L'Act. Chim. (R) 1996,4, 13-18

Arbres moléculaires (dendrimères) phosphorés : une future forêt d'applications

Jean-Pierre Majoral* *docteur,* **Anne-Marie Caminade*** *docteur*

Phosphorus molecular trees (dendrimers) : a coming forest of applications

Access to a large number of neutral or charged phosphorus containing dendrimers is reported. Attention is focused on the decisive contribution of phosphorus in different areas such as construction of dendrimers up to the highest known generations (11 and 12) or surface multifunctionalisation.

Dendrimères, phosphore, multifonctionnalisation, surface métallique

Dendrimers, phosphorus, multifunctionalisation, metallic surface.

Le chimiste pendant des décennies a dû se « contenter » de mettre sa créativité au service de la compréhension des phénomènes régissant la réactivité particulière de molécules simples (et non simplistes) de type monomère.

L'élaboration de systèmes linéaires cycliques, les études mécanistiques poussées, la connaissance approfondie d'un élément donné (la richesse du tableau périodique lui fournissant une source quasi inépuisable d'expériences à réaliser), etc. ont constitué l'essentiel de ses préoccupations. Petit à petit, le besoin de créer des objets sophistiqués, plus esthétiques s'est fait plus pressant et a pu pendant longtemps être assouvi avec le développement spectaculaire d'une chimie macrocyclique donnant naissance à une infinie variété de macrocycles, cryptands, sphérands, coronands, etc. aux applications variées. Puis, vint l'ère de la supramolécularité qui permet de jouer sur une infinité de formes, d'assemblages, de structures, de molécules, par affinité, par reconnaissance moléculaire. La chimie des empreintes moléculaires était née.

Parallèlement à l'essor de la supramolécularité, une nouvelle science, celle des dendrimères ou arbres moléculaires suscite depuis peu un intérêt considérable [1]. Pourquoi une telle fascination ? Peut-être parce que ces molécules géantes sont esthétiquement plaisantes, peut-être parce que l'on retrouve à travers la genèse de ces macromolécules certaines merveilleuses constructions de la nature (on pense ici, par exemple, aux coraux), mais certainement aussi parce que le chimiste trouve ici l'occasion de mettre son imagination non seulement au service de la connaissance et de « l'utile » (les applications) mais également au service de la science pour l'art.

Définition

Les dendrimères sont des molécules fractales aussi appelées arbres moléculaires, arborols ou molécules cascades. Ces noms évoquent bien la structure de ces composés constitués d'arborescences divergeant à partir d'un cœur central, et construits étape par étape, génération après génération. Il s'agit d'une toute nouvelle famille de macromolécules de structure parfaitement définie. Les dendrimères sont donc des polymères monodisperses, arborescents, multifonctionnalisés (*schéma 1*).

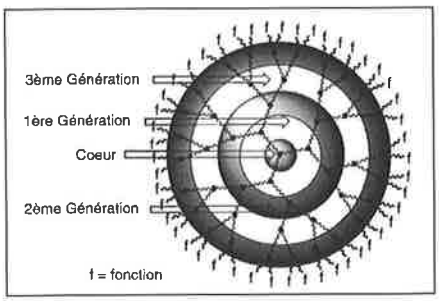

Schéma 1 - **Dendrimère de 4e génération.**

L'intérêt croissant suscité par ces molécules vient de leurs propriétés potentielles dues à la présence de cavités internes et surtout d'un grand nombre de fonctions à la périphérie et éventuellement à l'intérieur des cavités.

Synthèse

Dès 1941, P. J. Flory avait imaginé et préparé un nouveau type de macromolécules : des molécules ressemblant à des polymères linéaires de par la formation d'un réseau infini de branches, mais différant des polymères parce qu'obtenues sans aucune réaction parasite inter- ou intramoléculaire lors du processus

* Laboratoire de chimie de coordination du CNRS, 205 route de Narbonne, 31077 Toulouse Cedex.
Tél. : 61.33.31.23. Fax : 61.55.30 .03.
E.mail : majoral@lcctoul.lcc-toulouse.fr

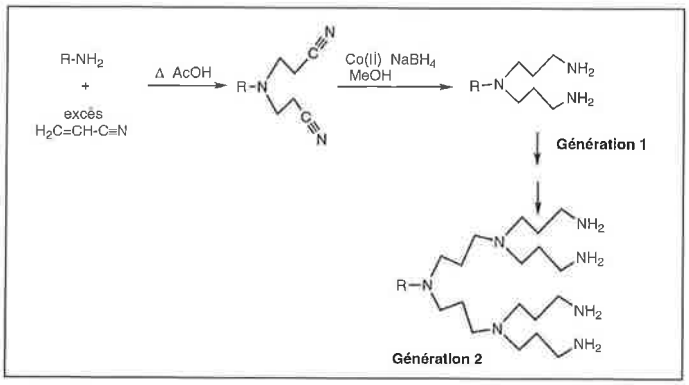

Schéma 2 - **Synthèse du premier dendrimère (méthode divergente).**

d'arborescence [2]. Ce nouveau concept a pris forme en 1978 avec la première synthèse de dendrimère par F. Vögtle [3] et s'est surtout développé avec les travaux de D. A. Tomalia [4].

Il existe deux grandes méthodes de synthèse de dendrimères : les synthèses divergentes (appliquées entre autres par Vögtle et Tomalia) et les synthèses convergentes.

Synthèse divergente

La préparation du dendrimère procède par la réitération d'une séquence réactionnelle du cœur vers la surface, le nombre de fonctions terminales à la périphérie croissant de façon très rapide au fur et à mesure des générations. C'est le type de synthèse le plus couramment utilisé et qui est illustré sur les *schémas 2* et *3*.

Synthèse convergente

Comme son nom l'indique, cette méthode consiste en une construction, de la périphérie vers le cœur, de fragments dendritiques appelés dendrons qui sont rattachés lors d'une étape finale à un cœur plurifonctionnel. Ce mode de synthèse ne fait intervenir qu'un nombre limité de sites réactionnels à chaque génération. J. M. J. Fréchet et coll. [5] ont proposé les premiers cette préparation (*schéma 4*) qui permet, en outre, d'orienter le choix du type de dendrons à rattacher au cœur plurifonctionnel en vue du contrôle du nombre et du placement des groupements fonctionnels de la surface mais aussi des groupements internes du dendrimère à synthétiser. Notons, néanmoins, que les contraintes stériques au niveau du cœur s'avèrent des facteurs très limitants quant à l'obtention de dendrimères de générations élevées, à l'inverse de la synthèse divergente où la seule limite expérimentale de croissance des dendrimères n'est fonction que de la limite théorique d'encombrement.

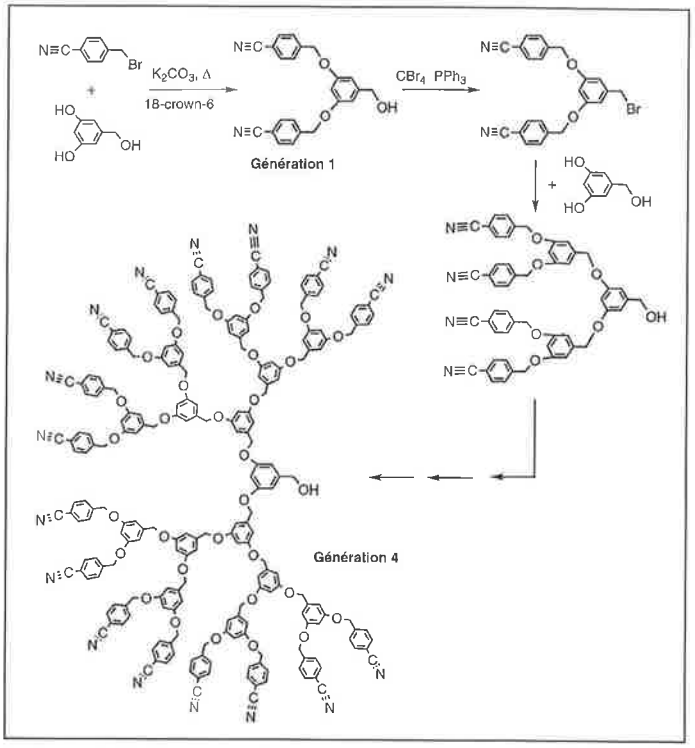

Schéma 4 - **Méthode convergente.**

De nombreux dendrimères organiques, inorganiques ont ainsi été préparés par ces méthodes, dendrimères comportant des groupements fonctionnels « classiques » ou incorporant des motifs plus élaborés tels qu'éther couronnes, porphyrines, C_{60}, sucres, clusters du bore, TTF, etc. [1]. L'introduction de sites métalliques dans la structure même des arbres moléculaires peut s'effectuer également selon les deux modes de synthèse précités autour de cœurs organiques ou métalliques. Ces synthèses donnent accès à des dendrimères homométalliques où tous les métaux constitutifs sont identiques [6] et à des dendrimères hétérométalliques [7] (*schéma 5*).

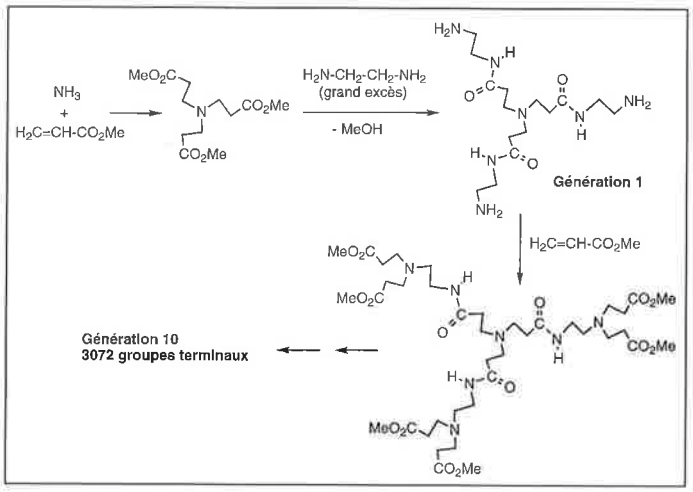

Schéma 3 - **Autre exemple de synthèse divergente.**

L'apport du phosphore

Les dendrimères contenant des hétéroéléments tels que le silicium ou le phosphore sont rares comparés aux nombreux dendrimères organiques existants. Nous passerons rapidement en revue, ci-après, les différentes méthodes d'accès à des dendrimères phosphorés avant de montrer tout l'intérêt de l'utilisation du phosphore, non seulement pour la construction du dendrimère, mais également pour toute une série de modifications que l'on peut apporter quant à la structure de ces macromolécules afin de les adapter à des applications données. K. Rengan et R. Engel ont préparé les premiers dendrimères polycationiques tels que des dendrimères polyphosphoniums [8]. Les ions phosphonium sont incorporés au niveau du cœur et à chaque jonction par une méthode divergente. La faible solubilité

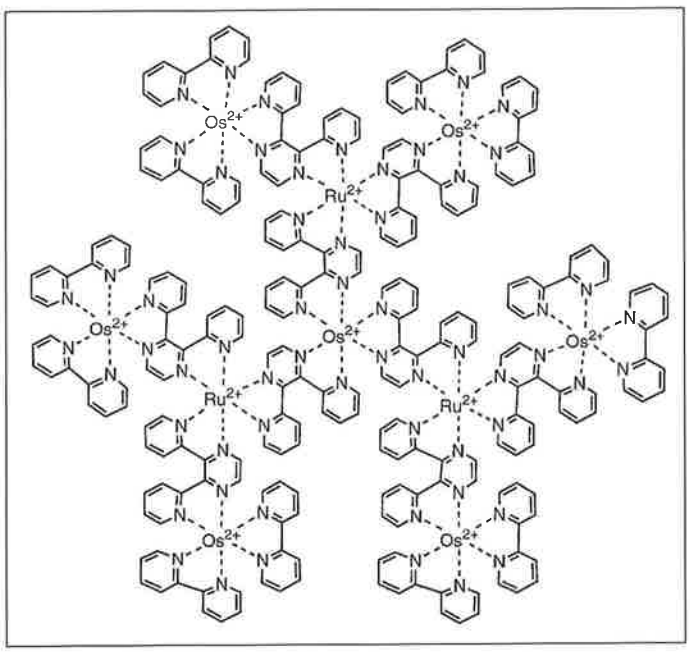

Schéma 5 - **Dendrimère hétérométallique.**

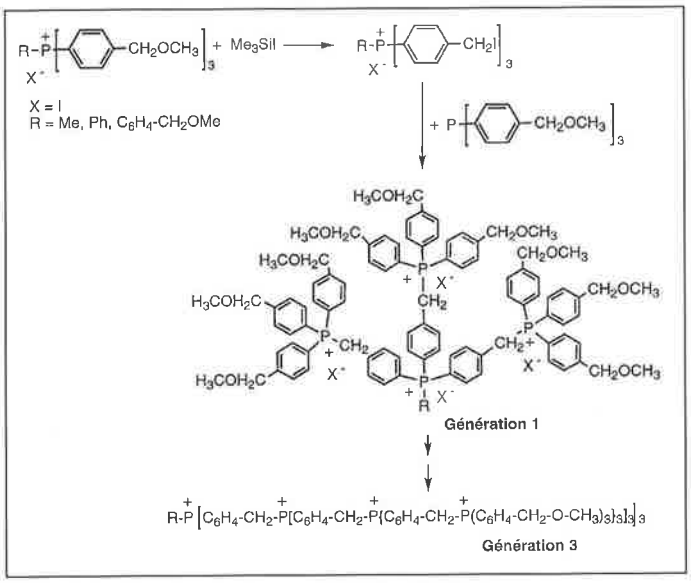

Schéma 6 - **Synthèse d'un dendrimère de type phosphonium.**

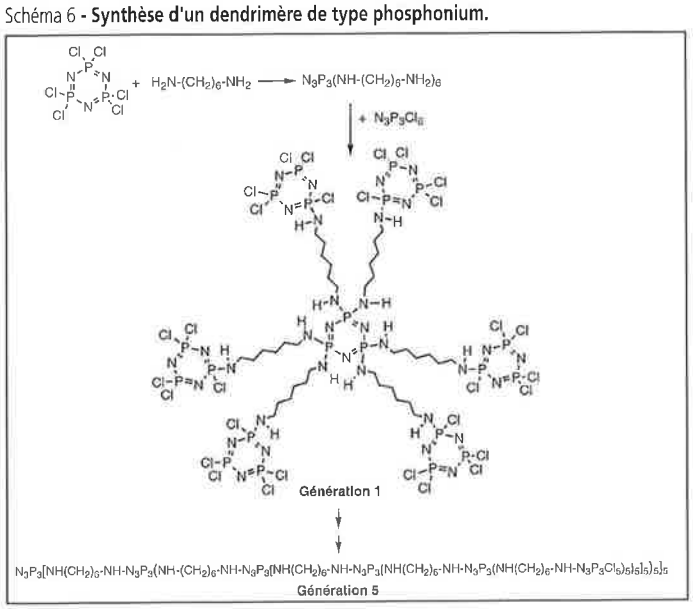

Schéma 7 - **Dendrimère « dandelion ».**

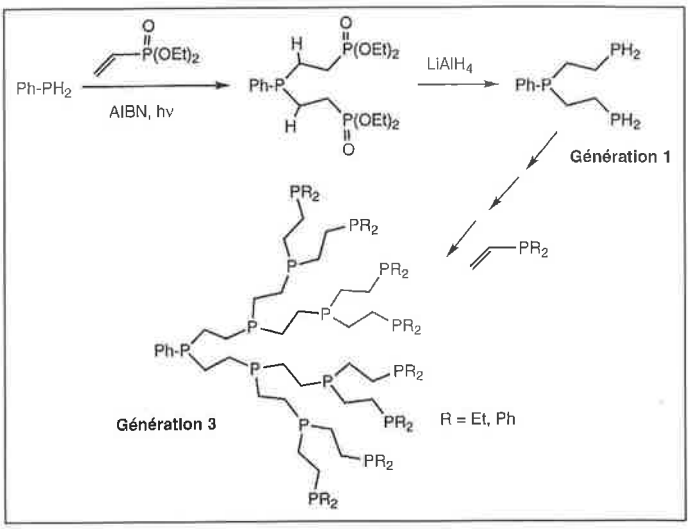

Schéma 8 - **Dendrimère à fonctions et extrémités phosphines.**

des macromolécules obtenues ne permet pas l'accès à des dendrimères au-delà de la troisième génération (*schéma 6*).

J.-F. Labarre et coll. ont exploité la réactivité des sites P-Cl de l'hexachlorocyclotriphosphazène vis-à-vis des amines primaires en milieu basique pour proposer la synthèse de dendrimères jusqu'à la cinquième génération [9] (*schéma 7*).

D. L. DuBois et coll. obtiennent des « petits » dendrimères à motifs phosphine par la réitération d'une séquence de réactions de deux étapes selon un mode divergent autour d'un cœur phénylphosphine [10] (*schéma 8*). Les complexes correspondants de ces dendrimères avec $[Pd(CH_3CN)_4(BF_4)_2]$ montrent une activité catalytique pour la réduction électrochimique de CO_2 en CO.

On signalera enfin la préparation de dendrimères constitués d'acides nucléiques contenant des groupements phosphate obtenus par une méthode convergente sur support solide [11] (*schéma 9*).

Nous avons mis au point plusieurs méthodes de synthèse de dendrimères phosphorés soit par une succession de trois étapes pour former chaque génération (*schéma 10*) [12] soit par répétition d'une séquence de deux réactions [13].

Cette dernière méthode (*schéma 11*) est la plus performante actuellement connue dans le domaine de l'hétérochimie. Les deux réactions de cette séquence sont quantitatives et les sous-produits de réaction (NaCl et eau) sont faciles à éliminer. Nous avons actuellement conduit cette synthèse jusqu'à la douzième génération (12 288 fonctions terminales, masse moléculaire supérieure à 3 000 000) sans problème de solubilité. Cette 12e génération est la limite à la fois théorique et pratique pour cette famille de dendrimères. En effet, l'étape suivante conduit à une surface trop encombrée pour observer des réactions totales et le produit résultant est totalement insoluble. Ce dendrimère de 12e génération est le dendrimère de génération la plus élevée connue à ce jour et, certainement, une des plus grosses molécules d'architecture définie qui ait jamais été synthétisée. L'apport du phosphore ne se limite pas à l'établissement de ce « record » puisqu'il permet aussi un suivi rigoureux de la

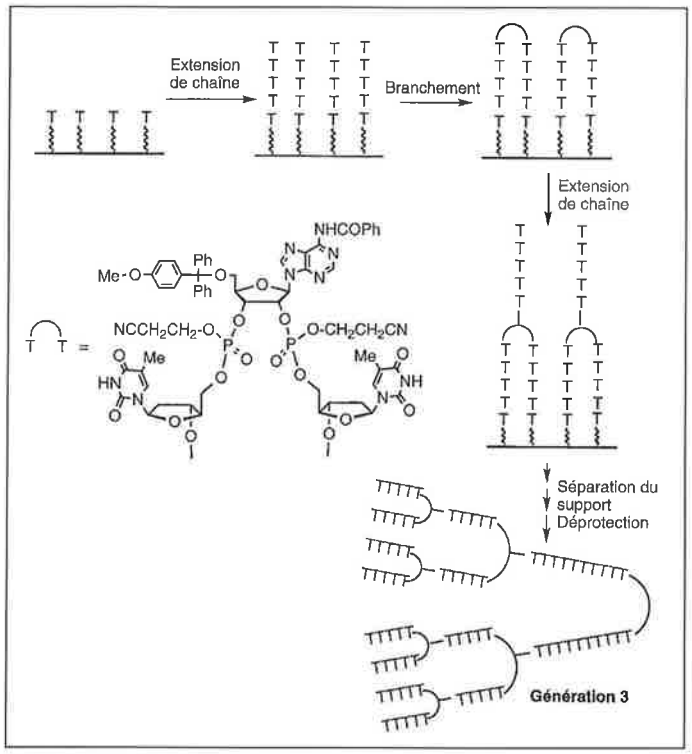

Schéma 9 - **Synthèse sur support.**

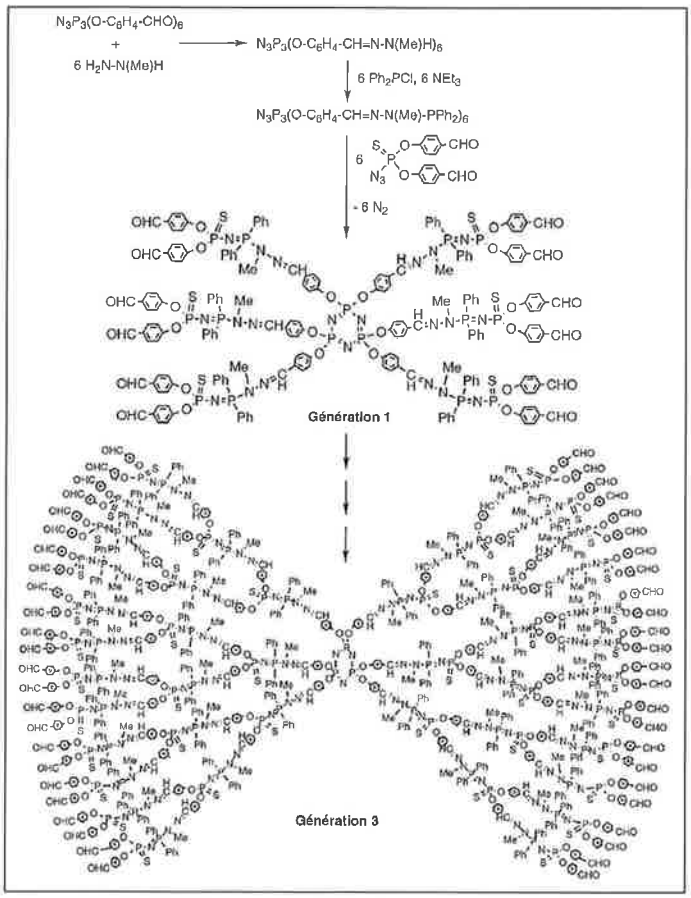

Schéma 10 - **Dendrimère à cœur cyclotriphosphazène.**

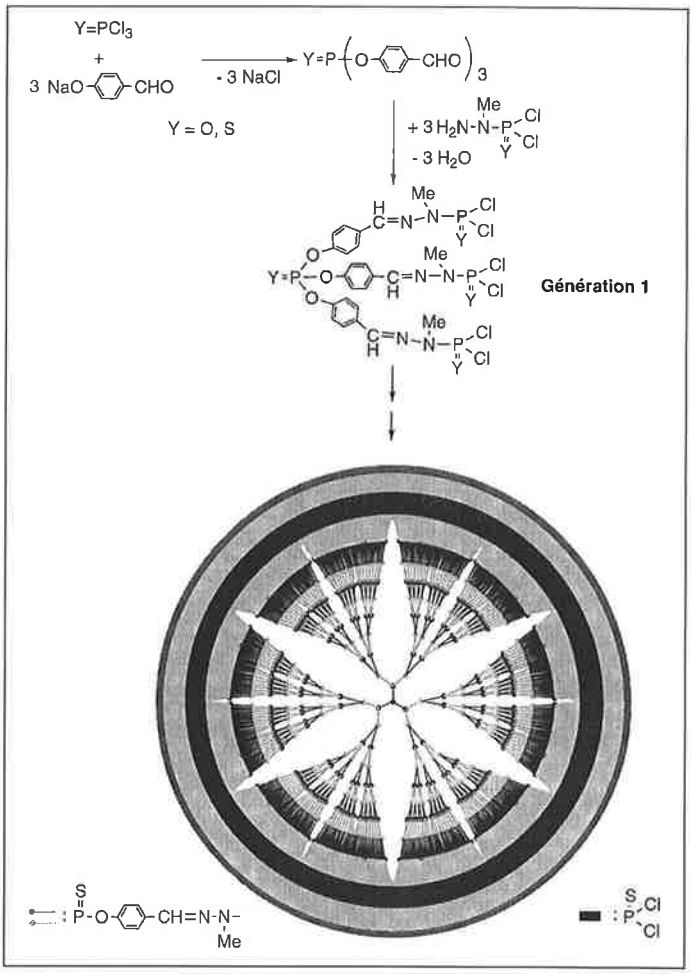

Schéma 11 - **Génération 12.**

réaction étape après étape, génération après génération, par RMN de ^{31}P, les déplacements chimiques observés (et les intensités des signaux) étant différents d'une génération à l'autre. De plus, le fait de pouvoir jouer sur la nature des groupements phosphorés à chaque génération (groupements à motifs P=S, P=O, P=Se, etc.) apporte un élément supplémentaire de contrôle lors de l'élaboration de ces macromolécules.

Des modifications peuvent également être effectuées au niveau du cœur du dendrimère. C'est ainsi, par exemple, qu'un cœur hexachlorocyclotriphosphazène ($N_3P_3Cl_6$) permet de doubler le nombre de fonctions terminales par rapport à un cœur trifonctionnel à nombre de générations égal. On a ainsi la possibilité de créer à façon des dendrimères de structures différentes : structures « choux-fleur », sphérique, bolaforme, etc.

Les dendrimères phosphorés permettent également, pour la première fois, le greffage en surface de séries de quatre ou cinq fonctions différentes et compatibles entre elles ouvrant ainsi le champ d'application de ces molécules géantes. Ceci tient à la différence de réactivité des deux liaisons phosphore-chlore des motifs terminaux $P(X)Cl_2$ (X = O, S). La monosubstitution d'une liaison P-Cl par motif $PXCl_2$ peut être sélectivement effectuée et suivie par RMN ^{31}P. On passe ainsi à un système multi-trifonctionnel puis, par réactions successives, à des systèmes multi tétra- ou pentafonctionnalisés (*schéma 12*).

Cette stratégie permet le greffage en périphérie d'un grand nombre de groupements et notamment de groupements phosphine, phosphite, phosphinite, phosphate, etc. La présence de fonctions phosphine (plus de 3 000) permet de fixer en surface par réaction de complexation divers métaux (or, platine,

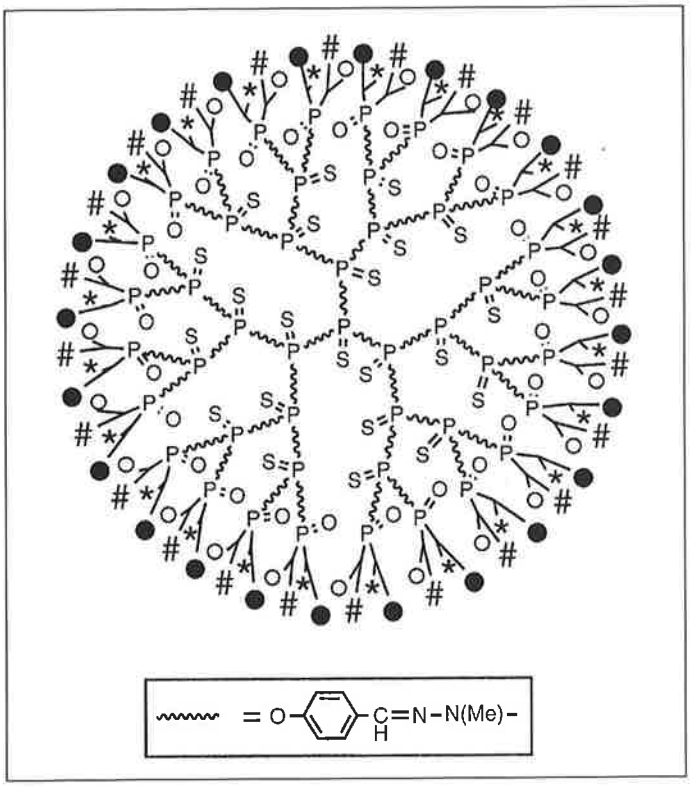

Schéma 12 - **Représentation d'un dendrimère tétrafonctionnalisé.**

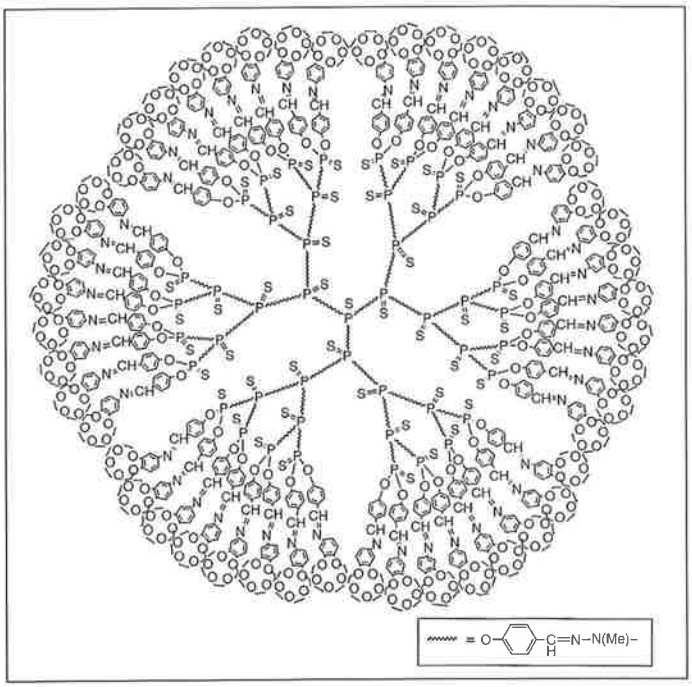

Schéma 13 - **48 éthers-couronnes en surface d'un dendrimère de génération 4.**

fer, tungstène, palladium, rhodium, ruthénium, etc.). Certains de ces complexes pourraient avoir d'intéressantes propriétés catalytiques. Le greffage aisé d'or a permis un suivi de l'augmentation de la taille de ces dendrimères par visualisation par microscopie électronique (*figure 1*).

Les réactions de surface ne sont pas limitées aux essais de multifonctionnalisation ou de complexation ; elles peuvent être aisément adaptées pour des besoins particuliers (optique non linéaire, diagnostic par imagerie médicale, capteurs chimiques...) et suivies par RMN du phosphore.

La réactivité, l'accessibilité des fonctions terminales restent toujours très élevées quel que soit le nombre de générations. Ceci peut être illustré, par exemple, par le greffage de 48 unités éther-couronnes sur un dendrimère de quatrième génération (*schéma 13*).

Applications

Certaines des applications que l'on peut attendre des dendrimères, en général, et des dendrimères phosphorés, en particulier, sont déjà apparues en filigrane ci-avant et découlent de leurs propriétés (solubilité, monodispersité, moments dipolaires élevés, existence de cavités internes, présence de fonctions variées en périphérie, etc.).

Les cavités internes éventuellement fonctionnalisées pourraient être utilisées (et même ont déjà été utilisées) [14] pour le piégeage de diverses substances, gazeuses (capteurs chimiques pour la détection de gaz toxiques) chargées, actives (libération lente de produits actifs en pharmacologie s'il n'y a pas de problèmes de toxicité...). Certaines applications des micelles, des vésicules, pourraient être étendues aux dendrimères à cavités hydrophobes (réactions chimiques dans l'eau mais à l'abri de l'eau).

Il est probable que les propriétés les plus intéressantes viendront de la présence d'un grand nombre de fonctions à la surface des dendrimères. On citera :

– **la catalyse** : les dendrimères ayant des métaux en surface pourraient combiner certains avantages de la catalyse homogène (solubilité) et de la catalyse hétérogène (grande surface de contact),
– **l'optique non linéaire** : greffage de groupements donneurs et de groupements accepteurs susceptibles d'induire une forte susceptibilité du 2e ordre,
– **les adhésifs**,
– **l'imagerie médicale**, scintigraphie (piégeage d'éléments radioactifs),
– **la biochimie** : tests de diagnostic,
– **la chimie organique** : greffage de superbases (phosphorées ou non).

On peut imaginer toute une technologie des polymères, de certains matériaux appliquée aux dendrimères, ces derniers

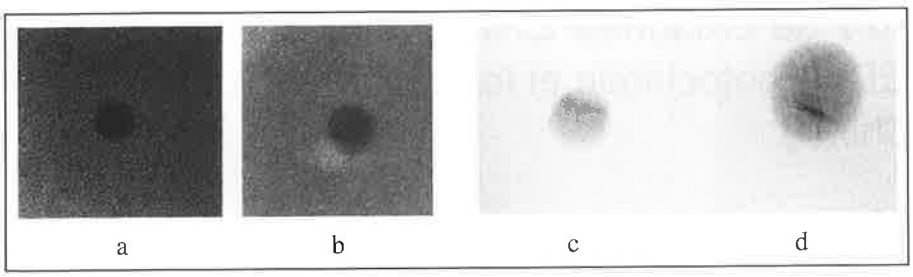

Figure 1 - **Photographies de dendrimères phosphorés recouverts d'or obtenues par microscopie électronique à haute résolution (300 kV).**
a : Génération 3, cœur N_3P_3, 48 P → Au-Cl, Ø 60 ± 5 Å
b : Génération 4, cœur N_3P_3, 96 P → Au-Cl, Ø 75 ± 5 Å
c : Génération 5, cœur N_3P_3, 192 P → Au-Cl, Ø 90 ± 5 Å
d : Génération 10, cœur S = P, 3072 P → Au-Cl, Ø 150 ± 5 Å

ayant des topologies et des propriétés mécaniques distinctes de celles des polymères classiques.

Ce ne sont là que quelques exemples d'applications des arbres moléculaires, les années à venir devraient en confirmer certaines mais aussi en faire apparaître de nouvelles dans presque toutes les disciplines de la chimie mais aussi en biologie et en physique. On aborde ici de plain-pied le domaine des nanotechnologies.

Références

[1] Quelques revues et articles sur les dendrimères :

a) Tomalia D.A., Naylor A.M., Goddart III W.A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, p. 139 ;

b) Mekelburger H.B., Jaworek W., Vögtle F., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, *31*, p. 1571 ;

c) Tomalia D.A., Durst H.D., in *Topics in, Current Chemistry*, vol. 165 (Ed.: Weber E.), Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, **1993**, p. 193 ;

d) Ottaviani M.F., Bossmann S., Turro N.J., Tomalia D.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, p. 661 ;

e) Fréchet J.M.J., *Science*, **1994**, *263*, p. 1710 ;

f) Issberner J., Moors R., Vögtle F., *Angew. Chem.*, **1994**, *106*, p. 2507 ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, p. 2413 ;

g) Moorefield C.N., Newkome G.R., in *Advances in Dendritic Molecules*, vol. 1 (Ed.: Newkome G.R.), JAI Press, Greenwich CT, États-Unis, **1994**, p. 1 ;

h) Caminade A.-M., Majoral J.-P., *Main Group Chemistry News*, **1995**, *1*, p. 14 ;

i) Ardoin N., Astruc D., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1995**, *132*, p. 876.

[2] Flory P.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, *63*, p. 3083, p. 3091, p. 3096 ; ibid **1952**, *74*, p. 2178.

[3] Buhleier E., Wehner W., Vögtle F., *Synthesis*, **1978**, *78*, p. 155.

[4] Tomalia D.A., Naylor A.M., Goddard W.A. III, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, p. 138 et références incluses.

[5] Hawker C.J., Fréchet J.M.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, p. 7638 ; Hawker, C.J., Fréchet J.M.J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, **1990**, p. 1010 ; Hawker C.J., Fréchet J.M.J., *Macromolecules*, **1990**, *23*, p. 4726.

[6] Moulines F., Gloaguen B., Astruc D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, *28*, p. 458 ; Valério C., Gloaguen B., Fillaut J.L., Astruc D., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1996**, *133*, p. 101 et références incluses.

[7] Juris A., Balzani V., Campagna S., Denti G., Serroni S., Frei G., Gûdel H.U., *Inorg. Chem.*, **1994**, *33*, p. 1491.

[8] Rengan K., Engel R., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, p. 1084 ; Rengan K., Engel R., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1991**, p. 987 ; Engel R., Rengan K., Chan C.S., *Heteroatom Chemistry*, **1993**, *4*, p. 181.

[9] Sournies F., Crasnier F., Graffeuil M., Faucher J.P., Labarre M.-C., Labarre J.-F., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, p. 578 et références incluses.

[10] Herring A.M., Steffey B.D., Miedaner A., Wander S.A., DuBois D.L., *Inorg. Chem.*, **1995**, *34*, p. 1100 et références incluses.

[11] Hudson R.H.E., Damha M.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, p. 2119.

[12] Galliot C., Prévoté D., Caminade A.-M., Majoral J.-P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, p. 5470.

[13] a) Launay N., Caminade A.-M., Lahana R., Majoral J.-P., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, p. 1589 ;

b) Launay N., Caminade A.-M.; Majoral J.-P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, p. 3282 ;

c) Slany M., Bardaji M., Casanove M.J., Caminade A.M., Majoral J.-P., Chaudret B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, p. 9764 ;

d) Launay N., Galliot C., Caminade A.-M., Majoral J.-P., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1995**, *132*, p. 1149 ;

e) Launay N., Slany M., Caminade A.-M., Majoral J.-P., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, p. 3799.

[14] Jansen J.F.G.A., De Brabander van den Berg E.M.M., Meijer E.W., *Science*, **1994**, *32*, p. 1226.

Photochimie 94

Ce supplément au numéro 7 de *L'Actualité Chimique* (décembre 1994) a été réalisé par le Club EDF Photochimie et le groupe Photochimie de la Société Française de Chimie.

211 p., 180 F, disponible à la SFC.

Société Française de Chimie, 250, rue Saint-Jacques, 75007 Paris.
Tél. : (1) 40.46.71.60. Fax : (1) 40.46.71.61.