

N° d'ordre : 2866

THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITÉ BORDEAUX I
ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

par **Delphine Faure**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE

Polymorphisme structural d'agrégats en solution : Conception, synthèses et études physico-chimiques d'amphiphiles de type azobenzène

Soutenue le vendredi 22 Octobre 2004

Après avis de :

MM : **R. Pansu**, *Directeur de recherche, ENS Cachan* **Rapporteur**
C. Mingotaud, *Chargé de recherche, Université Toulouse III* **Rapporteur**

Devant la commission d'examen formée de :

MM : **A. Castellan**, *Professeur, LCSV, Université Bordeaux I* **Président**
R. Pansu, *Directeur de recherche, ENS Cachan* **Rapporteur**
C. Mingotaud, *Chargé de recherche, Université Toulouse III* **Rapporteur**
D. Bassani, *Chargé de recherche, LCOO, Université Bordeaux I* **Examineur**
R. Oda, *Chargée de recherche, IECB, Université Bordeaux I* **Examineur**
J.P. Desvergne, *Directeur de recherche, LCOO, Université Bordeaux I* **Examineur**

Je dédie ce mémoire à mon père

À ma famille

À ma famille de cœur

À tous ceux qui me sont chers

Remerciements

Cette thèse, effectuée au sein du Laboratoire de Chimie Organique et Organométallique (LCOO) et de l'Institut Européen de Chimie et de Biologie (IECB), est l'aboutissement de trois années de travail de recherche dans le groupe de chimie supramoléculaire (LCOO) et le groupe de physico-chimie (IECB).

Je tiens à remercier Monsieur **Jean-Pierre Desvergne**, Directeur de Recherche au CNRS et Directeur du Laboratoire, pour m'avoir m'accueilli au sein de celui-ci et assuré la co-direction de ce travail. Ses encouragements et ses conseils m'ont aidé durant ces trois années.

Le Professeur **Alain Castellan**, m'a fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Je l'en remercie vivement.

Monsieur **Robert Pansu**, Directeur de recherche a accepté d'examiner et de juger ce travail en qualité de rapporteur, qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

Tous mes sincères remerciements à Monsieur **Christophe Mingotaud**, Chargé de recherche pour avoir accepté d'être rapporteur de ce travail de thèse.

Mes plus profonds remerciements vont à **Dario Bassani** pour m'avoir fait confiance quatre ans plus tôt. Il est l'investigateur de ce sujet de thèse et a pris part de façon quotidienne à l'avancée des recherches. Son soutien et son encadrement ont été sans faille pendant toute la durée de ces travaux. Il fut pour moi un directeur de thèse exemplaire, me laissant beaucoup d'autonomie tout en veillant au bon avancement de ces travaux. J'ai énormément appris à ses côtés et je le remercie pour m'avoir ouvert la voie.

Je remercie également **Reiko Oda** pour son soutien et ses précieux conseils en physico-chimie. Elle m'a également encadrée et m'a fait profiter de son savoir et de sa bonne humeur quotidienne. Elle a également élargi mon champ de vision scientifique me permettant de me sortir de temps en temps du monde de la synthèse organique.

Je tenais à remercier toutes les personnes qui ont participé à ce projet : **Bernard Desbat**, chargé de recherche (LPCM) pour les films de Langmuir à angle de Brewster, **Thomas Labrot**, doctorant (IECB) pour les études de cryofracture et de microscopie électronique et **Julien Gravier**, stagiaire de DEA (IECB) pour les études physico-chimiques.

Merci à toutes les stagiaires que j'ai eu le plaisir d'encadrer : **Alexandra Spiratou**, maîtrise, qui a participé à la synthèse des analogues stilbènes, **Jasmine Messamine**, licence et **Aude Lechevallier**, DEUG, qui ont participé à la synthèse des azobenzènes et aux analyses physico-chimiques. Je les remercie toutes les trois pour leur volonté au travail, leur bonne humeur et leur soutien.

Remerciements

Je remercie les Docteur **Xavier Sallenave** et **Lionel Sanguinet** qui ont effectué leur thèse en parallèle avec la mienne et avec lesquels j'ai partagé le bureau durant ces trois années de thèse. Merci pour tous ces bons moments passés en votre compagnie.

Durant ces trois années au sein de l'équipe CSBN, j'ai eu le plaisir de côtoyer un grand nombre de personnes, je les remercie pour la bonne ambiance qu'ils ont su y créer. Je pense en particulier à Vincent, Zac, Benoit, Fabien, Henry, David, Nathan, Mounir, Yohan, Eric, Guillaume, Jean Marc, Dominique, André, Jean Luc, Jean Baptiste...et ceux que j'ai oubliés.

Un grand merci à mes amis pour leur précieux soutien tout au long de mes études, merci pour les bonnes soirées passées ensemble, les fous rires, la joie d'être ensemble. Je pense notamment à **Isa, Marie, Caro, Odile, Nadège, Vincent, Pierrot, Hyacinthe, Manu**. Merci pour leur soutien dans les moments difficiles de la vie.

Merci à mon père et ma grand-mère pour la joie qu'ils m'ont apportée, qu'ils trouvent la paix ensemble.

Merci à mon grand-père pour la leçon de vie qu'il m'apporte. Un grand merci à mon frère **Christophe, Aurore** et la petite dernière **Cassandra**, les aléas de la vie nous ont énormément rapprochés, l'avenir nous appartient.

Un grand merci aux personnes venues me soutenir ce 22 Octobre 2004, **Yvan** et **Armelle**, mes cousins, **Bernard** et **Joëlle**, des amis, **Mario**, le portugais. Je n'oublierai pas de remercier tous les membres de ma belle-famille, **papi, mamie, Arlette, Michel, Mathilde, Julien, Hélène, Claire, Christine, Isa, Patrick, Jean, Lina, Mathieu, Nathan, Jérôme, Malboro** et **Ralph**.

Qu'il me soit permis enfin d'exprimer toute ma reconnaissance à mes beaux parents **Mireille** et **Dédé** qui m'ont soutenue, encouragée et accueillie au sein de leur famille.

Quant à **Xavier**, je ne sais comment le remercier pour tout ce qu'il m'apporte. Merci pour ton soutien au quotidien au cours de ces trois années. Merci de m'avoir montré que la vie était belle, qu'il ne fallait pas avoir de regret pour le passé et que l'avenir est devant nous. Merci de m'avoir accueillie au sein de ta famille, et de tout ce que tu fais pour la mienne.

Introduction générale..... 1**Chapitre 1 : Molécules amphiphiles : contrôle de leur auto-organisation****A- Etudes de l'auto-organisation d'amphiphiles et du contrôle des architectures supramoléculaires..... 7**
I- Généralités sur les amphiphiles..... 7

- 1- Structures des amphiphiles.....7
- 2- Une famille particulière d'amphiphiles : les geminis..... 8
- 3- L'effet hydrophobe..... 10
- 4- Applications des amphiphiles..... 10
 - (a)- Les détergents
 - (b)- Les émulsifiants
 - (c)- Les stabilisants
 - (d)- Importance des amphiphiles en biologie

II- Auto-assemblages de molécules amphiphiles dans l'eau..... 16

- 1- Nature des interactions à la surface de l'eau : propriétés de l'eau..... 16
- 2- La concentration micellaire critique.....17
- 3- Les différentes phases observées : paramètre d'empilement..... 18
 - (a)- Formation des micelles sphériques
 - (b)- Formation des micelles cylindriques et non sphériques
 - (c)- Formation des membranes et bicouches

III- Contrôle et modification des assemblages moléculaires..... 20

- 1- Modification de paramètres physiques..... 20
 - (a)- Effet de la charge
 - (b)- Effet de la température
 - (c)- Effet de l'ajout de co-tensioactifs
- 2- Modification de la structure moléculaire d'amphiphiles geminis..... 23
 - (a)- Nature de la chaîne hydrophobe
 - (b)- Longueur de la chaîne hydrophobe
 - (c)- Nature de l'espaceur

B- Rappels sur la photochimie et sur les réactions photochimiques.....30**I- Introduction : la nature de la lumière..... 30**
II- Etats excités des molécules..... 32

- 1- Répartition et transition électroniques..... 32
- 2- Description des différents processus de désactivation des molécules..... 33

III- Diversité de réactions photochimiques impliquant une modification structurale d'un assemblage supramoléculaire.....	33
1- Isomérisation des oléfines.....	34
2- Isomérisation des azobenzènes.....	34
C- Un espaceur photosensible : l'azobenzène.....	39
I- Introduction et historique.....	39
II- Spectres d'absorption UV des azobenzènes.....	40
III- Réactions des azobenzènes.....	42
1- Photoréduction	42
2- Photocyclisation	43
IV- Application des azobenzènes.....	44
1- Les colorants et pigments.....	44
2- Systèmes supramoléculaires contenant une unité azobenzène.....	45
(a)- Systèmes utilisant les éthers couronnes	
(b)- Photocontrôle des fonctions membranaires	
(c)- Photocontrôle des morphologies d'agrégats de molécules amphiphiles	
V- Exemples d'amphiphiles photosensibles autres que les azobenzènes.....	52
Bibliographie.....	55

Chapitre 2 : Synthèses des geminis azobenzènes photosensibles
--

A- Présentation des modèles.....	63
I- Squelette des molécules amphiphiles.....	63
II- Etude théorique.....	63
III- Construction du pont azobenzène.....	65
1- Couplage par l'intermédiaire d'un sel aryldiazonium.....	66
2- Couplage par réaction de Mills.....	67
3- Couplage par oxydation d'amine aromatique.....	67
4- Couplage réductif à partir de dérivé nitro.....	68

B- Synthèse des amphiphiles photosensibles.....	69
I- Synthèse de la molécule cible 37.....	69
1- Première voie de synthèse.....	69
(a)- Analyse rétrosynthétique	
(b)- Synthèse de l'amphiphile 37	
(i)- Synthèse du 4-amino-3-nitrophénol 45	
(ii)- Synthèse du 4-diméthylamino-3-nitrophénol 43	
2- Deuxième voie de synthèse.....	72
(a)- Analyse rétrosynthétique	
(b)- Synthèse du méthylsulfonate de 4-chloro-3-nitrobenzène 48	
(c)- Synthèse du 4-diméthylamino-3-nitrophénol 43	
(d)- Formation du pont azobenzène	
(i)- Couplage réductif à partir du 4-diméthylamino-3-nitrophénol 43	
(ii)- Couplage réductif à partir du méthylsulfonate de 4-diméthyl-3-nitrobenzène 47	
(iii)- Couplage réductif à partir des 4-diméthylamino-3-nitroalkyl-décyloxybenzènes 51	
II- Synthèse des molécules cibles 38 et 39.....	79
1- Analyse rétrosynthétique.....	79
2- Synthèse du 2-diméthylamino-5-nitrohexadécyloxybenzène 54	80
3- Synthèse du 2,2'-bis(diméthylamino)-5,5'-bis(hexadécyloxy)azobenzène 53	83
4- Synthèse du 2,2'-bis(triméthylamino)-5,5'-bis(hexadécyloxy)azobenzène 38	83
5- Synthèse du 4,4'-bis(diméthylamino)-2,2'-bis(hexadécyloxy)azobenzène 66	84
(a)- Synthèse du 4-amino-2-nitrohexadécyloxybenzène 61	
(b)- Synthèse de 61 <i>via</i> une étape de protection / déprotection de l'amine	
(c)- Synthèse de 2,2'-bis(triméthylamino)-4,4'-bis(hexadécyloxy)azobenzène 39	
6- Synthèses du 2,2'-bis(triméthylamineoxyde)-5,5'-bis(hexadécyloxy)azobenzène 38bis et du 4,4'-bis(diméthylamineoxyde)-2,2'-bis(hexadécyloxy)azobenzène 39bis ...	86
III- Synthèse des molécules cibles 40 et 41.....	87
1- Analyse rétrosynthétique des amphiphiles 40	88
(a)- Synthèse des 2,2'-bis(méthyl)-5,5'-bis(alkyldécyloxy)azobenzènes 68	
(b)- Synthèse des 2,2'-bis(bromoéthyl)-5,5'-bis(alkyldécyloxy)azobenzènes 67	
(c)- Synthèse des bromures de 2,2'-bis(1,1,1-triméthylammonium-éthyl)-5,5'-bis(alkyldécyloxy)azobenzènes 40	
2- Analyse rétrosynthétique de l'amphiphile 41	90
(a)- Synthèse du 3-amino-5-méthylphénol 74	
(b)- Synthèse du 73 <i>via</i> une étape de protection / déprotection de l'amine	
(c)- Synthèse du 3-méthyl-5-nitrohexadécyloxybenzène 72	
(d)- Synthèse du bromure de 3,3'-bis(1,1,1-triméthylammonium-éthyl)-5,5'-bis(hexadécyloxy)azobenzène 41	
Bibliographie.....	95

Chapitre 3 : Caractérisations physico-chimiques des systèmes amphiphiles

A- Etudes des molécules amphiphiles par spectroscopies UV.....	99
I- Spectres d'absorption UV des isomères <i>E</i> des produits 40a-c et 38bis.....	99
II- Effet de la longueur d'irradiation sur les isomères <i>E</i>.....	100
III- Spectres d'absorption UV des isomères <i>Z</i> des produits 40a-c et 38bis.....	101
IV- Etude de l'isomérisation $Z \rightarrow E$.....	104
1- Isomérisation <i>Z-E</i> à la lumière ambiante.....	104
2- Isomérisation <i>Z-E</i> par excitation de l'isomère <i>Z</i>	105
3- Isomérisation thermique $Z \rightarrow E$	106
V- Rendement quantique d'isomérisation.....	108
1- Actinométrie : Flux de photons issus de la lampe.....	108
2- Rendement quantique d'isomérisation	110
(a)- Rendement quantique d'isomérisation <i>E-Z</i>	
(b)- Rendement quantique d'isomérisation <i>Z-E</i>	
B- Film de Langmuir.....	113
I- Description de la méthode.....	113
1- Préparation.....	113
2- Compression.....	114
II- Formation de films de Langmuir.....	115
1- Mise en forme des échantillons.....	115
2- Isothermes de compression avant irradiation et l'équilibre photostationnaire.....	116
III- Détermination de la concentration micellaire critique.....	119
C- Etude par des techniques de microscopie des agrégats formés par le gemini 40a.....	122
I- Nature des agrégats formés.....	122
II- Modification de la courbure par addition de sel.....	124
1- Explication de la méthode.....	124
2- Détermination du rapport 40a /sel.....	124
3- Microscopie électronique : Cryofracture.....	126
III- Modification de la courbure par addition de co-tensioactif.....	127
1- Addition de BCTA à 40a	127
2- Addition de 40b à 40a	128

Bibliographie.....	131
---------------------------	------------

Chapitre 4 : Interaction entre les geminis photosensibles et l'ADN

I- Structure de l'ADN et auto-organisation.....	135
1- Structure chimique de l'ADN.....	135
2- Auto-organisation de l'ADN.....	136
II- Interactions entre les molécules amphiphiles et l'ADN.....	137
1- Introduction.....	137
2- Systèmes ADN / amphiphiles.....	138
III- Applications biomédicales de ces interactions.....	139
IV- Techniques permettant la mise en évidence des interactions.....	140
1- Spectroscopie d'absorption UV-Visible.....	141
2- Le dichroïsme circulaire.....	141
3- La spectroscopie de fluorescence.....	142
(a)- Les concepts de la polarisation de fluorescence	
(b)- Sondes fluorescentes utilisées	
V- Mises en évidence de l'interaction entre les molécules amphiphiles 40a et 38bis avec l'ADN.....	144
1- Analyse des résultats obtenus pour l'amphiphile 40a	144
(a)- Mise en évidence de l'interaction	
(b)- Isomérisation <i>E-Z</i> de 40a au sein du complexe ADN- 40a	
(c)- Mesure de la baisse de l'intensité de fluorescence de la sonde : effet de la lumière	
2- Analyse des résultats obtenus pour l'amphiphile 38bis	147
(a)- Effet du pH sur l'interaction ADN- 38bis	
(b)- Etude comparative de 40a et 38bis	
(c)- Suivi UV du système ADN- 38bis	
(d)- Effet de la lumière	
Bibliographie.....	151
Conclusion générale.....	153

Partie expérimentale

A- Méthodes et techniques opératoires.....	159
I- Techniques de purifications.....	161
1- Purification des solvants.....	161
2- Chromatographie sur couche mince et sur colonne.....	161
II- Caractérisations structurales des produits.....	161
1- Résonance magnétique nucléaire.....	161
2- Point de fusion.....	162
3- Spectrométrie de masse.....	162
4- Analyse GC / MS.....	162
5- Analyses centésimales.....	162
III- Caractérisations physico-chimiques des produits.....	162
1- Spectroscopie d'absorption UV.....	162
2- Spectroscopie de fluorescence.....	163
3- Film de Langmuir.....	164
4- Microscopie optique.....	164
5- Microscopie électronique : cryofracture.....	164
6- Conductimétrie.....	165
B- Synthèses.....	166
Procédure générale de formation de la queue hydrophobe.....	169
Procédure générale de formation du pont azobenzène.....	174
Procédure générale de formation des amphiphiles zwitterioniques.....	180
Procédure générale de formation des dérivés bromés.....	181
Procédure générale de formation des amphiphiles cationiques.....	183

Symboles et abréviations

<i>Méthodes et caractérisations physico-chimiques.....</i>	191
<i>Produits chimiques.....</i>	191
<i>Éléments chimiques.....</i>	191

INTRODUCTION GENERALE

Au-delà de la chimie moléculaire, fondée sur les liaisons entre atomes, s'étend un domaine de la chimie que l'on peut nommer supramoléculaire. Edifiée non plus à l'aide de liaisons covalentes mais de liaisons intermoléculaires, la chimie supramoléculaire est donc une science des interactions entre molécules et représente une généralisation de la chimie de coordination qui concerne les associations entre molécules organiques et ions métalliques. Les complexes moléculaires jouent un rôle important dans une multitude de processus biologiques. C'est ainsi que le substrat se lie à l'enzyme et l'hormone à son récepteur, que des sous-unités s'assemblent pour former l'hémoglobine, que se maintient la double hélice de l'ADN et que le code génétique se transmet.

Un autre aspect de la chimie supramoléculaire est l'étude de l'auto-organisation des molécules. Les membranes biologiques des cellules sont construites par une auto-organisation en bicouche des protéines et des lipides amphiphiles constitutifs. Il est donc intéressant et important de comprendre, voire de contrôler ces architectures supramoléculaires.

Ainsi qu'il est résumé dans le premier chapitre, les mélanges de molécules amphiphiles, d'eau et parfois d'huile forment spontanément des structures microscopiques variées (dont la taille est de l'ordre de l'Ångström) possédant des propriétés bien caractérisées. Suivant les structures adoptées, diverses applications leur ont été trouvées dans l'industrie, que ce soient pour la récupération du pétrole, la fabrication de peintures ou de détergents... Il en est de même en biologie, car les structures vésiculaires et lamellaires se sont avérées être de bons modèles de membranes biologiques et ont ainsi permis l'étude de nombreux phénomènes (adhésion, fusion...). Dans l'eau, les molécules amphiphiles s'auto-assemblent en une variété de morphologies (vésicules, micelles...). Un nombre important de paramètres permet de contrôler le passage d'une morphologie donnée à une autre. Parmi eux, deux grands critères se distinguent, à savoir les paramètres physiques (température, charge...) et les paramètres chimiques (nature des parties hydrophiles et hydrophobes).

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à une nouvelle classe de molécules amphiphiles qui suscite beaucoup d'intérêt : les molécules dites geminis. Les geminis sont constitués de deux molécules amphiphiles monomériques reliées entre elles par un espaceur.

L'espaceur choisi correspond à une unité photoajustable dérivée des azobenzènes. L'incorporation de cette unité photochromique permet, sous irradiation UV, d'induire une grande variation structurale dans la molécule. Cette variation conformationnelle provoquée par une isomérisation photo-induite *E-Z* induit une altération du comportement des agrégats formés. Parmi les buts que nous nous sommes fixés, nous souhaitons élaborer des systèmes moléculaires qui s'auto-assemblent dans l'eau sous forme de vésicules et de pouvoir provoquer, par irradiation UV, une *cassure* de celles-ci. Ainsi, une substance hydrophile piégée au sein de la vésicule pourrait être libérée par irradiation.

Dans le second chapitre, sont présentées les études préliminaires de modélisation effectuées afin de cibler la géométrie qui induit une modification structurale sous irradiation. Les différentes stratégies de synthèse sont ensuite décrites.

Dans le troisième chapitre, la mise en évidence de l'effet de l'irradiation sur les morphologies d'agrégats est étudiée en utilisant une combinaison de différentes techniques. Tout d'abord, une caractérisation UV des systèmes amphiphiles est réalisée afin de comprendre et de contrôler la réponse à l'irradiation de ces systèmes. Une étude du comportement des amphiphiles photosensibles sur surface d'eau est effectuée par l'intermédiaire de film de Langmuir. Enfin, l'utilisation de techniques de microscopie haute résolution nous renseignera sur la nature des agrégats formés.

Une étude des interactions entre les molécules amphiphiles est présentée dans le dernier chapitre. Après un rappel bibliographique sur la structure de l'ADN et sur les applications biomédicales de ces interactions (thérapie génique), des études par fluorimétrie permettent d'étudier la nature des interactions sur des systèmes amphiphiles choisis.

Chapitre 1

MOLECULES AMPHIPHILES : CONTROLE DE LEUR AUTO-ORGANISATION

A- Etudes de l'auto-organisation d'amphiphiles et du contrôle des architectures supramoléculaires

I- Généralités sur les amphiphiles

1- Structures des amphiphiles

Les molécules amphiphiles ou tensioactifs dont les représentants les plus connus sont les savons et les phospholipides sont constituées de deux entités d'affinité chimiques différentes : d'une part, une ou plusieurs chaînes hydrophobes – en général des chaînes aliphatiques – et d'autre part, un groupe hydrophile appelé tête polaire. La partie hydrophile peut être de différentes natures (anionique, cationique, non ionique ou zwitterionique) (**Figure 1-1**).

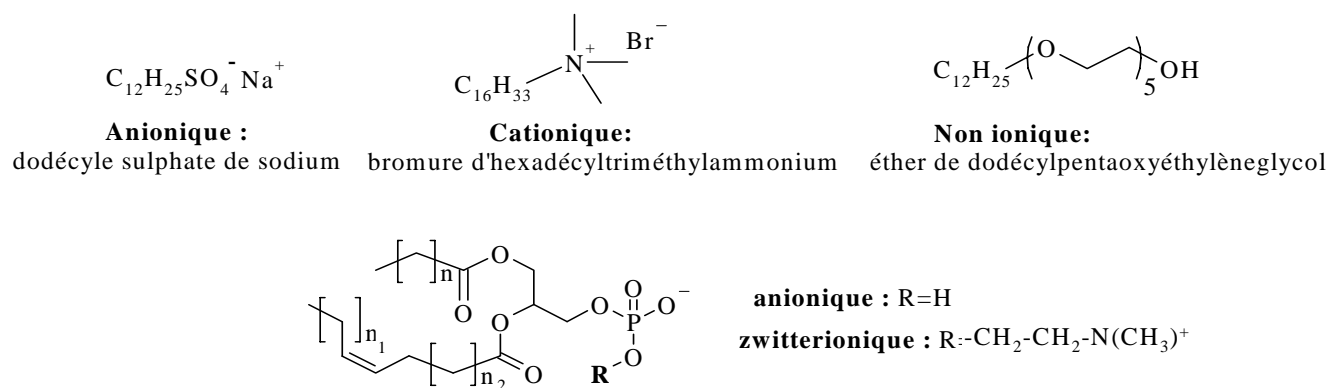


Figure 1-1 : Exemples d'amphiphiles simple et double chaînes.

Les molécules amphiphiles peuvent adopter plusieurs formes (**Figure 1-2**). Des molécules *monomériques* peuvent être constituées d'une seule tête hydrophile et d'une seule queue hydrophobe, ou comme dans le cas des lipides posséder deux queues hydrophobes.

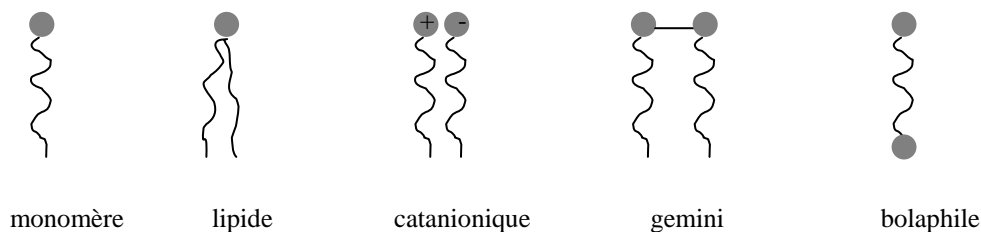


Figure 1-2 : Structures des amphiphiles

Certaines formes présentent dans leur structure deux amphiphiles monomériques, c'est le cas des amphiphiles dits *catanioniques* ou *geminis*. Dans le cas des formes catanioniques, une tête hydrophile est chargée positivement tandis que l'autre est chargée négativement. Dans le cas des *geminis*, les deux amphiphiles monomériques sont reliés entre eux par un espaceur.

Il existe une dernière catégorie d'amphiphiles qui possèdent un coeur hydrophobe avec aux extrémités les têtes hydrophiles, ces amphiphiles sont dits *bolaphiles*.

2- Une famille particulière d'amphiphiles : les *geminis*

Depuis plusieurs années, la classe de molécules amphiphiles *geminis* a suscité beaucoup d'intérêt (**Figure 1-3**). Plusieurs définitions existent,^{1,2} mais la plus complète est celle donnée par Menger et coll.³

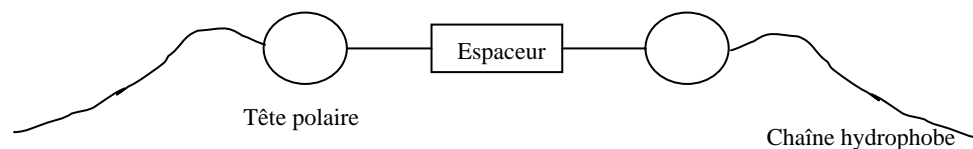


Figure 1-3 : Amphiphile *gemini* possédant deux têtes polaires, deux chaînes hydrophobes et un espaceur.

Il a proposé cinq critères essentiels à la définition d'un amphiphile *gemini* (**Schéma 1-1**):

- tous les *geminis* possèdent au moins deux chaînes hydrophobes et deux groupes polaires ou ioniques (structures **1**⁵ et **2**⁴).

- Chaque constituant d'un *gemini* est séparé par un espaceur qui peut être court (deux groupes méthylènes), long (douze groupes méthylènes), rigide (stilbène **6**⁵), flexible (chaîne de groupement méthylènes), polaire (éther **3**) ou non polaire (aromatique ou aliphatique).

- Les têtes polaires peuvent être cationiques (ammonium), anioniques (sulfate **8**, phosphonate **5**, carboxylate **4**⁶) ou non ionique (polyéther, sucre).

- Généralement symétriques, les *geminis* peuvent aussi être constitués de deux têtes polaires et/ou de deux chaînes alkyles différentes.

- Il existe également des *geminis* possédant au moins trois têtes polaires et trois chaînes alkyles.

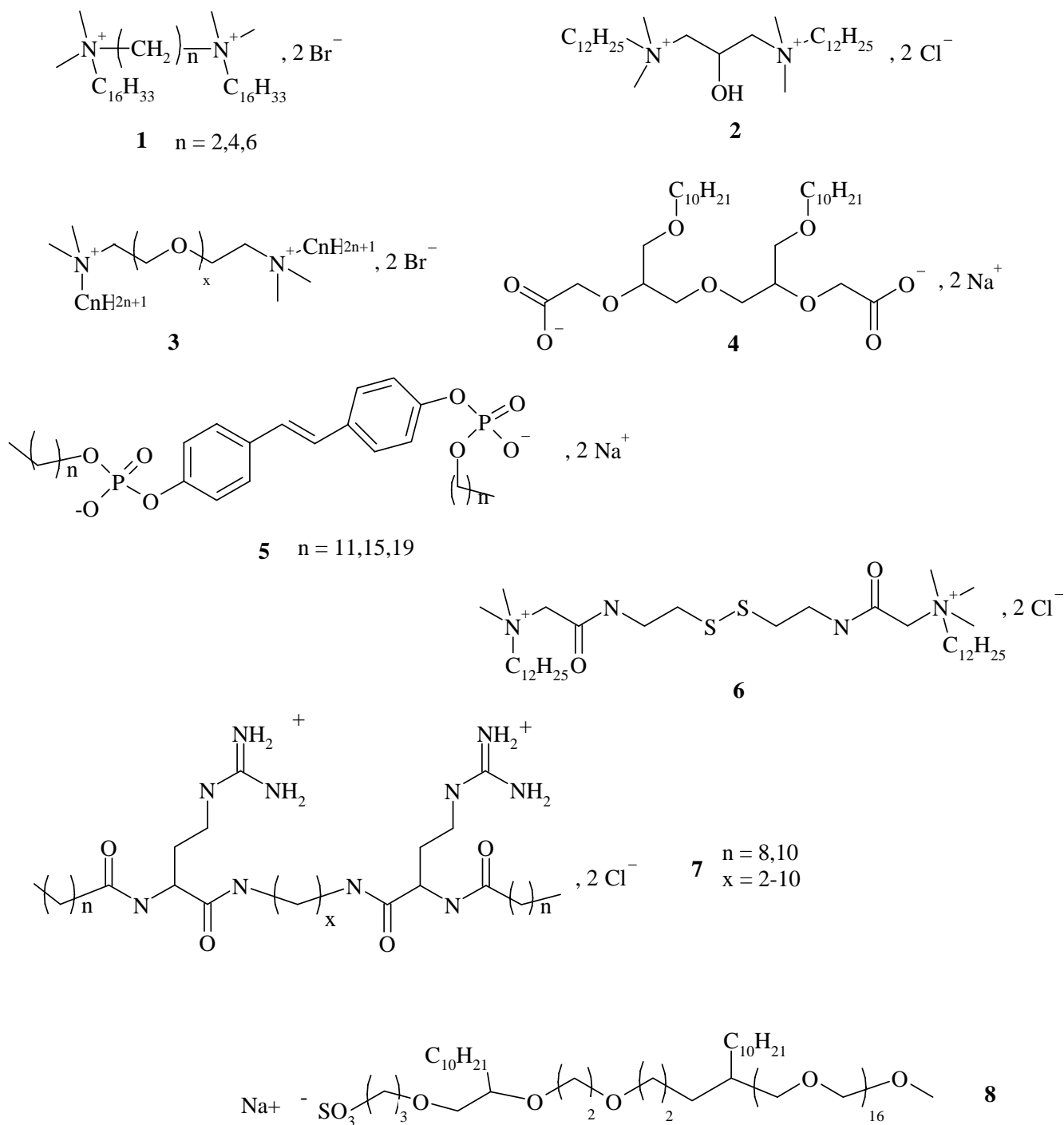


Schéma 1-1 : Exemples de geminis issus de la littérature.

Du fait de la multiplicité des éléments, il est possible de faire de nombreuses variations structurales dans ces molécules par rapport aux amphiphiles monomériques et d'étudier leurs conséquences sur les morphologies d'agrégats.⁷

3- L'effet hydrophobe

L'eau s'organise autour des molécules amphiphiles en structures ressemblant à des cages qui, comme dans la glace, sont stabilisées par des ponts hydrogène. Dans le cas de solutés peu polaires, le degré d'ordre des molécules d'eau augmente et ce d'autant plus que les surfaces de contact entre l'eau et la phase apolaire sont importantes. La non miscibilité de substances dans l'eau est appelée effet hydrophobe.⁸ Les molécules qui contiennent des groupements apolaire et polaire sont dites amphipathiques. En raison de l'effet hydrophobe, ces molécules ont tendance à s'organiser dans l'eau de telle sorte que les surfaces de contact avec l'eau et les zones hydrophobes de ces molécules soient aussi faibles que possible.

4- Applications des amphiphiles

L'application la plus importante des molécules amphiphiles se situe au niveau de l'industrie des détergents. En effet, les produits cosmétiques ou d'entretiens que nous utilisons au quotidien sont à base de détergents. Plus spécifiquement, une application en biologie dans les systèmes naturels représente un vaste champ.

(a)- Les détergents

La détergence est le processus correspondant à la séparation des salissures de leur substrat par mise en solution ou par dispersion. Elle fait intervenir plusieurs phénomènes physico-chimiques.

Le mécanisme de la détergence est représenté très simplement sur la **Figure 1-4** pour une salissure telle qu'une goutte d'huile ; celle-ci se recouvre d'un film de molécules de savons contribuant à son détachement de la surface à nettoyer.

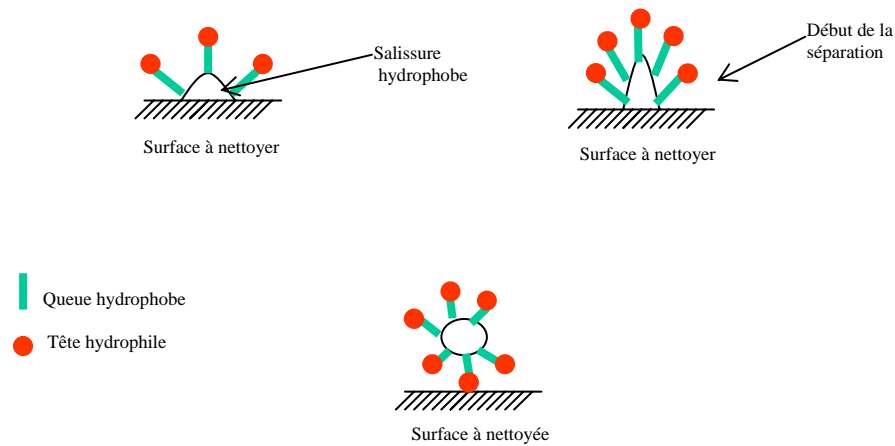


Figure 1-4 : Principe d'action des détergents

Les savons ont été durant des siècles les seuls détergents connus et ce n'est qu'en 1907 que la première poudre à laver contenant un agent de blanchiment minéral, le perborate de sodium, a été élaborée. Ils sont obtenus par saponification des corps gras principalement au moyen de soude ou de potasse. Les corps gras d'origine végétale ou animale sont des triesters de glycérol, $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$, et d'acides gras, $\text{R}-\text{COOH}$, qui sont des acides acycliques à longues chaînes linéaires de C_{10} à C_{20} . Les propriétés détergentes résultent des caractéristiques opposées des deux parties de leur molécule : les parties hydrophobe et hydrophile. En conséquence, une solution aqueuse de savon ne comporte que peu de molécules de savon isolées mais réunies à l'état micellaire. La tension superficielle de cette solution est abaissée par rapport à celle de l'eau d'où le nom de tensioactifs donné aux détergents. Le pouvoir moussant s'explique aussi par la formation d'un film à cet interface eau / air.

A partir de 1950, on a vu se développer des détergents de synthèse. Actuellement en France, la production de savons est de l'ordre de 133 kt/an, celle des détergents liquides de 600 kt. Les savons restent préférés dans le secteur de l'hygiène corporelle où les détergents synthétiques présentent l'inconvénient de trop dégraisser la peau.

Il existe quatre familles de détergents synthétiques (anionique, non ionique, cationique et amphotère). Les plus utilisés pour la détergence sont ceux présentant une tête anionique ou non ionique. L'utilisation de détergents cationiques déstabiliserait les lipides anioniques naturels présents dans les membranes biologiques. Le **Tableau 1-1** regroupe les principaux types d'agents tensioactifs utilisés.

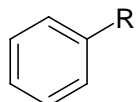
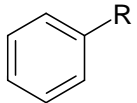
Tensioactifs	Queue hydrophobe	Tête hydrophile
Sulfate d'alkyle (A)	$R = (C_{10} \text{ à } C_{20})$	$R\text{-OSO}_3^-Na^+$
Sulfonate d'alkyle benzène (A)	$R' = $ 	$R'\text{-OSO}_3^-Na^+$ ou $R'\text{-SO}_3^-NH_4^+$
Sulfonate d'oléfine (A)	$R = \text{-CH=CH-}$	$R\text{-SO}_3^-Na^+$
Sulfate d'alkyle éther (A)	$R = C_nH_{2n}$	$R = \text{-(OCH}_2\text{CH}_2)_x\text{OSO}_3^-Na^+$ $2 < x < 20$
Ether de polyéthylène glycol (N)	$R = (C_{12} \text{ à } C_{18})$	$R\text{-(OCH}_2\text{CH}_2)_x\text{OH}$ $2 < x < 30$
Polyoxyéthylène d'alkyle phénol (N)	$R' = $  $R = C_8H_{17} \text{ ou } C_9H_{19}$	$R'\text{-(OCH}_2\text{CH}_2)_x\text{OH}$ $2 < x < 30$

Tableau 1-1 : Principaux agents tensioactifs utilisés en détergence

(A : anionique, N : non ionique).

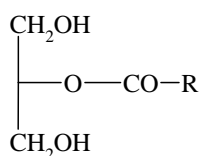
Les tensioactifs anioniques peuvent réagir avec les ions Ca^{2+} et Mg^{2+} qui sont présents dans l'eau sous forme de sels et réduire ainsi le pourcentage de tensioactifs participant effectivement au lavage.

De nombreuses industries font appel aux détergents lors de processus de fabrication. Ce sont, par exemple, les industries métallurgiques ou les industries des cuirs et textiles. Il s'agit souvent d'opération de dégraissage.

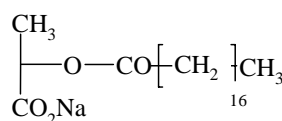
(b)- Les émulsifiants

Les émulsifiants stabilisent des dispersions de deux liquides non miscibles. Ce sont essentiellement des esters d'acides gras. Les glycérides représentent environ 80 % des émulsifiants alimentaires.

Des monoglycérides estérifiés avec un acide organique tel que les acides acétique, lactique ou citrique sont aussi utilisés. Les stéaryllactates de sodium et de calcium permettent par panification d'améliorer la texture de la mie de pain. Les lécithines naturelles modifiées par hydrolyse acide et acétylation servent comme émulsifiants en boulangerie, en chocolaterie et dans l'industrie de la margarine.



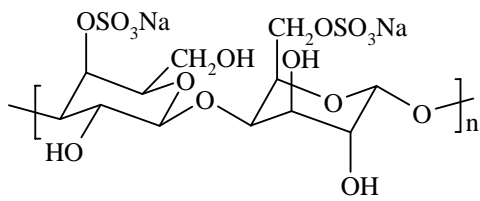
Monoglycéride



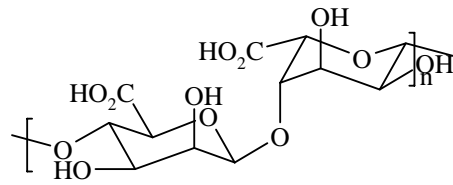
Stéaryllactate de sodium

(c)- Les stabilisants

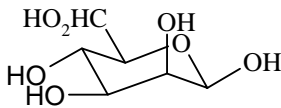
Un certain nombre de substances dont on peut découvrir les noms dans la composition de beaucoup de produits alimentaires courants tels que les sauces, les desserts lactés et chocolatés sont utilisées comme stabilisants. Ce sont des carraghénanes et des alginates extraits d'algues, des farines de graines de caroube et de guar (enchaînement de motifs mannose et galactose), des pectines extraites de fruits et du xanthane produit par un micro-organisme.



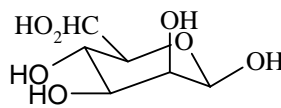
carragénane



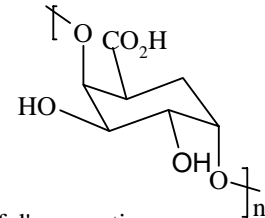
acide alginique



mannose



galactose



motif d'une pectine

(d)- Importance des amphiphiles en biologie

Les cellules, unités fondamentales de tout organisme, sont délimitées par une membrane flexible : la membrane plasmique. Cette membrane est un milieu fluide composé principalement de protéines et de lipides amphiphiles organisés en bicouche. Les lipides sont des biomolécules organiques insolubles dans l'eau et extractibles des cellules et des tissus par des solvants non polaires. Il y a différentes familles ou classes de lipides mais leurs propriétés communes résultent des chaînes hydrocarbonées qui constituent la majeure partie de leur structure.

Les lipides présentent plusieurs fonctions biologiques importantes :

- ils contribuent à la structure des membranes cellulaires.
- ce sont des formes de réserve et de transport des métabolites énergétiques.
- ils jouent un rôle de protection à la surface d'un grand nombre d'organismes.
- en tant que constituant de la surface cellulaire, ils participent à la reconnaissance des cellules, à la spécificité d'espèce.

Les phospholipides (**Schéma 1-2**) constituent le groupe le plus important des lipides membranaires. Parmi eux, on trouve la phosphatidyl-choline ou lécithine, la phosphatidyl-éthanolamine, la phosphatidyl-sérine, le phosphatidyl-inositol et la shingomyéline.

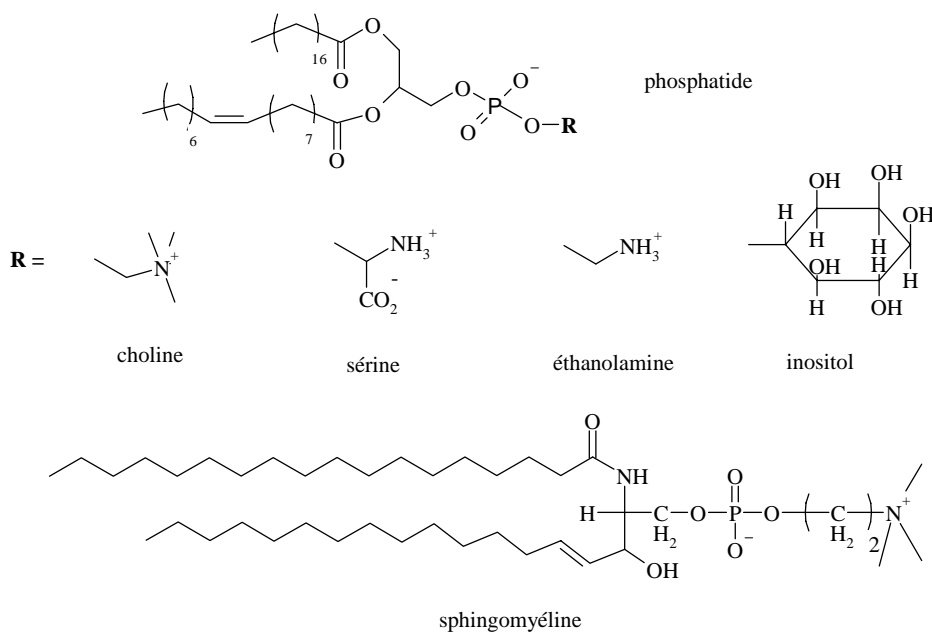


Schéma 1-2 : Structure des phospholipides présents dans les membranes plasmiques.

Les membranes et leurs composants jouent les fonctions suivantes :

- *Limitation et isolement des cellules et des organites.* La frontière que constitue la membrane cytoplasmique confère une protection chimique et mécanique vis-à-vis de l'environnement. Cette membrane plasmique est une condition indispensable à l'existence de différences de concentration de nombreuses molécules entre les espaces intra- et extracellulaires.
- *Transport contrôlé de substances.* Ce phénomène permet de définir le milieu intérieur et permet le maintien des concentrations de substances et des paramètres physiologiques.
- *Réception de signaux extracellulaires.* Certains signaux « hydrophiles » ne peuvent pas traverser les membranes cellulaires. La présence de ces récepteurs conduit à leurs transports au sein de la cellule.
- *Catalyse enzymatique.* Des enzymes importantes sont localisées dans la membrane ou à la frontière entre la phase aqueuse et la phase lipidique. C'est là que se déroulent des réactions avec des substrats apolaires. On peut citer comme exemple la biosynthèse de lipides.

II- Auto-assemblages de molécules amphiphiles dans l'eau

1- Nature des interactions à la surface de l'eau : propriétés de l'eau

La vie, comme nous le savons, s'est développée dans l'eau et est toujours associée à la présence de l'eau. C'est pourquoi les propriétés de l'eau (**Figure 1-5**) ont une importance fondamentale pour les êtres vivants.

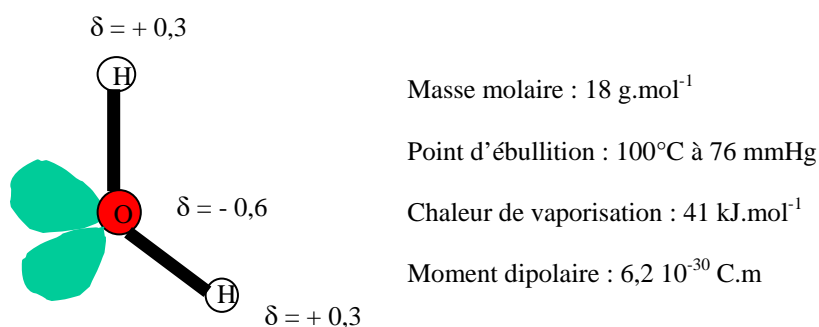


Figure 1-5: *Propriétés physico-chimiques de l'eau.*

La température d'ébullition élevée de l'eau est la conséquence de son importante chaleur de vaporisation. Celle-ci à son tour provient du fait que la densité électronique n'est pas répartie de façon égale dans le tétraèdre délimité par les doublets électroniques de l'oxygène et des atomes d'hydrogène. Deux de ces angles sont occupés par une paire d'électrons libres, les deux autres par des atomes d'hydrogène. La séparation spatiale des charges positive et négative confère à la molécule les propriétés d'un dipôle électrique. De part son caractère de dipôle, la molécule d'eau présente des sites donneur (oxygène) et accepteur (hydrogène) de liaisons hydrogène (**Schéma 1-3**).

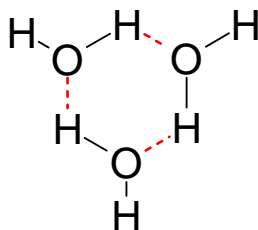


Schéma 1-3 : *Liaison hydrogène intermoléculaire.*

Les liaisons hydrogène intermoléculaires sont favorisées par un environnement peu polaire. Elles ont des conséquences importantes dans les assemblages macromoléculaires et biologiques, comme pour les protéines où elles sont responsables de la structure tertiaire ainsi que dans la codification de l'information génétique contenu dans l'ADN. Des liaisons hydrogène peuvent également se former entre un atome d'hydrogène et un atome plus électronégatif comme par exemple un atome d'azote, de fluor ou de chlore.

La nature de la liaison hydrogène a fait l'objet d'un nombre important de controverses. A l'origine, on a cru que cette liaison était quasiment covalente et qu'elle se formait par l'insertion d'un atome d'hydrogène entre deux atomes plus électronégatifs. Il est maintenant accepté que cette liaison se fait par interaction électrostatique.⁹ La force d'une liaison hydrogène est de l'ordre de 10 à 40 kJ.mol⁻¹,¹⁰ elle est plus forte qu'une liaison de type Van der Waals (1 kJ.mol⁻¹) mais beaucoup plus faible qu'une liaison covalente ou ionique (environ 500 kJ.mol⁻¹).

2- La concentration micellaire critique

Dans un mélange d'eau et d'huile, la phase aqueuse se sépare en général de la phase grasse. Si les caractères hydrophile et hydrophobe sont présents dans une même molécule, celle-ci se place de préférence à l'interface hydrophile-hydrophobe pour fournir un environnement favorable à chacune des deux parties.

A partir d'une certaine concentration, appelée concentration micellaire critique (cmc), les molécules en solution s'auto-associent sous la forme d'objets supramoléculaires appelés *micelles* (**Figure 1-6**).

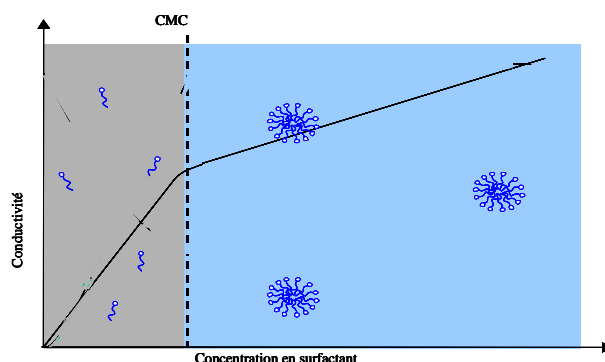


Figure 1-6 : Mesure de la CMC d'une solution d'amphiphiles

A cette concentration, la perte d'entropie de mélange associée au confinement des molécules à l'intérieur d'un agrégat est compensée par le gain en énergie associé à l'interaction hydrophobe.

En résumé, les molécules de tensioactifs doivent leurs propriétés uniques aux caractères d'hydrophobie et d'hydrophilie de leurs différentes parties. La formation d'agrégats est spontanée, d'où le nom de système auto-associatifs.

3- Les différentes phases observées : paramètre d'empilement

En milieu aqueux, les molécules amphiphiles s'auto-assemblent pour minimiser les contacts entre l'eau et les parties hydrophobes. A l'heure actuelle, il est toujours difficile de tenir compte de tous les facteurs responsables de la grande variété et de prévoir les structures formées par les molécules amphiphiles. Cependant, en se fondant sur des principes thermodynamiques simples mais généraux et sur des critères d'empilement moléculaire, de géométrie de caractère amphiphile, on peut décrire au mieux les morphologies d'agrégats formés. Israelachvili⁷ a proposé un paramètre d'empilement p (**Figure 1-7**) qui décrit, pour une molécule donnée et dans des conditions bien définies, la relation entre la structure moléculaire et la morphologie des agrégats formés.

Ce paramètre p est défini par les trois grandeurs suivantes :

l : longueur de la chaîne hydrocarbonée

a : aire de la tête hydrophile

b : aire de la queue hydrophobe

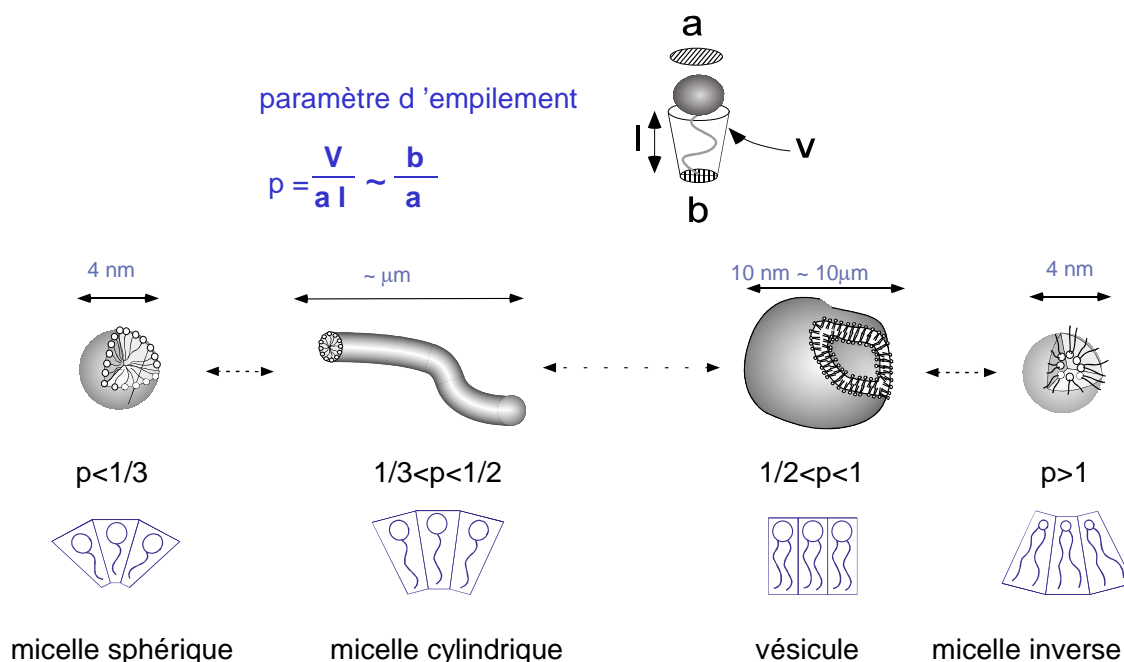


Figure 1-7 : Variation de morphologies selon le paramètre d'empilement p .

Selon les valeurs de p , il se forme spontanément des agrégats de forte courbure comme des micelles sphériques ($p < 0,33$), des agrégats de courbure intermédiaire tels que des micelles allongées ($0,33 < p < 0,5$), des agrégats de courbure nulle comme des lamelles ou des vésicules ($0,5 < p < 1$), ou de courbure négative comme des micelles inverses ($p > 1$).

(a)- Formation des micelles sphériques

Pour que les molécules s'assemblent en micelles sphériques (**Figure 1-8**), il faut que l'aire a des têtes hydrophiles soit plus grande que l'aire b occupée par les chaînes hydrophobes. Beaucoup de molécules amphiphiles formant de tels agrégats possèdent une tête polaire chargée : la répulsion entre ces charges augmente considérablement l'aire de la partie hydrophile.

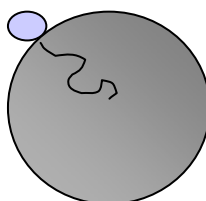


Figure 1-8 : Représentation d'une micelle sphérique.

(b)- Formation des micelles cylindriques et non sphériques

Les molécules amphiphiles qui possèdent une aire de tête hydrophile plus faible s'agrègent sous forme de micelles cylindriques (**Figure 1-9**) ou bâtonnets. Ces micelles cylindriques peuvent être longues (10 μm) et flexibles et forment une solution visco-élastique.

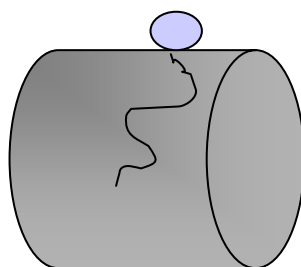


Figure 1-9 : Représentation d'une micelle cylindrique.

(c)- Formation des membranes et bicouches

Les molécules amphiphiles caractérisées par une petite surface polaire ou par des chaînes hydrophobes très volumineuses ne peuvent pas former des petits agrégats tout en maintenant une surface de contact optimale entre l'eau et la partie hydrophobe, ils s'associent donc

généralement en bicouche (**Figure 1-10**). Pour former ces bicouches, il faut que le rapport des aires de surface hydrophile et hydrophobe soit quasiment égal à 1. Les amphiphiles les plus aptes à former de telles structures possèdent généralement deux chaînes hydrophobes. Nous pouvons citer comme exemples les phosphatidyles cholines qui entrent dans la constitution des bicouches membranaires.

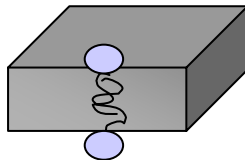


Figure 1-10 : Représentation d'une bicouche.

III- Contrôle et modification des assemblages moléculaires

Des agrégats de morphologies différentes peuvent être obtenus à partir d'une même molécule en modifiant le paramètre d'empilement p . Ce changement de morphologie est réalisé soit à travers une modification structurale, soit à travers les conditions expérimentales (température, solvant, force ionique).

1- Modification de paramètres physiques

(a)- Effet de la charge

Dans le cas des surfactants ioniques, il est facile de passer de micelles sphériques à cylindriques en diminuant le volume des têtes polaires par addition de sel qui écrante les charges et diminue les répulsions électrostatiques entre les têtes polaires. Quand un excès de sel est ajouté, les micelles cylindriques se développent pour donner des micelles allongées.¹¹

La lipophilie du contre ion peut jouer un rôle important dans la formation spécifique de certains agrégats. En effet, un contre ion plus ou moins soluble fait varier l'écrantage des charges d'un amphiphile ionique, modifiant ainsi la courbure naturelle. L'aire de la tête polaire va donc dépendre de la nature des contre ions mais également de leur facilité à se lier à l'amphiphile.

Un exemple sur un système de molécule amphiphile cationique est présenté ci-dessous. Le bromure de cetyltriméthylammonium **9** (Figure 1-11) est un surfactant cationique connu pour former des micelles allongées.¹²

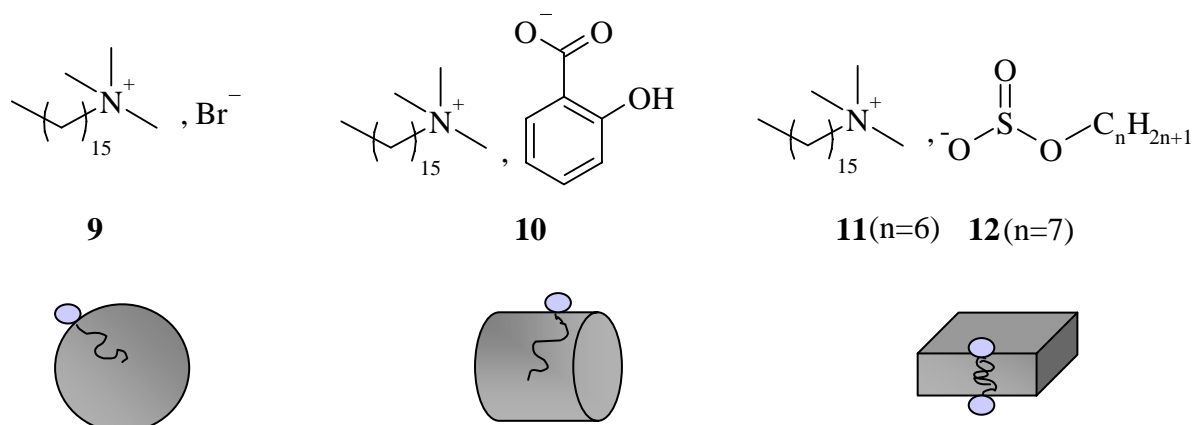


Figure 1-11 : Exemples de structures micellaire : bromure de cetyltriméthylammonium (**9**), tubulaires : salicylate de cetyltriméthylammonium (**10**) et lamellaires : *n*-hexane sulfonate de cetyltriméthylammonium (**11**), *n*-heptane sulfonate de cetyltriméthylammonium (**12**) obtenues à partir d'un même amphiphile.

Lorsque le contre ion bromure est remplacé par un salicylate **10**, celui-ci se lie plus facilement à l'amphiphile et provoque une diminution de l'aire de la tête hydrophile et des bicouches sont formées.¹³ L'utilisation du carboxylate de 3-hydroxy-2-naphtalène comme contre ion conduit aux mêmes observations.¹⁴ Des contre ions de type sulfonate de *n*-alkane montrent un comportement intéressant. Pour une longueur de chaîne de $n = 8$, ces systèmes forment des vésicules alors que pour des chaînes plus courtes ($n = 6$ ou 7), ils forment des bicouches.

Une étude particulière a été réalisée sur ces amphiphiles.¹⁵ Les morphologies des agrégats des amphiphiles **10-12** en solution ont été comparées à celles formées par l'amphiphile **9**. Ils ont remarqué que plus le contre ion est soluble, plus son passage en solution est facilité. Une conséquence de cela est l'augmentation de la répulsion entre les charges positives. La courbure interfaciale augmente, le milieu devient moins visqueux pour former des structures proches des micelles.

(b)- Effet de la température

Dans le cas des molécules chargées, l'augmentation de la température permet une meilleure solubilité du contre ion. Cette augmentation, de part l'agitation thermique, rend les chaînes hydrophobes beaucoup plus mobiles et désordonnées.

En général, le paramètre d'empilement diminue à cause d'une plus grande répulsion entre les têtes polaires. Le diagramme de phases ci-dessous permet de visualiser les transitions dues à l'effet de la température.

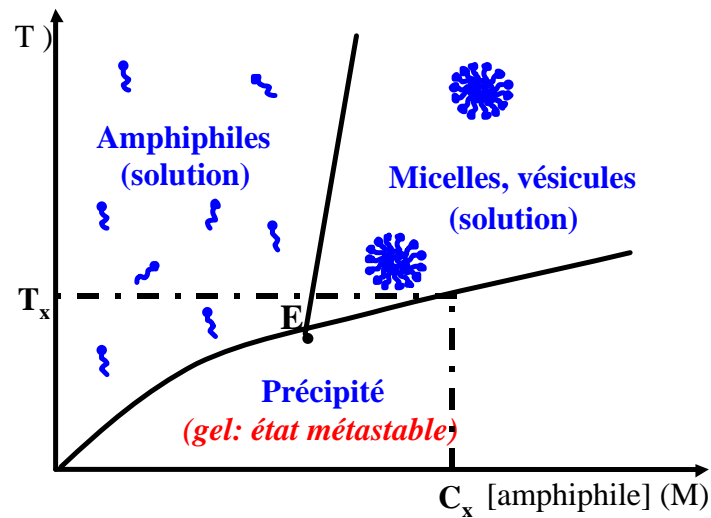


Figure 1-12 : *Diagramme de phases des amphiphiles en solution*

Si à température ambiante les amphiphiles forment des vésicules, l'augmentation de la température conduit à la formation de micelles. Il est également possible d'observer les transitions phase lamellaire-micelle allongée-micelle sphérique.

Dans le cas des molécules non ioniques, l'effet inverse est observé.

(c)- Effet de l'ajout de co-tensioactifs

L'effet de l'ajout de co-tensioactifs sur la transition micelle-vésicule a été étudié par de nombreux groupes de recherche.^{16,17,18,19} Les molécules de co-tensioactifs viennent s'intercaler entre les molécules amphiphiles, ce qui conduit à une diminution de la courbure de l'interface eau / air. L'addition de molécules hydrotropes à un système micellaire induit une modification de cette courbure : des micelles allongées se développent²⁰ et une transition vers des vésicules est observée.^{19,21,22} Il a été montré²³ que l'addition d'hexanol sur un gemini cationique permet d'induire cette transition par augmentation de la courbure.

2- Modification de la structure moléculaire d'amphiphiles geminis

La manière dont les molécules amphiphiles s'empilent est directement reliée à la structure même de ces molécules. Dans le cas des amphiphiles monomériques, une modification structurale ne peut se faire qu'à deux niveaux : la tête hydrophile et la queue hydrophobe. En effet, l'introduction de groupements plus ou moins volumineux au niveau des têtes polaires ou des queues apolaires va agir sur le facteur d'empilement p . Dans le cas des amphiphiles lipidiques, catanioniques, bolaphiles ou geminis, un nombre plus important de paramètres structuraux peuvent être modifiés.

Dans le cadre de notre projet, nous nous sommes intéressés aux amphiphiles type geminis. Pour cette raison et devant le nombre important d'exemples dans la littérature, nous ne donnerons que quelques exemples de l'influence d'une modification structurale des geminis sur les agrégats. La structure de ces amphiphiles permet non seulement faire varier de manière indépendante la nature des deux têtes hydrophiles et des deux queues hydrophobes mais aussi l'espaceur.

(a)- Nature de la chaîne hydrophobe

Il a été montré que les morphologies d'agrégats entre molécules amphiphiles ne se différenciant que par la nature des chaînes hydrophobes sont différentes.^{24,25}

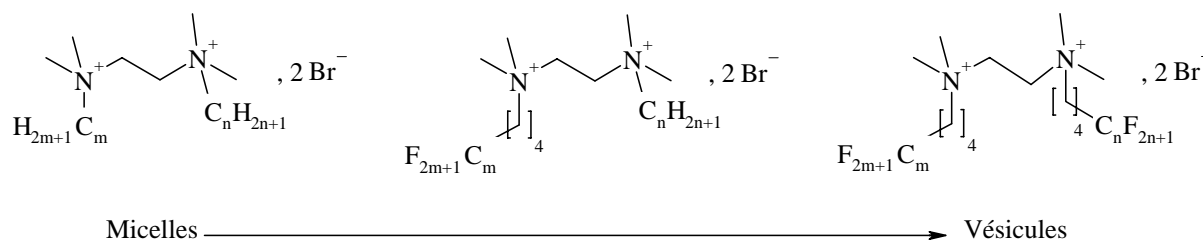


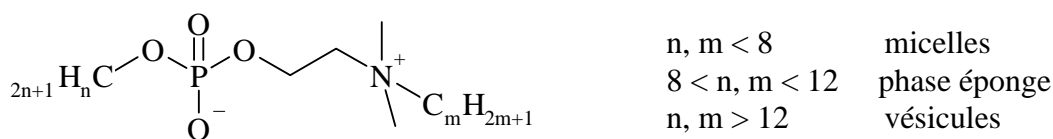
Schéma 1-4 : Variation du volume des queues hydrophobes.

Oda et coll.²⁵ ont comparé des geminis à chaînes hydrocarbonées à ceux possédant des chaînes perfluorées (**Schéma 1-4**). En solution ces molécules s'agrègent sous forme de micelles. La valeur de cette cmc se trouve considérablement modifiée par l'introduction de chaînes perfluorées.

Les agrégats formés par les geminis fluorés, pour lesquels des vésicules stables sont obtenues, diffèrent de ceux formés avec les analogues à chaînes hydrocarbonées. Ce changement est dû à une augmentation du volume des queues hydrophobes qui résulte de la substitution d'atomes d'hydrogène par des atomes de fluor. Le rapport **b/a** défini précédemment tend donc vers 1.

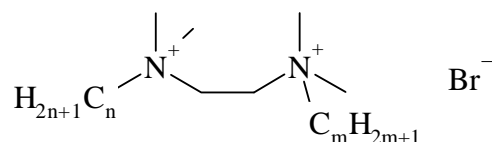
(b)- Longueur de la chaîne hydrophobe

Des geminis zwitterioniques possédant une tête polaire cationique et une autre anionique séparées par un espaceur éthylénique et portant deux chaînes alkyles de longueurs identiques ou non ont été étudiés.²⁶



Ces composés possèdent de faibles cmc et s'organisent à faibles concentrations ($<10^{-2}$ mol.L⁻¹) sous la forme de tubes ou de vésicules. Menger et coll.²⁷ ont étudié ces geminis en microscopie électronique. Ils conduisent à la formation d'une phase éponge dans le cas des geminis avec des chaînes alkyles symétriques (ou très proches) et de longueur comprise entre 8 et 12 atomes de carbone. Des chaînes de longueurs plus courtes ($n, m < 8$) donnent lieu à la formation de micelles, tandis que des vésicules sont formées pour des chaînes plus longues ($n, m > 12$). Contrairement aux autres geminis ioniques (cationique ou anionique), les geminis zwitterioniques possèdent une surface de tête polaire plus faible.

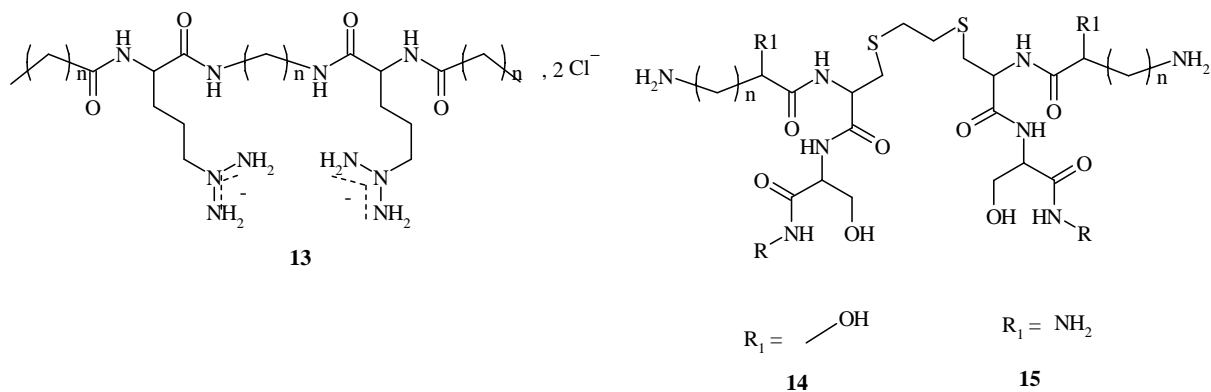
Oda et coll.²⁸ ont étudié l'effet, sur les morphologies formées en solution, d'une dissymétrie au niveau des chaînes hydrophobes de geminis cationiques de type n-2-m.



Cette série d'amphiphiles permet d'accéder à des molécules qui possèdent des chaînes de même longueur ou de longueur différente. Ainsi, ils ont synthétisé et comparé le comportement de geminis symétrique et dissymétrique dont la somme $n+m$ et $n-m$ est identique : 12-2-12 et 14-2-10, 14-2-14 et 16-2-12, 16-2-16 et 18-2-14.

En solution, les amphiphiles symétriques présentent une grande viscosité tandis que les amphiphiles dissymétriques sont eux beaucoup plus fluides. La dissymétrie des chaînes hydrophobes provoque une augmentation de la courbure spontanée et donc une diminution du paramètre d'empilement p . Quelle que soit la température, les geminis dissymétriques forment des micelles sphériques.

Ces exemples représentent un catalogue non exhaustif de l'utilisation de la structure spécifique des amphiphiles geminis pour contrôler leur agrégation en solution. En outre, nous pouvons citer l'utilisation d'acides aminés²⁹ comme têtes polaires (**13**) ou un pentapeptide (**14**, **15**). En particulier le composé **13** a permis en tant qu'agent de transport de transférer des plasmides d'ADN contenant le gène de la luciférase.³⁰



(c)- Nature de l'espaceur

Menger et coll. ont étudié le comportement de surfactants possédant un espaceur apolaire rigide aromatique (**16-18**)⁶ ou acétylénique (**19,21**)³¹ (**Schéma 1-5**).

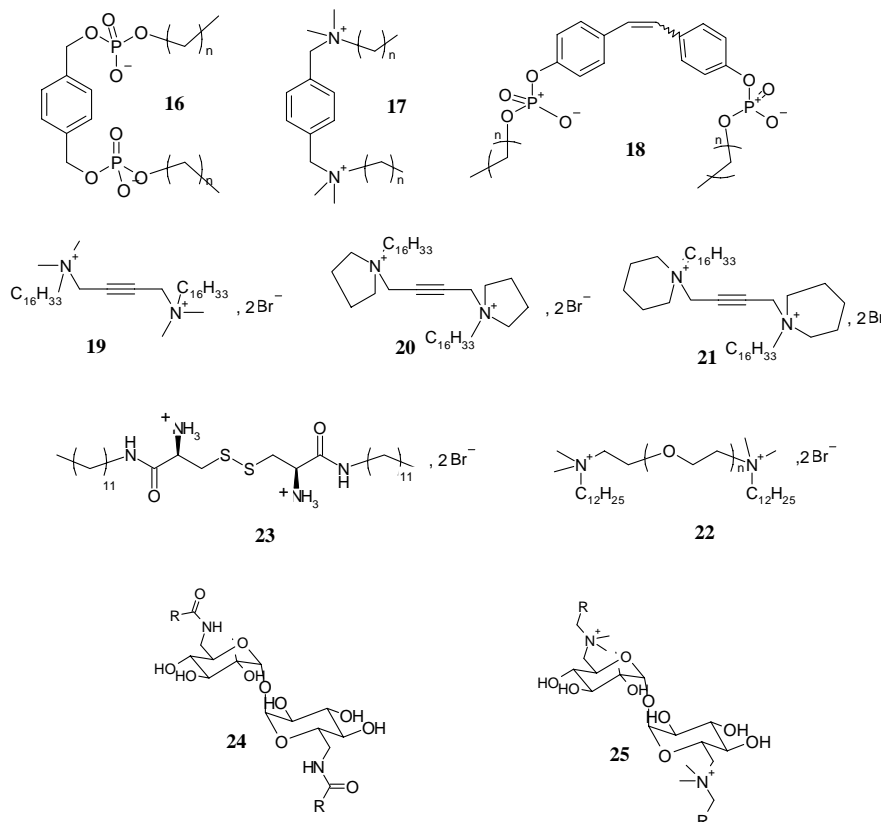


Schéma 1-5 : Variation de la nature de l'espaceur dans les molécules geminis.

Contrairement à ce qui est attendu, ils ont remarqué que la cmc augmentait avec la longueur de la chaîne alkyle. Ceci a été expliqué par le fait que la rigidité de l'espaceur ralentit la formation de micelles. En effet, celle-ci conduit à une difficulté dans le repliement de la surface lors de la formation de micelles. Dans le cas des geminis avec un espaceur acétylénique, la distance entre les têtes polaires est inférieure à celle mesurée pour des micelles d'amphiphiles simple chaîne. Ceci a une influence sur le passage en solution des amphiphiles et conduit à une diminution de la cmc.

Plusieurs études ont également été réalisées sur des geminis possédant un espaceur hydrophile. Dreja et coll.³² ont étudié des geminis (**Schéma 1-5**) dont l'espaceur est un oligomère d'oxyde d'éthylène (**22**). L'augmentation de la taille de l'oligomère entraîne une augmentation de la surface de la tête polaire séparant ainsi les charges à l'interface avec l'eau. Plus récemment un espaceur avec un pont disulfure (**23**) a été utilisé par Menger.³³

Ce composé donne un gel dans l'eau. En se servant d'un disaccharide³⁴ (24,25), ces chercheurs ont montré que la courbure spontanée n'était pas la même selon la nature de la tête polaire. Les geminis à têtes cationiques (25) conduisent à des micelles tandis que les geminis à têtes non ioniques (24) conduisent à des vésicules.

Zana et coll.³⁵ ont synthétisé une série d'amphiphiles pour lesquels ils peuvent faire varier la longueur de l'espaceur. Ces amphiphiles sont des geminis constitués de deux têtes polaires (ammonium quaternaire), de deux chaînes aliphatiques de m atomes de carbone et d'un espaceur polyméthylène de n atomes de carbone. Les effets observés par ces chercheurs en fonction de n au niveau des morphologies d'agrégats sont représentés à la **Figure 1-13**.

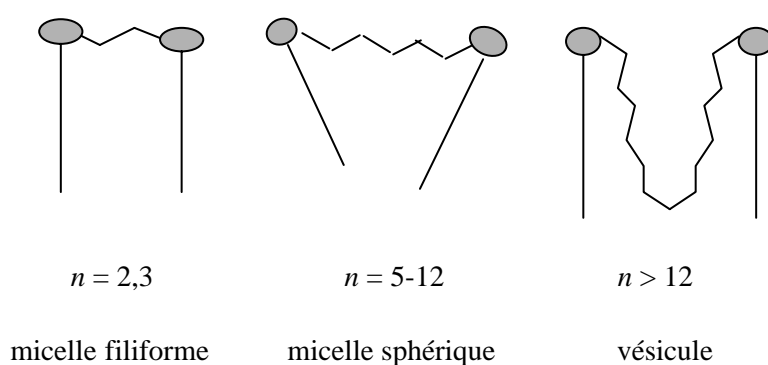
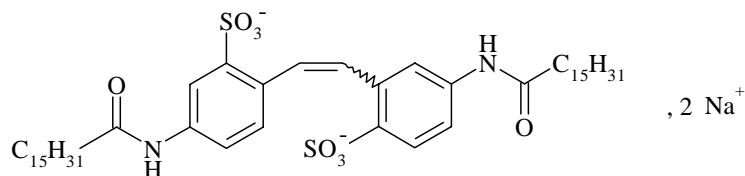


Figure 1-13 : Morphologies des agrégats en fonction de la nature de l'espaceur

L'utilisation d'un espaceur court ($n = 2, 3$) conduit à la formation de micelles. L'augmentation du nombre de carbone ($n = 5-12$) entraîne une augmentation de l'aire de la tête hydrophile. Le paramètre d'empilement p diminue et des micelles sphériques sont observées. Lorsque cet espaceur est long ($n > 12$), des vésicules se forment. Ces chercheurs expliquent que la longueur de l'espaceur polyméthylène rend le système plus flexible et l'amphiphile se comporte comme un monomère phospholipide.

La lumière peut également être utilisée en tant que paramètre extérieur si des groupements photosensibles sont présents. Depuis quelques années, des équipes s'intéressent à l'utilisation d'espaceurs photosensibles. Ainsi, si on peut incorporer un groupement chimique capable de modifier la structure même de la molécule, la structure des agrégats formés peut s'en trouver modifiée. Dans ce cas-là, le stimulus extérieur utilisé est la lumière.

Shimomura et coll.³⁶ se sont intéressés aux geminis possédant un espaceur stilbène.



La photosensibilité du chromophore peut être mise en évidence par l'étude de geminis sous forme d'un film de Langmuir.³⁷ Ces molécules, déposées sur une surface d'eau, forment une monocouche stable. La mesure de la pression de surface en fonction de l'aire occupée par les molécules amphiphiles indique que le collapse se fait pour une aire de 1 nm^2 et pour une pression de 36 mN.m^{-1} . Lorsque la surface est irradiée, la double liaison s'isomérisise, conduisant à un changement important dans l'isotherme de compression. Après 5 minutes d'irradiation, la surface occupée par les molécules est diminuée ($0,5 \text{ nm}^2$) tandis que la valeur de la pression au collapse s'en trouve augmentée ($\sim 50 \text{ mN.m}^{-1}$).

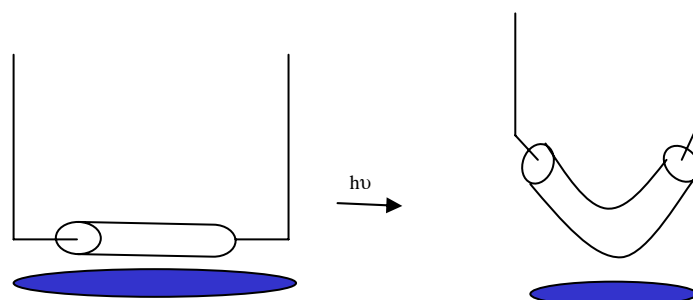
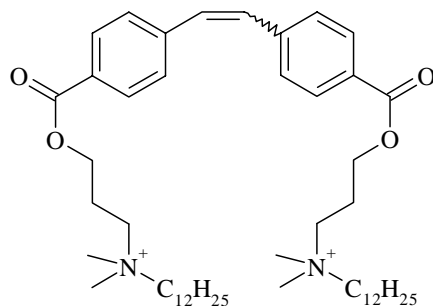


Figure 1-14 : Représentation de la modification géométrique due à l'isomérisation du gemini.

Cette différence de la surface occupée (**Figure 1-14**) par les molécules avant et après irradiation a été attribuée à une modification structurale de la molécule sous l'effet de la lumière d'excitation.

Eastoe et coll.³⁸ ont également synthétisé et étudié des geminis qui possèdent un espaceur de type stilbénique .



En solution aqueuse, l'isomère *E* forme des structures vésiculaires. L'irradiation à 366 nm mène à la forme *Z* qui s'assemble en structures micellaires. Des films de Langmuir ont été réalisés sur ces systèmes.³⁶ Les résultats indiquent que les deux isomères s'organisent de manière sur une surface d'eau. En effet, l'aire occupée par les molécules en conformation *Z* est plus grande que pour la conformation *E*.

L'auto-organisation de molécules amphiphiles en solution conduit à une grande variété de morphologies. Chacune d'entre elles est fonction de la structure propre de l'amphiphile. Un certain nombre de paramètres peuvent être modifiés pour induire un changement de la morphologie. Si l'on considère une molécule amphiphile monomérique, on s'aperçoit que l'on peut faire varier seulement les natures des têtes hydrophiles et des queues hydrophobes.

La structure spécifique des geminis permet de faire varier un nombre de paramètres plus important. En effet, les têtes polaires et les chaînes hydrophobes peuvent être modifiées de manière identique ou indépendante. A cela s'ajoute la possibilité de faire varier l'espaceur. Plusieurs molécules peuvent être synthétisées avec divers espaceurs. Il paraît intéressant de pouvoir faire varier la structure d'une même molécule par un simple stimulus extérieur.

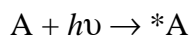
Les résultats obtenus sur l'utilisation d'espaceur photosensibles sont prometteurs, il semble donc intéressant de poursuivre dans cette voie. Enfin de mieux comprendre les processus physiques mis en jeu dans ces réactions, il est nécessaire de faire un rappel sur la photochimie et les réactions photochimiques.

B- Rappels sur la photochimie et sur les réactions photochimiques

I- Introduction : la nature de la lumière

La lumière peut induire le développement rapide de certaines réactions chimiques qui ne se produisent que très lentement voire pas du tout à l'obscurité. Cette radiation électromagnétique est caractérisée par la relation $c = \lambda\nu$ avec c , la célérité de la lumière ($3 \cdot 10^8$ m.s⁻¹), ν la fréquence et λ la longueur d'onde, qui peut varier du proche UV jusqu'au proche infrarouge en passant par le visible. Le spectre électromagnétique englobe une grande diversité de rayonnements : des rayons γ (10^{-4} nm) aux fréquences radio (10^9 nm). La photochimie se restreint aux gammes de longueurs absorbées par les molécules qui vont de 100 à 500 nm.

L'interprétation des phénomènes observés implique la nature à la fois ondulatoire et corpusculaire de la lumière. D'une part le rayonnement monochromatique se propage comme une onde caractérisée par une longueur d'onde et d'autre part il est constitué de particules ou photons qui transportent un quantum d'énergie $h\nu$, h étant la constante de Planck ($6.63 \cdot 10^{-34}$ J.s⁻¹). Par analogie avec la théorie quantique du rayonnement, de Broglie suggéra, en 1924, que l'électron, et plus généralement toute particule matérielle en mouvement, avait à la fois des propriétés ondulatoire et corpusculaire. Il associa donc à toute particule caractérisée par une masse m et une vitesse v , une longueur d'onde λ telle que $\lambda = h / mv$. L'interaction entre la lumière et un système moléculaire est généralement assimilée à une interaction entre une molécule et un photon et peut être décrite par :



A : molécule à l'état fondamental

$h\nu$: photon absorbé

*A : molécule à l'état excité

La photochimie étudie les transformations chimiques des molécules sous l'action de la lumière. Les réactions photochimiques peuvent présenter des caractéristiques variées, parfois différentes de celles observées à l'état fondamental.

Avant excitation, une molécule se trouve à son niveau d'énergie électronique minimal correspondant à l'état fondamental. Cet état est caractérisé par une distribution des électrons dans les orbitales moléculaires (OM) de plus basses énergies, chaque OM contenant au plus deux électrons dont les spins sont généralement appariés (antiparallèles).

L'absorption d'un quantum de lumière par une molécule provoque un changement dans la configuration électronique qui passe à l'état excité. A ce sujet, on soulignera deux points importants :

- au moment de l'excitation, seuls les électrons sont réorganisés ; les noyaux plus lourds conservent la géométrie de l'état fondamental. C'est le principe de *Franck-Condon*. Il s'ensuit que l'état excité initialement généré à une géométrie proche de l'état fondamental, ne correspondant pas nécessairement à un niveau vibrationnel le plus bas en énergie.
- les électrons ne subissent pas d'inversion de spin au moment de l'excitation. L'inversion est interdite par les règles de sélection de la mécanique quantique, qui exigent la conservation du spin pendant le processus d'excitation.

On a déjà souligné que, dans l'état fondamental (**Figure 1-15**) les électrons ont spin total nul. Les électrons ne subissant pas d'inversion de spin au cours de l'absorption de lumière, tous les électrons sont donc appariés : de tels états sont appelés *état singulet S*.

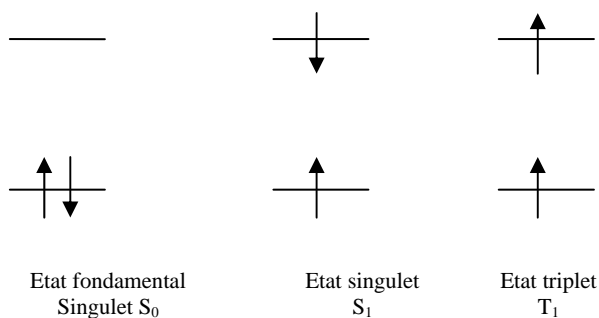


Figure 1-15: Représentation des états singulet et triplet.

Un état sera dit *état triplet T* lorsque les électrons ont un spin total de 1. L'énergie d'un état triplet T_1 est inférieure à celle de l'état excité S_1 , d'une valeur correspondante à l'énergie d'appariement électronique.³⁹

II- Etats excités de molécules

1- Répartition et transition électroniques

Les différents processus photochimiques font tous intervenir les états excités des molécules concernées. Dans une molécule, les électrons occupent différentes orbitales correspondant à différents niveaux d'énergie. Lorsqu'une molécule est dans son état fondamental, à l'obscurité, ses électrons de valence sont distribués de manière à ce que l'énergie soit minimale. Lors de l'excitation par de la lumière visible ou ultraviolette, la molécule subit une transition électronique au cours de laquelle un électron est excité et «saute» jusqu'à une orbitale d'énergie supérieure. La molécule atteint soit l'état singulet ou indirectement l'état triplet. Sous l'effet d'un rayonnement, la molécule passe de l'état fondamental à un état excité en respectant le fait que l'état excité possède les mêmes propriétés magnétiques. Le diagramme de Jablonski-Perrin (**Figure 1-16**) permet une représentation de ces différents processus d'excitation et de désactivation.

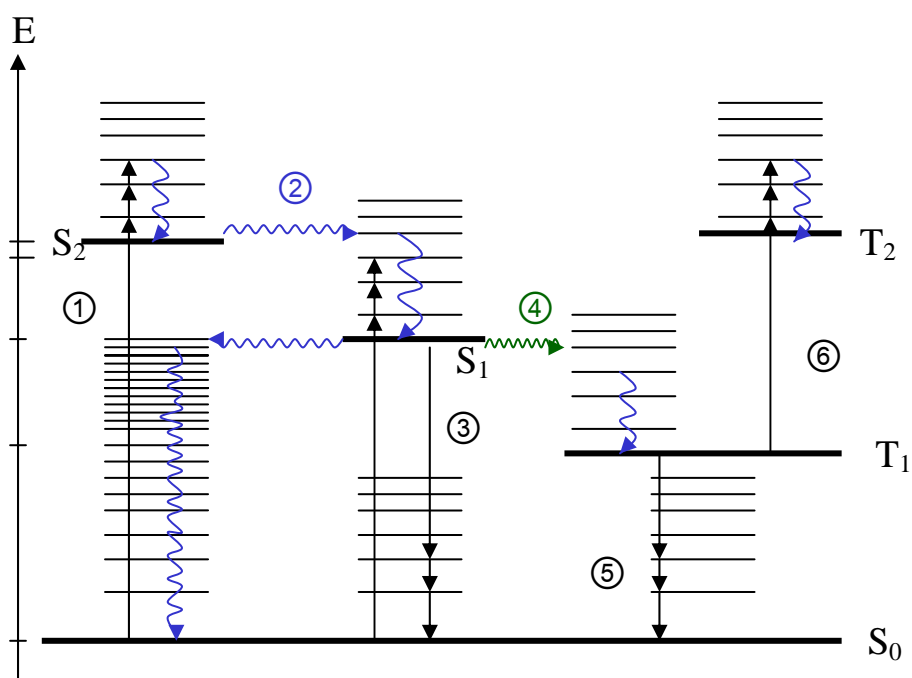


Figure 1-16 : Diagramme de Jablonski-Perrin : ① absorption $S_0 \rightarrow S_2$ ② conversion interne ③ fluorescence ④ passage inter-système ⑤ phosphorescence ⑥ absorption $T_1 \rightarrow T_2$.

2- Description des différents processus de désactivation des molécules

Une molécule dans un état excité (instable) peut se désactiver à travers des processus radiatifs ou non radiatifs. Les processus radiatifs sont accompagnés par l'émission d'un photon : ces processus sont appelés *luminescence*. Si cette émission se produit entre deux états de même multiplicité (état singulet), elle est appelée *fluorescence*. La durée de vie des états excités est de l'ordre de 10^{-10} à 10^{-8} s. Si l'émission se produit entre deux états de multiplicité différente, elle est appelée *phosphorescence*. La désactivation par phosphorescence est interdite par les règles de sélection, le processus est donc relativement lent de l'ordre de 10^{-6} à 1 s.

Certains processus entraînent un changement de l'état électronique de la molécule, sans émission ou absorption de lumière. Lorsque cette transition se fait entre états de mêmes multiplicités de spin, elle se fait dans un laps de temps très court (10^{-11} à 10^{-9} s) et est appelée *conversion interne*. Si cette transition implique des états de multiplicité différente, la transition est plus lente (10^{-10} à 10^{-8} s) et est appelée *passage inter-système*.

Ce bref rappel des lois de la photochimie permet de mettre en évidence l'effet important qu'une radiation lumineuse peut avoir sur une molécule chimique. Il est intéressant de pouvoir diriger ces processus et de les utiliser pour induire une variation de l'espace occupé par une molécule et la conséquence au niveau des morphologies des agrégats formés.

III- Diversités de réactions photochimiques impliquant une modification structurale d'un assemblage supramoléculaire

Les molécules photochromiques ont fait l'objet d'un nombre important d'études.⁴⁰ L'incorporation d'un composé photochrome dans une structure supramoléculaire peut conduire à des espèces photosensibles.

Pour cela, les molécules doivent répondre aux caractéristiques suivantes :

- Le système supramoléculaire doit contenir un composé capable d'absorber la lumière (un chromophore).
- Par l'application d'une lumière d'excitation, le chromophore doit être capable de modifier la structure de l'édifice supramoléculaire.

Les courbes d'énergies potentielles (**Figure 1-17**) de l'état excité et de l'état fondamental se rapprochent l'une de l'autre avec une géométrie particulière, intermédiaire entre celle de l'état initial et celle de l'état final : près de cette géométrie, il y a possibilité d'un saut non radiatif de la courbe de l'état excité vers la courbe de l'état fondamental. A l'état excité, la forme orthogonale ($\theta=90^\circ$) est calculée comme étant la plus stable.

Dans le cas des stilbènes (**Schéma 1-6**), l'isomérisation se fait par une rotation à l'état excité autour de la double liaison.

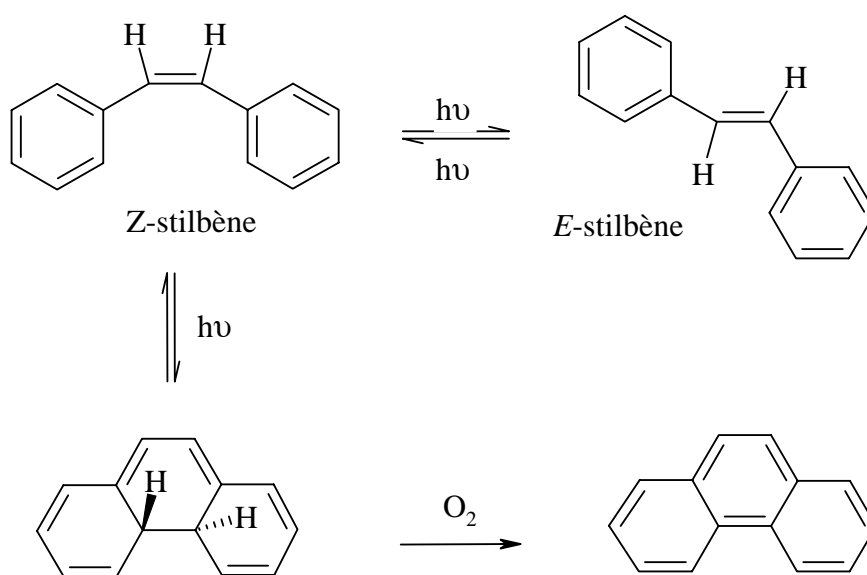


Schéma 1-6: Mécanisme d'isomérisation du stilbène.

Une étude particulièrement détaillée du mécanisme d'isomérisation a été réalisée par Saltiel.⁴⁶ Les données spectroscopiques permettent de déterminer les énergies des états singulet et triplet des isomères *Z* et *E* et des états excités perpendiculaires obtenus à partir des deux isomères. L'isomère *Z* ayant une énergie un peu plus élevée, l'énergie pour passer à l'état excité est inférieure à celle de l'isomère *E*.

Si l'on suppose également que l'état excité forme avec la même facilité les isomères *Z* et *E*, la vitesse de conversion $Z \rightarrow E$ dépasse celle de la conversion $E \rightarrow Z$ ($k_{Z \rightarrow E} > k_{E \rightarrow Z}$), et à l'état photostationnaire, nous avons $[E]k_{Z \rightarrow E} = [Z]k_{E \rightarrow Z}$ et par conséquent $[E] > [Z]$.⁴⁷

L'état photostationnaire est un pseudo-équilibre dépendant des rendements quantiques d'isomérisation $E \rightarrow Z$ et $Z \rightarrow E$ et des coefficients d'extinction molaire des isomères *E* et *Z* selon la relation :

$$\frac{[E]}{[Z]} = \frac{\Phi_{Z \rightarrow E}}{\Phi_{E \rightarrow Z}} \frac{\epsilon_Z}{\epsilon_E}$$

L'isomérisation met vraisemblablement en jeu un état singlet perpendiculaire pouvant être atteint à partir des isomères *Z* ou *E*. Le fait que l'isomérisation dépende de la température confirme que le processus de formation de l'état perpendiculaire implique une faible énergie d'activation. Cette énergie est nécessaire à la conversion de l'état excité initial pour donner la géométrie perpendiculaire associée à l'état S_1 .

La réaction pericyclique du *Z*-stilbène (**Schéma 1-6**) se passe au niveau des états excités singlets⁴⁸ *via* un processus conrotatoire.⁴⁹ Cette cyclisation a lieu malgré le court temps de vie de l'état excité. Une cyclisation mettant en jeu des états excités triplets a été observée pour des analogues des stilbènes contenant un hétéroatome.⁵⁰

2- Isomérisation des azobenzènes

Les azobenzènes (**Schéma 1-7**) sont isostructuraux des composés stilbènes. Comme les stilbènes, les isomères *E* sont plus stables thermodynamiquement que les isomères *Z*. L'isomère *Z* peut être obtenu par irradiation dans l'UV de l'isomère *E*. Le retour vers la forme *E* peut se produire par irradiation dans le visible ou thermiquement à l'obscurité.

Contrairement aux composés stilbènes décrits précédemment, les azobenzènes ne subissent pas de réaction d'électrocyclisation et sont d'une très grande stabilité photochimique.

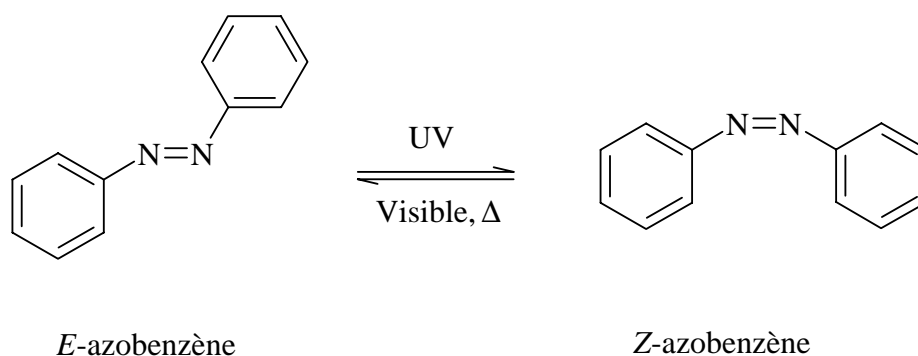


Schéma 1-7 : Isomérisation des azobenzènes.

Le mécanisme d'isomérisation de la double liaison azobenzène est sujet à discussion. En effet, il existe deux mécanismes (**Schéma 1-8**) possibles pour la formation de l'isomère Z :⁵¹

- une rotation autour de la double liaison comme dans le cas du stilbène.
- une inversion plane de l'un des atomes d'azote.

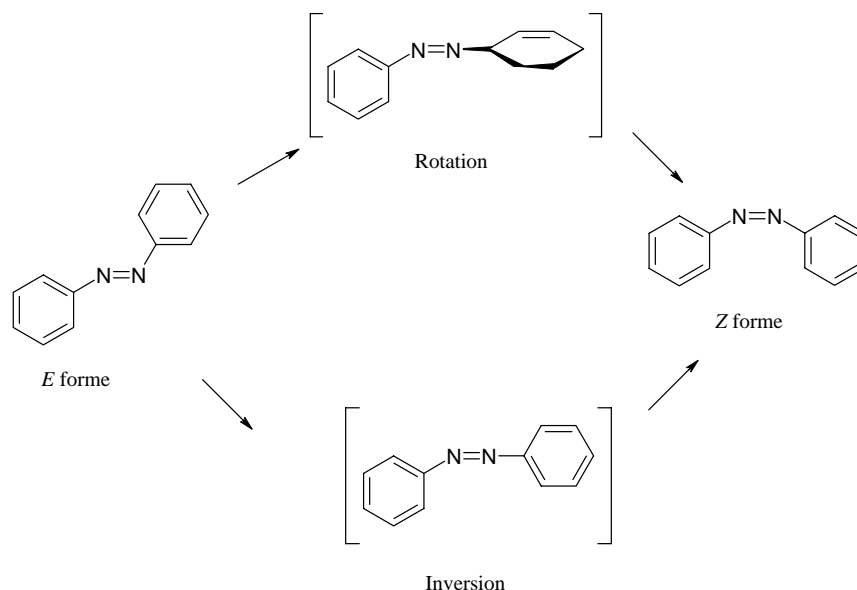


Schéma 1-8 : Mécanismes d'isomérisation des azobenzènes.

Le mécanisme d'inversion qui conduit à l'isomère *E* est responsable de l'isomérisation à l'obscurité. Cependant, lors de l'excitation par la lumière, il n'est pas sûr que les états excités s'isomérisent *via* une inversion^{52,53,54} ou *via* une rotation et une inversion.^{55,56} Dans le cas de composés non substitués, des études d'absorption infrarouge résolues dans le temps montrent qu'une inversion a lieu. L'isomère *E* et la structure correspondant à l'intermédiaire de rotation sont plans.⁴⁵ L'intermédiaire de rotation est obtenu à partir de l'isomère *E* (**Schéma 1-9**) par une rotation autour de la liaison N-N ($\varphi=90^\circ$). L'isomère *Z* est obtenu par une torsion des cycles benzéniques de l'isomère *E* autour de la liaison C-N ($\tau=45^\circ$ et $\varphi=180^\circ$).

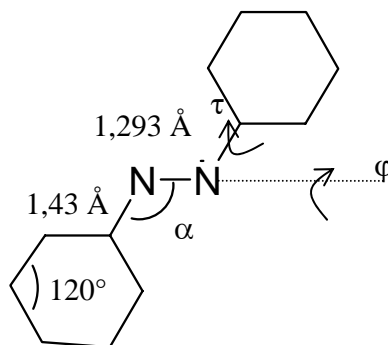
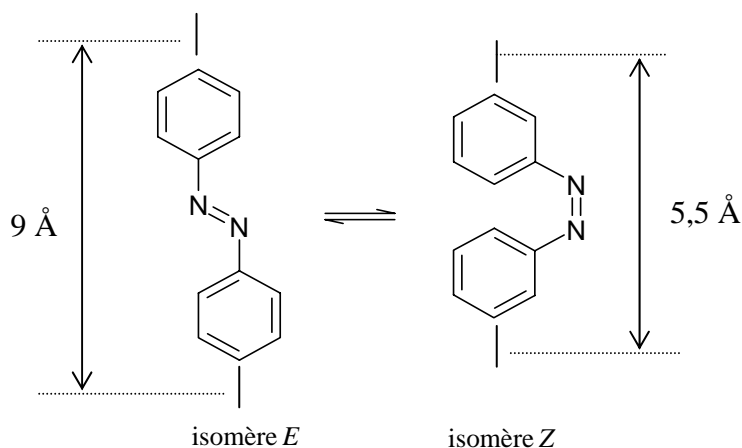


Schéma 1-9 : Principaux paramètres géométriques du *E* azobenzène.⁴⁵

L'isomérisation photoinduite des azobenzènes implique une large variation structurale et un changement important dans le moment dipolaire.



Elle implique également une diminution de la distance entre les atomes de carbone en *para* de la double liaison de 9 Å pour la forme *E* et de 5,5 Å pour la forme *Z*. L'isomère *E* est plan et ne possède pas de moment dipolaire alors que l'isomère *Z* possède un moment dipolaire de 3,0 D.⁵⁷

Nous venons de présenter ici deux familles chimiques, les stilbènes et les azobenzènes, qui peuvent changer de conformation spatiale par isomérisation. Si l'on construit des molécules amphiphiles incorporant ces entités dans les chaînes hydrophobes ou au niveau de l'espaceur, il est intéressant d'étudier les conséquences de l'isomérisation sur les morphologies des agrégats.

Une comparaison entre ces deux familles peut être réalisée :

- comme les stilbènes, l'isomère *Z* peut être obtenu par irradiation dans l'ultraviolet.
- comme les stilbènes, le retour vers la forme *E* peut se faire dans le visible. Cependant, la forme *E* des azobenzènes peut être régénérée thermodynamiquement à l'obscurité.
- contrairement aux stilbènes, un produit de cyclisation n'est pas obtenu par irradiation de l'isomère *E*.

Toutes ces conditions font que les azobenzènes sont des bons candidats pour étudier l'influence de la lumière sur les morphologies des structures supramoléculaires formées.

C- Un espaceur photosensible : l'azobenzène

I- Introduction et historique

Le groupe azo $N=N$ a donné son nom à un nombre important de composés. Plusieurs familles existent : les composés organiques,⁵⁸ inorganiques⁵⁹ et organométalliques.⁶⁰ Ce groupe peut être substitué par des groupements aliphatiques, aromatiques ou les deux. Ici nous nous concentrerons sur les espèces avec des groupes phényles : les azobenzènes.

Ces composés qui absorbent dans le visible sont colorés. Ils sont généralement jaunes ou rouges^{61,62} mais des substitutions particulières (**Schéma 1-10**) peuvent donner des azobenzènes absorbant dans le bleu comme pour le 2,2',4,4',6,6'-hexaphénylazobenzène.⁶³

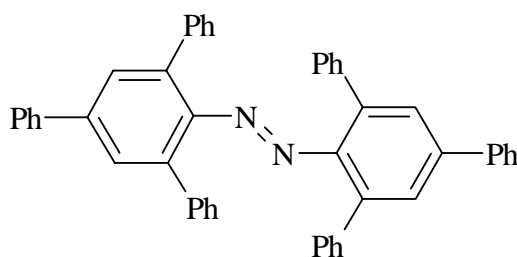


Schéma 1-10: 2,2',4,4',6,6'-hexaphénylazobenzène.

La découverte des premiers colorants azobenzènes a été réalisée par Martius en 1863. Dans les années qui suivent, Griess⁶⁴ a reporté une réaction de couplage d'un composé diazonium. A ce jour, cette importante classe de composés organiques colorés est utilisée dans les colorants et pigments. D'un point de vue commercial, un des critères les plus importants de ces colorants est leur stabilité à la lumière. Bien que les composés azobenzènes soient connus depuis plus de cent ans, les groupes de recherche ne se sont intéressés que récemment à leur photochimie. Krollpfeiffer et coll.⁶⁵ furent probablement les premiers à élucider les réactions photochimiques des dérivés azobenzènes. Ils ont réussi à isoler et à identifier les produits issus de l'isomérisation du composé *o*-aminoazobenzène. Trois ans plus tard, Hartley a observé pour la première fois leur isomérisation photochimique,⁶⁶ et dans les années qui suivirent, cette photochimie a fait l'objet d'un grand nombre d'études.

II- Spectres d'absorption des azobenzènes

L'irradiation de l'isomère *E* ou de l'isomère *Z* produit le même état photostationnaire dans lequel la proportion des deux isomères reste invariée avec le temps d'exposition. Dans ces conditions, le rendement de la formation photochimique de l'isomère *Z* est le même que le rendement de sa conversion en isomère *E*.

La proportion de l'isomère *Z* à l'équilibre peut être augmentée si l'on excite l'isomère *E* à une longueur d'onde d'irradiation où le produit *Z* formé n'absorbe pas (on évite ainsi le retour à la forme *E*). Cet effet de la longueur d'onde a été pour la première fois mis en évidence par Fischer.⁶⁷ Il a montré que l'utilisation d'une longueur d'onde d'excitation à 365 nm augmentait la proportion de l'isomère *Z* de l'azobenzène à l'équilibre photostationnaire pour atteindre 91 % alors que l'utilisation d'une lumière UV non filtrée conduisait à 37 % d'isomère *Z*.

La température est également un facteur modifiant la proportion relative des isomères *E* et *Z* à l'état photostationnaire.^{68,69} La proportion de l'isomère *E* augmente en abaissant la température. L'étude séparée des isomères *Z* et *E* montre que seul le rendement de la réaction photochimique $E \rightarrow Z$ est dépendant de la température.

Le spectre d'absorption UV de l'isomère *E* (**Figure 1-18**) présente une faible bande d'absorption à 447 nm, correspondant à la transition $n\pi^*$ vers l'état S_1 et une autre bande de forte intensité à 316 nm, correspondant à la transition $\pi\pi^*$ vers l'état S_2 . La première transition est interdite par symétrie tandis que l'autre est permise : ceci explique la différence d'intensité de ces deux bandes. L'irradiation de l'isomère *E* entraîne une diminution de l'intensité de la bande à 316 nm et une exhaltation de celle à 447 nm.⁷⁰ Ces deux transitions ne présentent pas de structures vibrationnelles à température ambiante. Rau⁷¹ a montré qu'une structure vibrationnelle de la transition $\pi\pi^*$ peut être observée à 77K.

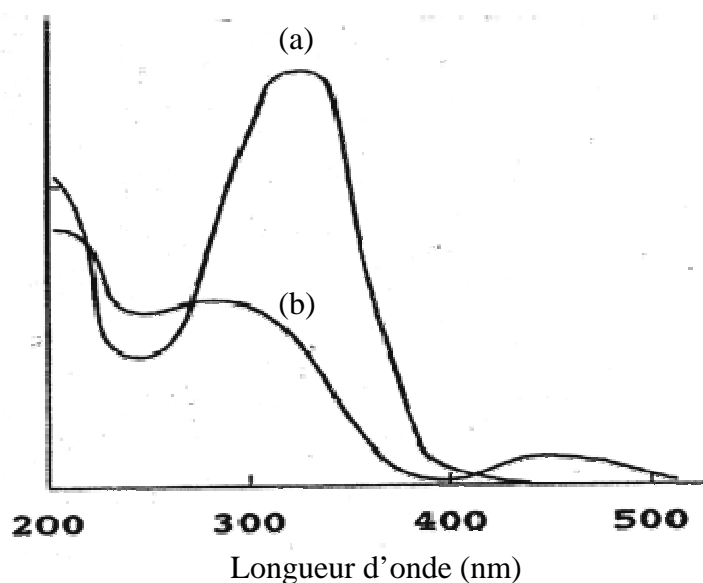


Figure 1-18: Spectre d'absorption typique d'un azobenzène (a) avant irradiation (b) après irradiation à 365 nm.

La longueur d'onde maximale des transitions $\pi\pi^*$ et $n\pi^*$ dépend des positions et du type de substituants sur le motif azobenzène. Pour le composé **Schéma 1-10**, la longueur d'onde maximale pour la transition $n\pi^*$ est de 520 nm. Les interconversions photochimique et thermique entre les formes *Z* et *E* sont réversibles et ne provoquent pas ainsi de réaction compétitive. Les rendements quantiques de ces réactions photochimiques sont généralement élevés et l'isomérisation thermique en solution suit une cinétique d'ordre 1 avec une énergie d'activation⁷² de 24 kcal.mol⁻¹. Beaucoup de dérivés d'azobenzènes sont photochromiques mais dans certains cas, les isomères *Z* sont difficiles à détecter à cause de leur très courte durée de vie.

Une structure vibrationnelle peut être mise en évidence. La substitution⁷³ en *para* par un groupement électrodonneur comme $N(C_2H_5)_2$ entraîne un déplacement bathochrome de la bande d'absorption de la transition $\pi\pi^*$ du au transfert de charge vers le groupement azobenzène électroattracteur. Ce transfert de charge peut être accentué si un groupement électroattracteur comme NO_2 ou CN est placé à l'opposé du phényle : c'est l'effet push-pull. Si l'azobenzène est substitué dans ses deux positions *para* par un groupement électrodonneur, la transition $n\pi^*$ présente, à basse température, une structure vibrationnelle.

III- Réactions des azobenzènes

1- Photoréduction

En 1949, Blaisdell a mis en évidence la réduction photochimique des azobenzènes en solution. Il a montré que les produits de réduction étaient l'hydrazobenzène et l'aniline.⁷⁴ L'hydrazobenzène est formé par abstraction d'un atome d'hydrogène du solvant lors de l'excitation de l'azobenzène. Ils ont montré que le propan-2-ol est le solvant le plus efficace pour ce transfert d'hydrogène. Bien que ce processus de réduction puisse être utilisé commercialement pour les colorants, seulement un complexe d'azobenzène a été étudié.

Le colorant rouge (**Schéma 1-11**) mis en solution dans des solvants alcooliques peut être réduit par excitation à 254 nm pour conduire à un produit instable.⁷⁵

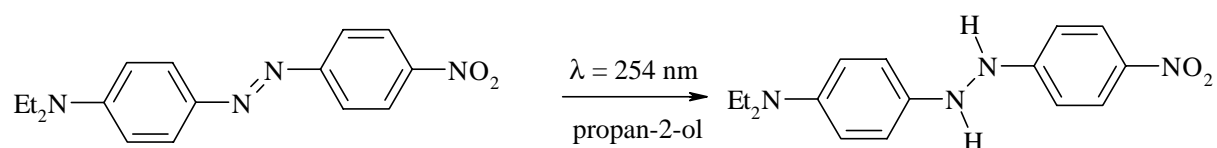


Schéma 1-11: Réduction de l'azobenzène.

Il a été montré que l'état excité responsable de cette réduction est l'état triplet.

Dans certains cas, l'azobenzène peut être rapidement réduit en hydrazobenzène en présence de substrat qui absorbe le rayonnement incident.⁷⁶ Dans ce processus, le substrat à l'état excité réagit avec l'azobenzène en tant que donneur d'hydrogène. Beaucoup de substrats peuvent induire cette réduction. Nous citerons par exemple les dérivés carbonyles ou la chlorophylle et ses dérivés.

Un exemple intéressant se trouve présenté ci-dessous (**Schéma 1-12**).

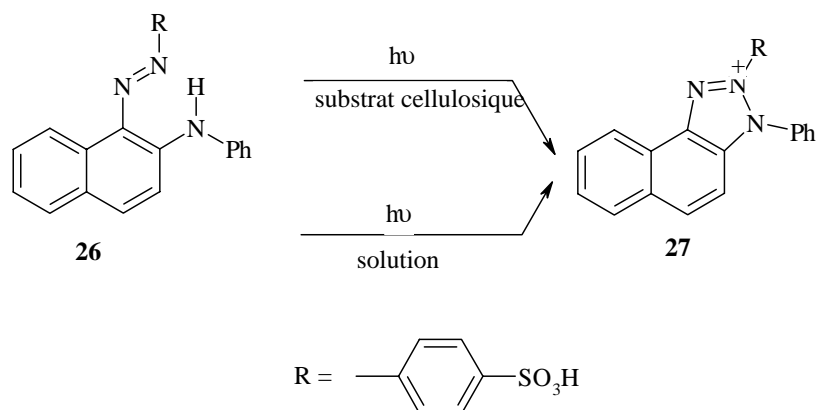


Schéma 1-12: Cyclisation activée par un substrat.

Le colorant **26** peut être rapidement réduit quand il est exposé à la lumière en présence d'un substrat cellulosique. Le produit majoritaire de réduction a été identifié comme étant le composé hétérocyclique **27**. Celui-ci peut être aussi obtenu directement par irradiation du produit **26** en solution.

2- Photocyclisation

La conversion photochimique du stilbène en phénanthrène est connue depuis plusieurs années et ce n'est qu'en 1960 qu'un analogue de réaction de photocyclisation des azobenzènes a été observé (**Schéma 1-13**). Lewis⁷⁷ a noté que des solutions d'azobenzènes dans de l'acide sulfurique concentré sont rapidement décolorées par la lumière du jour. Il a ainsi montré que le produit majoritairement formé est un analogue du phénanthrène à savoir la benzocinnoline. Dans les mêmes années, une réaction similaire⁷⁸ a été découverte avec l'utilisation d'un catalyseur comme le chlorure ferrique, qui agit en tant qu'acide de Lewis. Il apparaît donc que contrairement au stilbène, l'azobenzène nécessite une protonation ou une complexation pour cycliser. Le mécanisme suggéré par Lewis montre que c'est l'isomère *Z* qui est monoprotoné. Pour des raisons géométriques, la forme *E* ne peut pas conduire à l'espèce cyclisée protonée réactive.

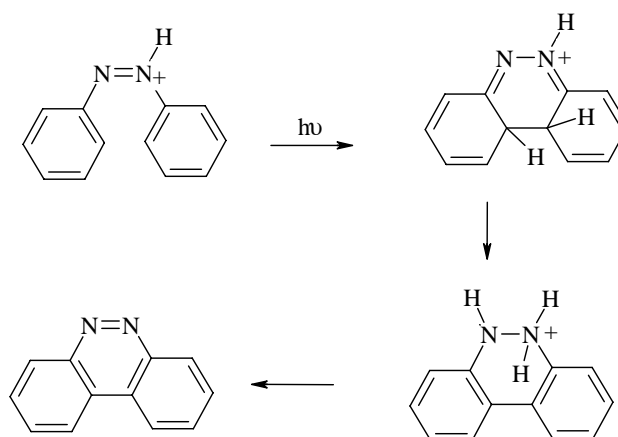


Schéma 1-13 : Cyclisation en milieu acide de l'azobenzène.

IV- Applications des azobenzènes

Nous développerons par la suite quelques exemples d'application des azobenzènes.

1- Les colorants et pigments

Les colorants furent, pendant très longtemps, extraits du milieu naturel : plantes, animaux, minéraux. Le coût d'obtention était souvent très élevé, les premiers colorants synthétiques datent du milieu du 19^{ème} siècle.

Les colorants azoïques (**Schéma 1-14**) représentent la famille la plus importante de colorants. Suivant le nombre de chromophores azobenzènes rencontrés dans la molécule, on distingue les monoazoïques, les bisazoïques et les polyazoïques. Ces colorants sont produits en général par diazotation d'amines aromatiques et par réaction de couplage avec des amines aromatiques ou des phénols. Ces réactions offrent un très grand nombre de possibilités de variations entre les fragments. Cela explique le développement considérable de cette classe de colorants azoïques qui comporte plus de mille produits commercialisés et qui représente environ 50 % de la production mondiale.

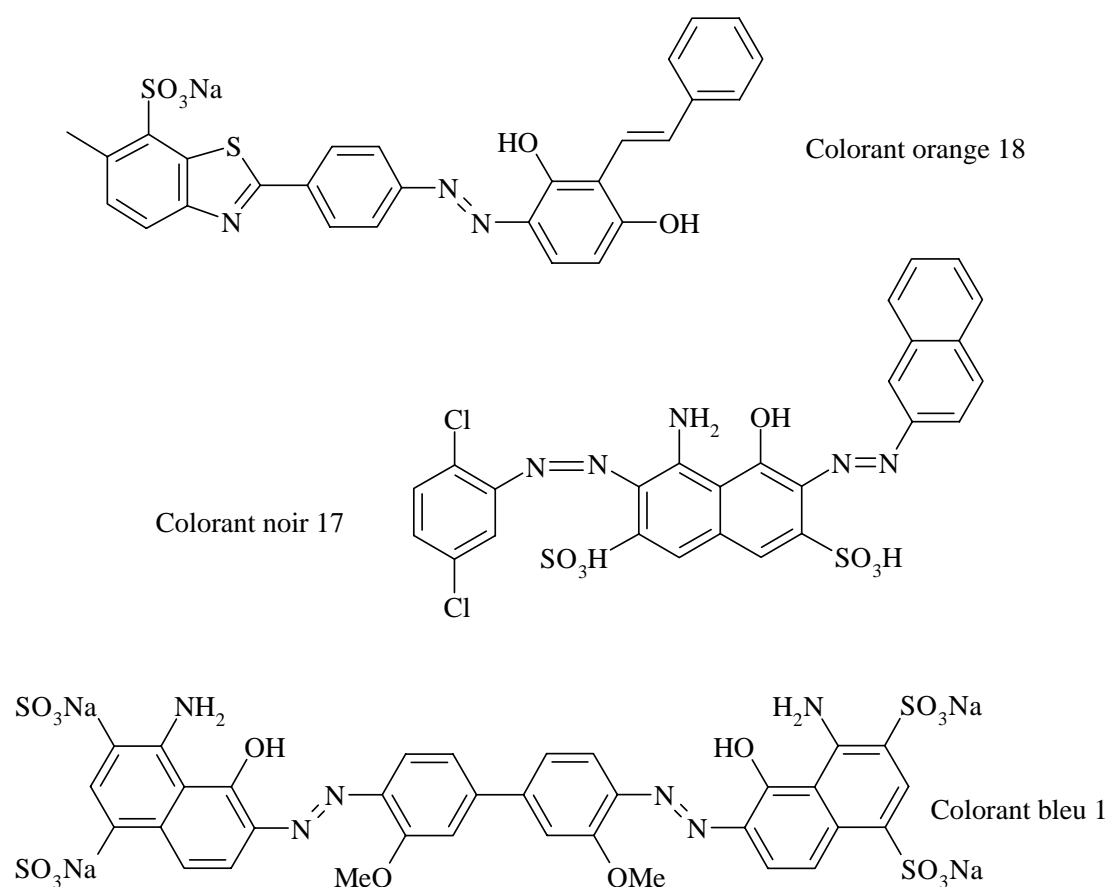


Schéma 1-14 : Exemples de colorants azoïques.

Pour être un pigment, une matière colorante doit par définition être insoluble dans le milieu dans lequel elle est incorporée. Les pigments classiques sont de couleur jaune, rouge ou orange. Un exemple est donné **Schéma 1-15**.

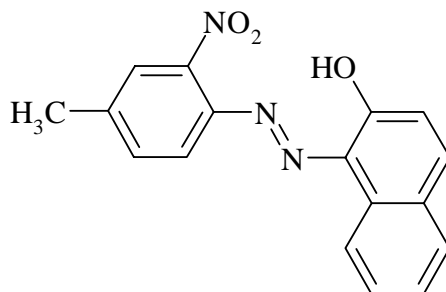


Schéma 1-15: Rouge de toluidine.

Les pigments azoïques trouvent l'essentiel de leurs applications dans la fabrication des encres d'imprimerie. Leur force colorante est également utilisée pour les peintures principalement grand public, en substitution des pigments minéraux qui peuvent présenter des dangers liés à leur toxicité. Enfin, la relative stabilité thermique de certains d'entre eux (jusqu'à 220-244°C) permet de faire des matières plastiques (principalement le PVC) colorées.

2- Systèmes supramoléculaires contenant une unité azobenzène

L'incorporation d'unités azobenzènes dans des polymères permet par irradiation de modifier ses propriétés de mouillabilité,⁷⁹ viscosité,⁸⁰ perméabilité^{81,82,83,84} et solubilité.⁸⁵ L'isomérisation $Z \rightarrow E$ peut aussi être mise à profit pour faire varier la taille d'une cage moléculaire pour assurer l'extraction et le transport de cations. La facilité de fixation des azobenzènes sur les cyclodextrines peut être influencée par la lumière.^{86,87} Les propriétés catalytiques de micelles de surfactants azobenzènes ou celles de cristaux liquides peuvent être affectées par irradiation.⁸⁸

L'incorporation d'une molécule photoisomérisable parmi les composants d'un système supramoléculaire permet d'utiliser le changement structural photoinduit pour modifier les propriétés chimiques ou physiques de l'architecture. Dans les systèmes supramoléculaires artificiels, il est possible d'exploiter un changement structural photoinduit en connectant une molécule photoisomérisable à un autre composant de la supermolécule par des liaisons covalentes.

(a)- Systèmes utilisant des éthers couronnes

Les éthers couronnes^{89, 90} sont des macrocycles de polyéthers qui jouent un rôle important en tant que ligands pour une grande variété d'ions métalliques et de cations organiques. La formation des complexes éthers couronnes - ions métalliques va dépendre de la taille de la cavité et de la taille de l'ion métallique. De manière générale, chaque éther couronne sera spécifique à certains ions ou cations.⁹¹

Une manière directe de transmettre le changement structural photoinduit d'un composé chromophorique à un éther couronne est de construire un pont intramoléculaire par formation d'un cycle.

La cavité de l'éther couronne **28** (Schéma 1-16) comprenant le *E*-azobenzène est spécifique aux ions Li^+ et Na^+ . Si une excitation UV est appliquée à cette molécule, la photoisomérisation *E*→*Z* a lieu et conduit à la structure **29**. Cet éther couronne présente une cavité beaucoup plus grande et permet la complexation de cations plus gros comme K^+ et Rb^+ .⁹²

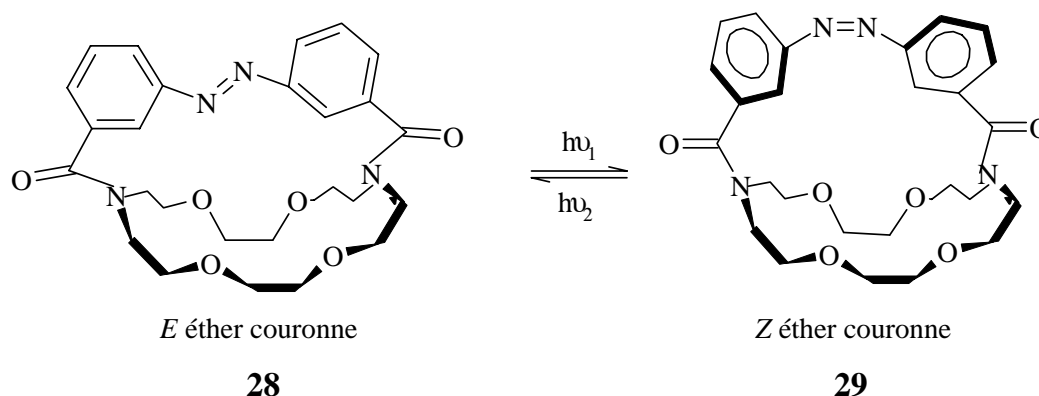


Schéma 1-16 : Effet de la lumière sur la cavité d'un éther couronne.

Les systèmes présentés ci-après (Schéma 1-17) sont tout aussi intéressants. L'éther couronne **30** perd par isomérisation son affinité pour les cations alcalins métalliques.⁹³ Ces systèmes ne sont pas satisfaisants d'un point de vue de la photoréversibilité à cause de l'encombrement stérique dû aux liaisons en position 2,2' de l'azobenzène **30**. Quand ce lien se fait en position 4,4', le système est beaucoup plus flexible et réversible.

Sous sa forme *E*, le système **31** ne présente pas d'affinité pour les ions métalliques alors que la forme *Z* **32** est spécifique aux ions Na^+ ($n=1$), K^+ ($n=2$) et Rb^+ ($n=3$).⁹⁴ L'isomérisation thermique *Z*-*E* supprime la coordination de ces ions métalliques.

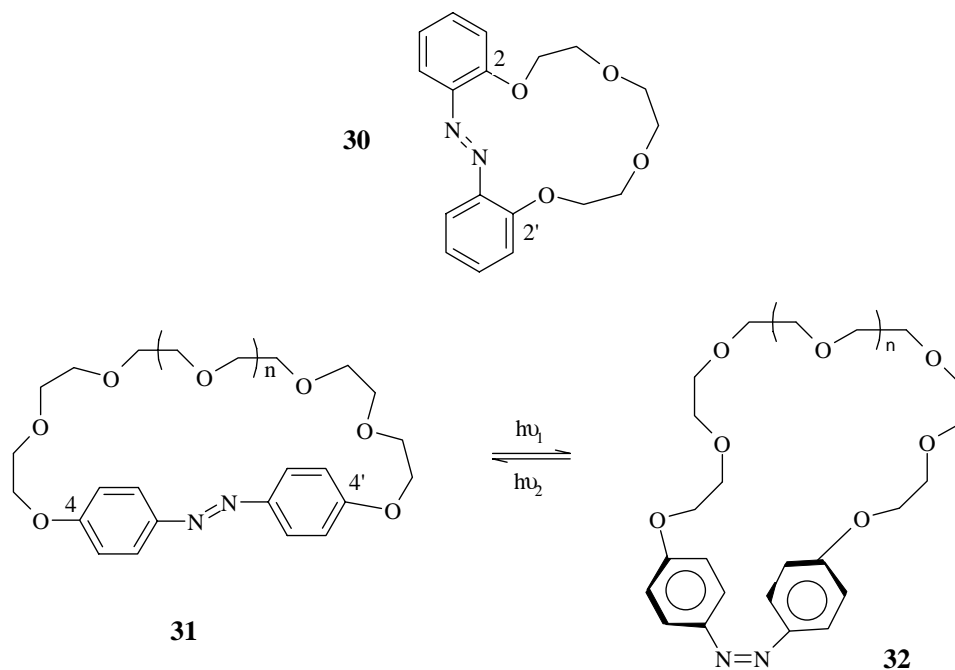


Schéma 1-17: *Modification de la coordination d'ions métalliques par la lumière.*

Deux macrocycles peuvent être reliés entre eux par deux groupements azobenzènes (**Schéma 1-18**).

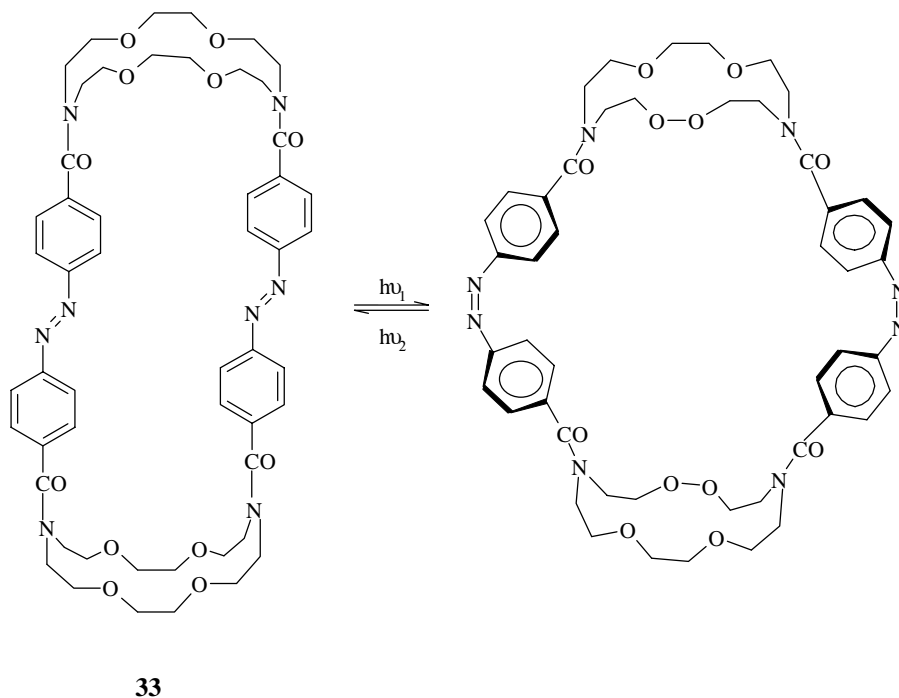


Schéma 1-18: *Effet de la lumière sur la capacité d'extraction d'ions par des éthers couronnes.*

L'insertion de cette unité photosensible conduit à un édifice cylindrique dont la géométrie peut être photocontrôlée.⁹⁵ L'éther couronne cylindrique **33** qui contient deux azobenzènes de configuration *E* est capable d'extraire les ions polyméthylènes de diammonium, $H_3N^+(CH_2)_nNH_3^+$ avec $n=10, 12$ mais peut à peine extraire les mêmes ions pour $n=4, 6$. Sous irradiation UV, un état photostationnaire avec 35 % de *E-E* et 65 % de *Z-Z* est atteint. La diminution de la distance entre les deux éthers couronnes permet sous irradiation d'extraire les ions les plus petits.

Des azobenzènes peuvent être couplés à des systèmes plus compliqués que les cryptands. Un exemple de sélectivité cationique avec un azobenzène porté par un calix[4]arène est montré sur le **Schéma 1-19**.⁹⁶ Lors de l'irradiation, la conversion partielle forme seulement 36 % de forme *Z*. Si à la solution irradiée sont ajoutés des ions Na^+ , ce rapport *Z-E* tend vers un (47 : 53). Les ions Na^+ favorisent donc la forme *Z* de la molécule. Si maintenant des ions K^+ sont introduits, l'effet inverse est observé favorisant l'espèce *E*. Il est donc possible d'influencer le photochromisme des azobenzènes par complexation avec l'un ou l'autre des cations.

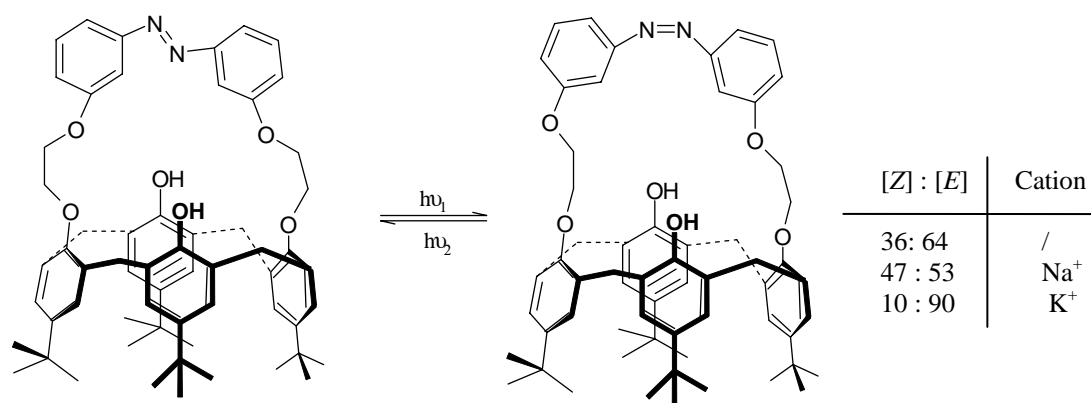


Schéma 1-19 : Sélectivité cationique de calixarène.

(b)- Photocontrôle des fonctions membranaires

Les modèles de membranes contenant une unité photosensible ont été étudiés par plusieurs groupes de recherche dans le but de mimer les processus photobiologiques. Par exemple, la fluidité des membranes de phospholipides peut être contrôlée par la photoisomérisation d'un azobenzène incorporé dans la membrane.⁹⁷ La fixation d'un surfactant contenant un azobenzène dans les vésicules de phospholipides perturbe la structure de la membrane et conduit à la formation de petits canaux perméables à l'eau.⁹⁸ Quand l'excitation isomérisé l'azobenzène, ce canal devient plus large.

Tachibana³⁷ a utilisé la photosensibilité des unités azobenzènes pour contrôler la conductivité d'un dérivé organique. La **Figure 1-19** représente un interrupteur organique. Ils ont utilisé un azobenzène comme « unité modulable », une chaîne alkyle comme « unité de transmission » et un complexe de 7,7,8,8-tétracyanoquinodiméthane (TCQN) comme « unité de travail ».

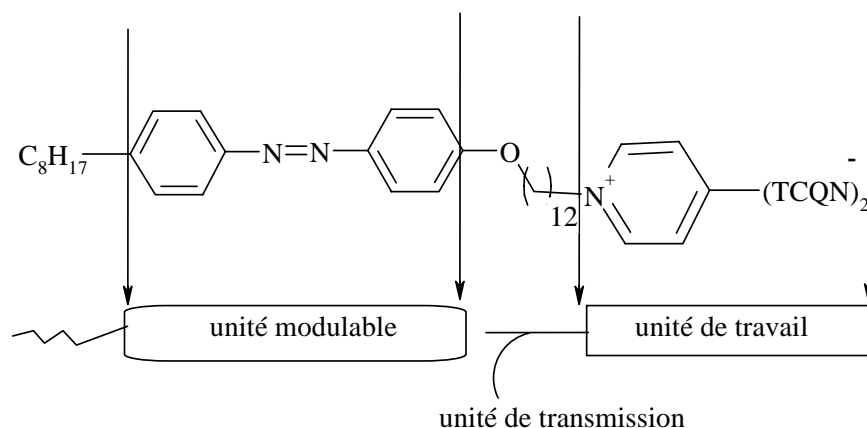


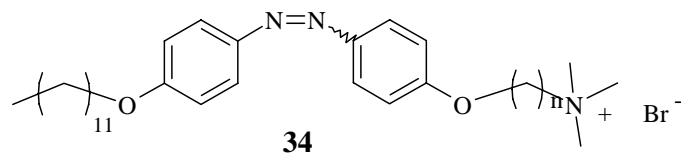
Figure 1-19 : Représentation d'un interrupteur organique.

Lorsqu'une irradiation à 356 nm est appliquée, l'unité modulable émet par photoisomérisation un signal qui est transmis à l'unité de travail par la chaîne alkyle. Ce transfert induit un changement de structure et de fonction de l'unité de travail. Par irradiation à 436 nm, l'azobenzène *E* est régénéré. Une explication de ce phénomène est que l'isomérisation *E*→*Z* induit un changement de géométrie de l'azobenzène permettant à une conductivité de se mettre en place.

(c)- Photocontrôle des morphologies d'agrégats de molécules amphiphiles

L'intérêt fondamental et appliqué des systèmes amphiphiles photosensibles a incité un grand nombre d'équipes à étudier les azobenzènes en tant qu'unités photomodulables. Dans la suite, nous développerons quelques exemples de ces utilisations.

Des micelles sphériques contenant un surfactant avec une unité azobenzène sous forme *E* ont été obtenues. Lorsque l'on irradie, l'isomère *Z* est formé et on passe d'une micelle sphérique à une micelle beaucoup plus allongée sous forme de bâtonnets.⁹⁹ Shimomura et coll. ont donc démontré que l'isomérisation du composé **34** conduit à une modification de la morphologie des agrégats formés.¹⁰⁰



En effet, en solution aqueuse, l'isomère *E* s'auto-assemble pour former des agrégats globulaires d'un diamètre de 200 Å. Sous irradiation à 366 nm, cet agrégat conduit à la formation de petits bâtonnets de diamètres allant de 50 à 70 Å. Le rapport des isomères *E* : *Z* à l'état photostationnaire est de 55 : 45. Si une longueur d'onde d'irradiation à 450 nm est appliquée, on retrouve la forme globulaire originelle.

La formation spontanée de vésicules par préparation d'un mélange entre un surfactant cationique photosensible et un surfactant anionique simple a été étudiée par Sakai et coll.¹⁰¹ (**Schéma 1-20**). Une solution aqueuse contenant un mélange de **35** et de **36** (6:4) est préparée.

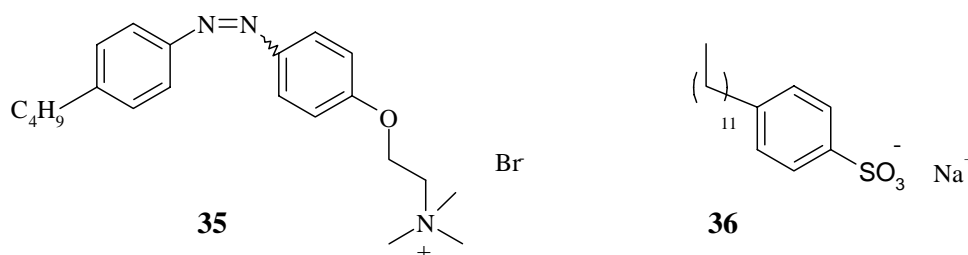
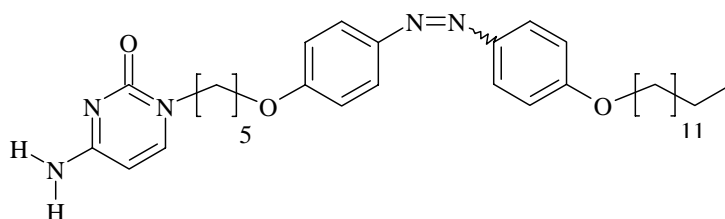


Schéma 1-20 : Bromure de 4-butylazobenzène-4'-(oxyéthyl)triméthylammonium (**35**), dodécylbenzènesulfonate de sodium (**36**).

La technique de cryofracture permet de figer les molécules afin d'étudier la forme tridimensionnelle des agrégats par microscopie électronique. On peut ainsi mettre en évidence une modification de la morphologie des agrégats par application d'une longueur d'onde à 254 nm. Les vésicules sphériques, conséquence de l'auto-assemblage du mélange de surfactants sous configuration *E*, évoluent vers des agrégats beaucoup plus allongés sous irradiation. La lumière visible permet de régénérer les vésicules sphériques de départ.

En chimie biomimétique, la construction d'architectures supramoléculaires basées sur la reconnaissance à l'interface eau / air a été étudiée par de nombreux groupes de recherches.¹⁰²

Des monocouches de nucléobases peuvent former des structures bidimensionnelles à cet interface, mimant l'ADN.¹⁰³ Shimomura et coll.¹⁰⁴ ont préparé un dérivé de la cytosine (C) qui contient un chromophore azobenzène.



Des films de Langmuir sont réalisés avec une sous phase de guanosine (G). L'isotherme du Z-azobenzène est largement modifiée quand la surface est irradiée dans le visible. La monocouche qui était fluide devient stable. Cette stabilité est liée à une meilleure complémentarité des bases C-G à l'interface pour l'isomère E. La structure moléculaire adoptée par cet isomère permet une meilleure reconnaissance des bases.

Récemment, Eastoe et coll.¹⁰⁵ ont introduit un surfactant photodestructible à une microémulsion de Aérosol OT (diéthylhexylsulfosuccinate de sodium) / eau / hexane. Initialement, l'échantillon se présente sous la forme d'une solution transparente. Après 10 minutes d'irradiation, la solution devient trouble et si l'irradiation est maintenue, une séparation de phase a lieu. La lumière induit une réaction photochimique irréversible (Schéma 1-21).¹⁰⁶

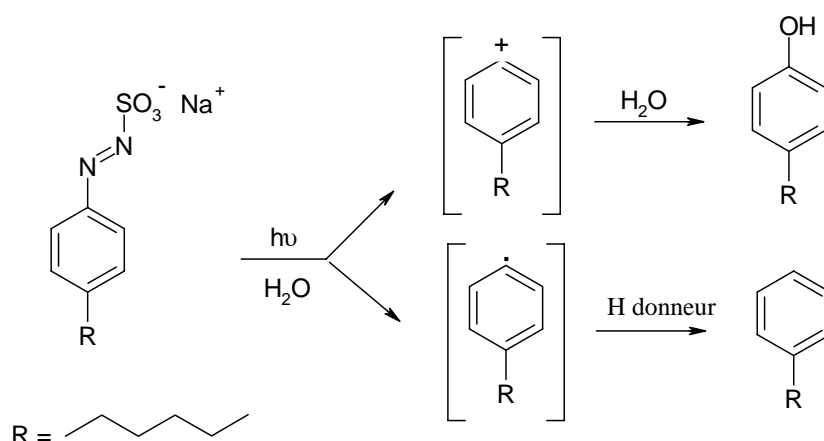


Schéma 1-21: Photolyse du sulfonate de 4-héxylazophényle

Deux mécanismes différents sont possibles et conduisent à deux photoproduits. Des études précédentes¹⁰⁷ indiquent que ces deux mécanismes dépendent du solvant utilisé et de

l'environnement. Le mécanisme ionique est favorisé en milieu aqueux alors qu'un milieu hydrophobe (micelle) est plus favorable à un mécanisme radicalaire.

V- Exemples d'amphiphiles photosensibles autres que les azobenzènes

Kutateladze et coll.¹⁰⁸ ont préparé une série d'amphiphiles photolabiles dont les têtes polaires et les queues hydrophobes sont liées par des unités photoclivables : les dithianes. Ils ont ainsi développé une approche générale d'assemblage et de désassemblage photoinduit de systèmes moléculaires qui utilisent les adduits aldéhyde-dithiane de Corey Seebach (**Schéma 1-22**).

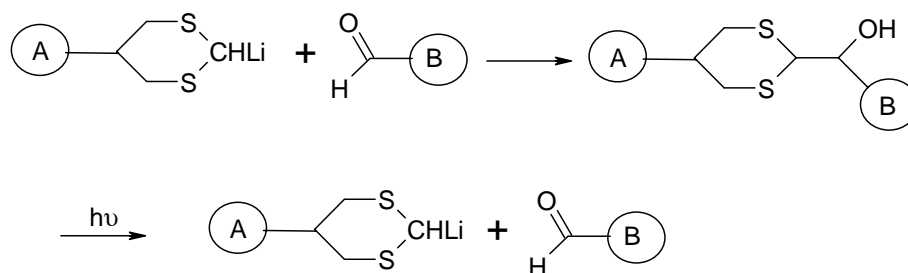


Schéma 1-22 : Dithiane photosensible.

Ces lipides (**Schéma 1-23**) associés à des lipides naturels comme les phospholipides ou le cholestérol forment des liposomes photosensibles.

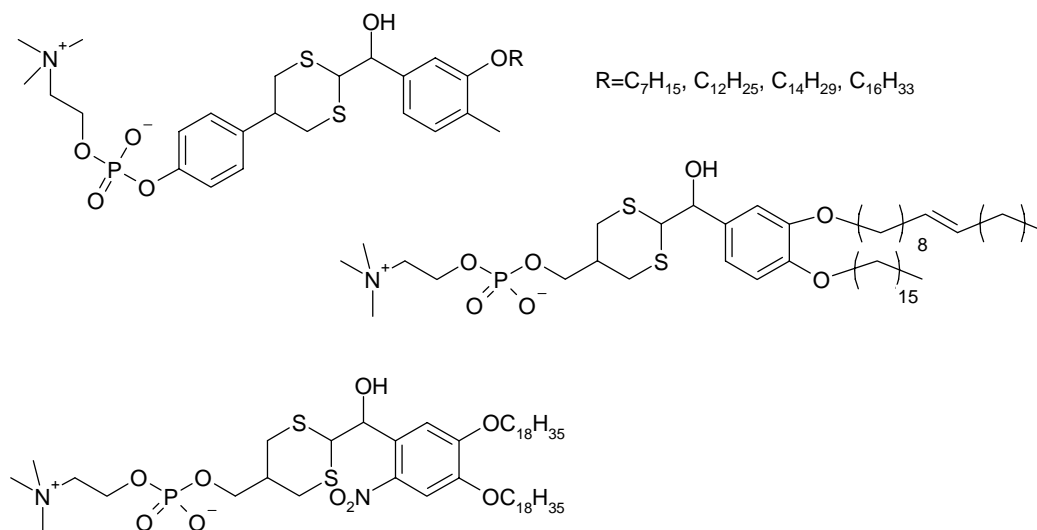
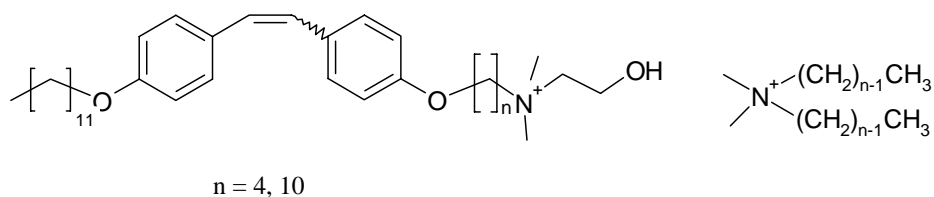


Schéma 1-23 : Quelques exemples de molécules amphiphiles photolabiles.

Les chercheurs ont montré que sous irradiation, ces lipides photosensibles augmentent la perméabilité des bicouches des liposomes et accélèrent la libération de petites molécules organiques.

Des bicouches membranaires peuvent être formées par un nombre important d'amphiphiles synthétiques.¹⁰⁹ Des chromophores comme l'antracène, le naphthalène, l'azobenzène, le carbazole ou le stilbène peuvent être incorporés de manière covalente dans une bicouche synthétique. Shimomura et coll. se sont intéressés à des amphiphiles monomériques qui possèdent un stilbène comme entité photosensible.



Ils ont étudié l'isomérisation de ce mélange d'amphiphiles en milieu organique et en milieu aqueux. Le suivi par spectroscopie d'absorption UV de l'irradiation à 330 nm de l'amphiphile *E* en solution dans d'éthanol permet par isomérisation *E-Z* de mettre en évidence la formation de l'isomère *Z*. Si cette irradiation est maintenue, la réaction de cyclisation du stilbène (**Figure 1-20a**) a lieu. Dans les mêmes conditions, l'irradiation à 330 nm de l'amphiphile en solution dans l'eau, ne conduit ni à la formation de l'isomère *Z*, ni à celle du produit cyclisé mais un produit de photodimérisation (**Figure 1-20b**).

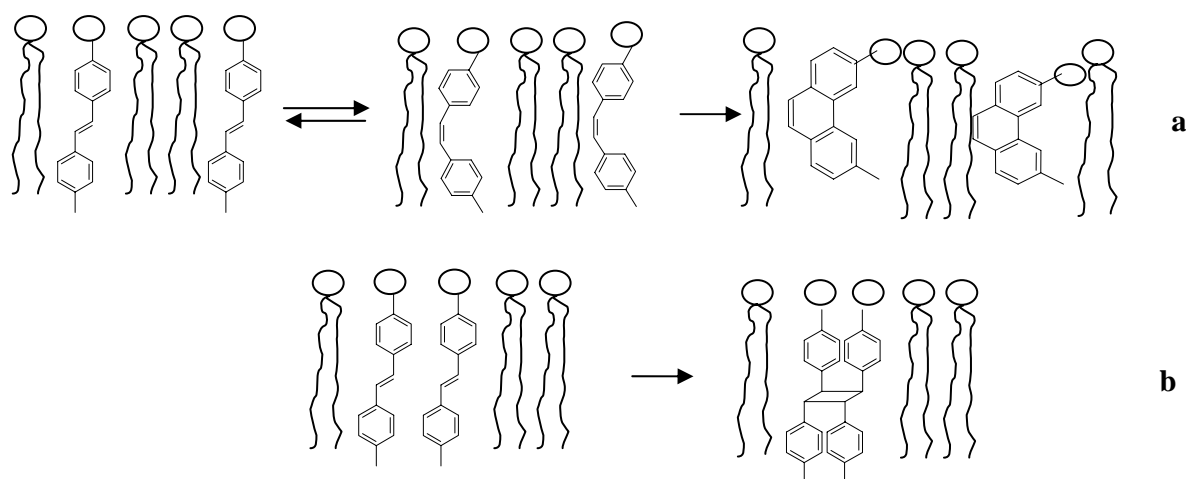


Figure 1-20 : (a) amphiphile en milieu organique (b) amphiphile en milieu aqueux.

Ces chercheurs ont montré que la formation de bicouches permet de contrôler les processus photochimiques qui ont lieu lors de l'excitation d'un *E*-stilbène.

-
- ¹ Zana, R.; Benraou, M.; Rueff, R. *Langmuir* **1991**, *7*, 1072.
 - ² Menger, F. M.; Littau, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1451.
 - ³ Menger, F. M.; Keiper, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1906.
 - ⁴ In, M.; Bec, V.; Aguerre-Chariol, O.; Zana, R. *Langmuir* **2000**, *16*, 141.
 - ⁵ De, S.; Aswal, V. K.; Goyal, P. S.; Bhattacharya, S. *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 6152.
 - ⁶ Menger, F. M.; Littau, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10083.
 - ⁷ Israelachvili, J. *Intermolecular & Surfaces Forces*, 2nd ed., **1992**, Academic Press, London.
 - ⁸ Tanford, C. *The Hydrophobic Effect* **1980**, Wiley, New York.
 - ⁹ Umeyama, H.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1316.
 - ¹⁰ Joesten, M. D.; Schaad, L. J. *Hydrogen Bonding* **1974**, Dekker, New York.
 - ¹¹ Cates, M. E.; Candau, S. J. *J. Phys.: Condens. Matter* **1990**, *2*, 6869.
 - ¹² Reiss-Husson, F.; Luzzati, V. *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 3504.
 - ¹³ Hoffmann, H. In *Structure and Flow in Surfactants Solutions*; Herb, C.; Prud'homme, R. Eds; ACS Symposium Series 578; American Chemical Society: Washington, DC, **1994**, Chapter 1.
 - ¹⁴ Mendes, E.; Narayanan, J.; Oda, R.; Kern, F.; Bourdieu, L. *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 2256.
 - ¹⁵ Oda, R.; Janaky Narayanan, P. A.; Hassan, C.; Manohar, C.; Salkar, R. A.; Kern, F.; Candau, S. J. *Langmuir* **1998**, *14*, 4364.
 - ¹⁶ Schurtenberger, P.; Mazer, N.; Kanzig, W. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 1042.
 - ¹⁷ Hassan, P. A.; Valaulikar, B. S.; Manohar, C.; Kern, F.; Bourdieu, L.; Candau, S. J. *Langmuir* **1996**, *12*, 4350.
 - ¹⁸ Yacilla, M. T.; Herrington, L.; Brasher, L. L.; Kaler, E.W. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 5874.
 - ¹⁹ Chiruvolu, S.; Warriner, H. E.; Naranjo, E.; Idziak, S. H. J.; Rädler, J. O.; Plano, R. J.; Zasadzinski, J. A., C. R. *Science* **1994**, *266*, 1222.
 - ²⁰ Candau, S. J.; Zana, R. *J. Colloid Interface Sci.* **1981**, *84*, 206.
 - ²¹ Hoffmann, H.; Munkert, U.; Thunig, C.; Valiente, M. *J. Colloid Interface Sci.* **1994**, *163*, 217.
 - ²² Gradzielski, M.; Bergmeier, M.; Müller, M.; Hoffmann, H. *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 1719.
 - ²³ Oda, R.; Bourdieu, L. *J. Phys. Chem.* **1997**, *101*, 5913.

- ²⁴ Wang, K.; Oräld, G.; Amlgren, M.; Asakawa, T.; Bergenstahl, B. *Langmuir* **2000**, *16*, 1042.
- ²⁵ Oda, R.; Huc, I.; Danino, D.; Talmon, Y. *Langmuir* **2000**, *16*, 9759.
- ²⁶ Peresykin, A. V.; Menger, F. M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1347.
- ²⁷ Menger, F.M.; Peresykin, A. V.; Caran, K. L.; Apkarian, R. P. *Langmuir* **2000**, *16*, 9113.
- ²⁸ Oda, R.; Huc, I.; Candau, S. J. *Chem. Commun.* **1997**, 2105.
- ²⁹ Pérez, L.; Torres, J. L.; Manresa, A.; Solans, C.; Rosa Infante, M. *Langmuir* **1996**, *12*, 5296.
- ³⁰ Camilleri, P.; Kremer, A.; Ewards, A. J.; Jennings, K. H.; Jenkins, O.; Marshall, I.; McGregor, C.; Neville, W.; Rice, S. Q.; Smith, R. J.; Wilkinson, M. J.; Kirby, A. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2000**, 1253.
- ³¹ Menger, F. M.; Keiper, J. S. *Langmuir* **2000**, *16*, 2062.
- ³² Dreja, M.; Gramberg, S.; Tieke, B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1998**, 1371.
- ³³ Menger, F. M.; Zhang, H.; Caran, K. L.; Seredyuk, V. A.; Apkarian, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1140.
- ³⁴ Menger, F. M.; Mbadugha, B. N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 875.
- ³⁵ Danino, D.; Talmon, Y.; Zana, R. *Langmuir* **1995**, *11*, 1448.
- ³⁶ Karthaus, O.; Shimomura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9174.
- ³⁷ Tachibana, H.; Nakamura, T.; Matsumoto, M.; Komizu, H.; Manda, E.; Niino, H.; Yabe, A.; Kawabata, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3080.
- ³⁸ Eastoe, J.; Sanchez Dominguez, M.; Wyatt, P. *Langmuir* **2002**, *18*, 7837.
- ³⁹ Turro, N. J. *Modern Molecular Photochemistry*, Benjamin / Cummings, Menlo Park, **1978**, p. 28.
- ⁴⁰ Brown, G. H., *Photochromism* **1971**, Wiley.
- ⁴¹ Dewar, M. J. S.; Dougherty, R. C. *The PMO Theory of Organic Chemistry*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, **1975**.
- ⁴² Turro, N. J.; McKey, J.; Ramamurthy, V.; Lechtken, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 572.
- ⁴³ Warshel, A. *Nature* **1976**, *260*, 679.
- ⁴⁴ Allen, M. T.; Whitten, D. G. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1691.
- ⁴⁵ Freeman, J. P. *J. Org. Chem* **1963**, *28*, 2508.
- ⁴⁶ Saltiel, J.; D'Agostino, E. D.; Megarity, E. D.; Metz, L.; Neuberger, K. R.; Wrighton, M.; Zafiriow, O. C. *Org. Photochem.* **1973**, *3*, 1.
- ⁴⁷ Snyder, J. J.; Tise, F. P.; Davis, R. D.; Kropp, P. J. *J. Org. Chem* **1981**, *46*, 3609.

- ⁴⁸ Seger, G.; Pakkanen, T. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1975**, 1515.
- ⁴⁹ Cuppen, J. H. M.; Laarhoven, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5914.
- ⁵⁰ Forster, E. W.; Grellmann, K. H.; Linschitz, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3108.
- ⁵¹ Ross, D. L.; Blanc, J.; Brown, J. H. *Photochromism*. **1971**, 471.
- ⁵² Bortolus, P.; Monti, S. *J. Phys. Chem.* **1979**, *83*, 648.
- ⁵³ Monti, S.; Orlandi, G.; Palmieri, P. *Chem. Phys.* **1982**, *71*, 87.
- ⁵⁴ Bortolus, P.; Monti, S. *J. Phys. Chem.* **1981**, *91*, 5046.
- ⁵⁵ Rau, H.; Luddecke, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1616.
- ⁵⁶ Rau, H. *J. Photochem.* **1984**, *26*, 221.
- ⁵⁷ Kumar, G. S.; Neckers, D. C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1915.
- ⁵⁸ Zollinger, H. *Azo and Diazo Chemistry*, Interscience **1961** New York.
- ⁵⁹ Bock, H.; Rudolph, G.; Baltin, E.; Kroner, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1965**, *4*, 457.
- ⁶⁰ Bruce, M. J. *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 75.
- ⁶¹ Jaffe, H. H.; Orchin, M. *Theory and Application of Ultra-Violet Spectroscopy*, Wiley, **1962**, New-York.
- ⁶² Birbaum, P. P.; Lindford, J. H.; Style, W. G. *Trans. Faraday Soc.* **1953**, *49*, 735.
- ⁶³ Rau, H.; Shen, Y. Q. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1988**, *42*, 321.
- ⁶⁴ Griess, D. *Ann.* **1866**, *137*, 39.
- ⁶⁵ Krollpfeiffer, F.; Muhlhausen, C.; Wolf, G. *Annalen* **1934**, *508*, 39.
- ⁶⁶ Hartley, G. H. *Nature* **1937**, *140*, 281.
- ⁶⁷ Fischer, E.; Frankel, M.; Wolovsky, R. *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 1367.
- ⁶⁸ Yamashita, S.; Ono, H.; Toyama, O. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1962**, *35*, 1849.
- ⁶⁹ Fischer, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3249.
- ⁷⁰ LeFevre, R. J. W.; Northcott, J. J. *J. Chem. Soc.* **1953**, 867.
- ⁷¹ Rau, H. *Angew. Chem. Int. Ed* **1973**, *12*, 224.
- ⁷² Talaty, E. R.; Fargo, J. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1967**, 65.
- ⁷³ Lunak, S.; Nepras, M.; Hrdina, R.; Muströph, H. *Chemical Physics* **1994**, *184*, 255.
- ⁷⁴ Blaisdell, B. E. *J. Soc. Dyers and Colourists* **1949**, *65*, 618.
- ⁷⁵ Irick, G.; Pacifici, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1303.
- ⁷⁶ Livingston, R.; Pariser, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1510.
- ⁷⁷ Lewis, G. E. *Tetrahedron Letters* **1960**, *9*, 12.
- ⁷⁸ Hugelshofer, P.; Kalvoda, J.; Schanffner, K. *Helv. Chim. Acta.* **1960**, *43*, 1322.
- ⁷⁹ Ishihara, K.; Namada, N.; Kato, S.; Shinohara, I. *J. Polymer. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1983**, *21*, 1551.

- ⁸⁰ Irie, M.; Hirano, Y.; Hashimoto, S.; Hayashi, K. *Macromolecules* **1981**, *14*, 262.
- ⁸¹ Balasubramaman, D.; Subramani, S.; Kumar, C. *Nature* **1975**, *254*, 252.
- ⁸² Anzani, T. I.; Sabaki, H.; Ueno, A.; Osa, T. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1985**, 903.
- ⁸³ Okahata, Y.; Lim, H. J.; Hachiya, S. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1984**, 989.
- ⁸⁴ Okahata, Y.; Fujita, S.; Iizuka, N. *Angew. Chem. Int. Ed* **1986**, *25*, 751.
- ⁸⁵ Irie, M.; Tanaka, H. *Macromolecules* **1983**, *16*, 210.
- ⁸⁶ Uneo, A.; Yoshimura, H.; Osa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2779.
- ⁸⁷ Bortolus, P.; Monti, S. *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 5046.
- ⁸⁸ Shinkai, S.; Matsuo, K.; Harada, A.; Manabe, O. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1982**, 1261.
- ⁸⁹ Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017.
- ⁹⁰ Pedersen, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1021.
- ⁹¹ Cram, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1009.
- ⁹² Shinkai, S.; Nakaji, T.; Nishida, Y.; Ogawa, T.; Manabe, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5860.
- ⁹³ Shiga, M.; Takagi, M.; Ueno, K. *Chem. Lett.* **1980**, 1021.
- ⁹⁴ Shinkai, S.; Minami, T.; Kusano, Y.; Manabe, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1851.
- ⁹⁵ Shinkai, S.; Honda, Y.; Kusano, Y.; Manabe, O. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 848.
- ⁹⁶ Pipoosananakaton, B.; Sukwattanasinitt, M.; Jaiboon, N.; Chaichit, N.; Tuntulani, T. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 9095.
- ⁹⁷ Yamaguchi, H.; Ikeda, T.; Tazuke, S. *Chem. Lett.* **1988**, 539.
- ⁹⁸ Kano, K.; Tanaka, Y.; Ogana, T.; Shimomura, M.; Okahata, Y.; Kunitake, T.; *Photochem. Photobiol.* **1981**, *34*, 322.
- ⁹⁹ Tazuke, S.; Kurihira, S.; Yamaguchi, H.; Ikeda, T. *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 249.
- ¹⁰⁰ Kunitake, T.; Nakashima, N.; Shimomura, M.; Okahata, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6642.
- ¹⁰¹ Sakai, H.; Matsumura, A.; Yokoyama, S.; Saji, T.; Abe, M. *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103*, 10737.
- ¹⁰² (a) Ahlers, M.; Ringsdorf, H.; Rosemeyer, F.; Seela, F. *Colloid Polym Sci.* **1990**, *268*, 132
 (b) Sasaki, D. Y.; Kurihara, K.; Kunitake, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10994 (c)
 Koyano, H.; Bissel, P.; Yoshihara, K.; Ariga, K.; Kunitake, T. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1077.
- ¹⁰³ (a) Shimomura, M.; Nakamura, F.; Ijio, K.; Taketsuna, H.; Tanaka, M.; Nakamura, H.; Hasebe, K. *Thin Solid Films* **1996**, *284-285*, 691 (b) Shimomura, M.; Nakamura, F.; Ijio,

- K.; Taketsuna, H.; Tanaka, M.; Nakamura, H.; Hasebe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2341 (c) Nakamura, F.; Ijio, K.; Shimomura, M. *Thin Solid Films* **1998**, 327-329, 603.
- ¹⁰⁴ Morisue, M.; Nakamura, H.; Ijio, K.; Shimomura, M. *Mol. Cryst. and Liq. Cryst.* **1999**, 337, 457.
- ¹⁰⁵ Eastoe, J.; Sanchez Dominguez, M.; Cumber, H.; Wyatt, P. *Langmuir* **2004**, *20*, 1120.
- ¹⁰⁶ Dunklin, I. R.; Gittinger, A.; Sherrington, D. C.; Wittaker, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1996**, 1837.
- ¹⁰⁷ Eastoe, J.; Sanchez Dominguez, M.; Cumber, H.; Burnett, G.; Wyatt, P.; Heenan, R. K. *Langmuir* **2003**, *19*, 6579.
- ¹⁰⁸ Li, Z.; Wan, Y.; Kutateladze, A. G. *Langmuir* **2003**, *19*, 6381.
- ¹⁰⁹ Kunitake, T.; Okahata, Y.; Shimomura, M.; Yasunami, S.; Takarabe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5401.

Chapitre 2

SYNTHESES DES GEMINIS AZOBENZENES PHOTOSENSIBLES

A- Présentation des modèles

I- Squelette des molécules amphiphiles

Pour les raisons évoquées dans la première partie de ce manuscrit, nous avons choisi d'élaborer des molécules amphiphiles photosensibles sur la base des azobenzènes. Une représentation de leur squelette est donnée **Schéma 2-1**. Nous retrouvons la structure propre des geminis avec des entités monomériques reliées entre elles par un espaceur photosensible, un groupement azobenzène. La partie hydrophobe de ces molécules englobe les deux cycles benzéniques ainsi que les deux chaînes aliphatiques hydrocarbonées. La partie hydrophile est constituée des têtes cationiques (ammonium quaternaire).

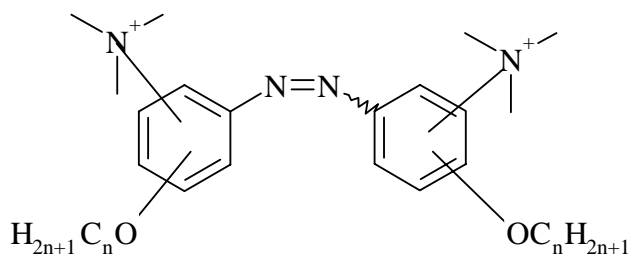



Schéma 2-1 : Représentation du squelette des molécules amphiphiles étudiées.¹

II- Etude théorique

Les positions des têtes chargées et des queues hydrophobes sur les cycles benzéniques sont symétriques et doivent être placées de telle manière que l'isomérisation *E-Z* induise une modification structurale importante de la molécule. Comme nous l'avons vu dans le premier chapitre, nous voulons faire varier le paramètre d'empilement *p* c'est-à-dire le rapport entre les aires des têtes hydrophiles et des queues hydrophobes.

L'étude théorique a été réalisée *via* la modélisation moléculaire par mécanique moléculaire (champ de force). Toutes les structures réalisables (**Schéma 2-2**) d'un point de vue synthétique ont été élaborées et ce n'est qu'ensuite que la modélisation moléculaire nous a permis de voir l'effet du changement de conformation moléculaire avant et après irradiation sur la manière dont les molécules s'organisent entre elles.

¹ Pour des raisons de facilité dans la représentation des molécules, le symbole  (isomères *E* et *Z*) est utilisé, cependant il faut noter que les synthèses conduisent à 100 % d'isomère *E*.

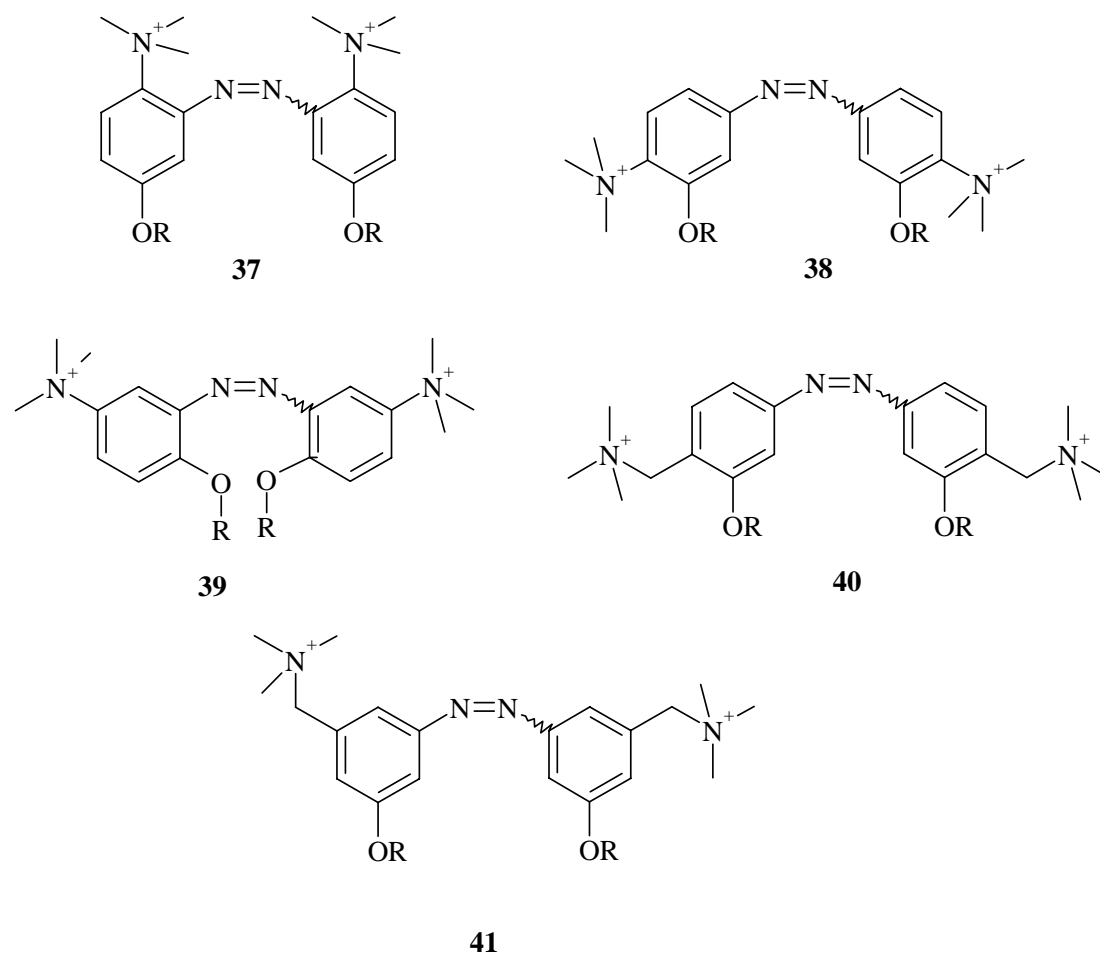


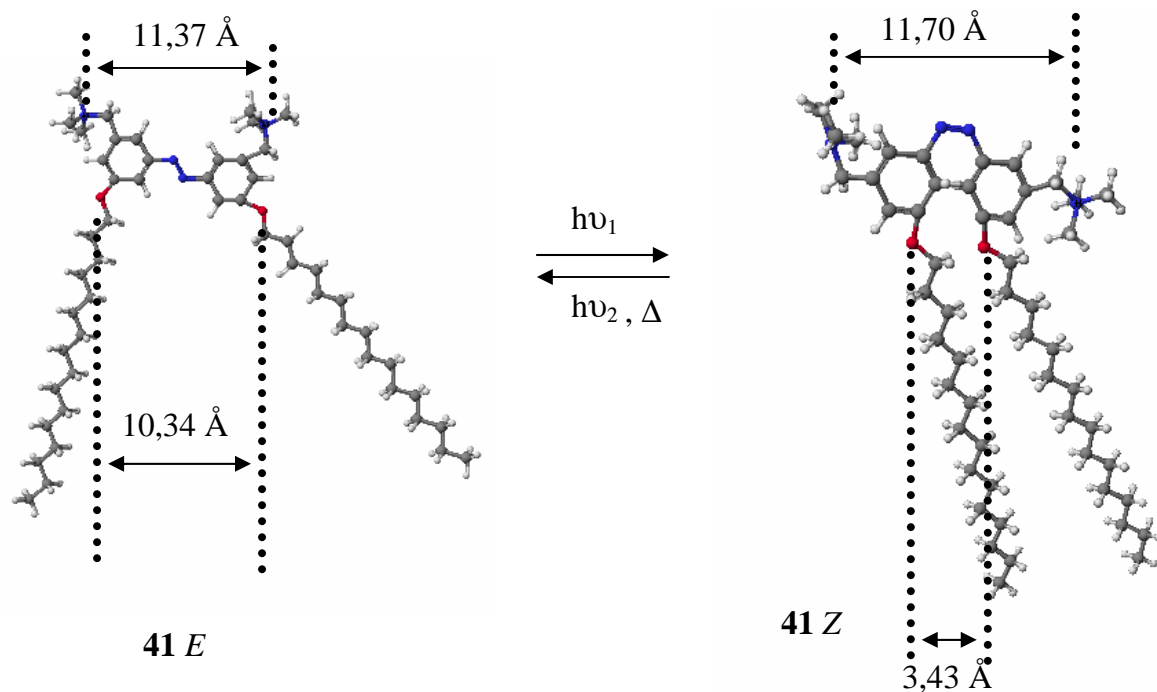
Schéma 2-2 : Molécules cibles choisies.

Les résultats de la mécanique moléculaire sont donnés ci-dessous.

Amphiphiles	37 E	37 Z	38 E	38 Z	39 E	39 Z	40 E	40 Z	41 E	41 Z
Distance N⁺-N⁺ (Å)	8,88	6,36	12,23	7,93	8,63	6,44	13,22	10,46	11,37	11,70
Distance O-O (Å)	4,55	3,88	9,52	2,79	7,07	4,56	8,19	3,49	10,34	3,43

Tableau 2-1 : Modélisation moléculaire PM3.

Une représentation des données de la mécanique moléculaire sur les distances entre les têtes hydrophiles et les queues hydrophobes avant et après irradiation est donnée pour l'azobenzène **41**.



III- Construction du pont azobenzène

Différentes méthodes permettent l'obtention d'un pont azobenzène. Elles peuvent être regroupées en deux catégories :

- Un couplage de deux fragments différents : par l'intermédiaire d'un sel aryldiazonium ou par une réaction de Mills.
- Un couplage de deux fragments identiques : par oxydation d'amine aromatique ou par couplage réductif de dérivé nitro.

1- Couplage par l'intermédiaire d'un sel aryldiazonium

Les ions aryldiazoniums sont habituellement préparés *in situ* par réaction d'une amine aromatique avec de l'acide nitreux HNO_2 (**Schéma 2-3**).^{1,2,3} A la différence des ions diazoniums aliphatiques qui se décomposent très rapidement en azote moléculaire et en carbocation, les ions aryldiazoniums sont assez stables pour exister en solution à température ambiante ou à basse température. Les étapes de formation de tels ions impliquent l'addition de l'entité NO^+ sur le groupe amino suivie d'élimination d'eau.

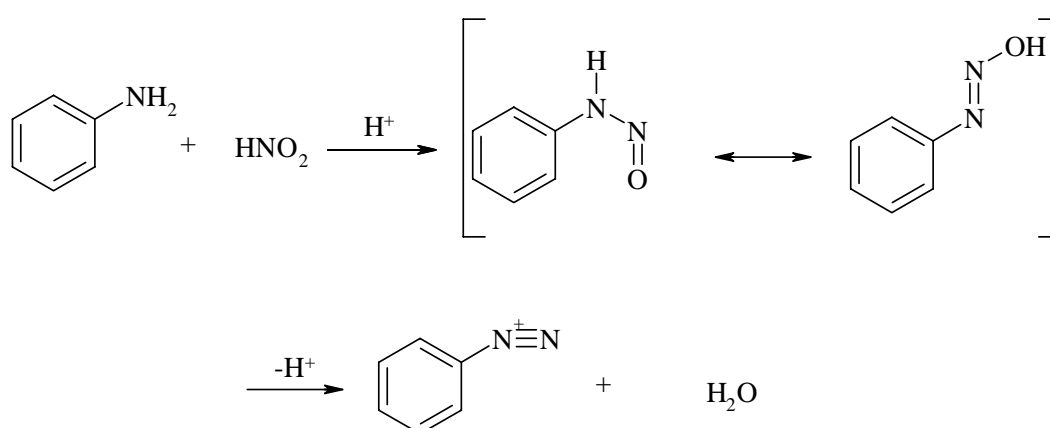


Schéma 2-3 : Formation du sel aryldiazonium.

Les sels aryldiazonium fonctionnent comme des réactifs électrophiles pour donner par substitution aromatique un composé azoïque (**Schéma 2-4**).

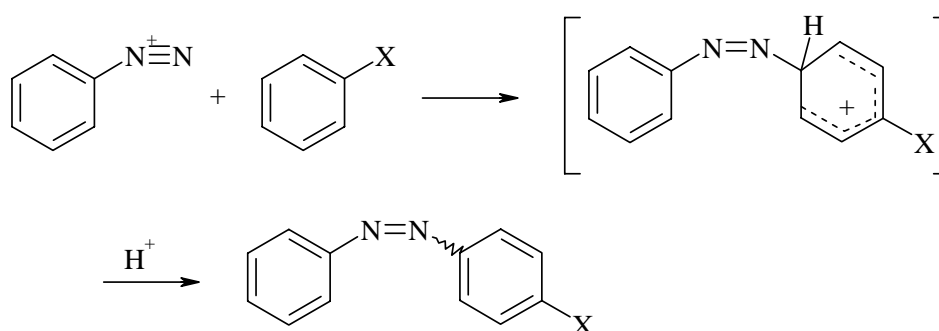


Schéma 2-4 : Formation d'un azobenzène à partir d'un sel aryldiazonium.

Cette réaction est très sensible à la nature du substituant X : le couplage avec les dérivés du benzène ne se produit normalement que si X est un groupement fortement électrodonneur comme O^- , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ et OH .

2- Couplage par réaction de Mills

Les composés aromatiques nitroso combinés à des amines primaires aromatiques peuvent, dans l'acide acétique glacial, conduire aux composés azobenzènes (**Schéma 2-5**).

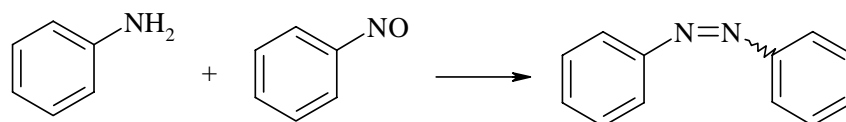


Schéma 2-5 : Formation d'un azobenzène par une réaction de Mills.

Par cette voie, des composés symétriques ou non peuvent être obtenus.⁴ Cette réaction est peu sensible à l'effet donneur ou attracteur des substituants présents sur les cycles benzéniques. Cependant, elle présente l'inconvénient de nécessiter la formation de deux fragments différents, même pour la préparation d'azobenzènes symétriques.

3- Couplage par oxydation d'amine aromatique

Les amines primaires aromatiques peuvent être oxydées en composés azobenzènes (**Schéma 2-6**) par une variété d'agents oxydants.

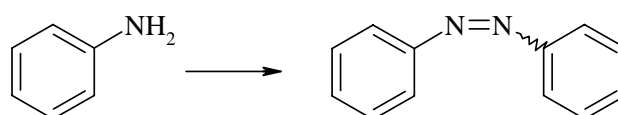


Schéma 2-6 : Formation d'un azobenzène par oxydation d'amine.

Parmi ces agents oxydants, nous pouvons citer l'oxyde de manganèse,^{5,6} le dioxygène en présence d'une base, le permanganate de barium,⁷ et le perborate de sodium dans l'acide acétique.⁸

4- Couplage réductif à partir de dérivé nitro

Les composés nitro peuvent subir une réaction de couplage réductif pour former des dérivés azobenzènes (**Schéma 2-7**).

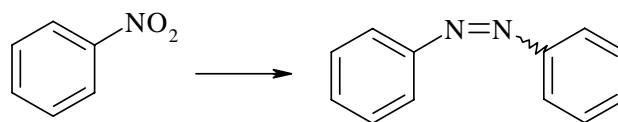


Schéma 2-7 : Formation d'un azobenzène par un couplage réductif de dérivé nitro.

L'agent réducteur le plus souvent utilisé est l'hydruire de lithium aluminium LiAlH_4 mais nous pouvons également citer l'utilisation de zinc / HCl .⁹

Le mécanisme de cette réaction reste complexe : une réduction du dérivé nitro en nitroso et en amine primaire a lieu. Le couplage peut donc être assimilé à une réaction entre les dérivés nitroso et amine en analogie avec le mécanisme de la réaction de Mills. Le mécanisme par lequel les hydrures effectuent la réduction met en jeu le transfert nucléophile de l'hydruire vers le groupe nitro (**Schéma 2-8**). L'activation de ce groupe par coordination avec l'anion métallique est probablement mise en jeu dans la plupart des conditions expérimentales.

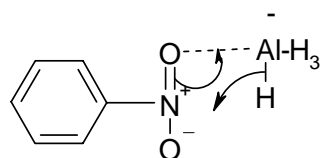


Schéma 2-8 : Coordination de LiAlH_4 et mécanisme du transfert d'hydruire.

Le réactif LiAlH_4 réagissant très rapidement avec les solvants protiques en libérant de l'hydrogène moléculaire, les réactions doivent être effectuées dans des solvants aprotiques comme l'éther diéthylique ou le THF. Les produits sont libérés par hydrolyse de l'alcoolate d'aluminium en fin de réaction.

Nous avons choisi de réaliser le pont azobenzène par ce couplage réductif. Les geminis que nous nous proposons d'étudier sont symétriques. L'avantage de cette méthode réside dans le fait qu'elle permet de synthétiser de manière directe l'azobenzène sans passer par la formation d'une amine primaire et d'un dérivé nitroso comme c'est le cas pour la réaction de Mills. La diminution du nombre d'intermédiaires de synthèse est un atout essentiel.

B- Synthèses des amphiphiles photosensibles

I- Synthèse de la molécule cible 37

1- Première voie de synthèse

a- Analyse rétrosynthétique

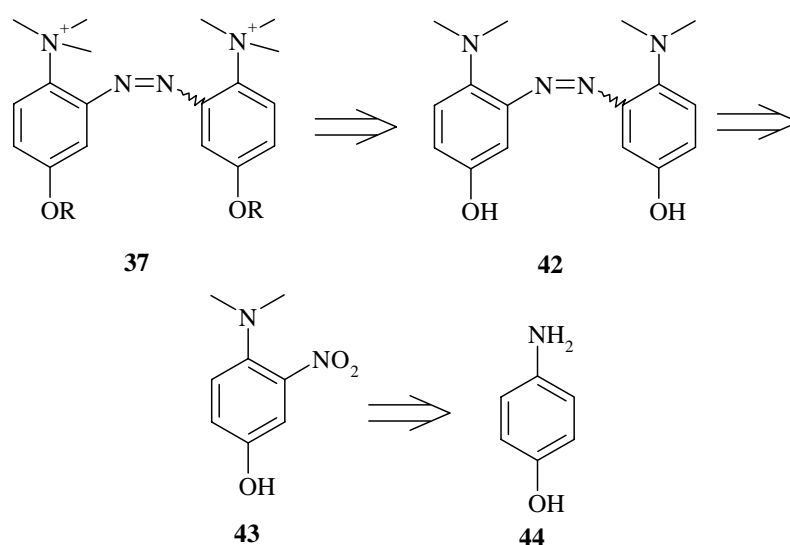


Schéma 2-9 : Analyse rétrosynthétique de la molécule 37.

La formation de la molécule amphiphile chargée **37** correspond à l'introduction du sel d'ammonium quaternaire. Cette étape rend la molécule soluble dans l'eau : ainsi pour des raisons d'extraction et de purification, nous avons choisi de réaliser cette étape en fin de synthèse. Afin de pouvoir faire varier la longueur des queues hydrophobes, la chaîne alkyle sera introduite le plus tard possible dans la synthèse par une réaction de Williamson à partir du composé **42**. Le couplage peut être obtenu en milieu réducteur à partir du dérivé nitro **43**. Le produit de départ commercial pour cette synthèse est le 4-aminophénol **44**.

b- Synthèse de l'amphiphile 37

(i)- Synthèse du 4-amino-3-nitrophénol 45¹⁰

La première étape est l'introduction d'un groupement nitro en *ortho* de l'amine.

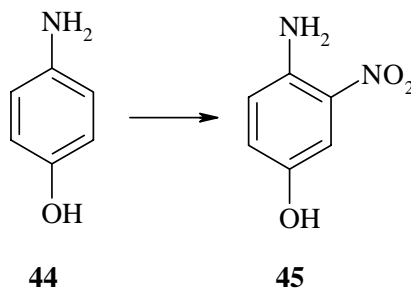
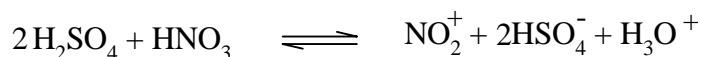


Schéma 2-10 : HNO_3 , H_2SO_4 , TA, 12 heures, 32 %.

Les conditions expérimentales utilisées sont les plus connues pour introduire une fonction azotée sur des cycles aromatiques. La nitration peut se faire dans l'acide nitrique seul mais le mélange acide nitrique / acide sulfurique est beaucoup plus réactif. Dans les deux cas, l'entité nitrante réactive est l'ion nitronium NO_2^+ . Celui-ci se forme par protonation et dissociation de HNO_3 , l'acide sulfurique apportant le proton nécessaire à cette réaction :



L'ion nitronium formé réagit sur le cycle aromatique par addition électrophile. Les effets activants des substituants du cycle conduisent à une orientation *ortho* par rapport à l'amine, les groupes amino et phénol activant en *ortho* et *para*. Dans le cas de cette réaction, l'effet donneur du groupe amino est plus important que celui de l'hydroxyle.

Nous pouvons donner deux raisons au faible rendement de cette étape :

- En milieu acide, l'amine est protonée ce qui peut conduire à une modification de l'orientation. Nous passons d'une orientation *ortho* / *para* à une orientation en *méta* pour l'amine.
- Les liaisons hydrogène qui se forment en milieu aqueux rendent le produit soluble dans l'eau, qui devient donc difficile à extraire.

Afin de réduire la solubilité de ces composés dans l'eau, une méthylation de l'amine est envisagée.

(ii)- Synthèse du 4-diméthylamino-3-nitrophénol **43**

Méthylation de l'amine avant la nitration

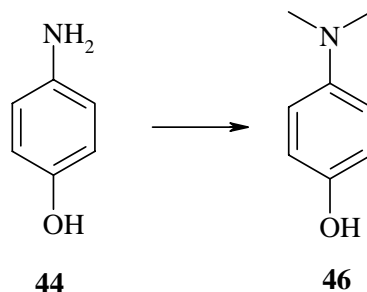


Schéma 2-11 : H_2CO , $NaBH_4$, $MeOH$, *argon*, *TA*, 1 heure.

Cette méthylation est réalisée en présence de formaldéhyde et de borohydrure de sodium. Selon la littérature, cette méthode a l'avantage de mener exclusivement à la biméthylation.⁶ La première étape est une attaque nucléophile du doublet libre de l'azote sur le carbone du formaldéhyde. La déprotonation de l'amine suivie de la protonation de l'alcool permet, par élimination d'eau, de conduire à l'imine. La réduction de celle-ci par $NaBH_4$ libère le doublet sur l'azote nécessaire à une deuxième attaque nucléophile. On peut ainsi relancer le mécanisme pour obtenir le composé **46**.

Cependant, l'isolation du produit n'a pas pu être réalisée en raison de la facilité d'oxydation à l'air du composé **46**. Le fait de méthyler l'amine augmente la densité électronique sur l'azote rendant **46** plus facilement oxydable que **44**.

Malgré le faible rendement conduisant au produit **45**, la méthylation de l'amine après nitration reste la meilleure voie de synthèse.

Méthylation de l'amine après nitration

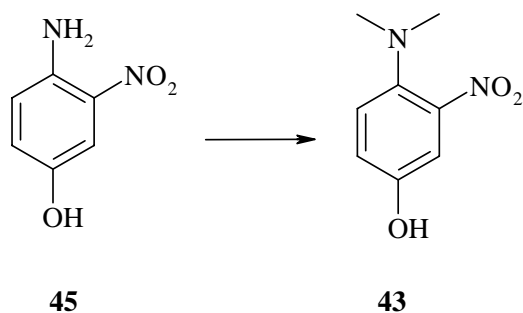


Schéma 2-12 : H_2CO , $NaBH_4$, $MeOH$, argon, TA, 1 heure.

Dans les mêmes conditions que précédemment, la méthylation de l'amine est directement réalisée sur le composé **45**. La présence du groupement nitro devrait diminuer la densité électronique sur l'azote du groupement diméthylamine et ainsi rendre le composé **43** moins oxydable. Dans le cas de la molécule **45**, la réaction souhaitée n'a pas lieu, **45** se dégrade.

2- Deuxième voie de synthèse

Vues les difficultés rencontrées dans les premières étapes de la synthèse précédemment décrite, une voie différente est envisagée.

(a)- Analyse rétrosynthétique

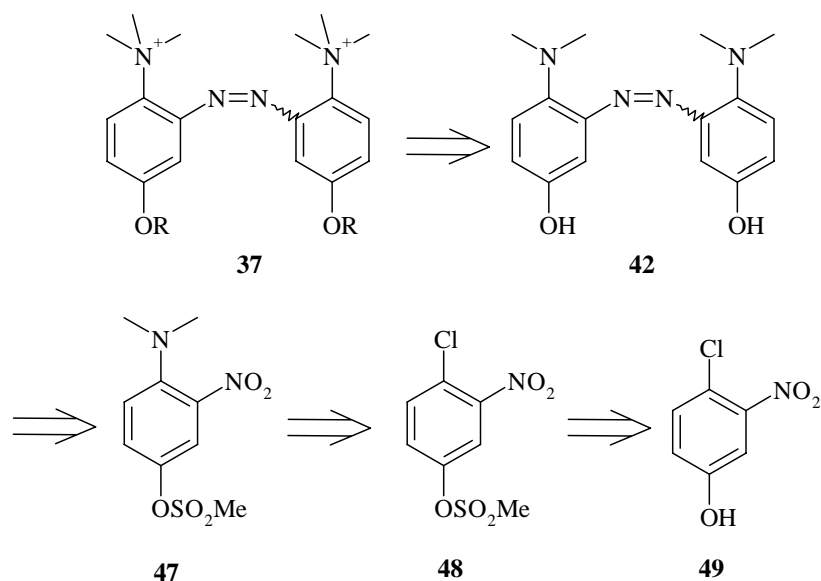


Schéma 2-13 : Analyse rétrosynthétique de la molécule **37**.

Par cette voie de synthèse, nous avons choisi de pallier aux problèmes de nitration et de méthylation en utilisant comme réactif de départ pour cette synthèse le produit commercial **49**. La protection temporaire du phénol permet d'introduire le groupement diméthylamino par une réaction de substitution *ipso* du chlore.

(b)- Synthèse du méthylsulfonate de 4-chloro-3-nitrobenzène **48**¹¹

Un effet *umpolung*¹² au niveau du phénol est obtenu par l'introduction d'un groupement méthane sulfonate (**Schéma 2-14**).

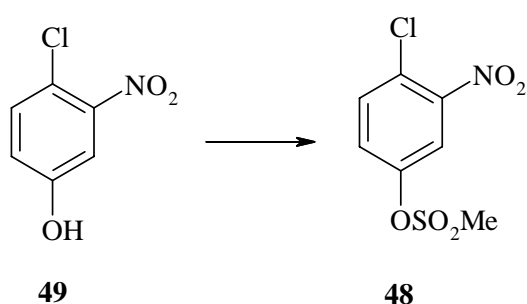


Schéma 2-14 : NaOH, MeSO₂Cl, H₂O, argon, 24 heures, 55°C, 93 %.

La réaction est réalisée dans l'eau en milieu basique (NaOH). L'anion phénolate réagit sur le chlorure de méthane sulfonate par une réaction d'alkylation. Il se forme du chlorure de sodium et de l'eau. Cette réaction est effectuée à température ambiante et sous atmosphère inerte. Une recristallisation dans le méthanol permet d'accéder au produit pur **48** avec un bon rendement.

(c)- Synthèse du 4-diméthylamino-3-nitrophénol **43**

Cette synthèse est réalisée en deux étapes. La première¹¹ consiste à former le méthylsulfonate de 4-diméthylamino-3-nitrobenzène **47** (**Schéma 2-15**). La déprotection du phénol conduit au produit **43**.

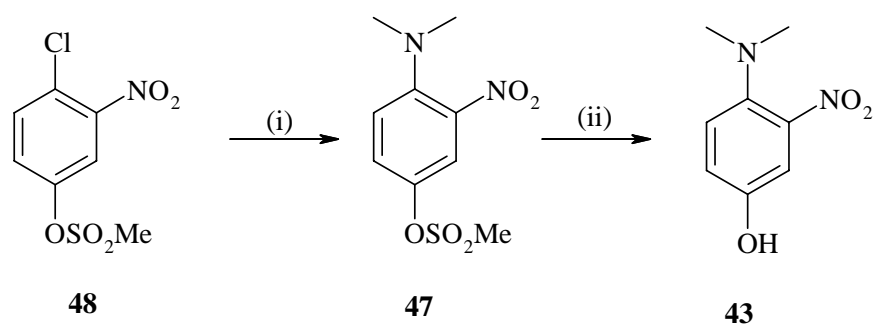
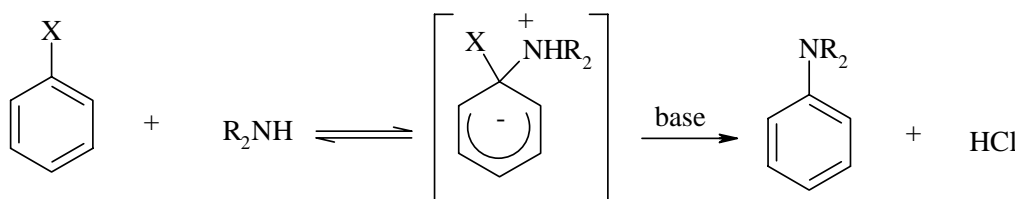


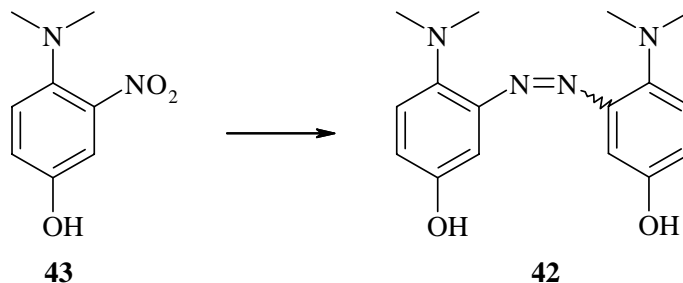
Schéma 2-15 : (i) Me_2NH (g), $MeCN$, $NaOH$ 40 %, argon, TA, 24 heures, 61 % (ii) KOH , $EtOH$, reflux, 30 minutes, 90 %.

La première étape est réalisée dans l'acétonitrile en présence d'un excès de diméthylamine suivant un mécanisme de substitution nucléophile *ipso* avec fixation d'un groupe diméthylamino et dégagement d'acide chlorhydrique.



La présence des groupements électroattracteurs en *para* et en *ortho* du site de substitution est favorable à l'attaque nucléophile de l'amine.

La deuxième étape¹³ est conduite en milieu basique (KOH) au reflux de l'éthanol. Ces deux étapes permettent d'accéder au produit **43** avec de bons rendements en comparaison avec la première voie de synthèse envisagée.

(d)- Formation du pont azobenzène¹⁴**(i)- Couplage réductif à partir du 4-diméthylamino-3-nitrophénol **43****

Les essais de couplage ont été menés sous atmosphère inerte et sous différentes conditions opératoires. Les différents résultats sont regroupés dans le **Tableau 2-2**.

Entrée	Réactif	Solvant	Température, temps	Produit
1	LiAlH ₄ (5 eq)	THF	Reflux, 2 heures	Dégradation
2	LiAlH ₄ (1,5 eq)	THF	Reflux, 6 heures	43
3	LiAlH ₄ (20 eq)	THF	TA, 1 jour	Dégradation
4	LiAlH ₄ (5eq)	Et ₂ O	TA, 2 heures	43
5	LiAlH ₄ (5 eq)	Et ₂ O	Reflux, 6 heures	Dégradation
6	LiAlH ₄ (10 eq)	Et ₂ O	Reflux, 2 heures	Dégradation
7	Zn, NaOH	MeOH	Reflux, 3 jours	43

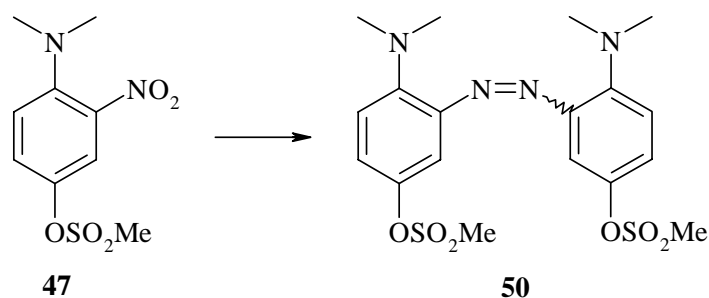
Tableau 2-2 : Conditions opératoires utilisées pour obtenir l'azobenzène **42**.

Le premier essai de couplage a été réalisé au reflux du THF avec 5 équivalents de LiAlH₄ (**entrée 1**). La réaction souhaitée n'a pas lieu et un produit de dégradation est formé. Cette même réaction est menée toujours au reflux du THF mais avec un nombre d'équivalents de réducteur plus faible pour éviter cette dégradation. Cependant, en utilisant 1,5 équivalents de LiAlH₄ (**entrée 2**), la réaction n'a pas lieu.

Comme nous l'avons mentionné ci-avant, la réaction de couplage peut être conduite dans l'éther diéthylique (**entrées 4-6**). Ces essais donnent les mêmes résultats que ceux obtenus en utilisant le THF comme solvant de réaction. En présence de zinc et au reflux du méthanol (**entrée 7**), la réaction n'a pas lieu.

Ces différents essais de synthèse montrent que la non réussite de cette étape de couplage n'est pas due à la quantité d'agent réducteur utilisé ou au solvant. Le produit de dégradation qui se forme peut être dû à une oxydation du produit **43**. Pour valider cette hypothèse, des essais de couplage ont été menés sur le produit **47** où le phénol est protégé par un groupement méthane sulfonate.

(ii)- Couplage réductif à partir du méthylsulfonate de 4-diméthyl-3-nitrobenzène 47



Ces synthèses menées dans les mêmes conditions que précédemment ne nous ont pas permis d'obtenir le produit **50**. Quelles que soient les conditions opératoires (**Tableau 2-3**), le produit obtenu est celui de déprotection du phénol conduisant à **43**.

Réactif	Solvant	Température, temps	Produit
LiAlH ₄ (2 eq)	THF	TA, 24 heures	43
LiAlH ₄ (10 eq)	Et ₂ O	TA, 6 heures	43

Tableau 2-3 : Conditions opératoires utilisées pour former **50**.

Ces résultats restent tout de même intéressants car nous avons réussi à pallier les problèmes d'oxydation.

Nous avons poursuivi cette voie de couplage sur le phénol protégé en introduisant la chaîne hydrophobe à ce stade de la synthèse.

(iii)- Couplage réductif à partir des 4-diméthylamino-3-nitroalkyldécyloxybenzènes 51

Synthèse des 4-diméthylamino-3-nitroalkyldécyloxybenzènes 51¹⁵

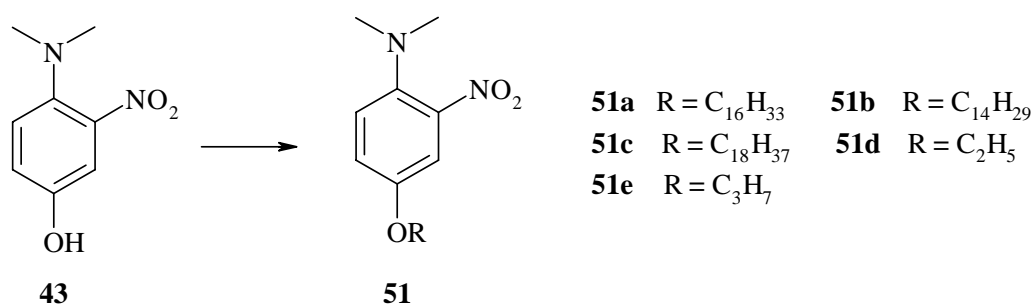
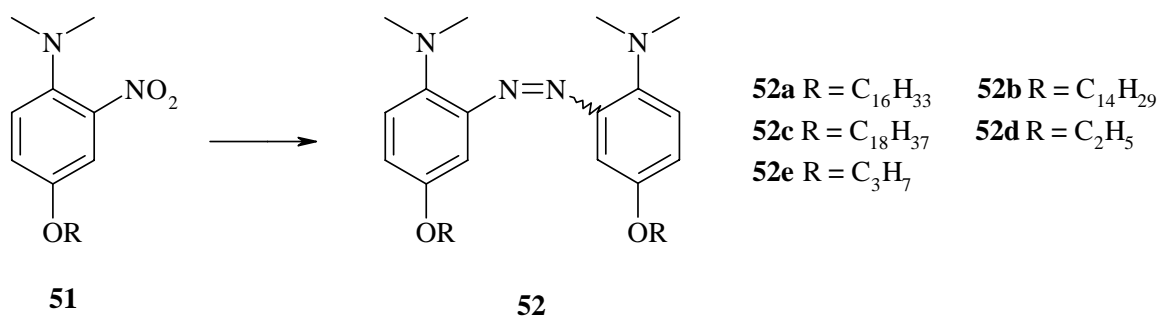


Schéma 2-16 : (**51a**) C₁₆H₃₃I, K₂CO₃, 18-c-6, azote, THF, reflux, 24 heures, quantitatif ; RBr, K₂CO₃, KI, 18-c-6, azote, THF, reflux, 24 heures, **51b** (90 %), **51c** (quantitatif), **51d** (82 %), **51e** (89 %).

L'introduction de la chaîne alkyle se fait par une réaction de Williamson. Cette réaction, découverte en 1850, est une substitution nucléophile d'ordre 2 (S_N2). Elle est réalisée en milieu basique au reflux du THF. La chaîne alkyle est introduite par l'intermédiaire d'un halogénure d'alkyle. Au laboratoire, nous avons le choix entre plusieurs dérivés halogénés.

La base utilisée, K₂CO₃, n'est pas soluble dans le THF. La cavité de l'éther couronne utilisée est spécifique aux cations potassium. Son action sur la base permet une meilleure solubilité de celle-ci et induit une meilleure réactivité.

Couplage réductif de **51**

Quelles que soient les conditions opératoires, la synthèse de l'azobenzène à partir de l'intermédiaire **51** n'a pas eu lieu. Dans tous les cas (**Tableau 2-4**), le produit de départ ne subit aucune réaction de réduction.

Réactif	Solvant	Température, temps	Produit
LiAlH ₄ (5 eq)	THF	Reflux, 12 heures	51
LiAlH ₄ (5 eq)	DME	Reflux, 12 heures	51
LiAlH ₄ (10 eq)	THF	TA, 24 heures	51
Zn, NaOH	MeOH, H ₂ O	Reflux, 4 jours	Dégradation

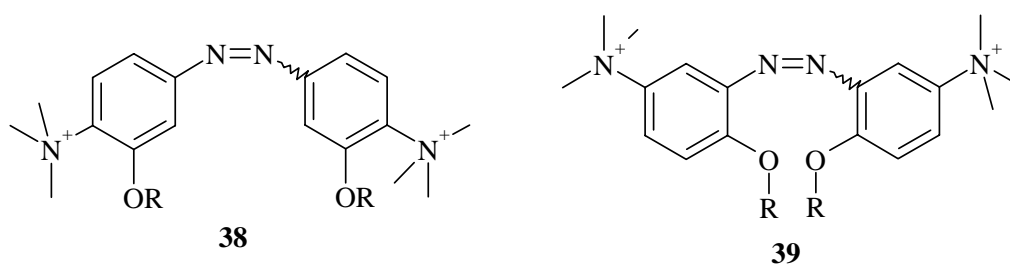
Tableau 2-4 : Conditions opératoires de formation des azobenzènes **52 a-e**.

A ce stade, il est important de considérer le mécanisme d'action du réducteur LiAlH₄. Comme nous l'avons mentionné précédemment, le transfert d'hydrure se fait par formation d'un complexe entre l'oxygène du dérivé nitro et le cation métallique aluminium (**Schéma 2-8**). Pour expliquer la non formation de l'azobenzène, il faut noter la position relative des substituants sur le cycle benzénique. Le groupement nitro subissant la réduction est en *ortho* d'un groupement diméthylamino. Il est tout à fait envisageable que l'encombrement stérique de ce groupe empêche la formation du complexe.

Dans cette hypothèse, notre choix de synthèse s'est porté sur les molécules pour lesquelles ce groupement est placé en *méta* et en *para* du groupement nitro.

II- Synthèse des molécules cibles 38 et 39

Les molécules cibles **38** et **39** ne diffèrent de la molécule **37** que par la position relative des têtes chargées. Dans la première, elles se trouvent en *para* du pont azobenzène, alors que pour la seconde elles sont en *méta*.



1- Analyse rétrosynthétique

Dans cette partie, nous ne détaillerons que la synthèse de la molécule amphiphile **38**. La formation de la structure **39** est similaire et a conduit aux mêmes résultats.

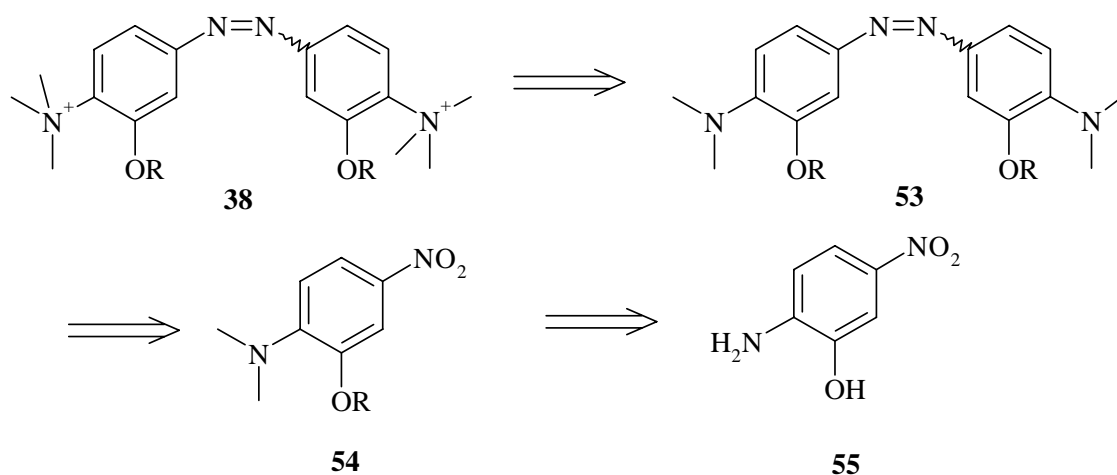
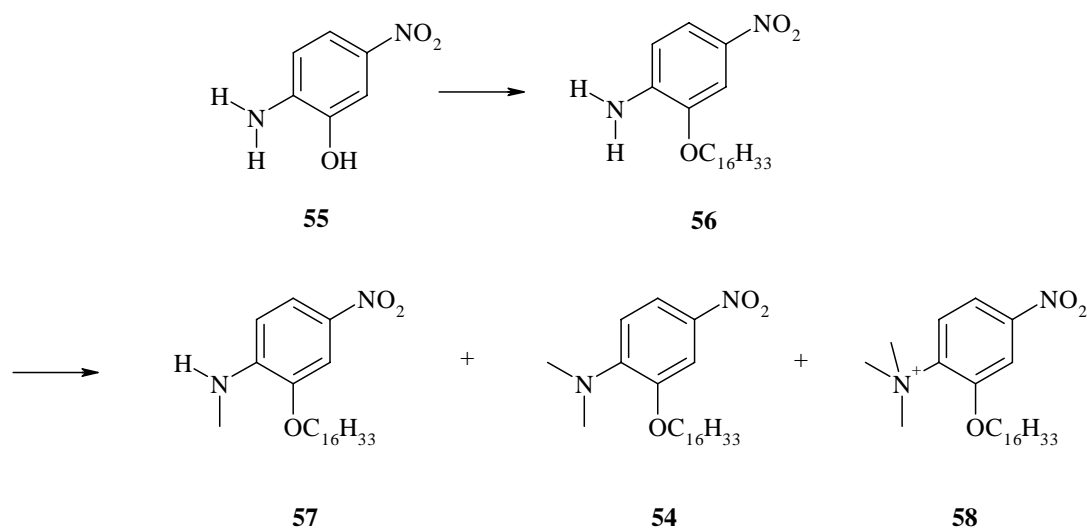


Schéma 2-17 : Analyse rétrosynthétique de la molécule **38**.

Le réactif de départ de cette synthèse est le 2-amino-5-nitrophénol **55**. La première étape est une méthylation du groupement amine qui constitue un prétexte à la formation de la tête chargée. La suite de la synthèse est similaire à celle du produit **37**.

2- Synthèse du 2-diméthylamino-5-nitrohexadécyloxybenzène **54**

Dans cette synthèse, nous avons choisi d'introduire la chaîne alkyle lors de la première étape. Elle est réalisée dans les mêmes conditions que celles utilisées pour la synthèse du produit **51**.



La méthylation de l'amine a nécessité l'utilisation de diverses méthodes et conditions opératoires (**Tableau 2-5**).

Les premiers essais de synthèse du produit **54** ont été menés en présence du iodométhane comme agent méthylyant (**entrées 1-6**). La réaction est, dans tous les cas, conduite en présence d'une base faible K_2CO_3 . Lorsque la réaction est réalisée à température ambiante dans l'acétonitrile (**entrée 1**), elle n'a pas lieu et on récupère le produit de départ. Des conditions moins douces, au reflux de l'acétonitrile (**entrée 3**), permettent d'aboutir au produit désiré **54**. Cependant, la réaction n'est pas totale et conduit à la formation de deux produits, le produit monométhylé **57** et le produit biméthylé **54**. La formation de ces deux produits a été également observée au reflux du THF (**entrée 6**) et à chaud dans le DMF (**entrée 4**). Lorsque la réaction est menée dans le DMF, la température du milieu réactionnel est importante. Dans un premier temps, nous avons chauffé à 60°C (**entrée 4**), les produits **57** et **54** se forment en quantités équivalentes. Une augmentation de la température à 90°C (**entrée 5**) conduit à la formation de ces deux produits, le produit **54** étant majoritaire. Cet effet de la température n'a pas été observé dans le THF ou l'acétonitrile.

Entrée	Réactifs	Solvant	Température Temps	Produits
1	MeI (6 eq), K ₂ CO ₃	CH ₃ CN	TA, 24 heures	56
2	MeI (6 eq), K ₂ CO ₃	DMF	TA, 24 heures	57, 56
3	MeI (6 eq), K ₂ CO ₃	CH ₃ CN	Reflux, 24 heures	54, 56, 57
4	MeI (6 eq), K ₂ CO ₃ , 18-c-6	DMF	60°C, 3 jours	54 (30%), 56 (35%), 57 (35%)
5	MeI (6 eq), K ₂ CO ₃ , 18-c-6	DMF	90°C, 24 heures	54 (40%), 56 (35%), 57 (25%)
6	MeI (6 eq), K ₂ CO ₃ , 18-c-6	THF	Reflux, 10 jours	54 (16%), 56 (54%), 57 (40%)
7	DMS (34 eq) ¹⁶		65°C, 2 heures	54 (4%), 56 (traces), 57 (35%), 58 (60%)
8	DMS (5 eq)	THF	Reflux, 2 jours	56, 57
9	DMS (5 eq), K ₂ CO ₃ , 18-c-6		65°C, 24 heures	54 (10%), 56 (64%), 57 (26%)
10	DMS (28 eq)		90°C, 2 jours	54 (20%), 57 (10%), 58 (70%)
11	NaBH ₄ , HCHO ¹⁷	MeOH	Reflux, 2 heures	56
12	NaBH ₃ CN, HCHO, ZnCl ₂ ¹⁸	MeOH	TA	56
13	BuLi (2,2 eq), MeI (2,2 eq)	THF	TA, 24 heures	54, 56, 57, 58
14	NaH (4 eq), MeI (2,2 eq)	THF	TA, 24 heures	54 (23%), 56 (20%), 57 (23%), 58 (33%)

Tableau 2-5 : Conditions opératoires utilisées pour la formation de **54**.

Par ces méthodes de synthèse, nous sommes arrivés à obtenir le produit **54**. Cependant, les produits monométhylés **57** et biméthylés **54** possèdent des temps de rétention très proches et nous avons rencontré des difficultés pour leur séparation sur colonne chromatographique. Celle-ci est longue mais réalisable dans des conditions d'éluion très peu polaires (pentane / éther diéthylique 95 / 5). Pour optimiser cette étape, nous nous sommes tournés vers d'autres conditions expérimentales.

D'après les données de la littérature,¹⁵ l'utilisation du diméthoxysulfonate (**entrées 7-10**) comme agent de méthylation est envisageable. Cette méthode a été appliquée à la synthèse du produit **54** : cependant, un troisième produit de réaction est apparu, le produit quaternisé **58** (**entrée 7**).

En suivant l'évolution de la réaction par chromatographie sur couche mince, nous avons remarqué que la formation du produit biméthylé **54** est plus rapide que lorsque nous utilisons le iodométhane comme agent de méthylation. Cependant, cette rapidité va de paire avec la rapidité de formation du produit quaternisé. La forte densité électronique due à la présence de deux méthyles facilite la formation de ce dernier.

Toujours d'après la littérature,¹⁶ une alkylation réductrice de l'amine est réalisable en présence d'un agent réducteur et du formaldéhyde (**entrées 11-12**). Dans un premier temps, nous avons utilisé le borohydrure de sodium (**entrée 11**) comme agent réducteur ; la réaction est menée au reflux du méthanol pendant deux heures. Appliquée à la molécule **56**, cette réaction ne conduit pas au produit **54**. Notre choix s'est donc porté sur l'utilisation d'un agent moins réducteur que NaBH₄, le cyanoborohydrure de sodium (**entrée 12**)¹⁷ : même dans ces conditions, la réaction n'a pas lieu.

Nous avons donc utilisé le butyllithium (**entrée 13**) dans le but d'effectuer une séquence déprotonation-alkylation. Dans un premier temps, nous avons additionné à froid (-40°C) au produit **56**, dissous dans du THF, 1,1 équivalent de BuLi et 1,1 équivalent de iodométhane. Par CCM, la formation du produit monométhylé **57** est observée. Il était donc envisageable que l'addition supplémentaire de 1,1 équivalent de BuLi et de MeI permettrait de former le produit **54**. Cependant, les résultats obtenus ne sont pas en accord avec les hypothèses énoncées : les produits **57** et **58** sont formés. Au final, le produit majoritaire est le produit monométhylé. Le fait d'ajouter le iodométhane à froid (-40°C) peut faciliter la formation de pentane à partir du BuLi : cette réaction secondaire pourrait expliquer la formation majoritaire du produit **57**. Pour confirmer cela, l'addition de MeI a été réalisée à température ambiante. Dans ces conditions, le produit **58** n'est pas formé mais le composé monométhylé reste majoritaire.

De toutes ces expériences, les conditions expérimentales les plus propices à l'obtention du produit **54** sont : K₂CO₃, 18-c-6, MeI, DMF, 90°C, 24 heures, 40 % (**entrée 5**).

3- Synthèse du 2,2'-bis(diméthylamino)-5,5'-bis(hexadécyloxy)azobenzène 53

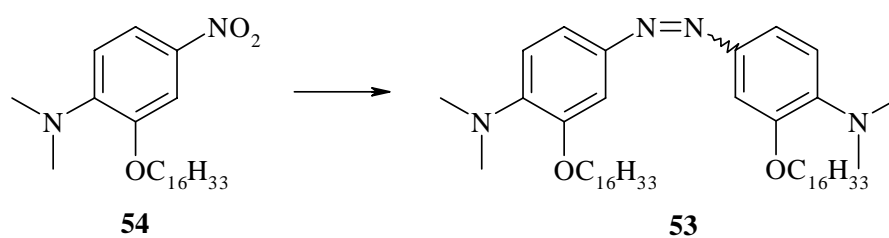
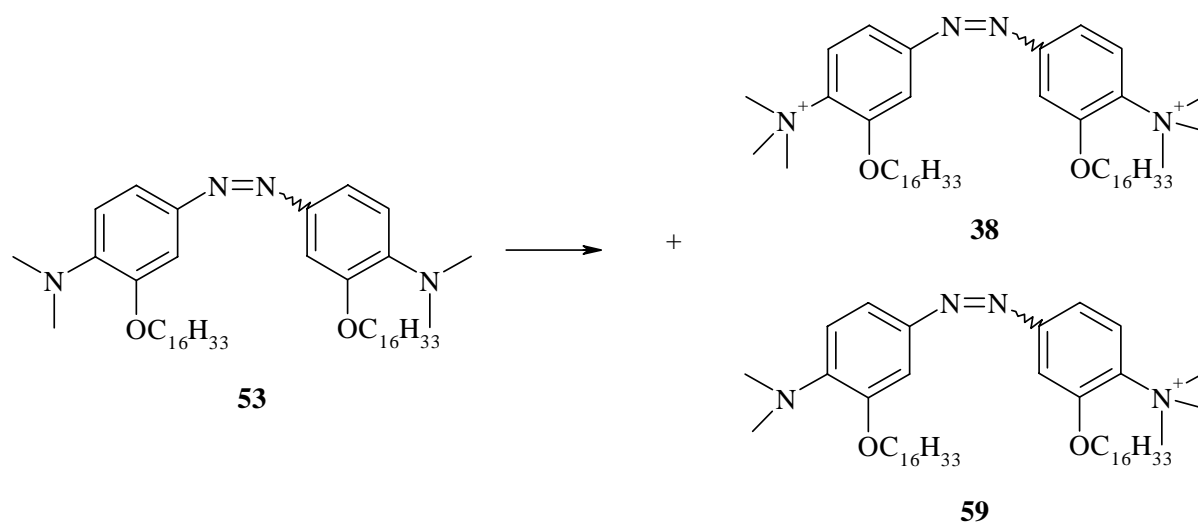


Schéma 2-18 : LiAlH_4 , THF, Δ , azote, 24 heures, 30 %.

La formation de l'azobenzène est réalisée au reflux du THF (**Schéma 2-18**) en présence d'un excès de LiAlH_4 (5 équivalents). Lors de la neutralisation par l'eau de l'excès de LiAlH_4 , un sel d'hydroxyde d'aluminium est formé et malgré plusieurs lavages, on ne peut pas récupérer la totalité du produit resté sur ce sel.

La réussite de ce couplage valide l'hypothèse que nous avons énoncée concernant la non formation du produit **52**. Ici, aucune gêne stérique ne semble empêcher la formation du complexe.

4- Synthèse du sel de 2,2'-bis(triméthylamino)-5,5'-bis(hexadécyloxy)azobenzène 38



Cette dernière étape de la synthèse conduit à la molécule cible tensioactive **38**. Elle doit être lancée dans une verrerie dépourvue de toutes sources de tensioactifs. La verrerie est donc au préalable lavée et passée aux ultrasons avec du méthanol et de l'eau puis séchée à l'étuve.

La perméthylation de l'azote a été réalisée sous plusieurs conditions réactionnelles (**Tableau 2-6**). Dans tous les cas, le réactif méthylant est utilisé en grand excès.

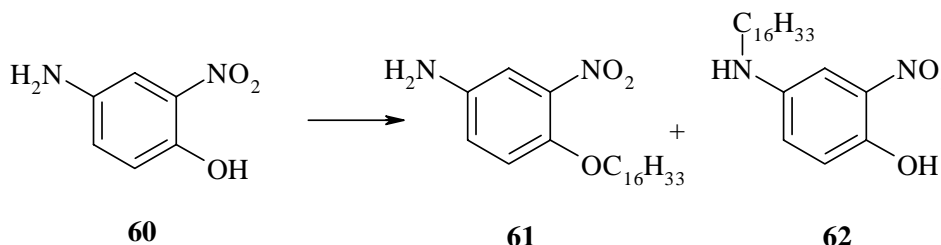
Réactif	Solvant	Température, temps	Produit
MeI	Et ₂ O	TA, 24 heures	53
MeI	Et ₂ O	65°C, 2 jours	59
MeI	CH ₃ CN	Reflux, 2 jours	59
MeI	HMPA	70°C, 1 semaine	Dégradation
MeI	Acétone	70°C, 1 semaine	Dégradation
MeI	DMSO/THF	TA, 24 heures	59
MeBr	THF	60°C, 4 jours	59
DMS	Acétone	70°C, 1 semaine	53
DMS	CH ₃ CN	Reflux, 24 heures	59

Tableau 2-6 : Conditions opératoires envisagées pour la formation du sel **38**.

Aucunes des conditions expérimentales utilisées ne conduisent à l'amphiphile **38**. La formation du produit **59** pour lequel la perméthylation ne se fait que d'un seul côté de la molécule freine la formation de **38**. Nous supposons que le sel d'ammonium quaternaire pauvre en électron active la fonction amine située à l'opposé par attraction des électrons à travers les cycles benzéniques.

5- Synthèse du 4,4'-bis(diméthylamino)-2,2'-bis(hexadécyloxy)azobenzène **66**

(a)- Synthèse du 4-amino-2-nitrohexadécyloxybenzène **61**



L'introduction de la chaîne alkyle à 16 carbones a tout d'abord été réalisée dans les mêmes conditions que pour le produit **51** (K₂CO₃, C₁₆H₃₃I, 18-c-6, THF, reflux, 24 heures, 45%).

Au cours de cette synthèse, la formation d'un produit secondaire a été observée. La chaîne alkyle a non seulement été introduite au niveau du phénol mais également au niveau de l'amine. Ces produits présentent sur CCM des polarités similaires rendant difficile leur purification sur colonne chromatographique. Afin d'améliorer le rendement, nous avons choisi dans un premier temps de modifier la base utilisée. Nous pensons que, contrairement à K_2CO_3 , l'utilisation d'une base plus forte comme KOH faciliterait la formation du phénolate par rapport au phénate. La réaction conduite avec KOH (KOH, $C_{16}H_{33}I$, THF/ H_2O , reflux, 24 heures, 57 %) permet d'atteindre des rendements en produit **61** légèrement plus élevés, mais ces conditions ne sont pas satisfaisantes. L'utilisation d'une base comme la triéthylamine a donné des résultats similaires.

A ce stade de la synthèse, nous avons été surpris par la différence importante de sélectivité pour l'introduction de la chaîne. Cependant, il est intéressant de noter la position relative des substituants les uns par rapport aux autres des produits **55** et **61**. Le groupement NO_2 a un effet mésomère $-M$, il est *m*-orienteur et favorise donc les substitutions qui sont en *mé*ta par rapport à lui. Les groupements OH, NH_2 et CH_3 ont eux un effet $+M$, ils sont *o/p*-orienteurs. En l'absence de groupe désactivant l'amine, la fonction OH est moins favorable que NH_2 pour l'introduction de la chaîne carbonée. Ceci explique en partie la difficulté à obtenir le produit **61** sélectivement. Nous avons donc choisi de bloquer le groupement NH_2 .

(b)- Synthèse de **61** via une étape de protection / déprotection de l'amine

Le groupe protecteur utilisé est une entité trifluoroacétate.¹⁹

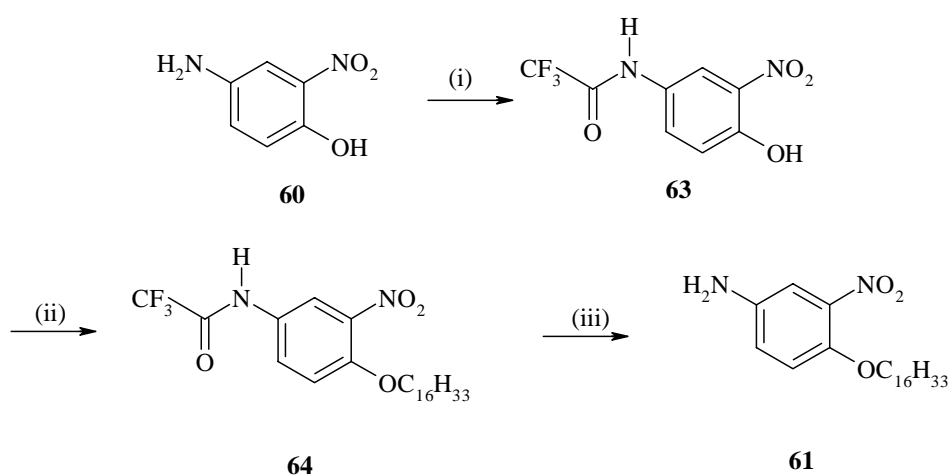


Schéma 2-19 : (i) $(CF_3CO)_2O$, THF, $65^\circ C$, 1 heure, quantitatif (ii) K_2CO_3 , $C_{16}H_{33}I$, 18-c-6, THF, 24 heures, reflux, 90 % (iii) K_2CO_3 , MeOH, H_2O , reflux, 3 heures, 80 %.

La première étape consiste donc à protéger la fonction amine de **60** en présence d'anhydride trifluoroacétique pour former une fonction amide. L'amine ainsi protégée permet d'introduire sélectivement la chaîne alkyle au niveau du phénol. La déprotection de l'amine a lieu en milieu basique et conduit au produit désiré **61**.²⁰

(c)- Synthèse du bromure 4,4'-bis(triméthylamino)-2,2'-bis(hexadécyloxy)azobenzène 39

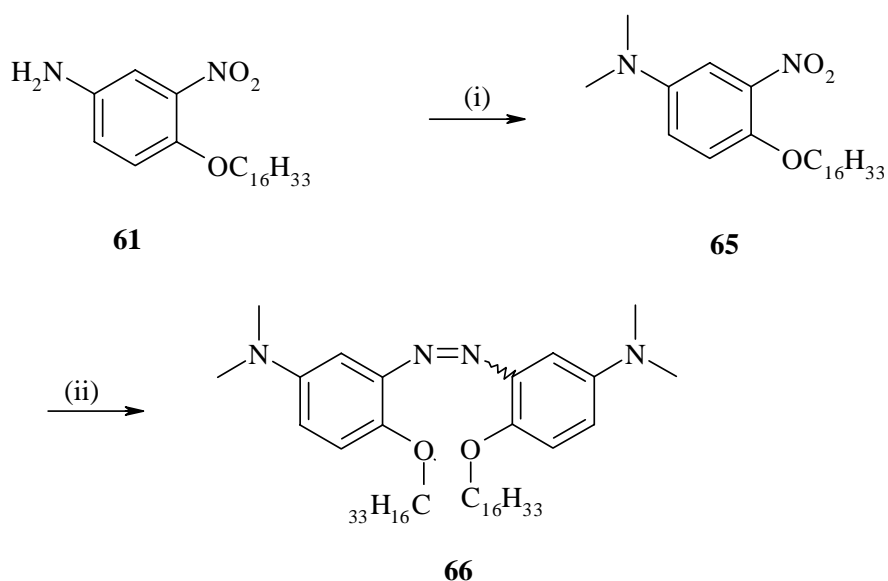


Schéma 2-20 : (i) *MeI, K₂CO₃, 18-c-6, DMF, 90°C, 24 heures, 42 %*; (ii) *LiAlH₄, THF, reflux, 24 heures, 30 %*.

Les conditions opératoires de méthylation de l'amine sont celles utilisées pour la synthèse du produit **54**. Lors de l'étape de quaternisation de l'amine, les problèmes rencontrés pour la synthèse de **38** se sont de nouveau posés.

6- Synthèse du 2,2'-bis(diméthylamineoxyde)-5,5'-bis(hexadécyloxy)azobenzène 38bis et du 4,4'-bis(diméthylamineoxyde)-2,2'-bis(hexadécyloxy)azobenzène 39bis

Pour des raisons que nous évoquerons plus tard dans le manuscrit, nous avons choisi de mettre en valeur les synthèses des produits **53** et **66** en modifiant la dernière étape pour former les molécules amphiphiles **38bis** et **39bis**.

Les amines tertiaires peuvent être converties en amine oxyde par oxydation. Le peroxyde d'hydrogène est souvent utilisé mais les peracides sont aussi des agents importants d'oxydation. L'attaque par le peroxyde d'hydrogène conduit à la formation d'un complexe trialkylammonium $R_3N-H_2O_2$ qui a pu être isolé.²¹ La décomposition de ce complexe est due à l'attaque de OH^+ provenant du peroxyde. Le mécanisme d'oxydation par les peracides est mal connu mais il est probablement similaire à celui du peracide de Caro.²²

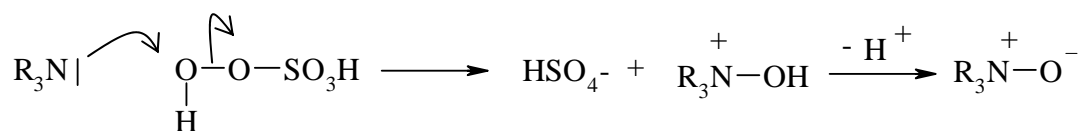


Schéma 2-21: Mécanisme du peracide de Caro.

La formation des amphiphiles zwitterioniques est réalisée en utilisant *m*-CPBA²³ comme peroxyde.

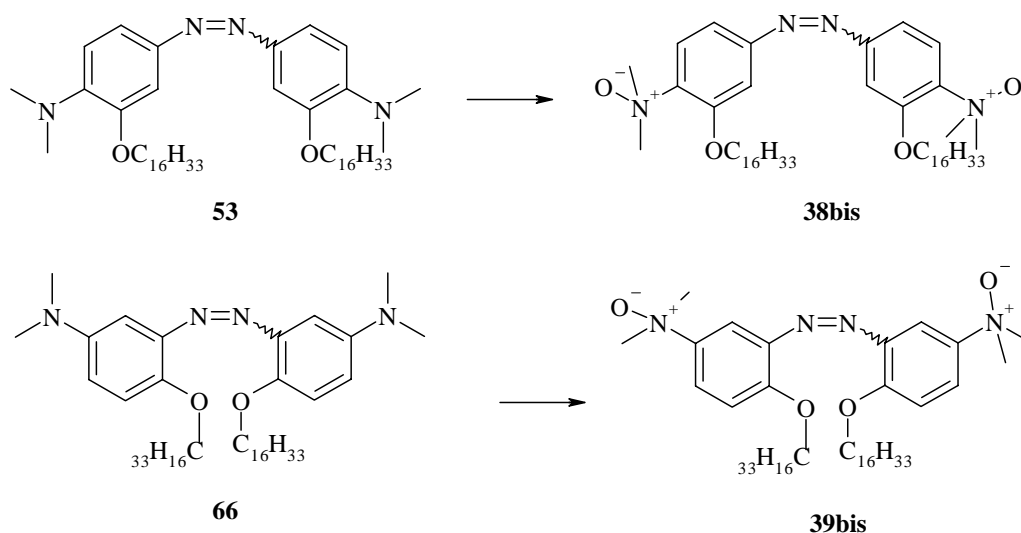


Schéma 2-22 : *m*-CPBA, $CHCl_3$, $0^\circ C$ (**38bis**) 20% (**39bis**) 25%.

III – Synthèses des molécules cibles 40 et 41

Nous avons envisagé la synthèse de deux autres molécules cibles (**Schéma 2-23**). Les calculs de mécanique moléculaire montrent une variation intéressante entre les distances des têtes polaires et des queues hydrophobes avant et après irradiation.

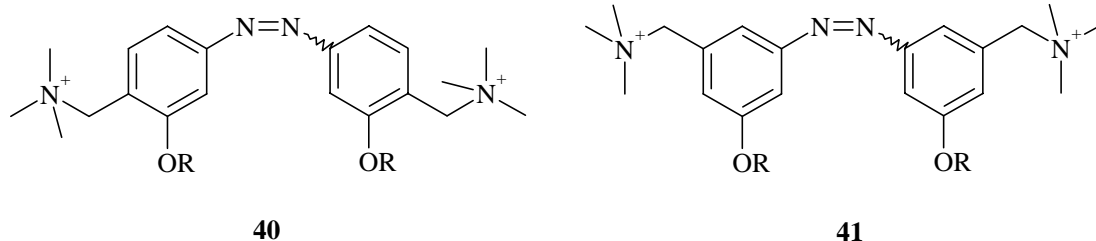


Schéma 2-23 : *Nouvelles molécules cibles 40 et 41.*

D'un point de vue structural, ces molécules diffèrent des molécules **38** et **39** au niveau de la tête polaire chargée : un carbone supplémentaire est intégré entre le cycle benzénique et l'ammonium quaternaire. Il a pour but d'isoler le chromophore azobenzène de l'effet fortement attracteur de l'ammonium quaternaire.

Cette synthèse est intéressante à deux points de vue :

- les difficultés rencontrées pour le produit **56** au niveau de la méthylation de l'amine sont supprimées.
- la nature de la formation du sel d'ammonium quaternaire peut pallier aux problèmes rencontrés pour les molécules **38** et **39**.

1- Analyse rétrosynthétique des amphiphiles **40**

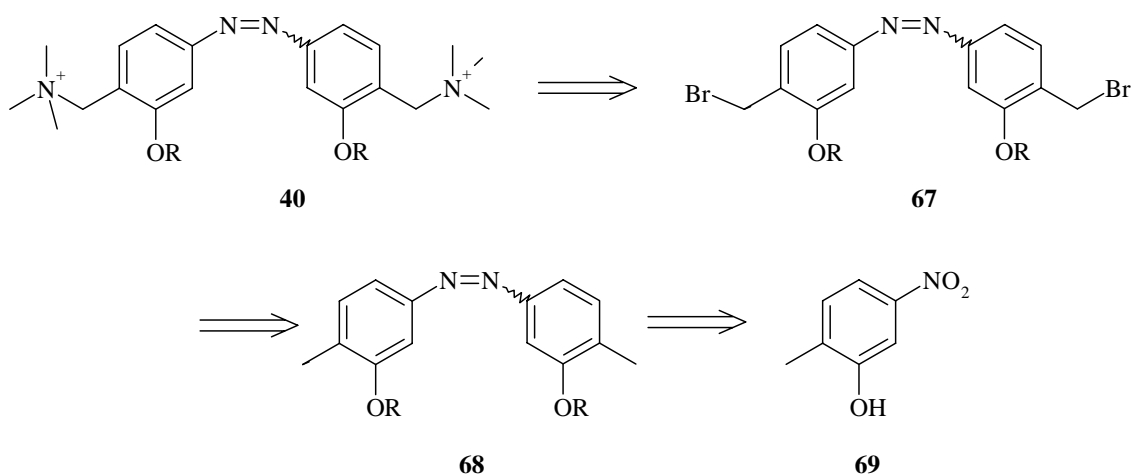


Schéma 2-24 : *Analyse rétrosynthétique pour les composés 40.*

Le point de départ de cette synthèse est le produit commercial **69**. La formation du pont azobenzène se fera par un couplage réductif similairement aux synthèses précédentes. Le produit **67** est obtenu par une réaction de bromation des groupements méthyles.

La formation de l'amphiphile se fait dans ce cas-ci par une réaction de substitution des atomes de brome par des ammoniums quaternaires. Les contre ions seront donc des atomes de brome.

(a)- Synthèse des 2,2'-bis(méthyl)-5,5'-bis(alkyldécyloxy)azobenzènes 68

Les premières étapes (**Schéma 2-25**) sont identiques aux étapes conduisant au produit **53**. Des chaînes alkyles de longueurs différentes ont été introduites au niveau du composé **69**. Afin d'étudier l'effet du volume des parties hydrophobes sur les morphologies d'agrégats, nous avons introduit trois chaînes de longueurs différentes : une chaîne en C14, en C16 et en C18.

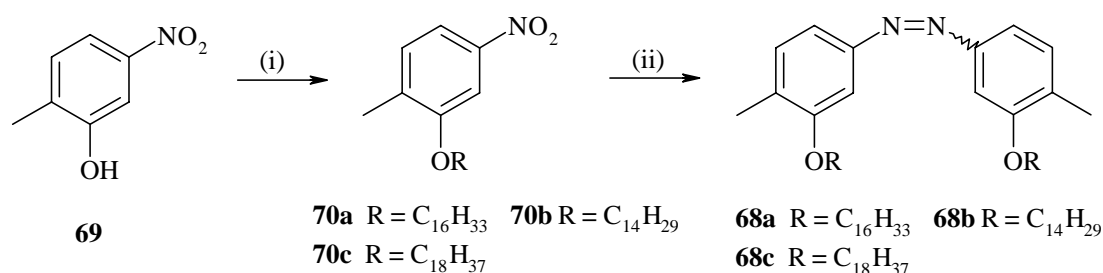


Schéma 2-25 : (i) K₂CO₃, 18-c-6, C₁₆H₃₃I, THF, reflux, 24 heures, (**70a**) quantitative; K₂CO₃, 18-c-6, RBr, KI, THF, reflux, 24 heures, **70b** (90 %) **70c** (85 %) (ii) LiAlH₄, THF, reflux, 24 heures, **68a** (33 %) **68b** (30 %) **68c** (30 %).

(b)- Synthèse des 2,2'-bis(bromoéthyl)-5,5'-bis(alkyldécyloxy)azobenzènes 67²⁴

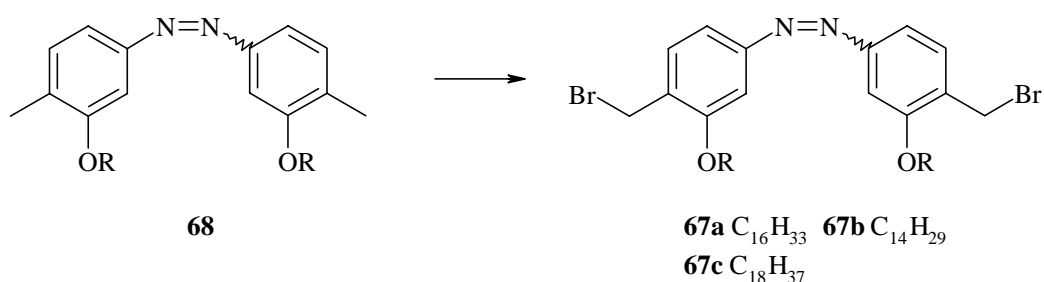


Schéma 2-26 : NBS, (PhCO₂)₂, CCl₄, azote, reflux, 6 heures, **67a** (54%), **67b**, (55 %), **67c** (49 %).

L'étape de bromation est réalisée au reflux du tétrachlorure de carbone. L'agent de bromation utilisé est le *N*-bromosuccinimide (NBS). Cette réaction n'est pas totale mais nous n'avons pas observé de produit monobromé. Les produits **68** et **67** possèdent des temps de rétention très proches. L'obtention des produits **67** se fait par purification sur colonne chromatographique, celle-ci est longue et fastidieuse et se fait dans des conditions d'élution très peu polaires.

(c)- Synthèse des bromures de 2,2'-bis(1,1,1-triméthylammoniuméthyl)-5,5'-bis(alkyldécyloxy)azobenzènes 40

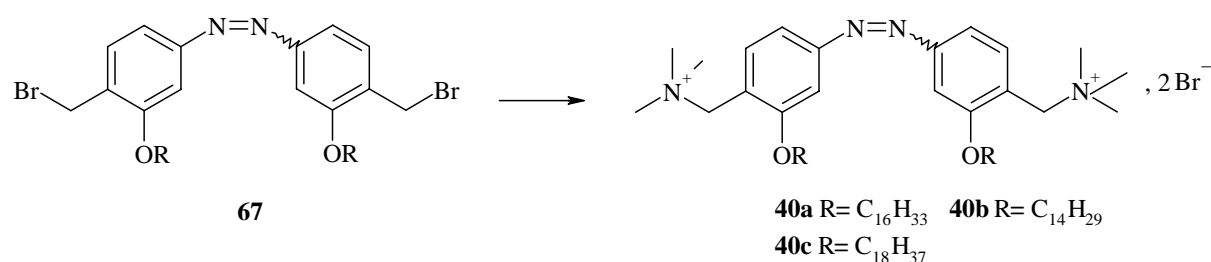


Schéma 2-27 : Me_3N (g), THF, TA, 24 heures, **40a** (80 %), **40b** (85 %), **40c** (80 %).

La substitution du brome se fait par l'intermédiaire de la triméthylamine que l'on fait buller dans le milieu réactionnel. Plusieurs solvants ont été utilisés pour réaliser cette étape : un mélange CH_3CN / THF, l'éther diéthylique, le THF, le DMF ou l'acétone. Quel que soit le solvant utilisé, la réaction a lieu. Pour des raisons de facilité de distillation et d'utilisation, nous utiliserons toujours le THF.

L'obtention des produits purs **40a-c** se fait par précipitation avec de l'acétone du produit dissous dans un minimum de chloroforme. Les produits sont ensuite dissous dans de l'eau ultra pure et filtrés sur filtres millipores afin d'être lyophilisés.

2- Analyse rétrosynthétique de l'amphiphile 41

L'analyse rétrosynthétique (**Schéma 2-28**) de l'amphiphile **41** diffère des geminis précédemment étudiés dans les premières étapes. En effet, la molécule similaire au produit **69** où les substituants sont en *méta* les uns par rapport aux autres n'est pas commerciale.

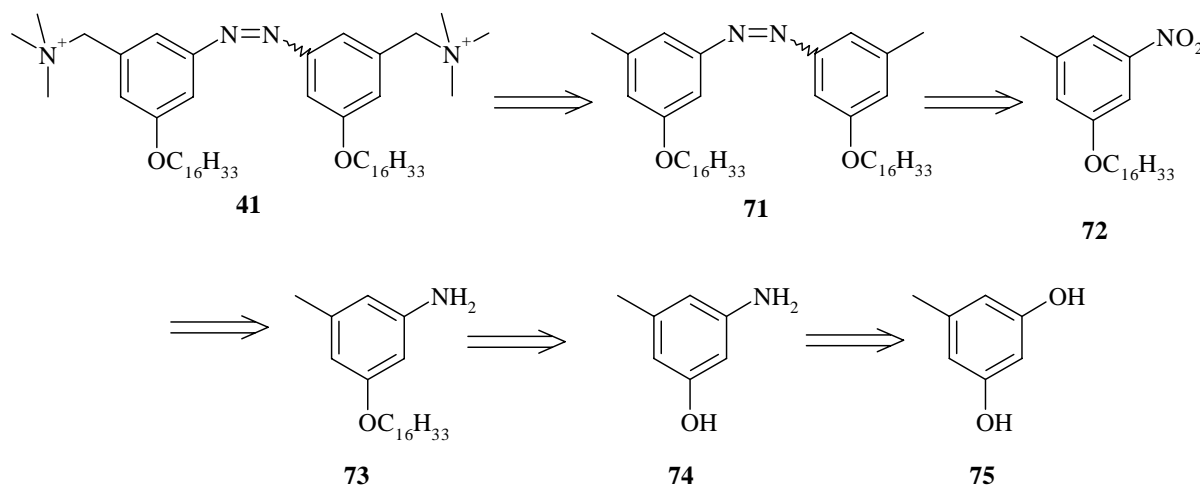


Schéma 2-28 : Analyse rétrosynthétique.

Le réactif de départ est le produit commercial **75**. Afin d'introduire le groupement nitro permettant le couplage réductif, il faut réaliser une substitution *ipso* d'un groupement hydroxyle. L'introduction de la chaîne alkyle conduit au produit **73** qui subit une réaction de réduction de l'amine. Le produit **72** étant ainsi formé, la suite de la synthèse est similaire à celle conduisant à **40**.

(a)- Synthèse du 3-amino-5-méthylphénol **74²⁵**

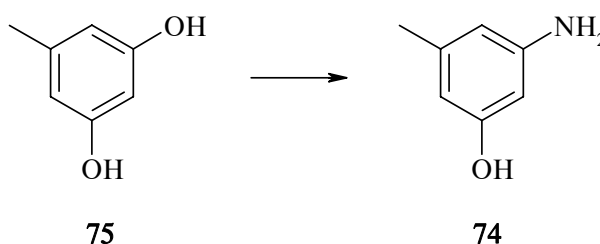


Schéma 2-29 : NH_4Cl , NH_3 28%, H_2O , $180^\circ C$, 12 heures, 40 %.

La substitution du groupement hydroxyle par un groupement amine est réalisée en milieu basique. La réaction menée à $180^\circ C$ dans un autoclave n'est pas totale. Le produit souhaité est soluble dans la phase aqueuse, ce qui a posé quelques problèmes pour son isolation. Une distillation à pression réduite de l'eau a été réalisée avant d'effectuer une purification sur colonne chromatographique flash. Ces étapes d'extraction et de purification expliquent le faible rendement de cette réaction.

(b)- Synthèse de **73 via une étape de protection / déprotection de l'amine**

Comme pour la synthèse du produit **61**, l'alkylation du phénol ne se fait pas avec de bons rendements. La chaîne alkyle se met indifféremment sur l'amine et le phénol. Une étape de protection / déprotection de l'amine est nécessaire.

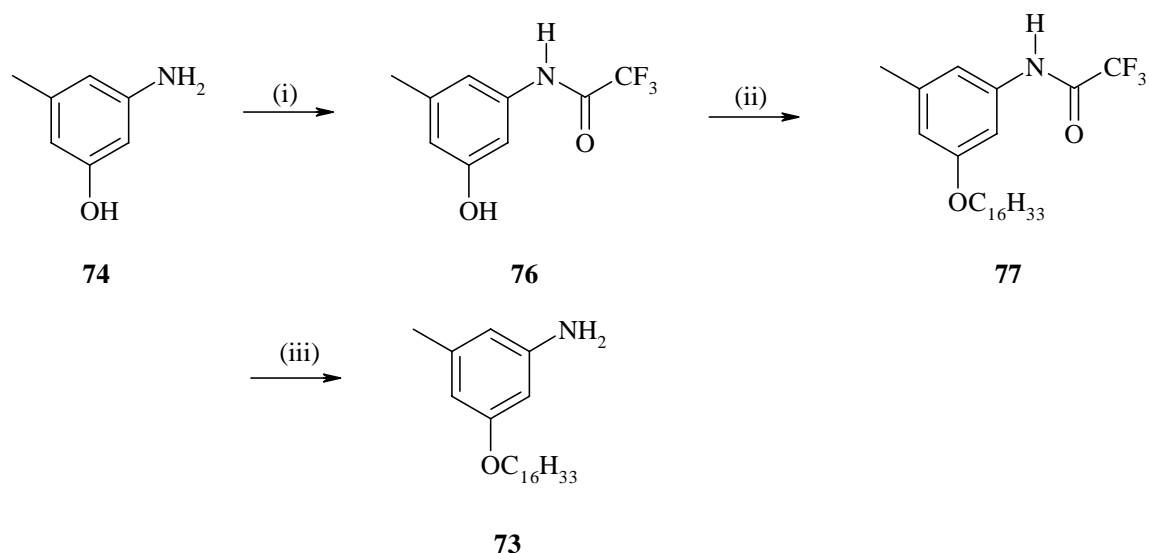


Schéma 2-30 : (i) $(CF_3CO)_2$, THF, $65^\circ C$, 1 heure, quantitatif (ii) K_2CO_3 , $C_{16}H_{33}I$, 18-c-6, THF, 24 heures, reflux, 90 % (iii) K_2CO_3 , MeOH, H_2O , reflux, 3 heures, quantitatif.

(c)- Synthèse du 3-méthyl-5-nitro(hexadécyloxy)benzène 72²⁶

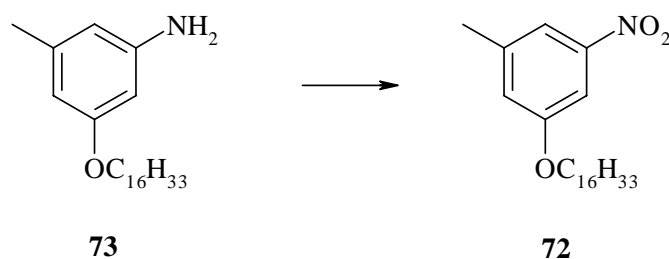


Schéma 2-31 : $MgSO_4$, $KMnO_4$, acétone/ H_2O , $25-30^\circ C$, 4 jours, 25 %.

L'oxydation de l'amine aromatique est réalisée en présence du permanganate de potassium. Durant l'addition de $KMnO_4$, le milieu réactionnel doit être maintenu entre 25 et $30^\circ C$ pour éviter sa rapide consommation par réaction avec l'acétone. L'utilisation de $MgSO_4$ permet de précipiter l'ion hydroxyle qui se forme au cours de la réaction.

(d)- Synthèse du bromure de 3,3'- bis(hexadécyloxy) -5,5'- bis(1,1,1-triméthylammoniumméthyl)azobenzène 41

Les dernières étapes de la synthèse de **41** sont identiques à celles conduisant à l'amphiphile **40**.

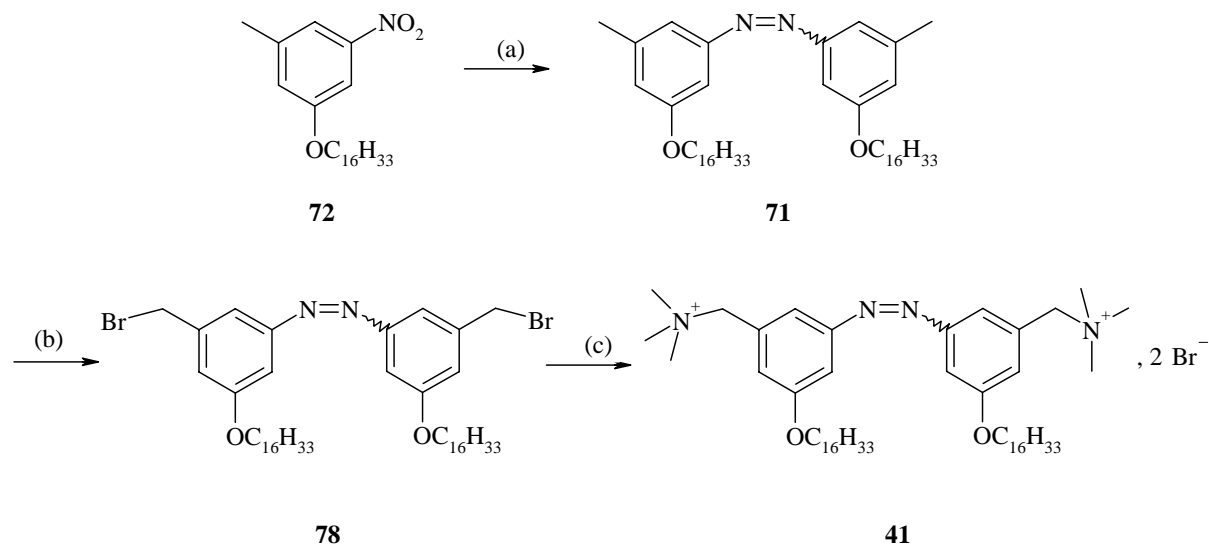


Schéma 2-32: (a) LiAlH_4 , THF, reflux, 24 heures, 33% (b) NBS, $(\text{PhCO}_2)_2$, CCl_4 , azote, reflux, 6 heures, 51 % (c) Me_3N (g), THF, TA, 24 heures, 80 %.

-
- ¹ Zollinger, H. *Azo and diazo Chemistry* **1961**, Wiley-Interscience, New York.
 - ² Patai, S. *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, Wiley, New York, **1978**, chapitres 8, 11, 14.
 - ³ Saunders, H.; Allen, R. L. M. *Aromatic Diazo Compounds* **1985**, 3^{ième} éd., Edward Arnold, London.
 - ⁴ Boyer, C. *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups* **1969**, Wiley, New York, 278.
 - ⁵ Pratt, E. F.; McGovern, T.P. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1540.
 - ⁶ Wheeler, O. H.; Gonzalez, D. *Tetrahedron* **1964**, 20, 189.
 - ⁷ Firouzabadi, H.; Mostafavipoor, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 914.
 - ⁸ Bottaccio, G.; Chiusoli, G. P. *Chem. Commun.* **1966**, 618.
 - ⁹ Bigelow, H. E.; Robinson, D. B. *Org. Syn.*, Coll. Vol. 3, **1955**, 103.
 - ¹⁰ Horning, E. C. *Org. Syn.*, Coll. Vol. 3, **1955**, 658.
 - ¹¹ Pelster, H.; Heiss, R. Farbenfabriken Bayer A.-G., 4-amino-3-nitrophénols from 3-nitro-4-chlorophenyl methane sulfonates, DE 1260468.
 - ¹² Seebach *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 239.
 - ¹³ Wolfrom, M. L.; Koos, E. W.; Bhat, H. B. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 1058.
 - ¹⁴ Nystrom, R. F.; Brown, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3738.
 - ¹⁵ Banerjee, S. K.; Gupta, B. D.; Singh, K. *Chem. Commun.* **1982**, 815.
 - ¹⁶ Crossley, M. L.; Dreisbach, P. F.; Hofmann, C. M.; Parker, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 573.
 - ¹⁷ Sondengam, B. L.; Hentchoya Hémo, J.; Charles, G. *Tetrahedron letters* **1973**, 3, 261.
 - ¹⁸ Sunggak, K.; Chang Ho, O.; Jae, S. K. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1927.
 - ¹⁹ Greiner, J.; Pastor, R.; Cambon, A. *J. Fluorine Chem.* **1984**, 25, 513.
 - ²⁰ Bergeron, R. J.; McManis, J. S. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3108.
 - ²¹ Oswald, A. A.; Guertin, D. L. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 651.
 - ²² Ogata, T.; Tabushi, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1958**, 31, 969.
 - ²³ Pentimalli, L. *Tetrahedron* **1959**, 5, 27.
 - ²⁴ Masashi, T.; Takehito, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2939.
 - ²⁵ Monotshefte Fuer Chemie **1952**, 83, 24.
 - ²⁶ Kornblum, N.; Jones, W. *J. Org. Chem.* **1963**, 43, 87.

Chapitre 3

CARACTERISATIONS PHYSICO- CHIMIQUES DES SYSTEMES AMPHIPHILES

A- Etudes des molécules amphiphiles par spectroscopies UV

I- Spectres d'absorption UV des isomères *E* des produits 40a-c et 38bis

Trois millilitres d'une solution d'amphiphiles de concentration connue dans le chloroforme sont introduits dans la cuve UV. Les spectres d'absorption UV (**Figure 3-1**) ont été réalisés à température ambiante.

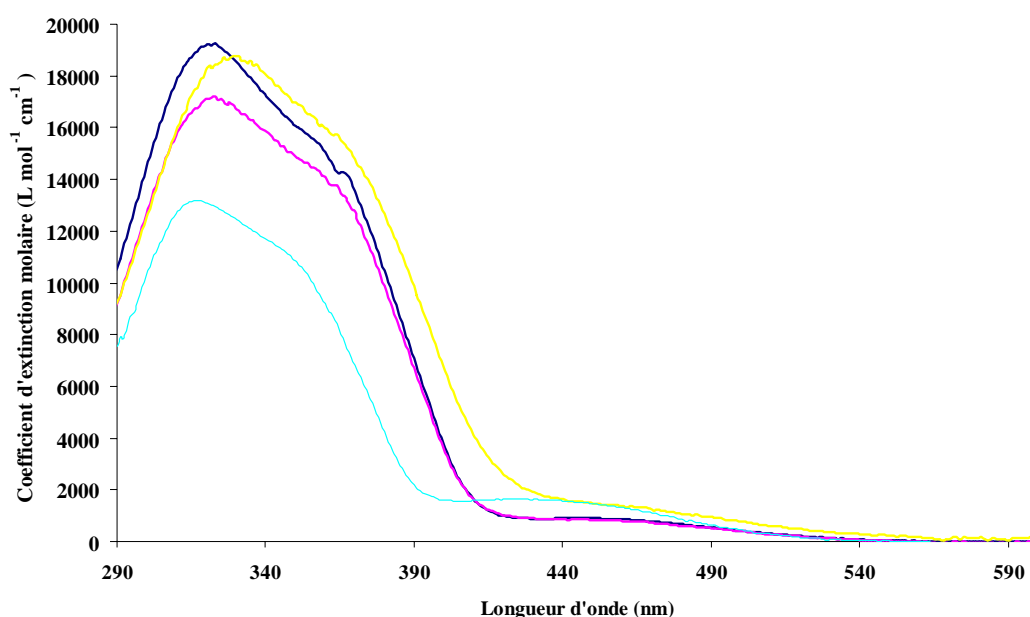


Figure 3-1 : Spectres d'absorption UV dans le chloroforme des isomères *E* de **40a** ($1,2 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, —), de **40b** ($1,3 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, —), de **40c** ($4,8 \cdot 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, —) et de **38bis** ($4,4 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, —).

Les spectres d'absorption UV des amphiphiles synthétisés sont caractéristiques des spectres d'absorption des azobenzènes donnés dans la littérature. Les deux bandes d'absorption UV sont présentes : une bande de forte intensité aux alentours de 325 nm correspondant à la transition $\pi\pi^*$ du chromophore et une bande de plus faible intensité vers 450 nm pour la $n\pi^*$. Les coefficients d'extinction molaire de ces bandes d'absorption sont présentés ci-dessous.

	$\epsilon ; \lambda_{\max}$	$\epsilon ; \lambda_{\max}$
40a	18780 ; 329 nm	1490 ; 450 nm
40b	19670 ; 323 nm	990 ; 450 nm
40c	20470 ; 323 nm	1240 ; 450 nm
38bis	13150 ; 323 nm	1520 ; 450 nm

Tableau 3-1 : Coefficients d'extinction molaire ϵ ($L mol^{-1} cm^{-1}$) pour **40a-c** et **38bis**.

II- Effet de la longueur d'onde d'irradiation sur les isomères *E*

L'observation de l'isomère *Z* a été réalisée pour différentes longueurs d'onde d'irradiation. Les résultats sont présentés **Figure 3-2** pour la molécule **40c**.

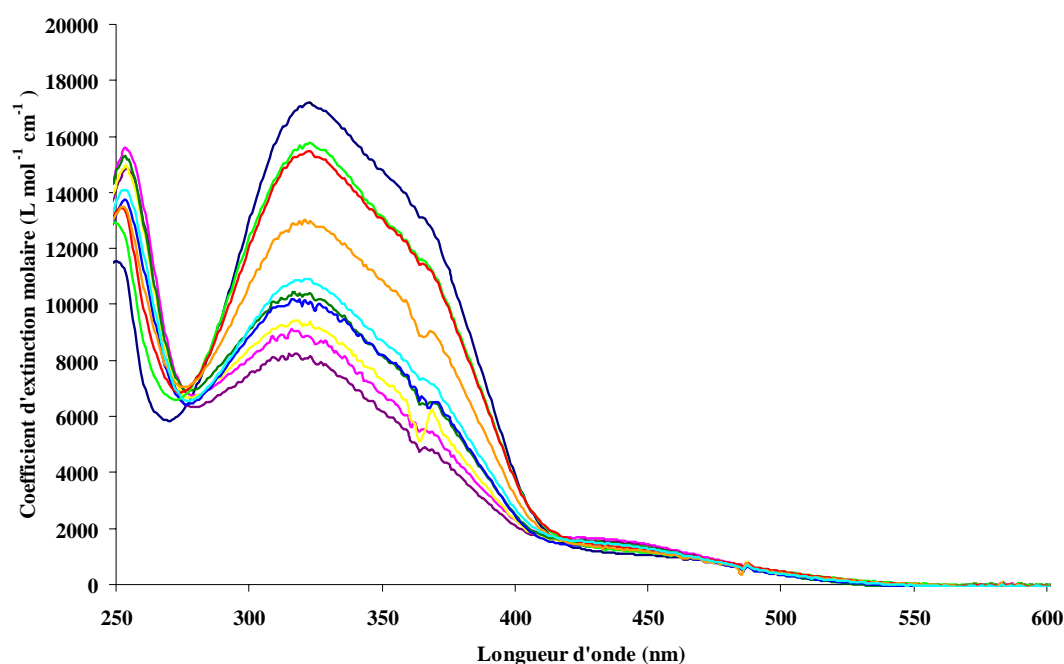


Figure 3-2 : Effet de la longueur d'onde d'irradiation pour l'isomère **40c** ($CHCl_3$, $1,33 \cdot 10^{-4} mol l^{-1}$): **40c-E** (—), à l'équilibre photostationnaire après irradiation: à 285 nm (30 minutes, —), à 300 nm (30 minutes, —), à 320 nm (25 minutes, —), à 355 nm (25 minutes, —), à 365 nm (15 minutes, —), à 370 nm (15 minutes, —), à 375 nm (15 minutes, —) et à 385 nm (20 minutes, —).

Ces longueurs d'onde ont été choisies autour de la bande maximale d'absorption située à 325 nm. Le système d'irradiation est un banc optique permettant de fixer une longueur d'onde précise à l'aide d'un monochromateur équipé d'un réseau. Pour chaque longueur d'onde, un spectre UV est enregistré toutes les cinq minutes jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'évolution au niveau de l'intensité des bandes d'absorption.

Le meilleur rapport entre les coefficients d'extinction molaire des isomères *E* et *Z* à 323 nm (**Figure 3-3**) est obtenu pour une longueur d'onde d'irradiation comprise entre 365 nm et 380 nm.

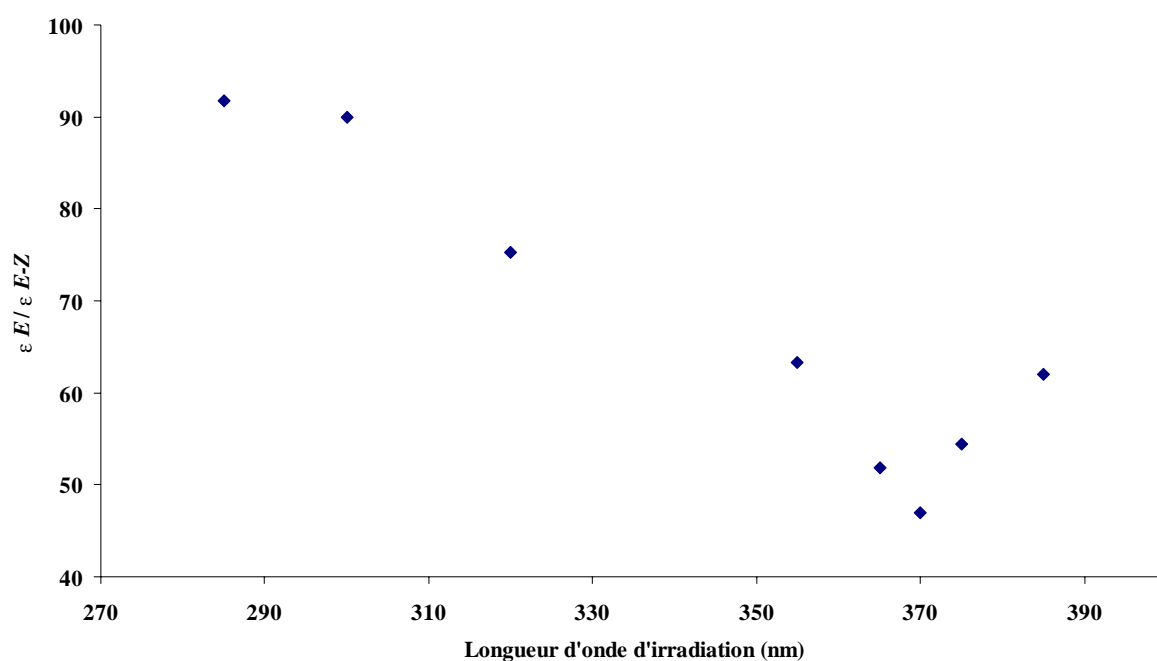


Figure 3-3 : Rapport de l'absorbance à 323 nm des isomères *E* et *Z* de **40c** pour différentes longueurs d'onde d'irradiation.

III- Spectres d'absorption UV des isomères *Z* de **40a-c** et **38bis**

Trois millilitres d'une solution d'amphiphiles de concentration connue dans du chloroforme deutéré sont placés dans une cuve UV. Les spectres d'absorption électronique des isomères *E* sont enregistrés puis les solutions sont irradiées pendant 10 min à 365 nm (lampe 7 W) jusqu'à atteindre l'équilibre photostationnaire. Un nouveau spectre d'absorption UV correspondant aux mélanges d'isomères *E* et *Z* est enregistré.

Une fois l'état photostationnaire atteint, un spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) permet de mettre en évidence la position relative des pics correspondant aux isomères *E* et *Z*. Une mesure de l'intensité relative des pics correspondant à un même groupement chimique pour les deux formes nous conduit à la proportion de ces deux isomères à l'état photostationnaire. Un exemple est donné pour le produit **38bis**.

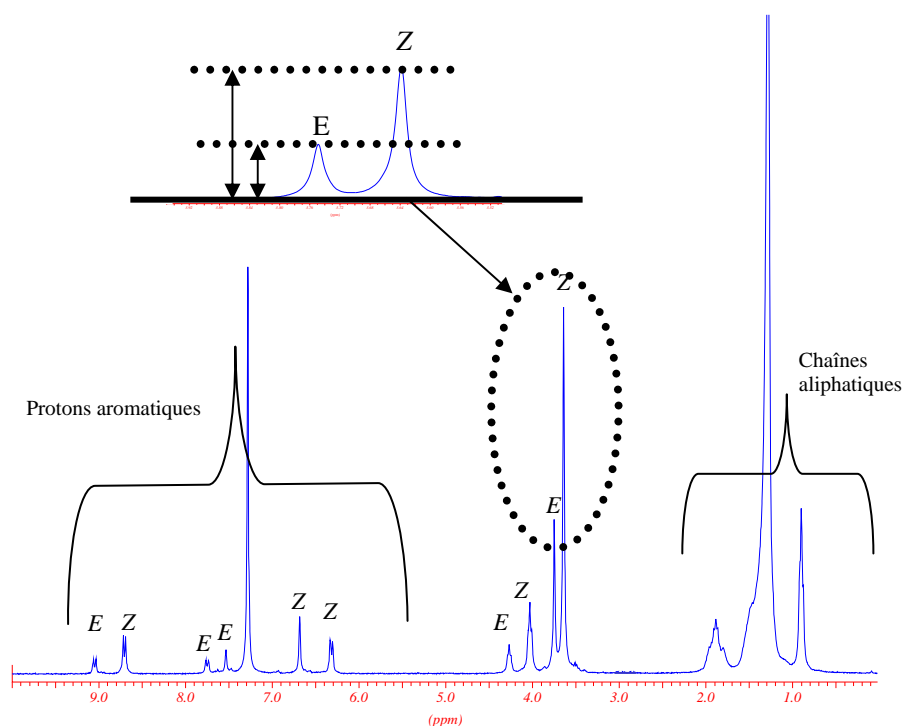


Figure 3-4 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3) du mélange *E*-*Z* de **38bis**.

Cette étude a été réalisée dans les mêmes conditions pour les produits **40a-c**. Les proportions en isomères *E* et *Z* sont données dans le **Tableau 3-2**.

Amphiphiles	<i>E</i>	<i>Z</i>
40a	20 %	80 %
40b	45 %	55 %
40c	51 %	49 %
38bis	26 %	74 %

Tableau 3-2 : Pourcentages en isomères *E* et *Z* des composés **40a** (utilisation d'un banc optique), **40b-c** et **38bis** (utilisation lampe 7W) obtenus après 10' d'irradiation à 365 nm dans du CDCl_3 .

La connaissance de ces proportions nous permet d'estimer le spectre de l'isomère Z par rapport au spectre UV du mélange Z, E par la relation suivante :

$$Abs_Z = \frac{Abs_{mélange} - \% E \times Abs_E}{\% Z}$$

Le spectre d'absorption UV des isomères E et Z du gemini **40a** est donné ci-dessous après calculs.

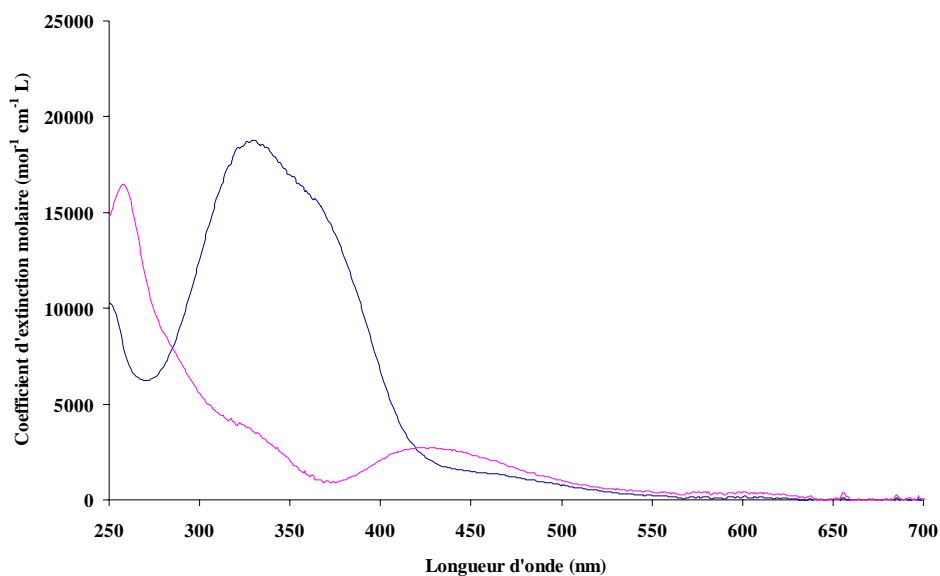


Figure 3-5 : Spectres d'absorption UV de **40a** ($CDCl_3$, $1,2 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) : **40a-E** (—) et **40a-Z** (—).

De manière identique, les spectres d'absorption électronique pour les geminis **40b**, **40c** et **38 bis** sous forme Z ont été estimés, les coefficients d'extinction molaire correspondant aux maxima des bandes d'absorption caractéristiques sont reportés dans le tableau suivant.

	40a-E	40a-Z	40b-E	40b-Z	40c-E	40c-Z	38bis-E	38bis-Z
ϵ	18780	3590	19670	3410	20470	3140	13150	2940
λ_{max}	329 nm	329 nm	323 nm	323 nm	323 nm	323 nm	323 nm	323 nm
ϵ	1490	2380	990	1570	1240	1820	1520	1830
λ_{max}	430 nm	430 nm	430 nm	430 nm	430 nm	430 nm	430 nm	430 nm

Tableau 3-3 : Coefficients d'extinction molaire ϵ ($L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) des isomères E et Z de **40a-c** et **38bis**.

IV- Etude de l'isomérisation $Z \rightarrow E$

L'isomérisation $Z \rightarrow E$ peut être menée sous différentes conditions. Le retour vers la forme E peut se faire par irradiation dans le visible ou thermodynamiquement à l'obscurité.

Pour chaque étude, 3 mL d'une solution d'amphiphile de concentration connue dans le chloroforme sont placés dans une cuve de trajet optique 1 cm. L'échantillon ainsi préparé est directement irradié à la longueur d'onde désirée.

1- Isomérisation $Z \rightarrow E$ à la lumière ambiante

L'étude de l'isomérisation $Z \rightarrow E$ dans les conditions de lumière ambiante a été réalisée pour le gemini **40a** (Figure 3-6). La solution est irradiée pendant 10 minutes à 365 nm pour atteindre l'état photostationnaire. Des spectres d'absorption électronique sont enregistrés après 10 minutes, 40 minutes, 1 heure et 2 heures d'exposition à la lumière du jour. Après deux heures, le système se trouve sous sa forme thermodynamiquement la plus stable.

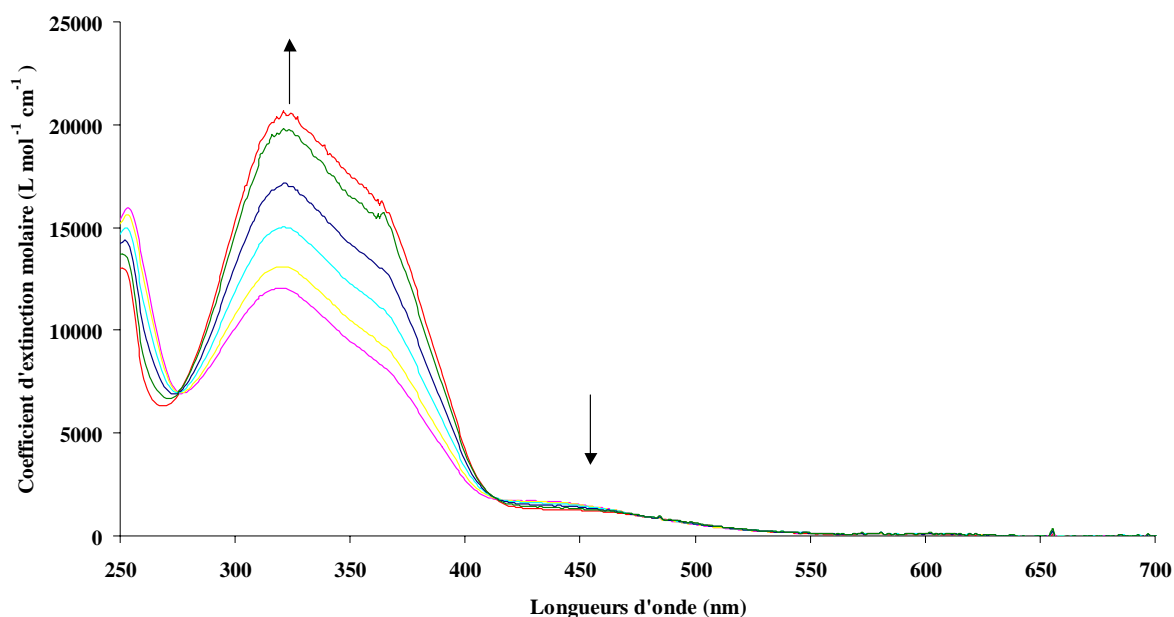


Figure 3-6 : Etude de l'isomérisation $Z \rightarrow E$ dans le visible de **40a** (CHCl_3 , $1,2 \text{ mol L}^{-1}$): isomère E (—), équilibre photostationnaire obtenu après 10 minutes d'irradiation à 365 nm (—), retour dans le visible : 10' (—), 40' (—), 1 h (—), et 2h (—).

Cette étude nous apporte une donnée essentielle : la molécule **40a** est sensible à la lumière du jour. Photochimiquement, ces données sont importantes car nous sommes en présence d'un système très sensible.

Pour les études de caractérisation des agrégats en solution et du comportement des films monomoléculaires sur une surface d'eau de ces molécules sous forme *Z*, il est donc important de travailler en absence de lumière.

2- Isomérisation $Z \rightarrow E$ par irradiation de l'isomère *Z*

L'étude de l'isomérisation $Z \rightarrow E$ par excitation de l'isomère *Z* a été menée sur les amphiphiles **40a** (Figure 3-7) et **38bis** (Figure 3-8).

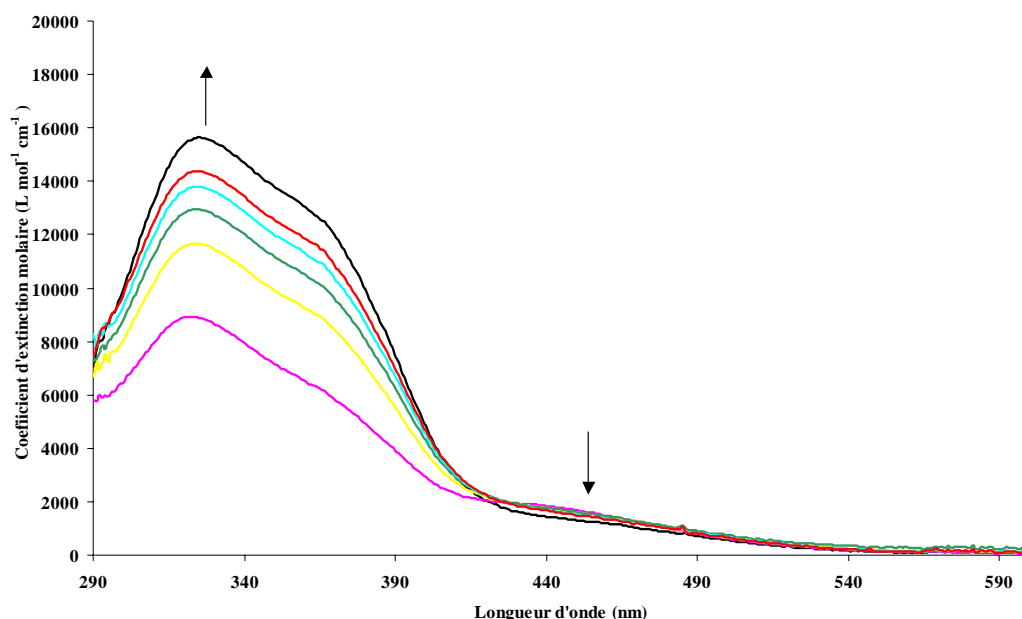


Figure 3-7 : Etude de l'isomérisation $Z \rightarrow E$ de **40a** (CHCl_3 , $1,2 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$): isomère *E* (—), équilibre photostationnaire obtenu après 10 minutes d'irradiation à 365 nm (—), irradiation à 450 nm pendant : 20' (—), 35' (—), 50' (—) et 60' (—).

Après 60 minutes d'irradiation à 450 nm des geminis **40a** et **38bis**, nous avons retourné vers la forme *E*. Cependant, la bande d'absorption caractéristique de l'isomère *E* ne retrouve pas son intensité de départ. Pour des mêmes temps d'irradiation, le taux de conversion vers la forme *E* est plus marqué pour **40a** que pour **38bis** (Tableau 3-4). Ceci peut être corrélé avec le plus fort taux de conversion sous irradiation à 365 nm pour le produit **38bis**.

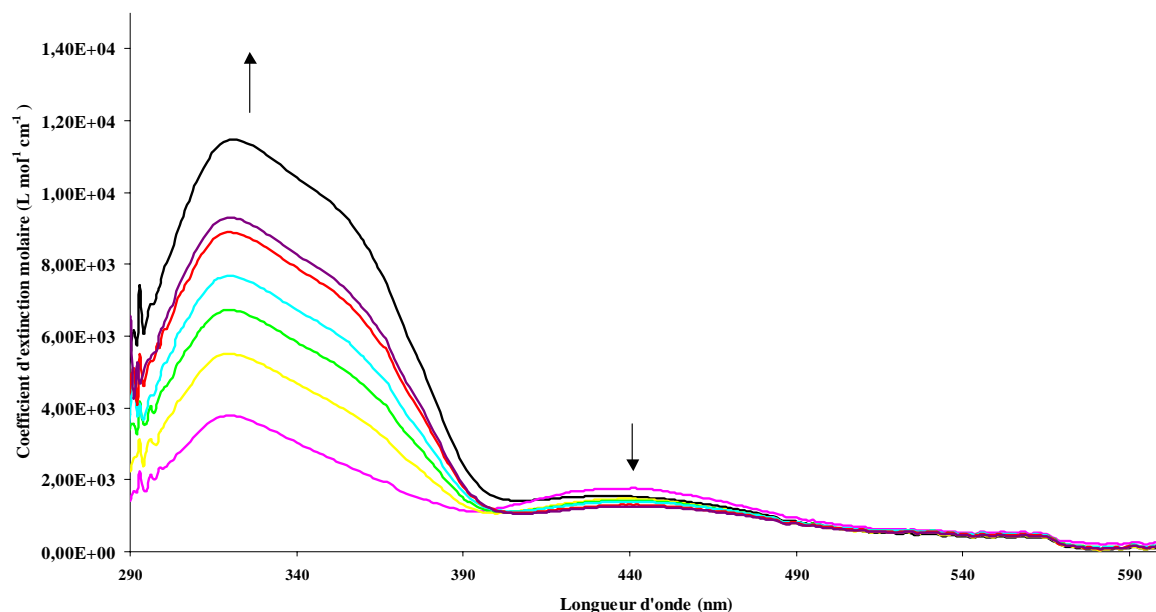


Figure 3-8 : Etude de l'isomérisation $Z \rightarrow E$ de **38bis** (CHCl_3 , $5,6 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$): isomère E (—), équilibre photostationnaire obtenu après 10 minutes d'irradiation à 365 nm (—), irradiation à 450 nm pendant : 10' (—), 20' (—), 30' (—), 40' (—) et 50' (—).

	20'	30'	40'	50'	60'
[E] / [Z]	69 / 31	77 / 23		81 / 19	85 / 15
40a					
[E] / [Z]	43 / 57	50 / 50	58 / 42		60 / 40
38bis					

Tableau 3-4 : Evolution du rapport $[E] / [Z]$ à 329 nm de **40a** et **38bis** en fonction du temps d'irradiation à 450 nm à partir de l'état photostationnaire obtenu après 10' d'irradiation à 365 nm **40a** : $[E] / [Z] = 53 / 47$, **38bis** : $[E] / [Z] = 26 / 74$.

3- Isomérisation thermique $Z \rightarrow E$

Il est nécessaire de connaître le retour thermique $Z \rightarrow E$ à l'abri de la lumière afin de pouvoir adapter nos expériences de film de Langmuir et de microscopies optique et électronique. Cette étude a été menée pour les geminis **40a** et **38bis** (**Figure 3-9**).

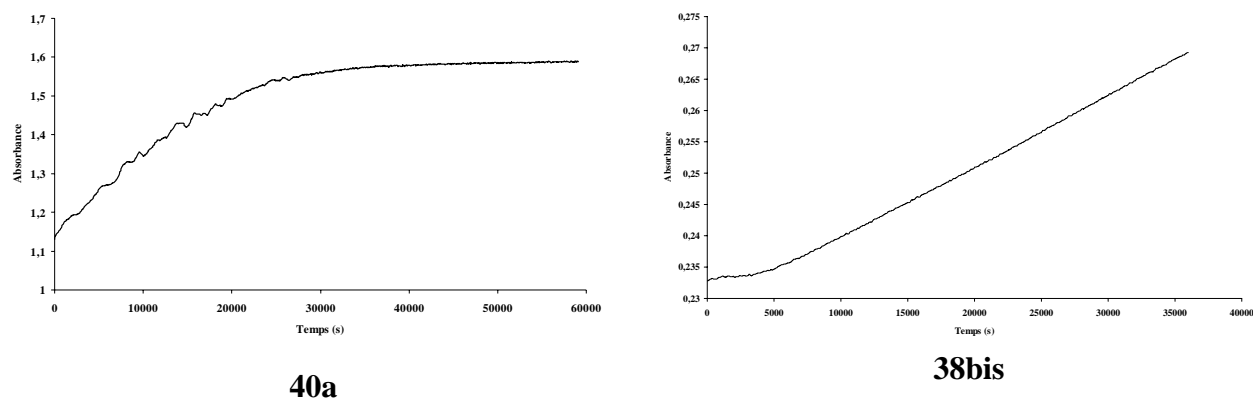


Figure 3-9 : Etude de l'isomérisation thermique à 328 nm (obscurité, 20°C, CHCl₃) de **40a** ($3,2 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) et **38bis** ($1,5 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$).

Ces courbes nous donnent accès aux vitesses d'isomérisation $k_{(Z \rightarrow E)}$ et aux temps de demi-vie des composés. Ces données sont regroupées dans le **Tableau 3-5**.

	$k \text{ (s}^{-1}\text{)}$	$t_{1/2}$
40a	$4 \cdot 10^{-5}$	5 heures
38bis	$1,3 \cdot 10^{-5}$	14 heures

Tableau 3-5: Vitesse d'isomérisation et temps de demi-vie de **40a** et **38bis**.

L'étude du retour thermique $Z \rightarrow E$ est réalisée sur le gemini **40a** à 45°C. L'isomère *Z* est obtenu par irradiation pendant 10 minutes à 365 nm. La cuve est ensuite plongée dans un bain à 45°C pendant 20 minutes. Les spectres d'absorption électronique UV montrent un retour progressif vers la forme *E* (**Figure 3-10**).

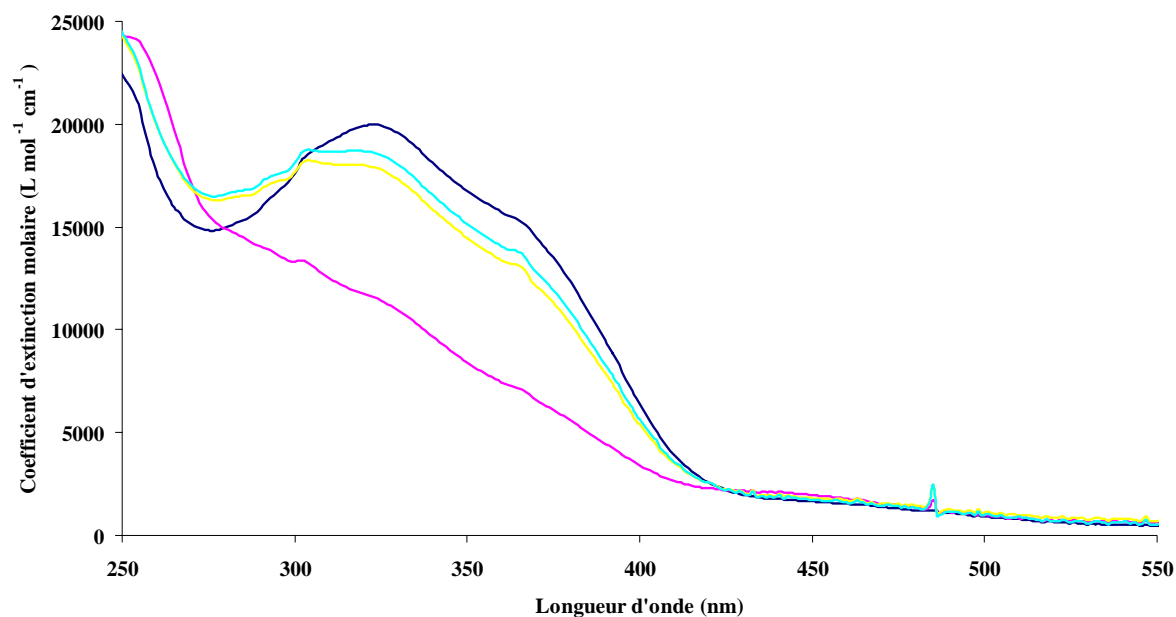


Figure 3-10 : Etude de l'isomérisation thermique Z→E de **40a** (CHCl_3 , $1,2 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$): isomère E (—), équilibre photostationnaire obtenu après 10 minutes d'irradiation à 365 nm (—), isomérisation à 45°C pendant : 10' (—) et 20' (—).

V- Détermination du rendement quantique d'isomérisation

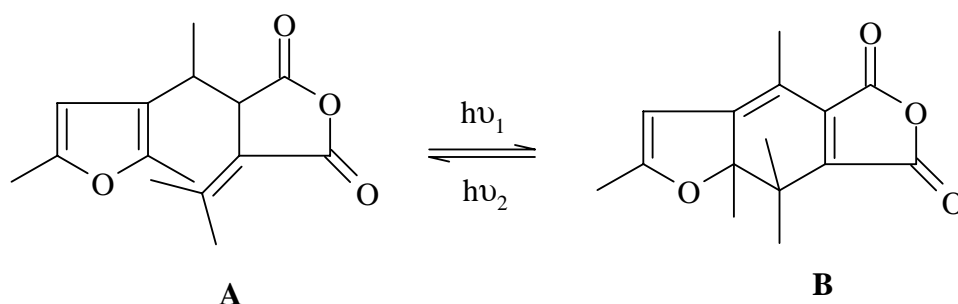
Le rendement quantique d'isomérisation est défini comme étant le rapport du nombre de molécules isomérisées sur le nombre de photons absorbés par seconde :

$$\Phi_i = \frac{\text{Nombre de molécules isomérisées}}{\text{Nombre de photons absorbés}}$$

1- Actinométrie : flux de photons issus de la lampe

La détermination du rendement quantique d'isomérisation nécessite la mesure de l'intensité lumineuse I_0 émise par la lampe. Cette intensité I_0 est mesurée à l'aide d'un actinomètre, l'Aberchrome 540.¹

Il met en jeu une réaction photochimique dont le rendement quantique est connu.



L'irradiation de la forme **A** à 350 nm donne la forme **B** avec un rendement quantique ($\Phi_{Ab} = 0,2$), puis redonne l'isomère **A** par irradiation dans le visible.

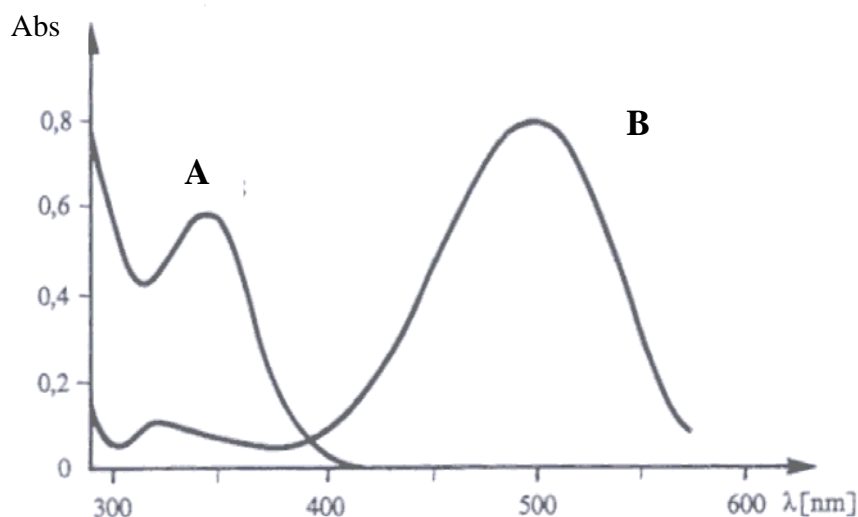


Figure 3-11 : Spectre d'absorption électronique de l'Aberchrome 540.

Dans la pratique, dans une cuve en quartz de trajet optique de 1 cm, on place 3 cm³ d'une solution d'Aberchrome à 10⁻³ M dans le toluène et on mesure son absorbance à 494 nm. On irradie ensuite la cellule à 350 nm par le faisceau lumineux issu de la lampe. Le contenu de la cellule est agité et après 20 minutes d'irradiation on mesure l'absorbance à 494 nm.

Sachant qu'à 494 nm l'isomère **A** n'absorbe pas, l'intensité lumineuse I_0 émise par la lampe à 350 nm peut être déterminée en utilisant la formule suivante :¹

$$I_0 = \frac{(Abs_0 - Abs_t) \times V \times N}{\epsilon \times \Phi_R \times t}$$

Abs_0 : Absorbance de la solution d'Aberchrome à l'instant $t=0$

Abs_t : Absorbance de la solution d'Aberchrome à l'instant t

V : Volume de la solution

N : $6,02 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$

ϵ : Coefficient d'extinction molaire de **B** à 494 nm,¹ $\epsilon(\mathbf{B})=8200 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$

Φ_R : rendement quantique de la réaction **A-B**, $\Phi_R=0,2$

t : temps d'irradiation en secondes

Une solution d'Aberchrome dans le toluène a été irradiée pendant 20 minutes à 350 nm, le flux de photons issus de la lampe est de $I_0 = 7,35 \cdot 10^{14}$ photons par seconde.

2- Rendement quantique d'isomérisation

Pour déterminer les rendements quantiques d'isomérisation $E \rightarrow Z$ ($\Phi_{E \rightarrow Z}$) et $Z \rightarrow E$ ($\Phi_{Z \rightarrow E}$), 3 mL d'une solution de **40a** dans le chloroforme sont irradiés dans les mêmes conditions que l'actinomètre pendant une heure pour obtenir un taux de conversion à 450 nm de 10 %.

Ces rendements quantiques sont définis par la relation suivante :

$$\Phi_{E \rightarrow Z} \text{ ou } \Phi_{Z \rightarrow E} = \frac{\text{Nombre de photons en isomères } Z \text{ ou } E \text{ par seconde}}{\text{Nombre de photons absorbés}} \quad [1]$$

(a)- Rendement quantique d'isomérisation $E \rightarrow Z$

Soit $[t]_0$ la concentration de **40a** et x le nombre de photons absorbés par l'isomère Z par seconde :

	isomère $E \rightarrow$ isomère Z	
$t = 0$	$[c]_{t=0}$	0
$t = 60'$	$[c]_{t=0-x}$	x

A l'état phostationnaire, l'absorbance du mélange $E-Z$ est égal à la somme des absorbances des isomères E et Z .

$$\begin{aligned} \text{Abs}_{\text{totale}} &= \text{Abs}_E + \text{Abs}_Z \\ \text{Abs}_{\text{totale}} &= \epsilon_E \times [E] + \epsilon_Z \times [Z] \\ \text{Abs}_{\text{totale}} &= \epsilon_E \times ([c]_{t=0-x}) + \epsilon_Z \times x \end{aligned}$$

D'où

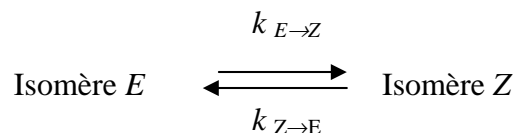
$$x = \frac{\text{Abs}_E - \text{Abs}_{\text{totale}}}{\epsilon_{E(365\text{ nm})} - \epsilon_{Z(365\text{ nm})}} \quad \begin{aligned} &\text{avec } \epsilon_{E(365\text{ nm})} = 14620 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1} \\ &\epsilon_{Z(450\text{ nm})} = 2130 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1} \end{aligned}$$

La mesure de l'absorbance a été réalisée pour un taux de conversion de 10 % à 450 nm. Le nombre de molécules absorbées par l'isomère Z vaut donc $x = 9,984 \cdot 10^{-8} \text{ mol L}^{-1} \text{ cm}$. Or 3 mL de solution sont placés dans la cuve et l'irradiation à 365 nm a été réalisée pendant 3600 secondes. Le nombre x vaut donc $4 \cdot 10^{-5} \cdot (0,003 \cdot N / 3600)$ soit $1,8 \cdot 10^{14}$ photons par seconde.

Le rendement quantique d'isomérisation donné par la relation [1] est de $\Phi_{E \rightarrow Z} = (0,25 \pm 0,08)$

(b)- Rendement quantique d'isomérisation $Z \rightarrow E$

A l'état photostationnaire, la vitesse de formation de l'isomère Z est égale à la vitesse de formation de l'isomère E et les proportions en isomères E et Z sont respectivement 0,20 et 0,80.



En appliquant le principe de l'état photostationnaire, on peut écrire :

$$\epsilon_{Z(365 \text{ nm})} \times [Z] \times \Phi_{Z \rightarrow E} = \epsilon_{E(365 \text{ nm})} \times [E] \times \Phi_{E \rightarrow Z}$$

d'où

$$\Phi_{Z \rightarrow E} = \frac{\epsilon_E}{\epsilon_Z} \frac{[E]}{[Z]} \Phi_{E \rightarrow Z}$$

Le rendement quantique d'isomérisation $Z \rightarrow E$ est de $0,43 \pm 0,8$

B- Film de langmuir

I- Description de la méthode

Les films minces de molécules amphiphiles organisés sur une surface polaire sont connus et manipulés depuis très longtemps mais les premières études sur leur physico-chimie ont été réalisées par Langmuir et Blodgett dans la première moitié du XX^{ème} siècle.^{2,3}

1- Préparation

La cuve (**Figure 3-12**) est remplie avec de l'eau pure ce qui constitue la *sous-phase*. Un tensiomètre est suspendu et immergé partiellement dans la solution aqueuse pour mesurer la pression superficielle.

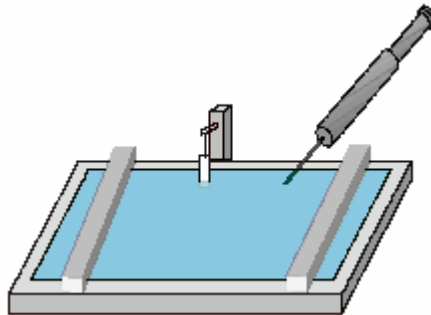


Figure 3-12 : Schéma d'une cuve de Langmuir.

Les molécules amphiphiles dissoutes dans un solvant volatil (chloroforme, en général) sont épanchées à l'interface eau-air et occupent toute l'aire disponible à l'interface. Deux barrières mobiles en téflon vont modifier cette aire disponible, et donc l'aire moyenne occupée par molécule à l'interface.

2- Compression

Avant de décrire les différentes étapes de la compression d'un film de Langmuir, quelques grandeurs thermodynamiques doivent être considérées.⁴ La tension de surface, notée γ , d'une interface plane est la variation de l'énergie libre de Gibbs du système en fonction de la surface (S) pour une température (T), pression (P) et composition (n_i) constante.

$$\gamma = \left(\frac{\delta G}{\delta S} \right)_{T, P, n_i}$$

La tension de surface est toujours positive et elle diminue en présence d'une monocouche. Pour l'eau pure, la tension à une température de 20°C et à la pression atmosphérique est de 72,8 mN.m⁻². La diminution de la tension de surface d'un liquide pur, γ_0 , produite par une monocouche est suivie par la mesure de la pression de surface, Π , définie par :

$$\Pi = \gamma_0 - \gamma$$

Lors de la compression de la monocouche par déplacement de la barrière mobile, l'aire par molécule à l'interface diminue et la pression de surface augmente généralement.

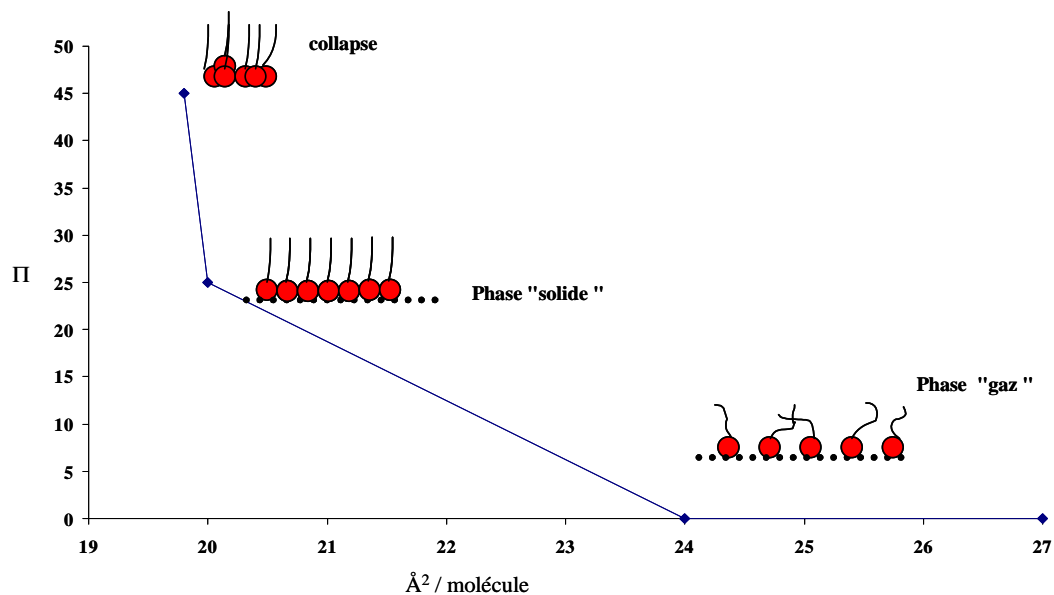


Figure 3-13 : Schématisation d'une isotherme de compression.

Pendant la compression, les molécules amphiphiles se rapprochent les unes des autres et les interactions intermoléculaires augmentent de sorte que la tension de surface diminue. La représentation de la pression de surface en fonction de l'aire par molécule constitue

l'isotherme de compression : elle est caractéristique de chaque système molécule amphiphile-sous-phase et est dépendante de la température.

Dans une isotherme de compression, on distingue différentes zones:

- Une première zone pour les pressions de surfaces très faibles où les aires par molécules sont très grandes. Les molécules se trouvent trop éloignées les unes des autres pour interagir, ce qui est analogue à une phase gaz. Dans les conditions expérimentales habituelles, dès que la solution est épanchée à l'interface eau-air, le film est dans un état plus dense par rapport à une phase gazeuse : il y a coexistence entre une phase gaz et une phase liquide.
- Quand la pression de surface augmente, l'aire par molécules diminue et les chaînes aliphatiques des molécules amphiphiles commencent à interagir par des forces de Van der Waals. Cet état du film est l'équivalent d'une phase liquide. Eventuellement, il peut y avoir plusieurs phases liquides avec différents états selon la monocouche.
- Un autre changement de pente dans l'isotherme peut également indiquer la formation d'une phase solide. Les molécules amphiphiles s'approchent de façon à ce que les têtes polaires forment un arrangement compact à l'interface. Cette organisation donne lieu à une monocouche de structure type cristalline.
- Si l'on augmente encore la pression de surface, il arrive un moment où la monocouche n'est plus stable : à ce moment là se produit le collapse. La pression de collapse est la pression la plus grande de compression du film de Langmuir sans expulsion de molécules hors de la monocouche formant des nouvelles phases (multicouches, agglomérats tridimensionnels ou dissolution des molécules dans la sous-phase avec possibles formations de micelles).

II- Formation des films de Langmuir

1- Mise en forme des échantillons

Un volume connu d'une solution d'amphiphile (concentration connue dans le chloroforme) est déposé sur la surface d'eau. Après évaporation du solvant l'isotherme de compression est enregistré jusqu'au collapse.

Les isothermes de compression du mélange *Z-E* ont été réalisées de la manière suivante : une solution d'amphiphile est irradiée pendant 10 minutes à 365 nm. Le dépôt est réalisé à l'obscurité puis l'irradiation est maintenue pendant la compression (**Figure 3-14**).

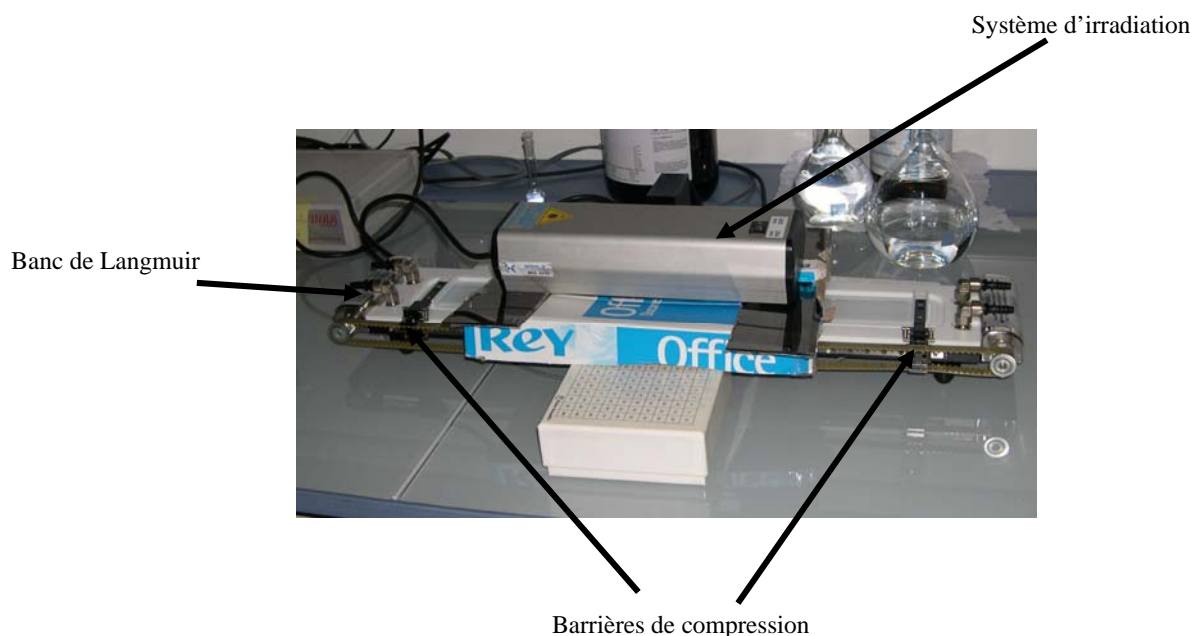


Figure 3-14 : *Système d'irradiation du banc de Langmuir.*

2- Isothermes de compression avant irradiation et à l'équilibre photostationnaire

Les isothermes de compression des molécules amphiphiles étudiées **40a** et **38bis** sur une sous-phase d'eau pure montrent que chacune d'entre elles permet d'obtenir des organisations différentes.

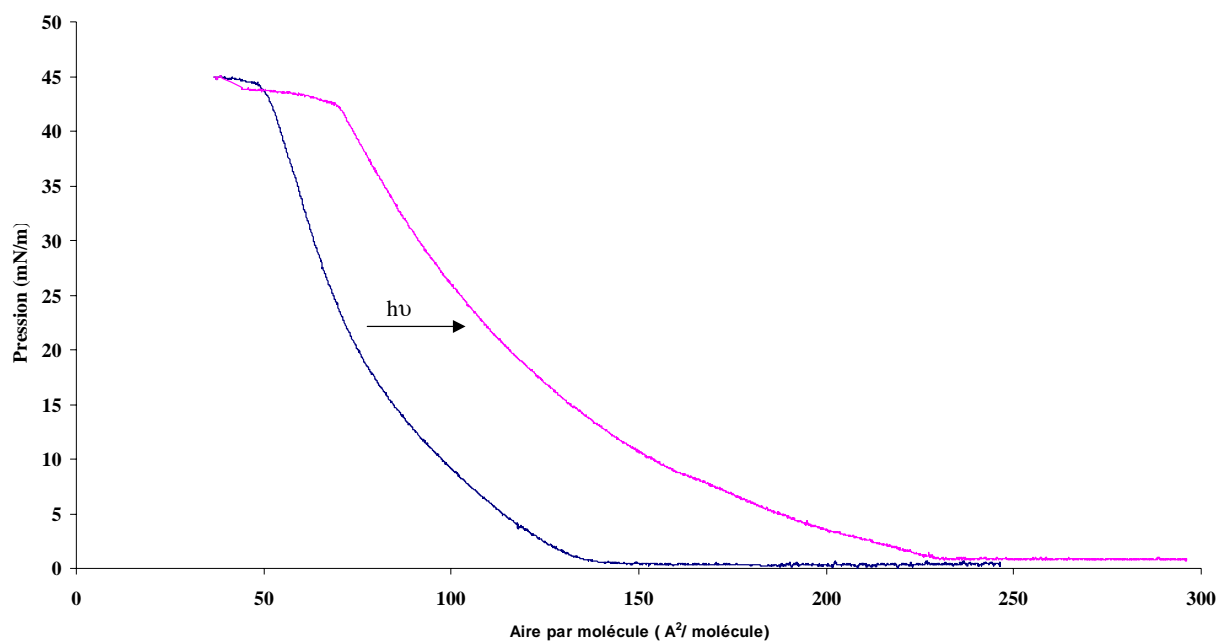
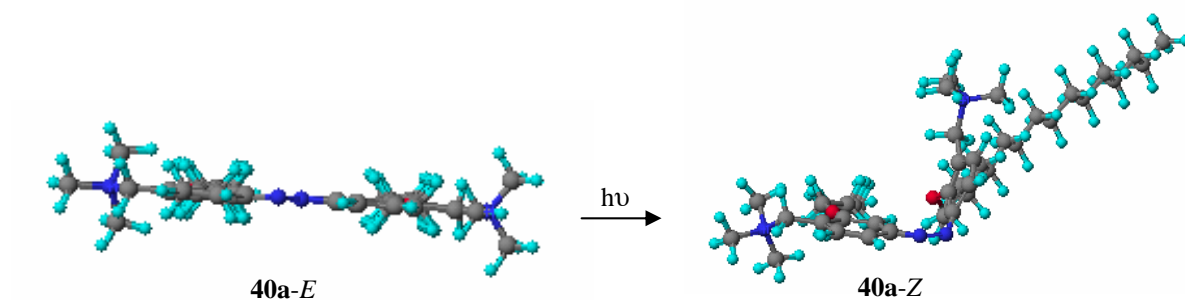


Figure 3-15: Isothermes de compression de **40a** avant (—) et à l'équilibre photostationnaire (—).

L'isotherme de compression de **40a** (Figure 3-15) montre des aires par molécule plus petites que le système après irradiation. Dans le cas de l'isomère *E*, on observe une montée en pression à $150 \text{ \AA}^2/\text{molécule}$ tandis que pour le mélange *E-Z*, cette montée se fait pour des aires plus grandes ($230 \text{ \AA}^2/\text{molécule}$). Pour l'isomère *E*, l'aire par molécule avant le collapse est de $49 \text{ \AA}^2/\text{molécule}$ pour une pression de 41 mN/m tandis que pour le système après irradiation, cette aire est de $68 \text{ \AA}^2/\text{molécule}$ pour une même pression.

D'après les calculs théoriques de mécanique moléculaire (champ de force), la distance entre les têtes hydrophiles est plus grande sous forme *E* que sous forme *Z*. Cela implique que l'aire occupée par l'isomère *E* sur une surface d'eau doit être plus grande que pour l'isomère *Z*, or ce n'est pas le cas dans notre système. Si l'on regarde de plus près les résultats de la mécanique moléculaire, on s'aperçoit que les cycles benzéniques de l'isomère *E* sont plans l'un par rapport à l'autre tandis que pour l'isomère *Z*, ces cycles sont perpendiculaires. L'isomère *Z* présente donc une forme plus *globulaire* conduisant à une aire par molécule plus grande :



La réponse à l'irradiation de la monocouche formée par les molécules **40a** peut être mise en évidence par l'expérience décrite ci-dessous (**Figure 3-16**). Le système d'irradiation utilisé pour isomériser les molécules sur le film (**Figure 3-14**) nous donne accès à deux longueurs d'onde d'irradiation, 365 et 254 nm. Ainsi si on arrête la compression à un moment donné de l'isotherme, il est possible de regarder l'évolution de cette pression en fonction du temps. L'utilisation de la longueur d'onde à 365 nm permet l'isomérisation $E \rightarrow Z$ avec une augmentation de la pression de surface et au contraire l'irradiation à 254 nm permet l'isomérisation $Z \rightarrow E$ accompagnée d'une diminution de cette pression.

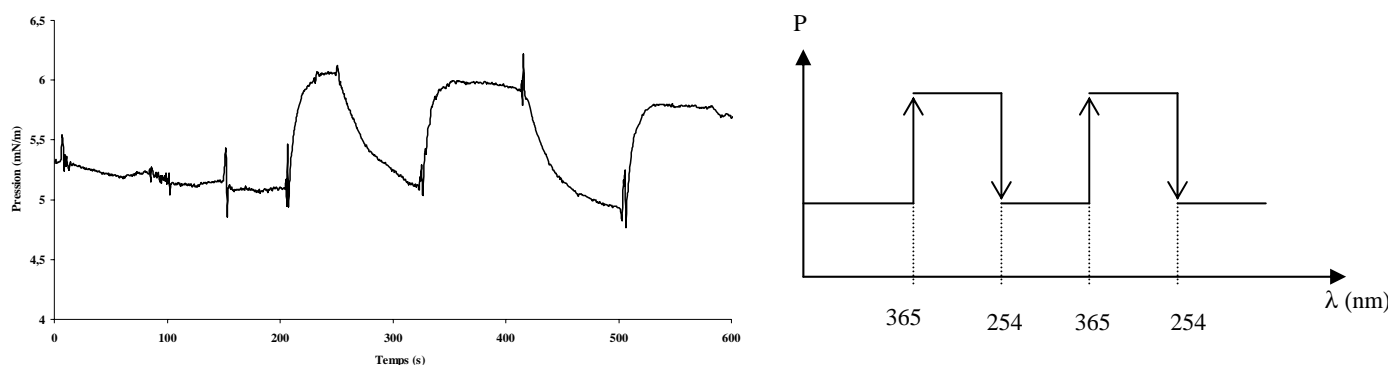


Figure 3-16 : *Effet de la longueur d'onde d'irradiation sur un film de Langmuir.*

L'amphiphile zwitterionique **38bis** semble présenter une réponse beaucoup moins importante au niveau des isothermes de compression (**Figure 3-17**). Les deux isothermes avant irradiation et à l'équilibre photostationnaire montent en pression pour des aires par molécule de $200 \text{ \AA}^2/\text{molécule}$.

Pour l'isomère *E*, l'aire par molécule avant le collapse est de 56 Å²/molécule pour une pression de 41 mN/m tandis que pour le système après irradiation, cette aire est de 64 Å²/molécule pour une même pression.

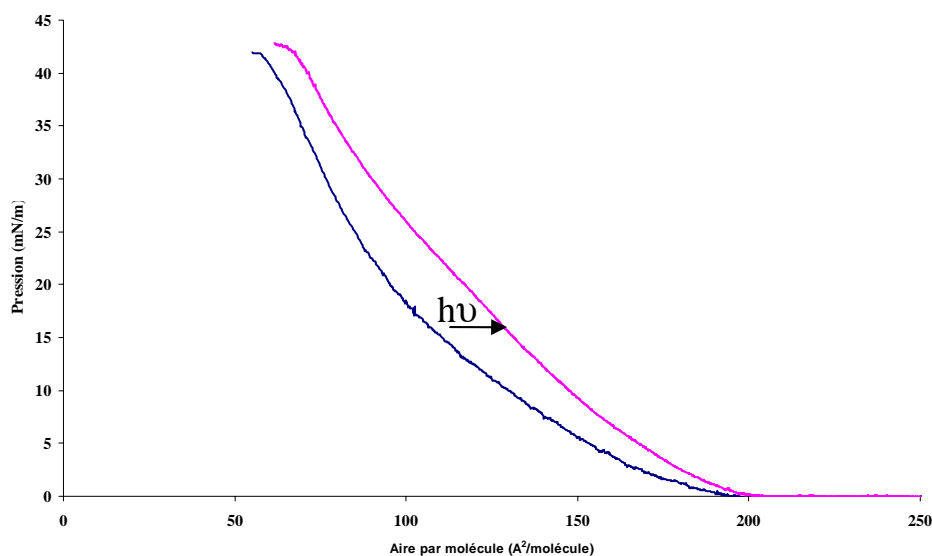


Figure 3-17: Isothermes de compression de **38bis** avant irradiation (—) et à l'équilibre photostationnaire (—).

L'aire par molécule occupée pour l'amphiphile **38bis** n'est pas en accord avec les résultats obtenus par la mécanique moléculaire. Les résultats peuvent s'expliquer, comme pour le gemini **40a** par la non planéarité des cycles benzéniques après irradiation. D'autre part, la plus faible différence par rapport à **40a** de l'aire par molécule sur la surface d'eau avant le collapse n'est pas en accord avec la plus forte proportion en isomère *Z* de **38bis** par rapport à **40a** obtenue à l'état photostationnaire. Il est possible qu'une plus faible répulsion entre les têtes chargées des amphiphiles zwitterioniques stabilise le système et induise un meilleur agencement des cycles benzéniques.

III- Détermination de la concentration d'agrégation critique (CAC)

Les résultats obtenus sur la mesure de la CAC sont donnés à la **Figure 3-18**. La CAC du gemini **40a** est de $2,5 \cdot 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$. Cette faible CAC peut s'expliquer par la longueur des chaînes hydrocarbonées (16 carbones) mais aussi par la présence de deux cycles aromatiques, très peu polaires.

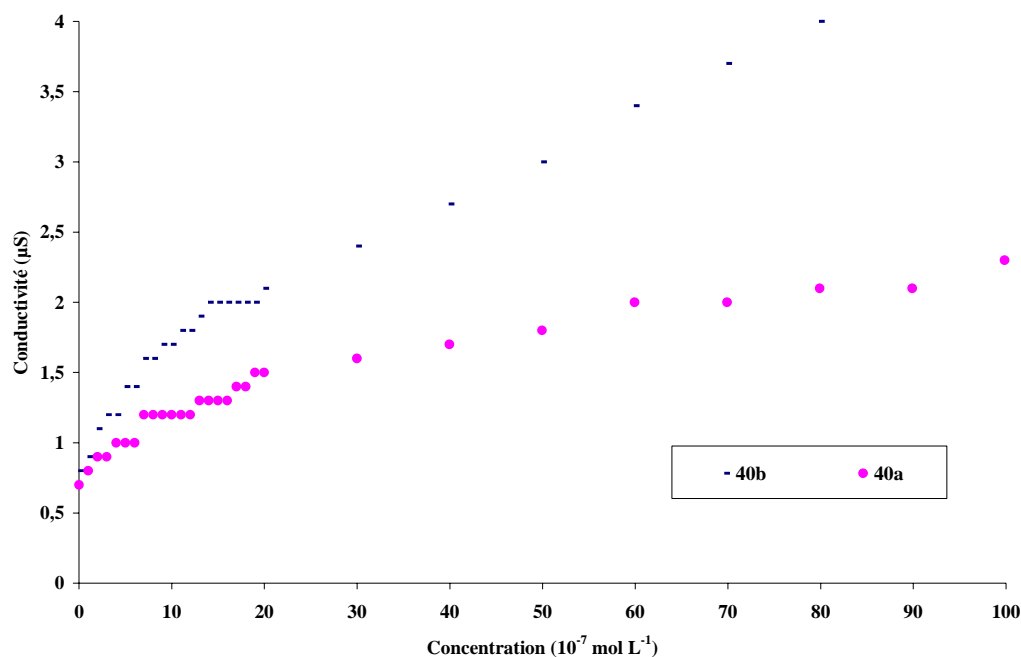


Figure 3-18: Détermination de la CMC pour les geminis **40a** et **40b** par conductimétrie.

Le gemini **40b** est mis en solution dans de l'eau ultra pure. La solution obtenue est claire et la conductivité est plus grande que pour **40a**. Les solutions de **40a** apparaissent troubles alors que celles de **40b** sont claires pour une même concentration, ce qui semblerait indiquer que si **40a** forme des vésicules, **40b** forme des structures micellaires, plus petites ($\sim \text{nm}$), et qui par conséquent ne diffusent pas la lumière visible. La valeur de la CMC pour l'amphiphile **40b** a été déterminée par tensiométrie (**Figure 3-19**) et est de l'ordre de $3 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$. Cette différence entre les deux amphiphiles **40a** et **40b** provient de la longueur de la chaîne hydrophobe.

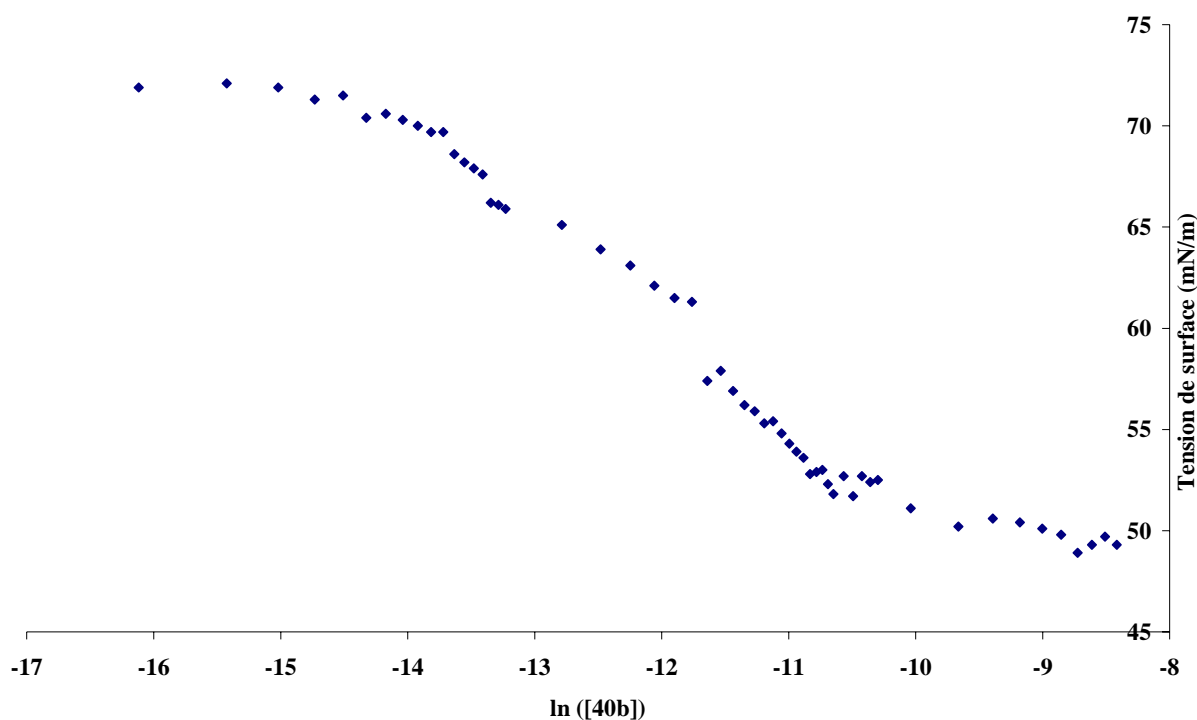


Figure 3-19: Détermination de la CMC pour le gemini **40b** par tensiométrie.

Le gemini **38bis** est très peu soluble dans l'eau. Par conséquent la CMC est encore plus basse que pour **40a** et **40b** qui sont déjà à la limite du mesurable (10^{-6} mol L⁻¹). Vue la faible solubilité du gemini zwitterionique, nous avons étudié sa solubilité en le forçant à se mettre sous forme cationique. A une solution de 10 mM de **38bis** (non soluble), quelques gouttes d'acide chlorhydrique sont additionnées, la précipitation se trouve accentuée. Si l'on ajoute quelques gouttes d'acide acétique à une solution de 10 mM de **38bis**, la solubilité est améliorée mais la solution n'est complètement soluble qu'après addition d'eau ultra pure, la concentration en gemini est alors de 1 mM.

Le contre ion Cl⁻ est mou car fortement polarisable. Le nuage électronique va avoir tendance à se déformer pour recouvrir la charge positive. Ce fort recouvrement orbitalaire est dû à une faible distance entre l'ion et le contre ion, ce qui réduit la solubilité dans les solvants polaires. A l'opposé, le contre ion CH₃CO₂⁻ est faiblement polarisable (dur) d'où l'effet inverse observé par rapport à Cl⁻.

C- Etude par des techniques de microscopie des agrégats formés par le gemini 40a

I- Nature des agrégats formés

Les photos de microscopies optique et électronique (**Figure 3-20**) des agrégats formés à partir du composé **40a** en solution montrent la présence de vésicules.

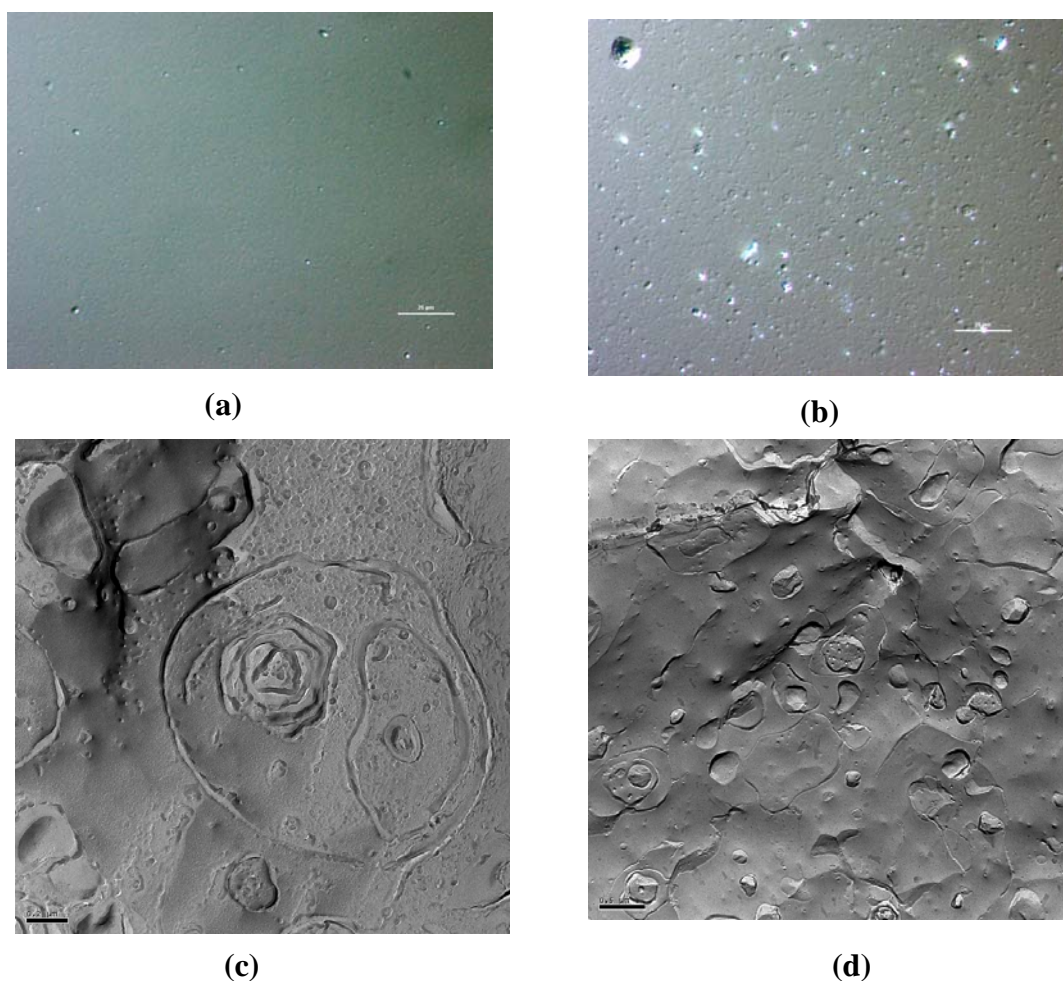


Figure 3-20: Clichés de **40a** en microscopies optique (a) 5 mmol (b) 20 mmol et électronique (c), (d) 20 mmol.

Lorsque l'on irradie la lame, les vésicules semblent se coller aux parois, ce qui explique leur augmentation en nombre sur les clichés de la **Figure 3-21** (écriture du J). Avec les courants qui existent dans l'échantillon, les vésicules qui arrivent dans l'aire d'irradiation viennent s'ajouter à celles déjà piégées. Cet effet peut être mis à profit pour générer des images à partir d'une solution de vésicules.

Ceci ouvre de nombreuses perspectives dans la manipulation de vésicules en tant que transporteur de composés et pour l'étude des interactions membranes-vésicules.

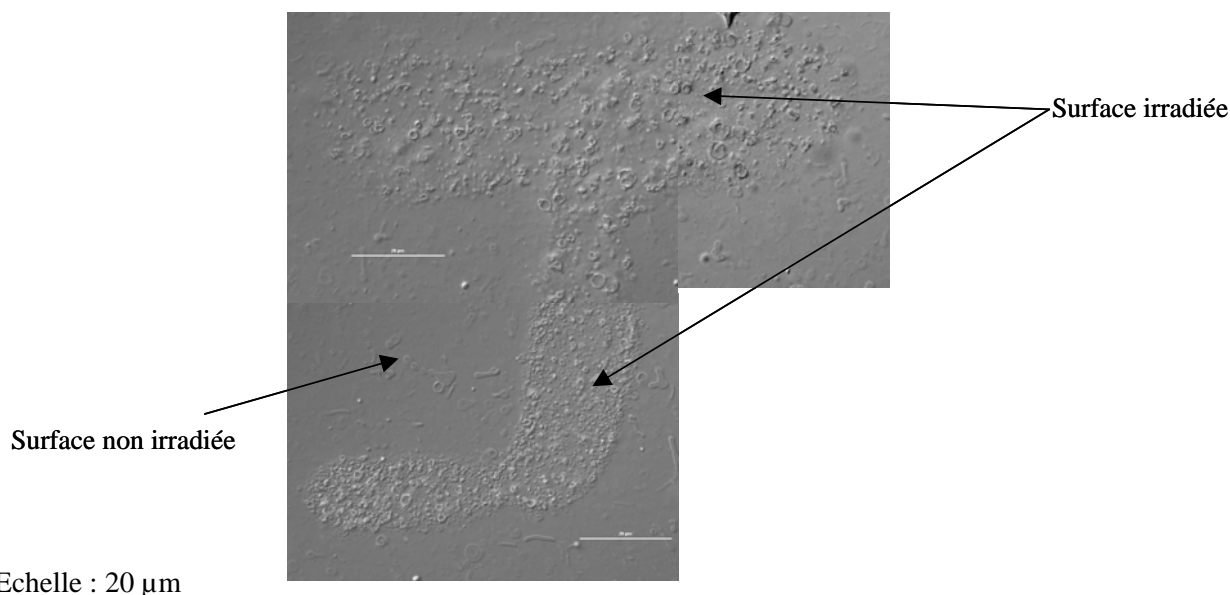


Figure 3-21 : Clichés de microscopie optique de **40a** (10 mmol) : écriture d'un **J** par irradiation.

L'irradiation de la lame du microscope conduit à l'observation de deux phénomènes (**Figure 3-22**). Sous l'effet du faisceau de la lampe, les vésicules bougent pour se rapprocher de la surface de la lame (**b**) puis viennent se coller sur celle-ci (**d**). L'isomérisation $Z \rightarrow E$ provoque une modification structurale de l'amphiphile entraînant une variation de paramètre d'empilement p , il est donc possible qu'une déstabilisation des vésicules se produise (**c**). Si l'irradiation est maintenue, elles viennent se coller à la paroi de la lame (**d**).

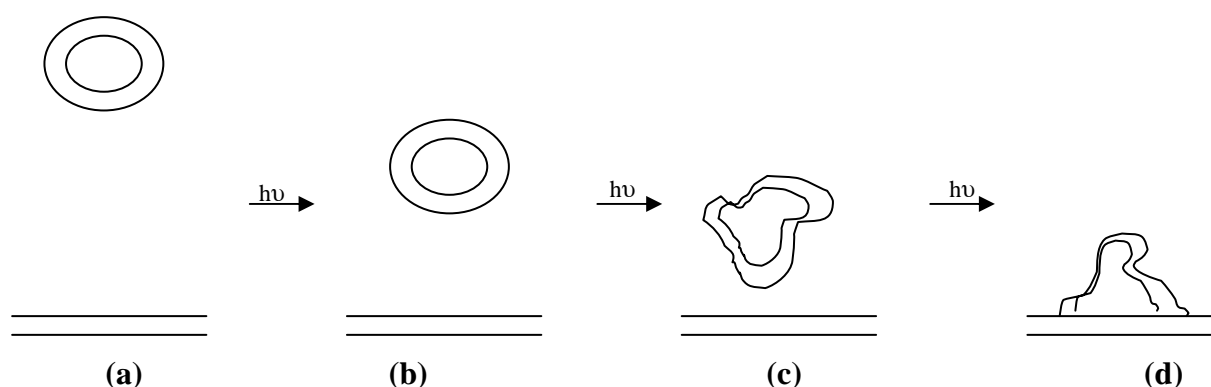


Figure 3-22 : Représentation schématique du collage d'une vésicule sur la paroi de la lame sous irradiation.

II- Modification de la courbure par addition de sel

1- Explication de la méthode choisie

L'irradiation des vésicules formées par le gemini **40a** ne provoque pas une transition de phase de celles-ci. Il est possible que nous soyons trop loin de cette transition pour qu'un simple stimulus extérieur (la lumière) puisse induire une modification de la courbure. Nous avons choisi d'ajouter à **40a** un sel, le salicylate de sodium (**Schéma 3-1**) pour augmenter le paramètre d'empilement p .

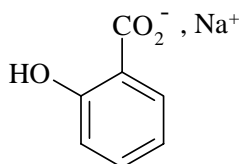


Schéma 3-1 : *Salicylate de sodium.*

L'introduction de ce sel permet d'échanger le contre ion bromé par l'ion salicylate. Celui-ci étant plus volumineux, il pourrait nous permettre de se rapprocher de la transition de phase.

2- Détermination du rapport **40a** / sel

Afin de déterminer le rapport de concentration **40a** / sel permettant de se placer au niveau de cette transition de phase, plusieurs mélanges ont été réalisés. Les mélanges sont réalisés par addition de volumes choisis en sel et en **40a**. Les résultats obtenus sont regroupés sur la **Figure 3-23** :

- Pour un rapport de **40a** / sel > 1 , le système est un milieu fluide avec formation de vésicules.
- Pour un rapport compris entre $1/3 < \mathbf{40a} / \text{sel} > 1$, le milieu est visqueux et les images observées au microscope optique indiquent qu'il y a formation de vésicules.
- Pour un rapport **40a** / sel $> 1/3$, il y a précipitation.

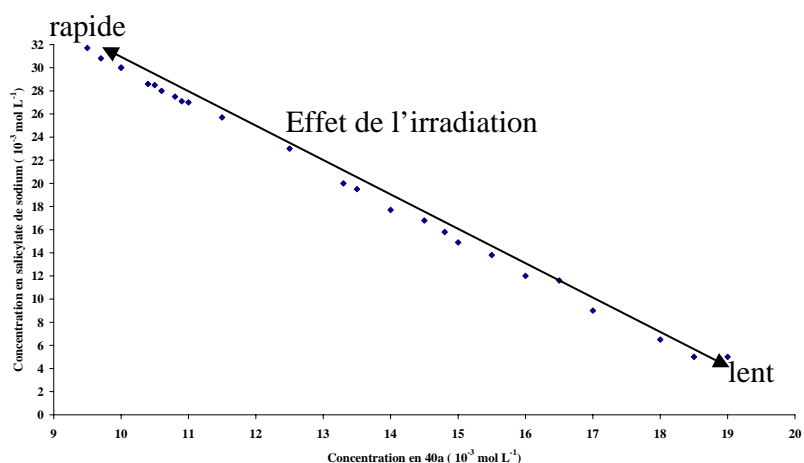
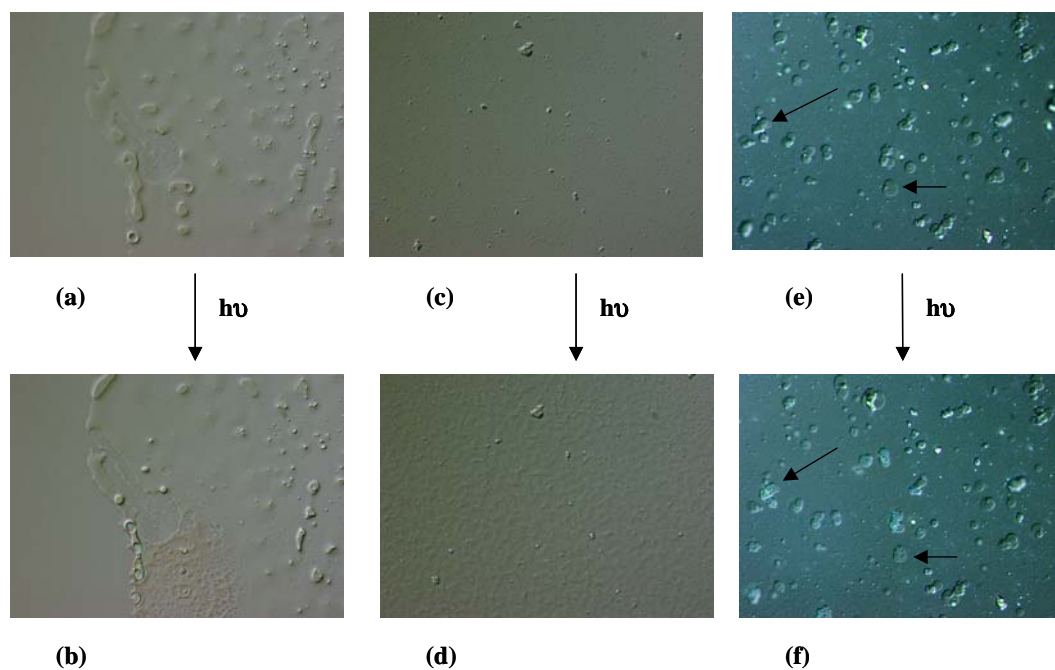


Figure 3-23 : Effet de l'irradiation en fonction des concentrations en salicylate de sodium et en gemini **40a**.

Pour chaque mélange de **40a** / sel, l'irradiation de la surface de la lame est réalisée. Nous avons observé que plus le milieu devient fluide, plus la réponse à l'irradiation est lente jusqu'à ce qu'il n'y ait aucun effet. Certains clichés des solutions **40a** : sel sont présentés ci-dessous.



Echelle : — 20 µm

Figure 3-24 : Clichés de microscopie optique de différentes solutions : **40a** / sel (10,8 mmol / 27,5 mmol): (a) avant irradiation (b) après irradiation ; **40a** / sel (10,6 mmol / 28 mmol) (c) avant irradiation (d) après irradiation ; **40a** / sel (10 mmol / 25 mmol) (e) avant irradiation (f) après irradiation.

L'irradiation de la surface de la lame du microscope induit une modification de l'aspect des vésicules pour certains rapports de concentration **40a** : sel. Nous avons attribué ce changement d'aspect à une séparation de phase.

3- Microscopie électronique : cryofracture

Certains échantillons correspondant à un rapport **40a** / sel < 1 sont analysés en microscopie électronique. Dans tous les cas, avant et après irradiation, de nombreuses vésicules (**Figure 3-25**) sont visibles sur les clichés. Aucune différence n'a pu être observée entre les systèmes non irradiés et irradiés.

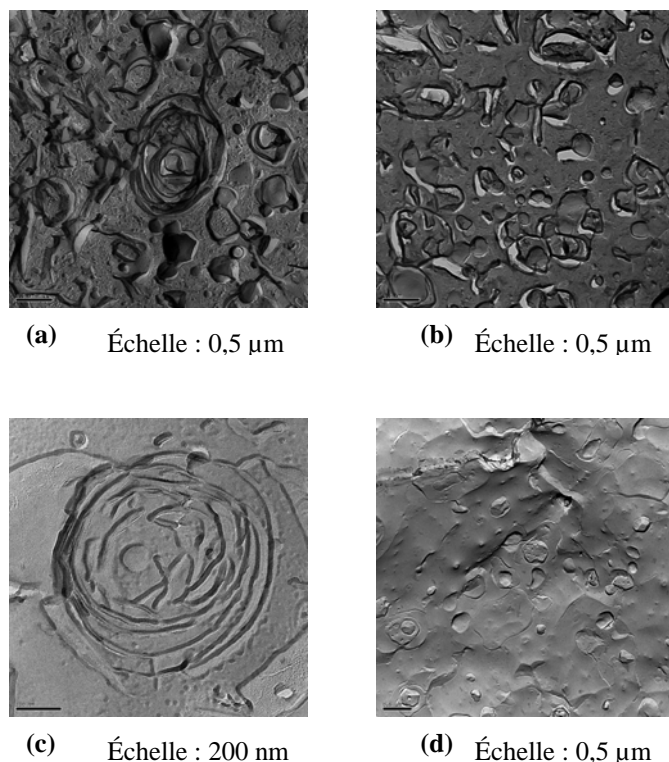


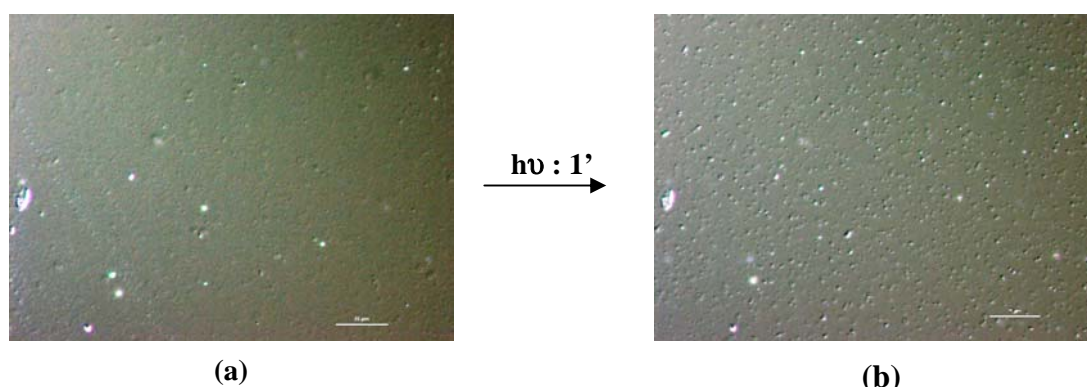
Figure 3-25 : Clichés de microscopie électronique après cryofracture : (a), (b) ; **40a** (20 mmol) + salicylate de sodium (60 mmol) (c), (d), **40a** (20 mmol) + salicylate de sodium (60 mmol).

Les images de microscopie électronique conduisent aux mêmes observations que pour l'amphiphile **40a** seul. La nature de la séparation de phase n'a pas pu être mise en évidence par cette technique de cryofracture.

III- Modification de la courbure par addition de co-tensioactif

1- Addition de BCTA à 40a

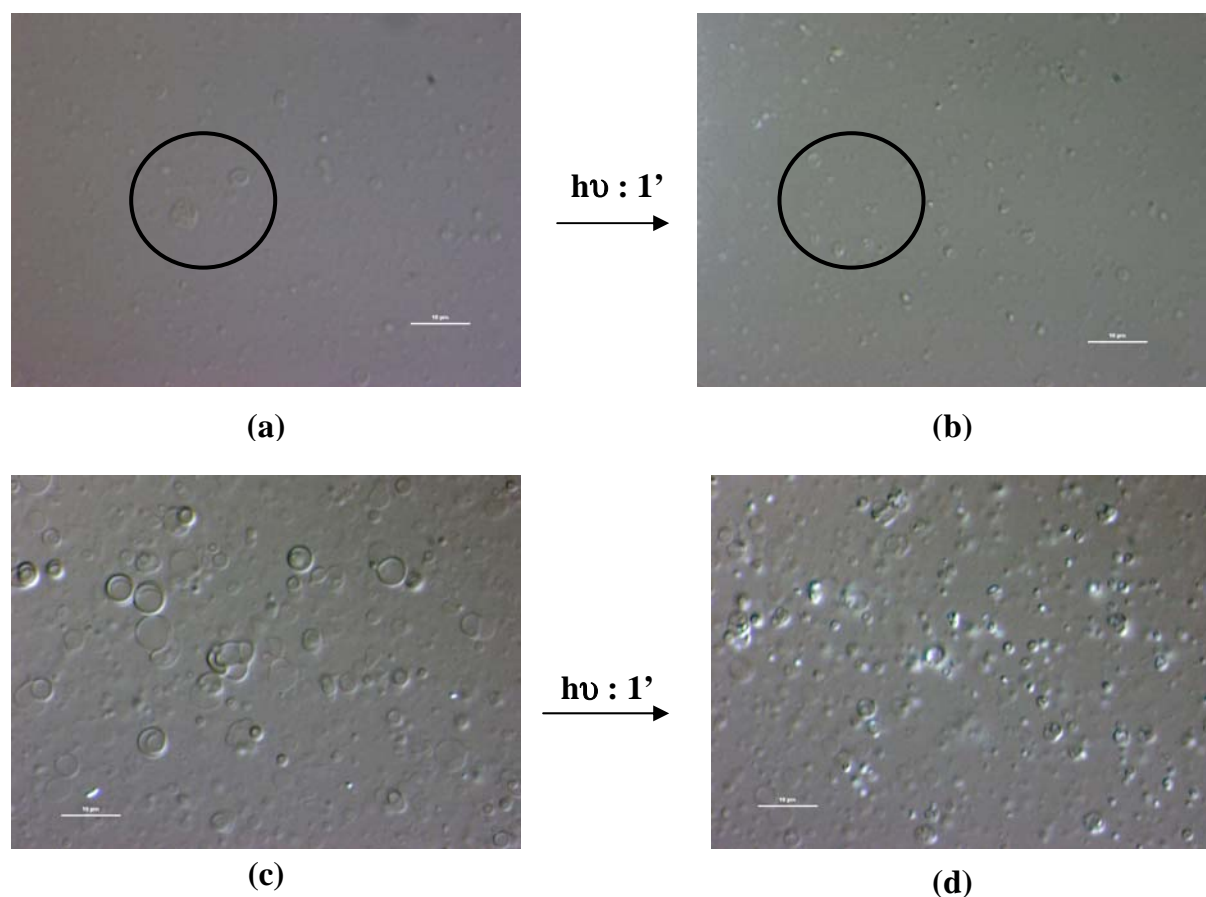
Le bromure de cétyltriméthylammonium BCTA en solution est connu pour former, à faible concentration, des micelles qui possèdent une courbure plus importante par rapport à des structures vésiculaires. L'addition de BCTA au gemini **40a**, qui forme des vésicules à faible concentration, est une voie envisageable pour se rapprocher de la transition de phase. Plusieurs mélanges ont été réalisés. Pour un rapport de 5 en **40a** pour 10 mmol en BCTA (**Figure 3-26**), les vésicules se collent aux parois sous irradiation. Ce comportement est identique à celui obtenu avec l'amphiphile **40a** seul.



Echelle : 25 μm

Figure 3-26 : Clichés de microscopie optique de **40a** (5 mmol) + BCTA (10 mmol) : (a) avant irradiation, (b) après irradiation.

Pour une concentration en **40a** (10 mmol) plus élevée (**Figure 3-27**) avec des concentrations en BCTA qui varient, le nombre de vésicules augmentent avant irradiation (clichés (a) et (c)). Après une minute d'irradiation (clichés (b) et (d)), nous observons une diminution de leur taille et une cassure de celles-ci a pu être mise en évidence.

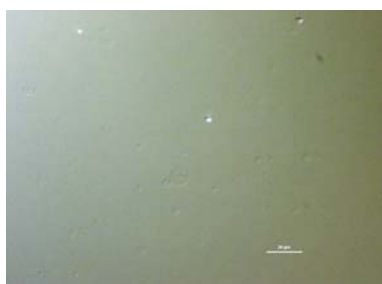


Echelle : 10 μm

Figure 3-27 : Clichés de microscopie optique de **40a** (10 mmol) + BCTA (1 mmol) : (a) avant irradiation (b) après irradiation ; **40a** (10 mmol) + BCTA (0,5 mmol) : (c) avant irradiation (d) après irradiation.

2- Addition de **40b** à **40a**

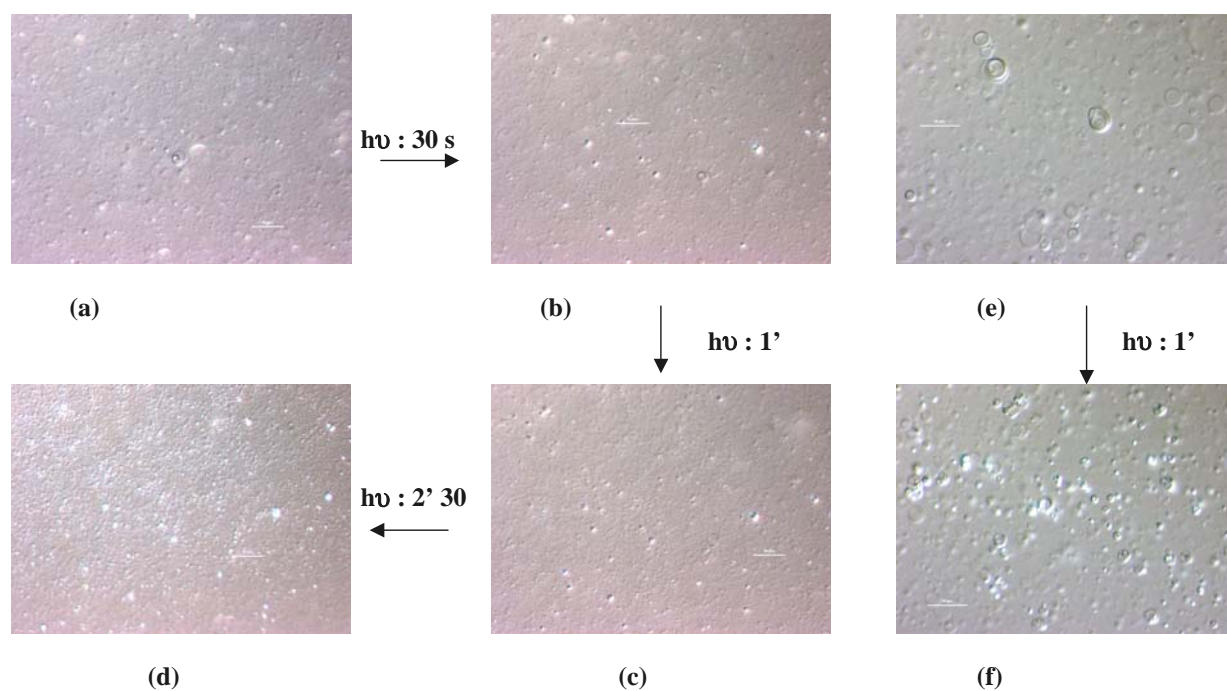
L'amphiphile **40b** qui possède des chaînes hydrophobes 14 carbones forment des structures micellaires à faibles concentrations (**Figure 3-28**). L'addition de **40b** à **40a** peut permettre comme dans le cas de BCTA de se rapprocher de cette transition de phase.



Echelle : 20 μm

Figure 3-28 : Clichés de microscopie optique de **40b** (10 mmol).

Les clichés de la **Figure 3-29** montrent que l'addition du tensioactif **40b** permet également sous irradiation (clichés **(b-d)**) et **(f)** de casser les vésicules formées par les systèmes avant irradiation (clichés **(a)** et **(e)**).



Echelle : 20 μm

Figure 3-29 : Clichés de microscopies optiques : **40a** (10 mmol) + **40b** (1 mmol) **(a)** avant irradiation, **(b)**, **(c)**, **(d)** après irradiation ; **40a** (10 mmol) + **40b** (0,5 mmol) **(e)** avant irradiation **(f)** après irradiation.

¹ Heller, H. G. ; Langan, J. R. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 2* **1981**, 341.

² Langmuir, I *J. Am. Chem. Soc.* **1917**, 39, 1848.

³ Blodgett, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 1007.

⁴ Gaines, G. L. Jr *Insoluble Monolayers at Liquid-Gas Interfaces* **1966**, Interscience, New York.

Chapitre 4

INTERACTION ENTRE LES GEMINIS PHOTOSENSIBLES ET L'ADN

I- Structure de l'ADN et auto-organisation

L'ADN, acronyme de *acide désoxyribonucléique*, biopolymère que l'on retrouve dans tous les organismes vivants est présent dans le noyau des cellules ainsi que dans les mitochondries. L'ADN est le support moléculaire de l'information génétique, il est au cœur des cycles de transcription et transmission nécessaires à la vie et est à la base de divers processus biologiques. Dans la structure primaire de l'ADN, se trouvent codifiées les séquences d'acides aminés qui constituent les nombreuses protéines d'un organisme. Dans le cas des maladies dites « héréditaires », une mutation ou défaut est présent dans le génome. Ceci entraîne une dérégulation, parfois aux conséquences très graves, du système enzymatique de l'être.

1- Structure chimique de l'ADN

Ce polymère est constitué de répétitions de briques, appelées *nucléotides*, formées d'un atome de *phosphore* lié à un sucre, le *désoxyribose*, et à une base azotée. Les bases sont au nombre de quatre : l'adénine (A) et la guanine (G) de la famille des purines, la thymine (T) et la cytosine (C) de la famille des pyrimidines. Un « brin » d'ADN est formé de la répétition ordonnée de ces quatre bases.

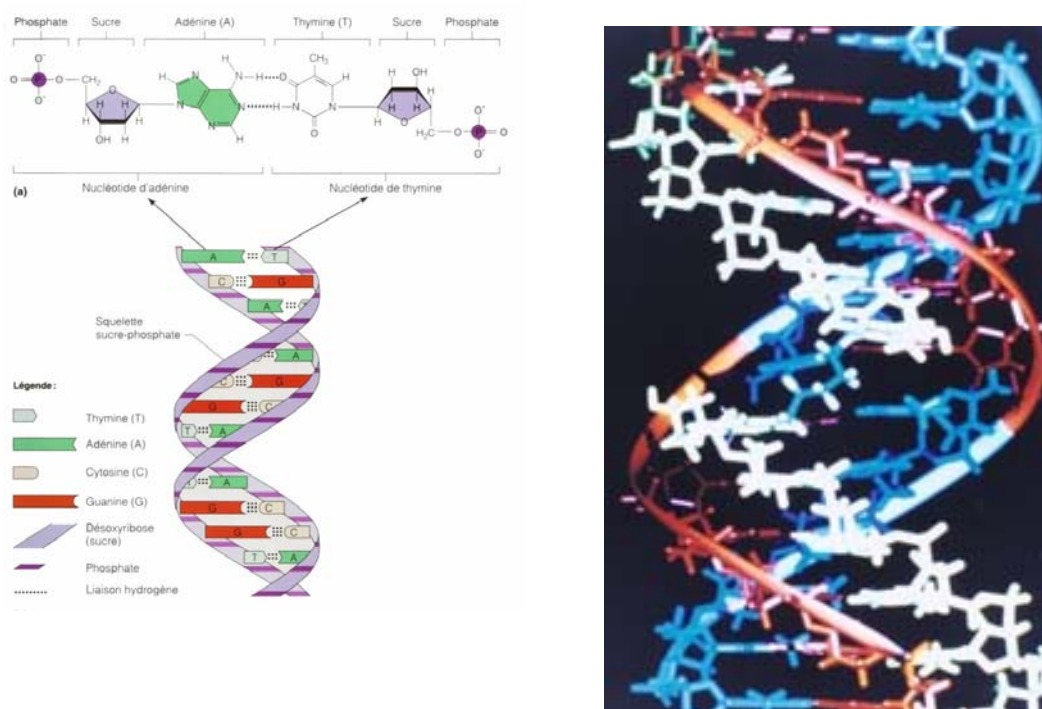


Figure 4-1 : Représentation de deux brins d'ADN.

2- Auto-organisation de l'ADN

En 1953, Watson et Crick¹ ont proposé la structure en double hélice de la molécule d'ADN. Pour cela, ils se sont fondés sur des travaux de Franklin² qui par diffraction aux rayons X, ont déduit des valeurs précises des distances cristallines.

Les deux brins d'ADN sont dits complémentaires car les purines d'un brin font toujours face à des pyrimidines de l'autre brin, avec A toujours en face de T et G toujours en face de C. La formation de la structure en double hélice peut être expliquée par une stabilisation, due à la formation de liaisons hydrogène entre les bases azotées. En effet, les bases adénine et thymine sont liées entre elles par deux liaisons hydrogène et les bases cytosine et guanine par trois liaisons hydrogène (**Schéma 4-1**).

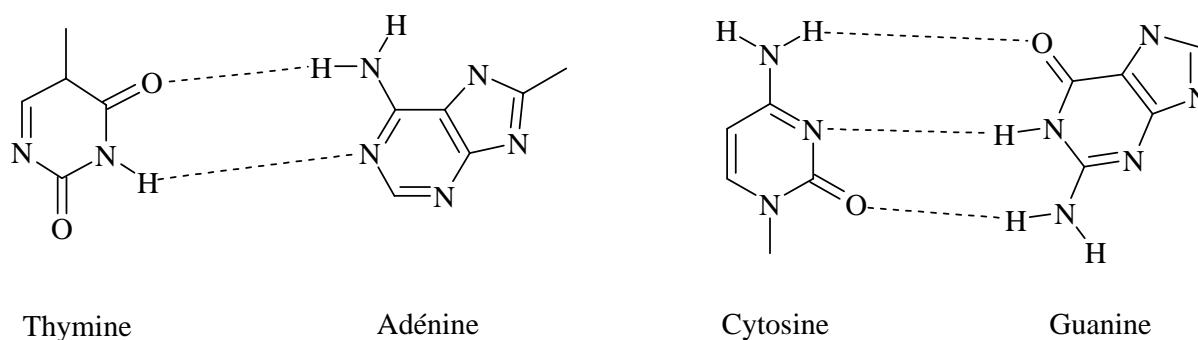


Schéma 4-1: Formation des liaisons hydrogène entre bases azotées.

Les recherches effectuées sur des molécules d'ADN synthétiques ont montré qu'elles peuvent adopter diverses conformations. La forme la plus fréquente est celle de l'ADN-B représentée **Figure 4-2**. Elle se compose de deux brins de polynucléotides allongés côte à côte qui sont enroulés l'un autour de l'autre sous forme d'une double hélice droite. Les bases azotées sont situées à l'intérieur de l'hélice, ce qui rend ce domaine du polymère fortement apolaire. A cause des résidus sucres ou phosphates du squelette, la surface de la molécule est au contraire polaire et chargée négativement.

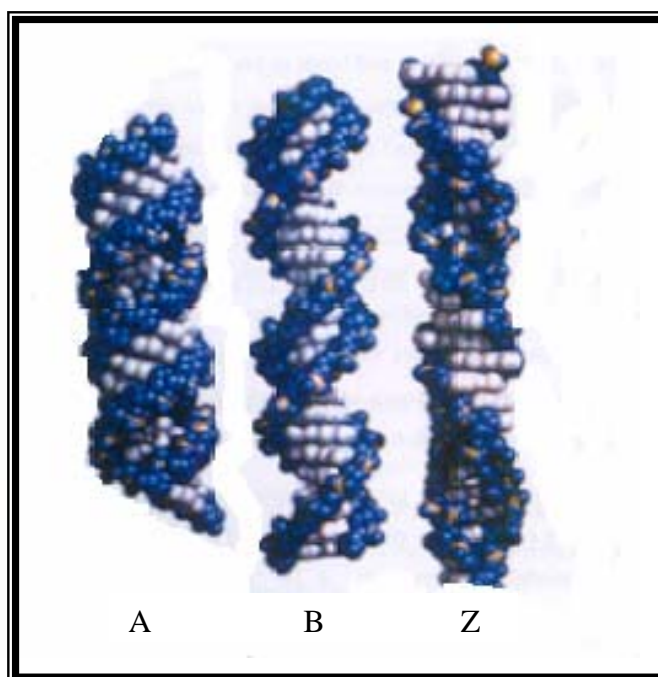


Figure 4-2 : *Différentes formes adoptées par l'hélice de l'ADN.*

Dans l'ADN-B (**Figure 4-2**), les noyaux aromatiques des bases sont empilés à angle droit et sont séparés par intervalle d'environ 0,34 nm. Chaque base est décalée par rapport à la précédente d'un angle de 30°. Un tour complet de la double hélice contient environ 10 paires de bases : le pas de l'hélice correspond à 3,4 nm. Entre le squelette des deux brins, il existe deux sillons de taille différente : le grand sillon et le petit sillon.

Dans certaines conditions, l'ADN peut passer dans une conformation A ou Z. Pour l'ADN-A, la double hélice est maintenue, mais les bases ne sont plus à angle droit, elles sont inclinées. Dans la conformation Z, la double hélice est gauche et le squelette des brins adopte une forme caractéristique en *zig-zag*.

II- Interactions entre les molécules organiques et l'ADN

1- Introduction

L'étude des interactions entre l'ADN et des composés synthétiques présente un grand intérêt du fait des applications biomédicales possibles pour l'utilisation de médicaments ou dans les processus de transfert. De nombreux médicaments pour la lutte contre le cancer sont capables d'interagir avec l'ADN pour inhiber sa réplication.³

Certains médicaments, comme par exemple les proflavines (**Schéma 4-2**), vont venir s'intercaler entre les paires de base de la double hélice et vont ainsi induire une distorsion géométrique de la structure en double hélice.^{4,5}

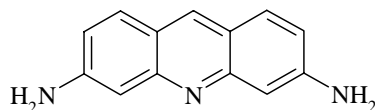


Schéma 4-2 : Structure de la proflavine.

En 1969, Rosenberg et coll.⁶ ont été les premiers à étudier la distorsion de la double hélice par interactions entre l'ADN et un composé synthétique, le Z-dichlorodiamine-platinum (II). Dans les années qui suivirent, plusieurs molécules de même génération ont été synthétisées. Parmi ces molécules, certaines comme les bléomycines peuvent non seulement s'intercaler au niveau de l'ADN mais également induire une coupure de la liaison phosphodiester.^{7,8,9,10,11}

2- Systèmes ADN / amphiphiles

Les systèmes constitués de molécules amphiphiles représentent une nouvelle classe de vecteurs non-viraux pour l'ADN. Ils ont la possibilité de s'associer avec l'ADN par des interactions électrostatiques ou hydrophobes. L'utilisation de ces composés pour la thérapie génique permet d'éliminer un des principaux problèmes lié à la répulsion électrostatique entre les molécules membranaires et l'ADN, ce qui constitue une barrière à la pénétration de l'ADN exocellulaire.

Le phénomène d'interaction entre l'ADN et des molécules amphiphiles a lieu pour différentes concentrations en amphiphiles, la nature des forces hydrophobes jouant un rôle important. En effet, Khun et coll.¹² ont montré que lorsque la concentration en molécules amphiphiles est faible, le contre ion s'adsorbe préférentiellement sur l'ADN pour former un complexe ADN-contre ion. L'augmentation de la concentration en amphiphiles permet leur fixation au niveau d'un brin de l'ADN et l'expulsion du contre ion.

L'interaction de l'ADN avec des amphiphiles cationiques a été étudiée dans la littérature et est le plus souvent basée sur l'utilisation de bromure de cetyltriméthylammonium (BCTA) comme modèle de tensioactif (**Schéma 4-3**).

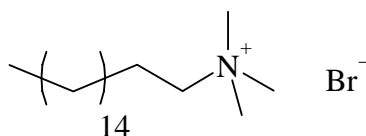


Schéma 4-3 : *Structure du BCTA.*

Cette molécule est capable de s'associer à l'ADN induisant alors une modification de sa structure, qui passe d'une double hélice linéaire à une structure plus globulaire.¹³ La nature des interactions entre l'ADN et le BCTA est le plus souvent électrostatique. Bhattacharja et coll.¹⁴ ont montré que cette association était réversible. Pour de telles interactions, le rapport BCTA/ADN est toujours inférieur à un. Il peut être rationalisé en comparant la taille relative des têtes polaires du BCTA (6,9 Å) à la distance entre les deux groupes phosphates de l'ADN (5,9 Å).¹⁵

III- Applications biomédicales de ces interactions

Depuis quelques années, un nouveau champ d'application des interactions entre composés synthétiques et ADN concerne la thérapie génique. La thérapie génique est l'ensemble des approches permettant de transférer une nouvelle information génétique dans les cellules d'un malade afin de soigner sa pathologie. Cette information génétique (ou gène médicament) n'est pas transmissible à ses descendants, car elle n'est pas introduite dans les cellules germinales impliquées dans la reproduction d'une espèce. Plusieurs stratégies peuvent être envisagées en fonction de la pathologie concernée et des cellules qui doivent être ciblées par le gène médicament:

- la thérapie génique *in vivo*: le gène médicament est directement apporté par injection au sein de l'organe, du tissu malade ou par voie sanguine.
- la thérapie génique *ex vivo*: une première étape consiste à prélever chez le malade les cellules ciblées pour la thérapie. Elles sont ensuite modifiées génétiquement par transfert du gène médicament avant d'être réintroduites chez le patient.

Afin de pouvoir apporter un bénéfice dans le traitement d'une maladie, un gène médicament devra traverser plusieurs barrières biologiques pour accéder d'abord à la cellule et enfin au noyau en franchissant la membrane nucléaire. C'est en effet dans le noyau que le gène sera transcrit en un ARN messager lui-même traduit en protéine. Pour que ces étapes soient possibles, le gène médicament sera introduit dans un vecteur. Il existe deux sortes de vecteurs :

- les vecteurs viraux sont les plus utilisés. Au cours de l'évolution biologique, les virus ont acquis la capacité d'inoculer dans les cellules cibles de certains organes. Dans le cas d'une thérapie génique, le virus utilisé est modifié et atténué afin de transférer le matériel génétique souhaité dans les cellules malades. La difficulté réside dans le fait que le virus risque de s'attaquer à une grande variété de cellules cibles et provoquer ainsi une réponse immunitaire.
- Les vecteurs non viraux peuvent être utilisés pour transférer des gènes dans des cellules. L'avantage de ces vecteurs synthétiques est qu'ils ne présentent pas de virulence.

Depuis quelques années, l'utilisation de ces vecteurs synthétiques s'est considérablement développée. Nous pouvons notamment citer l'utilisation de peptides cycliques amphipatiques,¹⁶ de dendrimères,¹⁷ de dérivés du cholestérol,^{18,19} de polylysines,²⁰ de lipopolylysines²¹ et de lipospermines.²² Ces systèmes sont attractifs car ils sont simples, chimiquement bien définis et non viraux.

IV- Techniques permettant la mise en évidence des interactions

Les techniques utilisées pour mettre en évidence les interactions entre des composés synthétiques et l'ADN sont basées sur une variation de une ou plusieurs propriétés de la structure en double hélice induite par ces interactions. Parmi ces techniques, nous pouvons citer la microscopie, les méthodes cinétiques, la diffusion dynamique de la lumière, la diffraction des neutrons aux petits angles, la diffraction des rayons X aux petits angles,²³ la fluorescence et la spectroscopie UV, le dichroïsme circulaire,²⁴ la potentiométrie, la microcalorimétrie et l'électrophorèse.

Dans la suite du manuscrit, ne seront détaillées que les trois méthodes les plus souvent utilisées.

1- Spectroscopie d'absorption UV-visible

Cette technique est basée sur les transitions électroniques entre l'état fondamental et les états excités d'une molécule. Celles-ci dépendent de la structure électronique et de l'environnement du chromophore qui absorbe. Les longueurs d'onde fréquemment utilisées pour l'étude des biomolécules sont comprises entre le proche UV et le visible. Les acides aminés présentent une forte bande d'absorption autour de 210 nm permettant de caractériser les peptides. Les acides nucléiques vont eux absorber autour de 260 nm. Les facteurs environnementaux les plus importants qui modifient le spectre d'absorption des biomolécules sont le pH et la polarité du solvant.²⁵ Le changement de polarité du solvant modifie le spectre d'absorption en termes d'énergie, d'intensité et de forme des bandes d'absorptions. Ces changements sont le fruit d'interactions intermoléculaires soluté-solvant.²⁶

La position relative des chromophores les uns par rapport aux autres modifie également l'allure du spectre d'absorption. En effet, une solution de nucléotides libres possède une plus forte absorbance à 260 nm qu'une concentration identique de nucléotides assemblés dans un simple brin de polynucléotide (hypochromisme). De même, les nucléotides d'un simple brin d'ADN ont une plus forte absorbance que ceux présents dans la double hélice.²⁷

2- Le dichroïsme circulaire

L'interaction de la lumière polarisée circulairement avec des molécules chirales donne lieu à des phénomènes connus sous le nom général d'activité optique. Elle se manifeste par un effet sur l'amplitude des composantes polarisées droite et gauche, et par un effet sur leur phase. Elle traduit l'interaction des molécules avec la composante magnétique de l'onde électromagnétique. Pratiquement toutes les molécules biologiques sont chirales (ni centre ni plan de symétrie): les acides aminés des protéines, les résidus de ribose ou de désoxyribose, les nucléotides, les lipides...

L'activité optique liée à la structure secondaire de l'ADN se détecte aisément en mesurant le dichroïsme circulaire des bandes d'absorption UV des bases. Ce dichroïsme s'annule presque complètement quand la structure secondaire est dénaturée, car les bases des nucléotides n'ont par elles-mêmes d'activité optique.

3- La spectroscopie de fluorescence

L'intérêt de la spectroscopie de fluorescence réside tout d'abord dans sa sensibilité, qui est bien meilleure que celle de la spectroscopie d'absorption UV. Les effets de l'environnement sur la fluorescence sont bien plus considérables que pour l'absorption, qui est trop rapide pour que les interactions du chromophore avec l'environnement la perturbent de façon notable. Les groupements fluorescents sont relativement rares dans les systèmes biologiques. Les études fluorimétriques emploient donc souvent des fluorophores extrinsèques qui émettent de la lumière visible sous irradiation. Par exemple, l'ADN est souvent détecté en utilisant des fluorophores comme l'orange acridine ou le bromure d'éthidium.²⁶

(a)- Les concepts de la polarisation de fluorescence

En fluorescence, l'échantillon à analyser se comporte comme une source émettant dans toutes les directions. La mesure de l'intensité lumineuse est faite par l'intermédiaire d'un photomultiplicateur. Généralement, on recueille la lumière dans une direction perpendiculaire à celle de la source primaire. L'agencement des différentes composantes d'un fluorimètre peut être représenté comme ci-dessous.

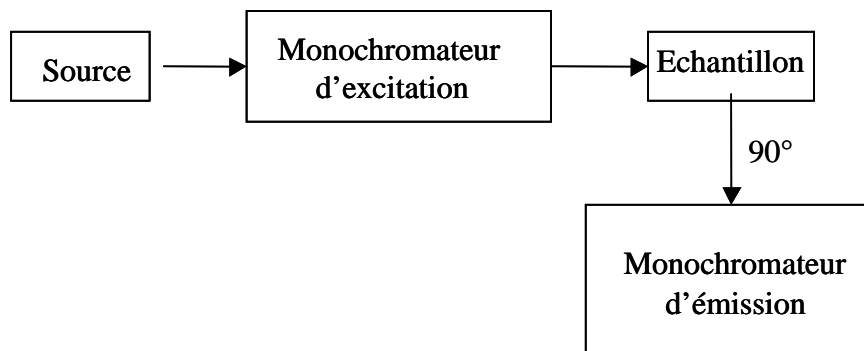


Figure 4-3 : *Principe simplifié d'une fluorimètre.*

(b)- Sondes fluorescentes utilisées

Pour les études concernant l'ADN, une sonde fluorescente est fréquemment utilisée. Certains composés, qui ne sont pas fluorescents en solution aqueuse, deviennent fluorescents quand ils sont associés à l'ADN. Cette propriété est alors utilisée pour obtenir des informations sur la structure de l'ADN ou sur les interactions de l'ADN avec d'autres molécules présentes en

solution. Le bromure d'éthidium (BE) est la sonde fluorescente la plus souvent utilisée (Schéma 4-4).

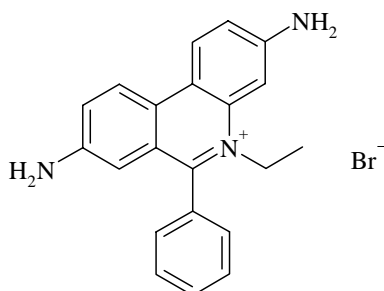


Schéma 4-4 : Structure du bromure d'éthidium.

Le BE vient s'intercaler entre les paires de bases de la double hélice mais avec une préférence pour les sites riches en A-T. Il est fluorescent lorsqu'on l'excite dans l'UV (Figure 4-4).²⁸

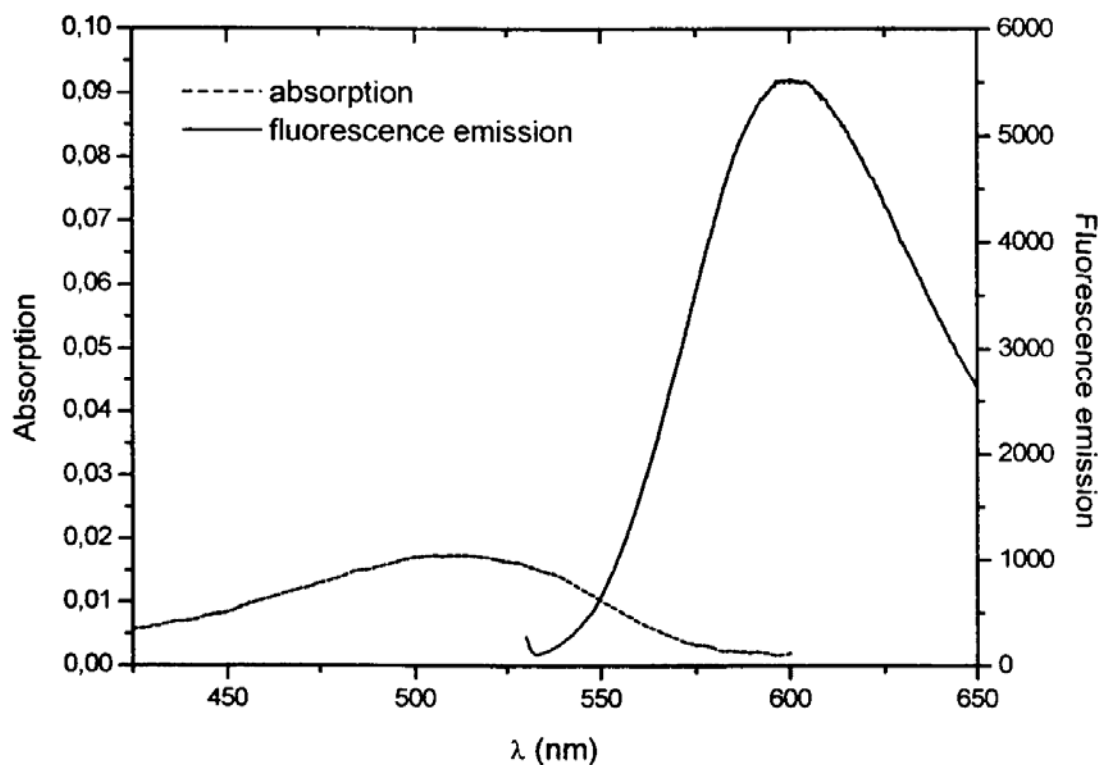


Figure 4-4: Spectres d'absorption UV et d'émission de fluorescence du BE.

Le BE a plus d'affinité pour les molécules double brin (ADN) que pour les molécules simple brin (ARN, oligonucléotides) mais il peut être utilisé dans les deux cas. Lorsque ce colorant se fixe à l'ADN, les fonctions amines du BE sont protonées et l'intensité de fluorescence du BE diminue.

V- Mises en évidence de l'interaction des molécules amphiphiles **40a** et **38bis** avec l'ADN

Les études d'interactions amphiphiles / ADN se sont essentiellement portées sur deux des molécules cibles synthétisées dont les structures sont rappelées ci-dessous.

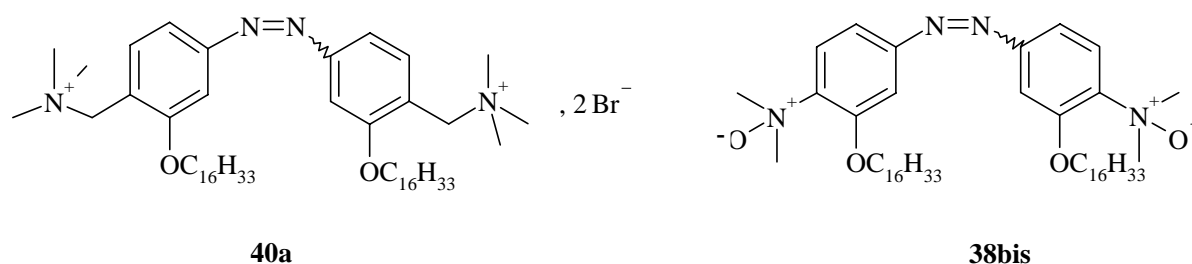


Schéma 4-5 : Structures amphiphiles choisies pour l'étude des interactions avec l'ADN.

Le gemini **40a** possède des têtes polaires cationiques tandis que le gemini **38bis** est lui zwitterionique. Dans un premier temps, une interaction entre ces systèmes amphiphiles et l'ADN a été mise en évidence. Par la suite, l'effet de l'isomérisation $E \rightarrow Z$ sur cette interaction a été étudié. L'amphiphile zwitterionique est particulièrement intéressant car il est a priori possible de moduler l'interaction avec l'ADN en utilisant deux facteurs différents : le pH (par protonation en milieu acide) et la lumière.

1- Analyse des résultats obtenus pour l'amphiphile **40a**

(a)- Mise en évidence de l'interaction

Le BE associé à l'ADN présente un spectre de fluorescence (**Figure 4-5**) caractéristique avec un maximum d'émission à 610 nm quand il est excité à 550 nm. L'addition d'une solution de molécules amphiphiles **40a** provoque une diminution de l'émission de fluorescence due au BE. On peut supposer qu'il y a formation d'un complexe hydrophobe entre les phosphates de la molécule d'ADN chargés négativement avec les têtes polaires cationiques de l'amphiphile. Le déclin de l'intensité de fluorescence du BE est vraisemblablement dû soit à son expulsion de la double hélice soit à une variation géométrique importante du double brin.

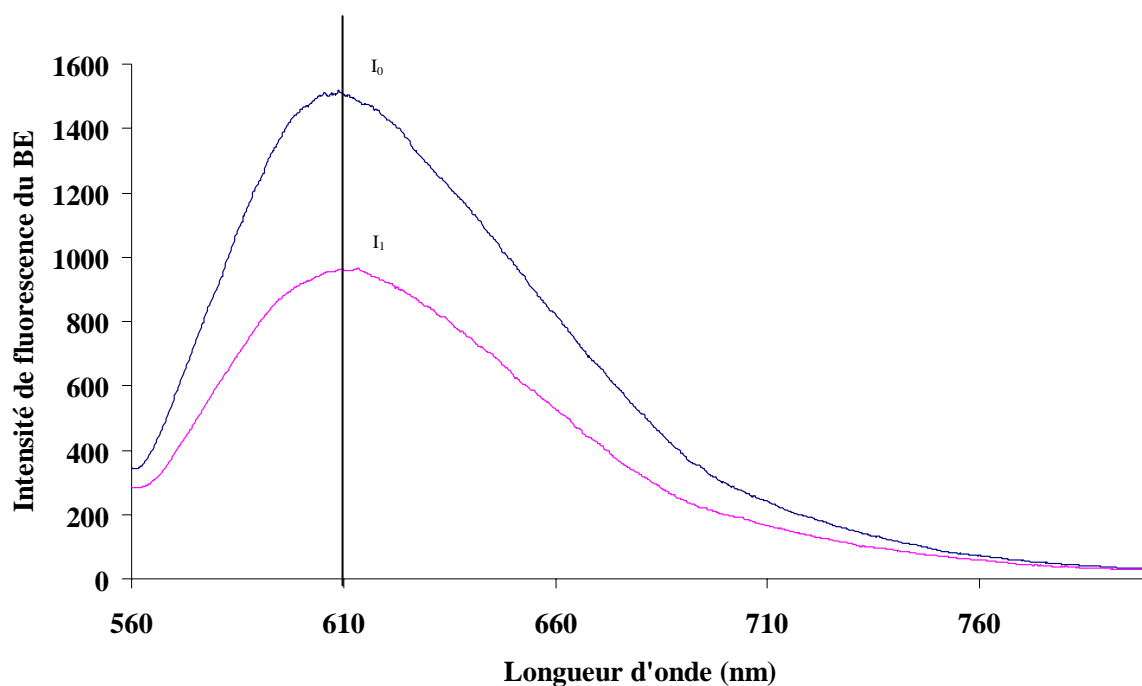


Figure 4-5 : Déclin de l'intensité de fluorescence du complexe BE-ADN-40a-E.

(b)- Isomérisation $E \rightarrow Z$ de 40a au sein du complexe ADN-40a

Afin de vérifier que l'isomérisation du gemini **40a** a lieu au sein du complexe ADN, des spectres d'absorption électronique UV sont enregistrés (**Figure 4-6**). Le rapport signal sur bruit des spectres UV indique que nous avons formation d'agrégats en solution aqueuse.

Après dix minutes d'irradiation à 365 nm, l'isomérisation $E \rightarrow Z$ a bien lieu. Cependant, il faut noter que la variation du spectre UV est plus faible que celle observée dans un solvant organique du fait de la formation de ces agrégats. Le spectre UV pris après l'enregistrement du spectre d'émission de fluorescence du système ADN-BE-amphiphile $E \rightarrow Z$ montre que l'excitation à 550 nm n'induit pas le retour vers l'isomère E .

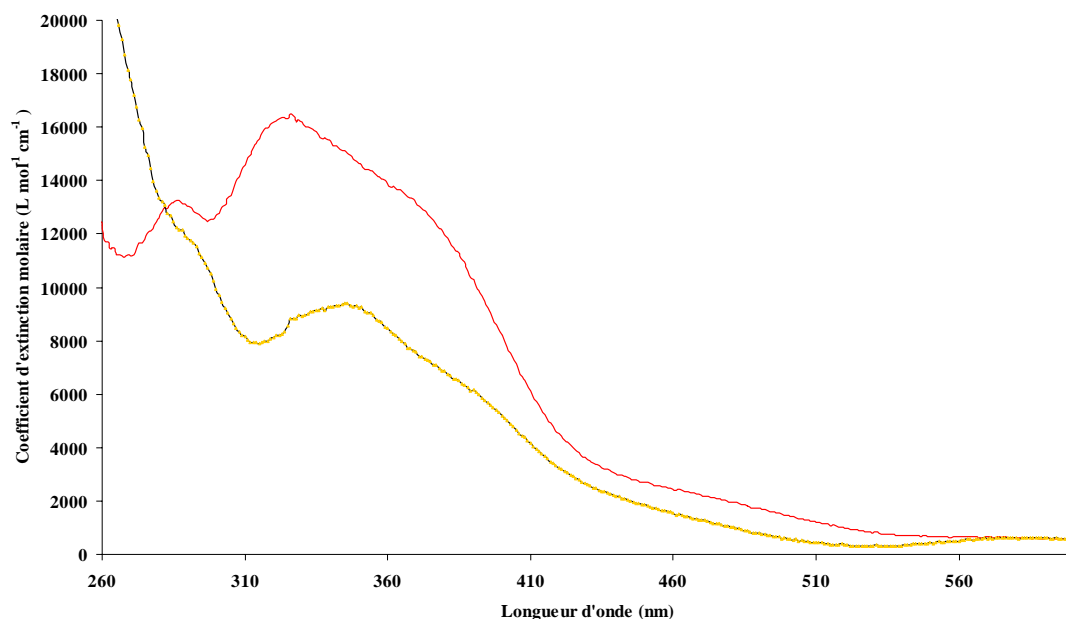


Figure 4-6 : Spectre d'absorption UV du système ADN ($2 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$)-BE ($4 \cdot 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$)-amphiphile **40a** ($2 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) avant irradiation (—), à l'équilibre photostationnaire obtenu après 10' d'irradiation à 365 nm (—), contrôle après analyse en fluorimétrie(◇).

(c)- Mesure de la baisse de l'intensité de fluorescence de la sonde : effet de la lumière

L'analyse de la baisse de l'intensité de fluorescence de ce système avant et après irradiation a été étudiée pour différentes concentrations en amphiphiles (**Figure 4-7**). L'augmentation de la concentration en molécules amphiphiles conduit à une diminution de la réponse de fluorescence du bromure d'éthidium. Cette interaction est quasiment nulle pour un rapport de concentration amphiphile/ADN de 2,5.

L'observation de la baisse de l'intensité de fluorescence de BE montre qu'il y a interaction avec l'ADN pour les systèmes non irradié et irradié. Il faut noter que celle-ci est plus forte pour le système à l'état photostationnaire que pour le système sous forme *E*. Cette différence entre les deux formes d'isomères est faible mais reproductible.

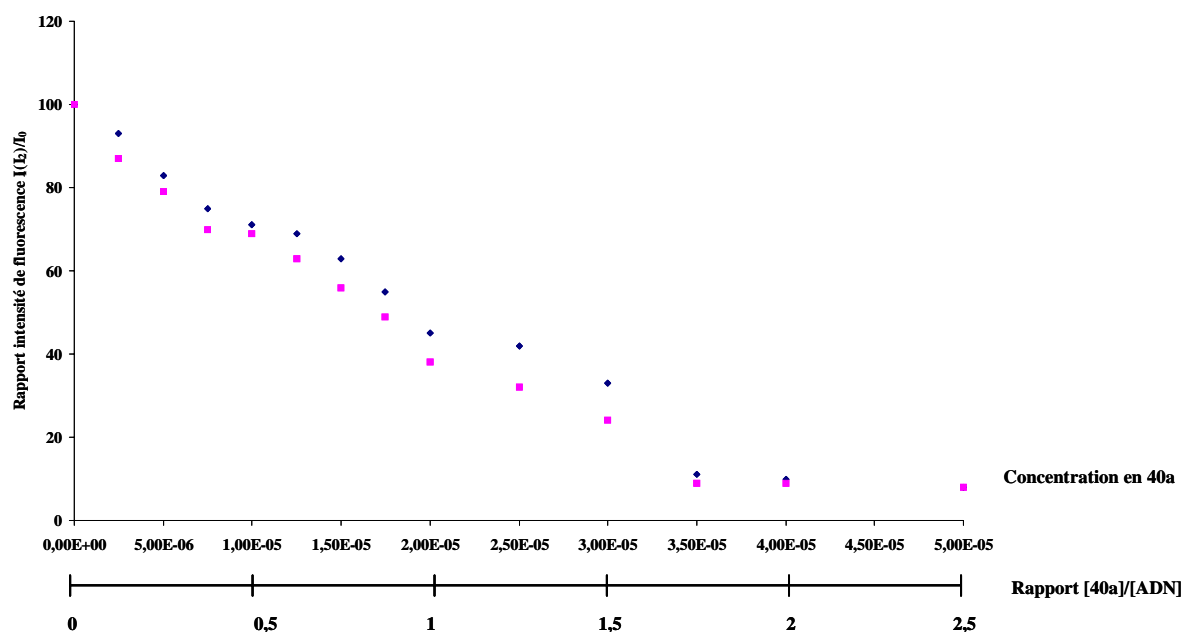


Figure 4-7 : Mise en évidence de l'interaction ADN-molécule amphiphile **40a** avant irradiation (—), à l'équilibre photostationnaire après 10' d'irradiation à 365 nm (—).

2- Analyse des résultats obtenus pour l'amphiphile **38bis**

(a)- Effet du pH sur l'interaction ADN-**38bis**

Pour des pH neutre et basiques, la molécule **38bis** se trouve sous sa forme zwitterionique. La répulsion électrostatique entre les têtes polaires *amine-oxyde* et les phosphates portés par la molécule d'ADN freine l'interaction ADN-**38bis**. A des pH acides, on s'attend à ce que la protonation du groupement *amine-oxyde* rende la tête polaire cationique et donc beaucoup plus propice à une interaction. Les données de la **Figure 4-8** montrent qu'il ne semble pas y avoir de différence dans la nature de l'interaction selon l'acidité ou la basicité du milieu.

Les solutions tampons de pH acide et basique ont été préparées par addition respectivement d'une solution de HCl 35% et d'une solution aqueuse de NaOH à une solution de concentration connue de tris-HCl de pH 7,4.

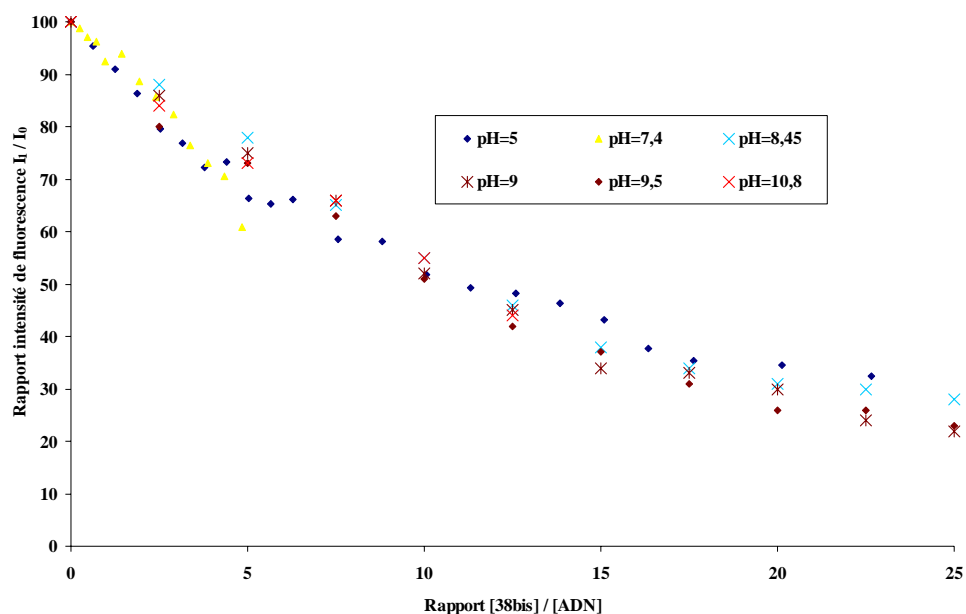


Figure 4-8 : Effet du pH sur l'interaction ADN ($2 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$)-38bis.

(b)- Etude comparative de 40a et 38bis

Une étude comparative des interactions ADN-40a et ADN-38bis a été menée. D'après la **Figure 4-9**, il est clair que la diminution de l'intensité de fluorescence est beaucoup plus marquée dans le cas du système ADN-40a.

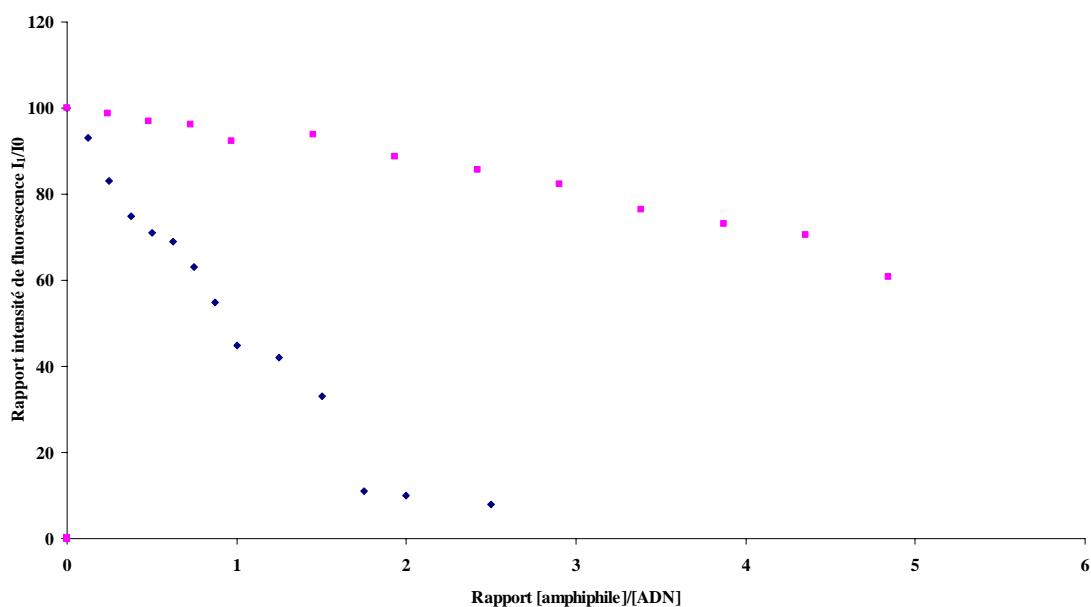


Figure 4-9 : Comparaison du déclin de l'intensité de fluorescence avant irradiation, 40a (◇), 38bis (□).

(c)- Suivi UV du système ADN-38bis

Le suivi en spectrométrie d'absorption UV de **38bis** en solution aqueuse a été mené dans les mêmes conditions que pour **40a**. Les résultats obtenus sont en accord avec le comportement de **38bis** dans les solvants organiques.

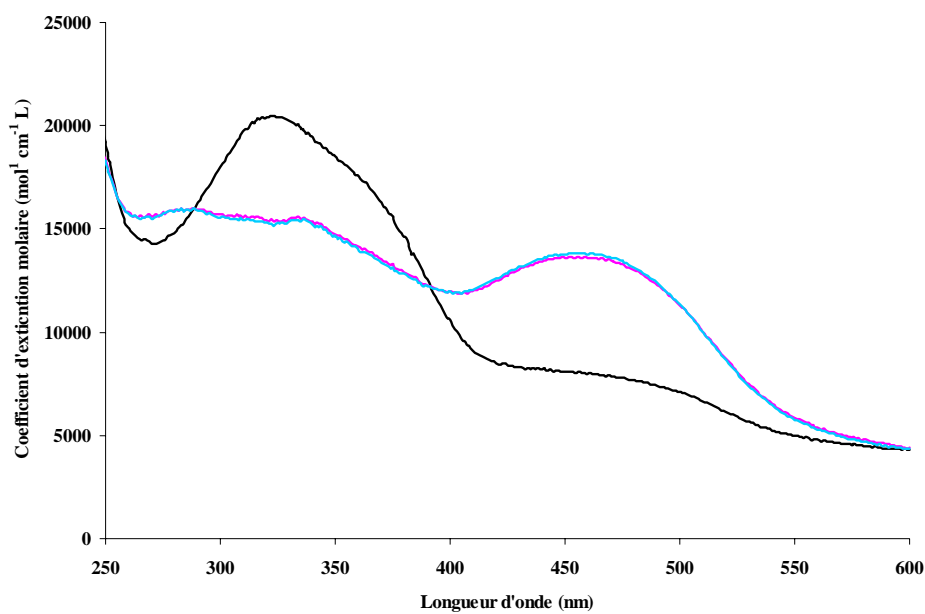


Figure 4-10 : Spectre d'absorption UV du système ADN-BE-amphiphile **38bis** avant irradiation (—), à l'équilibre photostationnaire obtenu après 10' d'irradiation à 365 nm (—), contrôle après analyse en fluorimétrie(—).

(d)- Effet de la lumière

L'étude de l'effet de l'isomérisation *E-Z* sur le système ADN-**38bis** a été réalisée en présence d'une solution tampon de pH 5. Pour des faibles concentrations en amphiphiles, l'interaction après irradiation (10 minutes à 365 nm) est plus faible que pour le système avant irradiation. Pour un rapport $[38bis] / [ADN]$ supérieur à 1,5, le système donne des résultats inverses. Cette observation n'a pas eu lieu pour la molécule **40a**.

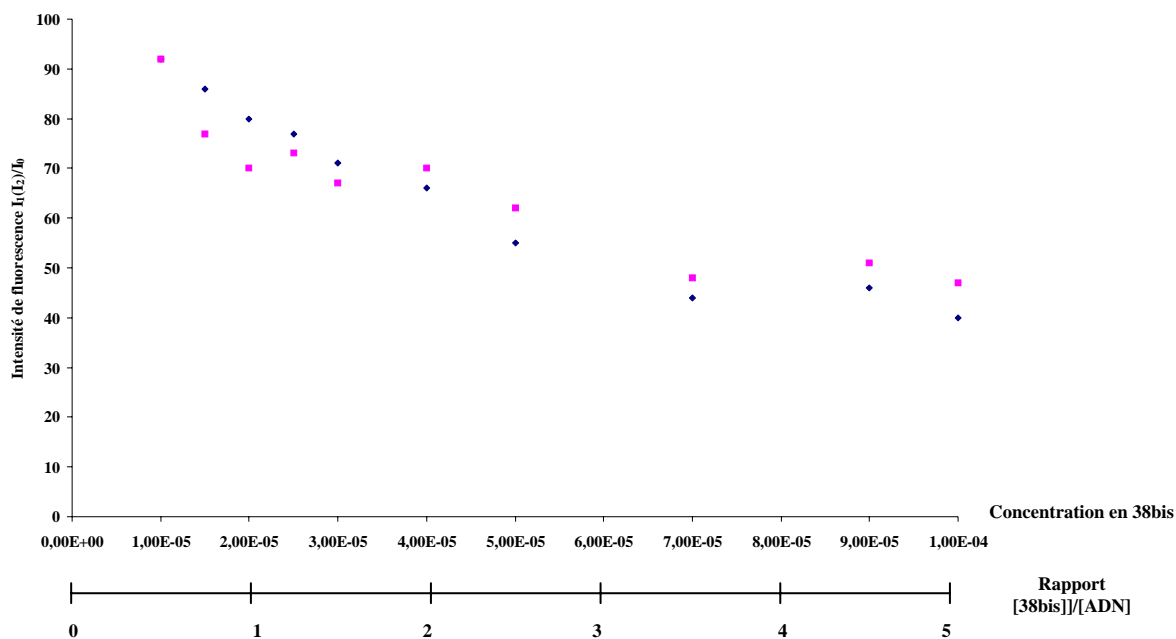


Figure 4-11 : Mise en évidence de l'interaction ADN / molécule amphiphile **40a** avant irradiation (—), à l'équilibre photostationnaire obtenu après 10' d irradiation à 365 nm (—).

Nous ne pouvons pour l'instant pas donner d'explication à ce basculement de l'interaction avant et après irradiation.

- ¹ Watson, J. D.; Crick, F. H. C. *Nature* **1953**, *171*, 738.
- ² Franklin, R. E.; Gosling, R. G. *Nature* **1953**, *171*, 742.
- ³ Dugas, H. *Bioorganic Chemistry*, Springer Ed. **1996**, 142.
- ⁴ Dugas, K. T. *Chem. & Ind.* **1984**, 738.
- ⁵ Dugas, K. T. *Chem. & Ind.* **1984**, 766.
- ⁶ Rosenberg, B.; Van Camp, J.; Trosko, J.; Mansour, V. H. *Nature* **1969**, *223*, 385.
- ⁷ Leon, D.; Garbey-Jainguiberry, C.; LePecq, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4929.
- ⁸ Atwell, G. J.; Steward, G. M.; Leupin, W.; Denny, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4335.
- ⁹ Atwell, G. J.; Baguley, B. C.; Wilmanska, D.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 69.
- ¹⁰ Lown, J. W. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 381.
- ¹¹ Herzberg, R. P.; Dervan, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 313.
- ¹² Khun, P. S.; Barbosa, M. C.; Levin, Y. *Physic. A* **2000**, *283*, 113.
- ¹³ Clamm, J. P.; Bernacchi, S.; Vuilleumier, C.; Duportail, G.; Mély, Y. *Biochim. Biophys. Acta* **2000**, *1467*, 347.
- ¹⁴ Bhattacharja, S.; Mandal, S. S. *Biochemistry* **1998**, *37*, 7764.
- ¹⁵ Pinnaduwege, P.; Schimitt, L.; Huang, L. *Biochim. Biophys. Acta* **1989**, *985*, 33.
- ¹⁶ Legendre, J. Y.; Szoka, F. C. *Pharm. Res.* **1993**, *9*, 1235.
- ¹⁷ Tomalia, D. A. *Sci. Am.* **1995**, 62.
- ¹⁸ Gao, X.; Huang, L. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1991**, *179*, 280.
- ¹⁹ Vigneron, J. P.; Oudrihiri, N.; Fauquet, M.; Vergely, L.; Bradley, J. C.; Basseville, M. L.; Lehn, P.; Lehn, J. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1996**, *93*, 9682.
- ²⁰ Gershon, H.; Ghirlando, R.; Guttnam, S. B.; Minsky, A. *Biochemistry* **1993**, *32*, 7143.
- ²¹ Zhou, X.; Huang, L. *Biochim. Biophys. Acta.* **1994**, *1189*, 195.
- ²² Behr, J. P. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 274.
- ²³ Gorelov, A. V.; Kudryashov, E. D.; Jacquier, J. C.; McLoughlin, D. M.; Dawson, K. A. *Physic. A* **1998**, *249*, 216.
- ²⁴ Mel'nikova, Y. S.; Lindman, B. *Langmuir* **2000**, *15*, 5871.
- ²⁵ Sheehan, D. *Physical Biochemistry : Principes and Applications* **2000**, Chichester, Wiley.
- ²⁶ Reichardt, C. *Solvents and Solvent Effect in Organic Chemistry* **1990**, VCH, New York.
- ²⁷ Streyer, L. *Biochimica*, Zanichelli ed. **1996**, 919.
- ²⁸ LePecq, J. B.; Paoletti, C. J. *Mol. Biol.* **1966**, *27*, 87.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion

Dans un premier temps, un effort très important a été fourni pour synthétiser de nouveaux geminis photosensibles de type azobenzène. Les méthodes de synthèse auxquelles nous avons eu recours reposent essentiellement sur la chimie de substitution aromatique de cycles benzéniques. Ces réactions sont fortement dépendantes de la nature des substituants, donneurs ou attracteurs d'électrons, sur ces cycles, ce qui a conduit à différentes stratégies de synthèse afin d'obtenir des rendements convenables. Nous avons mis au point une voie de synthèse conduisant aux geminis **40a-c**, **38bis** et **39bis**. Les geminis photosensibles à têtes cationiques ont été obtenus avec un rendement global de 18 %, tandis que les geminis à têtes zwitterioniques sont obtenus avec des rendements beaucoup plus faibles. Les difficultés rencontrées lors de certaines purifications de composés conduisent à ces faibles rendements.

Les caractérisations en absorption électronique UV montrent que ces amphiphiles sont photosensibles. De manière générale, l'état photostationnaire est obtenu pour un temps d'irradiation à 365 nm de 10 minutes. Cette photosensibilité, notamment le retour thermique *Z-E* sous la lumière du jour est intéressante.

Par la suite, l'étude du comportement sur une surface d'eau des molécules **40a** et **38bis** a été effectuée. Les résultats obtenus au niveau des isothermes de compression ont révélés qu'à l'état photostationnaire, le mélange d'isomères *E* et *Z* présentait une aire par molécule beaucoup plus importante que l'isomère *E*. Dans un premier temps, ces résultats nous ont paru surprenants par rapport aux données fournies par la mécanique moléculaire. En effet, la distance entre les têtes hydrophiles et les queues hydrophobes est plus grande pour le système non irradié. Cependant, la position relative des cycles benzéniques l'un par rapport à l'autre peut expliquer ces résultats. Dans le cas de l'isomère *E*, les cycles sont plans. L'isomérisation induit une rotation d'un cycle autour de la double liaison, entraînant la non-planéarité des cycles dans la forme *Z* qui possède, de ce fait, une forme plus globulaire.

Le but fixé au départ de ce projet était d'établir un système amphiphile capable de s'organiser en structures vésiculaires et de changer de morphologies par un stimulus extérieur comme la lumière et passer d'une structure à une autre. L'étude des morphologies d'agrégats a été réalisée à l'aide de techniques de microscopies optique et électronique.

En solution, le gemini **40a** s'organise en vésicules. L'irradiation ne provoque pas de changement de morphologie. Cependant, un phénomène intéressant est observé : les vésicules

se collent aux parois de la lame. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'elles sont trop stables pour que la lumière puisse induire un changement de morphologie. Afin de se rapprocher de la transition, l'addition d'un sel puis d'un co-tensioactifs a été envisagée.

Dans un premier temps, nous avons modifié la nature du contre ion par addition de salicylate de sodium afin d'augmenter le paramètre d'empilement p . Le rapport **40a** / sel varie 1/3 et 1. L'irradiation induit une séparation de phase ; le détail de ces phases n'a pas pu être vérifié par microscopie électronique.

Par la suite, nous avons choisi d'ajouter un co-tensioactif, le BCTA pour diminuer le paramètre p . Plusieurs mélanges ont été étudiés et certains se sont révélés être intéressants. En effet, le mélange d'amphiphiles présente une structure vésiculaire et nous avons pu mettre en évidence une cassure de ces vésicules sous irradiation UV. Dans cette même optique, l'addition du gemini **40b** au gemini **40a** fut envisagée. Cet amphiphile possédant des chaînes hydrocarbonées de 14 carbones s'organise en structures micellaires. Des résultats identiques au BCTA sont obtenus par suite de l'irradiation.

L'interaction entre les molécules amphiphiles **40a**, **38bis** et l'ADN a fait l'objet d'une étude particulière. Le suivi de cette interaction est réalisé par spectrométrie de fluorescence en présence d'une sonde fluorescente. Il a été montré que la sonde utilisée ne modifiait pas l'isomérisation $E-Z$. Une interaction entre ces geminis et l'ADN a été mise en évidence. Il a été également montré que l'amphiphile cationique interagissait plus fortement que l'amphiphile zwitterionique. La baisse de l'intensité de fluorescence pour un même rapport de la concentration en paire de bases d'ADN sur le nombre de molécules amphiphiles est de 80 % pour le gemini à tête cationique et seulement de 10 % pour le gemini à tête zwitterionique. Contrairement à ce qui avait été envisagé, l'effet du pH au niveau de **38bis** sur la nature de l'interaction n'a pas été observé.

Nous avons montré que la nature de l'interaction des systèmes avant irradiation et à l'état photostationnaire est différente. Cependant, cette différence est faible et doit être optimisée.

Les travaux présentés dans ce mémoire offrent un grand champ d'action dans l'utilisation des geminis photosensibles de type azobenzène. Les difficultés rencontrées lors de la synthèse nous ont conduits à des systèmes hautement intéressants. Les vésicules formées par l'amphiphile 40a en solution se collent à la lame sous irradiation. L'ajout de tensioactifs comme le BCTA ou 40b sur 40a a permis de mettre en évidence une cassure des vésicules sous irradiation. D'autre part, une interaction de ces systèmes geminis avec l'ADN a été obtenue et une différence existe entre ces systèmes sous forme *E* et sous forme *Z*.

Nous devons améliorer s'il est possible la réponse à l'irradiation au niveau des morphologies d'agrégats. Cette amélioration peut se faire à trois niveaux :

- Un changement dans l'architecture des molécules amphiphiles peut être envisagé pour modifier le paramètre d'empilement. L'effet de l'irradiation sur ces nouvelles structures doit être augmenté en vue de l'application de notre projet.
- L'ajout de sels ou de co-tensioactifs est également une voie envisageable pour se rapprocher de la transition de phase entre les différentes morphologies.
- L'effet de l'irradiation est fonction de la puissance de la lampe utilisée. En effet, si nous utilisons une lampe de faible puissance (7 W), aucun effet n'est observé. Sur ce même échantillon, l'utilisation d'une lampe de plus forte intensité (100 W) permet d'observer la cassure des vésicules. Nous devons donc améliorer le système d'irradiation.

Après irradiation, les vésicules *cassées* retrouvent leur aspect d'origine au bout de 24 heures. Cette réversibilité doit être optimisée pour obtenir des systèmes beaucoup plus intéressants.

Les études préliminaires sur l'interaction des geminis / ADN doivent être poursuivies et améliorées. L'utilisation d'une sonde fluorescente pourrait améliorer cette interaction. Une optimisation des résultats obtenus pour les amphiphiles cationique **40a** et zwitterionique **38bis** doit être effectuée.

Enfin, les molécules **40b-c**, **41** et **39bis** restent à étudier. Il s'agit de déterminer les isothermes de compression, analyser leur comportement en solution, étudier l'effet de l'irradiation sur les morphologies d'agrégats et observer s'il existe une interaction avec l'ADN et si la lumière influe sur celle-ci.

Conclusion

PARTIE EXPERIMENTALE

A- Méthodes et techniques opératoires

I- Techniques de purification

1- Purification des solvants

Les solvants pour synthèse sont distillés et séchés avant utilisation selon les procédés classiques :

- THF et éther diéthylique sur sodium / benzophénone.
- Acétonitrile et dichlorométhane sur CaH_2 .

Pour les études spectroscopiques (UV-Visible, RMN et fluorescence), les solvants commerciaux de qualité spectroscopique ou deutérés sont utilisés.

2- Chromatographie sur couche mince et sur colonne

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur des plaques de gels de silice sur feuille d'aluminium SDS (60F254, épaisseur 0,2 mm). Les produits synthétisés ont pour la plupart été purifiés par chromatographie éclair (flash) en utilisant une colonne de silice (granulométrie 40-63 μm de Merck) après absorption du produit sur le gel de silice. Des chromatographies sur colonne de silice ont également été réalisées (granulométrie 70-200 μm de SDS). Les solvants utilisés sont précisés pour chaque purification.

II- Caractérisations structurales des produits

1- Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur des appareils Bruker AC 250 et DPx 300. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS en utilisant les signaux résiduels des solvants deutérés (CDCl_3 ou DMSO) comme référence. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz). Pour une lecture simple de l'attribution des

signaux, les abréviations suivantes sont utilisées : s pour singulet, d pour doublet, dd pour doublet dédoublé, t pour triplet, q pour quadruplet, qu pour quintuplet, m pour multiplet.

2- Point de fusion

Les points de fusion non corrigés sont mesurés sur un appareil Digital Melting Point Apparatus de la société electrothermal Eng. Ltd à l'aide de tubes capillaires.

3- Spectrométrie de masse

Les spectres de masse ont été réalisés par le Centre d'Etude Structurale et d'Analyse des Molécules Organiques (CESAMO) à Bordeaux. Les spectres par impact électronique (EI) et LSIMS ont été effectués sur un spectrophotomètre hybride Fisons Instruments de type VG AutoSpec-Q.

4- Analyse GC/MS

Pour les spectres de GC/MS, la colonne de la GC est une DB-5MS. Le mode d'ionisation pour la MS est de l'impact électronique. La programmation en température s'étend d'une température initiale que l'on précisera dans chaque expérience à une température finale de 250°C par palier de 5°C/min. Les abréviations suivantes seront utilisées; t_i : température initiale, t_r : temps de rétention.

5- Analyses centésimales

Les analyses centésimales ont été réalisées par le centre d'analyse du CNRS à Vernaison.

III- Caractérisations physico-chimiques des produits

1- Spectroscopie d'absorption UV

Les spectres UV-Visible ont été enregistrés sur un appareil Hitachi U-3300. Les pesées des échantillons ont été réalisées à l'aide d'une microbalance Mettler ME 30 (sensibilité 10^{-6} g).

Le spectrophotomètre est constitué de trois parties distinctes : la source, le système dispersif (combiné à un monochromateur) et le détecteur. L'échantillon est intercalé sur le trajet optique avant ou après le système dispersif.

Deux sources sont communément utilisées dans ce domaine spectral : pour la partie visible du spectre, une lampe à incandescence comportant un filament de tungstène et en dessous de 350 nm, la lampe au deutérium. L'échantillon à analyser est placé dans une cuve rectangulaire en verre de trajet optique 1cm.

2- Spectroscopie de fluorescence

Les spectres de fluorescence non corrigés ont été enregistrés sur un fluorimètre Hitachi F-4500. L'échantillon est excité à une longueur d'onde de 550 nm et la réponse est observée entre 560 et 700 nm. La vitesse de scan est égale à 240 nm/min, les fentes d'excitation et d'émission sont respectivement de 2,5 et 5 nm.

(a)- Détermination de la concentration en paires de bases d'ADN

Une solution d'ADN (thymus de veau) concentrée est préparée 24 heures à l'avance et conservée au réfrigérateur avant son utilisation afin d'assurer sa bonne dissolution. Pour déterminer la concentration en paires de bases d'ADN, une mesure du spectre d'absorption électronique UV est réalisée. Pour cela, 3 mL de solution tampon de pH=7,4 (hydrochlorure de tris(hydroxyméthyl)aminométhane) sont introduits dans une cuve en quartz de trajet optique 1cm. Des volumes d'ADN concentré sont additionnés afin d'obtenir une absorbance à 260 nm de 0,26.

Connaissant le coefficient d'extinction molaire à 260 nm ($13000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) de l'ADN, nous pouvons déterminer la concentration en paires de bases d'ADN (2.10^{-5} M) par la loi de Beer-Lambert.

(b)- Méthodes expérimentales

Dans une cuve de 3,5 mL, 3 mL d'une solution tampon (tris-HCl) dans de l'eau sont introduits puis un blanc au niveau du spectrophotomètre UV est réalisé. Dans la même cuvette, 12 μL d'ADN concentré sont additionnés puis un spectre UV est enregistré afin de vérifier la valeur de l'absorbance à 260 nm.

Par la suite, 10 μL d'une solution de bromure d'éthidium dans l'éthanol sont additionnés, un blanc est effectué au niveau du spectrophotomètre UV puis un spectre de fluorescence est enregistré. L'intensité de fluorescence du système ADN-BE est relevée à 610 nm et nous servira de référence I_0 . Un volume précis d'une solution d'éthanol contenant les molécules amphiphiles est additionné à la même cuve. Un spectre d'absorption électronique est enregistré ainsi qu'un spectre de fluorescence. L'intensité de fluorescence du système ADN-BE-amphiphile (isomère *E*) est relevée à 610 nm et nous servira de référence I_1 . La cuve est ensuite irradiée à 365 nm à l'aide d'une lampe de 7 W pendant 10 minutes. Un spectre d'absorption UV est enregistré afin de vérifier que nous avons bien eu isomérisation *E-Z* puis le spectre de fluorescence est de nouveau enregistré. L'intensité de fluorescence du système ADN-BE-amphiphile (mélange *E-Z*) est relevée à 610 nm et nous servira de référence I_2 .

3- Film de Langmuir

Le banc de Langmuir est un Nima Langmuir troughs, model n. 601M-XL. Le tensiomètre utilisé est un Wilhemy (Nima Technology, Coventry, UK Model No 601 M-XL Serial No 122). L'eau utilisée est purifiée à l'aide d'un Elga Purelab model Ultra Analytic.

4- Microscopie optique

Les échantillons ont été préparés par solubilisation dans de l'eau ultra pure, chauffage et passage aux ultrasons. Les clichés de microscopie optique ont été réalisés avec un Nikon Eclipse E600FN. La caméra utilisée est une Nikon Digital Camera DMX 1200. La lampe servant à l'irradiation est une Nikon lamp model C-SHG1 (350-380 nm, 100 W)).

5- Microscopie électronique: cryofracture

Une microgoutte (1 μL) d'échantillon est déposée sur un support en cuivre et mise en « sandwich » entre ce support et un disque mince en cuivre. L'ensemble est ensuite plongé rapidement dans du propane liquide. La vitesse de la trempe doit être la plus rapide possible pour éviter une modification structurale de l'échantillon. Ensuite l'échantillon, maintenu à une température de $-125\text{ }^\circ\text{C}$, est fracturé dans un appareil de cryofracture Balzers Vacuum Chamber BAF 300, sous un vide supérieur à 10^{-6} Torr, à l'aide d'un couteau (microtome)

refroidi à environ -150°C par de l'azote liquide. La fracture se propagera parallèlement à la surface hydrophobe.

L'étape suivante consiste à faire une réplique de la surface fracturée de l'échantillon. Un ombrage est effectué avec des vapeurs de métaux lourds (Pt) à l'aide d'un canon à électrons. Ce dépôt dont l'épaisseur n'excède pas 10 \AA , constitue la réplique négative de la surface fracturée. Celle-ci est ensuite consolidée par un dépôt de carbone d'environ 200 \AA . L'échantillon est ensuite ramené à pression et température ambiantes.

L'élimination des parties organiques restées accrochées sur la réplique est faite en plongeant les sandwiches dans un bain EtOH / H_2O . La réplique est placée sur une grille microscopique et observée à l'aide d'un microscope électronique Jeol 2000 FX transmission electron microscope. La caméra est une Lesha EMTV 10S camera.

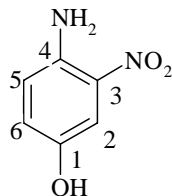
6- Conductimétrie

La CMC a été mesurée à l'aide d'un conductimètre Consort NV C830.

Deux solutions de gemini dans de l'eau ultra pure ont été préparées, une solution de concentration 20 mM et une autre à 2 mM . La sonde du conductimètre est plongée dans 100 mL d'eau ultra pure et à l'aide d'une pipette gilson, des volumes de $5 \mu\text{L}$ de la solution à 2 mM ont été additionnés jusqu'à un volume total de $100 \mu\text{L}$. La solution à 20 mM est ensuite additionnée par fractions de $5 \mu\text{L}$ jusqu'à atteindre $200 \mu\text{L}$. L'addition est poursuivie jusqu'à $600 \mu\text{L}$ par ajout de $20 \mu\text{L}$ de la solution à 20 mM .

B- Synthèses

4-Amino-3-nitrophénol **45**



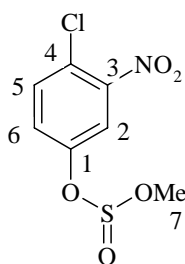
Dans un ballon tricol muni d'un barreau aimanté et d'un thermomètre, on introduit 127 mL de H₂SO₄ concentré. Le milieu réactionnel est refroidi à 5-10°C à l'aide d'un bain de glace. Le 4-aminophénol **44** (2 g, 18 mmol) est additionné lentement pour obtenir une solution incolore. Une solution de H₂SO₄ (1,1 mL) et de HNO₃ concentré (0,83 mL) est additionnée goutte à goutte au milieu réactionnel maintenu à 5-10°C. La solution jaune est agitée 12 heures à température ambiante avant d'être versée sur de l'eau glacée (60 mL). Une solution d'hydroxyde d'ammonium (50 mL) est additionnée. Ensuite, le précipité est filtré et lavé avec de l'eau (20 mL). Une solution d'hydroxyde d'ammonium (17 mL) est de nouveau additionnée sur le filtrat. Le précipité est filtré et lavé avec de l'eau (50 mL) et de l'éthanol (10 mL). On récupère 0,9 g (32 %) de **45** (solide jaune).

RMN ¹H (DMSO) : 7,47 (d, 1H, *J* = 2,21 Hz, CH-5); 7,18 (dd, 1H, *J*₁ = 2,21 Hz, *J*₂ = 8,66 Hz, CH-6); 6,93 (d, 1H, *J* = 8,66 Hz, CH-2).

RMN ¹³C (DMSO) : 148,2 (C-1); 136,4 (C-4); 134,4 (C-3); 122,6 (CH-6); 117,4 (CH-2); 111,6 (CH-5).

SM (EI) *m/z* (intensité relative) 154 (M⁺, 1,29); 80 (100); 64 (59,25); 48 (70,61).

Méthylsulfonate de 4-chloro-3-nitrobenzène **48**



Dans un ballon muni d'un barreau aimanté, on introduit de l'eau (8 mL). Le milieu est refroidi à l'aide d'un bain de glace puis des pastilles de NaOH (1,1 g, 28 mmol) sont additionnées.

Après dissolution complète, le 4-chloro-3-nitrophénol **49** (2 g, 16 mmol) est ajouté. Le milieu est chauffé à 55°C. Du MeSO₂Cl (2,23 g, 19,6 mmol) est additionné goutte à goutte. L'agitation est maintenue toute la nuit à 55°C. Le milieu est dilué dans du CH₂Cl₂ (50 mL) et de l'eau (50 mL) puis extrait au CH₂Cl₂ (3x50 mL). La phase organique est neutralisée avec NaHCO₃ 10% (15 mL), lavée avec de l'eau (30 mL) et de la saumure (15 ml), séchée sur MgSO₄, filtrée sur verre fritté et le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. Après recristallisation dans l'éthanol, on récupère 2,7 g (93 %) de **48** (solide jaune).

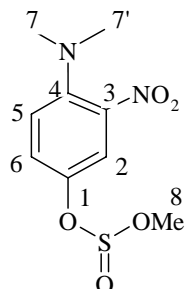
RMN ¹H (CDCl₃) : 7,86 (d, 1H, *J* = 2,71 Hz, **CH-5**); 7,65 (d, 1H, *J* = 8,86 Hz, **CH-6**); 7,51 (dd, 1H, *J*₁ = 2,71 Hz, *J*₂ = 8,86 Hz, **CH-2**); 3,27 (s, 3H, **CH₃-7**).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 156,3 (**C-1**); 150,2 (**C-3**); 133,28 (**CH-5**); 121,5 (**C-4**); 127,26 (**CH-6**); 119,77 (**CH-2**); 38,26 (**CH₃-7**).

GC/MS (T_i=100°C) : t_r=29',14.

SM (EI) *m/z* (intensité relative) : 250 (M⁺, 23,07); 173 (100).

Méthylsulfonate de 4-diméthylamino-3-nitrobenzène **47**



Dans un ballon muni d'un barreau aimanté et d'un septum, on introduit une solution de **48** (4,74 g, 18 mmol) dans l'acétonitrile (50 mL). Du Me₂NH gazeux (2,78 g, 17 mmol) est ensuite additionné. Après une nuit d'agitation à température ambiante, l'acétonitrile est évaporé à l'évaporateur rotatif. Une solution de NaOH 40% (4 mL), de l'eau (8 mL) et du méthanol (8 mL) est additionnée. Le milieu est porté à reflux du méthanol une heure. Après retour à température ambiante, le pH est ajusté à 6 par addition de quelques gouttes de HCl. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (4x30 mL). La phase organique est neutralisée avec NaHCO₃ 10% (5 mL), lavée avec de l'eau (10 mL) et de la saumure (10 mL), séchée sur MgSO₄, filtrée sur verre fritté et le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. Après une purification sur colonne chromatographique flash avec un mélange éther diéthylique-pentane (3:2), on récupère 2,99 g (61 %) de **47** (solide jaune).

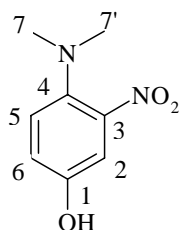
RMN ¹H (CDCl₃) : 7,72 (d, 1H, *J* = 2,75 Hz, **CH-5**); 7,37 (dd, 1H, *J* = 2,75 Hz, *J* = 9,46 Hz, **CH-2**); 7,07 (d, 1H, *J* = 9,46 Hz, **CH-6**); 3,16 (s, 3H, **CH₃-8**); 2,91 (s, 6H, **CH₃-7, 7'**).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 147,7 (**C-1**); 134,4 (**C-3**); 132,2 (**C-4**); 127,73 (**CH-6**); 120,38 (**CH-5**); 119,04 (**CH-2**); 42,52 (**CH₃-7,7'**); 37,45 (**CH₃-8**).

GC/MS (T_i=100°C) : t_r=31',62.

SM (IE) *m/z* (intensité relative) : 260 (M⁺, 19,82); 181 (100); 135 (81,08); 106 (95,49).

4-Diméthylamino-3-nitrophénol **43**



Une solution de KOH (1,5 g, 27 mmol) dans de l'eau (25 mL) et de l'éthanol (25 mL) est préparée. Dans un ballon muni d'un barreau aimanté, d'une ampoule à addition et surmonté d'un réfrigérant, 3 fractions de 37,5 mL de cette solution sont additionnées espacées de 15 minutes sur **47** (0,5 g, 1,9 mmol) en solution dans du THF (10 mL). Le milieu est porté à reflux 30 minutes. Le milieu est refroidi et neutralisé avec CH₃CO₂H (2 mL). Le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif et le milieu est extrait au CH₂Cl₂ (3x30 mL). La phase organique est neutralisée avec NaHCO₃ 10% (5 mL), lavée à l'eau (5 mL) et à la saumure (5 mL), séchée sur MgSO₄, filtrée sur verre fritté et le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. Après purification sur colonne chromatographique flash avec un mélange éther diéthylique-pentane (2:3), on récupère 0,428 (90 %) de **43**.

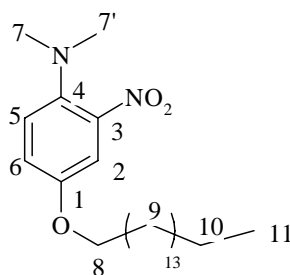
RMN ¹H (CDCl₃) : 7,27 (d, 1H, *J* = 0,62 Hz, **CH-6**); 7,03 (dd, 1H, *J*₁ = 0,62 Hz, *J*₂ = 10 Hz, **CH-23**); 7,01 (d, 1H, *J* = 10 Hz, **CH-5**); 5,00 (s, 1H, **OH**); 2,79 (s, 6H, **CH₃-7, 7'**).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 148,75 (**C-1**); 141,21 (**C-3**); 132,18 (**C-4**); 121,42 (**CH-6**); 121,01 (**CH-5**); 111,7 (**CH-2**); 43,70 (**CH₃-7,7'**).

Procédure générale de formation de la queue hydrophobe

Dans un ballon muni d'un barreau aimanté, sous azote et surmonté d'un réfrigérant, on dissout le produit de départ (1 éq) dans du THF sec. K_2CO_3 (5 éq) et une quantité catalytique de 18-crown-6 sont ajoutés. Une solution de RI (1,1 éq) dans du THF sec est additionnée goutte à goutte. Le milieu est porté à reflux toute la nuit. Après addition d'eau, la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 . La phase organique est neutralisée avec NH_4Cl , lavée avec de l'eau et de la saumure, séchée sur $MgSO_4$, filtrée sur verre fritté et le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. Après purification sur colonne chromatographique flash avec un mélange éther diéthylique-pentane (1:9), le produit est isolé.

4-Diméthylamino-3-nitrohexadécyloxybenzène **51a**



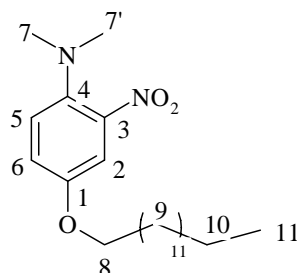
Le produit **51a** (solide jaune) est obtenu quantitativement.

RMN 1H ($CDCl_3$) : 7,29 (dd, 1H, $J_1 = 1,22$ Hz, $J_2 = 2,14$ Hz, **CH-2**); 7,28 (d, 1H, $J = 1,22$ Hz, **CH-5**); 7,05 (d, 1H, $J = 2,14$ Hz, **CH-6**); 3,92 (t, 2H, $J = 6,41$ Hz, **CH₂-8**); 2,80 (s, 6H, **CH₃-7, 7'**); 1,79 (qu, 2H, $J = 7,02$ Hz, **CH₂-10**); 1,25 (s, 26H, **CH₂-9**); 0,87 (t, 3H, $J = 7,02$ Hz, **CH₃-11**).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 149,2 (**C-1**); 133,6 (**C-3**); 131,2 (**C-4**); 121,2 (**CH-6**); 114,6 (**CH-5**); 110,2 (**CH-2**); 72,3 (**CH₂-8**); 42,6 (**CH₃-7, 7'**); 30,3 (**CH₂-9**); 23,1 (**CH₂-10**); 14 (**CH₃-11**).

SM (EI) m/z (intensité relative) : 406 (M^+ , 96,22); 389 (26,82); 209 (7,69); 165 (100).

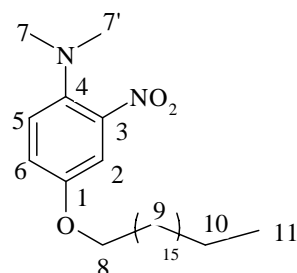
4-Diméthylamino-3-nitrotétradécyloxybenzène **51b**



Le produit **51b** (solide jaune) est obtenu avec un rendement de 90 %.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,29 (dd, 1H, $J_1 = 1,22$ Hz, $J_2 = 2,14$ Hz, **CH-2**); 7,28 (d, 1H, $J = 1,22$ Hz, **CH-6**); 7,05 (d, 1H, $J = 2,14$ Hz, **CH-5**); 3,92 (t, 2H, $J = 6,41$ Hz, **CH₂-8**); 2,80 (s, 6H, **CH₃-7, 7'**); 1,79 (qu, 2H, $J = 7,02$ Hz, **CH₂-10**); 1,25 (s, 22H, **CH₂-9**); 0,87 (t, 3H, $J = 7,02$ Hz, **CH₃-11**).

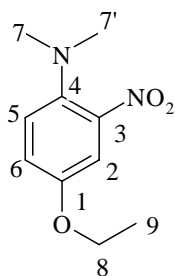
4-Diméthylamino-3-nitrooctadécyloxybenzène **51c**



Le produit **51c** (solide jaune) est obtenu quantitativement.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,29 (dd, 1H, $J_1 = 1,22$ Hz, $J_2 = 2,14$ Hz, **CH-2**); 7,28 (d, 1H, $J = 1,22$ Hz, **CH-6**); 7,05 (d, 1H, $J = 2,14$ Hz, **CH-5**); 3,92 (t, 2H, $J = 6,41$ Hz, **CH₂-8**); 2,80 (s, 6H, **CH₃-7, 7'**); 1,79 (qu, 2H, **CH₂-10**); 1,25 (s, 30H, **CH₂-9**); 0,87 (t, 3H, $J = 7,02$ Hz, **CH₃-11**).

4-Diméthylamino-3-nitroéthoxybenzène **51d**



Le produit de **51d** (solide jaune) est obtenu avec un rendement de 82 %.

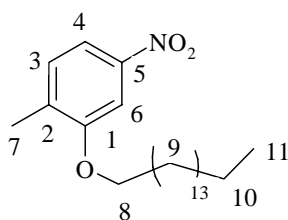
RMN ¹H (CDCl₃) : 7,29 (dd, 1H, $J_1 = 1,22$ Hz, $J_2 = 2,14$ Hz, **CH-2**); 7,28 (d, 1H, $J = 1,22$ Hz, **CH-6**); 7,05 (d, 1H, $J = 2,14$ Hz, **CH-5**); 4,02 (q, 2H, $J = 7,01$ Hz, **CH₂-8**); 1,42 (t, 3H, $J = 7,02$ Hz, **CH₃-9**).

4-Diméthylamino-3-nitropropyloxybenzène **51e**

Le produit **51e** (solide jaune) est obtenu avec un rendement de 89 %.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,29 (dd, 1H, $J_1 = 1,22$ Hz, $J_2 = 2,14$ Hz, **CH-2**); 7,28 (d, 1H, $J = 1,22$ Hz, **CH-6**); 7,05 (d, 1H, $J = 2,14$ Hz, **CH-5**); 3,89 (t, 2H, $J = 6,55$ Hz, **CH₂-8**); 2,80 (s, 6H, **CH₃-7, 7'**); 1,79 (qu, 2H, $J = 7,62$ Hz, **CH₂-9**); 1,03 (t, 3H, $J = 7,62$ Hz, **CH₃-10**).

2-Méthyl-5-nitrohexadécyloxybenzène **70a**



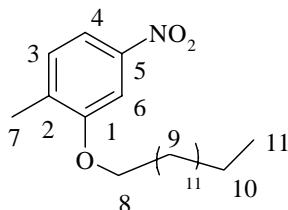
Le produit **70a** est obtenu de manière quantitative sous forme d'un solide rosâtre.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,74 (dd, 1H, $J_1 = 2,14$ Hz, $J_2 = 8,24$ Hz, **CH-6**); 7,63 (d, 1H, $J = 2,14$ Hz, **CH-4**); 7,26 (d, 1H, $J = 8,24$ Hz, **CH-3**); 4,04 (t, 2H, $J = 6,41$ Hz, **CH₂-8**); 2,3 (s, 3H, **CH₃-7**); 1,84 (qu, 2H, $J = 6,71$ Hz, **CH₂-10**); 1,26 (s, 26H, **CH₂-9**); 0,85 (t, 3H, $J = 7,02$ Hz, **CH₃-11**).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 157,39 (**C-1**); 147,17 (**C-5**); 135,08 (**C-2**); 130,35 (**CH-3**); 115,42 (**CH-4**); 105,35 (**CH-6**); 68,57 (**CH₂-8**); 29,35 (**CH₂-9**); 23,1 (**CH₂-10**); 16,63 (**CH₃-11**); 11 (**CH₃-7**).

SM (FAB+) m/z (intensité relative) : 378 ($\text{M}+1$, 100), 400 ($\text{M}+\text{Na}$, 57,77).

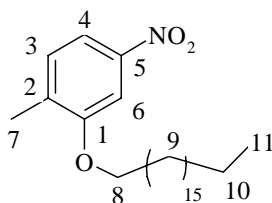
2-Méthyl-5-nitrotétradécyloxybenzène **70b**



Le produit **70b** est obtenu avec un rendement de 90 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,74 (dd, 1H, $J_1 = 2,14$ Hz, $J_2 = 8,24$ Hz, **CH-2**); 7,63 (d, 1H, $J_1 = 2,14$ Hz, **CH-4**); 7,26 (d, 1H, $J_2 = 8,24$ Hz, **CH-3**); 4,04 (t, 2H, $J = 6,41$ Hz, **CH₂-8**); 2,3 (s, 3H, **CH₃-7**); 1,84 (qu, 2H, $J = 6,71$ Hz, **CH₂-10**); 1,26 (s, 22H, **CH₂-9**); 0,85 (t, 3H, $J = 7,02$ Hz, **CH₃-11**).

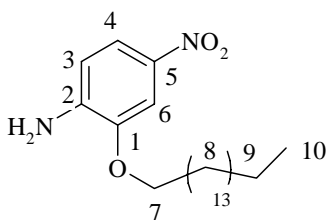
2-Méthyl-5-nitrooctadécyloxybenzène **70c**



Le produit **70c** est obtenu avec un rendement de 85 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,74 (dd, 1H, $J_1 = 2,14$ Hz, $J_2 = 8,24$ Hz, **CH-6**); 7,63 (d, 1H, $J = 2,14$ Hz, **CH-4**); 7,26 (d, 1H, $J = 8,24$ Hz, **CH-3**); 4,04 (t, 2H, $J = 6,41$ Hz, **CH₂-8**); 2,3 (s, 3H, **CH₃-7**); 1,84 (qu, 2H, $J = 6,71$ Hz, **CH₂-10**); 1,26 (s, 30H, **CH₂-9**); 0,85 (t, 3H, $J = 7,02$ Hz, **CH₃-11**).

2-Amino-5-nitrohexadécyloxybenzène **56**



Le produit **56** (solide jaune) est obtenu quantitativement.

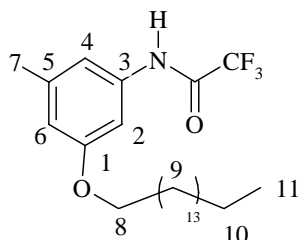
RMN ¹H (CDCl₃) : 7,80 (dd, 1H, $J_1 = 2,28$ Hz, $J_2 = 8,67$ Hz, **CH-6**); 7,67 (d, 1H, $J = 2,28$ Hz, **CH-3**); 6,65 (d, 1H, $J = 8,67$ Hz, **CH-4**); 4,09 (t, 2H, $J = 6,39$ Hz, **CH₂-7**); 1,87 (qu, 2H, $J = 6,7$ Hz, **CH₂-9**); 1,26 (s, 26H, **CH₂-8**); 0,88 (t, 3H, $J = 0,2$ Hz, **CH₃-10**).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 146,3 (**C-1**); 139,0 (**C-5**); 138,5 (**C-1**); 118,92 (**CH-3**); 111,72 (**CH-4**); 106,61 (**CH-6**); 68,85 (**CH₂-7**); 31,91 (**CH₂-8**); 22,68 (**CH₂-9**); 14,11 (**CH₃-10**).

LSIMS m/z (%) 379 (100, M+H⁺).

F = 96°C.

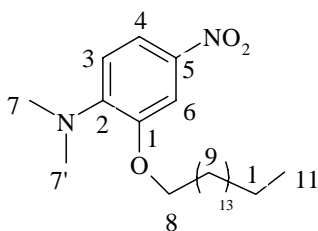
2,2,2-Trifluoro-N-(3-hexadécyloxy-5-méthylbenzène)acétamide **77**



Le produit **77** est obtenu avec un rendement de 90 %.

RMN ¹H (CDCl₃): 7,79 (s, 1H, **NH**); 7,05 (s, 1H, **CH-2**); 6,87 (s, 1H, **CH-4**); 6,60 (s, 1H, **CH-6**); 3,93 (t, 2H, $J = 5,35$ Hz, **CH₂-8**); 2,31 (s, 3H, **CH₃-7**); 1,63 (qu, 2H, $J = 6,71$ Hz, **CH₂-10**); 1,26 (s, 26H, **CH₂-9**); 0,84 (t, 3H, $J = 7,02$ Hz, **CH₃-11**).

F = 121 °C.

2-Diméthylamino-5-nitrohexadécyloxybenzène 54

Dans un ballon muni d'un barreau aimanté, sous azote et surmonté d'un réfrigérant, on introduit **56** (0,25 g, 0,66 mmol) dans du DMF (15 mL) anhydre. Du K_2CO_3 (0,45 g, 3,3 mmol) et de l'éther couronne 18-c-6 en quantité catalytique sont additionnés puis goutte à goutte du MeI (41 μ L, 3,96 mmol). Le milieu est chauffé 24 heures à 90°C. Après retour à température ambiante, le DMF est évaporé à l'évaporateur rotatif. Le milieu est additionné d'eau et extrait au CH_2Cl_2 . La phase organique est neutralisée avec une solution de NH_4Cl 10%, lavée avec de l'eau, séchée sur $MgSO_4$, filtrée sur verre fritté et le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. Après purification sur colonne chromatographique flash avec un mélange éther diéthylique-pentane (1:9), on récupère 0,1g (40 %) de **54** (solide jaune).

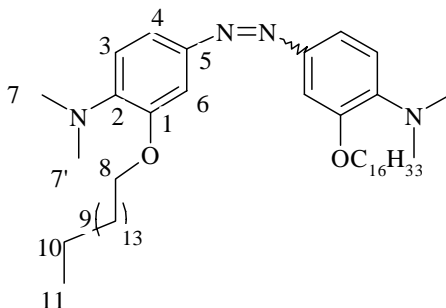
RMN 1H ($CDCl_3$) : 7,83 (dd, 1H, $J_1 = 2,15$ Hz, $J_2 = 8,85$ Hz, **CH-6**); 7,67 (d, 1H, $J = 2,15$ Hz, **CH-4**); 6,75 (d, 1H, $J = 8,85$ Hz, **CH-3**); 4,05 (t, 2H, $J = 6,40$ Hz, **CH₂-8**); 1,87 (qu, 2H, $J = 6,7$ Hz, **CH₂-10**); 1,26 (s, 26H, **CH₂-9**); 0,88 (t, 3H, $J = 0,2$ Hz, **CH₃-11**).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 144,3 (**C-1**); 139,0 (**C-5**); 138,5 (**C-2**); 118,92 (**CH-4**); 111,72 (**CH-3**); 106,61 (**CH-6**); 68,85 (**CH₂-8**); 43,9 (**CH₃- 7, 7'**); 31,91 (**CH₂-9**); 22,68 (**CH₂-10**); 14,11 (**CH₃-11**).

SM (FAB+) m/z (intensité relative): 407 (M+1, 100).

Procédure générale pour la formation du pont azobenzène

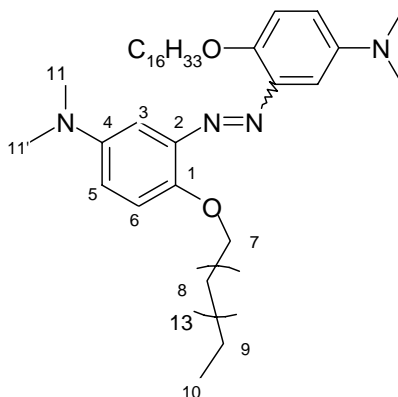
Dans un ballon muni d'un barreau aimanté, sous azote et surmonté d'un réfrigérant, $LiAlH_4$ (5 éq) est suspendu dans du THF anhydre. Le milieu est refroidi à -80 °C par un bain EtOH-azote. Une solution du produit de départ (1 éq) dans du THF anhydre est additionnée goutte à goutte. Le milieu est porté à reflux pendant 3 jours. Après retour à température ambiante, de l'eau est additionnée. La phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 . La phase organique est neutralisée avec une solution de NH_4Cl 10%, lavée avec de l'eau, séchée sur $MgSO_4$, filtrée sur verre fritté et le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. Après purification sur colonne chromatographique flash avec un mélange éther diéthylique-pentane (1:9), le produit est isolé.

2,2'-Bis(diméthylamino)-5,5'-bis(hexadécyloxy)-azobenzène 53²

Le produit **53** (solide jaune) est obtenu avec un rendement de 30 %.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,50 (dd, 1H, $J_1 = 1,85$ Hz, $J_2 = 8,25$ Hz, **CH-6**); 7,43 (d, 1H, $J = 1,85$ Hz, **CH-3**); 6,95 (d, 1H, $J = 8,25$ Hz, **CH-4**); 4,11 (t, 2H, $J = 6,70$ Hz, **CH₂-8**); 1,87 (qu, 2H, $J = 6,7$ Hz, **CH₂-10**); 1,26 (s, 26H, **CH₂-9**); 0,88 (t, 3H, $J = 0,2$ Hz, **CH₃-11**).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 143,7 (**C-1**); 142,6 (**C-5**); 132,4 (**C-2**); 115,2 (**CH-4**); 114,0 (**CH-3**); 109,3 (**CH-6**); 72,3 (**CH₂-8**); 43,9 (**CH₃-7**); 30,3 (**CH₂-9**); 23,1 (**CH₂-10**); 14 (**CH₃-11**).

4,4'-Bis(diméthylamino)-2,2'-bis(hexadécyloxy)azobenzène 66

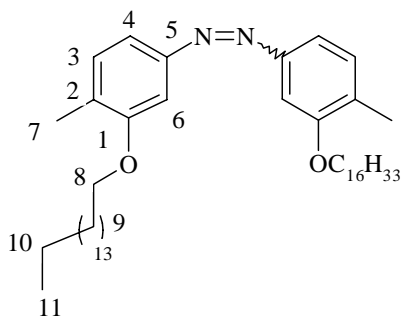
Le produit **66** est obtenu avec un rendement de 60 %.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,14 (d, 1H, $J = 3,05$ Hz, **CH-5**); 6,98 (d, 1H, $J = 9,15$ Hz, **CH-6**); 6,88 (dd, 1H, $J_1 = 3,05$ Hz, $J_2 = 9,15$ Hz, **CH-3**); 4,00 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz, **CH-7**); 2,92 (s, 6H, **CH₃-11, 11'**); 1,7 (qu, 2H, $J = 1,3$ Hz, **CH₂-9**); 1,25 (s, 26H, **CH₂-8**); 0,87 (t, 3H, $J = 0,2$ Hz, **CH₃-10**).

² Pour des raisons de facilité dans la représentation des molécules, le symbole (isomères *E* et *Z*) est utilisé, cependant il faut noter que les synthèses conduisent à 100 % d'isomère *E*.

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 160,0 (C-1); 154,0 (C-2); 145,4 (C-4); 101,1 (CH-6); 98,9 (CH-3); 97,9 (CH-5); 72,3 (CH_2 -7); 43,6 (CH_3 -11); 30,3 (CH_2 -8); 23,1 (CH_2 -9); 14 (CH_3 -10).

2,2'-Bis(méthyl)-5,5'-bis(hexadécyloxy)azobenzène 68a

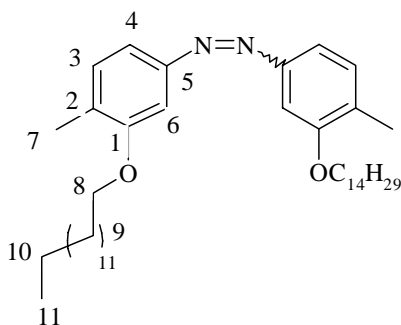


Le produit **68a** est obtenu avec un rendement de 33% sous forme d'un solide jaune.

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,47 (dd, 1H, $J_1 = 1,89$ Hz, $J_2 = 7,91$ Hz, CH-6); 7,38 (d, 1H, $J = 1,89$ Hz, CH-4); 7,27 (d, $J = 7,91$ Hz, CH-3); 4,08 (t, 2H, $J = 6,41$ Hz, CH_2 -8); 2,3 (s, 3H, CH_3 -7); 1,84 (qu, 2H, $J = 6,71$ Hz, CH_2 -10); 1,26 (s, 26H, CH_2 -9); 0,85 (t, 3H, $J = 7,02$ Hz, CH_3 -11).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 159,8 (C-1); 150,1 (C-5); 125,6 (C-2); 130,1 (CH-3); 114,2 (CH-4); 108,3 (CH-6); 72,6 (CH_2 -8); 29,35 (CH_2 -9); 23,1 (CH_2 -10); 16,63 (CH_3 -11); 11 (CH $_3$ -7).

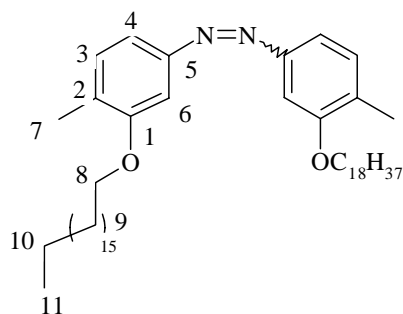
2,2'-Bis(méthyl)-5,5'-bis(tétradécyloxy)azobenzène 68b



Le produit **68b** avec un rendement de 30 % sous forme d'un solide jaune.

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,47 (dd, 1H, $J_1 = 1,89$ Hz, $J_2 = 7,91$ Hz, CH-6); 7,38 (d, 1H, $J = 1,89$ Hz, CH-4); 7,27 (d, $J = 7,91$ Hz, CH-3); 4,08 (t, 2H, $J = 6,41$ Hz, CH_2 -8); 2,3 (s, 3H, CH_3 -7); 1,84 (qu, 2H, $J = 6,71$ Hz, CH_2 -10); 1,26 (s, 22H, CH_2 -9); 0,85 (t, 3H, $J = 7,02$ Hz, CH_3 -11).

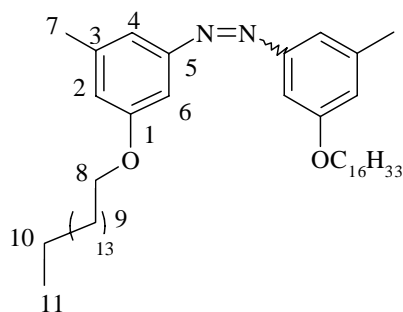
2,2'-Bis(méthyl)-5,5'-bis(octadécyloxy)azobenzène 68c



Le produit **68c** est obtenu avec un rendement de 30% sous forme d'un solide jaune.

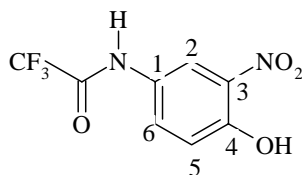
RMN ¹H (CDCl₃) : 7,47 (dd, 1H, $J_1 = 1,89$ Hz, $J_2 = 7,91$ Hz, **CH-6**); 7,38 (d, 1H, $J = 1,89$ Hz, **CH-4**); 7,27 (d, $J = 7,91$ Hz, **CH-3**); 4,08 (t, 2H, $J = 6,41$ Hz, **CH₂-8**); 2,3 (s, 3H, **CH₃-7**); 1,84 (qu, 2H, $J = 6,71$ Hz, **CH₂-10**); 1,26 (s, 30H, **CH₂-9**); 0,85 (t, 3H, $J = 7,02$ Hz, **CH₃-11**).

3,3'-Bis(méthyl)-5,5'-bis(hexadécyloxy)azobenzène 71



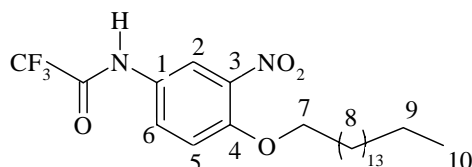
Le produit **71** est obtenu avec un rendement de 33 % sous forme d'un solide jaune.

RMN ¹H (DMSO): 5,94 (s, 1H, **CH-2**); 5,90 (s, 1H, **CH-6**); 5,88 (s, 1H, **CH-4**); 3,78 (t, 2H, $J = 6,03$ Hz, **CH₂-9**); 2,07 (s, 3H, **CH₃-7**); 1,63 (qu, 2H, $J = 6,71$ Hz, **CH₂-10**); 1,23 (s, 26H, **CH₂-9**); 0,84 (t, 3H, $J = 7,02$ Hz, **CH₃-11**).

2,2,2-Trifluoro-N-(4-hydroxy-3-nitrophenyl)acétamide 63

Dans un tricol, sous azote, muni d'un barreau aimanté et surmonté d'un réfrigérant, on dissout **60** (2 g, 13 mmol) dans du THF anhydre (200 mL). Du $(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$ (2,49 g, 14 mmol) est additionné goutte à goutte. Le milieu réactionnel est porté à 65°C pendant 1 heure. Un rapide changement de couleur est observé : de rouge vif, le milieu devient jaune. Après retour à température ambiante, le THF est évaporé à l'évaporateur rotatif, puis le produit est séché sur une pompe à vide (10^{-2} mmHg). La réaction est totale, on récupère **63** quantitativement.

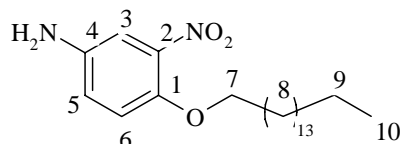
RMN ^1H (DMSO) : 11,38 (s, 1H, OH); 11,09 (s, 1H, NH); 8,28 (d, 1H, $J = 2,42$ Hz, CH-5); 7,79 (dd, 1H, $J_1 = 2,42$ Hz, $J_2 = 8,85$ Hz, CH-2); 7,17 (d, 1H, $J = 8,85$ Hz, CH-6).

2,2,2-Trifluoro-N-(4-hexadécyloxy-3-nitrophenyl)acétamide 64

Dans un tricol sous azote, muni d'un barreau aimanté et surmonté d'un réfrigérant, on dissout **63** (3 g, 12,6 mmol) dans du THF anhydre (150 mL). Du K_2CO_3 (5,21 g, 37 mmol) et de l'éther couronne 18-c-6 (5 mg) sont ajoutés. Une heure après, on additionne $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{I}$ (4,92 g, 14 mmol), puis le milieu est porté à reflux pendant 24 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté pour éliminer le K_2CO_3 . Le filtrat est évaporé à l'évaporateur rotatif. Le milieu réactionnel est ensuite dissous dans du CH_2Cl_2 et de l'eau. La phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 . La phase organique est neutralisée, lavée à l'eau, séchée sur MgSO_4 , puis filtrée sur verre fritté et le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. Après purification sur colonne chromatographique flash avec un mélange éther diéthylique–pentane (1:9), on récupère 5,2 g (90 %) de **64** (solide jaune).

RMN ^1H (CDCl_3): 10,51 (s, 1H, NH); 8,39 (d, 1H, $J = 2,42$ Hz, CH-5); 8,21 (d, 1H, $J = 9,15$ Hz, CH-6); 7,83 (dd, 1H, $J_1 = 2,42$ Hz, $J_2 = 9,15$ Hz, CH-2); 3,95 (t, 2H, $J = 5,9$ Hz, CH₂-7); 1,63 (qu, 2H, $J = 1,26$ Hz, CH-9); 1,25 (s, 26H, CH₂-8); 0,84 (t, 3H, $J = 0,2$ Hz, CH₃-10).

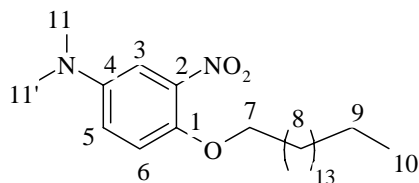
4-Amino-2-nitrohexadécyloxybenzène **61**



Dans un ballon bicol sous azote, muni d'un barreau aimanté et surmonté d'un réfrigérant, on dissout **64** (3,54 g, 12 mmol) et K_2CO_3 (10,43 g, 75 mmol) dans un mélange MeOH/ H_2O (10/1). Le milieu est porté à reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, la formation d'un précipité est observée. Le milieu est filtré sur verre fritté et une séparation sur colonne chromatographique du filtrat avec un mélange éther diéthylique-pentane (1;1) est réalisée pour récupérer 2,8 g de **61** (80%, solide jaune).

RMN ^1H (DMSO) : 7,04 (d, 1H, $J = 9,15$ Hz, CH-5); 6,98 (d, 1H, $J = 2,45$ Hz, CH-6); 6,81 (dd, 1H, $J_1 = 9,15$ Hz, $J_2 = 2,45$ Hz, CH-3); 5,22 (s, 2H, NH₂); 3,95 (t, 2H, $J = 5,9$ Hz, CH₂-7); 1,63 (qu, 2H, $J = 1,26$ Hz, CH₂-9); 1,25 (s, 26H, CH₂-8); 0,84 (t, 3H, $J = 0,2$ Hz, CH₂-10).

4-Diméthylamino-2-nitrohexadécyloxybenzène **65**



Dans un ballon tricol, sous azote, muni d'un barreau aimanté et surmonté d'un réfrigérant, **61** (0,28 g, 0,74 mmol) est dissous dans du DMF anhydre (75 mL). Du K_2CO_3 (0,51 g, 3,7 mmol) et de l'éther couronne 18-c-6 (5 mg) sont ajoutés, puis goutte à goutte du MeI (0,32 g, 22 mmol) et le mélange est chauffé à 90°C pendant 24 heures. Après retour à température ambiante, on évapore le DMF sous vide. Le milieu réactionnel est ensuite dissous dans du CH_2Cl_2 , filtré sur verre fritté pour éliminer le K_2CO_3 , puis extrait au CH_2Cl_2 . La phase organique est neutralisée avec NH_4Cl , lavée avec de l'eau, séchée sur MgSO_4 , filtrée sur verre

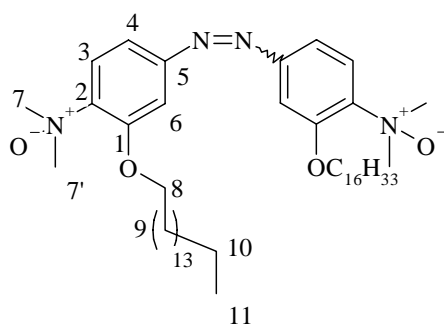
fritté et le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. Une colonne chromatographique avec un mélange éther diéthylique-pentane (0,5:9,5) est réalisée afin de récupérer 0,12 g (42 %) de **65**.

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,14 (d, 1H, $J = 3,05$ Hz, **CH-5**); 6,99 (d, 1H, $J = 9,15$ Hz, **CH-6**); 6,88 (dd, 1H, $J_1 = 3,05$ Hz, $J_2 = 9,15$ Hz, **CH-3**); 4,00 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz, **CH-7**); 2,93 (s, 6H, **CH₃-11, 11'**); 1,78 (qu, 2H, $J = 6,93$ Hz, **CH₂-9**); 1,25 (s, 26H, **CH₂-8**); 0,87 (t, 3H, $J = 6,41$ Hz, **CH₃-10**).

Procédure générale de formation des amphiphiles zwitterioniques

Dans un ballon bicol, sous azote, muni d'un barreau aimanté et refroidi à -5°C (bain de glace salé), le produit de départ (1 éq) est dissous dans du CHCl_3 . Dans un autre ballon, également sous azote et plongé dans un bain de glace salé, *m*-CPBA solide (2 éq) est dissous dans du CHCl_3 , puis *m*-CPBA ainsi refroidi à -5°C est ajouté. L'agitation est maintenue 12 heures à température ambiante. Le CHCl_3 est évaporé à l'évaporateur rotatif. Le produit est dissous dans du CH_2Cl_2 et une solution aqueuse saturée en carbonate de sodium est ajoutée. Le milieu est extrait au CH_2Cl_2 . La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. Le produit est précipité dans du pentane, filtré sur verre fritté et séché sous vide.

2,2'-Bis(diméthylamineoxyde)-5,5'-bis(hexadécyloxy)azobenzène 38bis



Le produit **38bis** est obtenu avec un rendement de 20%.

RMN ^1H (CDCl_3) : isomère *E* : 9,02 (d, 1H, $J = 8,55$ Hz, **CH-3**); 7,73 (dd, 1H, $J_1 = 8,55$ Hz, $J_2 = 1,82$ Hz, **CH-6**); 7,51 (d, 1H, $J = 1,82$ Hz, **CH-4**); 4,25 (t, 2H, $J = 5$ Hz, **CH₂-8**); 3,73 (s, 6H, **CH₃-7, 7'**); 1,94 (qu, 2H, $J = 7,3$ Hz, **CH₂-10**); 1,26 (s, 13H, **CH₂-9**); 0,88 (t, 3H, $J = 0,2$ Hz, **CH₃-11**), isomère *Z* : 8,68 (d, 1H, $J = 8,55$ Hz, **CH-3**); 6,66 (d, 1H, $J = 1,82$ Hz, **CH-4**);

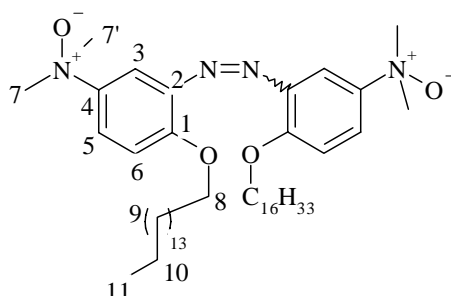
6,29 (dd, 1H, $J_1 = 8,55$ Hz, $J_2 = 1,82$ Hz, CH-6); 4,00 (t, 2H, $J = 5$ Hz, CH₂-8); 3,61 (s, 6H, CH₃-7, 7'); 1,94 (qu, 2H, $J = 7,3$ Hz, CH₂-10); 1,26 (s, 13H, CH₂-9); 0,88 (t, 3H, $J = 0,2$ Hz, CH₃-11).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 153 (C-1); 150 (C-1); 140 (C-2); 125 (CH-3); 118 (CH-4); 104 (CH-6); 68,85 (CH₂-8); 43,0 (CH₃-7); 30,3 (CH₂-9); 23,1 (CH₂-10); 14 (CH₃-11).

F=158°C.

Analyse centésimale : Calculée pour C₄₈H₈₄N₄O₄.2H₂O (M = 817,2 g.mol⁻¹) : C, 70,50 ; H, 10,77 ; N, 6,85 ; O, 11,75. Trouvée : C, 71,13 ; H, 10,41 ; N, 6,82 ; O, 9,66.

4,4'-Bis(diméthylamineoxyde)-2,2-bis(hexadécyloxy)azobenzène 39bis



Le produit **39bis** est obtenu avec un rendement de 14%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 9,02 (d, 1H, $J = 8,55$ Hz, CH-6); 7,73 (dd, 1H, $J_1 = 8,55$ Hz, $J_2 = 1,82$ Hz, CH-3); 7,51 (d, 1H, $J = 1,82$ Hz, CH-5); 4,25 (t, 2H, $J = 5$ Hz, CH₂-8); 3,73 (s, 6H, CH₃-7, 7'); 1,94 (qu, 2H, $J = 7,3$ Hz, CH₂-10); 1,26 (s, 26H, CH₂-9); 0,88 (t, 3H, $J = 0,2$ Hz, CH₃-11).

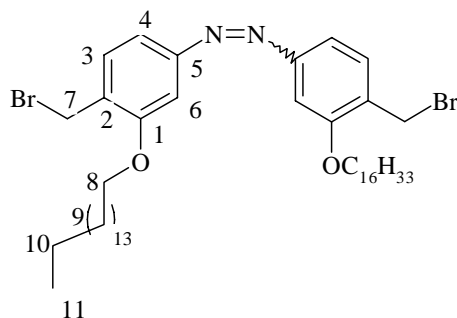
RMN ¹³C (CDCl₃) : 154 (C-1); 134 (C-3); 133 (C-2); 125 (CH-5); 118 (CH-3); 104 (CH-6); 68,85 (CH₂-8); 43,0 (CH₃-7); 30,3 (CH₂-9); 23,1 (CH₂-10); 14 (CH₃-11).

Procédure générale de formation des dérivés bromés

Dans un ballon sous azote, muni d'un barreau aimanté et surmonté d'un réfrigérant, une solution de produit de départ (1 éq), de *N*-bromosuccinimide (2,5 éq) et d'une quantité catalytique de (PhCO₂)₂ dans du CCl₄ est portée à reflux pendant 8 heures. Après retour à température ambiante, un précipité apparaît. Celui-ci est filtré sur verre fritté et rincé avec du CCl₄. Le filtrat est évaporé à l'évaporateur rotatif.

Après purification sur colonne chromatographique avec un mélange éluant éther diéthylique-pentane (1:9), le produit est isolé.

2,2'-Bis(bromoéthyl)-5,5'-bis(hexadécyloxy)azobenzène 67a



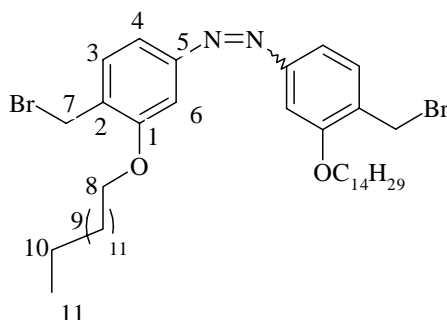
Le produit **67a** est obtenu avec un rendement de 54 % sous forme d'un solide jaune.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,49 (m, 3H, **CH**-3, 4, 6); 4,61 (s, 2H, **CH**₂-7); 4,14 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz, **CH**₂-8); 1,84 (qu, 2H, *J* = 6,71 Hz, **CH**₂-10); 1,26 (s, 26H, **CH**₂-9); 0,85 (t, 3H, *J* = 7,02 Hz, **CH**₃-11).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 157,62 (**C**-1); 154,08 (**C**-5); 131,8 (**C**-2); 129,68 (**CH**-3); 117,66 (**CH**-4); 104,22 (**CH**-6); 69,22 (**CH**₂-8); 29,68 (**CH**₂-9); 28,35 (**CH**₂-7); 22,67 (**CH**₂-10); 14,10 (**CH**₃-11).

SM (FAB+) *m/z* (intensité relative) : 688,5 (100).

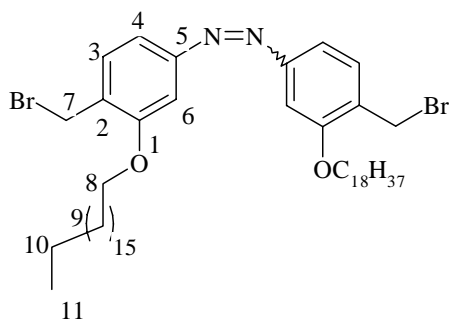
2,2'-Bis(bromoéthyl)-5,5'-bis(hexadécyloxy)azobenzène 67b



Le produit **67b** est obtenu avec un rendement de 55 % sous forme d'un solide jaune.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,49 (m, 3H, **CH**-3, 4, 6); 4,61 (s, 2H, **CH**₂-7); 4,14 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz, **CH**₂-8); 1,84 (qu, 2H, *J* = 6,71 Hz, **CH**₂-10); 1,26 (s, 22H, **CH**₂-9); 0,85 (t, 3H, *J* = 7,02 Hz, **CH**₃-11).

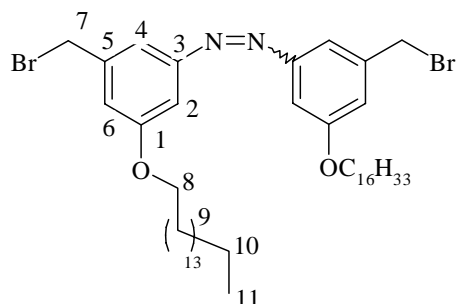
2,2'-Bis(bromoéthyl)-5,5'-bis(hexadécyloxy)azobenzène 67c



Le produit **67c** est obtenu avec un rendement de 49 % sous forme d'un solide jaune.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,49 (m, 3H, **CH**-3, 4, 6); 4,61 (s, 2H, **CH**₂-7); 4,14 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz, **CH**₂-8); 1,84 (qu, 2H, *J* = 6,71 Hz, **CH**₂-10); 1,26 (s, 30H, **CH**₂-9); 0,85 (t, 3H, *J* = 7,02 Hz, **CH**₃-11).

3,3'-Bis(bromoéthyl)-5,5'-bis(hexadécyloxy)azobenzène 78



Le produit **78** est obtenu avec un rendement de 51 % sous forme d'un solide jaune.

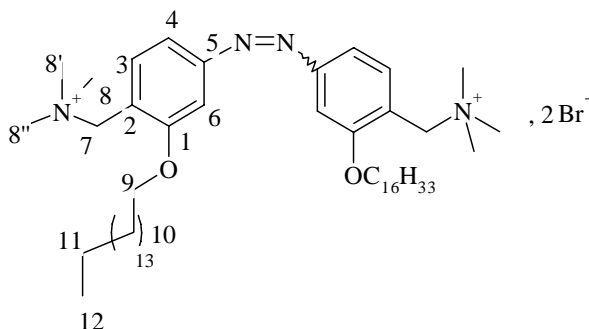
RMN ¹H (CDCl₃) : 7,34 (s, 1H, **CH**-6); 7,24 (s, 1H, **CH**-2); 6,88 (s, 1H, **CH**-4); 4,53 (s, 2H, **CH**₂-7); 4,02 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz, **CH**₂-8); 1,84 (qu, 2H, *J* = 6,71 Hz, **CH**₂-10); 1,26 (s, 26H, **CH**₂-9); 0,85 (t, 3H, *J* = 7,02 Hz, **CH**₃-11).

Procédure générale de formation des amphiphiles cationiques

Dans un ballon bicol, muni d'un barreau aimanté, le produit de départ est dissous dans du THF anhydre. On fait ensuite buller un large excès de Me₃N. Le milieu est agité 24 heures à température ambiante. Le THF est évaporé à l'évaporateur rotatif, le produit est dissous dans

un minimum de CHCl_3 et précipité avec de l'acétone. Enfin, le produit est solubilisé dans de l'eau ultra pure, filtré sur filtre millipore et lyophilisé.

2,2'-Bis (1,1,1-triméthylammoniumméthyl)-5,5'-bis(hexadécyloxy)azobenzène 40a



Le produit **40a** (solide jaune) avec un rendement de 80 %.

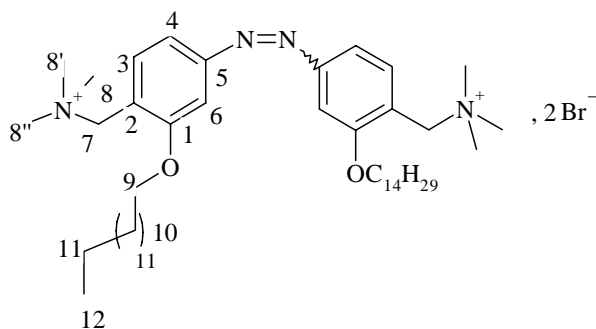
RMN ^1H (CDCl_3) : isomère *E* : 8,05 (d, 1H, $J = 8,25$ Hz, **CH-3**); 7,61 (d, 1H, $J = 7,92$ Hz, **CH-4**); 7,48 (s, 1H, **CH-6**); 5,03 (s, 2H, **CH₂-7**); 4,15 (t, 2H, $J = 6,39$ Hz, **CH₂-9**); 3,47 (s, 9H, **CH₃-8, 8', 8''**); 1,84 (qu, 2H, $J = 6,71$ Hz, **CH₂-11**); 1,26 (s, 26H, **CH₂-10**); 0,85 (t, 3H, $J = 7,02$ Hz, **CH₃-12**), isomère *Z* : 7,84 (d, 1H, $J = 8,25$ Hz, **CH-3**); 6,93 (s, 1H, **CH-6**); 5,78 (d, 1H, $J = 7,92$ Hz, **CH-4**); 4,04 (t, 2H, $J = 6,39$ Hz, **CH₂-9**); 3,31 (s, 9H, **CH₃-8, 8', 8''**); 1,84 (qu, 2H, $J = 6,71$ Hz, **CH₂-11**); 1,26 (s, 26H, **CH₂-10**); 0,85 (t, 3H, $J = 7,02$ Hz, **CH₃-12**).

RMN ^{13}C (CDCl_3): 158,89 (**C-1**); 155,02 (**C-5**); 136,49 (**C-2**); 136,49 (**CH-3**); 119,01 (**CH₂-7**); 117,77 (**CH-6**); 104,65 (**CH-4**); 63,52 (**CH₂-9**); 53,39 (**CH₃-8, 8', 8''**); 29,70 (**CH₂-10**); 22,71 (**CH₂-11**); 14,16 (**CH₃-12**).

F = 180°C.

SM (FAB+) m/z (intensité relative) : 1377,8 (99,96); 689,4 (100); 465,2 (41,61).

Analyse centésimale : Calculée pour $\text{C}_{52}\text{H}_{94}\text{N}_4\text{O}_2\text{Br}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ($M = 984$ g.mol $^{-1}$) : C, 63,41 ; H, 9,75 ; N, 5,69 ; O, 4,87 ; Br, 16,28. Trouvée : C, 63,63 ; H, 9,65 ; N, 4,73 ; O, 5,71.

2,2'-Bis (1,1,1-triméthylammoniumméthyl)-5,5'-bis(tétradécyloxy)azobenzène 40b

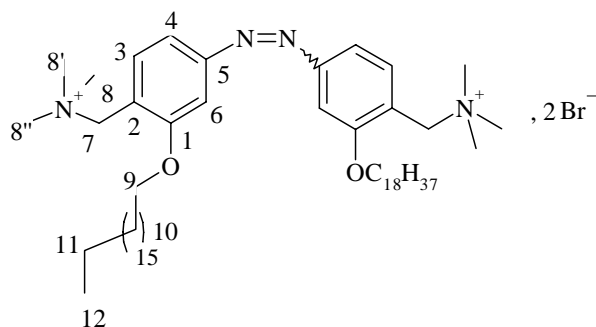
Le produit **40b** (solide jaune) avec un rendement de 85 %.

RMN ¹H (CDCl₃) : isomère *E* : 8,07 (d, 1H, *J* = 8,25 Hz, **CH**-3); 7,63 (d, 1H, *J* = 7,92 Hz, **CH**-4); 7,49 (s, 1H, **CH**-6); 5,03 (s, 2H, **CH**₂-7); 4,16 (t, 2H, *J* = 6,39 Hz, **CH**₂-9); 3,45 (s, 9H, **CH**₃-8, 8', 8''); 1,84 (qu, 2H, *J* = 6,71 Hz, **CH**₂-11); 1,26 (s, 26H, **CH**₂-10); 0,85 (t, 3H, *J* = 7,02 Hz, **CH**₃-12), isomère *Z* : 7,84 (d, 1H, *J* = 8,25 Hz, **CH**-3); 6,94 (s, 1H, **CH**-6); 6,86 (d, 1H, *J* = 7,92 Hz, **CH**-4); 4,90 (s, 2H, **CH**₂-7); 4,06 (t, 2H, *J* = 6,39 Hz, **CH**₂-9); 3,29 (s, 9H, **CH**₃-8, 8', 8''); 1,84 (qu, 2H, *J* = 6,71 Hz, **CH**₂-11); 1,26 (s, 26H, **CH**₂-10); 0,85 (t, 3H, *J* = 7,02 Hz, **CH**₃-12)

RMN ¹³C (CDCl₃): 158,89 (**C**-1); 155,02 (**C**-5); 136,49 (**C**-2); 136,49 (**CH**-3); 119,01 (**CH**₂-7); 117,77 (**CH**-6); 104,71 (**CH**-4); 63,52 (**CH**₂-9); 53,39 (**CH**₃-8, 8', 8''); 29,70 (**CH**₂-10); 22,71 (**CH**₂-11); 14,16 (**CH**₃-12).

SM (FAB+) *m/z* (intensité relative) : 772,4 (11,68); 690,5 (23,38); 632,4 (100).

Analyse centésimale : Calculée pour C₄₈H₈₆N₄O₂Br₂.H₂O (M = 928g.mol⁻¹) : C, 62,06 ; H, 9,48 ; N, 6,03 ; O, 5,17 ; Br, 17,58. Trouvée : C, 62,91 ; H, 9,54 ; N, 5,97 ; O, 4,54.

2,2'-Bis (1,1,1-triméthylammoniumméthyl)-5,5'-bis(octadécyloxy)azobenzène 40c

Le produit **40c** (solide jaune) avec un rendement de 80 %.

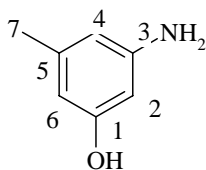
RMN ^1H (CDCl_3) : isomère *E* : 8,10 (d, 1H, $J = 7,92$ Hz, **CH-3**); 7,65 (d, 1H, $J = 7,92$ Hz, **CH-4**); 7,50 (s, 1H, **CH-6**); 5,09 (s, 2H, **CH₂-7**); 4,17 (t, 2H, $J = 6,78$ Hz, **CH₂-9**); 3,44 (s, 9H, **CH₃-8**, 8', 8''); 1,84 (qu, 2H, $J = 6,71$ Hz, **CH₂-11**); 1,25 (s, 26H, **CH₂-10**); 0,85 (t, 3H, $J = 7,02$ Hz, **CH₃-12**), isomère *Z* : 7,90 (d, 1H, $J = 7,92$ Hz, **CH-3**); 6,95 (s, 1H, **CH-6**); 6,87 (d, 1H, $J = 7,92$ Hz, **CH-4**); 4,98 (s, 2H, **CH₂-7**); 4,05 (t, 2H, $J = 6,78$ Hz, **CH₂-9**); 3,31 (s, 9H, **CH₃-8**, 8', 8''); 1,84 (qu, 2H, $J = 6,71$ Hz, **CH₂-11**); 1,25 (s, 26H, **CH₂-10**); 0,85 (t, 3H, $J = 7,02$ Hz, **CH₃-12**).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 158,87 (**C-1**); 155,04 (**C-5**); 136,52 (**C-2**); 136,49 (**CH₂-7**); 119,01 (**CH-4**); 117,80 (**CH-3**); 104,70 (**CH-6**); 63,52 (**CH₂-9**); 53,42 (**CH₃-8**, 8', 8''); 29,70 (**CH₂-10**); 22,71 (**CH₂-11**); 14,16 (**CH₃-12**).

SM (FAB+) m/z (intensité relative) : 825,31 (7,18); 804,6 (16,88); 745,5 (100); 493,2 (10,93).

Analyse centésimale : Calculée pour $\text{C}_{56}\text{H}_{102}\text{N}_4\text{O}_2\text{Br}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ($M = 1040$ g.mol $^{-1}$) : C, 64,61 ; H, 10,00 ; N, 5,38 ; O, 4,61 ; Br, 15,40. Trouvée : C, 65,65 ; H, 9,78 ; N, 4,59 ; O, 6,52.

3-Amino-5-méthylphénol **74**

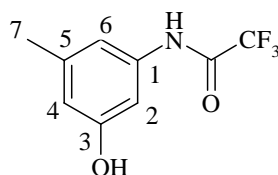


Dans un autoclave de 250 mL, on place **75** (10 g, 0,08 mol), NH_4Cl (5 g, 0,094 mol), NH_3 28 % (12 mL) et H_2O (13 mL). Le milieu est chauffé à 180°C pendant 12 heures. Après retour à température ambiante, le mélange est lavé à l'éther diéthylique et la phase aqueuse est distillée sous pression réduite. Après purification sur colonne chromatographique flash avec un mélange éluant éther diéthylique-pentane (4:1) on récupère 4 g (40 %) de **74**.

RMN ^1H (DMSO) : 8,70 (s, 1H, **OH**); 5,81 (s, 1H, **CH-2**); 5,79 (s, 1H, **CH-6**); 5,74 (s, 1H, **CH-4**); 2,03 (s, 3H, **CH₃-7**).

RMN ^{13}C (DMSO) : 157,88 (**C-1**); 149,47 (**C-3**); 138,39 (**C-5**); 106,18 (**CH-4**); 104,20 (**CH-6**); 98,26 (**CH-2**); 21,23 (**CH₃-7**).

F = 138°C .

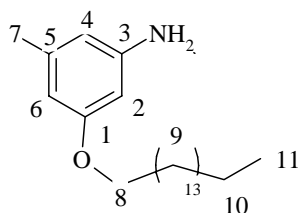
2,2,2-Trifluoro-N-(3-hydroxy-5-méthylphenyl)acétamide 76

Dans un ballon tricol, sous azote, muni d'un barreau aimanté et surmonté d'un réfrigérant, on dissout **74** (0,1g, 0,08 mmol) dans du THF anhydre (10 mL). Du $(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$ (0,12 mL, 0,08 mmol) est additionné goutte à goutte. Le milieu réactionnel est porté à 65°C pendant 1 heure. On observe un rapide changement de couleur : de rouge vif, le milieu devient jaune. Après retour à température ambiante, le THF est évaporé à l'évaporateur rotatif, puis le produit est séché sur une pompe à vide (10^{-2} mmHg). On récupère **76** de manière quantitative (0,15 g).

RMN ^1H (DMSO) : 11,01 (s, 1H, **NH**); 9,54 (s, 1H, **OH**); 7,00 (s, 1H, **CH-2**); 6,92 (s, 1H, **CH-4**); 6,44 (s, 1H, **CH-6**); 2,20 (s, 3H, **CH₃-7**).

RMN ^{13}C (DMSO) : 157,49 (**CO**); 139,13 (**C-1**); 136,99 (**C-3**); 117,62 (**C-5**); 113,62 (**CH-2**); 113,31 (**CH-4**); 112,23 (**CH-6**); 21,07 (**CH₃-7**).

F = 123 °C.

3-Amino-5-méthylhexadécyloxybenzène 73

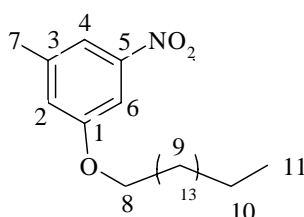
Dans un ballon bicol sous azote, muni d'un barreau aimanté et surmonté d'un réfrigérant, **77** (0,05 g, 0,012 mmol) et K_2CO_3 (0,1 g, 0,075 mmol) sont dissous dans un mélange MeOH/ H_2O (10/1). Le milieu est porté à reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, la formation d'un précipité est observée. Celui-ci est filtré sur verre fritté et dissous dans du CH_2Cl_2 . Après extraction du mélange par le CH_2Cl_2 et lavage à l'eau, la phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée sur verre fritté et le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif, on récupère quantitativement (0,08 g) **73**.

RMN ¹H (DMSO) : 5,93 (s, 1H, **CH**-6); 5,90 (s, 1H, **CH**-2); 5,87 (s, 1H, **CH**-4); 4,90 (s, 2H, **NH**₂); 3,79 (t, 2H, *J* = 6 Hz, **CH**₂-8); 2,08 (s, 3H, **CH**₃-7); 1,63 (qu, 2H, *J* = 6,71 Hz, **CH**₂-10); 1,23 (s, 26H, **CH**₂-9); 0,84 (t, 3H, *J* = 7,02 Hz, **CH**₃-11).

RMN ¹³C (DMSO): 158,16 (**C**-1); 145,33 (**C**-3); 138,07 (**C**-5); 106,44 (**CH**-4); 103,59 (**CH**-2); 96,68 (**CH**-6); 65,61 (**CH**₂-8); 29,70 (**CH**₂-9); 22,71 (**CH**₂-10);, 19,42 (**CH**₃-7); 14,16 (**CH**₃-11).

SM (FAB+) *m/z* (intensité relative) : 348 (M+1, 100).

3-Méthyl-5-nitrohexadécyloxybenzène **72**



Dans un bicol sous azote, muni d'un barreau aimanté et surmonté d'un réfrigérant, on dissout **73** (0,1 g, 0,03 mmol) dans de l'acétone (10 mL). Une solution de MgSO₄ (0,024 g, 0,02 mmol) dans 2,5 mL d'eau est additionnée. Le milieu est maintenu entre 25 et 30°C, On ajoute en petite quantité KMnO₄ (0,09 g, 0,06 mmol). Le milieu réactionnel est agité entre 25 et 30°C pendant 4 jours. Le milieu est ensuite filtré sur verre fritté. Le filtrat est extrait à l'éther diéthylique. Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau, séchées sur MgSO₄, filtrées sur verre fritté et le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. Après purification sur colonne chromatographique flash avec un mélange éluant éther diéthylique-pentane (0,5:4,5), on récupère 0,025 g (25%) de **72**.

RMN ¹H (DMSO) : 7,8 (s, 1H, **CH**-2); 7,63 (s, 1H, **CH**-6); 7,24 (s, 1H, **CH**-4); 3,79 (t, 2H, *J* = 6 Hz, **CH**₂-8); 2,08 (s, 3H, **CH**₃-7); 1,63 (qu, 2H, *J* = 6,71 Hz, **CH**₂-10); 1,23 (s, 26H, **CH**₂-9); 0,84 (t, 3H, *J* = 7,02 Hz, **CH**₃-11).

Symboles et abréviations

Méthodes et caractérisations physico-chimiques

Δ	chauffage
TA	température ambiante
UV	Ultra Violet
eq	équivalent
δ	Déplacement chimique
ppm	Partie par million
F	Point de fusion
CMC	Concentration Micellaire Critique
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SM	Spectrométrie de masse
EI	Electronique Impact
LSIMS	Liquid Secondary Ion Mass Spectroscopy

Produits chimiques

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
CHCl ₃	Chloroforme
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane
DME	Diméthyléther
DMF	N,N'-diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
NBS	N-bromosuccinimide
THF	Tetrahydrofurane
TMS	Tétraméthylsilane

Elements chimiques

Me	Méthyl	Et	Ethyl
Ph	Phényl		

La plupart des molécules amphiphiles connues sont des savons et des phospholipides, composés d'une partie polaire hydrophile, généralement courte et volumineuse et d'une partie hydrophobe composée d'une ou deux chaînes d'hydrocarbonées. Dans l'eau, c'est l'effet hydrophobe qui permet l'agrégation de ces molécules amphiphiles en une grande variété de morphologies différentes (micelles, vésicules, etc.). Un certain nombre de paramètres jouent un rôle dans la détermination de la courbure de l'interface lipide-eau ainsi que le passage d'une morphologie à une autre. Dans notre étude nous avons synthétisé des molécules amphiphiles contenant un groupe photo-ajustable dérivé d'azobenzène. La variation conformationnelle provoquée par l'isomérisation photoinduite *Z-E* induit une grande variation dans les morphologies observées. Nous avons montré que des amphiphiles gemini cationiques qui possèdent un espaceur azobenzène changent de conformation à l'interface eau-air, et nous permettent de moduler la pression de surface en utilisant un stimulus externe, à savoir l'irradiation UV. En solution, ces molécules forment spontanément des vésicules poly-dispersées qui, préparées en présence d'une petite quantité de CTAB se rompent sous irradiation UV. Nous avons également montré qu'il existait une interaction entre l'ADN et les gemini cationique et zwitterionique.

Mots-clés : azobenzène, molécule amphiphile, gemini, photoisomérisation, spectroscopie d'absorption UV-visible, spectroscopie de fluorescence, film de Langmuir, microscopie optique, DIC, interaction avec l'ADN.

Most amphiphilic molecules known are soaps and phospholipids, composed of one hydrophilic polar part, generally short and voluminous, bulky and an hydrophobic part usually composed of one or two hydrocarbon chains. In water, the hydrophobic effect induce aggregation of amphiphilic molecules which self-assemble into aggregates of various morphologies (micelles, vesicles, etc.). A number of parameters play a part in determining the curvature of the lipid-water interface, which in turn controls the conversion from one morphology to another. In our studies, we have synthesized amphiphilic molecules containing an azobenzene based photosensitive. The conformational variation provoked by the photoinduced *Z-E* isomerization induces a large variation in the observed morphology. We have unambiguously shown that a cationic gemini surfactant having such an azobenzene spacer can reversibly change its conformation at the air-water interface, allowing us to modulate the surface pressure using a remote external stimulus, namely UV irradiation. In solution, it spontaneously forms polydisperse vesicles which, when prepared in the presence of a small amount of CTAB readily rupture upon UV irradiation. We also shown that both the catanionic and zwitterionic gemini surfactants bind strongly to ds-DNA.

Keywords: azobenzene, amphiphilic molecules, gemini, photoisomerization, UV-Vis absorption spectroscopy, fluorescence spectroscopy, Langmuir film, Optical microscopy, DIC microscopy, DNA interaction.