

# Polyamines : études et applications

## Un regard sur les premières Journées d'études scientifiques en chimie des polyamines cycliques et linéaires

Franck Denat, David Deniaud et Raphaël Tripier

- Résumé** Les polyamines cycliques et linéaires, bien connues pour leurs propriétés de coordination, sont l'objet des travaux de nombreux groupes de recherche. Cette attention est due à leurs implications dans des domaines très divers comme l'extraction de métaux, la purification des gaz, la catalyse ou la mise en œuvre de sondes et de vecteurs pour des applications médicales. Cet article résume les résultats récents obtenus par quelques groupes de recherche français, présentés lors des premières Journées d'études scientifiques en chimie des polyamines cycliques et linéaires.
- Mots-clés** **Polyamines cycliques, polyamines linéaires, coordination, complexes, IRM, vectorisation, catalyse, luminescence, extraction/épuration, matériaux hybrides.**
- Abstract** **Polyamines: studies and applications. A look at the first workshop in linear and cyclic polyamines chemistry**  
Given their versatile coordination properties, cyclic and linear polyamines are the subject of numerous works in many research groups. This great interest is mainly related to their use in diverse fields such as removal of metals from liquids, purification of gases, application in catalysis, in sensors, as well as in various probes for medical applications. This paper summarizes recent results obtained by the French research groups which attended the first "workshop in linear and cyclic polyamines chemistry".
- Keywords** **Cyclic polyamines, linear polyamines, coordination, complexes, MRI, vectorisation, catalysis, luminescence, extraction/purification, hybrid materials.**

Les composés polyaminés, qu'ils soient linéaires ou macrocycliques, sont très largement étudiés (figure 1). La nature les utilise, notamment dans de nombreux processus biologiques (citons entre autres la spermine et la spermidine et leur rôle considérable dans la prolifération cellulaire), et les chercheurs s'en servent comme de véritables plates-formes organiques pour de nombreuses applications. Si le biomimétisme<sup>(1)</sup> fut longtemps la motivation d'un grand nombre de scientifiques, la mise en œuvre de composés polyaminés dans des procédés

d'extraction [1-2], de catalyse [3], de diagnostic [4] ou même de thérapie médicale [5] a rapidement été développée.

L'attrait des équipes de recherche pour ces composés n'est donc plus à démontrer au niveau mondial... et bien entendu national. De nombreux laboratoires français ont ainsi inscrit leur synthèse, étude et/ou utilisation parmi leurs thématiques de recherche et clairement affiché leur ambition de contribuer à l'expansion des travaux dans ce domaine.

Il en est de même au niveau industriel avec le développement constant de nouveaux procédés performants de synthèse « à grande échelle » de dérivés polyaminés pour répondre aux demandes, toujours plus importantes, liées notamment aux applications de ces systèmes dans le domaine médical.

C'est dans ce contexte que les premières Journées d'études scientifiques en chimie des polyamines cycliques et linéaires ont été créées, conjointement entre onze laboratoires français et deux entreprises privées. Ces journées, organisées sous l'impulsion de Raphaël Tripier par le Laboratoire de synthèse organique de l'UMR 6521 de Brest, ont permis de constituer un groupe de réflexion d'environ trente chercheurs pour faire l'état des lieux et présenter les perspectives de la chimie des polyamines. Elles se sont articulées autour de communications et de forums de discussions où les thèmes abordés ont été essentiellement la synthèse, la complexation et les applications des molécules polyaminées. Chacun des groupes présents a ainsi pu présenter l'avancée de ses recherches et les deux représentants industriels – CheMatech de Dijon et Epsilon Chimie de Brest – ont quant à eux montré leur intérêt pour ces composés à forte valeur ajoutée. Cet article résume les

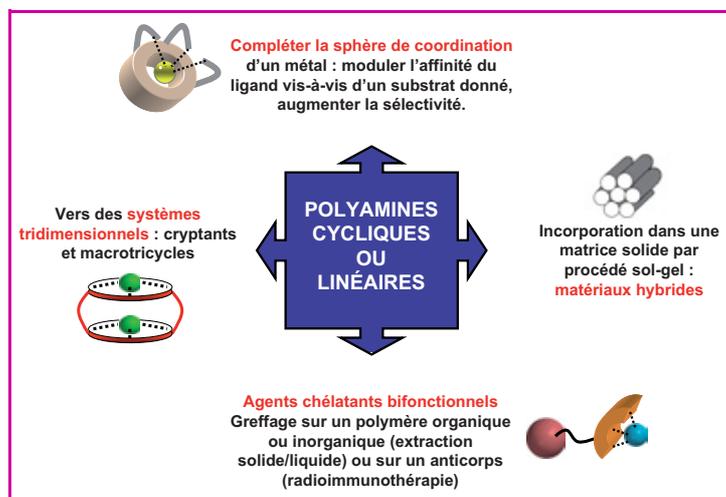


Figure 1 - Les polyamines cycliques et linéaires sont au centre de nombreuses applications.

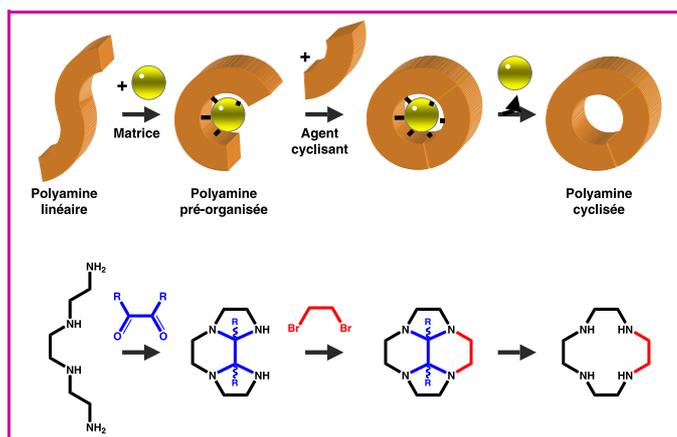


Figure 2 - Des polyamines linéaires aux polyamines cycliques par effet de matrice.

travaux des équipes présentes à ces journées, les perspectives ou orientations de leurs recherches et les différents défis à relever.

## Synthèse des polyamines

Les polyamines linéaires, les plus aisées à synthétiser, sont à la base même de l'obtention de leurs homologues cycliques. Si l'une des premières amines cycliques, le cyclame, a été découverte par hasard [6], c'est un véritable défi que cherchent à relever les laboratoires de synthèse pour obtenir des méthodologies performantes de préparation de ces macrocycles.

Faisant suite à de nombreuses synthèses, basées principalement sur des étapes de protection/déprotection des polyamines avant cyclisation sous haute dilution, une stratégie fait actuellement l'unanimité des laboratoires spécialisés dans la synthèse de ces macrocycles : l'effet de matrice (« template effect ») (figure 2, haut). L'idée est de pré-organiser la polyamine de départ pour favoriser sa cyclisation, même en milieu concentré. Le concept est ancien puisque Barefield présentait déjà en 1972 une synthèse de tétraamine cyclique basée sur un effet de matrice utilisant l'ion nickel(II) [7]. Devant les inconvénients de cette méthode et notamment l'élimination difficile du cation métallique, les chercheurs se sont orientés vers le développement d'une matrice dite « organique ». Ainsi, au cours de ces dix dernières années, et surtout dans le domaine des tétraamines, les équipes de recherche ont mis au point un outil de synthèse très performant utilisant la fonction aminorale (figure 2, bas) [8-9]. Cette stratégie a permis d'accéder à un grand nombre de macrocycles et a considérablement réduit le prix de vente du cyclène sur le marché international. La réaction entre des dérivés mono- ou di-carbonylés et des tétraamines linéaires a ainsi donné lieu à un grand nombre de travaux développés notamment par les équipes des professeurs Handel et Guillard (respectivement UMR CNRS 6521, Brest, et UMR CNRS 5260, Dijon) [10-11], qui ont été présentés par Hélène Bernard de Brest.

Une grande partie des travaux de synthèse consiste à modifier la polyamine en fonction du métal à complexer ou de l'application recherchée. Par exemple, la complexation d'un lanthanide nécessitera des fonctions coordinantes supplémentaires, une application en photophysique demandera la présence de groupes chromophores, certaines

applications impliqueront la rigidification de la structure, et enfin, l'immobilisation de la polyamine sur un vecteur biologique ou sur un support solide (extraction solide/liquide) impliquera l'introduction sélective d'une seule fonction de greffage sans toucher aux autres fonctions amine.

L'outil aminorale permet d'accéder à des macrocycles sélectivement *N*- et/ou *C*-fonctionnalisés, ainsi qu'à des agents chélatants bifonctionnels, porteurs de deux fonctions différentes. De telles méthodes, économes en atome, en solvant, et ne nécessitant pas d'étapes de purification par chromatographie, sont d'un intérêt évident d'un point de vue industriel.

Ainsi, Franck Denat (UMR CNRS 5260, Dijon) a montré que la cyclisation par un dérivé bisélectrophile porteur d'un groupe fonctionnel conduisait finalement à un macrocycle *C*-fonctionnalisé [12]. Ces nouvelles polyamines présentent l'avantage de pouvoir être immobilisées sur un support ou greffées sur une molécule biologique, tout en gardant les quatre fonctions amine libres pour une alkylation totale du macrocycle. L'équipe dijonnaise a également utilisé le groupe bisaminal à la fois pour organiser le précurseur linéaire et comme groupe protecteur pour une *N*-fonctionnalisation sélective, permettant ainsi d'accéder directement au départ de la tétraamine linéaire à des macrocycles régiosélectivement *N*-fonctionnalisés [10c-d].

Enfin, l'alkylation sélective permet d'obtenir des structures tridimensionnelles de type cryptants ou polycycles. Ainsi, l'utilisation de dioxocyclame ou dioxocyclène, macrocycles dans lesquels deux atomes d'azote en position *trans* sont protégés par des fonctions amide, permet d'accéder à des macrobicycles et macrotricycles (figure 3) [13].

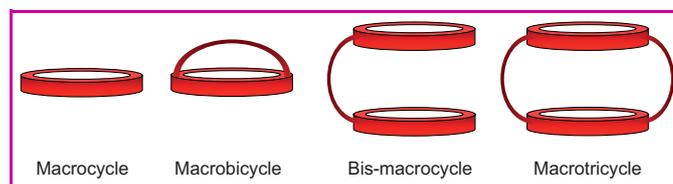


Figure 3 - Composés polycycliques à base de polyamines cycliques.

Plus récemment, il a été montré que l'amination réductrice du cyclène par des dialdéhydes conduisait sélectivement et avec de bons rendements à de nouveaux cryptants [14]. L'outil aminorale s'avère aussi une méthode de choix pour préparer de tels systèmes. Les dérivés bis-aminaux obtenus par condensation d'un dérivé dicarbonylé, tel que le glyoxal, sur le cyclène ou le cyclame permettent d'accéder, en jouant sur la discrimination de la réactivité des doublets des atomes d'azote, à une mono- ou *trans*-di-*N*-alkylation sélective de l'azamacrocycle de base (figure 4) [15]. La voie « bis-aminal » présente ainsi l'intérêt incontestable d'accéder à des macrobicycles, bis-macrocycles (monoalkylation) ou macrotricycles (dialkylation) en modulant à souhait la nature de l'unité tétraazamacrocyclique [16-17].

La méthode mettant en jeu des intermédiaires de type bisaminal s'est aussi avérée d'un grand intérêt pour la synthèse de polyamines linéaires. Hélène Bernard (UMR CNRS 6521, Brest) a ainsi exposé des travaux consistant en la synthèse d'une tétraamine linéaire à partir de l'éthylènediamine. Le glyoxal est utilisé ici comme « support » à la construction de la polyamine au départ de deux molécules de diamine et une d'acrylate de méthyle (figure 5) [18].

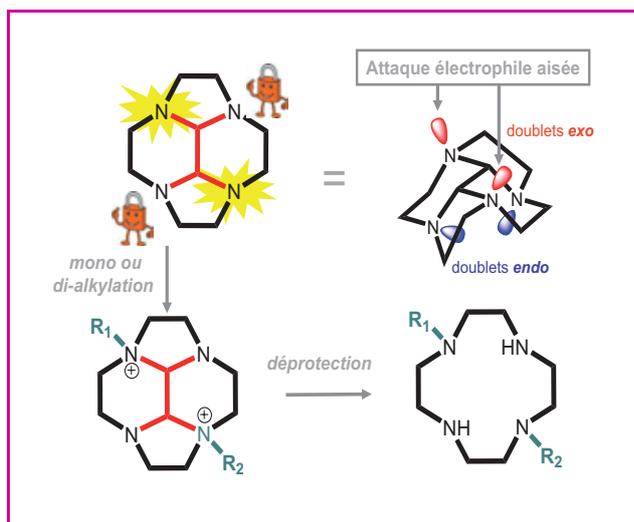


Figure 4 - Mono- ou *trans*-di-*N*-alkylation sélective du cyclodextrane par la voie amina.

Toujours à Brest, Henri Handel a présenté la mise à profit de la protection amina pour la mono-*N*-alkylation sélective « en bout de chaîne » de tétraamines. Par extension, de nombreuses polyamines ont pu être isolées (figure 6) [19].

De nombreuses autres méthodes de cyclisation ou d'alkylation peuvent être très avantageusement utilisées pour préparer diverses classes de ligands polyaminés, comme la réaction de Buchwald-Hartwig développée par Alla Lemeune (UMR CNRS 5260, Dijon) pour la synthèse de cryptants par catalyse palladiée [20].

Pierre Tisnès (UMR CNRS 5068, Toulouse) a quant à lui exposé les difficultés rencontrées lors de la préparation de triamines linéaires substituées par trois groupes acide. La

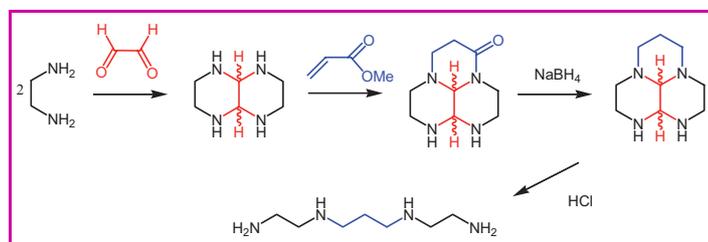


Figure 5 - Synthèse d'une tétraamine linéaire par la voie « bisaminal ».

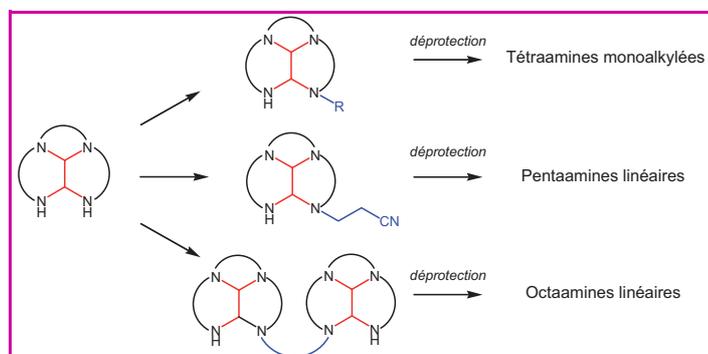


Figure 6 - Alkylation et synthèses de polyamines linéaires par la voie « bisaminal ».

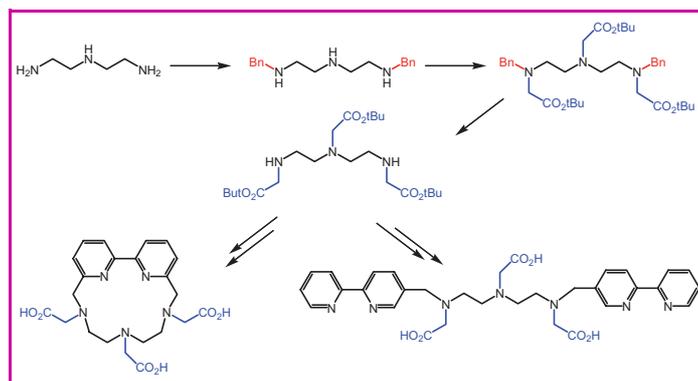


Figure 7 - Alkylation sélective d'une triamine linéaire et applications.

stratégie consiste en la mono-protection des deux fonctions amine primaire puis en la trialkylation des atomes d'azote par des esters, précurseurs de fonctions acide. Parmi un choix pourtant très large de protections (trifluoroacétyle, benzyloxycarbonyle, benzyle...) et d'esters (méthyle, éthyle, *tertio*-butyle...), seule l'utilisation conjointe des groupes benzyles et *tertio*-butyles a permis d'atteindre les triamines ciblées (figure 7) [21]. Ces synthons ont ensuite été impliqués dans la préparation de ligands polyaminocarboxyliques acycliques et macrocycliques.

Dans tous les cas, que ce soit pour les polyamines linéaires ou cycliques, l'objectif est de complexer une entité d'intérêt et donc d'utiliser leur pouvoir chélatant. Ce sont avant tout de très bons ligands de métaux et lanthanides.

Il est bien évident que le nombre de dérivés polyamines décrits dans la littérature est difficilement quantifiable, tout autant que les méthodes mises en œuvre pour les obtenir. La synthèse de certains ligands bien ciblés fait cependant l'objet d'études moins systématiques, l'objectif étant avant tout de les étudier pour une application donnée. Ainsi, de nombreuses équipes de recherche présentes lors des Journées d'études ont fait de la synthèse de ligands polyazotés leur spécialité et développé des composés très performants pour un besoin ou une application précise : Claude Picard (UMR CNRS 5068, Toulouse), Chantal Larpent, Emmanuel Allard (UMR CNRS 8180, Versailles), David Deniaud (UMR CNRS 6230, Nantes), Marinella Mazzanti, Christelle Gateau (SCIB, Grenoble), etc. (figure 8).

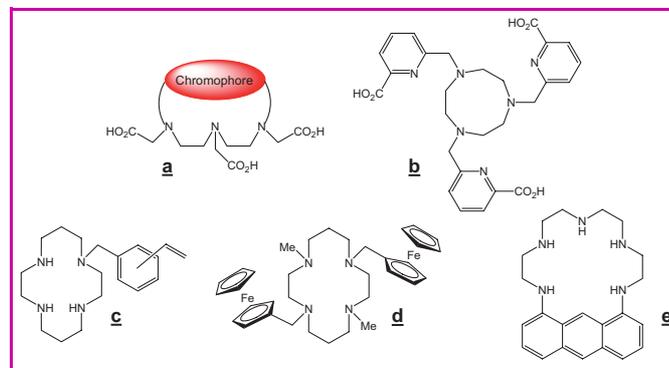


Figure 8 - Quelques composés polyazotés présentés par Pierre Tisnès (a), Christelle Gateau (b), Emmanuel Allard (c), Guy Royal (d) et Alla Lemeune (e).

## Reconnaissance « hôte/invité » et étude des propriétés de complexation

Les polyamines, qu'elles soient linéaires ou cycliques, sont très couramment employées comme ligand « hôte » pour la complexation d'entités ioniques. Le comportement de chacune de ces deux familles est bien différenciable et chaque type de polyamine présente une particularité de complexation vis-à-vis d'un cation ou d'un anion donné. Il est cependant important de mentionner que l'effet macrocyclique induit par les structures cycliques conduit généralement à une amélioration de la complexation, surtout lorsque l'entité piégée est un cation. Ceci explique que les travaux développés font bien souvent référence à des ligands polyazamacrocycliques. Deux types d'études ont été proposés : l'utilisation des ligands comme capteurs sélectifs d'ions ou l'emploi des complexes formés pour caractériser leurs propriétés physico-chimiques. Ces études diffèrent selon la nature du substrat « invité ».

### Complexation de cations

La large majorité des composés polyaminés (amines linéaires et cycliques, podants, cryptants, etc.) impliqués dans des travaux de chimie de coordination l'est pour la complexation de cations. Sous leur forme « nue », c'est-à-dire non alkylée, ces ligands s'avèrent être de très bons séquestrants des métaux de transition. Néanmoins, les amines secondaires, aisément alkylables, permettent l'introduction d'un ou plusieurs groupes fonctionnels qui vont compléter la sphère de coordination d'un métal qui ne serait pas complexé par le ligand « nu ». Il devient ainsi possible d'augmenter l'affinité du ligand vis-à-vis d'un cation donné et de former des complexes stables avec les métaux lourds, les lanthanides, les actinides, voire d'autres métaux de transition à coordination plus élevée. Les structures supramoléculaires obtenues possèdent alors leurs propres propriétés et un nombre important d'articles porte sur les études des propriétés physico-chimiques des complexes formés avec les polyamines. Par exemple, Guy Royal (UMR CNRS 5630, Grenoble) étudie plus particulièrement les propriétés électrochimiques de complexes polyaminés cycliques tels que le cyclame et ses dérivés [22]. Il s'intéresse notamment à la création de moteurs moléculaires que l'on peut définir comme des assemblages moléculaires au sein desquels certaines parties peuvent être mises en mouvement de façon réversible par la présence d'une contrainte extérieure, de type chimique, photochimique ou électrochimique. Son objectif est de concevoir un moteur moléculaire dont le mouvement est induit par voie électrochimique. Les molécules mises en jeu sont des complexes originaux de cuivre à base de cyclames tétrasubstitués par deux groupements électroattracteurs de type ferrocène et deux groupements méthyle. Ces quatre substituants sont situés du même côté du plan moyen du macrocycle dans le complexe de cuivre(II). Une réduction électrochimique provoque un changement important dans la géométrie du complexe puisque les deux groupements ferrocène se retrouvent opposés aux deux méthyles. Le processus est réversible et s'accompagne du mouvement inverse après oxydation du complexe de cuivre(I) (figure 9). Les réactions mises en jeu étant rapides, on se trouve face à un mouvement analogue à celui d'un « battement d'ailes » induit par voie électrochimique. Dans ce cas, on peut aussi parler de « switch » ou d'interrupteur moléculaire redox.

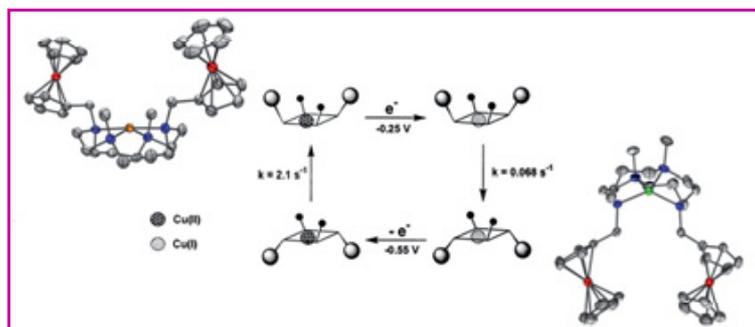


Figure 9 - Schéma carré illustrant le phénomène de mouvement moléculaire induit par voie électrochimique et structures cristallographiques des complexes de Cu<sup>I</sup> et Cu<sup>II</sup>.

À Dijon, dans le cadre d'un programme interministériel visant des procédés permettant de réduire la teneur en plomb dans l'eau potable, c'est en particulier une famille de ligands tétraazamacrocycliques porteurs de groupements acétamide (appelés DOTAM, TRITAM, TETAM, TETAMMe<sub>2</sub> ou TETAMe<sub>2</sub> selon le macrocycle de base) qui a été étudiée en détail (détermination des constantes de protonation et des constantes de stabilité des complexes, étude structurale par diffraction des rayons X...) [2, 23]. Les meilleurs candidats ont ensuite été légèrement modifiés pour être greffés sur support solide et ainsi mis en œuvre dans des procédés d'extraction solide-liquide (voir partie « Polyamines et matériaux »).

L'équipe de Michel Aplincourt (GRECI, EA 2067, Reims) focalise ses recherches sur les propriétés de complexation de polyamines avec les métaux de transition en solution aqueuse (figure 10). Pour une telle entreprise, les études se basent essentiellement sur l'utilisation de la RPE, l'UV, la RMN et surtout la potentiométrie, méthode de choix pour déterminer les constantes de complexation. Leurs études ont habilement mis en évidence des mécanismes de complexation particuliers dépendants de la structure de ligands monomères ou dimères de tétraazacycloalcanes. Côté ligands monomères, des dérivés du cyclène et du cyclame mono-*N*-fonctionnalisés par un groupement -CH<sub>2</sub>-pyridine ont récemment été développés [24]. La complexation de ces ligands par Cu<sup>II</sup> et Ni<sup>II</sup> a notamment montré l'existence de réarrangements configurationnels induits par échange électronique.

Pour ce qui est des ligands dimères à base de cyclames ou de cyclènes [25], l'objectif a surtout été d'étudier la

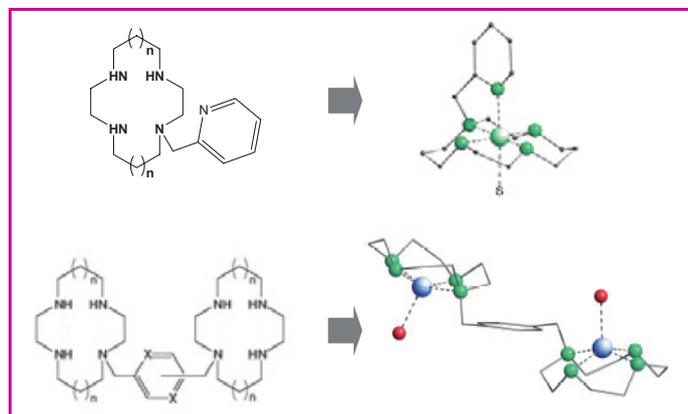


Figure 10 - Ligands et structures par diffraction des rayons X de complexes monomères et dimères de macrocycles azotés.

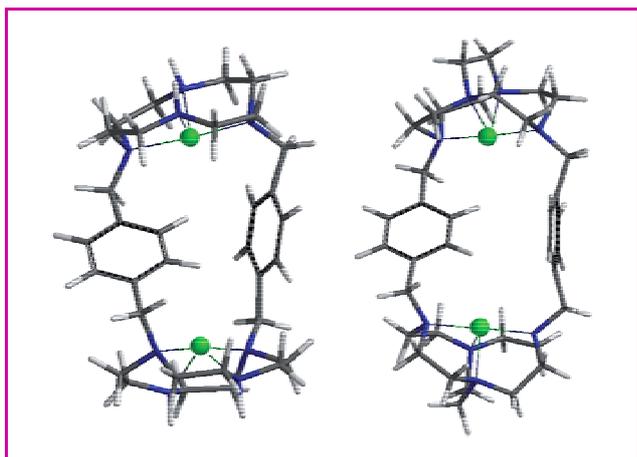


Figure 11 - Modélisation de complexes induisant une forte interaction intermétallique.

formation possible de complexes mono- et dinucléaires (homo- ou hétéroatomiques) et d'étudier par voie électrochimique, potentiométrique ou par RPE l'influence de l'espaceur intercyclique sur les interactions entre les deux métaux piégés [26]. Les résultats présentés par Isabelle Déchamps (GRECI, Reims) montrent une légère interaction intermétallique et un faible couplage magnétique dus à un trop grand degré de liberté entre les deux cycles.

Les résultats devraient être nettement améliorés par l'étude d'autres ligands plus rigides qui permettraient un rapprochement des deux centres métalliques, tels que les macrotricycles développés et étudiés par les équipes brestoises et dijonnaises (figure 11, gauche) [13a, 17a, 27]. Une autre solution est d'ores et déjà proposée par la mise en œuvre de composés dits « contraints » dont la structure modifiée de l'unité macrocyclique (pont éthylène joignant deux atomes d'azote opposés) induit une grande rigidité et ainsi un rapprochement sensible des deux cycles (figure 11, droite) [28].

### Complexation d'anions

Très peu de revues présentent l'utilisation de structures aminées macropolycycliques en tant qu'entités complexantes d'anions [29]. Le principe essentiel consiste à inverser les propriétés de l'atome d'azote, c'est-à-dire à lui donner le rôle d'accepteur d'électrons, en général après protonation. Le macrocycle aura par conséquent d'autant plus d'affinité vis-à-vis d'un anion donné que son degré de protonation sera élevé ; inversement pour l'anion, qui présentera une affinité d'autant plus faible qu'il sera protoné. Là encore, c'est la nature qui est pionnière en la matière. Par exemple, des polyamines telles que la spermine sont impliquées dans des métabolismes cellulaires lorsqu'elles sont sous forme polycationique au pH physiologique et ont une importance essentielle dans la croissance de quelques bactéries. Présentes dans les cellules eucaryotes et dans une grande variété d'organes ou de tissus, leur activité est liée à celles des acides nucléiques ou aux phosphates organiques tels que les nucléotides.

De nombreux anions sont susceptibles d'être complexés par des polyamines protonées, et par exemple, Raphaël Tripièr (UMR CNRS 6521, Brest) a présenté un travail qui a visé à cibler les anions de type polyphosphates inorganiques,

modèles des nucléotides. Les récepteurs polycycliques cités précédemment se sont révélés être de très bons récepteurs potentiels de ces substrats. Une étude complète a été menée avec des dérivés bis-macrocycliques et macrotricycliques à base de cyclène et a permis de trouver un ligand aux affinités marquées pour le triphosphate avec une sélectivité vis-à-vis du mono- ou du diphosphate [30]. Il s'agit d'un macrotricyclone de cyclène qui permet d'allier à la fois un taux de protonation, une répartition des charges et une rigidité structurale optimum à la reconnaissance du triphosphate (figure 12). Ces résultats ouvrent la voie de la complexation d'anions d'intérêt biologique et à de nombreuses applications telles que la mise en œuvre de modèles d'ATPase ou le développement de techniques de dosages de nucléotides [31].

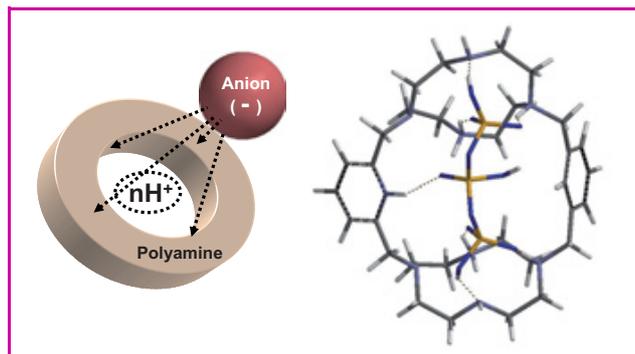


Figure 12 - Modèle d'un complexe (macrotricyclone : triphosphate) à pH acide.

Si ces résultats sont très convaincants, il reste de nombreuses voies à explorer et l'un des challenges à relever pourrait être l'obtention de complexants neutres. En effet, pour complexer un anion, l'utilisation de polyamines protonées a pour inconvénient d'introduire de nombreux autres anions dans le milieu (par exemple des chlorures). Si ce n'est pas un problème pour les exemples cités précédemment, cela peut le devenir pour des applications biologiques *in vivo* ou pour l'utilisation des polyamines dans des procédés d'épuration. Une alternative serait alors de développer des complexants globalement neutres impliquant des interactions hydrophobes de type Van der Waals. Il s'agirait, par exemple, de substituer chaque atome d'azote par un groupe très électro attracteur ou avec une lacune électronique suffisante (par exemple un groupement  $\text{SO}_2\text{CF}_3$  ou boronate). On peut aussi envisager des poly-zwitterions macrocycliques capables de complexer l'anion et son cation associé.

### Applications

Comme nous l'avons précédemment évoqué, les polyamines, qu'elles soient linéaires ou cycliques, sont des outils de choix pour la complexation des cations métalliques de la première série de transition et pour les lanthanides. C'est cette capacité primordiale de chélation qui est mise à profit dans de nombreuses applications (figure 13). Soit les polyamines capteront un cation pour l'extraire de son milieu (purification, épuration...), soit elles formeront un complexe afin de vectoriser le cation vers une cible ou moduler ses propriétés physico-chimiques (imagerie médicale, luminescence, catalyse...). Quelles que soient les applications des polyamines, le point fondamental sera une

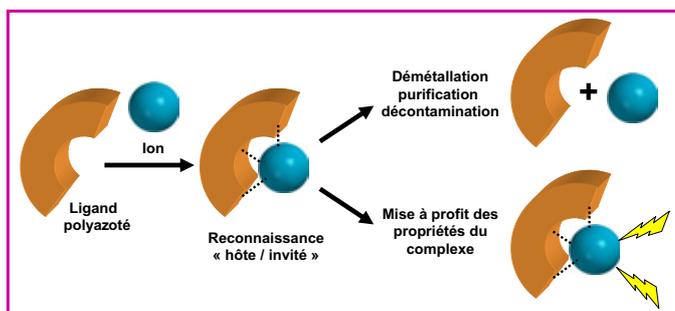


Figure 13 - Coordination d'entités ioniques et applications.

parfaite stabilité du complexe formé dans le milieu afin d'éviter un relargage du métal.

## Applications biologiques et imagerie médicale

### La luminescence

L'une des applications actuelles des polyamines est leur rôle de complexant de lanthanides afin de disposer de sondes luminescentes. En effet, suite à une photoexcitation, certains ions lanthanides ( $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Tb}^{3+}$ ,  $\text{Dy}^{3+}$ ,  $\text{Sm}^{3+}$ ) émettent une lumière dans le visible caractérisée par une longue durée de vie ( $10 < \tau < 1\,000\ \mu\text{s}$ ). Cette propriété autorise l'utilisation de la technique de luminescence en temps résolu permettant de s'affranchir totalement de l'autofluorescence du milieu à analyser et rend donc ces sondes métalliques particulièrement attractives pour des mesures dans des milieux biologiques par rapport aux marqueurs fluorescents traditionnels (fluorescéine, rhodamine...). Une sonde lanthanidique luminescente peut être succinctement définie par un chromophore (appelé antenne) absorbant la lumière, combiné à une sous-unité complexant un lanthanide. L'antenne excitée à une longueur d'onde particulière permet le transfert de l'énergie reçue au lanthanide. Ce dernier disperse cette énergie sous forme d'une radiation lumineuse à une longueur d'onde supérieure à celle incidente (figure 14).

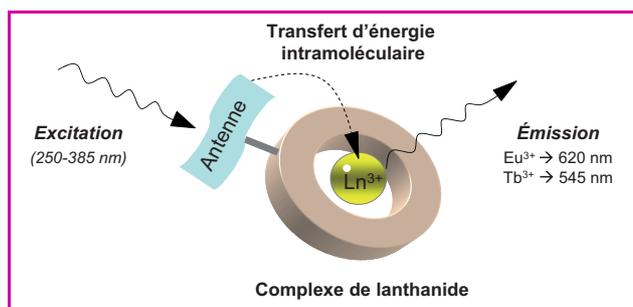


Figure 14 - Principe d'une sonde luminescente.

Outre le fait de disposer de sondes luminescentes à durée de vie d'émission et rendement quantique élevés, un point essentiel sera la stabilité cinétique du complexe et sa solubilité en milieu aqueux. De plus, le ligand doit présenter suffisamment de sites liants afin de saturer la sphère de coordination du lanthanide. La coordination d'une ou plusieurs molécules d'eau à l'ion conduit à des processus de désactivation non radiative (« quenching » de fluorescence).

En raison de ces différentes contraintes, un nombre restreint de complexes lanthanidiques luminescents sont actuellement disponibles pour des applications biologiques.

C'est dans ce contexte que Claude Picard (UMR CNRS 5068, Université de Toulouse) a présenté lors du congrès une série de ligands polyaminés cycliques qui allient à la fois le chromophore et la partie chélatante avec une synergie entre les deux entités. Ainsi par exemple, son équipe a mis au point la synthèse d'un ligand triazatriacétate avec un chromophore terpyridine faisant partie intégrante de ce macrocycle nonadentate (figure 15). Les bras acide acétique permettent la formation d'un complexe neutre très stable et augmentent la solubilité en milieu physiologique. La stratégie de synthèse passe par l'étape délicate de construction du macrocycle entre une 6,6'-bis-bromométhylterpyridine et une triamine fonctionnalisée préalablement par les bras pendants [21, 32].

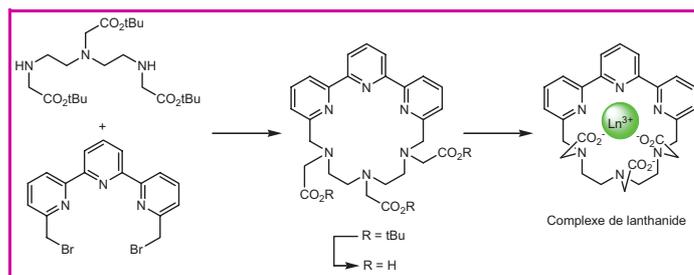


Figure 15 - Synthèse d'une polyamine cyclique comme sonde luminescente.

D'autres équipes du SCIB de Grenoble étudient l'influence de l'architecture du ligand sur la stabilité et les propriétés luminescentes de complexes de lanthanides à partir de podants picolinate du type TPAEN (figure 16) [33].

Au niveau des applications, il est important de noter que l'approche originale basée sur le développement de sondes organo-lanthanides luminescentes a permis le développement de tests fluoro-immunologiques homogènes sensibles, le dosage d'enzymes ou de récepteurs, l'étude d'hybridation d'acides nucléiques ou d'interactions entre biomolécules, le criblage à haut débit de molécules tel qu'il est pratiqué dans l'industrie pharmaceutique (tests HTRF : « homogeneous time resolved fluorescence »). Ces différentes applications sont actuellement utilisées en routine dans les laboratoires de biochimie et de biologie. En revanche, l'utilisation de marqueurs pour la microscopie de fluorescence est actuellement en cours de développement [34]. Des chélates d'euprium ou de terbium luminescents basés sur un squelette polyamine sont ainsi commercialisés dans différents systèmes pour la bioanalyse : TRACE<sup>®</sup>/Kryptor<sup>®</sup> de Brahms, HTRF<sup>®</sup>

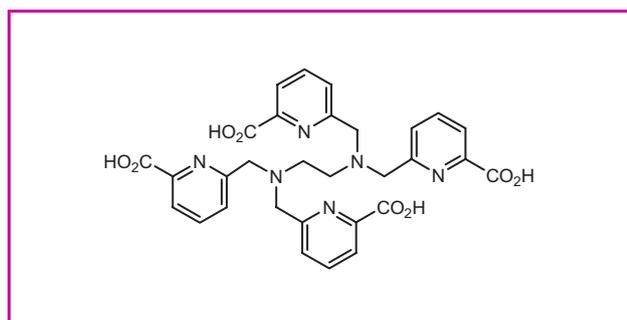


Figure 16 - Polyamine linéaire pour des applications en fluorescence.

de CisBio International, LRET<sup>®</sup> d'Amersham, LANTHAS-CREEN d'Invitrogen.

### Les agents de contraste pour l'IRM

C'est dans le domaine du diagnostic biomédical que les polyamines linéaires ou cycliques trouvent tout leur intérêt, et notamment en tant que complexant d'atomes paramagnétiques pour des applications comme agents de contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) [35]. Les agents de contraste font maintenant partie intégrante des outils du clinicien puisque 30 à 40 % des examens par IRM en utilisent.

L'IRM est une méthode d'imagerie morphologique ou fonctionnelle qui utilise le phénomène de résonance magnétique nucléaire des protons, et notamment ceux de l'eau, ce qui permet une visualisation des tissus mous (cerveau, moelle épinière, muscles...). Le principe est d'observer, sous l'effet d'un champ magnétique, la résonance des noyaux d'hydrogène qui se traduit par l'émission d'une radiofréquence à l'origine de l'image. Les contrastes observés entre les tissus sont dus principalement à la différence de densité protonique et à des variations des temps de relaxation, c'est-à-dire le temps pour le retour à l'équilibre des protons après excitation par le champ magnétique.

L'évolution spectaculaire de l'IRM dans le diagnostic clinique n'aurait pas été possible sans le développement parallèle des agents de contraste à base de Gd(III) qui permettent de réduire le temps de l'examen, mais surtout de mieux visualiser l'anatomie, de différencier des tissus malades et sains, ou de détecter diverses activités biologiques (figure 17). Ces produits paramagnétiques entraînent une réduction des temps de relaxation longitudinal et transversal des protons de l'eau dans des tissus voisins. L'efficacité d'un agent de contraste est habituellement exprimée par sa relaxivité,  $r_1$ , définie comme l'augmentation paramagnétique de la vitesse de relaxation longitudinale du proton de l'eau par une unité (1 mM) de concentration de l'agent.

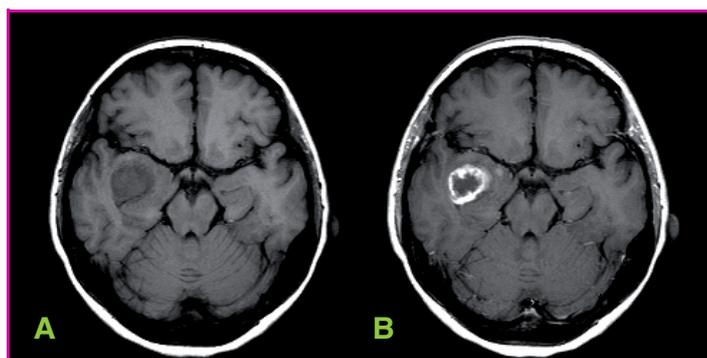


Figure 17 - Image IRM d'une tumeur cérébrale sans (A) et avec (B) agent de contraste de phase (agent de contraste : Gd-DTPA-BMA, Omniscan<sup>®</sup> ; séquence écho de spin T<sub>1</sub> ; temps de répétition TR = 64 ms ; temps d'écho TE = 15 ms. Images : G. Myhr, MR-Centre, Trondheim, Norvège) [4].

La plupart des agents de contraste utilisent les propriétés paramagnétiques du Gd(III) qui, grâce à ses sept électrons non appariés et en raison de sa relaxation électronique lente, est le métal le plus apte à « catalyser » la relaxation nucléaire. Afin d'éviter la présence de Gd(III) libre dans l'organisme et les risques inhérents à sa diffusion, on emploie des ligands poly(amino-carboxylates) pour le complexer efficacement. En effet, les complexes utilisés en clinique (Magnevist<sup>®</sup>,

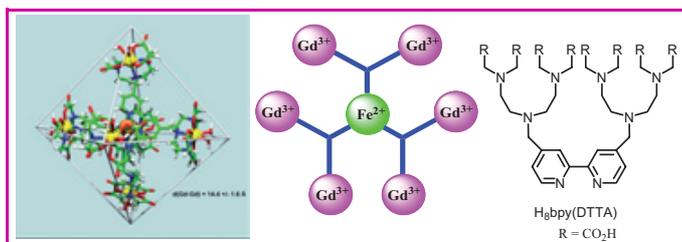


Figure 18 - Metallostare et précurseur poly(amino-carboxylate).

Dotarem<sup>®</sup>, Omniscam<sup>®</sup>...) ont montré une très grande stabilité thermodynamique et cinétique et restent intacts avant l'excrétion. Ainsi des composés qui ont fait leurs preuves, tels que Dotarem<sup>®</sup>, sont maintenant produits à plus de deux tonnes par an. Néanmoins, de nombreuses équipes travaillent sur l'élaboration de nouveaux ligands pour optimiser la relaxivité de protons des agents de contraste et améliorer ainsi la performance de l'IRM. Ceci implique l'optimisation des paramètres microscopiques des complexes de Gd(III) qui déterminent leur relaxivité, comme la vitesse d'échange d'eau entre le complexe et l'extérieur, la dynamique de rotation de l'agent de contraste, la relaxation électronique, etc. C'est dans ce contexte que des agents de contraste de nouvelle génération se développent avec des motifs pyridinocarboxylates (SCIB de Grenoble [36]) ou des complexes polynucléaires à base de bipyridine avec un ion Fe(II) et six ions Gd(III) (Metallostare ou  $\{Fe[Gd_2bpy(DTTA)_2(H_2O)_4]_3\}_4$ ) [37]. Cet édifice supramoléculaire rigide, développé par Eva Tóth (École Polytechnique Fédérale de Lausanne et Centre de Biophysique Nucléaire d'Orléans), est obtenu par auto-assemblage de Gd(III) et de  $H_6bpy(DTTA)_2$ , suivi de l'addition de Fe(II) (figure 18). De tels composés ont montré une densité de relaxivité exceptionnelle et une très haute relaxivité *in vivo*, particulièrement à haut champ magnétique.

Dans ce domaine, un important travail reste à réaliser et le défi des chimistes est maintenant de préparer des ligands qui permettent la formation de complexes présentant à la fois une stabilité élevée et une relaxivité maximale (en théorie vingt fois supérieure à celle des agents commerciaux) en jouant sur la structure des ligands polyamines.

### La radioimmunothérapie des cancers (RIT)

La radioimmunothérapie (RIT) constitue une voie prometteuse pour la destruction sélective de cellules tumorales de petite taille et est une approche complémentaire des méthodes conventionnelles pour le traitement du cancer [38]. Cette nouvelle technique de traitement du cancer consiste à administrer un vecteur biologique radiomarqué au patient. Une fois dans l'organisme, ce radiopharmaceutique injecté est capable de se fixer spécifiquement sur les antigènes exprimés à la surface des cellules tumorales. La présence du radioélément permet alors de détruire spécifiquement la tumeur par irradiation. Pour éviter qu'un trop grand nombre de cellules saines soient irradiées par relargage du métal, le vecteur biologique et le radionucléide doivent former une entité très stable. Pour cela, on greffe sur le vecteur une molécule chimique appelée agent chélatant bifonctionnel (ACB) qui permet de complexer efficacement l'atome radioactif [39].

Malgré le nombre important d'agents chélatants déjà synthétisés, très peu possèdent une stabilité *in vivo* suffisante pour être utilisés en radioimmunothérapie. De plus, la technique RIT impose une complexation rapide entre

l'ACB et le métal dans des conditions expérimentales particulières (pH = 5-6, très haute dilution en métal  $C = 10^{-9}$  à  $10^{-15}$  mol.L<sup>-1</sup>) et une excellente stabilité en milieu physiologique. Ce second impératif réduit encore significativement le nombre de candidats potentiellement intéressants.

Pour permettre un développement efficace de la RIT avec une gamme importante de radioéléments, il est donc nécessaire de disposer de nouveaux ligands qui sont quasi exclusivement des polyamines.

Afin de complexer les radioéléments utilisables en thérapie (<sup>90</sup>Y, <sup>177</sup>Lu, <sup>213</sup>Bi par exemple), les agents chélatants doivent comporter des groupements acide polyaminopolycarboxylique en nombre suffisant pour satisfaire la coordinance de ces métaux. De plus, plusieurs études ont montré l'importance de la rigidité du squelette carboné de la molécule complexante. Une structure semi-rigide ou rigide du ligand permet en effet, en réduisant les degrés de liberté des atomes donneurs, d'améliorer significativement la stabilité des complexes formés : c'est la notion de préorganisation [40]. Prenant en compte ces considérations, différents ligands ayant un squelette de type cyclopentane ou aromatique ont été présentés par l'équipe de David Deniaud (UMR CNRS 6230, Nantes), avec parmi ces molécules, certaines possédant des propriétés complexantes particulièrement intéressantes (figure 19) [41].

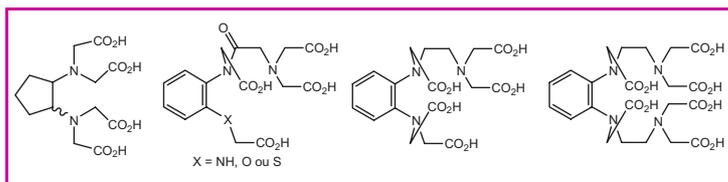


Figure 19 - Exemple de ligands pour des applications en RIT.

Cette technique, qui a démontré son efficacité pour le traitement des lymphomes après échec de la chimiothérapie, constitue une voie prometteuse dans la lutte contre le cancer. Actuellement, seul un médicament a reçu une autorisation de mise sur le marché (le Zevalin® développé par Schering), avec l'yttrium comme source radioactive. Ce radiopharmaceutique est destiné au traitement des patients atteints de lymphome non hodgkinien, une affection maligne touchant une catégorie de globules blancs, appelés les lymphocytes. Il est utilisé dans les cas où un précédent traitement s'est montré inefficace ou a cessé d'agir. Des progrès technologiques récents devraient permettre à court et moyen termes d'utiliser cette technique en association avec la chimiothérapie pour traiter d'autres types de tumeurs moins radiosensibles.

### Polyamines et matériaux : détection et séquestration de cations métalliques, séparation de gaz

Des matériaux incorporant des polyamines cycliques ou linéaires peuvent être préparés selon différentes approches pour diverses applications. En France, plusieurs groupes ont été pionniers dans ce domaine. Ainsi, des macrocycles azotés ont été greffés sur gel de silice [42] ou incorporés dans des matrices inorganiques par procédé sol-gel [43]. Des polyamines ont également été immobilisées sur polymère ou bien polymérisées [44]. Les propriétés de ces nouveaux matériaux hybrides permettent leur utilisation

dans des domaines variés, par exemple pour la fixation sélective d'ions métalliques dans des procédés de dépollution de liquides, ou encore la détection de petites molécules : cations métalliques, molécules gazeuses... Il est important de souligner que la synthèse des précurseurs de tels matériaux – polyamines porteuses à la fois de groupements coordinants et de fonctions permettant la polymérisation ou le greffage sur un matériau – ne doit pas constituer un premier verrou au développement de procédés. Les progrès réalisés en amont pour proposer des méthodes de synthèse de ces polyamines toujours plus performantes, sélectives, économes en atomes et en énergie, résumés dans la première partie de l'article, ont ainsi permis le développement de ces matériaux.

### Tétraamines macrocycliques immobilisées sur gels de silice pour la séquestration d'ions métalliques

Les normes de plus en plus strictes en matière d'environnement et les limites de détection de plus en plus basses dues principalement aux progrès de la chimie analytique ont entraîné un besoin de procédés toujours plus performants pour éliminer les traces de métaux toxiques ou radioactifs dans des solutions aqueuses diverses. L'approche retenue par le groupe de Roger Guillard (UMR CNRS 5260, Dijon) est l'immobilisation, sur un support solide tel que le gel de silice, de molécules capables de piéger efficacement et sélectivement l'élément cible (figure 20). Des tétraamines macrocycliques correctement fonctionnalisées ont été choisies car elles sont susceptibles de remplir les conditions requises : une forte affinité vis-à-vis du métal cible et une sélectivité élevée afin de piéger le minimum d'autres ions métalliques, présents souvent en quantités bien plus importantes que le métal à piéger. À ces qualités indispensables, viennent s'ajouter des critères cinétiques (la formation du complexe doit être suffisamment rapide pour pouvoir mettre en œuvre des débits d'élution raisonnables), ainsi que la possibilité de régénérer éventuellement le matériau.

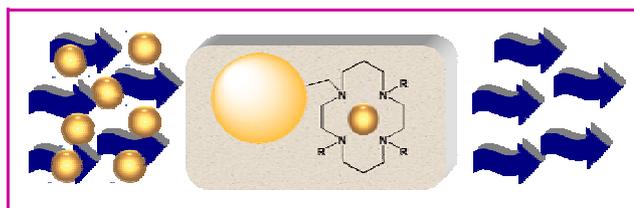


Figure 20 - Utilisation de tétraamines cycliques supportées pour la purification de liquides.

Ce concept d'extraction solide-liquide a été mis en œuvre pour diverses applications : l'ultrapurification de solutions de peroxyde d'hydrogène, en collaboration avec Air Liquide [45], la décontamination ultime d'effluents radioactifs, en collaboration avec le centre du CEA de Valduc [2a-b, 46], et l'élimination du plomb dans l'eau potable dans le cadre d'un programme interministériel [2, 23]. Cette dernière thématique, présentée par François Cuenot (UMR CNRS 5260), a permis de mettre en évidence la pluridisciplinarité nécessaire pour mener à bien un tel projet, à l'interface de l'ingénierie moléculaire, de la chimie de coordination, de la physico-chimie et du génie des procédés.

Le matériau doit répondre à un cahier des charges spécifique de chaque application incluant la nature et la concentration de l'élément métallique à piéger, mais

également des autres éléments présents (sélectivité), le débit d'éluement (capacité de traitement), l'éventuelle régénération, la possibilité de chauffer ou d'ajuster le pH de la solution, l'innocuité (cas de l'eau potable), etc. La sélectivité du matériau est évidemment étroitement liée à la nature du ligand immobilisé et les propriétés de coordination de ce ligand doivent donc être optimisées. Une étude systématique à l'état solide et en solution de ligands modèles et de leurs complexes est nécessaire. Les données structurales, thermodynamiques (constantes de stabilité des complexes) et cinétiques (vitesse de formation/dissociation de ces complexes) obtenues pour ces modèles permettent de définir les meilleurs candidats qui seront ensuite immobilisés et mis en jeu dans le procédé d'extraction. Les principaux paramètres influençant l'efficacité du matériau séquestrant sont la taille du macrocycle, la nature, le nombre et la position des bras coordinants (groupes carboxylate, amide...), le point d'ancrage sur le support (*via* un atome d'azote ou de carbone du macrocycle), ou encore la longueur et la rigidité du bras espaceur reliant le ligand au support solide. De nombreuses méthodes ont été mises au point pour immobiliser le macrocycle sur le matériau. Les premiers travaux ont consisté à greffer le macrocycle dans un premier temps sur le gel de silice puis à le fonctionnaliser ainsi immobilisé [42]. Cependant, la fonctionnalisation du macrocycle est incomplète et il est préférable de greffer le macrocycle préalablement fonctionnalisé par des groupements coordinants et par une fonction permettant le greffage (un groupement silylé ou une terminaison susceptible de réagir avec une silice fonctionnalisée) (figure 21) [46-47].

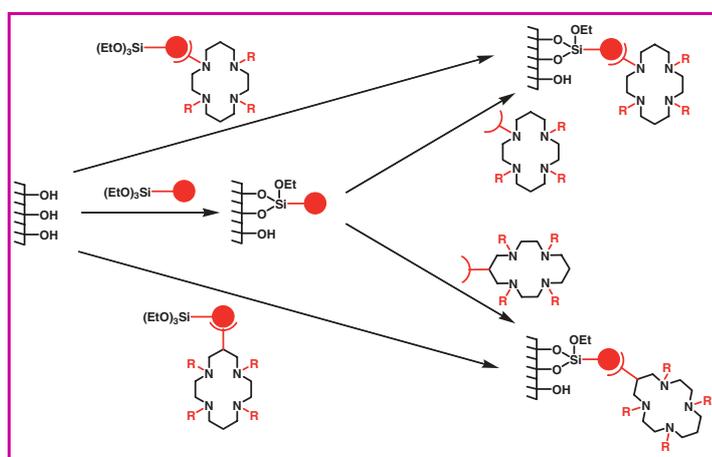


Figure 21 - Diverses voies de greffage de ligands bifonctionnels sur gel de silice.

### Matériaux hybrides organiques-inorganiques incorporant des polyamines

Une alternative au greffage est la synthèse d'hybrides organiques-inorganiques au départ de précurseurs polyamines porteurs de groupements alcoxy-silane hydrolysables. L'hydrolyse et la polycondensation de ces précurseurs selon le procédé sol-gel a permis l'élaboration de nouveaux matériaux aux propriétés originales. Ainsi, les équipes de Roger Guillard (UMR CNRS 5260, Dijon) et de Robert Corriu (UMR CNRS 5637, Montpellier) ont mis en commun leur savoir-faire dans la chimie des polyamines cycliques et du procédé sol-gel, respectivement, pour préparer des hybrides organiques-inorganiques au départ de

cyclames porteurs de quatre groupes propyltriéthoxysilyles. La métallation par le chlorure de cuivre de ces xérogels conduit de manière surprenante à des matériaux présentant une forte affinité vis-à-vis du dioxygène, ainsi qu'une excellente sélectivité par rapport au diazote. Par ailleurs, la quantité de dioxygène absorbée par chimisorption correspond environ à la moitié des complexes cyclame/cuivre. Cette donnée permet de postuler la formation d'une espèce oxygénée dimère  $\mu$ -peroxydique  $\text{Cu-O}_2\text{-Cu}$ . Une étude approfondie, en particulier par spectroscopies RPE et EXAFS, a permis de mettre en évidence la formation de cette espèce et d'en expliquer le mécanisme [48]. Cette exceptionnelle réactivité est due à une organisation des macrocycles dans le matériau, et cet exemple, présenté par Stéphane Brandès (UMR CNRS 5260), illustre parfaitement l'intérêt de tels matériaux hybrides (figure 22).

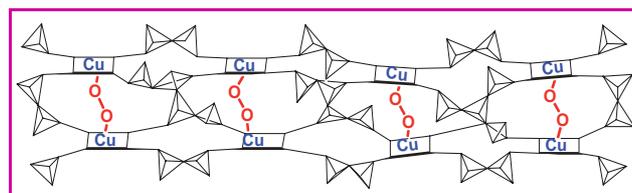


Figure 22 - Représentation schématique de l'organisation des complexes cyclame/Cu dans les xérogels.

Depuis la découverte des MTS (« micelle templated silicas »), silices mésoporeuses organisées obtenues par hydrolyse/condensation de précurseurs alcoxy-silanes en milieu micellaire [49], de très nombreux travaux ont été développés pour élaborer des silices hybrides présentant une architecture régulière. Trois approches sont communément utilisées pour préparer de tels matériaux hybrides à porosité contrôlée :

- greffage de la composante organique sur le matériau de type MTS déjà formé (post-fonctionnalisation) ;
- co-condensation du précurseur organique silylé et de tétraéthoxysilane (TEOS) en milieu micellaire (le tensioactif est éliminé par lavage et non par calcination pour conserver la composante organique désirée) ;
- co-condensation de TEOS et d'un précurseur contenant au minimum deux groupements à terminaison silylée hydrolysable en milieu micellaire (la composante organique est alors localisée dans les murs et non dans les pores). Ces derniers matériaux sont appelés PMO (« periodic mesoporous organosilicas »).

Le groupe de Montpellier a ainsi incorporé diverses polyamines dans des silices mésoporeuses organisées. Ces travaux ont été présentés par Ahmad Mehdi (UMR CNRS 5637, Montpellier). L'hydrolyse et la co-condensation de *N*-Boc aminopropyltriéthoxysilane et de TEOS en présence de tensioactif a permis la préparation de MTS à fonctionnalité amine primaire après déprotection [50]. Des motifs cyclame ont été incorporés selon diverses voies, par greffage du macrocycle sur des silices organisées présentant des groupements chloropropyles [51], ou bien par polymérisation d'un cyclame porteur de quatre bras propyltriéthoxysilyles (précurseur utilisé précédemment pour la préparation de xérogels par procédé sol-gel). Dans les silices mésoporeuses obtenues, les motifs cyclamiques sont situés dans les pores du matériau [52]. Les PMO ainsi préparés peuvent être ensuite post-fonctionnalisés, par exemple par des cyclames silylés, et l'on obtient alors des matériaux bifonctionnels, l'une des fonctions se trouvant dans les

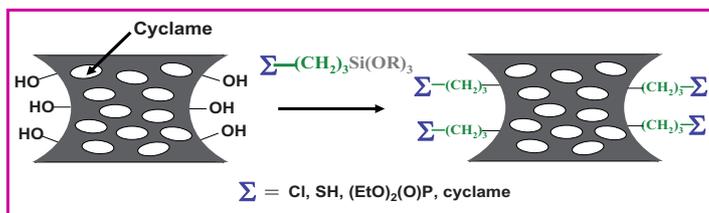


Figure 23 - Synthèse de matériaux bifonctionnels par greffage à l'intérieur des pores de PMO.

murs, l'autre dans les pores (figure 23) [53]. L'équipe de Dijon a par ailleurs montré que des cyclames ou cyclènes *N*-fonctionnalisés par des chaînes alkyles ou benzyles peuvent être incorporés dans les murs d'une silice mésoporeuse présentant à la fois une nanoorganisation des murs et une mésostructuration du réseau hybride.

L'équipe montpelliéraine a également montré que des silices organisées pouvaient être obtenues au départ de longues chaînes carbonées terminées aux deux extrémités par des groupements triméthoxysilyles. L'auto-organisation des précurseurs par interactions lipophiles conduit à des matériaux à structure lamellaire pour des chaînes en C12 et C18, et à structure hexagonale pour une chaîne en C30. De tels matériaux présentant des fonctionnalités mono- ou polyamines ont été préparés au départ de précurseurs issus de la réaction de CO<sub>2</sub> sur des composés de type aminoalkyltriméthoxysilyle. L'auto-organisation des précurseurs bissilylés ainsi obtenus, présentant au centre de la longue chaîne carbonée une fonction carbamate d'ammonium, permet l'obtention de silices à structure lamellaire dans lesquelles les fonctions amine peuvent être ensuite régénérées par désorption du CO<sub>2</sub> [54].

#### Synthèse de nanoparticules polymères complexantes

Des polyamines macrocycliques ont également été incorporées dans des matrices polymères. Ainsi, des cyclames fonctionnalisés par un groupement vinylbenzyle ont été polymérisés par le groupe de Henri Handel (UMR CNRS 6521, Brest) [44]. L'équipe de Chantal Larpent (UMR CNRS 8180, Versailles) a utilisé ce même précurseur pour préparer des nanoparticules de nanolatex fonctionnalisées. Le précurseur est copolymérisé avec du styrène en microémulsion huile/eau, en présence ou non de divinylbenzène comme agent réticulant [55]. Une autre approche développée par le même groupe consiste à post-fonctionnaliser des nanoparticules chlorobenzylées par greffage de cyclame [56]. Les macrocycles azotés sont en grande majorité localisés à la surface des nanoparticules qui possèdent une forte affinité vis-à-vis des ions Cu<sup>2+</sup>. L'incorporation de fluorophores dans ces nanoparticules permet une détection des ions Cu<sup>2+</sup> jusqu'à des concentrations de l'ordre de 5.10<sup>-9</sup> M en cuivre. En effet, la complexation des ions métalliques par les cyclames immobilisés à la surface de la nanoparticule induit une extinction de la fluorescence des fluorophores incorporés (mésityl-bodipy) (figure 24) [57]. La présence d'ions Zn<sup>2+</sup> ou Ni<sup>2+</sup> n'a pas d'influence sur les propriétés de luminescence du système, montrant ainsi une grande sélectivité de ces nanoparticules de latex modifiées vis-à-vis du cuivre.

#### Autres applications

On peut citer à titre d'illustration la synthèse de vecteurs polyaminés qui sont utilisés pour le transport de gènes en

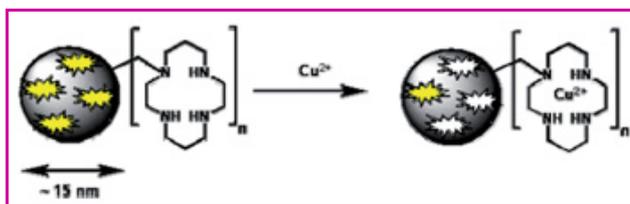


Figure 24 - Détection du cuivre par extinction de fluorescence de nanoparticules de latex modifiées.

vue d'une thérapie génique pour le traitement des maladies inhérentes ou acquises. L'équipe de Jean-Claude Clément (UMR CNRS 6521, Brest) travaille notamment sur la synthèse de spermines modifiées par un groupe cholestéryle ou phosphoramidate comme partie lipidique. Ces lipides cationiques amphiphiles permettront de transférer l'ADN dans les cellules comme le font classiquement les virus, mais sans les risques liés à leur nature (risques immunogènes, mutagènes, inflammatoires, de recombinaison) [58].

Un autre exemple d'application des polyamines, non biomédicale cette fois, développé lors du congrès par Chantal Larpent (UMR CNRS 8180, Versailles) est leur implication, en tant que ligands, en catalyse en système biphasique fluorée (FBC), qui est un concept relativement récent de catalyse homogène connaissant un essor important pour son apport en « chimie verte ». Le principe repose sur la séparation du catalyseur par simple décantation dans la mesure où il se trouve dans une phase différente du substrat et des produits de réaction. En effet, les mélanges binaires phase fluorée/phase organique sont homogènes à chaud et biphasiques à froid. L'idée a été de développer une méthodologie de synthèse générale permettant d'accéder à des polyazamacrocyclus perfluorés utilisables comme ligands en FBC. Ainsi, l'addition de dérivés du cyclame sur des accepteurs de Michael perfluorés tels que des perfluoroalkylvinylsulfones et sulfoxides conduit à des macrocycles avec quatre chaînes perfluorées qui se sont révélés être de bons complexes pour le cuivre en tant que catalyseur d'oxydation (figure 25) [59].

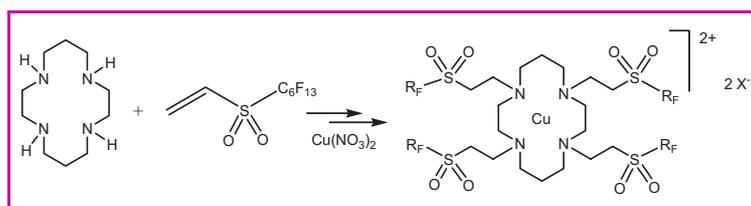


Figure 25 - Synthèse d'un polyazamacrocycle perfluoré pour des applications en FBC.

## Conclusion

Menés dans des laboratoires de « culture chimique » variée, les travaux de recherche présentés au cours de ces journées ont en commun l'étude de ligands polyazotés, de leur synthèse à leurs applications. Les résultats sont très positifs et les perspectives encourageantes. À une époque où règnent les concepts d'écologie et de santé, il faudra à l'avenir savoir adapter notre chimie aux besoins et surtout aux contraintes qu'impose notre société. Si les chercheurs veulent concentrer leurs forces au service de causes vitales telles que l'environnement ou la médecine, il sera nécessaire



Figure 26 – Formation du groupe Polyamines (gPOL).

De gauche à droite : Claude Picard<sup>a</sup>, Pierre Tisnès<sup>a</sup>, Guy Royal<sup>b</sup>, Franck Denat<sup>c</sup>, Emmanuel Allard<sup>d</sup>, Karine Julienne<sup>e</sup>, Stéphane Brandès<sup>c</sup>, François Lamarche<sup>f</sup>, Raphaël Tripié<sup>g</sup>, Eva Tóth<sup>h</sup>, Olivier Fabulet<sup>i</sup>, Chantal Larpent<sup>d</sup>, Isabelle Déchamps<sup>i</sup>, Alla Lemeune<sup>c</sup>, François Cuenot<sup>c</sup>, Isabelle Baglin<sup>c</sup>, Frédéric Boschetti<sup>k</sup>, Henri Handel<sup>g</sup>, Nathalie Lebris<sup>g</sup>, Jean-François Morfin<sup>g</sup>, Aény Migraïne<sup>e</sup>, Nicolas Marquet<sup>g</sup>, Marinella Mazzanti<sup>l</sup>, Christèle Gateau<sup>l</sup>, Anne-Sophie Delépine<sup>g</sup>, Michel Le Baccon<sup>g</sup>, Hélène Bernard<sup>g</sup>, Nicolas Bernier<sup>g</sup>, Jean-Claude Clément<sup>l</sup>, Felipe Reviriego<sup>g</sup>, Aurélien Bellec<sup>g</sup> (absents sur la photo : Ahmad Mehdj<sup>m</sup> et David Deniaud<sup>g</sup>).

<sup>a</sup> Laboratoire de synthèse et physico-chimie de molécules d'intérêt biologique, UMR CNRS 5068, Toulouse. <sup>b</sup> Laboratoire d'électrochimie organique et de photochimie redox, UMR CNRS 5630, Grenoble. <sup>c</sup> Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne, UMR 5260, Dijon. <sup>d</sup> Laboratoire de synthèse, interaction et réactivité en chimie organique et bioorganique, UMR CNRS 8086, Versailles Saint-Quentin. <sup>e</sup> Laboratoire CEISAM, UMR CNRS 6230, Nantes. <sup>f</sup> Laboratoire de chimie organique des métaux de transition, UMR CNRS 6521, Brest. <sup>g</sup> Laboratoire de synthèse organique, UMR CNRS 6521, Brest. <sup>h</sup> Centre de biophysique moléculaire, CNRS, Orléans. <sup>i</sup> Epsilon Chimie, Brest. <sup>j</sup> Groupe de recherche en chimie inorganique, EA 2067, Reims. <sup>k</sup> CheMatech, Dijon. <sup>l</sup> Laboratoire de reconnaissance ionique SCIB (UMR-E N°3 CEA/UJF), Grenoble. <sup>m</sup> Laboratoire de chimie moléculaire et organisation du solide, UMR CNRS 5637, Montpellier.

de développer des synthèses propres, économiques et fondées sur le concept de « chimie verte ». Les travaux développés ici reflètent bien l'importance grandissante accordée depuis de nombreuses décennies par les groupes de recherche à ces objectifs. Si nous disposons à présent d'un large éventail d'outils de synthèse performants pour répondre aux attentes des chimistes de coordination, force est de constater que la grande majorité des recherches s'est axée sur les tétraamines cycliques. Ainsi, le savoir-faire actuel porte essentiellement sur leur synthèse et sur leur modification, au détriment des polyamines linéaires ou de macrocycles de plus grande taille. Nous avons pu faire état des nombreuses difficultés rencontrées pour la protection, l'alkylation sélective et la modification de polyamines, difficultés qui sont autant de barrages pour accéder à de nouveaux ligands capables de présenter des comportements originaux en chimie de coordination et de « révolutionner » certaines applications. Les solutions viendront sans aucun doute de la mise en commun de nos cultures et de l'adaptation des méthodologies émergentes aux besoins de chacun. Ainsi, « l'outil aminal », après avoir démontré son efficacité pour la synthèse de macrocycles, a ensuite été utilisé pour leur modification et enfin pour la synthèse et l'alkylation sélective d'amines linéaires.

Nous avons aussi pris acte des performances incontestables des polyamines lors d'études dans des domaines très variés tels que la médecine (thérapie, diagnostic), l'analyse (dosage), l'écologie (épuration), l'industrie (piégeage, transport des gaz) ou la catalyse supportée (matériaux hybrides organisés).

Concernant l'imagerie médicale et la radioimmunothérapie, il reste encore beaucoup à faire pour développer des systèmes toujours plus performants en termes de cinétique de métallation, de stabilité du complexe formé ou de mode de greffage du ligand à une biomolécule. Pour le piégeage d'ions métalliques (épuration, détection, analyse chromatographique), où la sélectivité et la sensibilité sont des paramètres cruciaux et où les polyamines linéaires et surtout cycliques (effet macrocyclique) se sont révélés être d'excellents motifs de base, il conviendra d'accroître l'affinité des ligands pour les

métaux ciblés en développant en amont des méthodes de synthèse *ad hoc*. Pour la séquestration de gaz ou de molécules organiques, l'avenir s'oriente vers l'incorporation des polyamines linéaires ou macrocycliques dans de nouveaux types de matériaux par des procédés de chimie douce (sol-gel) ; il faudra alors être capable de maîtriser une chimie de coordination particulière, notamment par confinement des complexes dans des matériaux structurés à l'échelle moléculaire. Enfin, il sera souhaitable de généraliser l'utilisation des complexes polyamines/métaux de transition pour accéder à de nouveaux catalyseurs.

Il est bien évident que la littérature relate bien

d'autres exemples d'études ou d'applications mettant en œuvre des polyamines linéaires ou cycliques. Il ne s'agit ici que des travaux présentés par des équipes de recherche françaises lors du JESEC en juin 2006 (figure 26). Ces équipes sont dorénavant réunies sous le sigle GPOL (Groupe Polyamines) dont l'optique est d'unir les connaissances de chacun et de créer une dynamique de recherche commune et un maximum de collaborations. La prochaine édition de ce workshop aura lieu **du 23 au 25 juin 2008 à Dijon**<sup>(2)</sup>. Le cercle formé par ces équipes n'est bien entendu pas fermé et tout groupe désirent le rejoindre sera le bienvenu pour compléter les connaissances de l'ensemble des équipes.

## Notes et références

- (1) *Biomimétisme* : démarche consistant à reproduire artificiellement des propriétés essentielles d'un ou plusieurs systèmes biologiques.
- (2) [www.univ-brest.fr/Recherche/Laboratoire/UMR6521/GPOL](http://www.univ-brest.fr/Recherche/Laboratoire/UMR6521/GPOL)
- [1] Percelay L., Louvet V., Handel H., Appriou P., *Anal. Chim. Acta*, **1985**, *169*, p. 325.
- [2] Guillard R., Roux-Fouillet B., Lagrange G., Meyer M., Bucaille A., *WO 01 46202*, **2001**.
- [3] Reichenbach-Klinke R., König B., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2002**, p. 121.
- [4] *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*, A.E. Merbach, E. Toth (eds), **2001**, p. 471.
- [5] a) Liang X., Sadler P.J., *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, *33*, p. 246 ; b) Liu S., Edwards D.S., *Bioconjugate Chem.*, **2001**, p. 7.
- [6] Van Alphen J., *Recl. Trav. Chim. Pays Bas*, **1936**, *56*, p. 34.
- [7] Barefield E.K., *Inorg. Chem.*, **1972**, *11*, p. 2273.
- [8] a) Sandnes R.W., Vasilevskis J., Undheim K., Gacek M., *WO 96/28432*, **1996** ; b) Argese M., Ripa G., Scala A., Valle V., *WO 97/49691*, **1997** ; c) Platzek J., Hoyer K., Graska K.-D., Radüchel B., *WO 0032581*, **2000**.
- [9] Bailly T., Leroux Y., El Manouni D., Neuman A., Prangé T., Burgada R., *C. R. Acad. Sci. Paris, Série II*, **1996**, *322*, p. 151.
- [10] a) Royal G., Dahaoui-Gindrey V., Dahaoui S., Tabard A., Guillard R., Pullumbi P., Lecomte C., *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, p. 1971 ; b) Tripié R., Lagrange J.-M., Espinosa E., Denat F., Guillard R., *Chem. Commun.*, **2001**, p. 2728 ; c) Boschetti F., Denat F., Espinosa E., Guillard R., *Chem. Commun.*, **2002**, p. 312 ; d) Boschetti F., Denat F., Espinosa E., Tabard A., Dory Y., Guillard R., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, p. 7042.
- [11] a) Hervé G., Bernard H., Le Bris N., Yaouanc J.J., Handel H., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, p. 6861 ; b) Hervé G., Bernard H., Le Bris N., Le Baccon M., Yaouanc J.J., Handel H., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, p. 2517 ; c) Hervé G., Bernard H., Toupet L., Handel H., *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, p. 33 ; d) Chuburu F., Tripié R., Le Baccon M., Handel H., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, p. 1050 ; e) Tripié R., Chuburu F., Le Baccon M., Handel H., *Tetrahedron*, **2003**, *59*, p. 4573 ; f) Prokhorov A., Le Bris N., Bernard H., Claudon G., Handel H., *Synth. Commun.*, **2006**, *36*, p. 3271.

- [12] Boschetti F., Denat F., Espinosa E., Lagrange J.-M., Guillard R., *Chem. Commun.*, **2004**, p. 588.
- [13] a) Brandès S., Denat F., Lacour S., Rabiet F., Barbette F., Pullumbi P., Guillard R., *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, p. 2349; b) Denat F., Brandès S., Guillard R., *Synlett*, **2000**, p. 561.
- [14] Chauv F., Denat F., Espinosa E., Guillard R., *Chem. Commun.*, **2006**, p. 5054.
- [15] Kotek J., Hermann P., Vojtisek P., Rohovec J., Lukes I., *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **2000**, **65**, p. 243.
- [16] a) Le Baccon M., Chuburu F., Toupet L., Handel H., Soibinet M., Dechamps-Olivier I., Barbier J.-P., Aplincourt M., *New J. Chem.*, **2001**, **25**, p. 1168; b) Develay S., Tripiet R., Chuburu F., Le Baccon M., Handel H., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, p. 3047.
- [17] a) Anda C., Bencini A., Berni E., Ciattini S., Chuburu F., Dancsi A., Giorgi C., Handel H., Le Baccon M., Paoletti P., Tripiet R., Turcru V., Valtancoli B., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2005**, p. 2044; b) Costa J., Balogh E., Turcru V., Tripiet R., Le Baccon M., Chuburu F., Handel H., Helm L., Toth E., Merbach A.E., *Chem. Eur. J.*, **2006**, **12**, p. 6841.
- [18] Handel H., Bernard H., Antoine M., WO 02 06209, **2002**.
- [19] Claudon G., Le Bris N., Bernard H., Handel H., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, p. 5027.
- [20] a) Beletskaya I.P., Averin A.D., Pleshkova N.A., Borisenko A.A., Serebryakova M.V., Denat F., Guillard R., *Synlett*, **2005**, p. 87; b) Beletskaya I.P., Averin A.D., Ulanovskaya O.A., Fedotenko I.A., Borisenko A.A., Serebryakova M.V., Denat F., Guillard R., *Chem. Lett.*, **2005**, **34**, p. 1100; c) Beletskaya I.P., Bessmertnykh A.G., Averin A.D., Denat F., Guillard R., *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, p. 261; d) Beletskaya I.P., Bessmertnykh A.G., Averin A.D., Denat F., Guillard R., *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, p. 281.
- [21] Galaup C., Couchet J.-M., Bedel S., Tisnes P., Picard C., *J. Org. Chem.*, **2005**, **70**, p. 2274.
- [22] a) Bucher C., Moutet J.-C., Pecaut J., Royal G., Saint-Aman E., Thomas F., Torelli S., Ungureau M., *Inorg. Chem.*, **2003**, **42**, p. 2242; b) Bucher C., Moutet J.-C., Pecaut J., Royal G., Saint-Aman E., Thomas F., *Inorg. Chem.*, **2004**, **43**, p. 3777.
- [23] Cuenot F., Meyer M., Bucaille A., Guillard R., *J. Mol. Liq.*, **2005**, **118**, p. 89.
- [24] a) El Ghachtouli S., Cadiou C., Dechamps-Olivier I., Chuburu F., Aplincourt M., Patinec V., Le Baccon M., Handel H., Roisnel T., *New J. Chem.*, **2006**, **30**, p. 392; b) El Ghachtouli S., Cadiou C., Dechamps-Olivier I., Chuburu F., Aplincourt M., Roisnel T., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2006**, p. 3472.
- [25] Brandès S., Gros C., Denat F., Pullumbi P., Guillard R., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1996**, **133**, p. 65.
- [26] a) Soibinet M., Dechamps-Olivier I., Guillon E., Barbier J.-P., Aplincourt M., Chuburu F., Le Baccon M., Handel H., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2003**, p. 1984; b) Soibinet M., Dechamps-Olivier I., Guillon E., Barbier J.-P., Aplincourt M., Chuburu F., Le Baccon M., Handel H., *Polyhedron*, **2005**, **24**, p. 143.
- [27] Lachkar M., Guillard R., Atmani A., De Cian A., Fischer J., Weiss R., *Inorg. Chem.*, **1998**, **37**, p. 1575.
- [28] Bernier N., Allali M., Tripiet R., Conan F., Patinec V., Develay S., Le Baccon M., Handel H., *New J. Chem.*, **2006**, **30**, p. 435.
- [29] Kimura E., *Acc. Chem. Res.*, **2001**, **34**, p. 171.
- [30] a) Develay S., Tripiet R., Le Baccon M., Patinec V., Serratrice G., Handel H., *Dalton Trans.*, **2005**, p. 3016; b) Develay S., Tripiet R., Le Baccon M., Patinec V., Serratrice G., Handel H., *Dalton Trans.*, **2006**, p. 3418; c) Develay S., Tripiet R., Bernier N., Le Baccon M., Patinec V., Serratrice G., Handel H., *Dalton Trans.*, **2007**, p. 1038.
- [31] a) Hosseini M.W., Lehn J.-M., Maggiora L., Mertes K.B., Mertes M.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, **109**, p. 537; b) Bazzicalupi C., Bencini A., Bianchi A., Borsari L., Giorgi C., Valtancoli B., Anda C., Llobet A., *J. Org. Chem.*, **2005**, **70**, p. 4257; c) Bencini A., Bianchi A., Burguete M.I., Domenech A., Garcia-Espana E., Luis V., Nino M.A., Ramirez J.A., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1991**, p. 1445.
- [32] Nasso I., Galaup C., Havas F., Tisnes P., Picard C., Laurent S., Vander Elst L., Muller R.N., *Inorg. Chem.*, **2005**, **44**, p. 8293.
- [33] Chatterton N., Bretonniere Y., Pecaut J., Mazzanti M., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, **44**, p. 7595.
- [34] Yuan J., Wang G., *J. Fluorescence*, **2005**, p. 559.
- [35] Caravan P., Ellison J.J., McMurry T.J., Lauffer R.B., *Chem. Rev.*, **1999**, **99**, p. 2293.
- [36] Nonat A., Gateau C., Fries P.H., Mazzanti M., *Chem. Eur. J.*, **2006**, **12**, p. 7133.
- [37] Livramento J.B., Sour A., Borel A., Merbach A.E., Toth E., *Chem. Eur. J.*, **2006**, **12**, p. 989.
- [38] Chatal J.F., Peltier P., Bardies M., Chetanneau A., Resche I., Mahe M., Charbonnel B., *Med. Nucl., Imag. Fonct. Met.*, **1993**, **17**, p. 81.
- [39] DeSilva B.S., Wilson G.S., *Methods*, **2000**, **22**, p. 33.
- [40] Gouin S.G., Benoist E., Gestin J.-F., Meslin J.C., Deniaud D., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, p. 878.
- [41] a) Gouin S.G., Gestin J.-F., Joly K., Loussouarn A., Reliquet A., Meslin J.C., Deniaud D., *Tetrahedron*, **2002**, **58**, p. 1131; b) Gouin S.G., Gestin J.-F., Monrandeau L., Segat-Dioury F., Meslin J.C., Deniaud D., *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, **3**, p. 454.
- [42] Gros C., Rabiet F., Denat F., Brandès S., Chollet H., Guillard R., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1996**, p. 1209.
- [43] Dubois G., Tripiet R., Brandès S., Denat F., Guillard R., *J. Mater. Chem.*, **2002**, **12**, p. 2255.
- [44] Blain S., Appriou P., Chaumeil H., Handel H., *Anal. Chim. Acta*, **1990**, **232**, p. 331.
- [45] Guillard R., Denat F., Pernelet O., Tripiet R., Ledon H., Devos C., FR 2789380, **2000**.
- [46] Barbette F., Rascalou F., Chollet H., Babouhot J.-L., Denat F., Guillard R., *Anal. Chim. Acta*, **2004**, **502**, p. 179.
- [47] Mehdi A., Denat F., Barbette F., Guillard R., Lagrange G., WO 99 37399, **1999**.
- [48] a) Goulon J., Goulon-Ginet C., Rogalev A., Wilhelm F., Jaouen N., Cabaret D., Joly Y., Dubois G., Corriu R.J.P., David G., Brandès S., Guillard R., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2005**, p. 2714; b) Brandès S., David G., Suspène C., Corriu R.J.P., Guillard R., *Chem. Eur. J.*, **2007**, **13**, p. 3480.
- [49] Kresge C.T., Leonowicz M.E., Roth W.J., Vartuli J.C., Beck J.S., *Nature*, **1992**, **359**, p. 710.
- [50] Mehdi A., Reye C., Brandès S., Guillard R., Corriu R.J.P., *New J. Chem.*, **2005**, **29**, p. 965.
- [51] Corriu R.J.P., Mehdi A., Reye C., Thieuleux C., *Chem. Mater.*, **2004**, **16**, p. 159.
- [52] Corriu R.J.P., Mehdi A., Reye C., Thieuleux C., *Chem. Commun.*, **2002**, p. 1382.
- [53] Corriu R.J.P., Mehdi A., Reye C., Thieuleux C., *New J. Chem.*, **2003**, **27**, p. 905.
- [54] Alauzun J., Mehdi A., Reye C., Corriu R.J.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, **127**, p. 11204.
- [55] Amigoni-Gerbier S., Desert S., Gulik-Kryswicki T., Larpent C., *Macromolecules*, **2002**, **35**, p. 1644.
- [56] Larpent C., Amigoni-Gerbier S., De Sousa Delgado A.-P., *C. R. Chim.*, **2003**, **6**, p. 1275.
- [57] a) Meallet-Renault R., Herault A., Vachon J.-J., Pansu R.B., Amigoni-Gerbier S., Larpent C., *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2006**, **5**, p. 300; b) Meallet-Renault R., Pansu R., Amigoni-Gerbier S., Larpent C., *Chem. Commun.*, **2004**, p. 2344.
- [58] Lamarche F., Mével M., Montier T., Burel-Deschamps L., Giamarchi P., Tripiet R., Cartier D., Lehn P., Clément J.-C., *J. Bioconj. Chem.*, **2007**, **18**(5), p. 1575.
- [59] de Castries A., Magnier E., Monmotton S., Fensterbank H., Larpent C., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, p. 4685.



F. Denat



D. Deniaud



R. Tripiet

### Franck Denat

est professeur à l'Université de Bourgogne<sup>1</sup>.

### David Deniaud

est maître de conférences à l'Université de Nantes<sup>2</sup>.

### Raphaël Tripiet (auteur correspondant)

est chargé de recherche CNRS, basé à l'Université de Bretagne Occidentale<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne, UMR CNRS 5260, UFR Sciences et Techniques, 9 avenue Alain Savary, BP 47870, 21078 Dijon Cedex.

Courriel : Franck.Denat@u-bourgogne.fr

<sup>2</sup> Laboratoire CETSAM (Chimie Et Interdisciplinarité, Synthèse, Analyse, Modélisation), UMR CNRS 6230, Département Chimie, 2 rue de la Houssinière, BP 92208, 44322 Nantes Cedex 3.

Courriel : david.deniaud@univ-nantes.fr

<sup>3</sup> Laboratoire de Chimie, Électrochimie Moléculaires et Chimie Analytique, UMR CNRS 6521, UFR des Sciences et Techniques, 6 avenue Victor le Gorgeu, C.S. 93837, 29238 Brest Cedex 3. Courriel : raphael.tripiet@univ-brest.fr