (a) dans l'acétone-d₆, (b) dans 2-MeTHF, (c) dans CD₃CN, (d) dans CD₃CN + 20 éq. thioanisole, C ≈ 5.10⁻³ M.

En accord avec la littérature, un mécanisme peut être proposé pour cette décomposition lors de l'ajout de thioanisole.²² En effet, le complexe cuivreux du (HIPT)₃tren **65**, dérivé du ligand tren **2** fonctionnalisé par des groupements encombrants hexaisopropylterphényle, a montré la formation d'un complexe superoxo en présence de dioxygène à -90°C dans l'acétone (Figure 2-9A). Cet adduit réagit avec le thioanisole pour donner le complexe cuivreux correspondant et relargue O₂⁻.

Un mécanisme similaire peut être proposé dans le cas du complexe [34.Cu^I]-C_{3v} (Figure 2-9B). Après formation de l'adduit superoxo en présence de dioxygène dans CD₃CN à -44°C, l'ajout de thioanisole déplace l'équilibre vers la formation du complexe [34.Cu^I(PhSMe)], défavorisant ainsi l'auto-oxydation du ligand.

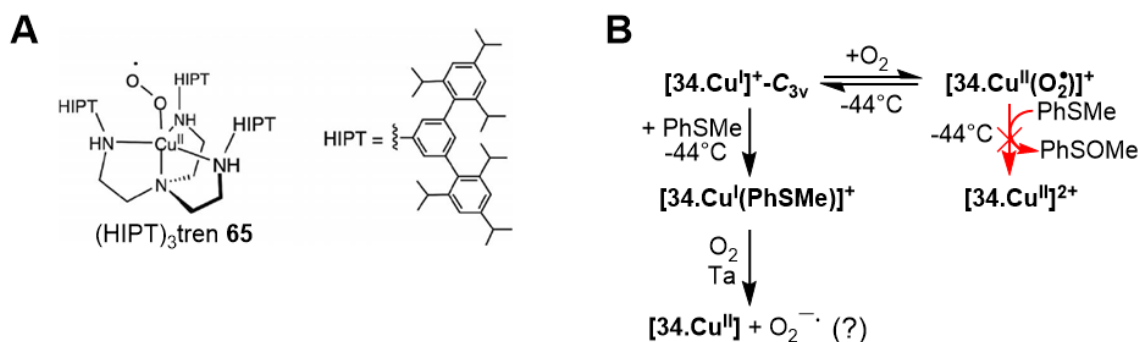


Figure 2-21 : (A) Structure du (HIPT)₃tren **65**.²² (B) Mécanisme proposé de décomposition de l'intermédiaire superoxo du complexe [34.Cu^I]-C_{3v} lors de l'ajout de thioanisole à -44°C dans CD₃CN.

Conclusion

Le complexe cuivreux du calix[6]amido-tren a été synthétisé *in situ* dans CD_3CN au départ de $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ et de $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BARf}$ (Figure 2-22). L'isolement du complexe sous sa forme solide a été possible en présence de BARf comme contre-ion. Après un court temps en solution, le complexe cuivreux a montré une signature RMN ^1H majoritaire de type C_{3v} . Ce composé réagit avec CO pour former le complexe $[\mathbf{34}\text{-Cu}^{\text{I}}(\text{CO})]^+$. La forme C_{3v} évolue spontanément après quelques heures en solution vers une forme asymétrique (C_1), observée par spectroscopie RMN ^1H . Cette seconde forme a été attribuée au complexe $[\mathbf{34}\text{-Cu}^{\text{I}}\text{-C}_1\text{-BARf}]$ coordinant un bras carbonyle au centre cuivreux en *intra*-moléculaire, insensible vis-à-vis du dioxygène à basse température. L'oxydation du centre Cu^{I} en Cu^{II} a cependant été observée à température ambiante avec une faible proportion de ligand oxydé. En revanche, l'espèce $[\mathbf{34}\text{-Cu}^{\text{I}}\text{-C}_{3v}\text{-BARf}]$ réagit avec le dioxygène à basse température dans CD_3CN et l'acétone- d_6 . Il est proposé la formation d'un adduit $[\mathbf{34}\text{-Cu}^{\text{II}}(\text{O}_2)]^+$, observé qualitativement et caractérisé par une couleur verte intense. Celui-ci se décompose lors de la remontée en température ou lors de l'addition de thioanisole dans CD_3CN et conduit à l'oxygénation du ligand. Aucune oxydation de PhSMe n'a été observée dans ces conditions de par l'affinité non négligeable de ce substrat pour le centre cuivreux. Ces résultats sont intéressants et prometteurs car ils permettent d'envisager des études de réactivité avec d'autres substrats mimant le site actif des enzymes PHM et $\text{D}\beta\text{M}$.

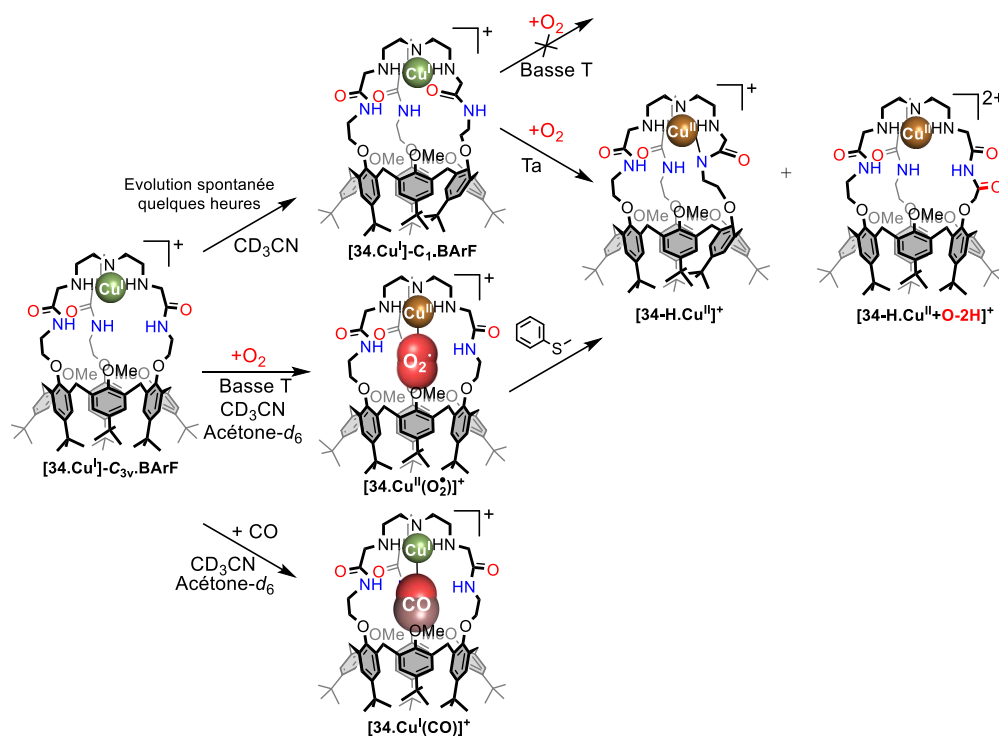


Figure 2-22 : Récapitulatif des propriétés de reconnaissance et de réactivité du complexe cuivreux du calix[6]amido-tren **34**.

2.2.3. Complexe cuivrique du ligand amido-tren

Le complexe cuivrique du ligand amido-tren **35** sans calixarène a été synthétisé afin de comparer son comportement au calix[6]amido-tren **[34.Cu](ClO₄)₂**. Ce composé dicationique a été synthétisé en utilisant une quantité stœchiométrique de Cu(H₂O)₆(ClO₄)₂ et de ligand protonné **[35.H]⁺** dans un mélange CH₂Cl₂/THF 1:1 en présence de 2 équivalents de TEA (Schéma 2-3). Après évaporation des solvants et dissolution du solide dans CH₂Cl₂, le brut réactionnel est lavé à l'eau et filtré sur célite. Un solide bleu légèrement visqueux correspondant au complexe **[35.Cu](ClO₄)₂** a été isolé avec un rendement de 96%.

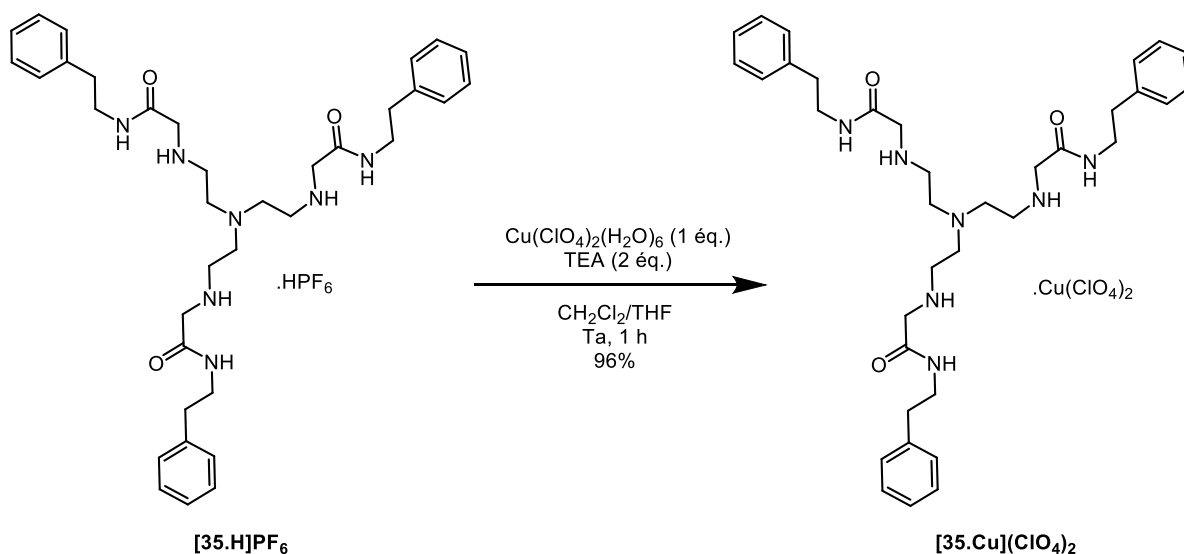


Schéma 2-3 : Synthèse du complexe cuivrique amido-tren **[35.Cu](ClO₄)₂**.

L'analyse ESI-HRMS confirme la formation du complexe dicationique **[35.Cu]²⁺** ($m_{\text{calc.}} \text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{CuN}_7\text{O}_3$ **[35.Cu]²⁺** : m/z 346,1669 ; $m_{\text{mes.}}$: m/z 346,1666). L'analyse infrarouge de **[35.Cu](ClO₄)₂** confirme également la structure du composé : des bandes à 3288, 1622, 1097 et 623 cm⁻¹ ont pu être attribuées respectivement aux vibrations des fonctions NH, CO et ClO₄ du complexe.

Le relevé des spectres RPE a été réalisé en présence de différents co-solvants. Dans CH₂Cl₂ ou en présence de CH₂Cl₂/CH₃CN 1:1, un spectre large résultant d'une mauvaise solubilité du complexe ne donne pas d'informations sur sa géométrie (Figure 2-23A, a et b). Cependant, la présence d'un signal RPE nous indique que nous sommes en présence de complexes monomériques 1:1. En effet, les dimères pontés de Cu^{II} présentent généralement un couplage antiferromagnétique dont le signal RPE est silencieux. En présence de CH₃OH ou DMF, deux espèces de géométrie tétragonale distordue sont observées. Les contraintes stériques imposées au cuivre par le ligand **35** sont donc moindres que celles imposées par le calix[6]amido-tren **[34.Cu]²⁺** (géométrie trigonale bipyramidale distordue). Ceci est logique vu l'absence de plateforme calixarénique limitant la flexibilité du ligand et imposant une modification de la géométrie de coordination du cuivre. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer la présence des deux espèces. La première est la formation de deux diastéréoisomères (homo- et hétérochiral) comme dans le cas du calix[6]tren **[13.Cu]²⁺** et du calix[6]amido-tren **[34.Cu]²⁺** en raison de la présence de trois atomes d'azotes stéréogéniques.²³ Une seconde hypothèse concerne la

coordination de plusieurs carbonyles au centre métallique, ou même d'espèces « solvant coordonné » et « carbonyle coordonné ».

La caractérisation du composé $[35.Cu]^{2+}$ par spectroscopie UV-Visible est cohérente avec les observations réalisées par RPE (Figure 2-23B et Tableau 2-3). Un maximum d'absorption pour la transition d-d du cuivre est observé à des valeurs proches de 700 nm dans CH_2Cl_2 et dans des mélanges équimolaires avec des solvants coordinants (CH_3CN , CH_3OH , et DMF). Un épaulement au-dessus de 900 nm est présent dans tous les mélanges. Ces observations confirment la géométrie tétragonale distordue du complexe, observée par spectroscopie RPE. De plus, les faibles différences en présence des solvants coordinants indiquent que ceux-ci interagissent peu avec le centre métallique probablement dû à la coordination intramoléculaire des carbonyles au centre métallique.

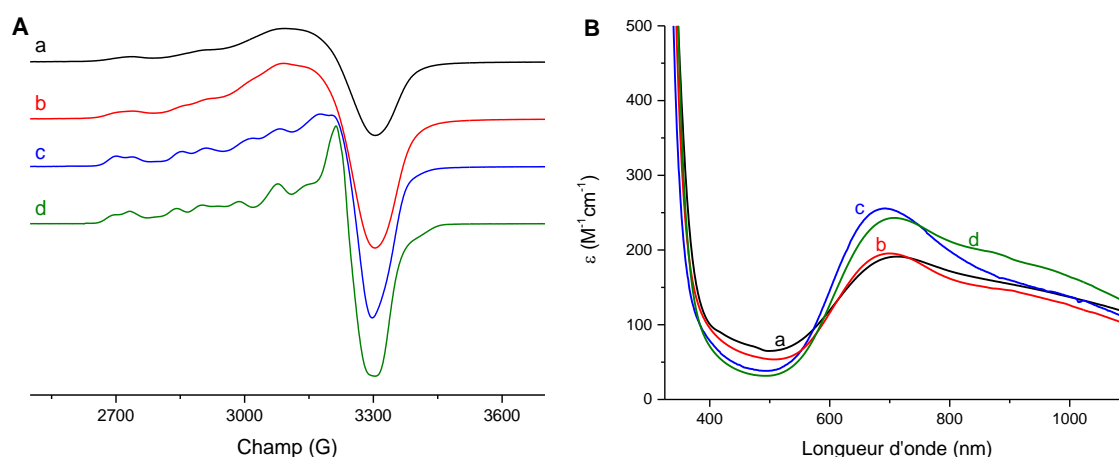


Figure 2-23 : (A) Spectres RPE (bande X, 9,4 GHz, 100 K) du complexe $[35.Cu](ClO_4)_2$; a) CH_2Cl_2 , b) CH_3CN , c) CH_3OH , d) DMF ; (B) Spectres UV-Visible du complexe $[35.Cu](ClO_4)_2$; a) CH_2Cl_2 , b) CH_2Cl_2/CH_3CN 1:1, c) CH_2Cl_2/CH_3OH 1:1, d) CH_2Cl_2/DMF 1:1.

Tableau 2-3 : Longueurs d'ondes d'absorption maximale (nm) et coefficient d'extinction molaire ($M^{-1}cm^{-1}$) pour le complexe $[35.Cu](ClO_4)_2$ dans différents mélanges de solvants.

	Solvant	λ_{max} (nm) (ϵ ($M^{-1}cm^{-1}$))
a	CH_2Cl_2	716 (190)
b	CH_2Cl_2/CH_3CN 1:1	700 (195)
c	CH_2Cl_2/CH_3OH 1:1	691 (260)
d	CH_2Cl_2/DMF 1:1	704 (245)

Le comportement électrochimique du complexe a été étudié sur électrode de carbone dans le benzonitrile (PhCN) en conditions anhydres et anaérobiques. Une première vague non-réversible est observée à $E_1 = -0,46$ V. Le complexe montre une signature quasi-réversible ($\Delta E = 130$ mV) caractérisée par un pic de réduction à $E_2 = -0,77$ V et de réoxydation à $-0,64$ V ($E_{1/2}^2 = -0,70$ V, Figure 2-24, A, gauche). Un autre système quasi réversible est détecté à $E_{1/2}^3 = 0,4$ V. Les tracés de voltammétrie à électrode tournante indiquent que tous les systèmes sont présents en solution (Figure 2-24, A, droite). De plus, aucune modification des voltammétries cycliques n'est observée sur une gamme de vitesses de balayage de 0,02 à 5 V/s (Figure 2-24, B, C).

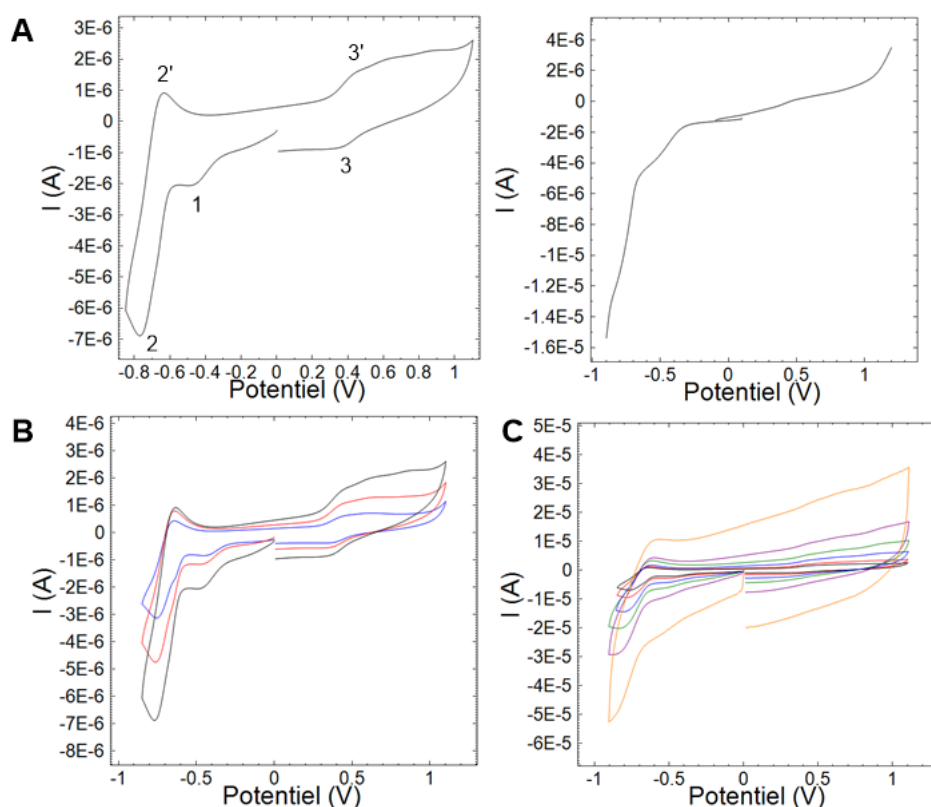


Figure 2-24 : Voltammétrie cyclique de $[35.Cu](ClO_4)_2$ ($\approx 1,5$ mM) dans PhCN/ NBu_4PF_6 0,1 M (électrode de travail : disque de C ; ref : Fc^+/Fc) ; A : à gauche : 0,1 V/s et à droite : électrode tournante, 1500 t/min, 0,01 V/s ; A différentes vitesses de balayage B : 0,02 à 0,1 V/s, C : 0,1 à 5 V/s.

Comme dans le cas du complexe cuivrique dicationique du calix[6]amido-tren $[34.Cu]^{2+}$, la réversibilité du système majoritaire (2) peut être reliée à la coordination, au centre métallique, d'un carbonyle des amides du chapeau du calixarène. A l'échelle de temps de la voltammétrie cyclique, le système ne décoordine pas le carbonyle lors de la réduction du cuivre. Le second pic de réduction à $E_{pc} = -0,46$ V pourrait correspondre à une fraction de dimères ou à une espèce solvant coordonné mais nous n'avons pu identifier cette espèce. Le système (3) peut correspondre à l'oxydation du ligand.

Le suivi de l'addition de base (DBU) sur le complexe dicationique $[35.Cu](ClO_4)_2$ par RPE (Figure 2-25) montre un changement d'espèce après l'ajout d'un équivalent. Aucune perte de signal n'est observée (pas de formation de dimères pontés ou d'espèce Cu-OH). Ce comportement est analogue à celui observé avec le complexe $[34.Cu]^{2+}$ et suggère la déprotonation d'une fonction amide avec formation de deux diastéréoisomères. L'ajout de plus d'un équivalent de base ne montre plus de modification significative du spectre RPE, un seul groupement amide est donc déprotonné.

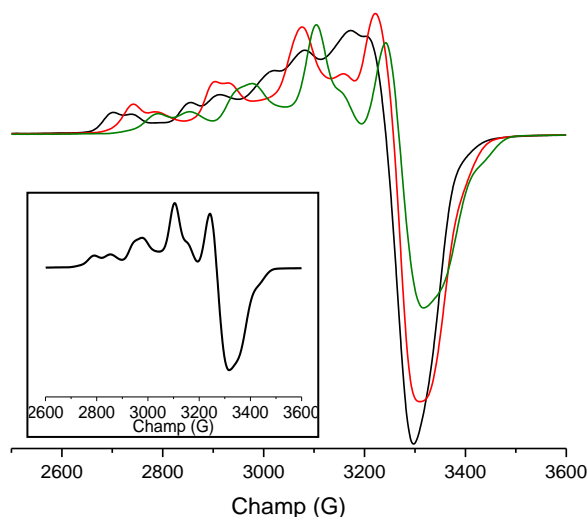


Figure 2-25 : Spectres RPE (bande X, 9,4 GHz, 100 K) du complexe $[35.Cu](ClO_4)_2$ lors de l'ajout de DBU dans CH_2Cl_2/CH_3OH 1:1 ; (noir) avant ajouts, (rouge) 0,5 éq. DBU, (vert) DBU en excès (1 μL) ; Insert : Spectre RPE (bande X, 9,4 GHz, 100 K) DBU en excès (1 μL).

En électrochimie, dans PhCN, l'ajout de DBU conduit à la perte de la réversibilité du système et à la disparition du pic de réduction à $-0,77$ V (Figure 2-26, A, gauche). Un pic de réduction (système irréversible), de même intensité que celui du système initial, apparaît à $E_{pc} = -1,18$ V associé à un pic de réoxydation large à $E_{pa} = +0,12$ V, comme dans le cas du système calix[6]arénique. Le déplacement du pic de réduction vers des valeurs plus basses est en accord avec la coordination d'un bras amide déprotonné.

L'analyse à différentes vitesses de balayage de 0,02 et 5 V/s ne montre pas de modification du système (Figure 2-25, B et C). La voltammétrie d'électrode tournante est cohérente avec les pics observés par voltammétrie cyclique (Figure 2-25, A, droite). L'ajout d'acide *p*-toluènesulfonique (APTS) dans le milieu conduit au retour du pic de réduction du système $Cu^{II}-Cu^I$ à plus haut potentiel ($E_{pc} = -0,95$ V), ce qui est cohérent avec la reprotonation du bras. Cependant, la réversibilité du système n'est pas récupérée. Ceci peut être lié à la présence d'ions sulfonate qui peuvent interagir avec le centre métallique.

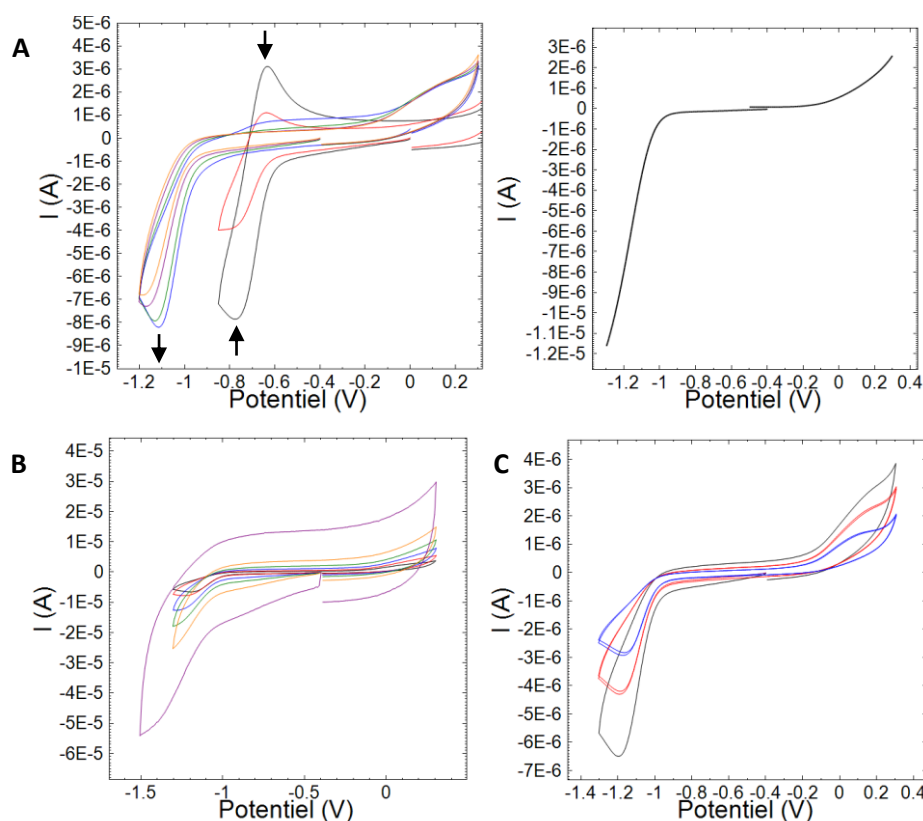


Figure 2-26 : Voltammétrie cyclique de $[35.Cu](ClO_4)_2$ (≈ 2 mM) dans PhCN/ NBu_4PF_6 0,1 M (électrode de travail : disque de C ; ref : Fc^+/Fc) ; A : à gauche : addition de DBU (0 à 3 éq.), 0,1 V/s et à droite : électrode tournante après addition de 3 éq. DBU, 1500 t/min, 0,01 V/s ; A différentes vitesses de balayage B : 0,02 à 0,1 V/s, C : 0,1 à 5 V/s.

La réactivité du complexe amido-tren dicationique $[35.Cu](ClO_4)_2$ en présence de dioxygène a été étudiée dans PhCN (Figure 2-27). Après barbotage d' O_2 dans la solution, la perte de réversibilité du système initial est observée (disparition de la vague de réoxydation Cu^I-Cu^{II}) et l'apparition d'un pic d'oxydation supplémentaire à $E_{pa} = +0,57$ V. Ce phénomène peut être relié à une interaction entre le complexe cuivreux et le dioxygène. L'intensité du pic de réduction en présence de dioxygène augmente fortement, ce qui indique la réduction catalytique d' O_2 grâce à l'espèce Cu^I générée à l'électrode. Le système initial est récupéré après désoxygénation de la solution (intensité et potentiel) indiquant que le complexe n'a subi aucune modification en présence de dioxygène.

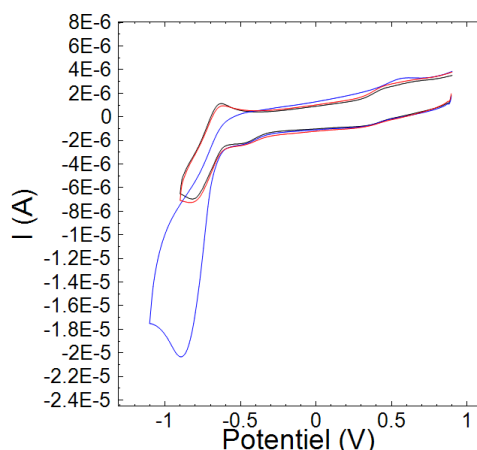


Figure 2-27 : Voltammétrie cyclique de $[35.Cu](ClO_4)_2$ (≈ 2 mM) dans PhCN/ NBu_4PF_6 0,1 M (électrode de travail : disque de C ; ref : Fc^+/Fc) ; (noir) avant barbotage d' O_2 , (bleu) après barbotage d' O_2 , (rouge) après dégazage de la solution.

Ainsi, les complexes amido-tren avec ou sans cavité $[34.Cu]$ et $[35.Cu]$ ont un comportement très similaire en conditions anaérobie. Les potentiels de réduction des espèces di- ($E_{red.} = -0,81$ V vs $-0,77$ V) et monocationiques ($E_{red.} = -1,32$ V vs $-1,18$ V) en solvants non-coordinants sont proches. En présence de dioxygène cependant, seul le système dépourvu de cavité présente une vague de réduction d' O_2 électrocatalytique.

La différence de comportement entre ces deux complexes vis-à-vis de leur réactivité en présence d'amines sera discutée dans la section suivante de ce chapitre.

2.2.4. Etude de réactivité : oxydation d'amines

L'oxydation catalytique des amines est un phénomène important dans les processus enzymatiques.²⁴ Cependant, la littérature révèle que ces réactions ont été à peine étudiées et sont bien moins développées que l'oxydation des alcools.²⁵ L'oxydation par le dioxygène est limitée à quelques réactions présentant de faibles rendements. Celles-ci incluent, entre autres, l'oxydation des amines tertiaires catalysée par le ruthénium (cyanation oxydative),²⁶ celle des secondaires en imines²⁷ et celle des primaires en nitriles catalysée par des métaux de transition.²⁷⁻²⁸ L'oxydation catalytique sélective des amines primaires en oximes est également décrite.²⁹

Les propriétés d'oxydation du complexe cuivrique du calix[6]tren **13** ont été étudiées vis-à-vis d'amines primaires au cours de travaux antérieurs non publiés.²³ Celles-ci sont résumées dans un premier temps dans la suite de ce chapitre. Nous avons ensuite appliqué cette méthodologie à l'étude de l'oxydation d'amines par les complexes de cuivre (II) du calix[6]amido-tren **34** et du ligand amido-tren **35**.

2.2.4.1. Précédents au laboratoire : oxydation d'amines par le calix[6]tren- Cu^{II}

Le comportement électrochimique du complexe $[13.Cu^{II}]^{2+}$ a été étudié dans le benzonitrile anhydre dans lequel l'ion Cu^{II} est lié axialement à une molécule d'eau (comme dans CH_2Cl_2) en conditions anaérobiques.²³ Le système redox de l'adduit calix[6]tren- Cu^{II} $[13.Cu(H_2O)]^{2+/+}$ dans PhCN est donc similaire à celui observé dans CH_2Cl_2 . La signature du composé est irréversible et est

caractérisée par un pic de réduction à $E_{pc} = -0,73$ V et un pic de réoxydation large à $E_{pa} \approx 0$ V. Après réduction du cuivre (II), une décoordination rapide du ligand H_2O se produit menant à la formation d'une espèce « cavité vide » $[13.Cu']^+$ (Figure 2-28A, a).³⁰

L'ajout d'isopropylamine ($iPrNH_2$) sur le système conduit à un déplacement du pic de réduction à une valeur inférieure ($E_{pc} = -0,85$ V, Figure 2-28A, a et b), qui traduit sa coordination au centre cuivrique. La coordination d'amine primaire a été confirmée par RPE (ajouts de 4 éq. $BuNH_2$, Figure 2-28B, a et b). Le voltamogramme montre aussi l'apparition d'un pic de réoxydation à $E_{pa} \approx -0,7$ V qui traduit une interaction entre l'amine et le centre cuivreux. Enfin, un pic d'oxydation de l'amine en solution est observé à $E_{pa} = +1,24$ V.

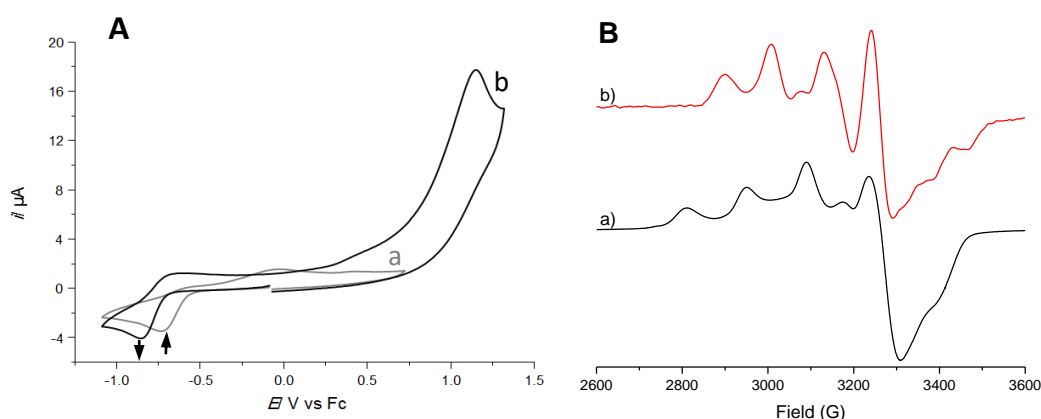


Figure 2-28 : (A) Voltammétrie cyclique du complexe $[13.Cu^{II}(H_2O)]^{2+}$ (≈ 2 mM) dans $PhCN$ anh./ NBu_4PF_6 0,1 M (électrode de travail : disque de Pt ; ref. : Fc^+/Fc) à 0,1 V/s (a) avant et (b) après addition de 3 éq. d' $iPrNH_2$; (B) Spectres RPE du complexe $[13.Cu^{II}(H_2O)]^{2+}$ dans CH_2Cl_2 (bande X, 150 K), (a) avant et (b) après ajout de 7 éq. de $BuNH_2$.

La réactivité avec le dioxygène a été examinée par voltammétrie cyclique avec le complexe $[13.Cu^{II}(iPrNH_2)]^{2+}$. En partant en réduction, après barbotage de dioxygène dans la solution, un nouveau pic d'oxydation est observé à +0,83 V (Figure 2-29A). En partant en oxydation, aucune modification du potentiel d'oxydation d' $iPrNH_2$ n'est observée lors du premier cycle. Lors du second cycle de balayage, un nouveau pic d'oxydation à +0,83 V est observé comme lors du balayage cathodique (Figure 2-29B).^c Ce pic d'oxydation a été attribué à l'oxydation d' $iPrNH_2$ en *N*-isopropylhydroxylamine ($iPrNHOH$, Schéma 2-4).²⁹ Ce pic n'apparaît qu'après réduction du cuivre (II) en présence de dioxygène. Il paraît évident que la combinaison d'un centre cuivreux et du dioxygène est responsable de l'hydroxylation d' $iPrNH_2$. Il est donc proposé que cette réaction d'hydroxylation soit intracavitaire.

^c Un pic de réduction, associé à l'oxydation de l'amine en solution, apparaît à $-0,71$ V lors d'un balayage cathodique ou de deux balayages anodiques successifs.

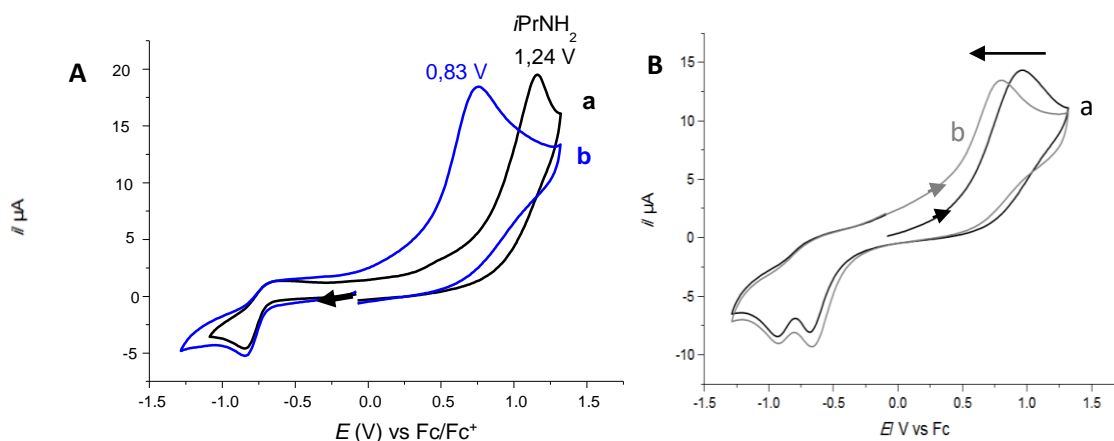


Figure 2-29 : Voltammétrie cyclique du composé $[13.Cu^{II}(iPrNH_2)]^{2+}$ (≈ 2 mM) dans PhCN anh./NBu₄PF₆ 0,1 M (électrode de travail : disque de Pt ; ref. : Fc⁺/Fc) à 0,1 V/s, (A) balayage cathodique, (a) sous Ar et (b) sous O₂, (B) balayage anodique, sous O₂ (a) premier cycle, (b) deuxième cycle.

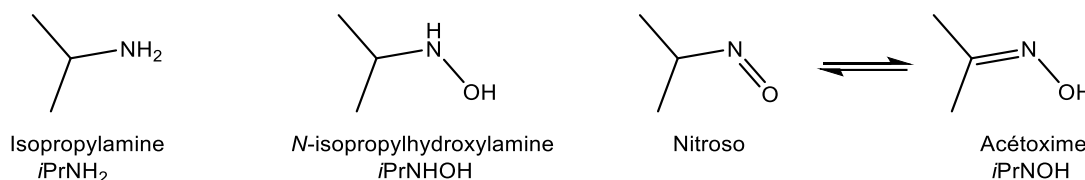


Schéma 2-4 : Structure de l'*iPrNH₂* et de ses produits d'oxydation.

L'électrolyse à $-1,0$ V sous O₂ du composé $[13.Cu^{II}(iPrNH_2)]^{2+}$ a été réalisée et le milieu a ensuite été caractérisé par voltammétrie à électrode tournante et par voltammétrie cyclique (Figure 2-30, A et B). Le pic d'oxydation apparu après électrolyse ($+0,80$ V vs Fc⁺/Fc) est proche du pic de l'espèce oxydée observée précédemment. L'espèce formée est donc identique dans les deux cas.

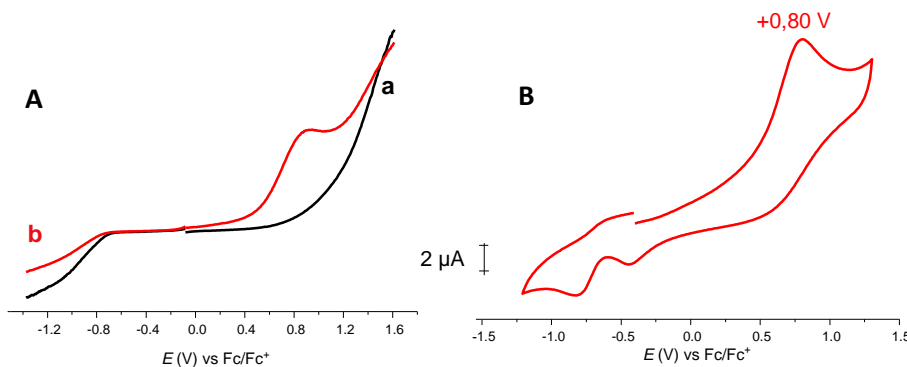


Figure 2-30 : (A) Electrode tournante 1500 t/min, 0,01 V/s, PhCN anh./NBu₄PF₆ 0,1 M, (a) avant électrolyse, (b) après électrolyse sous O₂ à $-1,0$ V ; (B) Voltammétrie cyclique du composé $[13.Cu^{II}(iPrNH_2)]^{2+}$ (≈ 2 mM) après électrolyse sous O₂ dans PhCN anh./NBu₄PF₆ 0,1 M (électrode de travail : disque de Pt ; ref. : Fc⁺/Fc) à 0,1 V/s.

Afin d'identifier la nature du pic à $+0,83$ V, les voltammétries cycliques de l'hydroxylamine et de l'acétoxime authentiques ont été réalisées et la valeur du pic d'oxydation a été comparée aux résultats obtenus pour l'*iPrNH₂*. L'*iPrNHOH*, disponible commercialement, montre un pic d'oxydation à $+0,80$ V. L'*iPrNOH*, synthétisée par réaction d'acétone et d'hydroxylamine sous sa forme protonnée,³¹ montre un pic d'oxydation à $+1,67$ V. Le pic d'oxydation de l'*iPrNH₂* se situe quant à lui entre les pics

de l'hydroxylamine et de l'oxime à +1,24 V. Le pic observé à +0,80 V après électrolyse sous O₂ du composé [13.Cu^{II}(*i*PrNH₂)]²⁺ correspond donc vraisemblablement à la formation de l'hydroxylamine.

Cette hypothèse a ensuite été confirmée *via* une méthode de dérivation de l'*i*PrNH₂ et de ses produits d'oxydation sous forme de sels de phosphonium permettant une analyse par spectrométrie de masse.³² Celle-ci consiste en la réaction entre le bromure d'acide éthanoïque tris(triméthoxyphényl)phosphonium (Br-TMPP, **66**) et l'iodure de 2-chloro-1-méthylpyridinium **67** permettant l'activation de la fonction acide pour la réaction de couplage (Schéma 2-5). Ces dérivés présentent l'avantage d'être stables, cationiques et d'avoir une masse moléculaire (± 500 g/mol) dans une gamme facilement accessible pour l'analyse ESI-MS. Au vu des structures très proches des sels de phosphonium, la hauteur relative des pics peut être directement comparée.

La dérivation d'échantillons authentiques (*i*PrNH₂, *i*PrNHOH et *i*PrNOH) a permis de montrer qu'il est possible d'observer l'*i*PrNH₂ et ses différents produits d'oxydation par spectrométrie de masse, grâce à leur dérivation (Tableau 2-4). Lors de la dérivation de l'*i*PrNHOH, un pic correspondant à la masse du cation phosphonium provenant de la réaction avec l'*i*PrNOH (660,23 uma) est également observé. Ceci peut être expliqué par la dismutation des hydroxylamines en amine et en oxime.³³

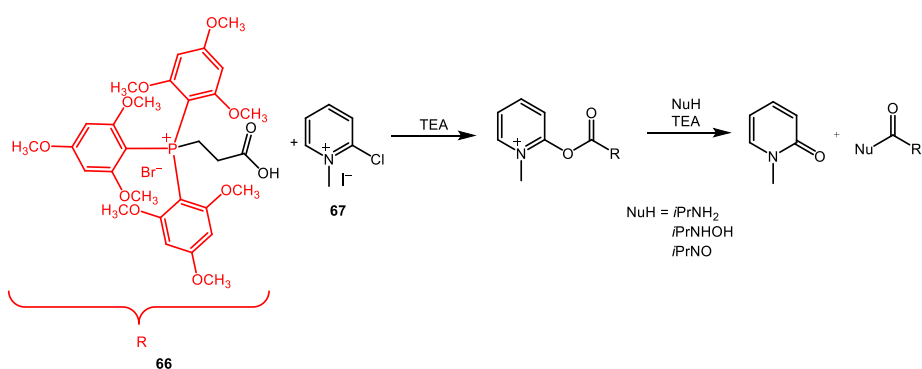


Schéma 2-5 : Réaction de dérivation des amines primaires et des produits d'oxydation correspondants par des sels de phosphonium.³²

Tableau 2-4 : Récapitulatif des différents composés attendus et de leur masse calculée et observée (ESI-MS, mode positif, 150°C) après réaction de couplage avec le Br-TMPP **66**.

Réactif	Cation final attendu	Masse calculée (uma)	Masse observée (uma)
<i>i</i> PrNH ₂	66 _{amine}	646,28	646,34
<i>i</i> PrNHOH	66 _{hydroxylamine}	662,27	660,23/662,21
<i>i</i> PrNO	66 _{oxime}	660,26	660,22
/	66 ^a	605,21	605,23
MeOH	66 _{OMe} ^b	619,23	619,27

^a Br-TMPP de départ, ^b Provenant de la réaction entre le MeOH utilisé comme solvant d'injection et le Br-TMPP **66**.

L'analyse ESI-MS du milieu électrochimique après électrolyse sous O₂ et dérivation en présence de l'adduit [66.Cu^{II}(*i*PrNH₂)]²⁺ dans PhCN a été réalisée (Figure 2-31). Le pic le plus intense (100%) est attribué à *i*PrNOH et indique donc la présence abondante d'oxime dans le milieu. La présence d'un pic moins intense (75%), correspondant à *i*PrNH₂, est également détectée. La

dismutation du composé en *i*PrNH₂ et en *i*PrNOH est donc probable, comme lors de la dérivation de l'*i*PrNHOH authentique. Il ne peut cependant être exclu que l'*i*PrNOH soit formée lors de l'électrolyse sous O₂. Bien qu'il n'ait pas été possible à l'heure actuelle de lever cette interrogation, il est clair qu'un (ou plusieurs) produits d'oxydation sont formés lors des manipulations réalisées sous O₂ en présence de [66.Cu^{II}] et d'*i*PrNH₂.

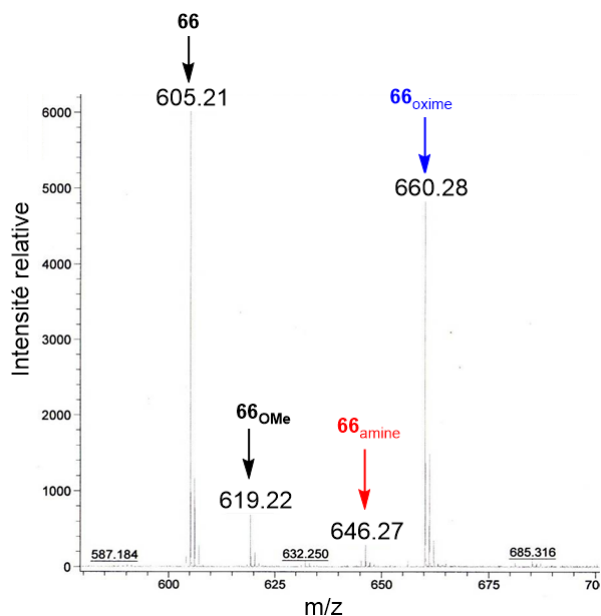


Figure 2-31 : Spectre de masse (ESI-MS, mode positif, MeOH, 150°C) après électrolyse sous O₂ et dérivation du milieu contenant [13.Cu^{II}(*i*PrNH₂)²⁺].

Les mêmes expériences ont été réalisées dans PhCN sous dioxygène en présence d'*i*PrNH₂ (4 éq.) et de sources de cuivre sans ligand calix[6]arénique chapeauté (Cu^I(MeCN)₄PF₆ ou Cu^{II}(OTf)₂). Lors de deux balayages anodiques successifs, aucun pic correspondant à un produit d'oxydation de l'amine n'est présent ; il en est de même après électrolyse et dérivation. L'effet cavitaire apporté par le calix[6]tren **13**, permettant de maintenir l'amine à proximité du centre réactif, est donc indispensable.

Cette réactivité du calix[6]tren-Cu^{II} vis-à-vis d'*i*PrNH₂ a ensuite été étendue à d'autres amines : la butylamine, la 2-heptylamine, l'octadécylamine, la diméthyl dopamine, la 1-adamantylamine, l'aniline et le (R)-(-)-2-amino-3-méthylbutane. L'essai avec la butylamine (BuNH₂) montre un résultat très similaire à celui observé avec *i*PrNH₂ (Tableau 2-5, essai 2). La réalisation de deux cycles de balayage anodiques en présence de dioxygène montre un déplacement du pic d'oxydation de l'amine (+1,06 V) à un potentiel inférieur (+0,88 V), indiquant la formation d'une espèce oxydée ; il en va de même après électrolyse. La dérivation du milieu par la méthode des sels de phosphonium indique la présence de BuNHOH. Le même résultat est observé en voltammétrie cyclique pour la 2-heptylamine (essai 3).

Lors de l'ajout d'octadécylamine dans le milieu contenant le calix[6]tren-Cu^{II} [13.Cu] (essai 4), la coordination de l'amine au centre métallique est observée. Sous atmosphère de dioxygène, le pic d'oxydation de l'amine est déplacé de -0,27 V. Cependant, après électrolyse sous O₂, le pic d'oxydation

de l'amine est situé à une valeur identique à celle de l'amine initiale. L'augmentation de la longueur de la chaîne carbonée de l'amine conduit à une diminution de l'affinité de l'invité pour le centre métallique, qui se dissocie donc vite à Cu^I lors de la réduction $\text{Cu}^{II}-\text{Cu}^I$. Aucune amine n'est donc oxydée vis-à-vis du faible temps de résidence de l'invité dans la cavité. Le déplacement du pic d'oxydation de l'amine est relié à la passivation de l'électrode par relargage d' O_2^- n'ayant pas réagi avec l'amine. Cette même observation a été réalisée avec la diméthyl-dopamine et la 1-adamantylamine (essais 5 et 6).

L'ajout d'aniline et de (R)-(-)-2-amino-3-méthylbutane (Figure 2-32, A, essais 7 et 8) sur le composé $[\mathbf{13.Cu}^{II}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ n'a pas induit de déplacement du pic de réduction du système redox $\text{Cu}^{II}-\text{Cu}^I$. Ces amines ne se coordinent donc pas au centre métallique du fait de leur encombrement important. Aucun déplacement du pic d'oxydation de l'amine n'est observé après plusieurs cycles de balayage anodiques sous dioxygène ou après imposition d'un potentiel réducteur pendant plusieurs minutes (Figure 2-32, B).

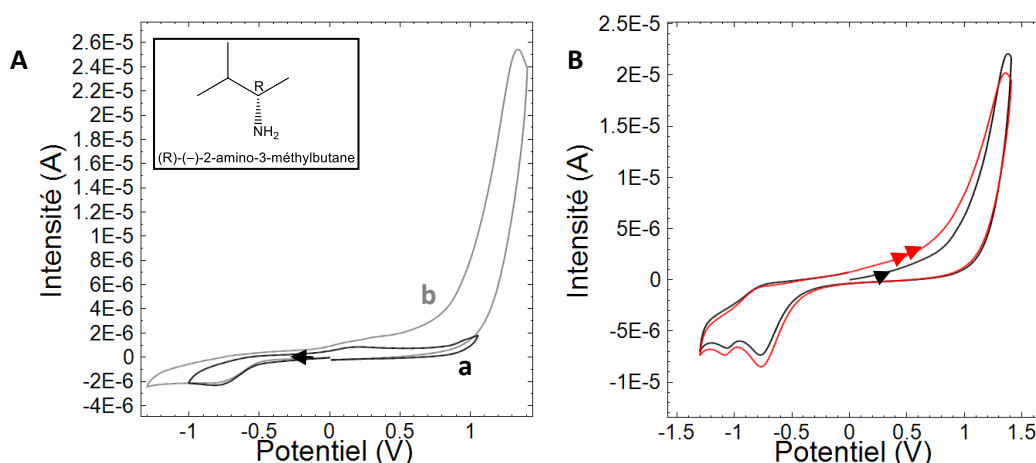


Figure 2-32 : Voltammétrie cyclique du calix[6]tren- Cu^{II} dans $\text{PhCN anh./NBu}_4\text{PF}_6$ 0,1 M (électrode de travail : disque de Pt ; ref. : Fc^+/Fc) à 0,1 V/s ; A : (a) avant ajouts, (b) en présence de 4 éq. de (R)-(-)-2-amino-3-méthylbutane, insert : structure du (R)-(-)-2-amino-3-méthylbutane ; B : Deux balayages anodiques successifs après bullage de dioxygène dans la solution.

Tableau 2-5 : Récapitulatif des essais d'oxydation d'amines ($C \approx 10^{-3}$ M) par électrochimie en présence de calix[6]tren- Cu^{II} $[\mathbf{13.Cu}]$ ($C \approx 10^{-3}$ M) et de dioxygène dans PhCN anh.

Essai	Amine	ΔE_{pc} ajout d'amine (V)	E_{pa} amine en présence de $[\mathbf{13.Cu}]$ (V)	E_{pa} amine sous O_2 en présence de $[\mathbf{13.Cu}]$ (V)	Remarque
1	<i>i</i> PrNH ₂	-0,12	+1,24	+0,83	Produit d'oxydation
2	BuNH ₂	-0,19	+1,19	+0,88	Produit d'oxydation
3	2-heptylamine	-0,47	+1,65	+1,41	Produit d'oxydation
4	Octadécylamine	-0,62	+1,31	+1,03	Passivation
5	Diméthyl-dopamine	-0,22	+0,81/+1,08/+1,23	+0,80/+1,14	Passivation
6	1-adamantylamine	-0,12	+0,92/+0,78	0,90/0,80	Passivation
7	Aniline	0	+0,65	+0,62	Pas de coordination
8	(R)-(-)-2-amino-3-méthylbutane	0	+1,33	+1,36	Pas de coordination

Les observations précédentes sont bien en accord avec un mécanisme d'oxydation intracavitaire tel que proposé (Figure 2-33). Sous atmosphère inerte, l'amine substitue la molécule

d'eau coordonnée au centre cuivrique. Dans le cas de petites amines primaires linéaires faiblement encombrées (Figure 2-33, encadré vert), après réduction du Cu^{II} en Cu^I, l'amine se décoordine mais son temps de résidence dans la cavité est suffisamment long pour permettre à l'espèce Cu^I-O₂⁻, générée transitoirement (Cu^I + O₂) de l'oxyder.³⁴ En présence d'une amine stériquement encombrée, après réduction à Cu^I, l'amine est rapidement expulsée de la cavité. Le complexe « cavité vide » [13.Cu^I]⁺ ne fait que générer du superoxyde qui, relargué en solution, conduit à la passivation de l'électrode (Figure 2-33, encadré bleu).

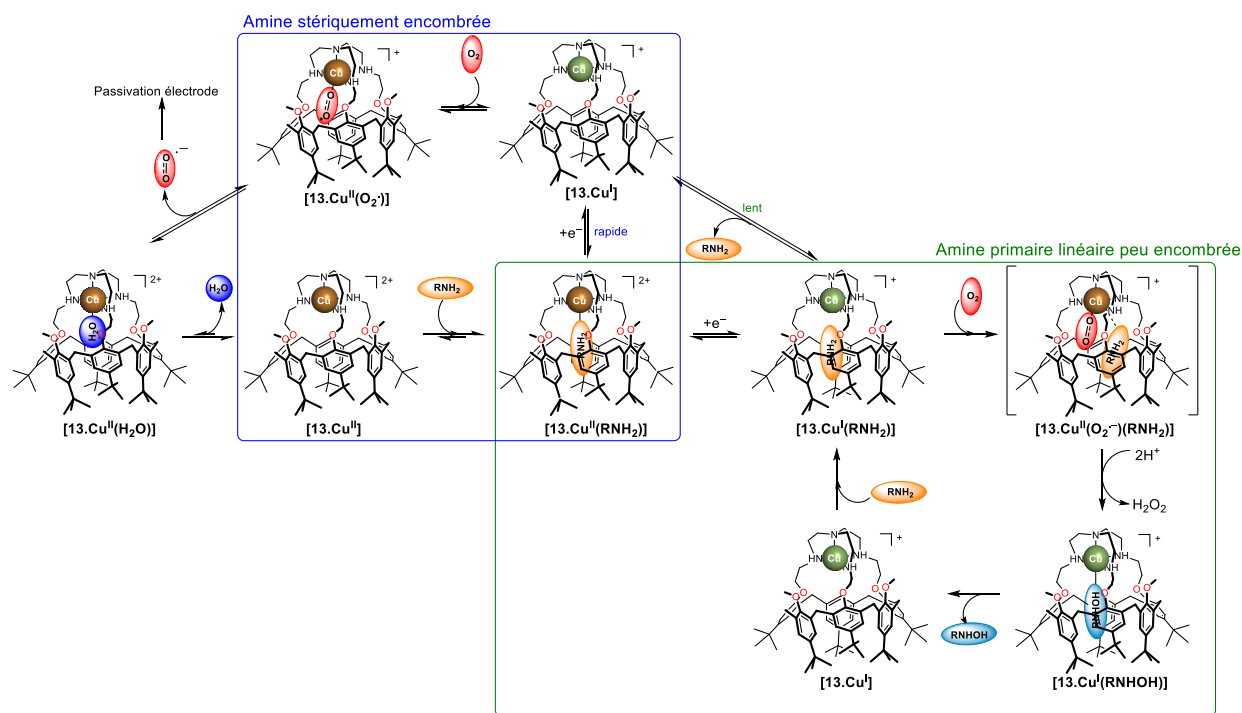


Figure 2-33 : Mécanisme proposé pour la réaction du complexe calix[6]tren-Cu^{II} [13.Cu] avec le dioxygène en présence d'amines primaires linéaires peu encombrées (vert) et en présence d'amines stériquement encombrées (bleu).

Aucune auto-oxydation du ligand en présence de dioxygène et d'une amine primaire peu encombrée n'a été observée par spectrométrie de masse comme c'était le cas lors de l'exposition du complexe cuivreux à O₂ sans amine.¹⁹ Dans ces conditions, la réactivité du complexe sous dioxygène semble être dirigée vers l'amine et non vers l'oxydation du ligand. De plus, la réaction est catalytique (cf. manipulation d'électrolyse avec 3 éq. *i*PrNH₂ ne permettant pas d'observer d'amine en solution après dérivatisation par ESI-MS).

Le calix[6]tren-Cu^{II} [13.Cu]²⁺ offre un seul site disponible pour la coordination de certaines molécules neutres ainsi qu'un contrôle supramoléculaire des processus hôte-invité grâce à la présence d'interactions faibles de type CH- π entre la cavité calix[6]arénique et le substrat. L'oxydation d'amines peu encombrées a été observée et la formation d'un intermédiaire hautement oxydant intra-cavitaire formé par la réduction du dioxygène est proposée. Cet intermédiaire résulte de la réaction du centre métallique fortement réducteur avec O₂. Le calix[6]tren-Cu^{II} [13.Cu]²⁺ est, de ce fait, un modèle synthétique très intéressant dans le cadre de la compréhension de l'activité des enzymes de type cuivre monooxygénase.

2.2.4.2. Oxydation d'amines par le complexe amido-tren-Cu^{II}

Afin de comparer la réactivité du calix[6]tren-Cu^{II} [13.Cu^{II}]²⁺ vis-à-vis des amines avec celle d'un ligand présentant un squelette de type tren sans cavité, nous avons étudié par électrochimie le comportement du complexe cuivrique du ligand amido-tren 35 en présence d'*i*PrNH₂ et de dioxygène.

L'addition d'*i*PrNH₂ (1 à 3 éq.) sur le complexe [35.Cu^{II}]²⁺ conduit à de faibles changements. Une diminution de la réversibilité du système Cu^{II}-Cu^I est cependant observée et attribuée à la coordination d'amine au centre métallique. Lors de l'ajout d'un excès d'*i*PrNH₂, le système redox réversible initial disparaît au profit d'un autre, irréversible, présentant un pic de réduction à -0,97 V indiquant la coordination d'*i*PrNH₂ au centre métallique (Figure 2-34, A).

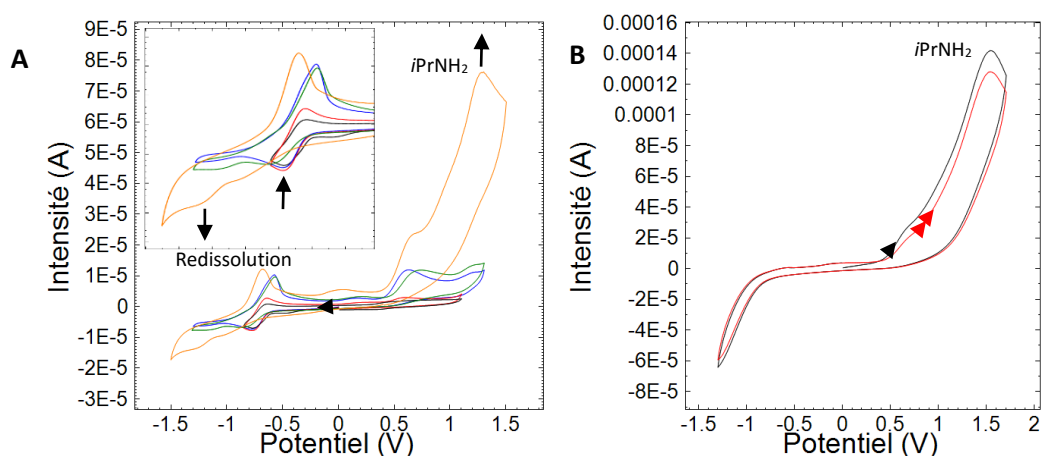


Figure 2-34 : Voltammétrie cyclique du complexe amido-tren-Cu^{II} [35.Cu^{II}]²⁺ dans PhCN anh./NBu₄PF₆ 0,1 M (électrode de travail : disque de Pt ; ref. : Fc⁺/Fc) à 0,1 V/s ; A : ajouts successifs d'*i*PrNH₂ (0 à 30 éq.) ; insert : Agrandissement de la région de -1,6 à -0,2 V ; B : Deux balayages anodiques successifs après barbotage de dioxygène dans la solution.

En présence de dioxygène lors de deux balayages anodiques successifs, aucun pic d'oxydation de l'*i*PrNH₂ n'est observé (Figure 2-34, B). Après électrolyse sous O₂ à -1,15 V et dérivation du milieu, l'analyse par spectrométrie de masse ne montre pas de produit d'oxydation (*i*PrNO ou *i*PrNHOH 660,26 ou 662,27 uma, Figure 2-35). L'effet cavitaire est de ce fait à nouveau mis en évidence par cette expérience.

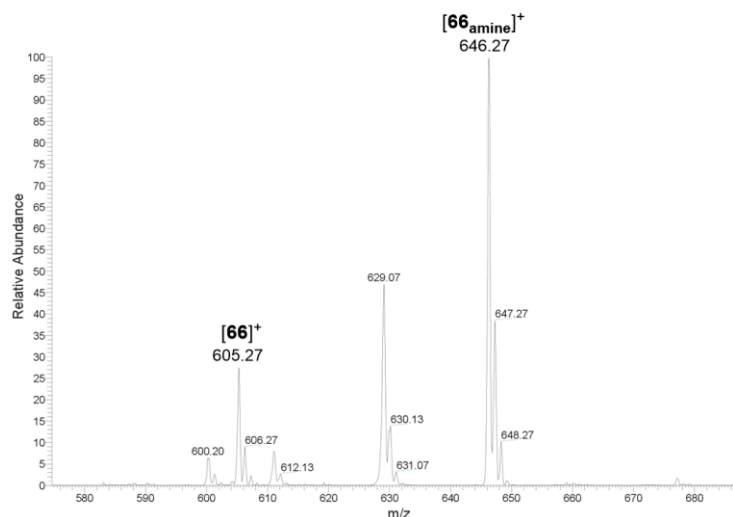


Figure 2-35 : Spectre de masse (ESI, mode positif, MeOH, 160°C) après électrolyse sous O₂ et dérivatisation du milieu contenant [35.Cu^{II}]²⁺ et *i*PrNH₂.

2.2.4.3. Oxydation d'amines par le calix[6]amido-tren-Cu^{II}

La réactivité du calix[6]amido-tren-Cu^{II} [34.Cu^{II}]²⁺ vis-à-vis des amines en présence de dioxygène a ensuite été étudiée.

Dans un premier temps, l'ajout d'*i*PrNH₂ (3 éq.) sur le complexe conduit à la disparition du système réversible initial et à l'apparition d'un pic de réduction à un potentiel plus négatif (-1,16 V, Figure 2-36, A), qui est relié à la coordination de l'amine au centre métallique. Un pic correspondant à l'oxydation de l'amine est observé (+1,17 V) ainsi qu'un pic de redissolution Cu⁰-Cu^I. La réduction à Cu⁰ est proche en potentiel de la réduction Cu^{II}-Cu^I. Le complexe de Cu^I est donc moins stable que dans le cas du calix[6]tren [13.Cu^{II}]²⁺ puisque ce pic n'avait pas été observé. Après barbotage de dioxygène, un pic d'oxydation supplémentaire apparaît à +0,84 V correspondant à l'oxydation d'*i*PrNHOH. Les valeurs de potentiel sont comparables à celles observées lors des expériences réalisées dans les mêmes conditions en présence du calix[6]tren-Cu^{II} [13.Cu^{II}]²⁺ (Figure 2-29, A). Une différence existe cependant : seul le pic d'oxydation correspondant à l'*i*PrNHOH était observé précédemment alors que le pic correspondant à l'*i*PrNH₂ est encore présent après un premier cycle de balayage dans ce cas (Figure 2-36A). Ce pic subit un léger déplacement de potentiel provenant d'une faible passivation de l'électrode. Après deux balayages anodiques successifs et imposition d'un potentiel à -1,25 V pendant une minute lors du premier cycle, seul le pic d'oxydation d'*i*PrNHOH est observé (Figure 2-36, B). L'oxydation de l'amine est plus lente que dans les mêmes conditions en présence calix[6]tren-Cu parent [13.Cu].

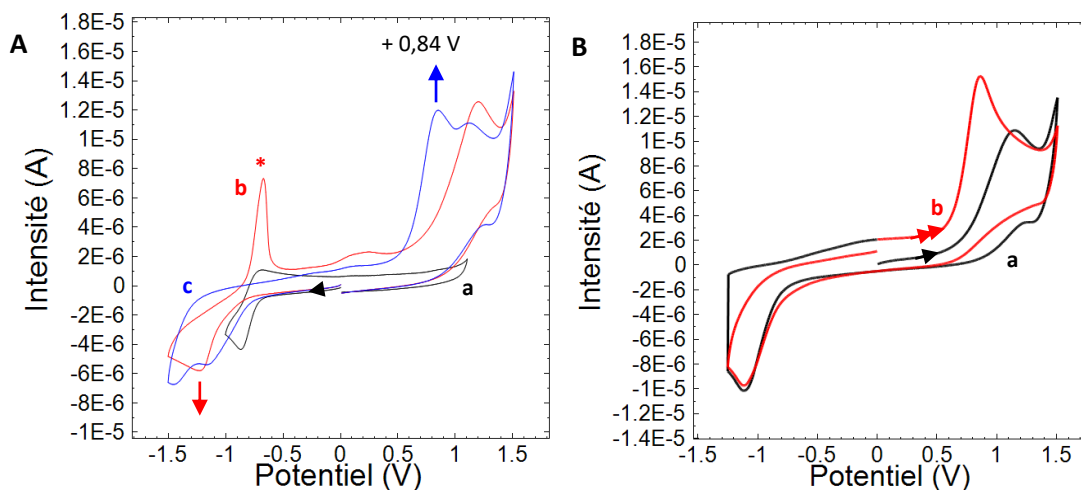


Figure 2-36 : Voltammétrie cyclique du complexe $[13.Cu]^{2+}$ dans $PhCN\ anh./NBu_4PF_6, 0,1\ M$ (électrode de travail : disque de Pt ; ref. : Fc^+/Fc) à $0,1\ V/s$; A : Balayage cathodique (a) avant ajout d' $iPrNH_2$, (b) 3 éq. d' $iPrNH_2$, (c) après barbotage de dioxygène ; B : Deux balayages anodiques successifs (a) 1^{er} balayage avec imposition d'un potentiel de $-1,25\ V$ pendant 1 min., (b) second balayage ; * : pic de redissolution Cu^0-Cu^I .

Cette différence de réactivité est due à plusieurs facteurs. Premièrement, au vu de la différence de seconde sphère de coordination, la réactivité de l'intermédiaire proposé $[34.Cu^{II}(O_2^+)]^+$ est différente. Deuxièmement, l'affinité du complexe cuivrique $[34.Cu^{II}]^{2+}$ vis-à-vis des amines est différente : celle-ci est plus faible que dans le cas du complexe cuivrique parent $[13.Cu^{II}]^{2+}$. De ce fait, le temps de résidence de l'amine à proximité de l'espèce oxydante $[34.Cu^{II}(O_2^+)]^+$ est plus court. La quantité d'amine oxydée est donc moins grande. Le relargage partiel d' O_2^- dans le milieu conduit à une légère passivation de l'électrode.

Dans un second temps, la même expérience a été réalisée en présence de (R)-(-)-2-amino-3-méthylbutane, amine trop encombrée pour être coordonnée (et donc oxydée) par le calix[6]tren- Cu^{II} $[13.Cu^{II}]^{2+}$. L'ajout de l'amine sur une solution de $[34.Cu^{II}]^{2+}$ conduit au déplacement du pic de réduction à un potentiel inférieur ($E_{pc} = -0,99\ V$), caractéristique de la coordination de l'amine au centre cuivrique (Figure 2-37A). Le pic d'oxydation de l'amine est observé à $+1,39\ V$. Cette coordination est rendue possible grâce à l'espaceur amide entre le chapeau tren et le calixarène : l'écartement des bras et l'espace sous le centre métallique sont suffisants pour que l'amine vienne se coordonner au centre métallique en position *exo*.

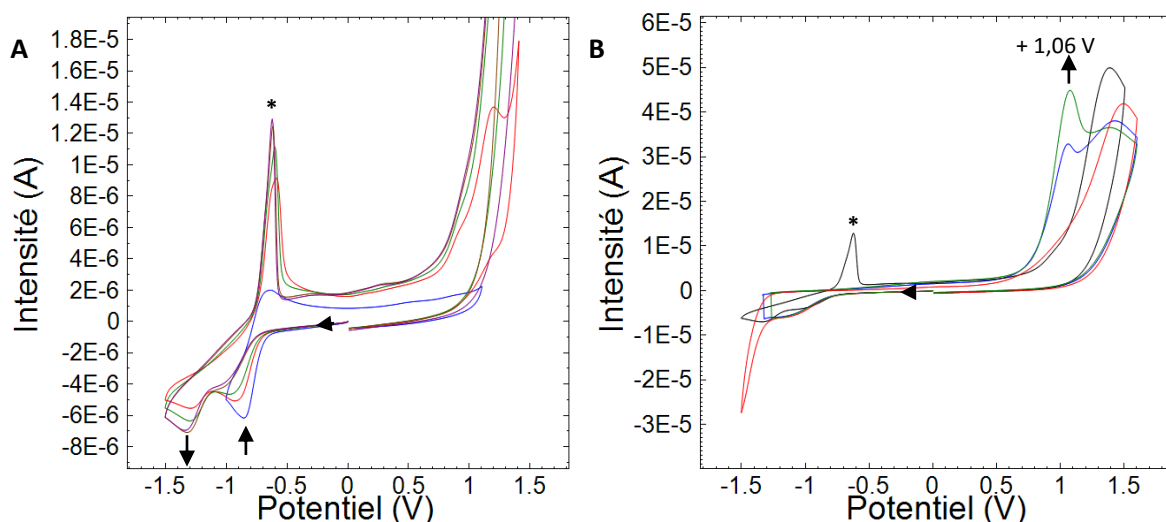


Figure 2-37 : Voltammétrie cyclique du complexe calix[6]amido-tren-Cu^{II} dans PhCN anh./NBu₄PF₆ 0,1 M (électrode de travail : disque de Pt ; ref. : Fc⁺/Fc) à 0,1 V/s ; A : Ajouts successifs de (R)-(-)-2-amino-3-méthylbutane (0 à 5 éq.) ; B : Balayages anodiques après barbotage de dioxygène dans la solution, (bleu) imposition d'un potentiel de -1,33 V pendant 2 min., (vert) imposition d'un potentiel de -1,27 V pendant 10 min. ; * : pic de redissolution Cu⁰-Cu^I.

Le barbotage de dioxygène et le relevé d'un cycle de balayage anodique montre un léger changement dans la forme du pic d'oxydation de l'amine pouvant correspondre à la formation de l'hydroxylamine. Une confirmation est apportée lorsque deux balayages successifs sont effectués avec imposition d'un potentiel proche de -1,3 V (pendant 2 et 10 min.). L'apparition d'un pic d'oxydation ($E_{pa} = +1,06$ V) atteste de la formation de l'hydroxylamine. La conversion n'est cependant que partielle (l'oxydation est lente), le pic de l'amine étant encore observé à son potentiel initial dans les deux cas. Après électrolyse sous O₂, la voltammétrie cyclique de la solution montre la présence de plusieurs pics d'oxydation ne correspondant ni à l'amine initiale ni au pic observé lors de balayages réalisés en présence de dioxygène (Figure 2-38). La non-stabilité de l'hydroxylamine formée (dismutation en amine et oxime) est possible comme observé précédemment. La dérivatisation par les sels de phosphonium n'a montré que le pic correspondant au phosphonium ayant réagi avec l'amine initiale lors de l'analyse ESI-MS. La synthèse et la dérivatisation des hydroxylamines et oximes dérivées du (R)-(-)-2-amino-3-méthylbutane indique cependant la présence de produits d'oxydation.³¹ Ces différences peuvent être expliquées par les concentrations de substrats à dérivatiser faibles (mélange de différents produits d'oxydation en quantité faibles). Les milieux dérivatisés sont également différents : la présence d'électrolytes et du complexe calixarénique peut influencer la réaction de dérivatisation. Cette manipulation n'a pas pu être répétée afin de confirmer la formation du produit d'oxydation. Cependant, les résultats électrochimiques montrent sans ambiguïté la présence de produit d'oxydation en présence de (R)-(-)-2-amino-3-méthylbutane, de dioxygène et du complexe **[34.Cu]²⁺**.

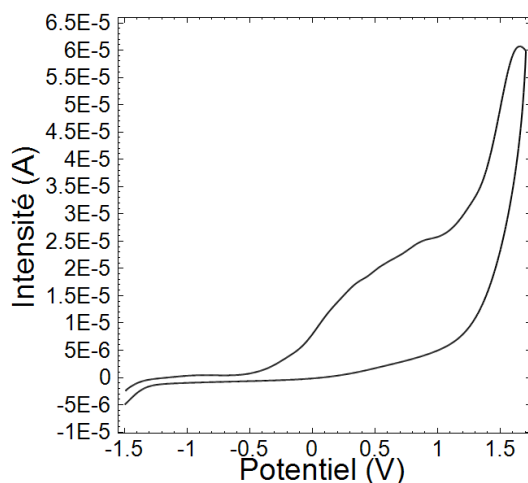


Figure 2-38 : Calix[6]amido-tren-Cu^I [**34.Cu^I**]⁺ après électrolyse sous O₂ en présence de (R)-(-)-2-amino-3-méthylbutane (5 éq.) dans PhCN anh./NBu₄PF₆ 0,1 M (électrode de travail : disque de Pt ; ref. : Fc⁺/Fc) à 0,1 V/s.

Conclusion

Bien que plus lente, l'oxydation d'amine encombrée a été observée par le calix[6]amido-tren-Cu^{II} [**34.Cu^{II}**]²⁺ alors que ce n'était pas le cas avec le calix[6]tren-Cu^{II} [**13.Cu**]. Ceci peut être attribué à la coordination en position *exo* des amines rendue possible par l'introduction du bras espaceur amide. Certes, le processus est moins efficace et la sélectivité de taille est perdue mais la structure permet toutefois de protéger suffisamment les intermédiaires pour que le superoxyde coordonné oxyde l'amine.

2.3. Synthèse et étude des complexes d'ions métalliques (Zn^{II}, Cu^I et Cu^{II}) du calix[6]amido-tacn

Dans le cadre de ces travaux de thèse, nous nous sommes focalisés sur la synthèse et l'étude des complexes d'ions métalliques (Zn^{II}, Cu^I et Cu^{II}) du calix[6]amido-tacn **40**. Ces études seront présentées dans la suite de ce chapitre et les propriétés de ces complexes seront ensuite comparées à celles des complexes d'ions métalliques du calix[6]amido-tren **34**.

2.3.1. Synthèse et étude du complexe zincique

2.3.1.1. Synthèse et caractérisation

La synthèse du complexe zincique [**40.Zn**](OTf)₂ a été réalisée par addition d'une quantité stœchiométrique de Zn(OTf)₂ à une solution contenant le calix[6]amido-tacn **40** dans un mélange CH₂Cl₂/CH₃OH 1:1 (Figure 2-39). Après 1 h 15 d'agitation à température ambiante, la solution est concentrée par barbotage d'argon et le précipité formé est isolé par centrifugation à basse température pour donner le complexe [**40.Zn**](OTf)₂ avec un rendement de 84%.^{35,d}

^d En se référant au complexe du calix[6]trisimidazole **4** incluant deux molécules d'eau au sein de sa cavité,³⁵ nous sommes basés sur la présence de deux de ces molécules dans la cavité du complexe [**40.Zn**⊃(H₂O)₂]²⁺ afin de calculer le rendement de la synthèse.

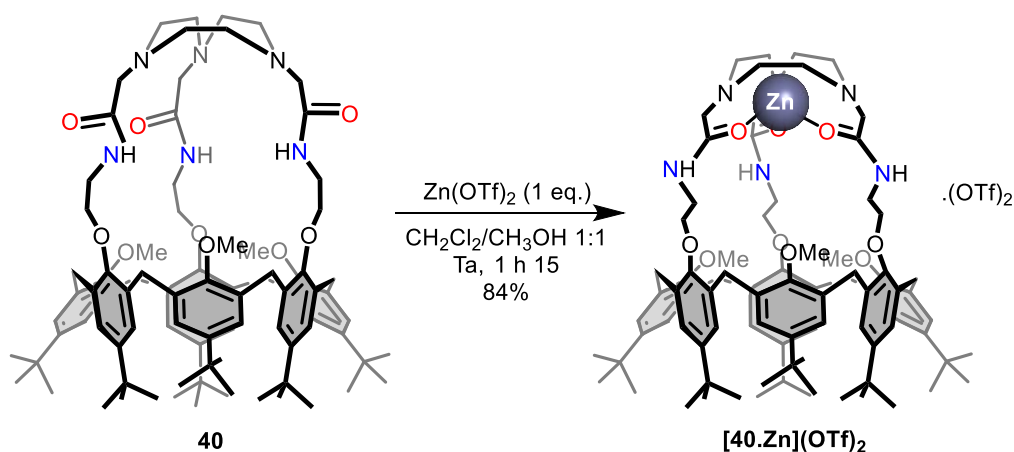


Figure 2-39 : Synthèse du complexe zincique du calix[6]amido-tacn $[40.Zn](OTf)_2$.

La signature RMN 1H du composé $[40.Zn]^{2+}$ dans $CD_3CN/CDCl_3$ 2:1 à 298 K est caractéristique d'une espèce de symétrie C_{3v} (Figure 2-40). Le déplacement chimique du signal des groupements OCH_3 ($\delta_{OCH_3} = 2,38$ ppm) indique qu'ils sont orientés vers l'intérieur de la cavité. La conformation du récepteur est de type cône aplati au vu de l'écartement important des signaux des groupements ArH et tBu ($\Delta\delta_{ArH} = 0,59$ ppm et $\Delta\delta_{tBu} = 0,58$ ppm). Les signaux ont été attribués par RMN 2D (COSY, HSQC). L'affinement important des signaux pour le complexe zincique $[40.Zn]^{2+}$ en comparaison de ceux du ligand calix[6]amido-tacn **40** (*vide supra*, chapitre 1) indique une rigidification après complexation. L'analyse du complexe par spectroscopie infrarouge montre une seule bande correspondant à l'élongation C-O du carbonyle ($\nu_{CO} = 1628$ cm^{-1}), ce qui indique que les trois groupements carbonyle sont équivalents. L'intensité relative des bandes d'absorption du calixarène ($\nu = 1363$ cm^{-1}) et du groupement OTf ($\nu = 640$ cm^{-1}) indique la présence de deux contre-ions par calixarène et donc la formation du complexe dicationique $[40.Zn]^{2+}$. L'analyse ESI-HRMS du composé indique un pic à m/z 728,4198 (100%) confirmant la nature dicationique du complexe monozincique (m_{calc} $C_{87}H_{120}N_6O_9Zn$ $[M]^{2+}$: m/z 728,4199).

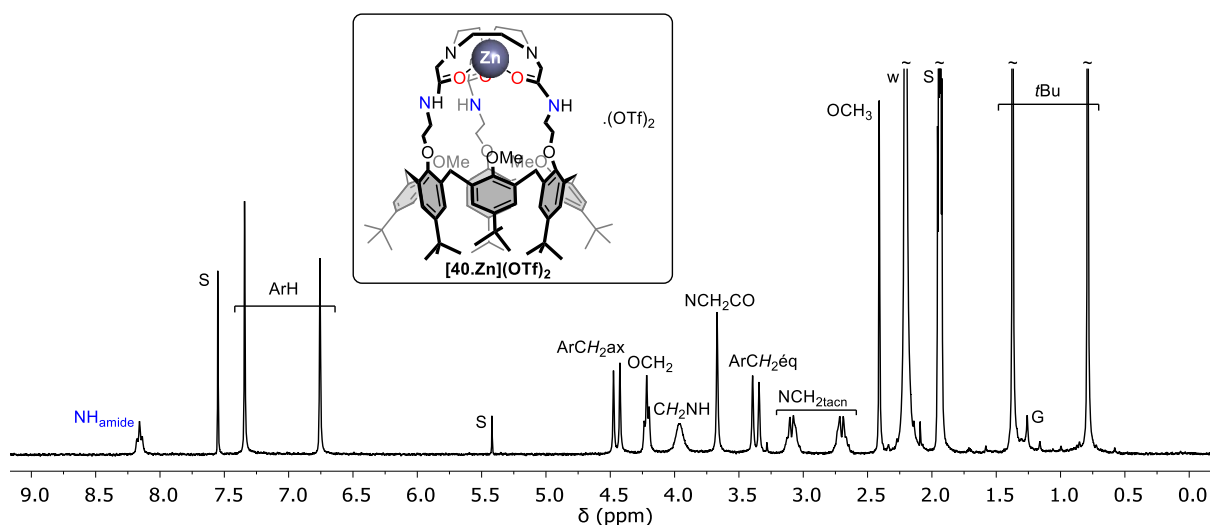


Figure 2-40 : Spectre RMN 1H ($CD_3CN/CDCl_3$ 2:1, 300 MHz, 298 K) du complexe $[40.Zn](OTf)_2$; $C \approx 2.10^{-3}$ M, S : solvant, w : eau, G : graisse.

Le complexe est insoluble dans CHCl_3 ou CH_3OH pur. Un mélange $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ 1:1 permet sa solubilisation partielle alors qu'un mélange $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ 1:2 ou $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:1 permet sa solubilisation totale à une concentration $C \approx 30$ mM. La présence d'un solvant polaire est donc nécessaire afin de solubiliser le complexe dicationique. La synthèse du complexe zincique à l'aide du perchlorate de zinc ou d'acétate de zinc, dans les mêmes conditions qu'avec le triflate de zinc, a permis d'obtenir les complexes $[\mathbf{40.Zn}](\text{ClO}_4)_2$ ou $[\mathbf{40.Zn}](\text{OAc})_2$ présentant une signature RMN ^1H identique à celle de $[\mathbf{40.Zn}](\text{OTf})_2$. Ceci indique que les ions acétate ne coordinent pas le zinc dans ces conditions.

2.3.1.2. Etude acido-basique du complexe zincique

Afin de voir s'il est possible de déprotonner les amides présents sur les bras reliant le chapeau tacn et le calixarène comme dans le cas du calix[6]amido-tren **40**, l'addition de base (DBU) sur le complexe zincique $[\mathbf{40.Zn}]^{2+}$ a été suivie par spectroscopie RMN ^1H dans un mélange $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ 1:1. L'addition progressive de DBU jusqu'à 1,3 équivalents conduit à la formation d'une nouvelle espèce en échange lent par rapport à l'échelle de temps spectrale avec le complexe initial $[\mathbf{40.Zn}]^{2+}$ (Figure 2-41, spectres a-c). L'espèce formée correspond au complexe monocationique $[\mathbf{40-H.Zn}]^+$ présentant un groupement amide déprotonné. La symétrie du complexe est réduite de C_{3v} à C_s . La zone des protons aromatiques montre la présence de deux groupes de signaux distincts, la conformation adoptée par le calix[6]arène est donc de type cône aplati. Le signal moyen des groupements OCH_3 est fortement déblindé ($\delta_{\text{OCH}_3} = 3,74$ ppm vs 2,38 ppm). La coordination d'un bras amide conduit à un changement de conformation du récepteur suite à l'éjection des groupements OCH_3 vers l'extérieur de la cavité. L'attribution des signaux a été confirmée par spectroscopie RMN 2D (COSY et HSQC).

L'addition de DBU en excès (jusqu'à 4,6 éq.) conduit à un nouveau complexe (Figure 2-41, c-e). Une deuxième déprotonation et la coordination simultanée des deux amides au centre métallique conduit à la formation du complexe neutre $[\mathbf{40-2H.Zn}]$, toujours de symétrie C_s . Cette déprotonation supplémentaire est en échange rapide par rapport à l'échelle de temps spectrale de la RMN. L'éclatement sur une plus large fenêtre spectrale des signaux attribués aux groupements ArH et tBu indiquent une conformation moyenne plus aplatie pour le complexe neutre $[\mathbf{40-2H.Zn}]$ que pour le monocationique $[\mathbf{40-H.Zn}]^+$. L'observation d'un signal d'un groupement tBu fortement blindé ($\delta_{\text{tBu}} = 0,56$ ppm) indique son auto-inclusion. Le déplacement moyen des signaux attribués aux groupements OCH_3 ($\delta_{\text{OCH}_3} = 3,76$ ppm) est identique à celui observé pour le complexe monocationique $[\mathbf{40-H.Zn}]^+$. Ces groupements sont donc toujours orientés vers l'extérieur de la cavité. Les signaux ont été attribués par spectroscopie RMN 2D (COSY, HSQC et HMBC).

La même expérience a été réalisée par addition de TBAOH dans le milieu. La formation des mêmes espèces a été observée. La coordination d'un groupement HO^- au centre métallique n'est donc pas observée dans ces conditions de solvant.

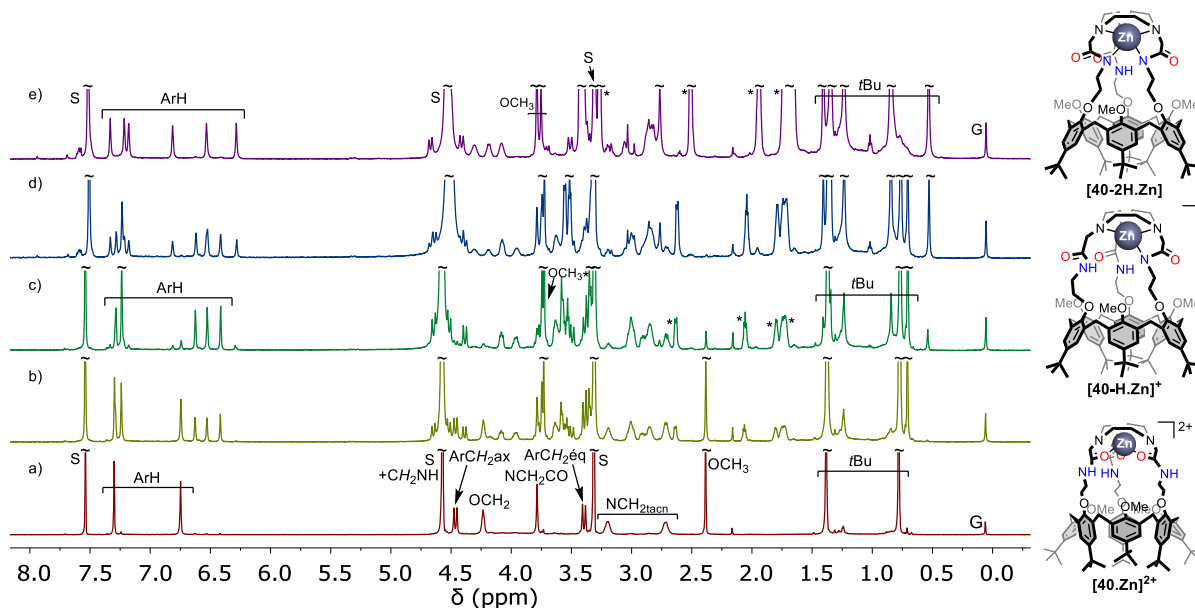


Figure 2-41 : Spectres RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ 1:1, 600 MHz, 298 K) du complexe $[\mathbf{40.Zn}](\text{OTf})_2$ lors de l'addition de DBU ; a) avant ajout, après ajout de b) 0,8 éq., c) 1,3 éq., d) 1,8 éq., e) 4,6 éq. ; $C \approx 2.10^{-3} \text{ M}$, * : DBU, S : solvant, w : eau, G : graisse.

2.3.1.3. Etudes hôte-invité du complexe calix[6]amido-tacn- Zn^{II}

L'addition d'amines (PrNH_2 et *n*-heptylamine, 10 éq., Figure 2-42) sur le complexe dicationique $[\mathbf{40.Zn}](\text{OTf})_2$ dans un mélange $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ 1:1 conduit au spectre du complexe monocationique $[\mathbf{40-H.Zn}]^+$. L'addition d'amines dans le milieu conduit donc à la monodéprotonation du complexe dicationique plutôt qu'à leur coordination au centre métallique.

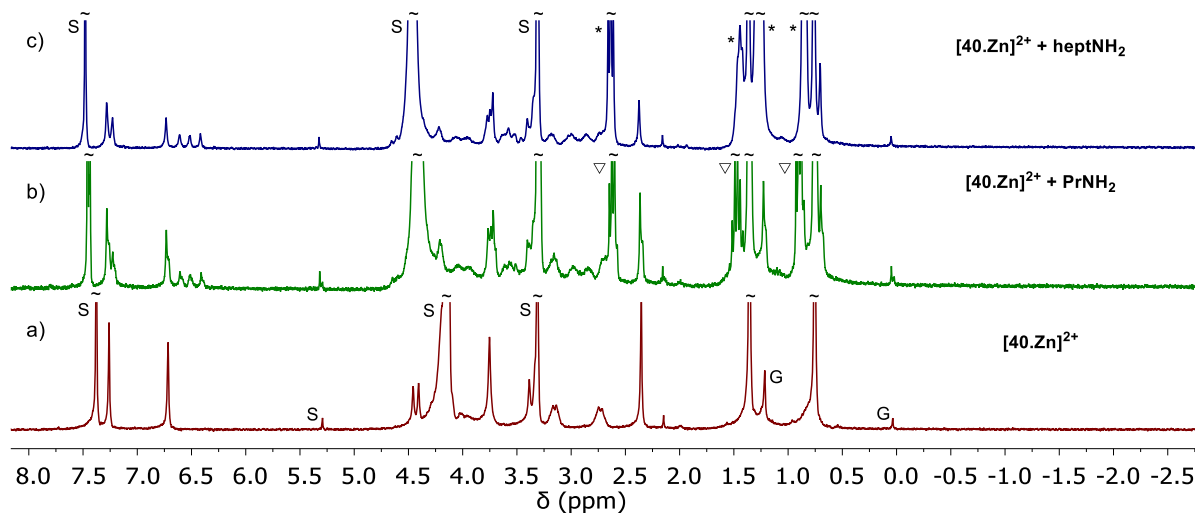
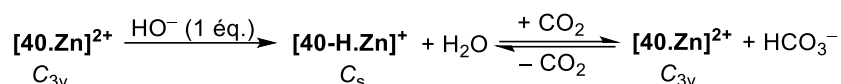


Figure 2-42 : Spectres RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ 1:1, 300 MHz, 298 K) du complexe $[\mathbf{40.Zn}](\text{OTf})_2$ lors de l'addition d'amines ; a) avant ajout, b) après addition de 10 éq. PrNH_2 , c) après addition de 10 éq. *n*-heptylamine ; ∇ : PrNH_2out , * : *n*-hept NH_2out , $C \approx 2.10^{-3} \text{ M}$; S : solvant, w : eau, G : graisse.

Le barbotage de CO_2 sur le mélange permet de récupérer l'espèce C_{3v} initiale qui correspond au complexe dicationique par neutralisation de la base (amine) présente en solution (Schéma 2-6). En effet, l'ajout de CO_2 va consommer la base présente dans la solution en formant HCO_3^- , ce qui déplace l'équilibre vers le complexe $[\mathbf{40.Zn}]^{2+}$. Le dégazage de la solution à l'argon permet de régénérer la base en solution et, par la même occasion, le complexe monocationique $[\mathbf{40-H.Zn}]^+$ de symétrie C_s .



Sch\u00e9ma 2-6 : R\u00e9action acido-basique en pr\u00e9sence d'une base faible et de dioxyde de carbone dans le milieu.

Malgr\u00e9 la faible solubilit\u00e9 du complexe dicationique dans CDCl_3 , l'ajout d'hexanethiol (10 \u00e9q.), bon ligand du zinc (II),³⁶ \u00e0 temp\u00e9rature ambiante ne montre pas de signal d'inclusion dans la zone des champs forts ni d'autres changements sur le spectre RMN ^1H . L'addition de deux \u00e9quivalents de base (TEA) dans ce m\u00e9lange conduit \u00e0 une faible proportion de complexe monocationique **[40-H.Zn]⁺** sans apparition de signal dans la zone des champs forts. Le thiol (ou le thiolate g\u00e9n\u00e9r\u00e9 *in situ*) n'est donc pas reconnu par le complexe zincique mono- ou dicationique \u00e0 une concentration de $C \approx 2.10^{-3} \text{ M}$.

L'addition de zwitterions (propionb\u00e9taine (PB) et d\u00e9oxycarnitine (DC), 10 \u00e9q.) sur le complexe dicationique **[40.Zn]²⁺** faiblement soluble dans un m\u00e9lange $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 98:2 ne montre \u00e0 nouveau aucun changement par RMN ^1H . Aucune reconnaissance n'est donc observ\u00e9e dans ce cas ($C \approx 2.10^{-3} \text{ M}$).

Comme dans le cas du r\u00e9cepteur calix[6]amido-tren **34** et de son complexe zincique, plusieurs facteurs peuvent ici expliquer la faible affinit\u00e9 du complexe **[40.Zn]²⁺** vis-\u00e0-vis d'invit\u00e9s. Premièrement, la pr\u00e9sence de trois groupements OCH_3 , inclus dans la cavit\u00e9 dans le cas du complexe dicationique **[40.Zn]²⁺**, combin\u00e9e \u00e0 la taille et la flexibilit\u00e9 importante du chapeau, diminue l'affinit\u00e9 du r\u00e9cepteur vis-\u00e0-vis des invit\u00e9s. Deuxi\u00e8mement, la pr\u00e9sence des trois carbonyles coordinn\u00e9s au centre m\u00e9tallique ou la coordination d'une ou plusieurs fonctions amide d\u00e9protonn\u00e9es (formes monocationiques **[40-H.Zn]⁺** et neutres **[40-2H.Zn]** du complexe) sature la sph\u00e8re de coordination du zinc et donc diminue son affinit\u00e9 pour un ligand exog\u00e8ne. Dans la suite de ce chapitre, nous nous concentrerons sur l'\u00e9tude des complexes de cuivre (I) et (II) du calix[6]amido-tacn **40**.

Conclusion

La synth\u00e8se du complexe zincique du calix[6]amido-tacn **40** a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e avec succ\u00e8s. La forme dicationique du complexe **[40.Zn]²⁺**, de sym\u00e9trie C_{3v} , coordine les groupements carbonyle des fonctions amide au centre m\u00e9tallique. L'ajout de base induit la d\u00e9protonation de l'esp\u00e8ce dicationique afin de former les esp\u00e8ces discr\u00e8tes monocationique **[40-H.Zn]⁺** et neutre **[40-2H.Zn]**. Ces deux esp\u00e8ces de sym\u00e9trie C_s , coordinent au moins une des fonctions amide d\u00e9protonn\u00e9es au zinc. La coordination de ligands exog\u00e8nes n'a malheureusement pas pu \u00eatre mise en \u00e9vidence \u00e0 cause de la coordination intramol\u00e9culaire des amides et l'auto-inclusion des groupements OCH_3 .

2.3.2. Synth\u00e8se et \u00e9tude du complexe cuivrique du calix[6]amido-tacn

2.3.2.1. Synth\u00e8se et caract\u00e9risation du complexe dicationique

La synth\u00e8se du complexe cuivrique dicationique **[40.Cu](ClO₄)₂** a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ 1:1 en m\u00e9langeant une quantit\u00e9 st\u00e6chiom\u00e9trique de perchlorate de cuivre (II) et de calix[6]amido-tacn **40** \u00e0 temp\u00e9rature ambiante pendant 2 h (Figure 2-43). Apr\u00e8s \u00e9vaporation des solvants, le solide

bleu pâle a été lavé à l'eau. Le complexe $[40.Cu](ClO_4)_2$ est obtenu sous la forme d'une poudre bleue pâle avec un rendement de 92%.

L'analyse élémentaire du composé est en accord avec un complexe de stœchiométrie 1:1 (métal/ligand) isolé avec une molécule de CH_2Cl_2 et deux contre-ions ClO_4^- par calixarène. Ceci confirme la formation du complexe dicationique $[40.Cu](ClO_4)_2$. L'analyse ESI-HRMS indique un pic à m/z 727,9203 (100%) confirmant la nature dicationique du complexe monocuivrique ($m_{calc.}$ $C_{87}H_{120}CuN_6O_9$ $[40.Cu]^{2+}$: m/z 727,9201).

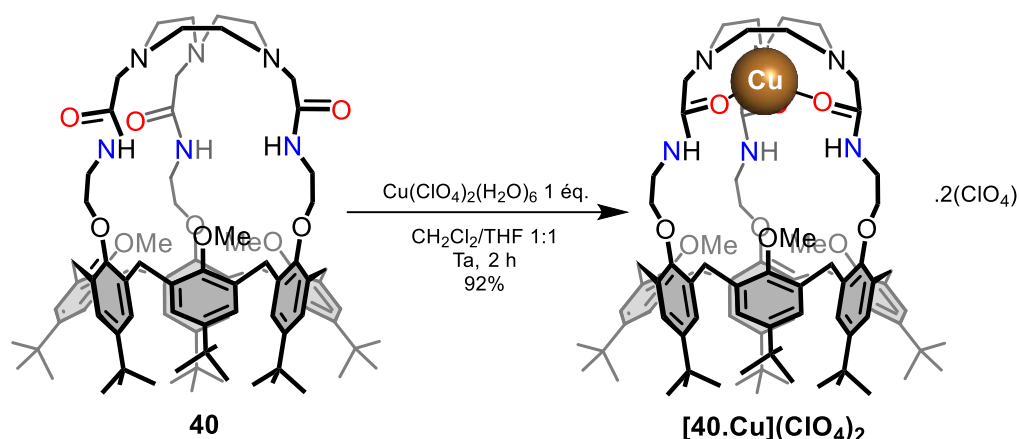


Figure 2-43 : Synthèse du complexe cuivrique du calix[6]amido-tacn $[40.Cu](ClO_4)_2$.

L'analyse infrarouge (solide, KBr) du complexe cuivrique $[40.Cu](ClO_4)_2$ montre les bandes caractéristiques d'un calix[6]arène ($\nu = 2955, 1482, 1360, 1292\text{ cm}^{-1}$) ainsi que celles des contre-ions ClO_4^- ($\nu = 1107$ et 622 cm^{-1}). Une bande large à $\nu_{NH} = 3313\text{ cm}^{-1}$ a été attribuée aux groupements NH des amides. De plus, une bande intense est observée pour les groupements carbonyle ($\nu_{CO} = 1622\text{ cm}^{-1}$). Cette valeur est proche de celle observée pour le complexe zincique $[40.Zn]^{2+}$ ($\nu_{CO} = 1628\text{ cm}^{-1}$) et inférieure à celle relevée pour l'élongation C-O du ligand **40** ($\nu_{CO} = 1668\text{ cm}^{-1}$). Cette différence résulte de la coordination d'au moins un carbonyle au centre métallique comme expliqué précédemment (*vide supra*, point 2.1).⁴ Un épaulement est également observé pour la bande à $\nu_{CO} = 1622\text{ cm}^{-1}$ et indique l'existence de deux types de groupements carbonyle : l'un coordonné au centre métallique et l'autre non, comme déjà décrit dans le cas du calix[6]amido-tren $[34.Cu]^{2+}$.

Le complexe $[40.Cu]^{2+}$ a été étudié par spectroscopie RPE, par absorption UV-Visible et par électrochimie (Tableau 2-6). Pour des raisons de solubilité, les études seront principalement réalisées dans des mélanges de solvants polaires bien que certaines études aient également été réalisées en solvants apolaires.

Les études par spectroscopie RPE indiquent une géométrie de type pyramide à base carrée (PBC) dans différents mélanges de solvants (CH_2Cl_2/DMF 1:2, CH_2Cl_2/CH_3CN 1:2 et CH_2Cl_2/CH_3OH 2:1, Figure 2-44A, a, b et c et Tableau 2-6). Dans chaque mélange, le spectre relevé montre la présence de deux espèces dans des proportions différentes. Un signal très peu défini est observé dans CH_2Cl_2 à cause de la faible solubilité du composé dans ce solvant (Figure 2-44A, d). Par absorption UV-Visible,

dans un mélange CH₂Cl₂/DMF 1:2, une bande d'absorption large correspond à la transition d-d du cuivre (711 nm, $\epsilon = 85 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, Figure 2-44B, a et Tableau 2-6). Dans un mélange CH₂Cl₂/CH₃OH 2:1, cette bande se situe à 741 nm ($\epsilon = 170 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, Figure 2-44B, c) alors que, dans un mélange CH₂Cl₂/CH₃CN 1:2, le maximum d'absorption est à une longueur d'onde inférieure (695 nm, $\epsilon = 55 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, Figure 2-44B, b). Ces maxima sont caractéristiques d'une géométrie tétragonale et sont donc cohérents avec les spectres RPE relevés dans les mêmes conditions.

La différence de longueur d'onde maximale en présence de CH₃CN ou CH₃OH est révélatrice de la modification de la première (échange d'un carbonyle coordiné par une molécule de solvant) ou de la seconde sphère de coordination du métal (interaction du solvant avec les groupements amide). En présence de ces mêmes solvants, une très faible proportion de la seconde espèce est présente sur les spectres RPE. Par contre, en présence de DMF, meilleur ligand pour le cuivre que CH₃CN ou CH₃OH, cette seconde espèce est présente dans des proportions plus importantes ce qui suggère qu'elle correspond à l'espèce solvant coordonnée. La première espèce est donc attribuée à l'espèce coordonnant un carbonyle.

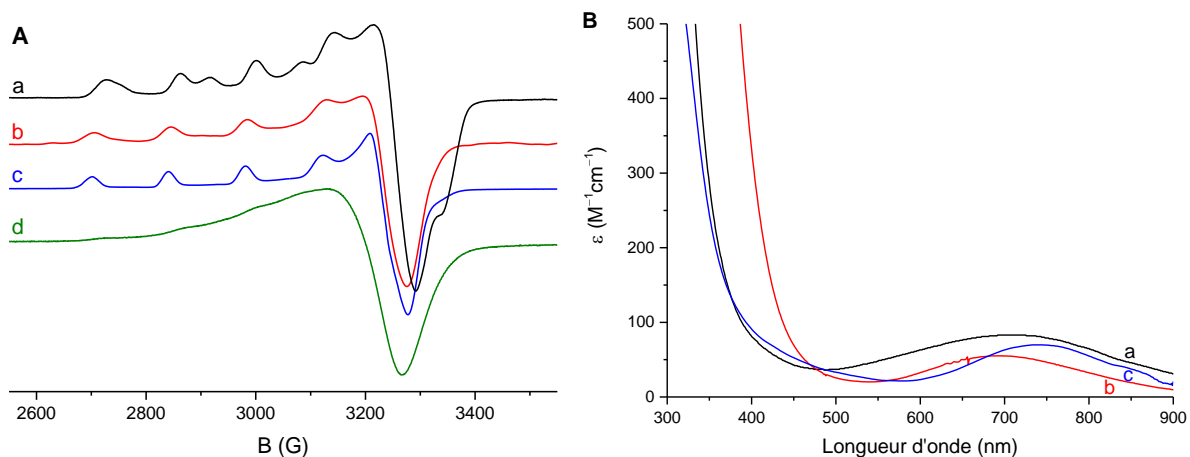


Figure 2-44 : (A) Spectres RPE (bande X, 100 K) du calix[6]amido-tacn-Cu^{II} dicationique [40.Cu]²⁺ dans un mélange a) CH₂Cl₂/DMF 1:2, b) CH₂Cl₂/CH₃CN 1:2, c) CH₂Cl₂/MeOH 2:1, d) dans CH₂Cl₂; (B) Spectres UV-Visible du calix[6]amido-tacn-Cu^{II} dicationique dans un mélange a) CH₂Cl₂/DMF 1:2, b) CH₂Cl₂/CH₃CN 1:2, c) CH₂Cl₂/MeOH 2:1, [40.Cu]²⁺ $\approx 1.10^{-3} \text{ M}$.

Tableau 2-6 : Tableau récapitulatif des données UV-Visible, RPE et électrochimiques du complexe [40.Cu]²⁺.

Solvants	$\lambda_{\text{max}} / \text{nm}$ ($\epsilon / \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	Paramètres RPE mesurés (bande X, 100 K)			E vs Fc ⁺ / Fc (V)	
		A _{//} (G)	g _{//}	g _⊥	E _{pc}	E _{pa}
CH ₂ Cl ₂	-	135 ^a	2,23 ^a	2,11 ^a	-0,90	-0,70
CH ₂ Cl ₂ /MeCN (1:2)	695 (55)	140	2,30	2,08	-	-
CH ₂ Cl ₂ /MeOH (2:1)	741 (70)	140	2,30	2,08	-	-
CH ₂ Cl ₂ /DMF (1:1)	711 (85)	135 ^b	2,31 ^b	2,07 ^d	-	-
		180 ^c	2,22 ^c			

^a Valeur approximative ^b Espèce majoritaire, ^c Espèce minoritaire, ^d Valeur globale pour les deux espèces.

La caractérisation électrochimique du complexe [40.Cu]²⁺ a été réalisée en milieu anhydre et anaérobie dans CH₂Cl₂/NBu₄PF₆ 0,2 M. La voltammétrie cyclique du complexe dans CH₂Cl₂ montre un système redox *pseudo*-réversible pour le système Cu^{II}-Cu^I (E_{pc}(1) = -0,90 V et E_{pa}(1') = -0,70 V,

$E^{\circ}_{1/2} = -0,79 \text{ V vs Fc}$ - Figure 2-45A). Un pic d'oxydation à $E_{pa}(2') = 0,41 \text{ V}$ est également observé. La voltammétrie à électrode tournante nous indique que cette espèce est présente en solution et donc ne résulte pas de la réduction de Cu^{II} (Figure 2-45B). Comme dans le cas du complexe analogue $[\mathbf{40.Cu}]^{2+}$, ce pic d'oxydation peut être attribué à l'oxydation des fonctions amides du ligand ou à l'oxydation $\text{Cu}^{\text{II}}-\text{Cu}^{\text{III}}$. Le relevé de voltamogrammes à différentes vitesses de balayage n'indique pas de changement significatif (Figure 2-45C et D).

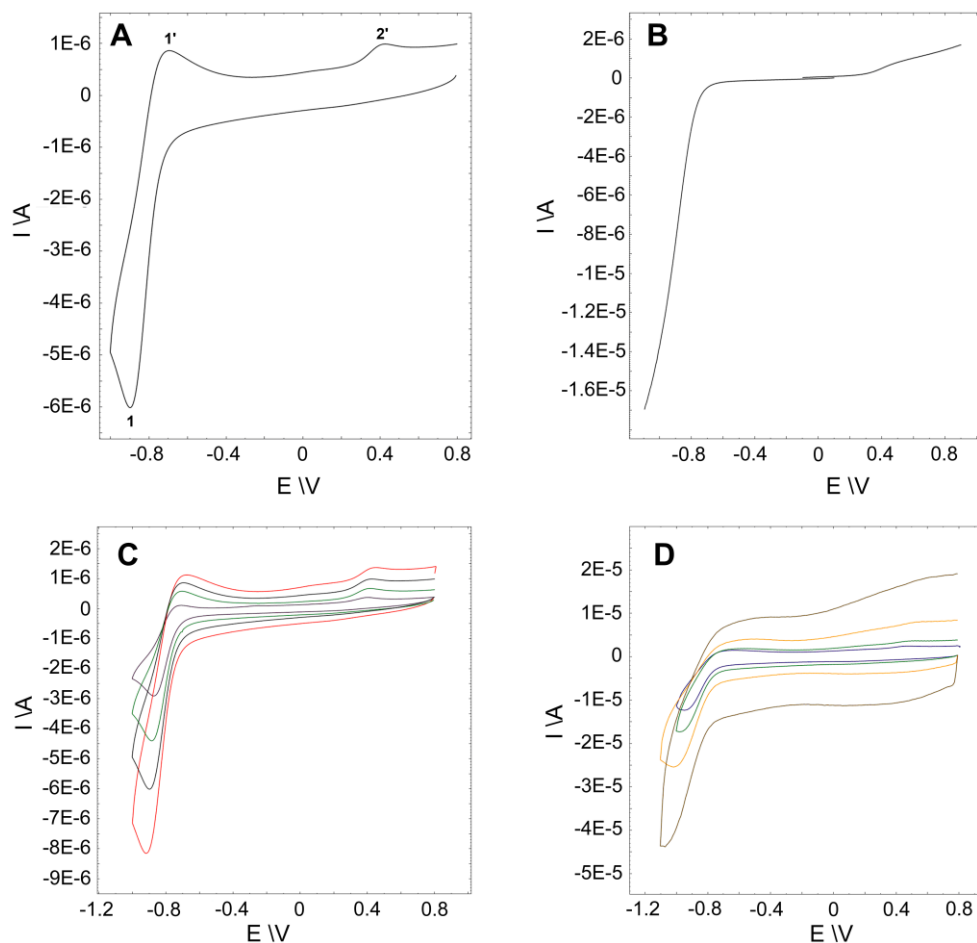


Figure 2-45 : Voltammétrie cyclique de $[\mathbf{40.Cu}](\text{ClO}_4)_2$ ($\approx 1,5 \text{ mM}$) dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ $0,2 \text{ M}$ (électrode de travail : disque de C ; ref Fc^+/Fc) ; (A) $0,1 \text{ V/s}$, (B) électrode tournante, 1500 t/min , $0,01 \text{ V/s}$; A différentes vitesses de balayage (C) (violet) $0,02 \text{ V/s}$, (vert) $0,05 \text{ V/s}$, (noir) $0,1 \text{ V/s}$, (rouge) $0,2 \text{ V/s}$, (D) (bleu) $0,2 \text{ V/s}$, (vert) $0,5 \text{ V/s}$, (orange) 1 V/s , (marron) 5 V/s .

La voltammétrie cyclique du complexe $[\mathbf{40.Cu}]^{2+}$ dans PhCN montre une vague de réduction $\text{Cu}^{\text{II}}-\text{Cu}^{\text{I}}$ similaire à celle observée dans CH_2Cl_2 ($E_{pc}(1) = -0,81 \text{ V vs Fc}^+/\text{Fc}$, Figure 2-46A). Le complexe cuivrique n'est donc pas affecté par la présence de PhCN, moins bon ligand que CH_3CN à l'état d'oxydation +2 du cuivre. En revanche, aucune réversibilité du système n'est observée indiquant la modification du complexe après réduction. Les groupements carbonyles coordonnés à Cu^{II} se décoordinent probablement après réduction du centre cuivrique, laissant place à une molécule de PhCN. La réoxydation de cette espèce $[\mathbf{40.Cu}(\text{PhCN})]^+$ est observée à $E_{pa}(2') = 0,46 \text{ V}$ par une vague d'oxydation large. Le pic d'oxydation à $E_{pa}(3') = 0,91 \text{ V}$ est à nouveau attribué à l'oxydation des amides du ligand ou du centre Cu^{II} en Cu^{III} comme dans CH_2Cl_2 . La voltammétrie à électrode tournante est cohérente avec ces observations (présence d'un vague de réduction et d'une faible vague en

oxydation, Figure 2-46B) et le relevé des voltammogrammes à différentes vitesses de balayage n'indique pas de changement significatif du comportement du système.

L'ensemble des données UV-Visible, RPE et électrochimiques sont reprises au Tableau 2-6.

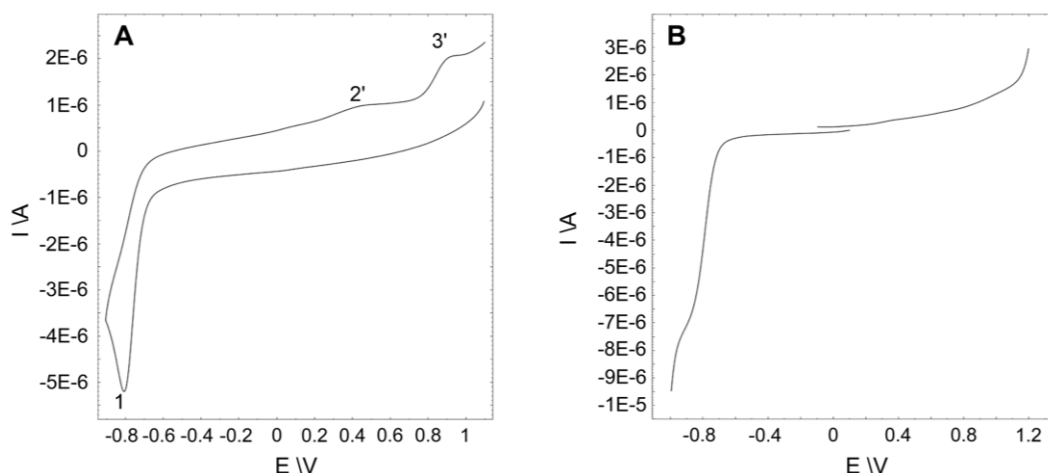


Figure 2-46 : Voltammétrie cyclique de $[40.Cu](ClO_4)_2$ ($\approx 1,5$ mM) dans PhCN/ NBu_4PF_6 0,1 M (électrode de travail : disque de C ; ref Fc^+/Fc) ; A) 0,1 V/s, B) VET, 1500 t/min, 0,01 V/s.

2.3.2.2. Etude acido-basique du complexe cuivrique du calix[6]amido-tacn

Le complexe cuivrique dicationique $[40.Cu]^{2+}$ ayant été caractérisé en solution, ses propriétés acido-basiques ont ensuite été étudiées par spectroscopies UV-Visible et RPE ainsi que par électrochimie.

Par spectroscopie UV-Visible, l'ajout d'une base faible (TEA, 0 à 3 éq., Figure 2-47A et Tableau 2-7) sur une solution du complexe $[40.Cu]^{2+}$ dans un mélange CH_2Cl_2/CH_3OH 2:1 conduit, dans un premier temps, à un déplacement hypsochrome important du maximum de la bande attribuée à la transition d-d du cuivre (746 à 613 nm ($\epsilon = 245 M^{-1}cm^{-1}$)). Un point isobestique à 717 nm indique qu'un seul phénomène se produit dans le milieu lors de ces ajouts. Ces changements sont reliés à la formation du complexe monocationique $[40-H.Cu]^+$ et à la coordination de l'amide déprotonné au centre métallique. L'ajout d'un excès de TEA (10,0 éq.) ne modifie pas le spectre UV-Visible, la déprotonation d'un second amide n'est donc pas observée dans ces conditions. L'ajout de DBU (0 à 9,0 éq., Figure 2-47B et Tableau 2-7), à la suite des ajouts de TEA, montre en revanche un dédoublement de la bande d'absorption ($\lambda_{max} = 575$ nm ($\epsilon = 275 M^{-1}cm^{-1}$) et 643 nm ($\epsilon = 275 M^{-1}cm^{-1}$)) attribué à la formation de l'espèce neutre $[40-2H.Cu]$. La coordination au centre métallique des deux amides déprotonnés entraîne une géométrie de type pyramide à base carrée plus distordue au vu de la signature UV-Visible. La formation de ces espèces sera confirmée dans la suite de ce chapitre (*vide infra*).

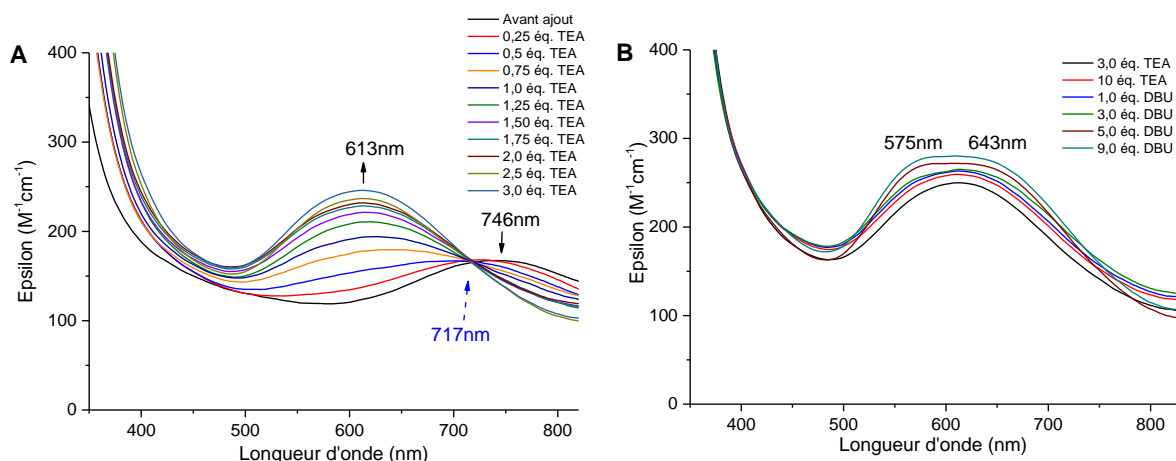


Figure 2-47 : Suivi UV-Visible de l'addition de base sur le complexe cuivrique dicationique du calix[6]amido-tacn $[40.Cu]^{2+}$ dans CH_2Cl_2/CH_3OH 2:1, (A) 0 à 3,0 éq. TEA., (B) 3,0 à 10,0 éq. TEA et 0 à 9,0 éq. DBU.

L'ajout de TEA (0 à 3,0 éq.) sur un mélange $CH_2Cl_2/MeOH$ 2:1 contenant le complexe $[40.Cu]^{2+}$ a été suivi par spectroscopie RPE et a conduit à la formation du complexe monocationique $[40-H.Cu]^+$ ($A_{//} = 165$ G, $g_{//} = 2,23$, $g_{\perp} = 2,06$, Figure 2-48A et Tableau 2-7).^e L'ajout successif de DBU (0 à 9,0 éq., Figure 2-48B) conduit à l'espèce neutre $[40-2H.Cu]$ ($A_{//} = 170$ G, $g_{//} = 2,22$, $g_{\perp} = 2,03$). Le spectre RPE de cette espèce neutre présente une structure hyperfine (couplage ≈ 10 G, Figure 2-48B, insert).

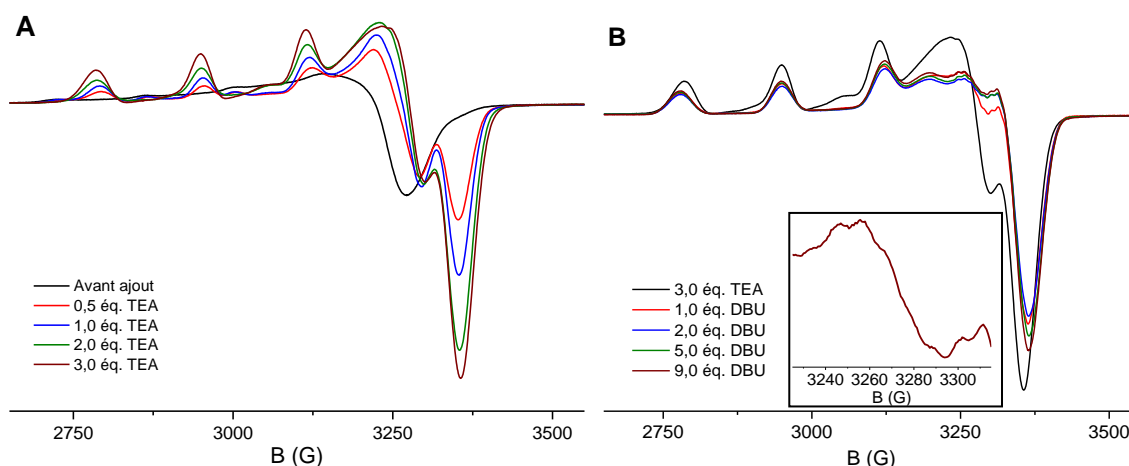


Figure 2-48 : Spectres RPE (bande X, 100 K) du calix[6]amido-tacn-Cu^{II} dicationique $[40.Cu]^{2+}$ dans un mélange $CH_2Cl_2/MeOH$ 2:1 ; (A) ajouts de 0 à 3,0 éq. TEA, (B) après ajout de 3,0 éq. TEA et de 0 à 9,0 éq. DBU, insert : agrandissement de la zone de 3220 à 3320 G après addition de 9,0 éq. DBU.

Lors de l'ajout de DBU dans CH_2Cl_2 (0 à 0,8 éq., Figure 2-49A et Tableau 2-7), l'étude électrochimique montre la disparition du système partiellement réversible initial ($E_{pc(1)} = -0,83$ V vs Fc^+/Fc) et l'apparition d'une vague de réduction, non réversible, à un potentiel inférieur ($E_{pc(2)} = -1,11$ V). Ce changement est cohérent avec la formation de l'espèce $[40-H.Cu]^+$ et la coordination de la fonction amide déprotonné au centre métallique.^f L'ajout d'un excès de base forte

^e A la concentration des expériences RPE ($C \approx 0,05$ M), le complexe dicationique $[40.Cu]^{2+}$ initial n'est que partiellement soluble dans $CH_2Cl_2/MeOH$ 2:1. Le complexe se solubilise par ajout de TEA.

^f Déplacement du potentiel redox $Cu^{II}-Cu^I$ vers des valeurs inférieures, traduisant la stabilisation du cuivre par le partage d'électrons de l'amide déprotonné avec le centre métallique.

(DBU, 0,8 à 2,0 éq., Figure 2-49B et Tableau 2-7) conduit à la disparition du pic de réduction à $E_{pc}(2) = -1,11$ V et à l'apparition d'un nouveau système irréversible à un potentiel inférieur ($E_{pc}(3) = -1,61$ V). Cette forte stabilisation du cuivre (II) est due à la génération du complexe neutre **[40-2H.Cu]** qui présente deux amides déprotonnés coordonnés. Simultanément, l'apparition d'un système réversible à $E^{\circ}_{1/2}(4) = 0,55$ V est observée. Ce système peut correspondre à l'oxydation du Cu^{II} en Cu^{III} , fortement stabilisé dans cet environnement donneur.³⁷ Ces observations sont cohérentes avec celles réalisées par spectroscopie UV-Visible et RPE et confirment la formation des espèces monocationiques et neutres.

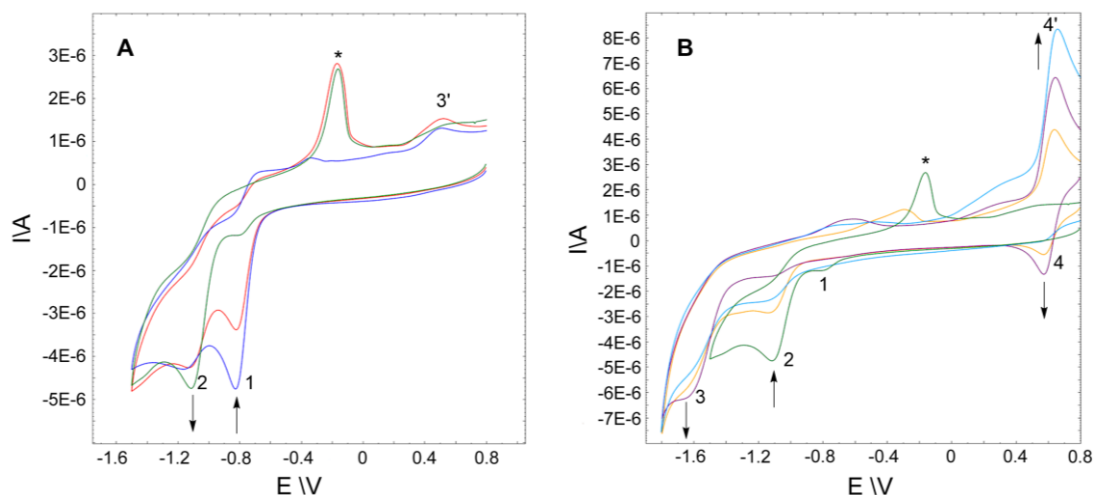


Figure 2-49 : Voltammétrie cyclique de **[40.Cu](ClO₄)₂** ($\approx 1,5$ mM) dans DCM/NBu₄PF₆ 0,2 M (électrode de travail : disque de C ; ref Fc⁺/Fc) ; A) ajouts de 0 à 0,8 éq. DBU, B) ajouts de 0,8 à 2,0 éq. DBU ; * : pic de redissolution Cu⁰-Cu^I.

Afin de caractériser les complexes cuivriques monocationiques **[40-H.Cu]⁺** et neutres **[40-2H.Cu]** du calix[6]amido-tacn, ceux-ci ont été synthétisés et isolés. Leurs caractéristiques spectrales et électrochimiques ont ensuite été comparées aux espèces formées *in situ*.

2.3.2.3. Synthèse et caractérisation du complexe cuivrique monocationique

La synthèse du complexe cuivrique monocationique **[40-H.Cu]⁺** a été réalisée en milieu inerte en ajoutant une quantité stœchiométrique de TEA au complexe dicationique **[40.Cu](ClO₄)₂** mis en suspension dans CH₂Cl₂ anhydre. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 10 minutes jusqu'à solubilisation totale du solide. Le complexe **[40-H.Cu](ClO₄)** est isolé par précipitation dans l'eau et lavages aqueux afin d'éliminer les sels de triéthylammonium avec un rendement de 59% sous forme d'une poudre bleue pâle.⁸

L'analyse ESI-HRMS (MeOH) présente un pic majoritaire à m/z 1454,8329, confirmant la nature monocationique du complexe ($m_{calc.}$ C₈₇H₁₁₉O₉N₆Cu [M]⁺ m/z 1454,8376). L'étude du complexe **[40-H.Cu](ClO₄)** par spectroscopie infrarouge (KBr, solide, Figure 2-50) et la comparaison des intensités des bandes de vibration des groupements perchlorates (623 cm⁻¹) pour les complexes di- et monocationiques montre une diminution d'intensité dans le second cas. Ceci confirme la présence

⁸ Par analogie avec le complexe dicationique **[40.Cu](ClO₄)₂**, une molécule de CH₂Cl₂ a été prise en compte dans le calcul du rendement.

d'un seul contre-ion par calix[6]arène et la formation du complexe **[40-H.Cu](ClO₄)**. Alors qu'une bande intense et un épaulement étaient observés pour le complexe dicationique **[40.Cu](ClO₄)₂** ($\nu_{\text{CO}} = 1621 \text{ cm}^{-1}$), deux bandes sont observées pour le complexe monocationique ($\nu_{\text{CO}} = 1628$ et 1582 cm^{-1}) dans la zone de vibration des groupements carbonyles. Ceci est cohérent avec la déprotonation d'un amide et sa coordination au centre métallique, impliquant la présence de deux types de carbonyles non équivalents ayant des fréquences de vibration différentes. Ceci est également cohérent avec les résultats obtenus pour le complexe cuivrique dicationique ainsi que le complexe zincique du calix[6]amido-tren **34** (*vide supra*).

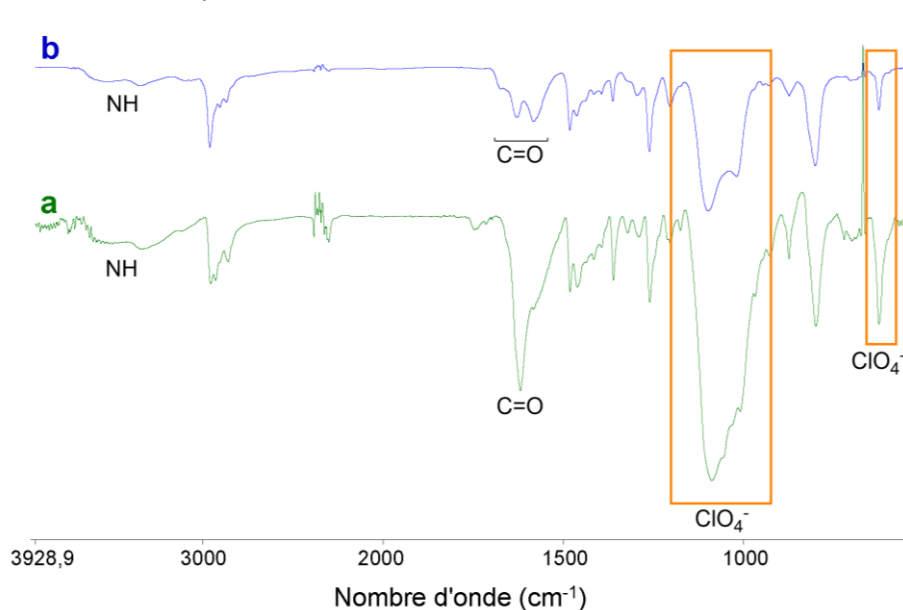


Figure 2-50 : Spectres infrarouge (solide, KBr) (a) du complexe dicationique du calix[6]amido-tacn **[40.Cu](ClO₄)₂**, (b) du complexe monocationique **[40-H.Cu](ClO₄)**.

La caractérisation RPE du complexe **[40-H.Cu]⁺** dans CH₂Cl₂ montre un signal rhombique (Figure 2-51A). Cependant, l'ajout de MeOH en quantité équimolaire permet d'obtenir la signature caractéristique d'une espèce de géométrie tétragonale. Ses paramètres RPE sont proches de ceux obtenus pour le complexe monocationique après ajout de base *in situ* sur le complexe **[40.Cu]²⁺** (Tableau 2-7). Le spectre UV-Visible relevé dans un mélange CH₂Cl₂/MeOH 1:1 (Figure 2-51B et Tableau 2-7) est également proche de celui après addition de base *in situ* ($\lambda_{\text{max}} = 624 \text{ nm}$).

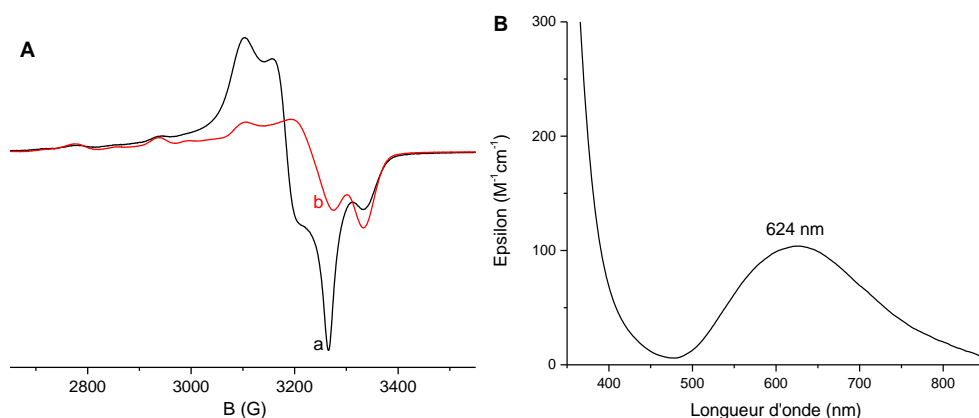


Figure 2-51 : (A) Spectres RPE (bande X, 100K) du complexe $[40\text{-H.Cu}]^+$ isolé (a) dans CH_2Cl_2 , (b) dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1 ; (B) Spectre UV-Visible du complexe $[40\text{-H.Cu}]^+$ dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1 ($C \approx 2.10^{-3}$ M).

2.3.2.4. Synthèse et caractérisation du complexe cuivrique neutre

La synthèse du complexe cuivrique neutre $[40\text{-2H.Cu}]$ a été réalisée en mélangeant une quantité stœchiométrique du ligand **40** et de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ 1:1 sous argon. De la TEA (30 éq.) a été ajoutée à ce mélange et le milieu réactionnel bleu intense a été agité pendant 40 minutes à température ambiante. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le solide dissous dans CH_2Cl_2 a été lavé à l'eau afin d'éliminer les sels de triéthylammonium formés. Après filtration sur célite de la phase organique, le complexe monocationique $[40\text{-2H.Cu}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)]$ est isolé sous forme d'une poudre bleue cobalt intense avec un rendement de 77%.^h

- *Caractérisation en phase solide*

Le spectre infrarouge (KBr, solide) ne montre pas de bandes caractéristiques des groupements perchlorate ($\nu = 623$ et 1084 cm^{-1}). La formation du complexe neutre $[40\text{-2H.Cu}]$ est donc confirmée. La zone des groupements carbonyle montre une bande intense ($\nu_{\text{CO}} = 1577$ cm^{-1}) ainsi qu'un épaulement ($\nu_{\text{CO}} = 1673$ cm^{-1}). La première valeur, inférieure à celles précédemment relevées pour les complexes mono- et dicationiques, est cohérente avec la déprotonation de deux amides et leur coordination par l'atome d'azote au centre métallique.⁴ L'épaulement est quant à lui relié au groupement carbonyle de l'amide non déprotonné.

^h Par analogie avec le complexe dicationique $[40\text{-Cu}](\text{ClO}_4)_2$, une molécule de CH_2Cl_2 a été prise en compte dans le calcul du rendement.

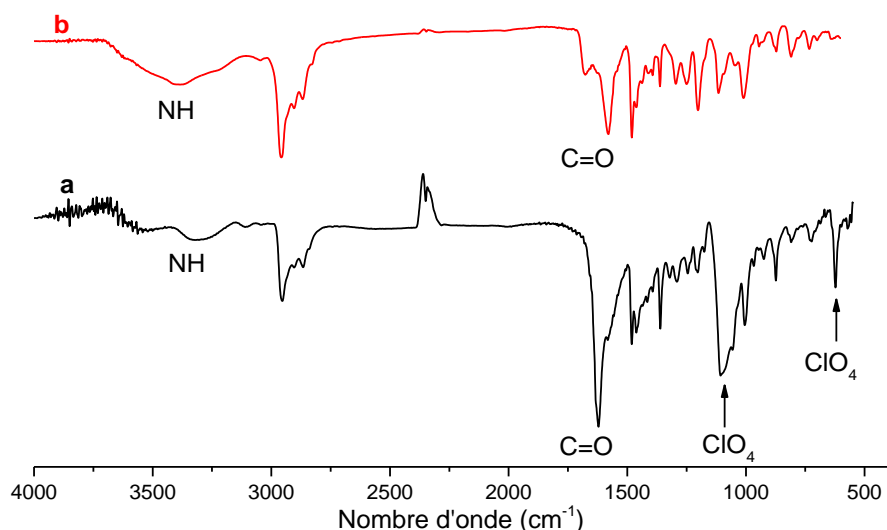


Figure 2-52 : Spectres infrarouge (solide, KBr) (a) du complexe dicationique du calix[6]amido-tacn $[40.Cu](ClO_4)_2$, (b) du complexe neutre $[40-2H.Cu]$.

L'obtention de monocristaux, par évaporation lente de CH_2Cl_2 à température ambiante à partir d'une solution $CH_2Cl_2/EtOH$ 1:1, a conduit à l'obtention d'une structure par diffraction aux rayons X par le laboratoire du Prof. Thierry Prangé à l'Université Paris Descartes. Trois molécules d'éthanol par calix[6]arène sont observées, dont une incluse dans la cavité calix[6]arénique. Le complexe est neutre et deux fonctions amides déprotonnés sont coordonnées au cuivre. L'absence de contre-ion dans la maille cristalline confirme ces observations. La géométrie de coordination du cuivre est de type PBC distordue ($\tau = 0,42$).³⁸ La base de la pyramide est formée par deux azotes du chapeau tacn ainsi que les deux azotes des amides déprotonnés [$d(Cu,N) = 1,923(5), 2,030(4), 2,044(5), 2,042(4)$]. L'azote apical est le troisième azote du chapeau tacn [$d(Cu,N) = 2,302(5)$]. La molécule d'éthanol au cœur de la cavité est stabilisée par deux liaisons hydrogène : entre la fonction alcool et le NH de l'amide non déprotonné ($3,014(6)$ Å) et entre cette même fonction alcool et un oxygène d'un groupement OCH_2 d'un bras porteur d'un amide déprotonné ($2,927(5)$ Å). De plus, la chaîne aliphatique de l'éthanol est située proche du noyau aromatique d'une des unités anisoles du calix[6]arène [$d(CH_2,ArH) = 3,816(6)$ Å], ce qui est indicatif de la stabilisation de l'invité par interaction $CH-\pi$. Les groupements OCH_3 sont situés à l'extérieur de la cavité.

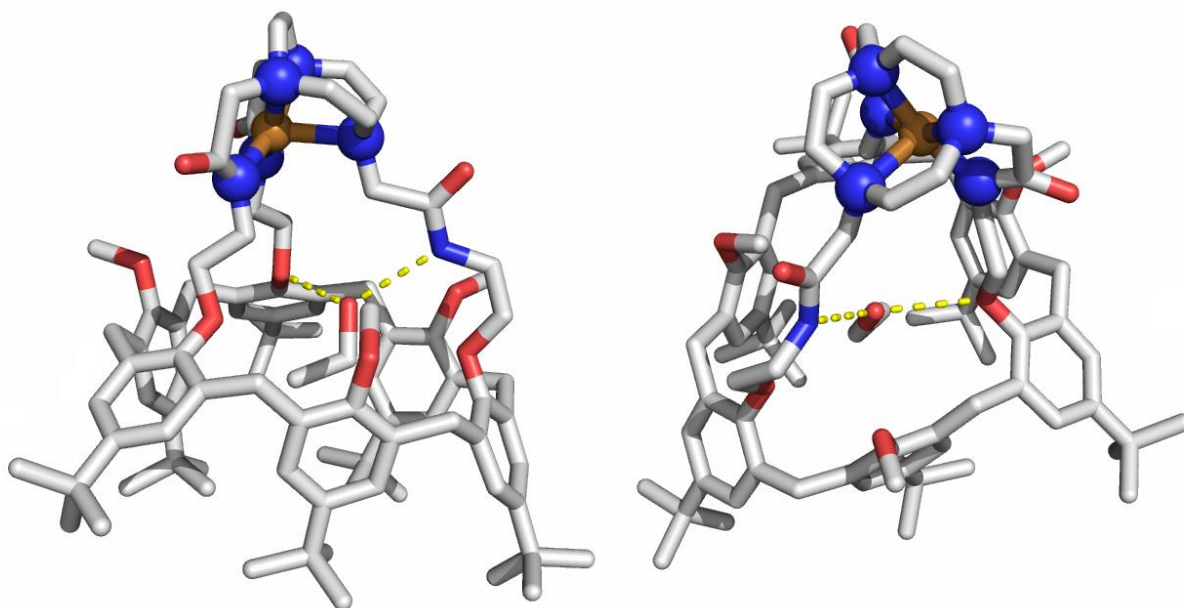


Figure 2-53 : Structure cristalline du complexe cuivrique neutre **[40-2H.Cu]**. Vue de côté et du dessus. Les atomes d'hydrogène et les solvants de cristallisation sont omis par soucis de clarté. Les liaisons hydrogène sont illustrées par des pointillés jaunes. Longueurs de liaisons (Å) et angles (°) sélectionnés : Cu1-N2 1,923(5), Cu1-N3 2,030(4), Cu1-N5 2,044(5), Cu1-N4 2,302(5), Cu1-N6 2,042(4) ; N2-Cu1-N6 82,4(2), N6-Cu1-N5 84,1(2), N5-Cu1-N3 81,8(2), N4-Cu1-N5 82,2(1), N4-Cu1-N6 82,5(1), N4-Cu1-N2 104,5(1), N4-Cu1-N3 108,0(1), N3-Cu1-N2 109,2(2).

- *Caractérisation en solution*

L'analyse ESI-HRMS (MeOH) du complexe indique un pic à m/z 1454,8335 (100%). Cette valeur correspond au complexe monocationique **[40-H.Cu]⁺** ($m_{\text{calc.}} \text{C}_{87}\text{H}_{119}\text{O}_9\text{N}_6\text{Cu} [\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 1454,8376). Le complexe neutre n'étant pas détectable par spectrométrie de masse, seul le complexe monocationique est observé (injection dans MeOH).

Le spectre RPE du complexe **[40-2H.Cu]** dans CH_2Cl_2 est caractéristique d'une espèce de géométrie tétragonale (Figure 2-54A, a). L'ajout d'un volume de CH_3OH (Figure 2-54A, b) ne modifie pas le spectre. Ce composé est donc peu sensible aux molécules neutres ce qui est dû à la coordination des deux amides déprotonnés qui saturent de la sphère de coordination du métal. L'apparition d'une structure hyperfine (couplage ≈ 11 G) ainsi que les paramètres RPE ($A_{\parallel} = 171$ G, $g_{\parallel} = 2,22$, $g_{\perp} = 2,04$) de cette espèce sont en accord avec les paramètres relevés lors de l'ajout de base *in situ* sur le complexe monocationique (*vide supra* et Tableau 2-7).

Dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:1 (Figure 2-54B et Tableau 2-7), deux bandes d'absorption d-d sont observées par spectroscopie UV-Visible ($\lambda_{\text{max}} = 575$ nm et 635 nm). Celles-ci sont attribuées au complexe neutre **[40-2H.Cu]**. A nouveau, ceci est cohérent avec les observations réalisées précédemment.

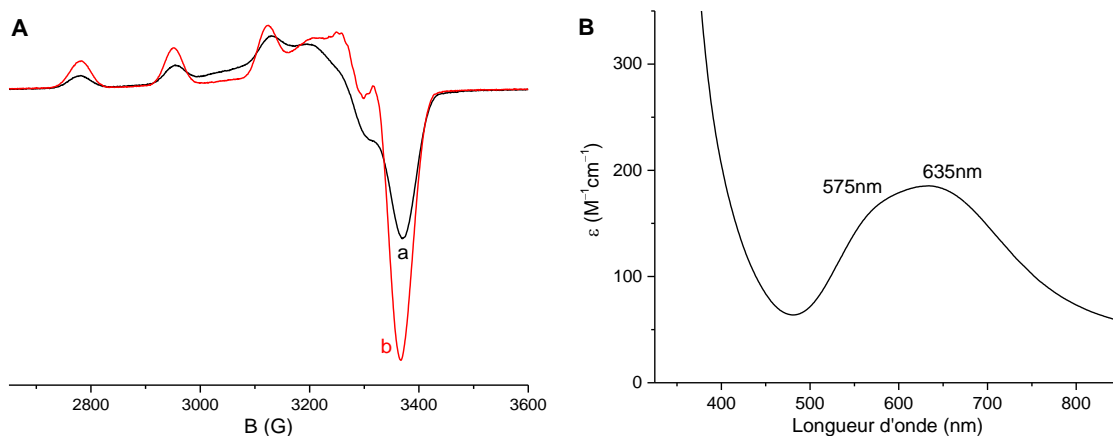


Figure 2-54 : (A) Spectres RPE (bande X, 100 K) du complexe **[40-2H.Cu]** ; (a) dans CH_2Cl_2 , (b) dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1 ; (B) Spectre UV-Visible du complexe **[40-2H.Cu]** dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1 ($C \approx 1,4 \cdot 10^{-3} \text{ M}$).

Enfin, la caractérisation électrochimique du complexe neutre **[40-2H.Cu]** a été réalisée dans CH_2Cl_2 en conditions anhydres et anaérobiques (Figure 2-55A et Tableau 2-7). Une vague de réduction $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}$ irréversible est observée à $E_{\text{pc}}(2) = -1,63 \text{ V}$ (vs Fc^+/Fc). Une vague de réduction de faible intensité est également observée à $E_{\text{pc}}(1) = -1,05 \text{ V}$ et correspond à la réduction de traces de complexe cuivrique monocationique **[40-H.Cu]⁺**. Un pic de réoxydation est détecté à $E_{\text{pa}}(3') = 0,25 \text{ V}$ (Figure 2-55A). La non-réversibilité du système atteste de la modification du complexe après réduction (décoordination d'un amide déprotonné). La vague d'oxydation à $E_{\text{pa}}(4') = 0,63 \text{ V}$ peut correspondre à l'oxydation $\text{Cu}^{\text{II}}-\text{Cu}^{\text{III}}$ comme observé lors de l'ajout de base *in situ* sur le complexe monocationique **[40-H.Cu]⁺**. Ce système redox devient réversible à plus haute vitesse de balayage (1 V/s et plus). Le dernier pic d'oxydation situé à $E_{\text{pa}}(5') = 1,08 \text{ V}$ est probablement lié à l'oxydation des amides du ligand, comme dans le cas du complexe dicationique.

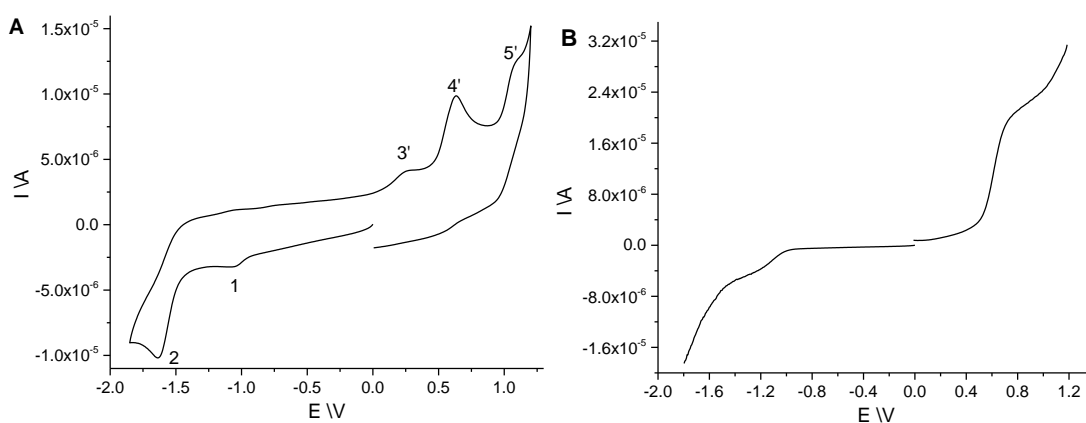


Figure 2-55 : Voltammétrie cyclique de **[40-2H.Cu]** ($\approx 1,5 \text{ mM}$) dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ 0,2 M (électrode de travail : disque de C ; ref Fc^+/Fc) ; A) 0,1 V/s, B) VET, 1500 t/min, 0,01 V/s.

- Ajouts d'acide sur le composé neutre

Le comportement électrochimique lors de l'ajout d'acide *p*-toluènesulfonique (APTS, 0 à 1 éq., Figure 2-56A, courbes noire et rouge) sur le complexe neutre **[40-2H.Cu]** a mis en évidence la disparition du complexe neutre ($E_{\text{pa}} = -1,65 \text{ V}$) et l'apparition du complexe monocationique ($E_{\text{pa}} = -1,17 \text{ V}$). Au-delà d'un équivalent d'acide ajouté (1 à 3 éq., Figure 2-56A, courbe verte), cette vague de

réduction disparaît au profit de la vague de réduction du complexe dicationique ($E_{pa} = -0,88$ V). Aucune réversibilité de cette vague n'a cependant été mise en évidence. Une interaction entre le complexe cuivreux et l'APTS est donc probable. Par spectroscopie RPE dans un mélange CH_2Cl_2/CH_3OH 2:1, l'ajout d'APTS (3 éq.) sur le complexe neutre **[40-2H.Cu]** conduit également à la signature du complexe dicationique isolé (Figure 2-56B).

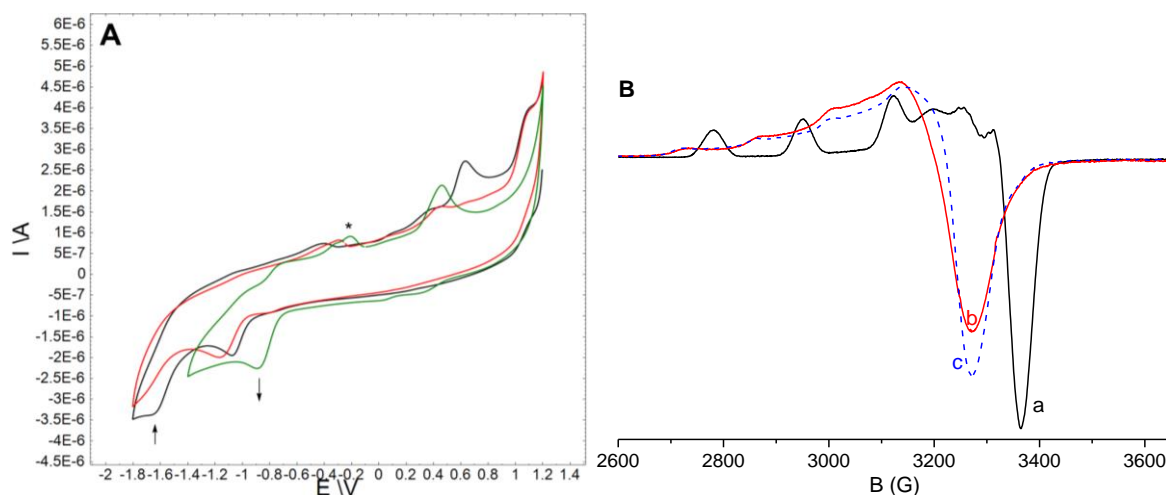


Figure 2-56 : (A) Voltammétrie cyclique de **[40-2H.Cu]** ($\approx 1,5$ mM) dans CH_2Cl_2/NBu_4PF_6 0,2M (électrode de travail : disque de C ; ref Fc⁺/Fc) lors de l'ajout d'APTS, avant ajout (noir), après ajout d'1 éq. (rouge), après ajout de 3,0 éq. (vert), (B) Spectres RPE (bande X, 100 K) du complexe **[40-2H.Cu]** lors de l'ajout d'APTS dans un mélange CH_2Cl_2/CH_3OH 2:1 (a) avant ajout, (b) après ajout de 3,0 éq., (c) complexe dicationique **[40.Cu]²⁺** isolé pour comparaison.

Tableau 2-7 : Récapitulatif des données UV-Visible, RPE et électrochimiques des complexes dicationique, monocationique et neutre générés *in situ* ou isolés du calix[6]amido-tacn **40** ; données UV-Visible et RPE dans CH_2Cl_2/CH_3OH 1:1, données électrochimiques dans CH_2Cl_2 .

	λ_{max} / nm ($\epsilon/M^{-1}cm^{-1}$)			E vs Fc ⁺ /Fc (V)					
	[40.Cu] ²⁺	[40-H.Cu] ⁺	[40-2H.Cu]	[40.Cu] ²⁺	[40-H.Cu] ⁺	[40-2H.Cu]			
				E_{pa}	E_{pc}	E_{pa}	E_{pc}	E_{pa}	E_{pc}
Complexe généré <i>in situ</i>	/	613 (245)	575 (275), 643 (275)	/	/	-1,11	-	-1,61	-
Complexe isolé	740 (170)	625 (105)	575 (170), 635 (185)	-0,90	-0,70	/	/	-1,63	0,25

	Paramètres RPE mesurés (bande X, 100 K, A/10 ⁻⁴ cm ⁻¹)								
	[40.Cu] ²⁺			[40-H.Cu] ⁺ a			[40-2H.Cu]		
	A// (G)	g//	g _L	A// (G)	g//	g _L	A// (G)	g//	g _L
Complexe généré <i>in situ</i>	/	/	/	165	2,23	2,06	170	2,22	2,03
Complexe isolé	140	2,30	2,08	165	2,22	2,08	171	2,22	2,04

Le complexe cuivreux du calix[6]amido-tacn **40** et ses différents états de protonation ayant été caractérisés, l'étude de la complexation d'anions par le complexe dicationique a dès lors été réalisée.

2.3.2.5. Etudes de la complexation d'anions par le calix[6]amido-tacn-Cu^{II}

Dans un premier temps, l'addition de chlorures sous la forme de sel de tétra-*n*-butylammonium (TBACl) sur le complexe **[40.Cu]²⁺** a été suivie par spectroscopies UV-Visible et RPE dans un mélange CH₂Cl₂/CH₃OH 1:1 ou 85:15.

Le suivi UV-Visible montre un très faible déplacement du maximum d'absorption de la bande d-d du cuivre après ajout d'un excès de TBACl (50 éq., $\lambda_{\text{max}} = 736 \text{ nm}$ vs 725 nm, Figure 2-57A). L'apparition d'une bande à 404 nm peut être corrélée à un transfert de charge TCLM entre le chlore et le cuivre. Par spectroscopie RPE, l'addition de TBACl conduit à la solubilisation du complexe (Figure 2-57B). Le complexe obtenu après addition de 5,0 éq. de TBACl (Figure 2-57B, c) présente des paramètres RPE mesurés différents des espèces dicationiques, monocationiques ou neutres ($A_{//} = 145 \text{ G}$, $g_{//} = 2,30$, $g_{\perp} = 2,08$). Ces résultats suggèrent la formation de l'espèce **[40.Cu(Cl)]⁺**.

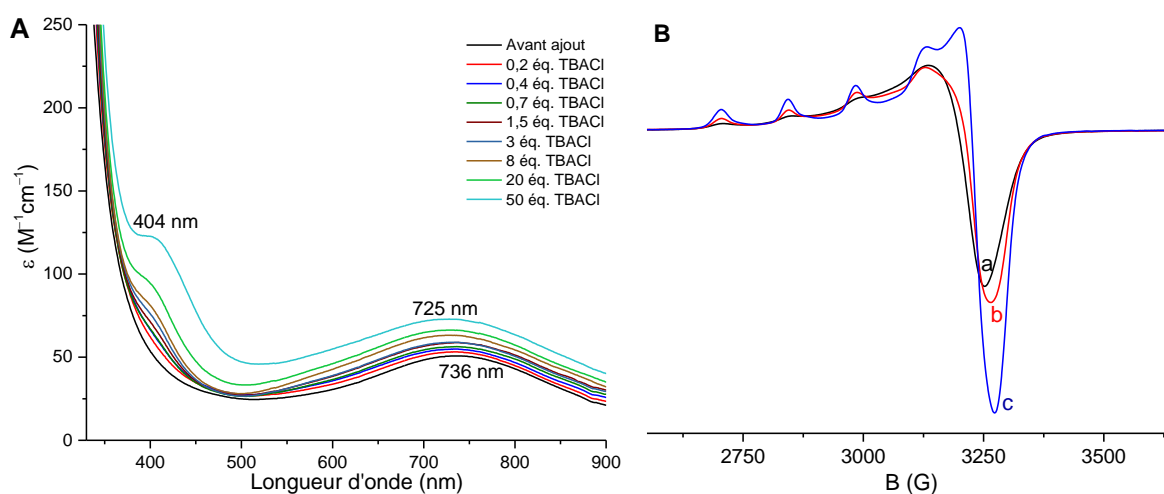


Figure 2-57 : (A) Suivi UV-Visible de l'addition de TBACl (0 à 50 éq.) sur le complexe **[40.Cu]²⁺** dans un mélange CH₂Cl₂/CH₃OH 1:1 ($C \approx 2.10^{-3} \text{ M}$) ; (B) Spectres RPE (bande X, 100 K) du complexe **[40.Cu]²⁺** dans un mélange CH₂Cl₂/CH₃OH 85:15, (a) avant ajout, (b) après ajout de 1,5 éq. TBACl, (c) après ajout de 5,0 éq. TBACl.

Par électrochimie, l'ajout de TBACl sur le complexe dicationique **[40.Cu]²⁺** dans PhCN conduit à la disparition du pic de réduction initial ($E_{\text{pc}} = -0,83 \text{ V}$) et à l'apparition d'un pic à une valeur inférieure ($E_{\text{pc}} = -1,26 \text{ V}$, Figure 2-58). Ce comportement est cohérent avec la stabilisation du cuivre par coordination de chlorure au centre métallique. L'analyse à différentes vitesses de balayage ne montre pas de changements significatifs et la voltammétrie à électrode tournante est cohérente avec ces observations (pic de réduction à $E_{\text{pc}} = -1,28 \text{ V}$).

L'ajout d'un excès de TBACl dans le mélange ne montre pas de changement supplémentaire (par spectroscopie UV-Visible, RPE et par électrochimie). La coordination simultanée de deux ions chlorures au centre métallique n'est donc pas observée dans le cas du complexe dicationique **[40.Cu]²⁺**.

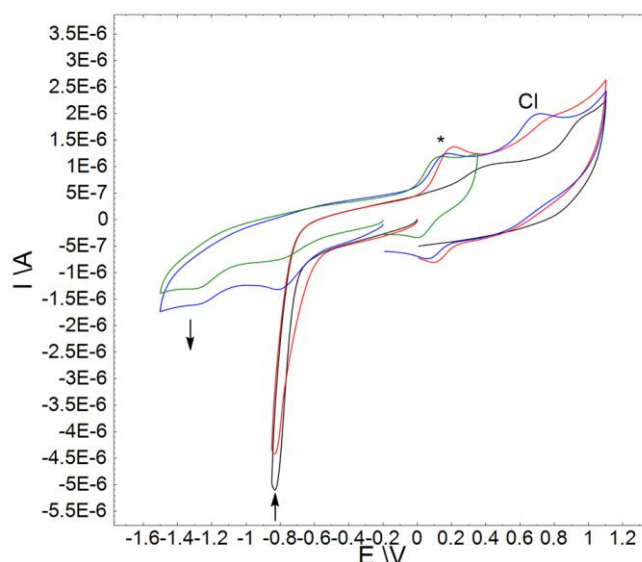


Figure 2-58 : Voltammétrie cyclique de $[40.Cu]^{2+}$ ($C \approx 1,5 \text{ mM}$) dans $PhCN/NBu_4PF_6, 0,1 \text{ M}$ lors de l'ajout de TBACl, avant ajout (noir), 1,0 éq. TBACl (rouge), 3,0 éq. TBACl (bleu), 5,0 éq. TBACl (vert), * : Fc^+/Fc ; électrode de travail : disque de C ; ref Fc^+/Fc .

L'addition de NaN_3 sur le complexe dicationique $[40.Cu]^{2+}$ dans un mélange CH_2Cl_2/DMF 1:1 a également été suivie par spectroscopies UV-Visible et RPE.

Par absorption UV-Visible, un déplacement hypsochrome de la bande d'absorption d-d du cuivre est observé ($\lambda_{max} = 611 \text{ nm}$ après ajout d'1,0 éq. de NaN_3 , Figure 2-59, courbes noire, rouge et bleue). Ce déplacement est similaire à celui observé lors de la formation du complexe monocationique par ajout de base (*vide supra*). L'addition d'un anion basique ($pK_a \text{ HN}_3 \text{ (DMSO)} = 7,9$),³⁹ conduit donc préférentiellement au complexe monocationique $[40-H.Cu]^+$ par déprotonation d'un groupement amide. Une faible bande de transfert de charge à 407 nm, caractéristique de l'interaction $Cu-N_3$, est cependant observée. Une faible proportion d'azoture est donc également coordonnée au centre métallique. La coloration vert-jaune du milieu traduit cette coordination. L'addition d'un excès de NaN_3 dans le milieu (jusqu'à 5 éq., Figure 2-59) ne modifie pas le spectre UV-Visible.

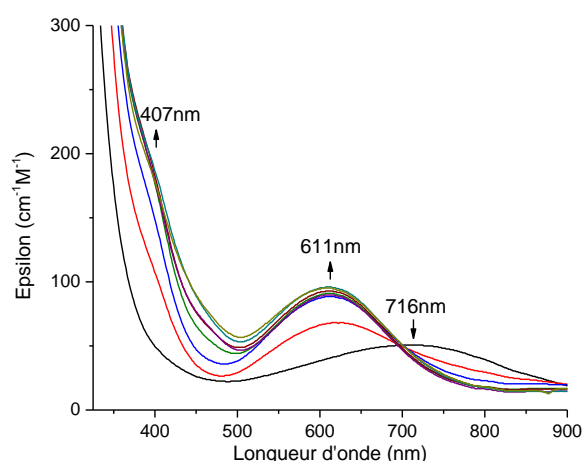


Figure 2-59 : Suivi UV-Visible de l'addition de NaN_3 sur le complexe $[40.Cu]^{2+}$ dans un mélange CH_2Cl_2/DMF 1:1 (0 à 5,0 éq.).

Les études par spectroscopie RPE montrent que l'addition de NaN_3 sur le mélange d'espèces initial dans CH_2Cl_2/DMF 1:1 conduit au complexe monocationique (Figure 2-60A, $A_{//} = 170 \text{ G}$, $g_{//} = 2,22$,

$g_{\perp} = 2,06$). Le complexe évolue cependant spontanément vers une autre espèce, azoture coordonné, après 6 jours à température ambiante en présence d'un excès de NaN_3 (Figure 2-60B). La coloration orangée du milieu, caractéristique d'un transfert de charge TCLM Cu-N_3 , confirme la nature de cette nouvelle espèce. Cette coordination lente de l'azoture peut résulter de l'équilibre acido-basique dans le milieu, privilégiant dans un premier temps la coordination intramoléculaire de l'amide déprotonné au centre métallique et évoluant lentement ensuite vers la coordination d'un azoture.

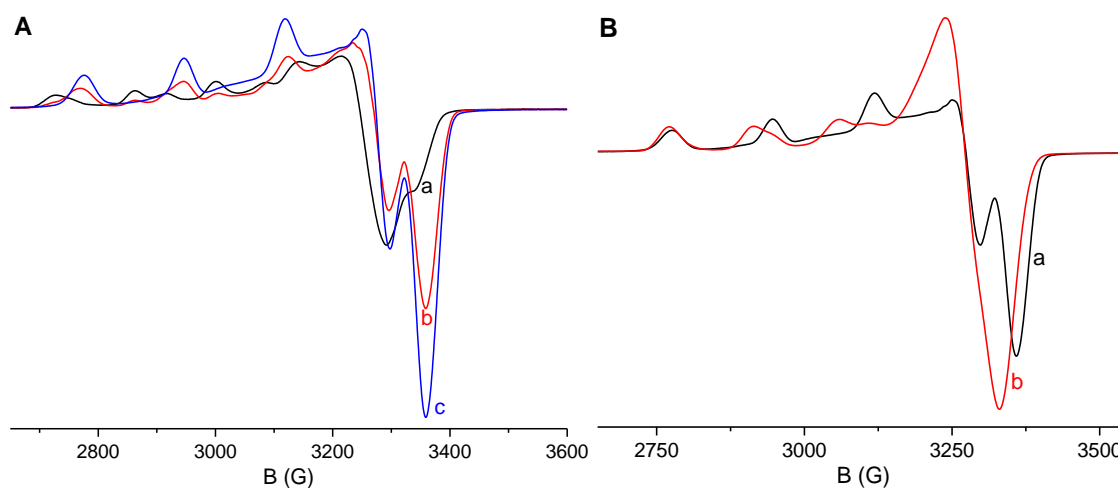


Figure 2-60 : Spectres RPE (bande X, 100 K) lors de l'addition de NaN_3 sur le complexe $[\mathbf{40.Cu}]^{2+}$ dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ 1:1, (A) (a) avant ajout, (b) après ajout de 0,5 éq. NaN_3 , (c) après ajout de 1,5 éq. NaN_3 ; (B) (a) immédiatement après ajout de 2,0 éq. NaN_3 , (b) après 6 jours.

La faible affinité du complexe cuivrique du calix[6]amido-tacn **40** vis-à-vis des anions est due, d'une part, à la coordination intramoléculaire des groupements carbonyles au centre métallique du complexe dicationique. D'autre part, l'acidité exacerbée des protons amides conduit à une espèce monocationique ou neutre en présence d'un anion basique. La stabilisation du centre métallique par coordination d'un ou deux amides déprotonnés diminue fortement l'affinité du centre métallique vis-à-vis d'un anion exogène.

Conclusion

Le complexe cuivrique dicationique du calix[6]amido-tacn $[\mathbf{40.Cu}]^{2+}$ de géométrie tétragonale coordine au moins un groupement carbonyle au centre métallique. Cette coordination a été mise en évidence par un système redox *pseudo*-réversible en électrochimie et par spectroscopie infrarouge. Bien que la coordination de DMF ait été observée, ce complexe s'est révélé peu sensible aux ligands exogènes. La synthèse des complexes monocationique $[\mathbf{40-H.Cu}]^{2+}$ et neutre $[\mathbf{40-2H.Cu}]$ a été réalisée. Ils présentent tous deux une géométrie tétragonale. La structure obtenue par diffraction aux rayons X du complexe neutre révèle la coordination de deux amides déprotonnés au centre cuivrique. La coordination d'anions (chlorure, azoture) a également pu être mise en évidence et est en équilibre avec la coordination des fonctions amides au centre métallique.

2.3.3. Synthèse, caractérisation et étude du complexe cuivreux du calix[6]amido-tacn

La synthèse du complexe cuivreux du calix[6]amido-tacn **40** est réalisée en boîte à gants par réaction d'un équivalent de $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ avec un équivalent de ligand **40** dans un mélange $\text{C}_6\text{D}_6/\text{CD}_3\text{CN}$ 3:2.ⁱ Le milieu est agité à température ambiante pendant 1 h 30. Les solvants sont ensuite évaporés sous vide partiel afin de donner le complexe $[\mathbf{40}.\text{Cu}]\text{PF}_6$ sous forme d'une poudre blanche.

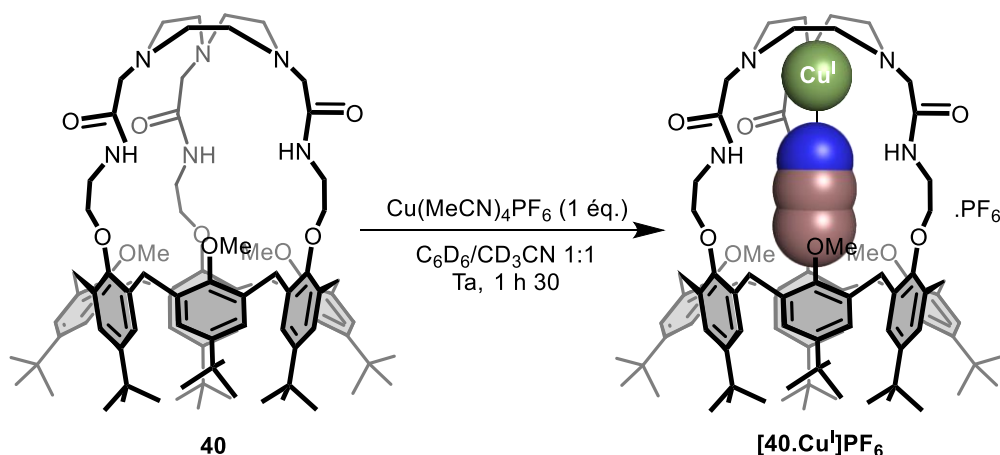


Figure 2-61 : Synthèse du complexe cuivreux du calix[6]amido-tacn $[\mathbf{40}.\text{Cu}]\text{PF}_6$.

Le spectre RMN ^1H du composé dans un mélange $\text{CD}_3\text{CN}/\text{C}_6\text{D}_6$ 1:1 montre la signature d'une espèce C_{3v} ainsi que la présence de signaux larges (Figure 2-62, a). Ceux-ci indiquent la présence d'autres espèces. L'espèce de symétrie C_{3v} de conformation cône aplati ($\Delta\delta_{\text{ArH}} = 0,69$ ppm et $\Delta\delta_{\text{tBu}} = 0,57$ ppm) est caractéristique d'un complexe tétraédrique où une molécule de CD_3CN est coordonnée au centre cuivreux. Cette coordination n'a cependant pas été mise en évidence par des expériences RMN ^1H dans CH_3CN (transfert de saturation à température ambiante ou à basse température (253 K)). Les signaux larges correspondent à un complexe non symétrique, probablement avec un des groupements carbonyle coordonné. La largeur des signaux est liée à mobilité conformationnelle dans cet environnement (échange rapide des bras amides). L'hypothèse concernant la nature de ces deux espèces est renforcée par le relevé du spectre RMN ^1H du complexe $[\mathbf{40}.\text{Cu}]\text{PF}_6$ dans CD_3CN . En effet, la proportion d'espèce non symétrique diminue en comparaison du mélange $\text{CD}_3\text{CN}/\text{C}_6\text{D}_6$ 1:1, l'équilibre est donc déplacé vers l'espèce solvant coordonné.

Un barbotage de CO (préalablement séché sur P_2O_5) affine le spectre par la coordination du monoxyde de carbone (Figure 2-62, b). Le complexe $[\mathbf{40}.\text{Cu}(\text{CO})]^+$ est de symétrie C_{3v} et adopte une conformation cône aplati ($\Delta\delta_{\text{ArH}} = 0,55$ ppm et $\Delta\delta_{\text{tBu}} = 0,52$ ppm). Les groupements OCH_3 sont auto-inclus dans la cavité ($\delta_{\text{OCH}_3} = 2,80$ ppm). La molécule de CO est donc coordonnée au centre métallique et située au niveau du chapeau amido-tacn et non dans la cavité aromatique. Le relevé de spectres RMN 2D (COSY, HSQC) a permis l'attribution des signaux. La présence d'une sous-espèce est reliée à une espèce solvant ou carbonyle coordonné dans le milieu.

ⁱ De manière analogue à la synthèse du complexe cuivreux du calix[6]amido-tren **34**, l'utilisation de solvants chlorés a été évitée afin de ne pas observer d'abstraction de chlore provenant du solvant par le centre métallique.

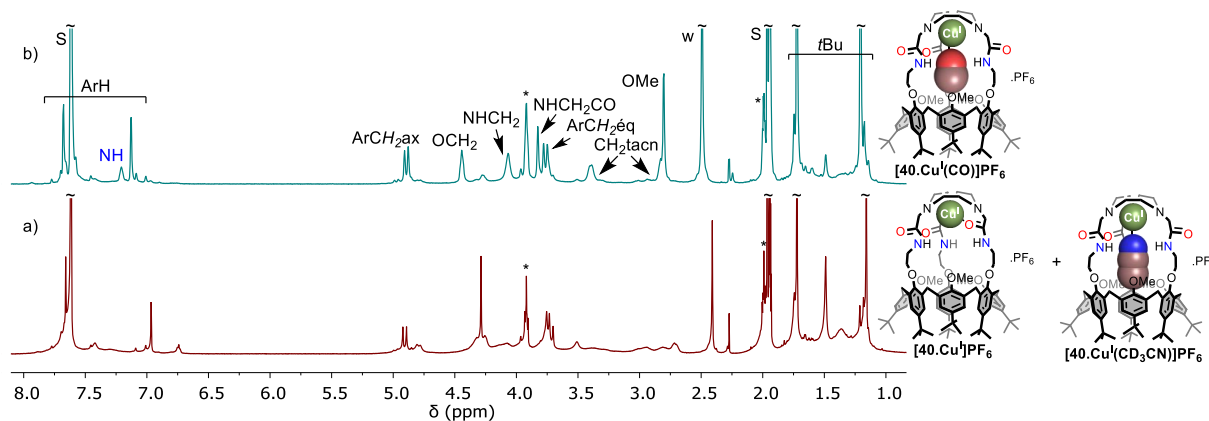


Figure 2-62 : Spectres RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{C}_6\text{D}_6$ 1:1, 500 MHz, 300 K) du complexe calix[6]amido-tacn- Cu^{I} **[40.Cu] $^+$** ; (a) avant, (b) après barbotage de CO ; $C \approx 5.10^{-3} \text{ M}$, * : THF, S : solvant, w : eau.

L'analyse infrarouge en solution du complexe **[40.Cu(CO)] $^+$** dans CD_3CN montre une bande d'absorption de CO coordonné à $\nu_{\text{CO}} = 2092 \text{ cm}^{-1}$ (Figure 2-63A, a et b). La vibration est plus énergétique que celle obtenue avec le complexe calix[6]amido-tren- Cu^{I} **[34.Cu(CO)] $^+$** ($\nu_{\text{CO}} = 2083 \text{ cm}^{-1}$). Cette différence est expliquée par la nature du chapeau tacn, moins donneur que le chapeau tren. Cependant, la présence du groupement amide influence également l'énergie de cette vibration. En effet, la comparaison avec l'adduit **[11.Cu(CO)] $^+$** formé avec le calix[6]xyl-tacn ($\nu_{\text{CO}} = 2063 \text{ cm}^{-1}$), qui présente une structure bisétagée similaire mais sans groupements amide, indique que cette fonction amide affaiblit la liaison Cu-CO.⁴⁰ En effet, les groupements xyl sont capables de stabiliser le CO, ce qui n'est pas le cas pour les groupements amides. Ces observations sont cohérentes avec les valeurs décrites dans la littérature pour des complexes cuivreux de ligands tacn présentant un ou plusieurs groupements fonctionnels.⁴¹ Au moins le ligand présente de caractère donneur, au plus la bande d'absorption de l'adduit Cu $^{\text{I}}$ -CO monte en énergie ($\nu_{\text{CO}} = 2084 \text{ cm}^{-1}$ pour le complexe cuivreux d'un ligand tacn présentant trois fonctions benzyle par exemple, Figure 2-63B).

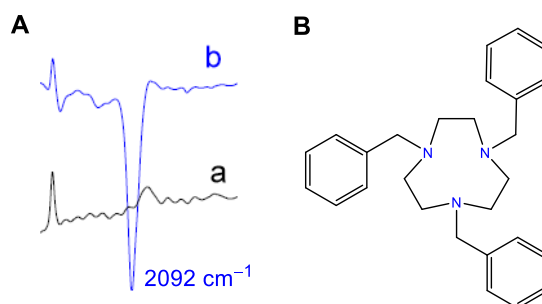


Figure 2-63 : (A) Agrandissement du spectre infrarouge (CD_3CN) du complexe **[40.Cu] $^+$** , (a) avant, et (b) après barbotage de CO ; (B) Structure d'un ligand dérivé du tacn porteur de trois groupements benzyle.

Les études par spectroscopie RMN ^1H ont montré que la coordination de CO est réversible. Après dégazage du complexe **[40.Cu(CO)] $^+$** dans CD_3CN , les spectres RMN ^1H et infrarouge initiaux sont récupérés ce qui n'était pas le cas pour le calix[6]xyl-tacn **11**.⁴⁰ La réversibilité de la formation de l'adduit Cu $^{\text{I}}$ -CO peut donc être attribuée à la coordination intramoléculaire (transitoire) d'un groupement carbonyle au cuivre en absence de CO. Dans le cas de ligands tacn non-calixaréniques

porteurs d'un groupement donneur (de type amide) à proximité du centre cuivreux, le même comportement réversible vis-à-vis de CO avait été observé ($\nu_{\text{CO}} = 2076$ ou 2067 cm^{-1}) et attribué à l'interaction de la fonction amide avec le centre cuivreux en absence de CO.⁴²

- *Etude acido-basique du complexe cuivreux*

L'addition de base (DBU, 1,2 éq.) sur le complexe cuivreux **[40.Cu]⁺** dans CD₃CN montre la disparition de l'espèce C_{3v} et l'apparition de nouveaux signaux correspondant à une espèce asymétrique (C_s, Figure 2-64, a et b).[†] La molécule d'acétonitrile coordonnée dans le cas de l'espèce C_{3v} est remplacée par un meilleur donneur lors de l'ajout de base. Il est raisonnable de penser que ce donneur est un des groupements amide déprotonné.

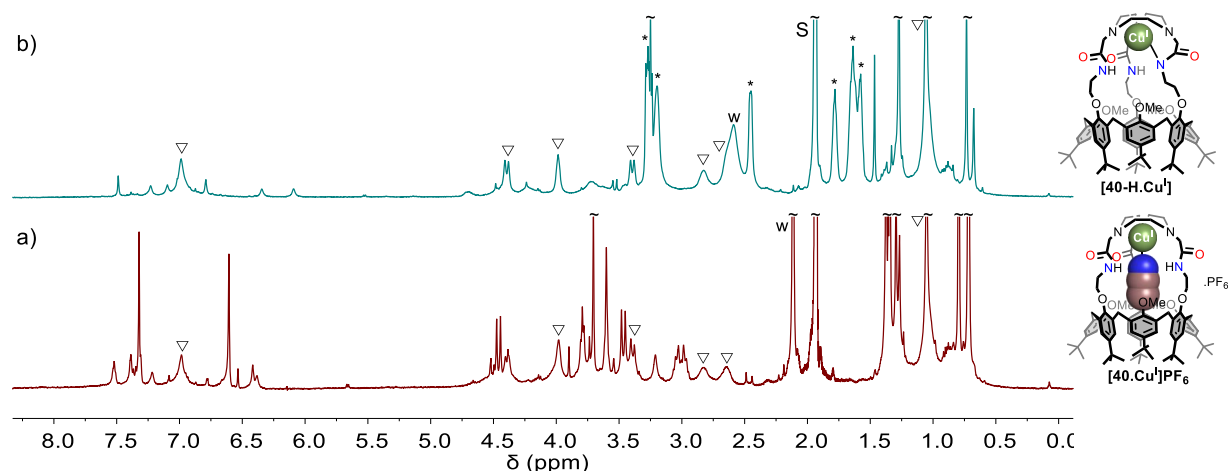


Figure 2-64 : Spectres RMN ¹H (CD₃CN, 500 MHz, 300 K) du calix[6]amido-tacn-Cu⁺ **[40.Cu]⁺** (a) avant ajout de base, (b) après ajout d' 1,2 éq. DBU, C ≈ 5.10⁻³ M, ▽ : ligand calix[6]amido-tacn **40**, * : DBU.

- *Etudes hôte-invité*

L'addition de propionitrile (40 éq.) sur le complexe cuivreux **[40.Cu]⁺** dans C₆D₆ à 300 K conduit à l'apparition d'un signal dans la zone des champs forts attribué à l'inclusion du groupement CH₃ du EtCN dans la cavité calix[6]arénique ($\delta_{\text{CH}_3} = -1,14 \text{ ppm}$, CIS = $-2,37 \text{ ppm}$, Figure 2-65, a et b). La conformation adoptée par le complexe **[40.Cu(EtCN)]⁺**, de symétrie C_{3v}, est de type cône aplati. La présence simultanée du complexe initial carbonyle coordonné indique que l'équilibre n'est pas totalement déplacé vers l'*endo*-complexe malgré le grand excès de EtCN ajouté. L'addition successive d'heptanenitrile conduit à la disparition de l'espèce **[40.Cu(EtCN)]⁺** et à l'apparition d'une nouvelle espèce présentant des signaux larges (Figure 2-65, c). Aucun nitrile n'est situé dans la cavité dans ce cas, la complexation d'heptanenitrile en *exo*, entre les bras reliant le chapeau tacn et la cavité est probable.

[†] Suite à un défaut de Cu(MeCN)₄PF₆ lors de la synthèse, la présence de ligand non complexé a été détectée et identifiée dans le milieu par spectroscopie RMN ¹H.

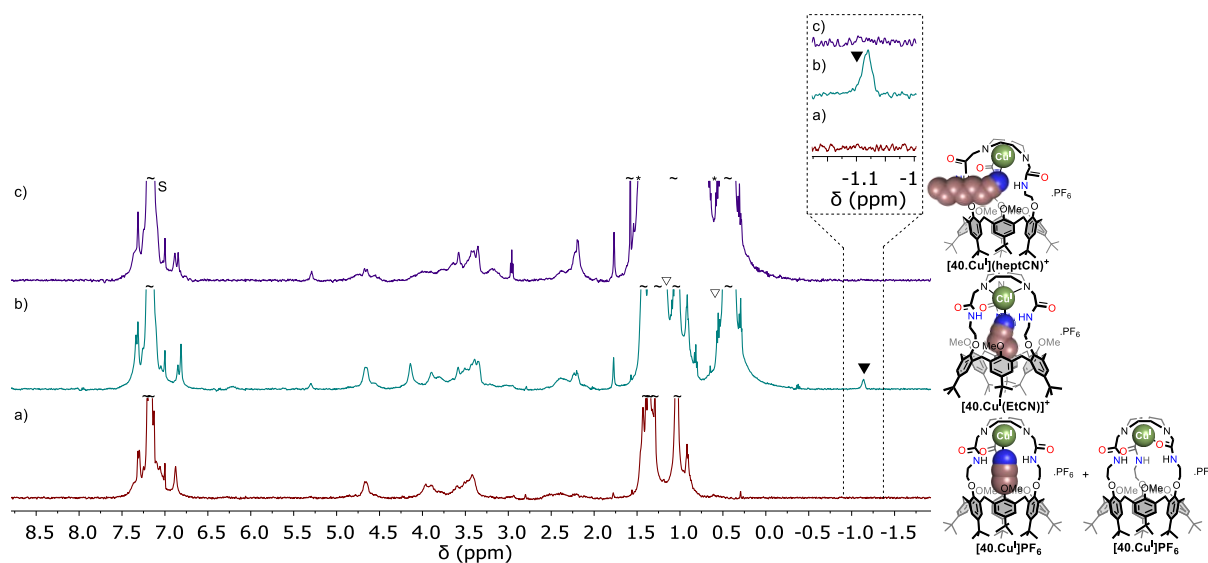


Figure 2-65 : Spectre RMN ^1H (C_6D_6 , 500 MHz, 300 K) du complexe calix[6]amido-tacn-Cu $^{\text{I}}$ **[40.Cu] $^+$** (a) avant ajout, lors de l'ajout de (b) 40 éq. EtCN et (c) 20 éq. heptanenitrile ; $C \approx 5.10^{-3}$ M, \blacktriangledown : EtCN $_{\text{in}}$, ∇ : EtCN $_{\text{out}}$ * : EtCN $_{\text{out}}$ et heptanenitrile $_{\text{out}}$.

- Etudes de réactivité vis-à-vis du dioxygène

Afin de tester la réactivité du complexe cuivreux **[40.Cu] $^+$** vis-à-vis du dioxygène, différents essais qualitatifs ont été réalisés. L'accumulation d'une espèce superoxo en solution doit conduire à la coloration intense de la solution (lié à un transfert de charge entre O_2^- et le Cu $^{\text{II}}$).^{18d,20b,43} Le barbotage d' O_2 (préalablement séché sur P_2O_5) à température ambiante dans CD_3CN et dans un mélange $\text{CD}_3\text{CN}/\text{C}_6\text{D}_6$ 1:1 pendant 10 minutes induit un changement de couleur lent du milieu, passant d'incolore à bleu (Tableau 2-8, essais 1 et 2). Cette couleur correspond aux complexes cuivriques précédemment étudiés. L'oxydation lente du Cu $^{\text{I}}$ en Cu $^{\text{II}}$ est donc observée. L'analyse ESI-MS du milieu a montré la présence du complexe monocationique **[40-H.Cu] $^+$** . Aucun produit résultant de l'oxydation du ligand par le dioxygène n'est détecté. Des essais qualitatifs en solvants non-coordinants (toluène- d_8 , acétone- d_6 et 2-MeTHF) ont également été réalisés (Tableau 2-8, essais 3 à 5). Lors du barbotage d' O_2 à basse température ($T < -90^\circ\text{C}$) dans ces différents solvants, aucun changement de couleur du milieu n'a été observé. La formation et l'accumulation d'une espèce superoxo n'est donc pas observée. Après 10 minutes de barbotage de dioxygène à température ambiante dans ces mêmes solvants, une coloration bleu, caractéristique d'un complexe cuivrique est observée. L'accumulation de l'espèce superoxo n'est à nouveau pas observée, celle-ci semble uniquement formée de manière transitoire. L'analyse ESI-MS confirme ces observations : la présence de complexe mono- et dicationique **[40-H.Cu] $^+$** et **[40.Cu] $^{2+}$** est détectée. A nouveau, aucune auto-oxydation du ligand n'est observée. Ainsi, la coordination d'une molécule de solvant ou d'un carbonyle conduit à un complexe cuivreux inerte vis-à-vis du dioxygène à basse température et faiblement réactif à température ambiante (Schéma 2-7).

Tableau 2-8 : Récapitulatif des essais de réactivité vis-à-vis du dioxygène pour le complexe $[40.Cu]^+$.

Essai	Solvant	T (°C)	Couleur initiale	Couleur après barbotage O ₂ à froid (15 min)	Couleur après barbotage O ₂ à Ta (10 min)	ESI-MS	Remarque
1	CD ₃ CN	Ta	Incolore	/	Bleu	$[40-H.Cu]^+$	Oxydation en Cu ^{II}
2	CD ₃ CN/C ₆ D ₆ 1:1	Ta	Incolore	/	Bleu	$[40-H.Cu]^+$	Oxydation en Cu ^{II}
3	Toluène-d ₈	-91°C	Incolore	Vert très léger	Bleu	$[40.Cu]^{2+}$ et $[40-H.Cu]^+$	Pas de changement de couleur significatif à basse T, oxydation en Cu ^{II} à Ta
4	Acétone-d ₆	-95°C	Brun léger ^a	Brun léger ^a	Vert clair	$[40-H.Cu]^+$	Pas de changement de couleur significatif à basse T, oxydation en Cu ^{II} à Ta
5	2-MeTHF	-98°C	Jaune pâle	Jaune pâle	Bleu	$[40-H.Cu]^+$	Pas de changement de couleur significatif à basse T, oxydation en Cu ^{II} à Ta

^a Cette coloration provient probablement d'une dismutation partielle du complexe $[40.Cu]^+$ dans ce solvant.

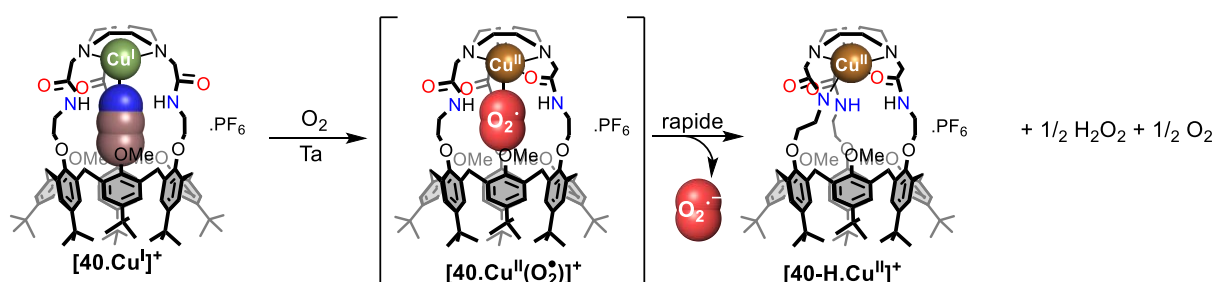


Schéma 2-7 : Oxydation monoélectronique du dioxygène et génération du complexe monocationique par le complexe $[40.Cu]^+$.

L'étude électrochimique du complexe $[40.Cu]^{2+}$ en présence de dioxygène dans CH₂Cl₂ montre la perte de réversibilité du système redox Cu^{II}-Cu^I (Figure 2-66). Cette perte de réversibilité indique une interaction entre le dioxygène et le centre cuivreux. Après dégazage de la solution, le complexe cuivrique initial $[40.Cu]^{2+}$ est partiellement récupéré. Ce comportement est similaire à celui observé pour le calix[6]amido-tren-Cu $[40.Cu]^{2+}$ et montre que le complexe cuivreux généré à l'électrode réagit avec le dioxygène.

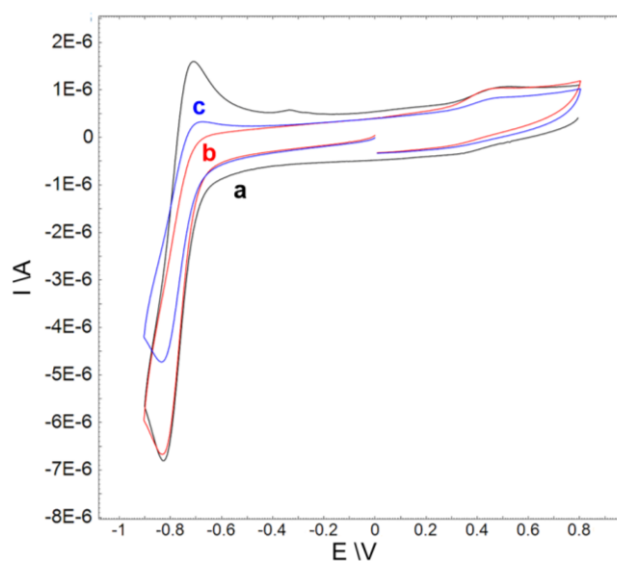


Figure 2-66 : Voltammétrie cyclique de $[40.Cu]^{2+}$ ($C \approx 1,5$ mM) dans CH₂Cl₂/NBu₄PF₆ 0,2 M (électrode de travail : disque de C ; ref Fc⁺/Fc) ; (a) avant, (b) après barbotage O₂, (c) après dégazage de la solution (Ar).

Afin de comparer la réactivité du complexe cuivreux **[40.Cu]⁺** vis-à-vis de l'oxydation d'amines avec celle du complexe cuivreux du calix[6]amido-tren **[34.Cu]⁺** (*vide supra*), l'*i*PrNH₂ a été ajoutée à une solution du complexe cuivrique dans CH₂Cl₂. L'apparition d'un pic de réduction à E_{pc} = -1,1 V est corrélé à la réduction de l'espèce monocationique **[40-H.Cu]⁺**. La basicité de l'amine ajoutée est responsable de la déprotonation. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus lors de l'ajout d'amines sur le complexe zincique ou d'azotures sur le complexe cuivrique (*vide supra*). Après barbotage d'O₂ dans la solution et imposition d'un potentiel réducteur pendant plusieurs minutes, aucun signal correspondant à la formation d'un produit d'oxydation de l'amine (hydroxylamine ou oxime, *vide supra*, point 2.2.4.1) dans le milieu n'est observé.

Conclusion

La synthèse et l'isolement du complexe cuivreux du calix[6]amido-tacn **40** ont été réalisés. En solution, la présence d'un mélange d'espèces C_{3v} (coordinant une molécule de solvant) et C_s (coordinant un carbonyle) a été observée. De plus, la coordination réversible de CO a été mise en évidence ainsi que la complexation de nitriles (*endo*-complexation pour les nitriles à courte chaîne alkyle et *exo*-complexation des nitriles à plus longue chaîne). Une interaction entre le centre cuivreux et le dioxygène a été observée grâce à des études électrochimiques. Cependant, l'accumulation d'une espèce superoxo n'a pas été possible, même à basse température. Seule l'oxydation monoélectronique du dioxygène et la formation du complexe cuivrique monocationique a été mise en évidence à température ambiante.

2.4. Bilan des propriétés des calix[6]amido-tren et calix[6]amido-tacn bisétagés et conclusion

La synthèse des complexes zinciques **[34.Zn]²⁺** et **[40.Zn]²⁺** a été réalisée avec succès (Figure 2-67). L'obtention d'une structure par diffraction aux rayons X pour le complexe **[34.Zn]²⁺** a montré la coordination des trois groupements carbonyle des amides au centre métallique, induisant une géométrie de coordination octaédrique distordue de ce complexe. En solution, le complexe **[34.Zn]²⁺** du calix[6]amido-tren a révélé une asymétrie (C₁) qui découle de l'auto-inclusion d'un groupement *t*Bu dans la cavité. Le complexe zincique du calix[6]amido-tacn **[40.Zn]²⁺** présente quant à lui une symétrie C_{3v} en solution, aucun groupement *t*Bu n'est donc auto-inclus dans la cavité. Au vu des données infrarouge et par analogie avec le complexe **[34.Zn]²⁺**, la coordination des trois groupements carbonyle au centre métallique est également probable.

Aucun complexe d'inclusion n'a été mis en évidence pour les deux complexes dicationiques **[34.Zn]²⁺** et **[40.Zn]²⁺** ce qui peut être attribué à la coordination intramoléculaire favorable des groupements carbonyles au centre métallique, associé à l'auto-inclusion des groupement OCH₃. L'ajout de base sur les complexes conduit à l'espèce monocationique correspondante **[34-H.Zn]⁺** et **[40-H.Zn]⁺** avec un bras amide déprotonné et coordonné (Figure 2-67). Ces espèces sont caractérisées

par des signatures asymétriques en solution par spectroscopie RMN ^1H . Dans le cas du complexe zincique du calix[6]amido-tacn **40**, un complexe neutre [**40-2H.Zn**] a été obtenu par déprotonation et coordination de deux bras amides. Celui-ci présente également une asymétrie en solution par spectroscopie RMN ^1H .

La complexation du cuivre (II) par les ligands bisétagés calix[6]amido-tren **34** et calix[6]amido-tacn **40** conduit aux complexes dicationiques correspondants (Figure 2-67). Par diffraction aux rayons X, le complexe dicationique [**34.Cu**] $^{2+}$ a révélé une géométrie trigonale bipyramidale distordue ainsi que l'auto-coordination d'un carbonyle au centre métallique. Les études en solution confirment ces résultats. Son homologue tacn [**40.Cu**] $^{2+}$ a, quant à lui, montré une géométrie pyramide à base carrée en solution et la coordination d'au moins un carbonyle au centre métallique par spectroscopie infrarouge. Une faible affinité vis-à-vis des molécules neutres a été observée pour ces deux complexes cuivriques dicationiques du fait de la coordination intramoléculaire d'au moins un carbonyle. L'étude de la coordination d'anions a conduit, dans le cas du calix[6]amido-tren [**34.Cu**] $^{2+}$, à la coordination successive d'un premier puis d'un second chlorure. Dans le cas du complexe dicationique [**40.Cu**] $^{2+}$, l'addition de chlorures ou d'azotures conduit à un mélange de complexes monocationiques qui résulte de la compétition entre déprotonation de l'amide et coordination de l'anion. Ceci peut être expliqué par la plus grande acidité de Lewis du centre cuivrique dans l'environnement tacn par rapport à celui du tren. Le complexe [**34.Cu**] $^{2+}$ présente donc des propriétés de complexation différentes du complexe parent [**13.Cu**] $^{2+}$. L'ajout d'un espaceur amide explique cette différence de comportement.

L'étude des propriétés redox des complexes [**34.Cu**] $^{2+}$ et [**40.Cu**] $^{2+}$ dans CH_2Cl_2 a montré une signature réversible du couple $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}$ attribuée à l'auto-coordination d'un groupement carbonyle ainsi qu'une interaction avec le dioxygène après réduction à Cu^{I} . Dans PhCN, une signature réversible similaire est observée pour le complexe [**34.Cu**] $^{2+}$, aucune coordination du nitrile au centre métallique n'est donc observée. Le complexe [**40.Cu**] $^{2+}$ montre cependant une signature irréversible dans PhCN. Celle-ci suggère la coordination d'une molécule de solvant à l'état Cu^{I} .

L'ajout de base sur les deux complexes dicationiques conduit à la formation d'une espèce monocationique [**34-H.Cu**] $^+$, de géométrie TBP, et [**40-H.Cu**] $^+$, de géométrie PBC (Figure 2-67). Un complexe neutre [**40-2H.Cu**] a été obtenu avec le ligand calix[6]amido-tacn **40** en présence d'un excès de base. Sa structure par diffraction aux rayons X montre une géométrie tétragonale avec la coordination des deux atomes d'azote des amides déprotonnés. Ces résultats sont en accord avec les études spectroscopiques en solution.

Le complexe [**34.Cu**] $^{2+}$ en présence de dioxygène oxyde les amines après réduction du centre cuivrique par électrochimie, comme le complexe de cuivre du calix[6]tren parent [**13.Cu**] $^{2+}$. Ces études ont montré qu'il est possible d'oxyder des amines encombrées, non oxydables par le complexe parent [**13.Cu**] $^{2+}$. Ceci est expliqué par l'ouverture d'un site de coordination en position *exo* grâce à l'ajout d'un espaceur entre la cavité et le chapeau tren. L'accès au centre métallique pour des substrats encombrés de type amine est donc ouvert. Le rôle du calix[6]arène a cependant été mis en évidence par la non-réactivité vis-à-vis des amines d'un complexe amido-tren analogue [**35.Cu**] $^{2+}$ sans cavité. En

effet, l'oxydation d'amines n'a pas été observée par le complexe $[35.Cu]^{2+}$. La coordination et l'oxydation d'amines par le complexe cuivrique du calix[6]amido-tacn $[40.Cu]^{2+}$ n'a pas été mise en évidence, les amines jouant le rôle de base et non de ligand dans ce cas.

La synthèse et l'étude du complexe cuivreux du calix[6]amido-tren **34** ont été accompli (Figure 2-67). En solution, ce complexe existe sous deux formes : une espèce symétrique (C_{3v}) évoluant au cours du temps vers une espèce asymétrique (C_1). L'espèce C_1 , présentant vraisemblablement un bras amide coordonné à basse température, n'est pas réactive vis-à-vis du dioxygène. La coordination de CO au centre cuivreux a cependant été mise en évidence par spectroscopies infrarouge et RMN 1H . Par contre, le barbotage de dioxygène dans un solution contenant l'espèce C_{3v} (fraichement préparée) à basse température dans CD_3CN ou acétone- d_6 a conduit à une coloration vert intense du milieu, attribuable à la formation d'un complexe superoxo $[34.Cu^I(O_2)]^+$ (Figure 2-67). Celui-ci est stable à basse température ($-44^\circ C$ dans CD_3CN et $-90^\circ C$ dans l'acétone- d_6) et se décompose rapidement à plus haute température indiquant sa très grande réactivité. L'addition de thioanisole a conduit à la décoloration instantanée du milieu dans CD_3CN à basse température. Cependant, aucun produit d'oxydation du thioanisole n'a été détecté.

La complexation de Cu^I par le ligand calix[6]amido-tacn **40** conduit à une espèce majoritaire de symétrie C_{3v} caractérisée par spectroscopie RMN 1H (Figure 2-67). L'*endo*-complexation d'EtCN ainsi que la coordination réversible de monoxyde de carbone a été mise en évidence. Cette coordination réversible est attribuée à la présence des bras amides qui peuvent interagir avec le centre métallique. La réactivité du complexe $[40.Cu]^+$ vis-à-vis du dioxygène a été investiguée qualitativement en solvant coordonnant et non-coordinant à basse température. Aucun intermédiaire oxygéné de type superoxo n'a pu être mis en évidence. Seule l'oxydation lente du centre métallique à température ambiante a été observée sans oxydation du ligand, ce qui a été attribué à la coordination d'une molécule de solvant ou d'un bras amide au centre cuivreux.

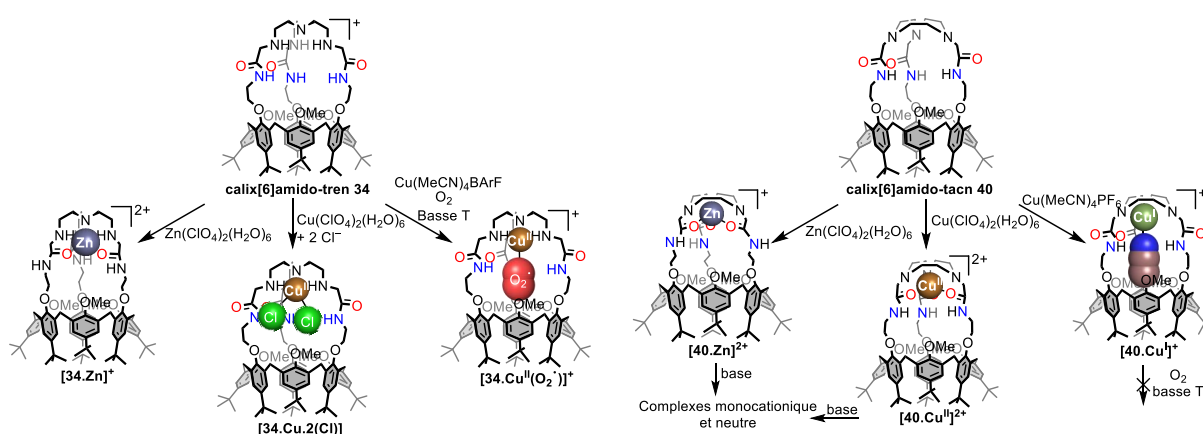


Figure 2-67 : Récapitulatif des propriétés des complexes d'ions métalliques (Zn et Cu) des composés **34** et **40**.

2.5. Bibliographie du chapitre

1. Chaudhuri, P.; Wieghardt, K. The Chemistry of 1,4,7-Triazacyclononane and Related Tridentate Macrocyclic Compounds. In *Prog. Inorg. Chem.*, John Wiley & Sons, Inc.: **1987**; pp 329-436.
2. Watson, A. A.; Willis, A. C.; Fairlie, D. P. *Inorg. Chem.* **1997**, *36* (5), 752-753.
3. Plush, S. E.; Lincoln, S. F.; Wainwright, K. P. *Dalton Trans.* **2004**, (9), 1410-1417.
4. Berreau, L. M.; Halfen, J. A.; Young, V. G.; Tolman, W. B. *Inorg. Chem.* **1998**, *37* (5), 1091-1098.
5. L. Schneider, J.; A. Halfen, J.; G. Young, V.; B. Tolman, W. *New J. Chem.* **1998**, *22* (5), 459-466.
6. Barreto, J.; Venkatachalam, T. K.; Joshi, T.; Kreher, U.; Forsyth, C. M.; Reutens, D.; Spiccia, L. *Polyhedron* **2013**, *52*, 128-138.
7. Weyhermüller, T.; Weighardt, K.; Chaudhuri, P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, (22), 3805-3814.
8. Woollard-Shore, J. G.; Holland, J. P.; Jones, M. W.; Dilworth, J. R. *Dalton Trans.* **2010**, *39* (6), 1576-1585.
9. Ricard, D.; Andrioletti, B.; Boitrel, B.; L'Her, M. *Chem. Commun.* **1999**, (16), 1523-1524.
10. (a) Ray, M.; Golombek, A. P.; Hendrich, M. P.; Young, V. G.; Borovik, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (25), 6084-6085; (b) Shirin, Z.; S. Borovik, A.; G. Young Jr, V. *Chem. Commun.* **1997**, (20), 1967-1968; (c) Hammes, B. S.; Ramos-Maldonado, D.; Yap, G. P. A.; Liable-Sands, L.; Rheingold, A. L.; Young, V. G.; Borovik, A. S. *Inorg. Chem.* **1997**, *36* (15), 3210-3211; (d) Ray, M.; Hammes, B. S.; Yap, G. P. A.; Rheingold, A. L.; Borovik, A. S. *Inorg. Chem.* **1998**, *37* (7), 1527-1532; (e) Ray, M.; Golombek, A. P.; Hendrich, M. P.; Yap, G. P. A.; Liable-Sands, L. M.; Rheingold, A. L.; Borovik, A. S. *Inorg. Chem.* **1999**, *38* (13), 3110-3115.
11. (a) Lucas, R. L.; Zart, M. K.; Murkerjee, J.; Sorrell, T. N.; Powell, D. R.; Borovik, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (48), 15476-15489; (b) Mukherjee, J.; Lucas, R. L.; Zart, M. K.; Powell, D. R.; Day, V. W.; Borovik, A. S. *Inorg. Chem.* **2008**, *47* (13), 5780-5786; (c) Lacy, D. C.; Mukherjee, J.; Lucas, R. L.; Day, V. W.; Borovik, A. S. *Polyhedron* **2013**, *52*, 261-267.
12. (a) Thallaj, N. K.; Orain, P.-Y.; Thibon, A.; Sandroni, M.; Welter, R.; Mandon, D. *Inorg. Chem.* **2014**, *53* (15), 7824-7836; (b) Thallaj, N. K.; Przybilla, J.; Welter, R.; Mandon, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (8), 2414-2415.
13. (a) Wada, A.; Harata, M.; Hasegawa, K.; Jitsukawa, K.; Masuda, H.; Mukai, M.; Kitagawa, T.; Einaga, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37* (6), 798-799; (b) Rivas, J. C. M.; de Rosales, R. T. M.; Parsons, S. *Dalton Trans.* **2003**, (11), 2156-2163.
14. Yamaguchi, S.; Wada, A.; Funahashi, Y.; Nagatomo, S.; Kitagawa, T.; Jitsukawa, K.; Masuda, H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, *2003* (24), 4378-4386.
15. (a) Rivas, J. C. M.; Salvagni, E.; Parsons, S. *Dalton Trans.* **2004**, (24), 4185-4192; (b) Berreau, L. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, *2006* (2), 273-283.
16. Kakuda, S.; Peterson, R. L.; Ohkubo, K.; Karlin, K. D.; Fukuzumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6513-6522.
17. (a) Becker, M.; Heinemann, F. W.; Schindler, S. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5* (11), 3124-3129; (b) Becker, M.; Heinemann, Frank W.; Knoch, F.; Donaubaue, W.; Liehr, G.; Schindler, S.; Golub, G.; Cohen, H.; Meyerstein, D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, *2000* (4), 719-726.
18. (a) Zeng, C.-C.; Becker, J. Y. *Tetrahedron* **2004**, *60* (7), 1643-1650; (b) Schindler, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, *2000* (11), 2311-2326; (c) Weitzer, M.; Schindler, S.; Brehm, G.; Schneider, S.; Hörmann, E.; Jung, B.; Kaderli, S.; Zuberbühler, A. D. *Inorg. Chem.* **2003**, *42* (6), 1800-1806; (d) Schatz, M.; Becker, M.; Walter, O.; Liehr, G.; Schindler, S. *Inorg. Chim. Acta* **2001**, *324* (1-2), 173-179; (e) Komiyama, K.; Furutachi, H.; Nagatomo, S.; Hashimoto, A.; Hayashi, H.; Fujinami, S.; Suzuki, M.; Kitagawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77* (1), 59-72.
19. Izzet, G.; Rager, M.-N.; Reinaud, O. *Dalton Trans.* **2007**, (7), 771-780.
20. (a) Würtele, C.; Gaoutchenova, E.; Harms, K.; Holthausen, M. C.; Sundermeyer, J.; Schindler, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (23), 3867-3869; (b) Maiti, D.; Lee, D.-H.; Gaoutchenova, K.; Würtele, C.; Holthausen, M. C.; Narducci Sarjeant, A. A.; Sundermeyer, J.; Schindler, S.; Karlin, K. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (1), 82-85.

21. Izzet, G.; Zeitouny, J.; Akdas-Killig, H.; Frapart, Y.; Ménage, S. p.; Douziech, B. n. d.; Jabin, I.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (29), 9514-9523.
22. Kobayashi, Y.; Ohkubo, K.; Nomura, T.; Kubo, M.; Fujieda, N.; Sugimoto, H.; Fukuzumi, S.; Goto, K.; Ogura, T.; Itoh, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012* (29), 4574-4578.
23. Izzet, G.; Douziech, B.; Prangé, T.; Tomas, A.; Jabin, I.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102* (19), 6831-6836.
24. Ortiz de Montellano, P. R. *Cytochrome P450: Structure, Mechanism, and Biochemistry*. 4 ed.; **2015**.
25. Schümperli, M. T.; Hammond, C.; Hermans, I. *ACS Catalysis* **2012**, *2* (6), 1108-1117.
26. Murahashi, S.-I.; Komiya, N.; Terai, H.; Nakae, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (50), 15312-15313.
27. (a) Capdevielle, P.; Lavigne, A.; Maumy, M. *Tetrahedron* **1990**, *46* (8), 2835-2844; (b) Capdevielle, P.; Lavigne, A.; Sparfel, D.; Baranne-Lafont, J.; Nguyen, K. C.; Maumy, M. *Tet. Lett.* **1990**, *31* (23), 3305-3308.
28. (a) McWhinnie, W. R.; Miller, J. D.; Watts, J. B.; Waddan, D. Y. *J. Chem. Soc. D* **1971**, (12), 629-630; (b) Aiki, S.; Taketoshi, A.; Kuwabara, J.; Koizumi, T.-a.; Kanbara, T. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696* (6), 1301-1304.
29. (a) Suzuki, K.; Watanabe, T.; Murahashi, S.-I. *Angew. Chem.* **2008**, *120* (11), 2109-2111; (b) Schumperli, M. T.; Hammond, C.; Hermans, I. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14* (31), 11002-11007.
30. Porras-Gutierrez, A.; Douziech, B.; Le Mest, Y. *Données non publiées* **2012**, Université de Bretagne Occidentale.
31. Pohjakallio, A.; Pihko, P. M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15* (16), 3960-3964.
32. Leavens, W. J.; Lane, S. J.; Carr, R. M.; Lockie, A. M.; Waterhouse, I. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2002**, *16* (5), 433-441.
33. Pacheco, A. A.; McGarry, J.; Kostera, J.; Corona, A. Chapter twenty - Techniques for Investigating Hydroxylamine Disproportionation by Hydroxylamine Oxidoreductases. In *Methods Enzymol.*, Martin, G. K., Ed. Academic Press: **2011**; Vol. Volume 486, pp 447-463.
34. Darbost, U.; Rager, M.-N.; Petit, S.; Jabin, I.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (23), 8517-8525.
35. Sénèque, O.; Rager, M.-N.; Giorgi, M.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (34), 8442-8443.
36. Parkin, G. *Chem. Rev.* **2004**, *104* (2), 699-768.
37. (a) Anson, F. C.; Collins, T. J.; Richmond, T. G.; Santarsiero, B. D.; Toth, J. E.; Treco, B. G. R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (10), 2974-2979; (b) Cervera, B.; L. Sanz, J.; J. Ibanez, M.; Vila, G.; Lloret, F.; Julve, M.; Ruiz, R.; Ottenwaelder, X.; Aukauloo, A.; Poussereau, S.; Journaux, Y.; Carmen Munoz, M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, (5), 781-790; (c) Ruiz, R.; Surville-Barland, C.; Aukauloo, A.; Anxolabehere-Mallart, E.; Journaux, Y.; Cano, J.; Carmen Munoz, M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, (5), 745-752.
38. Addison, A. W.; Rao, T. N.; Reedijk, J.; Rijn, J. v.; Verschoor, G. C. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1984**, (7), 1349-1356.
39. Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21* (12), 456-463.
40. Over, D. *Unpublished data*, Université Paris Descartes.
41. Mahapatra, S.; Halfen, J. A.; Wilkinson, E. C.; Pan, G.; Wang, X.; Young, V. G.; Cramer, C. J.; Que, L.; Tolman, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (46), 11555-11574.
42. Berreau, L. M.; Halfen, J. A.; Young Jr, V. G.; Tolman, W. B. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *297* (1-2), 115-128.
43. Kunishita, A.; Kubo, M.; Sugimoto, H.; Ogura, T.; Sato, K.; Takui, T.; Itoh, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (8), 2788-2789.

Chapitre 3 :
Etude du calix[6]trentrisPhOH et des
complexes métalliques correspondants

La synthèse du calix[6]tren-trisPhOH **43** a été réalisée grâce à la méthodologie de déméthylation mise au point au sein de nos laboratoires comme expliqué dans le chapitre 1. Le présent chapitre décrit dans un premier temps l'étude des propriétés hôte-invité du ligand vis-à-vis des anions, des paires d'ions et des zwitterions. Dans un second temps, la synthèse et l'étude des complexes d'ions métalliques (Zn^{II} et Cu^{II}) seront détaillées.

3.1. Introduction : reconnaissance d'anions, de paires d'ions et de zwitterions : précédents au LCO

3.1.1. Reconnaissance d'anions et de paires d'ions

La reconnaissance et le transport d'anions représentent un enjeu important. En effet, ces entités sont omniprésentes dans la Nature et sont indispensables au maintien de la vie telle que nous la connaissons. 70% des sites enzymatiques contiennent des anions en leur sein et y jouent un rôle essentiel. Les anions sont également cruciaux pour le stockage et la manipulation de l'information génétique (l'ADN et l'ARN étant des polyanions) ainsi que dans la régulation de la pression osmotique ou dans l'activation de processus de transduction du signal.¹ La défaillance des différents mécanismes de transport d'anions dans le corps humain, à travers la membrane cellulaire par exemple, est un facteur primaire de l'apparition de maladies graves (comme la mucoviscidose ou plusieurs maladies rénales par exemple).^{1c,2} De plus, un apport externe d'espèces anioniques aide à la prévention de certaines maladies. C'est par exemple le cas du fluorure qui, à très faibles doses, aide à prévenir l'apparition de caries dentaires. Notons également que l'activité humaine génère certains anions comme les phosphates ou nitrates, qui constituent un risque majeur de pollution. Il est donc important d'étudier ces phénomènes de complexation d'anions afin de mieux les comprendre et *in fine* les contrôler.

La reconnaissance d'anions n'est cependant pas aisée et nécessite de relever plusieurs défis :

- La **taille de l'anion** est importante. En effet, le rayon d'un anion est plus grand que celui du cation *iso*-électronique équivalent, sa densité électronique est donc plus faible comparée à celle du cation (Figure 3-1a). Ceci implique une reconnaissance plus difficile des anions que celle des cations car la charge est plus diffuse. De plus, les anions présentent plusieurs **formes géométriques**, le design du récepteur doit donc être pensé afin de présenter une forme complémentaire et d'optimiser ainsi la reconnaissance (Figure 3-1b).

a)

Cation	Rayon (pm)	Anions	Rayon (pm)
Na ⁺	95	F ⁻	130
K ⁺	133	Cl ⁻	181
Rb ⁺	148	Br ⁻	196
Cs ⁺	181	I ⁻	220

b)

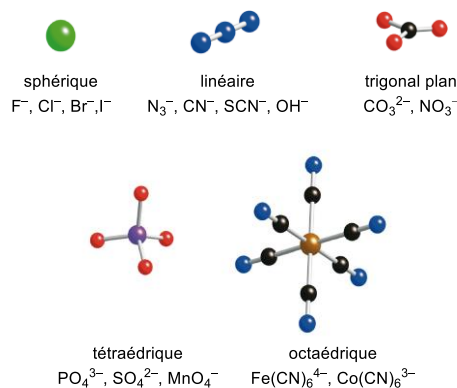


Figure 3-1 : Exemples d'anions : a) Comparaison des rayons ioniques entre cations et anions iso-électroniques ; b) Les différentes géométries des anions, figure reprise de la référence 3.

- La capacité de l'anion à être hydraté, c'est-à-dire son **hydrophilie**, est particulièrement importante pour la mise au point de systèmes de reconnaissance en milieu aqueux étant donné que le processus de complexation passe par une désolvation de l'anion. Un classement des anions en fonction de leur hydrophilie a été réalisé par Hofmeister en observant la différence de solubilité de protéines en fonction des sels utilisés (Figure 3-2).⁴

Anions organiques < ClO₄⁻ < SCN⁻ < I⁻ < salicylate < NO₃⁻ < Br⁻ < Cl⁻ < HCO₃⁻ < H₂PO₄⁻ < F⁻, SO₄²⁻ < HPO₄²⁻

Peu hydrophiles
(faiblement hydratés)

Très hydrophiles
(fortement hydratés)

Figure 3-2 : La série d'Hofmeister.

- La **nature du solvant** joue un rôle majeur dans la reconnaissance d'anions. En effet, chaque anion en solution est solvaté par les molécules de solvant qui l'entourent et qui interagissent avec lui *via* des interactions électrostatiques. Afin de complexer un anion, une désolvation de celui-ci, même partielle, est nécessaire.⁵ Les solvants peuvent être classés selon leurs constantes diélectriques (ϵ) en solvants apolaires (CH₂Cl₂, CHCl₃...) et polaires (H₂O, MeOH, DMSO, CH₃CN...). Ces derniers peuvent être, à leur tour, subdivisés en protiques (donneurs de liaisons hydrogène) et aprotiques (non-donneurs de liaisons hydrogène).

Dans les solvants apolaires, les charges sont peu dissociées à cause de la faible constante diélectrique du milieu, ce qui défavorise la reconnaissance d'anions. A l'inverse, les solvants polaires aprotiques séparent les charges en raison d'une forte solvation des cations, ce qui rend l'anion plus « disponible » pour sa reconnaissance. Les solvants polaires protiques quant à eux solvatent les anions par liaisons hydrogène, ce qui rend plus difficile le processus de complexation.

- La **nature du contre-ion** est également cruciale. En effet, un anion est d'autant plus difficile à complexer que l'interaction électrostatique avec son contre-ion est forte. La force de cette interaction est fonction des charges ioniques (q_1 et q_2), de la distance qui les sépare (r) et de la constante diélectrique du solvant (ϵ) selon la loi de Coulomb :

$$F = \frac{q_1 q_2}{4\pi\epsilon r^2}$$

Un encombrement stérique important du contre-ion augmente la distance avec l'anion et diminue donc l'interaction entre les deux espèces. Le cation *n*-tétrabutylammonium (TBA⁺) est très souvent utilisé pour cette raison.

La reconnaissance simultanée d'un anion et d'un cation, c'est-à-dire d'une paire d'ions, fait également l'objet de nombreuses publications dans la littérature. Trois stratégies principales peuvent être utilisées⁶ :

- La stratégie « dual-host » consiste à utiliser deux récepteurs différents, l'un pour la complexation de l'anion et l'autre pour celle du cation (Figure 3-3a). C'est l'approche la plus simple.
- L'utilisation d'un récepteur hétéroditopique pour paire d'ions dissociés présentant deux sites de reconnaissance différents, un pour la partie anionique et l'autre pour la partie cationique de l'invité, constitue la seconde stratégie utilisée (Figure 3-3b).
- L'utilisation d'un récepteur hétéroditopique présentant deux sites de reconnaissance proches afin de complexer la paire d'ions de contact sans payer le coup de la séparation de charge entre les ions (les deux espèces de la paire restent en contact) est la dernière stratégie classiquement utilisée.

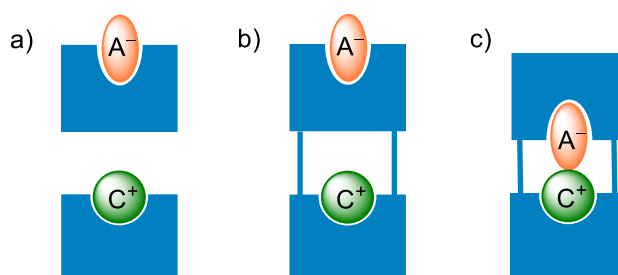


Figure 3-3 : Stratégies de reconnaissance des paires d'ions (A⁻ : anion, C⁺ : cation) : a) "Dual host" (deux récepteurs différents) ; b) Récepteur hétéroditopique pour paire d'ions dissociée ; c) Récepteur hétéroditopique pour paire d'ions de contact. Figure reprise de la référence 6a.

Dans les solvants apolaires, il est généralement admis que les paires d'ions se dissocient peu. Dans le cadre de nos travaux de thèse, seules des études dans ce type de milieu seront présentées en présence d'anions et de paires d'ions. Au vu de la faible dissociation de la paire d'ions en présence d'un récepteur R, le premier équilibre *K* présenté sur la Figure 3-4 est fortement déplacé vers la droite et nous pouvons donc considérer que la paire d'ions est complexée comme s'il s'agissait d'une seule espèce ; la constante de complexation *K'* peut donc être exprimée en M⁻¹.

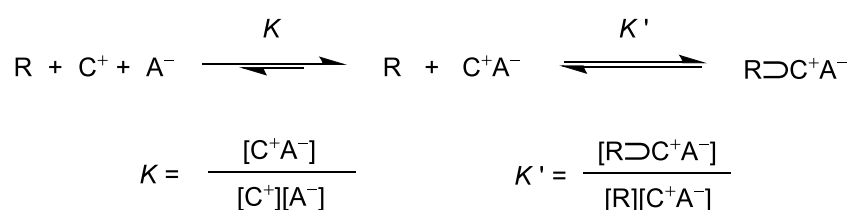


Figure 3-4 : Représentation des équilibres possibles lors de la complexation d'une paire d'ions de contact en solvants apolaires. C⁺ : cation, A⁻ : anion, R : récepteur.

Le caractère ubiquitaire des récepteurs d'anions et de paires d'ions dans les organismes vivants, ainsi que leur implication dans de nombreux processus, a poussé les chimistes à développer des récepteurs synthétiques pour complexer ces espèces.^{3,7} Ces récepteurs peuvent être cationiques (interactions charge-charge pour la reconnaissance d'anions) ou neutres (liaisons hydrogène). Certains d'entre eux sont notamment basés sur un squelette tren.⁸

- Le cas du calix[6]crypturée

Différents exemples de récepteurs d'anions et de paires d'ions calixaréniques ont été développés au LCO. Nous pouvons notamment citer le calix[6]crypturée **31** (reconnaissance de Cl^- , Br^- , I^- , AcO^- , HSO_4^- et des paires d'ions correspondantes avec le PrNH_3^+) ou le calix[6]cryptamide **27** présentant une sélectivité vis-à-vis du fluorure et des paires d'ions de type fluorure d'ammonium.⁹ La famille des calix[6]crypturées est également constituée de bons récepteurs d'anions et de paires d'ions. Les résultats majeurs de l'étude du calix[6]crypturée **31** sont détaillés ci-dessous à titre d'exemple.

Ce calix[6]arène **31** est rigidifié par un chapeau tris-urée basé sur le ligand tren, il est un récepteur hétéroditopique particulièrement polyvalent (Figure 3-5).¹⁰ Il présente une forte sélectivité pour le chlorure ($K = 4,8 \pm 0,7 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$, déterminée par spectroscopie RMN ^1H) en comparaison des autres anions (affinité inférieure d'un facteur 10 au minimum pour les anions Br^- , I^- , CN^- , N_3^- , AcO^- et NO_3^-). Cette sélectivité est expliquée par la rigidité du site de reconnaissance tris-urée, imposant une bonne complémentarité de géométrie et de taille avec l'anion. La conformation adoptée par ces complexes **31**⊃ X^- (avec X^- = anion) est de type cône aplati avec une orientation des groupements OMe vers l'intérieur de la cavité calixarénique. L'ajout d'acide sur les complexes **31**⊃ X^- entraîne la décomplexation de l'anion par protonation de l'azote apical du chapeau tren pour donner **[31.H]**⁺. Ce comportement est surprenant si l'on considère que la présence d'une charge positive et d'une liaison hydrogène supplémentaires aurait dû renforcer l'affinité pour les anions. Deux hypothèses sont possibles : (i) le NH^+ peut provoquer un encombrement stérique gênant la complexation de l'anion, (ii) un lien H fort peut être établi entre le NH^+ et un groupe CO d'une des urées. Ceci conduirait à une conformation très défavorable pour la complexation d'anions. La proximité des sites de reconnaissance de ce récepteur hétéroditopique permet également au calix[6]crypturée **31** de reconnaître les paires d'ions organiques de contact. L'inclusion de l'anion induit une polarisation du récepteur permettant la formation de complexes de type **31**⊃ RNH_3^+X^- . Dans les solvants apolaires (CDCl_3), des constantes d'association globales élevées ont été déterminées ($K > 10^4 \text{ M}^{-1}$). L'addition d'acide sur le complexe **31**⊃ $\text{PrNH}_3^+\text{Cl}^-$ conduit à la décomplexation de la paire d'ions et à la formation du récepteur protoné **[31.H]**⁺, comme dans le cas des complexes **31**⊃ X^- .

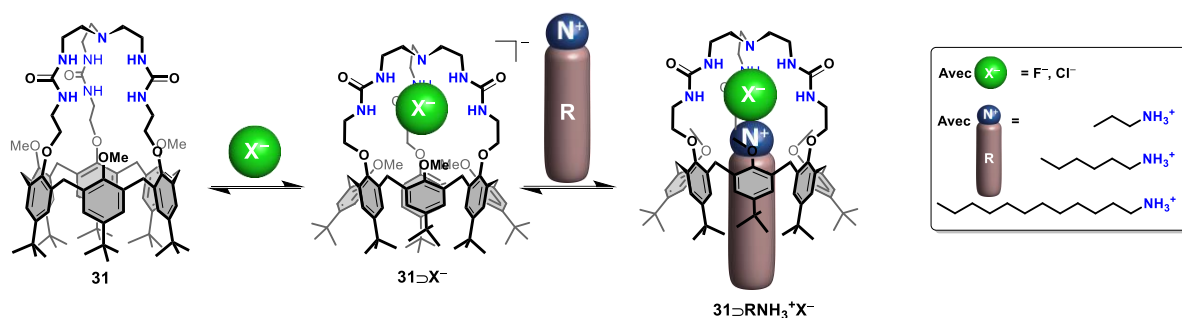


Figure 3-5 : Inclusion d'anions et de paires d'ions organiques de contact par le calix[6]crypturée **31** en solvant aprotique.

3.1.2. Reconnaissance de zwitterions

La complexation de zwitterions est également un sujet donnant lieu à de nombreuses recherches. Un zwitterion est une espèce globalement neutre possédant des charges de signes opposés et situées en général sur des atomes non-adjacents. Les acides aminés sont les zwitterions les plus courants en milieu biologique. En effet, ils possèdent des groupements amines (sous forme d'ammonium à pH = 7) et des groupements acides carboxyliques (sous forme de carboxylate à pH neutre). De nombreux zwitterions sont impliqués dans des processus biologiques,¹¹ c'est pourquoi l'intérêt porté à ce genre de molécules est important, tant au niveau d'applications supramoléculaires qu'analytiques.¹² La structure bifonctionnelle des zwitterions en fait des cibles de choix pour les récepteurs hétéroditopiques. Dans le cadre de notre travail, nous nous sommes attardés plus spécialement sur la complexation de zwitterions comprenant un ammonium quaternaire de type Me_3N^+ et une fonction acide carboxylique déprotonnée à pH physiologique. Cette famille de zwitterions est appelée bétaine (Figure 3-6). Ces dérivés naturels d'acides aminés sont très répandus dans les systèmes biologiques. En effet, leur biosynthèse est réalisée durant différents processus biologiques au sein d'organismes vivants.¹³ Leurs rôles et leurs implications sont multiples. Citons par exemple le rôle de régulateur osmotique dans de nombreux végétaux (et donc leur implication dans les mécanismes de défense lors d'un stress hydrique *via* l'activation de *betaine-choline-carnitine transporter - BCCT*)¹⁴ ou leur rôle anticonvulsif (effets sur le système nerveux) sur des mammifères comme le rat.¹⁵

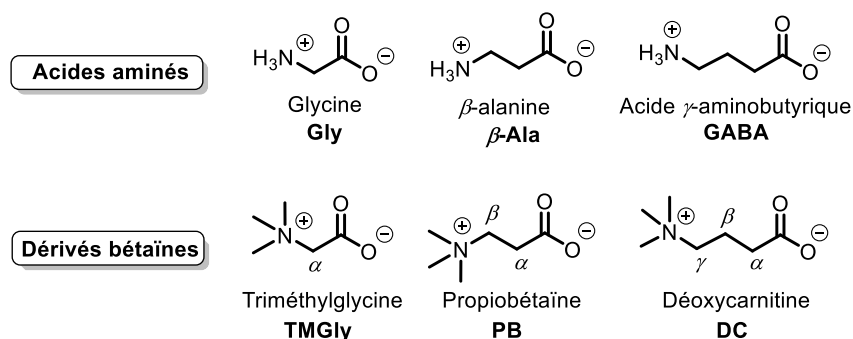


Figure 3-6 : Exemples de structures d'acides aminés et de bétaines.

La synthèse de récepteurs synthétiques à bêtaïnes n'est pas aisée et un design précis est nécessaire pour une reconnaissance efficace des parties chargées positivement et négativement des zwitterions.

Le site de reconnaissance des récepteurs synthétiques à bêtaïnes est composé, d'une part, d'un site destiné à la reconnaissance de la partie anionique (généralement un carboxylate). Cette reconnaissance est basée sur un groupe donneur de liaisons hydrogène (urée, amide, guanidinium ou phénol) ou une interaction charge-charge (cation métallique ou protonation du récepteur). D'autre part, la reconnaissance de la partie cationique (généralement un ammonium) est basée sur des liaisons hydrogène (oxygènes des éthers couronnes par exemple) ou des interactions cations- π (aromatiques).

Outre la nature des sites de reconnaissance, l'espaceur entre ces deux sites est également un élément déterminant qui influence la sélectivité du récepteur. Il définit en effet la distance entre les deux sites de reconnaissance et le degré de préorganisation du récepteur.

Différents récepteurs de bêtaïnes ont été développés récemment et présentent une cavité polyaromatique (hémicryptophanes **68**,¹⁶ pyrogalol[4]arènes **69**¹⁷ ou calix[4]arènes **70-74**¹⁸). Ces récepteurs associent un cavitand avec de multiples groupements donneurs de liaisons hydrogène à proximité.

La reconnaissance de zwitterions par des récepteurs artificiels reste un défi dû au coût énergétique important nécessaire à la désolvatation des zwitterions en milieu protique et polaire.

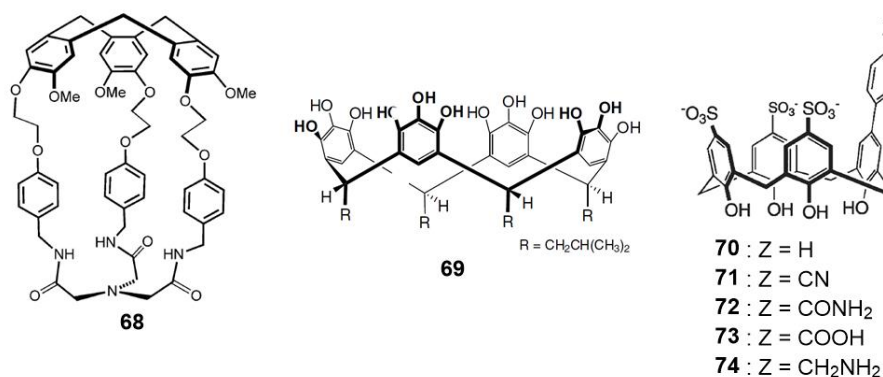


Figure 3-7 : Structure de quelques récepteurs à bêtaïnes, structures reprise des références 16a, 17 et 18.

- Les calix[6]crypt(thio)-urée

Une série de composés permettant la reconnaissance de zwitterions en milieu aprotique et protique a été développée et étudiée au sein du LCO.¹⁹ Le calix[6]crypturée **31** et son équivalent tridéméthylé **75** ainsi que le calix[6]crypt-thiourée **76** présentent en effet une structure idéale dans le cadre de la reconnaissance de zwitterions biologiquement pertinents.

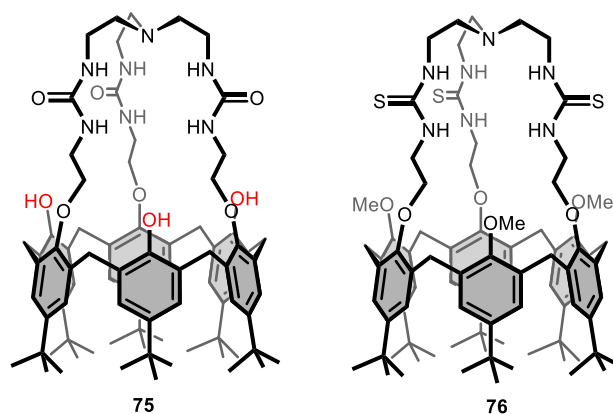


Figure 3-8 : Structures du récepteur crypturée tridéméthylé **75** et de la crypt-thiourée **76**.

L'addition de triméthylglycine (TMGly) et de propiobétaïne (PB) sur différentes solutions contenant les récepteurs **31** et **76**, dans CDCl_3 , montre la formation quantitative du complexe d'inclusion dans les différents cas (par extraction des bétaïnes ajoutées, insolubles dans ce solvant). L'inclusion du triméthylammonium est observée grâce à la présence d'un signal dans la zone des champs forts ($\delta_{\text{N}^+\text{Me}_3} \approx 0,10$ ppm) sur le spectre RMN ^1H . L'ordre de grandeur de la constante d'affinité estimée envers TMGly et PB par RMN ^1H est de $K > 10^5 \text{ M}^{-1}$ (CDCl_3 , constante minorée). Dans le cas du composé **75** déméthylé, l'inclusion de PB est également observée dans la zone des champs forts ($K > 7,7 \pm 0,1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$). Ce signal est cependant situé à une valeur légèrement différente par rapport aux récepteurs **31** et **76** ($\delta_{\text{N}^+\text{Me}_3} = 0,37$ ppm), ce qui tend à indiquer un positionnement différent du zwitterion lors de sa complexation. Le sens d'inclusion des zwitterions a été confirmé par RMN ROESY et montre que le carboxylate est orienté vers le site tris(thio)urée.

L'addition de PB (2,4 éq.) sur le récepteur calix[6]crypt-thiourée **76** dans un mélange protique $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ 1:1 engendre la formation quantitative du complexe d'inclusion **76**⊃**PB** présentant un singulet dans la zone des champs forts ($\delta_{\text{N}^+\text{Me}_3} = 0,13$ ppm) attribué à l'inclusion dans la cavité du triméthylammonium, comme en solvant apolaire. La constante d'affinité en solvant protique a pu être estimée par RMN ^1H à $K = 1,2 \pm 0,2 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$. Lors de l'addition de TMGly et de déoxycarnitine (DC) sur le récepteur **76** dans le même mélange protique, aucune complexation ($K \leq 10 \pm 1,5 \text{ M}^{-1}$) de ces bétaïnes n'a été observée dans cet environnement très compétitif. Ceci s'explique par la moins bonne complémentarité entre le récepteur et ces invités qu'entre celui-ci et la PB. En effet, la présence d'un ou de trois carbones sur la chaîne du zwitterion ne permet probablement pas un positionnement optimal des motifs chargés au niveau des sites de reconnaissance du récepteur. Ceci met en évidence l'importance de la longueur de l'espaceur entre l'ammonium et le carboxylate. La très forte complémentarité entre la PB et le récepteur **76** induit donc une importante sélectivité pour ce zwitterion en comparaison à d'autres de structure pourtant très proche (TMGly et DC).

3.2. Etudes du ligand

3.2.1. Reconnaissance d'anions et de paires d'ions organiques de contact par le calix[6]trentisPHOH

Dans un premier temps, la complexation de Cl^- a été étudiée au vu de l'implication de ces ions dans les systèmes biologiques et des résultats précédemment décrits avec d'autres récepteurs calix[6]azacryptands.¹⁰ L'ensemble des expériences de RMN présentées dans la suite de ce chapitre ont été réalisées à une concentration en composé **43** de l'ordre de $3 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1}$. La reconnaissance de Cl^- par le calix[6]trentisPhOH **43** sous sa forme neutre a été étudiée par RMN ^1H dans CDCl_3 à 298 K. Aucun changement n'est observé sur le spectre lors de l'ajout d'une solution de chlorure de tétra-*n*-butylammonium (TBACl), ce qui indique qu'aucune complexation de l'anion n'a lieu. En revanche, lorsque l'ajout de TBACl est effectué en présence d'1,3 éq. d'acide picrique (PicH) dans CDCl_3 , un déplacement des signaux des groupements ArH, ArCH_2ax et NCH_2 est observé (Figure 3-9). Lors du titrage, un seul ensemble de signaux est observé, indiquant un échange rapide à l'échelle de temps spectrale de la RMN entre le récepteur protonné **[43.H]⁺** et le complexe **[43.H \supset Cl]** (Figure 3-10b). La conformation du complexe neutre **[43.H \supset Cl]** est intermédiaire entre une conformation cône droit et cône aplati ($\Delta\delta_{\text{ArH}} = 0,28 \text{ ppm}$ et $\Delta\delta_{\text{tBu}} = 0,23 \text{ ppm}$).

Ce titrage a permis de déterminer la constante d'association de la formation du complexe **[43.H \supset Cl]** ($K = 4,5 \pm 0,7 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$, 298 K) par la méthode des moindres carrés *via* une courbe d'ajustement paramétrique, le déplacement chimique étant corrélé avec le nombre d'équivalents d'anions correspondants. Le meilleur ajustement paramétrique a été obtenu en utilisant le signal des groupements ArCH_2ax . La valeur obtenue a été confirmée par l'ajustement paramétrique à l'aide des signaux attribués aux groupements OCH_2 et ArH les plus blindés, donnant des résultats similaires. Ces signaux ont été choisis car ils présentent une différence de déplacement chimique significative durant le titrage ainsi qu'aucun recouvrement par d'autres signaux.

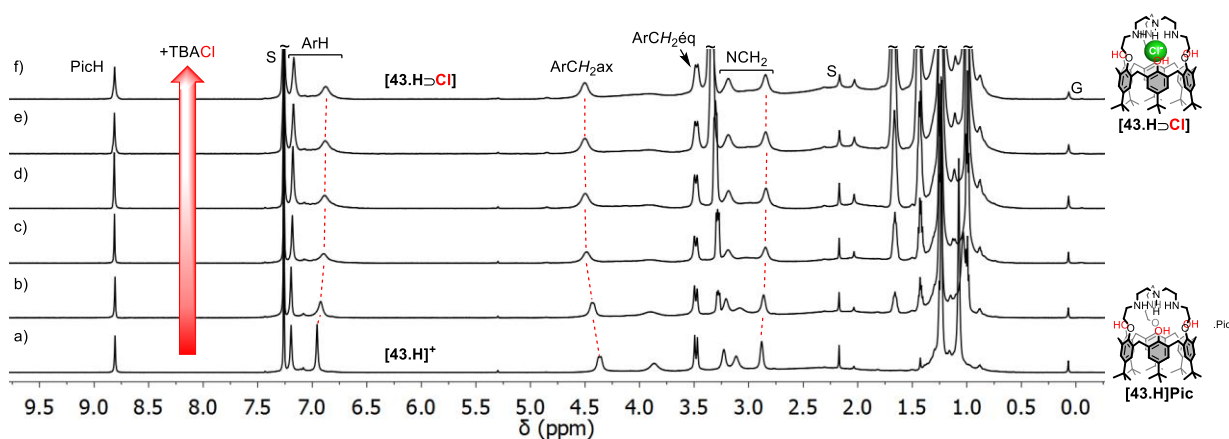


Figure 3-9 : Titrage par RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz, 298 K) du calix[6]trisPhOH monoprotonné **[43.H]⁺** par TBACl ($C \approx 2.10^{-3} \text{ M}$) ; a) **[43.H]⁺** ; b) 0,9 éq. ; c) 1,4 éq. ; d) 2,0 éq. ; e) 3,4 éq. ; f) 4,1 éq. de TBACl ; S : solvant, G : graisse.

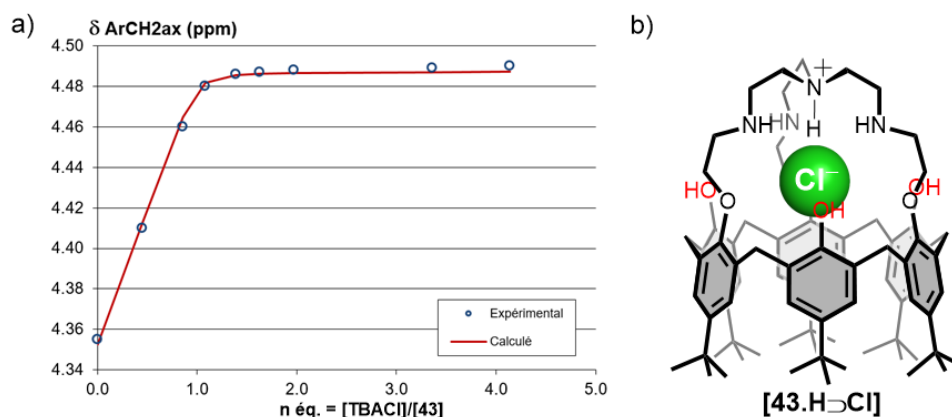


Figure 3-10 : a) Courbe de titrage réalisé par RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz, 298 K) du récepteur $[43.\text{H}]^+$ par TBACl et ajustement paramétrique correspondant (méthode des moindres carrés) ; b) Schématisation de la reconnaissance de l'anion chlorure par le calix[6]trentisPhOH protonné $[43.\text{H}]^+$.

Un titrage similaire dans CDCl_3 avec le calix[6]tren protonné $[13.\text{H}]^+$ n'a conduit à aucune modification du spectre RMN ^1H , indiquant que l'anion chlorure n'est pas reconnu par ce récepteur.

Ces résultats nous donnent des informations sur le mode de complexation du Cl^- . La protonation du récepteur est indispensable à la reconnaissance de l'anion par l'établissement d'une interaction ionique favorable entre le récepteur et celui-ci. Les amines ne sont en effet pas de suffisamment bons donneurs de liaisons hydrogène pour stabiliser le chlorure (cas du récepteur non protonné). En outre, la différence de comportement entre les récepteurs $[13.\text{H}]^+$ et $[43.\text{H}]^+$ implique l'intervention des groupements hydroxy du petit col dans ce phénomène de reconnaissance en stabilisant l'édifice par liaisons hydrogène. De plus, dans le cas du calix[6]tren parent $[13.\text{H}]^+$, les doublets non-liants des groupements méthoxy induisent une répulsion électrostatique défavorable à la reconnaissance d'un anion.

Dans un second temps, l'inclusion de paires d'ions organiques par le calix[6]trentisPhOH protonné $[43.\text{H}]^+$ a été évaluée. Dans CDCl_3 , l'addition de PrNH_3Pic (0 à 6,5 éq.) sur une solution du récepteur **43** induit uniquement sa monoprotation sans apparition d'autres signaux, notamment dans la zone des champs forts. Aucune inclusion de l'ammonium dans la cavité n'est donc observée (Figure 3-11, a et b). Par contre, l'addition successive de TBACl permet l'observation de trois signaux dans la zone des champs forts correspondant au propylammonium inclus (Figure 3-11, c). L'ammonium n'est donc reconnu qu'en présence d'un anion coordonné.

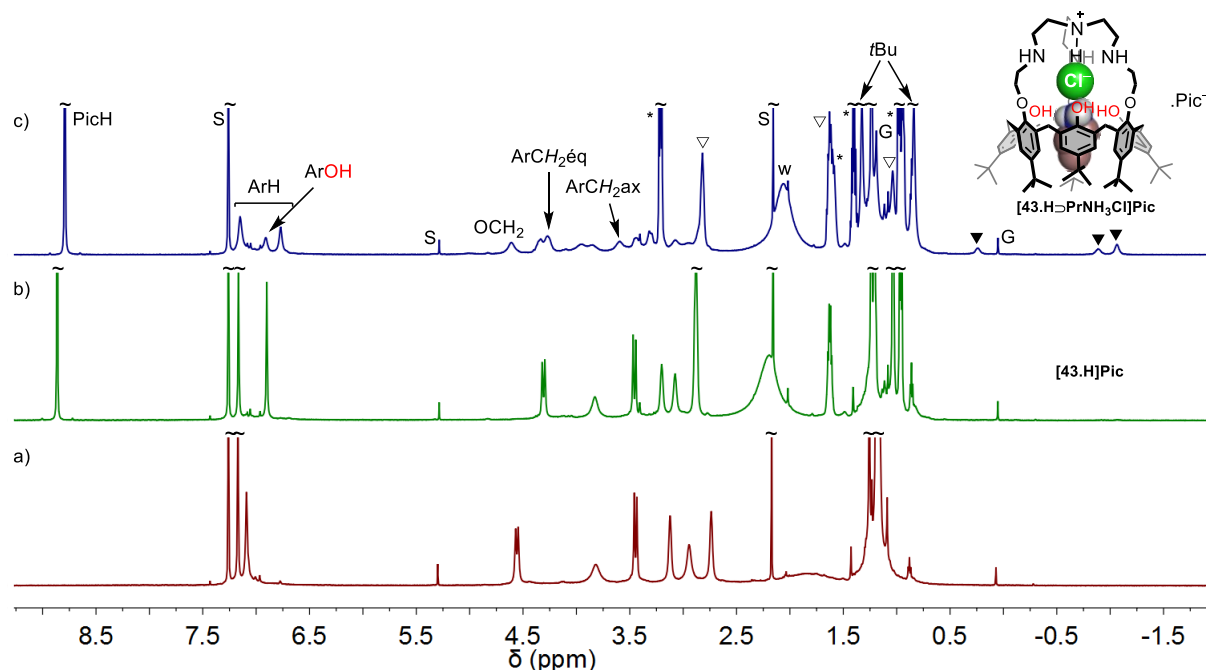


Figure 3-11 : Spectres RMN ^1H du récepteur **43** (CDCl_3 , 600 MHz, 298 K, $C \approx 2.10^{-3} \text{ M}$), a) Avant ajout, b) Après ajout de 6,5 éq. de PrNH_3Pic , c) Après ajout de TBACl en excès (9,3 éq.) ; \blacktriangledown : $\text{PrNH}_{3\text{in}}$, \blacktriangledown : $\text{PrNH}_{3\text{out}}$ * : TBA ; S : solvant, w : eau, G : graisse.

Une étude similaire a été réalisée en présence de PrNH_3Cl uniquement. Des ajouts successifs de PrNH_3Cl (0 à 1,25 éq.) sur une solution du récepteur **43** dans CDCl_3 entraînent la formation du complexe **[43.H>Cl]** (Figure 3-12, a-c, spectre identique à celui présenté à la Figure 3-9, f). Des ajouts supplémentaires de PrNH_3Cl (1,25 à 4,25 éq.) conduisent à une signature RMN ^1H identique à celle observée précédemment (Figure 3-11, c). L'attribution des signaux a été réalisée grâce à des analyses RMN 2D (COSY et HSQC). Ces analyses ont révélé que le récepteur est sous forme monoprotonnée ($\delta_{\text{NHCH}_2}^+ = 2,92 \text{ ppm}$) et confirment la formation de l'*endo*-complexe **[43.H>PrNH $_3$ Cl] $^+$** . Les signaux dans la zone des champs forts appartiennent à la chaîne propyle de l'ammonium inclus au cœur de la cavité calixarénique. Leur déplacement chimique dans cette zone ($\delta_{\text{CH}_3(\gamma)} = -0,96 \text{ ppm}$, $\delta_{\text{CH}_2(\beta)} = -0,84 \text{ ppm}$ et $\delta_{\text{CH}_2(\alpha)} = 0,46 \text{ ppm}$) est dû au blindage par les cônes d'anisotropie des unités aromatiques. Le blindage le plus fort est observé pour les protons du groupement méthylène en α et en β de l'ammonium ($\text{cis}_{\text{CH}_2(\alpha)} = -2,26 \text{ ppm}$ et $\text{cis}_{\text{CH}_2(\beta)} = -2,39 \text{ ppm}$). Ces protons sont donc au cœur de la cavité calix[6]arénique. Les protons des groupement méthyle en γ de l'ammonium subissent quant à eux un blindage moins important ($\text{cis}_{\text{CH}_3(\gamma)} = -1,89 \text{ ppm}$). Ces protons étant situés en bout de chaîne de l'invité, et donc plus bas dans la cavité, ils sont plus éloignés des cônes d'anisotropie des unités aromatiques et subissent donc un blindage moindre.

Le déplacement chimique des groupements OCH_2 du calixarène ($\delta_{\text{OCH}_2} = 4,92 \text{ ppm}$) nous donne des informations sur la conformation adoptée par le récepteur. En effet, leur déblindage est significatif de leur orientation vers l'extérieur du calix[6]arène. La complexation de la paire d'ions écarte les ponts éthyléniques reliant le chapeau et la cavité calixarénique, ce qui induit cette orientation. De plus, ce pivotement des unités aromatiques autour des méthylènes pontants oriente les *tBu* des unités chapeautées vers l'intérieur de la cavité, déplaçant leur signal vers les champs forts ($\delta_{\text{tBu}(\text{cap})} = 0,89$

ppm) comme observé sur le spectre d'autres récepteurs lors de la complexation de paires d'ions.²⁰ *A contrario*, afin de minimiser les interactions stériques, les *t*Bu des unités phénoliques sont éjectés de la cavité, leur signal subit de ce fait un déblindage ($\delta_{tBu(OH)} = 1,39$ ppm). La conformation de l'*endo*-complexe $[43.H\supset PrNH_3Cl]^+$ est donc de type cône aplati ($\Delta\delta_{ArH} = 0,42$ ppm et $\Delta\delta_{tBu} = 0,51$ ppm). Le relevé d'un spectre HMBC et l'observation d'une corrélation entre le signal attribué aux protons OCH_2 et le signal des ArH les plus blindés a permis de confirmer cette conformation (Figure 3-13).

Une constante globale d'affinité β_2 supérieure à $1,3 \pm 0,2 \times 10^5 M^{-2}$ a été déterminée.^a Cette constante tient compte de l'étape de protonation du récepteur et de celle de complexation de la paire d'ions.

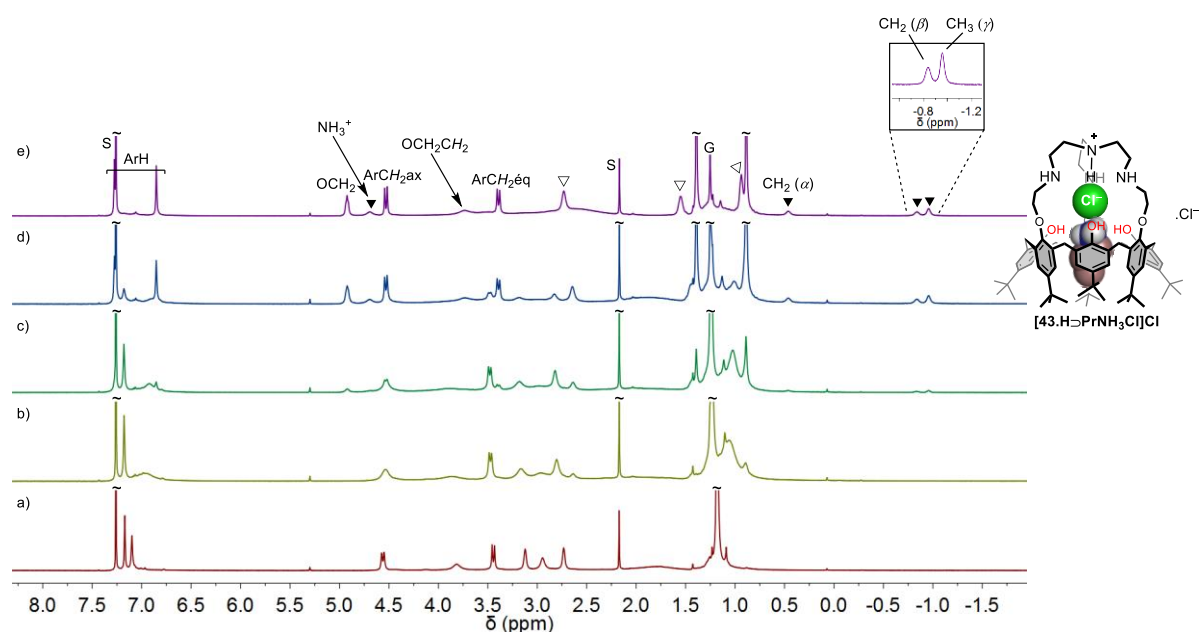


Figure 3-12 : Spectres RMN 1H du récepteur **43** ($CDCl_3$, 600 MHz, 298 K, $C \approx 3.10^{-3} M$), a) Avant ajout, b) Après ajout de 0,75 éq. $PrNH_3Cl$, c) Après ajout de 1,25 éq. $PrNH_3Cl$, d) Après ajout de 2,25 éq. $PrNH_3Cl$, e) Après ajout de 4,25 éq. $PrNH_3Cl$; \blacktriangledown : $PrNH_3Cl_{in}$, \blacktriangledown : $PrNH_3Cl_{out}$; S : solvant, G : graisse.

^a Constante d'association déterminée à 298 K. Constante d'association minorée définie selon $\beta_2 > ([43.H\supset PrNH_3Cl]^+)/([43] \times [PrNH_3Cl]^2)$ où la concentration en $[43.H\supset PrNH_3Cl]^+$ est estimée à 95 % et celle de **43** à 5 % . Erreur estimée à 15%.

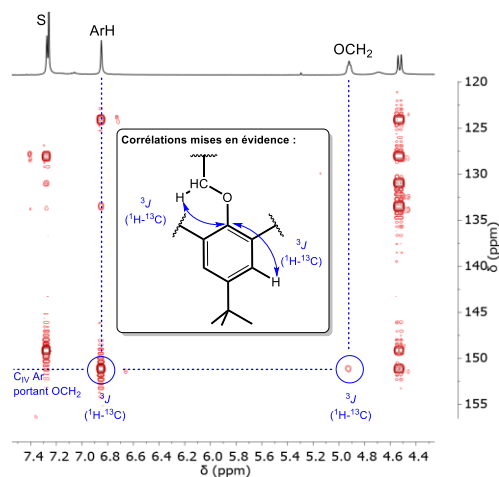


Figure 3-13 : Agrandissement du spectre HMBC (CDCl_3 , 600 MHz, 298 K) du complexe $[\mathbf{43.H}\rightarrow\text{PrNH}_3\text{Cl}]^+$ avec une sélection des corrélations observées, S : solvant.

L'influence de la nature de l'anion a également été étudiée. L'ajout de $\text{TBAPrNH}_3\text{SO}_4$ (10 éq.) sur le récepteur dans CDCl_3 modifie sa conformation (Figure 3-14, a et b). Celle-ci diffère de celle de l'espèce monoprotonnée ($\Delta\delta_{\text{tBu}} = 0,17$ ppm et $\Delta\delta_{\text{ArH}} = 0,24$ ppm pour l'espèce $[\mathbf{43.H}]^+$ alors que $\Delta\delta_{\text{tBu}} = 0,62$ ppm et $\Delta\delta_{\text{ArH}} = 0,50$ ppm dans ce cas-ci). Aucun signal n'est cependant observé dans la zone des champs forts indiquant qu'aucune inclusion de la chaîne PrNH_3^+ dans la cavité n'a lieu. Il est donc possible que le récepteur monoprotonnée complexe le sulfate seul. En effet, l'anion sulfate, présentant une taille beaucoup plus grande que le chlorure, ne permet probablement pas la coordination de l'ammonium dans la cavité en dessous de l'anion. Ceci est en accord avec les valeurs de $\Delta\delta_{\text{ArH}}$ beaucoup plus importantes que dans le cas du chlorure ($\Delta\delta_{\text{ArH}} = 0,50$ ppm vs $\Delta\delta_{\text{ArH}} = 0,28$ ppm). L'espèce observée semble donc ici être l'espèce $[\mathbf{43.H}\rightarrow\text{SO}_4]\text{TBA}$.

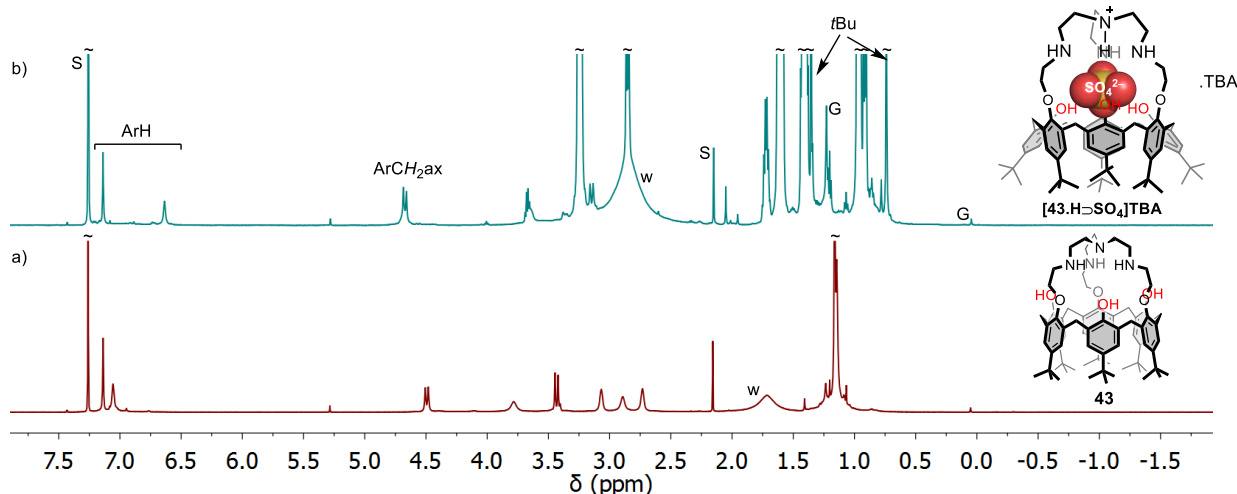


Figure 3-14 : Spectres RMN ^1H du récepteur $\mathbf{43}$ (CDCl_3 , 600 MHz, 298 K, $C \approx 3.10^{-3}$ M), a) avant ajout, b) après ajout de 10 éq. de $\text{TBAPrNH}_3\text{SO}_4$; S : solvant, w : eau, G : graisse.

Le comportement de ce nouveau récepteur diffère de celui du calix[6]tren parent $\mathbf{13}$. En effet, celui-ci est capable de reconnaître un ammonium primaire ($\text{PrNH}_3^+\text{Pic}^-$) à basse température uniquement (233 K, Tableau 3-1).²¹ De manière surprenante, l'ajout de PrNH_3Cl sur ce même récepteur $\mathbf{13}$ conduit à sa monoprotonation sans apparition de signaux dans la zone des champs forts, ni à

température ambiante ni à basse température (238 K). Aucune reconnaissance de la paire d'ions n'a donc lieu. Dans ce cas, l'absence de signal correspondant à l'inclusion du PrNH_3^+ peut s'expliquer par la très faible dissociation de la paire d'ions $\text{PrNH}_3^+\text{Cl}^-$ dans CDCl_3 et l'absence de possibilité de reconnaissance du chlorure par le récepteur **13**. Le remplacement des groupements méthoxy par des hydroxy permet donc la reconnaissance de la paire d'ions. La présence ou non du chlorure dans le chapeau tren est visible par la comparaison des CISs du groupement CH_3 du PrNH_3^+ inclus pour les deux récepteurs (Tableau 3-1). La présence d'un chlorure dans l'édifice influence donc la position de l'invité dans la cavité.

Tableau 3-1 : Comparaison des CISs de la chaîne PrNH_3^+ incluse pour les récepteurs **13** et **43**.

Complexe	CIS (ppm)		
	α	β	γ
[13.PrNH₃]⁺a	nd	-2,00	-3,17
[43.H\rightarrowPrNH₃Cl]⁺b	-2,26	-2,39	-1,89

^a CISs déterminés à 233 K ; ^b CISs déterminés à 298 K ; nd : non déterminé.

L'orientation des substituants des atomes d'oxygène du petit col va influencer ses propriétés de complexation vis-à-vis des invités anioniques et des paires d'ions.

Deux possibilités existent :

- En cas d'orientation des doublets non-liants du petit col vers le centre de la cavité aromatique (cas du calix[6]tren **13**), la répulsion électrostatique entre l'anion et ceux-ci (dipôle-charge) est trop importante pour observer la complexation de l'anion (Figure 3-15a).²²
- L'orientation des doublets non-liants vers l'extérieur de la cavité du récepteur **13** implique que les groupements méthyle soient orientés vers l'intérieur de celle-ci. Ceci empêche la stabilisation de l'anion en raison d'un encombrement stérique trop important (Figure 3-15b). En revanche, dans le cas du récepteur **43** déméthylé, les atomes d'hydrogène présents sur le petit col des unités phénoliques sont beaucoup moins encombrants et rendent donc disponible le site de complexation dans le chapeau tren pour un anion (Figure 3-15c). De plus, la présence de ces donneurs de liaisons hydrogène va stabiliser l'anion au cœur du récepteur.

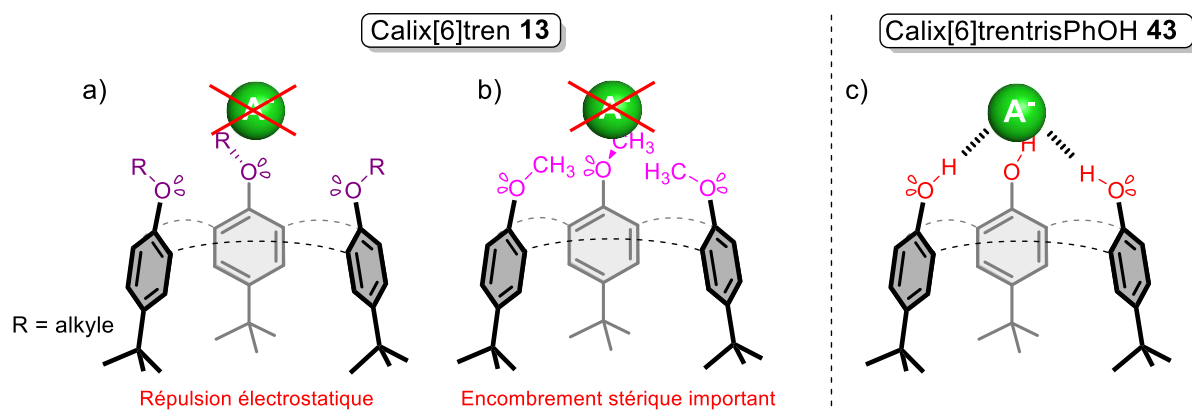


Figure 3-15 : Représentation du positionnement des groupements méthyle et hydroxyle ainsi que des doublets non-liants présents sur les atomes d'oxygènes du petit col des récepteurs **13** et **43**.

Nous pouvons cependant noter que parmi les calix[6]azacryptands, le calix[6]tmpa **14** a un comportement différent. Le chapeau tmpa est plus rigide et impose donc aux unités phénoliques qui le portent d'orienter les doublets non-liants des atomes d'oxygène vers l'extérieur (*vide supra*, introduction générale).²²⁻²³ Le calix[6]tmpa **14** et ses complexes d'ions métalliques lie donc les hydroxydes, alkoxydes, azotures et halogénures. La présence de groupements méthoxy sur le petit col calix[6]arénique n'est donc pas obligatoirement un facteur limitant la reconnaissance d'anions et de paires d'ions.

Toutes ces considérations mettent en évidence l'intérêt de la transformation du petit col du calix[6]tren **13**, *via* la méthodologie de déméthylation, en vue de la modification des propriétés de reconnaissance du récepteur **43**.

3.2.2. Reconnaissance de zwitterions par le calix[6]trentrisPhOH

La reconnaissance des zwitterions triméthylglycine (TMGly), propiobétaïne (PB) et déoxycarnitine (DC) (Figure 3-6) par le récepteur calix[6]trentrisPhOH **43** a été étudiée en milieu apolaire et polaire.

L'ajout de PB, TMGly et de DC sur le récepteur **43** a été réalisé dans un mélange CDCl₃/CD₃OD 98:2 afin de solubiliser les zwitterions. Dans tous les cas, les spectres RMN ¹H n'ont montré aucun signal dans la zone des champs forts, même après plusieurs heures. Ceci suggère que le récepteur **43** neutre ne possède aucune affinité pour ces zwitterions. Dans le cas de la TMGly et de la PB, l'ajout progressif d'acide picrique dans le milieu entraîne tout d'abord la monoprotonation du récepteur (0 à 1,0 éq. de PicH). Dans un second temps, l'apparition d'un signal dans la zone des champs forts est observée (1,1 à 2,3 éq. de PicH, Figure 3-16, b-d). Le relevé de spectres intermédiaires au cours des ajouts de zwitterions montre la présence simultanée des signaux du récepteur protonné libre et du complexe correspondant, ce qui indique que l'échange entre ces espèces est lent par rapport à l'échelle de temps spectrale à température ambiante.

La nécessité d'ajouter au moins un équivalent d'acide dans le milieu afin d'observer la complexation du zwitterion suggère qu'il est complexé sous sa forme cationique (fonction carboxylate protonnée). En effet, si la forme neutre était reconnue, nous devrions observer un signal d'inclusion dans la zone des champs forts en dessous d'un équivalent d'acide ajouté. Dans la suite de ce chapitre, les abréviations PBH et TMGlyH seront utilisées afin de nommer la forme protonnée des zwitterions. Le signal observé dans les champs forts est attribué au groupement N⁺Me₃ inclus dans la cavité calix[6]arénique ($\delta_{N^+Me_3} = 0,34$ ppm pour la TMGlyH et 0,45 ppm pour la PBH).

Après ajout de 2,3 éq. d'acide picrique, en présence de 2,0 éq. de TMGly ou d'1,0 éq. de PB, une seule espèce est observée par RMN ¹H dans CDCl₃/CD₃OD 98:2, indiquant le déplacement total de l'équilibre vers la formation de l'espèce [43.H⊃G]²⁺ (avec G = TMGlyH ou PBH, Figure 3-16, spectres c-d).

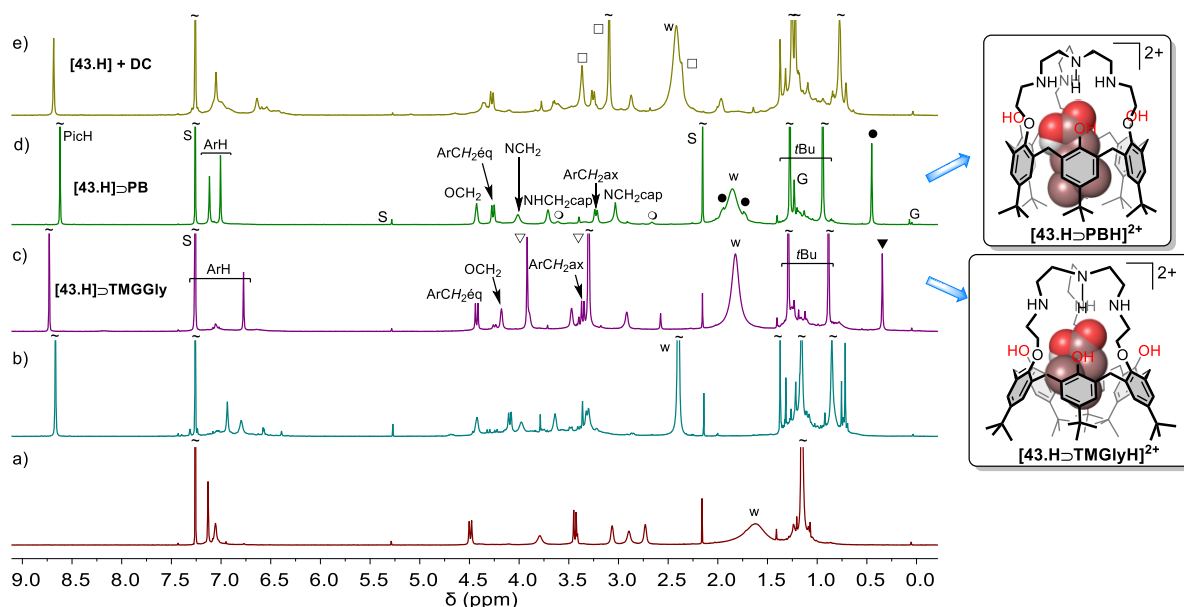


Figure 3-16 : Spectres RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 98:2, 600 MHz, 298 K, $C \approx 3 \cdot 10^{-3}$ M) du ligand **43** a) sans aucun ajout, b) après ajout de 2,3 éq. PicH, c) après ajout de 2,3 éq. PicH et de 2 éq. TMGly, d) après ajout de 2,3 éq. PicH et de 1 éq. PB et e) après ajout de 2,3 éq. de PicH et de 2 éq. de DC. ∇ : TMGlyH_{in}, ∇ : TMGlyH_{out}, \bullet : PBH_{in}, \circ : PBH_{out}, \square : DCH_{out}, S : solvant, S_{int} : référence interne, w : eau ; G : graisse.

Dans le cas du complexe $[\mathbf{43.H} \supset \text{TMGlyH}]^{2+}$, le récepteur déméthylé protonné adopte une conformation cône aplati ($\Delta\delta_{\text{ArH}} = 0,49$ ppm). Le déplacement chimique des groupes méthyle de l'ammonium inclus montre un positionnement au centre de la cavité aromatique ($\delta_{\text{N}^+\text{Me}_3} = 0,34$ ppm, CIS = $-2,96$ ppm). La conformation du complexe $[\mathbf{43.H} \supset \text{PBH}]^{2+}$ est par contre plus droite ($\Delta\delta_{\text{ArH}} = 0,11$ ppm). Le déplacement chimique des groupements méthyle de l'ammonium inclus ($\delta_{\text{N}^+\text{Me}_3} = 0,45$ ppm, CIS = $-2,63$ ppm) montre également un positionnement central de l'ammonium dans la cavité. Le signal du méthylène en β du carboxylate pour la PBH incluse se situe à $\delta_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}} = 1,74$ ppm (CIS = $-1,85$ ppm). Ce déplacement relativement important du signal vers les champs forts indique que ce méthylène est également positionné profondément dans la cavité. Le CIS des protons méthyléniques en α du carboxylate est moindre (CIS = $-0,70$ ppm, $\delta_{\text{CH}_2\text{COOH}} = 1,94$ ppm), ce qui indique qu'ils subissent une plus faible influence des cônes d'anisotropie des unités aromatiques. L'attribution des signaux a été réalisée grâce au relevé de spectres RMN 2D (COSY, HSQC, HMBC).

Une différence de conformation est observée entre les complexes $[\mathbf{43.H} \supset \text{TMGlyH}]^{2+}$ et $[\mathbf{43.H} \supset \text{PBH}]^{2+}$ (Figure 3-17). En effet, dans le cas du premier complexe, les protons des groupements OCH_2 sont plus blindés ($\delta_{\text{OCH}_2} = 4,18$ ppm) que dans le cas du second ($\delta_{\text{OCH}_2} = 4,43$ ppm). Le comportement inverse est observé pour le signal attribué aux protons ArCH_2 axiaux. Cette observation nous indique une conformation différente pour les deux complexes. Dans le cas du complexe avec la TMGlyH, les groupements OCH_2 sont orientés vers l'intérieur de la cavité calix[6]arénique (Figure 3-17a) alors qu'ils sont éjectés vers l'extérieur dans le cas de la PBH (Figure 3-17b). Ceci s'expliquerait par la plus grande taille de la PBH, impliquant le retournement des bras porteurs du chapeau vers l'extérieur de la structure.

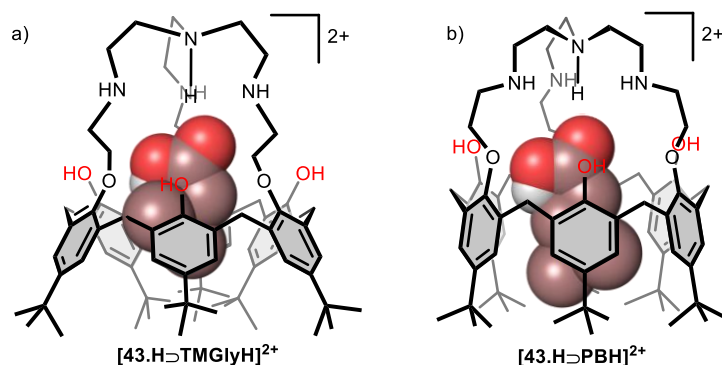


Figure 3-17 : Reconnaissance de (a) TMGlyH et de (b) PBH par le récepteur $[43.H]^+$.

Le relevé d'un spectre HMBC n'a pas permis d'observer de corrélation entre les protons aromatiques et les protons OCH_2 . De plus, aucun signal n'a été observé pour les protons phénoliques par RMN 1H . L'orientation des unités aromatiques pour les différents complexes n'a donc pu être confirmée.

L'ajout de DC (2,0 éq.) sur le récepteur **43** en présence de 2,3 éq. d'acide (PicH) ne conduit pas à l'observation d'un signal correspondant à l'inclusion de l'ammonium quaternaire dans la cavité calix[6]arénique. Une modification du spectre RMN 1H est cependant observée (Figure 3-16e). Cette modification est probablement due à une *exo*-complexation de l'invité. Ces résultats révèlent une sélectivité vis-à-vis des zwitterions présentant une chaîne carbonée de petite taille (1 ou 2 atomes de carbone). Ceci s'explique par la meilleure complémentarité entre le récepteur et l'invité (distance entre les deux sites de reconnaissance). Ce comportement est similaire à celui observé avec les calix[6]crypt(thio)urée **31**, **75-76** (*vide supra*, introduction).¹⁹

L'ajout d'acide et de zwitterion conduit à la présence de trois espèces dans le milieu, aucune constante d'affinité n'a donc été calculée pour la reconnaissance de zwitterions par le calix[6]trentisPhOH **43**. Des études de compétition en présence de TMGlyH et PBH ont cependant été réalisées afin de déterminer l'affinité relative $K_{PBH/TMGlyH}$ du récepteur protonné dans le mélange $CDCl_3/CD_3OD$ 98:2 ($K_{PBH/TMGlyH} = 5$). Cette différence peut être expliquée par la taille de la chaîne carbonée de la PBH permettant d'optimiser les interactions entre le chapeau tren protonné et le groupement acide carboxylique (liaisons hydrogène) d'une part et entre l'ammonium quaternaire et la cavité hydrophobe (interactions cation- π et CH- π) d'autre part. Une sélectivité vis-à-vis de la PBH est donc observée.

Tableau 3-2 : Déplacement chimique des protons des invités **G**, valeur des CISs et affinités relatives $K_{PBH/TMGlyH}$ pour les complexes $[43.H\supset TMGlyH]^{2+}$ et $[43.H\supset PBH]^{2+}$.

Invité G	$[43.H\supset G]^{2+}$ dans $CDCl_3 + 2\% CD_3OD$							$[43.H\supset G]^{2+}$ dans $CDCl_3/CD_3OD (1:1)$						
	δ (ppm)			CIS (ppm) ^b			$K_{PBH/G}^c$	δ (ppm)			CIS (ppm) ^b			$K_{PBH/G}^c$
	N ⁺ (CH ₃)	CH ₂ CH ₂ COOH	CH ₂ COOH	N ⁺ (CH ₃)	CH ₂ CH ₂ COOH	CH ₂ COOH		N ⁺ (CH ₃)	CH ₂ CH ₂ COOH	CH ₂ COOH	N ⁺ (CH ₃)	CH ₂ CH ₂ COOH	CH ₂ COOH	
TMGlyH	0,34	/	2,57	-2,96	/	-1,34	5	0,38	/	2,57	-2,87	/	-1,16	12,5
PBH	0,45	1,74	1,94	-2,63	-1,85	-0,70	1	0,53	1,64	1,85	-2,57	-1,96	-0,86	1
DCH	nd ^a			nd ^a			/	Non déterminé			Non déterminé			/

^a : non détecté, ^b : CISs mesurés à 298 K et définis selon $\Delta\delta = \delta(G_{in}) - \delta(G_{libre})$. ^c : Affinités relatives déterminées à 298 K et définie selon $([G] \times [[43.H\supset PBH]^{2+}]) / ([43.H\supset G]^{2+} \times [PBH])$. Erreurs estimées à 15%.

Afin de confirmer l'orientation de la PB et d'exclure l'hypothèse d'une complexation du zwitterion avec le groupe acide carboxylique orienté vers le grand col calixarénique, une analyse RMN ROESY ($CDCl_3/CD_3OD$ 98:2) a été réalisée sur le complexe $[43.H\supset PBH]^{2+}$ (Figure 3-18).

Les corrélations observées entre les protons des méthylènes de la PBH et les protons $ArCH_2ax$ d'une part, et les protons OCH_2 d'autre part confirment que la fonction acide carboxylique de l'invité est bien située au niveau du chapeau tren protonné. Cette confirmation est également apportée par l'absence de corrélation entre les protons CH_2COOH de la PBH et les groupements *t*Bu.

Le sens de reconnaissance de la PBH, et par analogie celui de la TMGlyH, est donc confirmé pour ce récepteur sous sa forme protonnée. La reconnaissance s'effectue donc de manière ditopique, par interactions cation- π *intra*-cavitaire de l'ammonium quaternaire et par liaisons hydrogène du groupe acide carboxylique avec le chapeau tren protonné et les groupements phénols.

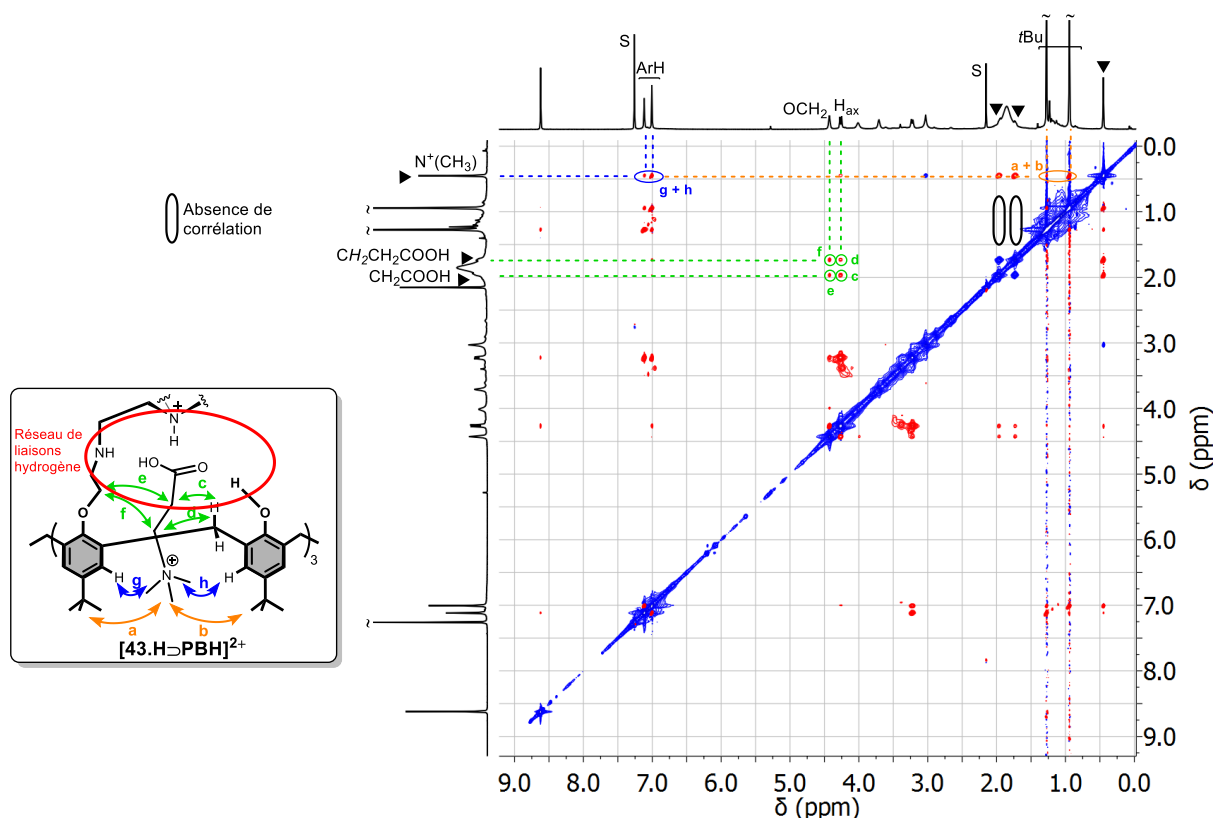


Figure 3-18 : Spectre ROESY ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 98:2, 600 MHz, 298 K) du complexe $[43.\text{H-PBH}]^{2+}$ avec une sélection des corrélations observées. \blacktriangledown : PBH_{inv} , S : Solvant.

La nécessité de protonation de l'invité et son sens d'inclusion suggèrent un mode de reconnaissance des zwitterions différent de celui observé avec d'autres calix[6]azacryptands. En effet, notamment dans le cas du récepteur crypt-thiouree **76**, le mécanisme d'inclusion pouvait être séquencé en deux étapes : (a) *exo*-complexation de l'invité au niveau du chapeau, et (b) passage de la chaîne *via* le petit col du calix[6]arène et reconnaissance par la cavité (*endo*-complexation). Lors de la complexation de PB par ce récepteur qui présente un macrocycle défini par le chapeau thio-urée à 26 unités, un temps long (≈ 4 h) a été nécessaire afin d'atteindre l'équilibre de complexation.¹⁹

Dans le cas du récepteur calix[6]trentisPhOH $[43.\text{H}]^+$ (macrocycle plus petit, 22 unités), l'équilibre est atteint quasi instantanément ce qui suggère un mode de reconnaissance différent. L'inclusion de TMGlyH et de PBH suppose donc un mécanisme impliquant le passage de l'invité par le grand col (Figure 3-19A). Le passage défavorable de la fonction carboxylate à travers la cavité aromatique du récepteur explique l'absence d'inclusion des zwitterions neutres (Figure 3-19B).

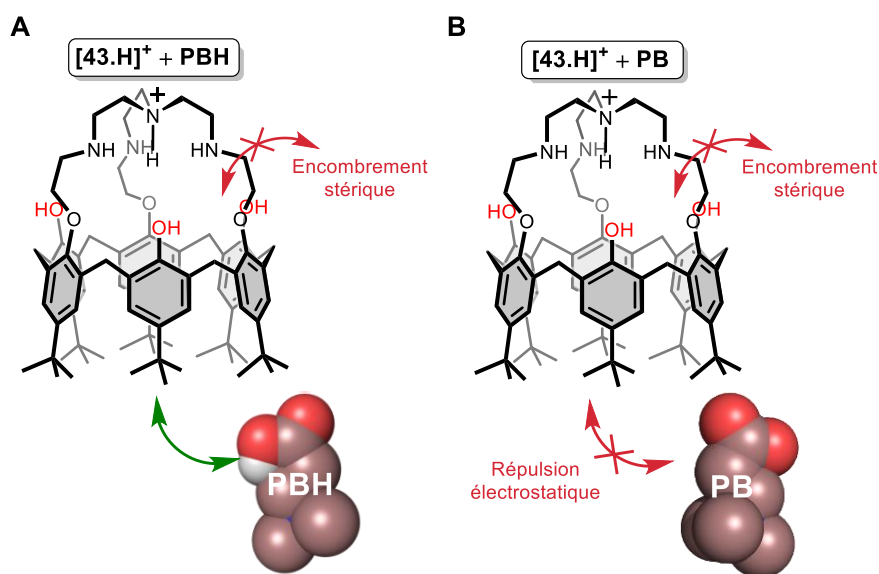


Figure 3-19 : (A) Reconnaissance de PBH par le récepteur $[43.H]^+$, (B) absence de reconnaissance de PB par le récepteur $[43.H]^+$.

La PBH étant un invité ditopique, nous avons voulu évaluer séparément l'influence des deux groupements participant à la reconnaissance du zwitterion. Pour ce faire, deux études ont été réalisées par spectroscopie RMN 1H .

Premièrement, l'addition d'acide (PicH, 1,1 éq.) sur le récepteur **43** dans un mélange $CDCl_3/CD_3OD$ 9:1, suivie de l'addition d'un excès de tétraméthylammonium picrate (TMAPic, 6,2 éq.) a permis d'évaluer les propriétés de reconnaissance du ligand $[43.H]^+$ vis-à-vis des ammoniums quaternaires simples (Figure 3-20, a vs b). Aucun changement significatif de la signature RMN 1H du calixarène $[43.H]^+$ n'est observé. De plus, aucun signal d'inclusion pour l'ammonium TMA^+ n'a été détecté à 298 ou 248 K. Cette espèce n'est donc pas reconnue dans la cavité. Ce phénomène peut être expliqué par le fait que la charge positive située sur le chapeau tren suite à sa protonation induit une forte répulsion électrostatique avec l'invité.

Deuxièmement, l'addition d'acide butanoïque sur le récepteur **43** dans $CDCl_3$ à 298 ou 248 K a été réalisé et ne conduit également pas à l'apparition de signaux dans la zone des champs forts, indiquant que l'acide carboxylique n'est pas non plus reconnu par *endo*-complexation (Figure 3-20 a vs c). Une modification de la signature RMN du récepteur **43** est cependant observée. Celle-ci résulte de la protonation du chapeau tren lors de l'addition d'acide et de la coordination probable de butanoate en *exo*. En effet, la signature RMN observée diffère de celle des espèces mono- et trisprotonnées $[43.H]^+$ et $[43.3H]^{3+}$. Il est donc probable qu'un butanoate soit coordonné au niveau du chapeau tren mais que la chaîne carbonée soit dirigée vers l'extérieur du récepteur $[43.H]^+$. L'espèce $[43.H]^+ \rightleftharpoons PrCOO^-$ présente une conformation cône aplati et une signature RMN 1H avec un des signaux des groupements ArH et *t*Bu élargi. Celle-ci est similaire à celle observé lors de l'addition de chlorures sur le récepteur protonné (*vide supra*) et suppose donc un mode de reconnaissance similaire, en dehors de la cavité calixarénique.

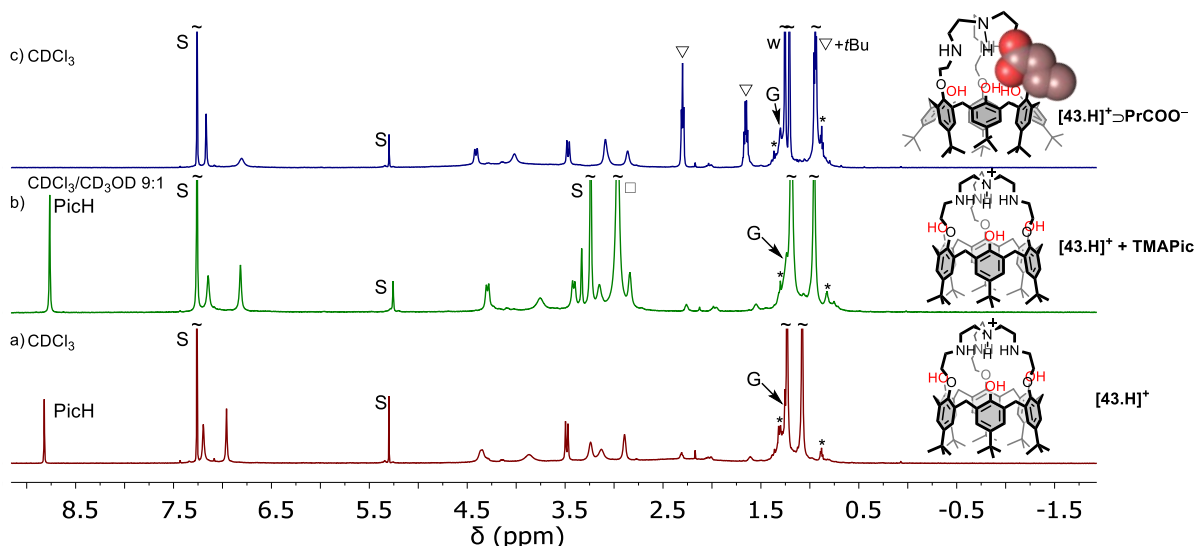


Figure 3-20 : Spectres RMN ^1H (600 MHz, 298 K, $C \approx 2.10^{-3}$ M) du calix[6]trentisPhOH monoprotonné $[\mathbf{43.H}]^+$ (a) après addition d'1,1 éq. d'acide picrique (CDCl_3), (b) après addition d'1,1 éq. d'acide picrique et de 6,2 éq. TMAPic ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 9:1), (c) après addition de 4,5 éq. d'acide butyrique (CDCl_3) ; S : solvant, w : eau, G : graisse, * : impuretés.

Ces résultats montrent qu'il est nécessaire d'associer la fonction acide carboxylique au groupement ammonium quaternaire afin d'observer la reconnaissance *intra*-cavitaire de ce type d'invités. Le récepteur $[\mathbf{43.H}]^+$ agit donc comme un récepteur ditopique permettant la reconnaissance efficace de zwitterions sous leur forme protonnée. Dans ce cadre, la fonction ammonium quaternaire est reconnue par l'établissement d'interactions cation- π dans la cavité calix[6]arénique et la fonction acide carboxylique est simultanément reconnue *via* la formation d'un réseau de liaisons hydrogène entre les atomes d'azote du chapeau tren monoprotonné et les groupements phénol du petit col calixarénique. La combinaison de ces différentes interactions stabilise fortement l'édifice et peut être vu comme la force motrice de cette complexation.

La reconnaissance de zwitterions protonnés dans un solvant protique a également été étudiée. Ceci a permis de mettre en évidence la sélectivité du récepteur **43** vis-à-vis de ces invités en fonction du milieu (aprotique ou protique).

L'addition d'acide picrique (10,8 éq.) et de PB (16,8 éq.), dans une solution du récepteur **43** dans un mélange $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 1:1, a conduit à la formation du complexe $[\mathbf{43.H}\supset\text{PBH}]^{2+}$ (Figure 3-21, a-c). Comme dans le mélange $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 98:2, l'échange entre l'espèce protonnée et l'*endo*-complexe est lent par rapport à l'échelle de temps spectrale. Le spectre RMN ^1H montre également la présence d'une espèce minoritaire. Celle-ci est attribuable au récepteur polyprotonné $[\mathbf{43.nH}]^{n+}$. Des essais avec différentes proportions d'acide et de PB ont été réalisés afin de minimiser la présence de cette espèce secondaire. La plus faible proportion de cette espèce minoritaire est obtenue avec un mélange PicH/PB 1:1,6. La compétition entre la protonation du récepteur et l'inclusion de PBH explique la présence de cette espèce minoritaire. La sélectivité du récepteur $[\mathbf{43.H}]^+$ vis-à-vis de la PBH est donc plus faible en solvant protique qu'en solvant apolaire. Le spectre RMN ^1H de l'espèce $[\mathbf{43.H}\supset\text{PBH}]^{2+}$ est proche de celui obtenu dans $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 98:2. L'ammonium quaternaire est situé au centre de la cavité aromatique ($\delta_{\text{N}^+\text{Me}_3} = 0,53$ ppm, CIS = -2,57 ppm, Tableau 3-2). Les protons des groupements

méthylène en α et β du groupement acide carboxylique sont observés à $\delta_{\text{CH}_2\text{COOH}} = 1,85$ ppm (CIS = $-0,86$ ppm) et $\delta_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}} = 1,64$ ppm (CIS = $-1,96$ ppm). La conformation cône droite du récepteur est également la même que dans le mélange $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 98:2 ($\Delta\delta_{\text{ArH}} = 0,11$ ppm).

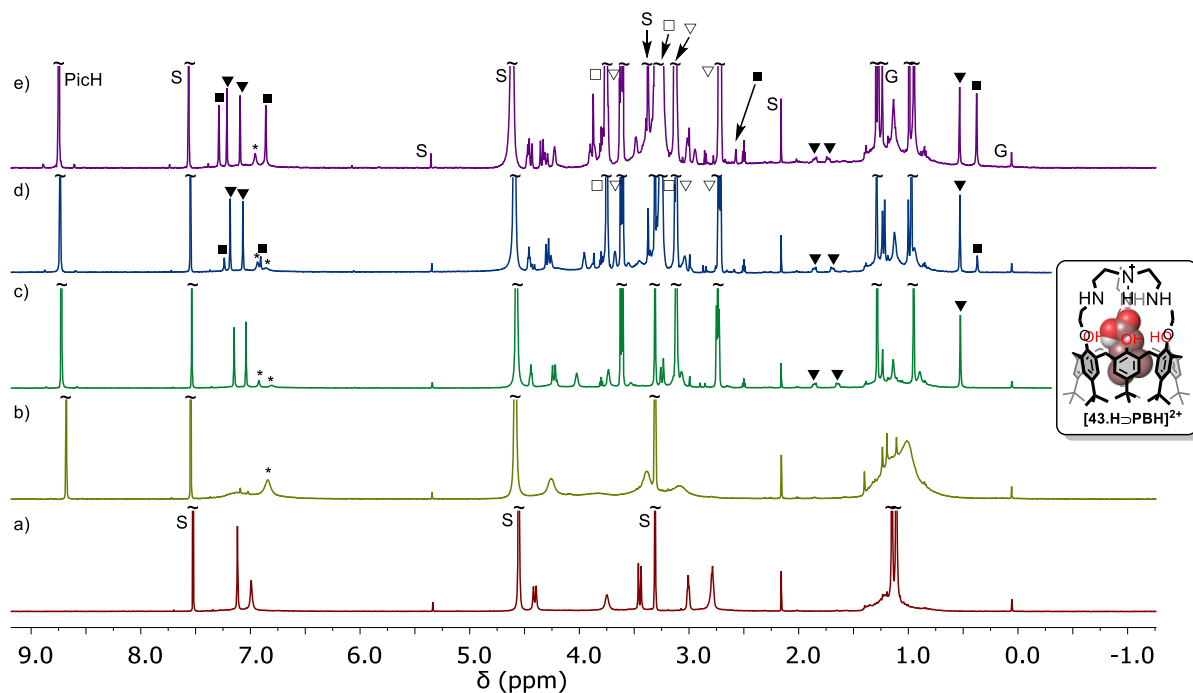


Figure 3-21 : Spectres RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 1:1, 600 MHz, 298 K, $C \approx 2.10^{-3}$ M) du ligand **43** a) sans aucun ajout, b) après ajout de 2,7 éq. PicH, c) après ajout de 8,8 éq. PicH et de 10,6 éq. PB, d) après ajout de 10,8 éq. PicH, de 16,7 éq. PB et de 43,6 éq. TMGly, e) après ajout de 10,8 éq. PicH, de 16,7 éq. PB et de 114,1 éq. TMGly; ■ : $[\mathbf{43.H>TMGlyH}]^+$, □ : $\text{TMGlyH}_{\text{out}}$, ▼ : $[\mathbf{43.H>PBH}]^{2+}$, ▽ : PBH_{out} , * : $[\mathbf{43.nH}]^{n+}$; S : solvant, G : graisse.

Le complexe $[\mathbf{43.H>PBH}]^{2+}$ dans le mélange $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 1:1 a également été étudié par une analyse ROESY afin de confirmer l'orientation de l'invité au cœur du récepteur et d'établir sans ambiguïté le mode de reconnaissance de celui-ci. Les signaux des méthylènes du zwitterion protonné montrent des corrélations avec les signaux des groupements ArCH_2ax et des groupements OCH_2 (Figure 3-22). Ceci confirme l'inclusion du carboxylate au niveau du chapeau tren protonné. De plus, les signaux des méthyles de l'ammonium corrént avec les groupements ArH (non présentés sur l'agrandissement du spectre Figure 3-22) et avec les groupements tBu, ce qui confirme l'orientation du groupement ammonium quaternaire vers le grand col du calix[6]arène.

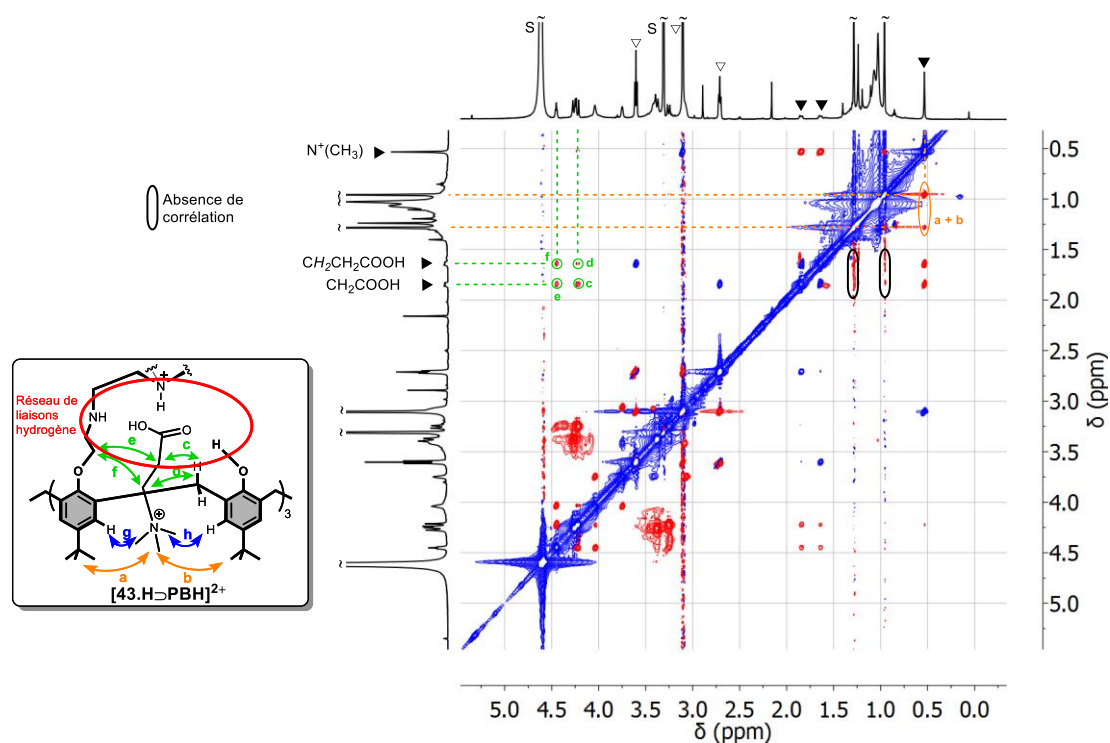


Figure 3-22 : Agrandissement du spectre ROESY ($CDCl_3/CD_3OD$ 1:1, 600 MHz, 298 K) du complexe $[43.H \rightleftharpoons PBH]^{2+}$ avec une sélection des corrélations observées. \blacktriangledown : PBH_{in} , ∇ : PBH_{out} , S : Solvant.

L'addition progressive de TMGly dans le milieu (jusqu'à 114 éq.) en compétition avec la PB a permis de déterminer l'affinité relative $K_{PBH/TMGlyH}$ (Figure 3-21, d et e).^b Cette constante d'affinité relative ($K_{PBH/TMGlyH} = 12,5$, Tableau 3-2) indique une plus grande sélectivité du récepteur vis-à-vis de PBH par rapport au mélange $CDCl_3/CD_3OD$ 98:2 (augmentation de l'affinité relative d'un facteur 3 environ). Cette augmentation de sélectivité est liée, comme attendu, à la plus forte solvataion de la TMGlyH dans ce milieu protique.

Afin de comparer l'affinité du calix[6]trentisPhOH **43** et celle du calix[6]tren **13** sous leur formes monoprotonnées, une étude en présence d'acide picrique (2,5 éq.) et des deux zwitterions (TMGly et PB) a été réalisée dans $CDCl_3/CD_3OD$ 98:2 au départ du récepteur **13** (Figure 3-23). L'addition d'acide picrique conduit à la protonation du récepteur **13**. L'ajout de TMGly ou de PB dans le milieu ne modifie pas le spectre RMN 1H . Ceci indique qu'aucune complexation *intra*- ou *extra*-cavitaire du zwitterion n'a lieu. Cette différence de comportement est due à l'encombrement stérique des groupements OMe. Les zwitterions protonnés, présentant un ammonium quaternaire et un groupement acide carboxylique encombrant, ne peuvent donc être reconnus par le calix[6]tren **13**. Leur reconnaissance est à l'inverse favorisée par les phénols du récepteur **43**, stabilisant le zwitterion dans la cavité.

^b La concentration de l'espèce minoritaire $[43.nH]^{n+}$ dans le milieu s'est révélée constante lors de l'étude.

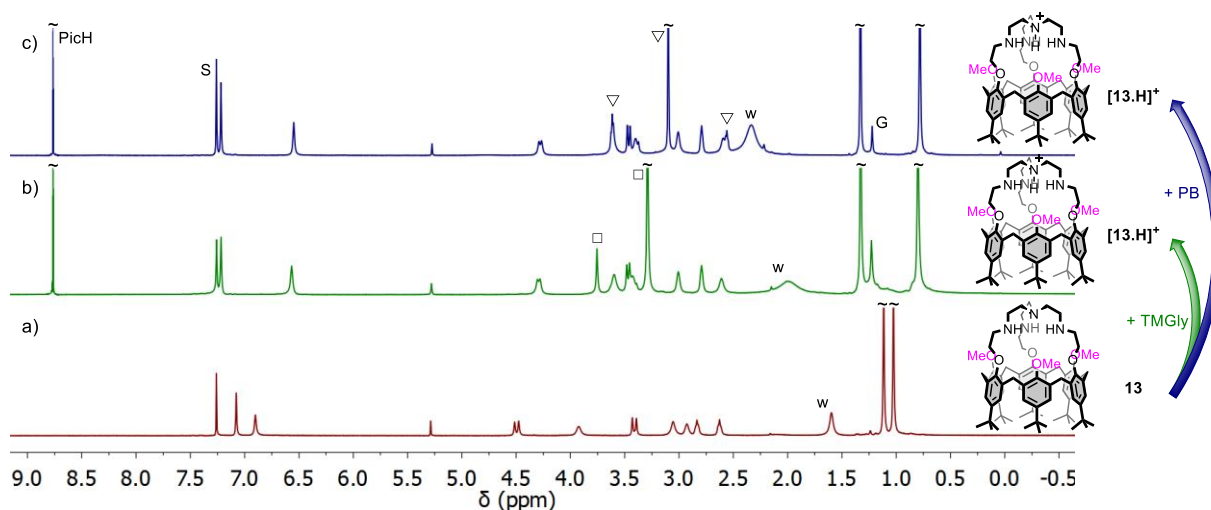


Figure 3-23 : Spectres RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 98:2, 600 MHz, 298 K, $C \approx 4 \cdot 10^{-3}$ M) a) du ligand calix[6]tren **13** avant ajout, b) après ajout de 2,5 éq. PicH et de 35 éq. TMGly, c) après ajout de 2,5 éq. PicH et de 5 éq. PB ; \square : TMGly_{out}, ∇ : PB_{out}, S : solvant, w : eau, G : graisse.

Comme décrit dans l'introduction de ce travail, plusieurs protéines ont été identifiées comme transporteurs membranaires de bétaines et en particulier de la PB. Plusieurs d'entre elles ont été cristallisées et ont généralement montré des sites de complexation constitués de deux éléments :

- Des groupes donneurs de liaisons hydrogène dont les NH convergent afin d'établir des liaisons hydrogène avec la partie carboxylate de la PB ;
- Une poche aromatique composée de résidus tryptophane permettant la complexation de l'ammonium quaternaire.

Par exemple, la structure du complexe **BetP** \rightarrow **PB**, transporteur de la propiobétaine mis en évidence chez les bactéries de type *Corynebacterium glutamicum*, a permis de confirmer ce mode de reconnaissance suite à l'obtention d'une structure par diffraction aux rayons X (Figure 3-24).²⁴

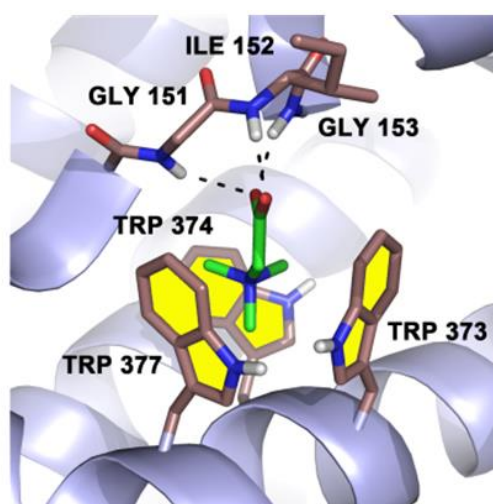


Figure 3-24 : Structure obtenue par diffraction aux rayons X du complexe **BetP** \rightarrow **PB**, transporteur transmembranaire naturel de la PB ; figure reprise de la référence 24.

Le récepteur **43**, présentant plusieurs donneurs de liaisons hydrogène (chapeau tren et groupements phénol) ainsi qu'une cavité hydrophobe, est donc un modèle biomimétique intéressant du site de complexation de la PB dans les systèmes naturels. En effet, à l'instar du récepteur **BetP**→**PB**, le mode de reconnaissance combine plusieurs types d'interactions :

- Réseau de liaisons hydrogène entre la fonction acide carboxylique, les atomes d'azote du chapeau et les phénols du petit col calixarénique ;
- Interactions cation- π entre l'invité et les unités aromatiques de la cavité.

La forme monoprotonnée du calix[6]trentrisPhOH **43** est donc capable de complexer des zwitterions protonnés en milieu aprotique et protique, malgré l'importante solvatation de ce type d'invités. Une sélectivité vis-à-vis de la PBH a été observée dans les deux milieux. Cette sélectivité est reliée à la distance espaçant les sites de reconnaissance du récepteur ditopique et des zwitterions et à la solvatation de ceux-ci. Ce récepteur est donc un modèle biomimétique de transporteurs de bétaines intéressant et peut également être utilisé comme moyen de détection de zwitterions en milieu acide.

Enfin, l'ajout de molécules neutres (imidazolidin-2-one, DMF et EtOH) sur le ligand trisprotonné **[43.3H]³⁺** dans CDCl₃ ne conduit pas à la formation du complexe d'inclusion correspondant et ce à 298 ou 243 K. En effet, aucun signal d'inclusion dans la zone des champs forts n'est observé par RMN ¹H. Ces résultats constituent une différence majeure par rapport aux propriétés hôte-invité du calix[6]tren *per*-protonné **[43.4H]⁴⁺**. En effet, la forme trisprotonnée du ligand déméthylé **43** peut former une ou plusieurs liaisons hydrogène entre les atomes d'azotes du chapeau protonné et les phénols du petit col. Ces liaisons hydrogène vont stabiliser le récepteur **[43.3H]³⁺** et inhiber ses propriétés hôte-invité vis-à-vis des molécules neutres. Bien que non observée par spectroscopie RMN ¹H, la présence d'une molécule neutre polaire provenant du solvant ou d'une ou plusieurs molécules d'eau dans la cavité est cependant probable.

Conclusion

Les propriétés hôte-invité du récepteur calix[6]trentrisPhOH **43** et de ses formes protonnées vis-à-vis des molécules neutres, des anions, des paires d'ions et des zwitterions ont été étudiées. Ce récepteur a montré un comportement très différent de celui du ligand parent, le calix[6]tren **13** qui lui est insensible aux anions, paires d'ions et zwitterions. Le récepteur déméthylé **43** reconnaît les anions (Cl⁻, SO₄²⁻) et les paires d'ions (PrNH₃Cl) sous sa forme monoprotonnée **[43.H]⁺**. La reconnaissance de zwitterions sous leur forme protonnée a également été mise en évidence par le récepteur **[43.H]⁺**. Ces propriétés de reconnaissance originales sont dues à la stabilisation de l'édifice par établissement d'un réseau de liaisons hydrogène. Le calix[6]tren parent **13** ne permet pas cette stabilisation au vu des groupements OCH₃ au niveau de son petit col. La modification du petit col calixarénique, et de ce fait de l'environnement de coordination des invités, a un impact direct sur les propriétés de reconnaissance du calix[6]tren **13**.

La synthèse et l'étude des propriétés de complexation du récepteur **43** vis-à-vis des ions métalliques (Zn^{II} et Cu^{II}) sont détaillées dans la suite de ce chapitre afin de comparer les propriétés de ces nouveaux complexes à celles des complexes analogues du récepteur **13**.

3.3. Synthèse et étude du complexe zincique

3.3.1. Synthèse et caractérisation

La synthèse du complexe zincique du ligand calix[6]trentrisPhOH **43** a été réalisée par ajout d'une quantité stœchiométrique de triflate de zinc à une solution du ligand dans un mélange CH₂Cl₂/CH₃OH 1:1 (Figure 3-25). Après concentration du milieu réactionnel, un solide blanc correspondant au complexe **[43.Zn⊃(H₂O)₂](OTf)₂** a été isolé par précipitation avec un rendement de 71%.^{c,25}

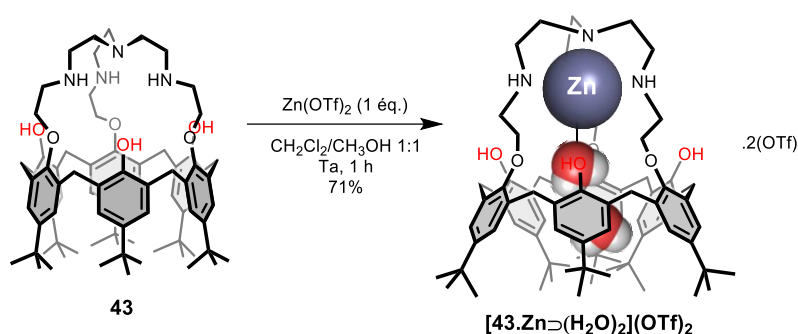


Figure 3-25 : Synthèse du complexe **[43.Zn⊃(H₂O)₂](OTf)₂**.

La caractérisation en solution du complexe zincique a été réalisée par RMN ¹H. Dans CDCl₃, des signaux larges et non-interprétables ont été obtenus. Dans un mélange CDCl₃/CD₃OD 5:1, le complexe **[43.Zn⊃CD₃OD]²⁺** montre une signature, légèrement élargie, caractéristique d'une structure asymétrique (C₁) comparable à celle du complexe zincique du calix[6]tren parent **13** (Figure 3-26b). En effet, la complexation du zinc induit l'hétérochiralité des atomes d'azote du chapeau tren. Dans un mélange CDCl₃/CD₃CN 1:1, le spectre RMN ¹H est également affiné. La signature observée est cependant très semblable à celle observée dans le mélange CDCl₃/CD₃OD 5:1 (Figure 3-26c). En présence de solvant coordinant, les molécules d'eau sont expulsées de la cavité et remplacées par une molécule de solvant (CD₃OD ou CD₃CN). Tous les protons aromatiques sont différenciés, reflétant à nouveau l'asymétrie du complexe (Figure 3-26, insert). Ces signaux aromatiques étant divisés en deux groupes distincts, comme ceux attribués aux groupements tBu, le récepteur adopte une conformation cône aplati dans ces mélanges de solvants. Trois signaux, attribués aux trois protons phénoliques, ont également été identifiés, ce qui confirme l'absence de déprotonation des phénols. Afin de confirmer l'inclusion d'acétonitrile, l'ajout de CH₃CN sur le complexe **[43.Zn]²⁺** dans CDCl₃ a été réalisée (1:1, v/v) et conduit à la formation d'une espèce similaire à celle observée dans le mélange CDCl₃/CD₃CN 1:1 à 298 K. Un signal supplémentaire est cependant observé dans la zone des champs forts à 243 K

^c Après synthèse du complexe, la molécule de CH₃OH dans la cavité est probablement échangée par deux molécules d'eau pour donner **[43.Zn⊃(H₂O)₂]²⁺** du fait de l'évaporation sous vide poussé des solvants. La présence de deux molécules d'eau dans la cavité a été prise en compte pour le calcul du rendement par analogie avec le complexe zincique du calix[6]trsimidazole **4**.²⁵

($\delta_{\text{CH}_3} = -1,15$ ppm). Celui-ci est attribué à l'inclusion d'une molécule d'acétonitrile dans la cavité calix[6]arénique, ce qui confirme la formation de l'*endo*-complexe $[\mathbf{43}.\text{Zn}\supset\text{CH}_3\text{CN}]^{2+}$. L'attribution des différentes résonances du composé a été réalisée suite au relevé de spectres RMN 2D (COSY, HSQC, HMBC, ROESY) dans un mélange $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 1:1. Le relevé d'un spectre IR a permis de déterminer que le complexe synthétisé est dicationique. En effet, la comparaison des intensités relatives d'une bande isolée attribuées au calix[6]arène ($\nu = 1357$ cm^{-1}) et aux groupements triflate ($\nu = 640$ cm^{-1}) montre la présence de deux anions triflate par calix[6]arène. La vibration OH des phénols est observée sous la forme d'un signal large ($\nu_{\text{OH}} = 3439$ cm^{-1}). En comparaison de la bande attribuée à la même vibration pour le ligand **43** ($\nu_{\text{OH}} = 3329$ cm^{-1}), la différence d'énergie vibrationnelle indique que ces groupements sont sensibles à leur environnement et confirme la formation du complexe. L'utilisation de $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ lors de la synthèse au lieu de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ donne un spectre RMN ^1H semblable, confirmant l'absence de complexation du contre-ion au centre métallique.

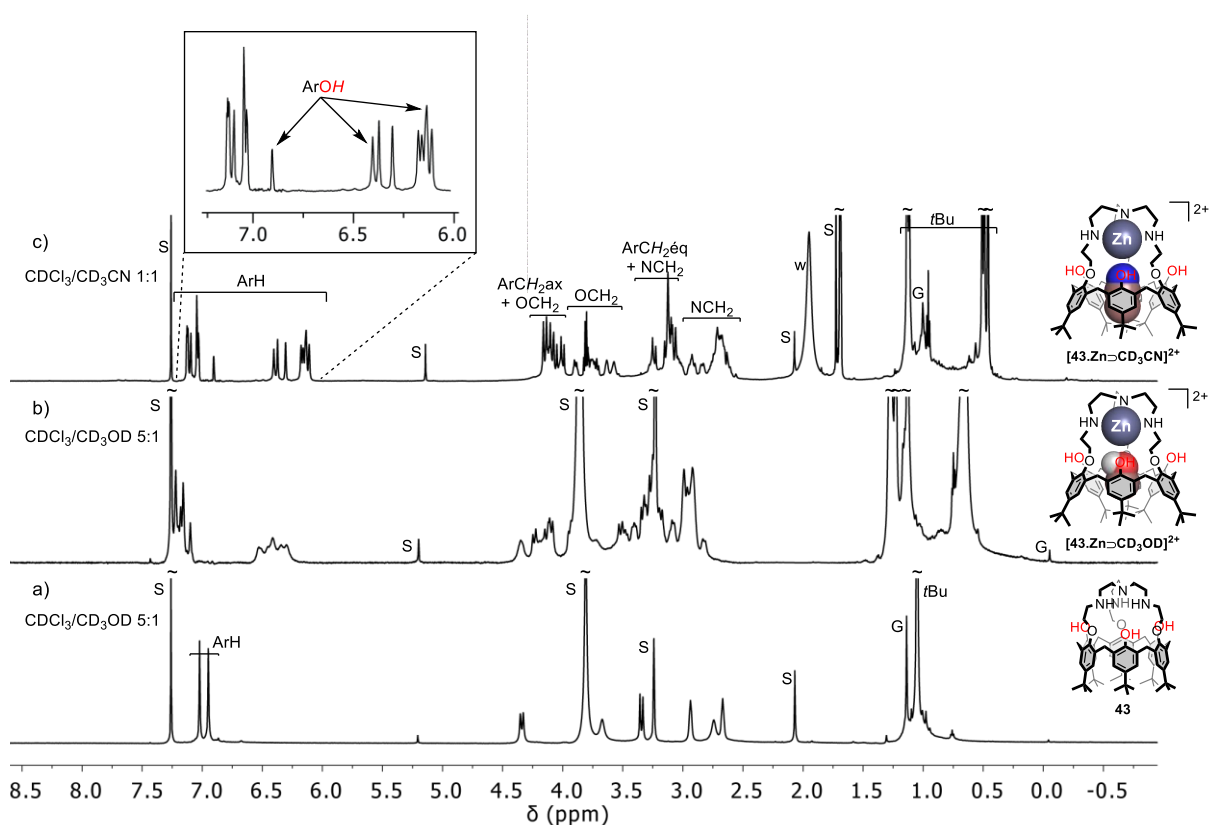


Figure 3-26 : Spectre RMN ^1H (600 MHz, 298 K) (a) du ligand calix[6]trentisPhOH **43** ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 5:1), (b) du complexe $[\mathbf{43}.\text{Zn}\supset\text{CD}_3\text{OD}](\text{OTf})_2$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 5:1), (c) du complexe $[\mathbf{43}.\text{Zn}\supset\text{CD}_3\text{CN}](\text{OTf})_2$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 1:1); S : solvant, w : eau, G : graisse.

Afin de caractériser complètement le complexe zincique et ses états de protonation, une étude acide-base a été réalisée par RMN ^1H . En effet, la présence de sites déprotonables (phénols) sur le petit col du calix[6]arène peut conduire à un comportement acido-basique différent de celui du complexe zincique parent $[\mathbf{13}.\text{Zn}]^{2+}$.

L'ajout d'un faible excès (1,5 éq.) d'une base organique forte (TBAOH, $\text{pK}_a^{\text{H}_2\text{O}}$ (DMSO) = 32, ou DBU, pK_a^{DBU} (MeCN) = 24,74) sur le complexe zincique $[\mathbf{43}.\text{Zn}]^{2+}$ dans CDCl_3 induit la démétallation et

la récupération du ligand **43** initial. Cette démétallation est due à la formation de Zn(OH)_2 , insoluble dans CDCl_3 .

En revanche, l'ajout des mêmes bases sur le complexe zincique $[\mathbf{43.Zn}]^{2+}$ dans un mélange $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ 1:1 conduit à une modification de la signature RMN ^1H , sans qu'il y ait pour autant décomplexation (Figure 3-27, exemple d'ajouts de TBAOH). En effet, l'ajout progressif de TBAOH (jusqu'à 1,3 éq.) montre la présence simultanée de deux espèces en échange lent à l'échelle de temps spectrale (Figure 3-27, a-c). La nouvelle espèce formée est toujours asymétrique (C_1) avec notamment tous les protons aromatiques différenciés. La formation de cette espèce est attribuée à la déprotonation d'un des phénols du petit col calix[6]arénique afin de donner naissance au complexe monocationique $[\mathbf{43-H.Zn}]^+$. La coordination du phénate au centre métallique est très probable au vu des résultats obtenus pour le complexe cuivrique analogue ($[\mathbf{43-H.Cu}]^+$, *vide infra*). De plus, la conformation du récepteur est modifiée suite à sa monodéprotonation ce qui indique un changement dans l'orientation des unités aromatiques. Il adopte une conformation plus droite (éclatement des signaux des groupements ArH et tBu sur une plus faible fenêtre spectrale, $\Delta\delta_{\text{ArH}} = 0,79$ ppm vs $\Delta\delta_{\text{ArH}} = 1,10$ et $\Delta\delta_{\text{tBu}} = 0,58$ vs $\Delta\delta_{\text{tBu}} = 0,70$).

L'ajout d'une plus grande quantité de base forte (1,3 à 4,9 éq. TBAOH) conduit à un nouveau changement d'espèces en solution (Figure 3-27, c-f). Une seule signature RMN est observée au cours de ces ajouts, ce qui indique que ces espèces sont en échange rapide à l'échelle de temps spectrale. Après ajout de 4,9 équivalents de TBAOH, plus aucun changement n'est observé. Il est raisonnable de penser que l'espèce formée correspond au complexe $[\mathbf{43-2H.Zn}]$, obtenu par déprotonation d'un second phénol. En effet, ce complexe étant neutre, il est fortement favorisé par rapport à l'espèce trisdéprotonnée qui présenterait une charge globale négative. Le complexe neutre $[\mathbf{43-2H.Zn}]$ montre également une asymétrie C_1 . L'apparition d'un signal à $\delta_{\text{tBu}} = 0,72$ ppm révèle qu'un des groupements tBu est partiellement inclus dans la cavité (signal attribué par analyse RMN 2D HSQC). La coordination de deux phénates au centre métallique induit donc une déformation de la conformation cône du complexe.

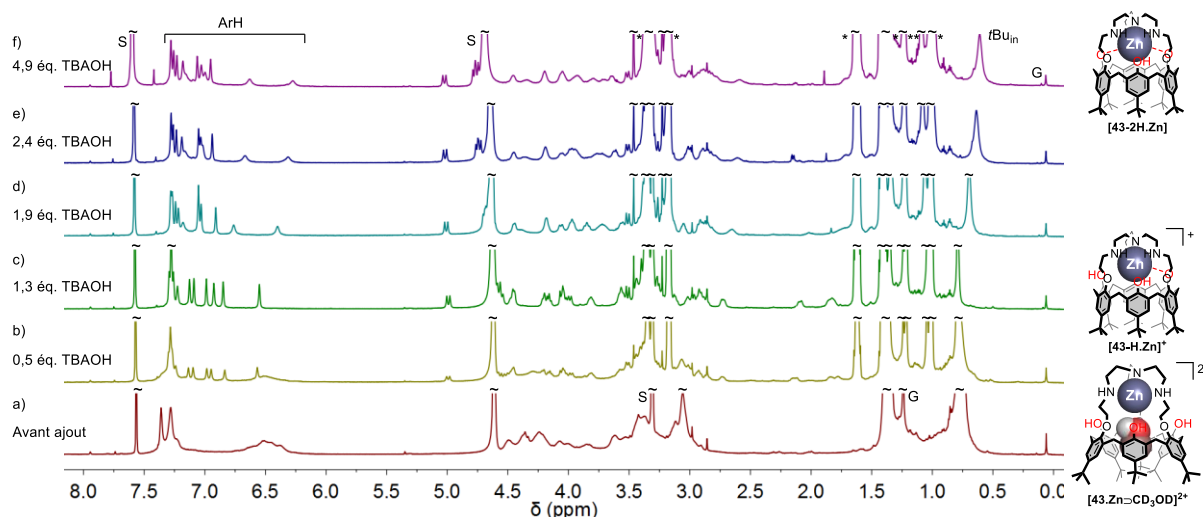


Figure 3-27 : Spectres RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 1:1, 600 MHz, 298 K, $C \approx 2.10^{-3}$ M) du complexe $[\mathbf{43.Zn}\rightarrow\text{CD}_3\text{OD}](\text{OTf})_2$ (a) avant ajout, (b) après ajout de 0,5 éq. TBAOH, (c) après ajout de 1,3 éq. TBAOH, (d) après ajout de 1,9 éq. TBAOH, (e) après ajout de 2,4 éq. TBAOH, (f) après ajout de 4,9 éq. TBAOH ; * : tétra-*n*-butylammonium, S : solvant, w : eau, G : graisse.

Le complexe zincique et ses différents états de protonation ayant été caractérisés, son comportement vis-à-vis de différents invités a ensuite été étudié.

3.3.2. Etudes hôte-invité

Les études précédentes ont montré que le complexe zincique $[\mathbf{43.Zn}]^{2+}$ était capable de coordonner une molécule de solvant telle que CD_3OD ou CD_3CN . Son affinité vis-à-vis de divers substrats a donc été étudiée plus en détail. Ces différents invités ont été choisis pour comparer les résultats avec ceux obtenus précédemment avec le calix[6]tren parent $[\mathbf{13.Zn}]^{2+}$.

L'addition d'éthanol (15 éq.) sur le complexe $[\mathbf{43.Zn}\rightarrow(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ dans CDCl_3 ($C \approx 2.10^{-3}$ M $^{-1}$) ne conduit pas à son inclusion à 298 K ou 251 K. Ceci indique que l'éthanol n'est pas reconnu par le complexe zincique du calix[6]trentrisPhOH **43** dans ces conditions. Ceci est très surprenant en comparaison du complexe zincique parent $[\mathbf{13.Zn}]^{2+}$ montrant une forte affinité pour cet invité dans des conditions similaires. Cependant, ceci peut être rationalisé par une stabilisation accrue des molécules d'eau invitées en solvant non-coordinant par l'établissement de liaisons hydrogène avec les groupements phénol. L'éthanol serait donc plus fortement en compétition avec l'eau résiduelle.

L'ajout d'une amine (PrNH_2 , 3,2 éq.), bon ligand du zinc, a dans un premier temps été réalisé dans un mélange $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 5:1. Le spectre RMN ^1H (Figure 3-28, a et b) relevé à 298 K montre des signaux dans la zone des champs forts, attribués aux protons du groupement méthyle ($\delta_{\text{CH}_3} = -1,86$ ppm) et méthylène ($\delta_{\text{CH}_2} = -1,52$ ppm) de l'amine, indiquant son inclusion dans la cavité calix[6]arénique (Tableau 3-3). La zone des protons aromatiques indique la présence majoritaire du complexe $[\mathbf{43.Zn}\rightarrow\text{PrNH}_2](\text{OTf})_2$. Cependant la présence d'une autre espèce est également observée. Cette espèce minoritaire a été identifiée comme étant le complexe $[\mathbf{43-H.Zn}](\text{OTf})$. L'amine ajoutée, de par son caractère basique ($\text{p}K_a(\text{CH}_3\text{CN}) = 18,43$),²⁶ monodéprotonne une faible quantité du complexe $[\mathbf{43.Zn}]^{2+}$.

La même étude réalisée dans CDCl_3 à 298 K conduit également à l'inclusion de l'amine dans la cavité (Figure 3-28, insert). Dans ce cas, aucune déprotonation ou décomplexation du zinc n'est observée. La présence d'un invité, même basique, dans la cavité stabilise donc le complexe en milieu aprotique. Les protons du groupement CH_2 en β de l'atome d'azote montrent un dédoublement du signal. Ces protons différenciés dans CDCl_3 sont donc diastéréotopiques ($\delta_{\text{CH}_3} = -1,89$ ppm et $\delta_{\text{CH}_2} = -1,44$ et $-1,51$ ppm). En effet, la chiralité du récepteur est ressentie par l'invité. Dans les deux milieux, les CISs des différents protons sont proches (CIS = $-2,81$ (CH_3) et $\approx -2,93$ (CH_2) par exemple dans CDCl_3 , Tableau 3-3), ils occupent une position similaire au cœur de la cavité. Une constante minorée supérieure à $6,0 \pm 0,9 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ a été calculée pour cet invité.^d

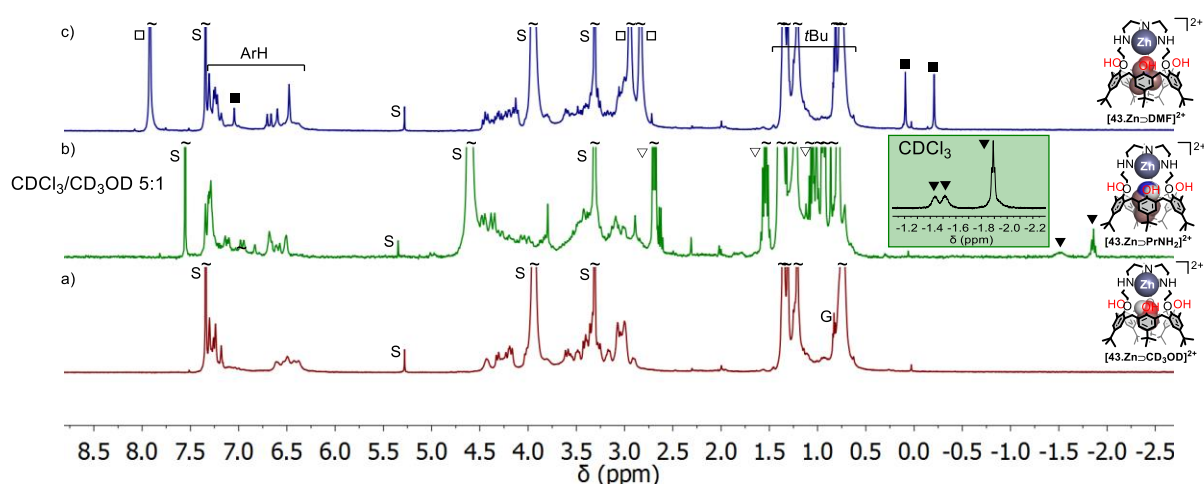


Figure 3-28 : Spectres RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 5:1, 600 MHz, 298 K, $C \approx 2.10^{-3} \text{ M}$) a) du complexe $[\mathbf{43.Zn-CD}_3\text{OD}](\text{OTf})_2$, b) du complexe $[\mathbf{43.Zn-PrNH}_2](\text{OTf})_2$ après ajout de 3,2 éq. PrNH_2 , c) du complexe $[\mathbf{43.Zn-DMF}](\text{OTf})_2$ après ajout de 8,1 éq. DMF, insert : Agrandissement du spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz, 298 K, $C \approx 2.10^{-3} \text{ M}$) du complexe $[\mathbf{43.Zn-PrNH}_2](\text{OTf})_2$ après ajout de 1 éq. PrNH_2 ; les conformations présentées dans les schémas n'ont pas été vérifiées expérimentalement; \blacktriangledown : $\text{PrNH}_{2\text{inv}}$, \blacktriangledown : $\text{PrNH}_{2\text{out}}$, \blacksquare : DMF_{inv} , \square : DMF_{out} , S : solvant, G : graisse.

L'addition de DMF (8,1 éq.) sur le complexe $[\mathbf{43.Zn-CD}_3\text{OD}](\text{OTf})_2$ dans un mélange $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 5:1 à 298 K conduit à l'échange du ligand intra-cavitaire et à la formation d'un nouveau complexe caractérisé par deux signaux dans la zone des champs forts (Figure 3-28, a vs c et Tableau 3-3). L'attribution des signaux par analyse RMN 2D (COSY et HSQC) montre qu'il s'agit des protons d'une molécule de DMF incluse ($\delta_{\text{CH}_3} = 0,08$ et $-0,21$ ppm, CIS = $-2,86$ (CH_3) et $-3,05$ (CH_3)) et donc que l'*endo*-complexe $[\mathbf{43.Zn-DMF}](\text{OTf})_2$ a été formé. Un signal correspondant au proton de l'aldéhyde du DMF inclus est également observé ($\delta_{\text{HCO}} = 7,05$ ppm). L'observation d'un CIS plus faible pour ce proton aldéhyde indique qu'il ressent moins l'effet cavitaire que les autres protons de l'invité et qu'il est donc positionné légèrement au-dessus de la cavité (CIS = $-0,87$ ppm). Une constante d'association apparente minorée supérieure à $6,6 \pm 1,0 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ a été calculée.^e

^d Constante d'association déterminée à 298 K. Constante d'association minorée définie selon $K > ([[\mathbf{43.Zn-PrNH}_2]^{2+}]) / ([[\mathbf{43.Zn}]^{2+}] \times [\text{PrNH}_2])$ où la concentration en $[\mathbf{43.Zn-PrNH}_2]^{2+}$ est estimée à 95 % et celle de $[\mathbf{43.Zn}]^{2+}$ à 5 %. Erreur estimée à 15%.

^e Constante d'association déterminée à 298 K. Constante d'association minorée définie selon $K > ([[\mathbf{43.Zn-DMF}]^{2+}]) / ([[\mathbf{43.Zn-CD}_3\text{OD}]^{2+}] \times [\text{DMF}])$ où la concentration en $[\mathbf{43.Zn-DMF}]^{2+}$ est estimée à 95 % et celle de $[\mathbf{43.Zn-CD}_3\text{OD}]^{2+}$ à 5 %. Erreur estimée à 15%.

L'addition d'acide propanoïque (3 éq.) sur le complexe $[43.Zn]^{2+}$ dans $CDCl_3$ à 298 K ne montre que peu de changements (Figure 3-29, a et b). L'addition successive de triéthylamine (4 éq.) dans le milieu conduit cependant à l'apparition de signaux dans la zone des champs forts (Figure 3-29, c). Ceux-ci peuvent être attribués à l'inclusion de propanoate dans la cavité calix[6]arénique et à la formation du complexe $[43.Zn^{2+} \supset EtCOO^-]^+$. Les CISs des protons CH_2 et CH_3 de la chaîne carbonée de l'invité sont proches des valeurs obtenues avec la $PrNH_2$ (CISs = $-2,84$ (CH_3), $-3,31$ (CH_2)), indiquant un positionnement similaire, au centre de la cavité calix[6]arénique (Tableau 3-3). L'attribution des signaux de l'invité inclus a été confirmée grâce au relevé de spectres RMN 2D à 298 K (COSY et HSQC). Au vu de la largeur des signaux, il est impossible de conclure à la seule formation de l'*endo*-complexe $[43.Zn^{2+} \supset EtCOO^-]^+$. Ce résultat est cependant intéressant puisque jusqu'à présent aucun des complexes zinciques obtenus avec des calix[6]azacryptands n'avait montré d'affinité pour un carboxylate par *endo*-complexation. Pour le complexe zincique du calix[6]tren $[13.Zn]^{2+}$ la reconnaissance du propanoate a seulement été observée en *exo* du récepteur.²⁷ Ceci suggère donc que les phénols permettent une stabilisation du carboxylate par liaisons hydrogène.

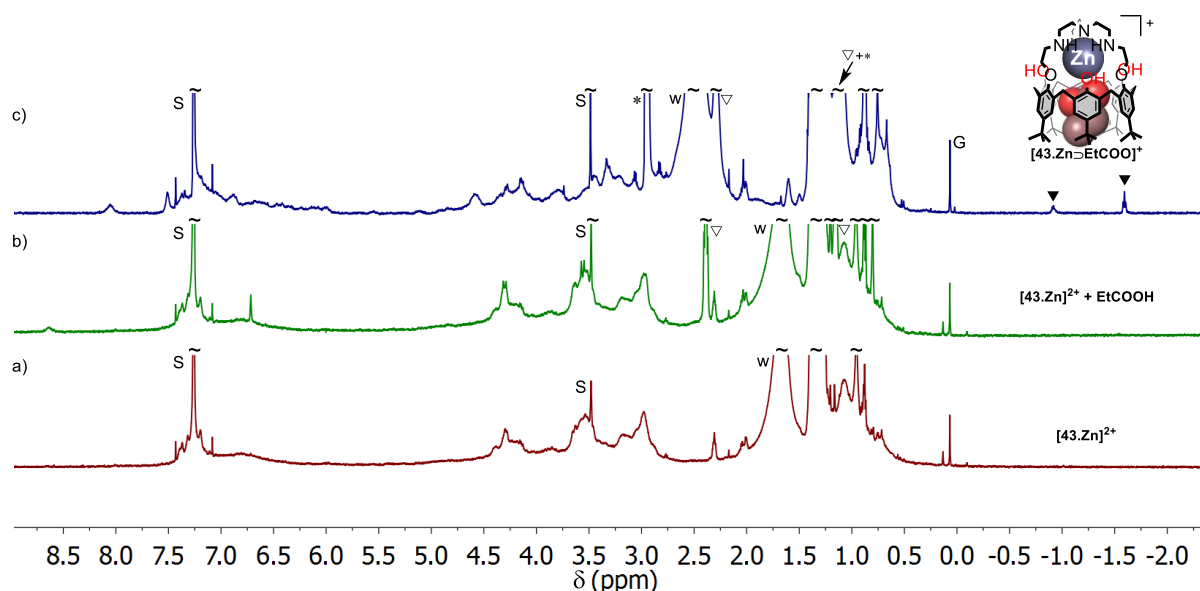


Figure 3-29 : Spectres RMN 1H ($CDCl_3$, 600 MHz, 298 K, $C \approx 2.10^{-3}$ M) du complexe $[43.Zn]^{2+}$ (a) avant ajout, (b) après ajout de 3 éq. d'acide propanoïque, (c) après ajout de 3 éq. d'acide propanoïque et de 4 éq. de TEA ; \blacktriangledown : $EtCOO^-_{in}$, ∇ : $EtCOO(H)_{out}$, * : TEA, S : solvant, w : eau, G : graisse.

En revanche, si l'addition d'acide hexanoïque (4 éq.) et de TEA (5 éq.) conduit bien à un changement de signature RMN 1H dans $CDCl_3$, aucun signal dans la zone des champs forts n'est cependant observé à Ta ou à basse température (243 K, Figure 3-30). La longueur de chaîne du carboxylate influence donc son inclusion ou non dans la cavité. Plus la chaîne carbonée est longue, plus son inclusion est difficile. Ceci suggère un mode d'inclusion du carboxylate séquencé en deux étapes : dans un premier temps, coordination du carboxylate au zinc et, dans un second temps, inclusion de la chaîne alkyle de l'invité dans la cavité. Dans le cas de l'hexanoate, la reconnaissance de l'invité semble s'effectuer en *exo* ; la longueur trop importante de la chaîne carbonée défavorise son inclusion.

En effet, le spectre RMN ^1H montre la présence de plusieurs signaux aux alentours de 5 ppm attribués aux groupements ArCH_2ax ainsi que le déblindage anormal de certains protons ArH et d'un groupement $t\text{Bu}$. Ces observations montrent qu'une unité aromatique est orientée vers l'intérieur de la cavité. Comme dit précédemment, ce mode de reconnaissance en *exo* a été observé pour le complexe zincique du calix[6]tren parent $[\mathbf{13.Zn}]^{2+}$ quelle que soit la longueur de chaîne du carboxylate.²⁷

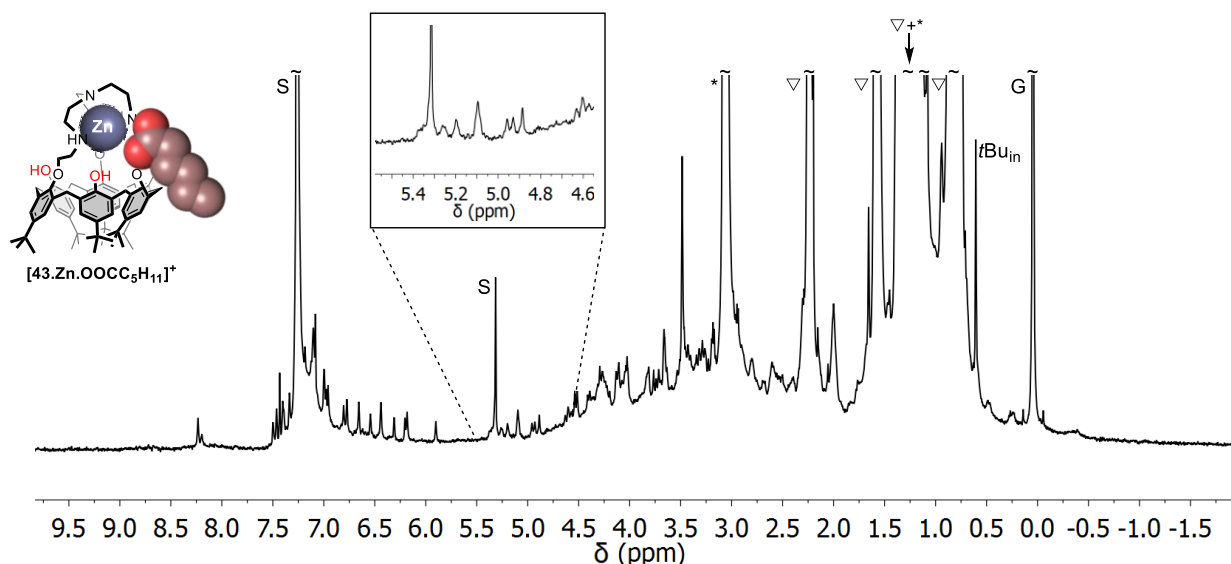


Figure 3-30 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz, 238 K, $C \approx 3.10^{-3}$ M) du complexe $[\mathbf{43.Zn}]^{2+}$ en présence de 4 éq. d'acide hexanoïque et de 5 éq. de TEA.

Le Tableau 3-3 reprend les déplacements chimiques et les valeurs de CISs pour chaque invité testé.

Tableau 3-3 : Déplacement chimique des protons des invités **G** et valeurs des CISs pour le complexe $[\mathbf{43.Zn}\supset\mathbf{L}]^{2+}$, spectres ^1H relevés à 298 K et 600 MHz.

Invité L	Solvant	δ_{in} (ppm)	CIS (ppm)
CH₃CN	CDCl_3	-1,15 (CH ₃)	-3,10 (CH ₃)
EtOH	CDCl_3	nd	nd
PrNH₂	CDCl_3	-1,89 (CH ₃), -1,44 (CH ₂) et -1,51 (CH ₂)	-2,81 (CH ₃), \approx -2,93 (CH ₂)
PrNH₂	$\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 5:1	-1,86 (CH ₃), -1,52 (CH ₂)	-2,80 (CH ₃), -2,97 (CH ₂)
DMF	$\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 5:1	0,08 (CH ₃) et -0,21 (CH ₃), 7,05 (HCO)	-2,86 (CH ₃), -3,05 (CH ₃), -0,87 (HCO)
EtCOO⁻	CDCl_3	-1,59 (CH ₃), -0,92 (CH ₂)	-2,84 (CH ₃), -3,31 (CH ₂)

nd : non détecté.

Les propriétés hôte-invité du complexe zincique ont ensuite été combinées avec ses propriétés acido-basiques afin de réaliser un switch d'invités en fonction de l'acidité du milieu.

Dans un premier temps, un switch on/off entre le complexe $[\mathbf{43.Zn}\supset\text{PrNH}_2](\text{OTf})_2$ et le complexe $[\mathbf{43-H.Zn}](\text{OTf})$ a été réalisé dans un mélange $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 1:1 (Figure 3-31, A). Tout d'abord, l'addition de 3,2 éq. de PrNH_2 sur le complexe $[\mathbf{43.Zn}\supset\text{CD}_3\text{OD}]^{2+}$ conduit au complexe $[\mathbf{43.Zn}\supset\text{PrNH}_2]^{2+}$ caractérisé par la présence de signaux d'inclusion dans la zone des champs forts (Figure 3-31A, a). Comme décrit précédemment, une faible proportion du complexe monodéprotonné

[43-H.Zn]⁺ est observée lors de l'ajout de PrNH₂. L'addition de base (DBU, jusqu'à 2,0 éq., Figure 3-31A, b-c) à ce mélange génère exclusivement le complexe **[43-H.Zn]⁺**. La PrNH₂ incluse est donc éjectée de la cavité (récepteur « off »). En effet, le phénate généré joue alors le rôle d'inhibiteur compétitif du substrat (PrNH₂) de manière analogue à ce qui peut être observé dans certains systèmes naturels.²⁸ L'addition successive d'acide (PicH, 1,4 éq., Figure 3-31A, d) permet de régénérer le mélange initial comportant les espèces **[43.Zn⊃PrNH₂]²⁺** (récepteur « on ») et **[43-H.Zn]⁺**. Ce switch on/off peut être répété à plusieurs reprises avec des ajouts supplémentaires de base et d'acide dans le milieu (Figure 3-31A, d-g). Un léger changement de la signature du complexe **[43-H.Zn]⁺** est observé notamment dans la zone des groupements ArH lors de la réalisation de plusieurs cycles on/off (Figure 3-31A, c, e, g). Ces modifications peuvent être expliquées soit par un changement de contre-ion du complexe suite à l'ajout de base et d'acide dans le milieu soit par un mélange entre l'espèce mono et didéprotonnée dans des proportions variables (échange rapide entre les deux espèces, *vide supra*, Figure 3-27).

Un switch acido-basique on/off a également pu être réalisé entre le complexe **[43.Zn⊃DMF]²⁺** et le complexe monocationique **[43-H.Zn]⁺**, comme dans le cas de la PrNH₂ (Figure 3-31, B). L'ajout d'une base forte (DBU, 1,1 éq.) conduit à la formation exclusive de l'espèce monocationique **[43-H.Zn]⁺** (récepteur « off », Figure 3-31B, a-b). L'addition successive d'acide picrique (2,5 éq.) conduit à la récupération du complexe initial **[43.Zn⊃DMF]²⁺** (récepteur « on », Figure 3-31B, b-d). L'ajout d'un excès d'acide dans le milieu (5,2 éq.) engendre la décomplexation du zinc du chapeau et l'obtention du ligand protonné **[43.H]⁺** (Figure 3-31B, d-e). En d'autres termes, le récepteur a été inactivé vis-à-vis de DMF par ajout d'acide. Il est donc possible de réaliser un switch on/off acido-basique non seulement entre les différents états de protonation des unités phénoliques mais également avec les états complexés et protonnés du chapeau tren.

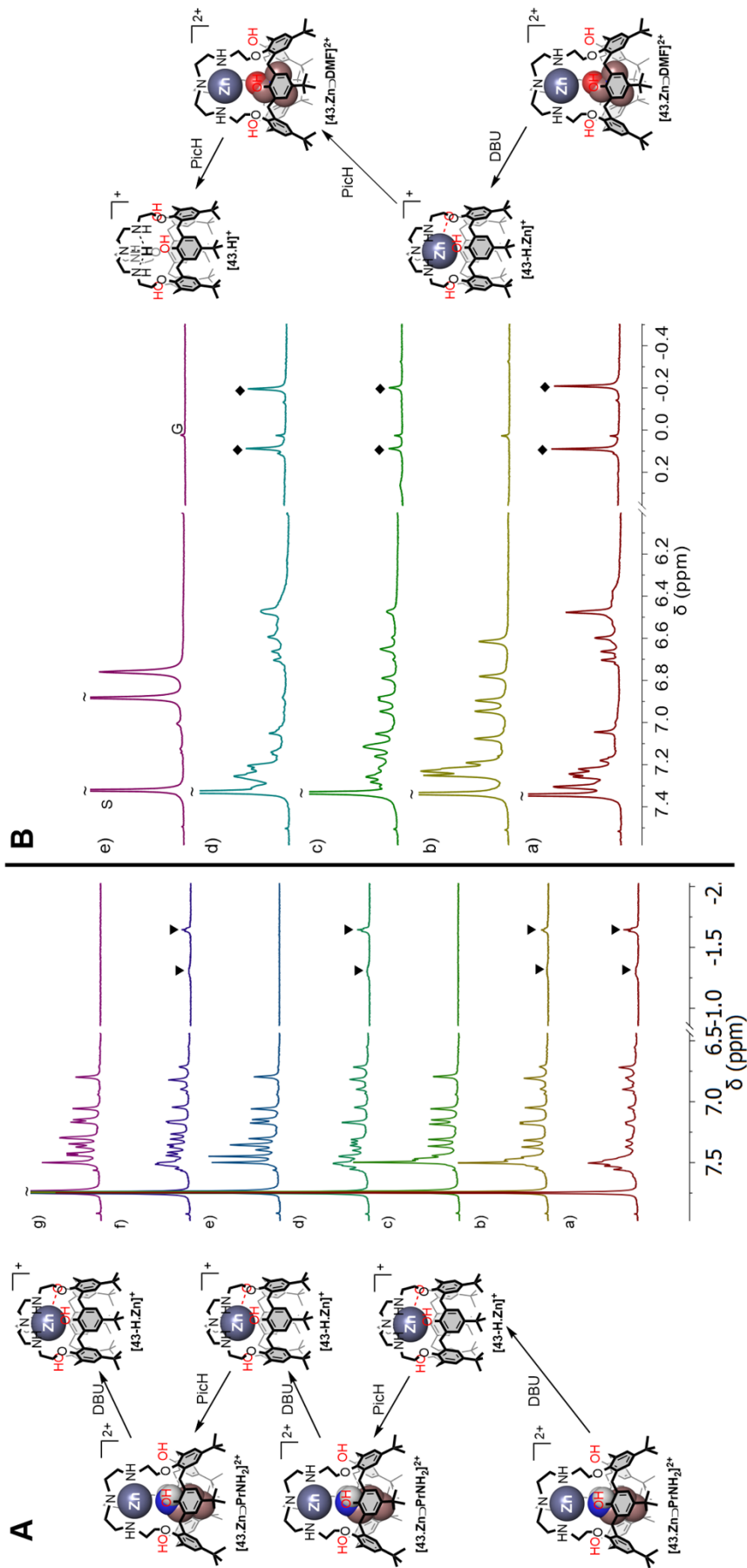


Figure 3-31 : (A) Agrandissements des spectres RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 1:1, 600 MHz, 298 K, $C \approx 2.10^{-3}$ M) du complexe $[\text{43.Zn-PrNH}_2][\text{OTf}]_2$ (a) avant ajout, en présence de 3,2 éq. PrNH_2 (b) après ajout de 0,7 éq. DBU, (c) après ajout de 2,0 éq. DBU, (d) après ajout de 2,0 éq. DBU, (e) après ajout de 3,1 éq. DBU et de 1,4 éq. PicH, (f) après ajout de 3,1 éq. DBU et de 2,7 éq. PicH, (g) après ajout de 4,3 éq. DBU et de 2,7 éq. PicH ; (B) Agrandissements des spectres RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 5:1, 600 MHz, 298 K, $C \approx 2.10^{-3}$ M) du complexe $[\text{43.Zn-CD}_3\text{OD}][\text{OTf}]_2$ (a) après ajout de 2,6 éq. DMF, (b) après ajout de 2,6 éq. DMF, (c) après ajout de 2,6 éq. DMF, (d) après ajout de 2,6 éq. DMF, (e) après ajout de 2,6 éq. DMF, (f) après ajout de 2,6 éq. DMF, (g) après ajout de 2,6 éq. DMF, (h) après ajout de 2,6 éq. DMF, (i) après ajout de 2,6 éq. DMF. \blacktriangledown : PrNH_2 , \blacklozenge : DMF, S : solvant, G : graisse.

Les propriétés hôte-invité du complexe zincique et du récepteur protonné ont ensuite été combinées afin de réaliser un switch acido-basique entre différents états de protonation et de complexation du récepteur **43** (Figure 3-32). Cette étude a été réalisée par RMN ^1H dans un mélange $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 1:1 à 298 K. Le complexe $[\mathbf{43.Zn}]^{2+}$ préalablement déprotonné par ajout d'un équivalent de DBU et en présence de PrNH_2 (1,6 éq.) et de propiobétaïne (PB, 3 éq.) dans le milieu, ne présente pas de signaux d'inclusion dans la zone des champs forts (Figure 3-32, a). La zone des groupements aromatiques présente la signature caractéristique du complexe $[\mathbf{43-H.Zn}]^+$ où tous les protons ArH sont différenciés. L'ajout d'acide picrique en solution dans $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 1:1 (jusqu'à 2,3 éq.) montre la formation du complexe $[\mathbf{43.Zn}\supset\text{PrNH}_2]^{2+}$ suite à la protonation du phénate, comme observé précédemment (Figure 3-32, b). Un mélange entre le complexe zincique monocationique $[\mathbf{43-H.Zn}]^+$ et l'*endo*-complexe $[\mathbf{43.Zn}\supset\text{PrNH}_2]^{2+}$ semble cependant présent au vu de la signature obtenue dans la zone des groupements aromatiques. L'ajout d'une plus grande quantité d'acide (5,7 éq.) conduit à la démétallation et à la formation de l'*endo*-complexe $[\mathbf{43.H}\supset\text{PBH}]^+$, caractérisé par un pic dans la zone des champs forts ($\delta_{\text{CH}_3\text{in}} = 5,3$ ppm) correspondant à l'inclusion de l'ammonium quaternaire dans la cavité (Figure 3-32, c). La zone des groupements aromatiques montre également la présence du récepteur polyprotonné comme cela avait été observé lors des études du récepteur vis-à-vis cet invité dans ce mélange de solvants (*vide supra*, Figure 3-21). L'ajout d'un excès d'acide dans le milieu (18,5 éq.) conduit à la trisprotonation du récepteur $[\mathbf{43.3H}]^{3+}$ et à l'expulsion de la PBH de la cavité (Figure 3-32, d). Lors d'ajouts de base (DBU) dans le milieu, la formation successive des complexes $[\mathbf{43.H}\supset\text{PBH}]^+$, $[\mathbf{43.Zn}\supset\text{PrNH}_2]^{2+}$ et $[\mathbf{43-H.Zn}]^+$ est à nouveau observée (Figure 3-32, e, f et g). Ceci montre que le switch est réversible, la quantité d'acide ou de base présents dans le milieu permet de favoriser la complexation d'un invité par rapport à l'autre.

Lors de l'addition de base dans le milieu, les signatures observées dans la zone des protons aromatiques sont légèrement différentes de celles obtenues après l'addition d'acide. Ces différences peuvent à nouveau être reliées à un échange de contre-ion ou à un mélange entre l'espèce mono et didéprotonnée dans des proportions variables.

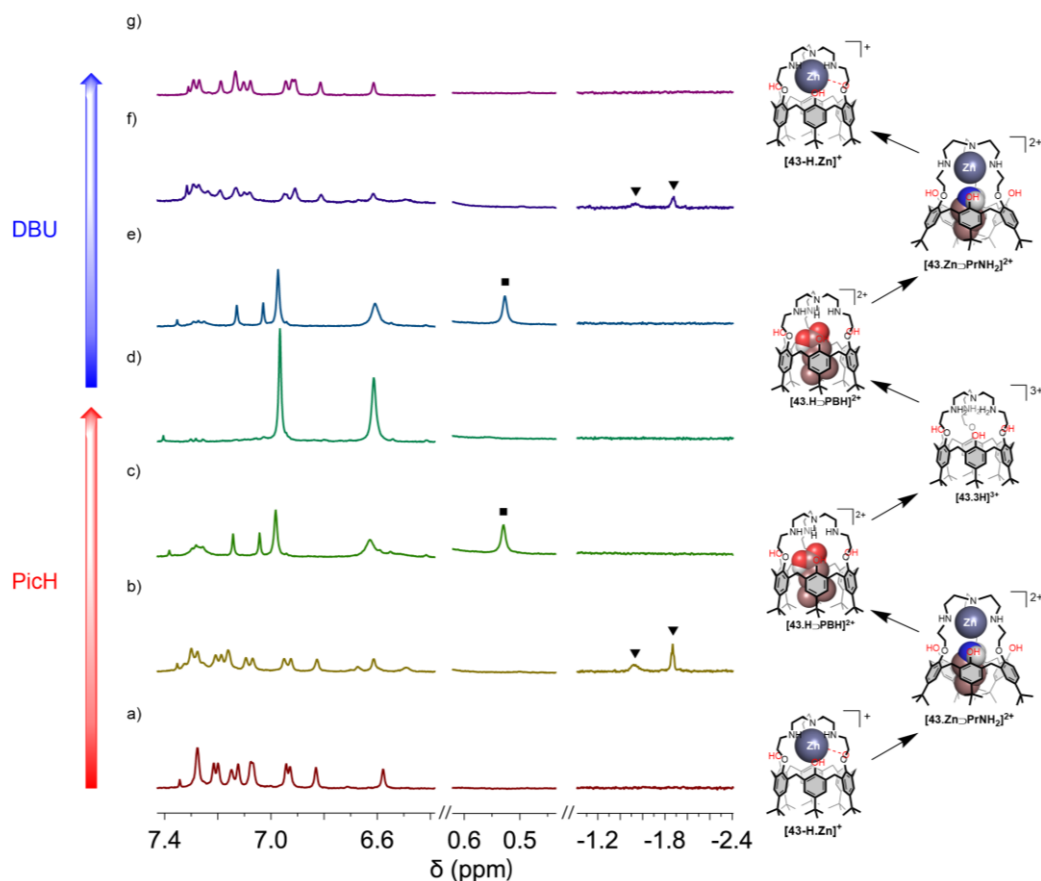


Figure 3-32 : Agrandissements des spectres RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 1:1, 600 MHz, 298 K, $C \approx 2.10^{-3}$ M) du complexe **[43-H.Zn](OTf)** (a) après ajout d'1,0 éq. de DBU, en présence de 1,6 éq. PrNH_2 et de 3,2 éq. de PB, (b) après ajout de 2,3 éq. PicH, (c) après ajout de 5,7 éq. PicH, (d) après ajout de 18,5 éq. PicH, (e) après ajout de 18,5 éq. PicH et de 11,2 éq. DBU, (f) après ajout de 18,5 éq. PicH et de 25,4 éq. DBU, (g) après ajout de 18,5 éq. PicH et de 28,9 éq. DBU, \blacktriangledown : PrNH_{2in} , \blacksquare : PB_{in} .

Ces interconversions contrôlées par l'addition d'acide ou de base dans le milieu démontrent la capacité du calix[6]trentisPhOH **43** à modifier ses propriétés de complexation en fonction de l'environnement. La polyvalence du système est due, d'une part, à la présence de multiples sites de protonation au niveau du chapeau tren. En effet, une monoprotonation du récepteur permet la reconnaissance de zwitterions sous leur forme cationique alors que la polyprotonation inhibe les propriétés réceptrices (récepteur off). D'autre part, cette polyvalence est renforcée par la présence des groupements phénol permettant la conversion du complexe zincique entre une forme active et inactive. En effet, la coordination d'un phénate en position *endo* du récepteur empêche la reconnaissance d'un ligand exogène dans la cavité.

Dans le cas du calix[6]tren parent **13**, seul un contrôle acido-basique au niveau du chapeau tren était possible, ce qui limite l'interconversion entre plusieurs complexes.²¹

D'une certaine manière, les protons utilisés pour la protonation/déprotonation des différents sites agissent comme des effecteurs allostériques en permettant un switch d'un mode de reconnaissance à un autre et une relative sélectivité vis-à-vis d'un mélange complexe d'invités. En d'autres termes, le récepteur **43** illustre parfaitement le fait que les propriétés hôte-invité d'une cavité

hydrophobe peuvent être modulées par un effecteur allostérique. Ce fonctionnement est très proche de celui des systèmes naturels et de leur contrôle allostérique.

Conclusion

Tout comme le complexe parent $[13.Zn]^{2+}$, le complexe zincique $[43.Zn]^{2+}$ a montré une affinité pour des molécules neutres telles que l'acétonitrile, le diméthylformaldéhyde ou la propylamine. De plus, l'inclusion d'un carboxylate de petite taille au sein de la cavité a également été observée dans le cas du complexe $[43.Zn]^{2+}$. En revanche, contrairement au complexe parent, l'éthanol n'est quant à lui pas reconnu. L'introduction de groupements phénoliques sur le petit col permet l'établissement de liaisons hydrogène stabilisantes, ce qui modifie les propriétés hôte-invité du récepteur $[13.Zn]^{2+}$ et permet ainsi de mesurer l'influence des première et seconde sphères de coordination.

De plus, les nouveaux sites de protonation générés par la déméthylation des groupements anisoles permettent un contrôle allostérique des propriétés hôte-invité par l'environnement. En effet, les phénols peuvent stabiliser soit le centre zincique soit l'invité en fonction de leur état de protonation. Cette stabilisation supplémentaire par rapport au récepteur parent $[13.Zn]^{2+}$ a mis en évidence des propriétés de complexation originales et remarquables pour le récepteur $[43.Zn]^{2+}$, proches de celles observées dans le cas des poches enzymatiques naturelles.

3.4. Synthèse et étude du complexe cuivrique

3.4.1. Synthèse et caractérisation

Le complexe cuivrique dicationique du calix[6]trentrisPhOH **43** est synthétisé par réaction du ligand **43** avec une quantité équimolaire de $Cu(ClO_4)_2(H_2O)_6$ dans un mélange CH_2Cl_2/THF 1:1 (Figure 3-33). Après évaporation des solvants, le solide vert est dissous dans le minimum de CH_2Cl_2 et filtré sur célite afin d'éliminer l'excès de cuivre non-complexé. Le complexe $[43.Cu(H_2O)]^{2+}$ est isolé avec un rendement de 74 % sous la forme d'une poudre verte.^{f,25}

^f La cavité calix[6]arénique n'étant jamais vide, le 5^{ème} ligand du cuivre suspecté lors de l'isolement solide est l'eau sur la base du complexe zincique du calix[6]trisimidazole **4** incluant deux molécules d'eau au sein de la cavité²⁵ et du calix[6]tren parent $[13.Cu(H_2O)]^{2+}$.

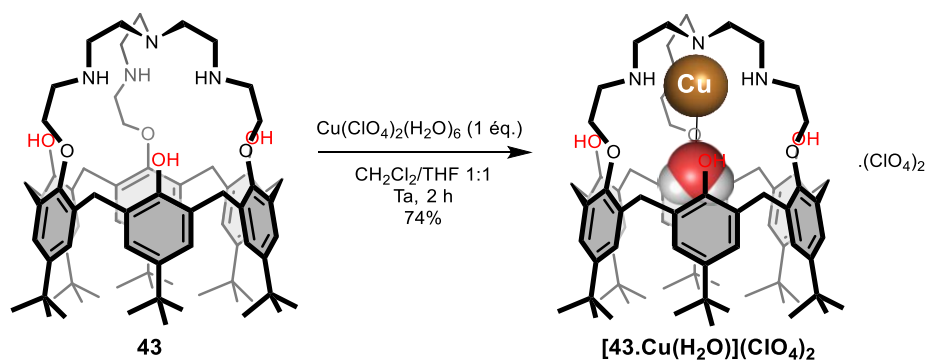


Figure 3-33: Synthèse du complexe cuivrique dicationique du calix[6]trentrisPhOH **43**.

La caractérisation ESI-HRMS du complexe montre la présence d'un composé majoritaire à m/z 629,8763 correspondant au complexe dicationique $[43.Cu]^{2+}$ sans contre-ion ($m_{\text{calc.}}$ pour $C_{78}H_{108}CuN_4O_6$: m/z 629,8777), ce qui permet de confirmer la composition du complexe synthétisé (Figure 3-34).

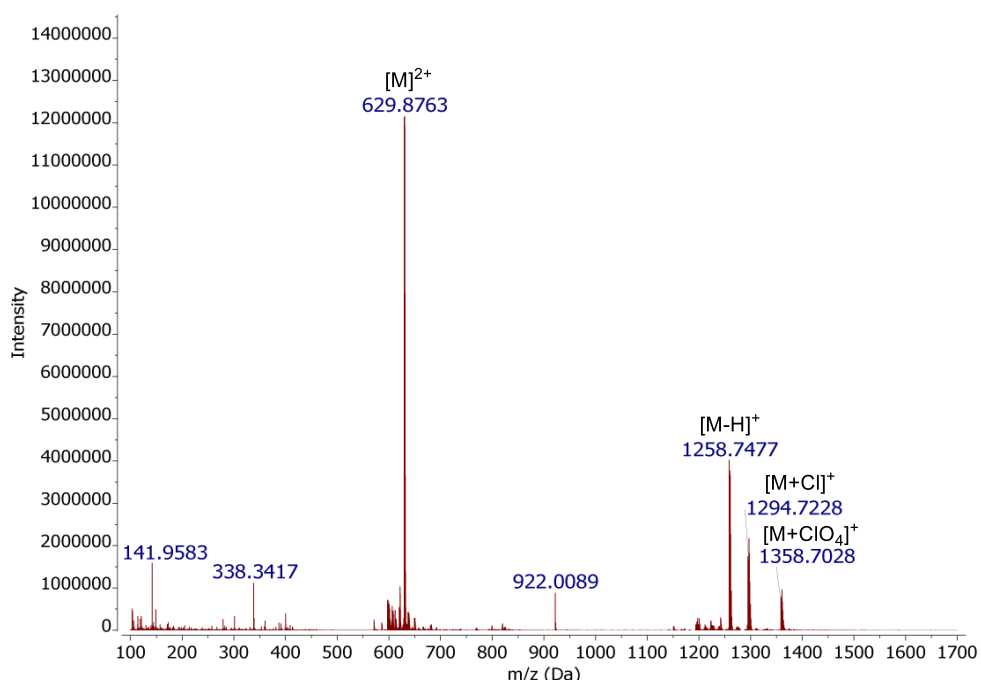


Figure 3-34 : Spectre ESI-HRMS (mode positif, $H_2O/MeOH$ 1:1, 4,5 kV, 275°C) du complexe $[43.Cu]^{2+}$.

L'analyse infrarouge (KBr) du complexe présente des bandes caractéristiques d'un calix[6]arène ($\nu = 1481, 1360, 1195 \text{ cm}^{-1}$, Figure 3-41, a). Une bande à $\nu_{OH} = 3229 \text{ cm}^{-1}$ est attribuée à la vibration des groupements OH des unités phénoliques. La présence d'ions perchlorates est confirmée ($\nu = 1102$ et 624 cm^{-1}). La comparaison des intensités relatives de bandes attribuées au calix[6]arène ($\nu = 1360 \text{ cm}^{-1}$) et aux groupements perchlorate ($\nu = 624 \text{ cm}^{-1}$) indique une stœchiométrie 1:2 calix[6]arène/ ClO_4^- .

Le spectre RPE (100 K, CH_2Cl_2) montre un signal rhombique attribuable à une espèce de géométrie pyramide à base carrée distordue (Figure 3-35, a). Le degré de rhombicité varie cependant d'un échantillon à l'autre dans CH_2Cl_2 . Cette variation peut être liée à la concentration d'eau dans le milieu et à l'interaction entre le centre métallique et les phénols du petit col. En milieu anhydre, le

centre cuivrique peut être stabilisé par interactions avec un groupement phénol, induisant une distorsion du macrocycle. La présence d'eau peut stabiliser le complexe par coordination avec le centre Cu^{II} et interaction de seconde sphère avec une unité phénol grâce à un réseau de liaisons hydrogène.

Le complexe $[\mathbf{43.Cu}]^{2+}$ a été caractérisé en solution par spectroscopie RPE en présence de différents co-solvants coordinants (1:1, v/v, Figure 3-35). En présence de CH_3CN , deux signatures sont observées (Figure 3-35, b). Les deux espèces présentes en solution peuvent correspondre à la coordination d'une molécule d'acétonitrile (complexe $[\mathbf{43.Cu}(\text{CH}_3\text{CN})]^{2+}$) pour l'une et la coordination d'une fonction phénol du petit col et/ou des molécules d'eau dans la cavité pour l'autre. La présence des fonctions phénol diminue donc l'affinité du centre métallique vis-à-vis de CH_3CN , si l'on compare avec le complexe parent $[\mathbf{13.Cu}]^{2+}$ présentant des unités anisoles. La géométrie des espèces est intermédiaire entre PBC et TBP. En présence de DMF, meilleur ligand de Cu^{II} que CH_3CN , un affinement des signaux traduit la coordination de l'invité au centre métallique dans la cavité (complexe $[\mathbf{43.Cu}(\text{DMF})]^{2+}$, Figure 3-35, d). La géométrie de ce complexe évolue vers une géométrie TBP distordue. La double signature RPE peut être liée à la formation de deux complexes diastéréoisomères, issus des différentes configurations des amines secondaires du chapeau tren coordinées au Cu. Ceci a été déjà observé pour le complexe zincique $[\mathbf{43.Zn}\supset\text{PrNH}_2]^{2+}$ et le complexe cuivrique du calix[6]tren parent $[\mathbf{13.Cu}(\text{DMF})]^{2+}$ et sera confirmé par spectroscopie UV-Visible.

L'addition de CH_3OH dans le milieu ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:1, v/v) conduit à un changement de couleur, passant de vert à rose. Le spectre RPE montre encore la présence de deux espèces dans le milieu (Figure 3-35, c). Afin de comprendre le changement de couleur et la nature des différentes espèces observés dans ce mélange, nous avons étudié le complexe par spectroscopie UV-Visible dans les mêmes mélanges de solvants.

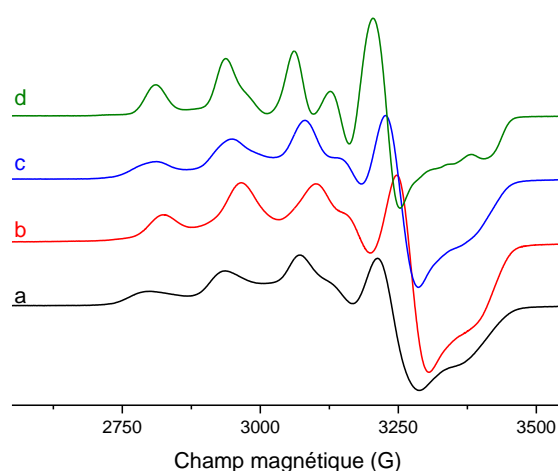


Figure 3-35 : Spectres RPE expérimentaux (bande X, 9,4 GHz, 100 K) du complexe $[\mathbf{43.Cu}]^{2+}$ en présence de différents solvants coordinants (a) CH_2Cl_2 , b) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ 1:1, c) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1, d) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ 1:1.

Le spectre UV-Visible du complexe $[\mathbf{43.Cu}(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ dans CH_2Cl_2 présente un maximum d'absorption pour la bande de transition d-d du cuivre à 806 nm et deux épaulements à 669 et 995 nm (Figure 3-36a et Tableau 3-4). Les différences de maxima de cette bande en présence de CH_3CN ou DMF suggèrent la coordination au centre métallique de ces invités (Figure 3-36, b et d). Les données

obtenues sont concordantes avec une géométrie intermédiaire entre pyramide à base carrée et bipyramide trigonale quel que soit l'invité ajouté.²⁹ L'apparition d'un épaulement à 673 nm en présence de DMF est cohérente avec une géométrie évoluant vers une géométrie TBP distordue comme observé par spectroscopie RPE.

Dans CH₂Cl₂ et CH₂Cl₂/CH₃CN 1:1, une bande de transfert de charge TCLM faible est observée ($\lambda_{\max} = 414$ nm (CH₂Cl₂), $\epsilon = 285$ M⁻¹cm⁻¹ ou $\lambda_{\max} = 449$ nm (CH₃CN), $\epsilon = 150$ M⁻¹cm⁻¹, Figure 3-36, a et b et Tableau 3-4). Celle-ci peut être due à un transfert de charge entre les groupements phénols du petit col calix[6]arénique et le centre cuivrique. La diminution de l'intensité de cette bande en présence de CH₃CN est reliée à la formation du complexe **[43.Cu(CH₃CN)]²⁺**, en équilibre avec le complexe présentant une interaction Cu-phénol. En revanche, en présence de DMF, aucune bande d'absorption en dessous de 500 nm n'est observée. Ceci confirme la formation unique de l'*endo*-complexe **[43.Cu(DMF)]²⁺** mise en évidence par spectroscopie RPE.

Le spectre UV-Visible du complexe **[43.Cu]²⁺** dans un mélange CH₂Cl₂/CH₃OH 1:1 présente une bande d'absorption à 517 nm (Figure 3-36, c). Ceci se traduit par la coloration rose du milieu. Cette bande TCLM est probablement due à une interaction Cu-phénate.³⁰ La présence d'un solvant polaire protique permet la formation de liaisons hydrogène avec le phénate et la meilleure solvatisation du proton libéré. Ceci favorise la monodéprotonation spontanée d'un phénol grâce à sa coordination au centre métallique en intramoléculaire pour donner un mélange des complexes **[43.Cu]²⁺** et **[43-H.Cu]⁺**. Cette explication est cohérente avec la présence de deux espèces par spectroscopie RPE dans ce mélange de solvants ainsi qu'avec le changement de couleur du milieu.

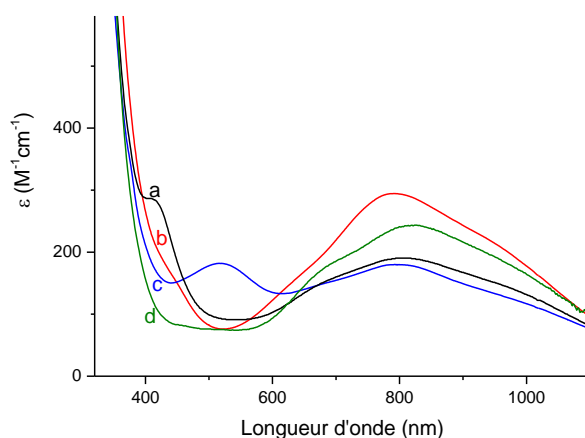


Figure 3-36 : Spectres UV-Visible à température ambiante du complexe **[43.Cu]²⁺** ($C \approx 1.10^{-3}$ M) en présence de différents solvants coordinants (a) CH₂Cl₂, b) CH₂Cl₂/CH₃CN 1:1, c) CH₂Cl₂/CH₃OH 1:1, d) CH₂Cl₂/DMF 1:1.

Tableau 3-4 : Données UV-Visible et électrochimiques pour les complexes **[43.Cu]²⁺** et **[43-H.Cu]⁺** en présence de différents solvants coordinants.

Solvant	[43.Cu]²⁺		[43-H.Cu]⁺	
	λ_{\max}/nm ($\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	λ déconvoluée/nm (h. w./cm ⁻¹)	λ_{\max}/nm ($\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	λ déconvoluée/nm (h. w./cm ⁻¹)
CH ₂ Cl ₂	414 (286), 807 (190)	415 (175), 669 (67), 806 (293), 995 (131)	476 (1647)	464 (167), 670 (265)
CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ CN 1:1	793 (294)	626 (89), 778 (211), 956 (201)	482 (1418)	476 (158), 699 (241)
CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH 1:1	517(184), 800 (184)	512 (151), 656 (123), 774 (172), 906 (397)	483 (2050)	476 (144), 660 (254)
CH ₂ Cl ₂ /DMF 1:1	823(244)	671 (101), 801 (199), 966 (202)	nd	nd

nd : non déterminé.

3.4.2. Etude du comportement acido-basique du calix[6]trentrisPhOH-Cu^{II}

L'évolution du complexe dicationique **[43.Cu(H₂O)₂](ClO₄)₂** en présence de base a été suivie par spectroscopie UV-Visible et RPE.

Lors de l'ajout de TEA dans une solution du complexe **[43.Cu(H₂O)₂](ClO₄)₂** dans CH₂Cl₂, un changement de couleur de la solution est observé, passant d'un léger vert à un violet intense. La bande à 414 nm attribuée au transfert de charge du phénol/Cu^{II} disparaît et une bande intense de transfert de charge phénate/Cu^{II} apparaît ($\lambda_{\text{max}} = 513$ nm, Figure 3-37A).³⁰ Un déplacement hypsochrome de la bande de transition d-d du cuivre est également observé, indiquant une géométrie de coordination de type PBC. Ce changement est cohérent avec la coordination du phénate au cuivre en position équatoriale. Une bande d'absorption apparaît également à 339 nm.

Les tracés des courbes du coefficient d'extinction molaire en fonction du nombre d'équivalents de base ajoutés aux différentes longueurs d'ondes maximales présentent une allure sigmoïdale (Figure 3-37C). Deux événements successifs semblent donc se produire lors de l'ajout de base : un premier de 0 à 0,4 éq. de TEA ajoutés et un second de 0,4 à 12 éq. La présence d'un point isobestique à 856 nm est observée lors de cette seconde étape. Celle-ci étant corrélée à l'apparition de la bande TCLM à 513 nm, est attribuée à la monodéprotonation du phénol. En revanche, la première étape n'a pas pu être identifiée. Un excès de ligand (protonné) provenant de la synthèse du complexe est possible. La bande à 339 nm pourrait être liée à une transition $\pi-\pi^*$ d'un radical phénoxy, partiellement formé dans le milieu.³⁰ La présence d'espèces radicalaires sera discutée au point 3.5 de ce chapitre.

Lors de l'ajout de TEA sur le complexe dicationique **[43.Cu]²⁺** dans un mélange CH₂Cl₂/CH₃OH 1:1 (Figure 3-37B) ou CH₂Cl₂/CH₃CN 1:1 (non présenté), l'apparition de bandes d'absorption à des longueurs d'onde maximales comparables à celles du système dans CH₂Cl₂ est observée, indiquant que la présence d'un solvant coordinant n'influence pas la formation de l'espèce monocationique. Aucune bande aux alentours de 340 nm n'est cependant observée dans le mélange CH₂Cl₂/CH₃CN 1:1. De plus, dans CH₂Cl₂/CH₃OH 1:1, les premiers ajouts de base (jusqu'à 0,7 éq.) conduisent à l'augmentation de la ligne de base des spectres. Les tracés du coefficient d'extinction molaire en fonction de la quantité de base ajoutée confirment ces deux étapes (Figure 3-37D). A nouveau, il est difficile d'identifier la première étape observée. Dans ce mélange de solvants protique, elle peut être liée à la monodéprotonation spontanée d'une faible proportion du complexe et à la neutralisation des protons relargués spontanément dans le milieu avant de déplacer l'équilibre vers le complexe **[43-H.Cu]⁺** ou à la présence de traces de ligand protonné issue de la synthèse.

La formation du complexe cuivrique monocationique **[43-H.Cu]⁺** montre donc une interaction directe entre le centre métallique et le phénate, comme dans le cas du complexe zincique (*vide supra*).

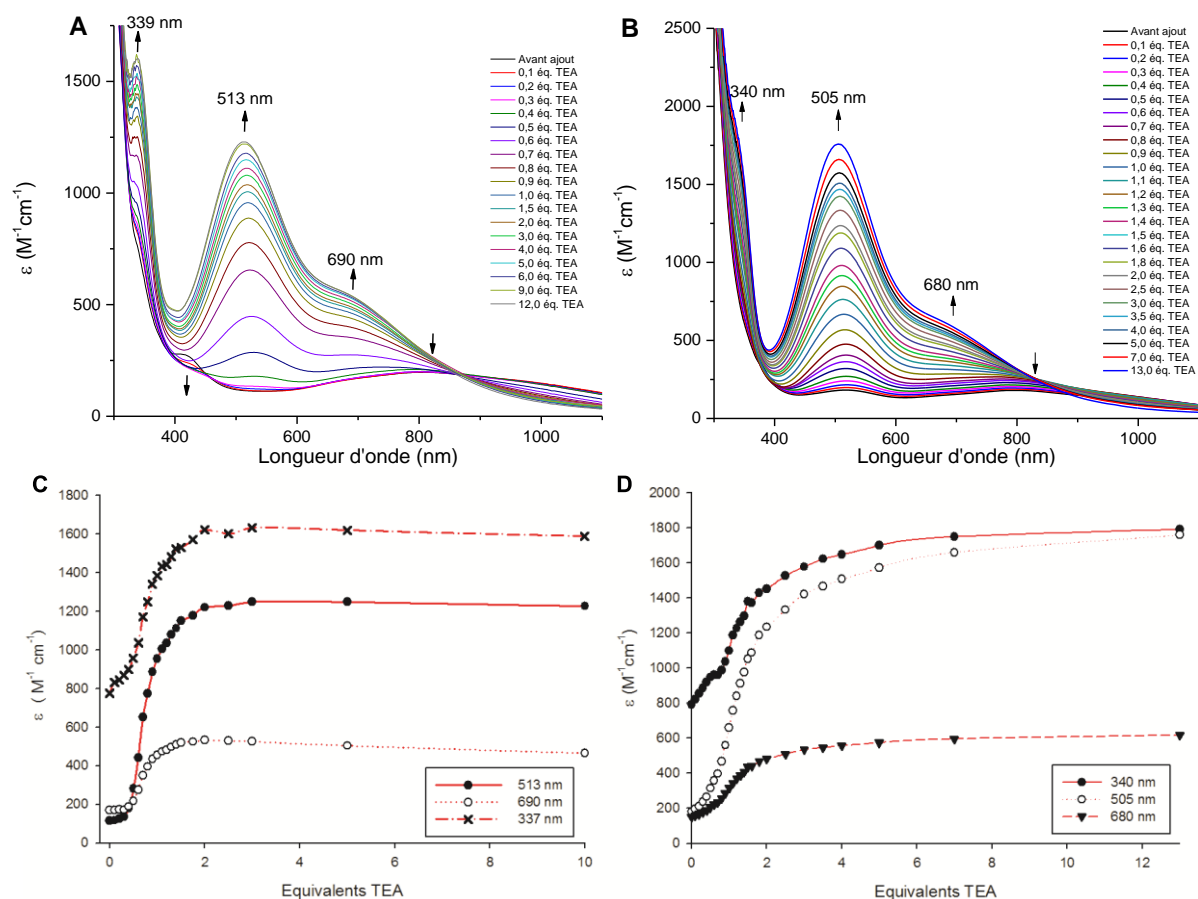


Figure 3-37 : Suivi UV-Visible de l'addition de TEA sur le complexe dicationique $[43.Cu]^{2+}$, (A) dans CH_2Cl_2 , 0 à 10 éq. TEA ; et (B) dans CH_2Cl_2/CH_3OH 1:1, 0 à 13 éq. TEA ; Graphiques du nombre d'équivalents de TEA ajoutés en fonction du coefficient d'extinction molaire aux longueurs d'ondes maximales, (C) dans CH_2Cl_2 , (D) dans CH_2Cl_2/CH_3OH 1:1.

L'ajout d'acide (APTS, 14 éq.) dans le mélange CH_2Cl_2/CH_3OH 1:1, après ajout de base (TEA, 13 éq.), conduit à la régénération de la signature UV-Visible du complexe dicationique $[43.Cu]^{2+}$ initial (Figure 3-38A, a et b). Un ajout supplémentaire de TEA (24 éq., Figure 3-38A, c) permet un retour au complexe monocationique $[43-H.Cu]^+$. Il est donc possible de réaliser un switch acido-basique entre les complexes di- (récepteur actif) et monocationique (récepteur inactif).

L'addition de base (TEA) a également été suivie par spectroscopie RPE. L'addition d'un excès de TEA (13 éq., Figure 3-38B, a et b) dans CH_2Cl_2 sur le complexe dicationique $[43.Cu]^{2+}$ conduit à un mélange d'espèces. La nature de ces espèces peut être reliée à la présence de deux diastéréoisomères, dû à la chiralité des atomes d'azote coordonnés au cuivre. Lors de l'addition de TEA dans le même milieu suivie par UV-Visible, un point isobestique a été observé. Ceci indique que les proportions relatives de ces deux diastéréoisomères ne changent pas lors de l'addition de base. L'addition successive de CH_3OH (1:1, v/v) dans le milieu permet d'obtenir une espèce majoritaire (Figure 3-38B, c). La présence majoritaire d'un des diastéréoisomères peut être due à une interaction entre CH_3OH et les atomes d'azote du chapeau tren.

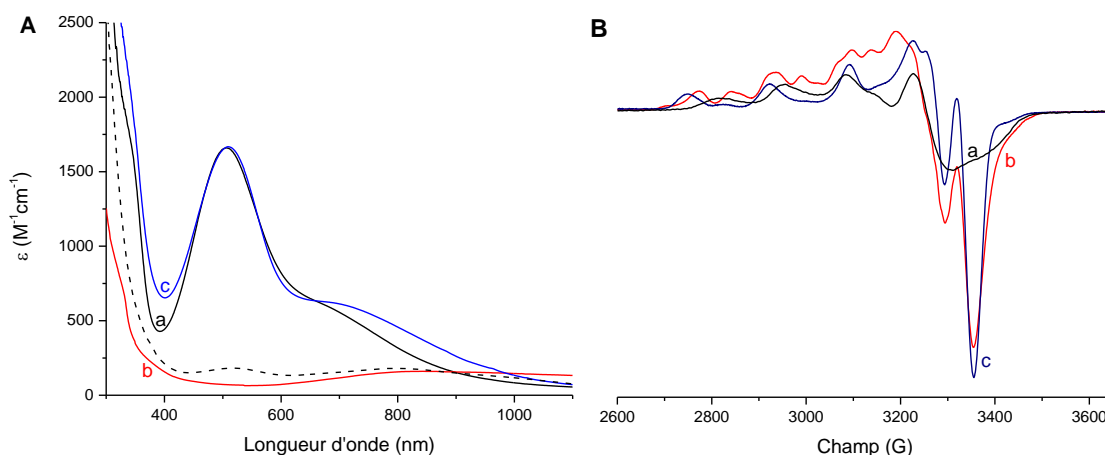


Figure 3-38 : (A) Spectres UV-Visible après additions successives d'APTS et de TEA sur le complexe monocationique $[43\text{-H.Cu}]^+$ dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (1:1), (a) après addition de 13 éq. TEA, (b) après addition de 13 éq. TEA et de 14 éq. APTS, (c) après addition de 37 éq. TEA et de 14 éq. APTS, pointillés : spectre de référence du complexe dicationique $[43\text{-Cu}]^{2+}$ dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (1:1) ; (B) Spectres RPE (bande X, 100 K, CH_2Cl_2) après addition de TEA sur le complexe dicationique $[43\text{-Cu}]^{2+}$ (a) avant ajout, (b) après ajout d'13 éq. TEA, (c) après ajout de 13 éq. TEA dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1.

Le complexe monocationique $[43\text{-H.Cu}]^+$ a ensuite été isolé. La synthèse a été réalisée dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ 1:1 en présence d'une quantité stœchiométrique de perchlorate de cuivre et d'un large excès de TEA (30 éq.) (Figure 3-39). Une coloration rouge immédiate du milieu réactionnel est observée. Après 40 minutes, le milieu réactionnel est évaporé et le solide est dissous dans CH_2Cl_2 et lavé à l'eau afin d'éliminer les sels de triéthylammonium. La phase organique est filtrée sur célite avant d'être évaporée sous pression réduite pour conduire au complexe $[43\text{-H.Cu}](\text{ClO}_4)$, isolé sous forme d'une poudre brunâtre, avec un rendement de 99 %.^{g,25}

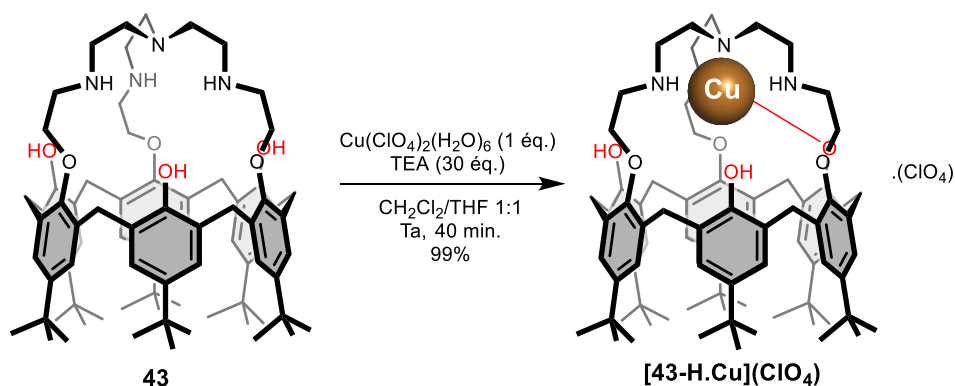


Figure 3-39 : Synthèse du complexe cuivrique monocationique $[43\text{-H.Cu}](\text{ClO}_4)$.

La caractérisation ESI-HRMS du complexe montre la présence d'un pic à m/z 1258,7507 correspondant au cation $[43\text{-H.Cu}]^+$ ($m_{\text{calc.}}$ pour $\text{C}_{78}\text{H}_{107}\text{CuN}_4\text{O}_6$: m/z 1258,7481, Figure 3-40).

^g La cavité calix[6]arénique n'étant jamais vide, la présence d'au moins une molécule d'eau lors de l'isolement solide du complexe est suspectée sur la base du complexe zincique du calix[6]trisimidazole **4** incluant deux molécules d'eau au sein de la cavité²⁵ et du calix[6]tren parent $[13\text{-Cu}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$. Le calcul du rendement de la réaction a donc été réalisé en considérant la présence d'une molécule d'eau dans la cavité.

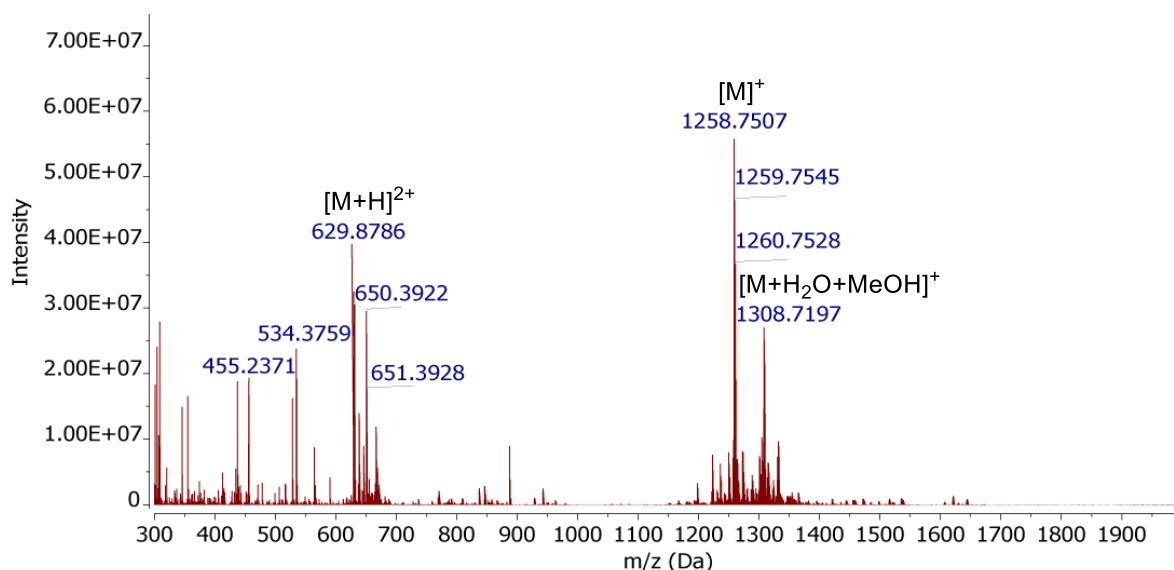


Figure 3-40 : Spectre ESI-HRMS (MeOH, 5 kV, 160°C) du complexe $[43\text{-H.Cu}]^+$.

L'analyse infrarouge (solide, KBr) montre, grâce à la comparaison de l'intensité de la bande attribuée aux groupements perchlorate (623 cm^{-1}) dans le cas du complexe dicationique $[43\text{-Cu}](\text{ClO}_4)_2$ et du complexe isolé en présence de base $[43\text{-H.Cu}](\text{ClO}_4)$, qu'un seul anion perchlorate par calixarène est présent pour ce dernier, confirmant la formation du complexe monocationique (Figure 3-41, a et b).

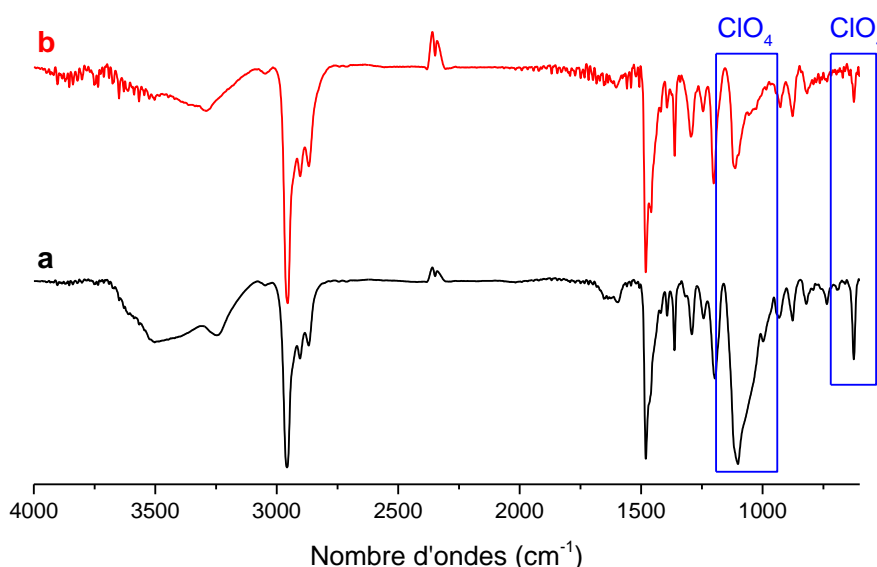


Figure 3-41 : Spectres infrarouge (solide, KBr) (a) du complexe $[43\text{-Cu}](\text{ClO}_4)_2$ et (b) du complexe $[43\text{-H.Cu}](\text{ClO}_4)$.

L'étude du complexe monocationique $[43\text{-H.Cu}]^+$ par spectroscopie RPE à 100 K dans CH_2Cl_2 montre un signal rhombique large. Celui-ci permet de distinguer la présence de plusieurs espèces correspondant à la présence de diastéréoisomères en solution (Figure 3-42A, a). L'ajout de CH_3OH conduit à l'observation d'une espèce majoritaire de géométrie tétragonale distordue (Figure 3-42A, b), comme dans le cas des études réalisées par addition de base *in situ* sur le complexe dicationique $[43\text{-Cu}]^{2+}$ (*vide supra*). L'espèce formée est donc identique dans les deux cas. Des ajouts de TEA (5 éq.)

dans CH₂Cl₂/CH₃OH 1:1 ne modifie pas le spectre RPE, aucune déprotonation supplémentaire n'a donc lieu.

Le relevé d'un spectre UV-Visible du complexe monocationique à température ambiante dans CH₂Cl₂ présente deux maxima à 474 et 686 nm (Figure 3-42B, a et Tableau 3-4). La bande à 686 nm est attribuée à la transition d-d classiquement observée pour les complexes de cuivre. La bande plus intense à 474 nm est, quant à elle, à nouveau attribuable à une bande de transfert de charge phénate/Cu^{II}. Les spectres UV-Visible relevés en présence d'un solvant coordinant (CH₃OH ou CH₃CN, Figure 3-42B, b et c et Tableau 3-4) ne montrent que peu de différences par rapport au spectre relevé dans CH₂Cl₂ pur. Les spectres relevés pour le complexe monocationique généré *in situ* et isolé présentent des maxima proches, ce qui indique que les espèces formées sont identiques.

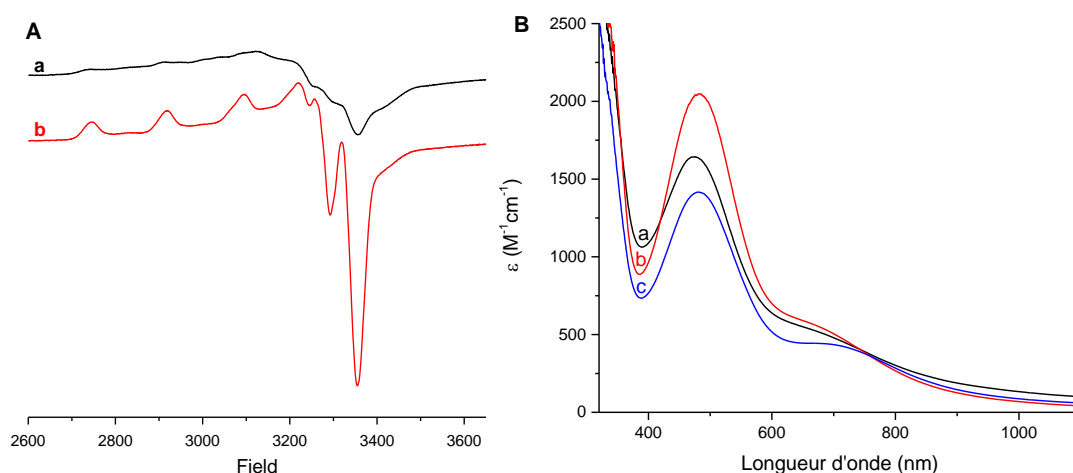


Figure 3-42 : (A) Spectres RPE (bande X, 9,4 GHz, 100 K) du complexe [43-H.Cu]⁺ relevés dans (a) CH₂Cl₂, b) CH₂Cl₂/CH₃OH 1:1 ; (B) Spectres UV-Visible à température ambiante du complexe [43-H.Cu]⁺ (C ≈ 1.10⁻³ M) en présence de différents solvants coordinants (a) CH₂Cl₂, b) CH₂Cl₂/CH₃OH 1:1, c) CH₂Cl₂/CH₃CN 1:1.

3.4.3. Etude du comportement redox du calix[6]trentrisPhOH-Cu^{II}

Le comportement électrochimique du complexe [43.Cu(H₂O)](ClO₄)₂ a été étudié dans CH₂Cl₂ dans des conditions anhydres et anaérobiques sur électrode de carbone. Les potentiels donnés dans la suite de ce chapitre sont référencés par rapport au couple Fc⁺/Fc.

L'étude par voltammétrie cyclique du complexe indique un système redox irréversible (Figure 3-43, A). Le pic de réduction Cu^{II}-Cu^I à E_{pc}(1) = -0,58 V est associé à un pic d'oxydation à E_{pa}(2') = +0,09 V. Lors d'un balayage cathodique, aucun pic d'oxydation n'est observé ce qui confirme que ce pic est lié au système Cu^{II}/Cu^I. Les mesures enregistrées par voltammétrie cyclique à électrode tournante (VET) montrent des résultats cohérents avec la présence initiale d'un complexe cuivrique : une vague de réduction est observée à -0,55 V (Figure 3-43, B). L'étude par voltammétrie cyclique à différentes vitesses de balayage ne montre aucun changement du comportement du système, aucune réversibilité du processus redox n'est observée (Figure 3-43, C et D).

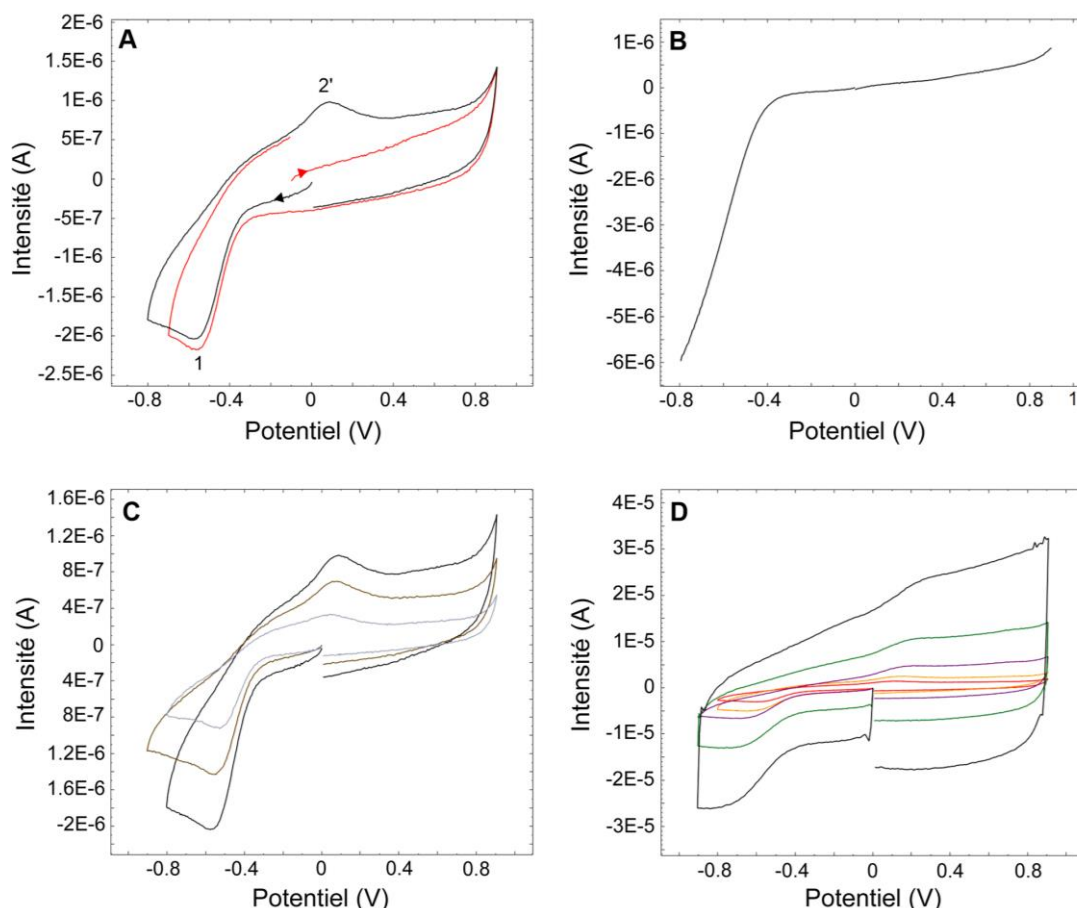


Figure 3-43: Voltammétrie cyclique du complexe $[43.Cu(H_2O)](ClO_4)_2$ ($C \approx 10^{-3} M$) dans $CH_2Cl_2/NBu_4(PF_6)$ 0,2 M, (A) 0,1 V/s, (B) VET, 1500 t/min., 0,01 V/s, (C) 0,02 à 0,1 V, (D) 0,2 à 5 V/s, électrode : C, ref. : Fc^+/Fc .

Le complexe cuivrique du calix[6]tren parent $[13.Cu^{II}(H_2O)](ClO_4)_2$ a également montré un système redox irréversible dans CH_2Cl_2 ($E_{pc}(1) = -0,94 V$ et $E_{pa}(2) = +0,03 V$).³¹ L'irréversibilité a été expliquée par la décooordination et l'expulsion rapide de la molécule d'eau coordonnée lors du passage $Cu^{II}-Cu^I$ (*vide supra*, introduction générale). L'espèce cavité « vide » ainsi générée (récepteur *off*) est ensuite lentement réoxydée à un potentiel plus élevé (récepteur *on* après oxydation). Expérimentalement, nous avons observé le même comportement électrochimique dans le cas du complexe $[43.Cu^{II}(H_2O)](ClO_4)_2$, nous pouvons donc raisonnablement associer l'irréversibilité du système à l'expulsion de la molécule d'eau lors du passage $Cu^{II}-Cu^I$.

Le potentiel de réduction est cependant plus élevé dans le cas du complexe cuivrique du ligand déméthylé **43** que dans le cas du complexe parent. La réduction du centre cuivrique est plus favorable dans le cas du complexe $[43.Cu^{II}(H_2O)](ClO_4)_2$ ($-0,58$ vs $-0,94 V$ vs Fc^+/Fc). Cette stabilisation du complexe cuivreux est liée à la modification du petit col du calix[6]tren **13**. En effet, l'état Cu^I est mieux stabilisé dans le cas du récepteur déméthylé **43** par l'interaction supplémentaire du centre métallique avec les groupements phénol (plus faible donneur que l'eau et ayant un caractère plus mou selon la théorie HSAB). Ces différences induisent un état Cu^{II} moins stable en présence des phénols en comparaison des groupements anisole du complexe parent et une stabilisation importante du Cu^I . La réduction du centre métallique est dès lors plus favorable pour le complexe $[43.Cu^{II}(H_2O)](ClO_4)_2$.

L'étude électrochimique du complexe **[43.Cu(L)]** a été réalisée dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ 2:1 ($L = \text{CH}_3\text{CN}$, Figure 3-44). Le système redox est partiellement réversible et présente un pic de réduction à $E_{pc}(1) = -0,77 \text{ V}$ associé à un pic d'oxydation à $E_{pa}(1') = -0,51 \text{ V}$ (Figure 3-44A). Un second pic d'oxydation est présent à $E_{pa}(2') = +0,21 \text{ V}$. Celui-ci n'est pas observé lors d'un balayage cathodique est donc lié à la réduction du centre cuivrique. La VET est cohérente avec le pic de réduction observé par voltammétrie cyclique (Figure 3-44B). Les mesures à différentes vitesses de balayage ne montrent pas de changement du comportement du système (Figure 3-44C). Le potentiel de réduction du système est différent de celui dans CH_2Cl_2 et indique la coordination de CH_3CN au centre cuivrique (récepteur *on*) en accord avec les études réalisées par spectroscopies RPE et UV-Visible. La présence de deux pics d'oxydation peut indiquer un changement partiel de la sphère de coordination après réduction. L'acétonitrile inclus est en partie éjecté de la cavité à Cu^I et l'oxydation d'un système cavité « vide » est observée (récepteur *off*). Ceci permet d'expliquer le manque de réversibilité du signal $\text{Cu}^{II}\text{-Cu}^I$ et l'apparition d'un second pic de réoxydation. Un système redox réversible était observé dans le cas du complexe parent **[13.Cu(CH₃CN)](ClO₄)₂, le comportement est donc différent dans le cas du récepteur déméthylé, ce qui peut être attribué à une interaction phénol/ Cu^I qui déstabilise la liaison Cu-NCCH_3 .**

Le mécanisme redox proposé pour les complexes **[43.Cu(L)]ⁿ⁺** ($L = \text{H}_2\text{O}$ et CH_3CN) et les données électrochimiques sont présentés Figure 3-45 et Tableau 3-5.

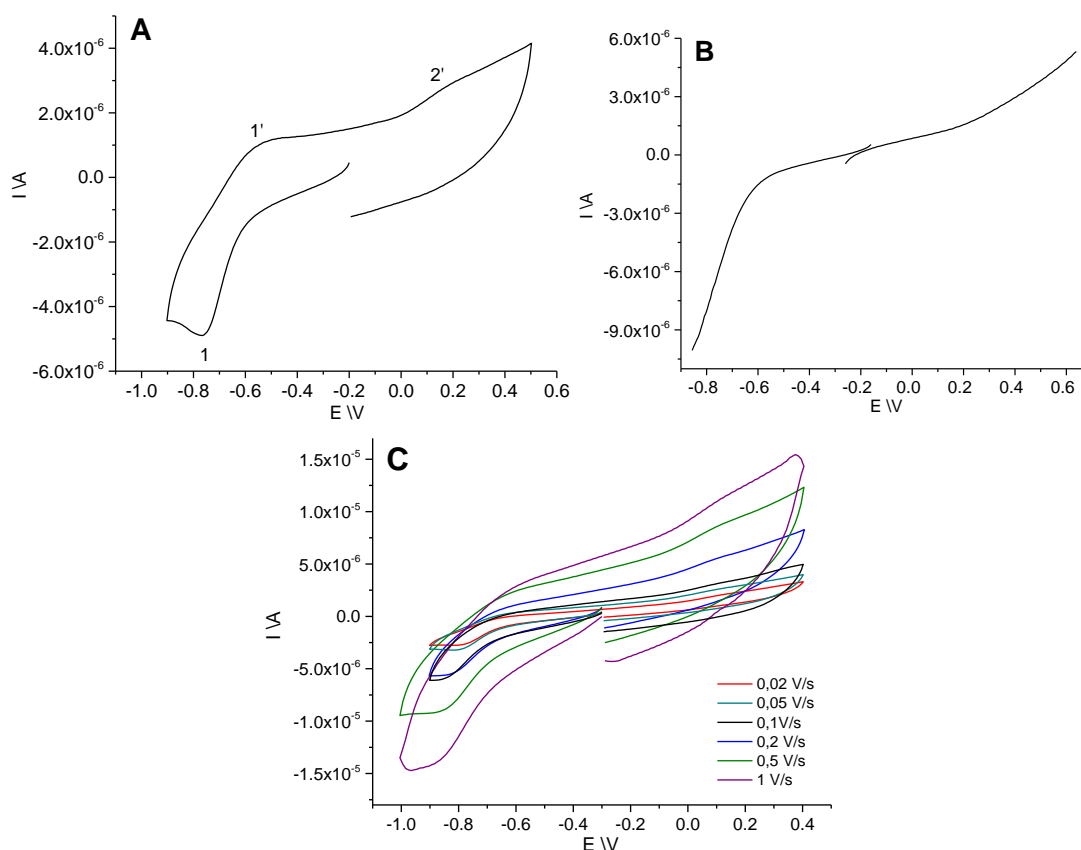


Figure 3-44 Voltammétrie cyclique du complexe **[43.Cu(MeCN)](ClO₄)₂** ($C \approx 10^{-3} \text{ M}$) dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ 2:1/ $\text{NBu}_4(\text{PF}_6)$ 0,2 M, (A) 0,1 V/s, (B) VET, 1500 t/min., 0,01 V/s, (C) Vitesses variables 0,02 V/s à 1 V/s, électrode : C, ref. : Fc^+/Fc .

Tableau 3-5 : Données électrochimiques pour le complexe $[43.Cu](ClO_4)_2$ dans différents solvants, électrode : C, ref. : Fc⁺/Fc.

Solvant	$E_{pc}(1)$ (V)	$E_{pa}(1')$ (V)	$E_{pa}(2')$ (V)
CH ₂ Cl ₂ (électrode C)	-0,58	/	+0,09
CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ CN 1:1 (électrode C)	-0,77	-0,51	+0,21

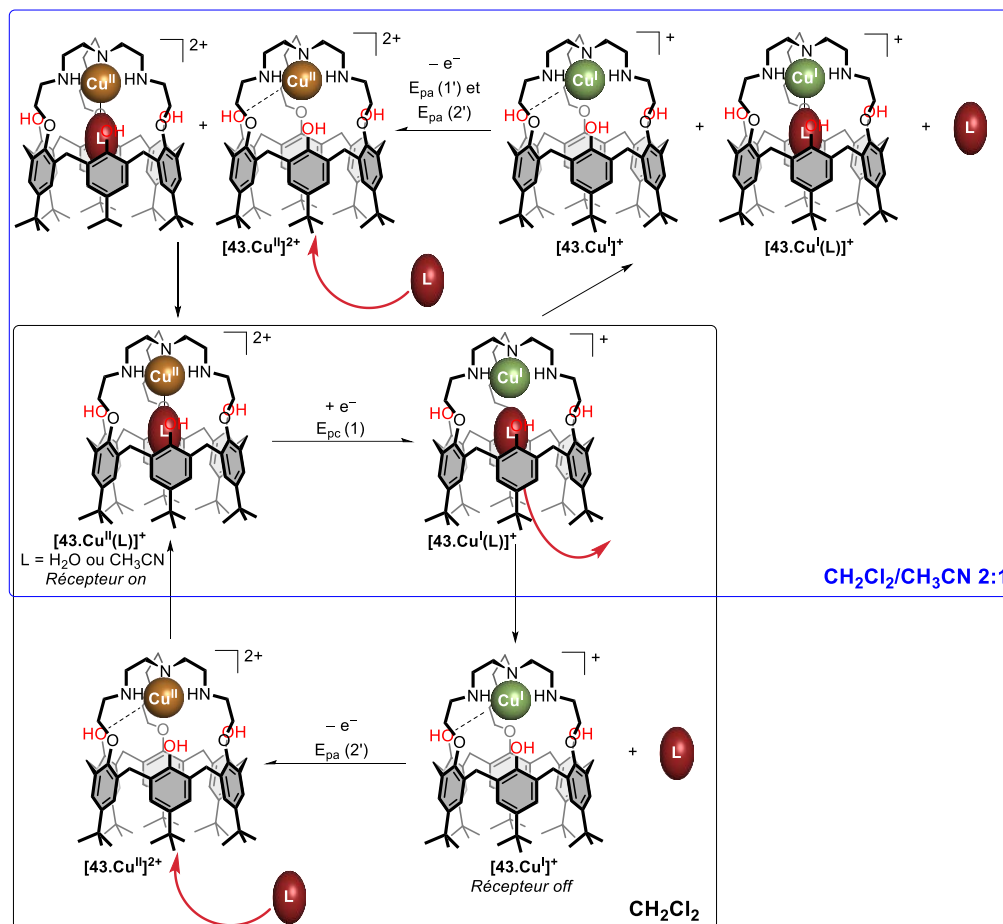


Figure 3-45 : Mécanisme proposé pour le transfert d'électrons Cu^{II}-Cu^I suivi par les complexes $[43.Cu(L)]^{n+}$ (L = H₂O et CH₃CN).

L'étude électrochimique du complexe $[43.Cu]^{n+}$ a été également réalisée dans PhCN, solvant polaire moins coordinant que CH₃CN. Lors de la dissolution du composé, une coloration rouge/violette est instantanément observée, ce qui semble identique à ce qui est observé dans un mélange CH₂Cl₂/CH₃OH 1:1. Ceci peut donc être attribué à la monodéprotonation partielle du complexe et à l'interaction phénate-Cu^{II} (Figure 3-46A).

L'étude par voltammétrie cyclique dans PhCN révèle un double système en réduction. La première réduction observée à un potentiel de $E_{pc}(1) = -0,41$ V est proche du potentiel dans CH₂Cl₂ pour $[43.Cu(H_2O)]^{2+}$ et est donc attribuée à la réduction de ce complexe. Le second pic de réduction à $E_{pc}(2) = -0,94$ V correspond à la réduction de l'espèce $[43-H.Cu]^+$ au vu de la valeur du potentiel de réduction. Plusieurs pics de réoxydation sont observés à $E_{pa} = -0,32$ V, +0,30 V et +0,47 V. En partant en oxydation, un système partiellement réversible à $E^{\circ}_{1/2}(3) = +0,55$ V est observé. Celui-ci peut correspondre à l'oxydation du phénate en radical phénoxy, comme observé avec un complexe cuivrique calix[6]arénique de deuxième génération présentant un phénate dans la sphère de

coordination du métal ($E^{\circ}_{1/2} = 0,32 \text{ V}$ vs Fc^+/Fc , *vide supra*, introduction générale).^{30a} De plus, l'intensité du pic $E_{\text{pa}}(3) = 0,32 \text{ V}$ est similaire à celle de la réduction $E_{\text{pc}}(2)$ ce qui suggère qu'il correspond à l'oxydation de $[\mathbf{43}\text{-H.Cu}]^+$.

Les mesures enregistrées par VET montrent des résultats cohérents : présence de deux vagues de réduction (réduction des complexes cuivriques di- et monocationiques) et d'une vague d'oxydation (oxydation du phénate en radical phénoxy, Figure 3-46B). Sur électrode de platine, le même double système en réduction est observé ($E_{\text{pa}}(1) = -0,76 \text{ V}$ et $E_{\text{pc}}(2) = -1,10 \text{ V}$). Le pic d'oxydation $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{II}}$ du complexe dicationique à $E_{\text{pa}}(1') = -0,36 \text{ V}$ ainsi que celui du phénate/phénoxy à $E_{\text{pa}}(3) = +0,53 \text{ V}$ sont également observés. Les résultats sont donc cohérents dans les deux cas malgré un déplacement des pics de réduction en fonction de la nature de l'électrode.

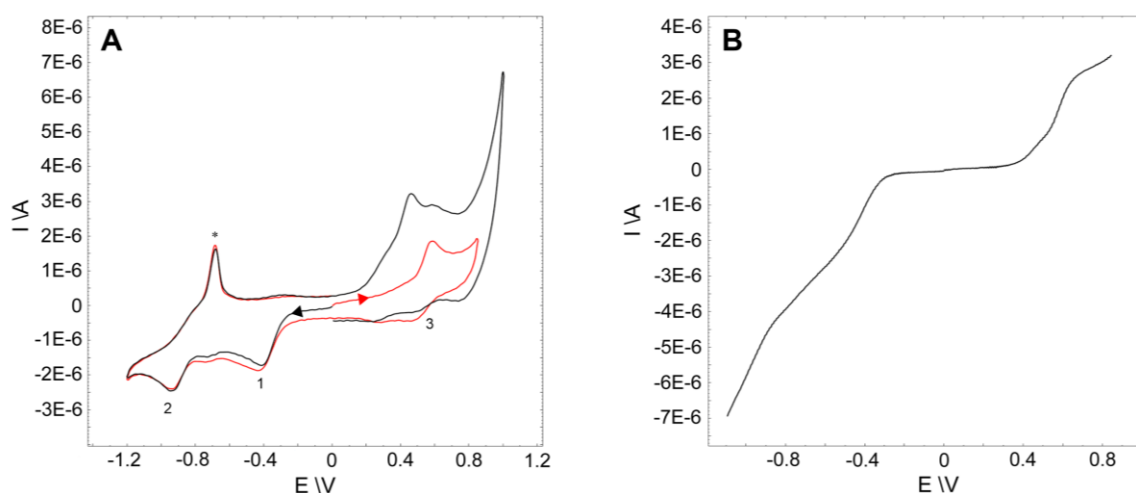


Figure 3-46 : Voltammétrie cyclique du complexe $[\mathbf{43.Cu(H_2O)_2}](\text{ClO}_4)_2$ ($C \approx 10^{-3} \text{ M}$) dans $\text{PhCN}/\text{NBu}_4(\text{PF}_6)$ $0,1 \text{ M}$, (A) $0,1 \text{ V/s}$, (B) VET, 1500 t/min. , $0,01 \text{ V/s}$, électrode : C, ref. : Fc^+/Fc .

L'addition de 2,6-lutidine ($\text{p}K_a(\text{CH}_3\text{CN}) = 6,67$)^h sur le complexe dicationique $[\mathbf{43.Cu(H_2O)}]^{2+}$ dans PhCN a été suivie par voltammétrie cyclique et les résultats comparés à ceux du complexe monocationique isolé afin de confirmer les observations précédentes (Figure 3-47A). La disparition du pic de réduction du complexe dicationique $[\mathbf{43.Cu}]^{2+}$ ($E_{\text{pc}}(1) = -0,44 \text{ V}$) et l'augmentation de l'intensité de la réduction du complexe monocationique $[\mathbf{43}\text{-H.Cu}]^+$ ($E_{\text{pc}}(2) = -0,93 \text{ V}$) au cours de l'ajout de base confirme la nature des deux espèces. L'augmentation de l'intensité du pic d'oxydation à $E_{\text{pa}}(3') = +0,48 \text{ V}$ est liée à l'augmentation de la proportion de phénate. L'étude par VET est cohérente avec ces observations : présence d'une seule vague de réduction après addition de base ($-0,94 \text{ V}$) et d'une vague d'oxydation ($0,45 \text{ V}$, Figure 3-47B).

L'absence de vague de réoxydation $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{II}}$ sur la voltammétrie cyclique peut être expliquée par la protonation rapide du phénate immédiatement après réduction du cuivre. La réoxydation du complexe doit alors avoir lieu à plus haut potentiel, probablement aux alentours de $0,3 \text{ V}$.

^h Base non-électroactive dans la fenêtre de potentiels balayée, $\text{p}K_a$ calculé en utilisant le logiciel *Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) V11.02* (© 1994-2015 ACD/Labs)

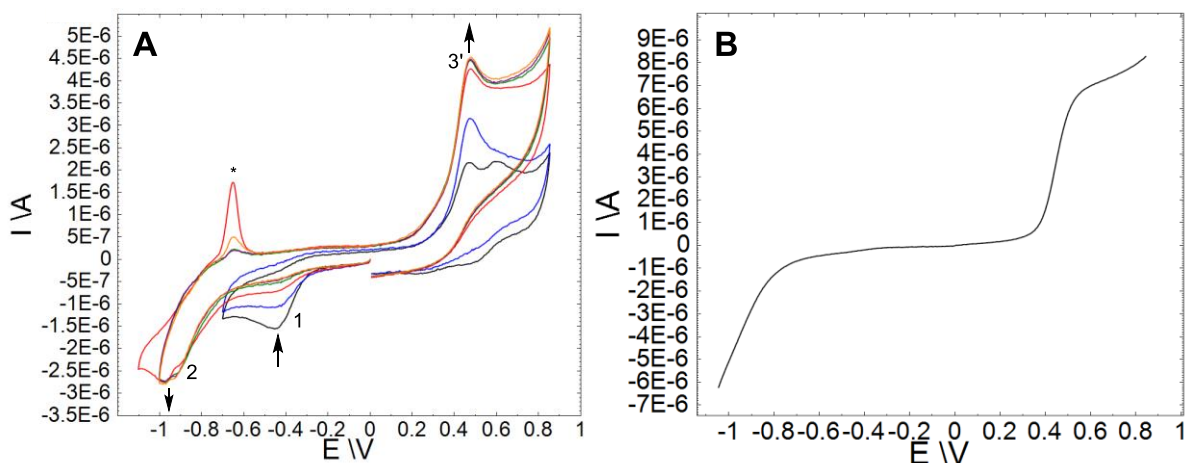


Figure 3-47 : Voltammétrie cyclique du complexe $[43.Cu](ClO_4)_2$ ($C \approx 10^{-3} M$) lors de l'ajout de 2,6-lutidine dans PhCN/ $NBu_4(PF_6)$ 0,1 M, (A) 0 à 1 éq. 2,6-lutidine (par ajouts de 0,2 éq.), (B) RDE 1500 t/min. 0,01V/s après addition 1 éq. 2,6-lutidine, électrode : C, ref. : Fc^+/Fc .

L'étude électrochimique du complexe monocationique $[43-H.Cu]^+$ isolé a également été réalisée dans PhCN sur électrode de Pt. La voltammétrie cyclique du complexe montre également un système irréversible (Figure 3-48, A). La réduction du Cu^{II} est caractérisée par un pic à $E_{pc}(1) = -1,06 V$ associée à un pic d'oxydation à $E_{pa}(2') = -0,31 V$. Cette valeur est proche de celle relevée pour le pic de réoxydation Cu^I/Cu^{II} du complexe dicationique sur électrode de Pt ($E_{pa}(2') = -0,36 V$). La réduction du centre cuivrique induit l'augmentation du pK_a du phénol par rapport à l'état Cu^{II} . Ceci est relié au caractère moins acide de Lewis du Cu^I par rapport au Cu^{II} . Celui-ci peut dès lors se reprotonner grâce à la présence de traces d'eau dans le milieu. La vague d'oxydation à $-0,31 V$ pourrait donc correspondre à l'oxydation d'une espèce Cu^I -phénol, comme dans le cas du complexe dicationique (Figure 3-49B, noir). Ceci permet d'expliquer les valeurs de potentiel d'oxydation Cu^I/Cu^{II} proches mesurées pour les complexes di- et monocationiques sur électrode de Pt. Après oxydation du centre cuivreux, la déprotonation du phénol afin d'obtenir à nouveau le complexe Cu^{II} -phénate est probable vu la meilleure acidité de Lewis du centre cuivrique et la présence d'une trace de base dans le milieu, générée par la protonation du phénate à Cu^I .

Le pic d'oxydation du phénate en radical phénoxy est observé à $E_{pa}(3') = +0,50 V$. L'étude par VET est cohérente avec l'ensemble des observations et montre la présence de la vague de réduction $Cu^{II}-Cu^I$ ($-1,10 V$) ainsi que l'oxydation du phénate/phénoxy ($+0,47 V$, Figure 3-48, B). L'étude par voltammétrie cyclique à différentes vitesses de balayage ne montre aucun changement en ce qui concerne le comportement du système, aucune réversibilité ne peut être observée pour les différents systèmes redox (Figure 3-48, C et D). Les valeurs de potentiel de réduction mesurées dans ce cas ou lors de la caractérisation du complexe $[43-H.Cu]^+$ après ajout de base (2,6-lutidine) dans le milieu sont comparables.

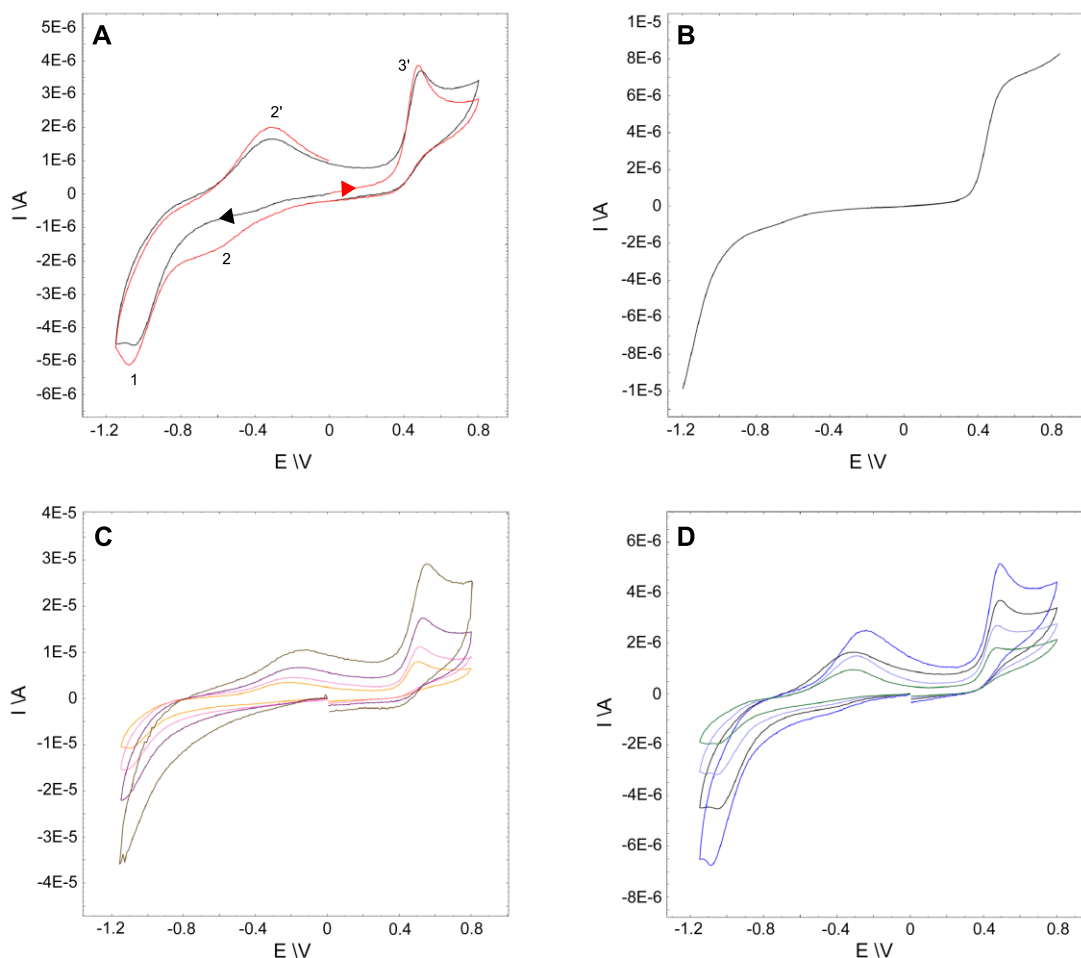


Figure 3-48 : Voltammétrie cyclique du complexe $[43\text{-H.Cu}](\text{ClO}_4)$ ($C \approx 10^{-3} \text{ M}$) dans $\text{PhCN}/\text{NBu}_4(\text{PF}_6)$ $0,1 \text{ M}$, (A) $0,1 \text{ V/s}$, (B) VET, 1500 t/min , $0,01 \text{ V/s}$, (C) $0,02$ à $0,2 \text{ V}$, (D) $0,5$ à 5 V/s , électrode : Pt, ref. : Fc^+/Fc .

L'oxydation $E_{\text{pa}}(3')$ conduit à l'apparition d'un pic de réduction à $E_{\text{pa}}(2) = -0,67 \text{ V}$ (Figure 3-48A, rouge et Figure 3-49A). L'apparition de ce pic de réduction après oxydation du phénate indique une transformation chimique des espèces lors de la voltammétrie cyclique. Une hypothèse peut être émise quant à la nature de ce pic de réduction et au mécanisme sous-jacent (Figure 3-49B, noir et rouge). L'irréversibilité du système phénate/phénoxyne indique la non-stabilité du radical à l'échelle de temps de la voltammétrie cyclique par réaction avec une seconde molécule de complexe ou de solvant par exemple (abstraction d'un électron et d'un proton). Cette réaction conduit au complexe Cu^{II} -phénol dont le pic caractéristique de réduction est observé à $E_{\text{pa}}(2)$.

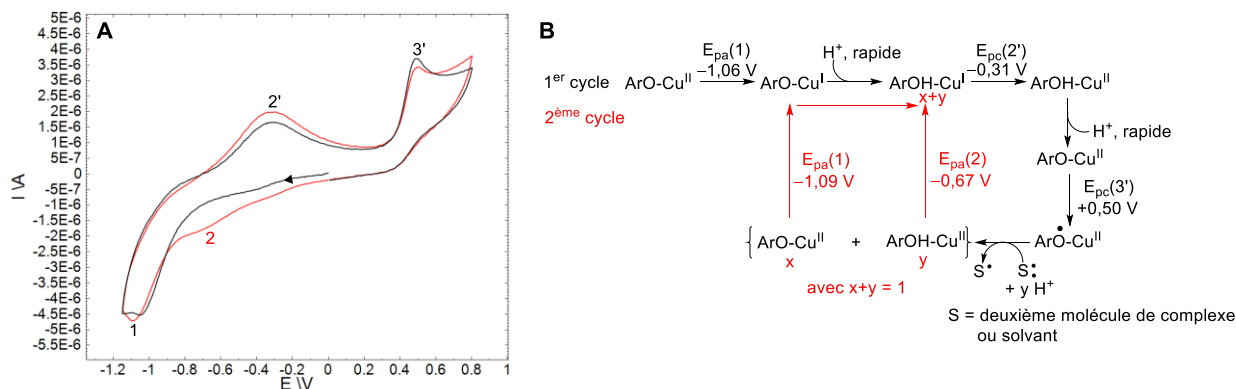


Figure 3-49 : (A) Voltammétrie cyclique du complexe **[43-H.Cu](ClO₄)** ($C \approx 10^{-3}$ M) dans PhCN/NBu₄(PF₆) 0,1 M, 0,1 V/s, deux balayages anodiques successifs, électrode : Pt, ref. : Fc⁺/Fc ; (B) Mécanisme redox proposé pour le complexe monocationique **[43-H.Cu](ClO₄)**.

Un système irréversible Cu^{II}/Cu^I similaire est observé dans CH₂Cl₂/NBu₄(PF₆) 0,2 M sur électrode de Pt et de C (E_{pc}(1) = -0,66 V et E_{pa}(2) = +0,13V). Le pic d'oxydation phénate/radical phénoxye est également observé (E_{pa}(3) = +0,41 V). La non réversibilité de ce signal indique que le radical phénoxye n'est pas stable dans ces conditions. L'apparition d'un nouveau pic de réduction à -0,35 V lors du second cycle de balayage est cohérente avec le mécanisme proposé dans PhCN (Figure 3-49B).

Un essai de génération du radical phénoxye par électrochimie a été réalisé dans une solution du complexe **[43-H.Cu]⁺** dans CH₂Cl₂/CH₃CN 2:1 à -63°C sous atmosphère inerte. Malgré la présence d'un signal partiellement réversible (E_{pa} = +0,62 V, Figure 3-50) correspondant à l'oxydation phénate-phénoxye, il n'a pas été possible d'accumuler l'espèce radicalaire lors de l'électrolyse (-63°C, + 0,95 V, barreau de C). Cette espèce n'est donc pas suffisamment stable dans ces conditions de solvant et de température et les essais de génération électrochimiques de celui-ci ont donc été infructueux jusqu'à présent.

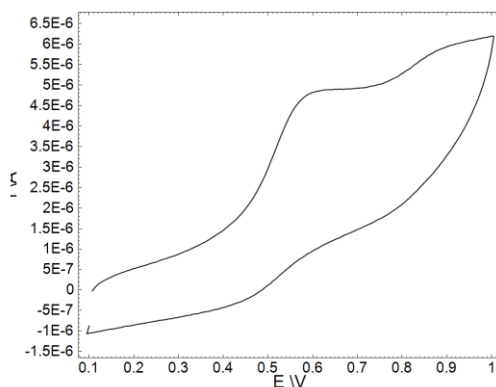


Figure 3-50 : Voltammétrie cyclique du complexe **[43-H.Cu](ClO₄)₂** ($C \approx 10^{-3}$ M) dans CH₂Cl₂/CH₃CN 2:1 à -63°C.

Tableau 3-6 : Données électrochimiques pour le complexe **[43-H.Cu](ClO₄)** dans différents solvants, électrode : C, ref. : Fc⁺/Fc.

Solvant	E _{pc} (1) (V)	E _{pa} (2) (V)	E _{pa} (3) (V)
CH ₂ Cl ₂	-0,66	+0,14	+0,41
PhCN	-1,06	-0,31	+0,50

3.4.4. Complexation d'anions

Les complexes zincique et cuivrique du calix[6]tren parent **13** ne coordinent pas les anions. Ceci est dû à la présence des doublets non-liants des atomes d'oxygène du petit col provoquant une répulsion électrostatique. Les propriétés du complexe cuivrique du calix[6]trentrisPhOH **43** vis-à-vis des anions ont donc été étudié afin d'évaluer l'impact de la modification de la seconde sphère de coordination.

Des ajouts progressifs de chlorure (TBACl, pK_a(DMSO) = 1,8,³² jusqu'à 12 éq., Figure 3-51) à une solution de **[43.Cu]²⁺** dans CH₂Cl₂ induisent un changement important du spectre UV-Visible. L'apparition d'une bande TCLM (519 nm) indique la monodéprotonation du complexe. Cependant, cette bande présente une longueur d'onde maximale décalée et une plus faible intensité que celle du complexe **[43-H.Cu]⁺** isolé et caractérisé dans CH₂Cl₂ (λ_{max} = 519 nm (ε = 625 M⁻¹cm⁻¹) vs λ_{max} = 476 nm (ε = 1650 M⁻¹cm⁻¹)). De plus, la bande de transition d-d du cuivre est déplacée lors de l'ajout de chlorures (λ_{max} = 670 nm dans CH₂Cl₂ vs 708 nm après ajout de TBACl). L'apparition d'une faible bande de transfert de charge à λ_{max} = 408 nm, absente lors de l'ajout de base, peut correspondre à une espèce Cu-Cl. Toutes ces données suggèrent la coordination d'un Cl⁻ au centre métallique. Au vu de l'apparition simultanée de la bande de transfert de charge TCLM phénate-cuivre, une déprotonation du phénate est également observée. Il est donc vraisemblable que les spectres UV-Visible relevés correspondent à un mélange d'espèces **[43-H.Cu]⁺** et **[43.Cu(Cl)]⁺** ou à la formation d'un espèce neutre **[43-H.Cu(Cl)]**.

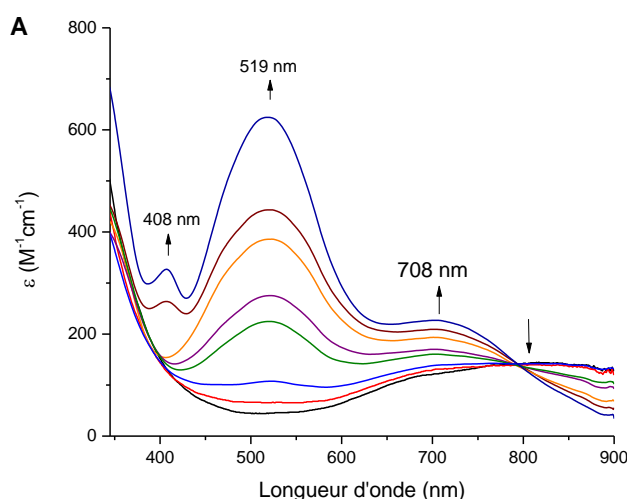


Figure 3-51 : Suivi UV-Visible de l'addition de TBACl sur le complexe dicatyonique **[43.Cu]²⁺** dans CH₂Cl₂, 0 à 12 éq. TBACl.

L'étude électrochimique dans PhCN montre que l'ajout de chlorure conduit à une espèce présentant des potentiels redox différents de ceux attribués au complexe monocationique **[43-H.Cu]⁺** (Figure 3-52A). En effet, le pic de réduction du cuivre (E_{pc} (1) = -0,84 V) et l'apparition d'un double

signal réversible ($E^{\circ}_{1/2} (2) \approx +0,0 \text{ V}$ et $E^{\circ}_{1/2} (3) \approx +0,18 \text{ V}$) présent lors du relevé d'une VET et lors d'un balayage cathodique, est différent des valeurs relevées dans le même solvant pour $[\mathbf{43-H.Cu}]^+$ ($E_{pc}(1) = -1,06 \text{ V}$, $E_{pa}(2) = -0,31$, $E_{pa}(3) = 0,50 \text{ V}$, Figure 3-52B).

La nature des différents systèmes n'est pas clairement définie mais nous pouvons cependant émettre certaines hypothèses. La vague de réduction $E_{pc}(1) = -0,84 \text{ V}$ peut être corrélée à la réduction $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}$ du centre cuivrique en interaction avec un chlorure au vu de sa valeur intermédiaire entre le complexe di- et monocationique. Les systèmes réversibles ($E^{\circ}_{1/2} \approx +0,0 \text{ V}$ et $E^{\circ}_{1/2} \approx +0,18 \text{ V}$) étant observés lors d'un balayage cathodique et lors du relevé d'une VET, ceux-ci ne sont pas liés à la réduction du cuivre. Il pourrait donc s'agir de l'oxydation de deux phénates en radical phénoxy. La coordination d'un chlorure permettrait donc de stabiliser ces espèces. Ceci est cohérent avec la réversibilité de ces deux systèmes et avec le potentiel de demi-vague situé à une valeur inférieure à celui de l'espèce monocationique $[\mathbf{43-H.Cu}]^+$ sans ajout de chlorures dans le milieu. A haute vitesse de balayage, le pic de réduction du second système réversible ($E^{\circ}_{1/2} \approx +0,18 \text{ V}$) augmente en intensité. Ceci est peut-être indicatif de l'oxydation d'une espèce présente en solution par le radical transitoirement généré. Des études complémentaires devront cependant être menées pour confirmer cette hypothèse.

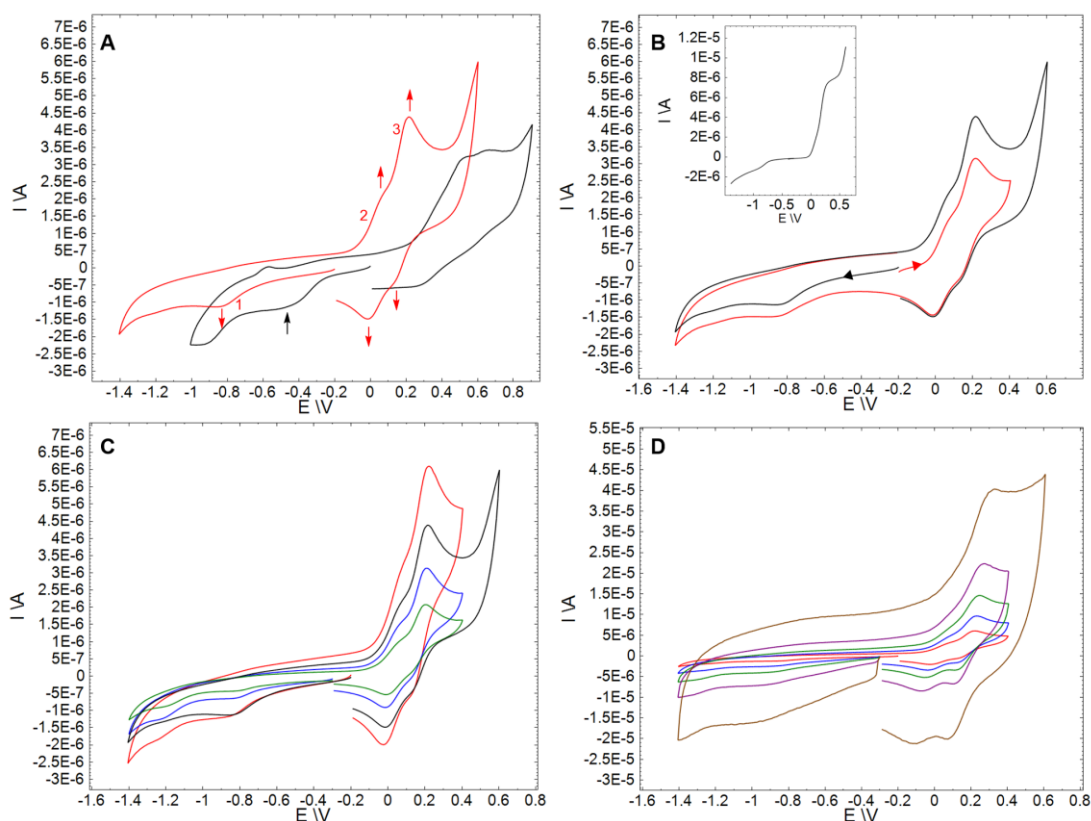


Figure 3-52 : (A) Voltammétrie cyclique du complexe $[\mathbf{43.Cu}](\text{ClO}_4)_2$ ($C \approx 10^{-3} \text{ M}$) lors de l'ajout de TBACl dans $\text{PhCN}/\text{NBu}_4(\text{PF}_6)$ 0,1 M, 0 (noir) et 2 éq. (rouge) TBACl, 0,1 V/s, (B) Voltammétrie cyclique du complexe $[\mathbf{43.Cu}](\text{ClO}_4)_2$ ($C \approx 10^{-3} \text{ M}$) après ajout de 2,0 éq. TBACl dans $\text{PhCN}/\text{NBu}_4(\text{PF}_6)$ 0,1 M, 0,1 V/s, départ en réduction et oxydation ; insert : VET en présence de 2 éq. TBACl, 1500 t/min, $\text{PhCN}/\text{NBu}_4(\text{PF}_6)$ 0,1 M ; Voltammétrie cyclique à différentes vitesses de balayages après ajout de 2 éq. TBACl (C) 0,02 à 0,2 V/s, (D) 0,2 à 5 V/s ; électrode : C, ref. : Fc^+/Fc .

L'addition de NaN_3 ($\text{pK}_a(\text{DMSO}) = 7,9$)³² dans une solution $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ 1:1 du complexe dicationique $[\mathbf{43.Cu}]^{2+}$ montre plusieurs étapes par spectroscopie UV-Visible (Figure 3-53). En effet, les

tracés du coefficient d'extinction molaire en fonction du nombre d'équivalents d'azotures ajoutés montrent une rupture de pente après 0,5 éq. d'azoture ajoutés (Figure 3-53B). Cette première étape est associée à l'apparition d'une bande à 397 nm (Figure 3-53, noir), attribuée à la complexation de l'anion azoture (transfert de charge TCLM N_3^- -Cu). Un très léger déplacement hypsochrome du maximum de la transition d-d est observé, reflétant une modification de la sphère de coordination du cuivre. Une étape intermédiaire est ensuite observée entre 0,5 et 1,0 éq. de NaN_3 ajoutés (Figure 3-53, bleu). En effet, l'apparition d'une bande à 493 nm (TCLM phénate-Cu du complexe $[43-H.Cu]^+$) est simultanée à l'augmentation de l'intensité de la bande à 397 nm sans point isobestique. La coordination de l'azoture est donc en compétition avec la déprotonation du phénol et sa coordination intramoléculaire au cuivre. Finalement, entre 1 et 11 éq. de NaN_3 ajoutés, le spectre UV-Visible évolue vers la formation du complexe monocationique $[43-H.Cu]^+$ (Figure 3-53A et C). Ceci est cohérent avec le caractère basique des anions azotures ajoutés.

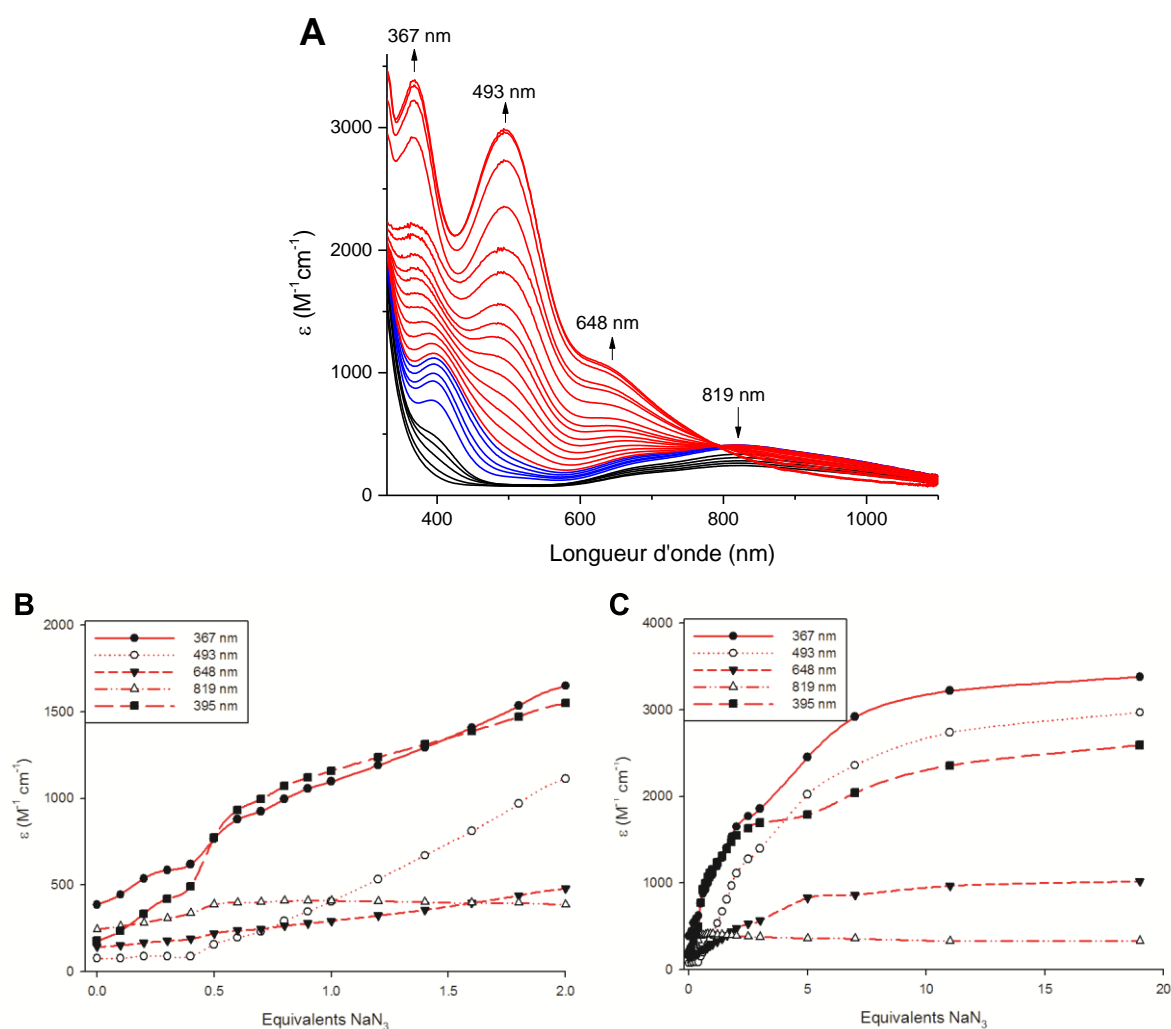


Figure 3-53 : (A) Suivi UV-Visible de l'addition de NaN_3 sur le complexe dicationique $[43.Cu]^{2+}$ dans CH_2Cl_2/DMF 1:1, 0 à 0,5 éq. NaN_3 (noir), 0,5 à 1,0 éq. NaN_3 (bleu), 1 à 11 éq. NaN_3 (rouge) ; Graphiques du nombre d'équivalents de NaN_3 ajouté en fonction du coefficient d'extinction molaire aux longueurs d'ondes maximales, (C) 0 à 2,0 éq. NaN_3 , (D) 0 à 20,0 éq. NaN_3 .

La complexation d'anions (Cl^- et N_3^-) au centre cuivrique est donc observée pour le complexe $[43.Cu]^{2+}$. Le remplacement des groupements anisoles par les groupements phénols (et donc la

modification de la seconde sphère de coordination du métal) conduit donc à un changement important de l'affinité du complexe vis-à-vis des anions. Cependant, la présence des phénols pouvant facilement être déprotonné et coordiner le centre métallique influence également le comportement du récepteur vis-à-vis des anions basiques.

3.5. Etudes de réactivité : génération du radical phénoxy

La déméthylation de calix[6]arènes et la présence de phénols sur le petit col s'est révélée être la source d'instabilité de certains ligands ainsi modifiés.³³ En effet, il a été montré que le calix[6]tมป์атрисPhOH monoprotonné **[14(OH)₃.H](ClO₄)** n'est pas stable en solution en présence de dioxygène.³³ Ceci a été attribué à la formation spontanée, dans CHCl₃ et CH₃CN, d'un radical phénoxy (Figure 3-54A). La présence de ce radical organique a été détectée par RPE ($g = 2,009$). La valeur de g et les constantes de couplage sont cohérentes avec celles décrites pour le radical 2,4,6-triméthylphénoxy dans le benzène (Figure 3-54B et C).³⁴ Le signal dans CHCl₃ pour **[14(OH)₃.H](ClO₄)** est constitué d'un triplet de triplet (constante de couplage de l'électron célibataire avec une paire de protons des ponts méthyléniques (ArCH₂ax) $A_1 = 7,2$ G (20 MHz) et constante de couplage de l'électron célibataire avec les protons aromatiques (ArH) $A_2 = 1,6$ G (4,5 MHz), Figure 3-54A). Sous argon, une concentration maximale en radical phénoxy de 3,5% après 1000 s dans CHCl₃ a été mesurée par RPE.

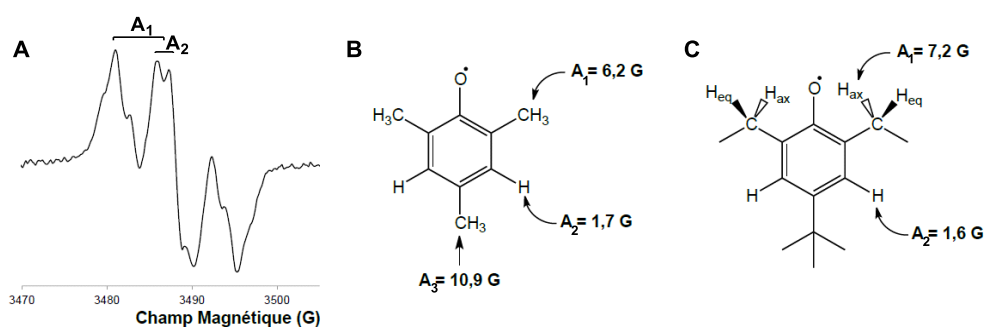


Figure 3-54 : (A) Spectre RPE (293 K, 1 mW, AM = 0,5 G) pour **[14(OH)₃.H](ClO₄)** dans CHCl₃ (5,4 mM), 15 minutes après dissolution ($g = 2,009$, $A_1 = 7,2$ G, $A_2 = 1,6$ G) ; (B) Constantes de couplage mesurées dans le cas du radical dérivant du composé 2,4,6-triméthylphénol (benzène) ; (C) Constantes de couplage mesurées dans le cas du radical dérivant du composé **[14(OH)₃.H](ClO₄)** ; figure reprise de la référence 33.

Dans le cas du récepteur calix[6]trentisPhOH **43**, aucune dégradation du composé dans le temps sous sa forme monoprotannée ou neutre n'a été observée en présence de dioxygène. La présence d'amines secondaires, réductrices, sur le chapeau tren protège probablement le ligand. En effet, ces réducteurs peuvent désactiver le radical phénoxy formé, ils agissent donc comme une protection vis-à-vis de la génération spontanée de radicaux, rompant la réaction en chaîne conduisant à la dégradation du ligand. Cependant, en présence d'un ion métallique, les doublets non-liants des atomes d'azote des amines secondaires sont impliqués dans la liaison du métal. L'étude de la formation du radical a donc été réalisée sur le ligand **43** et ses complexes zincique et cuivrique.

Le relevé d'un spectre RPE, à température ambiante, du ligand dans CH₂Cl₂ ne montre pas de signal pouvant être relié à la présence de radical, et ce même après une nuit en solution (Figure 3-55,

insert). Ceci est cohérent avec la stabilité dans le temps du récepteur **43**, observée par RMN et ESI-MS (pas de formation de produits de dégradation après plusieurs mois, Figure 3-56a).

Afin de déprotonner les phénols et de voir si un radical est observable dans le milieu, une base forte (DBU, 12 éq.) a été ajoutée sur le ligand dans CH₂Cl₂ et la solution analysée par RPE en aérobic (Figure 3-55). Un signal est observé et attribué à un radical organique de type phénoxy ($g = 2,010$) par comparaison avec le 2,4,6-triméthylphénol et le calix[6]tmpatrisPhOH ($g = 2,009$, $A = 7,2$ et $1,6$ G).³³⁻³⁴ Un seul couplage est observé, présentant une valeur intermédiaire ($A = 3,1$ G) aux couplages précédemment observés dans le cas du ligand **[14(OH)₃.H](ClO₄)**. Ces différences indiquent que le radical phénoxy n'est pas dans le même environnement et n'a pas le même comportement que dans le cas du récepteur **[14(OH)₃.H](ClO₄)**. Le signal du radical est toujours présent après une nuit en solution et son intensité est stable sur cet intervalle de temps. Il est donc probable qu'un état stationnaire entre la formation du radical et sa décomposition soit atteint. La quantification de l'espèce radicalaire dans le milieu a été réalisée par spectroscopie RPE. Dans un premier temps, les spectres RPE pour des solutions étalon à concentration connue de tempone (radical organique, cf. structure Figure 3-54B) ont été enregistrés. A partir de ceux-ci, une droite d'étalonnage a été établie, où la double intégration du signal est portée en fonction de la concentration du radical en solution pour chaque étalon. Cette droite a ainsi permis de quantifier la concentration du radical phénoxy en solution. Dans le cas de l'ajout de DBU sur le ligand dans CH₂Cl₂ à température ambiante, une concentration radicalaire de 0,9% a été mesurée. Une analyse ESI-HRMS de la solution a montré l'apparition de pics à des masses inférieures à celles du ligand (M-2, Figure 3-56b), ce qui suggère l'oxydation des amines secondaires en imine.³⁵

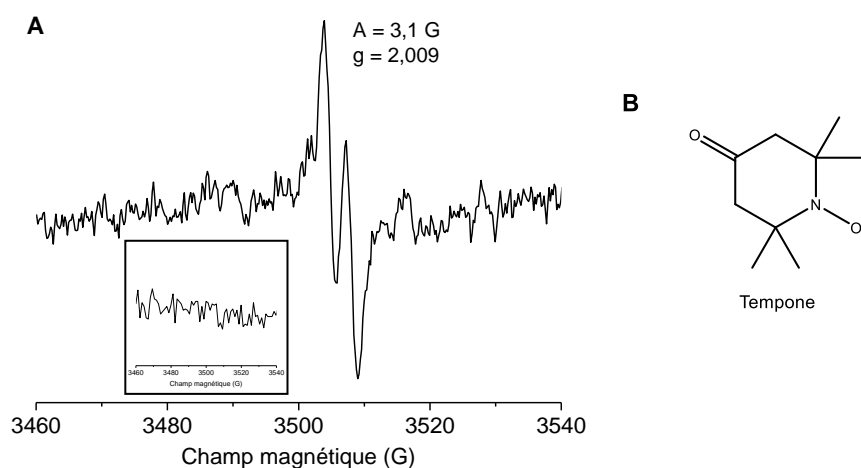


Figure 3-55 : (A) Spectre RPE (CH₂Cl₂, 293 K, 1 mW, AM = 0,5 G) du ligand **43** en présence d'un excès de base dans le milieu (12 éq. DBU) ; insert : Spectre RPE (CH₂Cl₂, 293 K, 1 mW, AM = 0,5 G) du ligand **43** en absence de base dans le milieu ; (B) Structure de la tempone.

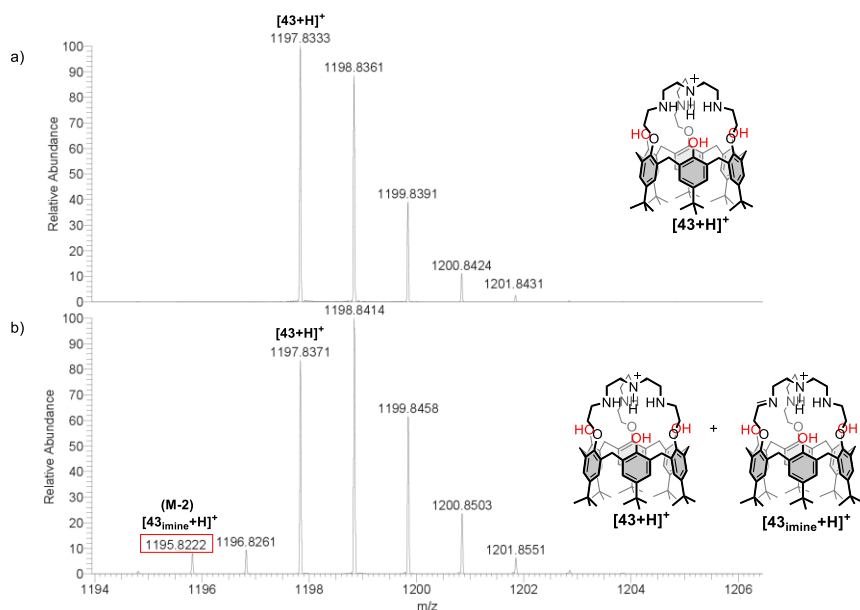


Figure 3-56 : Spectres ESI-HRMS (CH_3OH , 5 kV, 160°C) (a) du ligand calix[6]trentrisPhOH $[\mathbf{43}+\text{H}]^+$ et (b) du ligand calix[6]trentrisPhOH $[\mathbf{43}+\text{H}]^+$ après addition de 12 éq. de DBU et observation du signal du radical phénoxy en RPE.

Le complexe zincique monocationique, obtenu par addition de base (TBAOH ou DBU, 2 éq.), a également été étudié dans CH_2Cl_2 à température ambiante par RPE (Figure 3-57A). Un faible signal attribué à un radical organique de type phénoxy ($g = 2,009$) est détecté. Son intensité, bien que très faible, est stable dans le temps (plusieurs heures). Aucun couplage n'est cependant mesurable. L'ajout de nitrate de cérium et d'ammonium ($(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6 - \text{CAN}$, 2 éq.) fait apparaître un signal RPE ($g = 2,010$) dix fois plus intense. Un seul couplage est mesuré ($A = 3,7 \text{ G}$) à une valeur proche de celui relevé lors de l'ajout de DBU sur le ligand. Après 2 h, le signal a totalement disparu. Le radical n'est donc pas stable dans le temps dans ces conditions. Aucun changement de couleur significatif n'a été observé, suggérant que le radical n'est pas complexé au centre zincique. L'analyse par spectrométrie de masse montre un pic majoritaire pouvant correspondre au complexe zincique avec trois fonctions imines $[\mathbf{43}_{(\text{imine})_3} - \text{H} \cdot \text{Zn}]^+$ (Figure 3-58).

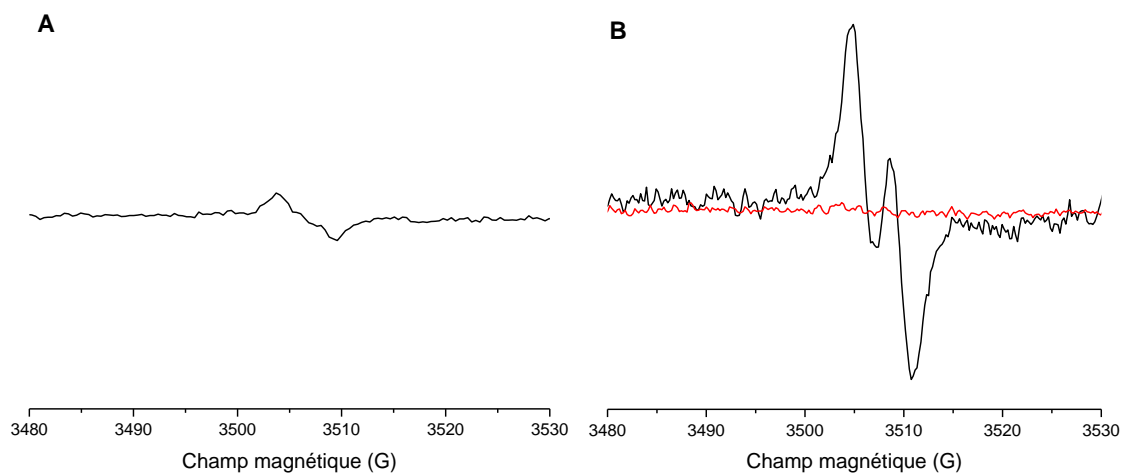


Figure 3-57 : (A) Spectre RPE (CH_2Cl_2 , 293 K, 1 mW, $AM = 0,5 \text{ G}$) du complexe zincique $[\mathbf{43} \cdot \text{Zn}]^{2+}$ en présence de (A) 2 éq. TBAOH après 1 minute, (B) noir : 2 éq. TBAOH et 2 éq. CAN après 1 min., rouge : après 2 h ; l'axe des abscisses a été normalisé pour comparaison.

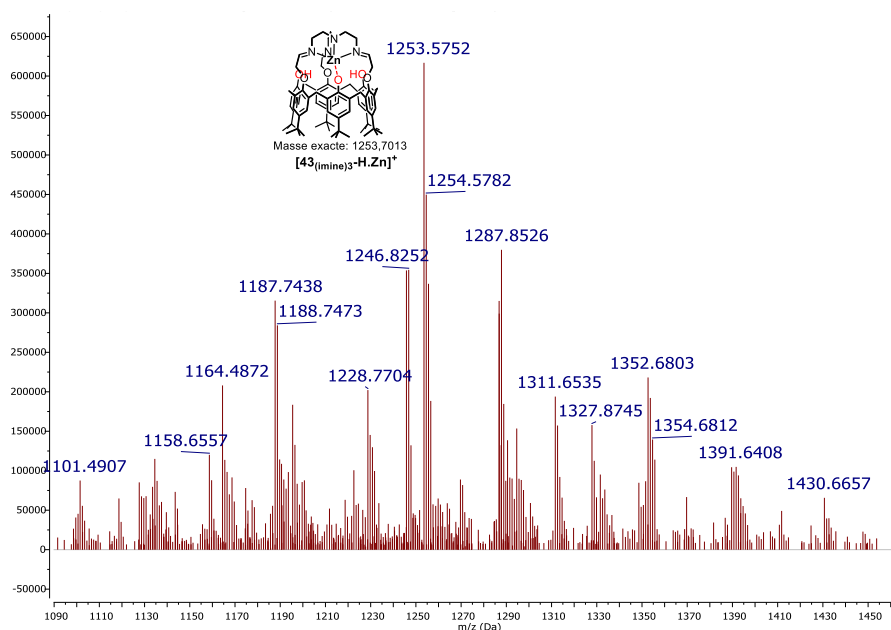


Figure 3-58 : Spectre ESI-HRMS (MeOH, 5 kV, 160°C) après addition de 2 éq. DBU et 2 éq. CAN sur le complexe $[43.Zn]^{2+}$.

La même étude a été menée avec le complexe de cuivre $[43.Cu]^{2+}$ dans un mélange CH_2Cl_2/CH_3CN 2:1 (0,25 mM) à $-60^\circ C$ en milieu anhydre et anaérobique. Ces conditions ont été reprises des études réalisées avec la seconde génération de calix[6]arènes afin de générer le radical phénoxy.^{30a} L'addition de DBU (1 éq.) permet de générer le complexe monocationique caractérisé par sa coloration rouge (Figure 3-59a). Après addition de CAN, la couleur du milieu change de rouge à vert foncé (Figure 3-59b), coloration caractéristique d'un radical phénoxy complexé à Cu^{II} (transition $\pi-\pi^*$). La coloration du milieu à $-60^\circ C$ est persistante durant 90 minutes indiquant que le radical n'évolue pas à cette température. Après remontée à $-40^\circ C$, une décoloration rapide du milieu est observée (15 minutes, solution vert moins intense, Figure 3-59c), ce qui indique la décomposition rapide du radical à cette température. Après 10 minutes à $-30^\circ C$, seule une très légère coloration vert/bleu indique que le radical n'est plus présent dans la solution et traduit un absorption d-d du complexe de cuivre (Figure 3-59d).

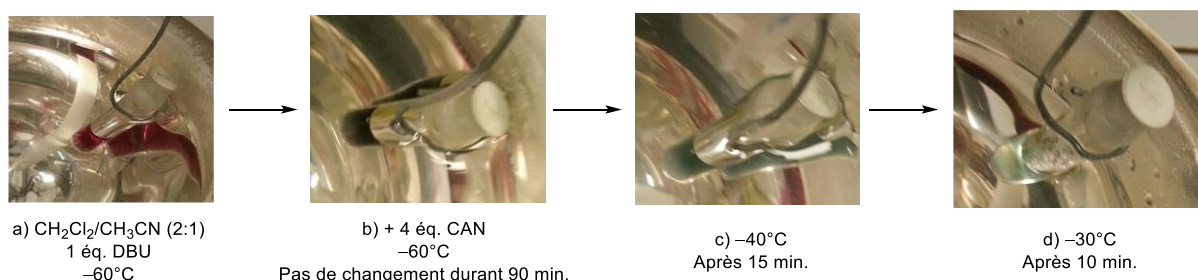


Figure 3-59 : Photographies illustrant le changement de couleur du milieu réactionnel (CH_2Cl_2/CH_3CN 2:1) lors de l'addition sur le complexe $[43.Cu]^{2+}$ de (a) 1 éq. DBU à $-60^\circ C$, (b) 4 éq. CAN à $-60^\circ C$ après 5 minutes, (c) après 15 min. à $-40^\circ C$, (d) après 10 minutes à $-30^\circ C$.

L'expérience a également été suivie par RPE dans les mêmes conditions anhydres et anaérobiques. L'addition de CAN (2 éq.) sur le complexe monocationique montre un signal intense ($g = 2,009$). L'apparition du signal du radical n'est pas couplée à une diminution importante de celui du complexe cuivrique, bien que ce dernier soit modifié. Aucun couplage antiferromagnétique évident

entre le radical et le cuivre n'est observé, seul un couplage léger est possible. Ceci témoigne du mauvais recouvrement orbitalaire entre le cuivre et le radical phénoxy. Le ligand tren, bon donneur, domine en effet la chimie de coordination du cuivre qui n'est de ce fait pas en demande d'électrons supplémentaires. Le radical phénoxy, moins bon donneur, n'est donc pas ou faiblement couplé au centre métallique. Des études complémentaires sont cependant nécessaires afin de comprendre la nature de la relation entre le cuivre et le radical. Le signal du radical a été quantifié *via* une droite d'étalonnage (radical tempone). La quantité en solution a été estimée à 15% et n'a pas montré de diminution durant 60 min. à 100 K. Le radical est donc stable dans ces conditions de solvants et température et les résultats sont comparables aux résultats obtenus qualitativement.

Le barbotage de dioxygène dans le milieu montre une légère diminution de l'intensité du signal radicalaire par RPE (Figure 3-60B, spectre b). Aucun changement n'est observé lors de l'ajout successif d'alcool benzylique (20 éq., Figure 3-60B, c). Le retour progressif à température ambiante et le relevé de spectres RPE intermédiaires montre la disparition progressive du signal attribué au radical ainsi que la présence d'un complexe cuivrique présentant une signature proche du complexe dicationique initial $[43.Cu]^{2+}$. Après retour à température ambiante, le milieu prend une coloration orangée. Le spectre RPE de cette solution montre la présence de plusieurs espèces qui diffèrent du complexe monocationique initial. Le complexe est donc modifié après décomposition du radical (Figure 3-60C).

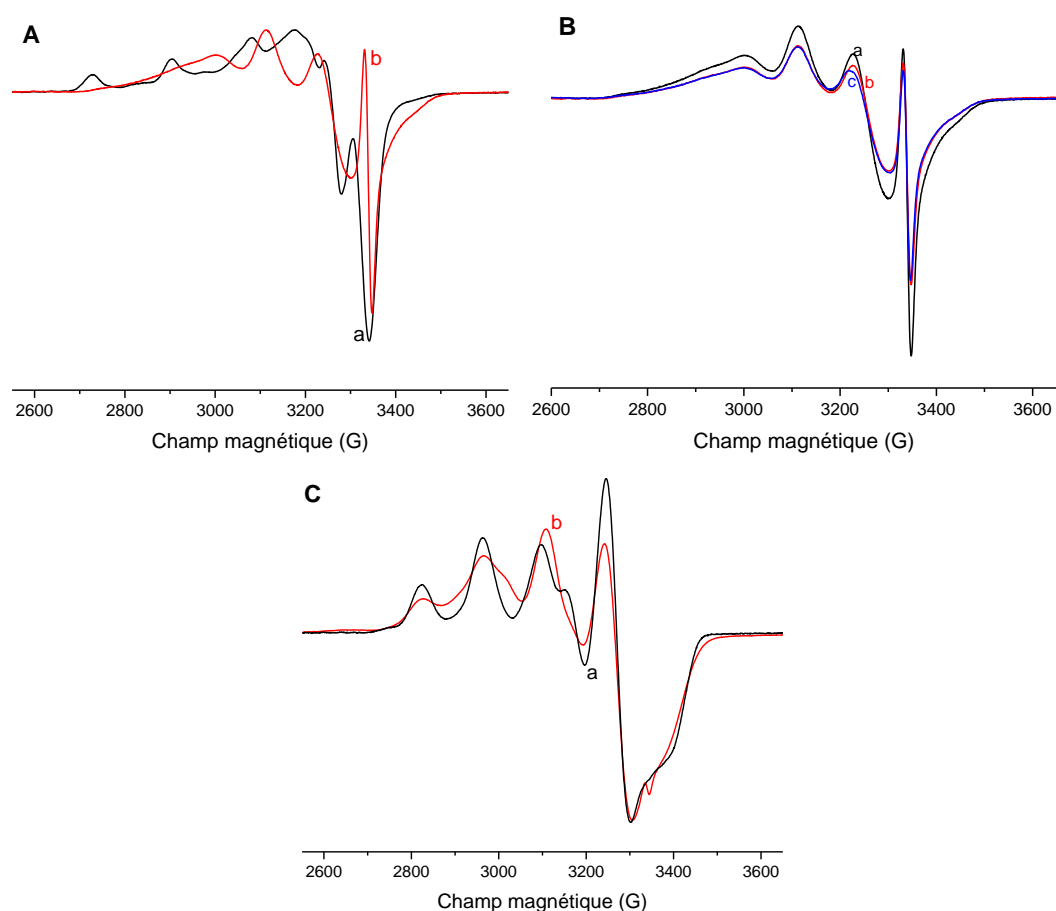


Figure 3-60 : Spectres RPE (CH_2Cl_2/CH_3CN 2 :1, 100 K) du complexe cuivrique $[43.Cu]^{2+}$ (A) (a) en présence de 1 éq. DBU (b) en présence de 1 éq. DBU et 4 éq. CAN après 1 min., (B) (a) : en présence de 1 éq. DBU et 4 éq. CAN après 1 min., (b) après barbotage d' O_2 à $-80^\circ C$, (c) après ajout de 20 éq. d'alcool benzylique à $-80^\circ C$, (C) (a) en présence de 1 éq. DBU, (b) après retour à T_a .

L'analyse ESI-MS du milieu après retour à température ambiante montre la présence du complexe monocationique **[43-H.Cu]⁺** ainsi qu'une espèce à une masse inférieure au ligand initial (m/z 1072,27, Figure 3-61). Une hypothèse concernant la nature de cette espèce est la perte des groupements *t*Bu des unités phénoliques et leur oxydation en quinones afin de former le composé **43Q₃**. Ce phénomène avait déjà été observée de manière spontanée en présence de dioxygène dans le cas du ligand calix[6]tมป์atrisPhOH **14(OH)₃** et est une voie classique d'oxydation des phénols.³³

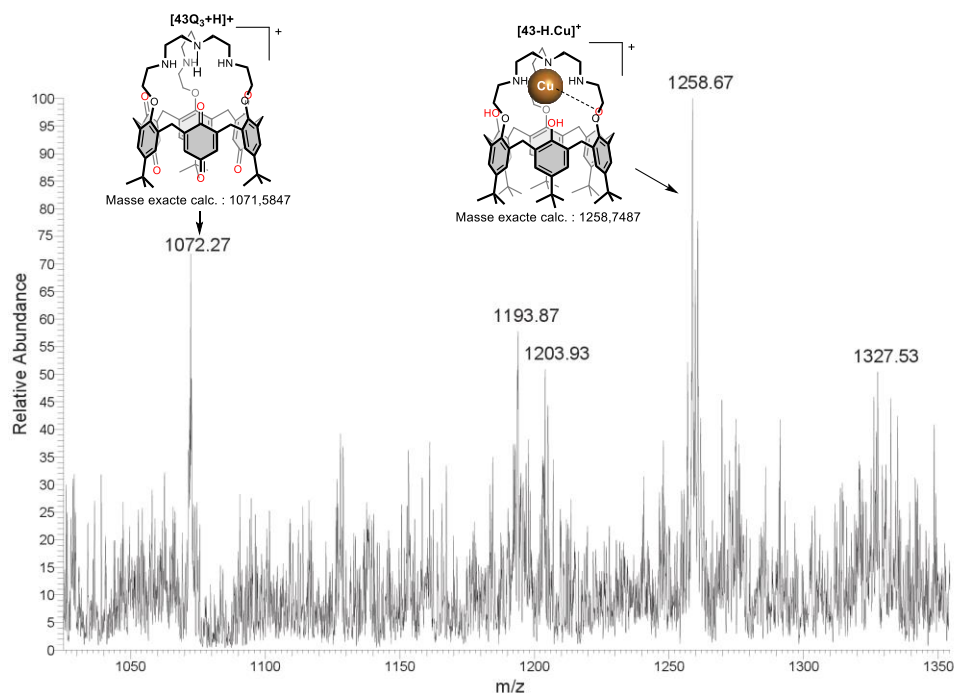


Figure 3-61 : Spectre ESI-MS (MeOH, 5 kV, 160°C) après addition de 1 éq. DBU et 4 éq. CAN et retour à Ta.

Il n'a malheureusement pas été possible de relever un spectre UV-Visible dans des conditions expérimentales satisfaisantes afin de caractériser la formation du radical phénoxy.

Conclusion

Les résultats obtenus pour le complexe cuivrique du ligand calix[6]tมป์entrisPhOH **43** révèlent un changement important de comportement en comparaison avec celui du complexe calix[6]tมป์ent parent **[13.Cu]²⁺**. La modification de la seconde sphère de coordination du métal permet la complexation du phénate au centre métallique en présence de base et donc un contrôle des propriétés hôte-invité du complexe entonnoir **[43.Cu]²⁺**, passant d'une forme active à une forme inactive du récepteur. De plus, le remplacement des groupements OMe du petit col par des groupements OH permet la coordination d'anions (azoture et chlorure) au centre métallique ce qui n'était pas le cas pour le complexe parent **[13.Cu]²⁺**. L'oxydation chimique du phénate du complexe monocationique **[43-H.Cu]⁺**, coordiné au centre métallique, en radical phénoxy a été observée en présence d'un oxydant à basse température dans le milieu. Ce résultat très encourageant fait d'ores et déjà l'objet de recherches au sein du LCBPT. Les résultats obtenus sont donc très intéressants et prometteurs dans le cadre d'études de réactivité envers différents substrats en tant que mime enzymatique de la galactose oxydase.

3.6. Conclusion du chapitre

La synthèse d'un nouveau récepteur, le calix[6]trentisPhOH **43**, *via* une réaction de déméthylation assistée de manière supramoléculaire a permis l'étude des effets de première et seconde sphère de coordination des groupements phénols sur les propriétés hôte-invité du récepteur et de ses complexes d'ions métalliques (Zn^{II} et Cu^{II}).

Le récepteur **43** et ses formes mono et trisprotonnées se comporte différemment du calix[6]tren parent **13**. En effet, le calix[6]trentisPhOH **43** reconnaît les anions (Cl⁻, SO₄²⁻) et les paires d'ions (PrNH₃Cl) sous sa forme monoprotonnée [**43.H**]⁺ alors que le ligand parent était insensible à ces d'invités à cause des doublets non-liants des oxygènes du petit col qui provoque une répulsion électrostatique. De plus, la reconnaissance de zwitterions (propiobétaine et triméthylglycine) sous leur forme cationique a également été mise en évidence. Cette reconnaissance est rendue possible par l'établissement d'un réseau de liaisons hydrogène entre les invités et le récepteur (groupements OH du petit col et NH du chapeau tren) et est comparable au mode de reconnaissance rencontré dans les systèmes naturels.

La présence de groupements phénol sur le petit col du complexe zincique [**43.Zn**]²⁺ et cuivrique [**43.Cu**]²⁺ modifie également les propriétés de reconnaissance des complexes analogues parents. En effet, l'affinité du complexe [**43.Zn**]²⁺ vis-à-vis des alcools (EtOH) est diminuée, probablement à cause d'un réseau de liaisons hydrogène stabilisant les molécules d'eau dans la cavité. La coordination d'anions (carboxylates, N₃⁻ et Cl⁻) au centre métallique a été mise en évidence et constitue une différence majeure d'affinité en comparaison des complexes parents. De plus, les phénols du petit col calixarénique peuvent être déprotonnés et intervenir dans la première sphère de coordination du métal en occupant le site de complexation en *endo* du récepteur. Un contrôle acido-basique des propriétés hôte-invité des complexes [**43.Zn**]²⁺ et [**43.Cu**]²⁺ est donc possible. La combinaison des propriétés de reconnaissance du chapeau tren et des interactions du centre métallique avec les phénols du petit col a notamment permis l'établissement d'un remarquable switch d'invités. De plus, la génération chimique d'un radical phénoxy à partir du complexe cuivrique monocationique [**43-H.Cu**]⁺ à basse température est prometteuse en vue d'études comme mime enzymatique de la galactose oxydase.

Ceci démontre que la modification de la première et seconde sphère de coordination du métal conduit à un contrôle précis sur la sélectivité de la reconnaissance d'invité, comme c'est le cas pour les sites actifs enzymatiques et leur couloir d'accès. De plus, la présence d'un groupement redox actif sur le petit col permet d'envisager des études de réactivité de ce composé. Les propriétés réceptrices et de réactivité du calix[6]tren **13** sont donc profondément modifiées suite à la déméthylation de son petit col.

3.7. Bibliographie du chapitre

1. (a) Burkhard, P.; Tai, C.-H.; Jansonius, J. N.; Cook, P. F. *J. Mol. Biol.* **2000**, *303* (2), 279-286; (b) Tai, C.-H.; Burkhard, P.; Gani, D.; Jenn, T.; Johnson, C.; Cook, P. F. *Biochemistry* **2001**, *40* (25), 7446-7452; (c) Ashcroft, F. M. *Ion Channels and Disease 2000*, San Diego (Academic Press); (d) Burlingham, B. T.; Widlanski, T. S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (23), 7561-7567.
2. (a) Planells-Cases, R.; Jentsch, T. J. *Biochim. biophys. acta, Mol. basis dis.* **2009**, *1792* (3), 173-189; (b) Cordat, E.; Casey, Joseph R. *Biochem. J.* **2009**, *417* (2), 423-439.
3. Sessler, J. L.; Gale, P. A.; Won-Seob, C. *Anion Receptor Chemistry 2006*, Stoddart J. F. (RSC Publishing), i-414.
4. (a) Hofmeister, F. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **1888**, *24*, 247-260; (b) Lo Nostro, P.; Ninham, B. W. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (4), 2286-2322.
5. (a) Lamb, M. L.; Jorgensen, W. L. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1* (4), 449-457; (b) Sessler, J. L.; Gross, D. E.; Cho, W.-S.; Lynch, V. M.; Schmidtchen, F. P.; Bates, G. W.; Light, M. E.; Gale, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (37), 12281-12288.
6. (a) Kim, S. K.; Sessler, J. L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39* (10); (b) McConnell, A. J.; Beer, P. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (21), 5052-5061; (c) Kim, S. K.; Sessler, J. L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (8), 2525-2536.
7. (a) Bondy, C. R.; Loeb, S. J. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240* (1-2), 77-99; (b) Bates, G.; Gale, P. An Introduction to Anion Receptors Based on Organic Frameworks. In *Recognition of Anions*, Vilar, R., Ed. Springer Berlin Heidelberg: **2008**; Vol. 129, pp 1-44; (c) Shokova, E. A.; Kovalev, V. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45* (9), 1275-1314; (d) Ballester, P. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39* (10), 3810-3830; (e) Edwards, N. Y.; Possanza, A. L. *Supramol. Chem.* **2013**, 1-19; (f) Cai, J.; Sessler, J. L. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (17), 6198-6213; (g) Alibrandi, G.; Amendola, V.; Bergamaschi, G.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (12), 3510-3524; (h) Blažek Bregović, V.; Basarić, N.; Mlinarić-Majerski, K. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *295*, 80-124; (i) Saha, I.; Lee, J. T.; Lee, C.-H. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (18), 3859-3885; (j) Busschaert, N.; Caltagirone, C.; Van Rossom, W.; Gale, P. A. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (15), 8038-8155.
8. (a) Valiyaveetil, S.; Engbersen, J. F. J.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32* (6), 900-901; (b) Beer, P. D. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31* (2), 71-80; (c) Jose, D. A.; Kumar, D. K.; Ganguly, B.; Das, A. *Inorg. Chem.* **2007**, *46* (15), 5817-5819; (d) Li, M.; Wu, B.; Cui, F.; Hao, Y.; Huang, X.; Yang, X.-J. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2011**, *637* (14-15), 2306-2311; (e) Custelcean, R.; Remy, P.; Bonnesen, P. V.; Jiang, D.-e.; Moyer, B. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (10), 1866-1870; (f) Dey, S. K.; Das, G. *Dalton Trans.* **2012**, *41* (29); (g) Raposo, C.; Almaraz, M.; Marten, M.; Weinrich, V.; Mussons, M. L.; Alcazar, V.; Caballero, M. C.; Moran, J. R. *Chem. Lett.* **1995**, *24* (9), 759-760; (h) Werner, F.; Schneider, H.-J. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83* (2), 465-478; (i) Zhuge, F.; Wu, B.; Liang, J.; Yang, J.; Liu, Y.; Jia, C.; Janiak, C.; Tang, N.; Yang, X.-J. *Inorg. Chem.* **2009**, *48* (21), 10249-10256; (j) Rajbanshi, A.; Moyer, B. A.; Custelcean, R. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11* (7), 2702-2706; (k) Li, M.; Wu, B.; Jia, C.; Huang, X.; Zhao, Q.; Shao, S.; Yang, X.-J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17* (7), 2272-2280.
9. (a) Lascaux, A.; Le Gac, S.; Wouters, J.; Luhmer, M.; Jabin, I. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8* (20), 4607-4616; (b) Hamon, M.; Ménand, M.; Le Gac, S. p.; Luhmer, M.; Dalla, V.; Jabin, I. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (18), 7067-7071.
10. Ménand, M.; Jabin, I. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16* (7), 2159-2169.
11. (a) Koepsell, H. *Mol. Aspects Med.* **2013**, *34* (2-3), 413-435; (b) Jung, Y. S.; Kim, S. J.; Kwon, D. Y.; Ahn, C. W.; Kim, Y. S.; Choi, D. W.; Kim, Y. C. *Food Chem. Toxicol.* **2013**, *62*, 292-298; (c) Deguchi, E.; Koumoto, K. *Biorg. Med. Chem.* **2011**, *19* (10), 3128-3134; (d) Tzianabos, A. O.; Finberg, R. W.; Wang, Y.; Chan, M.; Onderdonk, A. B.; Jennings, H. J.; Kasper, D. L. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275* (10), 6733-6740; (e) Pagliara, A.; Testa, B.; Carrupt, P.-A.; Jolliet, P.; Morin, C.; Morin, D.; Urien, S.; Tillement, J.-P.; Rihoux, J.-P. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (6), 853-863.
12. (a) Zhou, X.; Jin, X.; Li, D.; Wu, X. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (13), 3921-3923; (b) Tsukube, H.; Shinoda, S.; Tamiaki, H. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *226* (1-2), 227-234; (c) Barboiu, M. D.; Hovnanian, N. D.; Luca, C.; Cot, L. *Tetrahedron* **1999**, *55* (30), 9221-9232.

13. (a) Landfald, B.; Strøm, A. R. *J. Bacteriol.* **1986**, *165* (3), 849-855; (b) Quaye, O.; Lountos, G. T.; Fan; Orville, A. M.; Gadda, G. *Biochemistry* **2008**, *47* (1), 243-256; (c) Duhazé, C.; Gagneul, D.; Leport, L.; Robert Larher, F.; Bouchereau, A. *Plant Physiol. Biochem.* **2003**, *41* (11-12), 993-998; (d) Raman, S. B.; Rathinasabapathi, B. *Plant. Physiol.* **2003**, *132* (3), 1642-1651; (e) Hanson, A. D.; Rathinasabapathi, B.; Rivoal, J.; Burnet, M.; Dillon, M. O.; Gage, D. A. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91* (1), 306-310.
14. (a) McNeil, S. D.; Nuccio, M. L.; Hanson, A. D. *Plant. Physiol.* **1999**, *120* (4), 945-949; (b) Perez, C.; Koshy, C.; Yildiz, Ö.; Ziegler, C. *Nature* **2012**, *490* (7418), 126-130; (c) Schiefner, A.; Breed, J.; Bösser, L.; Kneip, S.; Gade, J.; Holtmann, G.; Diederichs, K.; Welte, W.; Bremer, E. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279* (7), 5588-5596; (d) Perez, C.; Koshy, C.; Ressler, S.; Nicklisch, S.; Krämer, R.; Ziegler, C. *EMBO J.* **2011**, *30* (7), 1221-1229.
15. (a) Zhang, W.; Wang, L.-w.; Wang, L.-k.; Li, X.; Zhang, H.; Luo, L.-P.; Song, J.-C.; Gong, Z.-j. *Dig. Dis. Sci.* **2013**, *58* (11), 3198-3206; (b) Ghazizadeh, E. H.; Freed, W. J. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1985**, *22* (4), 635-640; (c) Freed, W. J.; Gillin, J. C.; Wyatt, R. J. *Epilepsia* **1979**, *20* (3), 209-213.
16. (a) Perraud, O.; Robert, V.; Martinez, A.; Dutasta, J.-P. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17* (48), 13405-13408; (b) Cochrane, J. R.; Schmitt, A.; Wille, U.; Hutton, C. A. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (76), 8504-8506; (c) Perraud, O.; Robert, V.; Gornitzka, H.; Martinez, A.; Dutasta, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (2), 504-508.
17. Schnatwinkel, B.; Rekharsky, M. V.; Borovkov, V. V.; Inoue, Y.; Mattay, J. *Tet. Lett.* **2009**, *50* (13), 1374-1376.
18. Daze, K. D.; Ma, M. C. F.; Pineux, F.; Hof, F. *Org. Lett.* **2012**, *14* (6), 1512-1515.
19. Cornut, D.; Moerkerke, S.; Wouters, J.; Bruylants, G.; Jabin, I. *Chem. Asian J.* **2015**, *10* (2), 440-446.
20. Cornut, D. *Thèse de doctorat* **2014**, Université libre de Bruxelles.
21. Darbost, U.; Rager, M.-N.; Petit, S.; Jabin, I.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (23), 8517-8525.
22. Izzet, G.; Zeng, X.; Akdas, H.; Marrot, J. r. m.; Reinaud, O. *Chem. Commun.* **2007**, (8), 810-812.
23. Zeng, X.; Coquière, D.; Alenda, A.; Garrier, E.; Prangé, T.; Li, Y.; Reinaud, O.; Jabin, I. *Chemistry* **2006**, *12* (24), 6393-6402.
24. Perez, C.; Koshy, C.; Yildiz, O.; Ziegler, C. *Nature* **2012**, *490* (7418), 126-130.
25. Sénèque, O.; Rager, M.-N.; Giorgi, M.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (34), 8442-8443.
26. Kaljurand, I.; Kütt, A.; Sooväli, L.; Rodima, T.; Mäemets, V.; Leito, I.; Koppel, I. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (3), 1019-1028.
27. Darbost, U. *Thèse de doctorat* **2004**, Université du Havre.
28. Berg, J. M.; Tymoczko, J. L.; Stryer, L. *Biochemistry*. 8th ed.; **2015**; p 1120.
29. Izzet, G.; Douziech, B.; Prange, T.; Tomas, A.; Jabin, I.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102* (19), 6831-6.
30. (a) Sénèque, O.; Campion, M.; Douziech, B.; Giorgi, M.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *Dalton Trans.* **2003**, (22), 4216-4218; (b) Bill, E.; Müller, J.; Weyhermüller, T.; Wieghardt, K. *Inorg. Chem.* **1999**, *38* (25), 5795-5802; (c) Vaidyanathan, M.; Palaniandavar, M.; Srinivasa Gopalan, R. *Inorg. Chim. Acta* **2001**, *324* (1-2), 241-251; (d) Halfen, J. A.; Jazdzewski, B. A.; Mahapatra, S.; Berreau, L. M.; Wilkinson, E. C.; Que, L.; Tolman, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (35), 8217-8227; (e) Itoh, S.; Taki, M.; Kumei, H.; Takayama, S.; Nagatomo, S.; Kitagawa, T.; Sakurada, N.; Arakawa, R.; Fukuzumi, S. *Inorg. Chem.* **2000**, *39* (16), 3708-3711; (f) Adams, H.; Bailey, N. A.; de Barbarin, C. O. R.; Fenton, D. E.; He, Q.-Y. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, (14), 2323-2331.
31. Izzet, G.; Douziech, B.; Prangé, T.; Tomas, A.; Jabin, I.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102* (19), 6831-6836.
32. Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21* (12), 456-463.
33. Brugnara, A. *Thèse de doctorat* **2013**, Université Paris Descartes.
34. Huysmans, W. G. B.; Waters, W. A. *J. Chem. Soc. B* **1966**, (0), 1047-1049.
35. (a) Salamone, M.; DiLabio, G. A.; Bietti, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (15), 6264-6270; (b) Hu, J.; Wang, J.; Nguyen, T. H.; Zheng, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1977-2001.

Chapitre 4 : Immobilisation d'un complexe entonnoir dérivé du Cu- calix[6]tren et étude en milieu aqueux

4.1. Introduction

De nombreuses applications nécessitent d'utiliser des techniques de modification de surfaces par des molécules organiques. Les surfaces ainsi modifiées peuvent par exemple servir de capteurs (bio)-chimiques à l'échelle moléculaire.¹ Elles peuvent également être utilisées dans le domaine de la catalyse, de l'électronique et de l'optique.² C'est pourquoi, la fonctionnalisation de surfaces revêt un intérêt particulier au niveau industriel. Elle permet entre autres de conférer de nouvelles propriétés innovantes aux matériaux (résistance à la corrosion, mouillabilité, lubrification, etc.) ou d'y introduire des molécules capables d'exécuter des fonctions (matériaux « intelligents », dispositifs d'affichage, etc.) *via* une étape de post-fonctionnalisation.³ Pour certains domaines applicatifs, il est nécessaire de pouvoir contrôler le greffage de ces molécules sous forme de monocouche. En effet, l'obtention d'une monocouche permet un contrôle 2D et 3D de la couche, ce qui permet de modifier avec précision les propriétés des surfaces. De plus, la formation d'une monocouche permet de conserver les propriétés inhérentes de la surface comme, par exemple, la transparence (optique) ou la conductivité (électronique). La modification de diverses surfaces a donc été étudiée depuis de nombreuses années, que ce soit par des méthodes chimiques ou électrochimiques.

4.1.1. Méthodologies de fonctionnalisation de surfaces *via* la formation de monocouches

La stratégie de fonctionnalisation de surfaces *via* l'adsorption spontanée de composés thiols, et notamment d'alkanethiols porteurs de groupements fonctionnalisés, sur surface métallique (Pt, Au, Ag, Cu, etc.) est largement décrite dans la littérature. Celle-ci permet d'obtenir des monocouches auto-assemblées (*Self Assembled Monolayers* - SAMs, Figure 4-1).⁴ Cette méthode est facile à mettre en œuvre et permet l'obtention d'une monocouche d'une épaisseur bien définie avec un important degré d'organisation (1 à 3 nm en moyenne).^{4b,4c,5} Elle présente en outre l'avantage d'être extrêmement polyvalente. En effet, l'introduction d'une grande variété de groupements fonctionnels en terminaison de la chaîne alcanethiol autorise la post-fonctionnalisation de la surface par des molécules diverses dans des conditions douces.^{4c,6} En particulier, l'utilisation de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée au cuivre (« *click* » *chemistry*) permet l'immobilisation de molécules porteuses de groupements alcynes ou azotures.⁷

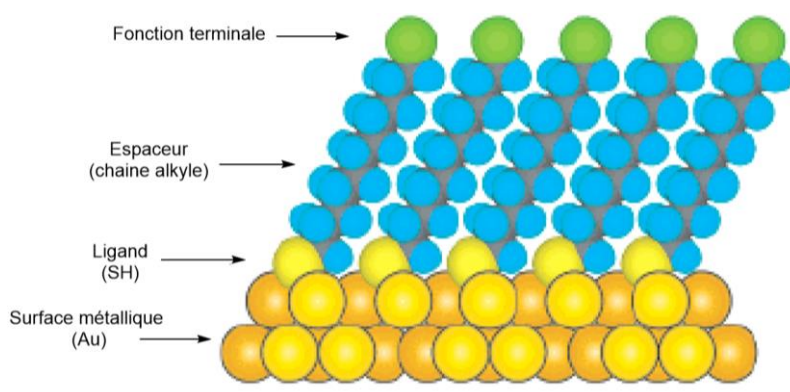


Figure 4-1 : Représentation d'une SAM d'alkanethiols sur une surface d'or.

C'est dans ce contexte qu'une méthode d'« électroclick » auto-induite a été développée dans le laboratoire du Dr. Yves Le Mest (Université de Bretagne Occidentale, Brest, UMR CNRS 6521). L'immobilisation du complexe cuivrique du ligand 6-éthynyl-TMPA sur une monocouche de thiols porteurs de fonctions terminales azido a été réalisée par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Dans ce cas, le catalyseur Cu^I-6-éthynyl-TMPA est généré par réduction du centre métallique suite à l'imposition d'un potentiel (Figure 4-2A et B).⁸ Aucun catalyseur supplémentaire n'est nécessaire afin de mener à bien la fonctionnalisation de la surface, il s'agit donc d'une réaction d'électroclick auto-induite puisque le composé immobilisé joue également le rôle de catalyseur de la réaction. Cette stratégie élégante permet le suivi *in situ* de la post-fonctionnalisation de la SAM par des mesures en voltammétrie cyclique à intervalles réguliers. En effet, la formation d'une monocouche d'alkanethiols sur une électrode a un effet bloquant sur le passage d'électrons entre l'électrode d'or et la solution, inhibant la détection d'un analyte en solution. L'immobilisation du complexe 6-éthynyl-TMPA-Cu induit l'apparition d'un signal redox du cuivre, qui s'intensifie au fur et à mesure de l'augmentation de la concentration surfacique en complexe immobilisé. Cette plateforme 6-éthynyl-TMPA-Cu peut également être préalablement fonctionnalisée afin d'immobiliser diverses molécules lors d'une seconde post-fonctionnalisation, comme cela a été montré avec différents ferrocènes (Figure 4-2C).⁹

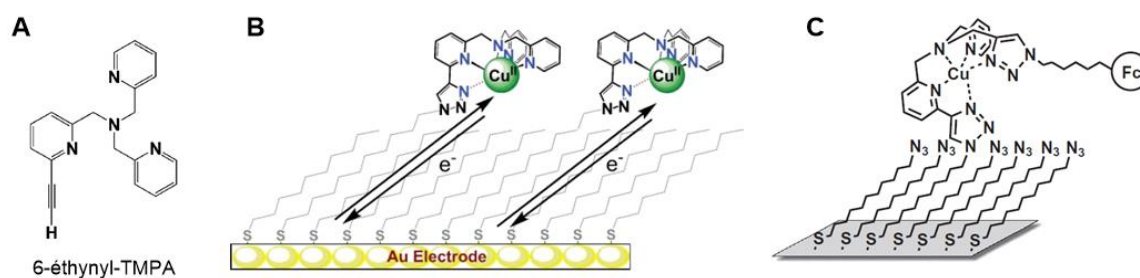


Figure 4-2 : (A) Structure du 6-Br-TMPA, (B) Structure du 6-éthynyl-TMPA, (C) Représentation d'une SAM fonctionnalisée par réaction d'électroclick auto-induite, (D) Introduction de Fc sur surface via l'utilisation de la plateforme 6-éthynyl-TMPA préalablement fonctionnalisée et réaction d'électroclick auto-induite ; figures reprises des références 8-9.

La méthodologie de fonctionnalisation de surfaces par SAMs présente cependant certains inconvénients comme par exemple la faible stabilité thermique et/ou mécanique sur le long terme ou la désorganisation de la monocouche en présence de solvants organiques. Une stratégie alternative, basée sur le greffage de sels d'aryldiazonium, a été développée afin de pallier ces inconvénients.¹⁰ Le mécanisme du greffage se base sur la réduction électrochimique ou chimique des sels d'aryldiazonium menant à la production de radicaux aryles capables de réagir avec la surface de l'électrode. La couche organique ainsi formée est très robuste grâce à la formation d'un lien covalent entre la surface et le groupe aryle. Les couches organiques ainsi obtenues sont donc stables thermiquement, mécaniquement et chimiquement sur une grande variété de matériaux conducteurs (carbone, or, platine, fer par exemple), de semi-conducteurs (silicium, GaAs, etc.) ou d'isolants (polymères, cellulose, etc.).¹¹ De plus, cette méthode de greffage est rapide et très facile à mettre en œuvre (temps de déposition de l'ordre de 10 s contre 10-18 h pour la formation d'une SAM d'alkanethiols sur or), faisant du greffage de sels d'aryldiazonium par réduction électrochimique une méthode particulièrement performante. L'interface extrêmement robuste ainsi créée n'est toutefois pas

parfaite. En effet, l'épaisseur, pouvant varier d'une monocouche (1-3 nm) à 2 μm en fonction de la concentration de la solution de sels de diazonium, du potentiel appliqué et de la durée d'immersion de la surface dans la solution,¹² et l'homogénéité des couches sont difficiles à contrôler à cause de la très forte réactivité des radicaux.¹³ En effet, ceux-ci peuvent attaquer les groupements aryles déjà immobilisés sur surface et de ce fait former des multicouches désorganisées (Figure 4-3).

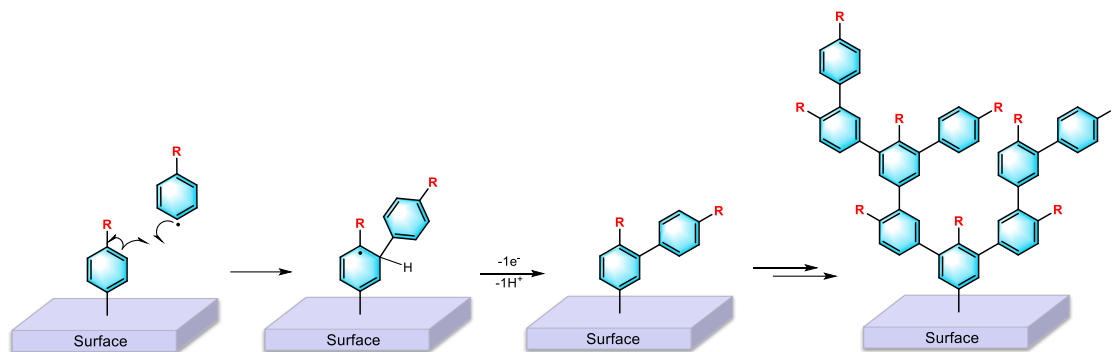


Figure 4-3 : Mécanisme de l'attaque d'un radical aryle sur un groupe aryle déjà greffé et formation d'une couche désordonnée.

La formation de multicouches désorganisées étant un inconvénient majeur pour certaines applications, différents groupes ont mis au point des stratégies permettant la formation de monocouches post-fonctionnalisables au départ de sels de diazonium modifiés.¹⁴ La réaction de propagation des radicaux aryles peut être contrôlée par l'utilisation de groupements aryles judicieusement choisis. En effet, l'encombrement des positions aromatiques en *para* et *mé*ta de la fonction diazonium ralentit la formation de couches désordonnées et limite donc leur épaisseur. C'est par exemple le cas lors du greffage du 3,5-bis-*t*-butylbenzène qui conduit à l'obtention d'une monocouche, comme l'a reporté le groupe de Pinson et *al.*^{12e} Cependant, il est ensuite difficile de post-fonctionnaliser cette monocouche car le composé greffé est relativement inerte chimiquement. L'utilisation de groupes protecteurs encombrants, pouvant être aisément retirés après greffage, est une stratégie ayant également été utilisée.¹⁴⁻¹⁵ Par exemple, la formation de monocouches avec des groupements éthynylaryles a été obtenue suite à la déprotection des groupements silyles.^{14a,15b} Cependant, cette stratégie mène à une monocouche présentant des « trous », ce qui peut être un désavantage dans le cas de certaines applications.

Afin de lever ces verrous technologiques, le LCO (Dr. A. Mattiuzzi et Pr. I. Jabin) a développé, en collaboration avec l'Université de Rennes 1 (Dr. P. Hapiot et Dr. C. Lagrost, UMR 6226) et l'Université Paris Descartes (Prof. O. Reinaud, UMR 8601), une stratégie permettant un meilleur contrôle de la structuration de la monocouche déposée. Celle-ci se base sur le greffage de calix[4]arènes porteurs de quatre fonctions anilines sur le grand col.¹⁶ Les sels d'aryldiazonium correspondant, générés *in situ*, sont réduits, conduisant à l'électrogreffage des calix[4]arènes sur diverses surfaces (carbone vitreux (GC), or ou *Pyrolyzed Photoresist Film* (PPF) par exemple). Les surfaces ainsi modifiées présentent une monocouche dense et compacte ($\Gamma_{\text{calix}} = 8,5 \times 10^{-11} \text{ mol.cm}^{-2}$, évaluée par mesures XPS). Le contrôle de l'épaisseur et de l'homogénéité de la monocouche est rendu possible grâce à la structure 3D du calix[4]arène. En effet, les sites situés en *mé*ta des fonctions diazonium ne peuvent pas polymériser

grâce à la présence des ponts méthyléniques reliant les unités phénoliques du calixarène. Les radicaux générés sur une molécule ne peuvent donc pas réagir avec les groupements aryle d'un calix[4]arène déjà greffé, ce qui forme uniquement une monocouche robuste et homogène.

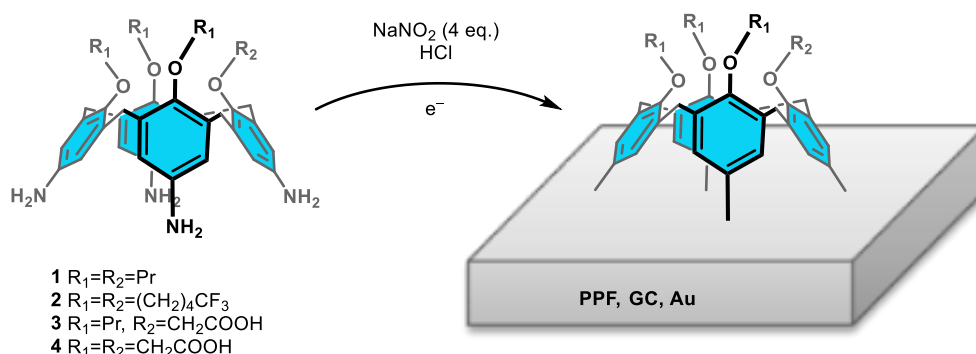


Figure 4-4 : Représentation de la fonctionnalisation de surfaces par des calix[4]arènes tétraanilines et les sels de diazonium correspondants générés in situ ; figure reprise de la référence 16.

La post-fonctionnalisation de ces surfaces est rendue possible grâce aux fonctions acide carboxylique (une à quatre fonction(s) par calixarène) et au contrôle spatial imposé par le petit col du calix[4]arène. Une fois ces fonctions activées (sous forme de chlorure d'acide par exemple), elles peuvent directement être engagées dans une réaction de couplage de type peptidique avec une amine. Cette post-fonctionnalisation a dans un premier temps été validée avec des molécules de ferrocène (Fc) porteuses d'un bras amine (Figure 4-5). L'analyse électrochimique des surfaces post-fonctionnalisées a montré un système redox réversible ($E^{\circ}_{1/2} = 0,4V$ vs SCE, CH_2Cl_2/NBu_4PF_6 0,2M) attribuable au couple Fc/Fc^+ immobilisé, et non adsorbé, sur la surface. La concentration surfacique pour une surface de calix[4]arène monoacide post-fonctionnalisée par des Fc est comparable à celle préalablement évaluée par XPS ($\Gamma_{Fc} = 6,9 \pm 0,6 \times 10^{-11} \text{ mol.cm}^{-2}$).

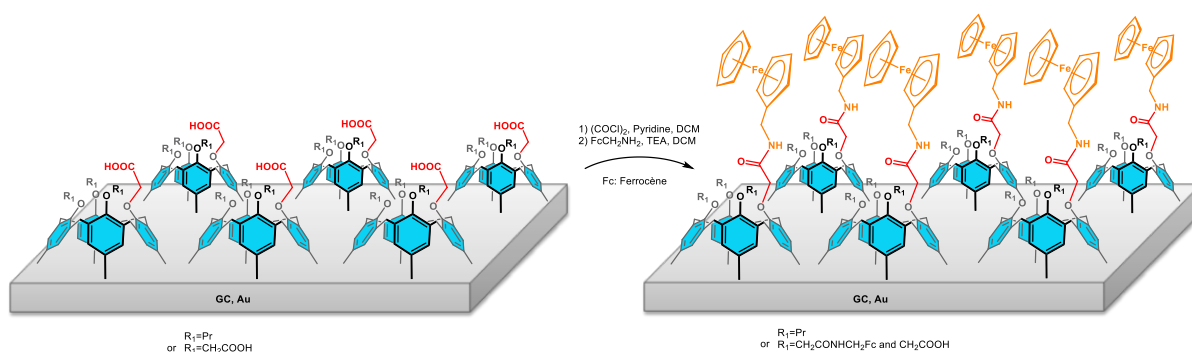


Figure 4-5 : Post-fonctionnalisation chimique de la surface modifiée par des calix[4]arène avec le $Fc-CH_2-NH_2$; figure reprise de la référence 16.

Cette stratégie permet donc la préparation directe de monocouches polyvalentes et robustes, sur lesquelles l'introduction contrôlée de groupements fonctionnels est possible, en vue de la post-fonctionnalisation de la surface. Il a également été montré qu'il était possible de greffer simultanément deux calix[4]arènes porteurs de fonctionnalités différentes sur le petit col. Ceci conduit à la formation de monocouches binaires mixtes et peut permettre un contrôle fin de la composition

de la surface.¹⁷ Ce point est crucial pour le développement d'applications à haute-valeur ajoutée telles que des (bio)-senseurs efficaces capables, par exemple, de détecter simultanément plusieurs maladies.

4.1.2. Exemples de systèmes supramoléculaires immobilisés sur surface

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes focalisés sur les modifications de surfaces par des monocouches de cavitands. Nous allons donc présenter dans la suite de cette introduction quelques exemples s'inscrivant dans ce domaine.

La formation de monocouches auto-assemblées (SAMs) de α -, β - ou γ -cyclodextrines (CDs) porteuses de groupements thiols a été très étudiée (Schéma 4-1). Après immobilisation des CDs, les surfaces modifiées ont été utilisées pour la reconnaissance de nombreux invités tels que les esters d'acide phtalique,¹⁸ le thiocholesterol,¹⁹ divers ferrocènes (Fc) en fonction de leur état d'oxydation²⁰ ou des anions (Cl^- , NO_3^- , ClO_4^-).²¹ L'étude de ces systèmes supramoléculaires a été réalisée par électrochimie ainsi que par différentes techniques d'analyse de surface (XPS et microscopie entre autres).

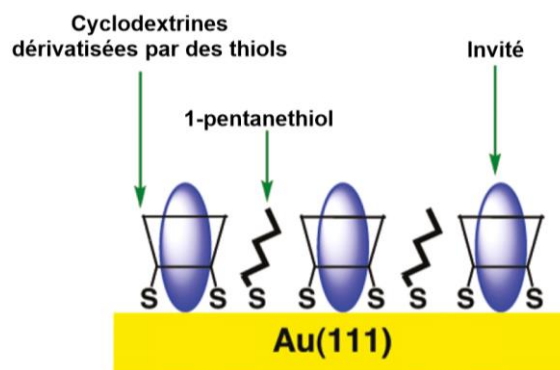


Schéma 4-1 : SAMs mixtes comportant des CDs assurant une reconnaissance d'invités au sein de la cavité, figure reprise de la référence 21a.

Ces propriétés de reconnaissance des surfaces modifiées par des CDs ont ensuite été utilisées dans le cadre de différentes applications. Par exemple, la reconnaissance de nanotubes de carbones fonctionnalisés par des groupements ferrocène, inclus dans la cavité, permet de créer des switches on/off nanométriques (Figure 4-6A).²² Par ailleurs, la formation de SAMs de β -CDs incluant une molécule de bleu de méthylène (BM) a été utilisée pour la catalyse de la réduction d' O_2 en H_2O .²³ En effet, la molécule de BM agit en tant que médiateur avec la solution d'analyte et permet donc le contact électronique entre l'électrode et la *laccase* en solution (enzyme responsable de la réduction d' O_2). De plus, des nanoparticules d'or modifiées par des CDs, formant un assemblage supramoléculaire avec le complexe de cuivre d'une molécule de triéthylènetétramine-adamantane, ont été utilisées comme mime enzymatique (Figure 4-6B). En effet, ces nanoparticules ont montré une activité hydrolytique importante pour la dégradation d'un ester activé, le 4,4'-dinitrodiphényl carbonate.²⁴

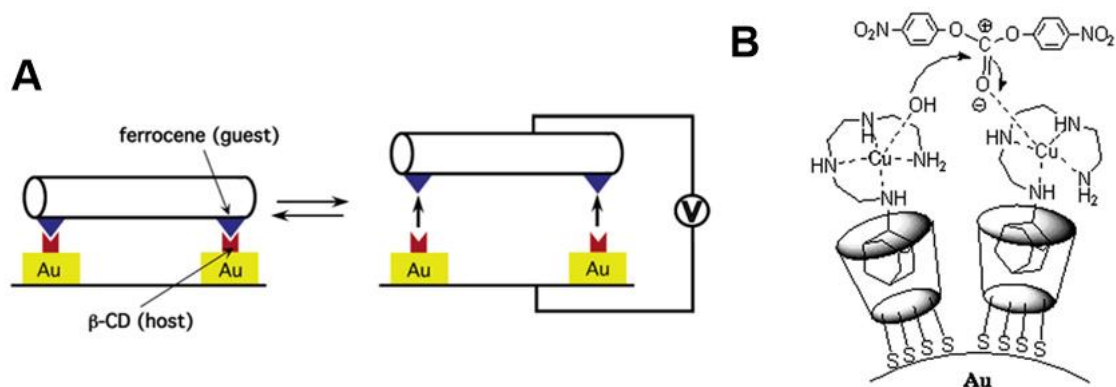


Figure 4-6 : (A) Représentation d'un switch on/off d'un nanotube de carbone fonctionnalisé par des groupements ferrocènes sur une surface fonctionnalisée par des β -CDs ; (B) Représentation de nanoparticules d'or fonctionnalisées par une SAM de thiol-CDs et incluant un complexe de cuivre de type triéthylènetétramine-adamantane ; figures reprises des références 22 et 24.

D'autres méthodologies d'immobilisation des CDs ont également été développées. Par exemple, la modification de surfaces d'or a été réalisée par une SAM porteuse de fonctions azotures, suivie d'une réaction de « click » chemistry avec des β -CDs porteuses d'alcynes (Figure 4-7).²⁵ Ce système a ensuite permis la reconnaissance de polymères portant des fonctions ferrocène en fonction de l'état d'oxydation de ces groupements.

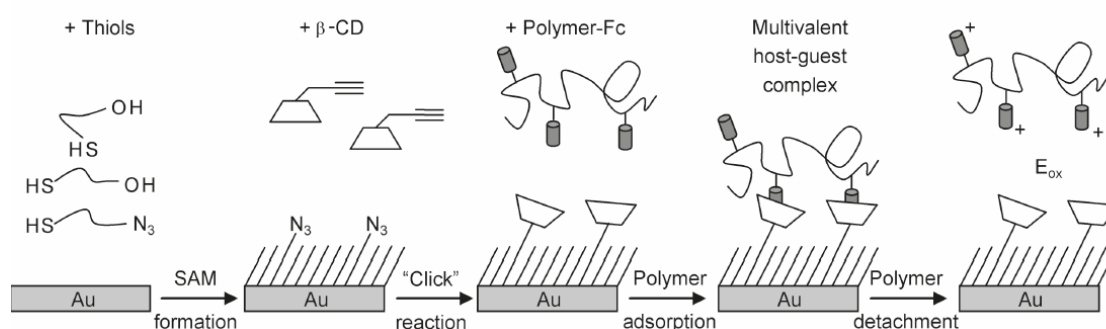


Figure 4-7 : Mécanisme d'immobilisation de CDs par « click » chemistry et reconnaissance de polymères porteurs de groupements Fc, figure reprise de la référence 25.

Les CDs ne sont cependant pas les seuls cavitands à avoir été immobilisés et étudiés sur surface. En effet, des résorcin[4]arènes et des cyclotrivrétrilènes (CTVs), fonctionnalisés par des groupements thiols, ont également été immobilisés sur des surfaces d'or *via* la formation de SAMs (Figure 4-8). L'étude des propriétés de ces surfaces a conduit notamment à la détection sélective de tétrachloroéthène en phase gazeuse,²⁶ d'anions²⁷ ou d'hydroxybutyrolactone.²⁸

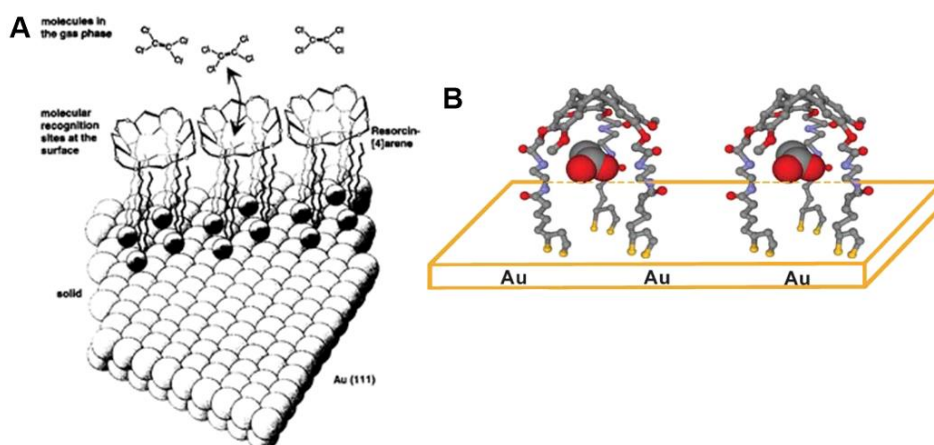


Figure 4-8 : (A) Modification de surfaces par des résorcin[4]arènes et détection de tétrachloroéthène, (B) Reconnaissance d'acétate par des CTVs immobilisés sur surface ; figures reprises des références 26 et 29.

La modification de surfaces d'or par des cucurbit[n]uriles (CBs, $n = 6, 7, 8$) peut se faire sans modification préalable du macrocycle ou de la surface suite à l'établissement d'interactions faibles directes entre les carbonyles des CBs et la surface d'or, conduisant à la formation de monocouches auto-assemblées (Figure 4-9).³⁰ Les surfaces ainsi modifiées permettent notamment la détection par électrochimie de Fc,³⁰ de dérivés naphthalène,³⁰ d'adamantyle³¹ ou de 4,4'-oxydianiline³² dans la cavité.

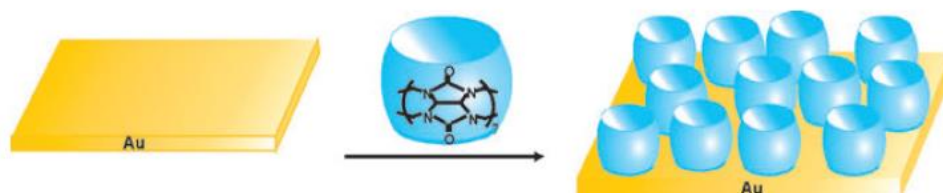


Figure 4-9 : Représentation de l'immobilisation de cucurbit[7]uriles sur surface d'or, figure reprise de la référence 30.

L'immobilisation de cucurbit[n]uriles sur surface peut également être réalisée en exploitant leurs propriétés hôte-invité. En effet, l'immobilisation d'un bon invité va permettre ensuite aux CBs de se fixer à la surface par inclusion de celui-ci dans la cavité du récepteur (Figure 4-10).³³ Cette stratégie a été utilisée avec des dérivés de type viologène immobilisés et peut conduire à la formation de rotaxanes liés à la surface.

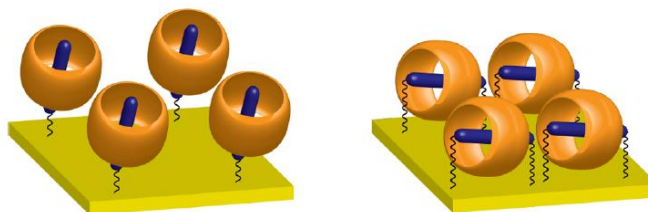


Figure 4-10 : Formation de rotaxanes par reconnaissance de viologènes immobilisés sur surface, figure reprise de la référence 33a.

La modification de calix[n]arènes ($n = 4, 6$ ou 8), afin de les immobiliser et d'en étudier les propriétés sur surface, a également fait l'objet de nombreuses études au cours des vingt dernières années. Plus précisément, la modification des petits et grands cols des calixarènes a conduit à la synthèse de dérivés porteurs de groupements soufrés (thiols ou fonctions disulfures), idéaux pour la

formation de SAMs. Une fois ces dérivés calixaréniques immobilisés sur or, les surfaces ainsi modifiées ont pu être utilisées comme senseurs *via* l'exploitation des propriétés hôte-invité des calixarènes.

Reinhoudt et *al.* sont les premiers à avoir reporté en 1995 l'immobilisation, *via* la formation d'une monocouche auto-assemblée sur surface d'or, d'un calix[4]arène porteur de groupements thioéther sur le petit col (Figure 4-11A).³⁴ Le groupe de Gutsche et *al.* a, quant à lui, immobilisé sur des surfaces d'argent et d'or le *p*-*t*Bu-calix[4]arène-tétrathiols (Figure 4-11B).³⁵ Les surfaces d'argent ainsi fonctionnalisées ont permis de détecter des dérivés aromatiques en milieu aqueux avec une limite de détection pour le benzène, le chlorobenzène et le 1,2-dichlorobenzène estimée respectivement à 100 μ M, 50 μ M et 5 μ M. Sur or, les électrodes modifiées se sont révélées être très sélectives vis-à-vis des alkylbenzènes comme le xylène ou le toluène.

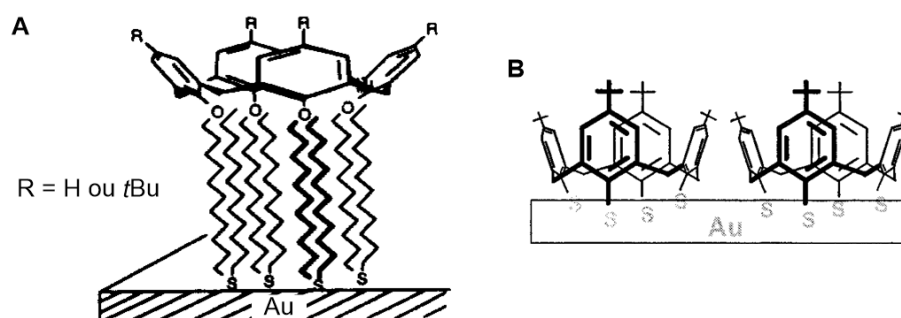


Figure 4-11 : (A) Représentation des SAMs formées par immobilisation de calix[4]arènes porteurs de groupements thioéther sur le petit col, (B) Le *p*-*t*Bu-calix[4]arène tétrathiols immobilisé sur une surface d'or ; figures reprises des références 34 et 35b.

Plus récemment, la détection de dopamine³⁶ ou d'anions³⁷ par électrochimie *via* l'intermédiaire d'une sonde redox a été décrite pour des dérivés calix[4]aréniques immobilisés sur or par des groupements disulfures (Figure 4-12A). L'encapsulation de fullerènes (C₆₀) par une monocouche de calix[8]arènes a également été mise en évidence (Figure 4-12B).³⁸ Cette coordination au sein de la cavité des calix[8]arènes immobilisés a été étudiée par voltampérométrie cyclique et par spectroscopie d'impédance.

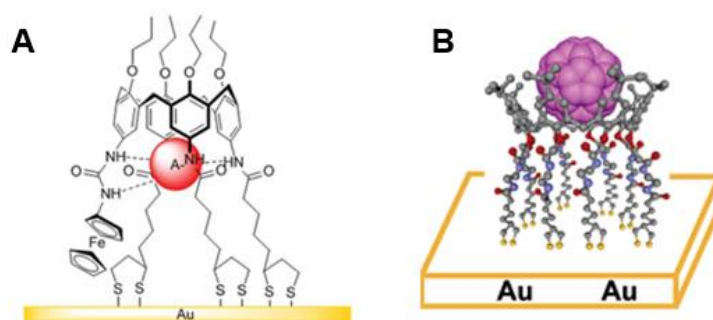


Figure 4-12 : (A) Reconnaissance d'anions par une monocouche auto-assemblée de calix[4]arènes porteurs d'une sonde redox de type Fc, (B) Reconnaissance de fullerène C₆₀ par un calix[8]arène immobilisé sur surface d'or ; figures reprises des références 37 et 38.

Différents dérivés calix[n]aréniques porteurs d'éthers couronne sur le petit col du calixarène ont également été immobilisés sur surface. L'immobilisation de ces systèmes a notamment servi à la détection sélective d'acides aminés (arginine),³⁹ de cations (dépendant de la taille de l'éther couronne

fonctionnalisant le calixarène),⁴⁰ d'anions (F^- et AcO^-)⁴¹ ou d'amines aromatiques.⁴² Ce dernier exemple, étudié par Etchegoyen et *al.*, utilise les capacités de reconnaissance des calix[6]arènes immobilisé sur surface, la taille de leur cavité étant plus intéressante pour la reconnaissance moléculaire (Figure 4-13). Les propriétés de reconnaissance de la monocouche ont été étudiées vis-à-vis des cations ammoniums par voltammétrie cyclique et spectroscopie d'impédance. Lors de la coordination du cation anilinium, un effet bloquant de la monocouche vis-à-vis du transfert d'électrons a été observé en présence d'une sonde redox ($Ru(NH_3)_3^{3+}$). Cet effet n'a pas été observé lors de l'addition d'autres alkylammoniums (*iso*-butylammonium ou butylammonium par exemple), indiquant une sélectivité importante du système pour ce cation aromatique.

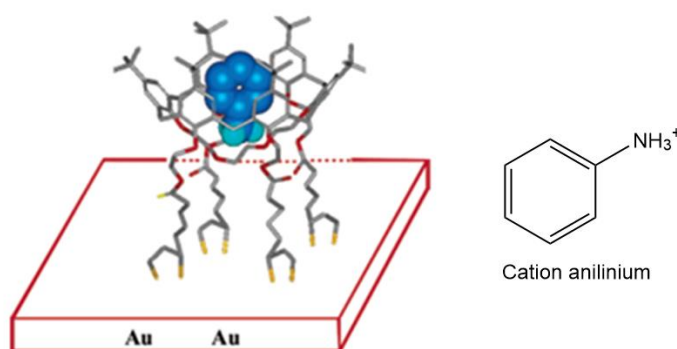


Figure 4-13 : Reconnaissance du cation anilinium par un calix[6]arène porteur d'une fonction éther couronne et immobilisé sur surface d'or ; figure reprise de la référence 42.

Les surfaces fonctionnalisées par des calixarènes porteurs d'éther couronne et de groupements soufrés peuvent être utilisées comme bio-senseurs de protéines. Ainsi, en 2003, Han et *al.* ont créé une puce extrêmement sensible à la détection de protéines (*ProteoChip*).⁴³ Celle-ci est composée d'une SAM de calix[4]arènes porteurs de groupements éther couronne incluant des ammoniums afin de reconnaître les protéines (Figure 4-14A). Ce système a permis l'étude précise des interactions protéine-protéine (analyse de l'interaction entre l'intégrine et les protéines de la matrice extracellulaire par exemple), sans dénaturation de leur structure ou perte d'activité, ainsi qu'une haute sensibilité de détection de certains biomarqueurs (anticorps monoclonaux et antigènes, $C \approx 1-10$ fg/mL).

Plus récemment, l'étude de l'interaction entre l'albumine de sérum bovin et un calix[4]arène dithiol, porteur d'un éther couronne et confiné sur surface d'or a conduit à l'estimation d'une concentration surfacique de 184 ng/cm² en albumine (Figure 4-14B).⁴⁴ Cette concentration est similaire à celle obtenue pour des SAMs d'alcanethiols très organisées, indiquant que les SAMs de ce calix[4]arène sont également très organisées. Le même type d'étude réalisé sur un dérivé calix[4]arénique, présentant des groupes thiol sur le grand col et deux éthers couronne sur le petit col, a montré une plus grande concentration surfacique de l'albumine de sérum bovin (197 ng/cm²) que celle estimée pour le calix[4]arène dithiol présenté ci-dessus (Figure 4-14C).⁴⁵ La présence de deux éthers couronne permet donc d'obtenir un excellent bio-capteur et indique que la nature et le nombre de groupes fonctionnels présents sur le petit col est important pour le développement de bio-senseurs vis-à-vis de protéines.

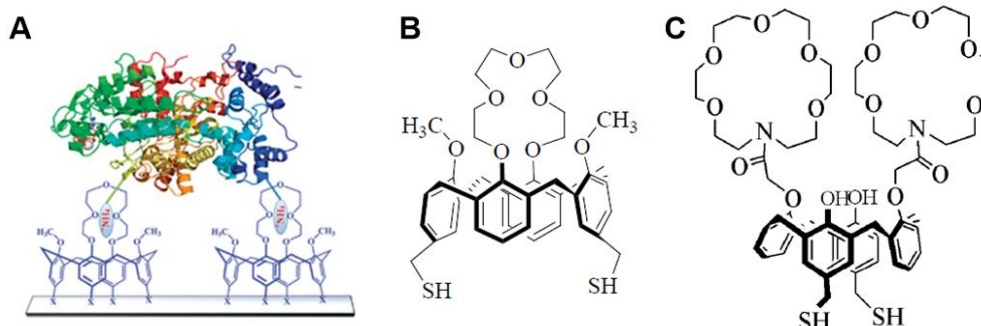


Figure 4-14 : (A) Reconnaissance d'ammoniums et de protéines par une monocouche de calix[4]arènes porteurs d'éther couronne (ProteoChip), (B) et (C) Structure des calix[4]arènes porteur d'un (ou plusieurs) éther couronne, utilisés pour l'étude de l'interaction entre l'albumine de sérum bovin et la surface ; figures reprises des références 43b,44-45.

4.2. Immobilisation et étude en milieu aqueux d'un calix[6]tren-Cu monofonctionnalisé

La synthèse du calix[6]tren-monoNHCH₃ **32** a été développée dans le chapitre 1. Le complexe cuivrique de ce composé est un précurseur idéal pour le greffage et l'étude sur surface d'un système supramoléculaire redox en milieu organique et aqueux.

Les études en ce sens ont donc été réalisées au cours de différents séjours dans les laboratoires du Dr. P. Hapiot sous la supervision du Dr. C. Lagrost (Université de Rennes 1, UMR 6226) et du Dr. Y. Le Mest sous la supervision du Dr. N. Le Poul (Université de Bretagne Occidentale, Brest, UMR 6521). Les résultats de ces études font l'objet d'une publication en cours de finalisation présentée dans la suite de chapitre. Les composés et les figures décrits dans la publication portent la notation « P » afin de les différencier du reste du manuscrit. Les annexes sont présentées à la fin de ce manuscrit.

Immobilization of monolayers incorporating Cu cavity complexes onto Gold electrodes. Application to the selective electrochemical recognition of primary amines in water

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

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

Abstract

Immobilization of a cavity calix[6]azacryptand Cu-calix[6]tren complex onto gold modified electrodes by CuAAC electroclick post-functionalization is reported. Two different types of alkyne-terminated surfaces have been considered in the pre-modification process as anchoring platforms: classical decanethiol self-assembled monolayers, and calix[4]arene monolayers. The surface-immobilized complex has been fully characterized by surface spectroscopies and electrochemistry in

organic and aqueous solvents. Whatever the platform, the Cu complex displays a well-defined quasi-reversible system in cyclic voltammetry associated to the Cu(II)/Cu(I) redox process. Remarkably, this redox process triggers a powerful selective detection of primary linear amines in water, based on a cavity recognition process.

Introduction

Host-guest chemistry at surfaces remains a challenging topic for the development of supramolecular sensors and heterogeneous catalysts. It is also of great interest for the construction of efficient multifunctional devices, which can be controlled and tuned by host-guest interactions.⁴⁶ Nature is a vast source of inspiration for the development of such interfacial systems. Hence, molecular recognition in biologic media occurs thanks to structural arrangements, which generate beneficial low-range energetic effects (*e.g.* H-bonding, van der Waals interactions). A cavity receptor, such as those found in enzymes, can also provide size and shape selection for guest binding. Many synthetic hosting systems based on organic cavities have been developed, offering various shape, size and chemical composition that can be modulated according to the target objectives. Cyclodextrins (CD), cucurbiturils (CB) and calixarenes have been the most developed in solution and on surface for the specific detection of a large panel of metal ions and molecules.⁴⁷ Calixarenes offer several advantages: they have a flexible core prone to induced-fit behavior and they are relatively easily functionalizable, being thus tunable for an optimized response towards a defined target guest. Whereas calixarene-based probes for metal ions have been largely developed,^{43b} fewer examples have been reported for their use for small molecule probes. Indeed, the development of probes for small molecules raises not only problems of selective recognition but also methods of detection. Grafting the receptors on an electroactive surface is an appealing strategy. With calixarenes, detection methods based on impedance measurements have been widely used.^{48,36,42,29} Some examples of direct detection of small molecules have been also reported, provided they are electroactive.^{48,49} For amines for examples, detection of dopamine, tyramine, aniline and related compounds have been described, but rare are those for non-electroactive guests.^{36,42}

In a general manner, immobilization of such hosting systems has been performed on the basis of the very good affinity of sulfur (thiol, dithiolane, thioether) compounds towards metallic (Au, Ag, Pt) surfaces, resulting into the spontaneous formation of self-assembled monolayers (SAMs).^{43b,36,50,51,41,52,37} Other strategies, based alkene photochemical activation on silicon,⁵³ or hydrophobic interactions (reduced graphene oxide - sulfonate)⁴⁸ were also developed. Among the great number of examples on electrodes or nanoparticles,^{29,50,37,54,55,56,57,58,21a,25,59,60} none has reported so far the combination of a redox transition metal with a cavity on a surface. In a related domain, our groups has developed the synthesis and spectroscopic/electrochemical studies in solution of calix[6]arene-based metal complexes. These so-called funnel complexes⁶¹ are mimics of the protein pocket of metallo-enzymes that is connected to the solvent through a hydrophobic corridor participating to the substrate selection. Their recognition properties towards neutral guest molecules have been largely described. These efficiently associate host-guest interactions and a coordination bond to the metal ion embedded

at the bottom of the funnel displayed by the half-open calixarene cone. In particular, one of the best guests with divalent transition metal ions are primary amines. These are strongly bound to the funnel complex in various conditions, including organic solvents,⁶² water⁶³ and even micelles.⁶⁴ With non-redox active metal ions, methods of detections such as NMR, ITC or fluorescence are classically used. With a redox-active metal ion such as copper, host-guest behavior can be monitored by electrochemical means.

In particular, calix[6]tren-Cu is a very interesting cavitory complex which showed a remarkable redox driven host-guest mechanism (Figure P1).⁶⁵ Due to the total control of the second coordination sphere by its covalently capping, the coordination geometry is trigonal in both redox states (Cu(II) and Cu(I)). The reorganization at the Cu(II)-Cu(I) process remains limited to the unbinding-binding of an axial guest in the cavity. Three types of redox driven guest-on guest-off processes could be managed. (i) Guest binding-ejection: when the axial ligand is L = H₂O, EtOH, or DMF, the reduction system of calix[6]tren-Cu is irreversible. This indicates that the [Cu(I)(calix[6]tren)(L)]⁺ adduct is totally unstable, which is consistent with the absence of affinity of Cu(I) for these ligands and results in a guest-off Cu(I) derivative [Cu(I)(calix[6]tren)]⁺. After reoxidation of copper, the complex is instantly reconverted into the initial L adduct. (ii) Guest equilibrium: in the presence of CH₃CN, the situation is different as Cu(I) displays some affinity for this guest molecule. At low scan rates, a *pseudo*-reversible redox system is observed due to the formation of the five-coordinate species [Cu(I)(calix[6]tren)(CH₃CN)]⁺ and gives rise to an electrochemical-chemical reversible mechanism. (iii) Guest interconversion process: a strong donor ligand (DMF) is switched for a weaker donor (MeCN) at the cupric site due to the rejection of DMF at Cu(I) and guest equilibrium process with MeCN as previously explained. These remarkable redox properties in solution has made from calix[6]tren-Cu and ideal candidate for surface grafting and redox studies in aqueous media.

The present study addresses three objectives: (i) synthesize a Cu-calixarene-based complex bearing a graftable moiety (Figure P1), (ii) immobilize this complex as monolayers onto an electrode surface, and (iii) exploit the modified electrode by such open-shell Cu cavitory complexes for the selective detection of small molecules by direct electrochemical response. Monolayer strategy, favoring an easier access to the grafted complex (vs multilayer), was chosen to optimize substrate recognition. Two different grafting approaches involving the post-functionalization of monolayers by a calix[6]azacryptand Cu-complex are presented and the corresponding detection capacities of one of the systems is illustrated by the selective primary alkylamine detection as a proof of concept.

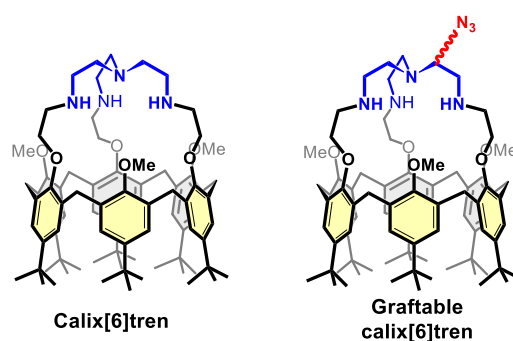


Figure P1. Structures of the calix[6]tren ligand (left) and the targeted ligand (right).

Results and discussion

1. Synthesis and characterization of receptors **P2**, **P3** and their Zn^{II} and Cu^{II} complexes

The synthesis of the targeted calix[6]tren ligand required the introduction of an appending graftable arm on the tren unit. To this aim, we used a monofunctionalized calix[6]trenamide precursor **P1** that was recently reported by some of us (Figure P2).⁶⁶ Reduction of the amido and carbamate groups of **P1** with BH₃.THF led to the corresponding monofunctionalized calix[6]tren **P2** in 79% yield. To obtain an analogue that could be grafted through a Cu catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC “click” reaction), an azide function was then introduced at the level of the appending arm. For this, protection of the secondary amino groups of the tren moiety was first achieved in 98% yield through formation of corresponding Cu²⁺ complex [P2.Cu(L)]²⁺. This cupric complex was then reacted with an excess of 1-azido-4-isocyanatobenzene in presence of TEA, affording the targeted Cu-complex [P3.Cu(H₂O)]²⁺ in 84% yield.

¹H NMR spectrum of **P2** in CDCl₃ exhibited a very complicated and broad NMR signature, due to the presence of a stereogenic center at the level of the tren cap as well as to the presence of multiple conformations in slow exchange. However, similarly to what was observed on closely related compounds,^{67,68,69} the addition of an excess of imidazidin-2-one (Imi) and TFA led to a simpler spectrum corresponding to the host-guest complex **P2.5H⁺⊃Imi** (see Figure S1), allowing us to confirm unambiguously the structure of the monofunctionalized calix[6]tren **P2**.

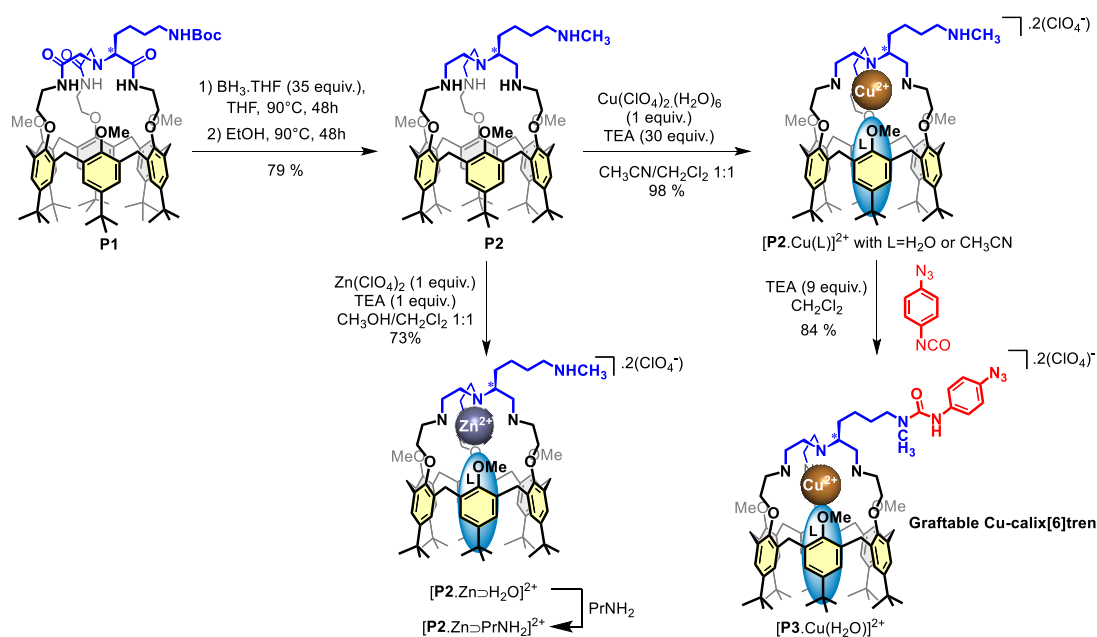


Figure P2. Schematic pathway for the ligand and complexes syntheses.

In order to confirm that the addition of an appending arm on the binding tren unit would not affect the recognition properties of the corresponding metal complexes, the synthesis of the zinc complex [P2.Zn⊃H₂O]²⁺ was achieved in 73% yield by addition of 1 equiv. of Zn(ClO₄)₂.(H₂O)₆ to ligand **P2**. The ¹H NMR spectrum of this complex in (CDCl₃/CD₃CN; 2:3) showed a major NMR profile characteristic of an asymmetric C₁ Zn-complex, evidencing the coordination of the metal ion into the

tren core (Figure S3a). The binding properties of the zinc complex were evaluated through the addition of PrNH_2 . Similarly to what was observed with the parent calixtren ligand, coordination of this amine into the cavity was clearly detected by the appearance of high-field shifted resonances belonging to its alkyl chain (Figure S3b). The hosting properties of **P2** being confirmed, characterization of the cupric complex $[\mathbf{P2.Cu}]^{2+}$ was then achieved by EPR, UV-Visible and CV measurements. EPR spectroscopy in frozen dichloromethane displayed a rhombic signature that is typical of a Cu complex in distorted trigonal bipyramidal (TBP) geometry (Figure P3A, curve a). Addition of coordinating co-solvents (1:1 v/v; EtOH, MeCN, DMF) modified both, the UV-Visible absorptions and the EPR spectra (Table 1), which indicates its coordination to the metal center. The presence of multiple lines in the EPR spectra (Figure P3A, curves b-d) indicates the presence of diastereoisomeric complexes arising from the different relative configurations of the three secondary nitrogen moieties bound to Cu^{II} . Such a behavior, together with the spectroscopic data is very similar to those previously reported for the parent calix[6]tren-based Cu^{II} complex (see Figure P3B and Table S1).⁶⁵

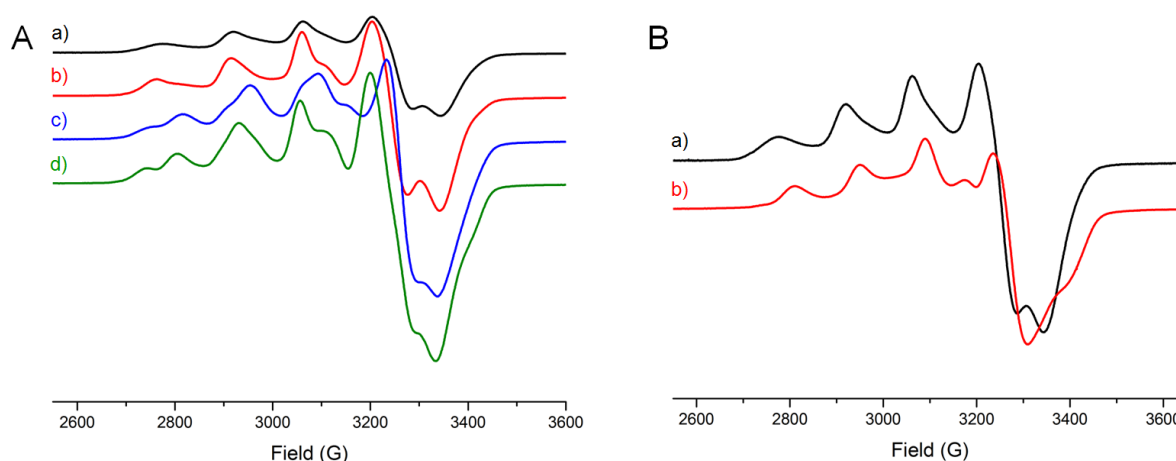


Figure P3. A) EPR spectra of $[\mathbf{P2.Cu(H_2O)}]^{2+}$ in frozen CH_2Cl_2 ($T = 100 \text{ K}$) upon addition of different coordinating co-solvents (1:1 v/v) : (a) No addition (b) MeOH, (c) MeCN, and (d) DMF ; B) EPR spectra of (a) $[\mathbf{P2.Cu(H_2O)}]^{2+}$ and (b) $[\text{Cu(calix[6]tren)(H}_2\text{O)}]^{2+}$ in frozen CH_2Cl_2 ($T = 100 \text{ K}$).

Voltammetric studies of $[\mathbf{P2.Cu(L)}]^{2+}$ in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ 0.2 M showed a reduction peak at $E_{\text{pc}} = -0.32 \text{ V}$ vs Ag/AgCl at a platinum electrode and a broad oxidation peak at $E_{\text{pa}} = 0.64 \text{ V}$ on the return scan ($\nu = 0.1 \text{ V/s}$) (Figure P4A). Variation of the scan rate and/cycles number did not modify the redox behavior in a significant manner. The large peak-to-peak separation is due to the reorganization of the coordination sphere around the copper ion (ligand decoordination/coordination) upon electron transfer as previously observed with $[\text{Cu(calix[6]tren)(H}_2\text{O)}]^{2+}$.⁶⁵ Addition of acetonitrile (0.2% v. in CH_2Cl_2 , Figure P4Ab) led to a better defined redox system ($E_{\text{pc}} = -0.25 \text{ V}$ and $E_{\text{pa}} = 0.52 \text{ V}$ vs Ag/AgCl at a platinum electrode). This can be attributed to the coordination of an acetonitrile molecule to the metal center in the calixarene cavity, as observed by EPR and for $[\text{Cu(calix[6]tren)(H}_2\text{O)}]^{2+}$. Interestingly, the addition of a few equivalents (i.e. 5 equiv.) of $i\text{PrNH}_2$ to a dichloromethane solution of $[\mathbf{P2.Cu(L)}]^{2+}$ led to a negative shift of the reduction peak ($E_{\text{pc}} = -0.30 \text{ V}$ vs Ag/AgCl at a glassy carbon electrode, Figure P4Bb). This is attributable to the coordination of the amine to the metal center inside the cavity.

All these results demonstrate that the addition of a substituent on the tren cap does not affect the geometry of the complex (essentially trigonal bipyramidal), nor its hosting properties.

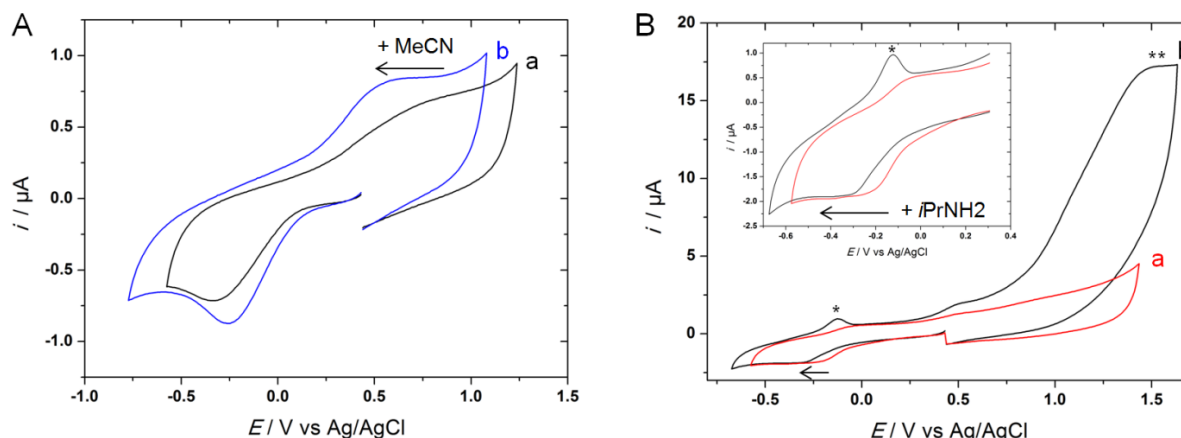


Figure P4. CVs ($v = 0.1$ V/s, E / V vs Ag/AgCl) obtained for $[P2.Cu(L)]^{2+}$ in CH_2Cl_2/NBu_4PF_6 0.2M under argon. (A) a) before and b) after addition of CH_3CN (0.2% v/v - Pt electrode); (B) a) before and b) after addition of $iPrNH_2$ (5 equiv., glassy carbon electrode); *Cu(0) redissolution peak. ** Oxidation peak of free $iPrNH_2$. Inset: zoom part of the 0.4 V to -0.7 V potential range.

Table P1. EPR spectroscopic and electrochemical data for $[Cu(calix[6]tren)(H_2O)]^{2+}$, $[P2.Cu(L)]^{2+}$ and $[P3.Cu(L)]^{2+}$ complexes in CH_2Cl_2/NBu_4PF_6 0.1 M upon addition of different coordinating co-solvents (1:1 v/v) or $iPrNH_2$ (0.2% v/v).

	λ_{max}/nm ($\epsilon/cm^{-1}M^{-1}$)	Deconvoluted λ/nm (half width/ cm^{-1})	EPR parameters ^a (A/Gauss)	$E_{pc}/V^{d,f}$	$E_{pa}/V^{d,f}$
$[Cu(calix[6]tren)(H_2O)]^{2+}$	666 (82)	669 (483), 830 (655), 1015 (1002)	$g_1 = 2.019$ (36.4), $g_2 = 2.129$ (69.7), $g_3 = 2.228$ (145.4)	-0.51	0.46
$[P2.Cu(H_2O)]^{2+}$	661 (77)	645 (248), 820 (189), 953 (89)	$g_1 = 2.020$ (5), $g_2 = 2.115$ (60), $g_3 = 2.245$ (142) ^c	-0.32	0.64
$[P2.Cu(MeOH)]^{2+}$	768 (95)	654 (114), 669 (368), 905 (878),	$g_1 = 2.020$ (5), $g_2 = 2.120$ (55), $g_3 = 2.245$ (145) ^c	-0.27	0.43/ 0.68
$[P2.Cu(MeCN)]^{2+}$	684 (62)	675 (139), 758 (463), 999 (129)	$g_1 = 2.020$ (5), $g_2 = 2.100$ (55), $g_3 = 2.220$ (140) ^c	-0.25	0.52
$[P2.Cu(iPrNH_2)]^{2+}$	b	b	b	-0.30	0.50
$[P3.Cu(H_2O)]^{2+}$	675 (101)	655 (279), 827 (191)	$g_1 = 2.012$ (10), $g_2 = 2.145$ (85), $g_3 = 2.242$ (145)	-0.22 ^e	0.68/ 0.98

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

FTIR spectra (KBr, solid) of the $[P3.Cu]^{2+}$ complex display a sharp absorption band at $\nu = 2044$ cm^{-1} ascribed to the free azido group. The $[P3.Cu(L)]^{2+}$ complex and its host-guest properties were studied by EPR spectroscopy. In frozen dichloromethane, EPR displayed a rhombic signature (TBP geometry) (Figure S13A, curve a) and the addition of coordinating co-solvents (1:1 v/v; MeOH, MeCN, DMF) modified the EPR spectra, as in the case of $[P2.Cu(L)]^{2+}$ due, again, to the coordination of a guest molecule in the calixarene cavity (Figure S13A, curves b-d). UV-Vis spectroscopy of the $[P3.Cu]^{2+}$ complex was performed in dichloromethane and in the presence of acetonitrile (1:1 v/v). The

maximum wavelengths are in full agreement with the TBP geometry observed by EPR as well as with the coordination of MeCN. The resulting data (See Table S1 and Figure S13) are very close to those found for the analogous $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{tren})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ and $[\text{P2.Cu(L)}]^{2+}$ complexes.⁶⁵ They indicate that the azido arm has little effect on the geometry of the complex. Voltammetric studies of $[\text{P3.Cu(L)}]^{2+}$ in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ 0.2 M (Figure S17) showed a broad reduction peak at $E_{\text{pc}} = -0.22$ V vs Ag/AgCl at a glassy carbon electrode and two oxidation peaks at $E_{\text{pa}} = 0.68$ V and 0.98 V ($\nu = 0.1$ V/s). The presence of two oxidation peaks contrasts with the observation of a single peak for $[\text{P2.Cu}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ and $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{tren})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$. It can be ascribed to the oxidation of the amide-arylazido moiety of the linker. All these observations confirm that the addition of an appending arm on the tren cap of calix[6]tren in order to obtain receptors **P2** and **P3** does not affect significantly neither their geometry and complexation properties nor their host-guest behavior. Compound $[\text{P3.Cu}]^{2+}$ appears therefore as a good candidate for studying host-guest interactions involving an immobilized host, in both organic and aqueous environments.

2. Two-step immobilization of $[\text{P3.Cu(L)}]^{2+}$ onto gold electrodes

Two different strategies have been used to immobilize the $[\text{P3.Cu(L)}]^{2+}$ complex onto gold electrodes. Both are based on a double-step procedure involving first the pre-functionalization of the electrode with alkyne-terminal moieties. As the second step, the two alternative procedures involved a CuAAC “click” reaction triggered by chemical or electrochemical reduction to graft the $[\text{P3.Cu}]^{2+}$ complex onto the alkyne-terminated layer (Figure P5). This “click” approach was previously reported for the grafting of alkyne-CDs onto gold to form multivalent Fc polymer complexes.²⁵ Indeed, the hydrophobic insulating sub-monolayer is supposed to be a strong inhibitor of the electrochemical reduction/oxidation of the analyte/substrate at the electrode surface. Moreover, this approach allows the *in-situ* monitoring of the Cu complex grafting, thus an access to the kinetics, when done electrochemically (“electroclick”) as previously reported for more simple Cu complexes.^{70,71}

2.1 Electroclick grafting on alkyne-terminal decanethiol-modified gold electrodes

The first approach relies on a pre-modification of a gold surface with undec-10-yne-1-thiol (Figure P5, top). The electrode was soaked into an ethanolic solution of the thiol compound for 24 h. After a thorough washing with absolute ethanol and purified water, the modified electrode was introduced in an aqueous HEPES buffer solution (pH = 9.4) containing 20 μM of $[\text{P3.Cu(L)}]^{2+}$ (previously dissolved in acetone in mM concentration) as well as 20 μM of Cu-catalyst $[\text{Cu}(6\text{-BrTMPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ as previously done. The grafting of the complexes was achieved *in situ* by cycling 30 times the potential between 0.70 V and -0.30 V vs SCE with a 3 minutes hold at -0.30 V between each cycle. The increase of the current intensities indicated that the immobilization of the complex occurred at the electrode surface. After 30 cycles, the intensity of the peaks reached a maximum constant value, suggesting that all accessible “clickable” sites have undergone cycloaddition at the surface (Figure P6A). The CV response of the grafted complex in H_2O is shown in Figure P6B.

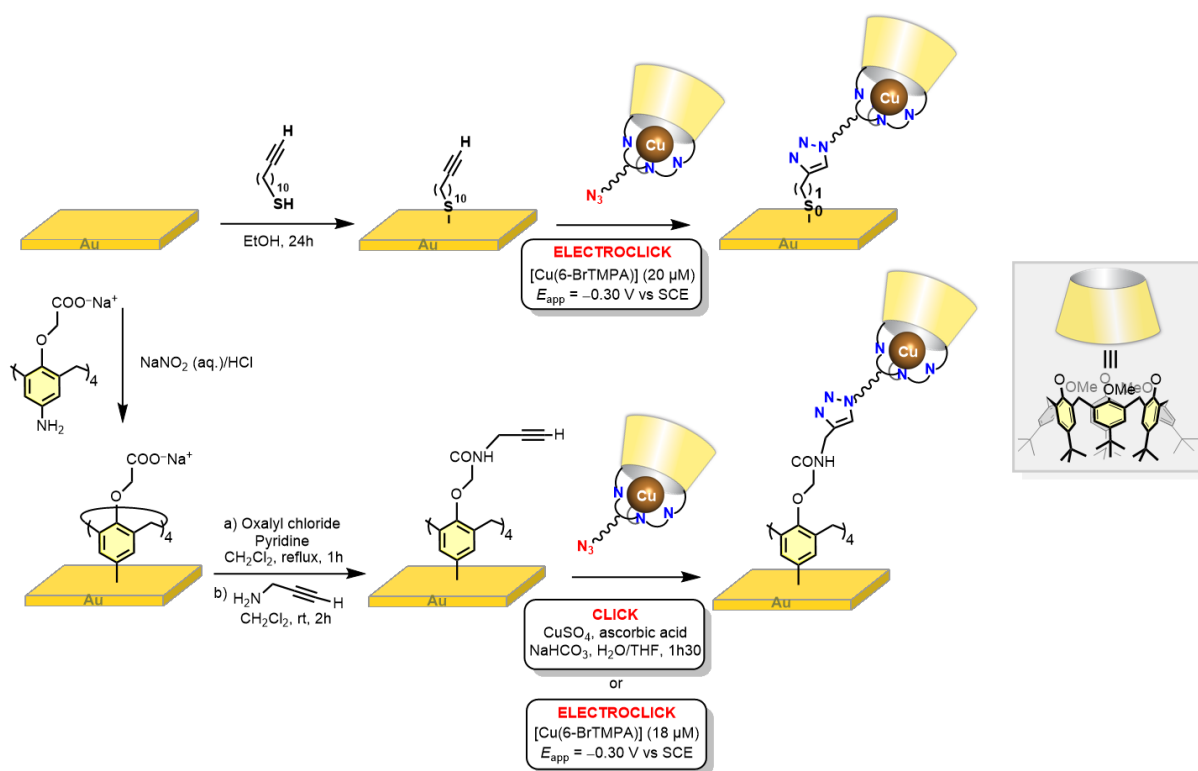


Figure P5. Strategies for click and electroclick grafting of $[P3.Cu(H_2O)]^{2+}$ as monolayers on alkyne-terminated decanethiol (top) and calix[4]arene (bottom) modified gold electrodes.

To assess that the signal variation detected over cycling was due to grafting of the calixarene complex, control experiments were performed without the $[P3.Cu(L)]^{2+}$ complex but with the catalyst $[Cu(6-BrTMPA)(H_2O)]^{2+}$ in a $20 \mu M$ concentration. No change was detected on the CV over 10 cycles (see Figure S18, Panel A, blue curves). However, when the Cu-calixarene complex was added ($20 \mu M$), a single quasi-reversible at $0.2 V$ vs SCE clearly appeared as the cycling was performed. Inversely, the same experiment without the Cu-catalyst $[Cu(6-BrTMPA)(H_2O)]^{2+}$ did not lead to the grafting of $[P3.Cu(L)]^{2+}$ (Figure S18, Panel B, red curves). This demonstrates that the surface reaction observed by CV corresponds to the grafting of the calix complex. Moreover, it shows that the electrochemically-reduced azide complex is not able to self-trigger the electroclick reaction.^{70,72} Attempts were performed with higher concentration ($2 mM$) in $[P3.Cu(L)]^{2+}$ without catalyst: a small increase of the current was observed over cycling. After thorough rinsing with water, the modified electrode was studied in an aqueous solution free of any electroactive species. A redox system could be observed for the first cycle but disappeared for the subsequent scans.

The variation of anodic and cathodic peak currents as a function of time, during the grafting process, was used to determine the kinetics of the process. Surface coverage θ was evaluated by peak integration and plotted against time (see Figure P7A, red plots). As a first approach, the kinetics were assumed to follow a Langmuir isotherm model (black plots, $n = 1$ see below) based on a *pseudo* first order reaction, as previously done with analogous complexes grafted by electroclick.^{70,71} As shown in Figure P7A ($n = 1$), the simulated curve does not match with the experimental plots ($k = 1.35 \times 10^{-4} s^{-1}$). No better fit could be obtained by variation of k value, which indicates that the grafting process does

not follow a classical Langmuir isotherm model. As shown in Figure P7A, the process started accelerating after 1000 s to finally attain a steady-state regime after *ca.* 4000 s. Such a change in the kinetic regime was not previously observed for electroclick reactions. Here, the acceleration of the process may be ascribed to positive cooperative effects between the immobilized complexes. To ascertain this hypothesis, simulation was performed by assuming a JMAK model based on the Avrami equation:^{73,74}

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

where n is the Avrami number and k the kinetic constant

Hence, for $n = 1$ the model is identical to the Langmuir approximation. Increase of n induces a distortion of the curve such that the process gently accelerates before attaining a steady state regime, as usually obtained for chain reactions. As shown in Figure P7A, the best fit with the experimental curve was found for $n = 2.8$ and $k = 1.35 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ (blue plots). These data indicate that the grafting of the calix[6]arene complexes occurs preferentially through a chain reaction process⁷⁵ that need sufficient precursor/catalyst being produced to trigger the reaction: at the beginning of the grafting process, the rate determining step is probably the electron transfer between the electrode and the catalyst, occurring by tunneling effects through the alkylated SAMs. As the redox-active $[\mathbf{P3.Cu}]^{2+}$ complexes are grafted, the rate of electron transfer is increased, and the click reaction becomes rate-limiting. This is confirmed by the value of $k = 1.35 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ which is lower by one order of magnitude than those obtained for grafted ferrocene or similar Cu complexes (typically between 2 and $3 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$).

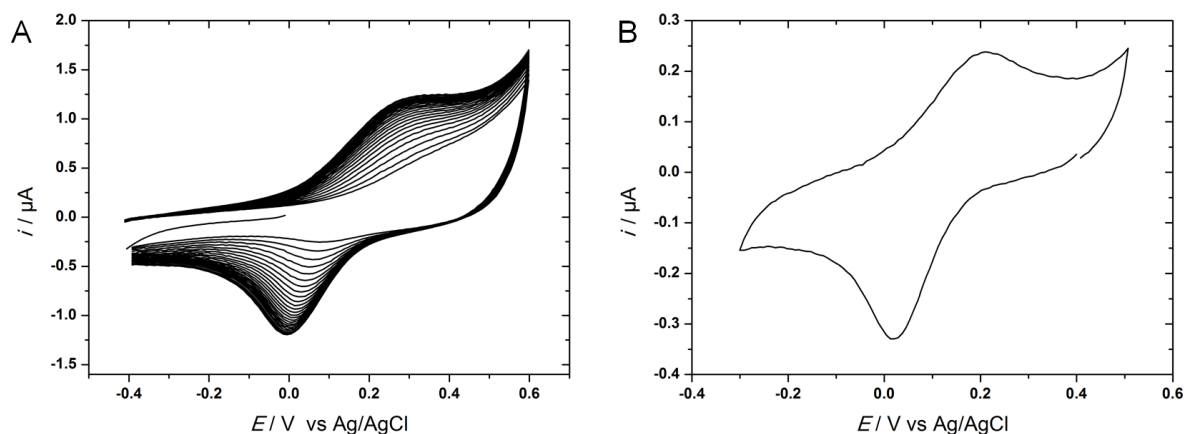


Figure P6. A) CVs ($\nu = 0.1 \text{ V/s}$, $E / \text{V vs Ag/AgCl}$, 30 cycles, under Ar) obtained during the grafting of $[\mathbf{P3.Cu(L)}]^{2+}$ on an alkyne-terminal decanethiol modified gold electrode in $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ 0.1 M + HEPES 0.05 M ($\text{pH} = 9.4$) + $20 \mu\text{M}$ $[\text{Cu}(6\text{-BrTMPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ + $20 \mu\text{M}$ of $[\mathbf{P3.Cu(L)}]^{2+}$. B) CV ($\nu = 0.05 \text{ V/s}$, $E / \text{V vs Ag/AgCl}$) of the $[\mathbf{P3.Cu(L)}]^{2+}$ modified electrode in $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ 0.1 M + HEPES 0.05 M ($\text{pH} = 9.4$).

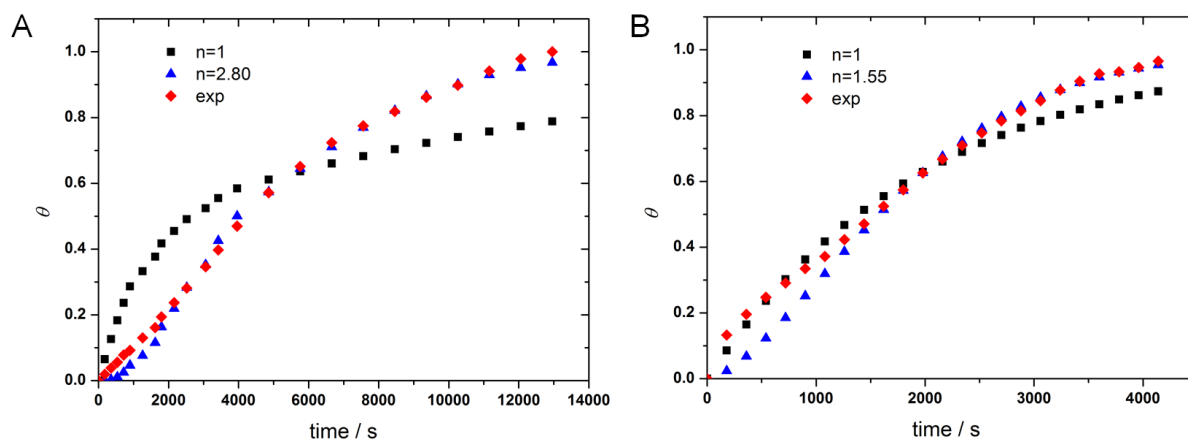


Figure P7. Experimental (red) and simulated (blue and black) plots of surface coverage θ as a function of time obtained during the grafting of $[\text{P3.Cu(L)}]^{2+}$ on A) an alkyne-terminal decanethiol and B) a calix[4]arene modified gold electrode. For simulated plots using Avrami approximation (see text): Panel A: $n = 1$ (black) and $n = 2.8$ (blue) with $k = 0.000135 \text{ s}^{-1}$; Panel B: $n = 1$ (black) and $n = 1.55$ (blue) with $k = 0.005 \text{ s}^{-1}$.

2.2 Click and electroclick grafting on alkyne-terminal calix[4]arene-modified gold electrodes

The second approach is based on a recently reported method and consists in a pre-modification of the gold substrate with a calix[4]arene bearing four carboxylate groups at the small rim (Figure P5, bottom). The calix[4]arene platform is electrografted at the gold electrode from reduction of the *in situ* produced calix[4]arenetetradiazonium salt.^{16,17} The resulting monolayer is further functionalized with propargylamine using acyl chloride activation.⁷⁶ Such a procedure allows the functionalization of the gold electrode with covalently attached monolayers terminated by reactive ethynyl arms. To validate the two step post-functionalization of calix[4]arene-modified gold electrodes (peptidic coupling with propargylamine and chemical “click” using copper sulfate and ascorbic acid as reactants), preliminary experiments were performed with azide-methylferrocene. After the grafting process and a thorough washing of the surface, a reversible system that is typical of a ferrocene assembly was observed in EtOH/LiClO₄ 0.1 M ($E_{pc} = 0.48 \text{ V}$ and $E_{pa} = 0.52 \text{ V}$ vs Ag/AgCl, $\nu = 0.1 \text{ V/s}$, Figure S19A). Plots of i_p vs ν are linear (Figure S19B), indicating the immobilization of the Fc molecule on the surface. Surface concentration was evaluated to $\Gamma = 4.4 \times 10^{-10} \text{ mol/cm}^2$.

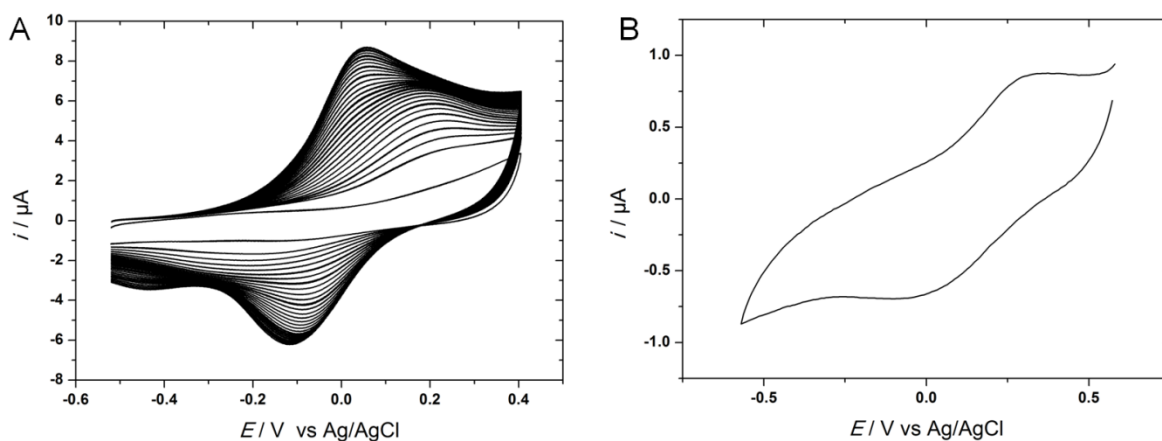


Figure P8: A) CVs ($v = 0.1$ V/s, E / V vs Ag/AgCl, 25 cycles) obtained during the grafting of $[P3.Cu(L)]^{2+}$ on an alkyne-terminal calix[4]arene modified gold electrode in CH_2Cl_2/NBu_4PF_6 0.1 M + 18 μ M $[Cu(6-BrTMPA)(H_2O)]^{2+}$ + 6 μ M of $[P3.Cu(L)]^{2+}$. B) CV ($v = 0.02$ V/s, E / V vs Ag/AgCl) of the $[P3.Cu(L)]^{2+}$ modified electrode in H_2O/KNO_3 0.1 M + HEPES 0.1 M (pH = 9.1).

The next step has thus consisted in immobilizing the Cu-calix[6]tren complex on the calix[4]arene platform by both “click” and “electroclick” approaches. Click reactions were performed in the same experimental conditions as for azide-methylferrocene. Resulting surfaces were analyzed by CV. In water (pH = 6.8, MES buffer), they display similar behavior to those obtained by the “electroclick” grafting procedure. For the “electroclick”, *in-situ* grafting was monitored by CV as shown in Figure P8A. As for the thiol-based procedure (Figure P6A), anodic and cathodic peaks appeared upon cycling at 0.2 V and -0.1 V respectively. Interestingly, a supplementary process appears after 10 cycles with the increase of an anodic peak at 0.0 V and a cathodic peak at -0.5 V (Figure P8A). However, these peaks disappear after washing of the modified electrode and successive cycling in an electroactive-free solution, whereas the principal system at 0.1 V remains present (Figure P8B and S22). Thus they can be inferred to non-specific adsorption of Cu-complex on the surface.

CV monitoring allowed determining the increase surface coverage against time as previously done with the thiolated platform. As shown in Figure P7B (red plots), the variation of θ with time is slightly different than that obtained with the thiol-based procedure (Figure P7A). Simulation based on the Avrami equation gives a lower value of n (1.5 vs 2.8). Moreover, the rate constant found is significantly higher ($k = 0.005$ s $^{-1}$) for similar experimental conditions ($[Cu\text{-catalyst}] = 18$ μ M, $[Cu\text{-substrate}] = 6$ μ M). Such difference with the thiol emphasizes the importance of the pre-functionalized monolayer for the grafting. For both platforms, the immobilization is rate-limited at the start by the electron transfer between the electrode and the Cu catalyst. As the Cu complexes are immobilized, electron-transfer is no longer limiting, it even becomes fast due to electronic self-propagation. As a consequence, the CuAAC click reaction becomes the rate-determining step. From the estimated values of k and n , the main difference between thiol and calix[4]arene platform is due to the interplay between electron-transfer-rate and electronic self-propagation. In the case of calix[4]arene, electron transfer seems faster while self-propagation is less favored. This might be correlated to the non-specific adsorption of Cu complexes into the calix[4] monolayer as reported above (Figure P8A).

3. Characterization of SAMs incorporating the copper complexes [P3.Cu(L)]²⁺.

Contact angle measurements were performed on the alkyne-thiols SAMs, before and after the electroclick coupling of [P3.Cu(L)]²⁺ complexes, by using the sessile drop method (Figure S20). A change in the surface wettability is expected when the gold surface is covered with SAMs. The static contact angles of the modified surfaces were found to be equal to $81 \pm 1^\circ$ and $82 \pm 4^\circ$ for the alkyne-terminated SAMs and the SAMs functionalized with [P3.Cu(L)]²⁺. The contact angle values are closed to each other and can be compared to the value of $66 \pm 2^\circ$ obtained for a bare gold surface. They indicate that hydrophobic layers were formed onto the gold surfaces after the immobilization procedures, as expected. Infrared reflection absorption spectroscopic (IRRAS) spectra were recorded on gold plates modified with alkyne-thiols platform, before and after the electroclick procedure, in order to assess the immobilization of the copper complexes. Before the electroclick procedure, the IRRAS spectrum displays a weak band at 2120 cm^{-1} , which can be ascribed to the C≡C stretching vibration of the alkyne-termini of the thiol platform.⁷⁷ This band disappeared after the electroclick procedure indicating that the coupling with the copper complexes has occurred (see Figure S21). To go further with the analyses of the SAMs, ellipsometric measurements were performed to evidence the change in layer thicknesses before and after the immobilization of the [P3.Cu]²⁺ complexes. By considering a 28° tilt angle, as typically found for *n*-alkanethiolate SAMs on gold,⁷⁸ the estimated thickness of $1.32 \pm 0.3 \text{ nm}$ for the thiol platform agrees within the experimental error to the calculated value: the molecular length was determined through molecular mechanics energy minimization by using Chem3D software, i.e. 13.45 \AA with the Au-S bond length being equal to 2.4 \AA . Once the electroclick procedure was achieved, the thickness of the layers increased to $3.3 \pm 0.5 \text{ nm}$. This result is a critical indication of the grafting of the calix copper complexes onto the thiol-alkyne platform. By considering a theoretical length of 1.37 nm for the bridging arm at the tren cap and an axial length of 1.2 nm for the calix[6]tren complex,⁶⁵ the thickness of the immobilized layer could be estimated to 3.88 nm . Such a value corresponds well within the experimental error to the experimentally estimated values.

X-ray photoelectron spectroscopy was also used to determine the composition of the SAMs, before and after the electroclick procedure. Important changes were detected on the survey spectra after the coupling of the copper complexes was achieved on the platform. The survey spectra display the characteristic peaks corresponding to the organic layers (C 1s at 285 eV, N 1s at 400.5 eV, O 1s at 533 eV and S 2p at 163 eV) and to the substrate (Au 4f at 84 eV) (Figure P9). Relatively to the C 1s signal, the gold and sulfur signals decreased after the electroclick procedure (Figures P9A and C), screened by the [P3.Cu]²⁺ complexes overlayer. Interestingly, a signal due to the Cu 2p_{3/2} photoelectrons near 933 eV (Figure P9B) is detected for the modified surfaces that underwent the electroclick procedure. At this point, it cannot be fully excluded that residual copper species originating from the copper catalyst used in the CuAAC reaction may contribute to this signal, together with the [P3.Cu]²⁺ complexes. However, an extensive rinsing followed the electroclick procedure, allowing to confidently expect that copper signal is mainly due to the coupled [P3.Cu]²⁺ complexes. The electrochemical behavior of the corresponding modified surfaces strengthens this idea (*vide infra*).

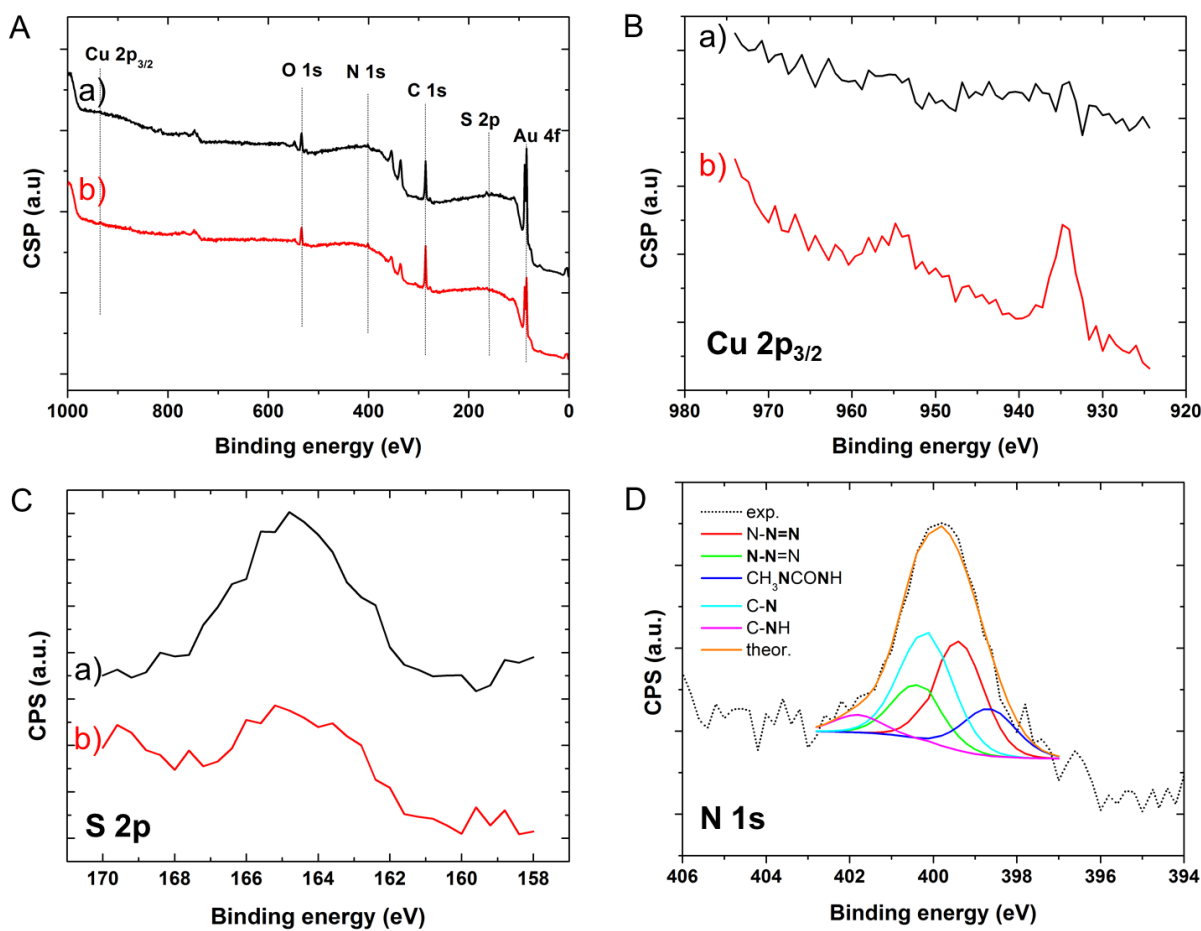


Figure 9. XPS spectra of a gold surface modified by self-assembled monolayers of alkyne-terminal decanethiol a) before (black) and b) after (red) electroclick of $[\mathbf{P3.Cu(L)}]^{2+}$: A) Survey; B) Comparison of the spectra in the $\text{Cu } 2p_{3/2}$ region; C) Comparison of the spectra in the $\text{S } 2p$ region; D) XPS high-resolution of the $\text{N } 1s$ core level spectrum (and the corresponding fitting decomposition).

A close inspection of the high resolution $\text{N } 1s$ spectrum further supports the presence of the $[\mathbf{P3.Cu}]^{2+}$ complexes after the electroclick procedure. The $\text{N } 1s$ signal could be decomposed into several components. The components at 399.4 and 400.4 (± 0.2) eV with a ratio of peaks area being 2:1 are assigned to the triazole unit.⁷⁹ The component at 398.6 (± 0.2) eV could be attributed to the amide environment of the appending arm that decorates the complex. The two other peaks at 400.1 and 401.8 (± 0.2) eV correspond to the nitrogen atoms involved in the tren cap. The component at 401.8 eV accounts for only 5 % of the whole signal and is probably due to protonated tren associated to a small part of demetallated calix complex. By considering that the copper signal is mainly due to the immobilized $[\mathbf{P3.Cu}]^{2+}$ complexes, the atomic concentration ratio Cu/S and S/N equal to 0.2 and 0.37, respectively, suggest that 20 to 30 % of the reactive ethynyl *termini* have undergone a CuAAC reaction with the azide-terminated Cu-calixtren complex. Such an observation is consistent with the large size of the complex.

4. Voltammetric studies of surface-immobilized $[\mathbf{P3.Cu(L)}]^{2+}$ in organic solvents.

The calix[4]arene-based procedure offers the property to lead to highly robust grafted Cu-complexes, which is of interest for studies in organic solvents. As shown in Figure P10, the $[\mathbf{P3.Cu}]^{2+}$

complexes grafted on the calix[4]arene platforms display low-intensity voltammetric signals in dichloromethane, associated to large peak-to-peak separation: a reduction peak is observed at ca. 0 V vs SCE while its oxidation counterpart is located at 1.3 V. In dichloromethane, calix[6]tren cuprous complexes are tetra-coordinated (guest ejection mechanism), which explains the high oxidation potential of copper as previously observed in solution.⁶⁵ Addition of acetonitrile induced a drastic negative shift of the oxidation peak potential as a result of the coordination of MeCN at the Cu(I) redox state ($E_{pa} = 0.40$ V vs Ag/AgCl, cf. Figure P10A), as observed previously with the free diffusing species (Figure P4A). Only a small modification of the reduction peak at ca 0.0 V was observed which may result from water complexation by the complex at Cu(II) under these conditions (< 4% MeCN v/v). These results evidence the detection of a guest (MeCN) in organic media by the immobilized copper complex, and validate our efforts in order to obtain, for the first time to our knowledge, a redox active center at the bottom of a cavity which is responsive to the *intra*-cavity binding of small quantities of guest. This result is confirmed by the anodic and cathodic peak potential values found for the grafted complex in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ ($E_{pa} = 0.40$ V, $E_{pc} = -0.02$ V vs Ag/AgCl), which are similar to those found for the free diffusing $[\text{P2.Cu}]^{2+}$ analogous complex in similar conditions ($E_{pa} = 0.52$ V, $E_{pc} = -0.25$ V vs Ag/AgCl). It shows that Cu funnel complexes grafted on the modified surface are little perturbed by electrostatic effects due to their close proximity.

The same experiments in organic solvents were performed with thiol-based grafted $[\text{P3.Cu}]$ -calix[6]arene complexes. No signal could be obtained by voltammetry in dichloromethane or acetonitrile in contrast to the complexes immobilized onto the calix[4]arene platform (Figure P10B). Interestingly, subsequent electrochemical characterization in aqueous electrolyte showed that the Cu-complexes were effectively immobilized, since the response was detected (Figure P10B, red curve). It thus indicated that the absence of signal in organic solvents is due to strong disorganization of the monolayer and not to its demetallation or destruction.

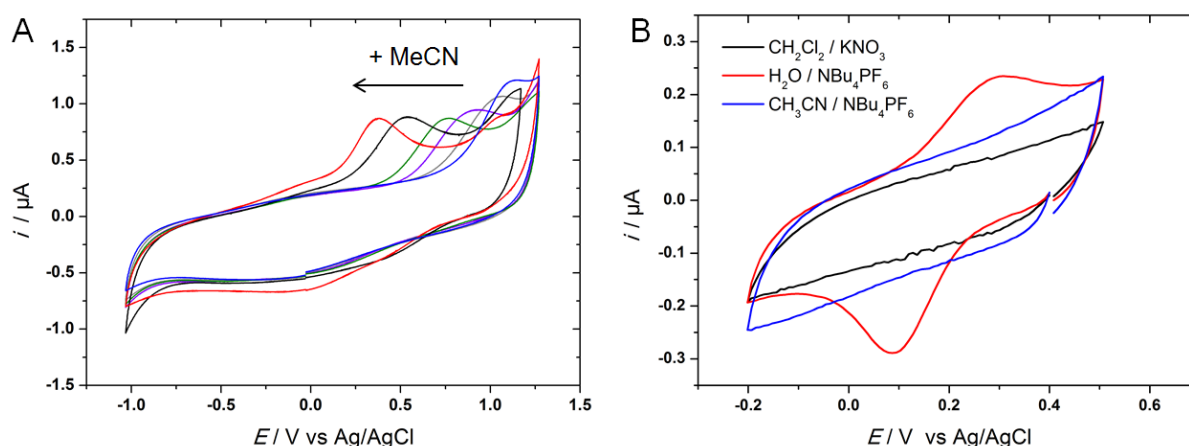


Figure P10: CVs ($v = 0.1$ V/s, E / V vs Ag/AgCl) at a $[\text{P3.Cu(L)}]^{2+}$ -grafted calix[4]arene (A) and thiol (B) modified gold electrodes A) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ 0.2 M upon successive addition of acetonitrile (blue to red, max 4% vol.). B) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ 0.2 M (black), $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ 0.1 M (blue) and in $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ 0.1 M (red, pH = 9.4).

5. Voltammetric studies of surface-immobilized [P3.Cu(L)]²⁺ in aqueous solvents.

Aqueous electrochemical studies of the [P3.Cu]²⁺ modified surfaces were performed in the same electrolytic and pH conditions that were used for the immobilization process: potassium nitrate 0.1 M with HEPES buffer (pH = 9.4, 0.1 M). For both types of grafting procedures (calix[4]arene-modified electrodes or thiol SAMs), a quasi-reversible system was detected at $E^0 = 0.11$ V vs Ag/AgCl/NaCl 3 M ($\Delta E_p = 190$ mV and 250 mV at $v = 0.1$ V/s, s respectively) (Figure P6B and P8B). It is assigned to the Cu(II)/Cu(I) redox couple. The variation of the scan rate led to an expected increase of both peak current and peak potential separation (Figures S22A and S23A). However, as shown in Figures S22B and S23B, anodic and cathodic peak intensities do not follow a linear variation with scan rate as typically observed for immobilized species. Hence, for $v > 0.1$ V/s, the slope of the (i_p vs v) curve is significantly decreasing. Such departure from linearity was previously observed for Cu-complexes grafted onto gold modified electrode as SAMs.^{70,71} It can be explained by the broadening of the peak shape associated with highly demanding reorganization for the Cu(II)/Cu(I) electron transfer. Also, *pseudo*-diffusion of the redox unit towards the electrode surface, through the flexible spacer, possibly modifies the mass-transfer regime within a defined timescale range. Hence, the voltammetry time scale would be sufficiently slow to allow the detection of such a dynamic process for both types of grafting approaches. This hypothesis is corroborated by the linear trend of i_p vs $v^{1/2}$ plots (Figure S23D).

Surface concentration was determined for each method by integration of the current signal at low scan rates ($20 < v < 50$ mV/s), since plots of i_p vs v are not linear on a wide scan rate range. Values of Γ equal to 1.3×10^{-10} and 5.1×10^{-10} mol/cm² were obtained for the thiol and calix[4]arene-platforms, respectively. Theoretical surface concentration values were calculated by assuming an optimized compact alignment of the molecules onto the surface with the complex being an ellipse of $S=188$ Å² surface area (axes half-lengths: $L = 10$ Å, $l = 6$ Å from XRD structure⁶⁵ of [Cu(calixtren)(EtCN)]²⁺). Calculations give $\Gamma = 8.8 \times 10^{-11}$ mol/cm² for the theoretical value. The discrepancies between theoretical and experimental values may originate from the real effective area of the electrode which is larger than the theoretical one ($A = 0.07$ cm²).

The redox properties of the immobilized complexes were also investigated as a function of pH. As shown in Figure P11A for the thiol-based system, the progressive decrease of pH induces a decrease of the peak currents intensity as well as a positive potential shift (*ca.* 40 mV/decade, Figure P11B). Below pH = 5.4, the peaks were no longer detected (Figure S24A), and did not re-appear when raising back to pH = 9.4. In solution, Cu(II) in calix[6]tren is ligated to an H₂O guest in the absence of any other competitor.⁶⁵ Hence, water is likely coordinated to Cu(II) at pH = 9.4. Its protonation while the pH is decreased generates a cavity free complex displaying a higher redox potential. At a sufficiently low pH (5.4), the tren cap ligand can be protonated and the Cu complex demetallated erasing the redox response. This is corroborated by the important decrease of the signal at pH = 9.4 (Figure P11B), subsequently to soaking into solution of pH = 5.4 for 30 minutes without CV experiment. Indeed, by soaking a demetallated electrode into a 3 M solution of CuSO₄ (H₂O:EtOH, 50:50) for 24 h, almost all the initial signal was restored at pH = 9.4 (Figure S24A, curve c). This demonstrates that Cu

demetallation/remetallation cycles can be performed at the SAMs. Addition of small organic guests such as acetonitrile and DMF (at a mM concentration) to an aqueous solution was also performed at pH = 9.4. The CV at the thiol-based modified electrode displays a total loss of the faradaic process whatever the order of processing. Interestingly, subsequent soakings in DMF and acetonitrile-free aqueous solution restored the initial system, evidencing the disorganizing effect of the organic solvent at the self-assembled monolayer rather than its destruction.

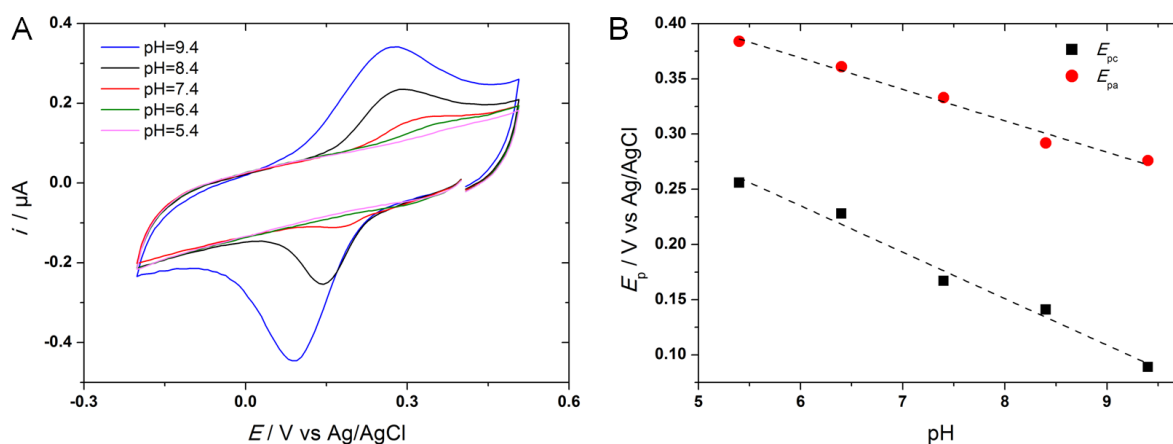


Figure P11: A) CVs ($v = 0.1 \text{ V/s}$, $E / \text{V vs Ag/AgCl}$) of the grafted $[\text{P3.Cu(L)}]^{2+}$ decanethiol modified gold electrode in $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M at different pH values (decreasing manner: 9.4, 8.4, 7.4, 6.4, 5.4). B) Plots of E_{pa} (red circles) and E_{pc} (black squares) vs pH.

At last, these electrochemical studies show that both grafting procedures lead to modified surfaces with similar properties. As a further step, the Cu(II)/Cu(I) response of the immobilized complexes to primary amines in solution was investigated by electrochemical methods for the two approaches (i.e. thiol- and calix[4]arene-based monolayers). For the sake of simplicity, we present here the results obtained with the thiol-based strategy. The voltammetric response of a calix[4]arene- $[\text{P3.Cu}]^{2+}$ modified electrode towards *iso*-propylamine is presented in Figure S25. It is similar than that obtained with SAMs, thus evidencing that the effect is purely due to the presence of the Cu funnel complex.

6. Simple alkylamines sensing by SAMs of $[\text{P3.Cu}]^{2+}$ complex in water

Previous studies have shown that the $[\text{Zn}(\text{calix}[6]\text{tren})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ complex is sensitive to several linear amines in an aqueous environment.⁶⁴ Indeed, NMR investigations displayed significant modification upon stoichiometric addition of amine to a solution of the complex in mM concentration. In particular, the calix[6]arene cone was shown to allow selective detection of aliphatic amine. The process was interpreted as a guest exchange (solvent against amine) controlled by the size of the calix[6]arene cone relative to the guest amine and by specific amine-cone supramolecular effects in the cavity (CH- π interactions). Hence, ligand exchange was observed in the presence of aliphatic amine such as butyl or heptylamine whereas "bulky" amine such as *tert*-butylamine did not induce any detected effect.⁶⁴ Aiming at reproducing such effects in aqueous solutions with immobilized Cu complexes, the response of the $[\text{P3.Cu}]^{2+}$ modified electrodes was investigated in electrolytic solutions

containing various amines at pH = 9.4. On the basis of the results obtained in organic solutions, we first studied the effect of the addition of aliphatic primary amines on the redox properties in aqueous medium (pH = 9.4).

Starting from the aqua [P3.Cu]²⁺ complex immobilized at the electrode, the addition of non-bulky linear amine induced a negative shift of the standard potential E^0 associated to the Cu(II)/Cu(I) reaction by *ca.* 50 mV (Figure P12 and S23). As shown in Table P2, the formal potential E^0 and the peak-to-peak separation are not significantly impacted by the variation of the chain length of the linear amine (propyl, butyl, heptyl, octyl). This result falls in line with the similar donor properties of the amines (see pKa values in Table 2). To further investigate the amine coordination, we performed progressive addition of *i*PrNH₂ in the 0.002-0.1 mM concentration range. CV was characterized by a progressive shift of E^0 (Figure P12A), which follows a Nernstian trend as shown by plots of E_{pc} against $\log([iPrNH_2])$ (60 mV/decade) (Figure P12B). This was expected assuming a fast exchange of guest (amine vs water) associated to the electron transfer process. Further addition of amine (> 0.1 mM) did not induce any modification of the redox behavior. This is indicative that all Cu(II) sites on the electrode were coordinated to the amine guest

The same experiments were then performed with bulkier primary amines, such as *iso*-propylamine, 2-amino-methylbutane, *tert*-butylamine and phenylpropylamine (0.02 mM in solution). For the two first guests, a negative shift of the redox system was observed as in the case of non-bulky and linear primary amines (Figure P12, P13 and S26). Interestingly, CV of the complex in HEPES solution (pH = 9.4) after rinsing the modified electrode for a few seconds with water (HEPES, pH = 9.4) matched the initial signal with little loss of peak current, as shown in FigureB (curve c). This means that amine-water exchange is fully reversible.

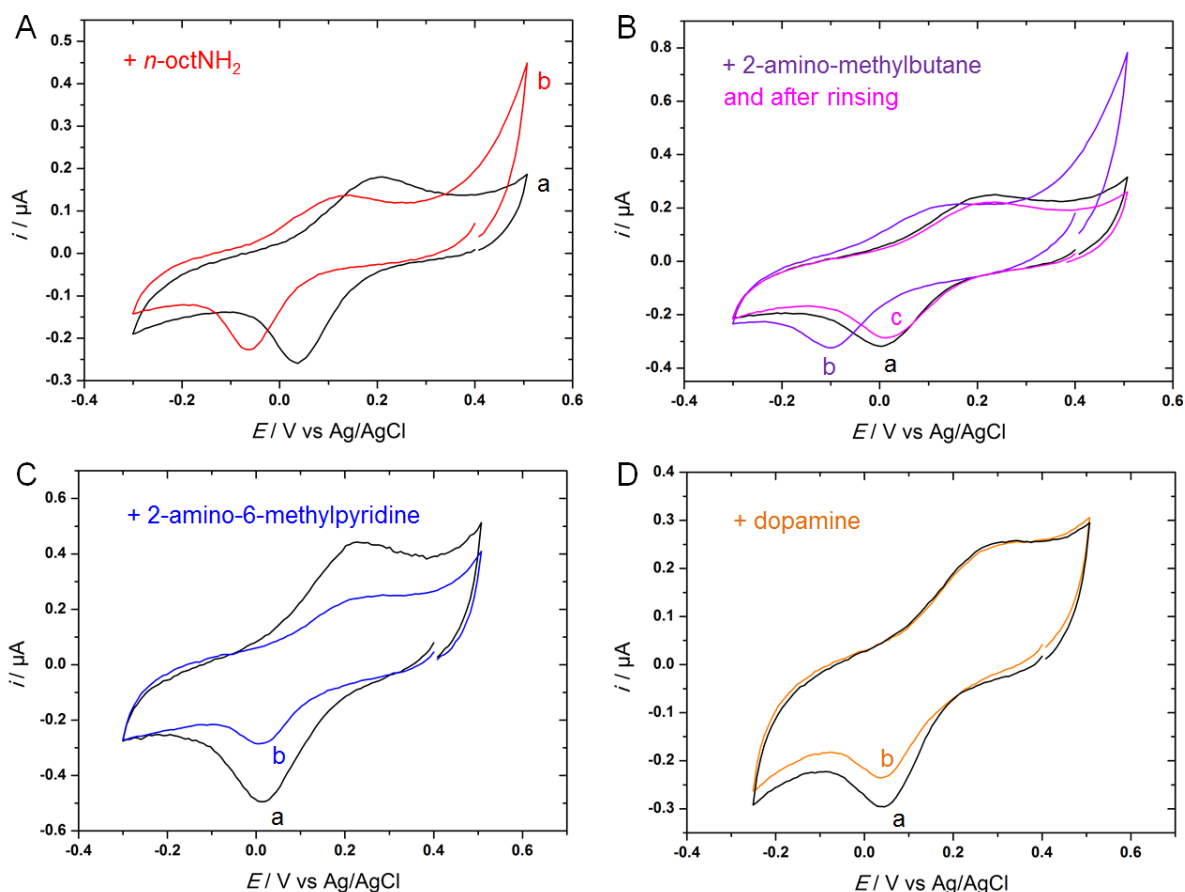


Figure P12. CVs (E/V vs Ag/AgCl) of the grafted $[\text{P3.Cu(L)}]^{2+}$ decanethiol modified gold electrode in $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M ($\text{pH} = 9.4$ for A, B, and C, $\text{pH} = 10.4$ for D) before (a, black) and after addition of amine (b, colored): A: 0.02 mM *n*-Oct NH_2 (red); B: 0.02 mM 2-aminomethylbutane (purple); curve c (cyan) : in amine-free solution after rinsing; C) 0.5 mM 2-amino-6-methylpyridine (blue) ; D) 0.5 mM dopamine (orange) ($\text{pH} = 10.4$).

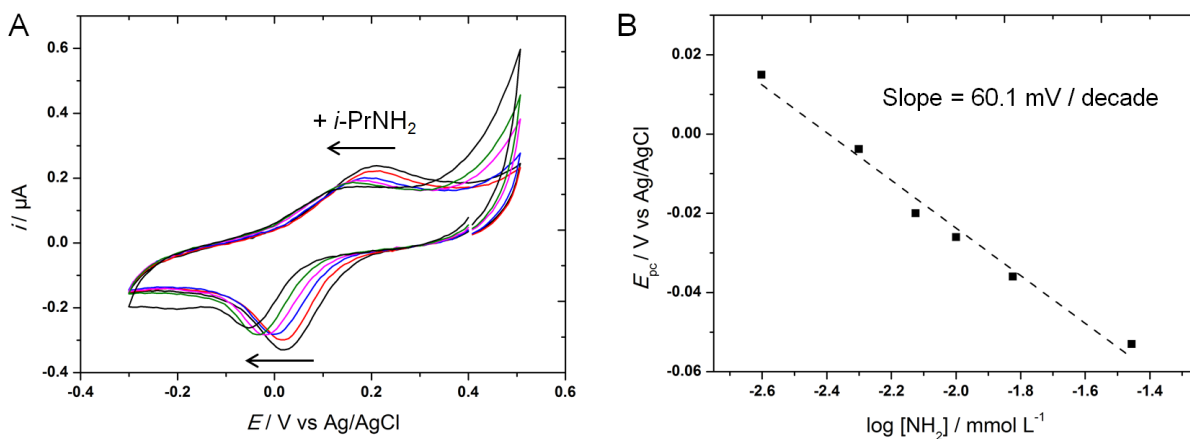


Figure P13. A) CV (E/V vs Ag/AgCl) of the grafted $[\text{P3.Cu(L)}]^{2+}$ decanethiol modified gold electrode in $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M ($\text{pH} = 9.4$) upon successive addition of iso-propylamine (0 mM, 0.0025 mM, 0.005 mM, 0.0075 mM, 0.01 mM, 0.015 mM, 0.035 mM). B) Corresponding plots of E_{pc} vs $\log ([i\text{PrNH}_2])$.

For *tert*-butylamine and phenylpropylamine, no significant change was observed (Figure S27, A and C). This result is in full agreement with those obtained with the analogous Zn complex embedded in micelles (no coordination of $t\text{BuNH}_2$).⁶⁴ Cyclic and bulkier synthetic or biologically relevant amines such as benzylamine, 2-amino-6-methylpyridine, phenylpropylamine, histamine and dopamine were

also shown to have no effect on the reduction peak potential value (Figure S27, B and D), even when concentration was increased (2 mM). In most of these cases, a decrease of the current peak was observed, which may be ascribed to Cu demetallation and/or SAMs disorganization. The constancy of the redox potential upon addition of these amines can be interpreted as the absence of coordination of the amine to the Cu center, in strong contrast to the linear primary amines. This very interesting selectivity of our grafted system can be correlated to the size of the calix[6]arene cone which is too narrow to host bulky compounds (Figure P13).

Table P2. Electrochemical data upon addition of amine (0.02 mM) to the thiol-based [P3.Cu]²⁺ modified electrode (E/V vs Ag/AgCl/NaCl 3 M) at pH = 9.4.

Guest	E⁰	E_{pa}	E_{pc}	ΔE_p	pKa
No guest	0.11	0.21	0.02	190	-
<i>n</i> -propylamine	0.00	0.10	-0.11	210	10.71
<i>iso</i> -propylamine	-0.01	0.10	-0.12	220	10.63
<i>n</i> -butylamine	0.00	0.10	-0.10	200	10.78
(R)-(-)-2-amino-methylbutane	0.01	0.12	-0.10	220	10.68
<i>n</i> -heptylamine	0.03	0.11	-0.05	160	10.67
<i>n</i> -octylamine	0.03	0.12	-0.06	180	10.65
<i>tert</i> -butylamine	0.11	0.21	0.02	190	10.68
Phenylpropylamine	0.11	0.21	0.02	190	10.05
2-amino-6-methylpyridine	0.11	0.21	0.02	190	7.41
Benzylamine	0.11	0.26	0.02	240	9.34
Histamine	0.11	0.21	0.02	190	9.75
Dopamine	0.11	0.21	0.02	190	8.93
Spermine	0.11	0.21	0.02	190	8.25
Spermidine	0.11	0.21	0.02	190	8.25

Electrochemical studies were also carried out with biological amines. For dopamine and histamine, a decrease of the peak current was detected as observed for synthetic cyclic amines without modification of the reduction peak potential (Figures P12D and S27D). Increase of the pH until 10.4 for dopamine did not modify the behavior upon addition. With linear polyamines such as spermine or spermidine, no significant change of the redox behavior could be observed (Figure S28). This further illustrates the high selectivity of the recognition process, which makes possible the use of these electrodes for the detection of alkylamine in the presence of the biological dopamine and analogs (too bulky), as well as polyamines (polyprotonated and too hydrophilic).

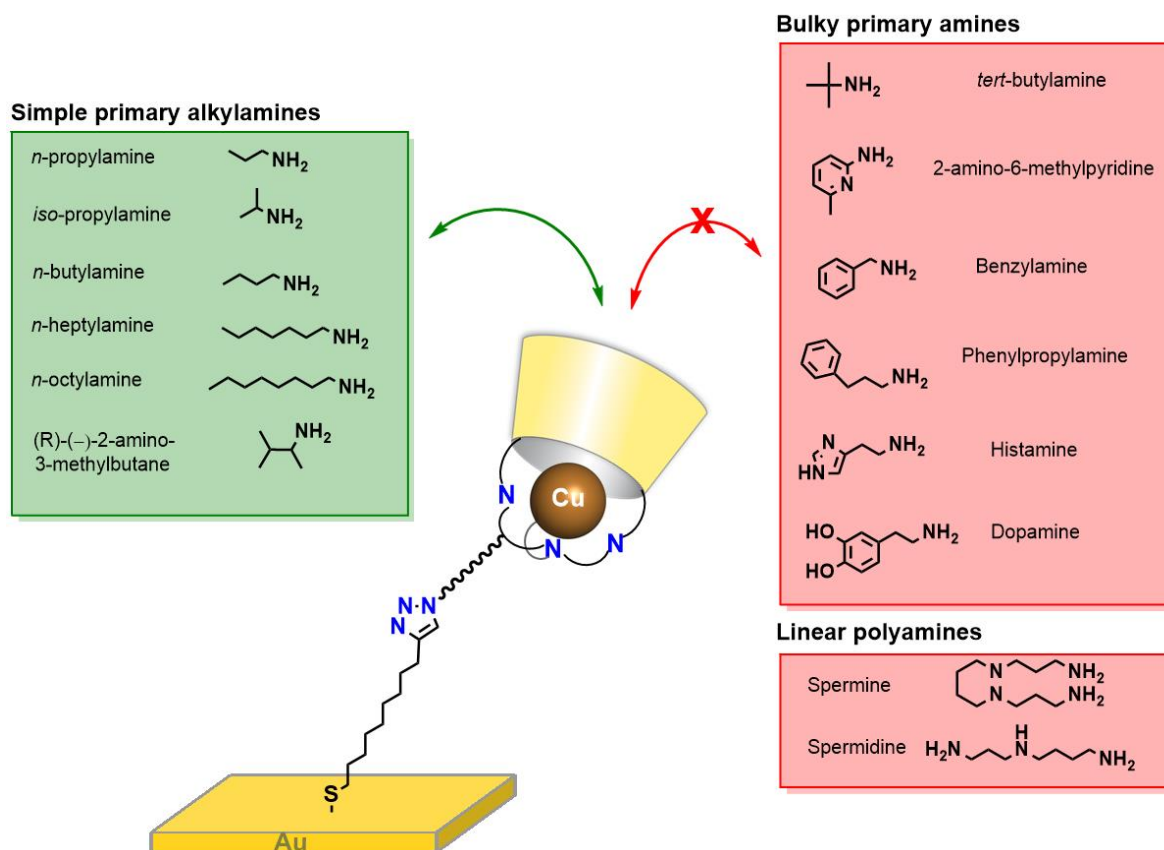


Figure P13. Selective affinity of the grafted $[P3.Cu(L)]^{2+}$ complex for simple aliphatic (left) vs bulky and linear(right) (poly)amines in water.

7. Conclusion

The synthesis of a new cap-modified calix[6]tren derivative, and its metal complexes, was efficiently achieved using a new synthetic pathway. Immobilization of cavity-based Cu-complexes on gold was performed by electrochemically-monitored click chemistry. So far, this is the first example of an immobilized system which couples a transition metal to a supramolecular cavity. Good surface coverage was obtained for both strategies used (thiol and calix[4]arene-based). The Cu-complexes display also a quasi-reversible system in cyclic voltammetry in aqueous media, which is ascribed to the Cu(II)/Cu(I) process. The redox potential of this system varies with pH as expected for a proton-electron coupled electron transfer. Interestingly, these modified electrodes display specific affinity toward linear vs bulky/cyclic amines, as shown by CV. This effect is attributed to the control of the amine-Cu(II) coordination by the cavity. Altogether, these results are very promising for the future development of heterogeneous sensors the specificity of which can be modulated by simple variation of the hosting system (e.g. the cavity large rim substitution pattern) before grafting. Beyond the host-guest aspect, the method developed here also opens the way to the immobilization of other supramolecular systems incorporating metals, for the development of multifunctional devices.

4.3. Bibliographie du chapitre

1. (a) Liao, J.; Agustsson, J. S.; Wu, S.; Schönenberger, C.; Calame, M.; Leroux, Y.; Mayor, M.; Jeannin, O.; Ran, Y.-F.; Liu, S.-X.; Decurtins, S. *Nano Lett.* **2010**, *10* (3), 759-764; (b) Yang, X.; Yang, M.; Pang, B.; Vara, M.; Xia, Y. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (19), 10410-10488.
2. (a) 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* (20), 7521-7526; (b) 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* (28), 6668-6697; (c) Gooding, J. J. *Electroanalysis* **2008**, *20* (6), 573-582.
3. (a) Leroux, Y. R.; Lacroix, J. C.; Chane-Ching, K. I.; Fave, C.; Félidj, N.; Lévi, G.; Aubard, J.; Krenn, J. R.; Hohenau, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (46), 16022-16023; (b) Grzelczak, M.; Liz-Marzán, L. M. *Langmuir* **2013**, *29* (15), 4652-4663.
4. (a) Love, J. C.; Estroff, L. A.; Kriebel, J. K.; Nuzzo, R. G.; Whitesides, G. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (4), 1103-1170; (b) Porter, M. D.; Bright, T. B.; Allara, D. L.; Chidsey, C. E. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (12), 3559-3568; (c) Bain, C. D.; Troughton, E. B.; Tao, Y. T.; Evall, J.; Whitesides, G. M.; Nuzzo, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (1), 321-335.
5. Nuzzo, R. G.; Allara, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105* (13), 4481-4483.
6. Bain, C. D.; Evall, J.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (18), 7155-7164.
7. Collman, J. P.; Devaraj, N. K.; Chidsey, C. E. D. *Langmuir* **2004**, *20* (4), 1051-1053.
8. Gomila, A.; Le Poul, N.; Cosquer, N.; Kerbaol, J.-M.; Noël, J.-M.; Reddy, M. T.; Jabin, I.; Reinaud, O.; Conan, F.; Le Mest, Y. *Dalton Trans.* **2010**, *39* (48), 11516-11518.
9. Orain, C.; Le Poul, N.; Gomila, A.; Kerbaol, J.-M.; Cosquer, N.; Reinaud, O.; Conan, F.; Le Mest, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18* (2), 594-602.
10. Pinson, J.; Podvorica, F. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34* (5), 429-439.
11. Brust, M.; Fink, J.; Bethell, D.; Schiffrin, D. J.; Kiely, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, (16), 1655-1656.
12. (a) Adenier, A.; Cabet-Deliry, E.; Chaussé, A.; Griveau, S.; Mercier, F.; Pinson, J.; Vautrin-UI, C. *Chem. Mater.* **2005**, *17* (3), 491-501; (b) Anariba, F.; DuVall, S. H.; McCreery, R. L. *Anal. Chem.* **2003**, *75* (15), 3837-3844; (c) Allongue, P.; Henry de Villeneuve, C.; Cherouvrier, G.; Cortès, R.; Bernard, M. C. *J. Electroanal. Chem.* **2003**, *550-551*, 161-174; (d) Allongue, P.; de Villeneuve, C. H.; Pinson, J.; Ozanam, F.; Chazalviel, J. N.; Wallart, X. *Electrochim. Acta* **1998**, *43* (19-20), 2791-2798; (e) Combellas, C.; Jiang, D.-e.; Kanoufi, F.; Pinson, J.; Podvorica, F. I. *Langmuir* **2009**, *25* (1), 286-293.
13. (a) Brooksby, P. A.; Downard, A. J. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109* (18), 8791-8798; (b) Adenier, A.; Combellas, C.; Kanoufi, F.; Pinson, J.; Podvorica, F. I. *Chem. Mater.* **2006**, *18* (8), 2021-2029.
14. (a) Leroux, Y. R.; Fei, H.; Noël, J.-M.; Roux, C. m.; Hapiot, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (40), 14039-14041; (b) Nielsen, L. T.; Vase, K. H.; Dong, M.; Besenbacher, F.; Pedersen, S. U.; Daasbjerg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (7), 1888-1889; (c) Malmos, K.; Dong, M.; Pillai, S.; Kingshott, P.; Besenbacher, F.; Pedersen, S. U.; Daasbjerg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (13), 4928-4936.
15. (a) Combellas, C.; Kanoufi, F.; Pinson, J.; Podvorica, F. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (27), 8576-8577; (b) Leroux, Y. R.; Hapiot, P. *Chem. Mater.* **2013**, *25* (3), 489-495.
16. Mattiuzzi, A.; Jabin, I.; Mangeney, C.; Roux, C.; Reinaud, O.; Santos, L.; Bergamini, J. F.; Hapiot, P.; Lagrost, C. *Nat. Commun.* **2012**, *3*, 1130.
17. Santos, L.; Mattiuzzi, A.; Jabin, I.; Vandencastele, N.; Reniers, F.; Reinaud, O.; Hapiot, P.; Lhenry, S.; Leroux, Y.; Lagrost, C. *J. Phys. Chem. C* **2014**, *118* (29), 15919-15928.
18. Kitano, H.; Taira, Y.; Yamamoto, H. *Anal. Chem.* **2000**, *72* (13), 2976-2980.
19. Pandey, R. K.; Lakshminarayanan, V. *Thin Solid Films* **2014**, *562*, 367-371.
20. (a) Filippini, G.; Goujon, F.; Bonal, C.; Malfreyt, P. *J. Phys. Chem. C* **2014**, *118* (6), 3102-3109; (b) Frasconi, M.; D'Annibale, A.; Favero, G.; Mazzei, F.; Santucci, R.; Ferri, T. *Langmuir* **2009**, *25* (22), 12937-44.

21. (a) Domi, Y.; Ikeura, K.; Okamura, K.; Shimazu, K.; Porter, M. D. *Langmuir* **2011**, *27* (17), 10580-6; (b) Chamberlain, R. V.; Slowinska, K.; Majda, M.; Bühlmann, P.; Aoki, H.; Umezawa, Y. *Langmuir* **2000**, *16* (3), 1388-1396.
22. Chen, Y. F.; Banerjee, I. A.; Yu, L.; Djalali, R.; Matsui, H. *Langmuir* **2004**, *20* (20), 8409-13.
23. Chmurski, K.; Koralewska, A.; Temeriusz, A.; Bilewicz, R. *Electroanalysis* **2004**, *16* (17), 1407-1412.
24. Li, X.; Qi, Z.; Liang, K.; Bai, X.; Xu, J.; Liu, J.; Shen, J. *Catal. Lett.* **2008**, *124* (3-4), 413-417.
25. Dubacheva, G. V.; Van der Heyden, A.; Dumy, P.; Kaftan, O.; Auzely-Velty, R.; Coche-Guerente, L.; Labbe, P. *Langmuir* **2010**, *26* (17), 13976-86.
26. Rickert, J.; Weiss, T.; Göpel, W. *Sens. Actuator B-Chem.* **1996**, *31* (1-2), 45-50.
27. Zhang, S.; Echegoyen, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (6), 2006-11.
28. (a) Faull, J. D.; Gupta, V. K. *Langmuir* **2001**, *17* (5), 1470-1476; (b) Faull, J. D.; Gupta, V. K. *Langmuir* **2002**, *18* (17), 6584-6592.
29. Zhang, S.; Cardona, C. M.; Echegoyen, L. *Chem. Commun.* **2006**, (43), 4461.
30. An, Q.; Li, G.; Tao, C.; Li, Y.; Wu, Y.; Zhang, W. *Chem. Commun.* **2008**, (17), 1989-91.
31. Gomez-Casado, A.; Jonkheijm, P.; Huskens, J. *Langmuir* **2011**, *27* (18), 11508-13.
32. Domínguez, C. S. H.; Quintana, M. C.; Hernández, P. *Electroanalysis* **2013**, *25* (5), 1217-1222.
33. (a) Hu, C.; Lan, Y.; Tian, F.; West, K. R.; Scherman, O. A. *Langmuir* **2014**, *30* (36), 10926-32; (b) Tian, F.; Cheng, N.; Nouvel, N.; Geng, J.; Scherman, O. A. *Langmuir* **2010**, *26* (8), 5323-8.
34. Huisman, B.-H.; van Velzen, E. U. T.; van Veggel, F. C. J. M.; Engbersen, J. F. J.; Reinhoudt, D. N. *Tet. Lett.* **1995**, *36* (18), 3273-3276.
35. (a) Hill, W.; Wehling, B.; Gibbs, C. G.; Gutsche, C. D.; Klockow, D. *Anal. Chem.* **1995**, *67* (18), 3187-3192; (b) Cygan, M. T.; Collins, G. E.; Dunbar, T. D.; Allara, D. L.; Gibbs, C. G.; Gutsche, C. D. *Anal. Chem.* **1999**, *71* (1), 142-148.
36. Zheng, G.; Chen, M.; Liu, X.; Zhou, J.; Xie, J.; Diao, G. *Electrochim. Acta* **2014**, *136*, 301-309.
37. Cormode, D. P.; Evans, A. J.; Davis, J. J.; Beer, P. D. *Dalton Trans.* **2010**, *39* (28), 6532-41.
38. Zhang, S.; Echegoyen, L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (24), 9874-81.
39. Chen, H.; Gu, L.; Yin, Y.; Koh, K.; Lee, J. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *12* (4), 2315-24.
40. (a) Zhang, S.; Echegoyen, L. *Tet. Lett.* **2003**, *44* (51), 9079-9082; (b) Zhang, S.; Song, F.; Echegoyen, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004* (13), 2936-2943.
41. Zhang, S.; Palkar, A.; Echegoyen, L. *Langmuir* **2006**, *22*, 10732-10738.
42. Zhang, S.; Echegoyen, L. *Org. Lett.* **2004**, *6* (5), 791-4.
43. (a) Lee, Y.; Lee, E. K.; Cho, Y. W.; Matsui, T.; Kang, I.-C.; Kim, T.-S.; Han, M. H. *Proteomics* **2003**, *3* (12), 2289-2304; (b) Nimse, S. B.; Kim, T. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (1), 366-86.
44. Chen, H.; Lee, M.; Choi, S.; Kim, J.-H.; Choi, H.-J.; Kim, S.-H.; Lee, J.; Koh, K. *Sensors* **2007**, *7* (7), 1091.
45. Chen, H.; Kim, Y.; Lee, J.; Yoon, S.; Lim, D.; Choi, H.-J.; Koh, K. *Sensors* **2007**, *7* (10), 2263.
46. Yang, H.; Yuan, B.; Zhang, X.; Scherman, O. A. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (7), 2106-15.
47. Dong, Z.; Luo, Q.; Liu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**.
48. Zhou, J.; Chen, M.; Diao, G. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2013**, *5* (3), 828-36.
49. Vaze, V. D.; Srivastava, A. K. *Electrochim. Acta* **2007**, *53* (4), 1713-1721.
50. Alodhayb, A.; Saydur Rahman, S. M.; Rahman, S.; Valluru, G. K.; Georghiou, P. E.; Beaulieu, L. Y. *Sens. Actuator B-Chem.* **2014**, *203*, 766-773.
51. Nakaji-Hirabayashi, T.; Endo, H.; Kawasaki, H.; Gemmei-ide, M.; Kitano, H. *Environ. Sci. Technol.* **2005**, *39*, 5414-5420.
52. Genorio, B.; He, T.; Meden, A.; Polanc, S.; Jamnik, J.; Tour, J. M. *Langmuir* **2008**, *24* (20), 11523-32.
53. Boccia, A.; Lanzilotto, V.; Zanoni, R.; Pescatori, L.; Arduini, A.; Secchi, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13* (10), 4444-51.
54. Genorio, B.; Strmcnik, D.; Subbaraman, R.; Tripkovic, D.; Karapetrov, G.; Stamenkovic, V. R.; Pejovnik, S.; Markovic, N. M. *Nat. Mater.* **2010**, *9* (12), 998-1003.
55. Siurdyban, E.; Brotin, T.; Heuze, K.; Vellutini, L.; Buffeteau, T. *Langmuir* **2014**, *30* (49), 14859-67.
56. Pulkkinen, P. M. S.; Hassinen, J.; Ras, R. H. A.; Tenhu, H. *RSC Adv.* **2014**, *4* (26), 13453.
57. Mendez-Ardoy, A.; Steentjes, T.; Kudernac, T.; Huskens, J. *Langmuir* **2014**, *30* (12), 3467-76.

58. Ma, X.; Xue, Y.; Dai, L.; Urbas, A.; Li, Q. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 2013 (14), 2682-2686.
59. Ha, J. M.; Solovyov, A.; Katz, A. *Langmuir* **2009**, 25 (18), 10548-53.
60. Campiña, J. M.; Martins, A.; Silva, F. *Electrochim. Acta* **2009**, 55 (1), 90-103.
61. Le Poul, N.; Le Mest, Y.; Jabin, I.; Reinaud, O. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48 (7), 2097-2106.
62. Sénèque, O.; Rager, M.-N.; Giorgi, M.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (26), 6183-6189.
63. Bistri, O.; Colasson, B.; Reinaud, O. *Chem. Sci.* **2012**, 3 (3), 811-818.
64. Brunetti, E.; Inthasot, A.; Keymeulen, F.; Reinaud, O.; Jabin, I.; Bartik, K. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13 (10), 2931-2938.
65. Izzet, G.; Douziech, B.; Prange, T.; Tomas, A.; Jabin, I.; Le Mest, Y.; Reinaud, O. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102 (19), 6831-6.
66. Lascaux, A.; Delahousse, G.; Ghostin, J.; Bouillon, J.-P.; Jabin, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, (27), 5272-5278.
67. Menand, M.; Jabin, I. *Chemistry* **2010**, 16 (7), 2159-69.
68. Lascaux, A.; Le Gac, S.; Wouters, J.; Luhmer, M.; Jabin, I. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8 (20), 4607-4616.
69. Lascaux, A.; Leener, G.; Fusaro, L.; Topic, F.; Rissanen, K.; Luhmer, M.; Jabin, I. *Org. Biomol. Chem.* **2015**.
70. Orain, C.; Le Poul, P.; Le Mest, Y.; Le Poul, N. *J. Electroanal. Chem.* **2013**, 710, 48-58.
71. Orain, C.; Le Poul, N.; Gomila, A.; Kerbaol, J. M.; Cosquer, N.; Reinaud, O.; Conan, F.; Le Mest, Y. *Chemistry* **2012**, 18 (2), 594-602.
72. Gomila, A.; Le Poul, N.; Cosquer, N.; Kerbaol, J. M.; Noel, J. M.; Reddy, M. T.; Jabin, I.; Reinaud, O.; Conan, F.; Le Mest, Y. *Dalton Trans.* **2010**, 39 (48), 11516-8.
73. Hohman, J. N.; Thomas, J. C.; Zhao, Y.; Auluck, H.; Kim, M.; Vijselaar, W.; Kommeren, S.; Terfort, A.; Weiss, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136 (22), 8110-21.
74. Saavedra, H. M.; Barbu, C. M.; Dameron, A. A.; Mullen, T. J.; Crespi, V. H.; Weiss, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (35), 10741-6.
75. Lhenry, S.; Leroux, Y. R.; Orain, C.; Conan, F.; Cosquer, N.; Le Poul, N.; Reinaud, O.; Le Mest, Y.; Hapiot, P. *Langmuir* **2014**, 30 (15), 4501-8.
76. Noel, J. M.; Sjoberg, B.; Marsac, R.; Zigah, D.; Bergamini, J. F.; Wang, A.; Rigaut, S.; Hapiot, P.; Lagrost, C. *Langmuir* **2009**, 25 (21), 12742-9.
77. Socrates, G. *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies: Tables and Charts*, 3rd ed.; Wiley: **2004**; p 366.
78. Park, J. S.; Vo, A. N.; Barriet, D.; Shon, Y. S.; Lee, T. R. *Langmuir* **2005**, 21 (7), 2902-11.
79. Qin, G.; Santos, C.; Zhang, W.; Li, Y.; Kumar, A.; Erasquin, U. J.; Liu, K.; Muradov, P.; Trautner, B. W.; Cai, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (46), 16432-41.

Conclusion générale et perspectives

Le calix[6]tren **13** est un très bon ligand pour le zinc et le cuivre et présente sous sa forme protonnée ou complexée des propriétés hôte-invité remarquables. Afin de moduler ses propriétés de reconnaissance, nous avons développé de nouveaux récepteurs biomimétiques calix[6]aréniques. Porteurs d'un chapeau polyazoté, ceux-ci ont permis d'étudier les effets de première et seconde sphère de coordination des complexes qui en découlent et les propriétés de reconnaissance d'un calix[6]tren en milieu aqueux. Des études préliminaires de réactivité ont également pu être menées.

- Développement de nouveaux récepteurs dérivés de calix[6]azacryptands

La synthèse de ces nouveaux dérivés de calix[6]azacryptands a été réalisée en suivant différentes voies de synthèse avec des rendements modérés à bons (Figure C - 1). Premièrement, la réduction d'un calix[6]cryptamide porteur d'un bras fonctionnalisé sur le chapeau a conduit à un dérivé calix[6]tren monofonctionnalisé **32**. L'ajout de ce bras ne modifie pas les propriétés de reconnaissance du calix[6]tren vis-à-vis des molécules neutres et des cations métalliques (Zn^{II} et Cu^{II}). Ceci a permis son utilisation fructueuse en tant que senseur électrochimique en milieu aqueux après greffage sur surface. Deuxièmement, la synthèse de dérivés bisétagés **34** et **40**, porteurs d'un chapeau tren et tacn, à partir d'un intermédiaire bromé par réaction de macrocyclisation [1+1], a été réalisée avec succès. Ces dérivés, présentant un espaceur amide entre le chapeau polyazoté et la cavité calix[6]arénique, se sont révélés être des candidats pour l'étude de leurs propriétés de complexation (Zn^{II} , Cu^I et Cu^{II}) et de leur réactivité. Troisièmement, une méthodologie de déméthylation sélective originale, basée sur l'assistance supramoléculaire, a été développée et validée par l'obtention de nombreux dérivés trisPhOH. L'application de cette méthodologie au calix[6]tren a permis de synthétiser le calix[6]trentrisPhOH **43** avec un bon rendement. Ce nouveau récepteur entonnoirs comme le composé parent, a été étudié vis-à-vis de ses capacités de reconnaissance, de complexation d'ions métalliques et de sa réactivité.

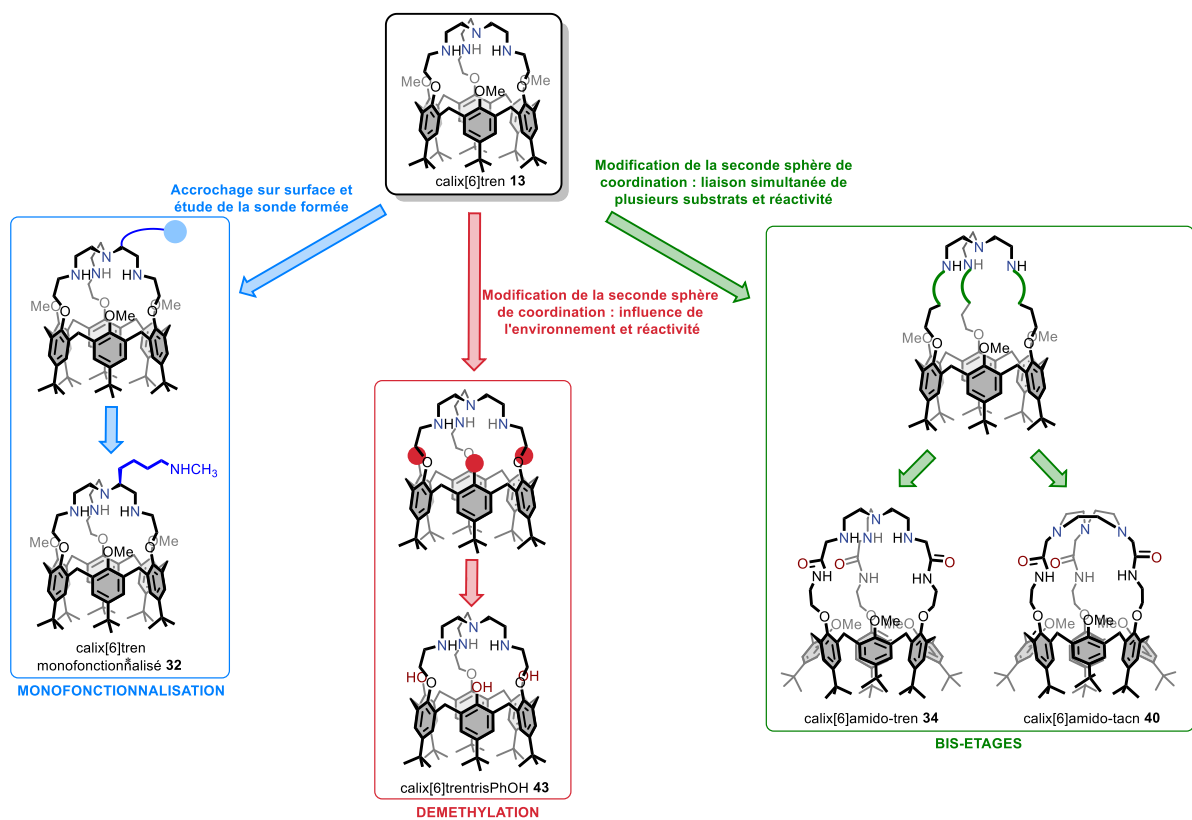


Figure C - 1 : Récepteurs synthétisés et étudiés au cours de ce travail.

- *Perspectives*

La stratégie de déméthylation ouvre de nouvelles perspectives de fonctionnalisation (Figure C - 2) :

- L'introduction de bras d'accroche permettra l'étude des récepteurs azacryptands sur surface ;
- L'ajout de groupements hydrosolubilisants sur le petit col pourra conduire à des composés solubles dans l'eau ;
- La fonctionnalisation du petit col par des fluorophores permettra l'étude des phénomènes de complexation par spectroscopie de fluorescence.

La déméthylation des systèmes bisétagés peut conduire à des récepteurs multitopiques (Figure C - 2).

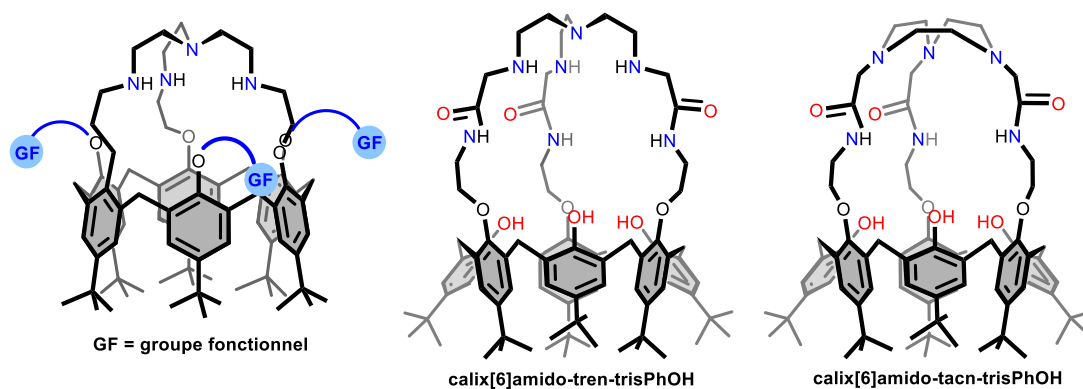


Figure C - 2 : Dérivés fonctionnalisés ou déméthylés possibles.

- Complexes métalliques, études des effets de première et seconde sphère de coordination et des propriétés de réactivité
 - Calix[6]arènes bisétagés

L'étude des calix[6]amido-tren **34** et calix[6]amido-tacn **40** a révélé des propriétés de complexation spécifiques, différentes de celles du calix[6]tren parent (Figure C - 3). La présence d'un espaceur amide modifie la sphère de coordination du métal (Zn^{II} ou Cu^{II}) et joue le rôle de stabilisation du centre métallique. En conséquence, l'affinité de ces complexes vis-à-vis des molécules neutres est grandement modifiée. La coordination d'anions au centre métallique a été mise en évidence pour le complexe $[34.Cu]^{2+}$, illustrant la modification de la seconde sphère de coordination du métal par rapport au complexe parent $[13.Cu]^{2+}$ ne permettant pas leur coordination. De manière intéressante, la coordination simultanée de deux chlorures au centre cuivrique du calix[6]amido-tren **34** a été mise en évidence. Cette reconnaissance simultanée est très prometteuse et valide la stratégie d'éloignement du centre de complexation de la cavité en vue d'applications catalytiques nécessitant la coordination d'un substrat simultanément à l'activation du dioxygène par le centre métallique. Le complexe cuivreux du calix[6]amido-tacn **40** est inerte vis-à-vis du dioxygène dû à la coordination d'un quatrième ligand stabilisant le complexe. Néanmoins, le complexe cuivreux du calix[6]amido-tren **53** a montré qualitativement la formation d'un complexe superoxo. De plus, l'oxydation d'amines encombrées par le dioxygène par électrochimie en présence du montre un accès plus ouvert au centre métallique qu'avec le ligand **13**. En effet, seule l'oxydation d'amines de petite taille est possible par le complexe cuivreux ligand parent.

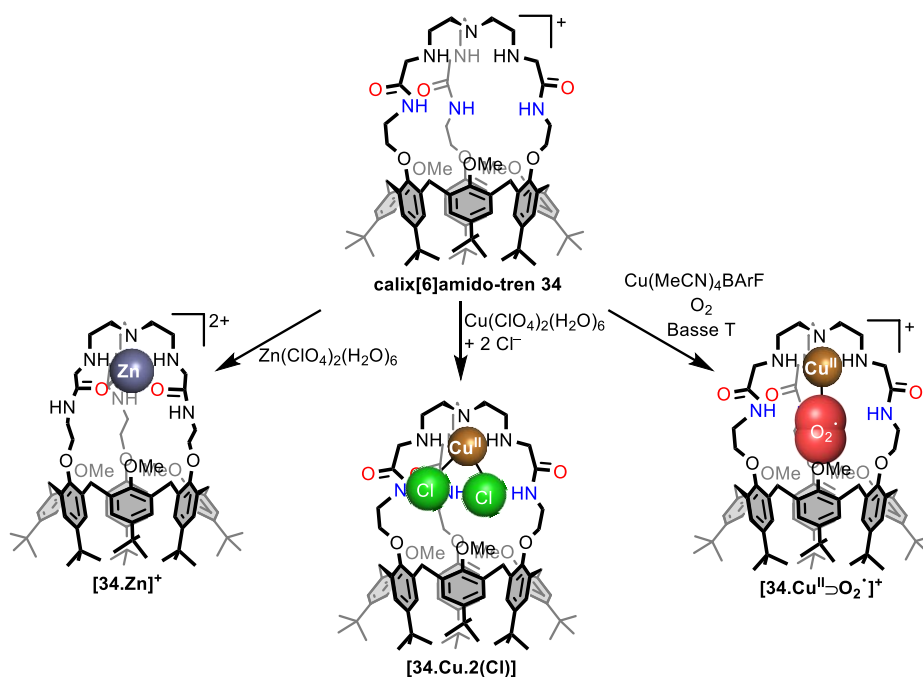


Figure C - 3 : Récapitulatif des propriétés de reconnaissance et de réactivité du calix[6]amido-tren 34.

Les travaux préliminaires sur la réactivité des complexes de Cu^{I} et Cu^{II} du calix[6]amido-tren sont prometteurs. En effet, la génération d'un intermédiaire superoxo ouvre la voie à différentes études de réactivité vis-à-vis de substrats dans le cadre de la création de mimes fonctionnels des enzymes PHM et D β M. En combinant les résultats obtenus avec les calix[6]arènes trisPhOH et les calix[6]bis-étagés, nous pouvons espérer que l'étude de récepteurs bisétagés déméthylés et des complexes métalliques associés mette en évidence des propriétés de reconnaissance et de réactivité très intéressantes (Figure C - 4).

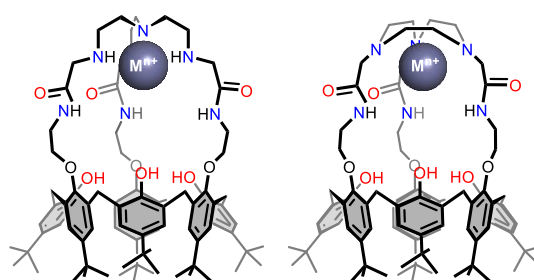


Figure C - 4 : Complexes métalliques des calix[6]bisétagés déméthylés.

- Calix[6]trentrisPhOH

Les propriétés de reconnaissance du récepteur calix[6]trentrisPhOH **43** ont été étudiées avec et sans métal coordonné au chapeau tren (Figure C - 5). Sous sa forme monoprotannée, le récepteur **43** reconnaît des anions, des paires d'ions et des zwitterions sous leur forme cationique. Ces nouvelles propriétés résultent de la modification du petit col calix[6]arénique. En effet, ce type d'invités ne pouvait être reconnu dans le cas du récepteur parent en raison de la présence des doublets non-liants du petit col calixarénique et des méthyles des groupements méthoxy. Dans le cas du récepteur déméthylé, les propriétés de reconnaissance mise en évidence résultent de l'établissement d'un

important réseau de liaisons hydrogène (entre l'invité, le chapeau tren protonné et les groupements hydroxy du petit col) stabilisant le complexe formé.

L'étude des complexes zinciques et cuivriques a permis d'obtenir des switches d'invités grâce au contrôle des propriétés de reconnaissance par l'environnement. En milieu basique, la coordination d'un groupement phénate du petit col au métal (Zn), inhibe les propriétés de reconnaissance du complexe. Ces résultats sont réminiscent des enzymes naturelles, fonctionnant selon un mécanisme d'allostérie positive ou négative. De manière très intéressante, il a été possible de générer un radical phénoxy, stable à basse température, à partir du complexe cuivrique monocationique (phénate coordiné).

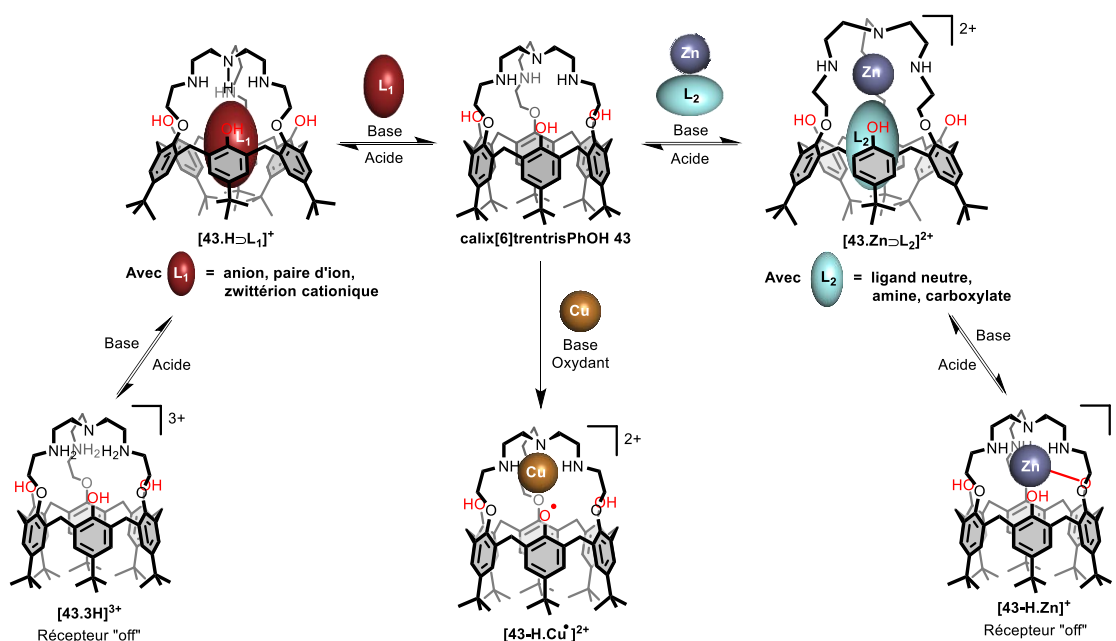


Figure C - 5 : Récapitulatif des propriétés de reconnaissance et de réactivité remarquables du calix[6]trentisPhOH **43**.

- Perspectives

Les propriétés de reconnaissance particulières et l'interconversion possibles entre différentes formes actives ou non du calix[6]trentisPhOH **43**, et de ses complexes, sont des résultats permettant notamment d'étudier ce récepteur dans d'autres milieux. En particulier, son incorporation dans des micelles est possible dans le but d'en étudier ses propriétés en milieu aqueux (Figure C - 6). Cette stratégie d'hydrosolubilisation a déjà montré des résultats très encourageants avec le complexe zincique du calix[6]tren parent. De plus, l'observation d'un radical phénoxy permet d'étudier ce complexe comme mime de la galactose oxydase et d'étudier le couplage d'un métal de transition redox avec un radical sous contrôle cavitaire. Un travail de thèse est déjà en cours dans ce sens.

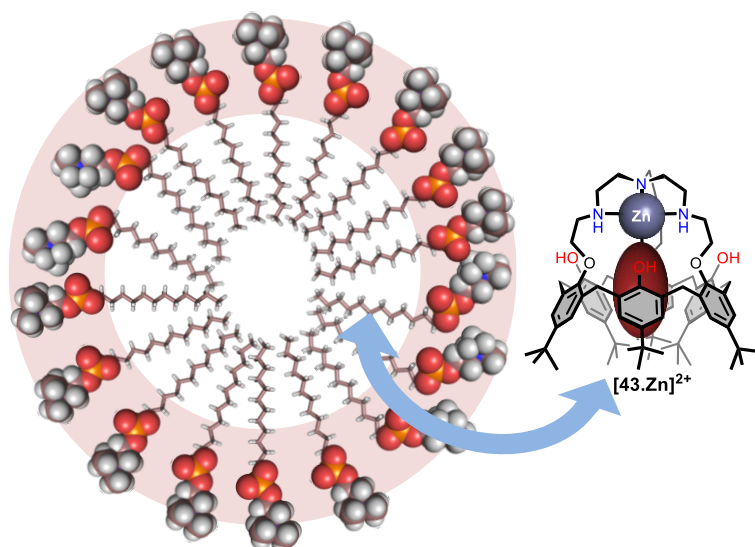


Figure C - 6 : Stratégie d'hydrosolubilisation du complexe zincique du calix[6]trentisPhOH **43** via l'incorporation dans des micelles.

- Immobilisation sur surface et étude en milieu aqueux

L'immobilisation sur surface d'or du complexe cuivrique d'un calix[6]tren monofonctionnalisé **[79.Cu]²⁺** *via* la création d'une SAM de thiols-alcynes ou d'une monocouche de calix[4]arènes a été réalisée grâce à une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée au cuivre. Ce premier exemple d'immobilisation d'un système supramoléculaire présentant des propriétés redox a ensuite été étudié en milieu organique et aqueux. En milieu organique (CH₂Cl₂), la modification de la signature électrochimique irréversible en présence d'un bon invité (CH₃CN) confirme l'accessibilité du centre métallique aux substrats et donc le fonctionnement du système hôte-invité après immobilisation. En milieu aqueux, le complexe cuivrique immobilisé montre une signature redox quasi-réversible attribuée au système Cu^{II}/Cu^I, qui varie en fonction du pH, associée à la démétallation du système en milieu acide. De manière très intéressante, une reconnaissance sélective d'amines linéaires a été mise en évidence en milieu aqueux et à pH basique (Figure C - 7). Le contrôle cavitaire permet ou non la coordination de l'invité au centre métallique, assurant ainsi une bonne sélectivité de complexation.

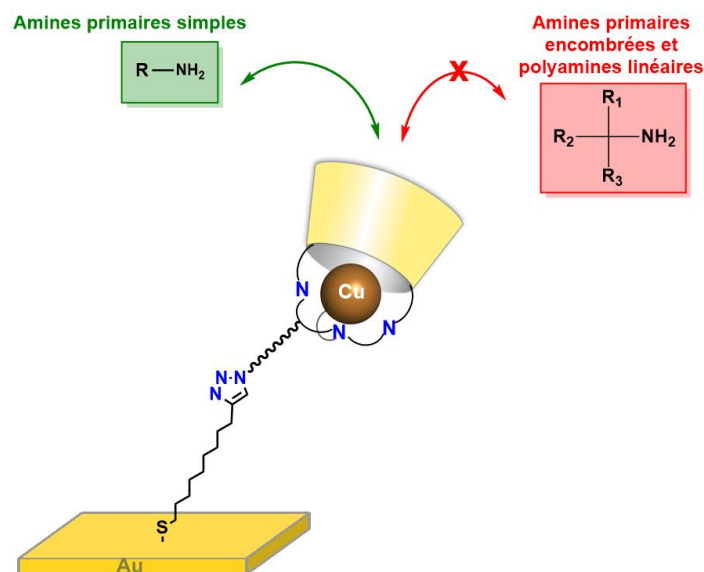


Figure C - 7 : Illustration de la détection sélective d'amines par l'électrode fonctionnalisée par une moncouche de calix[6]tren-Cu [79.Cu]²⁺ en milieu aqueux.

Les résultats obtenus sont très encourageants dans le cadre du développement de senseurs hétérogènes dont la sélectivité peut être modifiée par un changement du récepteur immobilisé. Par exemple, un calix[6]trentrisPhOH fonctionnalisé sur le chapeau, permettrait de modifier les propriétés de reconnaissance du senseur. De plus, la stratégie d'immobilisation peut être étendue à d'autres systèmes supramoléculaires redox. Dans le cas du récepteur [79.Cu]²⁺ que nous avons étudié, il peut être intéressant d'étudier les propriétés de réactivité du système en présence d'amine et de dioxygène en milieu aqueux (Figure C - 8). En effet, il a été montré que le calix[6]tren peut catalyser l'oxydation des amines par le dioxygène en solvants organiques.

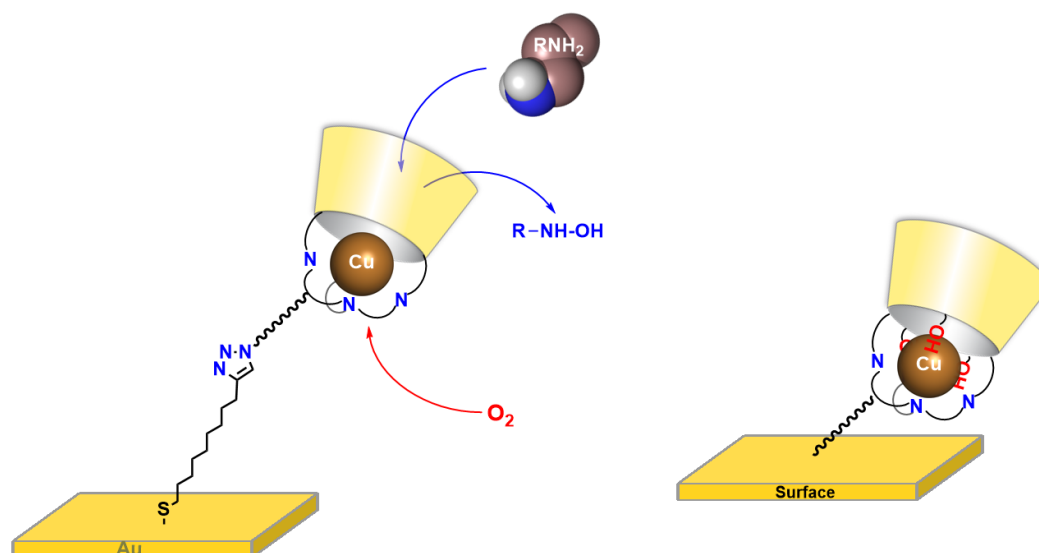


Figure C - 8 : Perspectives de réactivité et d'immobilisation sur surface de complexes métalliques de troisième génération.

Experimental section

Instrumentation

- NMR spectroscopy

¹H NMR spectra were recorded at 250, 300, 400 or 600 MHz. ¹³C NMR spectra were recorded at 75, 100 or 126 MHz. The ¹H NMR, ¹³C NMR and 2D NMR were performed with a Bruker ARX 250, Avance 300, Avance 500, a Varian VNMRS 400 and a Varian VNMRS 600 instrument.

The chemical shifts are expressed in ppm and traces of residual solvents were used as internal standard. CDCl₃ was filtered through a short column of basic alumina to remove traces of DCl. Most of the ¹H NMR spectra signals were assigned on the basis of 2D NMR analyses (COSY, HSQC, HMBC). NMR spectra were recorded at 298 K unless otherwise stated. Chemical shifts are quoted on the δ scale, coupling constants (*J*) are expressed in Hertz (Hz). Multiplicity of signals are given by the following abbreviations: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), dd (doublet of doublet), m (multiplet), and “b” refers to “broad signal”.

- EPR spectroscopy

The EPR spectra were recorded on a Bruker Elexsys E500 spectrometer (X band, 9,4 GHz).

- Mass spectroscopy

ESI-MS and ESI-HRMS analyses were performed using methanol as a solvent.

Low resolution mass spectra were recorded with an ESI-MS spectrometer (Finnigan LCQ-Deca or LCQ-DecaXP Thermoquest or ThermoFinnigan LCQ Advantage) equipped with an ion-trap using the following settings: flow rate: 8 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$, spray voltage: 5 kV, capillary temperature: 160°C, capillary voltage: -15 V, tube lens offset voltage: -30 V.

High resolution mass spectra were recorded with an ESI-MS spectrometer equipped with an orbitrap (ThermoScientific Orbitrap Exactive Plus, University Paris Descartes) and with a Q-TOF 6520 Agilent Technology spectrometer (at the Organic Pharmaceutical Chemistry Lab, ULB).

- Infrared spectroscopy

FT-IR spectra were recorded with a Bruker IFS-25 on a potassium bromide window or a FTIR Perkin-Elmer Spectrum One equipped with an ATR (Attenuated Total Reflectance) MIRacle™ unity (germanium cristal), in a potassium bromide cell (in solution) or on a potassium bromide window.

- UV-Visible spectroscopy

The UV-Visible spectra were recorded on a JASCO V-570, an Agilent 8453 Value, a Shimadzu UV-1700 PharmaSpec, a Shimadzu UV-2600 or a Shimadzu UV-3600 Plus spectrophotometer.

The measurements were performed in quartz cells with an optical path of 1 cm. The data were collected by a compatible PC and exported in ASCII format to undergo the processing.

- Cyclic voltammetry

Cyclic voltammograms were recorded with an Autolab electrochemical analyzer (PGSTAT 30 potentiostat/galvanostat from Eco Chemie B.V.) in a three-electrode setup with an Ag/AgCl/NaCl 3 M or SCE (aqueous media), or an Fc/Fc⁺ (organic media) reference electrode and a platinum foil or electrode as counter electrode.

- Surface characterizations

XPS measurements were performed on a PHI 5600 instrument. All spectra were acquired using the Mg K α X-ray source ($h\nu = 1253.6$ eV) operating at 200 W with a 45° takeoff angle (TOA). Here the photoelectron TOA is defined as the angle between the surface normal and the axis of the analyzer lens. Survey spectra (0–1000 eV) were acquired with an analyzer pass energy of 187.85 eV (100 ms time/step, 0.05 s; 0.8 eV/step; 6 scans); Zooms on the Cu 2p and S 2p regions were performed by the accumulation of 30 scans at a 187.85 eV pass energy at 0.4 eV/step with a 300 ms dwell time; high-resolution of the N 1s core level spectrum was acquired at 46.95 eV of pass energy (dwell time; 0.3 s; 0.2 eV/step; 30 scans). Binding energies were referenced to the Au 4f_{7/2} peak at 84.0 eV. The atomic concentration for surface composition was calculated using the integrated peaks areas; the peaks area were normalized by the manufacturer-supplied sensitivity factor (Au 4f_{7/2}; 1.9, S 2p; 0.35, C 1s; 0.205, N 1s; 0.38, O 1s; 0.63, Cu 2p_{3/2}; 4.3). The composition was calculated using the average value of three measurements on individual spots for each sample. The core level N 1s spectrum were peak-fitted using the CasaXPS software (Casa Software, Ltd., version 2.3.15).

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

Monolayers thicknesses were estimated by ellipsometry. Ellipsometry measurements were performed with s-SE ellipsometer from J.A. Woollam co. The polarization angles Ψ and Δ were recorded in the 380-900 nm wavelength range at different incident angles of 65, 70 and 75°. The optical constants were fitted with the following values taken for bare gold: $n_s = 0.203$, $k_s = 3.43$. The thicknesses for the organic layer were estimated from a Cauchy model by assuming $n = 1.50$ (refraction index) and $k = 0$ (extinction coefficient).

- Glovebox

Experiments were conducted in an mBraun or a Jacomex glovebox filled with argon with O₂ and H₂O concentration lower than 1 ppm.

- X-ray structure

X-ray structure of calix[6]amido-tren **34** complexes were obtained by the lab of Pr. K. Rissanen [University of Jyväskylä (Finland)].

X-ray data for both samples were collected on an Agilent SuperNova Dual diffractometer with Atlas detector at $T = 123.0(1)$ K with mirror-monochromatized Cu- $K\alpha$ radiation ($\lambda = 1.54184$ Å). CrysAlisPro¹ software was used for data collection, integration and reduction. Numerical absorption correction was applied using CrysAlisPro,¹ analytical in the case of **[34.Zn](OTf)₂** and gaussian for **[34.Cu](ClO₄)₂**.

The structures were solved by direct methods with SIR-97² (**[34.Zn](OTf)₂**) or charge flipping with Superflip³ (**[34.Cu](ClO₄)₂**) and refined by full-matrix least-squares methods using OLEX2⁴ (**[34.Zn](OTf)₂**) or WinGX⁵ (**[34.Cu](ClO₄)₂**) software, in both cases utilizing the SHELXL-2013⁶ module. The positions of hydrogen atoms were calculated and refined as riding on the parent carbon, oxygen or nitrogen atoms with $U_H = 1.5 U_{C/O}$ for methyl and hydroxyl groups or otherwise $U_H = 1.2 U_{C/N}$. Where possible, the geometrical restraints were applied in such a way that the parameters were allowed to refine freely. The occupancies of the disordered moieties were also allowed to refine freely. Voids were found in both structures whose content could not be modelled explicitly. SQUEEZE was thus used to generate .fab files containing the contributions of these regions to the structure factors which were subsequently used in the refinement. In both cases a few reflections with large errors were omitted.

X-ray structure of calix[6]amido-tacn **[40-2H.Cu]** complex was obtained by the lab of Pr. T. Prangé (Paris Descartes University).

The crystals in suspension in an EtOH/CH₂Cl₂ mixture were rapidly transferred in an open shaft under microscope and immediately coated of paraffin oil to limit the evaporation of the solvents. The crystals were fished out using an Hampton[®] cryoloop. The crystal is rapidly transferred on the goniometer of the light line BM 14 of the *European Synchrotron Radiation Facility* (ESRF) and cooled by a nitrogen stream at 243K (Cryostream device of Cryosystems (Oxford)). The diffraction quality of the crystal was verified on a first image before cooling following a 360°/h ramp until 100K. This temperature is then maintained constant. This permits to the rotamers of the *tert*-butyl groups to find their lower energy and permits to minimize the rotation disorder systematically observed when brutally cooling the crystal to 100K.

The data collection consists of 180 frames of 3° exposure each (wavelength fixed at 0,87 Å, ADSC Quantum R555 detector). The total of the reflexions correspond thus to 1.5 times the complete diffraction sphere. The numerical values of this recording are given in Table 1.

The diffraction data were indexed and integrated using XDS software⁷ (Table 1) and the structure was solved using the SHELXD program.⁸

¹ CrysAlisPro, 1.171.36.28 ed. & 1.171.36.32 ed., Agilent Technologies, Ltd., Yarnton, UK, **2009–2012**.

² A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. L. Casciarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.* **1999**, *32*, 115–119.

³ L. Palatinus, G. Chapuis, *J. Appl. Cryst.* **2007**, *40*, 786–790.

⁴ O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339–341.

⁵ L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **2012**, *45*, 849–854.

⁶ G. M. Sheldrick, *Acta Cryst., Sect. A* **2008**, *64*, 247–260.

⁷ Kabsch, W. *Acta Cryst.* **2010**, *D66*, 125–132.

⁸ Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112–122.

Resolution of the structure: Given the triclinic space group and the synthetic origin of the compound, the centrosymmetric P-1 group was first considered, which correspond to one molecule in the ladder following its volume. Tries to resolve the phases (SHELXD software) were unsuccessful. The structure was then considered with the non-centrosymmetric P1 group, with two independent molecules in the ladder. With the P1 group, approximately 70% of the atoms were found with the best solution (selected on correlation criteria specific to SHELXD). The missing atoms were obtained by Fourier recycling until the characterization of all the atoms of the 2 independent molecules. Curiously, the analyses of the two independent molecules showed a clear centrosymmetry relation between them. The most probable space group is thus P-1 as first envisaged.

Refinements of the structure: The refinements were conducted with the SHELXL program, Erreur ! Signet non défini. first with isotropic then anisotropic thermal factors for the non-hydrogen atoms. Hydrogens were calculated at their theoretical places but not refined. Three ethanol molecules were found, 2 in the ladder, disordered and not presenting evident interaction with the calixarene, and the third, well defined, is included in the calix[6]arene core. In order to confirm the real space group, two parallel refinements were conducted: in the P-1 space group, after moving the symmetry center to the origin (0,0,0), and in P1 space group.

- Refinement in P-1:

The refinement only slowly converged and necessitated to impose constraints on the thermal factors of atoms which tends to be unstable and to conduct to a non-positive determinant for their anisotropic matrix. The maps of density-difference $F_o - F_c$ clearly show a position disorder at the level of a *tert*-butyl group and in one of the 3 arm linking the nitrogen atoms of the tacn cap. The atom disorder is taken into account as two 50:50 populations in the last refinement cycles.

- Refinement in P1:

The refinement is normal with temperature factors staying relatively stables without any particular constraints. No disorder is visible. It's taken into account by the 2 molecules: one is slightly different from the other at the level of one *tert*-butyl group and of one ethylene bridge of the tacn cap. Contrariwise, in the same way as the centrosymmetric refinement, two ethanol molecules in the ladder are disordered. Constraints were applied on their distances and angles and their occupation factor was also refined. The ethanol molecules in each of the two calixarene cores didn't show these problems.

Conclusion: The refinement results are compared in Table 2. Although the R factor of the non-centrosymmetric refinement is a little better than those of the centrosymmetric refinement, P1 is not the real space group. In fact, both agree and P-1 space group is probably the right one for the following reasons:

- More parameters in a refinement (P1 vs P-1) allows to better compensate for the measurement errors. Its normal that the result is a little better in term of R factor in P1 within the meaning of Hamilton.

- The disorder is statistical: 50% of the molecules adopts an orientation and 50% adopts the other one. In P-1, the two differences superimpose and appears as a local disorder.
- Finally, the presence of an inversion center concerning all the atoms is a very argument in favor of centrosymmetric P-1 space group.

Table 1: Data statistics - Recordings

WAVELENGTH	0,89 Å
SPACE GROUP	P-1
PARAMÈTERS	
A, B, C (Å)	14,221(1) ; 15,139(1) ; 24,782(2)
A, B, C (°)	89,44(4) ; 79,153(4) ; 67,697(5)
VOLUME (Å³)	4837(1)
RESOLUTION LIMITS (Å)*	8.80 -1,0 (1,15-1,00)
NO OF RECORDED REFLECTIONS*	17125 (4190)
NO OF INDEPENDENT REFLECTIONS*	8451 (2122)
NO OF OBSERVED REFLECTIONS	
CRITERIA $F_0 > 4 \sigma(F_0)$*	8381 (1525)
COMPLETENESS (%)*	90.1 (59,3) %
RSYM*	5,7 (15,8) %

(*) In parentheses, the values of the last frame of resolution.

Table 2: Refinement of the crystal structure

REFINEMENT	P1 (NON-CENTROSYMMETRIC)	P-1 (CENTROSYMMETRIC)
NO OF STRUCTURE FACTORS (FO) USED (TOTAL/OBSERVED)	8450 / 8381	8450 / 8381
NO OF NON-H ATOMS REFINED*	217,5	109
NO OF REFINED PARAMETERS	2008	1077
NO OF RESTRAINTS USED (DIST. AND PLANES)	162	71
R FACTOR (ON TOTAL FO/OBS. FO)	0,0873 / 0,090	0,0982 / 0,097
RW FACTOR (ON $F_0^2_{TOTAL}/F_0^2_{OBS}$)	0,255 / 0,241	0,274 / 0,250
RESIDUAL DENSITY (END OF REFINEMENT)	+0,65 / -0,53	+0,71 / -0,57

(*) A not-entire value signifies that the occupancy rate of the 2 interstitial ethanol molecules is < 1.

Chemicals

Most of the reactions were performed under an inert atmosphere. Anhydrous CHCl_3 , CH_2Cl_2 , CH_3CN and CH_3OH were obtained from Acros, Sigma Aldrich, Alpha Aesar or distilled from CaH_2 or P_2O_5 under an inert atmosphere. Anhydrous DMF was obtained commercially from Acros, Sigma Aldrich, Alpha Aesar or through distillation over a mixture of MgSO_4 , 4Å molecular sieves and silica gel under argon. Anhydrous THF was obtained from distillation on Na/benzophenone. Water was purified with a

Millipore Milli-Q system or distilled. All the solvents and reagents for the syntheses were at least reagent grade quality and were used without further purification.

Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on silica gel 60 with fluorescent indicator UV254 TLC plates. The revelation was achieved by UV lighting (254 nm) or chemically by a KMnO_4 solution. Silica gel (230-400 mesh) was used for flash chromatography purifications.

Safety note. Caution!

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

Determination of association constants⁹

- Estimation of the association constants K toward neutral molecules

Association constants K for the host-guest systems were estimated according to the following procedure: suitable aliquots of a solution of guest **G** were added to a solution of receptor **H** ($\sim 10^{-3}$ M) in such a way that the corresponding ^1H NMR spectra revealed the total disappearance of the free receptor. The concentration of the undetectable species and the concentration of **H⊃G** were estimated to be respectively 5% and 95% of the starting host concentration. Association constants K was estimated according to the following equation: $K > [\text{H⊃G}]/([\text{H}]\times[\text{G}])$.

- Determination of the association constants K toward neutral molecules

To a solution containing the receptor **H** ($\approx 10^{-3}$ M) was added the guest **G** in such a ratio that a ^1H NMR spectrum showed the resonances of both calixarene species, **H** and **H⊃G** besides the signals corresponding to the free guest. Integration of the signals of the calixarene species, **H** and **H⊃G** and of the free guest allowed us to calculate the association constant K according to the following equation: $K = [\text{H⊃G}]/([\text{H}]\times[\text{G}])$.

- Determination of the association constants K toward anions X^-

The association constants K were determined according to the following procedure: suitable aliquots of a solution containing the anion salt (TBA^+X^-) were added to a solution of receptor **H** ($\approx 10^{-3}$ M). The corresponding ^1H NMR spectra revealed one set of signals for the complex **H⊃X⁻** and for the free receptor in fast exchange on the NMR time scale. Thus, the association constants K were determined by nonlinear least-square-fitting of 1:1 binding profile to the chemical shift of either the ArCH_2 , OCH_2

⁹ For reviews on the determination of association constants, see: a) K. Hirose, *J. Incl. Phenom. Macro.* **2001**, *39*, 193-209; b) P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305-1323.

or the ArH protons. The error on the association constant was estimated as the standard deviation of the association constant values provided by the fitting (10%).

- Determination of the relative affinities of protonated zwitterions K_{G_1/G_2} through ^1H NMR competitive binding studies

To a solution containing the protonated receptor **H** ($\approx 10^{-3}$ M) were successively added a first guest **G**₁ (> 1 equiv.) and a second guest **G**₂ (> 1 equiv.) in such a ratio that a ^1H NMR spectrum showed the resonances of both complexes **H**⊂**G**₁ and **H**⊂**G**₂ besides the signals corresponding to the free guests (**G**₁ and **G**₂). Integration of the signals of the included guests, i.e. G_{1in} and G_{2in} , and of the free guests, i.e. G_{1free} and G_{2free} , allowed us to calculate the relative affinity K_{G_1/G_2} , defined as $([G_{1in}] \times [G_{2free}]) / ([G_{1free}] \times [G_{2in}])$.

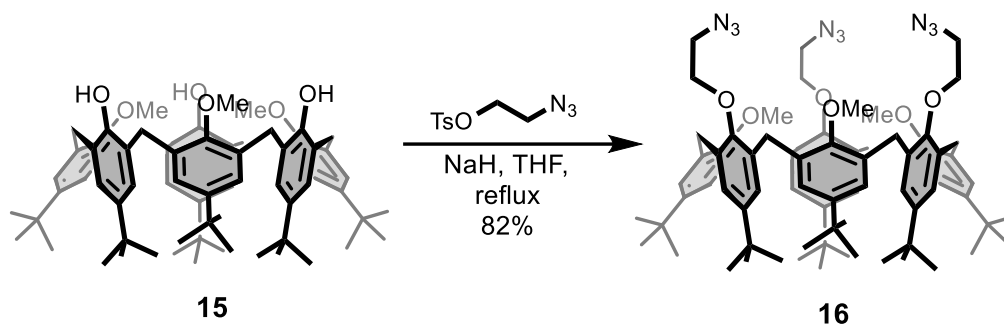
- Estimation of error

The association constants were calculated by integration of several signals and an average of the association constants determined was made. The error indicated corresponds to the difference between this average and the upper or lower calculated values.

The largest uncertainty is related to the estimation of the concentration of the receptor solution mainly due to the weighing error. The balance used to weight 2 or 3 mg displays the hundreds of milligram (0.01 mg). The weighing error was estimated to be ± 0.1 mg, but in order to be more confident with our results and also to take into account the potential hydration of the receptors and the presence of possible impurities which would decrease the estimated amount of weighted receptor, we used an uncertainty of 0.2 mg as standard for the evaluation of the precision on the binding constants.

Syntheses

Calix[6]tris-azido **16**

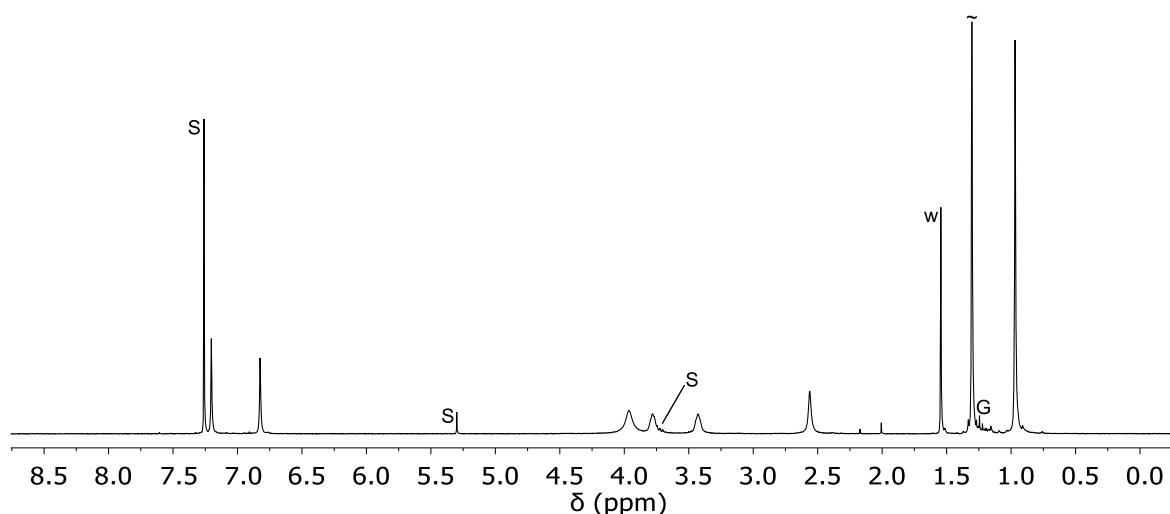


Caution! Although we have not encountered any problem, it is noted that small azide derivatives are potentially explosive and should be handled with appropriate precautions.

This compound was prepared according to a procedure previously described in the literature. (*Org. Lett.* **2009**, *11* (3), 673-676).

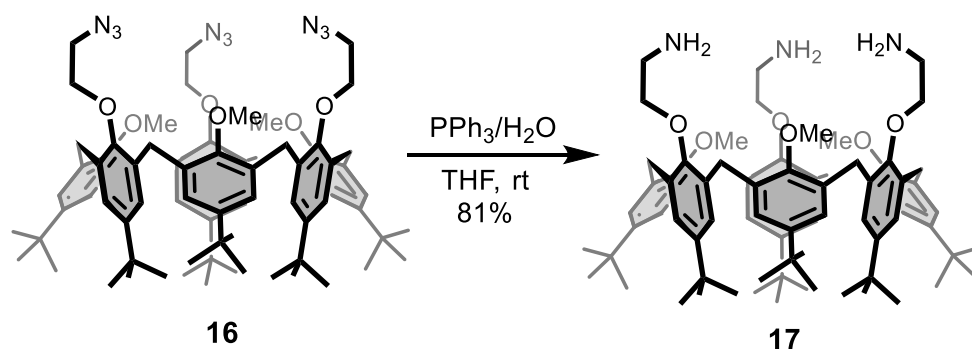
To a solution of 1,3,5-trimethoxycalix[6]arene **15** (15.00 g, 14.77 mmol, 1 equiv.) in freshly distilled THF (375 mL) was added sodium hydride (60% in oil, 4.25 g, 177.25 mmol, 12 equiv.) and the suspension was refluxed under argon atmosphere for 25min. Subsequently, 2-azido-1-tosylethanol (16.04 g, 66.47 mmol, 4.5 equiv.) was added dropwise to the yellow solution and the mixture was refluxed for 15h under argon atmosphere. After cooling to room temperature, few drops of aqueous HCl (2 M) was added to the reaction mixture until pH 7 and the corresponding solution was evaporated under reduced pressure. The solid was dissolved in CH₂Cl₂ (450 mL) then washed vigorously with an aqueous solution of NaOH (1 M, 2 x 150 mL) and then with a saturated aqueous solution of NaCl (2 x 200 mL). The residue was suspended in EtOH (450 mL), sonicated during 15min. and filtered on a Buchner funnel (glass frit). Finally, the solid was dissolved in a minimum of CH₂Cl₂ (10 mL) and precipitated by addition of EtOH. The solid was dried under vacuum to afford the desired calix[6]trisazide **16** (14.82 g, 82%) as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298 K): δ_H (ppm) 0.97 (s, 27H, tBu), 1.30 (s, 27H, tBu), 2.56 (s, 9H, OCH₃), 3.43 (bs, 6H, CH₂N₃), 3.78 (bs, 6H, CH₂O), 3.97 (bs, 12H, ArCH₂), 6.82 (s, 6H, ArH), 7.20 (s, 6H, ArH).



S: solvent; w: water; G: grease.

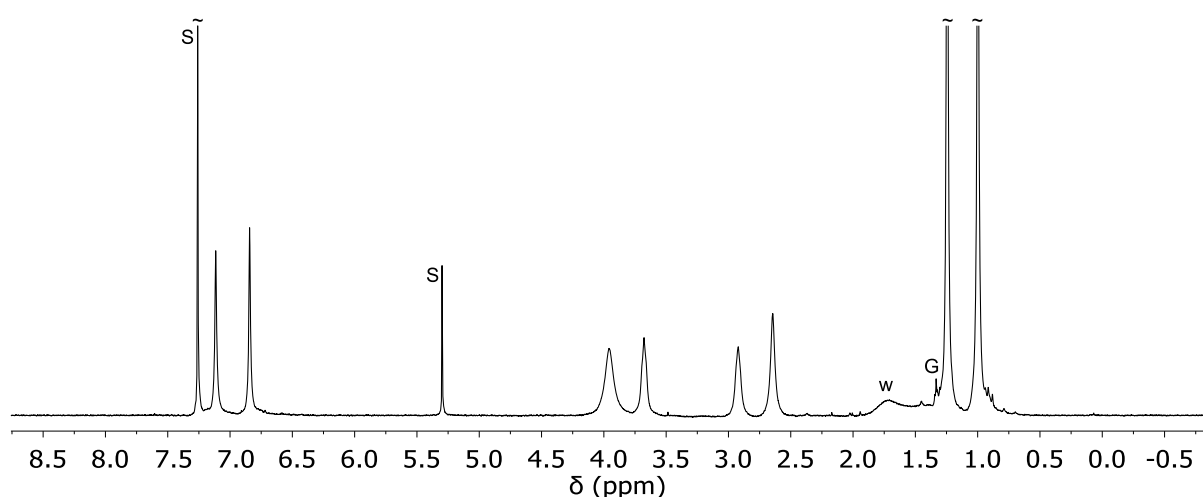
Calix[6]trisamine **17**



This compound was already obtained according to other synthetic strategies. (*Org. Lett.*, **2009**, 11 (3), 673-676; *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4879-4884).

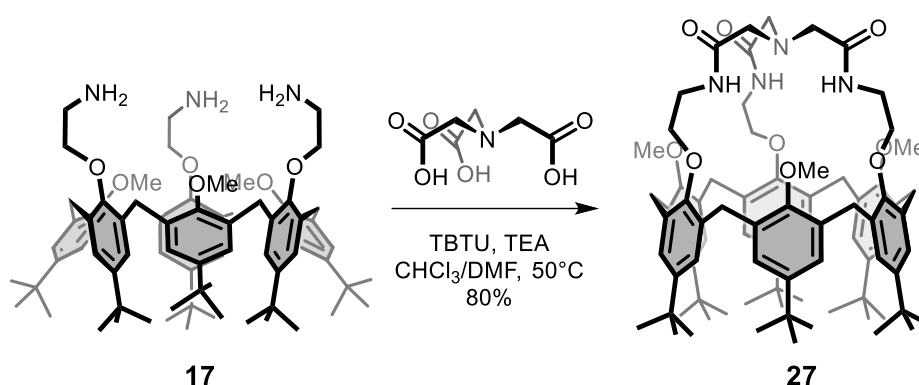
To a solution of calix[6]trisazide **16** (9.75 g, 8.18 mmol, 1 equiv.) in distilled THF (180 mL) were added triphenylphosphine (6.91 g, 26.99 mmol, 3.3 equiv.) and H₂O (5 mL, 277.54 mmol, 34 equiv.). Under an inert atmosphere, the reaction mixture was stirred for 26h at 60°C and then the solvents were removed under reduced pressure. The crude residue was suspended in EtOH/H₂O 1:1 (600 mL) and refluxed for 10min. The precipitate was isolated by hot filtration. TFA (10 mL) was slowly added to the crude mixture in CH₂Cl₂ (450 mL). The solution was stirred for 45min. at room temperature under an inert atmosphere then concentrated to dryness. The residue was partly dissolved in CH₃CN (12 mL) and diethyl ether (50 mL) was added at 0°C. The precipitate was isolated by suction filtration and washed with diethyl ether. The solid was dissolved in CH₂Cl₂ (450 mL) then washed vigorously with an aqueous solution of NaOH (1 M, 400 mL) over a period of 45min. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 200 mL) and the combined organic layers were washed with water (300 mL) and concentrated under reduced pressure, yielding calix[6]trisamine **17** as a white solid (9.60 g, 81%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298 K): δ_H (ppm) 1.00 (s, 27H, tBu), 1.25 (s, 27H, tBu), 2.63 (bs, 9H, OCH₃), 2.93 (bs, 6H, CH₂N), 3.68 (bs, 6H, CH₂O), 3.96 (bs, 12H, ArCH₂), 6,84 (s, 6H, ArH), 7,12 (s, 6H, ArH).



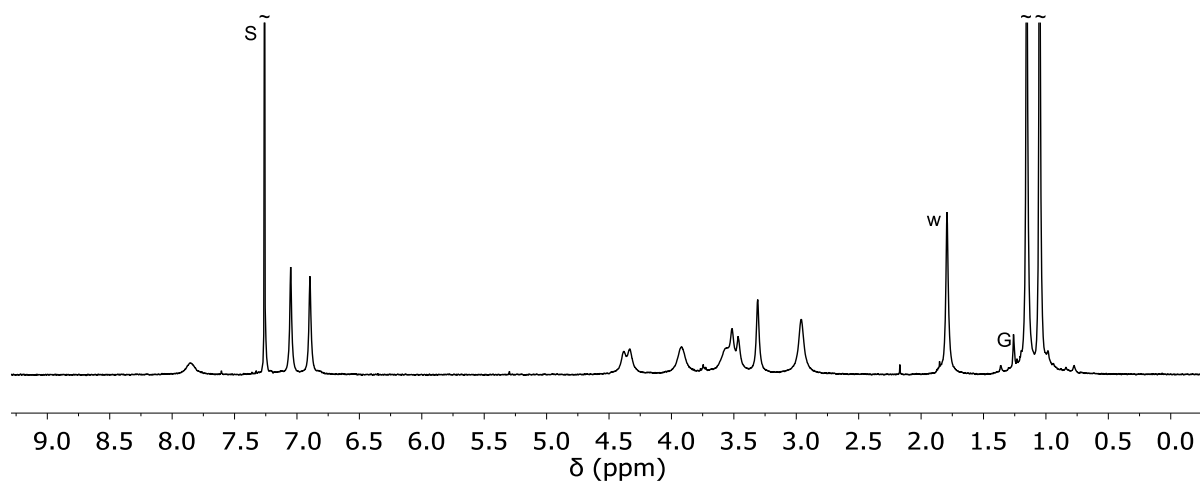
S: solvent, w: water.

Calix[6]cryptamide **27**



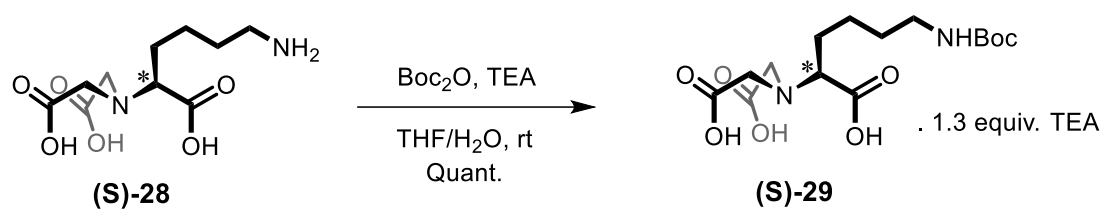
Anhydrous CHCl₃ (30 mL) and anhydrous DMF (15 mL) were added to calix[6]trisamine **17** (0.500 g, 0.453 mmol, 1 equiv.) and nitrilotriacetic acid (0.217 g, 1.13 mmol, 2.5 equiv.). A solution of TBTU (0.874 g, 2.72 mmol, 6 equiv.) and TEA (362 μL, 2.72 mmol, 6 equiv.) in anhydrous DMF (15 mL) was then added. The reaction mixture was stirred 16h at 50°C and then the solvents were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (50 mL) and washed with an aqueous NH₄OH solution (5%, 30 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 30 mL) and the combined organic layers were washed with H₂O (2×30 mL) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by triturations in a H₂O/EtOH 1:1 mixture (3 × 2 mL) yielding calix[6]cryptamide **27** (0.367 g, 80%) as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298 K): δ_H (ppm) 1.05 (s, 27H, tBu), 1.13 (s, 27H, tBu), 2.96 (s, 9H, OCH₃), 3.31 (s, 6H, NCH₂CONH), 3.49 (d, *J* = 13 Hz, 6H, ArCH₂eq), 3.58 (bs, 6H, CH₂NH), 3.92 (s_b, 6H, OCH₂), 4.37 (d, *J* = 13 Hz, 6H, ArCH₂ax), 6.90 (s, 6H, ArH), 7.04 (s, 6H, ArH).



S: solvent; w: water; G: grease.

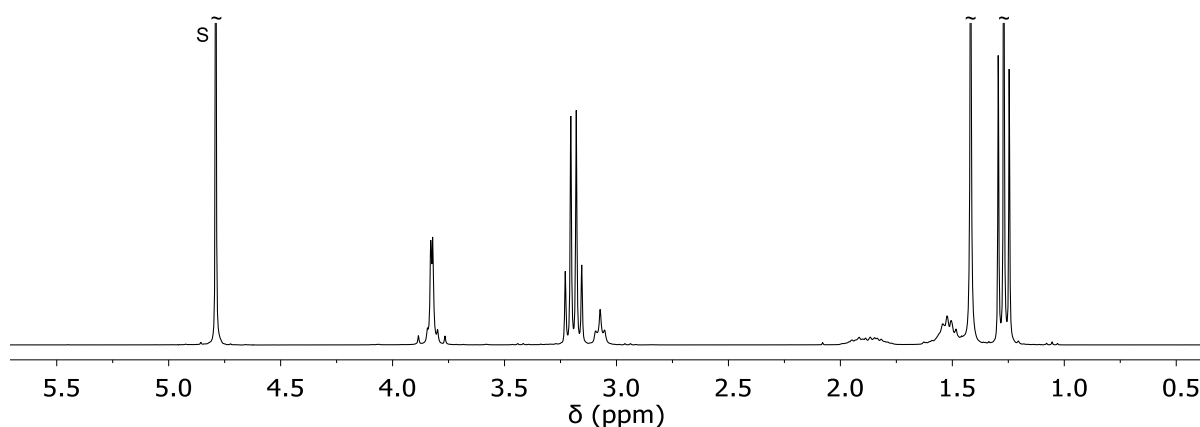
Trisacid mono-NHBoc cap (**S**)-49



This compound was prepared according to a procedure described in the literature. (*Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5272–5278).

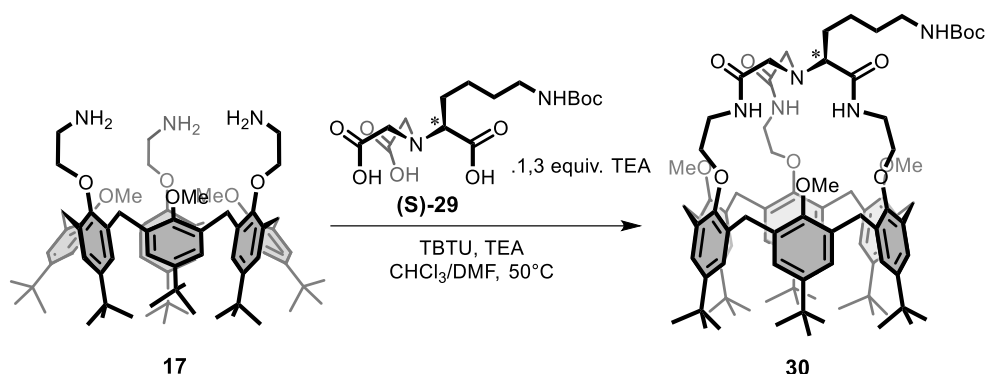
To a solution of *N*_α,*N*_α-bis(carboxymethyl)-L-lysine hydrate (**S**)-**28** (500.0 mg, 1.91 mmol, 1 equiv.) in water (15 mL) was added a solution of triethylamine (0.80 mL, 5.9 mmol, 3.09 equiv.) in THF (15 mL) followed by addition of Boc₂O (0.440 mL, 2.09 mmol, 1.1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 18h at room temperature and then the solvents were removed under reduced pressure to give (**S**)-**29** containing 1.3 equiv. of triethylamine (0.94 g, quant. yield).

¹H NMR (D₂O, 300 MHz, 298 K): δ_H (ppm) 1.42 (s, 9H, *t*Bu), 1.47-1.65 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂NHBoc), 1.74-2.01 (m, 2H, CHCH₂CH₂), 3.07 (bt, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₂NHBoc), 3.76-3.89 (m, 5H, NCH₂COOH + NCHCOOH).



S: solvent.

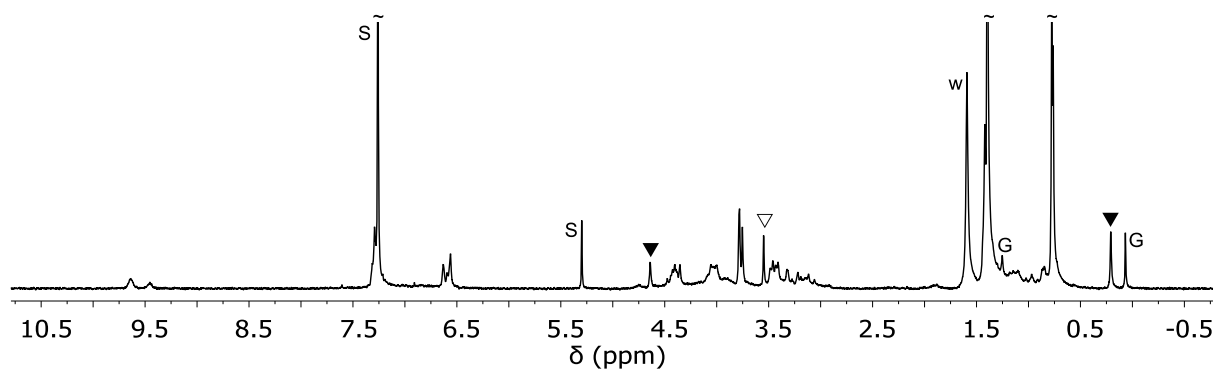
Calix[6]cryptamide monoNHBoc **30**



This compound was prepared according to a procedure described in the literature. (*Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5272–5278).

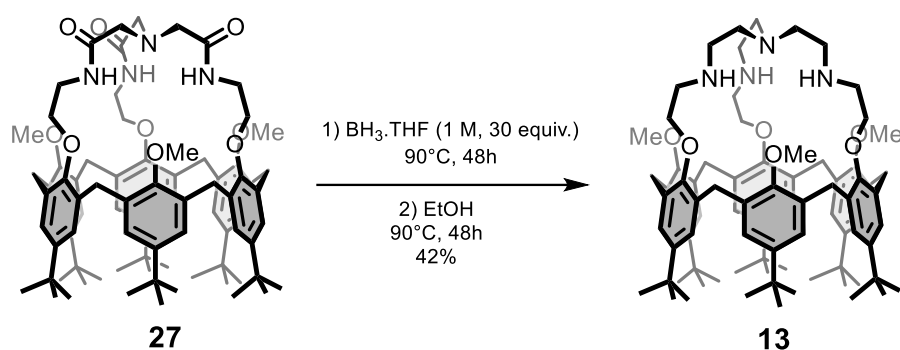
To a solution of calix[6]trisamine **17** (1.3 g, 1.14 mmol, 1 equiv.) in anhydrous CHCl_3 (85 mL) was added a solution of N_α, N_α -bis(carboxymethyl)-L-Boc-lysine (**(S)-29**) (0.826 g, 1.71 mmol, 1.3 equiv.) in anhydrous DMF (45 mL) followed by a solution of triethylamine (0.732 mL, 5.42 mmol, 5 equiv.) and TBTU (1.695 g, 5.42 mmol, 5 equiv.) in anhydrous DMF (40 mL). The reaction mixture was stirred for 16 h at 50°C and then the solvents were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (75 mL) and washed with an aqueous NH_4OH solution (3%, 75 mL). The aqueous layer was then extracted with CH_2Cl_2 (2×75 mL) and the combined organic layers were washed with H_2O (75 mL) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 94:6) yielding calix[6]cryptamide **30** as a white solid (0.717 g, 45%).

The ^1H NMR analysis of **30** was done in presence of few equivalents of Imi (1.8 equiv.): ^1H NMR of **30** \supset Imi (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K): δ_{H} (ppm) 0.21 (s, 4H, CH_2 Imi_{in}), 0.76 (s, 9H, tBu), 0.77 (m, 18H, tBu), 1.32-1.46 (m, 38H, tBu + Boc + $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$), 1.51-1.65 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$ + $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$), 1.77-2.06 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$), 3.06 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, NCH_2CONH), 3.12 (bs, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$), 3.18-3.24 (m, 2H, NCHCONH + NCH_2CONH), 3.25-3.35 (m, 2H, NCH_2CONH), 3.38-3.51 (m, 6H, ArCH_2eq), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.83-4.22 (m, 12H, CH_2O + CH_2NH), 4.33-4.49 (m, 6H, ArCH_2ax), 4.64 (s, 2H, NH Imi_{in}), 4.74 (bs, 1H, NHBoc), 6.53-6.67 (m, 6H, ArH), 7.27-7.34 (m, 6H, ArH), 9.45 (bs, 1H, NCHCONH), 9.64 (bs, 2H, NCH_2CONH).



▽: Imi out; ▼ Imi in, S: solvent, w: water, G: grease.

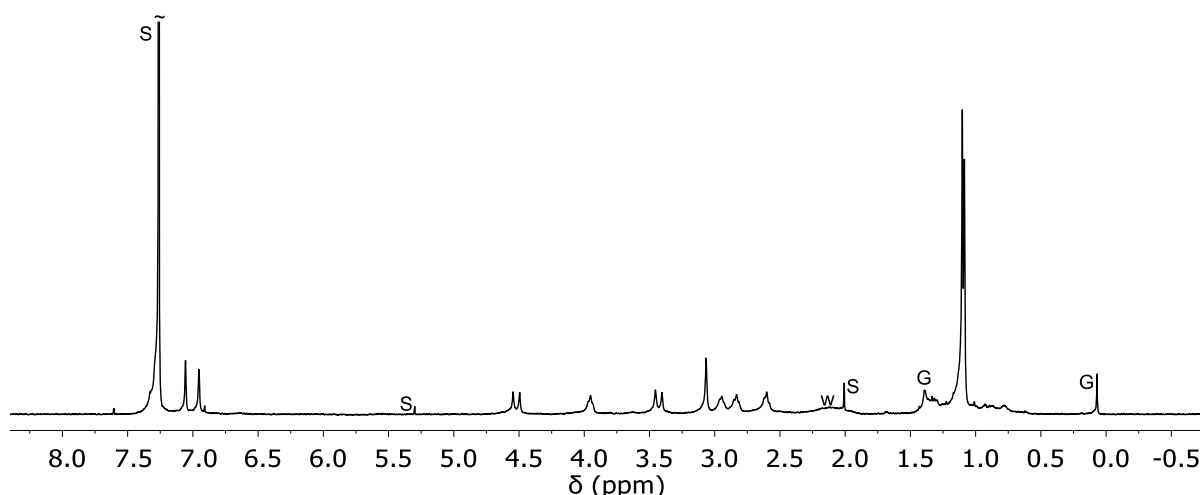
Calix[6]tren 13



This compound was already obtained according to another synthetic strategy (*J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3416-3419).

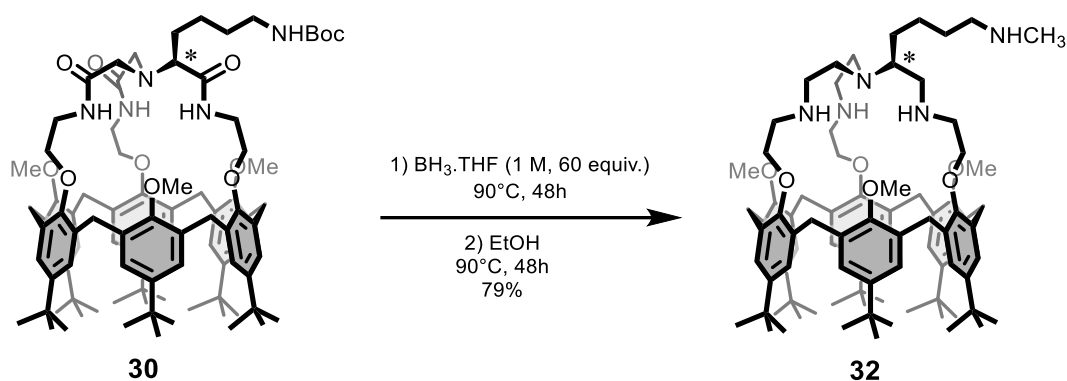
Under inert atmosphere, in a sealed reactor, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (6.88 mL, 1 M, 4.03 mmol, 30 equiv.) was added at 0°C to the calix[6]cryptamide **27** (0.300 g, 0.234 mmol, 1 equiv.) previously dissolved in anhydrous THF (9.2 mL). After the effervescence has stopped, the reaction mixture was heated at 90°C for 48h, then cooled to 0°C and ethanol was added dropwise until the effervescence ceased. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in ethanol (16 mL) and heated at 90°C under an inert atmosphere for 48h. The ethanol was evaporated under reduced pressure and the residue was heated at 50°C under high vacuum for 5h. The obtained solid was dissolved in CH_2Cl_2 (5 mL) and washed vigorously with an aqueous solution of NaOH (1 M, 5 mL) for 30min. The organic layer was washed with water (2 × 5 mL). The crude residue was redissolved in 2 mL CH_2Cl_2 and precipitated by the addition of 3 mL of CH_3CN . The resulting white precipitate was isolated by centrifugation to give the calix[6]tren **13** (0.123 g, 42%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K): δ_{H} (ppm) 1.09 (s, 27H, tBu), 1.10 (s, 27H, tBu), 2.60 (m, 6H, CH_2N), 2.84 (m, 6H, CH_2NH), 2.95 (m, 6H, CH_2NH), 3.07 (s, 9H, OCH_3), 3.43 (d, $J = 16$ Hz, 6H, ArCH_2eq), 3.95 (m, 6H, CH_2O), 4.52 (d, $J = 15$ Hz, 6H, ArCH_2ax), 6.95 (s, 6H, ArH), 7.06 (s, 6H, ArH).



S: solvent, w: water, G: grease.

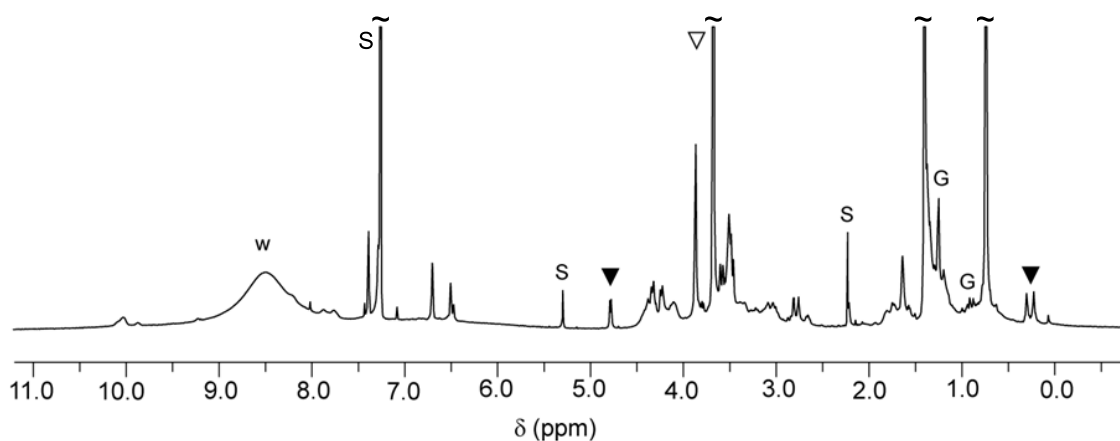
Calix[6]tren-NHCH₃ **32**



This compound was prepared according to a procedure previously described. (Lascaux A., *PhD Thesis*, **2013**, Université libre de Bruxelles).

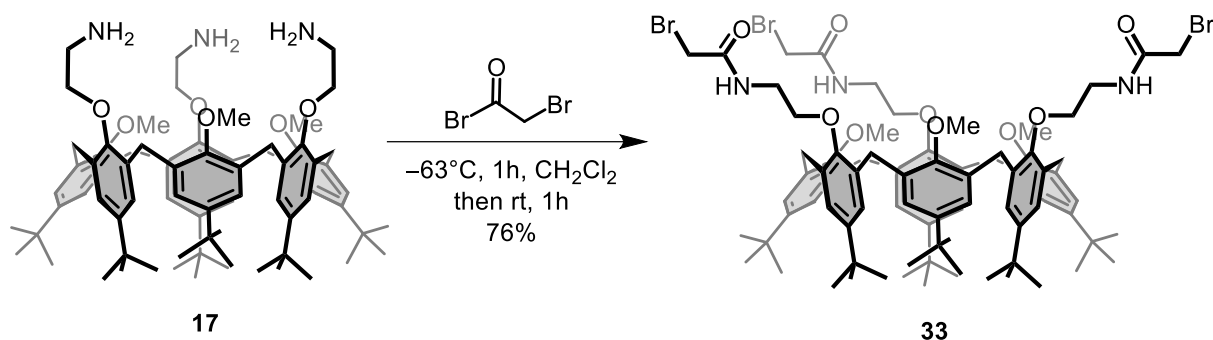
Under inert atmosphere, in a sealed reactor, BH₃.THF (4.45 mL, 1 M, 4.459 mmol, 60 equiv.) was added at 0°C to a solution of the calix[6]cryptamide **30** (185 mg, 0.127 mmol, 1 equiv.) in THF (5 mL). After the effervescence had stopped, the reaction mixture was heated at 90°C for 48h then cooled to 0°C and ethanol was added dropwise until the effervescence ceased. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in ethanol (10 mL) and heated at 90°C under an inert atmosphere for 48h. The ethanol was evaporated under reduced pressure and the residue was heated at 50°C under high vacuum for 5h. The obtained solid was dissolved in CH₂Cl₂ (25 mL) and washed vigorously with an aqueous solution of NaOH (1 M, 10 mL) for 1h. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) and the combined organic layers were washed with water (2 × 20 mL) then concentrated under reduced pressure. The crude residue was triturated with CH₃CN and the resulting white precipitate was isolated by centrifugation to give the calix[6]tren **32** (133.0 mg, 79%).

The NMR analysis of **32** was done in presence of few equivalents of Imi and TFA (13 equiv. TFA, 20 equiv. Imi): ¹H NMR of **32.5H⁺Imi** (CDCl₃, 600 MHz, 298 K): δ_H (ppm) 0.23 (bs, 2H, Imi_{in}), 0.30 (bs, 2H, Imi_{in}), 0.74 (bs, 27H, *t*Bu), 1.32-1.85 (m, 35H, *t*Bu + CH₂CH₂CH₂CH₂NHCH₃), 2.81 (bs, 9H, NHCH₃), 2.93-3.65 (m, 17H, NCH₂ + NCH + CH₂NH + OCH₂ + ArCH₂eq), 3.87 (m, 9H, OCH₃), 4.04-4.50 (m, 18H, CH₂NH + OCH₂ + ArCH₂ax), 4.78 (bs, 1H, NH Imi_{in}), 4.79 (bs, 1H, NH Imi_{in}), 6.45-6.52 (m, 3H, ArH), 6.70 (s, 3H, ArH), 7.24-7.33 (m, 3H, ArH), 7.39 (s, 3H, ArH).



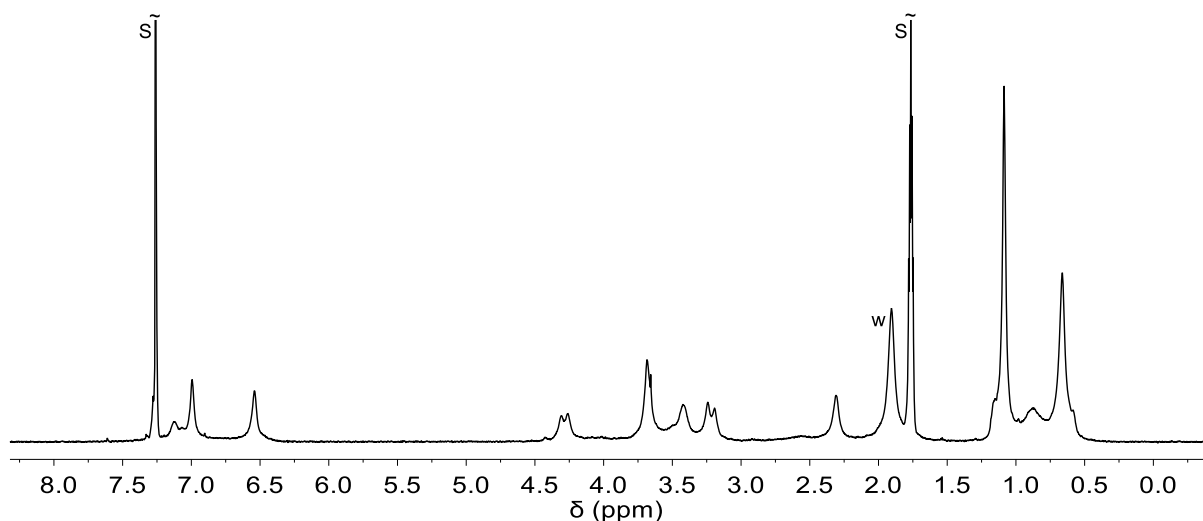
S: solvent, w: water, G: grease.

Calix[6]tris-(bromo-amide) **33**



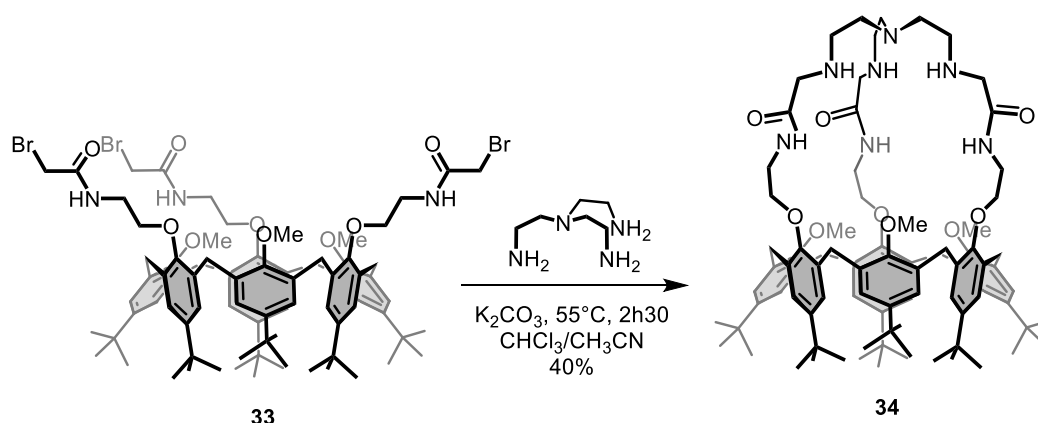
Bromoacetyl bromide (0.79 mL, 2.65 mmol, 6 equiv.) was diluted in 26 mL of anhydrous dichloromethane under inert atmosphere. The mixture is cooled at -63°C and a solution of calix[6]trisamine **17** (1.73 g, 1.51 mmol, 1 equiv.) and triethylamine (1.22 mL, 9.04 mmol, 6 equiv.) of triethylamine in anhydrous dichloromethane (34 mL) was added dropwise. The mixture was agitated at -63°C during 1h. The reaction mixture was then slowly warmed to room temperature and washed with water (3 x 10 mL). The combined organic layers were evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by centrifugation at -10°C in EtOH (3 x 4 mL) conducting to calix[6]tris-(bromo-amide) **33** as a white powder (1.72 g, 76%).

mp 242°C ; **IR** (KBr): ν 3297, 2961, 1663, 1534, 1482, 1362, 1294, 1202 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 3:2, 300 MHz, 298 K): δ_{H} (ppm) 0.66 (s, 27H, tBu), 1.09 (s, 27H, tBu), 2.30 (bs, 9H, OCH_3), 3.21 (d, $J = 15$ Hz, 6H, ArCH_2eq), 3.42 (bs, 6H, CH_2NH), 3.66 (m, 12H, OCH_2 , CH_2Br), 4.29 (d, $J = 15$ Hz, 6H, ArCH_2ax), 6.54 (s, 6H, ArH), 7.00 (s, 6H, ArH), 7.16 (bs, 3H, NHCO). **$^{13}\text{C NMR}$** ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 3:2, 75 MHz, 298 K): δ_{C} (ppm) 29.5, 29.8, 31.3, 31.6, 34.3, 34.4, 40.7, 60.6, 71.1, 124.5, 127.9, 133.2, 133.6, 146.3, 154.4, 166.8; **HRMS**: calculated for $\text{C}_{80}\text{H}_{107}\text{Br}_3\text{N}_3\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1505,5742; measured: 1505,5744.



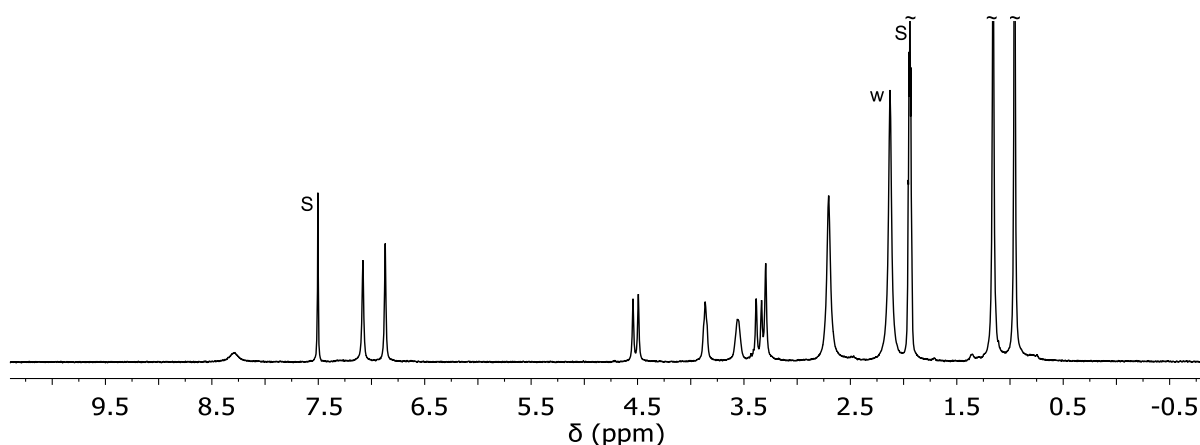
S: solvent, w: water.

Calix[6]amido-tren **34**



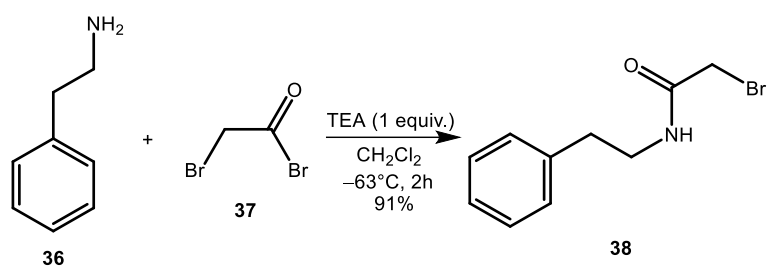
Under argon, calix[6]tris-(bromo-amide) **33** (0.300 g, 0,199 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 20 mL of anhydrous chloroform and 30 mL of anhydrous acetonitrile. Tris(2-aminoethyl)amine (tren) (0.06 mL, 0.398 mmol, 2 equiv.) and potassium carbonate (0.165 g, 1.19 mmol, 6 equiv.) were added and the reaction mixture was agitated at 55°C for 2h30. After evaporation under reduced pressure, the crude residue was dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL) and washed with water (3 x 10 mL). The combined organic layers were evaporated under reduced pressure and the residue was purified by precipitation from a minimum of CH_2Cl_2 (0.2 mL) by the addition of diethylether (0.8 mL). Calix[6]amido-tren **34** was obtained as a white solid (111.5 mg, 40 %).

mp 247°C (dec.); **IR** (ATR): ν 3334, 2961, 1667, 1482, 1363, 1294, 1200, 1121 cm^{-1} ; **^1H NMR** ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 2:3, 300 MHz, 298 K): δ_{H} (ppm) 0,53 (s, 27H, tBu); 0,70 (s, 27H, tBu); 2,45 (m, 21 H, OCH_3 , CH_2N , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,04 (s, 6H, NHCOCH_2NH); 3,11 (d, $J = 15$ Hz, 6H, ArCH_2eq); 3,31 (bs, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$); 3,61 (bs, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 4,27 (d, $J = 15$ Hz, 6H, ArCH_2ax); 6,62 (s, 6H, ArH); 6,84 (s, 6H, ArH); 8,02 (bs, 3H, NHCO). **^{13}C NMR** ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 2:3, 75 MHz, 298 K): δ_{C} (ppm) 29.7, 31.5, 31.7, 34.5, 34.6, 40.0, 47.3, 53.1, 53.3, 60.8, 71.8, 125.3, 127.4, 133.4, 133.8, 146.4, 152.1, 154.6, 173.0; **HRMS**: calculated for $\text{C}_{87}\text{H}_{124}\text{N}_7\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1410.9461; measured: 1410.9496.



S: solvent, w: water.

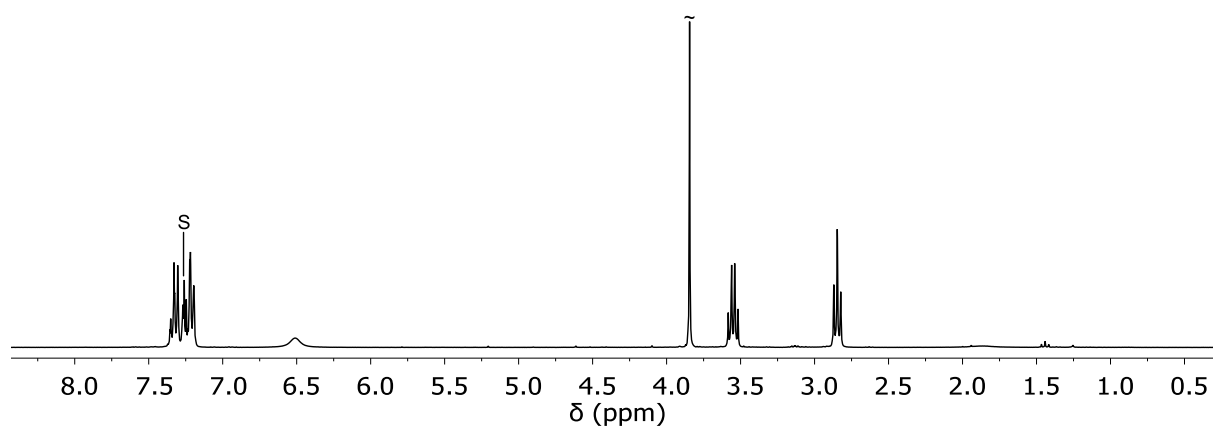
N-Phenylethyl-acetamide **58**



This compound was already obtained according to another synthetic strategy (Bodor N.; Fla G.; Patent US4479932, **1985**).

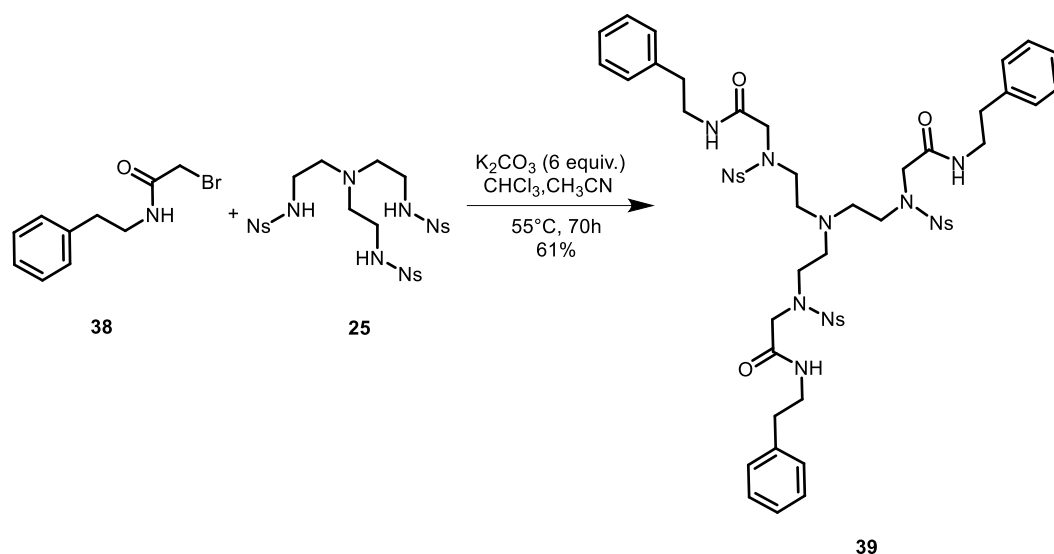
Bromoacetyl bromide **36** (1.742 mL, 20.00 mmol, 1 equiv.) was diluted in 20 mL of anhydrous dichloromethane under inert atmosphere. The mixture was cooled at -63°C and a solution containing phenylethylamine **37** (2.35 mL, 20.00 mmol, 1 equiv.) and triethylamine (2.70 mL, 20.00 mmol, 1 equiv.) in 20 mL of anhydrous CH₂Cl₂ was added dropwise. The mixture was agitated at -63°C during 2h. The reaction mixture was then slowly warmed to room temperature and washed with water (3 x 20 mL). The combined organic layers were evaporated under reduced pressure conducting to 2-bromo-N-Phenylethyl-acetamide **38** as a yellow powder (4.38 g, 91%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298 K): δ_H (ppm) 2.85 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂CH₂N), 3.55 (m, 2H, CH₂N), 3.84 (s, 2H, CH₂Br), 6.51 (bs, 1H, NH), 7.18-7.28 (m, 3H, ArH), 7.29-7.36 (m, 2H, ArH).



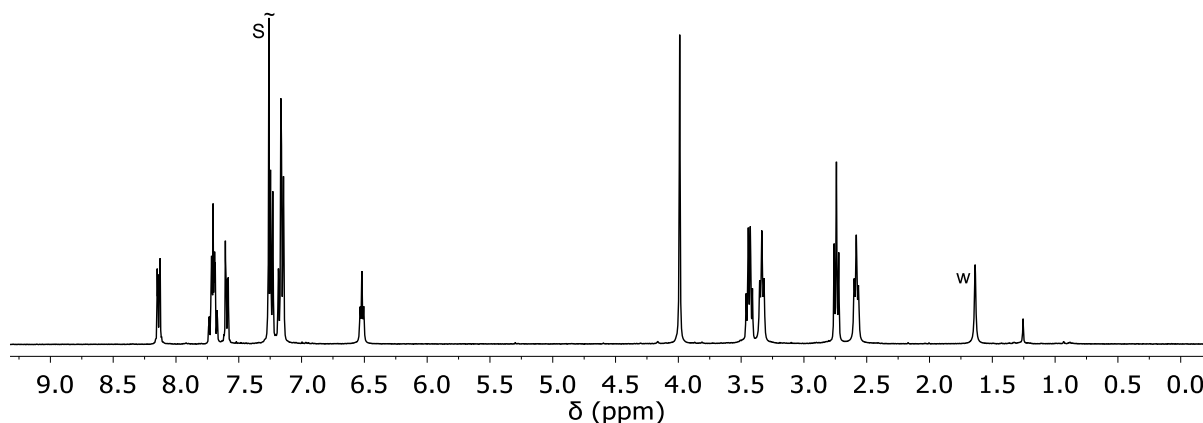
S: solvent.

Nosylated amido-tren **39**



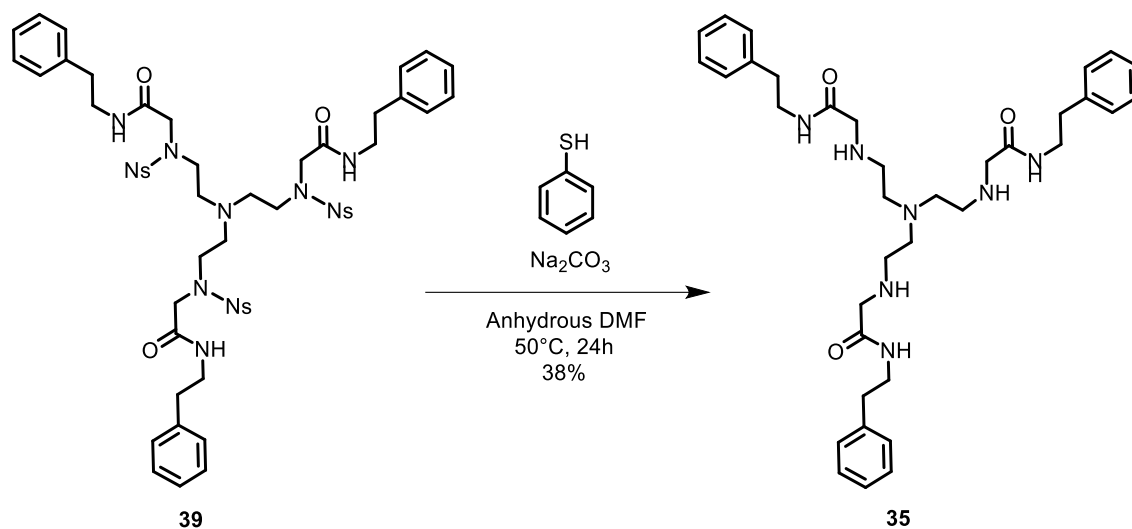
Under argon, 2-bromo-*N*-Phenylethyl-acetamide **38** (0.343 g, 1.400 mmol, 4 equiv.) was dissolved in 14 mL of anhydrous chloroform and 21 mL of anhydrous acetonitrile. Nosylated tris(2-aminoethyl)amine **25** (0.247 g, 0.400 mmol, 1 equiv.) and potassium carbonate (0.415 g, 3.000 mmol, 6 equiv.) were added and the reaction mixture was agitated at 55°C for 70h. After evaporation under reduced pressure, the crude residue was dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL) and washed with water (3 x 10 mL). The organic layer was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97:3) to obtain nosylated amido-tren **39** as a pale yellow solid (0.254 g, 61%).

mp 70°C; **IR (NaCl)**: ν 2956, 2881, 2752, 1783, 1762, 1551, 1374, 1166, 738, 703, 581 cm^{-1} ; **^1H NMR** (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K): δ_{H} (ppm) 2.58 (t, $J = 6$ Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{ap}}$), 2.74 (t, $J = 8$ Hz, 6H, ArCH_2), 3.34 (t, $J = 7$ Hz, 6H, CH_2N), 3.44 (q, $J = 7$ Hz, 6H, CH_2NH), 3.99 (s, 6H, COCH_2N), 6.52 (t, $J = 6$ Hz, 3H, NH), 7.16 (m, 9H, ArH), 7.25 (m, 6H, ArH), 7.60 (m, 3H, ArH_{Ns}), 7.70 (m, 6H, ArH_{Ns}), 8.13 (m, 3H, ArH_{Ns}); **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 100 MHz, 298 K): δ_{C} (ppm) 35.5, 40.8, 46.5, 50.8, 51.8, 124.2, 126.6, 128.7, 128.9, 131.5, 132.3, 132.6, 134.0, 138.7, 148.2, 167.6. **HRMS**: calculated for $\text{C}_{54}\text{H}_{61}\text{N}_{10}\text{O}_{15}\text{S}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1185.3474; measured: 1185.3468.



S: solvent, w: water.

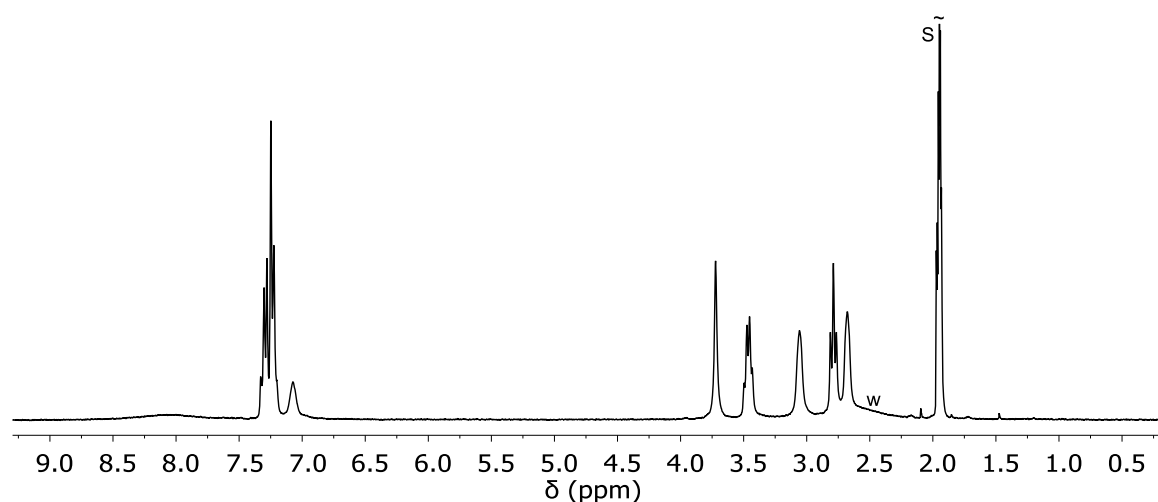
Amido-tren 35



This compound was prepared according to an adaptation of a procedure described in the literature (*J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3416-3419).

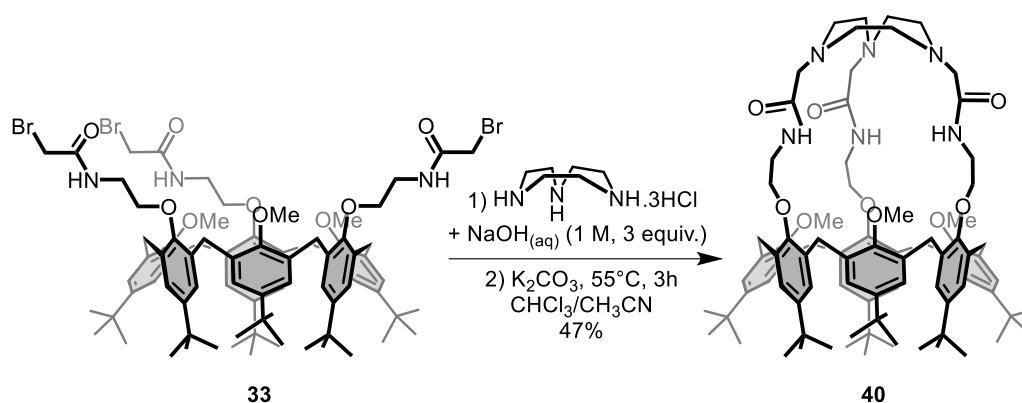
Na_2CO_3 (0.286 g, 2.70 mmol, 16 equiv.) was added to a solution of **39** (0.203 g, 0.169 mmol, 1 equiv.) in 14 mL of anhydrous dimethylformamide at room temperature. The reaction mixture was vigorously stirred, and thiophenol (0.138 mL, 1.35 mmol, 8 equiv.) was added. After 18h at 50°C, the dimethylformamide was removed under reduced pressure. The crude residue was washed with water (5 mL) and acetonitrile (5 mL) on a Buchner funnel (glass frit) and then suspended in water (1 mL). Chlorhydric acid (1 M) was added to the mixture until the solid is solubilized (0.025 mL). A saturated aqueous solution of NH_4PF_6 was then added until precipitation of the compound. The solid was isolated by centrifugation giving amido-tren **35** (0.0516 g, 38%) as a white solid.

mp 78°C; **IR (NaCl)**: ν 2925, 1608, 1557, 1451, 1368, 1268, 1197, 725 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (CD_3CN , 300 MHz, 298 K): δ_{H} (ppm) 2.70 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{ap}}$), 2.78 (t, $J = 6$ Hz, 6H, CH_2Ar), 3.11 (m, 6H, CH_2NH), 3.46 (q, $J = 7$ Hz, 6H, CH_2NHCO), 3.72 (s, 6H, COCH_2N), 7.07 (m, 3H, NHCO), 7.17-7.43 (m, 15H, ArH), 8.22 (bs, 3H, NH); **$^{13}\text{C NMR}$** (CDCl_3 , 75 MHz, 298 K): δ_{C} (ppm) 36.0, 42.0, 46.4, 49.0, 50.8, 55.4, 127.5, 129.6, 130.0, 140.1, 165.9; **HRMS**: calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{N}_7\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 652.3951; measured: 652.3932.



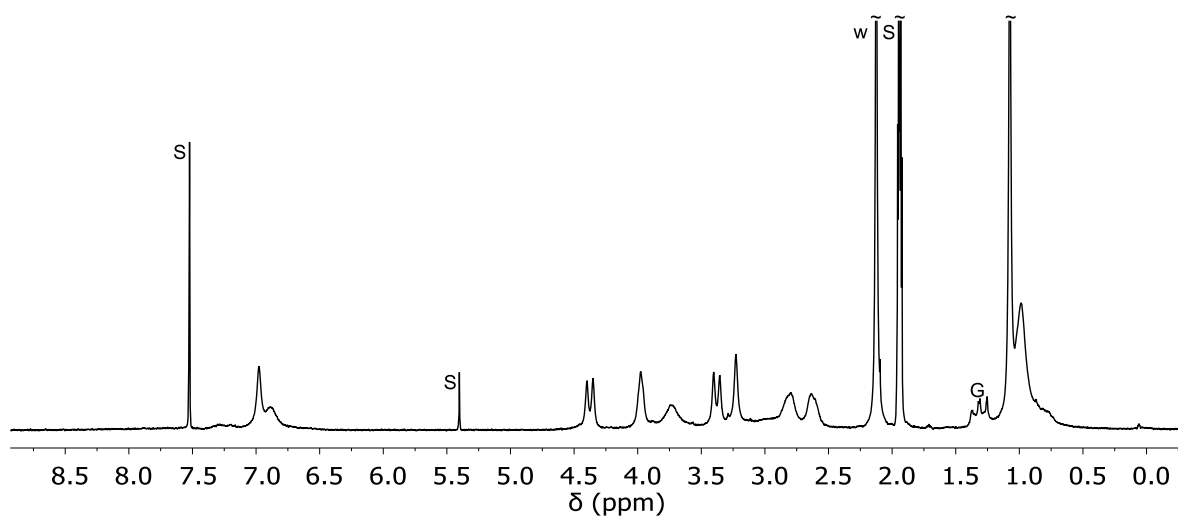
S: solvent, w: water.

Calix[6]amido-tacn **40**



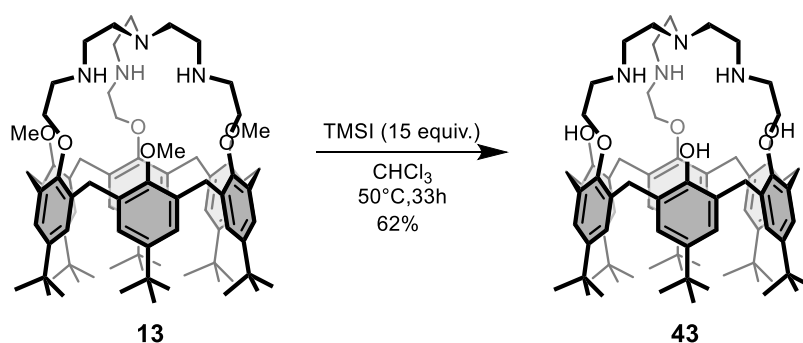
Under argon, calix[6]tris-(bromo-amide) **33** (0.750 g, 0.498 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 49 mL of anhydrous chloroform and 73 mL of anhydrous acetonitrile and potassium carbonate (0.413 g, 1.19 mmol, 6 equiv.) was added to the mixture. 1,4,7-triazacyclononane.3HCl (0.237 g, 2.985 mmol, 2 equiv.) was suspended in 80 mL of a CH₃CN/CHCl₃ 1:1 mixture and a solution of NaOH 1 M (2.99 mL, 2.99 mmol, 3 equiv.) was added. This solution was added in one portion on the solution containing **33**. The reaction mixture was agitated at 55°C for 3h. After evaporation under reduced pressure, the crude residue was dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL) and washed with water (3 x 20 mL). The organic layer was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography (CH₂Cl₂/CH₃OH 94:6 + 0.1% NH₄OH). Calix[6]amido-tacn **40** was obtained as a pale yellow solid (0.328 g, 47%).

mp 241°C (dec.); **IR** (CH₂Cl₂): ν 3372, 2964, 1668, 1520, 1481, 1362, 1203, 1120 cm⁻¹; **¹H NMR** (CDCl₃/CD₃CN 2:3, 300 MHz, 298 K): δ_{H} (ppm) 0.73-1.18 (m, 54H, *t*Bu), 2.63 (m, 6H, CH₂N), 2.79 (m, 6H, CH₂N), 3.22 (bs, 6H, NHCOCH₂NH), 3.37 (d, *J* = 15 Hz, 6H, ArCH₂eq), 3.74 (bs, 6H, OCH₂CH₂NHCO), 3.97 (bs, 6H, OCH₂CH₂NH), 4.37 (d, *J* = 14 Hz, 6H, ArCH₂ax), 7.10-6.75 (m, 12H, ArH); **¹³C NMR** (CDCl₃/CD₃CN 2:3, 75 MHz, 298 K): δ_{C} (ppm) 30.6, 31.6, 31.6, 34.5, 34.6, 40.1, 52.8, 61.1, 70.6, 117.7, 125.8, 133.1, 134.3, 146.0, 146.7, 152.7, 154.2, 172.6; **HRMS**: calculated for C₈₇H₁₂₁N₆O₉ [M+H]⁺: 1393.9190; measured: 1393.9210.



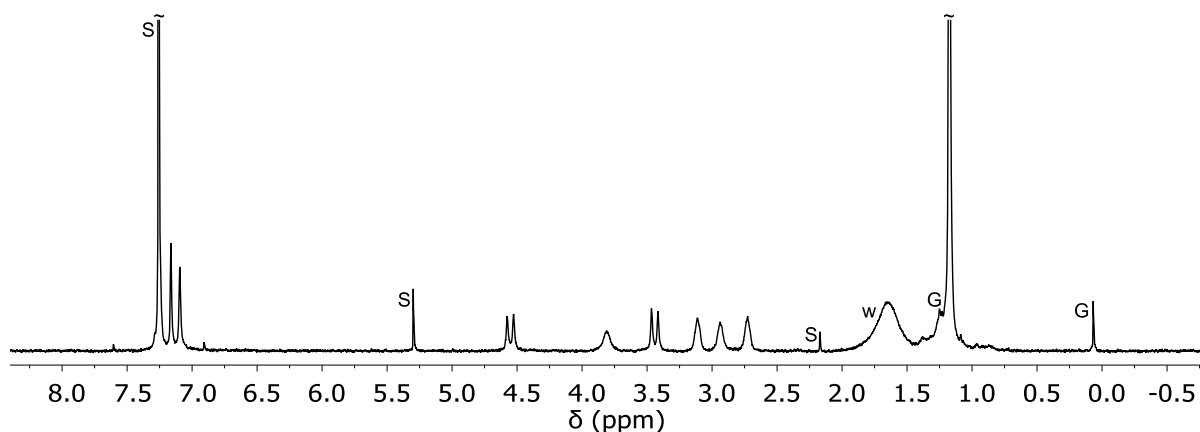
S: solvent, w: water, G: grease.

Calix[6]tren-trisPhOH **43**



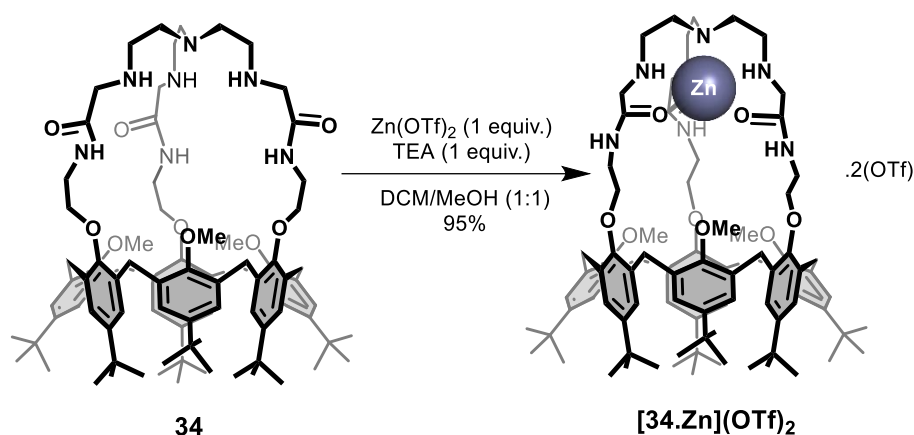
Calix[6]tren **13** (123.3 mg, 0.995 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous CHCl_3 (25 mL). Iodotrimethylsilane (212 μL , 1,492 mmol, 15 equiv.) was added in one portion and the resulting solution was stirred at 50°C under an argon atmosphere in a sealed reactor during 33h (the reaction was monitored by ESI-MS). Water (15 mL) was added to the reaction media and the organic phase was washed with an HClO_4 1 M solution (15 mL) during 30min. The organic layer was washed with water (2 x 15 mL) and evaporated under reduced pressure to afford a brown solid which was purified by flash column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5). After evaporation of the solvents, the purified compound is dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL) and vigorously washed with NH_4OH (5%, 10 mL) for 15min. The organic layer is washed with water (3 x 5 mL) and evaporated to dryness to give calix[6]tren trisPhOH **43** as a beige powder (73.3 mg, 62%).

mp 238°C (dec.); **IR** (ATR): ν 3329, 2956, 1670, 1600, 1481, 1392, 1362, 1293, 1243, 1201, 1120, 1044 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K): δ_{H} (ppm) 1.16 (s, 27H, tBu), 1.19 (s, 27H, tBu), 2.72 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{cap}}$), 2.94 (m, 6H, OCH_2CH_2), 3.12 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{cap}}$), 3.45 (d, $J = 15$ Hz, 6H, ArCH_2eq), 3.82 (m, 6H, CH_2O), 4.55 (d, $J = 15$ Hz, 6H, ArCH_2ax), 7.09 (s, 6H, ArH), 7.17 (s, 6H, ArH); **$^{13}\text{C NMR}$** (CDCl_3 , 75 MHz, 298 K): δ_{C} (ppm) 30.2, 31.5, 31.6, 34.1, 34.4, 47.6, 48.2, 53.4, 75.4, 77.4, 125.3, 126.3, 128.1, 133.2, 142.6, 147.0, 149.3, 151.3; **HRMS** calc. for $\text{C}_{78}\text{H}_{109}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1197.8347, found: 1197.8331.



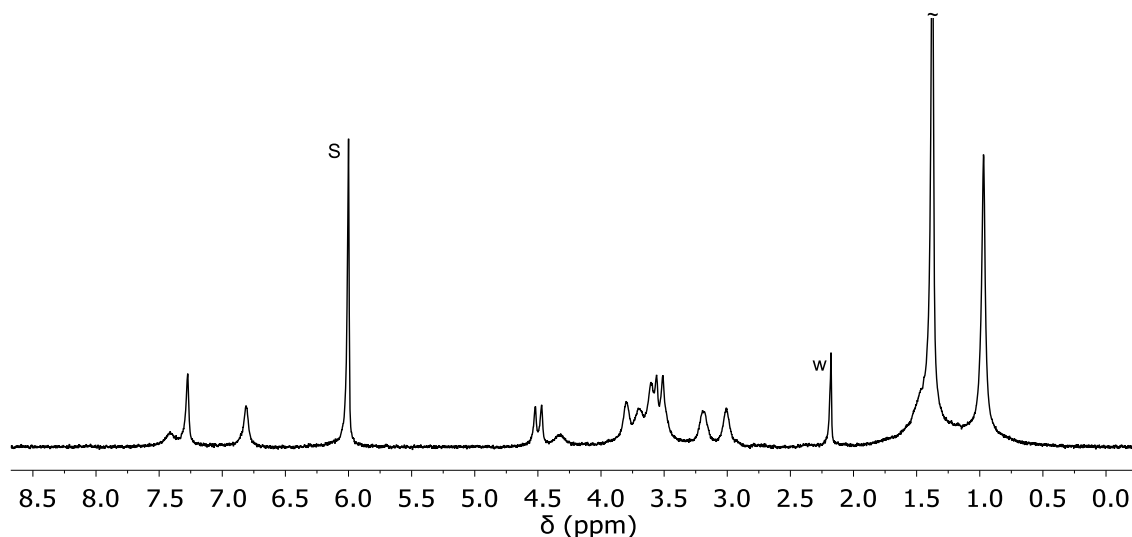
S: solvent, w: water, G: grease.

[Calix[6]amido-tren.Zn](OTf)₂ [34.Zn](OTf)₂



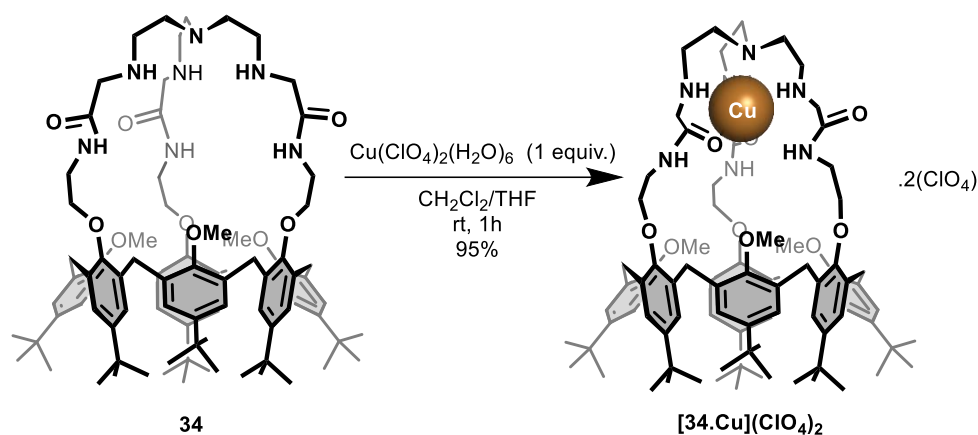
To a solution containing calix[6]amido-tren **34** (10 mg, 7.1 μmol , 1 equiv.) in distilled dichloromethane (0.5 mL) was added Zn(OTf)_2 (2.58 mg, 7.1 μmol , 1 equiv.) dissolved in distilled CH_3OH (0.5 mL) under inert atmosphere. After addition of triethylamine (0.95 μL , 7.1 μmol , 1 equiv.), the reaction mixture was stirred at room temperature for 1h. After concentration to a third of the volume by bubbling argon through the solution, a crystalline product was obtained. It was separated from the solvent by centrifugation, washed with cold CH_3OH and dried under vacuum to give **[34.Zn](OTf)₂** (8.1 mg, 64%) as a white solid.

mp >250°C; **IR** (CH_2Cl_2): ν 3350-3210, 2966, 1666, 1650, 1629, 1606, 1481, 1383, 1279, 1250, 1205, 1116, 1030 cm^{-1} ; **¹H NMR** ($\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 300 MHz, 418 K): δ_{H} (ppm) 0,97 (s, 27H, tBu), 1,38 (s, 27H, tBu), (s, 9H, OCH_3), 3,01 (m, 6H, CH_2N or $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,2 (m, 6H, CH_2N or $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,53 (d, $J = 16$ Hz, 6H, ArCH_2eq), 3,60 (m, 6H, NCH_2 or OCH_2 or OCH_3), 3,70 (m, 6H, NCH_2 or OCH_2 or OCH_3), 3,80 (m, 6H, NCH_2 or OCH_2 or OCH_3), 4,50 (d, $J = 16$ Hz, 6H, ArCH_2ax), 6,81 (s, 6H, ArH), 7,27 (s, 6H, ArH), 7,42 (bs, 3H, NHCO); **HRMS**: calculated for $\text{C}_{87}\text{H}_{123}\text{N}_7\text{O}_9\text{Zn}$ [M]²⁺: 736.9331 ; measured: 736.9342.



S: solvent, w: water.

[Calix[6]amido-tren.Cu](ClO₄)₂ [34.Cu](ClO₄)₂

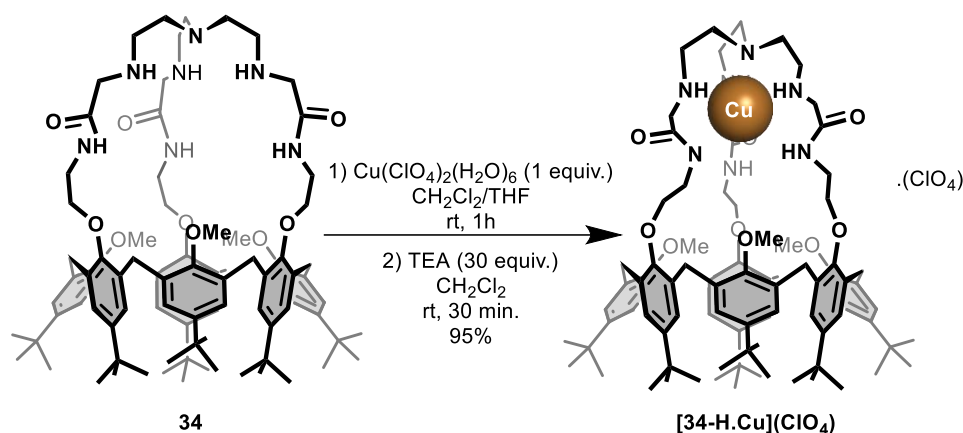


Caution! Although we have not encountered any problems, it is noted that perchlorate salts of metal complexes with organic ligands are potentially explosive and should be handled only in small quantities with appropriate precautions.

Under argon, dry tetrahydrofuran (0.8 mL) containing Cu(ClO₄)₂(H₂O)₆ (5.26 mg, 0.0142 mmol, 1 equiv.) was added to calix[6]amido-tren **34** (20.0 mg, 0.0142 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (1.3 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1h. After removal of the solvents under reduced pressure, the light blue solid was redissolved in CH₂Cl₂ (1 mL) and the solution was filtered through celite before removal of the solvent to yield pure [34.Cu](ClO₄)₂ as a light blue powder (22.6 mg, 95%).

mp >250°C; **IR** (ATR): ν 3290-3270, 2958, 1670, 1624, 1481, 1362, 1291, 1204, 1105, 624 cm⁻¹; **E.A.:** C₈₇H₁₂₃Cl₂CuN₇O₁₇(CH₂Cl₂)(H₂O)₂: calculated C 59.15, H 7.27, N 5.09; found C 58.9, H 7.25, N 5.46; **HRMS:** calculated for C₈₇H₁₂₃Cl₂CuN₇O₁₇ [M]²⁺: 736.4339; measured: 736.3998.

[(Calix[6]amido-tren-H).Cu](ClO₄) [**34-H.Cu**](ClO₄)

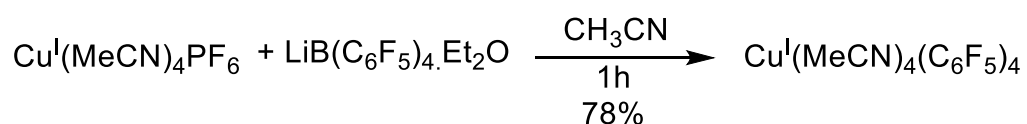


Caution! Although we have not encountered any problems, it is noted that perchlorate salts of metal complexes with organic ligands are potentially explosive and should be handled only in small quantities with appropriate precautions.

Under argon, dry tetrahydrofuran (0.8 mL) containing Cu(ClO₄)₂(H₂O)₆ (5.26 mg, 0.0142 mmol, 1 equiv.) was added to calix[6]amido-tren **34** (20.0 mg, 0.0142 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (1.3 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1h. After removal of the solvents under reduced pressure, the solid was dissolved in 1 mL CH₂Cl₂ and triethylamine (57.4 μL, 30 equiv.) was added. The mixture was stirred for 30min. at room temperature and washed with water (1 x 1 mL, 15min.) conducting to the formation of a precipitate. This precipitate was isolated by centrifugation conducting to an intense blue powder (18.6 mg, 83%) to yield pure [**34-H.Cu**](ClO₄).

mp >250°C; **IR** (ATR): ν 3352, 3236, 2960, 1656, 1582, 1481, 1362, 1296, 1203, 1114, 627 cm⁻¹; **HRMS**: calculated for C₈₇H₁₂₃ClCuN₇O₁₃ [M]²⁺: 736.4339; measured: 736.4319.

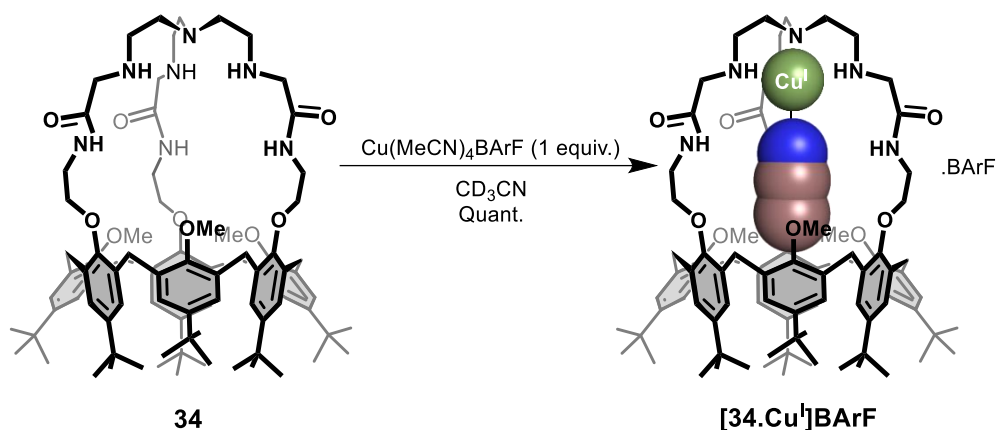
$\text{Cu}^{\text{I}}(\text{MeCN})_4\text{BArF}$



This compound was prepared according to a procedure described in the literature (*Inorg. Chem.*, **2002**, 41 (8), pp 2209–2212).

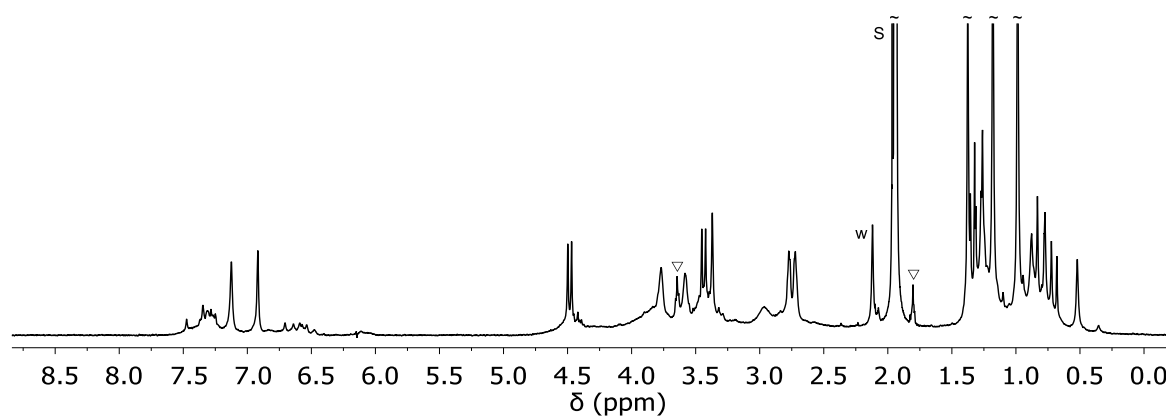
To a 100 mL Schlenk flask equipped with a stir bar were added $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (223 mg, 0.600 mmol), $\text{LiB}(\text{C}_6\text{F}_5)_4\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (456 mg, 0.600 mmol, 1 equiv.), and 8 mL of deoxygenated CH_3CN under an inert atmosphere. The reaction mixture was stirred for 1h, after which the product was precipitated with addition of 75 mL of deoxygenated H_2O . This solid was isolated *via* filtration through a coarse porosity Schlenk filter frit. The product $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{MeCN})_4\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$ was dried under vacuum and lyophilized to give 420 mg (78% yield) as an off-white solid.

[Calix[6]amido-tren.Cu^I]BArF [**34.Cu**]BArF



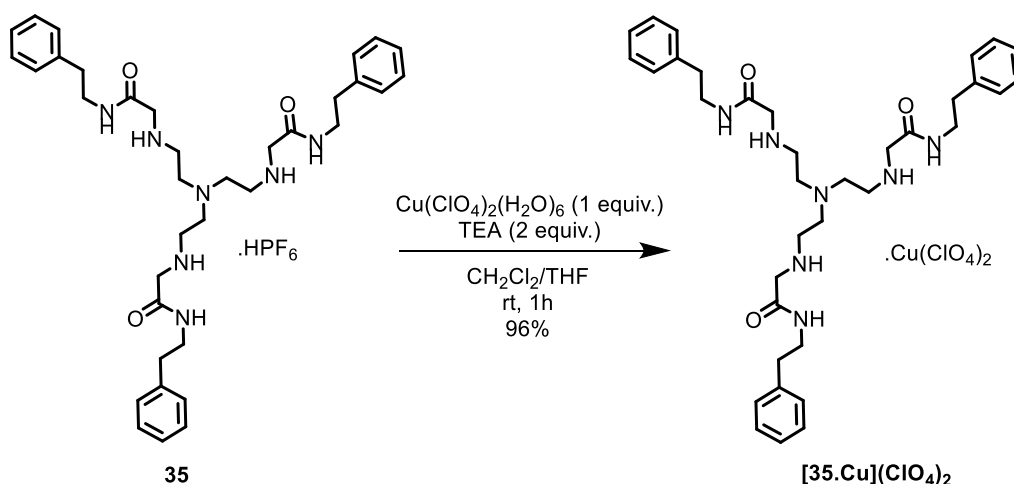
In a glovebox under argon atmosphere, anhydrous calix[6]amido-tren **34** (10.0 mg, 0.0071 mmol, 1 equiv.) is dissolved in deuterated acetonitrile (600 μL). A solution containing anhydrous $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BArF}$ (3.9 mg, 0.0071 mmol, 1 equiv.) in deuterated acetonitrile (600 μL) is added to **34** and agitated at room temperature for 30 min. The complex [**34.Cu**]BArF is used without evaporation for studies in CD_3CN . The solvent is removed under reduced pressure to obtain [**34.Cu**]BArF as a white solid (quant.) for studies in other solvents (acetone- d_6 or 2-MeTHF).

^1H NMR of [**34.Cu**(CD_3CN)]⁺ (CD_3CN , 500 MHz, 300 K): due to the weak stability in time of the compound [**34.Cu**]BArF, 2D NMR analyses couldn't be realized in order to precisely attribute the ^1H NMR resonances.



▽: THF, S: solvent, w: water.

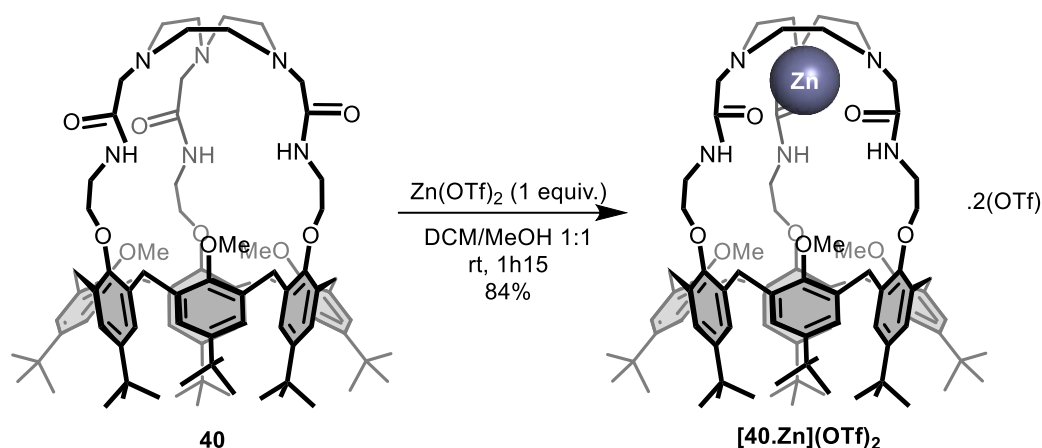
[amido-tren.Cu](ClO₄)₂ [35.Cu](ClO₄)₂



Under argon, dry tetrahydrofuran (1.6 mL) containing Cu(ClO₄)₂(H₂O)₆ (19.44 mg, 0.0525 mmol, 1 equiv.) was added protonated amido-tren [**35.H**]⁺ (41.6 mg, 0.0525 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (1.6 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1h in the presence of triethylamine (1.46 μL, 0.105 mmol, 2 equiv.). After removal of the solvents under reduced pressure, the blue solid was washed with water (3 x 1 mL). The solid was redissolved in CH₂Cl₂ (2 mL) and the solution was filtered through celite before removal of the solvent to yield pure [**35.Cu**](ClO₄)₂ as a slightly viscous blue solid (44.9 mg, 96%).

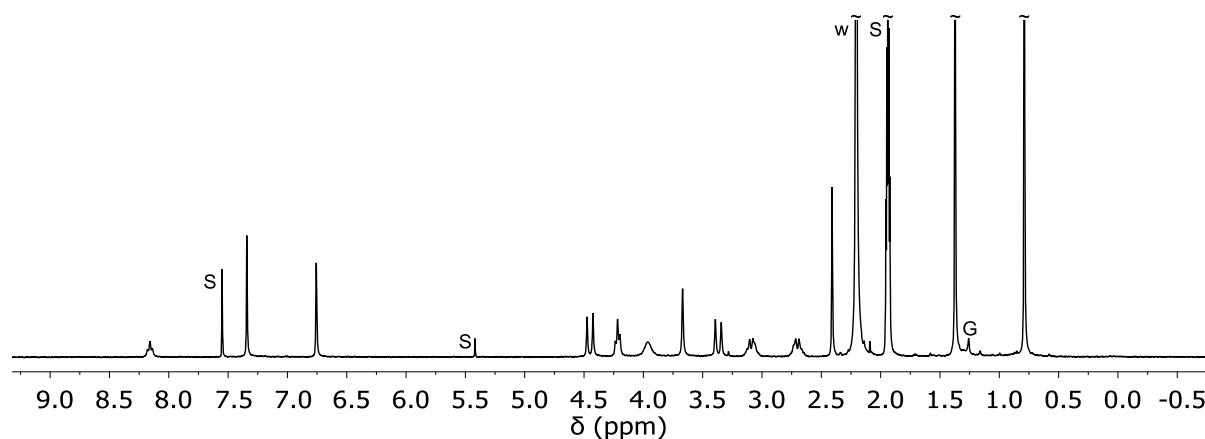
IR (KBr): ν 3288, 2936, 1622, 1567, 1454, 1373, 1262, 1202, 1097, 623 cm⁻¹; **HRMS**: calculated for C₃₆H₅₁CuN₇O₃ [M+Cu]²⁺: 346.1669; measured: 346.1666.

[Calix[6]amido-tacn.Zn](OTf)₂ [40.Zn](OTf)₂



A solution of Zn(OTf)₂ (7.82 mg, 0.0215 mmol, 1 equiv.) in distilled CH₃OH (0.75 mL) was added under inert atmosphere on a flask containing calix[6]amido-tacn **40** (30 mg, 0.0215 mmol, 1 equiv.) dissolved in distilled CH₂Cl₂ (0.75 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1h15. After concentration to a third of the volume by bubbling argon through the solution, a precipitate was obtained. It was separated from the solvent by centrifugation at -5°C, washed with cold CH₃OH and dried under vacuum to give [40.Zn](OTf)₂ (32.5 mg, 84%) as a white solid.¹⁰

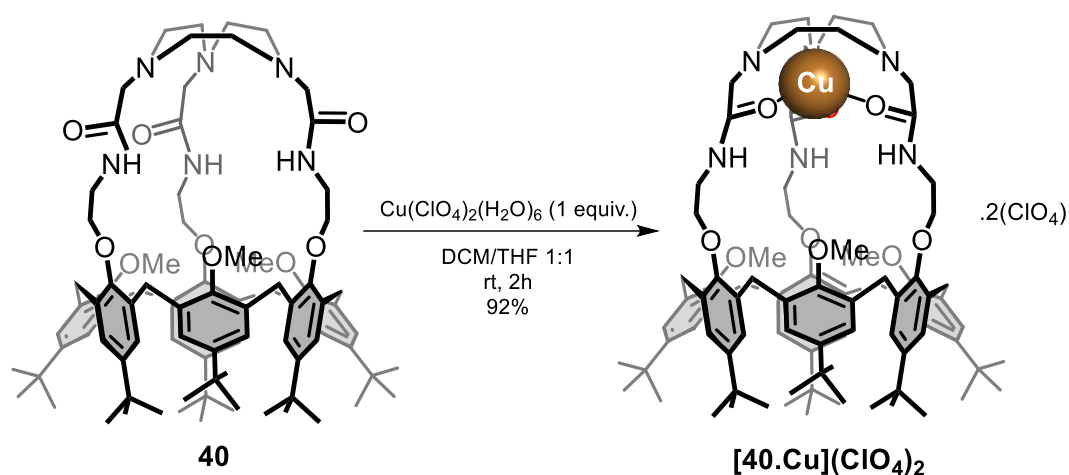
mp >250°C; **IR** (NaCl): $\nu = 3284, 3121, 2961, 1628, 1484, 1363, 1246, 1171, 1108, 1030, 640 \text{ cm}^{-1}$; **¹H NMR** (CDCl₃/CD₃CN 1:1, 300 MHz, 298 K): δ_{H} (ppm) 0,79 (s, 27H, tBu), 1,26 (s, 27H, tBu), 2,41 (s, 9H, OCH₃), 2,71 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 6H, CH₂N_{tacn}), 3,09 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 6H, CH₂N_{tacn}), 3,36 (d, $J = 14 \text{ Hz}$, 6H, ArCH₂eq), 3,67 (m, 6H, COCH₂N), 3,96 (bs, 6H, CH₂NH), 4,22 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 6H, OCH₂), 4,45 (d, $J = 14 \text{ Hz}$, 6H, ArCH₂ax), 6,76 (s, 6H, ArH), 7,34 (s, 6H, ArH), 8,16 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H, NHCO); **¹³C NMR** (CD₃CN, 75 MHz, 298 K): δ_{C} (ppm) 29.9, 31.5, 31.9, 34.7, 42.4, 50.4, 53.7, 60.6, 62.5, 71.4, 124.5, 129.0, 133.9, 134.2, 146.8, 151.3, 154.8, 175.6; **HRMS**: calculated for C₈₇H₁₂₀N₆O₉Zn [M]²⁺: 728.4199; measured: 728.4198.



S: solvent, w: water, G: grease.

¹⁰ The presence of two water molecules was taken into account for the calculation of the yield of the reaction.

[Calix[6]amido-tacn.Cu](ClO₄)₂ [40.Cu](ClO₄)₂



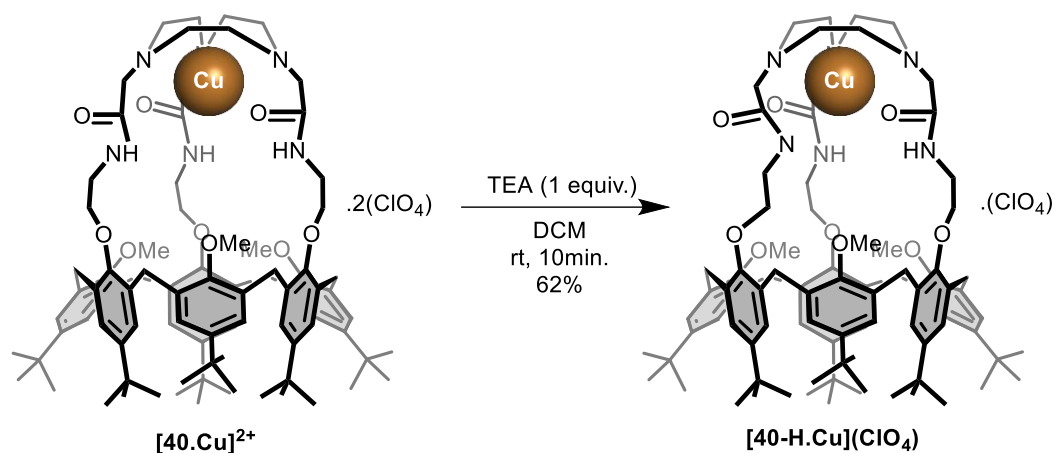
Caution! Although we have not encountered any problems, it is noted that perchlorate salts of metal complexes with organic ligands are potentially explosive and should be handled only in small quantities with appropriate precautions.

Under argon, dry tetrahydrofuran (2 mL) containing Cu(ClO₄)₂(H₂O)₆ (26.58 mg, 0.0717 mmol, 1 equiv.) was added to calix[6]amido-tacn **40** (100.0 mg, 0.0717 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (2 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2h. After removal of the solvents under reduced pressure, the light blue solid was washed with water (3 x 1 mL) and redissolved in CH₂Cl₂/CH₃OH 2:1 (2 mL) and the solution was filtered through celite before removal of the solvent to yield pure [40.Cu](ClO₄)₂ as a light blue powder (114.3 mg, 92%).¹¹

mp 245°C (dec.); **IR** (KBr): ν 3313, 2955, 1622, 1482, 1360, 1292, 1107, 622 cm⁻¹; **E.A.:** C₈₇H₁₂₀CuN₆O₉(CH₂Cl₂)(ClO₄)₂: calculated C 60.70, H 7.06, N 4.83; found C 60.70, H 7.18, N 4.84; **HRMS:** calculated for C₈₇H₁₂₀CuN₆O₉ [M]²⁺: 727.9201; measured: 727.9203.

¹¹ The presence of a dichloromethane molecule was taken into account for the calculation of the yield of the reaction.

[Calix[6]amido-tacn.Cu-H](ClO₄)₂ [40-H.Cu](ClO₄)₂



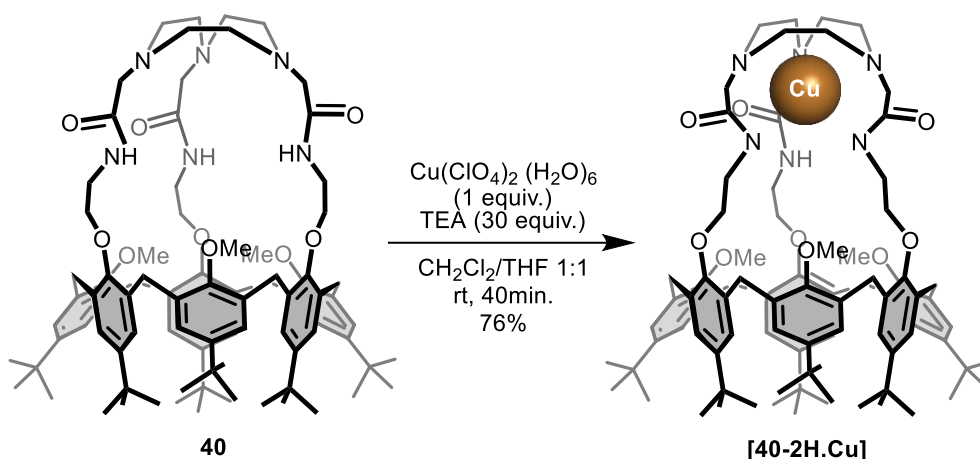
Caution! Although we have not encountered any problems, it is noted that perchlorate salts of metal complexes with organic ligands are potentially explosive and should be handled only in small quantities with appropriate precautions.

Under argon, calix[6]amido-tacn-Cu^{II} [40.Cu](ClO₄)₂ (20.0 mg, 0.0143 mmol, 1 equiv.) was dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL). Triethylamine was added to the solution (1.9 μL, 0.0143 mmol, 1 equiv.) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min. Water (1 mL) is added leading to the formation of a light blue precipitate. The organic phase is evaporated under reduced pressure to yield pure [40-H.Cu](ClO₄) as a blue powder (13.8 mg, 59%).¹²

mp >250°C; **IR** (KBr): ν 3340, 2961, 1629, 1581, 1481, 1362, 1295, 1098, 1017, 624 cm⁻¹; **HRMS**: calculated for C₈₇H₁₁₉O₉N₆Cu [M]⁺: 1454.8376; measured: 1454.8329.

¹² The presence of a dichloromethane molecule was taken into account for the calculation of the yield of the reaction.

[Calix[6]amido-tacn.Cu-2H] [40-2H.Cu]



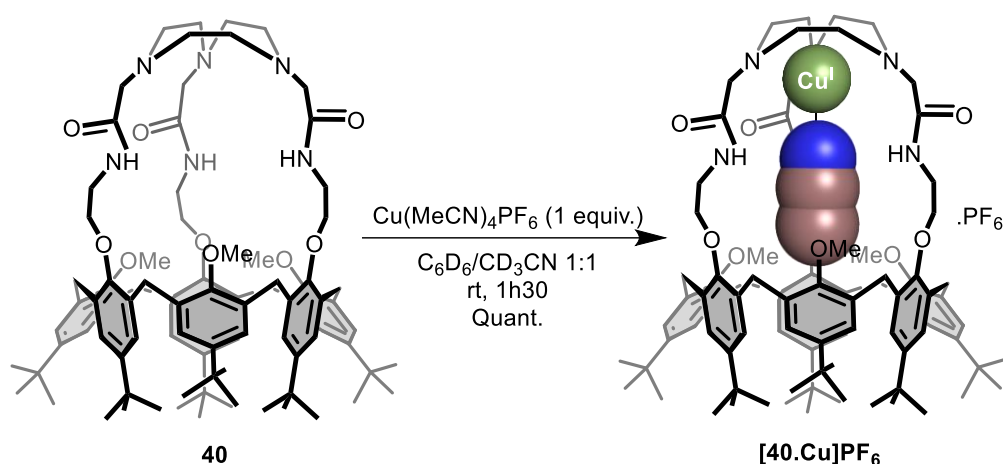
Caution! Although we have not encountered any problems, it is noted that perchlorate salts of metal complexes with organic ligands are potentially explosive and should be handled only in small quantities with appropriate precautions.

Under argon, dry tetrahydrofuran (0.5 mL) containing $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_6$ (5.32 mg, 0.0143 mmol, 1 equiv.) was added to calix[6]amido-tacn **40** (20.0 mg, 0.0143 mmol, 1 equiv.) in CH_2Cl_2 (0.5 mL). Triethylamine (58.1 μL , 0.430 mmol, 30 equiv.) was added and the dark blue reaction mixture was stirred at room temperature for 40min. After removal of the solvents under reduced pressure, the dark blue solid was redissolved in CH_2Cl_2 (1 mL) and washed with water (4 x 1 mL). The organic phase was filtered through celite before removal of the solvent to yield pure [**40-2H.Cu**] as an intense cobalt blue powder (17.0 mg, 77%).¹³

mp 242°C (dec.); **IR** (KBr): ν 3375, 2962, 1682, 1583, 1481, 1362, 1295, 1260, 1094, 1016 cm^{-1} ; **HRMS**: calculated for $\text{C}_{87}\text{H}_{119}\text{O}_9\text{N}_6\text{Cu}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1454.8376; measured: 1454.8335.

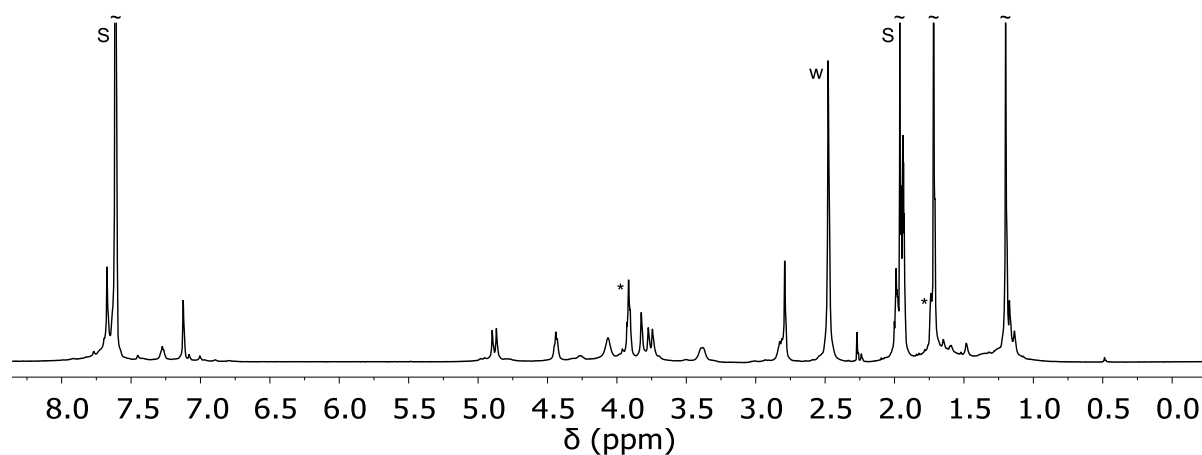
¹³ The presence of a dichloromethane molecule was taken into account for the calculation of the yield of the reaction.

[Calix[6]amido-tacn.Cu^I]PF₆ [**40.Cu**]PF₆



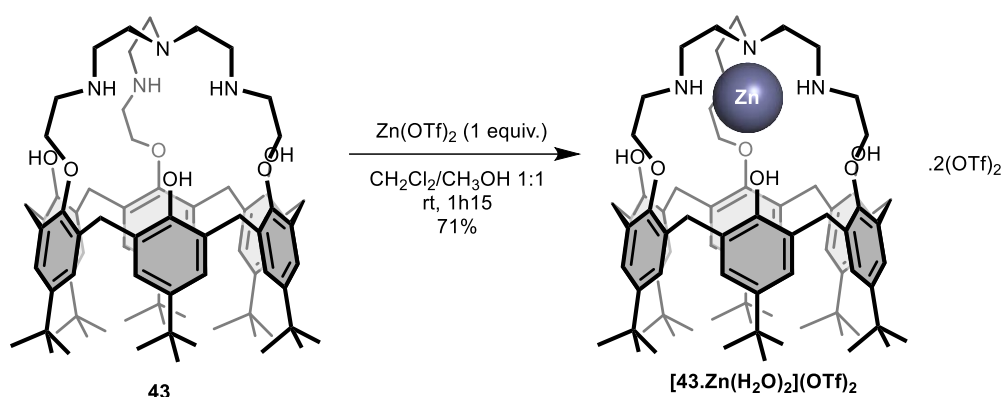
In a glovebox under argon atmosphere, calix[6]amido-tacn **40** (30.0 mg, 0.0215 mmol, 1 equiv.) is dissolved in a mixture of deuterated benzene (3 mL) and deuterated acetonitrile (2 mL). A solution containing Cu(MeCN)₄PF₆ (8.0 mg, 0.0215 mmol, 1 equiv.) in deuterated acetonitrile (1 mL) is added to the tube containing **40** and agitated at room temperature for 1h30. The solvents are removed under reduced pressure to obtain [**40.Cu**]PF₆ as a white solid (quant.).

The IR, ¹H and ¹³C NMR analysis of [**40.Cu**]⁺ was done in presence of CO: IR of [**40.Cu(CO)**]⁺ (CH₃CN): ν 3370, 2964, 2092, 1672, 1483, 1203 cm⁻¹; ¹H NMR of [**40.Cu(CO)**]⁺ (CD₃CN/C₆D₆ 2:3, 500 MHz, 300 K): δ_H (ppm) 1.20 (s, 27H, tBu), 1.72 (s, 27H, tBu), 2.79 (s, 9H, OCH₃), 2.82 (m, 6H, CH₂N_{tacn}), 3.38 (m, 6H, CH₂N_{tacn}), 3.76 (d, *J* = 15 Hz, 6H, ArCH₂eq), 3.82 (s, 6H, NCH₂CO), 4.07 (bs, 6H, CH₂NH), 4.44 (m, 6H, OCH₂), 4.89 (d, *J* = 16 Hz, 6H, ArCH₂ax), 7.12 (s, 6H, ArH), 7.28 (m, 3H, NH), 7.69 (s, 6H, ArH); ¹³C NMR of [**40.Cu(CO)**]⁺ (CD₃CN/C₆D₆ 2:3, 126 MHz, 300 K): δ_C (ppm) 25.7, 30.2, 31.1, 31.3, 31.4, 34.1, 34.30, 40.1, 56.8, 60.9, 64.9, 67.7, 70.2, 123.9, 133.4, 134.0, 146.1, 146.3, 151.3, 155.4, 169.2; HRMS: calculated for C₈₇H₁₁₉CuN₆O₉ [M-H-e]⁺: 1454.8376; measured: 1454.8346.



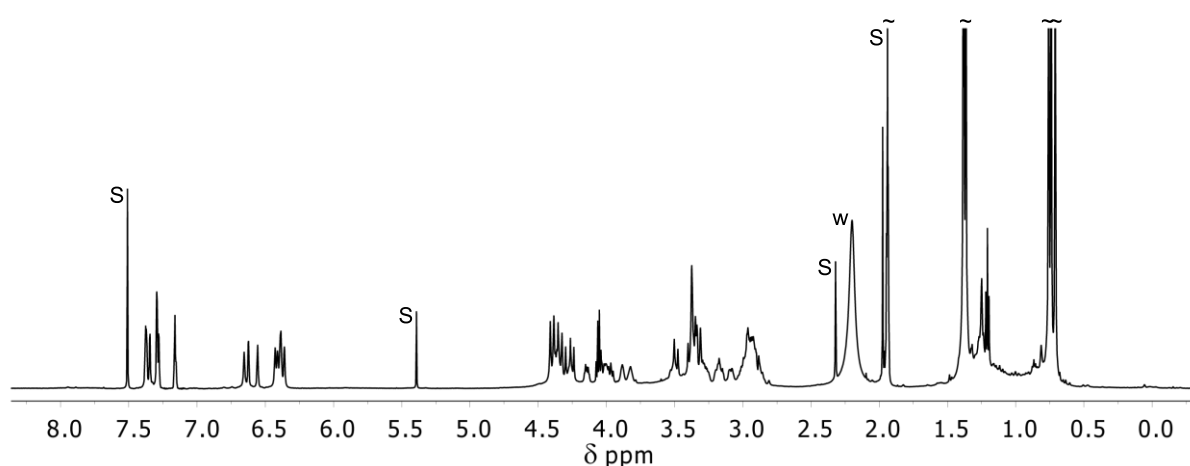
*: THF, S: solvent, w: water.

[Calix[6]trentrisPhOH.Zn](OTf)₂ [43.Zn](OTf)₂



To a solution containing calix[6]tren-trisPhOH **43** (20,0 mg, 0.0167 mmol, 1 equiv.) in distilled CH₂Cl₂ (0.5 mL) was added under inert atmosphere Zn(OTf)₂ (6.07 mg, 0.0167 mol, 1 equiv.) dissolved in anhydrous CH₃OH (0.5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1h15. After concentration to a third of the volume by bubbling argon through the solution, a precipitate was obtained. It was separated from the solvent by centrifugation, washed with cold CH₃OH and dried under vacuum to give **[43.Zn](OTf)₂** (18.4 mg, 71%) as a white solid.¹⁴

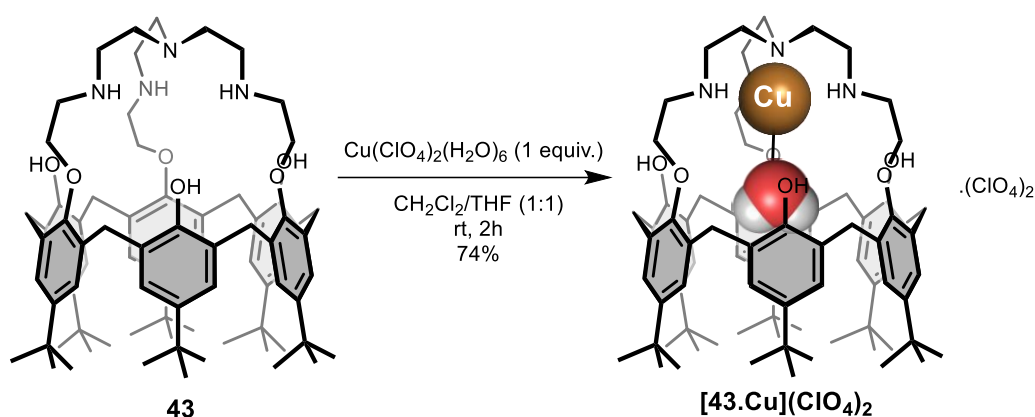
mp >250°C; **IR**(NaCl): ν 3439, 2962, 1483, 1357, 1286, 1252, 1178, 1031, 640 cm⁻¹; **¹H NMR** (CD₃CN/CDCl₃ 3:2, 600 MHz, 298 K): δ_{H} (ppm) 0.71 (s, 8H, tBu), 0.74 (s, 8H, tBu), 0.76 (s, 10H, tBu), 1.37 (s, 10H, tBu), 1.38 (s, 18H, tBu), 2.79-3.23 (m, 12H, CH₂N), 3.23-3.60 (m, 12H, CH₂N+ArCH₂eq), 3,75-4.20 (m, 4H, CH₂O), 4.20-4.56 (m, 8H, ArCH₂ax+CH₂O), 6.33-6.46 (m, 3H, ArH), 6.56 (s, 1H, ArH), 6.62 (s, 1H, ArH), 6.65 (s, 1H, ArH), 7.14-7.43 (m, 6H, ArH); **¹³C NMR** (CD₃CN/CDCl₃ 3:2, 100 MHz, 298 K): δ_{C} (ppm) 15.0, 21.7, 22.0, 30.0, 30.7, 31.1, 31.4, 31.5, 34.6, 34.7, 35.3, 35.4, 47.0, 48.5, 49.6, 50.4, 51.8, 52.2, 52.5, 61.2, 72.1, 73.9, 122.7, 123.1, 123.8, 124.9, 125.6, 126.5, 126.9, 127.6, 128.0, 128.1, 128.4, 129.2, 129.4, 130.0, 130.1, 132.1, 132.9, 133.4, 133.5, 135.8, 136.2, 141.3, 142.8, 142.9, 143.4, 147.8, 148.0, 148.1, 148.8, 149.2, 149.6, 152.8, 153.1, 154.4; **HRMS**: calculated for C₇₈H₁₀₈N₄O₆Zn [M]²⁺: 630.3775 ; measured: 630.3761.



S: solvent, w: water, G: grease.

¹⁴ The presence of two water molecules was taken into account for the calculation of the reaction yield.

[Calix[6]trentrisPhOH.Cu](ClO₄)₂ [43.Cu(H₂O)](ClO₄)₂



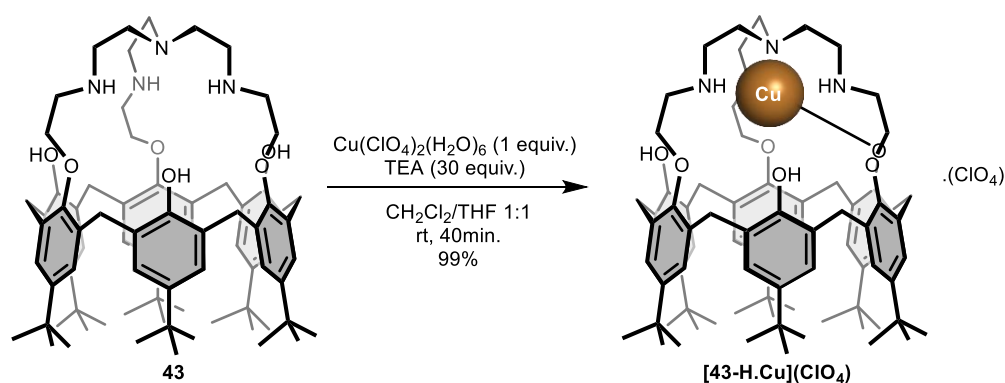
Caution! Although we have not encountered any problems, it is noted that perchlorate salts of metal complexes with organic ligands are potentially explosive and should be handled only in small quantities with appropriate precautions.

Under argon, dry tetrahydrofuran (1.3 mL) containing Cu(ClO₄)₂(H₂O)₆ (15.47 mg, 0.0417 mmol, 1 equiv.) was added to calix[6]tren-trisPhOH **43** (35.0 mg, 0.0417 mmol, 1 equiv.) previously dissolved in CH₂Cl₂ (1.3 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2h. After removal of the solvents under reduced pressure, the green solid was redissolved in CH₂Cl₂ (1 mL) and the solution was filtered through celite before removal of the solvent to yield pure [43.Cu(H₂O)]²⁺ as a green powder (32.5 mg, 74%).¹⁵

mp >250°C (dec.); **IR** (KBr): ν 3477, 3236, 2955, 1481, 1360, 1291, 1195, 1103, 624 cm⁻¹; **HRMS**: calculated for C₇₈H₁₀₈CuN₄O₆ [M]²⁺: 629.8777; measured: 629.8763.

¹⁵ The presence of two water molecules was taken into account for the calculation of the reaction yield.

[Calix[6]trentrisPhOH.Cu-H](ClO₄)₂ [43-H.Cu](ClO₄)



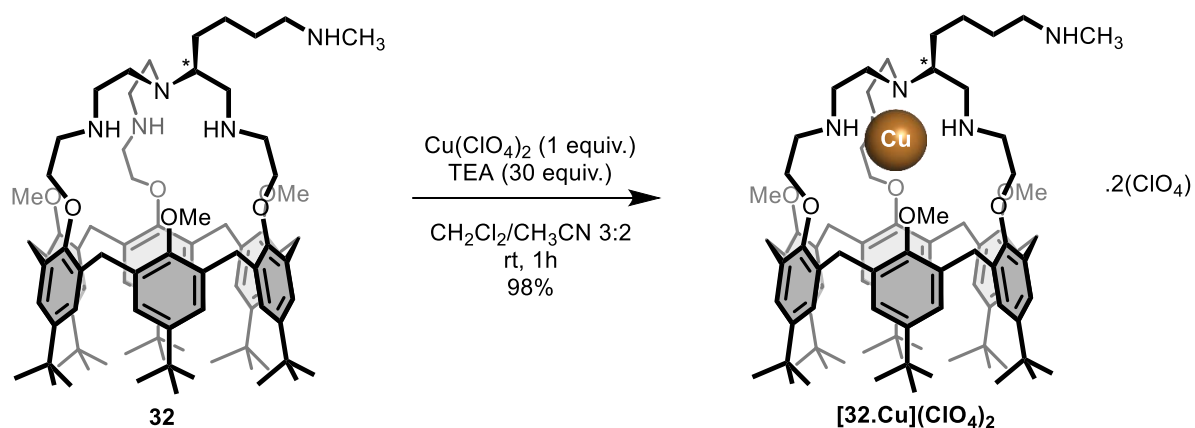
Caution! Although we have not encountered any problems, it is noted that perchlorate salts of metal complexes with organic ligands are potentially explosive and should be handled only in small quantities with appropriate precautions.

Under argon, dry tetrahydrofuran (0.5 mL) containing Cu(ClO₄)₂(H₂O)₆ (6.19 mg, 0.0167 mmol, 1 equiv.) was added to calix[6]tren-trisPhOH **43** (20.0 mg, 0.0167 mmol, 1 equiv.) previously dissolved in CH₂Cl₂ (1.3 mL). Triethylamine (67.6 μL, 0.500 mmol, 30 equiv.) was added and the reddish reaction mixture was stirred at room temperature for 40 min. After removal of the solvents under reduced pressure, the red solid was redissolved in CH₂Cl₂ (1 mL) and washed with water (3 x 1 mL). The organic phase was filtered through celite before removal of the solvent to yield pure [43-H.Cu](ClO₄) as a brown powder (23.1 mg, 99%).¹⁶

mp 247°C; **IR** (ATR): ν 3280, 2955, 1481, 1362, 1296, 1200, 1115, 623 cm⁻¹; **HRMS**: calculated for C₇₈H₁₀₇CuN₄O₆ [M]⁺: 1258.7481; measured: 1258.7507.

¹⁶ The presence of two water molecules was taken into account for the calculation of the reaction yield.

Calix[6]tren-NHCH₃-Cu [32.Cu](ClO₄)₂

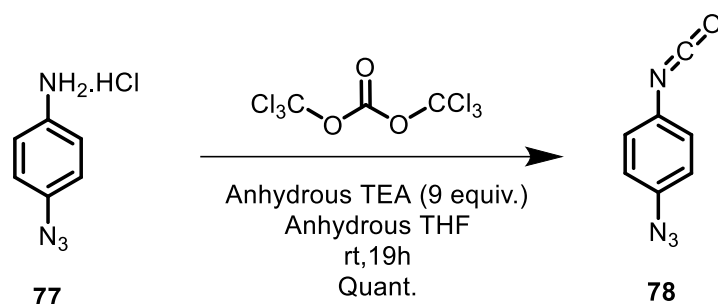


Caution! Although we have not encountered any problems, it is noted that perchlorate salts of metal complexes with organic ligands are potentially explosive and should be handled only in small quantities with appropriate precautions.

Under argon, dry acetonitrile (1.5 mL) containing Cu(ClO₄)₂(H₂O)₆ (13.98 mg, 0.0377 mmol, 1 equiv.) was added to calix[6]tren-NHCH₃ **32** (50.1 mg, 0.0377 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (2.5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1h. After removal of the solvents under reduced pressure, the green solid was redissolved in CH₂Cl₂ (3 mL) and the solution was filtered through celite before removal of the solvent to yield pure [32.Cu](ClO₄)₂ as a green powder (64.1 mg, 98%).

mp >250°C; **IR** (KBr): 2961, 1482, 1362, 1202, 1108, 623 cm⁻¹; **HRMS**: calculated for C₈₆H₁₂₅CuN₅O₆ [M]²⁺: 693.4463; measured: 693.4415.

1-azido-4-isocyanatobenzene **78**

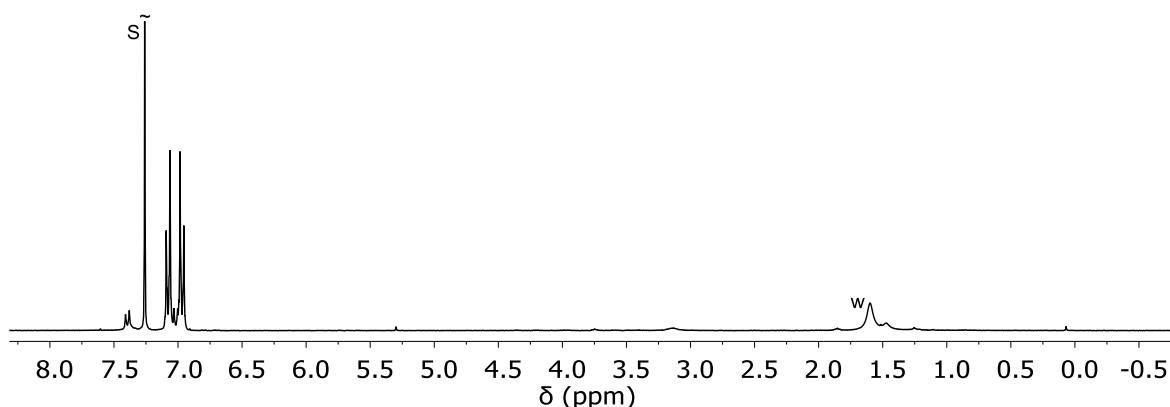


Caution! This manipulation necessitate a particular attention due to the high toxicity of phosgene (gaseous) generated *in situ* during the reaction. Although we have not encountered any problem, it is noted that small azide derivatives are potentially explosive and should be handled with appropriate precautions.

This compound was already obtained according to another synthetic strategy (*Angew. Makromol. Chem.* **1969**, *9* (1), 1-15). This compound was prepared according to an adaptation of a procedure described in the literature (*J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3093-3102).

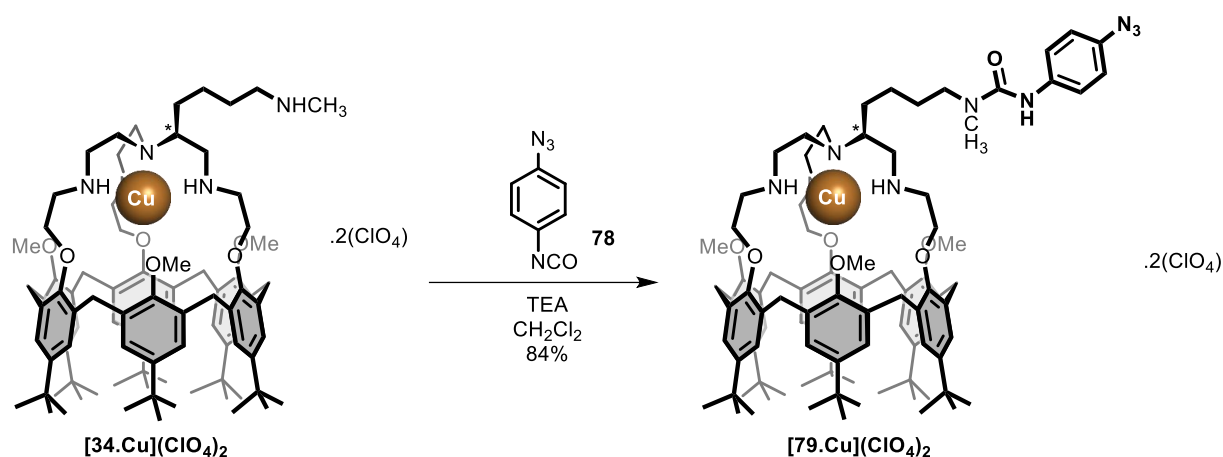
In a reactor, under inert atmosphere, were placed 4-azidoaniline hydrochloride **77** (0.410 g, 2.403 mmol, 1 equiv.) in 16 mL of freshly distilled anhydrous THF. Triphosgene (0.713 g, 2.403 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 16 mL anhydrous THF under inert atmosphere and injected in the reactor. Freshly distilled anhydrous triethylamine (2.92 mL, 21.630 mmol, 9 equiv.) was then added in one portion. A white smoke was immediately formed (gaseous phosgene). The reactor was sealed and vigorously agitated at room temperature for 19h. The excess of phosgene was removed by argon bubbling into the solution and the mixture was concentrated under reduced pressure. The crude residue was rapidly filtered and the solid was washed with anhydrous THF. The solvent of the filtrate was removed under reduced pressure to afford 1-azido-4-isocyanatobenzene **78** as a brown oil (quant.) used without further purification.

IR (KBr): ν 3054, 2982, 2259, 2103 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K): δ_{H} (ppm) 7.08 (d, $J = 9$ Hz, 2H, ArH), 6.97 (d, $J = 9$ Hz, 2H, ArH).



S: solvent, w: water.

Calix[6]tren-N₃-Cu [79.Cu](ClO₄)₂



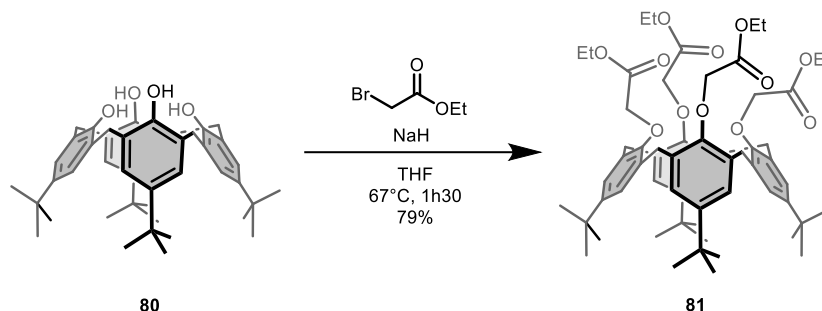
Caution! Although we have not encountered any problem, it is noted that small azide, derivatives and perchlorate salts of metal complexes with organic ligands are potentially explosive and should be handled with appropriate precautions.

1-azido-4-isocyanatobenzene **78** (18.8 mg, 0.117 mmol, 7.89 equiv.) was placed in 0.5 mL anhydrous CH₂Cl₂. Calix[6]tren-NHCH₃-Cu [34.Cu](ClO₄)₂ (23.6 mg, 0.0149 mmol, 1 equiv.) was placed in 0.5 mL anhydrous CH₂Cl₂ and added dropwise to the solution containing the isocyanate **78**. Anhydrous triethylamine (10 μL, 0.0741 mmol, 4.97 equiv.) was added and the mixture was agitated at room temperature. After 17h, the reaction mixture was washed with water (1 mL) for 15min. The organic layer was evaporated under reduced pressure and the crude residue was centrifuged in cold CH₃CN (3 x 1 mL). The filtrate is concentrated under reduced pressure to afford calix[6]tren-N₃-Cu [79.Cu](ClO₄)₂ as a green-brown solid (21.8 mg, 84%).

mp 240°C (dec.); **IR** (KBr): ν 3287, 2962, 2115, 1504, 1481, 1362, 1201, 1106, 624 cm⁻¹; **HRMS**: calculated for C₉₃H₁₂₉CuN₉O₇ [M]²⁺: 773.9666; measured: 773.9640.

Synthesis of calix[4]arenes for monolayer formation

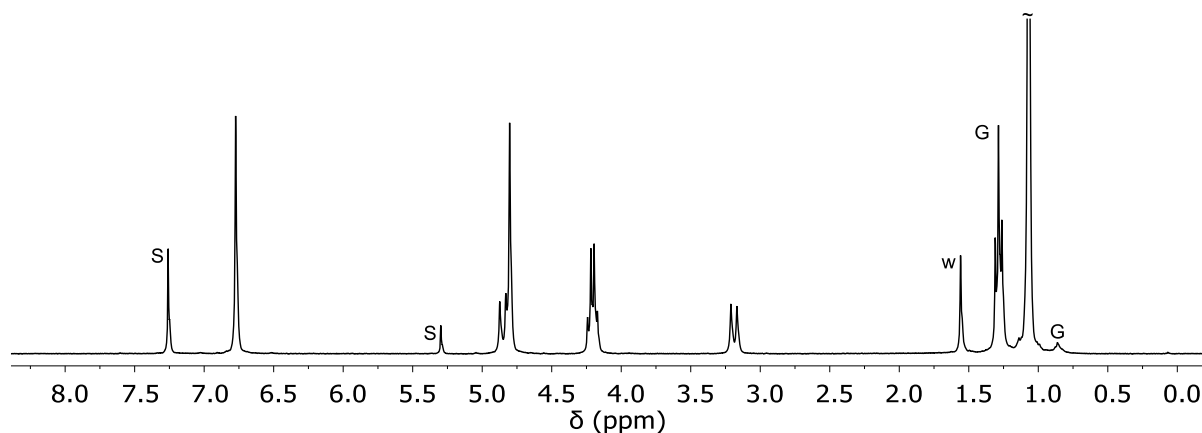
Calix[4]arene tetra-O-ester **81**



The compound **81** was prepared according to a procedure described in the literature (*Tet. Lett.* **1990**, *31*, 7169-7172; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7066-7073).

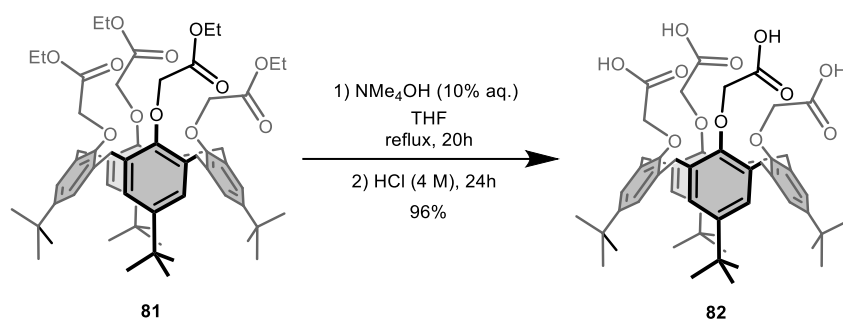
Calix[4]arene, X₄H₄ **80** (2.831 g, 4.36 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF (110 mL). NaH (60% in oil, 2.779 g, 0.0698 mol, 16 equiv.) and ethyl bromoacetate (23.7 mL, 0.2138 mol, 49 equiv.) were added and the reaction mixture was stirred for 1h30 at 67°C under inert atmosphere. EtOH (6 mL) was added to the reaction mixture which was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (300 mL). The organic layer was washed with H₂O (3 × 100 mL) and combined aqueous layers were extracted with CH₂Cl₂ (2 × 150 mL). The combined organic layers were concentrated under reduced pressure and the crude residue was washed with EtOH (2 × 10 mL) to yield the compound **81** as a white solid (3.406 g, 79%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298 K): δ_H (ppm) 1.07 (s, 36H, tBu), 1.29 (t, *J* = 7 Hz, 12H, CH₂CH₃), 3.19 (d, *J* = 14 Hz, 4H, ArCH₂eq), 4.16 (q, *J* = 7 Hz, 8H, OCH₂CH₃), 4.80 (s, 8H, OCH₂), 4.81 (d, *J* = 12 Hz, 4H, ArCH₂ax), 6.77 (s, 8H, ArH).



S: solvent, w: water, G: grease.

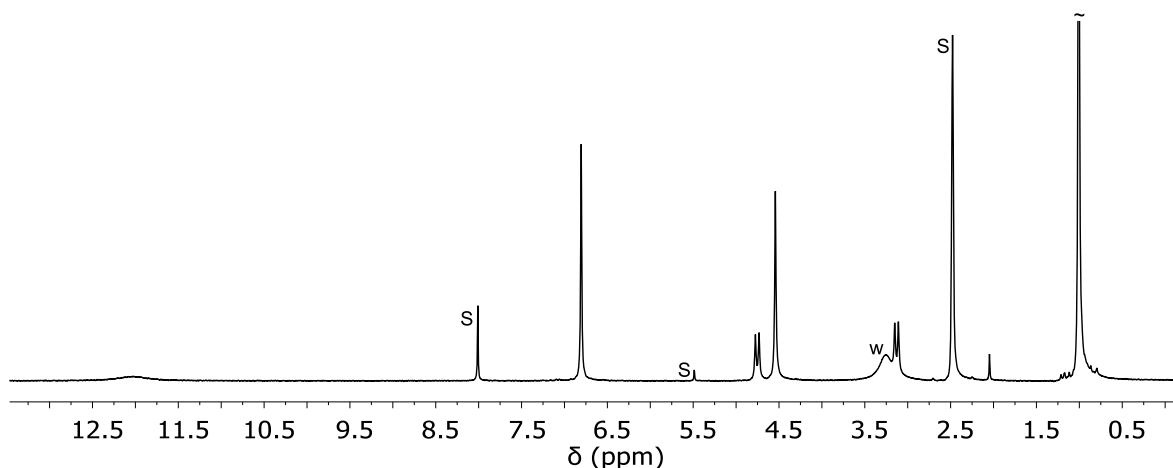
Calix[4]arene tetra-O-acid **82**



The compound **82** was prepared according to a procedure described in the literature (*Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1986**, 211-214).

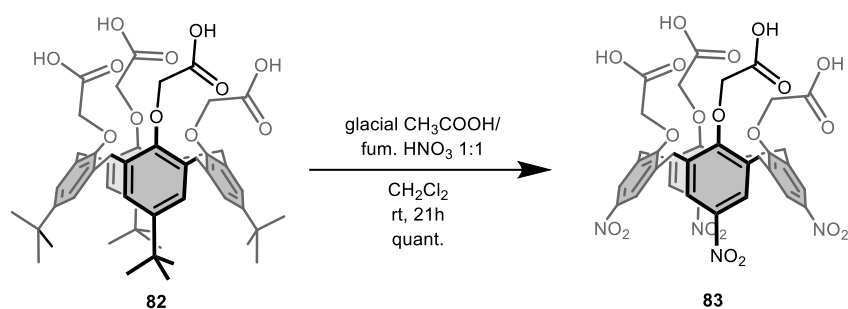
Calix[4]arene tetra-O-ester **81** (3.41 g, 3.43 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF (190 mL). An aqueous NMe_4OH solution (10%, 285 mL, 313.5 mmol, 91 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred for 20h at reflux. An aqueous HCl solution (4 M, 23.7 mL) was added until $\text{pH} = 1$ and the reaction mixture was stirred for 24h at room temperature. THF was concentrated under reduced pressure and the precipitate was filtered. The crude residue was washed with H_2O (3×25 mL) to yield the compound **82** as a white solid (2.89 g, 96%).

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$ 1:1, 300 MHz, 298K): δ_{H} (ppm) 1.03 (s, 36H, tBu), 3.15 (d, $J = 13$ Hz, 4H, ArCH_2eq), 4.57 (s, 8H, OCH_2), 4.77 (d, $J = 15$ Hz, 4H, ArCH_2ax), 6.83 (s, 8H, ArH), 12.06 (bs, 1H, COOH).



S: solvent, w: water.

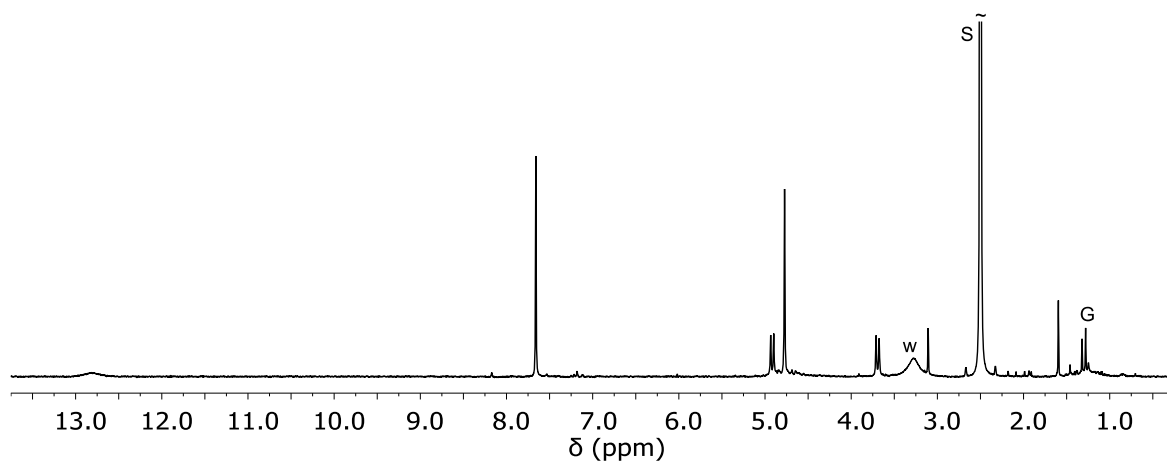
Calix[4]arene tetra-O-acid-tetraNO₂ **83**



The compound **83** was prepared according to a procedure described in the literature (*Nat. Commun.* **2012**, *3*, 1130).

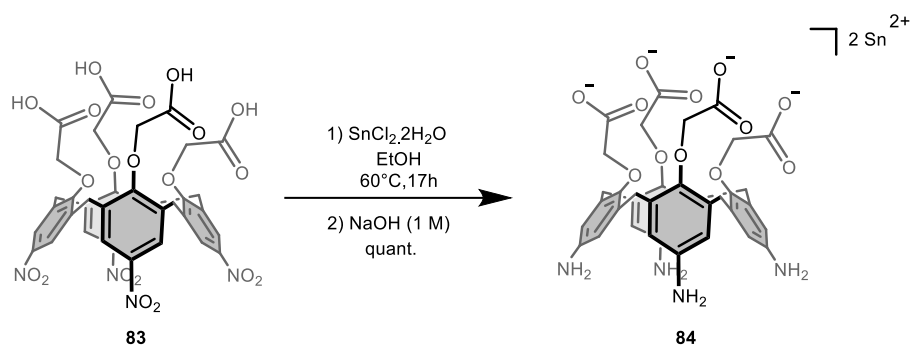
Calix[4]arene tetra-O-acide **82** (4.82 g, 5.47 mmol, 1 equiv.) was dissolved in CH₂Cl₂ (170 mL). A mixture of glacial CH₃COOH/fuming HNO₃ (1:1, 42.6 mL) was added at 0°C and the reaction mixture was stirred for 21h at room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude residue was washed with H₂O (3 × 50 mL) to yield the compound **83** (4.84 g, quant.).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, 298 K): δ_H (ppm) 3.69 (d, *J* = 15 Hz, 4H, ArCH₂eq), 4.77 (s, 8H, OCH₂), 4.91 (d, *J* = 14 Hz, 4H, ArCH₂ax), 7.67 (s, 8H, ArH), 12.96 (s_b, 4H, COOH).



S: solvent, w: water, G: grease.

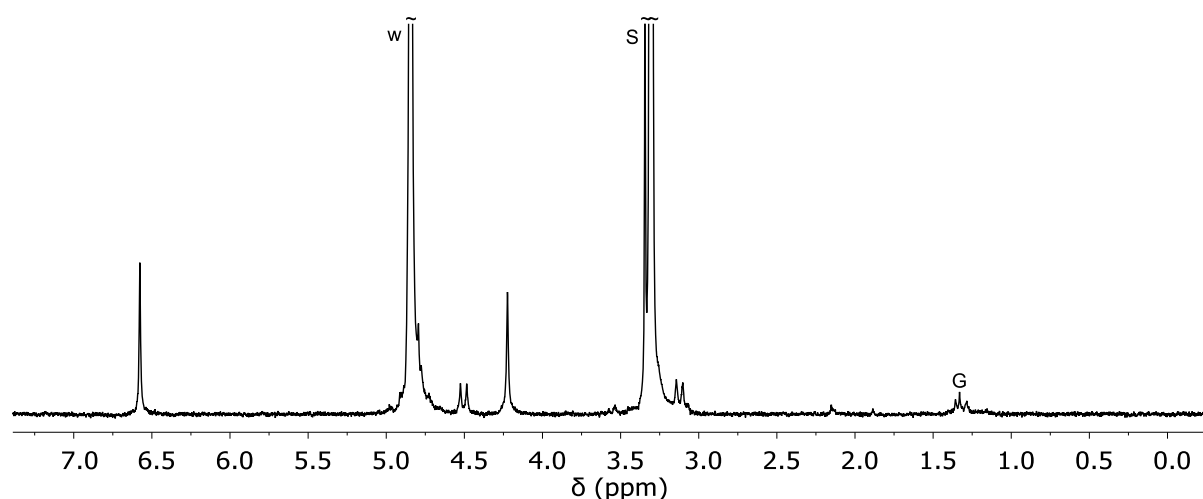
Calix[4]tetraaniline tetra-O-acid **84**



The compound **84** was prepared according to a procedure described in the literature (*Nat. Commun.* **2012**, *3*, 1130).

Calix[4]arene tetra-O-acid-tetraNO₂ **83** (0.526 g, 0.630 mmol, 1 equiv.) was suspended in EtOH (26 mL). SnCl₂·2H₂O (3.07 g, 16.19 mmol, 22 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred for 17h at 60°C under inert atmosphere. The reaction mixture was poured on H₂O (50 mL) at 0°C and an aqueous NaOH solution (1 M, 50 mL) was added until pH > 10. CH₂Cl₂ (90 mL) was added and the mixture was stirred for 10 min. at 0°C. Then, the organic layer was washed with H₂O (2 × 30 mL). The combined aqueous layers were concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in cold CH₃OH and filtered on a Buchner funnel (glass frit, 3 × 30 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield the compound **84** (0.554 g, 93%).

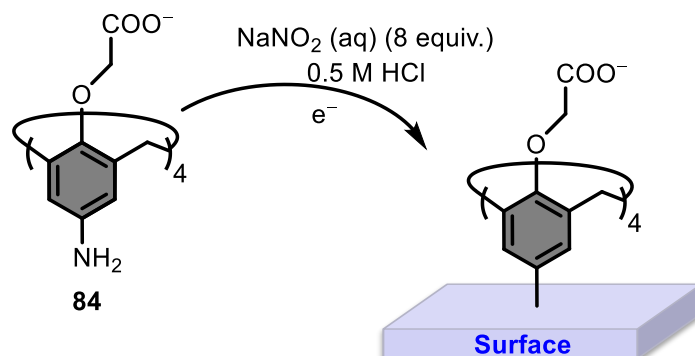
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, 298 K): δ_H (ppm) 3.12 (d, *J* = 13 Hz, 4H, ArCH₂eq), 4.22 (s, 8H, OCH₂), 4.51 (d, *J* = 11 Hz, 4H, ArCH₂ax), 6.58 (s, 8H, ArH).



S: solvent, w: water, G: grease.

Surfaces modification procedures

Calix[4]arene grafting

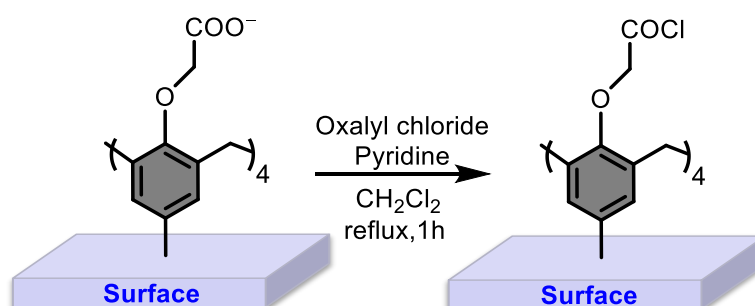


The grafting was achieved according to a procedure described in the literature (*Nat. Commun.* **2012**, *3*, 1130).

Gold substrates were commercial disk electrodes of 3 mm diameter, thoroughly polished (successively with 5 μm SiC paper (Struers), 1 μm DP-Nap paper (Struers) with diamond DP-paste (Struers), 1 μm DP-Nap paper (Struers) with 0.3 μm Al₂O₃ slurry (Struers)).

Surface modification by electrochemical reduction of *in situ* generated diazonium cations was carried out in an ice bath under inert atmosphere. NaNO₂ (0.5 M, 0.08 mL, 0.04 mmol, 8 equiv.) was added to the aqueous electrolytic solution containing calix[4]arene tetra-O-acid-tetraNH₂ **84** (1.1 mM, 0.0045 mmol, 1 equiv.) and 0.5 M HCl (4 mL) under stirring (final concentration = 40 mM). After 5 min., the modification was achieved potentiostatically imposing a -0.5 V/SCE potential during 5 min. After modification, the substrates were rinsed under agitation in ultrapure water, absolute EtOH, freshly distilled CH₂Cl₂ and toluene (high-performance liquid chromatography grade) during 15 min. for each solvent.

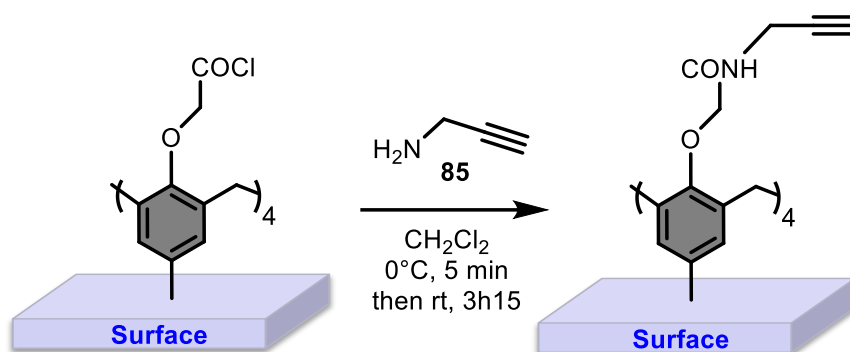
Oxalyl chloride activation of the surface



The surface functionalization was achieved according to a procedure described in the literature (*Langmuir* **2009**, *25* (21), 12742-12749).

The carboxylic acid-modified surfaces were heated under reflux with 42 mmol.L⁻¹ oxalyl chloride (15-20 μL) and 4 mmol.L⁻¹ pyridine (2-5 μL) in 4 mL distilled CH₂Cl₂. (Note that addition of oxalyl chloride and pyridine should be done very quickly). After 1h, all volatiles were removed under reduced pressure.

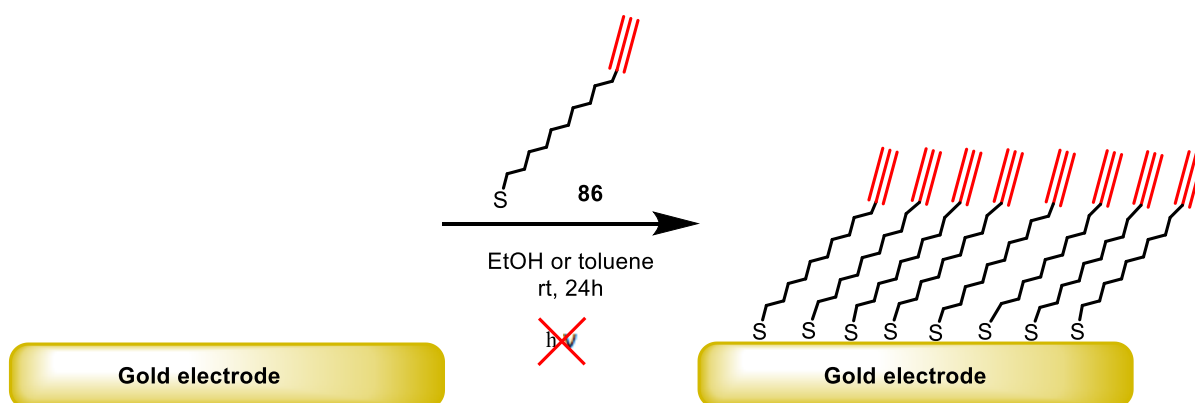
Propargylamine post-functionalization of surfaces



The surface functionalization was achieved according to an adaptation of a procedure previously described in the literature (*Langmuir* **2009**, 25 (21), 12742-12749).

The system was placed in ice bath. Then a CH_2Cl_2 solution (20 mL) of $6 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ propargylamine **85** ($7.69 \mu\text{L}$) was introduced under argon atmosphere with an excess of triethylamine (30 mM, $16 \mu\text{L}$, 5 equiv.). After 5min. stirring in the ice bath, the system was allowed to react at room temperature for 3h15. After reaction, the electrodes were immersed into CH_3OH to quench the non-reacted functions on the surface and rinsed with CH_3OH and CH_2Cl_2 .

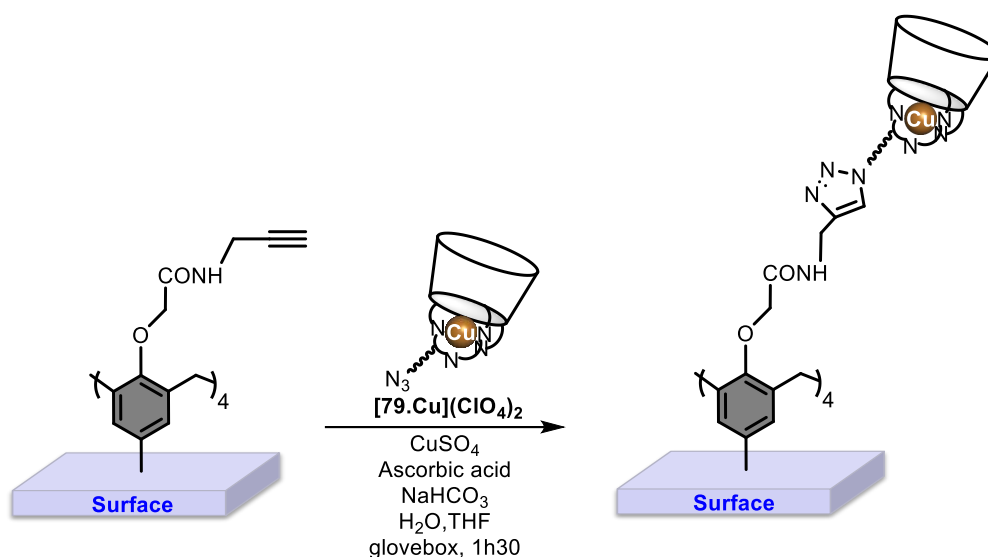
Self-Assembled Monolayers (SAMs)



The preparation of the Self Assembled Monolayers (SAMs) was realized according to a procedure previously described in the literature (*Dalton Trans.* **2010**, 39, 11516–11518).

A commercial gold removable tip electrode (Metrohm) was used. Before modification, the surface of the gold electrode ($A = 0.07 \text{ cm}^2$) was prepared following a classical procedure: after a polish on a slurry with alumina ($1 \mu\text{m}$), the electrode was sonicated in water (Millipore) and cycled between 0.5 and 1.4 V vs SCE in H_2SO_4 0.1 M (40 scans) to remove gold oxide, washed with water, then ethanol and dried under slight flow of N_2 before being introduced in the solution containing the thiol derivative. The electrode was kept in a non-mixed undec-10-yne-1-thiol **86** 1 mM solution (solvent: EtOH) for 12h under N_2 . After thorough washing with pure EtOH, the electrode was stocked in distilled water.

Surface functionalization by chemical click chemistry procedure

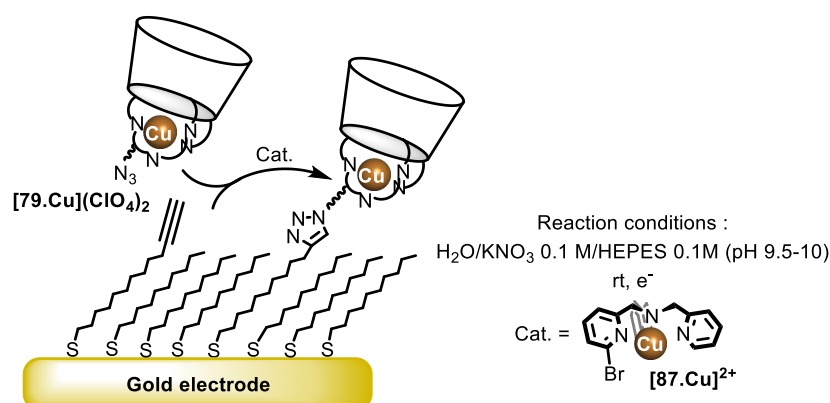


The surface functionalization was achieved according to an adaptation of a procedure previously described in the literature (*J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (40), 14039-14041).

In a glovebox, three electrodes (gold or carbon) are plunged into 2.5 mL of freshly distilled and deaerated THF containing calix[6]tren-mono- $N_3-Cu(II)$ $[79.Cu](ClO_4)_2$ (4.5 mg, 9 mM). 1.25 mL of a deaerated aqueous solution of copper sulfate (16 mM) and 1.25 mL of a deaerated aqueous mixture of ascorbic acid (23 mM) and sodium hydrogenocarbonate (95 mM) are then added. The trouble dark yellow reaction mixture is agitated at room temperature for 1h30. The electrodes are then washed in THF under agitation in the glovebox for 1h.

In order to oxidize copper(I) reduced during the 1,3-dipolar copper catalyzed cycloaddition reaction, the electrodes are plunged into a freshly distilled and deaerated CH_2Cl_2/NBu_4PF_6 (0.2 M) solution in the glovebox and a +1V potential is applied during 5min.

Surface functionalization by electroclick procedure



The surface functionalization was achieved according to an adaptation of a procedure previously described in the literature (*Dalton Trans.* **2010**, *39* (48), 11516-11518; *Chem. Eur. J.* **2012**, *18* (2), 594-602).

The electrode was dipped in an aqueous HEPES buffer solution (pH = 9.4) containing 20 μM of $[79.Cu]^{2+}$ (previously dissolved in acetone in mM concentration) as well as 20 μM of Cu-catalyst $[Cu(6-$

BrTMPA)(H₂O)]²⁺ **[87.Cu]**²⁺. The grafting of the complexes was achieved *in situ* by cycling 30 times the potential between 0.70 V and –0.30 V vs SCE with a 3min. hold at –0.30 V between each cycle.

Supporting information

Supporting Information

Calix[6]amido-tren, a new capped « two-story » calixarene-based ligand: synthesis and coordination properties vs. Zn^{II} and Cu^{II}

G. De Leener^{†,‡}, D. Cornut[†], D. Over[‡], C. Smet[†], A. G. Porras-Gutierrez[§], B. Douziech[§], F. Topic[§], K. Rissanen[§], Y. Le Mest[§], I. Jabin^{†,*} and O. Reianud^{‡,*}

[†] Laboratoire de Chimie Organique, Université libre de Bruxelles (ULB), Avenue F. D. Roosevelt 50, CP160/06, B-1050 Brussels, Belgium ; [‡] Laboratoire de Chimie et de Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, CNRS UMR 8601, 45, rue des Saints Pères, 75006 Paris, France ; [§]UMR CNRS 6521, Université de Bretagne Occidentale, 6 Avenue Le Gorgeu, CS 93837, 29238 Brest, France ; [§] Department of Chemistry, Nanoscience Center, University of Jyväskylä, P. O. Box 35, 40014 Jyväskylä, Finland.

Table of contents

Figure S 1 : HRMS spectra of [P3.Zn](OTf)₂	357
Figure S 2: ¹ H NMR spectra upon addition of Zn(OTf) ₂ on compound P3 (CD ₃ CN/CDCl ₃ 3:2, 300 MHz, 298 K).....	357
Figure S 3: COSY NMR spectrum of [P3.Zn](OTf)₂ , (C ₂ D ₂ Cl ₄ 3:2, 300 MHz, 418 K).....	358
Figure S 4 : ¹ H NMR spectra upon addition of 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-ene (DBU) on [P3.Zn](OTf)₂ (CD ₃ CN/CDCl ₃ 3:2, 600 MHz, 298 K).....	358
Figure S 5: ¹ H NMR spectra before and after addition of 1.4 equiv. of 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-ene (DBU) on [P3.Zn](OTf)₂ (CD ₃ CN/CDCl ₃ 3:2, 600 MHz).	359
Figure S 6: IR spectrum of P3 , [P3.Zn](OTf)₂ , [P3.Cu^{II}](ClO₄)₂ and [P3-H.Cu^{II}](ClO₄)₂ in dichloromethane	359
Figure S 7: IR spectrum of P3 , [P3.Zn](OTf)₂ , [P3.Cu^{II}](ClO₄)₂ and [P3-H.Cu^{II}](ClO₄)₂ , solid (ATR)	360
Figure S 8: Infrared data of P3 , [P3.Zn^{II}](ClO₄)₂ , [P3.Cu^{II}](ClO₄)₂ , [P3-H.Cu^{II}](ClO₄)₂ in the carbonyl region.....	360
Figure S 9: Zoom on the carbonyl region of IR spectrum of P3 , [P3.Zn](OTf)₂ , [P3.Cu^{II}](ClO₄)₂ and Trace d: [P3-H.Cu^{II}](ClO₄)₂ in dichloromethane (left) and solid (ATR – right).....	360
Figure S 10: HRMS spectra of [P3.Cu](ClO₄)₂	361
Figure S 11: HRMS spectra of [P3.Cu](ClO₄)₂	361
Figure S 12: HRMS spectra of [P3-H.Cu](ClO₄)₂	362
Figure S 13: Elemental analysis of [P3.Cu](ClO₄)₂	362
Figure S 14: Room temperature visible-near IR spectra of [P3.Cu^{II}](ClO₄)₂ and Room temperature visible-near IR spectra of [P3-H.Cu^{II}](ClO₄)₂	362
Figure S 15: EPR spectra of [P3.Cu^{II}](ClO₄)₂ upon addition of bases, Comparison of the EPR spectra of isolated monocationic complex and after addition of base on the dicationic complex, in frozen dichloromethane (100 K).....	363
Figure S 16: Least square fit (Morrisson equation) of the binding of chlorides (NBu ₄ PF ₆ Cl) to [Cu(calix[6]amido-tren)(ClO₄)₂] measured by UV-Visible titration in CH ₂ Cl ₂ at 727 and 932 nm.	363
Figure S 17: Least square fit of the binding of azides (NaN ₃) to [Cu(calix[6]amido-tren)(ClO₄)₂] measured by UV-Visible titration in CH ₂ Cl ₂ /DMF (1:1) at 669 nm.	364
Figure S 18: Least square fit of the binding of azides (NaN ₃) to [Cu(calix[6]amido-tren)(ClO₄)₂] measured by UV-Visible titration in CH ₂ Cl ₂ /DMF (1:1) at 885 nm.	364
Figure S 19 : Addition of TBAN ₃ on [P3.Cu]²⁺(ClO₄)₂ , UV-Visible spectroscopy in CH ₂ Cl ₂ (1:1).....	365
Figure S 20: CV of [Cu(calix[6]amido-tren)(ClO₄)₂] in PhCN/NBu ₄ PF ₆ , At different scan rate: 0.5-5 V/s	365

Figure S 21: CV of [Cu(calix[6]amido-tren)(ClO₄)₂] in CH ₂ Cl ₂ /NBu ₄ PF ₆ , At different scan rate and Rotating disk electrode voltammetry.....	365
Figure S 22: CV of [Cu(calix[6]amido-tren)(ClO₄)₂] in MeCN/NBu ₄ PF ₆ , At different scan rate and rotating disk electrode voltammetry	366
Figure S 23: A: CV of [Cu(calix[6]amido-tren)(ClO₄)₂] in CH ₂ Cl ₂ /NBu ₄ PF ₆ and after addition of 1 mL MeOH; Rotating disk electrode voltammetry, CH ₂ Cl ₂ /MeOH 1:1/NBu ₄ PF ₆	366
Figure S 24 : A: CV of [Cu(calix[6]amido-tren)(ClO₄)₂] in CH ₂ Cl ₂ /NBu ₄ PF ₆ in pure CH ₂ Cl ₂ , after addition of 600 uL DMF and after addition of 1.2 mL DMF; rotating disk electrode voltammetry, CH ₂ Cl ₂ /DMF (1:1)/NBu ₄ PF ₆	366
Figure S 25: CV of [Cu(calix[6]amido-tren)(ClO₄)₂] in CH ₂ Cl ₂ /NBu ₄ PF ₆ upon addition of triethylamine	367
Figure S 26 : CV of [Cu(calix[6]amido-tren)(ClO₄)₂] in PhCN/NBu ₄ PF ₆ upon addition of p-toluenesulfonic acid after addition of 1.1 equiv. of DBU.	367
Figure S 27: Addition of TBACl on [P3.Cu^{II}](ClO₄)₂ , EPR spectra (X band) in frozen CH ₂ Cl ₂	368
Figure S 28 : CV of [Cu(calix[6]amido-tren)(ClO₄)₂] in CH ₂ Cl ₂ /NBu ₄ PF ₆ upon addition of NBu ₄ Cl.	368
Figure S 29: CV of [Cu(calix[6]amido-tren)(ClO₄)₂] in CH ₂ Cl ₂ /NBu ₄ PF ₆ after addition of 3 equivalent of NBu ₄ Cl, At different scan rate	368
Figure S 30: CV of [Cu(calix[6]amido-tren)(ClO₄)₂] in DCM/DMF(1:1)/NBu ₄ PF ₆ , Addition of NaN ₃ : 0 to 3 equiv.	369
Figure S 31: CV of [Cu(calix[6]amido-tren)(ClO₄)₂] in CH ₂ Cl ₂ /DMF(1:1)/NBu ₄ PF ₆ , after addition of NaN ₃ , at different scan rate.....	369
Figure S 32: CV of [Cu(calix[6]amido-tren)(ClO₄)₂] in PhCN/NBu ₄ PF ₆ without O ₂ and with O ₂	369

1. Zinc complex

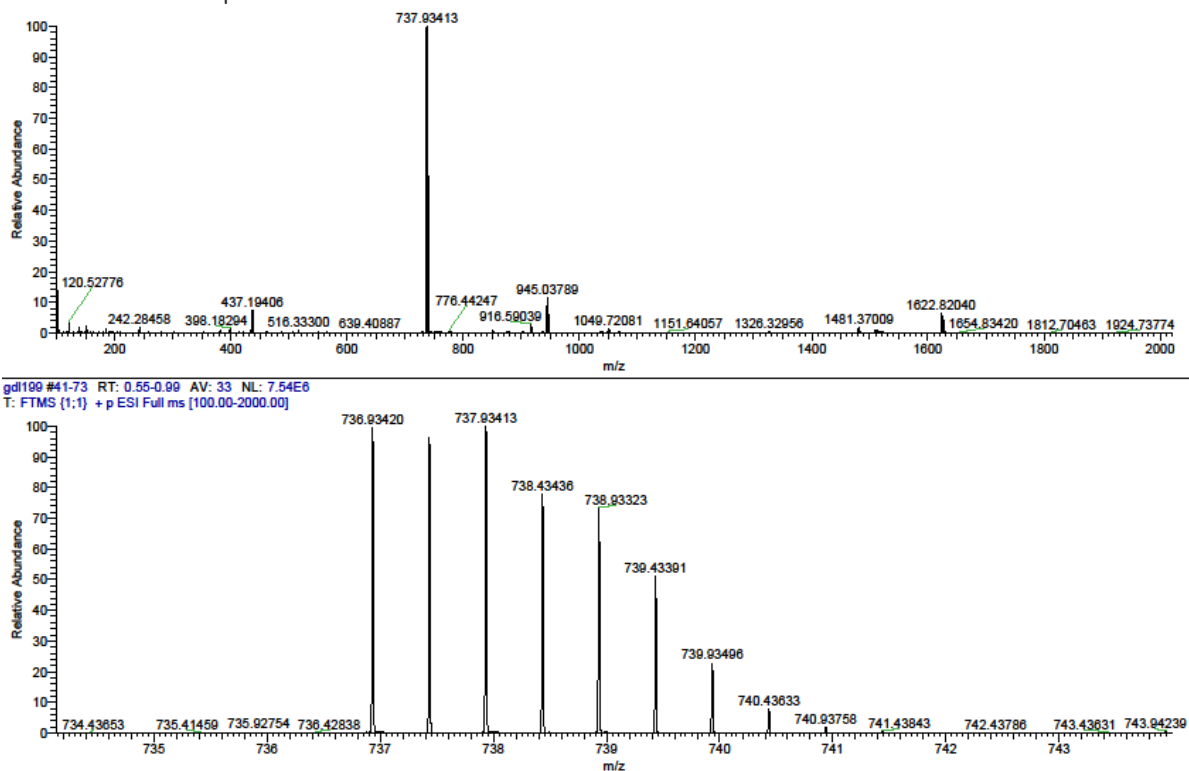


Figure S 1 : HRMS spectra of $[P3.Zn](OTf)_2$, ESI, positive mode, capillary temp.: 150°C, capillary voltage: 3kV

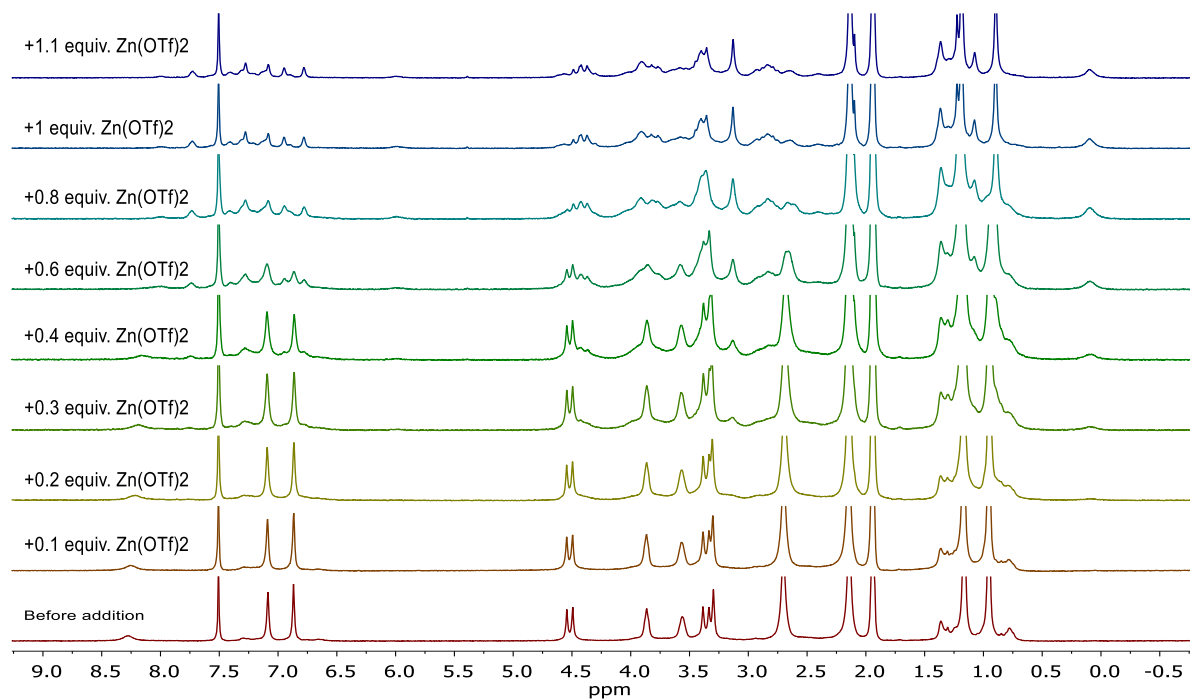


Figure S 2 : 1H NMR spectra upon addition of $Zn(OTf)_2$ on compound **P3** ($CD_3CN/CDCl_3$ 3:2, 300 MHz, 298 K).

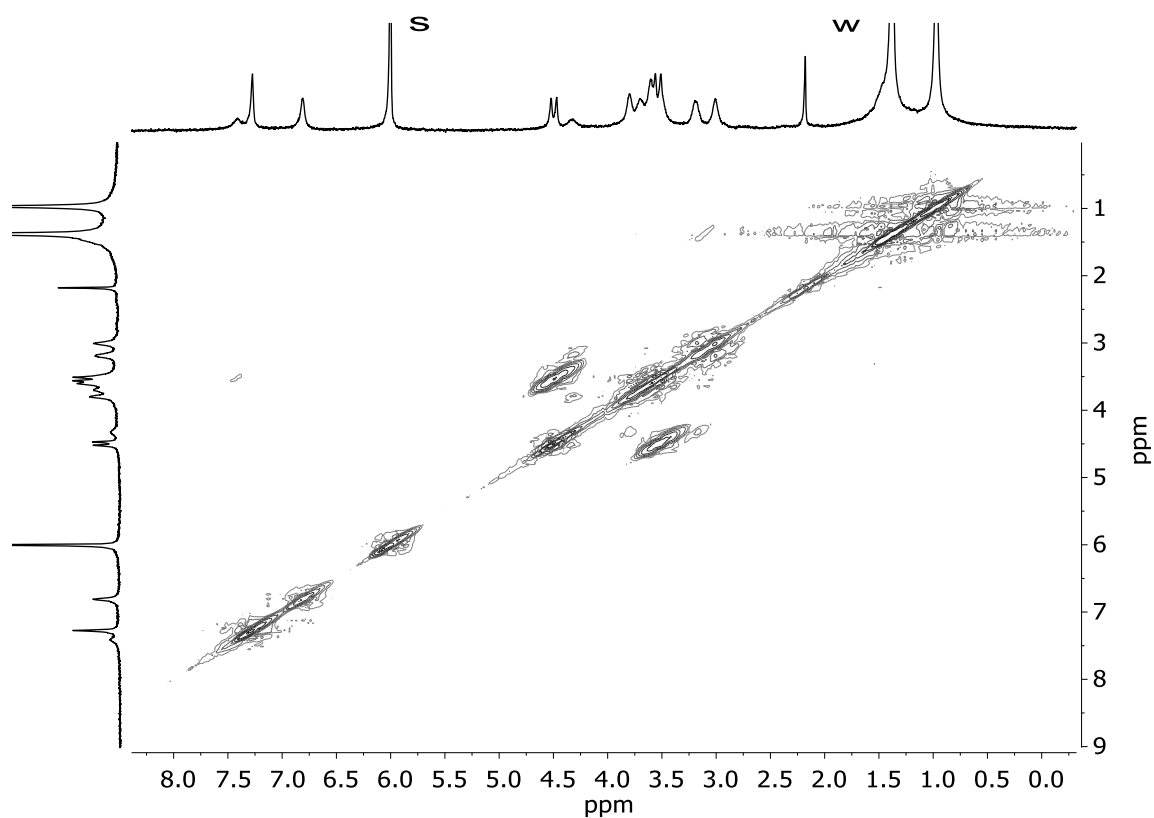


Figure S 3: COSY NMR spectrum of $[P3.Zn](OTf)_2$, ($C_2D_2Cl_4$ 3:2, 300 MHz, 418 K); S: solvent, w: water

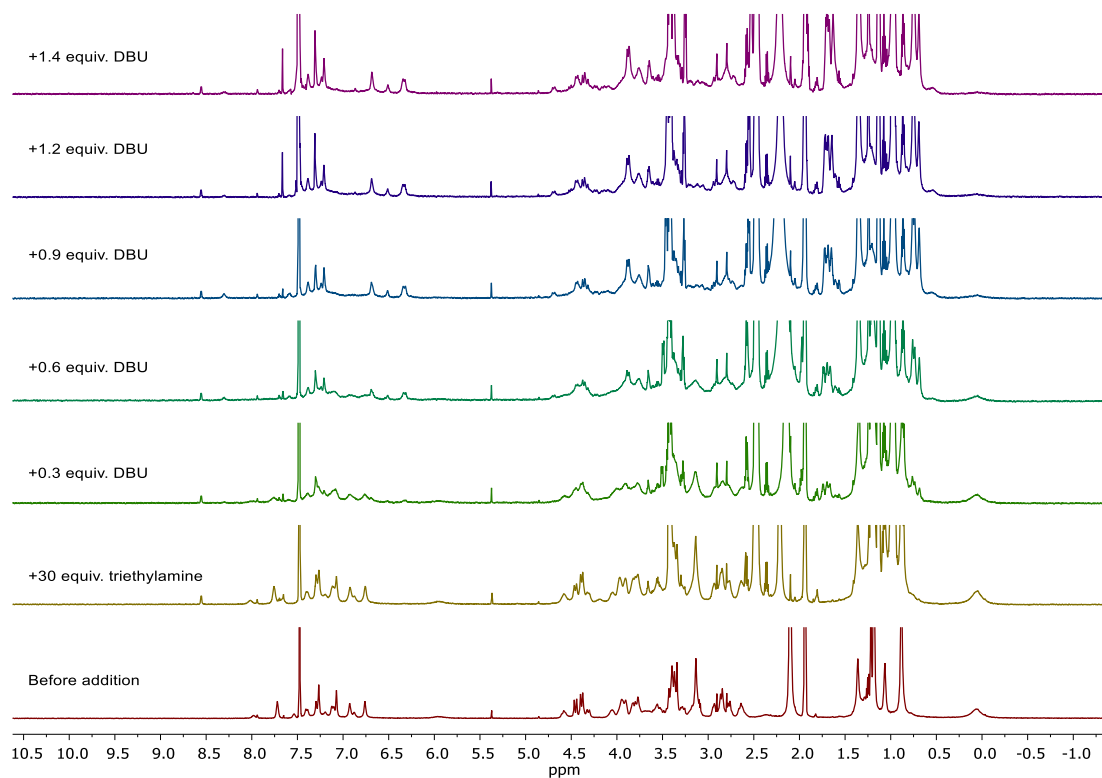


Figure S 4 : 1H NMR spectra upon addition of 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-ene (DBU) on $[P3.Zn](OTf)_2$ ($CD_3CN/CDCl_3$ 3:2, 600 MHz, 298 K).

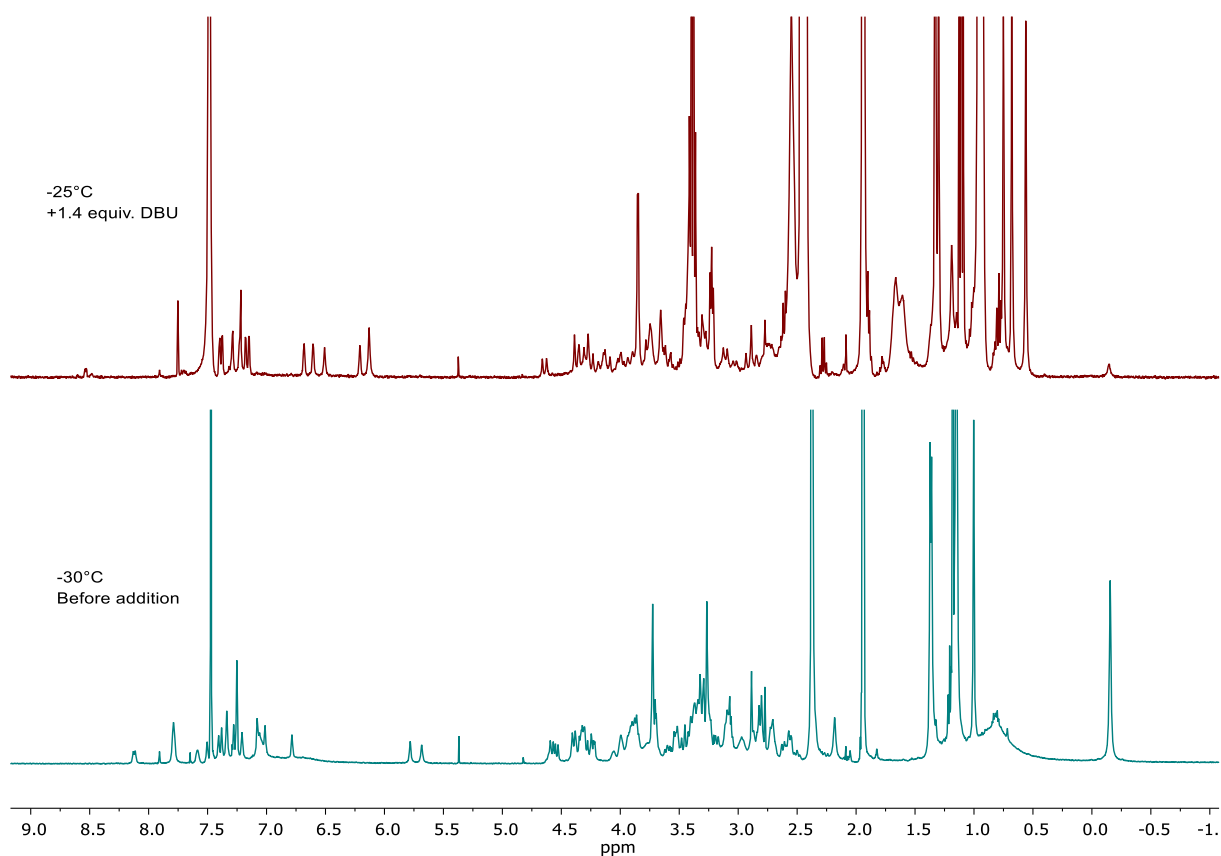


Figure S 5: ^1H NMR spectra before (bottom) and after (top) addition of 1.4 equiv. of 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-ene (DBU) on $[\text{P3.Zn}](\text{OTf})_2$ ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$ 3:2, 600 MHz).

2. Copper(II) complex

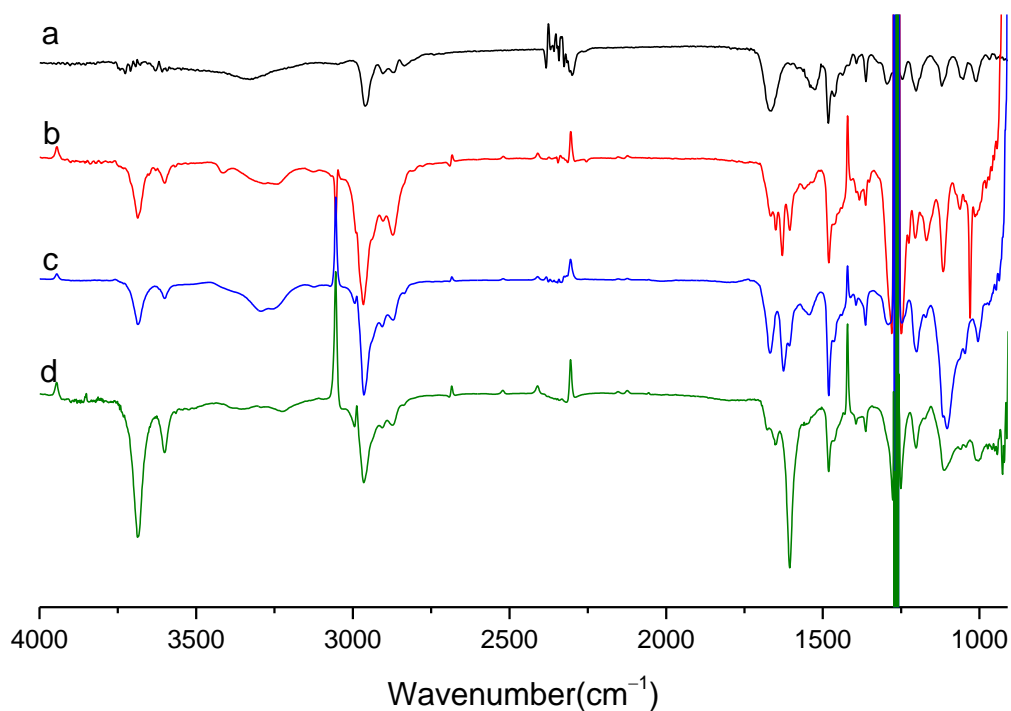


Figure S 6: IR spectrum of Trace a: P3 , Trace b: $[\text{P3.Zn}](\text{OTf})_2$, Trace c: $[\text{P3.Cu}^{\text{II}}](\text{ClO}_4)_2$ and Trace d: $[\text{P3-H.Cu}^{\text{II}}](\text{ClO}_4)_2$ in dichloromethane

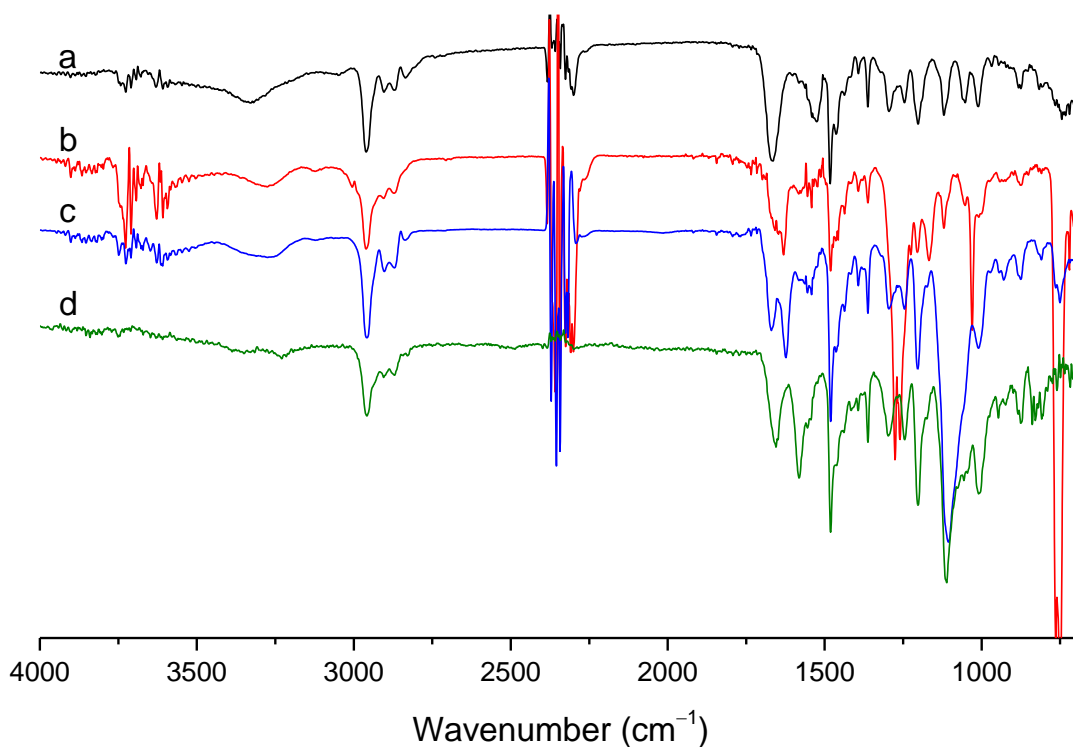


Figure S 7: IR spectrum of Trace a: **P3**, Trace b: $[P3.Zn](OTf)_2$, Trace c: $[P3.Cu](ClO_4)_2$ and Trace d: $[P3-H.Cu](ClO_4)_2$, solid (ATR)

Compound	Carbonyl stretching bands (cm^{-1})	NH bending (cm^{-1})
3	1665	3328
$[3.Zn](ClO_4)_2$	1667-1629	3257
$[3.Cu](ClO_4)_2$	1668, 1624	3292, 3258
$[3-H.Cu](ClO_4)$	1665, 1579	3225

Figure S 8: Infrared data of **P3**, $[P3.Zn](ClO_4)_2$, $[P3.Cu](ClO_4)_2$, $[P3-H.Cu](ClO_4)$ in the carbonyl region.

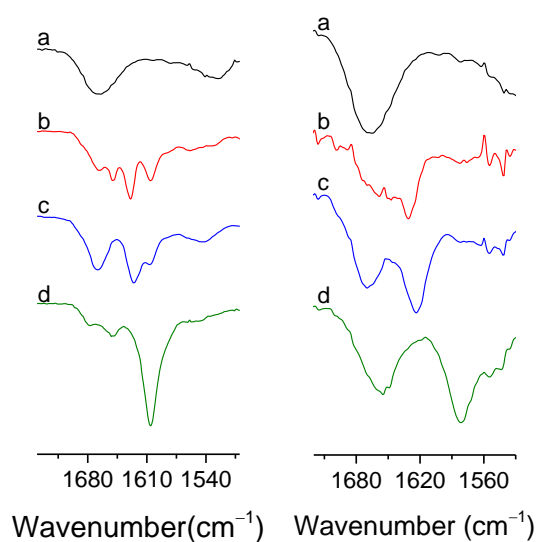


Figure S 9: Zoom on the carbonyl region of IR spectrum of Trace a: **P3**, Trace b: $[P3.Zn](OTf)_2$, Trace c: $[P3.Cu](ClO_4)_2$ and Trace d: $[P3-H.Cu](ClO_4)_2$ in dichloromethane (left) and solid (ATR – right).

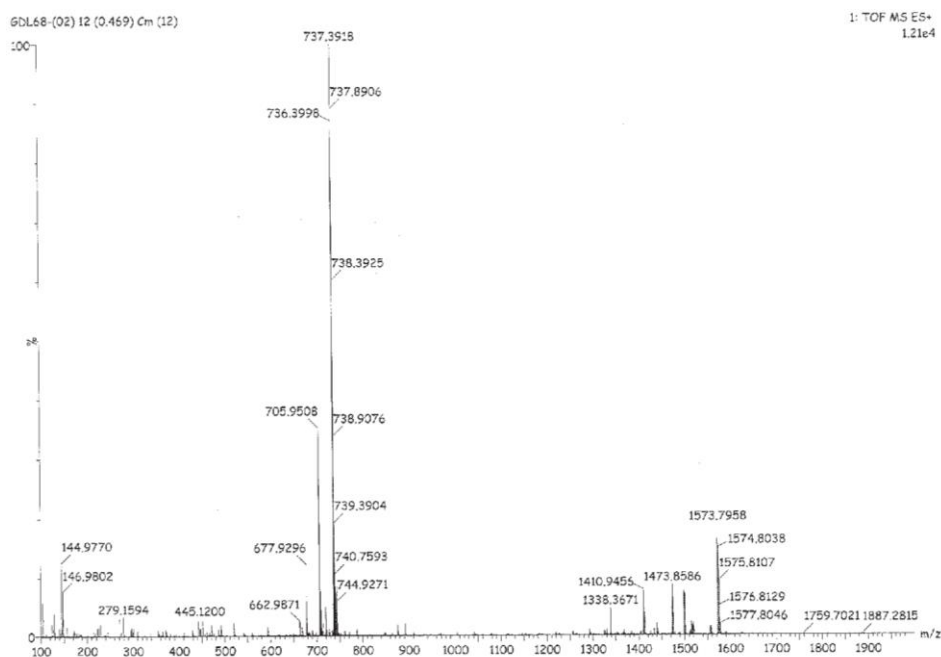


Figure S 10: HRMS spectra of $[P3.Cu](ClO_4)_2$, ESI, positive mode

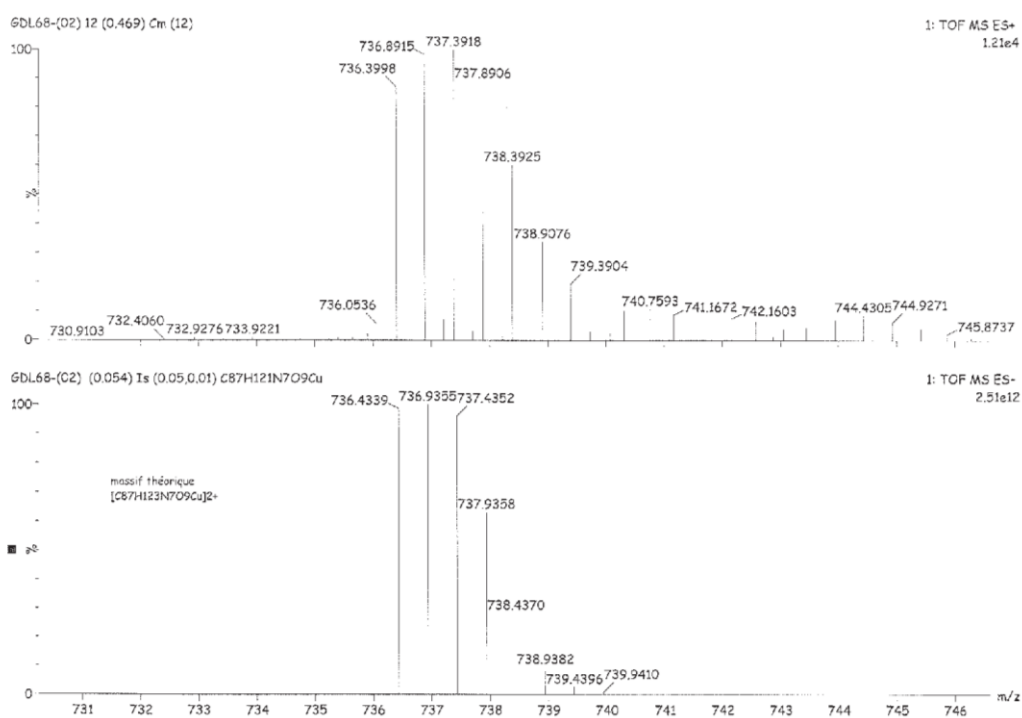


Figure S 11: HRMS spectra of $[P3.Cu](ClO_4)_2$, ESI, positive mode, top: measured spectrum, bottom: calculated spectrum

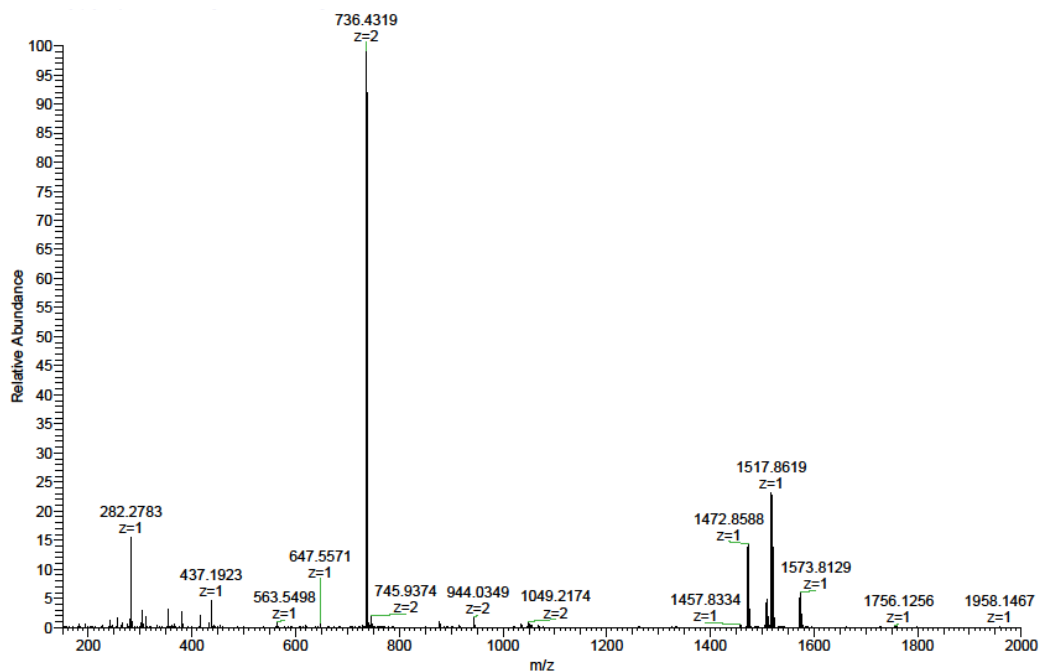


Figure S 12: HRMS spectra of $[P3-H.Cu](ClO_4)_2$, ESI, positive mode, capillary temp.: 150°C, capillary voltage: 3kV

Element	Measure 1	Measure 2	Calculated for $[CuL(H_2O)_2]^{2+}(ClO_4)_2^- \cdot CH_2Cl_2$
% Carbone	59,15	59,08	58,90
% Hydrogen	7,27	7,47	7,25
% Azote	5,09	4,97	5,46

Figure S 13: Elemental analysis of $[P3.Cu](ClO_4)_2$

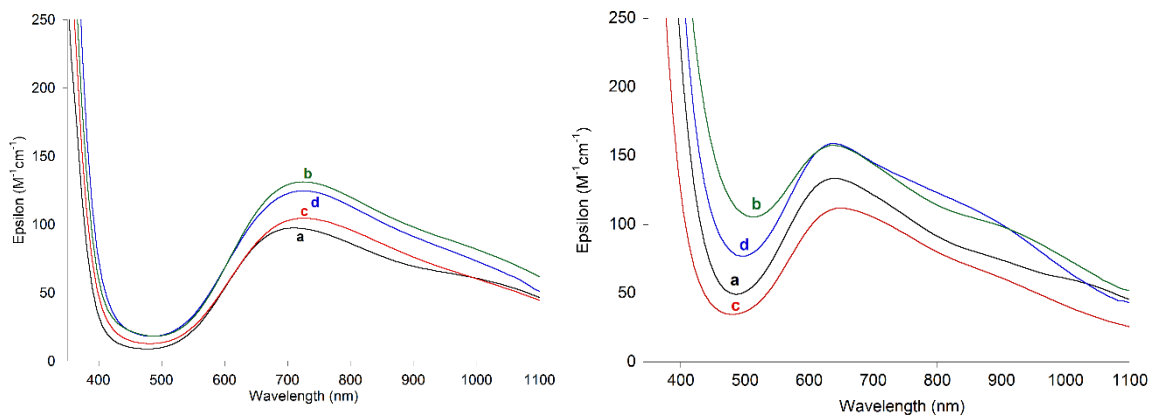


Figure S 14: Left: Room temperature visible-near IR spectra of $[P3.Cu^{II}](ClO_4)_2$. Trace a: CH_2Cl_2 , Trace b $CH_2Cl_2/MeCN$ (1:1). Trace c: $CH_2Cl_2/MeOH$ (1:1). Trace d: CH_2Cl_2/DMF (1:1); Right: Room temperature visible-near IR spectra of $[P3-H.Cu^{II}](ClO_4)_2$. Trace a: CH_2Cl_2 , Trace b $CH_2Cl_2/MeCN$ (1:1). Trace c: $CH_2Cl_2/MeOH$ (1:1). Trace d: CH_2Cl_2/DMF (1:1); (0.94 mM).

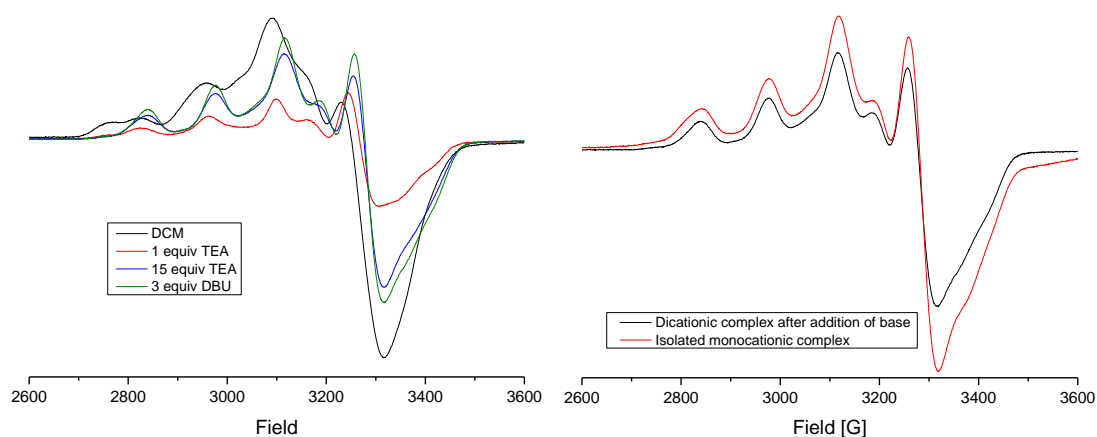


Figure S 15: Left: EPR spectra of $[P3.Cu^{II}](ClO_4)_2$ upon addition of bases, right: Comparison of the EPR spectra of isolated monocationic complex (red) and after addition of base on the dicationic complex (black), in frozen dichloromethane (100 K)

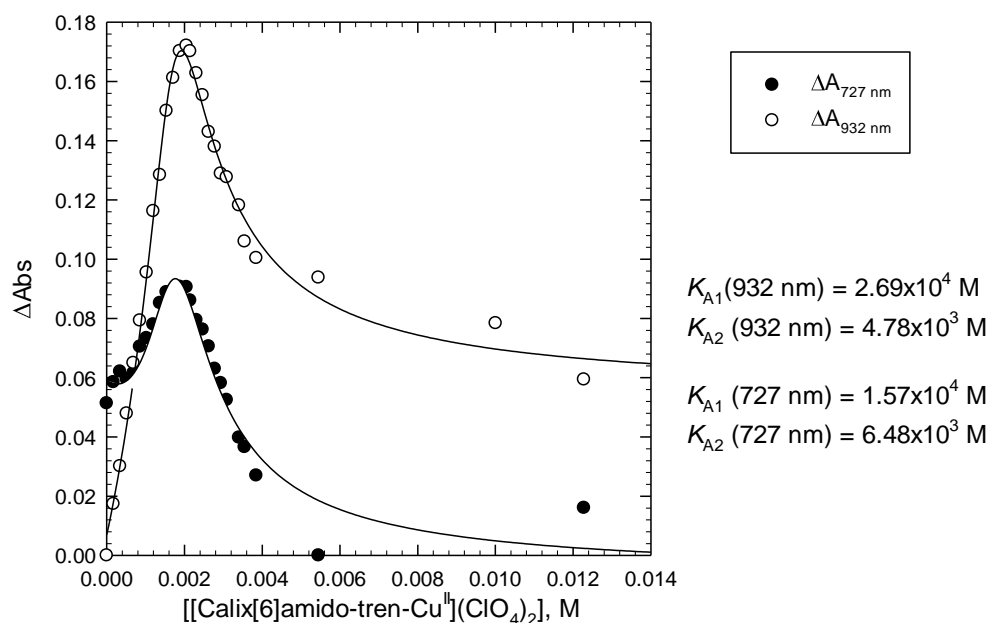


Figure S 16: Least square fit (Morrison equation) of the binding of chlorides (NBu_4PF_6Cl) to $[Cu(calix[6]amido-tren)(ClO_4)_2]$ measured by UV-Visible titration in CH_2Cl_2 at 727 and 932 nm.

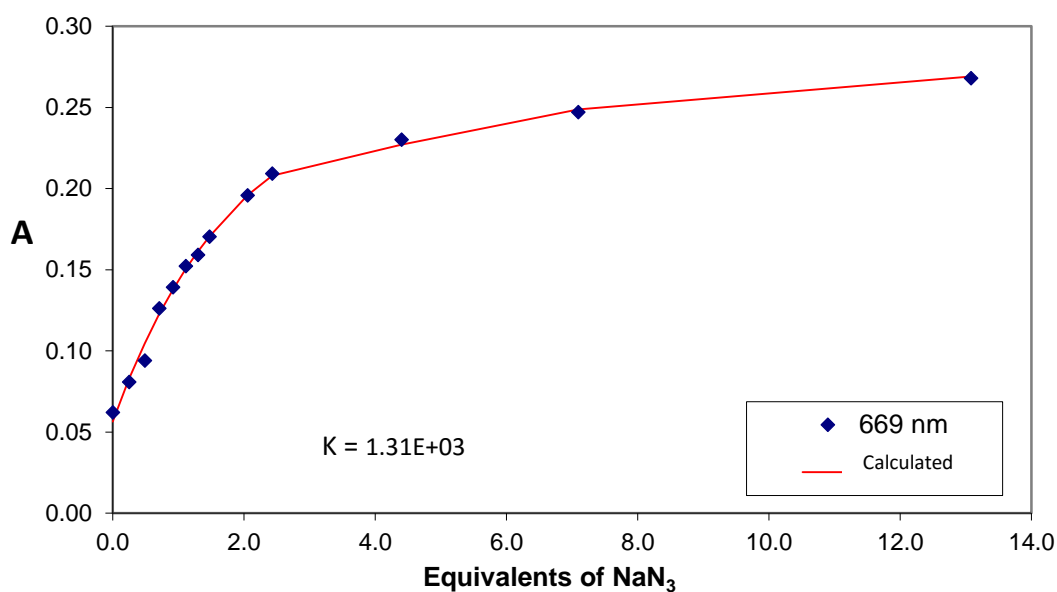


Figure S 17: Least square fit of the binding of azides (NaN_3) to $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{amido-tren})(\text{ClO}_4)_2]$ measured by UV-Visible titration in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (1:1) at 669 nm.

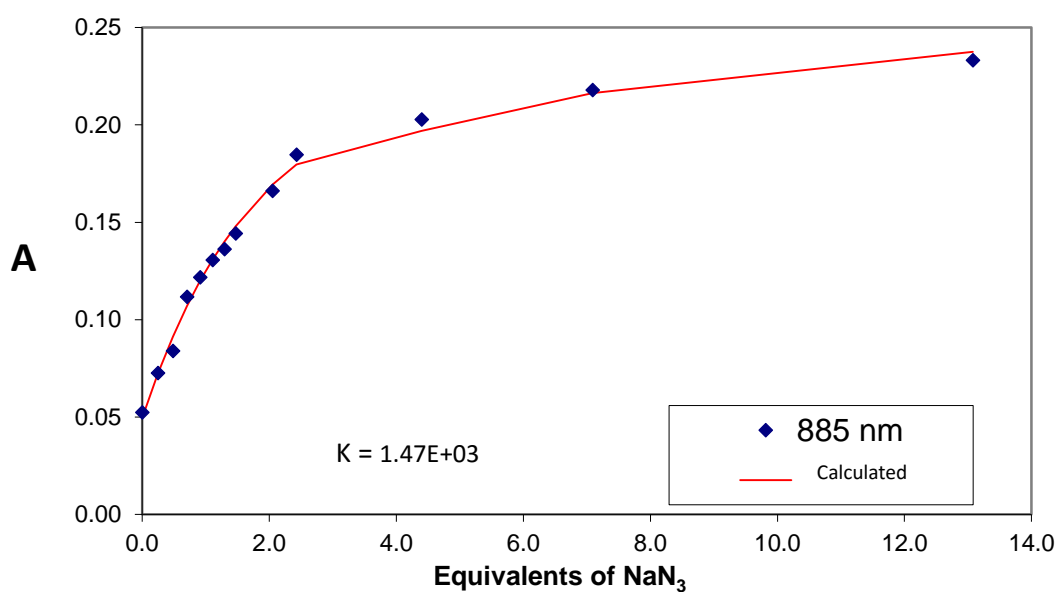


Figure S 18: Least square fit of the binding of azides (NaN_3) to $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{amido-tren})(\text{ClO}_4)_2]$ measured by UV-Visible titration in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (1:1) at 885 nm.

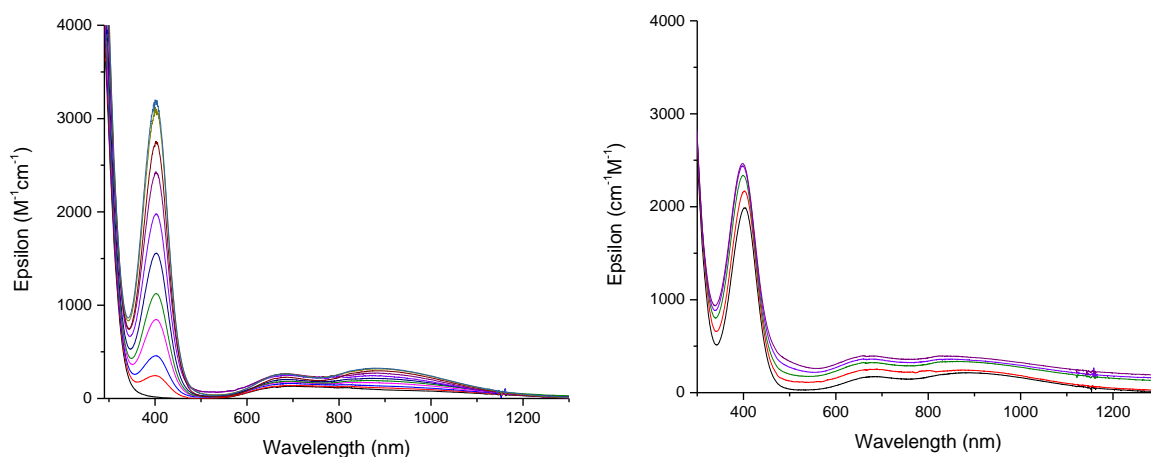


Figure S 19: Addition of TBAN₃ on [3.Cu]²⁺(ClO₄)₂, UV-Visible spectroscopy in CH₂Cl₂ (1:1), Left: 0 to 1 equivalents of TBAN₃ ; Right: 1 to 8 equivalents of TBAN₃ after dilution.

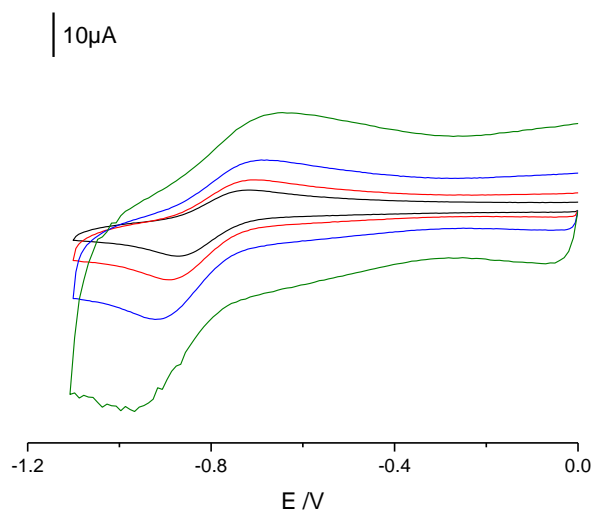


Figure S 20: CV of [Cu(calix[6]amido-tren)(ClO₄)₂] (≈ 0.66 mM) in PhCN/NBu₄PF₆ (working electrode: C disk; ref Fc⁺/Fc), At different scan rate: 0.5-5 V/s.

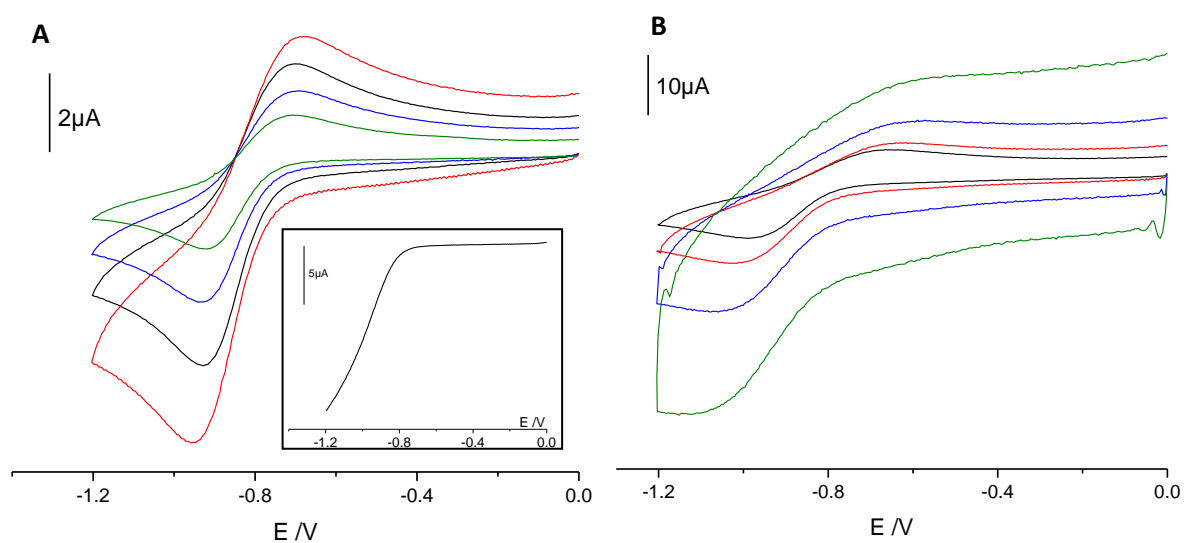


Figure S 21: CV of [Cu(calix[6]amido-tren)(ClO₄)₂] (≈ 0.66 mM) in CH₂Cl₂/NBu₄PF₆ (working electrode: C disk; ref Fc⁺/Fc), At different scan rate: (A) 0.2-0.02 V/s and (right) 0.5-5 V/s; inset: Rotating disk electrode voltammetry, CH₂Cl₂/NBu₄PF₆, 1500 rpm, WE C, scan rate: 0.01 V/s.

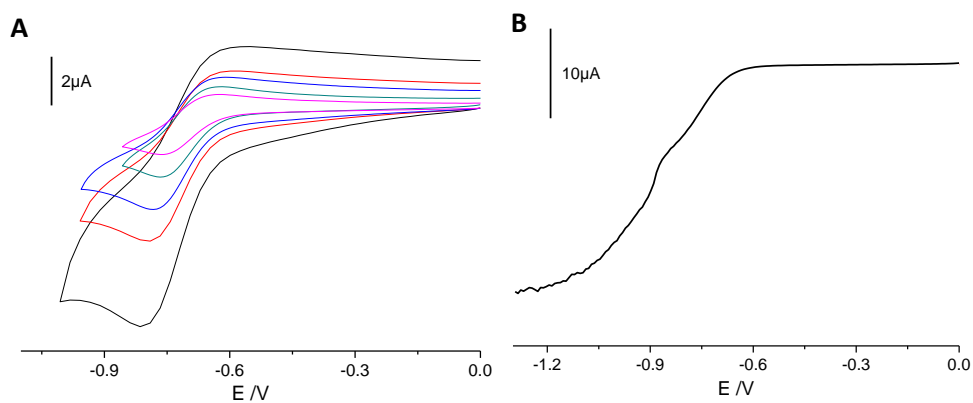


Figure S 22: CV of $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{amido-tren})(\text{ClO}_4)_2]$ ($\approx 0.66 \text{ mM}$) in $\text{MeCN}/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ (working electrode: C disk; ref Fc^+/Fc), (A) At different scan rate: 0.02-0.5 V/s and (B) rotating disk electrode voltammetry, $\text{MeCN}/\text{NBu}_4\text{PF}_6$, 1500 rpm, WE C, scan rate: 0.01 V/s.

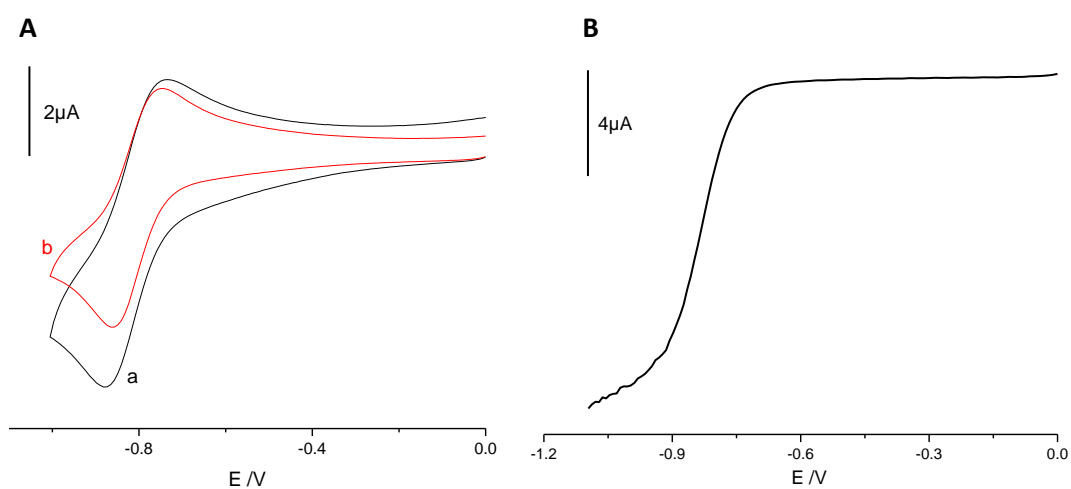


Figure S 23: A: CV of $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{amido-tren})(\text{ClO}_4)_2]$ in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ (working electrode: C disk; ref Fc^+/Fc , 0.1 V/s), (a) in pure CH_2Cl_2 ($[\text{P}3] \approx 0.66 \text{ mM}$) and (b) after addition of 1 mL MeOH ($[\text{P}3] \approx 0.33 \text{ mM}$); B: Rotating disk electrode voltammetry, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1/ NBu_4PF_6 , 1500 rpm, WE C, scan rate: 0.01 V/s.

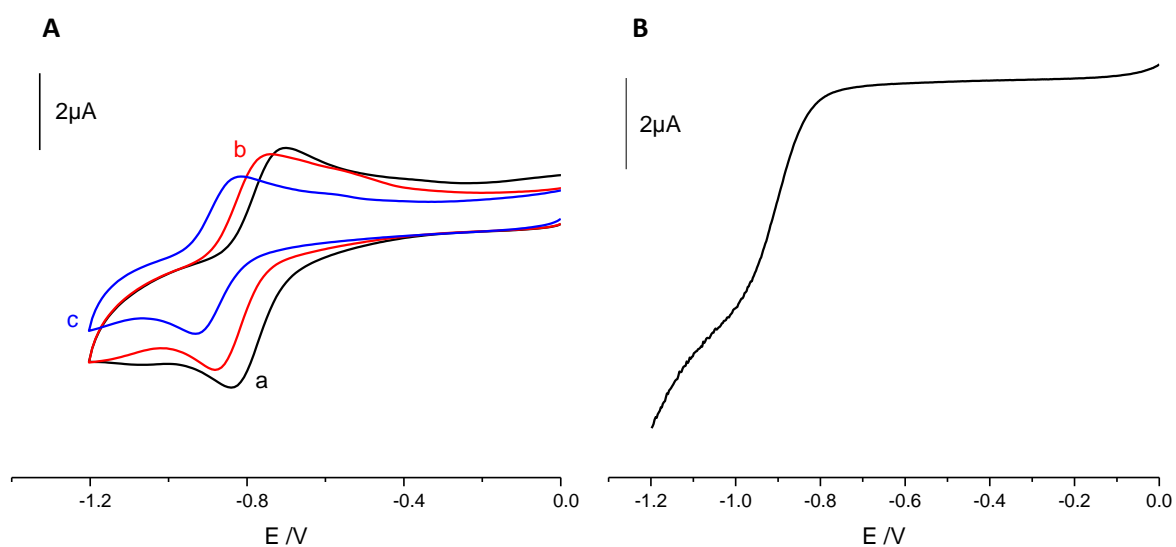


Figure S 24 : A: CV of $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{amido-tren})(\text{ClO}_4)_2]$ in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ (working electrode: C disk; ref Fc^+/Fc , 0.1 V/s), (a) in pure CH_2Cl_2 ($[\text{P}3] \approx 0.66 \text{ mM}$), (b) after addition of 600 μL DMF and (c) after addition of 1.2 mL DMF ($[\text{P}3] \approx 0.33 \text{ mM}$); B: rotating disk electrode voltammetry, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (1:1)/ NBu_4PF_6 , 1500 rpm, WE C, scan rate: 0.01 V/s.

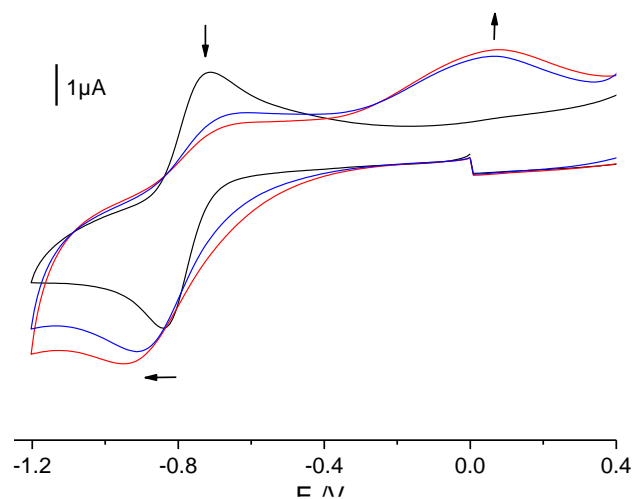


Figure S 25: CV of $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{amido-tren})(\text{ClO}_4)_2]$ (≈ 0.66 mM) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ (working electrode: C disk; ref Fc^+/Fc , 0.1 V/s), upon addition of triethylamine (0 to 10 equiv.).

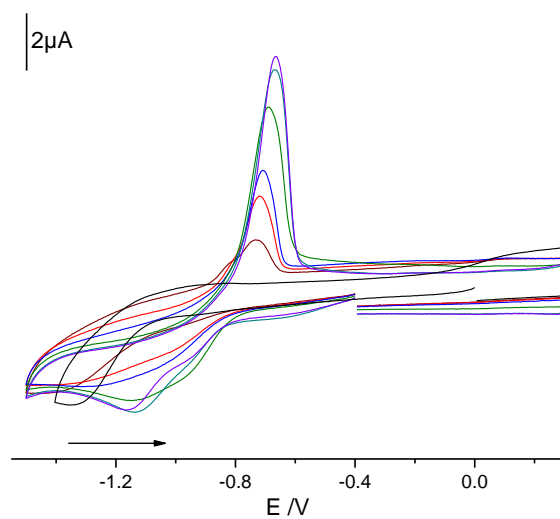


Figure S 26: CV of $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{amido-tren})(\text{ClO}_4)_2]$ (≈ 0.66 mM) in $\text{PhCN}/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ (working electrode: C disk; ref Fc^+/Fc , 0.1 V/s), upon addition of *p*-toluenesulfonic acid after addition of 1.1 equiv. of DBU.

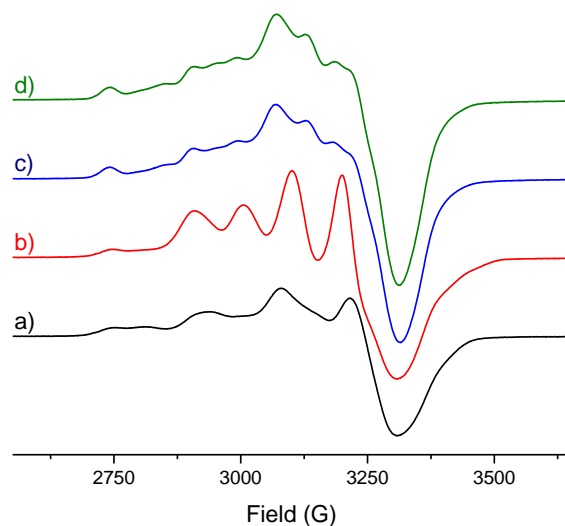


Figure S 27: Addition of TBACl on $[P3.Cu^{II}](ClO_4)_2$, EPR spectra (X band) in frozen CH_2Cl_2 (100 K), (a) before addition, after addition of (b) 1 equiv., (c) 2 equiv., (d) 3 equiv. of TBACl.

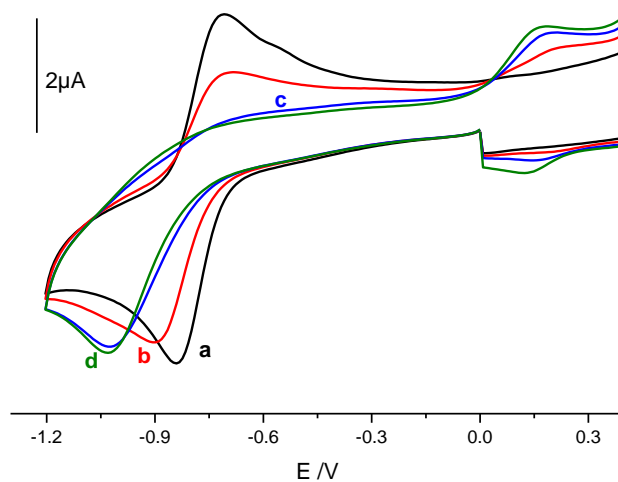


Figure S 28 : CV of $[Cu(calix[6]amido-tren)(ClO_4)_2]$ (≈ 0.66 mM) in CH_2Cl_2/NBu_4PF_6 (working electrode: C disk; ref Fc^+/Fc , 0.1 V/s), upon addition of NBu_4Cl , (a) before addition, (b) after 1 equiv., (c) after 2 equiv., (d) after 3 equiv.

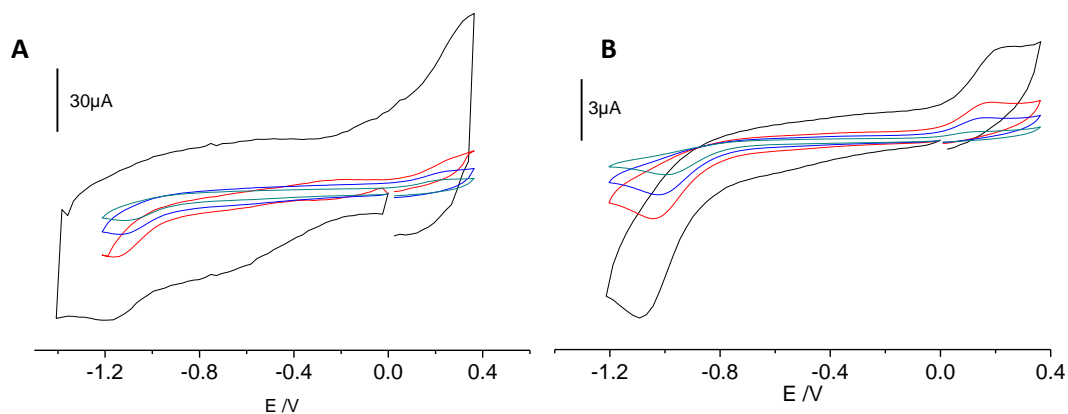


Figure S 29: CV of $[Cu(calix[6]amido-tren)(ClO_4)_2]$ (≈ 0.66 mM) in CH_2Cl_2/NBu_4PF_6 (working electrode: C disk; ref Fc^+/Fc) after addition of 3 equivalents of NBu_4Cl , At different scan rate: (A) 10-1 V/s and (B) 0.5-0.02 V/s.

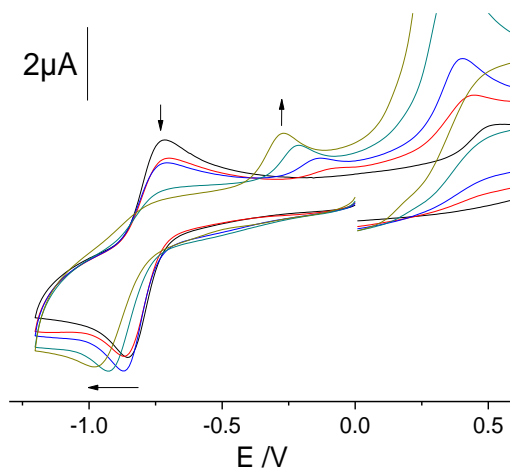


Figure S 30: CV of $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{amido-tren})(\text{ClO}_4)_2]$ ($\approx 0.66 \text{ mM}$) in $\text{DCM}/\text{DMF}(1:1)/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ (working electrode: C disk; ref Fc^+/Fc), Addition of NaN_3 : 0 to 3 equiv.

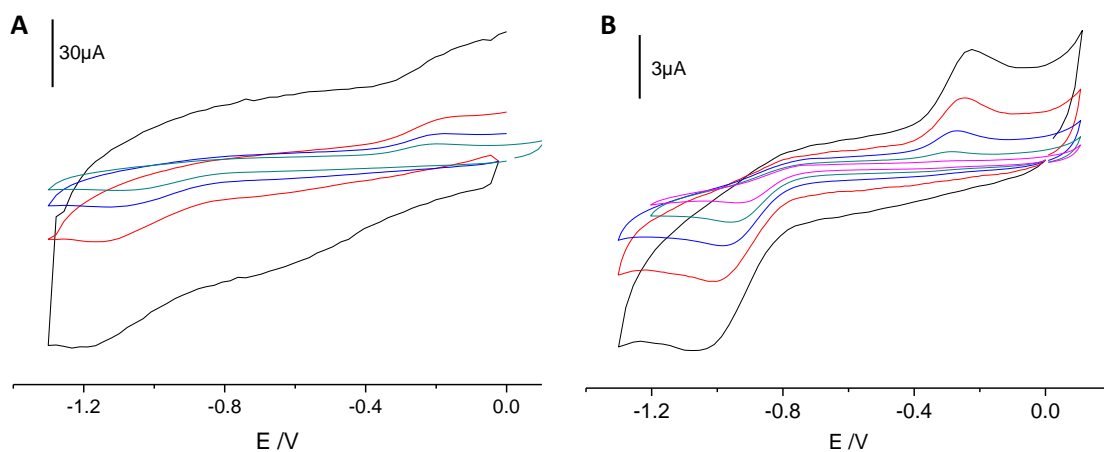


Figure S 31: CV of $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{amido-tren})(\text{ClO}_4)_2]$ ($\approx 0.66 \text{ mM}$) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}(1:1)/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ (working electrode: C disk; ref Fc^+/Fc), after addition of NaN_3 , at different scan rate: (A) 10-1 V/s and (B) 0.5-0.02 V/s.

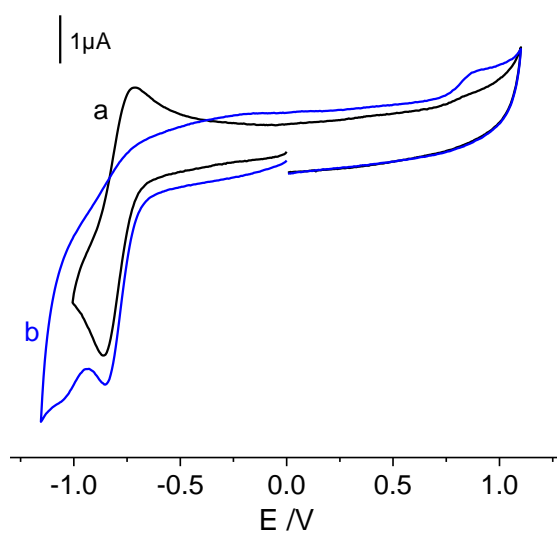


Figure S 32: CV of $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{amido-tren})(\text{ClO}_4)_2]$ ($\approx 0.66 \text{ mM}$) in $\text{PhCN}/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ (working electrode: C disk; ref Fc^+/Fc), without O_2 (black) and with O_2 (blue).

Supporting Information

Immobilization of monolayers incorporating Cu cavity complexes onto Gold electrodes. Application to the selective electrochemical recognition of primary amines in water

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

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

Table of content

Figure S 1: ¹ H NMR spectrum (CDCl ₃ , 600 MHz, 298 K) of P2 in the presence of 13 equiv. of TFA and 20 equiv. of Imi.....	373
Figure S 2: HSQC NMR spectrum (CDCl ₃ , 600 MHz, 298 K) of compound P2 in the presence of 13 equiv. of TFA and 20 equiv. of Imi.....	373
Figure S 3: ¹ H NMR spectrum (CDCl ₃ /CD ₃ CN 2:3, 600 MHz, 298 K) of [P2 .Zn](ClO ₄) ₂ , [P2 .Zn⊃PrNH ₂](ClO ₄) ₂	374
Figure S 4: COSY NMR spectrum (CDCl ₃ /CD ₃ CN 2:3, 600 MHz, 298 K) of complex [P2 .Zn](ClO ₄) ₂	374
Figure S 5: HSQC NMR spectrum (CDCl ₃ /CD ₃ CN 2:3, 600 MHz, 298 K) of complex [P2 .Zn](ClO ₄) ₂	375
Figure S 6: HMBC NMR spectrum (CDCl ₃ /CD ₃ CN 2:3, 600 MHz, 298 K) of complex [P2 .Zn](ClO ₄) ₂	375
Figure S 7: Room temperature UV-Visible spectra and spectroscopic data of [P2 .Cu](ClO ₄) ₂ in CH ₂ Cl ₂ , CH ₂ Cl ₂ /EtOH 1:1, CH ₂ Cl ₂ /MeCN 1:1, CH ₂ Cl ₂ /DMF 1:1.....	376
Figure S 8: Experimental and simulated EPR spectra of [P2 .Cu(H ₂ O)] ²⁺ in a frozen CH ₂ Cl ₂	376
Figure S 9: Experimental and simulated EPR spectra of [P2 .Cu(H ₂ O)] ²⁺ in a frozen CH ₂ Cl ₂ /MeOH 1:1 mixture.	377
Figure S 10: Experimental and simulated EPR spectra of [P2 .Cu(H ₂ O)] ²⁺ in a frozen CH ₂ Cl ₂ /MeCN 1:1 mixture	377
Figure S 11: Experimental and simulated EPR spectra of [P2 .Cu(H ₂ O)] ²⁺ in a frozen CH ₂ Cl ₂ /DMF 1:1 mixture.	378
Figure S 12: Room temperature UV-Visible spectra and spectroscopic data of [P3 .Cu](ClO ₄) ₂ in CH ₂ Cl ₂ , CH ₂ Cl ₂ /MeCN 1:1.	378
Table S 1: EPR spectroscopic and electrochemical data for [Cu(calix[6]tren)(H ₂ O)] ²⁺ and [P3 .Cu(L)] ²⁺ complexes.....	378

Figure S 13: EPR spectra of $[\mathbf{P3.Cu(H_2O)}]^{2+}$ in frozen CH_2Cl_2 upon addition of different coordinating co-solvents; EPR spectra of $[\mathbf{P3.Cu(H_2O)}]^{2+}$ and $[\text{Cu(calix[6]tren)(H}_2\text{O)}]^{2+}$ in frozen CH_2Cl_2	379
Figure S 14: Experimental and simulated EPR spectra of $[\mathbf{P3.Cu(H_2O)}]^{2+}$ in frozen CH_2Cl_2	379
Figure S 15: Experimental and simulated EPR spectra of $[\mathbf{P3.Cu(MeOH)}]^{2+}$ in a frozen $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1 mixture.	379
Figure S 16: Experimental and simulated EPR spectra of $[\mathbf{P3.Cu(H_2O)}]^{2+}$ in a frozen $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ 1:1 mixture	380
Figure S 17: CV of $[\mathbf{P3.Cu(H_2O)}]^{2+}$ at a Pt electrode in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ 0.1 M.	380
Figure S 18: CVs obtained during the grafting of $[\mathbf{P3.Cu(L)}]^{2+}$ on an alkyne-terminal decanethiol modified gold electrode in $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ 0.1 M + HEPES 0.05 M (pH = 9.4).	381
Figure S 19: A) CVs at a Fc-grafted calix[4]arene modified gold electrode in $\text{EtOH}/\text{LiClO}_4$ 0,1M and plots of anodic and cathodic current peaks vs scan rate v.	381
Figure S 20 : Characterization of the modified gold substrates by contact angle measurements	381
Figure S 21: IRRAS spectra of thiol SAMs onto gold surface before and after the electroclick procedure.	382
Figure S 22: A) CVs at a $[\mathbf{P3.Cu(L)}]^{2+}$ -grafted calix[4]arene modified gold electrode in $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ 0.05 M + HEPES buffer 0.05 M and plots of anodic and cathodic current peaks vs scan rate v.	382
Figure S 23: A) CVs at a $[\mathbf{P3.Cu(L)}]^{2+}$ -grafted thiol modified gold electrode in $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ 0.1 M + HEPES buffer; Plots of anodic and cathodic peak currents vs scan rate v; Plots of anodic and cathodic peak potentials vs log v; Plots of i_{pa} and i_{pc} vs $v^{1/2}$	383
Figure S 24: CVs of the grafted $[\mathbf{P3.Cu(L)}]^{2+}$ decanethiol modified gold electrode in $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M at pH = 9.4 before and b) after the decrease of the pH until 5.4, then remetalation in CuSO_4 3 M ($\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ 50:50 v:v); CVs of the grafted $[\mathbf{P3.Cu(L)}]^{2+}$ decanethiol modified gold electrode in $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M at pH = 9.4 before and after dipping in pH = 5.4.	383
Figure S 25: CVs of the $[\mathbf{P3.Cu(L)}]^{2+}$ -grafted calix[4]arene-based modified gold electrode in $\text{H}_2\text{O}/\text{KCl}$ 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M before and after addition of 0.05 mM iso-propylamine.....	384
Figure S 26: CVs of the grafted $[\mathbf{P3.Cu(L)}]^{2+}$ decanethiol modified gold electrode in $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M before and after addition of 0.02 mM n-Butylamine, iso-propylamine, n-Heptylamine and n-propylamine.	384
Figure S 27: CVs of the grafted $[\mathbf{P3.Cu(L)}]^{2+}$ decanethiol modified gold electrode in $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M before and after addition of 0.02 mM tert-butylamine, benzylamine, phenylpropylamine and Histamine.	385
Figure S 28: CVs of the grafted $[\mathbf{P3.Cu(L)}]^{2+}$ decanethiol modified gold electrode in $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M before and after addition of 0.02 mM spermine and spermidine.....	385

1. Characterization of compound **P2** and **[P2.Zn](ClO₄)₂**

The characterization of compound **P2** was achieved after addition of imidazolidin-2-one to form the *endo*-complex **P2.5H⁺Imi** (Figure S 1). The NMR assignment was confirmed by an HSQC experiment (Figure S 2). *ArH*, *OCH₂* and *tBu* protons are differentiated in two distinct groups. This differentiation is associated to the presence of an asymmetric center on the cap. The deshielded signals of OMe groups and the high-field shifted resonances of the guest ($\delta_{\text{Imi in}} = 0.23$ and 0.30 ppm) confirm its inclusion in the calixarene cavity and indicate that the chirality of the receptor is transmitted to the guest molecule. The same behavior was observed for the classical calix[6]tren receptor, showing a C_{3v} -symmetrical NMR pattern due to the lack of chirality center on its structure. These observations confirm the structure of the desired new monofunctionalized calix[6]tren **P2** as well as the possibility of its use for host-guest chemistry.

In order to confirm that the addition of an appending arm on the structure does not affect the recognition properties of the metal complexes of modified calix[6]trens, the synthesis of **[P2.Zn²⁺]** was achieved by addition of 1 equiv. of $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ on the receptor in a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1 mixture. The complex was obtained by slow evaporation of CH_2Cl_2 , precipitation and centrifugation, leading to **[P2.Zn²⁺]** in a 73% yield. The different ¹H NMR pattern evidence the coordination of the metal ion into the tren core (Figure S 3, a) and the signature of the Zn^{II} complex is even more complicated than this of **P2** due to the fact that the complex contains an asymmetric center and that each secondary nitrogen atom of the cap becomes a chirality center upon complexation, leading to the possible presence of 8 different asymmetric (C_1 symmetry) diastereoisomers. The zinc complex of the parent calix[6]tren also showed this behavior, even if the hetero-chiral enantiomers were the only observed by ¹H NMR. The inclusion of neutral molecules inside the calixarene cavity was also evidenced. The NMR assignment was confirmed by 2D NMR experiments (COSY, HSQC, HMBC - Figure S 4 to Figure S 6). The addition of PrNH_2 leads to the *endo*-complexation of the guest (Figure S 3, b), confirmed by the appearance of high-field shifted resonances. Interestingly, we can distinguish two superimposed triplets ($\delta = -1.95$ and -1.98 ppm) corresponding to the methyl groups of the included PrNH_2 and confirming the coexistence of at least two diastereoisomers. The inclusion of PrNH_2 is an analogous behavior as these of calix[6]tren-Zn complex.

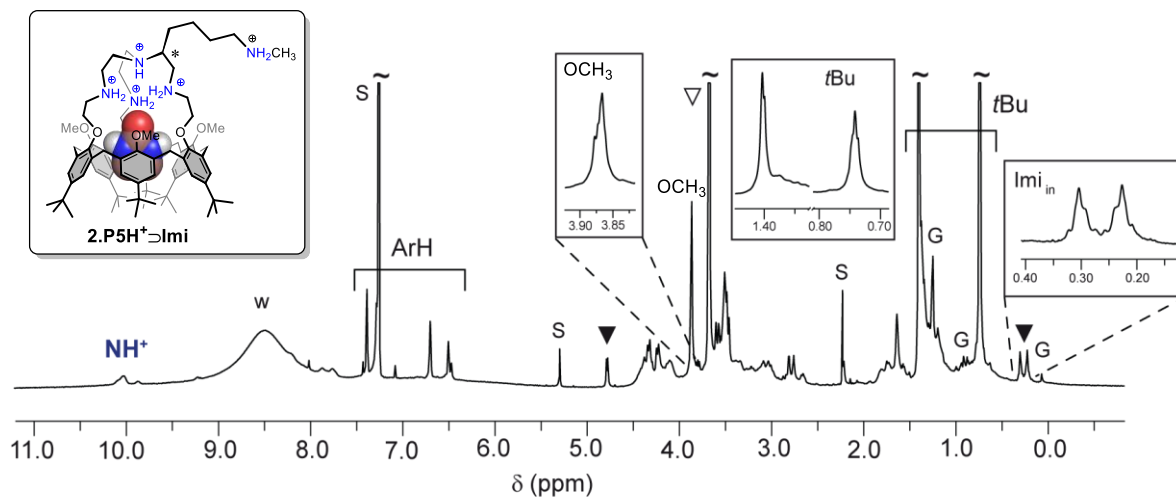


Figure S 1: ^1H NMR spectrum (CDCl_3 , 600 MHz, 298 K) of **P2** in the presence of 13 equiv. of TFA and 20 equiv. of Imi. ∇ : free Imi; \blacktriangledown : included Imi. S: solvent; w: water; G: grease.

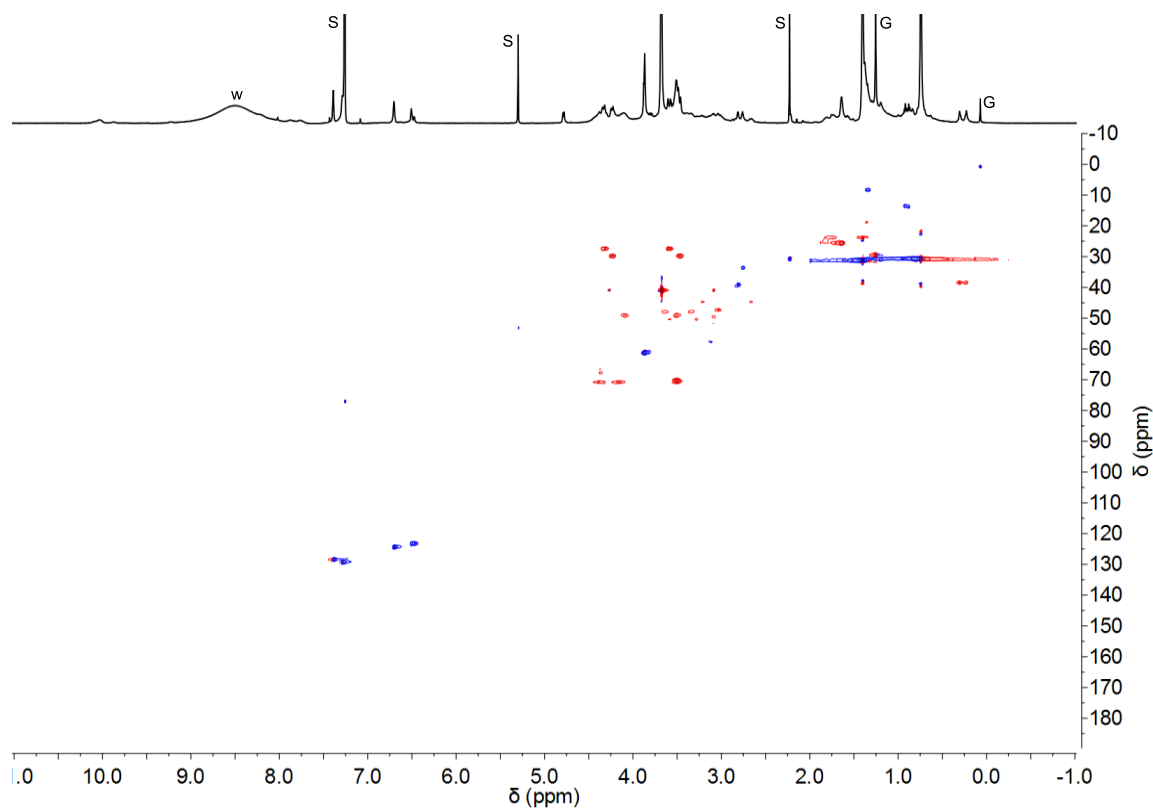


Figure S 2: HSQC NMR spectrum (CDCl_3 , 600 MHz, 298 K) of compound **P2** in the presence of 13 equiv. of TFA and 20 equiv. of Imi.

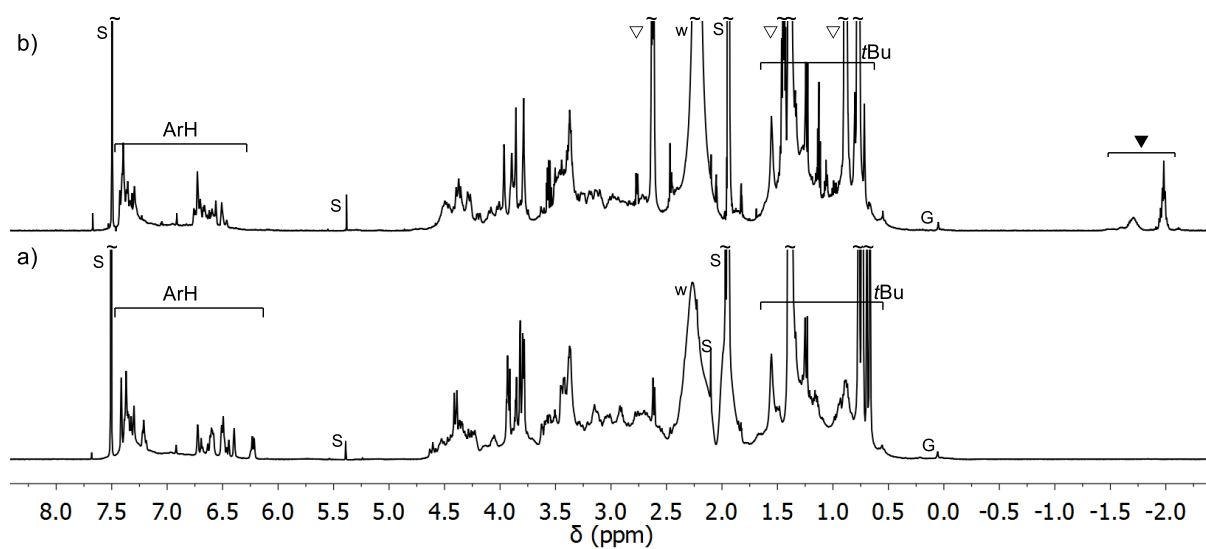


Figure S 3: ^1H NMR spectrum ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 2:3, 600 MHz, 298 K) of a) $[\text{P2.Zn}](\text{ClO}_4)_2$, b) $[\text{P2.Zn-PrNH}_2](\text{ClO}_4)_2$; \blacktriangledown : PrNH_2 in, \blacktriangledown : PrNH_2 out, S: solvent, w: water, G: grease.

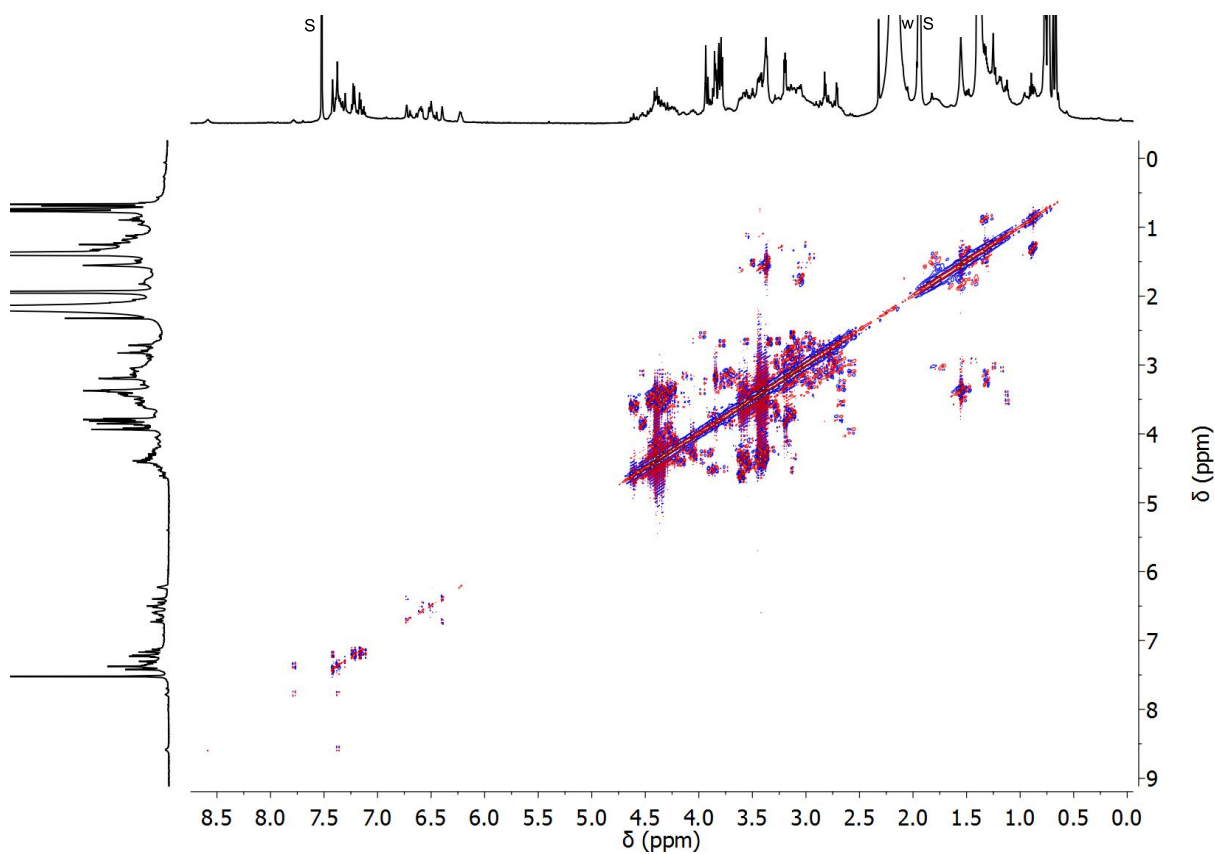


Figure S 4: COSY NMR spectrum ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 2:3, 600 MHz, 298 K) of complex $[\text{P2.Zn}](\text{ClO}_4)_2$.

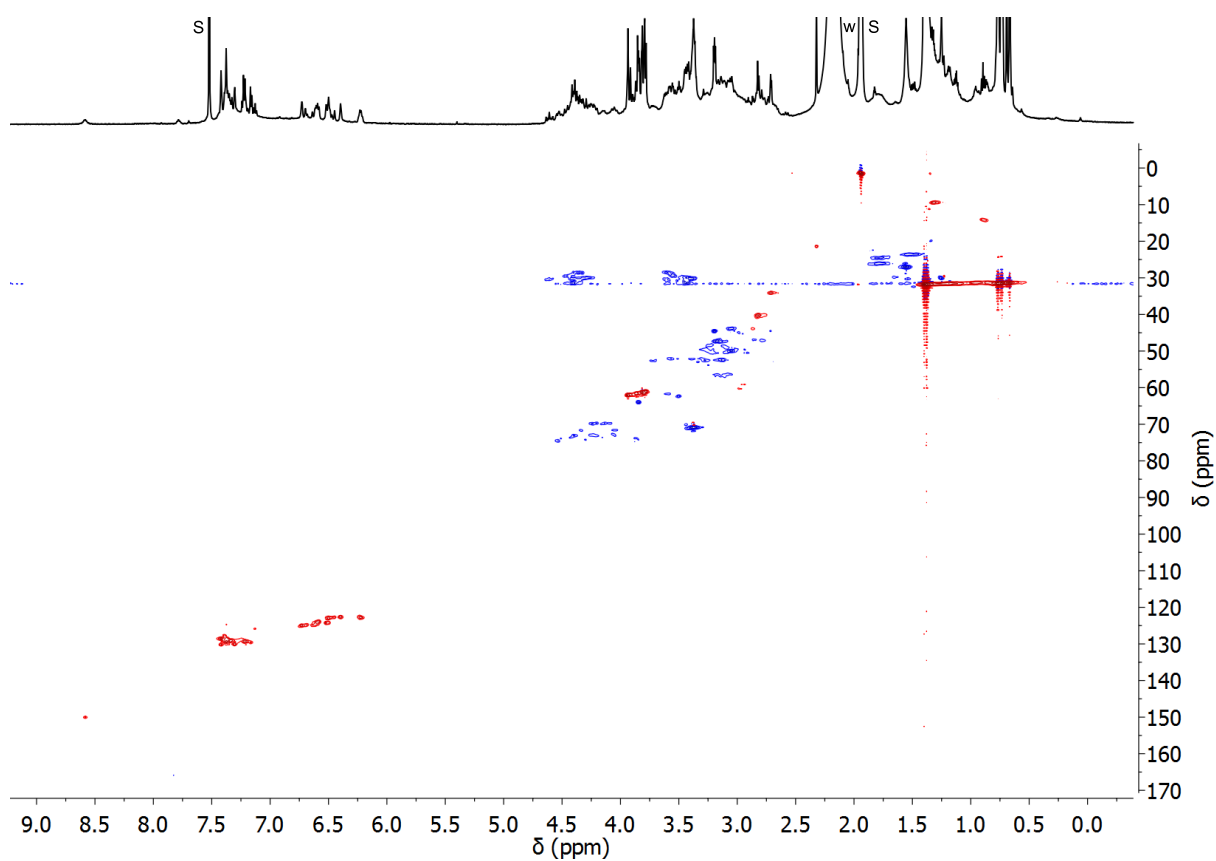


Figure S 5: HSQC NMR spectrum ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 2:3, 600 MHz, 298 K) of complex $[\text{P2.Zn}](\text{ClO}_4)_2$.

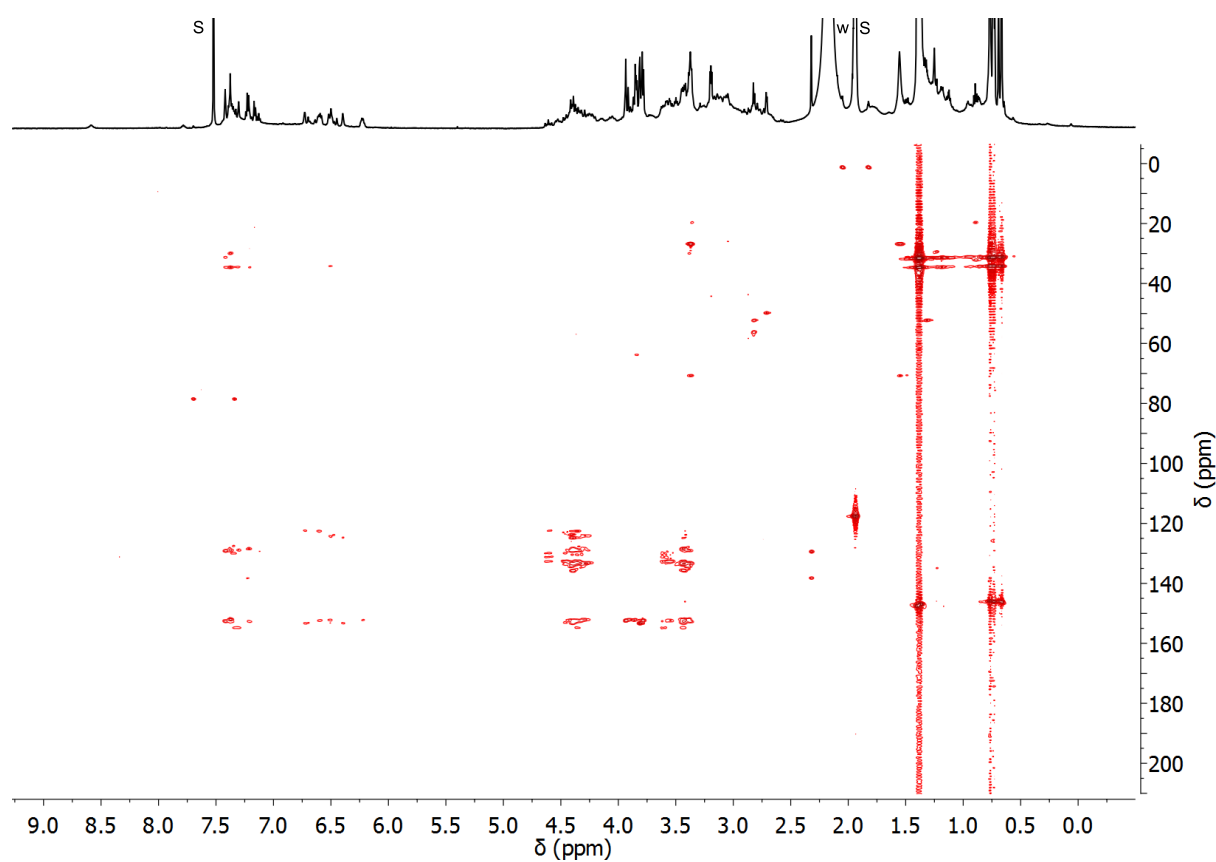


Figure S 6: HMBC NMR spectrum ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 2:3, 600 MHz, 298 K) of complex $[\text{P2.Zn}](\text{ClO}_4)_2$.

2. Characterization of compound $[P2.Cu](ClO_4)_2$

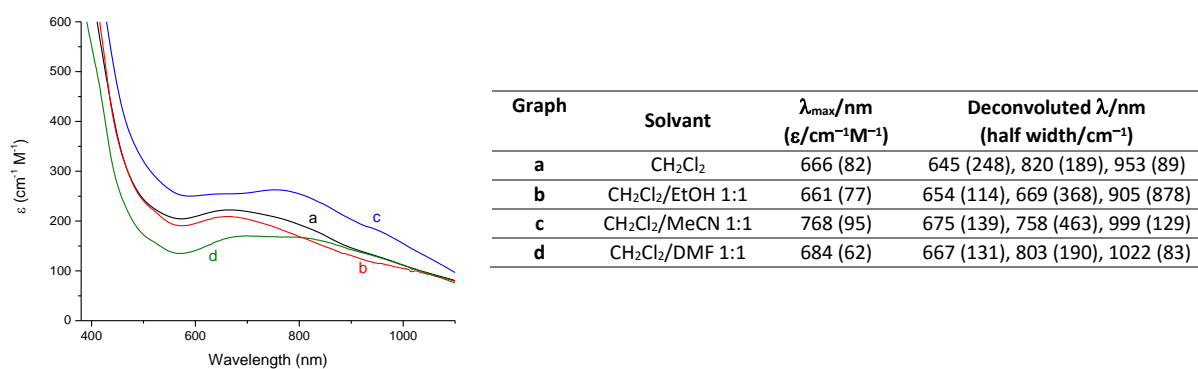


Figure S 7: Room temperature UV-Visible spectra and spectroscopic data of $[P2.Cu](ClO_4)_2$ (2.0 mM) in (a) CH₂Cl₂, (b) CH₂Cl₂/EtOH 1:1, (c) CH₂Cl₂/MeCN 1:1, (d) CH₂Cl₂/DMF 1:1.

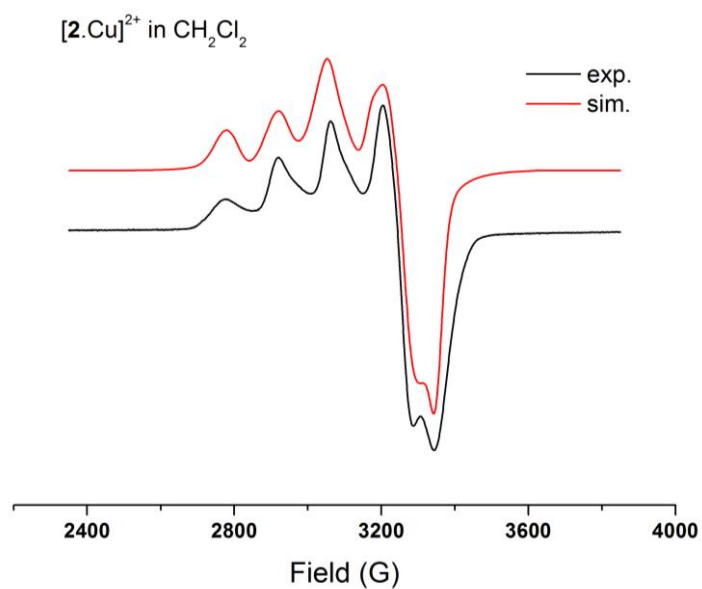


Figure S 8: Experimental (black) and simulated (red) EPR spectra of $[P2.Cu(H_2O)]^{2+}$ in a frozen CH₂Cl₂ ($T = 100$ K).

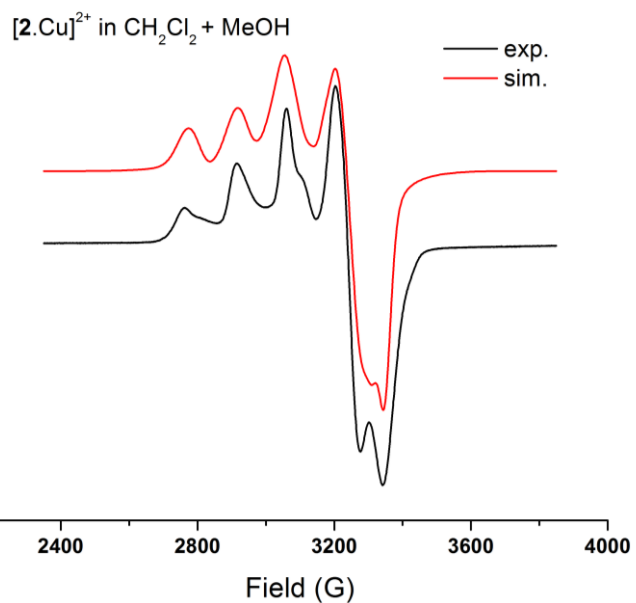


Figure S 9: Experimental (black) and simulated (red) EPR spectra of $[P2.Cu(H_2O)]^{2+}$ in a frozen $CH_2Cl_2/MeOH$ 1:1 mixture ($T = 100$ K).

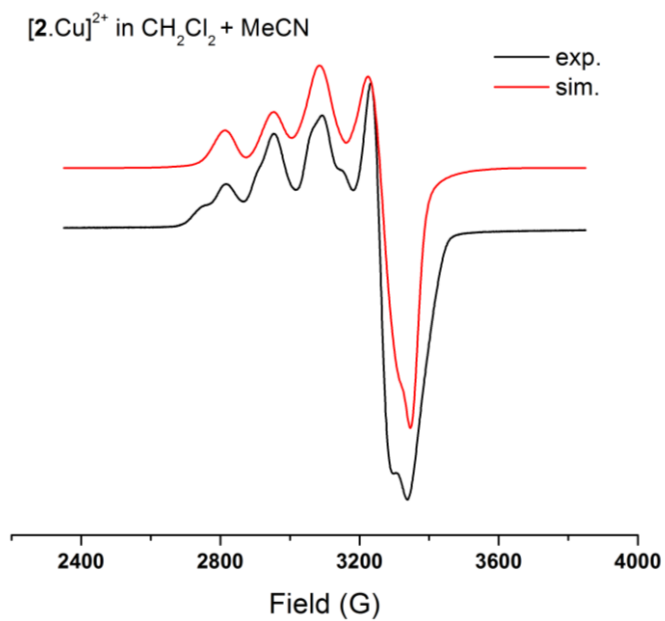


Figure S 10: Experimental (black) and simulated (red) EPR spectra of $[P2.Cu(H_2O)]^{2+}$ in a frozen $CH_2Cl_2/MeCN$ 1:1 mixture ($T = 100$ K).

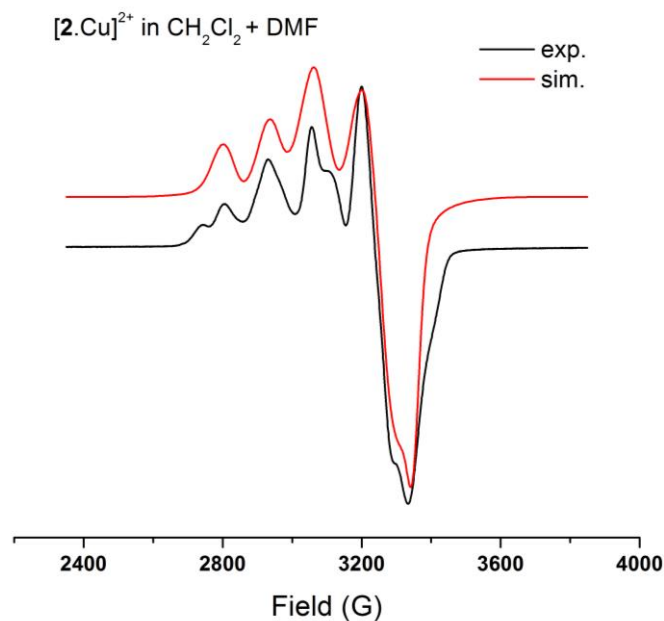
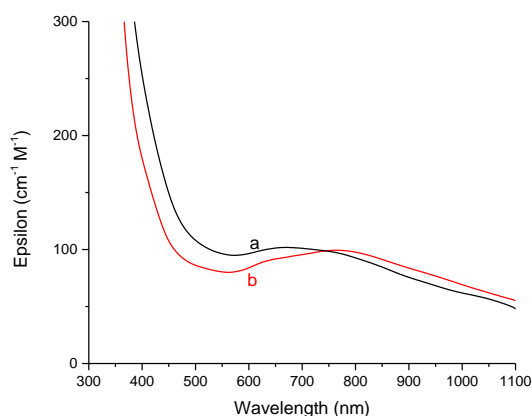


Figure S 11: Experimental (black) and simulated (red) EPR spectra of $[P2.Cu(H_2O)]^{2+}$ in a frozen CH_2Cl_2/DMF 1:1 mixture ($T = 100$ K).

3. Characterization of compound $[P3.Cu](ClO_4)_2$



Graph	Solvent	λ_{max}/nm ($\epsilon/cm^{-1}M^{-1}$)	Deconvoluted λ/nm (half width/ cm^{-1})
a	CH_2Cl_2	671 (101)	645 (248), 820 (189), 953 (89)
b	$CH_2Cl_2/MeCN$ 1:1	764 (99)	654 (114), 669 (368), 905 (878)

Figure S 12: Room temperature UV-Visible spectra and spectroscopic data of $[P3.Cu](ClO_4)_2$ (2.0 mM) in (a) CH_2Cl_2 , (b) $CH_2Cl_2/MeCN$ 1:1.

Table S 1: EPR spectroscopic and electrochemical data for $[Cu(calix[6]tren)(H_2O)]^{2+}$ and $[P3.Cu(L)]^{2+}$ complexes.

	EPR parameters ^a (A/Gauss)	E_{pc}/V vs Fc	E_{pa}/V vs Fc
$[Cu(calix[6]tren)(H_2O)]^{2+}$	$g_1 = 2.019$ (36.4), $g_2 = 2.129$ (69.7), $g_3 = 2.228$ (145.4)	-0.94	0.03
$[P3.Cu(H_2O)]^{2+}$	$g_1 = 2.012$ (10), $g_2 = 2.145$ (85), $g_3 = 2.242$ (145)	-0.65	0.25/0.55
$[P3.Cu(MeOH)]^{2+}$	$g_1 = 2.012$ (10), $g_2 = 2.145$ (85), $g_3 = 2.242$ (145)	c	c
$[P3.Cu(MeCN)]^{2+}$	$g_1 = 2.045$ (70), $g_2 = 2.130$ (75), $g_3 = 2.221$ (140)	-0.75	d
$[P3.Cu(DMF)]^{2+}$	b	c	c

^a From simulated spectra; ^b Not determined; ^c Not performed; ^d Not detected.

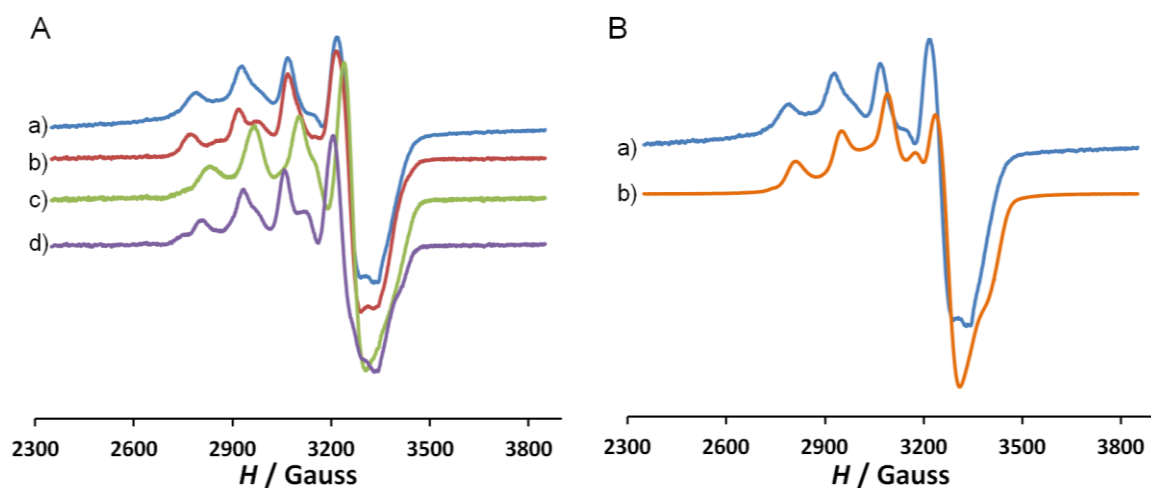


Figure S 13: A) EPR spectra of $[\text{P3.Cu}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ in frozen CH_2Cl_2 ($T = 100 \text{ K}$) upon addition of different coordinating co-solvents (1:1 v/v): (a) No addition, (b) MeOH, (c) MeCN, and (d) DMF; B) EPR spectra of (a) $[\text{P3.Cu}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ and (b) $[\text{Cu}(\text{calix}[6]\text{tren})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ in frozen CH_2Cl_2 ($T = 100 \text{ K}$).

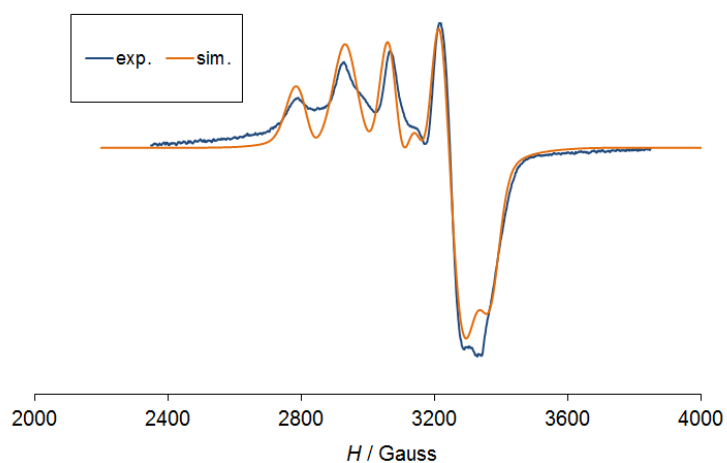


Figure S 14: Experimental (blue) and simulated (orange) EPR spectra of $[\text{P3.Cu}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ in frozen CH_2Cl_2 ($T = 100 \text{ K}$).

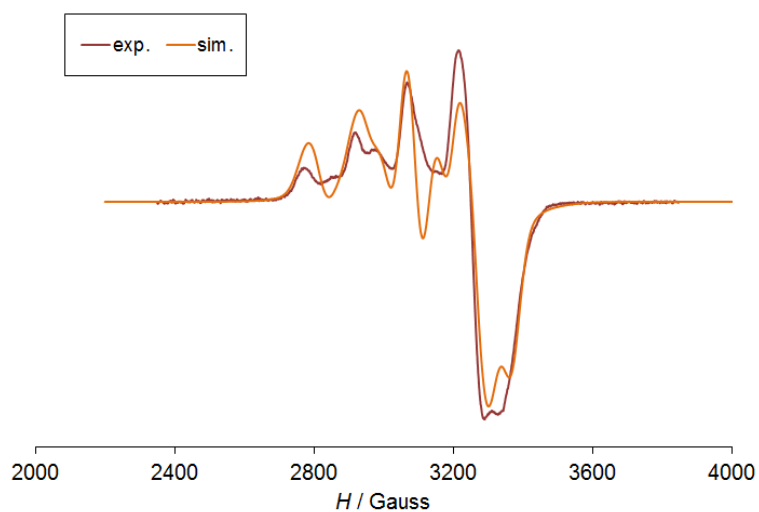


Figure S 15: Experimental (brown) and simulated (orange) EPR spectra of $[\text{P3.Cu}(\text{MeOH})]^{2+}$ in a frozen $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1 mixture ($T = 100 \text{ K}$).

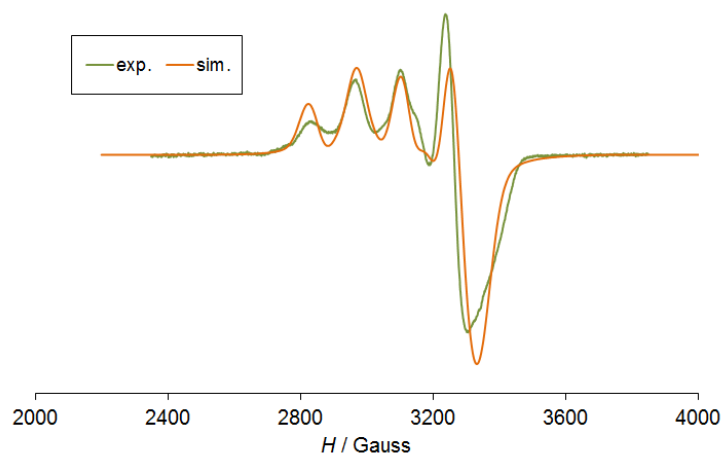


Figure S 16: Experimental (green) and simulated (orange) EPR spectra of $[P3.Cu(H_2O)]^{2+}$ in a frozen $CH_2Cl_2/MeCN$ 1:1 mixture ($T = 100$ K).

4. Electrochemical studies

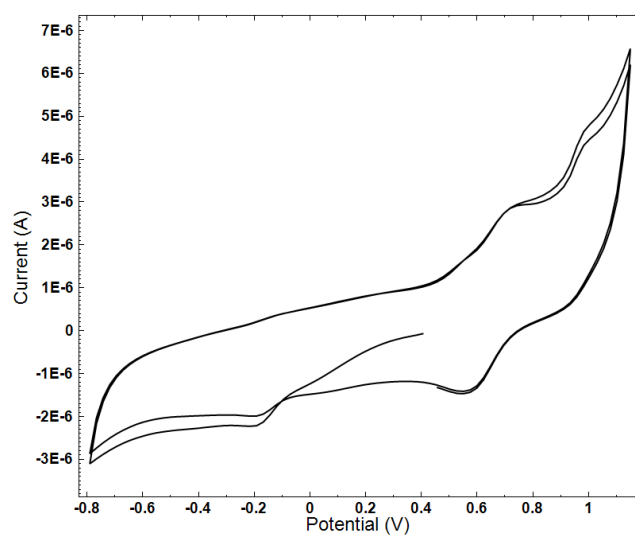


Figure S 17: CV (2 cycles) ($v = 0.1$ V/s, E /V vs Ag/AgCl) of $[P3.Cu(H_2O)]^{2+}$ at a Pt electrode in CH_2Cl_2/NBu_4PF_6 0.1 M.

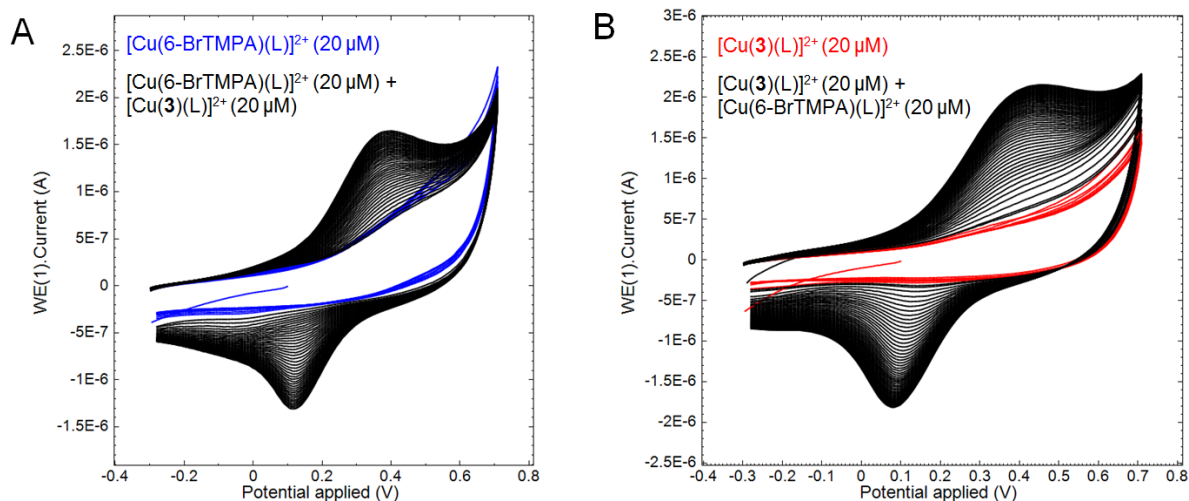


Figure S 18: CVs ($v = 0.1 \text{ V/s}$, E/V vs Ag/AgCl , 50 cycles, under Ar) obtained during the grafting of $[\text{P3.Cu(L)}]^{2+}$ on an alkyne-terminal decanethiol modified gold electrode in $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ 0.1 M + HEPES 0.05 M ($\text{pH} = 9.4$); A) with 20 μM of $[\text{Cu}^{\text{II}}(6\text{-BrTMPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ before (blue) and after (black) addition of $[\text{P3.Cu(L)}]^{2+}$ (20 μM); B) with 20 μM of $[\text{P3.Cu(L)}]^{2+}$ before (red) and after (black) addition of $[\text{Cu}^{\text{II}}(6\text{-BrTMPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ (20 μM).

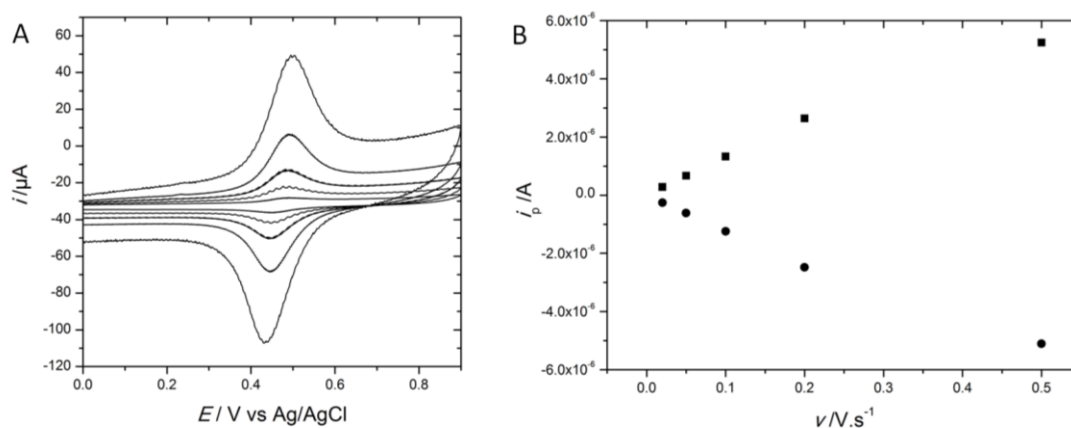


Figure S 19: A) CVs ($0.02 \text{ V/s} < v < 0.5 \text{ V/s}$, E/V vs Ag/AgCl) at a Fc -grafted calix[4]arene modified gold electrode in $\text{EtOH}/\text{LiClO}_4$ 0,1M; B) Plots of anodic and cathodic current peaks (i_{pa} and i_{pc}) vs scan rate v .

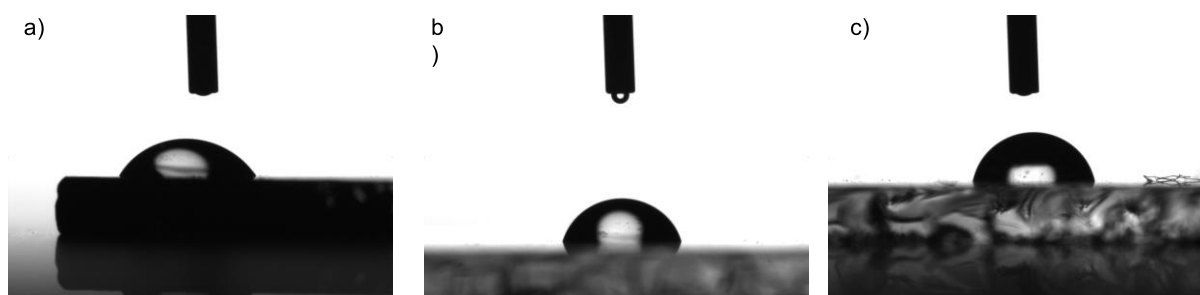


Figure S 20 : Characterization of the modified gold substrates by contact angle measurements. Images of a 2 μl water droplet in contact with (a) a bare gold substrate, (b) a thiols modified surface, (c) a substrate modified with thiols and $[\text{P3.Cu}]^{2+}$ complex.

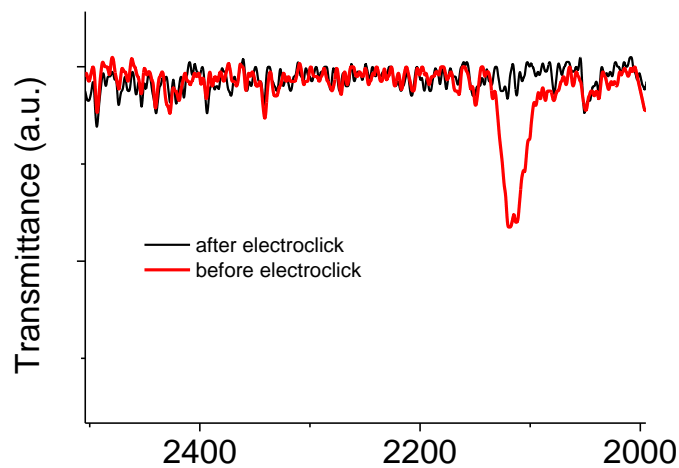


Figure S 21: IRRAS spectra of thiol SAMs onto gold surface before and after the electroclick procedure.

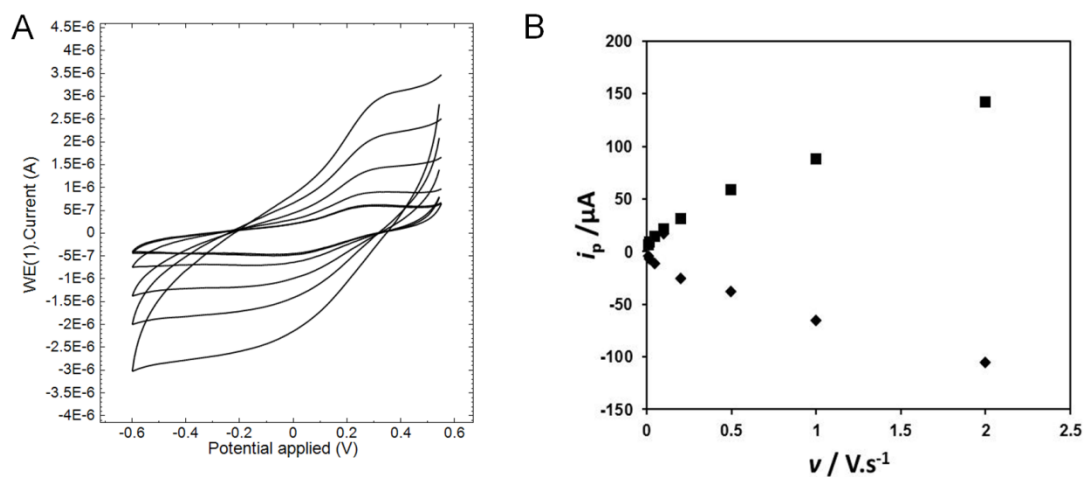


Figure S 22: A) CVs ($0.01 \text{ V/s} < v < 0.2 \text{ V/s}$, E / V vs Ag/AgCl , under N_2) at a $[\text{P}3.\text{Cu}(\text{L})]^{2+}$ -grafted calix[4]arene modified gold electrode in $\text{H}_2\text{O}/\text{KNO}_3$ 0.05 M + HEPES buffer 0.05 M ($\text{pH} = 9.1$); B) Plots of anodic and cathodic current peaks (i_{pa} and i_{pc}) vs scan rate v .

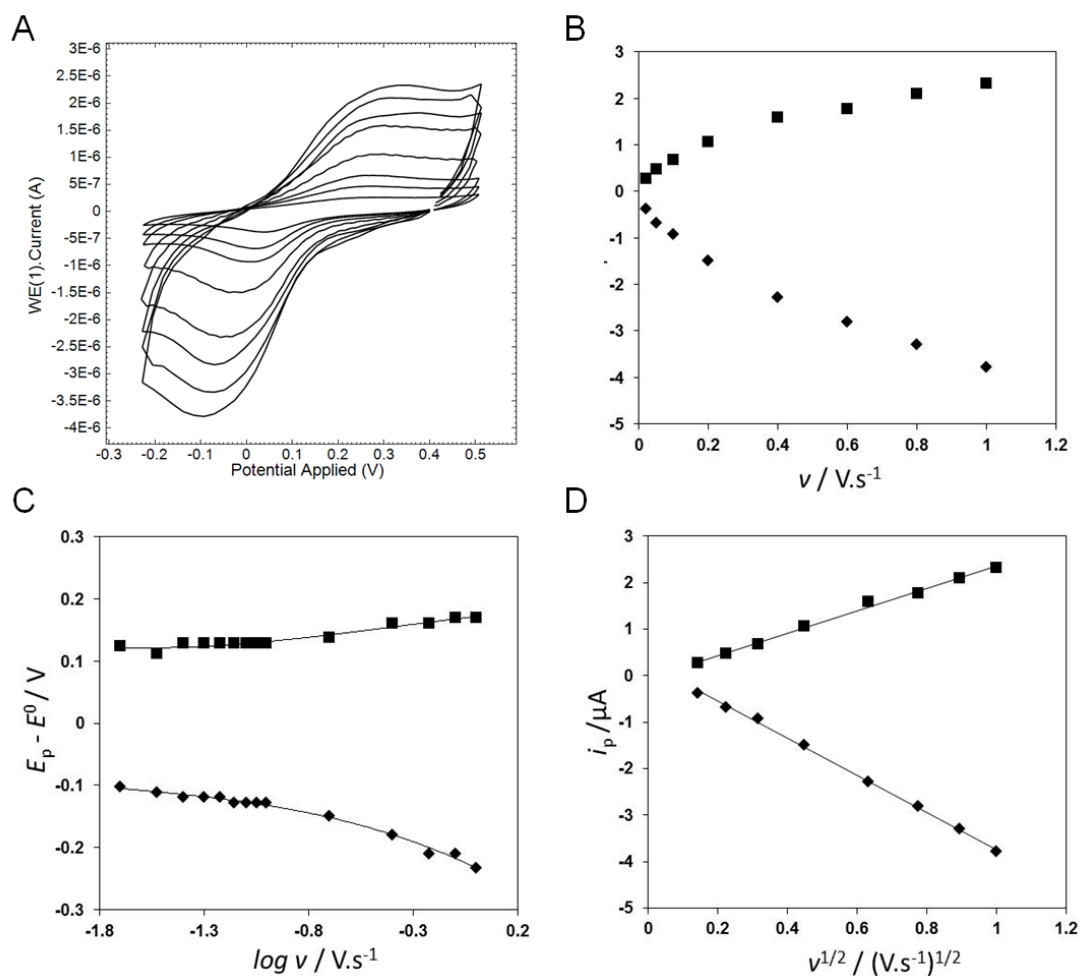


Figure S 23: A) CVs ($0.02 V/s < v < 1 V/s$, E / V vs $Ag/AgCl$) at a $[P3.Cu(L)]^{2+}$ -grafted thiol modified gold electrode in H_2O/KNO_3 0.1 M + HEPES buffer (pH = 9.4); B) Plots of anodic and cathodic peak currents (i_{pa} and i_{pc}) vs scan rate v ; C) Plots of anodic and cathodic peak potentials (E_{pa} and E_{pc}) vs $\log v$; D) Plots of i_{pa} and i_{pc} vs $v^{1/2}$.

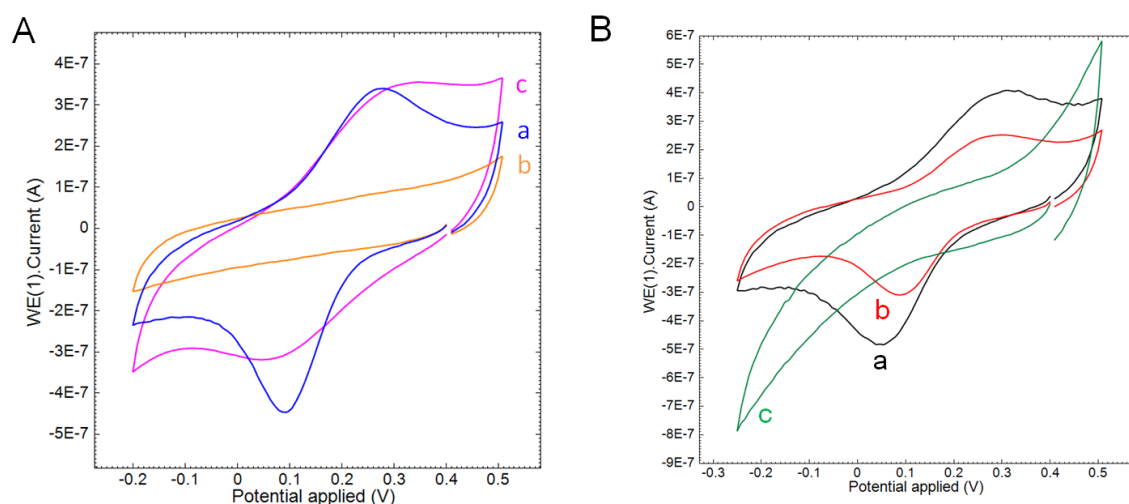


Figure S 24: A) CVs ($v = 0.06 V/s$, E / V vs $Ag/AgCl$) of the grafted $[P3.Cu(L)]^{2+}$ decanethiol modified gold electrode in H_2O/KNO_3 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M at pH = 9.4 a) before (blue) and b) after (orange) the decrease of the pH until 5.4, then c) remetalation in $CuSO_4$ 3 M (EtOH: H_2O 50:50 v/v) (orange); B) CVs ($v = 0.06 V/s$, E / V vs $Ag/AgCl$) of the grafted $[P3.Cu(L)]^{2+}$ decanethiol modified gold electrode in H_2O/KNO_3 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M at pH = 9.4 a) before (black) and after dipping for b) 30 min and c) 60 min in pH = 5.4, then rinsing.

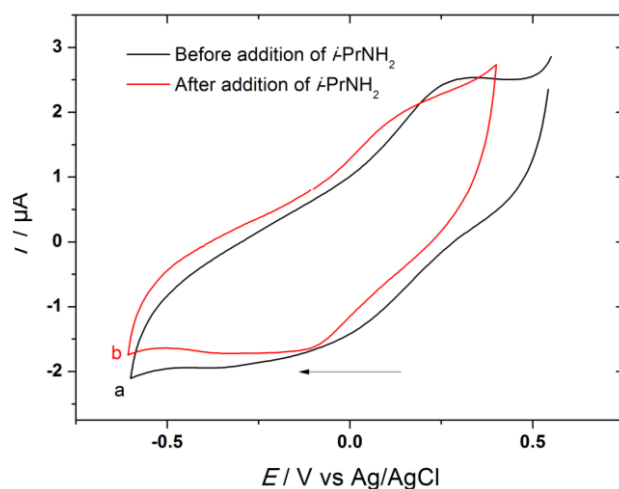


Figure S 25: CVs (E/V vs $Ag/AgCl$) of the $[P3.Cu(L)]^{2+}$ -grafted calix[4]arene-based modified gold electrode in H_2O/KCl 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M ($pH = 9.07$) before (a, black) and after (b, red) addition of 0.05 mM iso-propylamine.

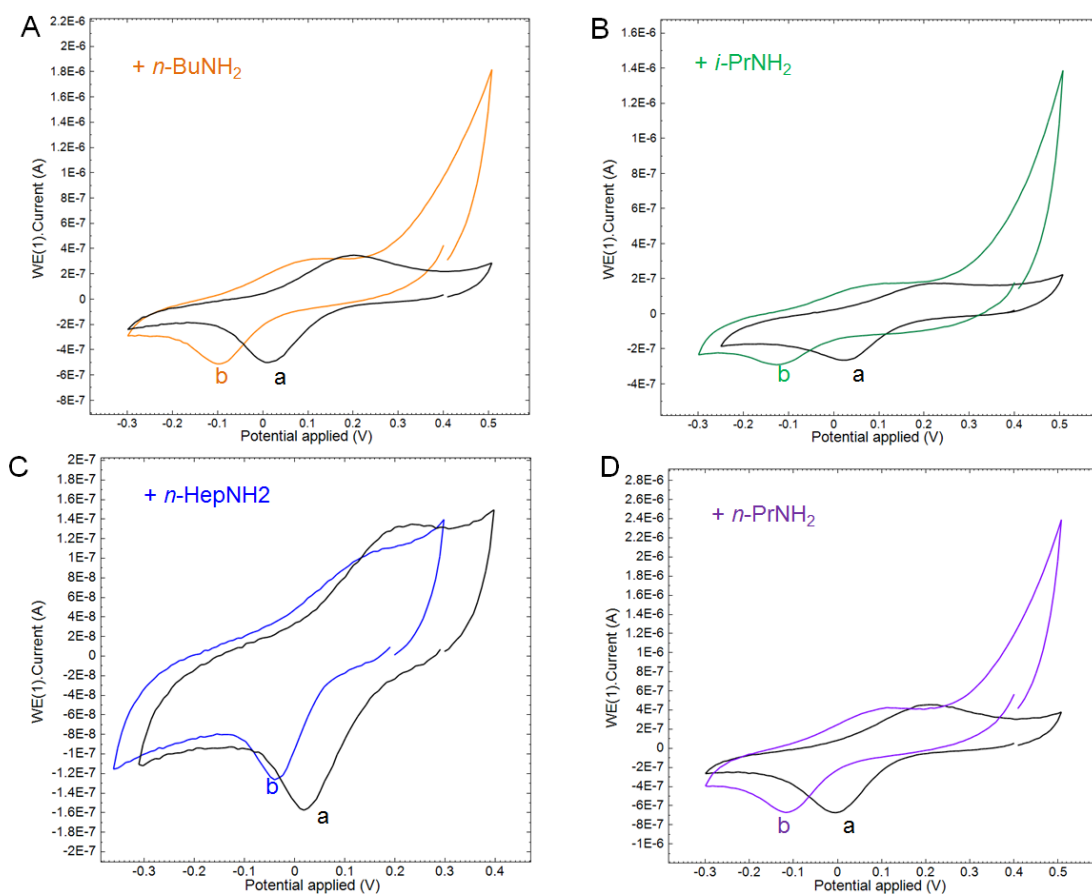


Figure S 26: CVs (E/V vs $Ag/AgCl$) of the grafted $[P3.Cu(L)]^{2+}$ decanethiol modified gold electrode in H_2O/KNO_3 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M ($pH = 9.4$) before (a, black) and after (b, colored) addition of 0.02 mM *n*-Butylamine (A), iso-propylamine (B), *n*-Heptylamine (C) and *n*-propylamine (D).

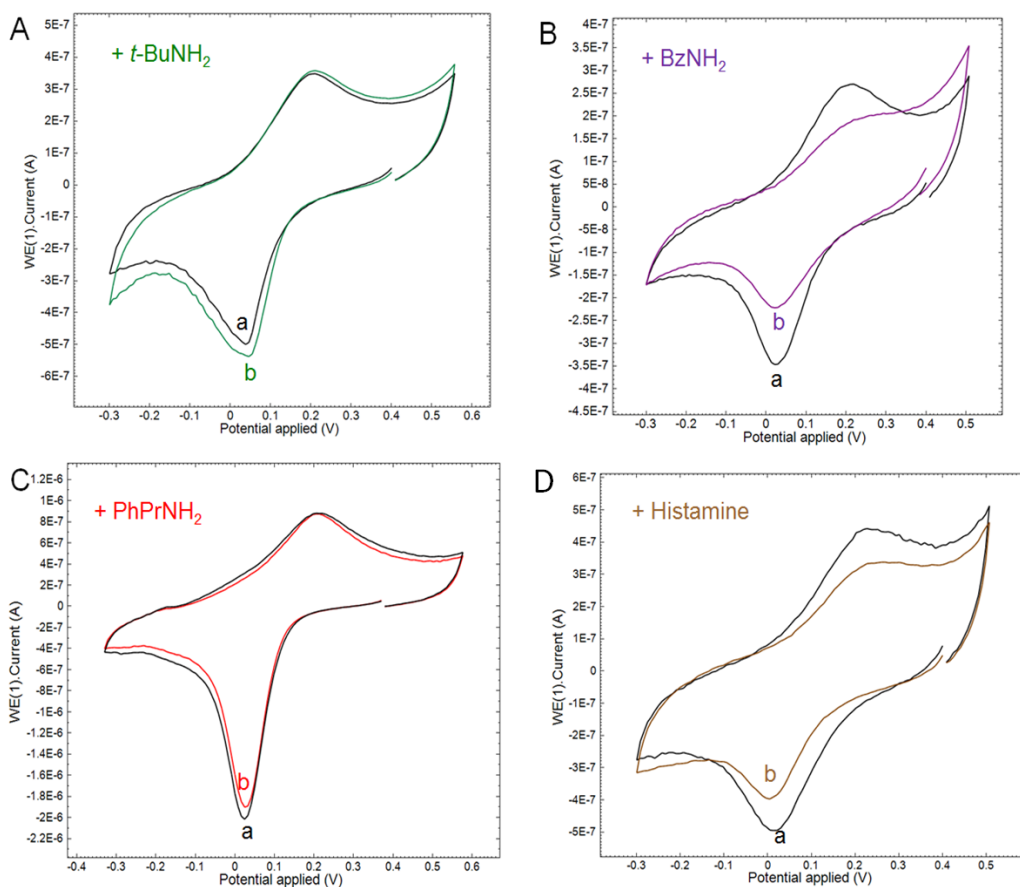


Figure S 27: CVs (E/V vs $Ag/AgCl$) of the grafted $[P3.Cu(L)]^{2+}$ decanethiol modified gold electrode in H_2O/KNO_3 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M ($pH = 9.4$) before (a, black) and after (b, colored) addition of 0.02 mM tert-butylamine (A), benzylamine (B), phenylpropylamine (C) and Histamine (D).

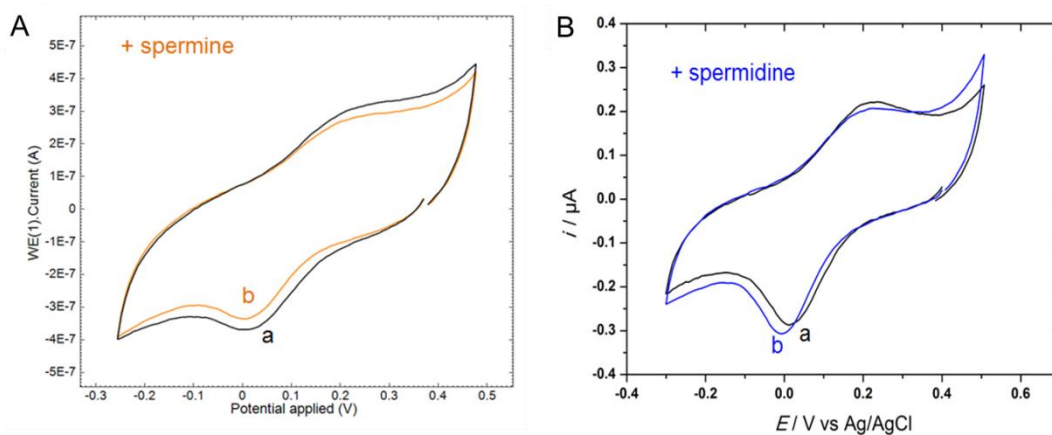


Figure S 28: CVs (E/V vs $Ag/AgCl$) of the grafted $[P3.Cu(L)]^{2+}$ decanethiol modified gold electrode in H_2O/KNO_3 0.1 M + HEPES buffer 0.1 M ($pH = 9.4$) before (a, black) and after (b, colored) addition of 0.02 mM spermine (A) and spermidine (B).

