



**HAL**  
open science

# Polyoxométallates fonctionnalisés : de l'assemblage supramoléculaire vers les nanobiotechnologies

Bernold Hasenknopf

► **To cite this version:**

Bernold Hasenknopf. Polyoxométallates fonctionnalisés : de l'assemblage supramoléculaire vers les nanobiotechnologies. Chimie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2005. tel-00598691

**HAL Id: tel-00598691**

**<https://theses.hal.science/tel-00598691>**

Submitted on 7 Jun 2011

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## **Habilitation à diriger des recherches**

Dossier scientifique et administratif

# **Polyoxométallates fonctionnalisés : de l'assemblage supramoléculaire vers les nanobiotechnologies**

**Bernold Hasenknopf**

Maître de Conférences

Laboratoire de Chimie Inorganique et Matériaux Moléculaires

Rédaction : Août 2005

Soutenance : 30 novembre 2005

Jury : Prof. Gilbert Hervé (Président)  
Prof. Debbie C. Crans (Rapporteur)  
Prof. Mir Wais Hosseini (Rapporteur)  
Prof. Achim Müller (Rapporteur)  
Prof. Pierre Guizerh (Examineur)  
Prof. Max Malacria (Examineur)  
Prof. Clément Sanchez (Examineur)

*A Anne, Raphaël et Manuel.*

# TABLE DES MATIERES

<b>1</b>	<b>Préambule : Synthèse et reconnaissance moléculaire : deux notions clé .....</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Formation .....</b>	<b>9</b>
2.1	Synthèse organique : Dispiroacétals.....	9
2.2	Chimie supramoléculaire : Hélicates.....	9
2.3	Biologie moléculaire : Diversité moléculaire et sélection .....	10
2.4	Chimie inorganique : Polyoxométallates .....	12
<b>3</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>13</b>
3.1	Les Polyoxométallates.....	13
3.1.1	Propriétés des polyoxométallates.....	14
3.1.2	La catalyse par les polyoxométallates .....	16
3.1.3	Matériaux à base de polyoxométallates.....	19
3.2	Approche personnelle de la chimie des polyoxométallates .....	19
3.2.1	Assemblages de polyoxométallates .....	20
3.2.2	Applications de polyoxométallates dans le monde biologique .....	21
3.2.3	Comment fonctionnaliser ? .....	22
3.3	Publication .....	23
3.3.1	Polyoxometalates: Introduction to a class of inorganic compounds and their biomedical applications .....	23
<b>4</b>	<b>Assemblages de POMs .....</b>	<b>37</b>
4.1	Les dérivés diazénido des polyoxométallates .....	37
4.2	Hétéropolyolybdates de structure d'Anderson incorporant des ligands alkoxo.....	40
4.3	Polyoxovanadates à structure de Lindqvist incorporant des ligands alkoxo.....	43
4.4	Assemblage de polyoxométallates fonctionnalisés par coordination métallique.....	45
4.4.1	Coordination de cations métalliques.....	45
4.4.2	Coordination de porphyrines.....	46
4.4.3	Formation de polymères de coordination .....	48
4.5	Publications .....	56
4.5.1	Developing remote metal binding sites in heteropolyolybdates.....	56
4.5.2	Assembly of a polyoxometalate into an anisotropic gel.....	56
<b>5</b>	<b>Complexes POM-Lanthanides; chiralité et catalyse .....</b>	<b>67</b>
5.1	Les complexes POM-lanthanides .....	67
5.2	Dimerisation du complexe d'ytterbium de $[PW_{11}O_{39}]^{7-}$ .....	68
5.3	Complexes de lanthanides avec les tungstophosphates monovacants à structure de Dawson .....	72
5.4	Chiralité .....	72
5.4.1	Diastéréomères avec des acides aminés .....	72
5.4.2	Cartographie de l'interaction de $\alpha_1-[Yb(H_2O)_n P_2 W_{17} O_{61}]^{7-}$ avec la L-sérine .....	76
5.4.3	Diastéréomères avec des acides phosphoniques .....	79
5.5	Propriétés catalytiques des complexes $\alpha_1-[Ln(H_2O)_n P_2 W_{17} O_{61}]^{7-}$ .....	82
5.5.1	Réaction d'aldolisation .....	82
5.5.2	Réaction aza Diels-Alder.....	83
5.6	Publication.....	85

5.6.1	Production and Reactions of Organic-Soluble Lanthanide Complexes of the Monolacunary Dawson [ $\alpha_1$ -P <sub>2</sub> W <sub>17</sub> O <sub>61</sub> ] <sup>10-</sup> Polyoxotungstate .....	85
<b>6</b>	<b><i>Applications biomédicales de POMs</i></b> .....	<b>97</b>
6.1	Synthèse de POMs fonctionnalisés par un groupe organique réactif .....	97
6.2	Réactions de couplage avec le bras organique des POMs fonctionnalisés .....	99
6.3	Interaction des polyoxométallates fonctionnalisés avec l'ADN.....	101
6.4	Un polyoxométallate biotinylé .....	103
6.5	Cibler les bêta-lactamases par un polyoxométallate.....	107
6.5.1	Introduction aux bêta-lactamases.....	107
6.5.2	Etudes structurales de $\beta$ -lactamases grâce aux POM fonctionnalisés .....	108
6.5.3	Synthèse de polyoxométallates portant un molécule d'ampicilline.....	109
6.5.4	Études de l'hydrolyse enzymatique .....	110
6.5.5	Activité antibiotique des complexes polyoxométallates-ampicilline .....	112
6.6	Publication.....	115
6.6.1	Efficient preparation of functionalized hybrid organic/inorganic Wells-Dawson-type polyoxotungstates.....	115
<b>7</b>	<b><i>Perspectives et projets</i></b> .....	<b>123</b>
7.1	<b>Les polyoxométallates dans les sciences supramoléculaires</b> .....	<b>123</b>
7.1.1	De la « chimie au-delà de la molécule » aux sciences supramoléculaires .....	123
7.1.2	Quel rôle pour les polyoxométallates ? .....	125
7.1.3	Les étapes de recherche .....	127
7.2	<b>Les polyoxométallates dans les nanobiotechnologies</b> .....	<b>130</b>
7.2.1	Des nanosciences aux nanobiotechnologies.....	130
7.2.2	Quel rôle pour les polyoxométallates ? .....	133
7.2.3	Les étapes de recherche .....	135
<b>8</b>	<b><i>Références</i></b> .....	<b>143</b>
<b>9</b>	<b><i>Curriculum Vitae</i></b> .....	<b>155</b>
9.1	Situation actuelle .....	155
9.2	Recherche.....	155
9.3	Enseignement .....	156
9.4	Activités d'intérêt collectif.....	156
9.5	Collaborations principales .....	156
9.6	Encadrement .....	157
9.6.1	Thèses .....	157
9.6.2	DEA .....	157
9.6.3	ATER.....	157
9.7	Formation .....	158
9.8	Publications .....	158
9.9	TICE .....	159
9.10	Présentations orales.....	160
9.11	Prix et financements sur projet .....	160

# 1 PREAMBULE : SYNTHÈSE ET RECONNAISSANCE

## MOLECULAIRE : DEUX NOTIONS CLÉ



Fig. 1.1. Couverture de l'ouvrage de M. Berthelot [1].

*« La chimie crée son objet. Cette faculté créatrice, semblable à celle de l'art lui-même, la distingue essentiellement des sciences naturelles et historiques. »*

Marcelin Berthelot<sup>1</sup>

Cette citation a marqué mon esprit et je l'ai retenue, même si j'ai appris plus tard à porter un regard critique sur le rôle de Marcelin Berthelot à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle pour la chimie française.<sup>2</sup> Cependant, il faut reconnaître son fort engagement pour la chimie de synthèse. Il en a rapidement reconnu toutes les potentialités (au point de les surestimer) et en a plaidé la cause.

*« En l'an 2000, il n'y aura plus dans le monde ni agriculture, ni pâtres, ni laboureurs : le problème de l'existence par la culture du sol aura été supprimé par la chimie. Ce que les végétaux ont fait jusqu'à présent, nous l'accomplissons déjà et nous l'accomplirons bien mieux, d'une façon plus étendue et plus parfaite que ne le fait la nature. Car telle est la puissance de la synthèse chimique. »*

Marcelin Berthelot (1894) comme président du banquet de la Chambre Syndicale des Produits Chimiques [3]

Plus d'un siècle plus tard, la synthèse organique a atteint un niveau de maîtrise qui permet de préparer pratiquement toute molécule organique [4]. Et la chimie inorganique n'est pas en reste. Les méthodes modernes de la synthèse inorganique sont très éloignées des

---

<sup>1</sup> J'ai entendu cette citation dans une conférence, et je l'ai retrouvée longtemps après dans un ouvrage de M. Berthelot [1], page 275.

<sup>2</sup> L'originalité de certains de ses travaux paraît douteuse aujourd'hui, et son obstination à refuser le modèle atomique a freiné le développement d'au moins une partie de l'industrie chimique française [2].

méthodes empiriques anciennes, et permettent un contrôle au niveau moléculaire. La chimie douce et la synthèse raisonnée ont mené à la préparation rationnelle de matériaux et molécules inorganiques [5]. La chimie des polyoxométallates (POMs) en est un bel exemple comme nous le verrons dans ce manuscrit. Elle a commencé très tôt par la préparation d'un composé phosphomolybdique (aujourd'hui connu sous la formule  $[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ ) par Berzelius en 1826, et la chimie des vanadates, molybdates et tungstates a été constamment développée depuis [6]. Pourtant, ce sont les concepts de la synthèse moléculaire combinés aux méthodes analytiques modernes qui ont permis de constituer une famille si large et toujours croissante de complexes oligo- et polymétalliques parfaitement caractérisés au niveau moléculaire.

A l'époque de Berthelot, Emil Fischer – un chimiste allemand – s'est intéressé aux synthèses dans le monde vivant qui sont hautement sélectives et spécifiques (encore de nos jours, la biologie moléculaire est bien plus complexe que la chimie moléculaire, contrairement aux visions de Berthelot). Fischer a créé la discipline de la biochimie, et il a reconnu l'importance des interactions intermoléculaires spécifiques. Son image de la clé et la serrure est devenu célèbre parmi les chimistes.

545. **Emil Fischer: Einfluss der Configuration  
auf die Wirkung der Enzyme.**

[Aus dem I. Berliner Universitäts-Laboratorium.]  
(Vorgetragen in der Sitzung vom Verfasser.)

Fig. 1.2. Fac-simile de l'en-tête de la publication de Fischer [7].

*« ... nur bei ähnlichem Bau (kann) diejenige Annäherung der Moleküle stattfinden, welche zur Auslösung des chemischen Vorgangs erforderlich ist. Um ein Bild zu gebrauchen, will ich sagen, dass Enzym und Glucosid wie Schloss und Schlüssel zu einander passen müssen, um eine chemische Wirkung auf einander ausüben zu können. »<sup>3</sup>*

Emil Fischer

Fischer a compris que pour réagir, le substrat et l'enzyme doivent être complémentaires. Il a même franchi une étape de plus dans le même article en prévoyant que ce principe n'est pas réservé à la biochimie, mais s'applique également aux composés chimiques plus simples.

---

<sup>3</sup> Traduction : « Cette approche des molécules, nécessaire pour le déclenchement de la réaction chimique, ne peut avoir lieu qu'entre structures similaires. Pour utiliser une image, je dirais que l'enzyme et le glucoside doivent être ajustés comme la serrure et la clé, pour exercer une action chimique l'un sur l'autre. »

(...) *Dass man die zunächst nur für die complicirten Enzyme festgestellte Thatsache bald auch bei einfacheren asymmetrischen Agentien finden wird, bezweifele ich ebensowenig wie die Brauchbarkeit der Enzyme für die Ermittlung der Configuration asymmetrischer Substanzen.* »<sup>4</sup>

Exactement comme Emil Fischer l'avait anticipé, ce concept a été étendu sous le terme « reconnaissance moléculaire » à tous les systèmes chimiques, et il est essentiel à la chimie supramoléculaire contemporaine.

Au cours de ma formation, ce sont ces deux idées et leur développements actuels qui ont motivé mes choix et soutenu mon engagement : préparer des molécules par la synthèse, et étudier leurs interactions. Ces deux notions fondamentales permettent de mieux comprendre le monde de la chimie, mais surtout de développer de nouveaux systèmes fonctionnels. La synthèse permet d'accéder à de nouvelles molécules aux propriétés recherchées. La connaissance des interactions intermoléculaires permet l'assemblage des molécules pour l'intégration des propriétés dans un nouvel ensemble, ou encore la création d'une propriété nouvelle qui n'existe pas pour la molécule isolée.

La nécessité d'utiliser le phénomène de reconnaissance moléculaire et les processus d'auto-assemblage devient évidente dès qu'on envisage des systèmes complexes. Pour prendre un exemple emprunté à la biologie qui nous montre le chemin vers les systèmes complexes, il n'est absolument pas envisageable de construire une protéine fonctionnelle sans reconnaissance moléculaire. La biosynthèse se limite à la préparation de 20 acides aminés et leur enchaînement. Le repliement en structure tertiaire, l'insertion dans une membrane, l'association avec un cofacteur, etc. se font grâce aux interactions intermoléculaires sélectives. La transposition de ce concept à la chimie ouvre le chemin vers des systèmes qui réunissent la complexité de la biologie et la diversité de la chimie, tel que Jean-Marie Lehn me l'a enseigné, tout comme il l'a exposé dans son ouvrage *Supramolecular Chemistry – Concepts and Perspectives* [8].

---

<sup>4</sup> Traduction : « *Je n'ai pas de doute que ce fait établi pour des enzymes compliqués sera bientôt retrouvé pour des réactifs asymétriques plus simples ; tout comme l'utilité des enzymes pour la détermination de la configuration de substances asymétriques.* »



Sur les pages qui suivent, je voudrais exposer tout d'abord brièvement la formation que j'ai reçue de mes Maîtres <sup>5</sup>. J'ai pu apprendre la synthèse de nouvelles molécules, qu'elles soient étiquetées organiques ou inorganiques, comportant des propriétés voulues et résultant du design de la molécule. J'ai bénéficié d'un apprentissage des multiples facettes de la chimie supramoléculaire. Je me suis familiarisé notamment avec le concept et les processus d'auto-assemblage de systèmes chimiques. Et j'ai pu avoir une introduction à la biologie moléculaire quand j'ai travaillé sur les anticorps catalytiques.

Dans les chapitres suivants, je voudrais exposer les travaux de recherche que j'ai pu mener comme Maître de Conférences à l'Université Pierre et Marie Curie et qui portent sur la synthèse et sur l'étude des interactions intermoléculaires dans la chimie des polyoxométallates.

Le dernier chapitre présente finalement mes projets qui se situent dans le domaine de la chimie moléculaire et supramoléculaire, et à l'interface de la biologie.

---

<sup>5</sup> Le mot « maître » a plusieurs significations en français, dont « artiste, écrivain ou savant qui excelle dans son art, qui a fait son école », Le Petit Robert.

## 2 FORMATION

### 2.1 Synthèse organique : Dispiroacétals

Ma première expérience dans un laboratoire de recherche s'est déroulée sous la direction de Steven V. Ley à Imperial College pendant un semestre Erasmus de ma Maîtrise. Le projet consistait en la synthèse d'un macrocycle contenant deux unités de 1,8,13,16-tétraoxadispiro[5.0.5.4]hexadécane (dispiroacétal) pour la complexation énantiosélective de substrats chiraux. J'ai travaillé sur la synthèse d'éthers et d'esters macrocycliques avec des unités 1,2-diol chirales. Cette période a marqué mon approche à la chimie. J'ai découvert le travail systématique d'une synthèse multiétapes, et le concept de la reconnaissance moléculaire.

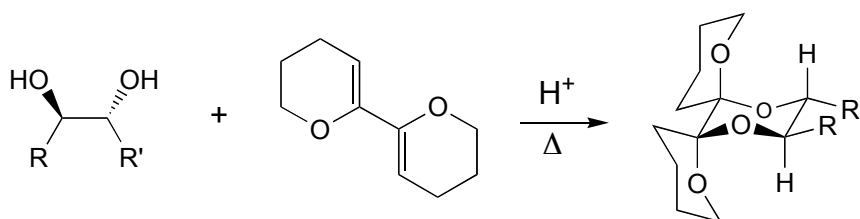


Fig. 2.1. Synthèse de l'unité tétraoxadispirohexadécane.

### 2.2 Chimie supramoléculaire : Hélicates

Les travaux de ma thèse sous la direction de Jean-Marie Lehn à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg ont porté sur l'auto-assemblage d'architectures supramoléculaires inorganiques. Ils comportaient le développement et la synthèse de ligands appropriés, puis la recherche et la mise au point de conditions réactionnelles pour l'auto-assemblage, et finalement la caractérisation des édifices obtenus.

Parmi les résultats les plus marquants, il y a l'extension du code de programmation de l'assemblage d'hélicates aux ions octaédriques et surtout pentacoordinés. Ces derniers ont permis la préparation du premier hélicate comportant deux brins différents. Nous avons ensuite découvert la famille des hélicates circulaires. Ces complexes ont conduit à l'étude de deux processus fondamentaux en chimie supramoléculaire : la dynamique des systèmes auto-

assemblés et la génération de bibliothèques combinatoires virtuelles (appelées aujourd'hui plutôt bibliothèques combinatoires dynamiques).

Nous étions également pionniers dans le dédoublement des énantiomères d'hélicates.

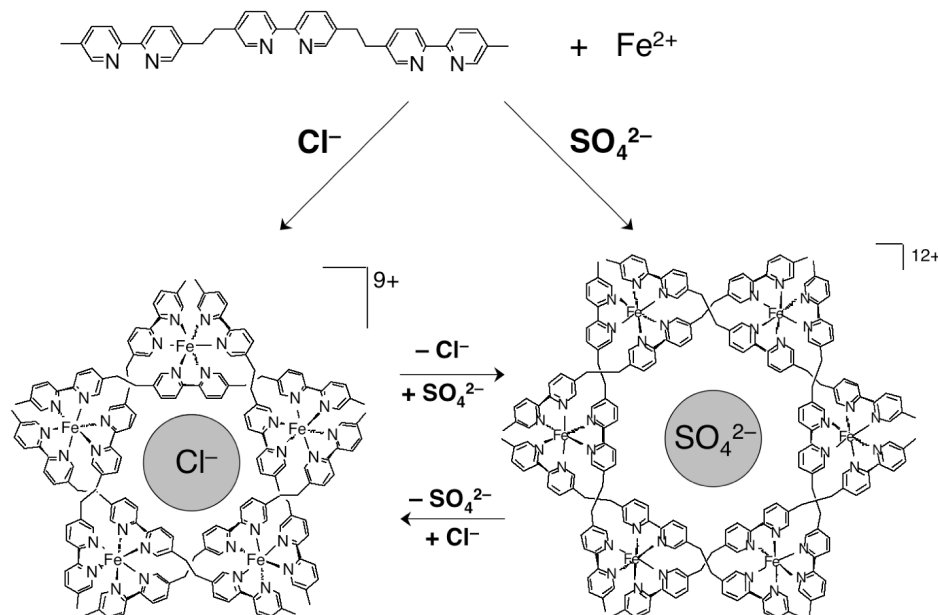


Fig. 2.2. Auto-assemblage des hélicates circulaires penta- et hexanucléaires. Le type d'anion détermine la nucléarité de l'édifice. L'échange d'anion permet d'interconvertir les deux architectures. Ainsi, ce système représente une bibliothèque combinatoire dynamique.

## 2.3 Biologie moléculaire : Diversité moléculaire et sélection

Au cours de mon stage post-doctoral sous la direction de Peter G. Schultz à UC Berkeley, j'ai développé des systèmes qui combinaient la génération d'une diversité moléculaire (chimie combinatoire) avec des processus de sélection. L'objectif était d'optimiser une fonction d'un système chimique donné, soit la génération d'une structure secondaire d'un polymère, soit l'activité catalytique d'un anticorps. L'approche combinatoire consistait à développer d'abord un ensemble de molécules avec des variations aléatoires, et ensuite un moyen qui permette d'identifier la ou les molécules les plus actives.

Dans un premier projet, j'ai testé les possibilités d'utiliser le transfert d'énergie entre molécules fluorescentes (FRET) pour détecter des brins d'oligomères appariés et liés à des billes de support solide.

Un deuxième projet concernait l'optimisation de l'activité d'anticorps catalytiques. Afin de pouvoir exprimer l'anticorps à la surface d'un phage, et lui attacher en même temps le

substrat de la réaction, il fallait cloner un vecteur approprié et synthétiser des substrats fonctionnalisés. Ce projet a été mené jusqu'à la confection de tous les constituants, et aux premiers tests de leur fonctionnement individuel. Il a été interrompu par mon recrutement comme MdC.

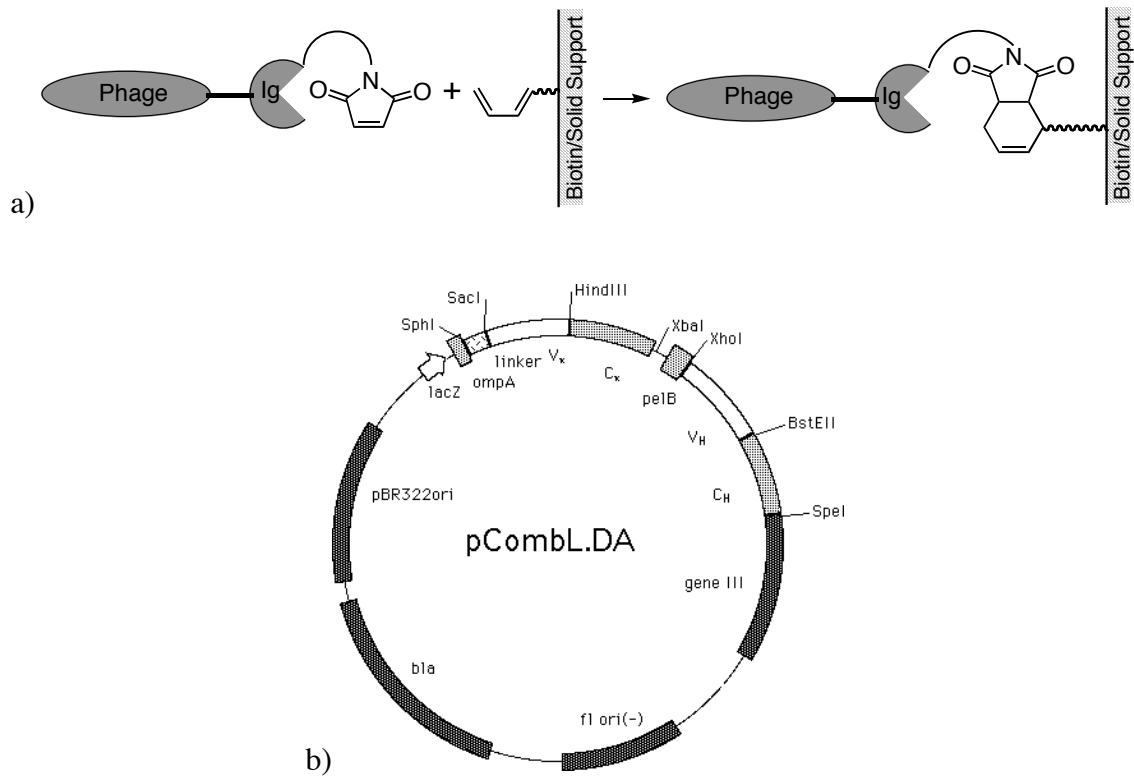


Fig. 2.3. a) Représentation schématique d'un anticorps catalytique disposé à la surface d'un phage et avec son substrat (ici un diénophile) attaché par un lien covalent. Ce système aurait dû permettre l'optimisation de l'activité catalytique par la recombinaison aléatoire de l'ADN. b) Vecteur phagémide construit pour l'expression de l'anticorps catalytique avec un bras peptidique pour lier le substrat à la chaîne légère<sup>6</sup>.

<sup>6</sup> Ce schéma correspond à une carte d'ADN circulaire. Elle comporte les séquences des deux chaînes d'un fragment Fab d'un anticorps. Chaque chaîne est composée d'un domaine constant et d'un domaine variable : la chaîne légère ( $V_L$ ,  $C_L$ ) et la chaîne lourde ( $V_H$ ,  $C_H$ ). L'espaceur pour lier le substrat est cloné en fusion avec la chaîne légère. La séquence de la chaîne lourde est en fusion avec le gène de la protéine III qui est disposée à la surface du phage.

## 2.4 Chimie inorganique : Polyoxométallates

Alors que traditionnellement un Maître de Conférence n'est pas considéré en formation, je voudrais souligner que j'ai continué et que je continue d'apprendre. Sous la direction de Pierre Gouzerh et aux cotés de tous les permanents de l'équipe POM, j'ai pu découvrir la synthèse de molécules qui ne contiennent pas de carbone : les polyoxométallates. La figure 2.4 montre un échantillon représentatif. Mes travaux sur ce sujet font l'objet de ce mémoire.

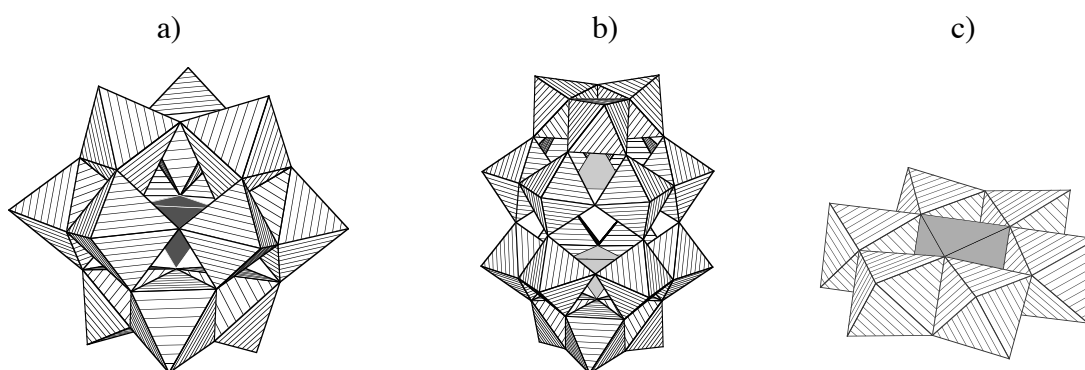


Fig. 2.4. Trois structures classiques de polyoxométallates qui interviennent dans ce manuscrit. a) Structure de Keggin pour  $[X M_{12} O_{40}]^{n-}$ . b) Structure de Dawson pour  $[X_2 M_{18} O_{62}]^{n-}$ . c) Structure d'Anderson pour  $[M' M_6 O_{24}]^{n-}$ .

### 3 INTRODUCTION

#### 3.1 Les Polyoxométallates

Les polyoxométallates (POMs en abrégé) sont des complexes anioniques formés par des ligands oxo  $O^{2-}$  et des métaux de transition de début de série. Il existe un grand nombre d'ouvrages et d'articles de revue qui donnent une introduction à la chimie des polyoxométallates [9-16], et les paragraphes ci-dessous résument seulement les parties les plus importantes dans le contexte de mon travail personnel. Les ions métalliques, essentiellement vanadium, molybdène et tungstène, sont en général dans leur plus haut degré d'oxydation. Les POMs sont obtenus le plus souvent par condensation en acidifiant une solution aqueuse de  $VO_4^{3-}$ ,  $MO_4^{2-}$  ou  $WO_4^{2-}$  [17]. Différentes structures se forment en fonction du pH, de la température ou de la concentration. La nature des contre-ions peut également jouer un rôle, de même que le changement de solvant.

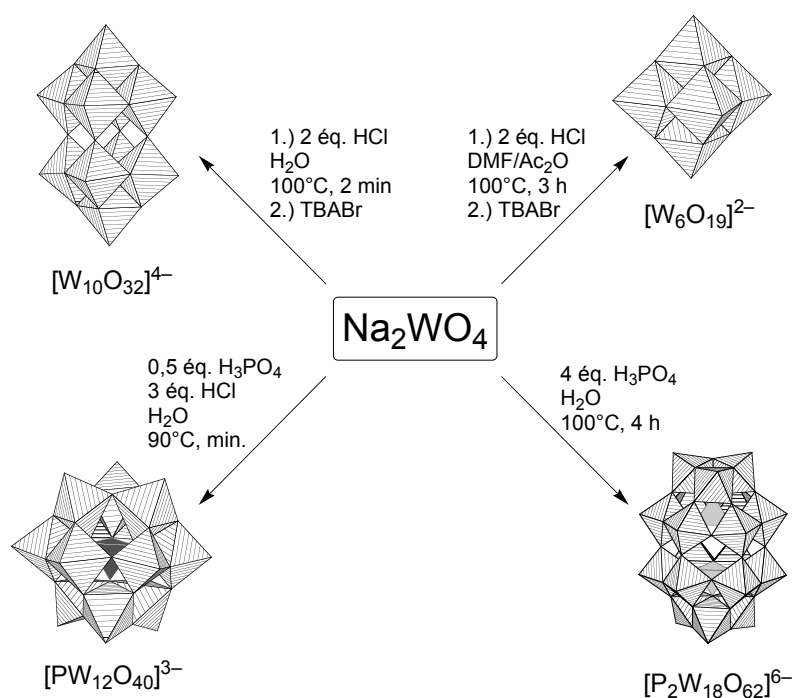


Fig. 3.1. Synthèse de quelques polyoxotungstates. Un ajustement plus fin des conditions réactionnelles permet d'obtenir divers composés à l'intérieur de chaque famille [18, 19].

La diversité des produits formés est encore augmentée si on effectue la condensation en présence d'autres éléments. En fait, la majorité des éléments du tableau périodique peuvent

être incorporés dans les POMs. Cette souplesse dans la synthèse permet d'ajuster virtuellement toutes les propriétés des POMs, que ce soient leur structure, leur charge, leur acidité, leur propriétés redox, photophysiques, magnétiques ou biologiques. Il résulte de cette diversité de propriétés une diversité d'applications de POMs envisagées ou réalisées qui couvrent des domaines aussi différents que les sciences des matériaux ou la pharmacologie.

### **3.1.1 Propriétés des polyoxométallates**

#### 3.1.1.1 Propriétés acido-basiques

Les formes protonées des polyoxométallates courants tels que les anions de Keggin et de Dawson sont obtenues le plus souvent par la méthode de *l'éthérate* qui fut développée en 1887 par Drechsel [6]. L'addition d'éther à une solution aqueuse fortement acide du POM donne une phase visqueuse et très dense qui se sépare des deux autres phases. *L'éthérate* est ensuite décomposé par l'eau et cristallisé. A ce propos, on peut noter que la première structure d'un POM résolue par diffraction de rayons X sur monocristal fut obtenue en 1933 par Keggin avec l'acide  $H_3[PW_{12}O_{40}] \cdot 5H_2O$  (corrigé en 6  $H_2O$  plus tard).

Les acides polyoxomolybdiques et polyoxotungstiques ont une très forte acidité, supérieure à celle des acides minéraux usuels comme  $H_2SO_4$ ,  $HCl$  et  $HNO_3$ . Ils sont donc complètement déprotonés dans l'eau. Les sites de protonation ont été identifiés par diffraction de rayons X et de neutrons à l'état solide, et par RMN  $^{17}O$  en fonction du pH en solution. Les résultats montrent le plus souvent une protonation des ligands oxo pontants, mais avec beaucoup d'exceptions. En fait, les ligands oxo pontants sont plus basiques, mais moins accessibles. Par ailleurs, l'alkylation des ligands oxo par des alcools (estérification) procède de la même manière, et les ligands oxo terminaux sont très rarement alkylés, malgré leur plus grande accessibilité [20].

La faible densité de charge et la grande polarisabilité des polyoxoanions en font des bases très molles.

#### 3.1.1.2 Propriétés d'oxydoréduction

Les ions métalliques dans les POMs sont en général dans leur plus haut degré d'oxydation. Ils ont alors une configuration électronique  $d^0$ , et généralement ces complexes sont des oxydants. La stabilité de l'espèce réduite et donc la réversibilité de la réduction dépendent de la structure du POM [6, 11]. On peut classer les POMs en deux types : type I

avec seulement un ligand oxo terminal par ion métallique (fragments  $\{\text{MOL}_5\}$ ), et type II avec deux ligands oxo terminaux (fragments  $\{\text{MO}_2\text{L}_4\}$ ). D'une manière générale, les POMs de type I présentent au moins une première réduction réversible, alors que les POMs de type II se décomposent lors de la réduction. Le diagramme d'orbitales moléculaires permet d'expliquer ce phénomène.

Le potentiel de réduction dépend évidemment de la structure et de l'ion métallique. Les analyses polarographiques précises et détaillées de Pierre Souchay et son école, dont est issue notre équipe, ont d'ailleurs permis l'élucidation des relations structurales d'un grand nombre de composés polyoxométalliques [21]. Quelques généralités peuvent être notées. A structure égale, les polyoxomolybdates sont plus facilement réduits que les polyoxotungstates. Lorsqu'on remplace un centre tungstique par le vanadium dans un polyoxotungstate, la réduction est facilitée (l'électron est localisé sur le vanadium), alors qu'elle est plus difficile lors d'un remplacement par le niobium. Par ailleurs, la charge globale joue un rôle important, et une augmentation de la charge négative rend la réduction plus difficile. Dans une série isostructurale de tungstates à structure de Keggin, on trouve une relation linéaire ( $E_{\text{red}}$  diminue de 180 mV par unité de charge) entre la charge du POM et le premier potentiel de réduction. La première réduction est le plus souvent à deux électrons, parfois à un seul électron. Le ou les électrons sont délocalisés sur les centres métalliques à température ambiante, mais localisés à basse température, ce qui range les POMs dans la classe II de la classification de Robin and Day. Ces composés réduits ont une coloration bleue typique et très intense (le *Bleu de molybdène*) qui résulte des transitions d-d et des transitions d'intervalence. A côté de ceux-là, il y a des POMs réduits qui appartiennent à la classe I de Robin and Day (centres  $\text{W}^{\text{IV}}$  localisés), et qui ont une coloration marron.

Les POMs peuvent incorporer la plupart des autres métaux, et l'oxydoréduction peut être localisée sur cet hétéroatome. Le potentiel de réduction du métal incorporé est habituellement plus bas que pour l'ion libre en solution. Le POM stabilise donc les hauts degrés d'oxydation d'un ion métallique, ce qui résulte des charges négatives qu'il apporte autour de cet ion.

### 3.1.1.3 Propriétés photophysiques

Les POMs oxydés (contenant seulement des ions métalliques de configuration  $d^0$ ) sont incolores ou jaunes, alors que les POMs réduits (contenant des centres  $d^1$  ou  $d^2$ ) ont une coloration très intense, le plus souvent bleue. Cette coloration bleue est d'ailleurs utilisée dans l'analyse du phosphate par le molybdate, qui consiste à réduire le molybdophosphate



d'ammonium  $(\text{NH}_4)_3[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]$  (Keggin molybdate) par le benzidinium  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_3^+$  [22]. Le changement de couleur induit par un changement du degré d'oxydation est à la base des applications électrochromes [23]. La réduction et par conséquent la coloration bleue peuvent également être induites par une activation photochimique. Les applications technologiques développées actuellement utilisent en général des films de  $\text{WO}_3$  [24, 25]. Mais l'importance de la structuration à l'échelle nanométrique étant reconnue, les POMs ont certainement leur place dans ces applications.

La complexation de lanthanides (surtout Eu) par des POMs lacunaires permet d'accéder à des composés fluorescents. Le POM joue un double rôle dans ce cas. Premièrement, il empêche la coordination de molécules d'eau sur le lanthanide, ce qui évite la relaxation non radiative. Deuxièmement, il y a un transfert d'énergie de l'absorption de la bande LMCT W-O vers le lanthanide, ce qui augmente l'excitation. Ces phénomènes sont le plus fréquemment observés à l'état solide, mais dans certains cas également en solution.

### **3.1.2 La catalyse par les polyoxométallates**

Les travaux sur l'activité catalytique des POMs sont très nombreux, et des procédés industriels importants utilisent des catalyseurs polyoxométalliques. Ces applications résultent naturellement des propriétés acido-basiques et redox des POMs, c. à d. que les POMs sont des catalyseurs acides au sens de Brønsted, et des catalyseurs d'oxydation. Leur bonne stabilité thermique et leur bonne solubilité surtout dans l'eau (*chimie verte*) contribuent aux bonnes performances. Des articles de revue résument régulièrement les progrès accomplis dans ce domaine [15, 26-30], et il ne me semble pas indispensable de les reproduire ici. Je choisis plutôt d'illustrer avec quelques exemples les potentialités des POMs dans le domaine de la catalyse.

Le premier procédé industriel catalysé par un acide hétéropolyoxométallique était l'hydratation du propène [31] en phase homogène. La réaction se déroule dans une solution aqueuse acide concentrée d'un POM, généralement  $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$  ou parfois  $[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$ , qui présentent le meilleur compromis entre acidité, stabilité thermique, et la résistance à l'hydrolyse et à la réduction par comparaison aux analogues molybdiques. L'avantage du POM par rapport à un acide minéral usuel  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HCl}$  ou  $\text{HClO}_4$ , réside dans sa capacité à stabiliser le carbocation intermédiaire dans une solution concentrée, ce qui augmente l'activité

catalytique et limite les réactions secondaires. C'est donc une combinaison de la forte acidité de  $\text{H}_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ , et de la mollesse de la base conjuguée.

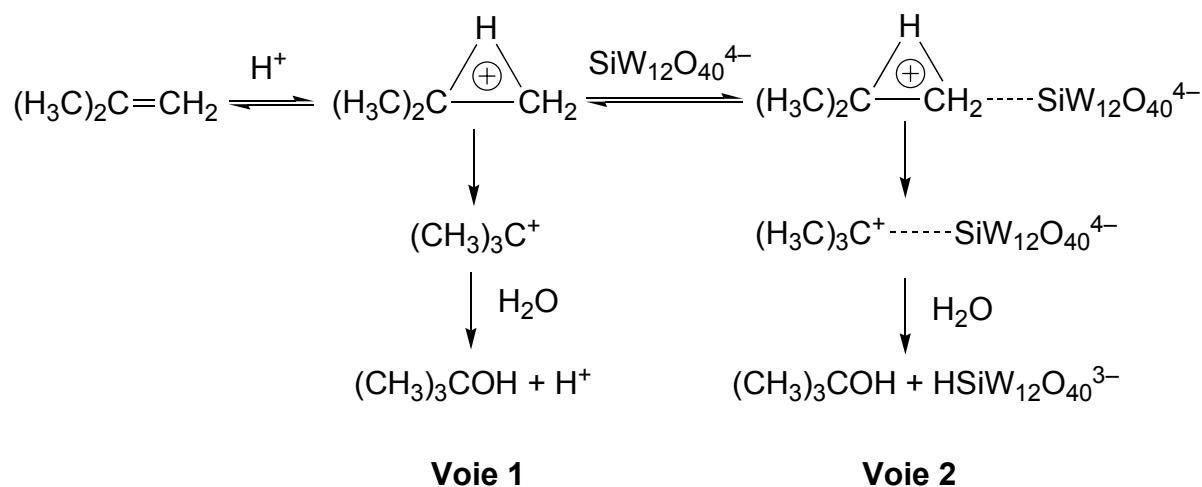


Fig. 3.2. Le mécanisme de l'hydratation d'isobutène. La voie 1 est suivie en solution diluée, et la voie 2 en solution concentrée [31].

Un deuxième exemple concerne la catalyse d'oxydation par le composé  $[\text{WZn}_3(\text{H}_2\text{O})_2(\text{ZnW}_9\text{O}_{34})_2]^{12-}$  initialement obtenu par Gilbert et Claude Tourné [32]. Ce POM appartient au groupe des composés *sandwich* : quatre métaux (trois Zn et un W) sont pris en sandwich entre deux structures de Keggin trilacunaires  $[\text{ZnW}_9\text{O}_{34}]^{12-}$ . Ronny Neumann développe toutes les capacités catalytiques de ce composé. Il a pu montrer qu'il catalyse dans un système biphasique l'oxydation par  $\text{H}_2\text{O}_2$  d'alcools primaires et secondaires en acides carboxyliques et cétones, de diols vicinaux en acides carboxyliques avec coupure de la liaison C-C, de la pyridine en pyridine N-oxyde, ainsi que d'autres transformations [33, 34]. La sélectivité et la conversion sont en général bonnes. Le mécanisme proposé implique des espèces peroxotungstiques qui conservent la structure sandwich du POM. Il est remarquable qu'il n'est pas nécessaire d'isoler le catalyseur au préalable. Il suffit de mélanger dans les bonnes proportions les constituants  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Na}_2(\text{WO}_4)$  et  $\text{HNO}_3$ , des composés minéraux bon marché, dans l'eau, et cette solution est directement catalytiquement active. Le catalyseur  $[\text{WZn}_3(\text{H}_2\text{O})_2(\text{ZnW}_9\text{O}_{34})_2]^{12-}$  s'auto-assemble avec un rendement quantitatif. Il est ensuite stable dans les conditions réactionnelles de la catalyse, c. à d. en présence de  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Cependant, l'auto-assemblage de  $[\text{WZn}_3(\text{H}_2\text{O})_2(\text{ZnW}_9\text{O}_{34})_2]^{12-}$  ne se déroule pas si  $\text{H}_2\text{O}_2$  est présent. Le système présente donc une préparation très facile du catalyseur, sans pour autant permettre son auto-assemblage sous les conditions de turn-over. Néanmoins, son efficacité

dans l'eau, la faible toxicité, la manipulation sans danger particulier et la facilité de recyclage – il suffit de séparer les phases – en font un *catalyseur vert*.

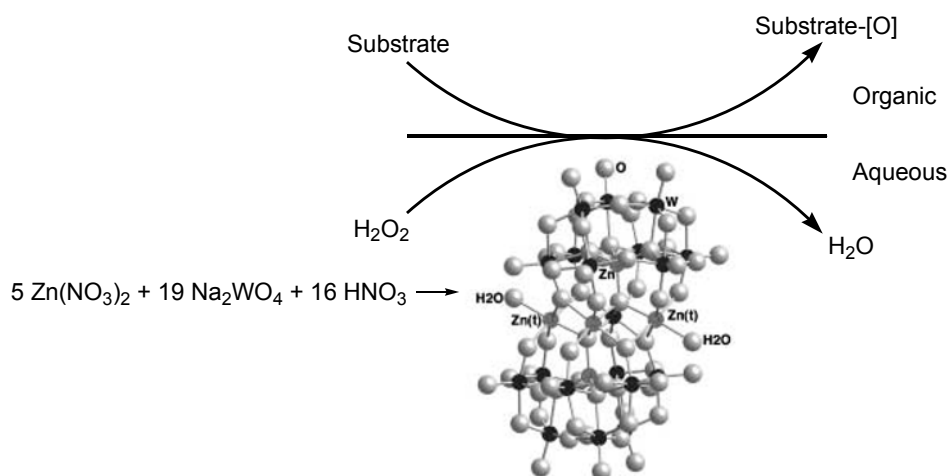


Fig. 3.3. Catalyse d'oxydation par  $[\text{WZn}_3(\text{H}_2\text{O})_2(\text{ZnW}_9\text{O}_{34})_2]^{12-}$  [34]. Il suffit de mélanger les ingrédients en quantités stoechiométriques pour obtenir une solution du catalyseur actif. Le recyclage du catalyseur se fait par séparation des phases.

Il est également possible de remplacer deux des Zn pris en sandwich dans  $[\text{WZn}_3(\text{H}_2\text{O})_2(\text{ZnW}_9\text{O}_{34})_2]^{12-}$  par d'autres métaux de transition [32], et de solubiliser le POM obtenu dans des solvants organiques avec des cations ammoniums quaternaires. Ainsi, Neumann a trouvé qu'en particulier  $[\text{WZn}(\text{V}^{\text{IV}}\text{O})_2(\text{ZnW}_9\text{O}_{34})_2]^{12-}$  catalyse l'époxydation d'alcènes par des alkyl-hydroperoxydes [35]. Notamment l'époxydation d'alcools allyliques procède avec une bonne chimiosélectivité (peu de cétone  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturée) et une bonne diastéréosélectivité. En utilisant un peroxyde chiral très encombrant, Neumann a également catalysé des réactions énantiosélectives avec des alcools allyliques prochiraux. Le mécanisme proposé pour les réaction en solvant organique – en contraste avec le milieu aqueux – implique une espèce peroxovanadique, qui joue en même temps le rôle de template en complexant la fonction alcool. Le POM fournit donc à la fois le groupe réactif, un site de coordination et la rigidité pour maintenir le substrat dans une position fixe, ce qui assure l'énantiosélectivité de la réaction. Notons enfin que  $[\text{WZn}_3(\text{H}_2\text{O})_2(\text{ZnW}_9\text{O}_{34})_2]^{12-}$  peut être récupéré d'une solution de toluène par nanofiltration, et que le composé recyclé maintient son activité catalytique [36].

Ces deux exemples résument les points forts des POMs comme catalyseurs en solution. Ils sont également utilisés en catalyse hétérogène [30, 37, 38], mais cet aspect est plus éloigné de mon travail personnel.

### 3.1.3 Matériaux à base de polyoxométallates

Pour transformer une molécule avec une propriété physique intéressante en dispositif fonctionnel, il faut passer par une étape de mise en forme ou de structuration. La littérature scientifique contient de nombreux exemples réalisés par différents groupes dans le monde entier. Sans en dresser la liste complète, on peut distinguer plusieurs voies de mise en forme explorées. Certaines applications utilisent le POM comme matériau solide dans sa forme cristallisée. Ainsi, Yamase a mis au point des POMs photochromes contenant des ions lanthanides [23]. D'autres auteurs ont conçu des solides structurés grâce à la présence de composés organiques ou inorganiques. Kwon développe une voie d'ingénierie du cristal purement inorganique avec des polycations tels que  $[\epsilon\text{-Al}_{13}\text{O}_4(\text{OH})_{24}(\text{H}_2\text{O})_{12}]^{7+}$  et des POMs tels que  $[\text{V}_2\text{W}_4\text{O}_{19}]^{4-}$  [39, 40]. Ces deux clusters ont des faces triangulaires complémentaires pour établir des liaisons hydrogène en plus des interactions électrostatiques. Il en résulte des arrangements à l'état solide où les faces des deux clusters sont appariées. Zubieta fut le premier à organiser les POMs dans les interstices d'architectures 2D et 3D de polymères de coordination composés de ligands polyimine (4,4'-bipyridine, phénanthroline, ...) et de métaux de transition [41, 42]. Stein étudie les liaisons hydrogène entre un POM fonctionnalisé et son environnement pour obtenir des arrangements spécifiques de POMs [43, 44].

D'autres matériaux contiennent des POMs sans pour autant contrôler l'architecture au niveau moléculaire. C'est le cas des polymères préparés par Judeinstein [45], ou encore plus récemment par Thouvenot [46, 47] ou par Maatta [48, 49]. A part ces matériaux massifs, d'autres matériaux à base de POMs sont recherchés. Ainsi, Coronado a préparé des films Langmuir-Blodgett contenant des POMs [50, 51]. Kurth et Volkmer ont élaboré des couches minces par adsorption alternée d'un polycation organique et d'un POM, et des films Langmuir-Blodgett avec des POMs encapsulés par des surfactants [52-55].

## 3.2 Approche personnelle de la chimie des polyoxométallates

Après cette courte introduction à la chimie des POMs, il convient d'exposer mon approche et mes objectifs. Je souhaite développer la synthèse de POMs fonctionnalisés qui permettent d'inclure ces nanoclusters dans des systèmes plus larges et plus complexes. En

particulier, je m'oriente dans deux directions. Premièrement, l'assemblage de POMs dans des superstructures, et deuxièmement l'incorporation des POMs dans des systèmes biologiques.

### 3.2.1 Assemblages de polyoxométallates

Mon travail comporte le greffage de ligands organiques sur les POMs. Ces ligands comportent un site de complexation libre. L'addition d'un ion ou complexe métallique qui se lie à ce site entraîne la formation d'assemblages (figure 3.4). En modifiant la géométrie du site de complexation greffé ou du complexe assembleur, on peut en principe ajuster l'architecture finale. Cette stratégie est bien évidemment issue directement de la chimie métallosupramoléculaire. D'innombrables architectures sont obtenus grâce à la complémentarité de la géométrie d'un ligand organique et des préférences de coordination d'un ion métallique. Les travaux de ma thèse n'en sont qu'un exemple parmi d'autres. Toute l'information pour les processus d'auto-assemblage réside dans le ligand et l'ion assembleur. En attachant le POM par une liaison rigide au ligand, il devrait par conséquent être possible d'obtenir des architectures analogues, donc déterminer l'arrangement spatial des POMs.

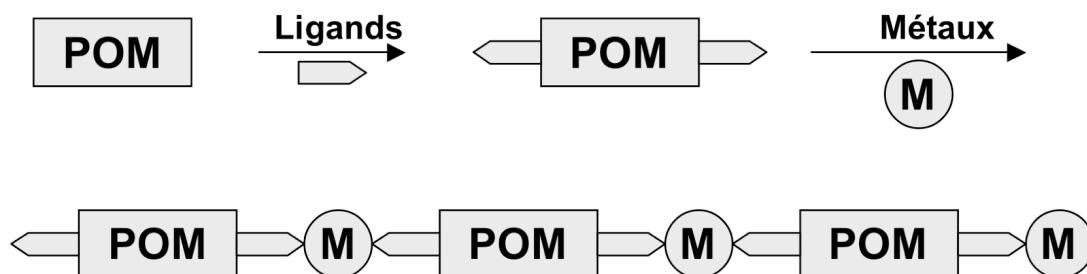


Fig. 3.4. Séquence schématique de l'assemblage de POMs. La variation de la combinaison ligands greffés/métaux assembleur devrait permettre l'accès à une diversité d'architectures.

De plus, les ligands et les ions assembleurs peuvent être choisis de sorte à former des complexes stables en solution. Il est alors envisageable d'obtenir en solution des architectures supramoléculaires contenant des POMs. Des exemples de ce type d'assemblages sont rares dans la littérature, et le potentiel des ligands organiques n'a pas encore été exploité.

La stratégie peut se comparer aux travaux impressionnants d'Achim Müller. Les roues géantes et les Keplerates sont conçus à partir d'unités polyoxométalliques identiques : des pentagones  $\{\text{Mo}(\text{Mo})_5\}$ . Ces unités qui ne sont pas isolables, s'auto-assemblent dans différentes structures en fonction du connecteur ou du template présent qui les reconnaît.

Dans mon cas, les unités polyoxométalliques seront isolables, et la reconnaissance moléculaire se déroulera au niveau des ligands organiques.

### 3.2.2 Applications de polyoxométallates dans le monde biologique

Le deuxième aspect de mes travaux sur les POMs concerne les applications biomédicales. Sous ce terme, je regroupe toutes les utilisations de POMs dans un système biologique. Il y a tout d'abord l'emploi d'un POM comme agent de phasage dans la résolution de structure de protéines par diffraction de rayons X. L'utilité d'un anion de Preysslér qui diffracte fortement, dans la cristallographie de ribosomes, a été clairement établie par Ada Yonath [56]. Ensuite, on peut utiliser les POMs comme agents de contraste en microscopie électronique. Cette idée a été développée par Keana [57] et par Hainfeld [58].

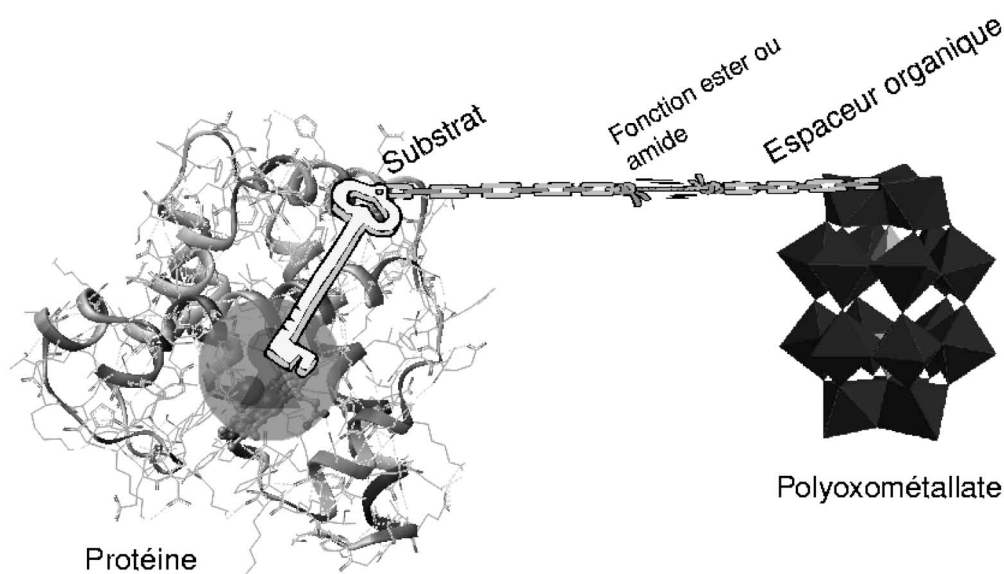


Fig. 3.5. Représentation schématique d'un POM fonctionnalisé avec un substrat spécifique pour atteindre une cible biologique.

Ces deux applications analytiques profitent de la forte densité électronique des POMs. Enfin, des propriétés médicales ont été reconnues pour beaucoup de POMs différents. L'étude des propriétés antivirales est la plus avancée [59]. Notamment dans le cadre des travaux sur le VIH, des tests *in vivo* et chez l'homme ont été effectués. De plus, les études des propriétés anti-tumorales, anti-biotiques et insulino-mimétiques démontrent également clairement l'intérêt des POMs dans ces domaines. Ces aspects sont traités dans une publication reproduite en fin de chapitre [60].

Dans le cadre des applications biomédicales, il y a de multiples raisons pour fonctionnaliser les POMs avec des molécules organiques. Ainsi, on peut moduler les propriétés physiques et chimiques, comme la solubilité, la stabilité, le potentiel redox ou l'acidité. Mais on peut aussi greffer un substrat biologique qui permettra de diriger le POM vers une cible particulière. Un tel système présente un intérêt évident dans les applications de marquage, mais également pour les applications médicales parce qu'il peut augmenter la concentration effective du POM au niveau de son site d'action pharmacologique.

Les deux aspects de recherche sur les POMs que je viens d'exposer ont ainsi un point commun. Leur développement peut bénéficier de la fonctionnalisation des POMs par des molécules organiques. Dès mon arrivée au laboratoire CIM<sup>2</sup>, j'ai alors concentré mes efforts sur la fonctionnalisation des POMs, un sujet très bien implanté dans l'équipe. Pierre Gouzerh, Anna Proust, René Thouvenot et Richard Villanneau ont réalisé des travaux importants dans ce domaine et ont acquis une grande expertise, dont j'ai pu bénéficier.

### **3.2.3 Comment fonctionnaliser ?**

Le terme *polyoxométallate fonctionnalisé* est utilisé pour désigner des composés très différents. Souvent, on sous-entend par fonctionnalisation l'attachement d'un ligand organique, mais il faut reconnaître que la modification d'un POM par introduction d'éléments inorganiques apporte également de nouvelles fonctions. Pour donner une classification systématique des moyens de fonctionnaliser un POM par un ligand organique adaptée à mon travail, je propose de distinguer les cas suivants.

1. Le remplacement d'un ligand oxo  $O^{2-}$  par un autre élément qui est lié à une chaîne carbonée. L'élément de choix ici est l'azote, ce qui correspond à l'introduction de ligands imido  $RN^{2-}$ , hydrazido  $RR'NN^{2-}$ , ou diazénido  $RRN^-$ . Ces ligands remplacent les oxo terminaux. J'expose ci-dessous mes travaux sur les dérivés diazénido.
2. L'attachement direct d'une chaîne carbonée à un ligand oxo, autrement dit le remplacement d'un ligand oxo par un ligand alkoxo. Alors que l'alkylation d'un POM préformé est possible dans certains cas, il est préférable d'effectuer la synthèse directe du POM fonctionnalisé avec un alcool. Les ligands alkoxo occupent des positions en pont entre deux métaux. J'ai réalisé de tels systèmes avec des ligands dérivés du tris(hydroxyméthyl)méthane.

3. L'insertion d'un autre métal dans une structure polyoxométallique lacunaire avec la molécule organique fixée sur ce métal. On peut distinguer deux voies. Premièrement l'insertion d'un métal « nu » et la coordination successive d'un ligand. Deuxièmement l'insertion d'un fragment organométallique. Mes travaux sur les POMs-lanthanides suivent la première voie, et ceux sur les dérivés de l'étain la deuxième.

Ces travaux sont exposés dans les chapitres suivants.

### **3.3 Publication**

#### **3.3.1 *Polyoxometalates: Introduction to a class of inorganic compounds and their biomedical applications***

Hasenknopf, B., *Frontiers in Bioscience* **2005**, 10, 275-287.



## POLYOXOMETALATES: INTRODUCTION TO A CLASS OF INORGANIC COMPOUNDS AND THEIR BIOMEDICAL APPLICATIONS

**Bernold Hasenknopf**

*Laboratoire de Chimie Inorganique et Matériaux Moléculaires, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France*

### TABLE OF CONTENTS

1. Abstract
2. Introduction
  - 2.1. Structure drawings
3. Overview of polyoxometalates
  - 3.1. Synthesis
  - 3.2. Classification
  - 3.3. Common structures of iso- and heteropolyoxometalates
  - 3.4. Functionalized POMs
4. Biological and medical activities
  - 4.1. Antiviral activities
  - 4.2. Antitumoral activities
    - 4.2.1. Polyoxomolybdates
    - 4.2.2. Polyoxotungstates
  - 4.3. Antibacterial activities
  - 4.4. Diabetes
5. Cell penetration
6. Conclusions
7. References

**With compliments of the author.**

### 1. ABSTRACT

An increasing number of potential applications for polyoxometalates in human medicine have been reported in the literature. These inorganic complexes are composed of early transition metals (mainly molybdenum, tungsten and vanadium) and oxygen. The present review gives an introduction into the chemistry of these compounds, and an overview of the principal studies of their biological and biochemical effects and their therapeutic potential. The reported antitumoral and antibiotic properties of molybdates and tungstates *in vitro* and *in vivo* are compiled and discussed, as are their influences on the blood glucose level in diabetic animals. Aspects of antiviral activities and cell penetration are treated.

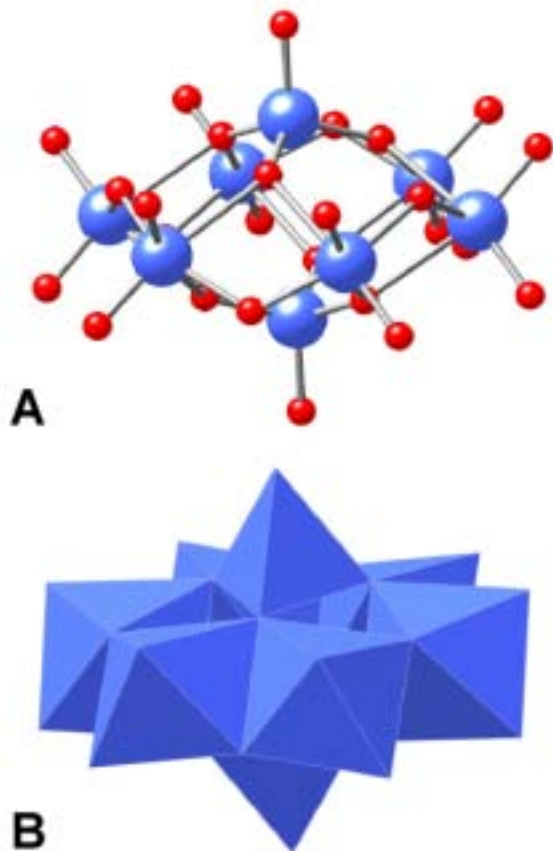
### 2. INTRODUCTION

Polyoxometalates (POMs) are a class of inorganic compounds which have fascinated chemists for almost two centuries. Indeed, the so called "molybdenum blues" were described by Berzelius as early as 1826, but only the last decades have witnessed the systematic synthesis and characterization of this ever growing family of compounds. (1) Polyoxometalates are negatively charged aggregates of transition metals (mainly Vanadium, Molybdenum and Tungsten) with oxygen. More precisely, they are typically composed of metal ions in their highest oxidation state bridged by oxo ligands ( $O^{2-}$ ). Almost any other element can be incorporated into the POM framework, and this leads to a overwhelming diversity of structures and properties. (2-5) It is therefore not surprising that POMs have attracted interest from a

variety of disciplines, and nowadays applications in the fields of chemical analysis, catalysis, material science, nuclear waste treatment and medicine are developed. (6, 7) The last point might appear surprising, as inorganic pharmaceuticals are still rare compared to the far more common organic compounds. (8) The aim of this review is therefore to introduce the field of POMs to researchers outside the (inorganic) chemist community and to survey some of the biomedical studies that have appeared today. We are convinced that a closer exchange between chemists and biologists will boost the development of biomedical applications of POMs, giving rise to new possibilities in molecular biology and in diagnosis and therapy of diseases. Excellent reviews have been published on biological and medical applications of POMs. (9, 10) As each author emphasizes different aspects, the interested reader should refer also to those publications.

#### 2.1. Structure drawings

POMs contain a fairly large number of atoms in a relatively compact, three-dimensional structure. The representation of all bonds of every atom is therefore very crowded and not always informative. Instead, chemists have adopted the polyhedral representation where each metal ion is in the center of a polyhedron with its ligands on the vertices. For instance, a hexacoordinated metal is represented by an octahedron and a tetraordinated metal by a tetrahedron. In condensed structures with bridging ligands, the polyhedra share vertices and edges, or more rarely faces. Figure 1 gives an example for the representations of  $\alpha-[Mo_8O_{26}]^{4-}$ .



**Figure 1.** Structure drawings of  $\alpha$ -[Mo<sub>8</sub>O<sub>26</sub>]<sup>4-</sup>. a) Ball-and-Stick representation. b) Polyhedral representation.

### 3. OVERVIEW OF POLYOXOMETALATES

#### 3.1. Synthesis

In aqueous solution, transition metal cations are coordinated by aqua (H<sub>2</sub>O), hydroxo (OH<sup>-</sup>) and oxo (O<sup>2-</sup>) ligands. The acidity of a coordinated ligand parallels the charge of the metal cation. The higher the positive charge of the metal, the easier the protons on the ligand dissociate. Therefore, the highly charged cations of fully oxidized metals of groups 5 and 6 (e.g. vanadium(V), molybdenum(VI), tungsten(VI)) form stable complexes with oxo ligands in aqueous alkaline solutions (VO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, MoO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, WO<sub>4</sub><sup>2-</sup>). On acidification, a condensation reaction takes place, which yields M-O-M bridges (for details see inorganic textbooks (11-13)). This process can be repeated.

Furthermore, an expansion of the coordination number (i.e. the number of attached atoms to a given metal ion) occurs, and condensed structures result. (14) The precise nature of the POM thus formed depends on the boundary conditions, i. e. stoichiometry, solvent, pH, temperature, concentration, counterions, and many different compounds can be created by systematic variation of these factors. In addition, the formation of coordination bonds is reversible. As a consequence, the oxo bridges in POMs can be cleaved by the addition of base, and many more compounds are obtained by controlled degradation. These

products are called lacunary POMs as opposed to plenary or saturated POMs. The derivatization of preformed POMs is now fairly well understood and rational syntheses of regiospecifically substituted Keggin and Dawson structures (see figure 2 below) have been developed. (15-17) In other respect, the linking of preorganized and transferable building blocks has afforded extremely large POMs. (18)

#### 3.2. Classification

One can divide the family of POMs in several groups depending on their composition and structure. (2, 11, 12, 19) For the purpose of this review, it is sufficient to note the following classes. POMs of the general formula [M<sub>m</sub>O<sub>y</sub>]<sup>n-</sup> containing only a transition metal and oxygen are called isopolyoxometalates. Compounds including a small number of additional elements [X<sub>x</sub>M<sub>m</sub>O<sub>y</sub>]<sup>n-</sup> (X = heteroatom, x smaller than m) belong to the sub-class of heteropolyoxometalates.

#### 3.3. Common structures of iso- and heteropolyoxometalates

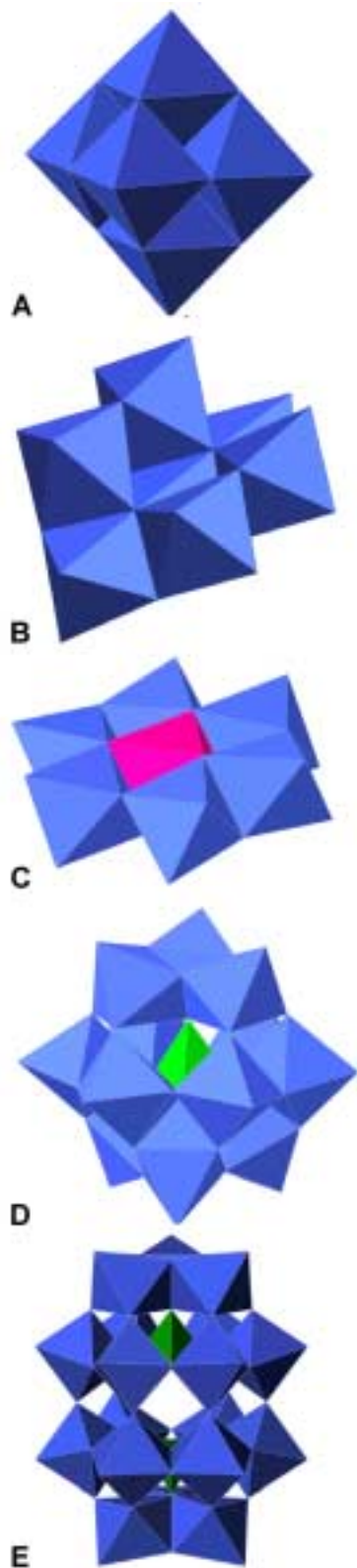
Among the different structures known for POMs, some are more common and are shown in Figure 2. The Lindqvist structure is adopted by hexametalates of the formula [M<sub>6</sub>O<sub>19</sub>]<sup>n-</sup>. It consists of an octahedral arrangement of six octahedra. Each octahedron (which represents a metal ion with its coordination sphere, as explained above) is sharing four edges with four neighboring octahedra. This is a very compact arrangement, and the Lindqvist structure can indeed be seen as a fragment of a cubic closed packed metal oxide.

The structures in Figure 2b and c exemplify the structural diversity of compounds with the same general formula [M<sub>7</sub>O<sub>24</sub>]<sup>n-</sup>. The bent structure in Figure 2b is adopted by the isopolymolybdate [Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>]<sup>6-</sup>, the so called paramolybdate. Heteropolyoxometalates [XM<sub>6</sub>O<sub>24</sub>]<sup>n-</sup> present the Anderson structure depicted in Figure 2c. Six edge-sharing octahedra are arranged into a planar hexagon around the central heteroatom. In this case, X is octahedrally coordinated. The most common structure with tetrahedrally coordinated heteroatoms is the Keggin ion of general formula [XM<sub>12</sub>O<sub>40</sub>]<sup>n-</sup> (Fig. 2d). Four trimetallic groups are arranged around a central tetrahedron. Finally, the Dawson structure of [X<sub>2</sub>M<sub>18</sub>O<sub>62</sub>]<sup>n-</sup> (Fig. 2e) can be formally considered as the combination of the fragments of two Keggin ions. A trimetallic group is withdrawn on each Keggin ion, and the remaining fragments are associated.

As mentioned above, lacunary structures are obtained by the selective removal of one or more metal ions by addition of base. They present open coordination sites which can be occupied by other metal or non-metal atoms. This strategy is commonly used to modify the structure and properties of POMs.

#### 3.4. Functionalized POMs

Although it is now a common practice to refer to functionalized POMs, there does not seem to be a general agreement on the scope of this expression which will be used here in the broadest sense. One can recognize four sub-classes of functionalized POMs. i) *Metal derivatives of lacunary POMs* can be properly viewed as functionalized



**Figure 2.** Polyhedral representations of some common polyoxometalate structures. a)  $[M_6O_{19}]^{n-}$  (Lindqvist-structure), b)  $[Mo_7O_{24}]^{6-}$ , c)  $[XM_6O_{24}]^{n-}$  (Anderson-structure), d)  $[XM_{12}O_{40}]^{n-}$  (Keggin-structure), e)  $[X_2M_{18}O_{62}]^{n-}$  (Dawson-structure).

POMs. Indeed several transition metal derivatives are catalytically active for epoxidations with various oxidants. (20) In other respect, derivatives such as  $[PW_{11}O_{39}RhCH_2CO_2H]^{5-}$  (21) or  $[\alpha\text{-}P_2W_{17}O_{61}Sn(CH_2)_2CO_2H]^{7-}$  (22) carry a terminal functional group which can be further derivatized. ii) A sizable number of *organic derivatives of POMs* have been reported. Among others, these include alkoxo, organosilyl and organophosphoryl derivatives. (23) Alkoxo derivatives have been obtained by a variety of methods including O-alkylation and esterification of POMs, and self-assembly reactions. (24) Organosilyl and organophosphoryl derivatives have been obtained by reacting organochlorosilanes and organophosphonic acids, respectively, on lacunary POMs. (25, 26) Moreover a number of organophosphoryl and organoarsonyl derivatives have also been obtained by self-assembly reactions. (23, 27) iii) POMs where some terminal oxo ligands have been replaced by other *multiply-bonded ligands* form a third sub-class of derivatives. These compounds have been obtained via Wittig-like net [2+2] reactions of Mo=O bonds or by self-assembly reactions, including reductive nitrosylation and related reactions. (23, 28) iv) *Organometallic derivatives of POMs* are a sub-class of organometallic oxides. (29) Derivatization of POMs is of interest as it can lead to the immobilization of catalytically active POMs and might facilitate the recognition of biological targets.

#### 4. BIOLOGICAL AND MEDICAL ACTIVITIES

##### 4.1. Antiviral activities

In 1970, a group in Paris around Chermann noticed an inhibitory effect of "silicotungstic acid supernatants (STAS)", a cell culture supernatant obtained in a procedure where silicotungstic acid was employed. (30, 31) They subsequently recognized that the inhibitor was the silicotungstate ion, (32) and this led to a systematic study of the antiviral activities of this and other polyanions. (33-38) A particular effective compound was the tungstoantimonate  $(NH_4)_{19}[Sb_9W_{21}O_{86}]$  (HPA-23). (39-45)

The advent of AIDS has increased the search for antiviral agents, and encouraged many studies also with polyoxometalates. In particular the groups of Hill and Yamase are very active in this area. This work is beyond the scope of this paper, and the interested reader should refer to the pertinent literature. (10, 45-50)

##### 4.2. Antitumoral activities

###### 4.2.1. Polyoxomolybdates

Yamase and his coworkers recognized the antitumor activities of Anderson-type polyoxomolybdates and of heptamolybdates. (51, 52) They investigated in particular the compound  $(NH_3^+Pr)_6[Mo_7O_{24}]$  (named PM-8 by the authors) *in vivo*. This compound significantly suppressed the tumor growth in mice bearing subcutaneously or intraperitoneally implanted methylcholanthrene-induced tumor (Meth A sarcoma) or MM-46 adenocarcinoma. (53) The compound  $(NH_3^+Pr)_6[Mo_7O_{24}]$  was administered intraperitoneally daily for nine days following the implantation of the tumor cells. For instance, a dose of 100 mg/kg produced an Increase-in-Life Span

## Biomedical Applications of Polyoxometalates

(ILS <sup>footnote 1</sup>) of 63 % for mice with subcutaneous implants of Meth A sarcoma, and of 167 % for those with MM-46 adenocarcinoma. Similarly, a dose of 50 mg/kg led to a remarkable ILS of 111% for intraperitoneal implants of Meth A sarcoma. The parallel comparative study with approved drugs 5-fluorouracil (5-FU) and 1-(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea (ACNU) indicated that  $(\text{NH}_3^i\text{Pr})_6[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]$  has a higher antitumor activity and is less toxic to mice.

Furthermore, the effectiveness of  $(\text{NH}_3^i\text{Pr})_6[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]$  against the progressive growth of small human cancer xenografts (MX-1, OAT, CO-4) has been evaluated. (53, 54) Daily treatment started 17 days after the implant of a 2x2 mm graft. Ten intraperitoneal injections of 200 mg/kg  $(\text{NH}_3^i\text{Pr})_6[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]$  slowed down the tumor growth of human breast cancer MX-1 so that the average size of the tumor was only 27% of that of the control group after 46 days. No special risks to the mice were detected.

Promising antitumor activity of  $(\text{NH}_3^i\text{Pr})_6[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]$  was also reported against CO-4 human colon cancer and OAT human lung cancer xenografts. It is often difficult to cure completely patients with human breast, lung and colon cancer by chemotherapy because of their slow growth. The potency of  $(\text{NH}_3^i\text{Pr})_6[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]$  is therefore promising and deserves further investigations. In order to explore the structure-activity relationship of  $(\text{NH}_3^i\text{Pr})_6[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]$ , chemical derivatives were tested for Meth A sarcoma inhibiting activity.  $(\text{NH}_3^i\text{Pr})\text{Cl}$  was ineffective, whereas the activities of  $(\text{NH}_4)_6[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]$  and  $\text{K}_6[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]$  are comparable to that of  $(\text{NH}_3^i\text{Pr})_6[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]$ . This shows that the antitumor activity is associated with the polyoxomolybdate anion, and the cation possibly determines the solubility of the compound, hence its bioavailability. A mixture of reduced species  $[\text{H}_x\text{Mo}_7\text{O}_{24}]^{6-}$  ( $x = 1$  or  $2$ ) with one or two  $\text{Mo}^V$  atoms can be obtained by photoreduction of  $(\text{NH}_3^i\text{Pr})_6[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]$  in aqueous solution. The reduced mixture showed the same cancerostatic potency against MX-1 human breast xenografts as the fully oxidized precursor  $(\text{NH}_3^i\text{Pr})_6[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]$ . However, it had a far higher toxicity to the host and resulted in the death of the mice during the experiment. Based on the strong toxic effect of reduced heptamolybdate, the authors have proposed a mechanism for the antitumor action of  $(\text{NH}_3^i\text{Pr})_6[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]$ . The  $[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]^{6-}$  species would be reduced to  $[\text{H}_x\text{Mo}_7\text{O}_{24}]^{6-}$  after thermal activation of an oxygen-to-molybdenum-charge-transfer. The reduced species would then be reoxidized by reduction of the tumor cell, causing cell lysis. This hypothesis can be correlated with the study of DNA binding of  $(\text{NH}_3^i\text{Pr})_6[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]$ . It was shown that the heptamolybdate binds non-specifically to single and double-stranded DNA with little recognizable modifications of the DNA structure. (55) The cytotoxicity should therefore not result from interaction with DNA.

### 4.2.2. Polyoxotungstates

Antitumor activities of a variety of polyoxotungstates are mentioned in the scientific literature or in patents. (56-60) In the last few years, Liu, Pope and their co-workers have investigated the cytotoxic properties of many heteropolyoxotungstates against cancer cell lines *in vitro*. In order to allow a comparison of their separately published work, the reported  $\text{IC}_{50}$  <sup>footnote 2</sup> values have been recalculated in  $\mu\text{M}$  (micromolar) and compiled in Table 1. The authors focused mainly on organic derivatives of heteropolyoxotungstates containing RSn or CpTi (Cp = cyclopentadienyl) groups.

Attempts have been made to correlate the cytotoxicity of the compounds with the potential of the first reduction process. Within several series of closely related compounds, it was found that the sequence of  $\text{IC}_{50}$  values is consistent with the order of the reduction potential: the higher the reduction potential, the higher their cytotoxicity. (65) However, this correlation cannot be generalized. Indeed, structure and composition clearly also play an important role in determining the activity. Furthermore, the encapsulation of  $[\text{CoW}_{11}\text{TiO}_{40}]^{8-}$  in starch nanoparticles enhances considerably its activity against tumor cells. (64) It was shown that encapsulation increases the cell penetration of  $[\text{CoW}_{11}\text{TiO}_{40}]^{8-}$ , and it can therefore be assumed that the higher efficiency is due to a higher concentration of the heteropolytungstate inside the cell. Organic substituents on the polyoxometalate core might have the same effect, (10, 65) but this hypothesis still needs to be verified. Obviously, further investigations are necessary to elucidate the mechanism of the cytotoxicity of polyoxotungstates *in vitro*, and to establish a structure-activity relationship. Few data are available on the antitumor activity of polyoxotungstates *in vivo*. Yamase reported in his patent applications the growth inhibition of Meth A tumors in mice by rare earth-containing decatungstates. (56, 58) For instance, the intraperitoneal uptake of  $\text{Na}_9[\text{EuW}_{10}\text{O}_{36}]$  resulted in a slower tumor growth. After administration of 100 mg/kg/day for 9 days, the tumor weight was only 44% of that of the control group. Liu found inhibitory rates in the same order of magnitude for  $[\text{CoW}_{11}\text{TiO}_{40}]^{8-}$  taken orally against subcutaneous implants of SSMC-7721 (liver), HL-60 (leukemia) and HLC (colon) cancer cells in rats. (65) Thus, the *in vivo* activity of  $[\text{CoW}_{11}\text{TiO}_{40}]^{8-}$  resembles that of antitumor drugs CP (cyclophosphamide) and 5-FU (5-fluorouracil), but its toxicity was found to be much lower. The  $\text{LD}_{50}$  of  $[\text{CoW}_{11}\text{TiO}_{40}]^{8-}$  is 2898 mg/kg, as compared to 94 mg/kg and 230 mg/kg for CP and 5-FU respectively by oral uptake in rats. (69)

### 4.3. Antibacterial activities

Beta-lactam antibiotics such as penicillins and cephalosporins hinder the construction of the cell wall in bacteria. They are by far the largest class of antibiotic drugs used. Therefore the increasing resistance of bacteria to these drugs represents a major health problem today. Many bacteria produce beta-lactamases. These enzymes hydrolyse the beta-lactam ring of the antibiotics, which makes the drug ineffective. The combination of beta-lactam antibiotics with a beta-lactamase inhibitor such as

**Table 1.** IC<sub>50</sub> values in *microM* for different heteropolyoxotungstates on tumor cells in vitro

Compound	Cancer Cell Line		Reference
	SSMC-7721	HeLa	
<i>alpha</i> -[(CpTi) <sub>3</sub> Si <sub>3</sub> W <sub>9</sub> O <sub>37</sub> ] <sup>7-</sup>	7.8	14.0	61
<i>beta</i> -[(CpTi) <sub>3</sub> Si <sub>3</sub> W <sub>9</sub> O <sub>37</sub> ] <sup>7-</sup>	6.7	12.1	61
<i>alpha</i> -[(CpTi) <sub>3</sub> Ge <sub>3</sub> W <sub>9</sub> O <sub>37</sub> ] <sup>7-</sup>	4.0	7.6	61
<i>beta</i> -[(CpTi) <sub>3</sub> Ge <sub>3</sub> W <sub>9</sub> O <sub>37</sub> ] <sup>7-</sup>	8.4	9.1	61
<i>gamma</i> -[(CH <sub>3</sub> OOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Sn) <sub>2</sub> SiW <sub>10</sub> O <sub>38</sub> ] <sup>6-</sup>	20.2	24.5	62
<i>gamma</i> -[(CH <sub>3</sub> OOCCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> Sn) <sub>2</sub> SiW <sub>10</sub> O <sub>38</sub> ] <sup>6-</sup>	19.0	23.2	62
<i>gamma</i> -[(NCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Sn) <sub>2</sub> SiW <sub>10</sub> O <sub>38</sub> ] <sup>6-</sup>	15.7	17.8	62
<i>gamma</i> -[(C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> Ti) <sub>2</sub> SiW <sub>10</sub> O <sub>38</sub> ] <sup>6-</sup>	4.4	8.8	62
<i>gamma</i> -[(C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> Zr) <sub>2</sub> SiW <sub>10</sub> O <sub>38</sub> ] <sup>6-</sup>	13.2	20.5	62
[(CH <sub>3</sub> OOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Sn) <sub>2</sub> PW <sub>10</sub> O <sub>38</sub> ] <sup>5-</sup>	17.2	21.7	63
[(CH <sub>3</sub> OOCCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> Sn) <sub>2</sub> PW <sub>10</sub> O <sub>38</sub> ] <sup>5-</sup>	16.7	21.1	63
[(NCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Sn) <sub>2</sub> PW <sub>10</sub> O <sub>38</sub> ] <sup>5-</sup>	10.4	15.5	63
[CoW <sub>11</sub> TiO <sub>40</sub> ] <sup>8-</sup>	7.1	6.1, 14.1	64, 65
[CoW <sub>11</sub> TiO <sub>40</sub> ] <sup>8-</sup> starch encapsulated	-	1.2	64
[(C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> Ti)CoW <sub>11</sub> O <sub>39</sub> ] <sup>7-</sup>	3.2	11.5	65
[(CH <sub>3</sub> OOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Sn) <sub>3</sub> (PW <sub>9</sub> O <sub>34</sub> ) <sub>2</sub> ] <sup>9-</sup>	8.7	9.1	66
[(CH <sub>3</sub> OOCCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> Sn) <sub>3</sub> (PW <sub>9</sub> O <sub>34</sub> ) <sub>2</sub> ] <sup>9-</sup>	7.3	8.3	66
[(CH <sub>3</sub> OOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Sn)PW <sub>11</sub> O <sub>39</sub> ] <sup>4-</sup>	21.5	25.4	66
[(CH <sub>3</sub> OOCCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> Sn)PW <sub>11</sub> O <sub>39</sub> ] <sup>4-</sup>	20.8	24.9	66
[(CH <sub>3</sub> OOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Sn)P <sub>2</sub> W <sub>17</sub> O <sub>61</sub> ] <sup>7-</sup>	18.3	19.1	66
[(CH <sub>3</sub> OOCCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> Sn)P <sub>2</sub> W <sub>17</sub> O <sub>61</sub> ] <sup>7-</sup>	16.7	18.3	66
<i>alpha</i> -[(CH <sub>3</sub> OOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Sn) <sub>3</sub> SiW <sub>9</sub> O <sub>37</sub> ] <sup>7-</sup>	28.1	28.8	67
<i>beta</i> -[(CH <sub>3</sub> OOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Sn) <sub>3</sub> SiW <sub>9</sub> O <sub>37</sub> ] <sup>7-</sup>	19.1	24.9	67
<i>alpha</i> -[(CH <sub>3</sub> OOCCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> Sn) <sub>3</sub> SiW <sub>9</sub> O <sub>37</sub> ] <sup>7-</sup>	27.5	28.4	67
<i>beta</i> -[(CH <sub>3</sub> OOCCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> Sn) <sub>3</sub> SiW <sub>9</sub> O <sub>37</sub> ] <sup>7-</sup>	18.7	24.2	67
<i>alpha</i> -[(NCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Sn) <sub>3</sub> SiW <sub>9</sub> O <sub>37</sub> ] <sup>7-</sup>	13.8	24.3	67
<i>beta</i> -[(NCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Sn) <sub>3</sub> SiW <sub>9</sub> O <sub>37</sub> ] <sup>7-</sup>	9.5	21.7	67
<i>alpha</i> -[(CH <sub>3</sub> OOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Sn) <sub>3</sub> (SiW <sub>9</sub> O <sub>34</sub> ) <sub>2</sub> ] <sup>11-</sup>	10.8	15.6	67
<i>beta</i> -[(CH <sub>3</sub> OOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Sn) <sub>3</sub> (SiW <sub>9</sub> O <sub>34</sub> ) <sub>2</sub> ] <sup>11-</sup>	9.4	14.0	67
<i>alpha</i> -[(NCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Sn) <sub>3</sub> (SiW <sub>9</sub> O <sub>34</sub> ) <sub>2</sub> ] <sup>11-</sup>	5.2	11.1	67
<i>beta</i> -[(NCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Sn) <sub>3</sub> (SiW <sub>9</sub> O <sub>34</sub> ) <sub>2</sub> ] <sup>11-</sup>	3.6	10.0	67
[(C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> Ti)CoW <sub>11</sub> O <sub>39</sub> ] <sup>7-</sup>	3.2	11.5	65
[(C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> Ti)GeW <sub>11</sub> O <sub>39</sub> ] <sup>5-</sup>	15.7	17.8	68
[(C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> Ti)GaW <sub>11</sub> O <sub>39</sub> ] <sup>5-</sup>	14.0	15.8	68
[(C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> Ti)BW <sub>11</sub> O <sub>39</sub> ] <sup>6-</sup>	12.9	14.6	68

clavulanic acid (for example Augmentin®) can restore the antibiotic effectiveness. On the other hand, hydrolytically stable penicillins such as methicillin and oxacillin have been developed. Bacteria were developing resistance against these antibiotics by modifying their Penicillin-Binding-Proteins (PBP). For instance Methicillin-Resistant-Staphylococcus Aureus (MRSA) strains produce the PBP variant PBP 2', which plays the same role in the construction of the cell wall as PBP, but is insensitive to beta-lactams. These penicillin-resistant bacteria represent a very serious threat to humans, in particular in intensive care units, and much effort is devoted to find effective antibiotics against MRSA infections.

In 1993, Tajima reported the effect of an aged mixture of tungstate and phosphate in combination with beta-

lactam antibiotics. (70) He discovered that a factor (named "Factor T" for Tungstate) greatly enhanced the antibacterial effect of the drug in MRSA strains, but there was no synergism of factor T with other classes of antibiotics, nor any effect on other groups of bacteria. He subsequently studied the mechanism of action of Factor T, and found that it reduced the amount of PBP 2', and thus sensitized the MRSA strains to beta-lactams. (71) Factor T was finally identified as the lacunary Keggin polyoxotungstate [PW<sub>11</sub>O<sub>39</sub>]<sup>7-</sup>, (72) and an extended investigation together with Yamase on the synergistic effect of more than 70 polyoxometalates in combination with beta-lactam antibiotics followed. (73, 74) Whereas almost no polyoxomolybdate, nor polyoxovanadate exhibited a significant effect in combination with oxacillin on MRSA strains SR3605 and ATCC43300, almost all polyoxotungstates

**Table 2.** The antibacterial effects of polyoxotungstates alone (MIC) and in combination with oxacillin (FIC) against two different MRSA strains (73, 74)

Complex	MIC (microg/mL)		FIC	
	SR3605	ATCC43300	SR3605	ATCC43300
<i>Keggin Ions</i>				
Na <sub>3</sub> [PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub> ]·n H <sub>2</sub> O	3200	3200	0.156	0.062
Na <sub>4</sub> [SiW <sub>12</sub> O <sub>40</sub> ]·n H <sub>2</sub> O	3200	3200	0.094	0.019
K <sub>5</sub> [BW <sub>12</sub> O <sub>40</sub> ]·15 H <sub>2</sub> O	800	800	0.156	0.094
K <sub>7</sub> [PTi <sub>2</sub> W <sub>10</sub> O <sub>40</sub> ]·6 H <sub>2</sub> O	12800	3200	0.047	0.063
K <sub>5</sub> [PVW <sub>11</sub> O <sub>40</sub> ]·6 H <sub>2</sub> O	800	400	0.156	0.094
K <sub>6</sub> [BVW <sub>11</sub> O <sub>40</sub> ]·n H <sub>2</sub> O	800	200	0.094	0.156
K <sub>6</sub> [PV <sub>3</sub> W <sub>9</sub> O <sub>40</sub> ]·n H <sub>2</sub> O	3200	1600	0.094	0.094
K <sub>6</sub> [CoW <sub>12</sub> O <sub>40</sub> ]·n H <sub>2</sub> O	3200	1600	0.078	0.094
( <sup>t</sup> Pr <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> [PTiW <sub>11</sub> O <sub>40</sub> ]·4 H <sub>2</sub> O	12800	3200	0.039	0.031
K <sub>5</sub> [PV <sub>2</sub> W <sub>10</sub> O <sub>40</sub> ]·n H <sub>2</sub> O	3200	1600	0.156	0.063
K <sub>5</sub> [SiVW <sub>11</sub> O <sub>40</sub> ]·n H <sub>2</sub> O	3200	800	0.125	0.031
K <sub>6</sub> H[SiV <sub>3</sub> W <sub>9</sub> O <sub>40</sub> ]·3 H <sub>2</sub> O	6400	1600	0.125	0.020
K <sub>6</sub> [H <sub>2</sub> SiNiW <sub>11</sub> O <sub>40</sub> ]·n H <sub>2</sub> O	6400	3200	0.078	0.012
<i>Monovacant Keggin Ions</i>				
alpha-K <sub>7</sub> [PW <sub>11</sub> O <sub>39</sub> ]·n H <sub>2</sub> O (Fator T)	12800	6400	0.063	0.035
<i>Trivacant Keggin Ions</i>				
alpha-B-Na <sub>9</sub> [PW <sub>9</sub> O <sub>34</sub> ]·n H <sub>2</sub> O	12800	12800	0.047	0.031
beta-A-Na <sub>9</sub> [HSiW <sub>9</sub> O <sub>34</sub> ]·23 H <sub>2</sub> O	12800	6400	0.094	0.018
alpha-B-Na <sub>9</sub> [SbW <sub>9</sub> O <sub>33</sub> ]·19.5 H <sub>2</sub> O	3200	1600	0.156	0.156
<i>Decatungstometalates</i>				
Na <sub>9</sub> [EuW <sub>10</sub> O <sub>36</sub> ]·32 H <sub>2</sub> O	3200	1600	0.188	0.313
K <sub>6</sub> [GdW <sub>10</sub> O <sub>36</sub> ]·20 H <sub>2</sub> O	3200	1600	0.313	0.281
<i>Anderson Ions</i>				
K <sub>5,5</sub> H <sub>1,5</sub> [SbW <sub>6</sub> O <sub>24</sub> ]·6 H <sub>2</sub> O	12800	12800	0.156	0.063
K <sub>6</sub> Na <sub>2</sub> [MnW <sub>6</sub> O <sub>24</sub> ]·12 H <sub>2</sub> O	6400	3200	0.281	0.281
<i>Giant Polyoxotungstates</i>				
Na <sub>27</sub> [NaAs <sub>4</sub> W <sub>40</sub> O <sub>140</sub> ]·n H <sub>2</sub> O	400	400	0.281	0.156
K <sub>18</sub> [KSb <sub>9</sub> W <sub>21</sub> O <sub>86</sub> ]·n H <sub>2</sub> O	200	400	0.313	0.281
<i>Wells-Dawson Ions</i>				
K <sub>6</sub> [P <sub>2</sub> W <sub>18</sub> O <sub>62</sub> ]·14 H <sub>2</sub> O	200	200	0.070	0.023
Na <sub>9</sub> [P <sub>2</sub> W <sub>15</sub> Nb <sub>3</sub> O <sub>62</sub> ]·23 H <sub>2</sub> O	800	800	0.141	0.023
Na <sub>12</sub> [P <sub>2</sub> W <sub>15</sub> O <sub>56</sub> ]·18 H <sub>2</sub> O	200	100	0.133	0.039
K <sub>10</sub> [P <sub>2</sub> W <sub>17</sub> O <sub>61</sub> ]·15 H <sub>2</sub> O	200	100	0.141	0.063

showed synergism. This result can be correlated with the amount of polyoxometalates found inside the cells of MRSA strains MRS394-1. (74) When these cells grown to a stationary phase were treated with 100 microg/mL of Na<sub>3</sub>[PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>] for 20 min, the amount of tungsten found inside the cells (mainly in the cell membrane) was 1.05±0.18 mg/g dry weight of cell (6 micromol/g). With the isostructural molybdate Na<sub>3</sub>[PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>], only 0.05±0.02 mg/g dry weight of cell (0.5 micromol/g) of molybdenum are incorporated into the cell. Metavanadate and hexaniobate are also absorbed to a lesser extent by the cells than the examined polyoxotungstates. However, there are too few studies of isostructural polyoxometalates to draw conclusions about the

relationship between composition and activity.

The synergistic potency of polyoxotungstates is decreased in the presence of polycations such as polylysine or protamine sulfate, which are likely to form ion pairs with the negatively charged polyoxotungstates. None of the factors charge, size or structure correlates with the FIC <sup>footnote 3</sup> index, taken as a measure for the synergism of the POMs with beta-lactam antibiotics. This is expected, as not all of the compounds investigated are stable in the bacterial growth medium, and the actual active species remains unknown in such cases. However, some trends are apparent. Decatungstates, Andersontype compounds and large polyoxotungstates have generally a higher FIC index, i.e. lower synergistic efficiency than Keggin-type

## Biomedical Applications of Polyoxometalates

compounds. The lacunary Keggin species  $[PW_{11}O_{39}]^{7-}$  seems to be more efficient than its parent saturated compound  $[PW_{12}O_{40}]^{3-}$ . This is surprising as the latter hydrolyzes rapidly at near neutral pH to yield the lacunary complex and tungstate. In the same way,  $[SiW_{11}O_{39}]^{8-}$  is formed from  $[SiW_{12}O_{40}]^{4-}$ . The lacuna itself is not required for antibacterial activity, as a large number of substituted Keggin ions  $[MSiW_{11}O_{39}]^{(8-n)-}$  where the lacuna is filled with another transition metal  $M^{n+}$ , are more active than  $[SiW_{11}O_{39}]^{8-}$ . (75) The author concluded that  $[Co^{II}SiW_{11}O_{39}]^{6-}$  represents the best compromise between toxicity and sensitizing effect. He further confirmed its suppressive effect on PBP production. (76) In fact,  $[Co^{II}SiW_{11}O_{39}]^{6-}$  not only markedly reduced the amount of PBP 2', but also that of ordinary PBP 1-4. He also confirmed that the sensitizing effect of  $[SiW_{11}O_{39}]^{8-}$  is due to reduced expression of PBP 2'. (77) It is noteworthy that the presence of small and lipophilic cations increase the sensitizing effect of  $[SiW_{11}O_{39}]^{8-}$ .

Selected Keggin ions were also tested together with oxacillin against Methicillin Susceptible Staphylococcus Aureus (MSSA) strains. (73) The enhancement of the antibiotic activity of oxacillin against these bacteria is considerably lower than in the case of MRSA strains, suggesting that the synergistic effect of polyoxotungstates with oxacillin is selective for MRSA. The Keggin ion  $[PTi_2W_{10}O_{40}]^{7-}$  inhibits the formation of PBP2' in the MRSA strains ATCC43300 (73) and MRS3941 (74), as it was found for Factor T, (71) and for  $[Co^{II}SiW_{11}O_{39}]^{6-}$  (76) and this would explain the observed antibacterial selectivity. Furthermore, it was found that  $[PTi_2W_{10}O_{40}]^{7-}$  depresses the production of beta-lactamases, which contributes also to the synergistic effect with beta-lactam antibiotics. No synergism was found with other antibiotics.

In the context of the effect of POMs on the production of beta-lactamases, a preliminary note by Davies should be considered. He reported the induction of beta-lactamases expression in Bacillus Licheniformis upon addition of vanadate, tungstate or molybdate to the growth medium. (78) The composition of the medium favors the formation of POMs. It would therefore be of interest to check the influence of POMs on the production of beta-lactamases in different cell lines.

Besides this synergistic effect of polyoxotungstates, Yamase reported also an antibacterial effect of polyoxovanadates against six strains of penicillin resistant Streptococcus pneumonia. (79) The vanadates have MICs in the range of 4-32  $\mu\text{g/mL}$ . In comparison, a selection of 9 polyoxotungstates and polyoxomolybdates have MICs in the range of 500-8000  $\mu\text{g/mL}$ . The effect of the vanadates seems to be limited to Streptococcus pneumonia, as the activity against other pathogenic bacteria such as MRSA, MSSA, coagulase-negative staphylococci, Enterococcus faecalis, Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa was negligible.

The polyoxometalates examined so far for their antibacterial activity were too toxic to envision their clinical use, although their MRSA inhibition is patented. (80) Nevertheless, their use as a tool in microbiology laboratories is a conceivable application. (81)

### 4.4. Diabetes

Diabetes mellitus is the name given to a multiple group of disorders in the carbohydrate, protein and fat metabolism, characterized by a high blood glucose level. (82, 83) It is associated with insulin deficiency (Type I, insulin-dependent-diabetes-mellitus) or insulin resistance (Type II, non-insulin-dependent-diabetes-mellitus). Insulin is a peptidic hormone synthesized by the pancreatic beta-cells. Because type II diabetes represent around 90% of all cases, and also because insulin can not be administered orally, the development of new, preferentially oral, treatments is an important goal in pharmaceutical research. In the 1980's, the insulin-mimetic effect of vanadium salts was recognized in cells and in animal models of diabetes. (84-86) A large number of vanadium (IV and V) compounds with different organic ligands have been tested, and the results have been reviewed extensively. (87, 95) Although it is established that orally administered vanadium complexes alleviate the symptoms of diabetes also in human beings, (96, 97) their mode of action is not fully understood. It is commonly admitted that vanadium does not replace insulin, but enhances its action through competitive inhibition of regulatory protein phosphatases in the insulin signaling system.

The similarities of molybdate  $[MoO_4]^{2-}$  and tungstate  $[WO_4]^{2-}$  with vanadate  $[VO_4]^{3-}$  prompted a Spanish group around Guinovart to study their effect on the glucose metabolism in isolated hepatocytes. (98) They found similar, although less strong effects for molybdate and tungstate. In a series of studies with animal models for type I and type II diabetes (Streptozotocin-induced diabetic, Neonatally Streptozotocin-induced, and Zucker Diabetic Fatty rats), they established the antidiabetic effect of tungstate *in vivo*. (99-101) These animal models have a more or less impaired hepatic glucose metabolism. Orally administered tungstate decreases the blood glucose level in these diabetic animals, but not in healthy animals. However, conclusions for the possible treatment of diabetes in human beings are premature, because the long-term effects depend largely on the animal model. In another animal model (Streptozotocin-Nicotinamid induced) with a reduced pancreatic beta-cell mass, and with a normal hepatic glucose metabolism, no modification of the hyperglycemia was observed. Only a transient reduction of the glucose intolerance occurred. (102) These results suggest that tungstate is acting at the hepatic level, which is correlated with the inhibition of glucose-6-phosphatase (103) and with the glycogen synthesis activation (104) by tungstate. But as it is the case for vanadate, different mechanisms are most likely responsible for the normalization of glycaemia

**Table 3.** Trends in insulin-mimetic effects of polyoxotungstates (106)

Entry	Compound	Concentration (mM)	Blood glucose level relative to untreated group	Glucose lowering effect compared to NaVO <sub>3</sub>	Body weight loss compared to NaVO <sub>3</sub> treated group
1	Na <sub>3</sub> [a-PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub> ] $\cdot$ 8H <sub>2</sub> O	4.56	+	--	--
2	K <sub>6</sub> [alpha-P <sub>2</sub> W <sub>18</sub> O <sub>62</sub> ] $\cdot$ 10H <sub>2</sub> O	3.03	-	+	-
3	Na <sub>2</sub> WO <sub>4</sub> $\cdot$ 2H <sub>2</sub> O	54.60	-	≈	--
4	K <sub>4</sub> [alpha-PMo <sub>11</sub> V <sup>V</sup> O <sub>40</sub> ] $\cdot$ 5H <sub>2</sub> O	3.31	+	--	--
5	K <sub>4</sub> [alpha-PW <sub>11</sub> V <sup>V</sup> O <sub>40</sub> ] $\cdot$ 2H <sub>2</sub> O	3.27	≈	--	-
6	K <sub>5</sub> [alpha-1,2-PW <sub>10</sub> V <sub>2</sub> <sup>V</sup> O <sub>40</sub> ] $\cdot$ 3H <sub>2</sub> O	1.64	-	-	-
7	K <sub>6</sub> [alpha-1,2,3-PW <sub>9</sub> V <sub>3</sub> <sup>V</sup> O <sub>40</sub> ] $\cdot$ 4H <sub>2</sub> O	1.11	≈	--	≈
8	K <sub>8</sub> H[alpha-1,2,3-P <sub>2</sub> W <sub>15</sub> V <sub>3</sub> <sup>V</sup> O <sub>62</sub> ] $\cdot$ 4H <sub>2</sub> O	1.10	-	-	≈
9	K <sub>6</sub> [alpha-1,4,9-PW <sub>9</sub> V <sub>3</sub> <sup>V</sup> O <sub>40</sub> ] $\cdot$ 4H <sub>2</sub> O	1.08	-	--	≈
10	K <sub>8</sub> [alpha-1,2-P <sub>2</sub> W <sub>16</sub> V <sub>2</sub> <sup>V</sup> O <sub>62</sub> ] $\cdot$ 9H <sub>2</sub> O	1.68	-	--	-
11	Na <sub>6</sub> [V <sub>10</sub> O <sub>28</sub> ] $\cdot$ 14H <sub>2</sub> O	0.33	--	-	-
12	K <sub>5</sub> [alpha-PW <sub>11</sub> V <sup>V</sup> O <sub>40</sub> ] $\cdot$ 12H <sub>2</sub> O	3.23	≈	--	≈
13	K <sub>8</sub> [alpha-P <sub>2</sub> W <sub>17</sub> V <sup>V</sup> O <sub>62</sub> ] $\cdot$ 14H <sub>2</sub> O	3.23	≈	--	--
14	K <sub>7</sub> [alpha-P <sub>2</sub> W <sub>17</sub> V <sup>V</sup> O <sub>62</sub> ] $\cdot$ 11H <sub>2</sub> O	3.19	--	-	≈
15	NaVO <sub>3</sub>	3.28			
			+ superior - inferior	+ stronger, - weaker effect	- more important loss

upon tungstate treatment. Very recently, the regeneration of pancreatic beta-cell population in diabetic rats treated orally with sodium tungstate was reported. (105)

In comparison to mononuclear complexes, polyoxometalates have been far less studied in the context of diabetes. The most systematic work was done by Nomiya and his colleagues, (106) who examined the insulin-mimetic effect of a series of fourteen compounds, mostly polyoxotungstates and vanadium-substituted polyoxotungstates (Table 3). The data were obtained with groups comprising mostly 2-4 mice, who showed individual variability. The compounds were dissolved in the drinking solutions, to which the mice had free access. The consumption of the solutions differed strongly between the groups. On the fourth day, the sample solutions were replaced with pure drinking water. The blood glucose level and the body weight were monitored over ten days. In several groups, the variations were rather irregular. In Table 3 are compiled some trends which can be seen: i) the variation in the blood glucose level compared to an untreated group, ii) the effect on the blood glucose level and iii) the effect on the body weight of each compound relative to that of NaVO<sub>3</sub>. It should be noted that the authors started their work with the hypothesis that the active component in their compounds was vanadium. They therefore adjusted the concentrations of each complex such that the vanadium concentration was constant (except for homopolyoxotungstates). It can be seen from Table 3 that most polyoxometalates lower the blood glucose level, but only K<sub>6</sub>[alpha-P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>] (entry 2) seems to perform better than NaVO<sub>3</sub>. One must notice that the positive effect of K<sub>6</sub>[alpha-P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>] was only occurring after three days. Before that, an increase in the blood glucose level was observed. Neither the structure nor the composition of the POMs seem to correlate with the lowering of glucose. This means that not the total vanadium content, but the intrinsic properties of each POM are responsible for the observed

effect. Among the polyoxotungstates lowering noticeably the glucose level, those with a Dawson structure (entries 2, 8, 14) produce no or little body weight loss. The authors showed furthermore by <sup>31</sup>P NMR that [alpha-P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>]<sup>6-</sup> is stable at mM concentrations in water. Although these results need to be put on a larger basis, they show clearly that polyoxometalates have a potential in diabetes treatment.

## 5. CELL PENETRATION

POMs are large (in the nanometer size range) and highly negatively charged species. These two factors certainly don't facilitate their penetration into cells. One might therefore conclude that the observed activities result from the interaction of the POMs with the cell surface. Some studies however indicate that under certain circumstances, POMs can cross the barrier and penetrate inside a cell. Cibert and Jasmin have incubated C3HBI fibroblasts with (NH<sub>4</sub>)<sub>17</sub>Na[NaW<sub>21</sub>Sb<sub>9</sub>] (HPA-23) at 3 $\cdot$ 10<sup>-6</sup> M. (107) They found a cytoplasmic precipitate which they analyzed by Raman Laser microscopy. POMs have intense IR and Raman bands for the W-O-W and W=O stretching vibrations. In the present case, a Raman band at 947 cm<sup>-1</sup> of the cytoplasmic precipitate can be attributed to the intact [NaW<sub>21</sub>Sb<sub>9</sub>]<sup>18-</sup> ion (937 cm<sup>-1</sup> in (NH<sub>4</sub>)<sub>17</sub>Na[NaW<sub>21</sub>Sb<sub>9</sub>]). X-fluorescence microscopy was used to locate the polyoxotungstate in the treated cells. The authors concluded that HPA-23 enters the cells, but is not localized at any particular organelle.

Boudinot and his coworkers studied the uptake of K<sub>12</sub>H<sub>2</sub>[P<sub>2</sub>W<sub>12</sub>O<sub>48</sub>], K<sub>10</sub>[Zn<sub>4</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>(PW<sub>9</sub>O<sub>34</sub>)<sub>2</sub>], [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>NH]<sub>8</sub>[Si<sub>2</sub>W<sub>18</sub>Nb<sub>6</sub>O<sub>77</sub>] and (NH<sub>4</sub>)<sub>17</sub>Na[NaW<sub>21</sub>Sb<sub>9</sub>] in the macrophage cell line J774. (108) This type of white blood cell is responsible for the removal of a range of polyanionic substances including modified albumin and acetylated low density lipoprotein (LDL). The presence of 15 μg/mL of



## Biomedical Applications of Polyoxometalates

any of the above polyoxotungstates reduced the endocytosis of acetylated LDL by approximately 50%. This indicates that LDL and polyoxotungstates are competing for the macrophage receptors. Also, more vacuoles were observed under fluorescence microscopy in the cells after incubation with polyoxotungstates. A Transmission-Electron-Microscopy analysis of  $[(\text{CH}_3)_3\text{NH}]_8[\text{Si}_2\text{W}_{18}\text{Nb}_6\text{O}_{77}]$  treated cells revealed the presence of highly dense granules inside these vacuoles. This suggests the endocytosis of  $[(\text{CH}_3)_3\text{NH}]_8[\text{Si}_2\text{W}_{18}\text{Nb}_6\text{O}_{77}]$  by J774 macrophages, although the combination with energy dispersive X-ray microanalysis could not establish the composition of these granules.

Yamase and his coworkers analyzed the metal content in dried bacteria cells incubated with polyoxometalates (see above 4.3). (74) They found a significant amount of tungsten, and less molybdenum and vanadium. For two compounds,  $\text{K}_7[\text{PTi}_2\text{W}_{10}\text{O}_{40}]$  and  $\text{K}_6[\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}]$ , they established their distribution between the cell wall, the cytoplasm and the membrane fraction of the cell lysate. Both compounds are associated with the membrane fraction, but this technique does not allow to conclude if the polyoxotungstates were inside the cell.

## 6. CONCLUSIONS

The diversity of polyoxometalates is reflected in the diversity of their biomedical applications, but the largest efforts have been so far devoted to the study of their antiviral, antitumoral and antibiotic properties. No polyoxometalate has been developed to the stage of a drug in clinical use. Their toxicity is certainly a major drawback. Several authors documented toxic side effects of polyoxometalates. (109, 110) However, several *in vivo* studies (vide supra) show that the administration of polyoxometalates is possible without acute toxic effects. The gap between a useful drug and a toxic substance is very narrow, and every chemist knows that small derivatizations can change the properties of compounds dramatically. Therefore further research on polyoxometalates in medicine is necessary.

## 7. REFERENCES

1. Baker, L. C. W. and D. C. Glick: Present General Status of Understanding of Heteropoly Electrolytes and a Tracing of Some Major Highlights in the History of Their Elucidation. *Chemical Reviews* 98, 3-49 (1998)
2. Pope, M. T: Heteropoly and Isopoly Oxometalates. Springer Verlag, Berlin, (1983)
3. Pope, M. T. and A. Müller: Polyoxometalates: From Platonic Solids to Anti-Retroviral Activity. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.(1994)
4. Pope, M. T. and A. Müller: Polyoxometalate Chemistry: From Topology via Self-Assembly to Applications. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (2001)
5. Polyoxometalate Molecular Science. Eds: J. J. Borrás-

Almenar, E. Coronado, A. Müller and M. T. Pope, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (2003)

6. Casan Pastor, N. and P. Gomez Romero: Polyoxometalates: From Inorganic Chemistry to Materials Science. *Frontiers in Bioscience* 9, 1759-1770 (2004)

7. Special issue on polyoxometalates: Polyoxometalates. *Chemical Reviews* 98 (1998)

8. Guo, Z. and P. J. Sadler: Medicinal inorganic chemistry. *Advances in Inorganic Chemistry* 49, 183-306 (2000)

9. Tajima, Y: A review of the biological and biochemical effects of tungsten compounds. *Current Topics in Biochemical Research* 4, 129-136 (2001)

10. Rhule, J. T., C. L. Hill, D. A. Judd and R. F. Schinazi: Polyoxometalates in Medicine. *Chemical Reviews* 98, 327-357 (1998)

11. Souchay, P: Polyanions et Polycations. Gauthiers-Villars, Paris (1963)

12. Souchay, P: Ions Minéraux Condensés. Masson, Paris (1969)

13. Jolivet, J.-P: Metal Oxide Chemistry and Synthesis: From Solution to Solid State. John Wiley & Sons, New York (2001)

14. Pope, M. T: Molybdenum Oxygen Chemistry: Oxides, Oxo Complexes, and Polyoxoanions. In: Progress in Inorganic Chemistry. Ed: S. J. Lippard, John Wiley & Sons, New York, 181-255 (1991)

15. Hervé, G., A. Tézé and R. Contant: General Principles of the Synthesis of Polyoxometalates in Aqueous Solution. In: Polyoxometalate Molecular Science. Eds: J. J. Borrás-Almenar, E. Coronado, A. Müller and M. T. Pope, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 33-54 (2003)

16. Errington, R. J: General Strategies for Non-Aqueous Polyoxometalate Synthesis. In: Polyoxometalate Molecular Science. Eds: J. J. Borrás-Almenar, E. Coronado, A. Müller and M. T. Pope, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 55-78 (2003)

17. Klemperer, W. G: Early Transition Metal Polyoxoanions. In: Inorganic Syntheses. Ed. A. P. Ginsberg, John Wiley & Sons, New York, 71-135 (1990)

18. Müller, A. and P. Kögerler: From simple building blocks to structures with increasing size and complexity. *Coordination Chemistry Reviews* 182, 3-17 (1999)

19. Pope, M. T: Introduction to Polyoxometalate Chemistry. In: Polyoxometalate Molecular Science. Eds: J. J. Borrás-Almenar, E. Coronado, A. Müller and M. T. Pope, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 3-31 (2003)

20. Hill, C. L: Stable, self-assembling, equilibrating catalysts for green chemistry. *Angewandte Chemie*,

## Biomedical Applications of Polyoxometalates

*International Edition* 43, 402-404 (2004)

21. Wei, X., M. H. Dickman and M. T. Pope: Rhodium-Carbon Bond Formation in Aqueous Solution. Synthesis, Structure, and Reactivity of the Functionalized Heteropolytungstates  $[XW_{11}O_{39}RhCH_2COOH]^{5,6-}$  (X = P, Si). *Journal of the American Chemical Society* 120, 10254-10255 (1998)

22. Bareyt, S., S. Piligkos, B. Hasenknopf, P. Gouzerh, E. Lacôte, S. Thorimbert and M. Malacria: Highly efficient peptide bond formation to functionalized Wells-Dawson-type polyoxotungstates. *Angewandte Chemie, International Edition* 42, 3404-3406 (2003)

23. Gouzerh, P. and A. Proust: Main-Group Element, Organic, and Organometallic Derivatives of Polyoxometalates. *Chemical Reviews* 98, 77-112 (1998)

24. Hasenknopf, B., R. Delmont, P. Herson and P. Gouzerh: Anderson-type heteropolymolybdates containing tris(alkoxo) ligands: Synthesis and structural characterization. *European Journal of Inorganic Chemistry* 1081-1087 (2002)

25. Mayer, C. R., P. Herson and R. Thouvenot: Organic-Inorganic Hybrids Based on Polyoxometalates. 5. Synthesis and Structural Characterization of Bis(organophosphoryl) decatungstosilicates  $[\gamma-SiW_{10}O_{36}(RPO)_2]^{4-}$ . *Inorganic Chemistry* 38, 6152-6158 (1999)

26. Mazeaud, A., Y. Dromzee and R. Thouvenot: Organic-Inorganic Hybrids Based on Polyoxometalates. 6. Syntheses, Structure, and Reactivity of the Bis(tertbutylsilyl) decatungstophosphate  $[(\gamma-PW_{10}O_{36})(tBuSiOH)_2]^{3-}$ . *Inorganic Chemistry* 39, 4735-4740 (2000)

27. Kortz, U., J. Vaissermann, R. Thouvenot and P. Gouzerh: Heteropolymolybdates of Phosphate, Phosphonate, and Phosphite Functionalized by Glycine. *Inorganic Chemistry* 42, 1135-1139 (2003)

28. Bustos, C., B. Hasenknopf, R. Thouvenot, J. Vaissermann, A. Proust and P. Gouzerh: Lindqvist-type (aryldiazenido)polyoxomolybdates - synthesis, and structural and spectroscopic characterization of compounds of the type  $(^tBu_4N)_3[Mo_6O_{18}(N_2Ar)]$ . *European Journal of Inorganic Chemistry* 2757-2766 (2003)

29. Proust, A., R. Villanneau, R. Delmont, V. Artero and P. Gouzerh: Organometallic oxometal clusters. In: *Polyoxometalate Chemistry*. Eds: M. T. Pope and A. Müller, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 55-67 (2001)

30. Chermann, J. C., M. Raynaud, C. Jasmin and G. Mathé: Powerful new inhibitor of murine leukaemia and sarcoma viruses. *Nature* 227, 173-174 (1970)

31. Raynaud, M., J.-C. Chermann, C. Jasmin and G. Mathé: Propriétés d'un inhibiteur très actif des virus leucémogènes murins. *Comptes Rendus Hebdomadaires Des Séances De*

*L'Academie Des Sciences. D: Sciences Naturelles* 270, 578-580 (1970)

32. Raynaud, M., J.-C. Chermann, F. Plata, C. Jasmin and G. Mathé: Inhibiteurs des virus du groupe leucémie-sarcome murins. Silicotungstates. *Comptes Rendus Hebdomadaires Des Séances De L'Academie Des Sciences. D: Sciences Naturelles* 272, 347-348 (1971)

33. Bonissol, C., P. Kona, J. C. Chermann, C. Jasmin and M. Raynaud: Antiviral action of condensed mineral polyanions. *In vitro* inhibition of rubella virus. *Comptes Rendus Hebdomadaires Des Séances De L'Academie Des Sciences. D: Sciences Naturelles* 274, 3030-3033. (1972)

34. Raynaud, N., C. Jasmin, J. Huppert, J. C. Chermann, G. Mathé and M. Raynaud: Study of antiviral activity of mineral condensed polyanions. II. Effect on vesicular stomatitis virus. *Revue européenne d'études cliniques et biologiques* 17, 295-299. (1972)

35. Haapala, D. K., C. Jasmin, F. Sinoussi, J. C. Chermann and M. Raynaud: Inhibition of tumor virus RNA-dependent DNA polymerase by the heteropolyanion silicotungstate. *Biomedicine* 19, 7-11 (1973)

36. Jasmin, C., N. Raynaud, J. C. Chermann, D. Haapala, F. Sinoussi, C. B. Loustau, C. Bonissol, P. Kona and M. Raynaud: *In vitro* effects of silicotungstate on some RNA viruses. *Biomedicine* 18, 319-327 (1973)

37. Jasmin, C., J. C. Chermann, N. Raynaud, D. Bucchini, O. Jarrett, M. Raynaud, G. Mathé and F. Plata: Effects of STAS JLSV5 and silicotungstate on the replication of murine sarcoma virus (Moloney) and poliovirus. *Bibliotheca Haematologica* 39, 381-388 (1973)

38. Larnicol, N., Y. Augery, C. Le Bousse-Kerdiles, V. Degiorgis, J. C. Chermann, A. Tézé and C. Jasmin: *In vivo* effect of a new mineral condensed ion (HPA 39) on murine Friend leukemia. *Journal of General Virology* 55, 17-23 (1981)

39. Jasmin, C., J. C. Chermann, G. Herve, A. Teze, P. Souhay, C. Boy-Loustau, N. Raynaud, F. Sinoussi and M. Raynaud: *In vivo* inhibition of murine leukemia and sarcoma viruses by the heteropolyanion 5-tungsto-2-antimonate. *Journal of the National Cancer Institute (1940/1978)* 53, 469-474 (1974)

40. Chermann, J. C., F. C. Sinoussi and C. Jasmin: Inhibition of RNA-dependent DNA polymerase of murine oncornaviruses by ammonium-5-tungsto-2-antimonate. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 65, 1229-1236 (1975)

41. Raynaud, N., J. C. Chermann, F. C. Sinoussi, Y. Augery and C. Jasmin: Studies on the mechanism of action of ammonium-5-tungsto-2-antimonate (HPA 23). *Bibliotheca Haematologica* 504-507 (1975)

42. Werner, G. H., C. Jasmin and J. C. Chermann: Effect of

## Biomedical Applications of Polyoxometalates

- ammonium 5-tungsto-2-antimoniate on encephalomyocarditis and vesicular stomatitis virus infections in mice. *Journal of General Virology* 31, 59-64 (1976)
43. Tsiang, H., P. Atanasiu, J. C. Chermann and C. Jasmin: Inhibition of rabies virus *in vitro* by the ammonium-5-tungsto-2-antimoniate. *Journal of General Virology* 40, 665-668 (1978)
44. Souyri-Caporale, M., M. G. Tovey, K. Ono, C. Jasmin and J. C. Chermann: Modulation by the polyoxotungstate HPA-23 of Epstein-Barr virus early antigen expression in Raji cells treated with iododeoxyuridine. *Journal of General Virology* 65, Pt 4, 831-835 (1984)
45. Rozenbaum, W., D. Dormont, B. Spire, E. Vilmer, M. Gentilini, C. Griscelli, L. Montagnier, F. Barre-Sinoussi and J. C. Chermann: Antimoniotungstate (HPA 23) treatment of three patients with AIDS and one with prodrome. *Lancet* 1, 450-451 (1985)
46. Rhule, J. T., C. L. Hill, Z. Zheng and R. F. Schinazi: Polyoxometalates and fullerenes as antiHIV agents. *Topics in Biological Inorganic Chemistry* 2, 117-137 (1999)
47. Witvrouw, M., H. Weigold, C. Pannecouque, D. Schols, E. De Clercq and G. Holan: Potent Anti-HIV (Type 1 and Type 2) Activity of Polyoxometalates: Structure-Activity Relationship and Mechanism of Action. *Journal of Medicinal Chemistry* 43, 778-783 (2000)
48. Shigeta, S., S. Mori, E. Kodama, J. Kodama, K. Takahashi and T. Yamase: Broad spectrum anti-RNA virus activities of titanium and vanadium substituted polyoxotungstates. *Antiviral Research* 58, 265-271 (2003)
49. Judd, D. A., J. H. Nettles, N. Nevins, J. P. Snyder, D. C. Liotta, J. Tang, J. Ermolieff, R. F. Schinazi and C. L. Hill: Polyoxometalate HIV-1 protease inhibitors. A new mode of protease inhibition. *Journal of the American Chemical Society* 123, 886-897 (2001)
50. Yamamoto, N., D. Schols, E. De Clercq, Z. Debyser, R. Pauwels, J. Balzarini, H. Nakashima, M. Baba and M. Hosoya: Mechanism of anti-human immunodeficiency virus action of polyoxometalates, a class of broad-spectrum antiviral agents. *Molecular Pharmacology* 42, 1109-1117 (1992)
51. Yamase, T: Polyoxometalates for molecular devices: antitumor activity and luminescence. *Molecular Engineering* 3, 241-262 (1993)
52. Yamase, T., H. Fujita, K. Fukushima and Y. Seto: In: *PCT Int. Appl* 68, Terumo Corp., Japan, Wo 8809658, (1988)
53. Yamase, T., H. Fujita and K. Fukushima: Medical chemistry of polyoxometalates. Part 1. Potent antitumor activity of polyoxomolybdates on animal transplantable tumors and human cancer xenograft. *Inorganica Chimica Acta* 151, 15-18 (1988)
54. Fujita, H., T. Fujita, T. Sakurai, T. Yamase and Y. Seto: Antitumor activity of new antitumor substance, polyoxomolybdate, against several human cancers in athymic nude mice. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 168, 421-426 (1992)
55. Tomita, K., T. Yamase and K. Shishido: Medical chemistry of polyoxometalates. Part 2. Enzymatic study on binding of heptamolybdate to DNA. *Inorganica Chimica Acta* 157, 167-169 (1989)
56. Yamase, T: Anticancer agents containing heteropolytungstate ethers. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, Terumo Corp., Japan, Jp 02204416, (1990)
57. Yamase, T: Heteropolyacid salt esters as antitumor agents. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, Terumo Corp., Japan, Jp 02083328, (1990)
58. Yamase, T., H. Fujita, K. Fukushima and T. Sakurai: Anticancer agents containing heteropolytungstates. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, Terumo Corp., Japan, Jp 02204415, (1990)
59. Yamase, T., H. Fujita, K. Fukushima and T. Sakurai: Heteropolyacid salts as antitumor agents. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, Terumo Corp., Japan, Jp 02088524, (1990)
60. Liu, J.-F., Y.-G. Chen, L. Meng, J. Guo, Y. Liu and M. T. Pope: Synthesis and characterization of novel heteropoly-tungstoarsenates containing lanthanides  $[\text{LnAs}_4\text{W}_{40}\text{O}_{140}]^{25-}$  and their biological activity. *Polyhedron* 17, 1541-1546 (1998)
61. Wang, X.-H., J.-F. Liu, Y.-G. Chen, Q. Liu, J.-T. Liu and M. T. Pope: Synthesis, characterization and biological activity of organotitanium substituted heteropolytungstates. *Dalton* 1139-1142 (2000)
62. Wang, X., J. Liu and J. Li: Synthesis, characterization and *in vitro* antitumor activity of diorganometallo complexes *gamma*-Keggin anions. *Inorganic Chemistry Communications* 4, 372-374 (2001)
63. Wang, X.-H., H.-C. Dai and J.-F. Liu: Synthesis, properties and biological activity of organotin decatungstophosphates, Part 2. *Transition Metal Chemistry* 24, 600-604 (1999)
64. Wang, X., J. Liu and M. T. Pope: New polyoxometalate/starch nanomaterial: synthesis, characterization and antitumoral activity. *Dalton Transactions* 957-960 (2003)
65. Wang, X., J. Liu, J. Li, Y. Yang, J. Liu, B. Li and M. T. Pope: Synthesis and antitumor activity of cyclopentadienyltitanium substituted polyoxotungstate  $[\text{CoW}_{11}\text{O}_{39}(\text{CpTi})]^{7-}$  ( $\text{Cp}=\text{eta}^5\text{-C}_5\text{H}_5$ ). *Journal of Inorganic Biochemistry* 94, 279-284 (2003)

## Biomedical Applications of Polyoxometalates

66. Wang, X. H. and J. F. Liu: Synthesis and characterization of organotin substituted heteropolytungstophosphates and their biological activity. *Journal of Coordination Chemistry* 51, 73-82 (2000)
67. Wang, X. H., H. C. Dai and J. F. Liu: Synthesis and characterization of organotin-substituted heteropolytungstosilicates and their biological activity I. *Polyhedron* 18, 2293-2300 (1999)
68. Wang, X., J. Li, J. He and J. Liu: Synthesis, properties and biological activity of organotitanium substituted heteropolytungstates. *Metal-Based Drugs* 8, 179-182 (2001)
69. Material and Safety Data Sheet, <http://www.sigmaaldrich.com> (Accessed: July 14, 2004)
70. Tajima, Y., Z. Nagasawa and J. Tadano: A factor found in aged tungstate solution enhanced the antibacterial effect of beta-lactams on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Microbiology and Immunology* 37, 695-703 (1993)
71. Tajima, Y., Z. Nagasawa, I. Tanabe, K. Kusaba and J. Tadano: Possible mechanism of action of beta-lactam-enhancing factor on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Microbiology and Immunology* 38, 639-648 (1994)
72. Tajima, Y: Purification of a factor that enhances the antibacterial activity of beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: its identification as undecaphosphotungstate. *Journal of Inorganic Biochemistry* 68, 93-99 (1997)
73. Yamase, T., N. Fukuda and Y. Tajima: Synergistic effect of polyoxotungstates in combination with beta-lactam antibiotics on antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 19, 459-465 (1996)
74. Fukuda, N., T. Yamase and Y. Tajima: Inhibitory effect of polyoxotungstates on the production of penicillin-binding proteins and beta-lactamase against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 22, 463-470 (1999)
75. Tajima, Y: Lacunary-substituted undecatungstosilicates sensitize methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to beta-lactams. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 24, 1079-1084 (2001)
76. Tajima, Y: The sensitizing effects of undecatungstocobalto(II)silicate on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to beta-lactams. *Biomedical Research* 23, 115-125 (2002)
77. Tajima, Y: Effects of tungstosilicate on strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with unique resistant mechanisms. *Microbiology and Immunology* 47, 207-212 (2003)
78. Davies, J. W. and J. F. Collins: The induction of *Bacillus licheniformis* penicillinase by vanadate, molybdate and tungstate anions. *Biochimica Et Biophysica Acta* 217, 552-554 (1970)
79. Fukuda, N. and T. Yamase: *In vitro* antibacterial activity of vanadate and vanadyl compounds against *Streptococcus pneumoniae*. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 20, 927-930 (1997)
80. Yamase, T. and Y. Tajima: MRSA inhibitors containing Keggin-type heteropolytungstate ions. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho, Horitoronikusu Kk, Japan; Yamase Toshihiro, Jp 08073362*, (1996)
81. Tajima, Y: Detection of highly resistant strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using polyoxotungstates. *Biomedical Research* 23, 273-276 (2002)
82. Porte, D. Jr., R. S. Sherwin and A. Baron: *Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus*. McGraw Hill, New York, (2003)
83. *Experimental Models of Diabetes*. Ed: J. H. McNeill, CRC Press LLC, (1999)
84. Shechter, Y. and S. J. D. Karlish: Insulin-like stimulation of glucose oxidation in rat adipocytes by vanadyl (IV) ions. *Nature* 284, 556-558 (1980)
85. Meyerovitch, J., Z. Farfel, J. Sack and Y. Shechter: Oral administration of vanadate normalizes blood glucose levels in streptozotocin-treated rats. Characterization and mode of action. *Journal of Biological Chemistry* 262, 6658-6662 (1987)
86. Heyliger, C. E., A. G. Tahiliani and J. H. McNeill: Effect of vanadate on elevated blood glucose and depressed cardiac performance of diabetic rats. *Science* 227, 1474-1477 (1985)
87. Crans, D. C., J. J. Smee, E. Gaidamauskas and L. Yang: *The Chemistry and Biochemistry of Vanadium and the Biological Activities Exerted by Vanadium Compounds*. *Chemical Reviews* 104, 849-902 (2004)
88. Thompson, K. H: Vanadium and diabetes. *BioFactors* 10, 43-51 (1999)
89. Sakurai, H., H. Yasui and Y. Adachi: The therapeutic potential of insulin-mimetic vanadium complexes. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 12, 1189-1203 (2003)
90. Crans, D. C: Chemistry and insulin-like properties of vanadium(IV) and vanadium(V) compounds. *Journal of Inorganic Biochemistry* 80, 123-131 (2000)
91. Shechter, Y., I. Goldwasser, M. Mironchik, M. Fridkin and D. Gefel: Historic perspective and recent developments on the insulin-like actions of vanadium; toward developing vanadium based drugs for diabetes. *Coordination Chemistry Reviews* 237, 3-11 (2003)
92. Goldwasser, I., D. Gefel, E. Gershonov, M. Fridkin and Y. Shechter: Insulin-like effects of vanadium: basic and clinical

## Biomedical Applications of Polyoxometalates

implications. *Journal of Inorganic Biochemistry* 80, 21-25 (2000)

93. Srivastava, A. K: Anti-diabetic and toxic effects of vanadium compounds. *Molecular and Cellular Biochemistry* 206, 177-182 (2000)

94. Thompson, K. H., J. H. McNeill and C. Orvig: Vanadium Compounds as Insulin Mimics. *Chemical Reviews* 99, 2561-2571 (1999)

95. Cam, M. C., R. W. Brownsey and J. H. McNeill: Mechanisms of vanadium action: insulinmimetic or insulin-enhancing agent? *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 78, 829-847 (2000)

96. Goldfine, A. B., M.-E. Patti, L. Zuberi, B. J. Goldstein, R. LeBlanc, E. J. Landaker, Z. Y. Jiang, G. R. Willsky and C. R. Kahn: Metabolic effects of vanadyl sulfate in humans with non-insulin-dependent diabetes mellitus: *in vivo* and *in vitro* studies. *Metabolism, Clinical and Experimental* 49, 400-410 (2000)

97. Boden, G., X. Chen, J. Ruiz, G. D. V. van Rossum and S. Turco: Effects of vanadyl sulfate on carbohydrate and lipid metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism, Clinical and Experimental* 45, 1130-1135 (1996)

98. Fillat, C., J. E. Rodriguez-Gil and J. J. Guinovart: Molybdate and tungstate act like vanadate on glucose metabolism in isolated hepatocytes. *Biochemical Journal* 282, 659-663 (1992)

99. Munoz, M. C., A. Barbera, J. Dominguez, J. Fernandez-Alvarez, R. Gomis and J. J. Guinovart: Effects of tungstate, a new potential oral antidiabetic agent, in Zucker diabetic fatty rats. *Diabetes* 50, 131-138 (2001)

100. Barbera, A., R. R. Gomis, N. Prats, J. E. Rodriguez-Gil, M. Domingo, R. Gomis and J. J. Guinovart: Tungstate is an effective antidiabetic agent in streptozotocin-induced diabetic rats: a long-term study. *Diabetologia* 44, 507-513 (2001)

101. Barbera, A., J. Fernandez-Alvarez, A. Truc, R. Gomis and J. J. Guinovart: Effects of tungstate in neonatally streptozotocin-induced diabetic rats: Mechanism leading to normalization of glycemia. *Diabetologia* 40, 143-149 (1997)

102. Fierabracci, V., V. De Tata, A. Pocai, M. Novelli, A. Barbera and P. Masiello: Oral tungstate treatment improves only transiently alteration of glucose metabolism in a new rat model of type 2 diabetes. *Endocrine* 19, 177-184 (2002)

103. Foster, J. D., S. E. Young, T. D. Brandt and R. C. Nordlie: Tungstate: a potent inhibitor of multifunctional glucose-6-phosphatase. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 354, 125132 (1998)

104. Dominguez, J. E., M. C. Munoz, D. Zafra, I. Sanchez-Perez, S. Baque, M. Caron, C. Mercurio, A. Barbera, R. Perona, R. Gomis and J. J. Guinovart: The antidiabetic

agent sodium tungstate activates glycogen synthesis through an insulin receptor-independent pathway. *Journal of Biological Chemistry* 278, 42785-42794 (2003)

105. Fernandez-Alvarez, J., A. Barbera, B. Nadal, S. Barcelo-Batllo, S. Piquer, M. Claret, J. J. Guinovart and R. Gomis: Stable and functional regeneration of pancreatic beta-cell population in nSTZ-rats treated with tungstate. *Diabetologia* 47, 470-477 (2004)

106. Nomiya, K., H. Torii, T. Hasegawa, Y. Nemoto, K. Nomura, K. Hashino, M. Uchida, Y. Kato, K. Shimizu and M. Oda: Insulin mimetic effect of a tungstate cluster. Effect of oral administration of homo-polyoxotungstates and vanadium-substituted polyoxotungstates on blood glucose level of STZ mice. *Journal of Inorganic Biochemistry* 86, 657-667 (2001)

107. Cibert, C. and C. Jasmin: Determination of the intracellular localization of a polyoxotungstate (HPA-23) by Raman laser and x-fluorescence spectroscopies. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 108, 1424-1433 (1982)

108. Lan, N., P. Greenspan, R. Gutman, C. Kelloes, M. A. Farmer and F. D. Boudinot: Cellular localization of antiviral polyoxometalates in J774 macrophages. *Antiviral Research* 32, 141-148 (1996)

109. Domingo, J. L: Vanadium and tungsten derivatives as antidiabetic agents: A review of their toxic effects. *Biological Trace Element Research* 88, 97-112 (2002)

110. Tajima, Y: Tungstophosphate induced thromboembolic complications *in vivo*. *Biomedical Research* 24, 39-49 (2003)

**Footnotes:** <sup>1</sup> ILS = 100(t-c)/c, where t is the mean survival time of the treated group and c is the mean survival time of the control group. <sup>2</sup> IC<sub>50</sub> (50% inhibitory concentration) is the concentration that suppresses tumor cells by 50%. <sup>3</sup> The fractional inhibitory concentration (FIC) is an interaction coefficient indicating whether the combined inhibitory/bacteriostatic effect of drugs is synergistic, additive or antagonistic. FIC = A + B where A = (MIC of combination X + Y)/(MIC of drug X alone) B = (MIC of combination X + Y)/(MIC of drug Y alone) MIC (minimal inhibitory concentration) is the lowest concentration of an antibiotic that inhibits growth of >99% of the bacteria present. Interpretation: Synergistic: FIC ≤ 0.5; Additive: FIC = 1; Antagonistic: FIC ≥ 4.

**Acknowledgements:** I would like to express my deepest gratitude to Pierre Gouzerh for his unlimited support.

**Key Words:** Polyoxomolybdates, Polyoxotungstates, Polyoxovanadates, Infections, Cancer, Review

**Send correspondence to:** Dr Bernold Hasenknopf, Laboratoire de Chimie Inorganique et Matériaux Moléculaires, UMR CNRS 7071, Université Pierre et Marie Curie, 4 place Jussieu, 75252 Paris cedex 05, France, Tel: 33-1-4427-30-34, Fax: 33-1-4427-38-41, E-mail: hasen@ccr.jussieu.fr

<http://www.bioscience.org/current/vol0.htm>

## 4 ASSEMBLAGES DE POMs

La stratégie d'assemblage de POMs par des ligands organiques a été exposée au chapitre précédent. Il faut greffer sur le POM une molécule organique qui soit capable d'établir des liens soit par liaison de coordination vers d'autres centres métalliques, soit par liaison hydrogène vers une molécule complémentaire. Pour le greffage, on dispose de tout l'arsenal de méthodes de fonctionnalisation des POMs [61]. Je me suis appuyé sur les acquis du Laboratoire CIM2 et en particulier du groupe Polyoxométallates pour choisir deux méthodes d'ancrage d'une molécule organique. Premièrement, la formation de complexes diazénido par la réaction d'un polyoxomolybdate avec les arylhydrazines [62], et deuxièmement l'incorporation d'un triol dans le squelette polyoxométallique [63]. Les sections ci-dessous traiteront d'abord la synthèse des briques polyoxométalliques fonctionnalisées, puis les résultats des réactions d'assemblage.

### 4.1 Les dérivés diazénido des polyoxométallates

L'équipe Polyoxométallates – en particulier Pierre Gouzerh et Anna Proust – ont accompli un travail remarquable sur les dérivés nitrosyle des polyoxomolybdates [64-68]. Le ligand nitrosyle  $\text{NO}^+$  se distingue des autres ligands à liaison multiple par son caractère  $\pi$ -accepteur, alors que les ligands imido  $\text{RN}^{2-}$  et nitrido  $\text{N}^{3-}$  sont  $\pi$ -donneurs. Il en résulte que les nitrosyl polyoxométallates contiennent obligatoirement un centre réduit. Ainsi le métal est au degré d'oxydation +II dans l'unité  $\{\text{M}(\text{NO})\}^{3+}$  et au degré zéro dans  $\{\text{M}(\text{NO})_2\}^{2+}$  ( $\text{M} = \text{Mo}, \text{W}$ ).

Le ligand diazénido  $\text{RNN}^+$  est isoélectronique du ligand nitrosyl. Il faut alors s'attendre à la formation de complexes analogues avec les deux ligands. L'obtention d'unités  $\{\text{M}(\text{NO})\}^{3+}$  dans un POM est relativement facile par réaction d'un précurseur polyoxométallique avec l'hydroxylamine en solvant organique. On peut préparer ainsi  $[\text{Mo}_6\text{O}_{18}(\text{NO})]^{3-}$  à partir de  $[\text{Mo}_2\text{O}_7]^{2-}$ . L'introduction d'un deuxième ligand  $\text{NO}^+$  se fait uniquement en présence d'autres ligands auxiliaires comme les amidoximes [69]. Par contre les réactions d'hydrazines avec des polyoxomolybdates donnent en général des composés avec des unités  $\{\text{Mo}(\text{N}_2\text{R})_2\}^{2+}$ , donc l'incorporation de deux ligands diazénido [70]. Ce motif se retrouve dans les complexes di-, tétra- et octanucléaires  $[\{\text{Mo}(\text{NNPh})_2(\mu\text{-OCH}_3)(\text{OCH}_3)(\text{PhNHNH}_2)\}_2]$ ,  $[\text{Mo}_4\text{O}_8(\mu\text{-$

$\text{OCH}_3)_2(\text{NNAr})_4]$  et  $[\text{Mo}_8\text{O}_{20}(\text{NNAr})_6]^{4-}$ , qui sont accessibles à partir de  $\alpha\text{-}[\text{Mo}_8\text{O}_{26}]^{4-}$  et des arylhydrazines [62, 71-73]. Le dérivé mono-diazénido  $[\text{Mo}_6\text{O}_{18}(\text{N}_2\text{Ph})]^{3-}$  à structure de Lindqvist a été décrit par Zubieta [74], mais nous n'avons pas réussi à reproduire sa synthèse. Le composé  $[\text{Mo}_6\text{O}_{18}(\text{N}_2\text{C}_6\text{F}_5)]^{3-}$  a été reporté sans description de la synthèse [75]. A mon arrivée au laboratoire CIM<sup>2</sup>, une étude systématique des paramètres de synthèse était en cours, et la préparation de plusieurs dérivés  $[\text{Mo}_6\text{O}_{18}(\text{N}_2\text{Ar})]^{3-}$  a été accompli avec Ar comportant des groupes électroattracteurs. J'ai alors repris ce travail en mettant l'accent sur la synthèse du dérivé avec  $\text{Ar} = \text{-C}_6\text{H}_4\text{-4-COOH}$ . L'intérêt du composé est multiple. Tout d'abord, l'acide carboxylique est un groupe fonctionnel qui pourrait influencer par des liaisons hydrogène l'assemblage des unités polyoxomolybdiques dans le solide. Ensuite, ce groupe est réactif et pourrait permettre l'élaborations d'autres POM.

J'ai entrepris la préparation de  $[\text{Mo}_6\text{O}_{18}(\text{N}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-COOH})]^{3-}$  avec Béatrice Buriez, étudiante en DEA. Nous avons initialement été confrontés à des problèmes de synthèse. En fait, les complexes monodiazénido  $[\text{Mo}_6\text{O}_{18}(\text{N}_2\text{Ar})]^{3-}$  sont moins stables lorsque Ar ne comporte pas un groupement très électroattracteur tel que  $\text{NO}_2$ . Ils se décomposent pour reformer du  $\alpha\text{-}[\text{Mo}_8\text{O}_{26}]^{4-}$ . En faisant réagir une hydrazine  $\text{ArNHNH}_2$  avec  $\alpha\text{-}[\text{Mo}_8\text{O}_{26}]^{4-}$ , on observe alors la coloration caractéristique d'un complexe diazénido, mais qui est toujours en équilibre avec  $\alpha\text{-}[\text{Mo}_8\text{O}_{26}]^{4-}$  jusqu'à consommation totale de l'hydrazine. En utilisant un grand excès d'hydrazine, on obtient les composés  $[\text{Mo}_8\text{O}_{20}(\text{N}_2\text{Ar})_6]^{3-}$ .

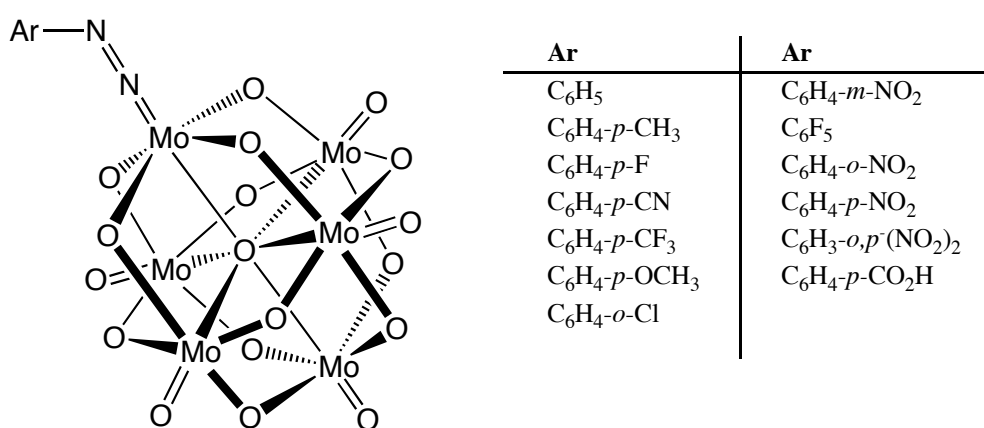


Fig. 4.1. La série des complexes diazénido à structure de Lindqvist préparés [76].

C'est grâce à Carlos Bustos, qui a mis au point des conditions réactionnelles pour former rapidement les complexes  $[\text{Mo}_6\text{O}_{18}(\text{N}_2\text{Ar})]^{3-}$  et pour les précipiter au cours de la réaction, que

nous avons obtenu finalement une série de 13 complexes monodiazenido à structure de Lindqvist. (Figure 4.1). Les caractérisations de ces complexes sont décrites dans une publication jointe en fin de chapitre [76].

Grâce à la contribution de René Thouvenot, nous avons pu caractériser tous les complexes par RMN multinucléaire. Ainsi, la RMN  $^{95}\text{Mo}$  permet de "visualiser" l'effet des substituants du groupe aryle sur la structure électronique du polyoxomolybdate. Le déplacement chimique du centre  $\text{Mo}^{\text{VI}}$  porteur du groupe diazenido varie entre env. 600 et 1100 ppm, seulement en fonction du nombre et de l'emplacement des groupes nitro sur le cycle aromatique (cf. page de couverture de la publication [76]).

Les déplacements chimiques des  $\text{Mo}^{\text{VI}}$  équatoriaux sont affectés de la même manière, quoique l'amplitude des variations de  $\delta$  soit moins grande. Cette étude illustre bien les possibilités d'ajuster finement les propriétés d'une structure polyoxométallique par des ligands organiques.

La structure à l'état solide du complexe  $[\text{Mo}_6\text{O}_{18}(\text{N}_2\text{C}_6\text{H}_4-4\text{-COOH})]^{3-}$  mérite une attention particulière. Ce complexe ne présente pas le même arrangement que les autres complexes  $[\text{Mo}_6\text{O}_{18}(\text{N}_2\text{Ar})]^{3-}$  ( $\text{Ar} = o\text{-nitrophényl}$ ,  $p\text{-nitrophényl}$ , phényl, pentafluorophényl,  $o,p\text{-dinitrophényl}$ ) étudiés par DRX sur monocristal dans notre laboratoire ou par d'autres. Alors que dans ces derniers, le cycle aromatique est dans un plan de symétrie de la structure de Lindqvist, ce n'est pas le cas pour le groupe  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}$ . Il est tourné de manière à permettre des liaisons  $\text{O-H}\cdots\text{O}$  entre le groupe carboxylique et un ligand oxo terminal d'un POM voisin (figure 4.2). Ceci montre donc le caractère accepteur de liaison hydrogène des POMs, un fait bien connu dont nous devons tenir compte dans la construction d'assemblages par liaison hydrogène.

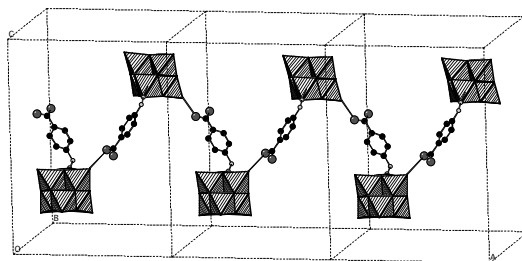


Fig. 4.2. Représentation de l'enchaînement de  $[\text{Mo}_6\text{O}_{18}(\text{N}_2\text{C}_6\text{H}_4-4\text{-COOH})]^{3-}$  par liaison hydrogène dans le cristal.

Lors de son dernier séjour au Laboratoire, Carlos Bustos a continué l'étude de la série des espèces lacunaires  $[\text{Mo}_5\text{O}_{13}(\text{OCH}_3)_4(\text{N}_2\text{Ar})]^{3-}$ . Tout comme dans la préparation du



composé nitrosyle analogue  $[\text{Mo}_5\text{O}_{13}(\text{OCH}_3)_4(\text{NO})]^{3-}$ , la dégradation alcaline contrôlée de  $[\text{Mo}_6\text{O}_{18}(\text{N}_2\text{Ar})]^{3-}$  enlève un fragment  $\{\text{Mo}=\text{O}\}^{4+}$  en trans du groupe diazénido. Toujours en analogie avec  $[\text{Mo}_5\text{O}_{13}(\text{OCH}_3)_4(\text{NO})]^{3-}$ , les complexes  $[\text{Mo}_5\text{O}_{13}(\text{OCH}_3)_4(\text{N}_2\text{Ar})]^{3-}$  peuvent servir comme source du fragment  $\{\text{Mo}(\text{N}_2\text{Ar})\}^{3+}$ . La réaction de  $\text{Mo}_5\text{O}_{13}(\text{OCH}_3)_4(\text{N}_2\text{Ar})]^{3-}$  avec le polyoxotungstate lacunaire à structure de Keggin  $[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}]^{7-}$  donne le dérivé  $[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}\{\text{Mo}(\text{N}_2\text{Ar})\}]^{4-}$ . La suite réactionnelle 1.) dégradation contrôlée de  $[\text{Mo}_5\text{O}_{13}(\text{OCH}_3)_4(\text{N}_2\text{Ar})]^{3-}$  et 2.) insertion de  $\{\text{Mo}(\text{N}_2\text{Ar})\}^{3+}$  dans  $[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}]^{7-}$  a été mise en évidence par RMN et IR. La préparation d'un échantillon analytiquement pur reste à faire. La difficulté réside dans la faible stabilité en solution des complexes de Keggin  $[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}\{\text{Mo}(\text{N}_2\text{Ar})\}]^{4-}$ .

En conclusion, le travail sur les complexes diazénido m'a apporté plusieurs expériences : j'ai pu me familiariser avec les synthèses et caractérisations des polyoxométallates, et notamment les différences de propriétés et de réactivités des POMs fonctionnalisés qui se distinguent uniquement par un substituant lointain sur le ligand aromatique.

Les dérivés diazénido se sont avérés trop peu stables pour développer leur assemblage en architectures supramoléculaires. Ceci ne signifie pas qu'il sera impossible de les utiliser comme briques élémentaires en chimie supramoléculaire. Mais mon but était de développer un système flexible qui permette de tester différentes options d'auto-assemblage. Par conséquent, les briques élémentaires doivent être relativement stables sous des conditions variables de solvant, température, etc. ce que les complexes diazénido ne sont pas. Je me suis alors tourné vers une autre famille de POMs, les molybdates à structure d'Anderson incorporant deux ligands dérivés du tris(hydroxyméthyl)méthane.

## 4.2 Hétéropolyoxomolybdates de structure d'Anderson incorporant des ligands alkoxo

Avant mon arrivée au Laboratoire, Renaud Delmont avait étudié les réactions entre des polyoxomolybdates et des dérivés du tris(hydroxyméthyl)méthane  $\text{RC}(\text{CH}_2\text{OH})_3$  ( $\text{R} = \text{CH}_3, \text{NO}_2, \text{NH}_2, \text{CH}_2\text{OH}$ ). J'ai finalisé son étude largement avancée. Il avait ainsi démontré la possibilité de former des hétéropolyoxomolybdates à structure d'Anderson

$[MMo_6O_{18}\{(OCH_2)_3CR\}_2]^{n-}$ . L'hétéroélément M peut être un métal divalent ( $M = Ni^{II}, Zn^{II}$ ) ou trivalent ( $M = Mn^{III}, Fe^{III}$ ). Les deux ligands organiques sont positionnés sur les deux faces de l'hexagone formé par le polyanion. On distingue deux cas. Dans le premier cas, les groupes alkoxo sont tous coordonnés à l'hétéroélément central (figure 4.3 gauche). La symétrie du complexe s'apparente à  $D_3$  et nous avons appelé cet isomère  $\delta$ . L'autre isomère appelé  $\chi$  s'approche d'une symétrie  $C_{2v}$ . Dans ce cas, les deux ligands chapeautent deux cavités tétraédriques (figure 4.3 droite). Alors que seul l'isomère  $\delta$  est obtenu avec les hétéroéléments trivalents,  $\delta$  et  $\chi$  existent avec les ions divalents.

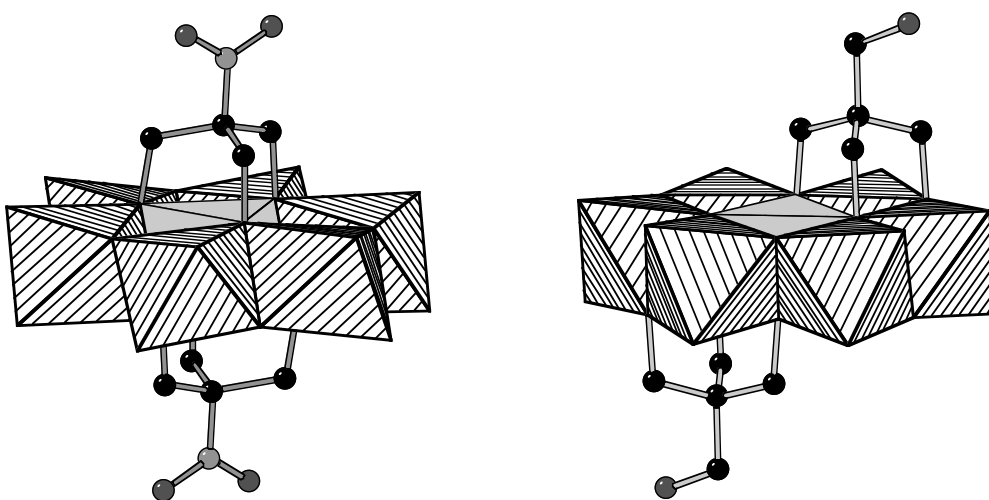


Fig. 4.3. Structure cristallographique de  $[MnMo_6O_{18}\{(OCH_2)_3CNO_2\}_2]^{3-}$  (à gauche) et de  $[H_2NiMo_6O_{18}\{(OCH_2)_3CCH_2OH\}_2]^{2-}$  (à droite) [77].

Ces complexes sont obtenus facilement et avec un rendement convenable, en général supérieur à 50%. Ils présentent une bonne stabilité dans des solvants organiques polaires. Le groupe R sur les ligands organiques permet d'introduire d'autres groupes fonctionnels, et j'ai alors choisi ce type de composés pour développer l'assemblage de POMs.

Parmi les différentes combinaisons possibles entre un hétéroélément et un dérivé de tris(hydroxyméthyl)méthane  $RC(CH_2OH)_3$ , j'ai sélectionné le complexe  $[MnMo_6O_{18}\{(OCH_2)_3CR\}_2]^{3-}$  comme élément de base. Il présente plusieurs avantages. On peut le préparer rapidement et analytiquement pur à l'échelle d'une dizaine de grammes. La plus haute symétrie de la forme  $\delta$  facilite l'analyse des spectres (il est possible de prendre des spectres  $^1H$  RMN malgré la présence de l'ion paramagnétique  $Mn^{III}$ ), et diminue le nombre de conformations possibles dans un arrangement supramoléculaire.

Le premier but que je me suis fixé était la construction d'un carré du type de ceux de Makoto Fujita [78, 79] ou de Peter Stang [80, 81]. Les cotés de ces carrés sont constitués de molécules linéaires, connectés entre-elles en angle de 90° par des complexes métalliques de Pd<sup>II</sup> ou de Pt<sup>II</sup>. Suivant cette stratégie, il faudrait un ligand monodentate de chaque coté de la structure d'Anderson. Une inspection de modèles moléculaires a montré qu'il serait stériquement difficile de coordonner deux molécules  $[\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CNH}_2\}_2]^{3-}$  par les groupes amines en position cis sur un ion Pd<sup>II</sup>. J'ai alors choisi de "prolonger" le ligand organique tout en gardant l'arrangement linéaire entre les deux sites de coordination potentiels. En même temps, je voulais étudier la possibilité de varier les sites de coordination à la surface du POM pour modifier le type d'assemblage ou changer l'ion assembleur.

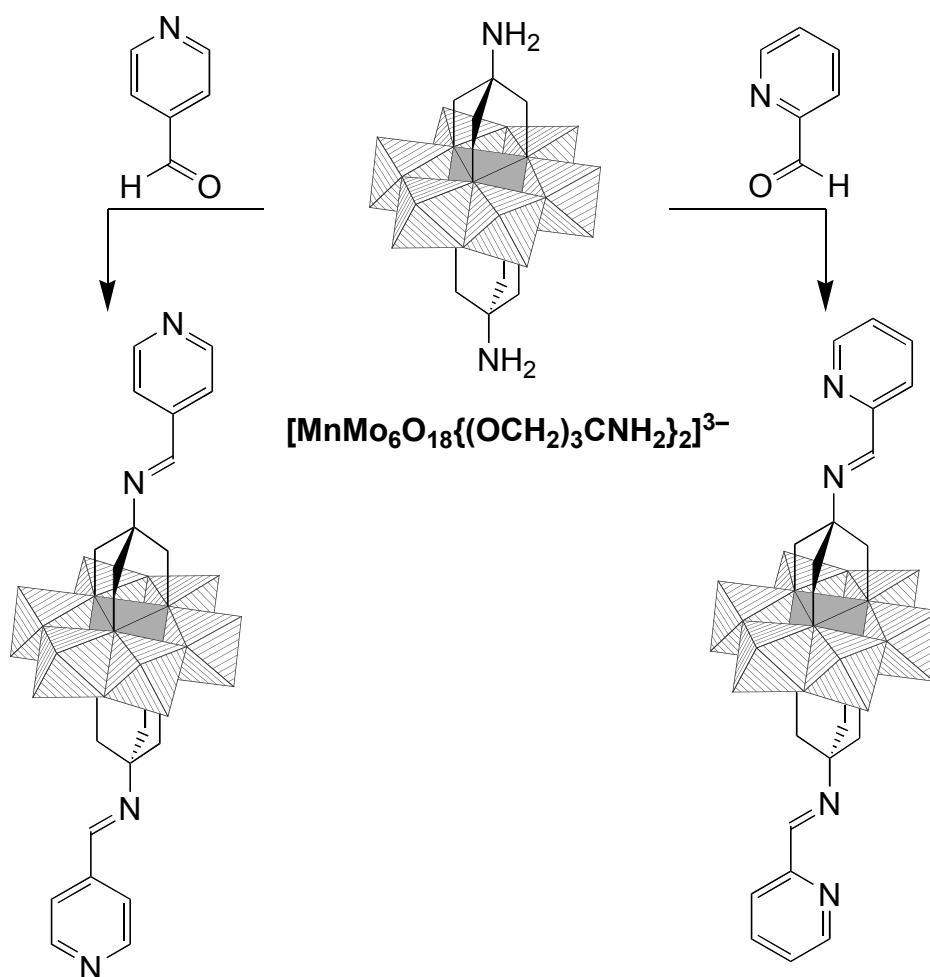


Fig. 4.4. Élaboration de sites de coordination sur un POM.

Ce travail a été effectué avec Pierre Marcoux pendant son stage de DEA, et les détails se trouvent dans une publication en fin de chapitre. Nous avons fait réagir le complexe  $[\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CNH}_2\}_2]^{3-}$  avec le 4-pyridinecarbaldéhyde et le 2-pyridinecarbaldéhyde

(figure 4.4). Dans le premier cas, les deux azotes pyridiniques constituent deux sites monodentates dirigés en sens opposé sur un axe linéaire. On peut voir cette molécule comme une 4,4'-bipyridine où l'on a inséré un POM entre les deux cycles pyridiniques, sans changer l'arrangement des sites de coordination. Dans le deuxième cas, dans le produit de la réaction du 2-pyridinecarbaldéhyde, les azotes de l'imine et du cycle pyridinique forment un site bidentate chélatant de chaque côté du POM à structure d'Anderson. On peut concevoir la formation d'un carré composé de quatre POMs ainsi fonctionnalisés et de quatre ions métalliques à coordination tétraédriques comme  $\text{Cu}^{\text{I}}$  ou éventuellement  $\text{Ag}^{\text{I}}$ .

La synthèse des composés imine ne pose pas de problème particulier [82]. En mélangeant l'amine  $[\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CNH}_2\}_2]^{3-}$  avec les aldéhydes sélectionnés dans le méthanol, les produits voulus précipitent au cours de la réaction. Ceci indique déjà leur faible solubilité, et en fait il faut utiliser des solvants très polaires (DMF, DMSO) pour les solubiliser. En présence d'eau, on observe l'hydrolyse de l'imine.

Nos études sur les interactions des imines avec des ions métalliques sont décrites au chapitre 4.4. Pour anticiper les résultats, nous n'avons pas réussi à former ou caractériser un carré du type décrit ci-dessus. Dès qu'on mélange un des composés avec un ion ou complexe cationique, on obtient un solide totalement insoluble. Cependant, nous avons obtenu des assemblages avec des complexes neutres.

### **4.3 Polyoxovanadates à structure de Lindqvist incorporant des ligands alkoxo**

L'incorporation d'un à quatre ligands dérivés du tris(hydroxyméthyl)méthane dans des hexavanadates à structure de Lindqvist est décrite dans la littérature [83-85]. La synthèse du polyoxovanadate où six ligands  $\mu$ -oxo sont remplacés par des oxygènes de deux molécules de pentaérythritol a été décrite par Achim Müller en phase aqueuse. Zubieta a développé la synthèse dans l'acétonitrile et il a obtenu des hexavanadates à structure de Lindqvist incorporant deux, trois ou quatre dérivés de tris(hydroxyméthyl)méthane  $\text{RC}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ . La situation était alors analogue à celle au départ de mes travaux sur les molybdates à structure d'Anderson décrite ci-dessus. Les méthodes de synthèse du POM avec le ligand triol étaient connues, et on pouvait alors entreprendre la fonctionnalisation du ligand greffé. J'ai donc

décidé d'élaborer également des sites de coordination libres sur les vanadates. Contrairement aux molybdates de type Anderson, ces hexavanadates sont connus pour leur réactivité redox. Leur réduction réversible est accompagnée d'un changement de couleur. On peut alors envisager d'obtenir des assemblages supramoléculaires avec une fonction supplémentaire.

Cependant, il est impossible d'obtenir un vanadate avec un groupe amine libre, c'est à dire  $[V_6O_{13}\{(OCH_2)_3CNH_2\}_2]^{2-}$  car  $H_2NC(CH_2OH)_3$  réduit le vanadium(V) [84]. Nous ne pouvons donc pas suivre la même voie que dans le cas des molybdates d'Anderson qui consistait à condenser les pyridinecarbaldéhydes sur ce POM pour obtenir les composés avec les sites de coordination sur la chaîne latérale.

A la place, nous avons préformé des dérivés de tris(hydroxyméthyl)méthane contenant une pyridine. Le ligand  $(HOCH_2)_3CCH_2OC(O)-4$ -pyridine a été préparé initialement pendant le stage de magistère de Fabienne Peyrot en deux étapes : d'abord la protection de trois groupes alcools du pentaérythritol avec  $As^{III}$ , puis l'estérification avec le chlorure d'acide isonicotinique. Le ligand  $(HOCH_2)_3CNHC(O)-4$ -pyridine a été préparé par Sophie Favette pendant sa thèse par une réaction directe de  $H_2NC(CH_2OH)_3$  avec l'éthylester de l'acide isonicotinique.

La construction des hexavanadates fonctionnalisés a été effectuée en adaptant le protocole de Zubieta [84]. La synthèse selon le protocole de Müller [83] en phase aqueuse à pH 1,5 ne convenait pas, car elle donnait des précipités non caractérisés, probablement à cause de la protonation de la pyridine du ligand.

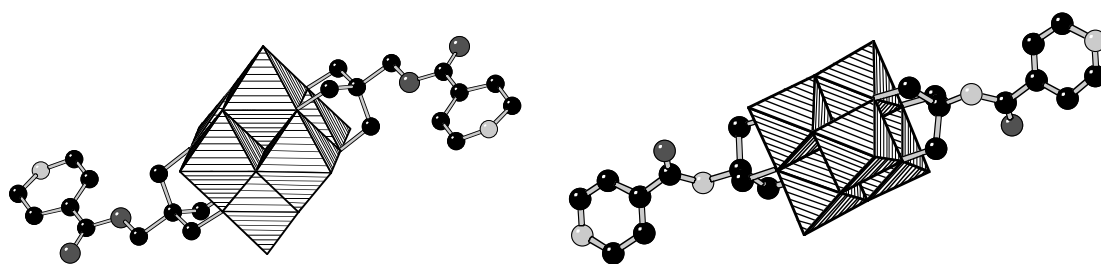


Fig. 4.5. Structures RX de  $[V_6O_{13}\{(OCH_2)_3CCH_2OC(O)-4\text{-pyr}\}_2]^{2-}$  (à gauche) et  $[V_6O_{13}\{(OCH_2)_3CNHC(O)-4\text{-pyr}\}_2]^{2-}$  (à droite).

Nous avons ainsi obtenu les deux composés  $[V_6O_{13}\{(OCH_2)_3CCH_2OC(O)-4\text{-pyr}\}_2]^{2-}$  et  $[V_6O_{13}\{(OCH_2)_3CNHC(O)-4\text{-pyr}\}_2]^{2-}$ . Le rendement de la préparation du complexe avec la fonction amide dans la chaîne latérale est faible, parce que la réaction est toujours accompagnée de la réduction du vanadium. Notons que Zubieta n'a pas obtenu le dérivé d'acétamide.

Les composés  $[V_6O_{13}\{(OCH_2)_3CCH_2OC(O)-4\text{-pyr}\}_2]^{2-}$  et  $[V_6O_{13}\{(OCH_2)_3CNHC(O)-4\text{-pyr}\}_2]^{2-}$  ont été caractérisés par spectroscopie et par DRX sur monocristal (figure 4.5). La structure moléculaire correspond à la structure de Lindqvist avec deux ligands sur deux faces opposés de l'octaèdre (isomère trans).

Nous disposons alors de deux autres POMs avec des ligands monodentates greffés. Leur coordination sur un centre métallique sera traitée au chapitre suivant.

## 4.4 Assemblage de polyoxométallates fonctionnalisés par coordination métallique

### 4.4.1 Coordination de cations métalliques

Dans un premier temps, nous avons essayé d'assembler quatre molécules  $[MnMo_6O_{18}\{(OCH_2)_3CN=C-4\text{-pyr}\}_2]^{3-}$  avec quatre complexes  $[Pd(en)]^{2+}$  (en = éthylènediamine) dans un carré, en suivant la voie développée par Makoto Fujita [78]. En fait, la réaction de  $[Pd(en)(NO_3)_2]$  avec la 4,4'-bipyridine donne quantitativement un tétramère cyclique  $[\{Pd(en)(bipy)\}_4](NO_3)_8$ . Le complexe  $[MnMo_6O_{18}\{(OCH_2)_3CN=C-4\text{-pyr}\}_2]^{3-}$  présente la même disposition linéaire de deux cycles pyridiniques que la 4,4'-bipyridine. On peut alors envisager le déroulement d'une réaction d'auto-assemblage analogue. Cependant, nous n'avons pas réussi à obtenir le carré recherché. Lorsqu'on mélange des solutions de  $[MnMo_6O_{18}\{(OCH_2)_3CN=C-4\text{-pyr}\}_2]^{3-}$  et de  $[Pd(en)(NO_3)_2]$  dans le DMF, on obtient immédiatement un précipité. L'analyse de ce solide montre l'absence de cations  $TBA^+$  et un rapport stoechiométrique de 3  $\{Pd(en)\}^{2+}$  pour 2  $[MnMo_6O_{18}\{(OCH_2)_3CN=C-4\text{-pyr}\}_2]^{3-}$ . Nous ne pouvons pas déterminer de manière définitive si le palladium était coordonné par les pyridines greffées, par des molécules de solvant ou par les deux à la fois. Mais la composition de ce solide exclut la formation du tétramère recherché, puisque ce dernier serait de stoechiométrie 1:1, et posséderait une charge globale négative. Le seul contre-ion présent dans le mélange était  $TBA^+$  qui est absent du solide. Il s'agit alors plutôt de la formation d'un sel insoluble par compensation de charges entre la brique polyoxométallique anionique et le complexe assembleur cationique  $[Pd(en)(solvant)_2]^{2+}$ . Nous avons varié les conditions réactionnelles en modifiant le solvant, l'anion du complexe de palladium, et en remplaçant l'éthylènediamine par d'autres diamines avec des substituants solubilisants. Dans tous les cas,

nous avons obtenu des précipités insolubles, dont les caractéristiques ne correspondaient pas à celles des carrés recherchés.

Nous avons alors étendu les essais à d'autres cations ou complexes cationiques assembleurs, tels que  $\text{Cu}^I$ ,  $\text{Ag}^I$ ,  $[\text{Cu}(\text{acac})_2]$ ,  $[\text{Cu}(\text{Me}_5\text{dien})](\text{BF}_4)_2$ ,  $[\text{Cu}(\text{Bu}_5\text{dien})](\text{BF}_4)_2$ ,  $[\text{Pd}(\text{Me}_5\text{dien})](\text{OTf})$   $[\text{Pd}(\text{Bu}_5\text{dien})](\text{OTf})$  ( $\text{Me}_5\text{dien}$  = pentaméthyl-diéthylènetriamine,  $\text{Bu}_5\text{dien}$  = pentabutyl-diéthylènetriamine,  $\text{OTf}$  = triflate) que nous avons fait réagir avec  $[\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CN}=\text{C}-4\text{-pyr}\}_2]^{3-}$  ou  $[\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CN}=\text{C}-2\text{-pyr}\}_2]^{3-}$ . Les observations étaient toujours similaires. Nous avons obtenu des précipités dont la composition correspondait à la compensation de charges entre les constituants. Par ailleurs, nous avons observé l'hydrolyse de la fonction imine. Cette dernière réaction était plus ou moins lente en fonction de la quantité d'eau présente, et elle était accélérée par la coordination de  $\text{Cu}^{II}$  dans le site bidentate de  $[\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CN}=\text{C}-2\text{-pyr}\}_2]^{3-}$ .

Nous avons alors abandonné les tentatives d'assemblage par des complexes cationiques. Nous avons aussi concentré nos efforts sur le travail avec les complexes où les pyridines du bras latéral sur les POMs sont reliées par des liaisons ester ou amide, car ils sont stables vis-à-vis de l'hydrolyse.

#### 4.4.2 Coordination de porphyrines

Les porphyrines et leurs complexes métalliques présentent un certain nombre de caractéristiques recherchées dans des systèmes supramoléculaires fonctionnels. Ils ont généralement une structure rigide, une bonne stabilité, une forte absorption dans le visible, et une forte luminescence. Leurs propriétés photochimiques et redox peuvent s'ajuster finement en variant les substituants sur la porphyrine, ou en changeant le métal au centre. L'excitation électronique des porphyrines peut donner lieu à un transfert d'énergie ou transfert d'électron vers d'autres unités moléculaires. C'est pourquoi les porphyrines constituent le centre actif dans des systèmes supramoléculaires fonctionnels dans la nature, tels que le photosystème ou le cytochrome P450. Pour la même raison, l'intégration de porphyrines dans des assemblages supramoléculaires artificiels est largement répandu [86].

L'auto-assemblage d'unités porphyriniques peut se faire par la reconnaissance moléculaire de groupes introduits à la périphérie. Une alternative particulièrement attractive pour sa facilité de mise en œuvre, est l'utilisation de la coordination axiale de métalloporphyrines [87, 88]. Des architectures sophistiquées contenant une multitude de porphyrines ont été obtenues par cette voie. Cette stratégie permet également la combinaison

de porphyrines avec d'autres unités fonctionnelles complémentaires, c.-à-d. des molécules qui peuvent servir comme accepteur d'énergie ou d'électron. Dans les dyades porphyrines-accepteur d'électron, l'excitation lumineuse de la porphyrine mène à un transfert d'électron, un processus similaire à la première étape dans la photosynthèse. L'état de charges séparées n'est pas stable, et la recombinaison des charges est généralement très rapide dans les systèmes artificiels. Une augmentation de la durée de vie de l'état excité a été réalisée dans des dyades métalloporphyrine-fullérène [89]. Dans ce cas, les deux unités sont reliées par un groupe pyridyle greffé sur le C60 qui est coordonné sur une position axiale d'une porphyrine de Ru ou de Zn. La vitesse de recombinaison des charges dépend de la nature du métal, et elle est remarquablement ralentie avec la porphyrine de zinc.

Les POMs sont en principe également des accepteurs d'électrons. Nous avons alors décidé d'étudier la complexation de métalloporphyrines sur nos POMs comportant des groupes pyridyle. Cela permet tout d'abord de tester la réaction avec des complexes neutres, et de s'affranchir des problèmes de formation de sels que nous avons rencontrés. Dans un deuxième temps, on pourrait étudier les processus de transfert d'électrons dans les dyades ou triades obtenus.

Ce travail fait partie de la thèse de Sophie Favette. Elle a mis en évidence par spectroscopie visible, IR et RMN <sup>1</sup>H la complexation de [Ru(CO)(TPP)] et de [Zn(TPP)] (TPP = tétraphénylporphyrine) sur trois POMs fonctionnalisés différents (figure 4.6). Dans tous les cas, on obtient les triades composés d'un POM et de deux métalloporphyrines. La complexation de la porphyrine de zinc est connue pour ne pas être très forte, et il faut par conséquent environ le double de la quantité stœchiométrique de [Zn(TPP)] pour complexer tout le POM. Les complexes [POM{Ru(CO)(TPP)}<sub>2</sub>] sont plus stables, même si nous ne pouvons pas exclure une compétition avec le solvant acétonitrile dans certains cas.



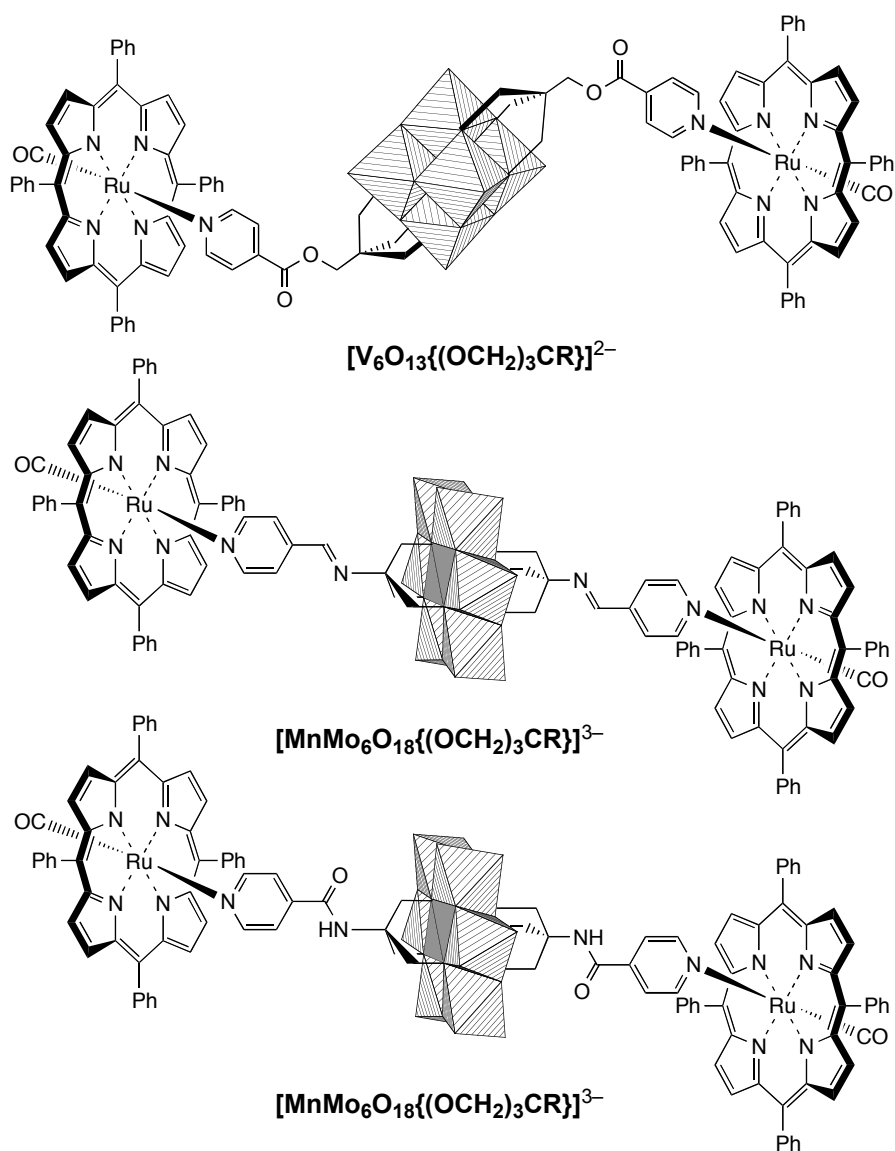


Fig. 4.6. Triades formées par la complexation de metalloporphyrines sur les groupes pyridyle greffés aux POMs. Les complexes analogues avec  $[Zn(TPP)]$  ont été obtenus.

Ces résultats montrent la possibilité de coordonner un centre métallique sur un ligand greffé sur un POM. Ainsi, nous avons réalisé l'assemblage d'une triade entre deux donneurs et un accepteur d'électron. Les études photochimiques restent à faire.

#### 4.4.3 Formation de polymères de coordination

La chimie des polymères supramoléculaires s'est largement développée ces dernières années. Un polymère supramoléculaire correspond à un assemblage d'unités moléculaires en réseau mono-, bi- ou tridimensionnel par des interactions non-covalentes. Les unités de bases – selon les cas appelées "synthons supramoléculaires", "tectons", "Secondary Building Unit

(SBU)" ou simplement briques – sont souvent des molécules organiques, et l'assemblage se fait grâce à des liaisons hydrogène ou de coordination sur des ions métalliques. Dans notre contexte, les assemblages supramoléculaires obtenus avec des ligands divergents tels que la 4,4'-bipyridine sont particulièrement intéressants [90]. Leur construction repose sur une stratégie parfois appelée "nœud et espaceur". La 4,4'-bipyridine est l'espaceur qui est coordonné sur un nœud, en général un cation métallique. En fonction du type de cation et sa géométrie de coordination, mais aussi en fonction de la stœchiométrie espaceur : nœud, et des anions et molécules de solvant présents, on peut obtenir des chaînes ou des réseaux 2D ou 3D (figure 4.7). L'écartement des sites de coordination de l'espaceur – concrètement l'insertion d'un fragment moléculaire entre les deux cycles pyridiniques de la 4,4'-bipyridine – permet de moduler davantage les structures. De même, cette approche permet d'ajouter une fonctionnalité au polymère supramoléculaire. En suivant cette voie, nous pourrions intégrer des POMs dans des polymères supramoléculaires basés sur la coordination des ligands pyridiniques. Les propriétés des assemblages obtenus résulteraient des propriétés intrinsèques des composants, donc en partie des POMs, et de la mise en forme de polymère.

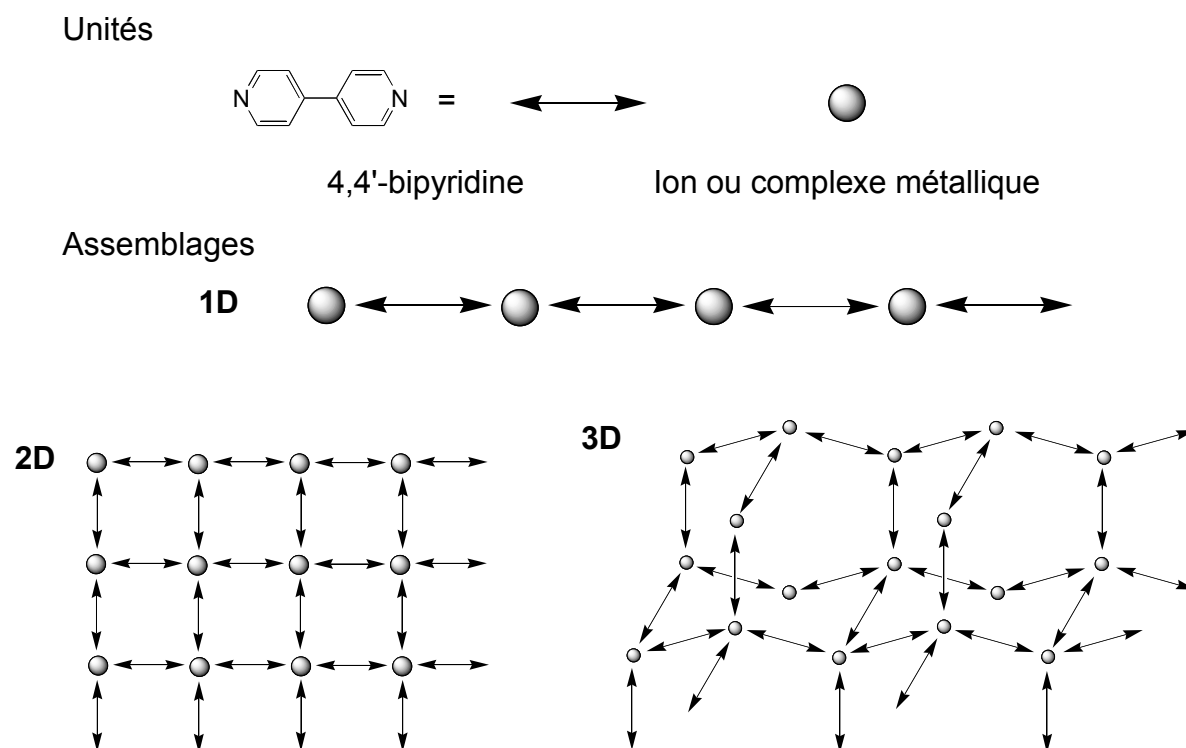


Fig. 4.7. Quelques types de polymères de coordination accessibles avec le ligand 4,4'-bipyridine et des métaux.

Nos expériences infructueuses de la coordination de POMs par des complexes cationiques nous ont fait chercher un complexe neutre pour tester l'assemblage de POMs en

polymère supramoléculaire. Le choix s'est porté sur le composé  $[\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2]$  qui était disponible, car il sert pour la préparation de  $[\text{Pd}(\text{en})_2\text{Cl}_2]$  que nous avons testé avant. Ce choix peut paraître surprenant et peu judicieux. Premièrement, il y a peu de polymères supramoléculaires à base de palladium et de 4,4'-bipyridine connus. Mais surtout, le composé  $[\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2]$  existe sous forme de deux isomères cis et trans. La substitution des molécules de benzonitrile par les pyridines ne devrait pas poser de problème, mais leur arrangement autour du palladium resterait en équilibre cis et trans. Certes, la forme trans serait favorable pour des raisons stériques, néanmoins la programmation de l'arrangement final n'est pas optimale. La disponibilité du produit nous a toutefois amené à tester la réaction, et le résultat était suffisamment intéressant pour approfondir l'étude. On peut obtenir par cette voie des gels hybrides organique-inorganique biréfringents.

#### 4.4.3.1 Coordination des pyridines pendantes de POMs sur le palladium

La substitution des molécules de benzonitrile de  $[\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2]$  par l'isonicotinamide a été décrite dans la littérature [91]. Nous avons alors fait réagir nos différents POMs portant des ligands pyridiniques latéraux avec ce complexe de palladium. Le titrage suivi par RMN  $^1\text{H}$  de  $[\text{V}_6\text{O}_{13}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{-4-pyr}\}_2]^{2-}$  est montré sur la figure 4.8, un autre est reproduit dans la publication en fin de chapitre [92]. On reconnaît facilement la disparition des signaux des pyridines libres, et l'apparition des pyridines coordonnées sur le palladium. Les déplacements chimiques observés correspondent à ceux reportés pour le complexe  $[\text{Pd}(\text{INA})_2\text{Cl}_2]$  (INA = isonicotinamide) [91]. Au delà de l'addition d'un peu plus d'un équivalent de  $[\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2]$ , on détecte uniquement les signaux de la pyridine coordonnée. Ceci signifie que les deux pyridines pendantes d'un POM sont liées à un palladium, et – pour des raisons de stœchiométrie – chaque palladium est lié à deux pyridines. L'analyse par spectroscopie IR du solide obtenu par évaporation du solvant montre les bandes caractéristiques des POMs respectifs. Compte tenu de la rigidité des tectons, l'assemblage doit être de nature cyclique ou polymérique. L'arrangement trans des ligands autour du palladium est plus favorable, ce qui empêche la formation d'un cycle relativement petit. Par conséquent, le composé obtenu devrait correspondre à un polymère supramoléculaire linéaire incorporant des tectons polyoxométalliques  $[\text{PdCl}_2\{\text{POM}\}]_n^{x-}$ .

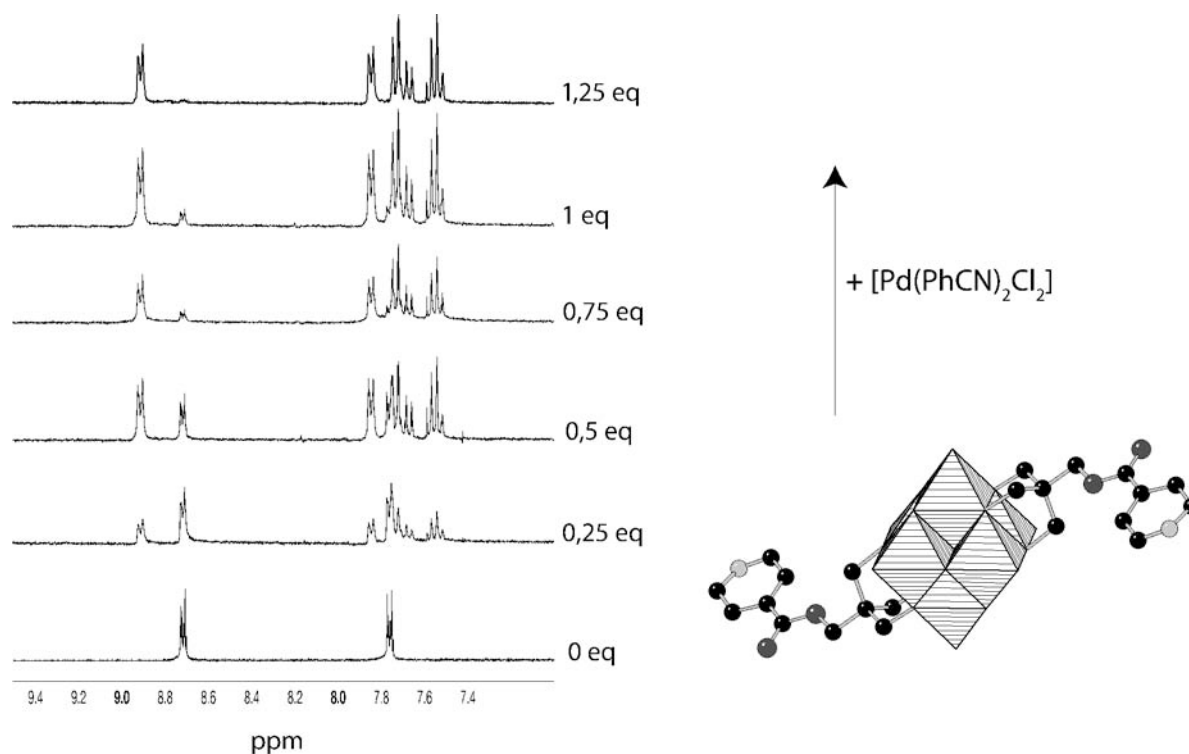


Fig. 4.8. Suivi par RMN  $^1\text{H}$  de l'addition de  $[\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2]$  à  $[\text{V}_6\text{O}_{13}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{-4-pyr}\}_2]^{2-}$ . L'apparition de nouveaux signaux pour les protons pyridiniques montre la coordination du palladium.

### Formation d'un gel biréfringent

Le polymère  $[\text{PdCl}_2(\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CNHCO-4-pyr}\}_2)]_n^{3n-}$  est obtenu en solution, mais l'échantillon évolue avec le temps. La solution devient de plus en plus visqueuse, sans laisser apparaître un précipité. Ce processus peut être accéléré par l'addition d'un autre solvant comme le méthanol, de l'éther ou du pentane. Si on dilue une solution de  $[\text{PdCl}_2(\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CNHCO-4-pyr}\}_2)]_n^{3n-}$  dans l'acétonitrile avec le même volume de méthanol, on obtient après plusieurs jours un gel transparent. Sa consistance ressemble à celle d'une gelée de cuisine qu'on peut couper en tranches. Sa couleur correspond à celle de la solution d'origine. En laissant le gel vieillir dans son tube, on observe le phénomène de synérèse, le rétrécissement du gel accompagné de l'expulsion du solvant. Le solvant expulsé est légèrement enrichi en méthanol ; le gel garde donc un peu plus d'acétonitrile. Alors que le gel original apparaît noir sous polariseurs croisés, l'observation du gel après vieillissement montre le phénomène de biréfringence. Cette biréfringence indique une structure anisotrope dans ce matériau. En laissant le solvant s'évaporer, on obtient un verre solide qui garde les propriétés de transparence et de biréfringence.



Fig. 4.9. Photographies du gel formé par  $[\text{PdCl}_2(\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CNHCO-4-pyr}\}_2)]_n^{3n-}$ . A gauche : lumière normale ; à droite : polariseurs croisés.

Les conditions optimales pour obtenir un gel homogène et transparent au bout d'un à deux jours sont une concentration de  $5 \cdot 10^{-3}$  M de  $[\text{PdCl}_2(\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CNHCO-4-pyr}\}_2)]_n^{3n-}$  dans l'acétonitrile et l'addition d'un volume équivalent de méthanol. On peut varier la concentration entre  $10^{-3}$  et  $10^{-2}$  M. En dessous de cette concentration, le polymère reste en solution et au-dessus il précipite. On peut aussi former le gel plus rapidement par addition d'éther, mais dans ce cas on observe en général un trouble dans le gel, c'est à dire l'apparition d'un précipité très fin. Nous avons également obtenu des gels en mélangeant de la même manière  $[\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CNHCO-4-pyr}\}_2]^{3-}$  avec  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$  (concentration  $10^{-3}$  à  $2,5 \cdot 10^{-4}$  M) ou  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  (concentration  $2 \cdot 10^{-4}$  M). La gamme de concentrations est plus resserrée dans ces cas, car on obtient plus facilement des précipités. Cependant, la gélification se fait en solution plus diluée, probablement parce que les ions  $\text{Fe}^{\text{III}}$  et  $\text{Cu}^{\text{II}}$  constituent des nœuds de réticulation. La biréfringence apparaît seulement après séchage complet du gel.

Jusqu'à présent, nous n'avons pas réussi à élucider la structure du gel et l'ordre qui s'est créé. Partant de la chaîne formée par la coordination de  $[\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CNHCO-4-pyr}\}_2]^{3-}$  sur le palladium, on peut imaginer leur appariement par des liaisons hydrogènes. Les fonctions carboxamide sont bien connues pour leur capacité à former des liaisons hydrogène, et les ligands chlorure sur le palladium et oxo sur le POM sont de bons accepteur de liaison hydrogène. L'encombrement global des tectons  $[\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CNHCO-4-pyr}\}_2]^{3-}$  peut expliquer l'implication de molécules de solvant dans les réseau de liaison hydrogène, d'où la gélification de la solution. Cette réticulation produirait des faisceaux de polymères avec un certain alignement qui expliquerait l'anisotropie observée. Toutefois il faut remarquer que la biréfringence observée est accompagnée de la synérèse du gel. Une synérèse provoque un

stress sur le gel, et il se peut que ce stress ne soit pas uniforme. Ceci expliquerait également la biréfringence observée.

Nous avons analysé notre gel sous microscope électronique à balayage (MEB) et sous microscope à transmission électronique (TEM). Les clichés du dernier n'ont montré aucune structure. Les clichés du MEB montrent des structures très variables, parfois lisses parfois moins. Les échantillons correspondent toujours à un solide non cristallin, et les différences d'aspect résultent de la préparation, essentiellement de la vitesse d'évaporation du solvant.

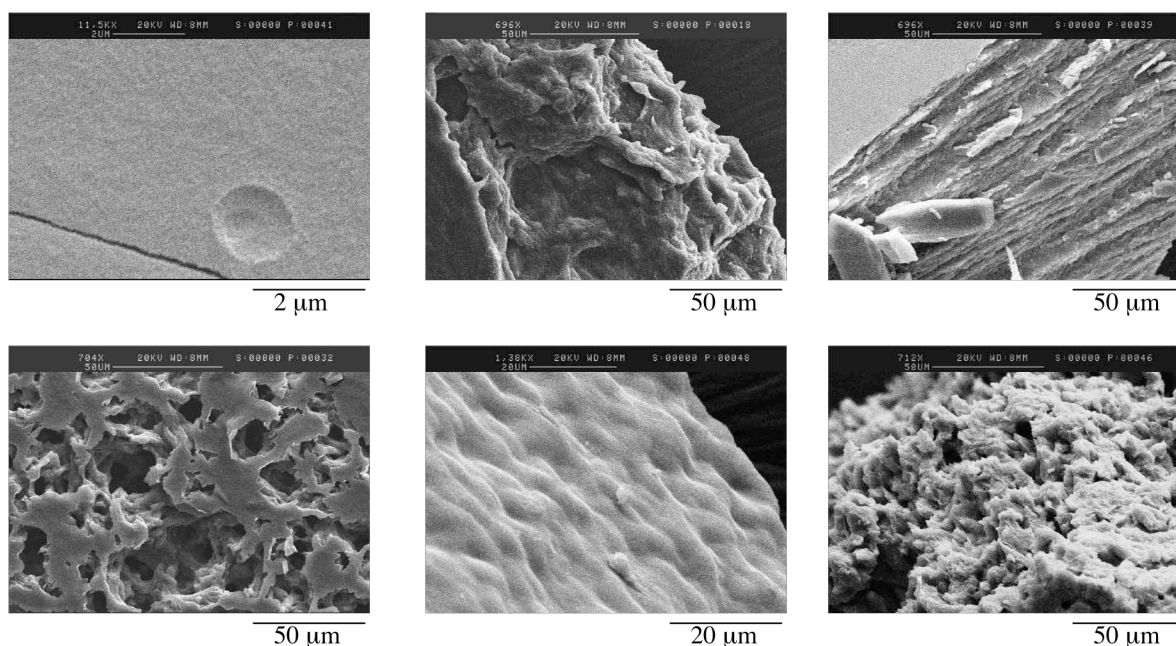


Fig. 4.10. Clichés du gel de  $[\text{PdCl}_2(\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CNHCO-4-pyr}\}_2)]_n^{3-}$  obtenus par MEB.

Nous avons également suivi l'augmentation de la viscosité avec un rhéostat. Ce travail correspondait au stage d'Arthur Migaud, étudiant en D. U. T. Mesures Physiques, en collaboration avec Alain Ponton (Université Paris 7). Nous avons préparé l'échantillon de  $[\text{PdCl}_2(\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CNHCO-4-pyr}\}_2)]_n^{3-}$  dans l'acétonitrile et ajouté du méthanol. A ce moment, l'échantillon est divisé en deux, une moitié est placée dans un rhéostat, l'autre moitié est gardée dans un tube à essai bouché pour observer la biréfringence. Les deux échantillons sont maintenus à la même température. On observe une augmentation de la viscosité au cours des deux premières heures jusqu'à une valeur stable. A ce moment, le gel n'est pas encore biréfringent. La biréfringence apparaît par la suite, sans évolution significative de la viscosité. Ces mesures n'ont alors pas permis de relier la biréfringence à une éventuelle réticulation au sein de la solution. Cependant, ces résultats sont très

préliminaires et ne peuvent pas servir à des conclusions définitives. Comme nous l'avons précisé ci-dessus, le vieillissement du gel est accompagné de synérèse, et ce phénomène empêche les mesures rhéostatiques correctes puisqu'on forme une couche de solvant entre le gel et les parois du rhéostat.

#### 4.4.3.2 Organisation hiérarchique du matériau hybride

Même sans connaître la structure exacte de nos gels, on peut les examiner d'un point de vue d'un matériau hybride avec une organisation hiérarchique. On distingue plusieurs niveaux d'assemblage. Tout d'abord, la formation du POM fonctionnalisé par les ligands organiques constitue une réaction d'auto-assemblage. Il n'est certainement pas évident de décrire le programme moléculaire qui se déroule pour aboutir à cette structure d'Anderson fonctionnalisée. Pourtant, la réaction résulte de la complémentarité des composants : le cation  $Mn^{3+}$  organise l'hexagone anionique de molybdates autour de lui, et le ligand triol possède la bonne géométrie pour occuper les positions faciales de l'octaèdre de coordination du manganèse central. Il y a donc une étape de reconnaissance moléculaire. La formation des liaisons de coordination metal-oxo doit être considérée comme réversible sous les conditions réactionnelles, et par conséquent la réaction est sous contrôle thermodynamique. Ceci permet une correction d'erreurs pendant la croissance de la structure. Le processus se termine lorsque le produit final est atteint. Les trois étapes d'une réaction d'auto-assemblage [8] reconnaissance moléculaire, croissance avec contrôle d'erreur, terminaison sont alors réunies. La structure de  $[MnMo_6O_{18}\{(OCH_2)_3CNHCO-4-pyr\}_2]^{3-}$  obtenu correspond à un nouveau tecton programmé pour un assemblage au niveau suivant. La disposition des deux sites de coordination à  $180^\circ$  et la coordination trans sur le palladium plan carré sont les éléments du programme de formation de la chaîne. Le type d'assemblage au dernier niveau entre les chaînes est plus spéculatif. Comme exposé ci-dessus, il pourrait correspondre à des interactions inter-chaînes par des liaisons hydrogène.

On peut également associer une propriété nouvelle à chaque niveau hiérarchique qui résulte directement de l'assemblage et qui est absente au niveau inférieur. La structure d'Anderson possède une coloration orange caractéristique pour le centre  $Mn^{III}$  dans son nouvel environnement de coordination. Le potentiel redox est lui aussi est modifié par rapport aux composants individuels : les complexes  $[MnMo_6O_{18}\{(OCH_2)_3CR\}_2]^{3-}$  présentent une oxidation réversible  $Mn^{III/IV}$  à 0,75 V vs. ECS. La polymérisation avec le palladium produit une solution avec une viscosité plus élevée, une propriété que les tectons individuels ne peuvent pas

apporter. Et finalement le gel vieilli possède la propriété de biréfringence, qui nécessite l'assemblage de plusieurs chaînes, et qui ne peut pas être apportée par un chaîne individuelle. On peut alors parler d'un matériau hybride organique-inorganique avec une morphologie hiérarchique et une propriété spécifique à chaque niveau d'organisation. Par contre, je ne qualifierais pas ce matériau comme matériau fonctionnel. Les propriétés associées ne sont pas « utiles », dans le sens où elles permettraient de remplir une fonction spécifique. Cependant la voie à emprunter pour franchir ce pas est tracée. Le remplacement de  $[\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CNHCO-4-pyr}\}_2]^{3-}$  par un autre POM avec une chimie redox réversible, tel que notre composé  $[\text{V}_6\text{O}_{13}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CCH}_2\text{OC(O)-4-pyr}\}_2]^{2-}$ , permettrait d'exploiter la réduction du POM sans détruire la structure. La modification des ligands greffés et des complexes assembleur pourrait donner accès à d'autres architectures avec des nouvelles propriétés, tel que des structures tridimensionnelles poreuses.

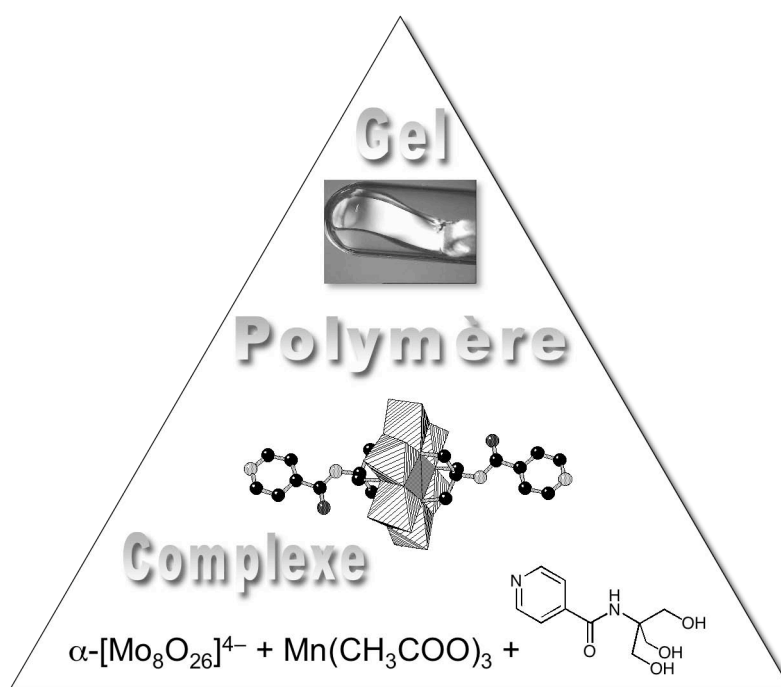


Fig. 4.11. Le gel de  $[\text{PdCl}_2(\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CNHCO-4-pyr}\}_2)_n]^{3n-}$  peut être considéré comme un matériau hiérarchique.



## **4.5 Publications**

### **4.5.1 Developing remote metal binding sites in heteropolymolybdates**

Marcoux, P. R.; Hasenknopf, B.; Vaissermann, J.; Gouzerh, P., *European Journal of Inorganic Chemistry* **2003**, (13), 2406-2412.

### **4.5.2 Assembly of a polyoxometalate into an anisotropic gel**

Favette, S.; Hasenknopf, B.; Vaissermann, J.; Gouzerh, P.; Roux, C., *Chemical Communications* **2003**, (21), 2664-2665.

## Developing Remote Metal Binding Sites in Heteropolymolybdates<sup>[‡]</sup>

Pierre R. Marcoux,<sup>[a]</sup> Bernold Hasenknopf,<sup>\*[a]</sup> Jacqueline Vaissermann,<sup>[a]</sup> and Pierre Guozerh<sup>[a]</sup>

**Keywords:** Polyoxometalates / Molybdenum / N ligands / Coordination chemistry

Anderson-type polyoxomolybdates [MMo<sub>6</sub>O<sub>18</sub>{(OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CNH<sub>2</sub>}<sub>2</sub>]<sup>3-</sup> (M = Mn<sup>III</sup>, Fe<sup>III</sup>) were prepared and structurally characterized. The tris(alkoxo) ligands are bound to the central heteroatom via their oxygen atoms. The corresponding compounds with M = Ni<sup>II</sup> or Zn<sup>II</sup> are not accessible since these cations have a preference for the amino functionality.

The pendant amino groups of the manganese-containing derivative react with pyridinecarbaldehydes to give the corresponding imines. This provides new mono- and bidentate binding sites for metal cations.

(© Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 69451 Weinheim, Germany, 2003)

### Introduction

Organic moieties can be grafted onto polyoxometalates (POMs).<sup>[1]</sup> This provides an entry into the field of organic/inorganic hybrid compounds which combine the properties of the (oxo)metal cluster with those of the organic component.<sup>[2,3]</sup> Such functionalized POMs have been used in the preparation of polymers,<sup>[4–7]</sup> dendrimers,<sup>[8]</sup> and macroporous materials,<sup>[9]</sup> by covalently crosslinking the organic groups. Metallo-supramolecular chemistry can be used effectively for the construction of functional assemblies.<sup>[10–13]</sup> Both complete and lacunary POMs can act as ligands for a variety of metal cations,<sup>[14]</sup> and the resulting complexes have interesting electrical, optical, magnetic and catalytic properties.<sup>[15–21]</sup> The extra metal centers occasionally provide the way to the formation of 1-D<sup>[22,23]</sup> or 2-D<sup>[24]</sup> POM arrays. However, the complexation of metal ions at remote sites of organic ligands grafted on POMs is less common. Indeed the (ferrocenylimido)hexamolybdate reported by Maatta et al. was obtained by treating a ferrocenyl-substituted imido precursor with hexamolybdate.<sup>[25]</sup> More recently, Stein and co-workers obtained one-dimensional chains in the solid state by the coordination of Ag<sup>I</sup> ions to [Mo<sub>12</sub>O<sub>46</sub>(AsC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-NH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>]<sup>4-</sup>.<sup>[26]</sup> To the best of our knowledge, complex formation in solution involving a ligand already bound to a polyoxometalate has not been reported in the literature.

Thus, our interest focused on the combination of POMs and other metals using organic ligands. This strategy is complementary to that involving the coordination of oxo

ligands, in order to “bridge the gap between polyoxometalates and classic coordination compounds”.<sup>[27]</sup> The organic molecules may display donor atoms other than oxygen, and their arrangement around the binding site may differ; thus, they provide the versatility to adjust to the chemical and geometrical preferences of the extra metal centers. Ideally, our approach would permit the selection of a specific ligand for a chosen metal ion, and to connect it to a chosen POM. The properties of the resulting assembly would be tuned by the individual optimization of the components.

The implementation of this concept requires the development of a flexible synthetic strategy. A key role is played by the organic linker between the POM and the remote coordination site. This molecule has to be bifunctional, with one side that can merge with a POM, and a reactive group on the other side to develop a coordination site. We chose tris(hydroxymethyl)aminomethane [(HOCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CNH<sub>2</sub>, TRIS] for this purpose since tris(alkoxo) moieties can be incorporated in Anderson,<sup>[28]</sup> Lindqvist,<sup>[29–31]</sup> Dawson<sup>[8,32]</sup> and other POMs,<sup>[32–34]</sup> while the free amino group can be used to create a new coordination site. The incorporation of TRIS into Anderson-type polyoxomolybdates was investigated first.

The Anderson structure [H<sub>x</sub>(M'O<sub>6</sub>)M<sub>6</sub>O<sub>18</sub>]<sup>n-</sup> (x = 0–6, n = 2–6) consists of a planar arrangement of six edge-sharing MO<sub>6</sub> (M = Mo, W) octahedra around a central heteroatom M'.<sup>[35–37]</sup> We have recently shown that two tris(hydroxymethyl)methane residues RC(CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub> (R = CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) can cap both sides of the polyanion.<sup>[28]</sup> Two forms were found. In the first form – named δ for its approximate D<sub>3</sub> symmetry – the triol caps the central octahedron, while in the second form – named χ for its approximate C<sub>2v</sub> symmetry – the triol caps a tetrahedral cavity. The central heteroatom can be a di- or trivalent transition metal cation, and we have prepared compounds with

[‡] Part 2. Part 1: Ref.<sup>[28]</sup>

[a] Laboratoire de Chimie Inorganique et Matériaux Moléculaires, UMR CNRS 7071, Université Pierre et Marie Curie, Case Courrier 42, 4 place Jussieu, 75252 Paris cedex 05, France Fax: (internat.) + 33-1/44273841 E-mail: hasen@ccr.jussieu.fr

Mn<sup>III</sup>, Fe<sup>III</sup>, Ni<sup>II</sup> and Zn<sup>II</sup> and the above-mentioned tris(hydroxymethyl)methane derivatives. Here, we present the results of the reactions with TRIS, and the derivatization of the pendant amino group. The protonated form of TRIS has been used as counterion for polyoxometalates.<sup>[38]</sup> It has been shown that amide and tertiary amine derivatives can be incorporated into the POM frameworks,<sup>[30,39]</sup> but to the best of our knowledge, TRIS itself has not been incorporated into the POMs yet. Difficulties with this compound have been linked to its role as a reductant.<sup>[39]</sup>

## Results and Discussion

### Grafting a Free Amino Group onto a POM

Treatment of [N(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>][α-Mo<sub>8</sub>O<sub>26</sub>] with manganese(III) acetate in the presence of TRIS gave [N(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>]<sub>3</sub>[MnMo<sub>6</sub>O<sub>18</sub>{(OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CNH<sub>2</sub>}<sub>2</sub>] (**1**) which was isolated as orange crystals in an 80% yield. The compound was characterized by single-crystal X-ray diffraction. Crystal structure data are summarized in Table 1. The overall molecular structure of the anion (Figure 1) is very similar to the analogous compounds previously reported.<sup>[28]</sup> Six edge-sharing MoO<sub>6</sub> octahedra are arranged around a central MnO<sub>6</sub> unit, forming the Anderson structure. The two

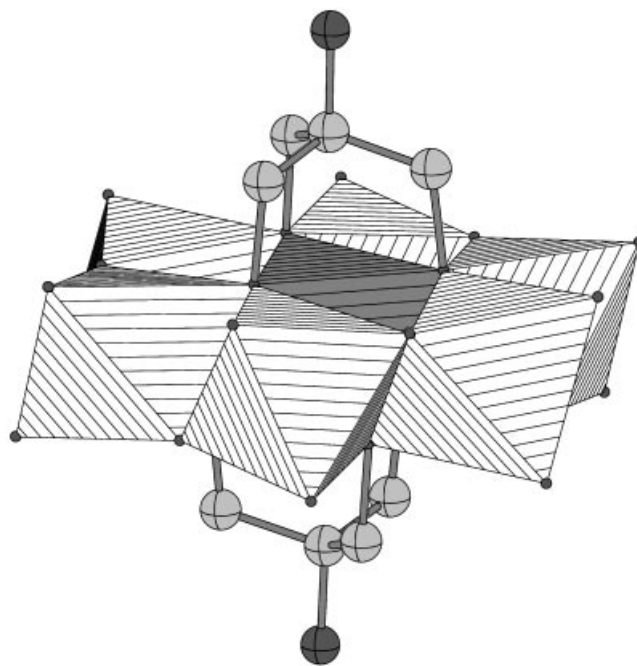


Figure 1. Structure of the anion of **1**: [MnMo<sub>6</sub>O<sub>18</sub>-(OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CNH<sub>2</sub>}<sub>2</sub>]<sup>3-</sup>; the TRIS ligands cap both sides of the Anderson structure

Table 1. Crystal data and structure refinement for compounds **1**, **2**, **3** and **4**

Compound	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Empirical formula	C <sub>56</sub> H <sub>124</sub> MnMo <sub>6</sub> N <sub>5</sub> O <sub>26</sub>	C <sub>56</sub> H <sub>128</sub> FeMo <sub>6</sub> N <sub>5</sub> O <sub>24</sub>	C <sub>46</sub> H <sub>99</sub> Mo <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>16</sub> Zn <sub>2</sub>	C <sub>68</sub> H <sub>130</sub> MnMo <sub>6</sub> N <sub>7</sub> O <sub>24</sub>
Formula mass	1914.2	1918.2	1301.0	2060.4
<i>a</i> [Å]	14.650(4)	25.845(11)	13.690(3)	23.243(4)
<i>b</i> [Å]	24.245(9)	24.518(13)	14.634(4)	14.298(3)
<i>c</i> [Å]	24.453(10)	14.649(12)	18.037(11)	27.595(4)
$\alpha$ [°]	90	90	75.31(4)	90
$\beta$ [°]	90	101.55(6)	86.11(4)	99.28(1)
$\gamma$ [°]	90	90	62.69(2)	90
<i>V</i> [Å <sup>3</sup> ]	8685(5)	9706(9)	3101(2)	9051(3)
<i>Z</i>	4	4	2	4
Crystal system	orthorhombic	monoclinic	triclinic	monoclinic
Space group	<i>Pcmm</i>	<i>C2/m</i>	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P21/c</i>
Crystal color	orange	yellow	none	orange
Linear abs. coeff. $\mu$ [cm <sup>-1</sup> ]	10.2	9.9	12.3	9.8
<i>D</i> <sub>calcd.</sub> [g·cm <sup>-3</sup> ]	1.46	1.38	1.39	1.51
Radiation	Mo- <i>K</i> $\alpha$ (0.71069 Å)	Mo- <i>K</i> $\alpha$ (0.71069 Å)	Mo- <i>K</i> $\alpha$ (0.71069 Å)	Mo- <i>K</i> $\alpha$ (0.71069 Å)
Scan mode	$\omega/2\theta$	$\omega/2\theta$	$\omega/2\theta$	$\omega/2\theta$
Scan range [°]	0.80 + 0.345tan( $\theta$ )	0.80 + 0.345tan( $\theta$ )	0.80 + 0.345tan( $\theta$ )	0.80 + 0.345tan( $\theta$ )
$\theta$ range [°]	1–25	1–26	1–28	1–25
<i>T</i> [K]	221	295	295	295
<i>hkl</i> range	0, 17; 0, 28; 0, 29	0, 31; 0, 30; -18, 17	0, 18; -17, 19; -23, 23	0, 27; 0, 16; -32, 32
No. of data collected	8355	9343	15540	17021
No. of unique data	7813	9132	14920	15879
<i>R</i> <sub>int</sub>	none	0.03	0.04	0.05
No. of data in refinement	2998 ( <i>F</i> <sub>o</sub> ) <sup>2</sup> > 3 $\sigma$ ( <i>F</i> <sub>o</sub> ) <sup>2</sup>	4048 ( <i>F</i> <sub>o</sub> ) <sup>2</sup> > 3 $\sigma$ ( <i>F</i> <sub>o</sub> ) <sup>2</sup>	8070 ( <i>F</i> <sub>o</sub> ) <sup>2</sup> > 3 $\sigma$ ( <i>F</i> <sub>o</sub> ) <sup>2</sup>	4248 ( <i>F</i> <sub>o</sub> ) <sup>2</sup> > 2 $\sigma$ ( <i>F</i> <sub>o</sub> ) <sup>2</sup>
Absorption correction	$\psi$ -scan	DIFABS	DIFABS	DIFABS
<i>T</i> <sub>min.</sub> , <i>T</i> <sub>max.</sub>	0.72, 1	0.71, 1	0.93, 1	0.94, 1
No. of variables	413	410	650	580
Final <i>R</i>	0.0620	0.0950	0.0458	0.0718
Final <i>R</i> <sub>w</sub>	0.0713	0.116	0.0568	0.0791
Goodness of fit	1.04	1.00	1.03	1.10
Extinction coefficient	none	192	none	none
$\Delta\rho_{\max}$ [e/Å <sup>3</sup> ]	-0.70, +1.13	-0.84, +1.29	-0.56, +0.79	-0.76, +0.97

Table 2. Selected bond lengths and angles for the anions in **1**, **2** and **4**

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
Distances:			
Mo–O <sub>terminal</sub>	1.693(10)–1.718(10)	1.650(9)–1.720(14)	1.649(17)–1.703(13)
Mo–O <sub>bridge</sub>	1.904(9)–1.925(9)	1.892(29)–1.925(11)	1.882(16)–1.952(13)
Mo–O <sub>alkoxo</sub>	2.341(7)–2.403(7)	2.341(44)–2.360(8)	2.328(17)–2.415(13)
M–O <sup>[a]</sup>	1.943(8)–2.031(12)	1.971(8)–1.991(27)	1.948(16)–1.992(13)
Angles O–M–O: <sup>[a]</sup>			
Same TRIS	92.05(22)–92.88(30)	91.92(31)–92.84(22)	91.92(51)–93.40(50)
Opposite TRIS, <i>cis</i>	87.18(32)–88.10(22)	87.16(22)–88.08(31)	86.67(52)–88.02(53)
Opposite TRIS, <i>trans</i>	179.42(31)–179.78(49)	180.00(37)	178.99(56)–179.93(51)

<sup>[a]</sup> M = Mn (**1**, **4**); Fe (**2**).

organic moieties cap both sides of the planar hexagon. All the alkoxo ligands are bound to the Mn<sup>III</sup> ion; thus, the structure corresponds to the  $\delta$  type. Selected bond lengths and angles are compiled in Table 2. It should be noted that the rigidity of the POM framework prevents the Mn<sup>III</sup> ion from undergoing marked Jahn–Teller distortions: the coordination octahedron is only very slightly elongated.

The reaction of  $[\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_4]_4[\alpha\text{-Mo}_8\text{O}_{26}]$  with iron(III) acetylacetonate in the presence of TRIS gave  $[\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_4]_3[\text{FeMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CNH}_2\}_2]$  (**2**) which was isolated as yellow crystals in a 50% yield. Structural analysis by X-ray diffraction of single crystals (Table 1) revealed the expected  $\delta$ -type Anderson structure. Selected bond lengths and angles are compiled in Table 2.

IR spectra of compounds **1** and **2** (listed in the Exp. Sect.) are in agreement with the crystal structures.<sup>[28,40]</sup> It has to be pointed out that the IR spectra display a single, broad band at ca. 700 cm<sup>-1</sup> which is assigned to the Mo–O–Mo bridges, in accordance with the  $\delta$  structure. The IR spectra of the  $\chi$  structure would present two bands in this region.<sup>[28]</sup>

The reactions of nickel(II) acetate or zinc(II) acetate with  $[\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_4]_4[\alpha\text{-Mo}_8\text{O}_{26}]$  and TRIS did not yield the expected Anderson-type compound. This result is in contrast to other tris(hydroxymethyl)methane derivatives that do form the functionalized Anderson-type POM with a central Ni<sup>II</sup> or Zn<sup>II</sup> metal ion.<sup>[28]</sup> Therefore, we decided to vary the reaction conditions and to use a different source of molybdate. From the reaction of zinc(II) acetate with  $[\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_4]_2[\text{Mo}_2\text{O}_7]$  in the presence of TRIS, we isolated a compound with the molecular formula  $[\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_4]_2[\text{Mo}_2\text{Zn}_2\text{O}_6\{(\text{OCH}_2)_2\text{C}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}\}_2(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2]$  (**3**) in a moderate yield (36%). Structural analysis by single-crystal X-ray diffraction (Table 1) revealed the molecular structure. Figure 2 shows a ball-and-stick representation of the anion. It has no internal symmetry. One of the two molybdenum atoms (Mo1) has a distorted octahedral environment, whereas the other Mo atom (Mo2) displays distorted tetrahedral coordination. Both molybdenum centers have two terminal oxo ligands. Mo1 shares three bridging alkoxo ligands with the zinc atoms, two with Zn1 and one with Zn2. A terminal alkoxo ligand completes its coordination sphere. Mo2 shares one bridging oxo ligand with each zinc atom. The two zinc atoms also have different environments. Zn1

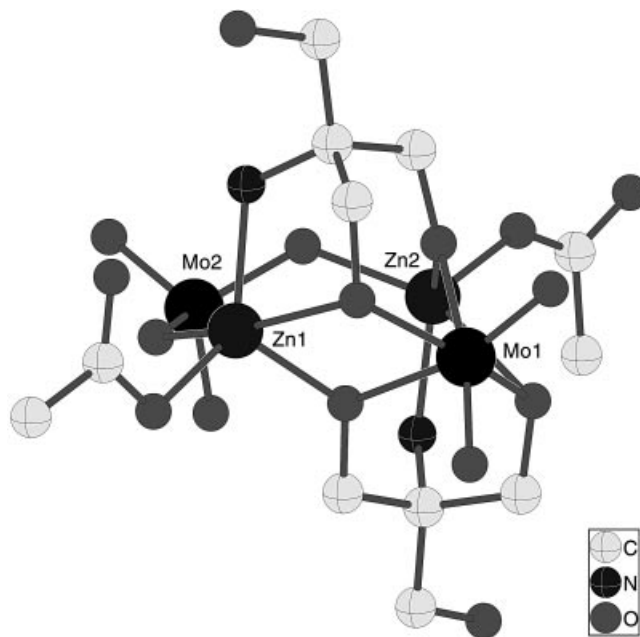


Figure 2. Ball-and-stick representation of the anion of **3**:  $[\text{Mo}_2\text{Zn}_2\text{O}_6\{(\text{OCH}_2)_2\text{C}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}\}_2(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2]^{2-}$ ; note the coordination of the amino groups to the zinc atoms

has a distorted trigonal bipyramidal environment, whereas Zn2 displays distorted tetrahedral coordination. Each of the Zn atoms is bound to the amino functional group of a TRIS molecule and to a monodentate acetate ligand, and is connected by a  $\mu$ -oxo ligand to the Mo2 center. The  $\mu$ -alkoxo bridges formed with the octahedral molybdenum complete the coordination spheres. Thus, the two TRIS molecules are complexed by two oxygen atoms and a nitrogen atom, leaving one OH group of each TRIS free.

Compound **3** was also analyzed by solution NMR spectroscopy. In addition to the signals arising from the tetrabutylammonium cations and the acetate ligands, the <sup>1</sup>H NMR spectrum displays three broad signals of equal intensity which are assigned to the CH<sub>2</sub> groups of TRIS. In the <sup>13</sup>C NMR spectrum, the TRIS ligands give rise to four signals. This analysis does not exclude the fact that the structure of **3** is maintained in solution, with the overlap of some of the signals of the two TRIS molecules. Yet, it seems more likely

that the spectra correspond to one or more compounds resulting from the fragmentation of **3**. The decomposition of **3** in solution is further supported by the appearance of some weak signals in the  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum.

Compound **3** is not suitable as a building block for hybrid molecular materials. However, it is important to point out that the amino group is coordinated to the zinc atom. Such a coordination mode may prohibit the formation of the Anderson structure, as it prevents the incorporation of the zinc atom into the (oxo)molybdenum framework. Based on the well-established HSAB concept,<sup>[41]</sup> it is not surprising that the soft  $\text{Zn}^{\text{II}}$  cation is bound to the nitrogen donor, whereas the hard  $\text{Mo}^{\text{VI}}$  center has a greater affinity towards the oxygen donors. The same factor is likely to play a role with the nickel(II) cation. Indeed, no Anderson-type compound was isolated from the reaction of nickel(II) acetate with  $[\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_4]_4[\alpha\text{-Mo}_8\text{O}_{26}]$  in the presence of TRIS, and only ill-defined mixtures of compounds were obtained.

### Developing Remote Binding Sites

The free amino groups of compounds **1** and **2** could serve as ligands for transition metal ions, and we are currently exploring this possibility. Furthermore, they can react with suitable organic substrates, thus developing different binding sites. With this perspective, we decided to form imines by reaction with aldehydes. Imine formation is known to proceed under conditions under which the functionalized POMs are stable.

Reaction of **1** with 2-pyridinecarbaldehyde afforded  $[\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_4]_3[\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CN}=\text{C}(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})\}_2]$  (**4**) which was isolated in a 77% yield. The complex was characterized by single-crystal X-ray diffraction. Crystallographic data are compiled in Table 1, and the molecular structure of the complex anion is displayed in Figure 3. The polyoxomolybdate retains the Anderson structure of the parent compound **1**. Bond lengths and angles (Table 2) are very similar in both compounds. The 1,2-diimine functional group provides a new bidentate chelating site for transition metal ions, on each side of the polyanion.

Reaction of **1** with 4-pyridinecarbaldehyde proceeded in the same manner giving the corresponding compound  $[\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_4]_3[\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CN}=\text{C}(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})\}_2]$  (**5**), in a 70% yield. IR and NMR spectroscopic studies show that compounds **4** and **5** are very similar. Beside the typical vibrational bands for the Anderson-type core, the IR spectra present a band for the imine functionality at 1643 and 1641  $\text{cm}^{-1}$ , respectively. In the  $^1\text{H}$  NMR spectra, all signals are broadened by the presence of the paramagnetic  $\text{Mn}^{\text{III}}$  center. The chemical shifts for the pyridine rings are in the normal range between  $\delta = 7$  and 9 ppm (for details see Exp. Sect.), whereas the  $\text{CH}_2\text{O}$  groups are highly deshielded since they are closer to the  $\text{Mn}^{\text{III}}$  center. Nevertheless, they also reflect imine formation. The signals for the  $\text{CH}_2\text{O}$  groups are displayed at  $\delta = 52.5$  and 53.9 ppm in compounds **4** and **5**, respectively, relative to  $\delta = 61.1$  ppm in the free amino compound **1**.

Compounds **4** and **5** differ only in the nature of the pendant binding sites. Complex **5** only has monodentate bind-

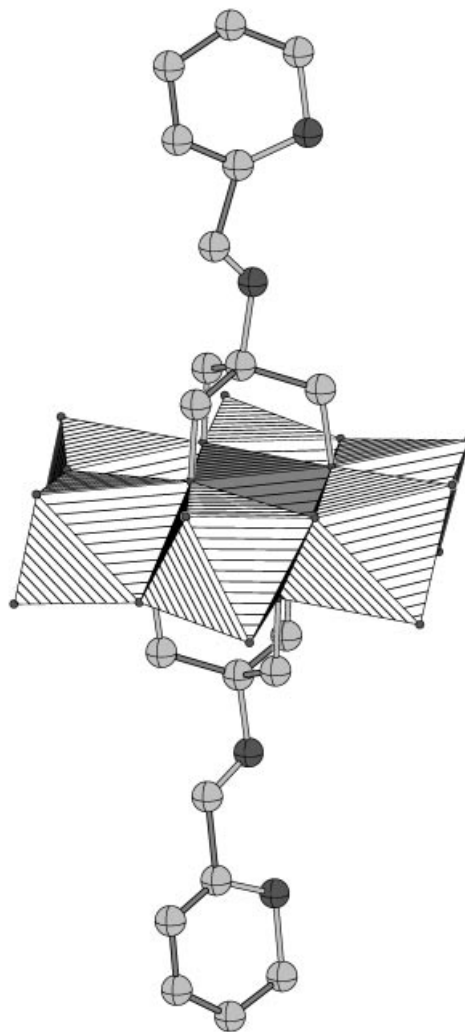


Figure 3. Structure of the anion of **4**:  $[\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CN}=\text{C}(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})\}_2]^{3-}$ ; a chelating binding site is displayed at both sides of the Anderson structure

ing sites, whereas complex **4** has two bidentate binding sites. This opens the way to vary complex formation of transition metals with respect to the type of metal ions bound and the stability of the complex formed. We are currently exploring these possibilities. Our first attempts to coordinate  $\text{Cu}^{\text{II}}$  or  $\text{Pd}^{\text{II}}$  complexes to the grafted ligands on compounds **4** and **5** gave very insoluble compounds. As our long-term goal is developing defined structures in solution, we are now modifying the ligand, and the transition metal complex.

### Conclusion

We have shown the possibility of incorporating the TRIS ligand into a heteropolymolybdate. The self-assembly of such a functionalized POM arising from several metal ions ( $\text{Mo}^{\text{VI}}$ ,  $\text{Mn}^{\text{III}}$ ,  $\text{Fe}^{\text{III}}$ ) and several ligands (oxo, alkoxo) is a highly complex process which relies on the molecular recognition of all the components. Their steric and electronic properties are complementary, thus allowing for the formation of the expected structure in high yields. The affinity of

Zn<sup>II</sup> and Ni<sup>II</sup> metal ions for nitrogen donors the preference of Mo<sup>VI</sup> for oxo and alkoxo ligands are antagonistic, therefore disrupting the formation of the Anderson structure. As a result, mixtures of compounds are present in solutions of molybdate, TRIS and Zn<sup>II</sup> or Ni<sup>II</sup> cations. It was possible to isolate one compound (**3**) of such a mixture in the solid state. This compound contains tetra- and hexacoordinate molybdenum atoms with only O donor atoms, and tetra- and pentacoordinate zinc atoms with N and O ligands.

The grafted ligands on the POM can be modified by organic reactions.<sup>[42]</sup> The development of the binding sites presented here is only one aspect of this chemistry, and it is clear that other functionalities can be introduced in the same way. The advantage of this flexible approach is that the synthesis of the POM core and the introduction of a specific function are two distinct steps. We are exploring this field by separately modifying the POM (molybdates, vanadates, ...) and the function (metal binding, hydrogen bonding, targeting biological substances, ...).

## Experimental Section

**General Remarks:** [N(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>]<sub>4</sub>[α-Mo<sub>8</sub>O<sub>26</sub>]<sup>[43]</sup> and [N(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>]<sub>2</sub>[Mo<sub>2</sub>O<sub>7</sub>]<sup>[44]</sup> were prepared by literature methods. All other chemicals, including solvents, were commercially available as reagent grade and used as received. Elemental analyses were performed by the "Service de microanalyse", Université Pierre et Marie Curie, Paris, France and by the "Service central d'analyse", CNRS, Vernaison, France.

**Spectroscopy:** NMR spectra (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) were recorded with a Bruker AC300 spectrometer at 300 and 75.5 MHz, respectively, at 25 °C unless otherwise stated. Chemical shifts (δ) are expressed in ppm relative to Me<sub>4</sub>Si, the high frequency direction being positive, with the residual solvent peak as standard. Assignment of signals is quoted with respect to numbering within the molecular fragments: "pyr" stands for the pyridine rings, "TBA" stands for the tetrabutylammonium cations. IR spectra were recorded using KBr pellets with a Bio-Rad FTS 165 spectrometer at 4 cm<sup>-1</sup> resolution. Relative intensities are given after the wavenumber as vs = very strong, s = strong, m = medium, w = weak, sh = shoulder, br. = broad.

**X-ray Crystal Structure Determination:** Crystallographic data are summarized in Table 1. Data were recorded at room temperature with an Enraf–Nonius MACH3 diffractometer with graphite-monochromated Mo-K<sub>α</sub> radiation. Unit cell dimensions with estimated standard deviations were obtained from least-squares refinements of the setting angles of 25 automatically centered reflections. Two standard reflections were monitored periodically. Some decay was observed (18, 38 and 22% for compounds **1**, **2** and **4**, respectively) and the data were scaled accordingly. Corrections were made for Lorentz and polarization effects and for absorption (based on Ψ scans for **1** and using DIFABS<sup>[45]</sup> for other compounds). Secondary extinction corrections were found necessary only for compound **2**. Computations were performed by using the PC version of CRYSTALS.<sup>[46]</sup> Atomic form factors for neutral atoms were taken from tabulated values.<sup>[47]</sup> Real and imaginary parts of anomalous dispersion were taken into account. The structures were solved by direct methods<sup>[48]</sup> and successive Fourier maps. For **1** and **2** non-hydrogen atoms were anisotropically refined except for the carbon atoms of the half cation contained in the asymmetric unit which

presents some disorder, and for the oxygen atoms of the water molecules (compound **1**). Restraints were applied to the carbon–carbon distances in both cations and hydrogen atoms were not introduced. For **3** all non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Application of restraints to one of the two acetate ligands was necessary. Hydrogen (C–H) atoms were introduced in calculated positions. For **4**, because of the few observed reflections only manganese, molybdenum and oxygen atoms were refined anisotropically. Restraints were applied to the carbon–carbon distances of the cations and no hydrogen atoms were introduced. In all cases least-squares refinements in full-matrix were carried out by minimizing the function  $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$ , where  $F_o$  and  $F_c$  are the observed and calculated structure factors. Models reached convergence with  $R = \Sigma(|F_o| - |F_c|)/\Sigma w F_o$  and  $R_w = [\Sigma w(|F_o| - |F_c|)^2/\Sigma w(F_o)^2]^{1/2}$ , having values listed in Table 1. In the last stages of the refinement, each reflection was assigned a weight:  $w = w' \{1 - [(|F_o| - |F_c|)/6\sigma(F_o)]^2\}$  with  $w' = 1/\Sigma_r A_r T_r(X)$  with three coefficients for a Chebyshev series, for which  $X = F_o/F_{c(\max)}$ . In the final cycles, no parameter changed by more than 0.2σ (except for **2** where the value was 0.8σ due to the restraints applied to the acetate ligand) and the final difference Fourier maps were free of any significant residual density. CCDC-189392 (**1**), -189393 (**2**), -189394 (**3**) and -189395 (**4**) contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge at [www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html](http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html) [or from the Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; Fax: (internat.) + 44-1223/336-033; E-mail: [deposit@ccdc.cam.ac.uk](mailto:deposit@ccdc.cam.ac.uk)].

## Synthesis and Characterization

[N(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>]<sub>3</sub>[MnMo<sub>6</sub>O<sub>18</sub>{(OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CNH<sub>2</sub>}<sub>2</sub>] (**1**): A mixture of [N(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>]<sub>4</sub>[α-Mo<sub>8</sub>O<sub>26</sub>] (8.00 g, 3.7 mmol), Mn(CH<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O (1.49 g, 5.6 mmol) and (HOCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CNH<sub>2</sub> (1.56 g, 12.8 mmol) in 150 mL of acetonitrile was refluxed for 16 h. The orange solution was cooled to room temperature and filtered to remove a very fine black solid. The filtrate was exposed to ether vapor. After 2 h, a white precipitate was filtered off. The orange filtrate was again exposed to ether vapor for several days. Large orange crystals were obtained. They were isolated by filtration, washed with a small amount of acetonitrile and ether, and dried under vacuum. The crystal for X-ray analysis contained 2 H<sub>2</sub>O. Yield: 7.42 g (80%). C<sub>56</sub>H<sub>124</sub>MnMo<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>24</sub> (1882.21): calcd. C 35.74, H 6.64, Mo 30.58, Mn 2.92, N 3.72; found C 35.73, H 6.72, Mo 29.04, Mn 2.75, N 3.54. IR:  $\tilde{\nu}_{\max}$  = 3290 (ν<sub>as</sub> NH, w), 2961 (ν CH, s), 2936 (ν CH, s), 2875 (ν CH, s), 1611 (w), 1480 (δ CH, s), 1384 (δ CH, m), 1348 (w), 1256 (w), 1151 (w), 1129 (w), 1108 (ν CO, m), 1040 (ν CO, s), 939 (ν Mo=O, s), 919 (ν Mo=O, s), 902 (ν Mo=O, s), 797 (w), 737 (w), 663 (ν Mo–O–Mo, vs), 563 (m), 520 (w), 461 (m), 413 (m), 368 (s), 321 (m), 282 (w) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 0.93 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 36 H, 4-H<sub>TBA</sub>), 1.31 (m, 24 H, 3-H<sub>TBA</sub>), 1.57 (m, 24 H, 2-H<sub>TBA</sub>), 3.16 (m, 24 H, 1-H<sub>TBA</sub>), 61.1 (s, 12 H, CH<sub>2</sub>O) ppm.

[N(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>]<sub>3</sub>[FeMo<sub>6</sub>O<sub>18</sub>{(OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CNH<sub>2</sub>}<sub>2</sub>] (**2**): A mixture of [N(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>]<sub>4</sub>[α-Mo<sub>8</sub>O<sub>26</sub>] (1.08 g, 0.5 mmol), [Fe(acac)<sub>3</sub>] (265 mg, 0.75 mmol, acac = acetylacetonate) and (HOCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CNH<sub>2</sub> (182 mg, 1.5 mmol) in 20 mL of acetonitrile was refluxed for 16 h. The red suspension was cooled to room temperature, and a yellow-orange solid was removed by filtration. The red filtrate was exposed to ether vapor. After 3 d, a microcrystalline solid was isolated by filtration. The compound was recrystallized from DMF to obtain analytically pure **2** with 2 equiv. of DMF. Yield: 615 mg (49%). Crystals suitable for X-ray diffraction were grown by slow ether diffusion into an acetonitrile solution. C<sub>62</sub>H<sub>138</sub>FeMo<sub>6</sub>N<sub>7</sub>O<sub>26</sub>

(2029.31): calcd. C 36.70, H 6.85, Fe 2.75, Mo 28.37, N 4.83; found C 36.01, H 6.80, Fe 2.17, Mo 28.07, N 4.65. IR:  $\tilde{\nu}_{\max}$  = 2961 (v CH, s), 2935 (v CH, s), 2874 (v CH, s), 1654 (w), 1482 ( $\delta$  CH, m), 1382 ( $\delta$  CH, w), 1153 (w), 1129 (w), 1041 (v CO, s), 938 (v Mo=O, vs), 920 (v Mo=O, vs), 902 (v Mo=O, vs), 802 (w), 665 (v Mo–O–Mo, br., vs), 613 (w), 562 (m), 528 (w), 487 (w), 450 (w), 410 (w), 367 (m), 324 (m), 278 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . The paramagnetic nature of the compound prevents the recording of the NMR spectra.

**[N(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>]<sub>2</sub>[Mo<sub>2</sub>Zn<sub>2</sub>O<sub>6</sub>{(OCH<sub>2</sub>)C(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>OH}<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] (3):** A solution of [N(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>]<sub>2</sub>[Mo<sub>2</sub>O<sub>7</sub>] (1.58 g, 2.0 mmol), Zn(CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (878 mg, 4.0 mmol) and (HOCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CNH<sub>2</sub> (485 mg, 4.0 mmol) in 20 mL of acetonitrile was heated under reflux. After 20 min, the mixture became cloudy. After 16 h, the reaction mixture was filtered while hot. The filtrate was cooled to room temperature and exposed to ether vapor. Colorless crystals formed over a period of 2 months. They were isolated by filtration and dried under vacuum for analysis. Yield: 0.91 g (36%). The crystal used in the X-ray diffraction analysis was found to contain one equiv. of acetonitrile per polyanion. C<sub>44</sub>H<sub>96</sub>Mo<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>16</sub>Zn<sub>2</sub> (1259.91): calcd. C 41.95, H 7.68, N 4.45; found C 42.05, H 7.69, N 4.60. IR:  $\tilde{\nu}_{\max}$  = 2962 (v CH, s), 2936 (v CH, s), 2876 (v CH, s), 2849 (s, sh), 2875 (w), 1615 (s), 1586 (s, sh), 1486 ( $\delta$  CH, s), 1460 ( $\delta$  CH, m), 1418 (m, sh), 1381 ( $\delta$  CH, s), 1326 (m), 1278 (w), 1153 (m), 1104 (m, sh), 1088 (s, sh), 1075 (s), 1020 (v CO, s), 972 (s), 939 (w, sh), 913 (v Mo=O, vs), 890 (v Mo=O, vs), 847 (v Mo=O, vs), 825 (sh), 792 (sh), 739 (w), 671 (m), 662 (m), 615 (w), 561 (w), 525 (m), 449 (w), 421 (w), 336 (w), 330 (w), 292 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 80 °C):  $\delta$  = 0.95 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 24 H, 4-H<sub>TBA</sub>), 1.36 (m, 16 H, 3-H<sub>TBA</sub>), 1.63 (m, 16 H, 2-H<sub>TBA</sub>), 1.78 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>), 3.22 (m, 16 H, 1-H<sub>TBA</sub>), 3.4–3.6 (br.), 3.9–4.05 (br.), 4.1–4.25 (br.), (ca. 4 H each) ppm. <sup>13</sup>C NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 80 °C):  $\delta$  = 13.5 (C<sub>TBA-4</sub>), 19.2 (C<sub>TBA-3</sub>), 23.1 (C<sub>TBA-2</sub>), 23.8 (CH<sub>3</sub>COO), 56.7, 57.5 (C<sub>TBA-1</sub>), 64.1, 70.8, 78.9, 176.1 (CH<sub>3</sub>COO) ppm.

**[N(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>]<sub>3</sub>[MnMo<sub>6</sub>O<sub>18</sub>{(OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CN=C(2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N)}<sub>2</sub>] (4):** 2-Pyridinecarbaldehyde (330  $\mu$ L, 3.5 mmol) and glacial acetic acid (10  $\mu$ L, 0.17 mmol) were added to a boiling solution of **1** (3.00 g, 1.6 mmol) in 100 mL of methanol. After 10 min, an orange solid began to precipitate. The mixture was heated under reflux for further 3.5 h. After cooling to room temperature, a methanolic solution of [N(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>](OH) (*c* = 5.09·10<sup>-3</sup> M, 34 mL, 0.17 mmol) was added and the orange precipitate was isolated by filtration, washed with methanol and dried under vacuum. Yield: 2.54 g (77%). Crystals suitable for X-ray diffraction were grown by slow ether diffusion into an acetonitrile solution. C<sub>68</sub>H<sub>130</sub>MnMo<sub>6</sub>N<sub>7</sub>O<sub>24</sub> (2060.40): calcd. C 39.64, H 6.36, N 4.76; found C 39.58, H 6.47, N 4.89. <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 80 °C):  $\delta$  = 0.93 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 36 H, 4-H<sub>TBA</sub>), 1.34 (m, 24 H, 3-H<sub>TBA</sub>), 1.61 (m, 24 H, 2-H<sub>TBA</sub>), 3.18 (m, 24 H, 1-H<sub>TBA</sub>), 7.28 (2 H, 5-H<sub>pyr</sub>), 7.84 (2 H, 4-H<sub>pyr</sub>), 7.94 (2 H, 3-H<sub>pyr</sub>), 8.24 (2 H, CH=N<sub>pyr</sub>), 8.72 (2 H, 6-H<sub>pyr</sub>), 52.5 (12 H, CH<sub>2</sub>O) ppm. Heating is necessary for solubilization. The signals corresponding to protons on the anion are broadened due to the presence of Mn<sup>III</sup>. <sup>13</sup>C NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 80 °C):  $\delta$  = 12.82 (C<sub>TBA-4</sub>), 18.79 (C<sub>TBA-3</sub>), 22.78 (C<sub>TBA-2</sub>), 57.71 (C<sub>TBA-1</sub>), 121.6 (C<sub>pyr-5</sub>), 125.7 (C<sub>pyr-3</sub>), 135.8 (C<sub>pyr-4</sub>), 148.0 (C<sub>pyr-2</sub>), 151.6 (C<sub>pyr-6</sub>), 198.0 (CH=N<sub>pyr</sub>) ppm. IR:  $\tilde{\nu}_{\max}$  = 2961 (v CH, s), 2936 (v CH, s), 2875 (v CH, s), 1643 (C=N, m), 1584 (Ar, w), 1567 (Ar, w), 1482 ( $\delta$  CH, s), 1469 ( $\delta$  CH, m), 1381 ( $\delta$  CH, m), 1345 (w), 1262 (w), 1152 (w), 1095 (w), 1088 (w), 1026 (v CO, s), 992 (w), 941 (v Mo=O, s), 921 (v Mo=O, s), 904 (v Mo=O, s), 803 (w), 782 (w), 664 (v Mo–O–Mo, vs), 592 (w), 562 (m), 463 (m), 410 (m), 366 (s), 321 (m), 260 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**[N(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>]<sub>3</sub>[MnMo<sub>6</sub>O<sub>18</sub>{(OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CN=C(4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N)}<sub>2</sub>] (5):** The compound was obtained as an orange solid by the same procedure as for **4**. Compound **5** is more soluble than **4** in polar organic solvents. Yield: 2.23 g (70%). C<sub>68</sub>H<sub>130</sub>MnMo<sub>6</sub>N<sub>7</sub>O<sub>24</sub> (2060.40): calcd. C 39.64, H 6.36, N 4.76; found C 39.41, H 6.47, N 4.77. <sup>1</sup>H NMR (67 °C):  $\delta$  = 0.98 (br., 36 H, 4-H<sub>TBA</sub>), 1.41 (br., 24 H, 3-H<sub>TBA</sub>), 1.66 (br., 24 H, 2-H<sub>TBA</sub>), 3.17 (br., 24 H, 1-H<sub>TBA</sub>), 7.56 (br., 4 H, 3-H<sub>pyr</sub>, 6-H<sub>pyr</sub>), 8.41 (br., 2 H, CH=N<sub>pyr</sub>), 8.68 (br., 4 H, 4-H<sub>pyr</sub>, 5-H<sub>pyr</sub>), 53.9 (br., 12 H, CH<sub>2</sub>O) ppm. <sup>13</sup>C NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  = 13.60 (C<sub>TBA-4</sub>), 19.33 (C<sub>TBA-3</sub>), 23.07 (C<sub>TBA-2</sub>), 57.50 (C<sub>TBA-1</sub>), 123.6 (C<sub>pyr-3</sub>, C<sub>pyr-6</sub>), 136.1 (C<sub>pyr-2</sub>), 149.4 (C<sub>pyr-4</sub>, C<sub>pyr-5</sub>), 197.6 (CH=N<sub>pyr</sub>), 217.3 (CH<sub>2</sub>O) ppm. IR:  $\tilde{\nu}_{\max}$  = 2961 (v CH, s), 2935 (v CH, s), 2874 (v CH, s), 1641 (C=N, m), 1597 (Ar, m), 1559 (Ar, m), 1480 ( $\delta$  CH, s), 1467 ( $\delta$  CH, m), 1408 (m), 1381 ( $\delta$  CH, m), 1348 (w), 1322 (w), 1232 (w), 1170 (w), 1153 (w), 1094 (w), 1084 (w), 1026 (v CO, s), 940 (v Mo=O, s), 921 (v Mo=O, s), 903 (v Mo=O, s), 818 (w), 803 (w), 736 (w), 664 (v Mo–O–Mo, vs), 563 (m), 521 (w), 465 (m), 410 (m), 367 (s), 322 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

## Acknowledgments

We would like to acknowledge the support from the Pierre and Marie Curie University and the CNRS.

- [1] P. Gouzerh, A. Proust, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 77–112.
- [2] C. Sanchez, G. J. de Soler-Illia, F. Ribot, T. Lalot, C. R. Mayer, V. Cabuil, *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 3061–3083.
- [3] C. Hu, Y. Wang, Y. Li, E. Wang, *Chem. J. Internet* **2001**, *3*, 22.
- [4] C. R. Mayer, R. Thouvenot, T. Lalot, *Chem. Mater.* **2000**, *12*, 257–260.
- [5] C. R. Mayer, R. Thouvenot, T. Lalot, *Macromolecules* **2000**, *33*, 4433–4437.
- [6] A. R. Moore, H. Kwen, A. M. Beatty, E. A. Maatta, *Chem. Commun.* **2000**, 1793–1794.
- [7] C. G. Hamaker, A. M. Beatty, E. A. Maatta, in *Abstr. Pap. Am. Chem. Soc.* **2001**, vol. 221, pp. INOR-341.
- [8] H. Zeng, G. R. Newkome, C. L. Hill, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1772–1774.
- [9] R. C. Schroden, C. F. Blanford, B. J. Melde, B. J. S. Johnson, A. Stein, *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 1074–1081.
- [10] J.-P. Sauvage, *Transition Metals in Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **1999**.
- [11] G. F. Swiegers, T. J. Malefetse, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3483–3537.
- [12] B. J. Holliday, C. A. Mirkin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2022–2043.
- [13] B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, N. Boumediene, E. Leize, A. Van Dorsselaer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3265–3268.
- [14] M. T. Pope, *Heteropoly and Isopoly Oxometalates*, Springer Verlag, Berlin, **1983**.
- [15] R. Villanneau, A. Proust, F. Robert, P. Gouzerh, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 421–426.
- [16] M. Sadakane, M. H. Dickman, M. T. Pope, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2914–2916.
- [17] Q.-H. Luo, R. C. Howell, M. Dankova, J. Bartis, C. W. Williams, W. D. Horrocks, Jr., V. G. Young, A. L. Rheingold, L. C. Francesconi, M. R. Antonio, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 1894–1901.
- [18] L. Ruhlmann, J. Canny, R. Contant, R. Thouvenot, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 3811–3819.
- [19] T. M. Anderson, X. Zhang, K. I. Hardcastle, C. L. Hill, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 2477–2488.
- [20] L. Xu, H. Zhang, E. Wang, D. G. Kurth, Z. Li, *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 654–657.
- [21] R. Neumann, *Prog. Inorg. Chem.* **1998**, *47*, 317–370.
- [22] B. Yan, Y. Xu, X. Bu, N. K. Goh, L. S. Chia, G. D. Stucky, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2009–20014.

- [23] J. R. Galan-Mascaros, C. Giménez-Saiz, S. Triki, C. J. Gomez-Garcia, E. Coronado, L. Ouahab, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1460–1462.
- [24] A. Müller, E. Krickemeyer, S. K. Das, P. Kögerler, S. Sakar, H. Bögge, M. Schmidtman, S. Sakar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1612–1614.
- [25] J. L. Stark, V. G. Young, Jr., E. A. Maatta, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2547–2548.
- [26] B. J. S. Johnson, R. C. Schroden, C. Zhu, V. G. Young, Jr., A. Stein, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 2213–2218.
- [27] M. Piepenbrink, M. U. Triller, N. H. J. Gorman, B. Krebs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2523–2525.
- [28] B. Hasenknopf, R. Delmont, P. Herson, P. Gouzerh, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 1081–1087.
- [29] M. I. Khan, Q. Chen, J. Zubieta, D. P. Goshorn, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 1556–1558.
- [30] Q. Chen, D. P. Goshorn, C. P. Scholes, X. L. Tan, J. Zubieta, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4667–4681.
- [31] A. Mueller, J. Meyer, H. Boegge, A. Stammler, A. Botar, Z. *Anorg. Allg. Chem.* **1995**, *621*, 1818–1831.
- [32] Y. Hou, C. L. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11823–11830.
- [33] M. I. Khan, Q. Chen, D. P. Goshorn, H. Hope, S. Parkin, J. Zubieta, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3341–3346.
- [34] R. Delmont, A. Proust, F. Robert, P. Herson, P. Gouzerh, *C. R. Acad. Sci. Paris, Sér. IIc* **2000**, *3*, 147–155.
- [35] M. T. Pope, in *Comprehensive Coordination Chemistry*, vol. 3, 1st ed. (Eds.: S. G. Wilkinson, R. D. Gillard, J. A. McCleverty), Pergamon Press, Oxford, **1987**, pp. 1023–1056.
- [36] P. A. Lorenzo-Luis, P. Gili, *Recent Res. Dev. Inorg. Chem.* **2000**, *2*, 185–196.
- [37] K. Nomiya, T. Takahashi, T. Shirai, M. Miwa, *Polyhedron* **1987**, *6*, 213–218.
- [38] L. Bi, E. Wang, L. Xu, R. Huang, *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *305*, 163–171.
- [39] Q. Chen, J. Zubieta, *Inorg. Chim. Acta* **1992**, 198–200, 95–110.
- [40] I. L. Botto, A. C. Garcia, H. J. Thomas, *J. Phys. Chem. Solids* **1992**, *53*, 1075–1080.
- [41] Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533–3539.
- [42] J. F. W. Keana, M. D. Ogan, Y. Lu, M. Beer, J. Varkey, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7957–7963.
- [43] N. Hur, W. G. Klemperer, R.-C. Wang, in *Inorg. Synth.*, vol. 27 (Ed.: A. P. Ginsberg), John Wiley & Sons, New York, **1990**, p. 78.
- [44] N. H. Hur, W. G. Klemperer, R.-C. Wang, in *Inorg. Synth.*, vol. 27 (Ed.: A. P. Ginsberg), John Wiley & Sons, New York, **1990**, pp. 79–80.
- [45] N. Walker, D. Stuart, *Acta Crystallogr., Sect. A* **1983**, *39*, 158–166.
- [46] D. J. Watkin, J. R. Carruthers, P. W. Betteridge, *CRYSTALS, An Advanced Crystallographic Computer Program*, Chemical Crystallography Laboratory, Oxford, **1989**.
- [47] *International Tables for X-ray Crystallography*, Kynoch Press, Birmingham, **1974**, vol. IV.
- [48] G. M. Sheldrick, *SHELXS86, Program for Crystal Structure Solution*, University of Göttingen Göttingen, **1986**.

Received December 11, 2002





## Assembly of a polyoxometalate into an anisotropic gel

Sophie Favette,<sup>a</sup> Bernold Hasenknopf,<sup>\*a</sup> Jacqueline Vaissermann,<sup>a</sup> Pierre Guzerh<sup>a</sup> and Cécile Roux<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de Chimie Inorganique et Matériaux Moléculaires-UMR 7071, Université Pierre et Marie Curie, Case Courrier 42, 4 place Jussieu, 75252 Paris cedex 05, France. E-mail: hasen@ccr.jussieu.fr; Fax: (+33) 1 44 27 38 41

<sup>b</sup> Laboratoire de la Matière Condensée-UMR 7574, Université Pierre et Marie Curie, Case Courrier 174, 4 place Jussieu, 75252 Paris cedex 05, France

Received (in Cambridge, UK) 29th July 2003, Accepted 9th September 2003

First published as an Advance Article on the web 25th September 2003

The self-assembly of the polyoxomolybdate  $[\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CNHCO}(4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N})_2\}_2]^{3-}$  and  $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$  yields a transparent and birefringent gel.

Polyoxometalates (POMs) are of current interest for their photochemical, electrochemical and catalytic properties.<sup>1</sup> The preparation of POM based materials is therefore an active field of research, and in particular the combination of POMs with organic molecules has given rise to a variety of organic-inorganic hybrid materials.<sup>2,3</sup> Different strategies are explored. In one approach, organic polymers contain covalently bonded POMs in their backbone or as pendant groups.<sup>4,5</sup> Such compounds form gels under suitable conditions.<sup>6</sup> In another approach, coordination compounds (mainly organodiimine coordination polymers of transition metals) have been combined with polyoxomolybdates to yield new oxide materials with a designed scaffolding.<sup>7</sup> The organic component plays a role as template for the oxide structure. Our approach consists of the combination of these two strategies, *i.e.* scaffolding POMs by metal coordination to organic ligands that are covalently bound to the POMs.<sup>8</sup> We have therefore prepared POMs with pendant ligands that have free binding sites for metal ions and studied their coordination chemistry. We present here our results of the coordination of  $\text{Pd}^{\text{II}}$  to pyridine ligands grafted onto an Anderson type polyoxomolybdate.

The complex  $[\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CNHCO}(4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N})_2\}_2]^{3-}$  **1** was obtained by the treatment of  $(\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_4)_4[\alpha\text{-Mo}_8\text{O}_{26}]$  with  $\text{Mn}(\text{CH}_3\text{COO})_3$  and  $(\text{HOCH}_2)_3\text{CNHCO}(4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N})$  in refluxing acetonitrile, following our published procedure.<sup>9</sup> Single crystals of the compound were grown by slow ether diffusion. The molecular structure of **1** was determined by X-ray diffraction (Fig. 1).<sup>†</sup> It consists of the planar, hexagonal Anderson polyanion with a tris-alkoxo ligand on each side. The structure corresponds to the  $\delta$  isomer, where the alkoxo ligands cap the central heteroatom. Bond distances and angles within the polyoxomolybdate are similar to those observed in previously reported compounds.<sup>9</sup> The pyridine rings of the two tris-alkoxo ligands are not involved in metal binding. It follows from the symmetry and the rigidity of the structure of **1**, that it can be compared to 4,4'-bipyridine with

a large spacer between the pyridine rings. The pyridine nitrogens are almost 2 nm apart from each other.

As 4,4'-bipyridine has proven to be a valuable ligand in supramolecular coordination chemistry (in solution and in the solid state), an exciting coordination chemistry can be expected for **1**.

The substitution of benzonitrile coordinated to  $\text{Pd}^{\text{II}}$  by pyridine is known to proceed smoothly.<sup>10</sup> Thus, on addition of  $[\text{PdCl}_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{CN})_2]$  **2**<sup>11</sup> to a solution of **1** in acetonitrile at millimolar concentrations, the compound  $[\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CNHCO}(4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N})_2(\text{PdCl}_2)\}_n]^{3n-}$  **3** was formed.<sup>‡</sup> We followed the stepwise addition of **2** to **1** by <sup>1</sup>H-NMR (Fig. 2), although the signals were broadened by the presence of the paramagnetic  $\text{Mn}^{\text{III}}$  ion, and the protons in the 3,5-position of pyridine ( $\text{H}_b$ ) were masked by benzonitrile. With increasing amount of **2**, a new signal at 8.81 ppm for the protons in positions 2 and 6 on the pyridine rings ( $\text{H}_a$ ) increased, while the signal at 8.65 ppm decreased. This new signal can be attributed to pyridine coordinated to  $\text{Pd}^{\text{II}}$ . From the integration of the two signals, the mole fraction of complexed pyridine can be estimated. It is found to be about 85% of the amount of **2** added. This indicates an equilibrium of complexed and uncomplexed pyridine rings of **1** strongly in favour of the complex. As the geometric constraints of the Anderson structure prevent the binding of both pyridine rings of one molecule of **1** to the same Pd centre, compound **3** should present a cyclic or linear oligomeric or polymeric structure.

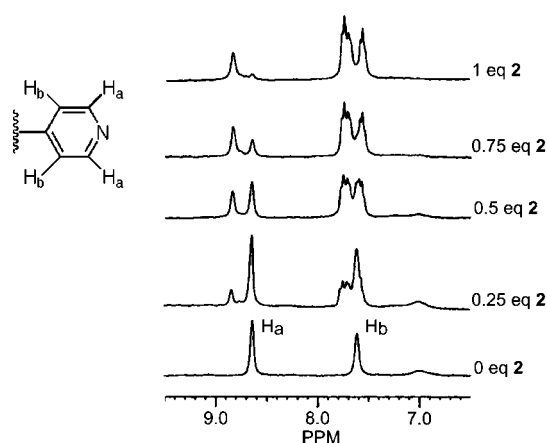


Fig. 2 Part of the <sup>1</sup>H NMR spectra of the titration of  $[\text{PdCl}_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{CN})_2]$  **2** to a solution of  $[\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CNHCO}(4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N})_2\}_2]^{3-}$  **1**.

Addition of methanol to the acetonitrile solution of **3** yielded after 1–2 days a transparent gel with the consistency of gummi candy, although it is not as flexible. It can be cut in slices, and it breaks into pieces on stress. The orange colour of the gel is identical to the initial solution. Ageing at room temperature over a week produced syneresis, and this process resulted in the shrinkage of the gel. Whereas the original gel appeared dark under crossed polarized light, observation after ageing through crossed polarizers showed a homogeneous, birefringent gel

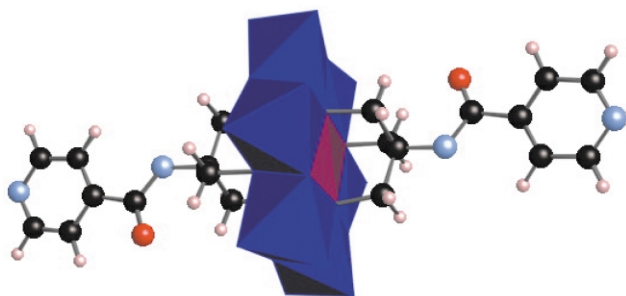
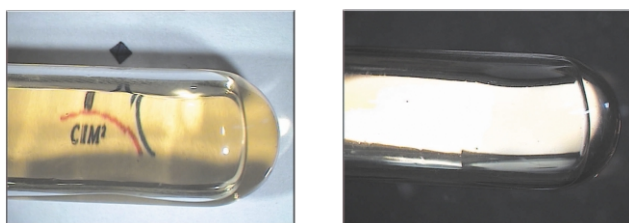


Fig. 1 Structure of  $[\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CNHCO}(4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N})_2\}_2]^{3-}$  **1**. The oxometalate core is represented by coordination polyhedra (blue Mo, purple Mn), the organic ligands as ball-and-stick models (black C, red O, light blue N, pink H).

(Fig. 3). This birefringence clearly indicates an anisotropic order in the material.

The gel appeared to be thermally stable. On heating up to the boiling point of the solvents, no melting of the gel was observed. This excludes a physical gel.



**Fig. 3** Two photographs of the gel in a test tube of 1 cm in diameter. Left: taken under ambient light to show the transparency of the gel; Right: taken through crossed polarizers to show the birefringence of the gel.

After total evaporation of the solvents, a transparent orange film was obtained which was still birefringent. IR spectroscopic analysis of this xerogel showed the intact Anderson structure of **1** and the absence of benzonitrile, in agreement with the formulation  $[\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CNHCO}(4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N})\}_2(\text{PdCl}_2)]_n^{3n-}$  for **3**. The compound did not swell or redissolve in acetonitrile or any other solvent.

It should be noted that no gel was formed from a solution of **1** in the absence of **2**. Furthermore, no reaction was observed between the ligand  $(\text{HOCH}_2)_3\text{CNHCO}(4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N})$  and **2** in acetonitrile because of the insolubility of the former compound. Thus, the functionalized POM **1** and the assembling metal **2** are required to obtain the gel.

We investigated the influence of co-solvents and concentration of **1** and **2** on the gel forming process. Acetonitrile solutions of an equimolar amount of **1** and **2** at concentrations between  $5 \cdot 10^{-4}$  M and  $10^{-2}$  M were prepared and mixed with the same volume of methanol, hexane or ether. All mixtures formed birefringent gels, but with hexane or ether some precipitation occurred. The time of gelification and of syneresis depended largely on the concentration. A visual change in the viscosity of the solution was observed after hours in the most concentrated mixture, and after almost three weeks in the most dilute. Rheological measurements are currently being undertaken to determine precisely the gelation time and the viscoelastic properties of the gel. Birefringence also depended on the concentration. The more concentrated the solution, the brighter the gel looks under crossed polarizers.

Gelification occurs when a macromolecular or colloidal solid is dispersed in a liquid. We are currently investigating the structure of these gels. Our working hypothesis is that the coordination of **2** to **1** forms polymeric strands. The strands could then be reticulated by supramolecular interactions with neighboring strands<sup>12</sup> and/or solvent molecules.<sup>10</sup> During the syneresis, these intermolecular interactions increase, causing an alignment of the polymer strands. This would explain the observed birefringence. According to this hypothesis, our system is comparable to polymer gels, and differs from colloidal organization observed in other POM containing systems.<sup>13–15</sup>

We have shown here the possibility of preparing gels incorporating functionalized POMs by metal coordination. This approach is complementary to the covalent polymers of POMs reported in the literature. A particularly interesting feature of

these gels is their birefringence, which proves an anisotropic arrangement in the material.

Generally speaking, this work extends the known organic–inorganic hybrid materials. We are now evaluating ways to modify the chemical and physical properties of the gel by using different POMs and other assembling metal ions.

## Notes and references

† *Crystal data for 1*:  $[(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}]_3[\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CNHCO}(4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N})\}_2](\text{CH}_3\text{CN})_4$ ,  $M = 2254.6$ , monoclinic, space group  $C2/c$ ,  $a = 34.272(20)$ ,  $b = 14.094(4)$ ,  $c = 24.568(15)$  Å,  $\beta = 125.51(5)^\circ$ ,  $V = 961(10)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $D_c = 1.55$  g·cm<sup>-3</sup>,  $F(000) = 4632$ . Graphite-monochromated Mo–K $\alpha$  radiation  $\lambda = 0.71073$  Å,  $T = 210$  K. Of 8482 independent reflections measured over  $h: -40$  to  $33$ ,  $k: 0$  to  $16$ ,  $l: 0$  to  $29$  from an orange box of ca. 0.45 mm on a Enraf-Nonius CAD4 diffractometer, 6316 reflections with  $I > 3\sigma(I)$  were retained for calculations. The structure was solved using direct methods and refined on  $F$  using the CRYSTALS program package.  $R_1 = 0.0411$ ,  $wR_2 = 0.0488$ , GoF = 1.033. Hydrogen atoms were not refined for the solvent and counterions. CCDC 216609. See <http://www.rsc.org/suppdata/cc/b3/b308889h/> for crystallographic files in CIF or other electronic format.

‡ Synthesis of  $[(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}]_3[\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CNHCO}(4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N})\}_2(\text{PdCl}_2)]_n$  **3**: A mixture of  $[(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}]_3[\text{MnMo}_6\text{O}_{18}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CNHCO}(4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N})\}_2]$  (114 mg, 0.054 mmol) and  $[\text{PdCl}_2(\text{NCPH}_2)]$  (21 mg, 0.054 mmol) was refluxed in 10 mL of acetonitrile for half an hour. After cooling to room temperature, 10 mL of methanol were added and the solution was kept in a test tube sealed with a cork stopper. The gel was obtained in two days. It was dried at air and subsequently under vacuum for IR and elemental analysis.

IR (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  ( $s$  strong,  $m$  medium,  $w$  weak) 3055  $w$ , 2960  $m$ , 2933  $m$ , 2872  $m$ , 1672  $s$ , 1546  $m$ , 1484  $m$ , 1468  $m$ , 1422  $w$ , 1382  $w$ , 1326  $m$ , 1286  $w$ , 1097  $m$ , 1064  $m$ , 1024  $s$ , 943  $s$ , 919  $s$ , 902  $s$ , 855  $w$ , 809  $w$ , 765  $w$ , 667  $s$ , 566  $m$ , 461  $m$ , 411  $w$ , 365  $s$ , 319  $m$ . Anal. Calc. for  $\text{MnMo}_6\text{O}_{26}\text{C}_{68}\text{H}_{130}\text{N}_7\text{PdCl}_2$  (2269.71): C, 35.98; H, 5.77; N, 4.32%. Found: C, 35.47; H, 5.73; N, 4.06%.

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , before addition of methanol):  $\delta$  0.95 ( $m$ , 36H), 1.35 ( $m$ , 24H), 1.60 ( $m$ , 24H) and 3.09 ( $m$ , 24H) ( $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}$ ); 7.68 (broad, 4H,  $\text{H}_{\text{pyr}-3}$ ,  $\text{H}_{\text{pyr}-5}$ ) and 8.81 (broad, 4H,  $\text{H}_{\text{pyr}-2}$ ,  $\text{H}_{\text{pyr}-6}$ ); 44.7 (broad, 12H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ).

- 1 Special issue on polyoxometalates, *Chem. Rev.*, 1998, **98**.
- 2 C. Sanchez, G. J. de Soler-Illia, F. Ribot, T. Lalot, C. R. Mayer and V. Cabuil, *Chem. Mater.*, 2001, **13**, 3061.
- 3 H. Changwen, W. Yonghui, L. Yangguang and E. Wang, *Chem. J. Internet*, 2001, **3**, 22.
- 4 P. Judeinstein, *Chem. Mater.*, 1992, **4**, 4.
- 5 A. R. Moore, H. Kwen, A. M. Beatty and E. A. Maatta, *Chem. Commun.*, 2000, 1793.
- 6 C. R. Mayer, R. Thouvenot and T. Lalot, *Chem. Mater.*, 2000, **12**, 257.
- 7 P. J. Hagrman, D. Hagrman and J. Zubieta, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, **38**, 2639.
- 8 P. R. Marcoux, B. Hasenknopf, J. Vaissermann and P. Gouzerh, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2003, 2406.
- 9 B. Hasenknopf, R. Delmont, P. Herson and P. Gouzerh, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2002, 1081.
- 10 Z. Qin, M. C. Jennings and R. J. Puddephatt, *Inorg. Chem.*, 2001, **40**, 6220.
- 11 G. K. Anderson and M. Lin, *Inorg. Synth.*, 1990, **28**, 60.
- 12 B. J. S. Johnson, R. C. Schroden, C. Zhu, V. G. Young, Jr. and A. Stein, *Inorg. Chem.*, 2002, **41**, 2213.
- 13 D. G. Kurth, P. Lehmann, D. Volkmer, H. Colfen, M. J. Koop, A. Müller and A. Du Chesne, *Chem. Eur. J.*, 2000, **6**, 385.
- 14 S. Polarz, B. Smarsly and M. Antonietti, *Chem. Phys. Chem.*, 2001, **2**, 457.
- 15 H. Choi, Y.-U. Kwon and O. H. Han, *Chem. Mater.*, 1999, **11**, 1641.

## 5 COMPLEXES POM-LANTHANIDES; CHIRALITE ET CATALYSE

Ce chapitre résume les travaux sur les complexes de lanthanides des POMs auxquels j'ai participé. J'ai commencé ce sujet de recherche en collaboration avec Serge Thorimbert et Emmanuel Lacôte de l'équipe de Max Malacria (Université Pierre et Marie Curie) pendant l'année d'ATER de Géraldine Lenoble, et nous continuons à le développer dans le cadre de la thèse de Cécile Boglio.

### 5.1 Les complexes POM-lanthanides

La combinaison des lanthanides et des POMs donne lieu à une variété de composés et de matériaux qui combinent les propriétés intrinsèques des deux composants [93]. Les lanthanides apportent notamment des fonctions utiles tels que la luminescence [94], le magnétisme [95] ou l'acidité de Lewis [96]. Les travaux de Yamase et d'autres [23, 97] ont montré que l'excitation des transitions LMCT des POMs peut conduire à un transfert d'énergie vers un lanthanide et ainsi à la luminescence. Cette propriété est recherchée dans la fabrication de matériaux luminescents. Ainsi, des films luminescents contenant des complexes POM-lanthanides tels que  $[\text{EuP}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110}]^{12-}$  [98]  $[\text{Eu}(\text{XW}_{11}\text{O}_{39})_2]^{n-}$  ( $\text{X} = \text{Si}, \text{Ge}, n = 13$ ;  $\text{X} = \text{B}, n = 15$ ) [99],  $[\text{Ln}(\text{BW}_{11}\text{O}_{39})(\text{H}_2\text{O})_3]^{6-}$  ( $\text{Ln} = \text{Sm}, \text{Eu}, \text{Tb}, \text{Er}$ ) [100],  $[\text{Eu}(\text{SiW}_{10}\text{VO}_{39})_2]^{15-}$  [101] ou  $[\text{Ln}(\text{P}_2\text{Mo}_{17}\text{O}_{61})_2]^{17-}$  ( $\text{Ln} = \text{Eu}, \text{Tb}$ ) [102] ont été élaborés essentiellement par des méthodes d'assemblage électrostatique couche-par-couche (*layer-by-layer*). Le même type de composés permet également l'obtention de films électrochromes [103, 104].

En dehors des fonctions apportées par les lanthanides, leur combinaison avec des POMs est très intéressante d'un point de vue structural. La complexation des lanthanides par des POMs saturés permet l'obtention de polymères de coordination à l'état solide [105-109]. Leur structure précise dépend souvent de la nature du lanthanide. L'utilisation de POMs lacunaires qui ont des ligands oxo plus basiques, permet de former des complexes plus stables [93, 110-114]. De plus, la non-complémentarité des sites de coordination dans les POMs lacunaires et des préférences de coordination des lanthanides est un problème de chimie supramoléculaire très intéressant. Elle entraîne souvent la formation de grands assemblages [97, 115-118], mais l'on observe également la formation de polymères [110, 119]. La plupart des études en solution ont été menées dans l'eau. Plusieurs raisons nous ont amené à les reprendre en

solvant organique. D'abord, le changement de solvant entraîne un déplacement des équilibres de complexation et de nouvelles espèces peuvent devenir accessibles. Ensuite, nous souhaitons explorer les propriétés acides de Lewis des lanthanides incorporés dans les POMs pour des transformations organiques. Cette propriété pourrait s'ajouter aux propriétés catalytiques acides de Brønsted ou d'oxydation connues pour les POMs. Nous nous sommes alors intéressés aux complexes des lanthanides avec  $[PW_{11}O_{39}]^{7-}$  et  $\alpha_1$ - ou  $\alpha_2$ - $[P_2W_{17}O_{61}]^{10-}$ .

## 5.2 Dimerisation du complexe d'ytterbium de $[PW_{11}O_{39}]^{7-}$

Les dérivés lacunaires monovacants des POMs à structure de Keggin  $[XM_{11}O_{39}]^{n-}$  ou de Dawson  $[X_2M_{17}O_{61}]^{m-}$  sont connus pour former des complexes de stœchiométrie 1:1 ou 1:2 Ln:POM avec les ions lanthanides(III) [120]. Dans les complexes 1:2, le lanthanide est pris en sandwich entre deux POMs. Dans les complexes 1:1, le lanthanide occupe la lacune du POM et complète sa sphère de coordination avec des molécules d'eau. Puisque nous nous intéressons aux propriétés acides de Lewis du lanthanide dans le POM, nous avons focalisé nos travaux sur les complexes de stœchiométrie 1:1. Les composés à structure de Dawson forment souvent des dimères à l'état solide, où des ligands oxo terminaux d'un POM se coordonnent au lanthanide d'un autre, et vice versa, par exemple dans  $\alpha_1$ - $\{Ce(H_2O)_4(P_2W_{17}O_{61})\}_2$  [121]. Dans la série Keggin se forment des polymères de coordination tel que  $(NH_4)_5[Ln(H_2O)_3(\alpha-SiW_{11}O_{39})]$  (Ln = La, Ce) [122]. Mialane et al. ont démontré qu'on peut obtenir des chaînes avec les stœchiométries 1:1 et 1:2 [119]. Le système  $\{Yb(\alpha-SiW_{11}O_{39})\}$  est particulièrement intéressant. Selon les conditions expérimentales, on peut obtenir soit un arrangement linéaire infini de composition  $[Yb(H_2O)_5(\alpha-SiW_{11}O_{39})]^{5-}$  [119], soit un complexe discret  $\{Yb(H_2O)_2(\alpha-SiW_{11}O_{39})\}_2(\mu-CH_3COO)_2]^{12-}$  [123]. Les ligands acétate relient les deux sous-unités par complexation des ions ytterbium. Un dimère du type  $[Yb(\alpha-SiW_{11}O_{39})_2]^{13-}$  n'a jamais été isolé.

Les complexes de lanthanides avec l'analogue tungstophosphate  $[PW_{11}O_{39}]^{7-}$  ont été moins étudiés. Peacock a mentionné dès 1971 la formation des complexes de stœchiométrie 1:1 et 1:2 avec  $Ce^{III/IV}$ ,  $Pr^{III}$  et  $Nd^{III}$  en solution aqueuse, mais seuls les complexes 1:2 ont pu être isolés [120]. Fedotov a caractérisé les complexes 1:2 avec tous les lanthanides(III) par RMN  $^{17}O$ ,  $^{31}P$  et  $^{183}W$  [124]. Ces composés ont été utilisés pour l'oxydation catalytique d'alcools et d'alcènes avec  $H_2O_2$ , encore que les études aient démontré que l'activité

catalytique résulte de la formation de polyperoxotungstophosphates sans implication des lanthanides [125, 126].

Nous avons préparé plusieurs complexes  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n\text{PW}_{11}\text{O}_{39}]^{4-}$  sous forme de sels de TBA. J'expose ci-dessous les résultats obtenus avec l'ytterbium.

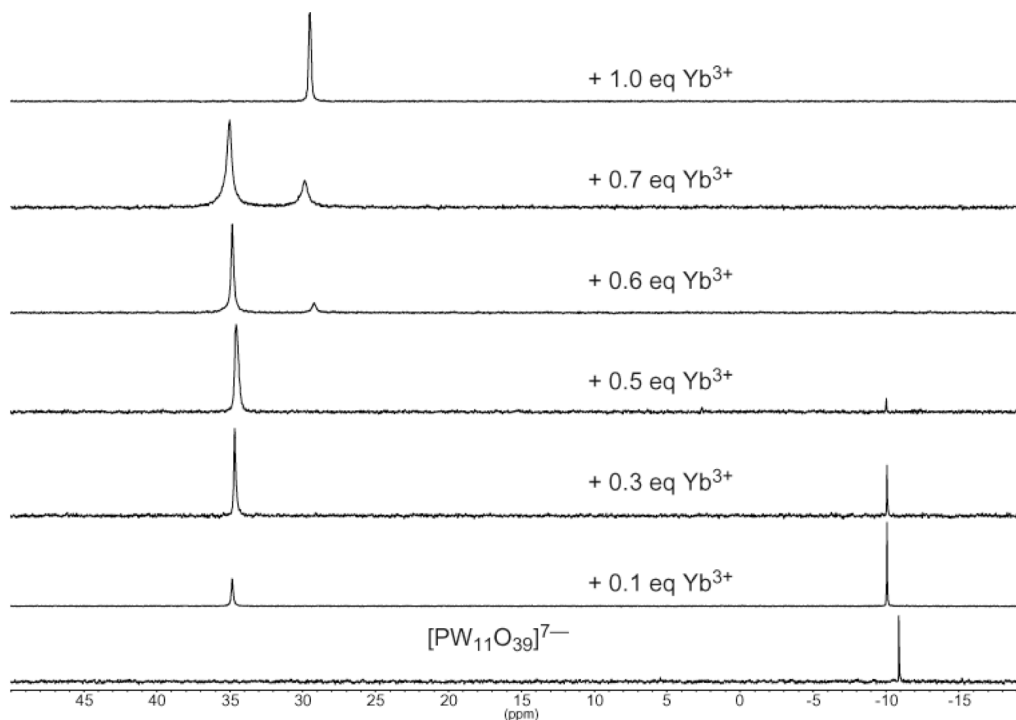


Fig. 5.1. Titration de  $\text{K}_7[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}]$  par  $\text{Yb}(\text{NO}_3)_3$  dans l'eau, suivi par  $^{31}\text{P}$  RMN. On note initialement la formation d'un complexe de stœchiométrie 1:2  $[\text{Yb}(\text{PW}_{11}\text{O}_{39})_2]^{11-}$ , puis celle d'un complexe de stœchiométrie 1:1  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n\text{PW}_{11}\text{O}_{39}]^{4-}$ .

Nous avons suivi par  $^{31}\text{P}$  RMN l'addition de  $\text{Yb}(\text{NO}_3)_3$  à une solution aqueuse de  $\text{K}_7[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}]$  (figure 5.1). Le signal de  $[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}]^{7-}$  à  $-10,1$  ppm diminue en faveur d'un nouveau signal à  $34,7$  ppm attribué au complexe de stœchiométrie 1:2  $[\text{Yb}(\text{PW}_{11}\text{O}_{39})_2]^{11-}$ , en accord avec les données de la littérature [124]. Ce complexe est largement majoritaire, presque unique, pour  $0,5$  équivalents de  $\text{Yb}^{3+}$ . Au-delà, il disparaît progressivement pendant qu'un nouveau complexe se forme, caractérisé par un signal à  $29,3$  ppm. Il s'agit du complexe souhaité de stœchiométrie 1:1  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n\text{PW}_{11}\text{O}_{39}]^{4-}$ . Il est formé quantitativement pour  $1,0$  équivalents de  $\text{Yb}^{3+}$  et nous l'avons isolé par précipitation avec TBABr. Une recristallisation dans acétonitrile-éther a donné des monocristaux exploitables pour une étude par diffraction des rayons X. La structure moléculaire du complexe est unique (figure 5.2). Il s'agit d'un dimère de formule  $[\{\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})(\text{PW}_{11}\text{O}_{39})\}_2(\mu\text{-H}_2\text{O})_2]^{8-}$ , donc composé de deux unités  $\{\text{YbPW}_{11}\text{O}_{39}\}^{4-}$  reliées par deux molécules d'eau. Comme mentionné ci-dessus, il est plus

fréquent de voir les ligands oxo terminaux d'un POM voisin compléter la sphère de coordination du lanthanide. Notre composé s'apparente au dimère  $[\{Yb(H_2O)_2(\alpha-SiW_{11}O_{39})\}_2(\mu-CH_3COO)_2]^{12-}$  obtenu par Mialane et al. [123]. Les molécules d'eau jouent le rôle des ligands acétate.

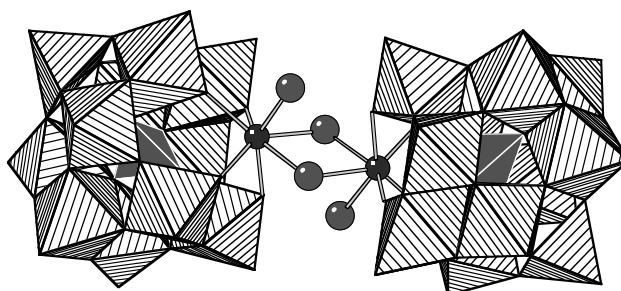


Fig. 5.2. Représentation du dimère de formule  $[\{Yb(H_2O)(PW_{11}O_{39})\}_2(\mu-H_2O)_2]^{8-}$  à l'état solide. Deux molécules d'eau relient les deux ions  $Yb^{III}$ .

Nous avons étudié l'influence du milieu sur le complexe  $[Yb(H_2O)_nPW_{11}O_{39}]^{4-}$ . La figure 5.3 reproduit les spectres  $^{31}P$  RMN obtenus dans différents solvants.

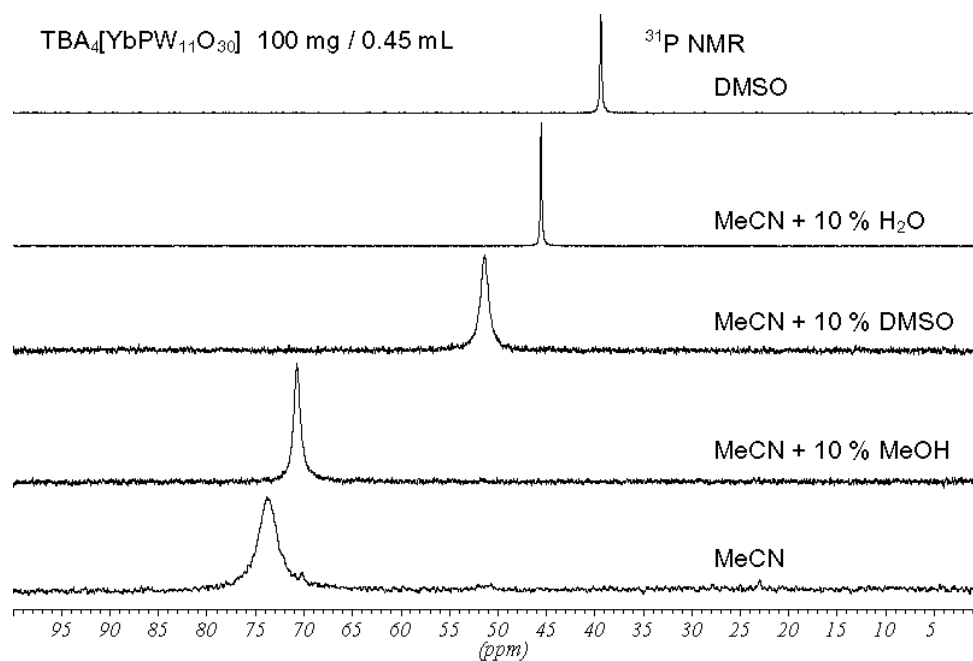


Fig. 5.3. Spectres  $^{31}P$  RMN de  $(TBA)_4[Yb(H_2O)_nPW_{11}O_{39}]$  dans différents solvants. La forte variation de  $\delta$  peut s'expliquer par un équilibre monomère – dimère.

On observe un signal relativement large vers 74 ppm dans l'acétonitrile, et un signal beaucoup plus fin à 37,4 ppm dans le DMSO. Cette différence semble trop importante pour

résulter uniquement des effets de solvant. Il faut plutôt admettre la présence de différentes espèces en solution selon le solvant. Notre hypothèse de travail actuelle est qu'un dimère existe dans l'acétonitrile. Ce dimère se dissocie dans des solvants plus polaires et plus coordinants pour l'ytterbium comme le DMSO et l'eau. L'observation d'un signal intermédiaire dans les mélanges de solvants MeCN/DMSO et MeCN/H<sub>2</sub>O renforce cette hypothèse. Il serait alors intéressant de prouver l'existence du dimère  $[\{Yb(H_2O)(PW_{11}O_{39})\}_2(\mu-H_2O)_2]^{8-}$  en solution dans l'acétonitrile. Nous avons analysé la solution par spectrométrie de masse en mode electrospray avec Carlos Afonso (UPMC). Un spectre représentatif est reproduit ci-dessous. Il comporte des signaux qui correspondent à un composé de formule  $[(YbPW_{11}O_{39})^{4-}]_2$  associé à différents cations. Il s'agit donc bien d'un dimère, mais sans aucune molécule d'eau ou de solvant. La dimérisation se fait certainement par l'intermédiaire de ligands oxo terminaux. Nous savons par d'autres expériences de spectrométrie de masse que les ligands aqua terminaux sur les lanthanides sont perdus dans le spectromètre. L'absence de signal correspondant au dimère  $[\{Yb(H_2O)(PW_{11}O_{39})\}_2(\mu-H_2O)_2]^{8-}$  observé en phase solide n'est donc pas une preuve certaine de l'absence de ce complexe en solution.

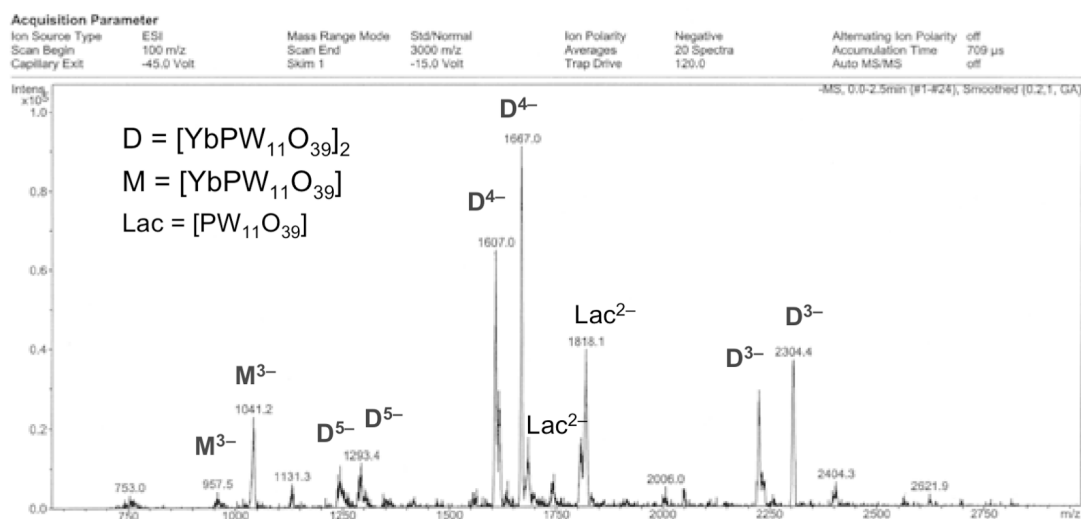


Fig. 5.4. Spectre ESI-MS de  $(TBA)_4[Yb(H_2O)_9PW_{11}O_{39}]$  dans l'acétonitrile. On détecte les signaux du monomère ( $M^{n-}$ ) et du dimère ( $D^{n-}$ ) avec un peu de POM lacunaire ( $Lac^{n-}$ ).

En conclusion, nous avons préparé un complexe d'ytterbium et de  $[PW_{11}O_{39}]^{7-}$  soluble en solvant organique et avec des sites de coordination disponibles sur l'ytterbium. Ce composé est ainsi un catalyseur potentiel pour des transformations organiques, où l'ytterbium jouerait le rôle d'acide de Lewis.



La structure par DRX montre un assemblage particulier à l'état solide avec des molécules d'eau pontantes. La RMN indique la possibilité de déplacer des équilibres entre plusieurs espèces en solution. Ces observations laissent entrevoir la possibilité d'obtenir de nouveaux assemblages en explorant la chimie des complexes POM-lanthanides en solvant organique.

### 5.3 Complexes de lanthanides avec les tungstophosphates monovacants à structure de Dawson

Nous avons également préparé les complexes de lanthanides avec les POMs  $\alpha_1$ - et  $\alpha_2$ - $[\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  – bien connus en solution aqueuse [121, 127-130] – et nous avons étudié leur comportement en solvant organique. Les résultats les plus marquants ont été obtenus avec l'isomère  $\alpha_1$ - $[\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$ , et la publication soumise est jointe en fin de chapitre. On trouve dans la littérature des études sur l'isomère  $\alpha_2$  [131, 132].

En résumé, nous avons établi grâce à une collaboration avec Lynn Francesconi (Hunter College, New York) un protocole qui permet de synthétiser les complexes  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  (Ln = La, Sm, Eu, Yb) purs sous forme de sels de TBA ou d'autres cations organiques. Nous avons mis en évidence la dimérisation de ces complexes en solvant organique, et nous avons développé un nouveau protocole expérimental qui permet d'obtenir le composé  $(\text{TBA})_8\text{K}_3[\text{Yb}(\alpha_1\text{-YbP}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61})_2]$ . La structure de ce dernier doit différer de celles de tous les complexes lanthanides-POMs monovacants caractérisés à ce jour, et nous sommes en train de l'étudier. L'ensemble de ces travaux montre à nouveau les potentialités de la chimie des complexes POM-lanthanides en solvant organique pour élaborer de nouveaux assemblages.

## 5.4 Chiralité

### 5.4.1 Diastéréomères avec des acides aminés

Le polyanion  $\alpha_1$ - $[\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  ne possède aucun élément de symétrie ; il est donc chiral. Les complexes  $\alpha_1$ - $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  sont eux aussi chiraux et leur chiralité a été mise en évidence expérimentalement par Pope [121]. L'addition de L-proline à une solution aqueuse

du complexe  $\alpha_1\text{-}[\text{Ce}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  se traduit par la différenciation des signaux des deux atomes de phosphore du polyanion. Cette différenciation n'est pas observée en présence de glycine ; elle n'est pas non plus observée lors de l'addition de L-proline au complexe achiral  $\alpha_2\text{-}[\text{Ce}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$ . Elle ne peut donc s'expliquer que par la formation d'un mélange de diastéréomères. Nous avons confirmé ce résultat et nous avons étendu l'étude à d'autres complexes  $\alpha_1\text{-}[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$ . Nos résultats sont regroupés dans le tableau 5.1.

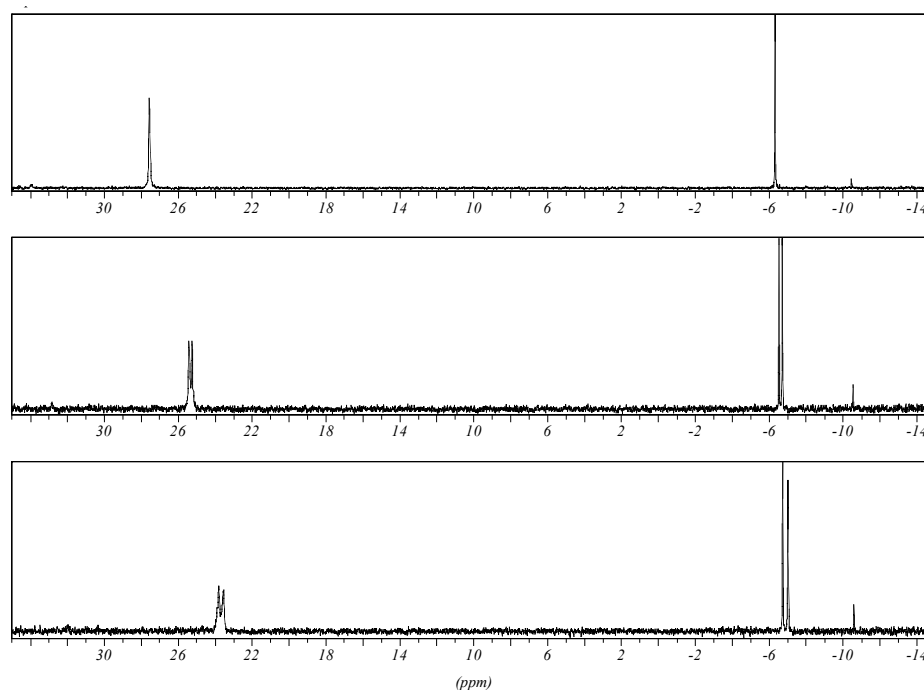


Fig. 5.5. Dédoublage des signaux en RMN  $^{31}\text{P}$  par addition de L-proline à une solution aqueuse de  $\alpha_1\text{-}[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$ . De haut en bas : 0 eq., 10 eq., 20 eq. de L-proline. Concentration de  $\alpha_1\text{-}[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-} = 10 \text{ mM}$ .

$\alpha_1\text{-}[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$	$\Delta\delta \text{ P1 (ppm)}$	$\Delta\delta \text{ P2 (ppm)}$
La	0,03	0
Ce	0,16	0,07
Sm	0,06	0
Eu	0,06	0,03
Nd	0,13	0,04
Yb	0,25	0,30

Tableau 5.1. Dédoublage des signaux en RMN  $^{31}\text{P}$  en présence de 20 équivalents de L-proline dans l'eau.

L'interprétation des résultats nécessite de recenser toutes les réactions susceptibles d'intervenir :

- la racémisation des complexes  $\alpha_1\text{-}[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  : le polyanion  $\alpha_1\text{-}[\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  et ses complexes sont connus pour être optiquement non-labiles [121] ; partant d'un racémate, la différenciation ne peut donc produire que des signaux de même intensité.

- la dimérisation de  $\alpha_1\text{-}[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  : les déplacements chimiques des deux atomes de phosphore dépendent de la concentration, ce qui suggère l'existence monomère-dimère rapide en solution aqueuse. La constante de cet équilibre est de l'ordre de  $20 \text{ M}^{-1}$  à température ambiante. Aux concentrations utilisées en RMN  $^{31}\text{P}$  (10 mM), les complexes se trouvent presque exclusivement sous forme monomère (en d'autres termes on peut négliger l'équilibre monomère-dimère), mais ce n'est plus vrai en RMN  $^{183}\text{W}$ .

- l'interaction entre  $\alpha_1\text{-}[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  et l'acide aminé : les réactions sont rapides et équilibrées de sorte qu'un signal donné correspond à une moyenne entre un énantiomère et le diastéréomère qui en dérive. Les déplacements chimiques intrinsèques des diastéréomères ne peuvent être obtenus que par extrapolation.

Le tableau 5.1 montre qu'une différenciation est observée pour tous les complexes. Ceci peut paraître normal, mais il faut penser que les deux atomes de phosphore sont influencés par un centre chiral distant d'au moins 7 liaisons (en admettant une coordination de la fonction carboxylate sur le lanthanide [121]). Pope a postulé un repliement de la chaîne latérale de la L-proline pour permettre une liaison hydrogène entre la fonction amine protonée et un ligand oxo du POM. Cette hypothèse semble plausible et nous avons cherché à la confirmer par une cartographie des interactions entre l'acide aminé et le POM. En outre la connaissance détaillée de ces interactions devrait permettre de rationaliser le design du ligand et renforcer les chances d'un dédoublement préparatif des complexes  $\alpha_1\text{-}[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$ .

L'analyse du tableau 5.1 montre que l'effet est le plus net pour le complexe  $\alpha_1\text{-}[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$ . Nous avons alors testé différents acides aminés avec ce complexe. Les résultats sont résumés dans le tableau 5.2 et la figure 5.6 présente deux spectres représentatifs.

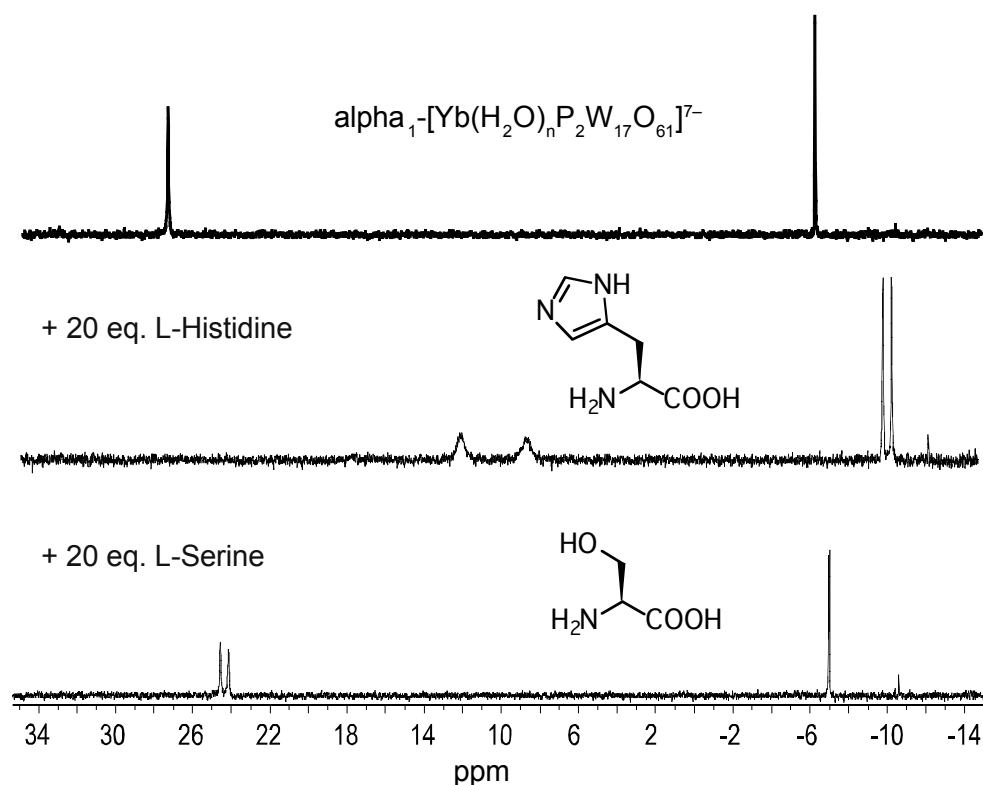


Fig. 5.6. Effet de différents acides aminés sur le spectre RMN  $^{31}\text{P}$  de  $\alpha_1\text{-}[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  dans l'eau. Concentration du POM = 10 mM.

Acide aminé	R	$\Delta\delta$ P1 (ppm)	$\Delta\delta$ P2 (ppm)
L-proline	alkyle	0,25	0,30
L-valine	alkyle	0,43	0,16
L-sérine	alcool	0,41	0,04
L-acide aspartique	acide	0,05	0
L-acide glutamique	acide	0,25	0,09
L-ornithine·HCl	amine	0,35	0,32
L-lysine·HCl	amine	0,31	0,31
L-arginine	amine	1,35	0,52
L-histidine	amine	3,4	0,44

Tableau 5.2. Dédoublment des signaux en RMN  $^{31}\text{P}$  du complexe  $\alpha_1\text{-}[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  en présence de 20 équivalents d'acide aminé dans l'eau.

L'effet le plus marqué est observé avec les acides aminés qui comportent un groupe ammonium dans leur chaîne latérale. Cependant les signaux du P1 deviennent larges, ce qui

suggère des échanges rapides. On observe également un élargissement de plusieurs pics dans le spectre de RMN  $^{183}\text{W}$  du complexe  $\alpha_1\text{-}[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  en présence de 5 équivalents de L-histidine. Ceci empêche toute attribution de signaux et nous nous sommes alors tournés vers la L-sérine. Dans ce cas, les signaux RMN sont fins. De plus, la différenciation est plus marquée sur P1 que sur P2. Ceci indique la formation d'un complexe stable où le ligand serait orienté vers la moitié du polyanion renfermant P1.

Nous avons cherché à estimer les constantes de formation des deux diastéréomères à partir d'un titrage de  $\alpha_1\text{-}[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  avec la L-sérine (de 10 à 70 équivalents). Une telle mesure unique est peu fiable, et la valeur numérique absolue sans signification, puisque nous ne connaissons pas la stœchiométrie du complexe. Néanmoins, il devrait être possible de mettre en évidence une différence entre les deux diastéréomères, à condition qu'elle soit suffisamment marquée. Les valeurs obtenues sont sensiblement les mêmes pour les deux diastéréomères ( $K_{\text{eq}} = 1,4$  et  $1,7 \text{ M}^{-1}$  dans l'hypothèse d'un complexe de stœchiométrie 1:1). La L-sérine peut alors se lier aux deux énantiomères de  $\alpha_1\text{-}[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$ . La différenciation observée des signaux RMN résulte d'un environnement chimique différent dans chacun des deux diastéréomères, plutôt que de la formation d'un excès diastéréomérique.

#### **5.4.2 Cartographie de l'interaction de $\alpha_1\text{-}[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$ avec la L-sérine**

Environ la moitié des 17 signaux du spectre RMN  $^{183}\text{W}$  de  $\alpha_1\text{-}[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  dans l'eau sont dédoublés lorsqu'on ajoute de la L-sérine (figure 5.7). Ce dédoublement est plus ou moins prononcé selon les signaux. Nous en avons conclu que les deux diastéréomères formés présentent une rigidité suffisante pour distinguer l'environnement chimique des noyaux tungstène. Nous avons voulu identifier les atomes de tungstène les plus influencés pour tenter d'élucider la structure des complexes formés. Il fallait donc attribuer tous les signaux. Cette tâche n'est pas triviale. Il faut en effet un point de départ, un signal que l'on peut attribuer. Ensuite, on peut en principe remonter aux autres noyaux par les couplages. Le premier noyau peut être identifié soit par l'intensité de son signal, s'il est situé sur un élément de symétrie, soit par son déplacement chimique, s'il est dans un environnement unique. La structure du complexe  $\alpha_1\text{-}[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  ne comporte aucun atome de tungstène dans une position particulière qui permettrait de l'identifier de manière certaine sur le spectre.

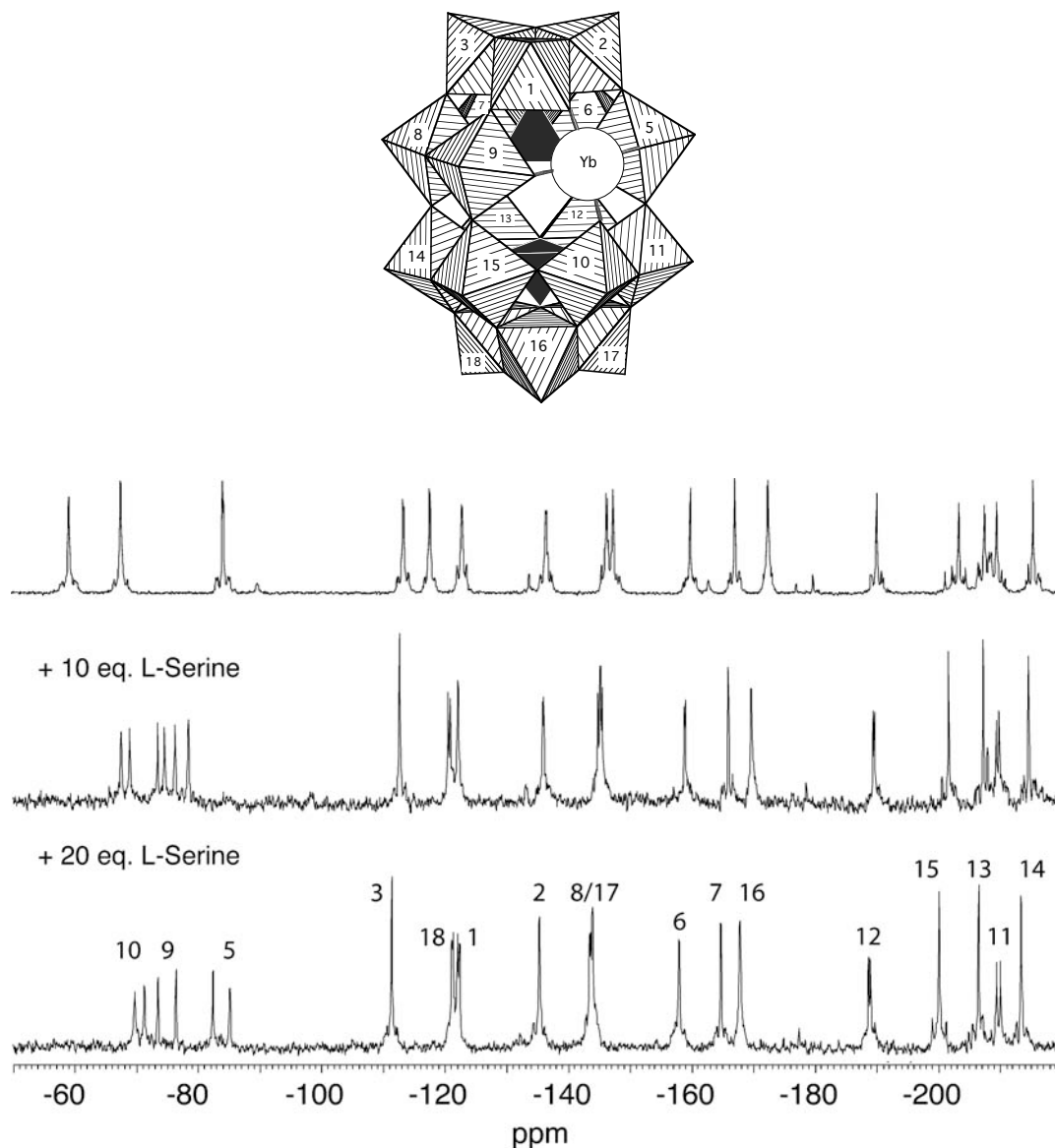


Fig. 5.7. Spectres RMN  $^{183}\text{W}$  de  $\alpha_1\text{-}[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  dans l'eau et en présence de L-sérine avec attribution des pics. Concentration POM = 0,15 M.  $T = 293\text{ K}$ .

Nous sommes alors remontés à l'attribution du spectre de  $\alpha_1\text{-}[\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$ . Ce travail a été réalisé par René Thouvenot. Géraldine Lenoble et moi-même y ont participé. La démarche est basée sur l'identification des constantes de couplage particulières. Ceci a permis d'identifier les tungstènes qui bordent la lacune, et un spectre de corrélation 2D a complété le chemin d'attribution. La même approche nous a également permis d'attribuer entièrement le spectre de RMN  $^{183}\text{W}$  de  $\alpha_1\text{-}[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$ . Il faut noter qu'aucun spectre d'un polyoxotungstate sans élément de symétrie n'avait été attribué auparavant.

A partir de ce résultat, une démarche plus classique basée sur des spectres à différentes concentrations de L-sérine et à différentes températures nous a finalement permis d'identifier l'ensemble des signaux des deux diastéréomères formés entre le racémate de  $\alpha_1$ - $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  et la L-sérine. La comparaison des spectres nous permet de tirer quelques informations sur la nature complexe.

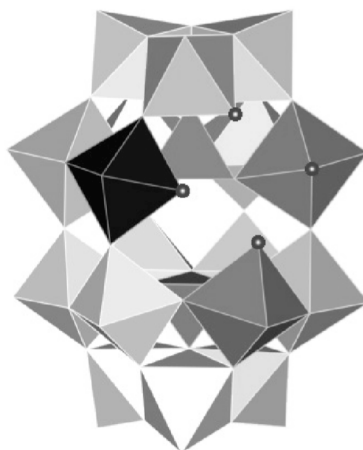


Figure 5.8. Visualisation de l'importance du dédoublement des signaux en RMN  $^{183}\text{W}$  de  $\alpha_1$ - $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  en présence de 10 eq. de L-sérine. L'intensité de la coloration des octaèdres est proportionnelle à la différence des déplacements chimiques entre les deux diastéréomères.

La figure 5.8 représente d'une manière graphique l'amplitude de la différenciation des signaux de RMN. L'intensité de la couleur correspond à la différence de déplacement chimique du tungstène entre les deux diastéréomères. On s'aperçoit que les tungstènes de la lacune, et en particulier W9, ressentent davantage l'environnement chiral apporté par le ligand. Ceci confirme tout d'abord une évidence intuitive : l'acide aminé est coordonné à l'ytterbium introduit dans la lacune. Partant de là, on peut admettre que le carboxylate de la L-sérine est lié à Yb, et que l'ammonium forme une liaison hydrogène avec un ligand oxo voisin. Une telle complexation à deux points n'est pas énantiosélective. Sachant que les deux énantiomères de  $\alpha_1$ - $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  réagissent avec la L-sérine, on peut alors rechercher un tungstène dont le déplacement chimique varie fortement par addition de L-sérine. Ce tungstène devrait porter le ligand oxo qui établit la liaison hydrogène vers l'ammonium. Les variations les plus importantes concernent les tungstènes W1, W5 et W10. Tous les trois bordent la lacune et ils sont donc suffisamment proches pour se lier (via leur ligands oxo) à l'ammonium. Seulement, ces trois tungstènes sont aussi ceux dont le déplacement chimique varie le plus avec la concentration. Ce dernier phénomène résulte de la dimérisation du complexe  $\alpha_1$ - $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  en solution aqueuse qui implique

précisément les ligands oxo en voisinage de la lacune. La L-sérine complexe uniquement l'espèce  $\alpha_1\text{-[Yb(H}_2\text{O)}_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  monomère (dans le dimère, Yb n'est plus accessible), et déplace ainsi l'équilibre monomère-dimère. Les tungstènes W1, W5 et W10 voient donc leur environnement chimique très modifié, même s'il n'y a pas d'interaction directe avec l'acide aminé. Il est alors difficile de trouver par cette voie le tungstène qui établit la liaison hydrogène vers l'ammonium.

Il reste le comportement de W9. Celui-ci ressent fortement l'influence chirale de l'acide aminé (différenciation prononcée des deux signaux), sans que pour autant son environnement chimique soit beaucoup modifié. Il pourrait représenter le troisième point d'interaction entre  $\alpha_1\text{-[Yb(H}_2\text{O)}_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  et la L-sérine, celui qui permet la discrimination chirale. L'ensemble de ces observations me font pencher vers une hypothèse qui consiste à dire que la L-sérine est liée par le carboxylate à Yb, par liaison hydrogène entre l'ammonium et un ligand oxo de W10, et que dans un des diastéréomères la chaîne latérale  $\text{CH}_2\text{OH}$  est placée à proximité de W9.

À ce point, il serait souhaitable de modéliser une telle structure. Si cela s'avère plausible, il sera possible d'optimiser la chaîne latérale pour augmenter la discrimination chirale par une meilleure interaction avec le groupe W9.

### 5.4.3 Diastéréomères avec des acides phosphoniques

Les acides aminés ne conviennent pas au dédoublement préparatif des POMs de type  $\alpha_1\text{-[Ln(H}_2\text{O)}_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$ , parce que les constantes de complexation sont trop faibles. Pour former le complexe, il faut travailler avec un grand excès d'acide aminé, et dans les échantillons mis à cristalliser, c'est toujours l'acide aminé qui cristallise en premier, décomposant alors le complexe formé avec le POM.

L'approche rationnelle pour trouver un ligand mieux adapté à ses limites en termes d'efficacité. C'est pourquoi nous avons testé une variété de molécules organiques chirales. Les résultats les plus intéressants ont été obtenus avec un dérivé phosphonique de la L-proline.



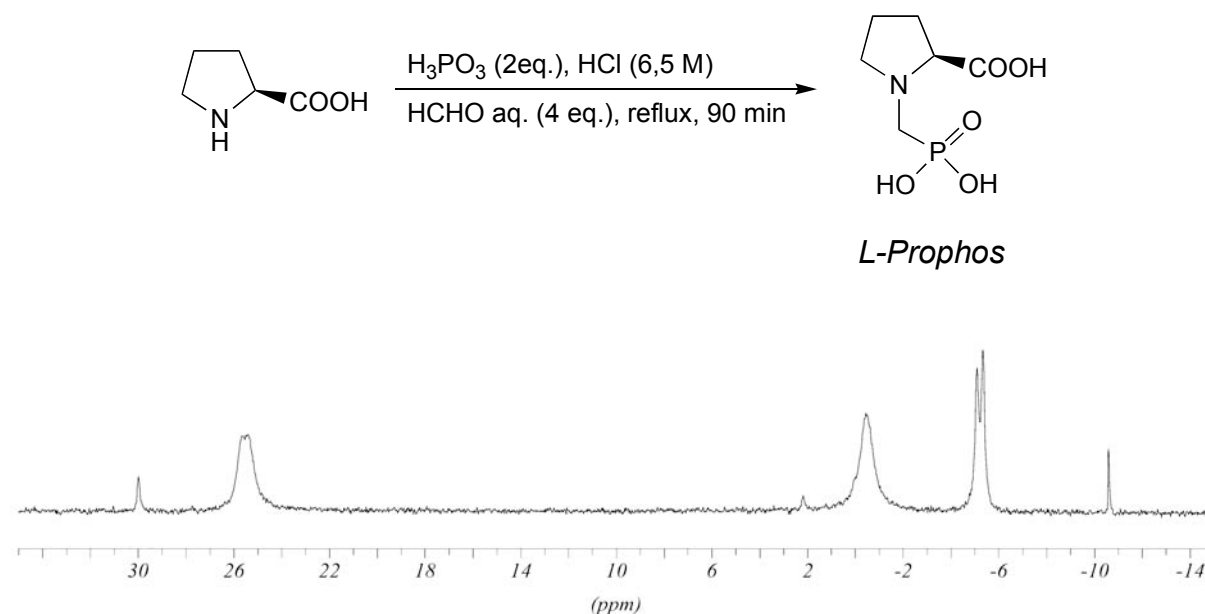


Fig. 5.9. Haut : Synthèse du ligand *L-prophos*. Bas : Spectre RMN  $^{31}\text{P}$  de  $\alpha_1\text{-}[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  dans l'eau en présence de 1 équivalent de *L-prophos*.

Un premier échantillon du ligand (*S*)- $\text{HO}_3\text{PCH}_2\text{-NHC}_4\text{H}_7\text{-COOH}$  que nous avons appelé *L-prophos* (figure 5.9) nous a été fourni par D. Villemin (ENSI Caen). Nous l'avons ensuite synthétisé suivant leur procédure [133]. La différenciation des signaux  $^{31}\text{P}$  du polyanion est déjà net pour une quantité équimolaire de *L-prophos*. Les spectres n'évoluent plus au-delà de 10 équivalents environ. Ceci indique une complexation nettement plus forte qu'avec les acides aminés. Nous avons essayé de déterminer la stœchiométrie du complexe formé entre  $\alpha_1\text{-}[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  et *L-prophos* par la méthode des variations continues (méthode de Job). Le résultat est représenté dans la figure 5.10. Si l'on se base sur la variation du déplacement chimique de P1 (figure 5.10 à gauche) ou sur celle du ligand, on trouve un maximum de la courbe de Job vers  $x = 0,5$  ( $x =$  fraction molaire du POM). Ceci indique un complexe de stœchiométrie 1:1  $\{\alpha_1\text{-}[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}\}:\{\text{L-prophos}\}$ . Par contre, si on trace la variation du déplacement chimique de P2 (figure 5.10 à droite), le maximum est autour de 0,33, donc en faveur d'une stœchiométrie 1:2. Cette contradiction apparente doit s'expliquer par la présence de plusieurs complexes en solution, au moins les complexes de stœchiométrie 1:1 et 1:2. La méthode de Job n'est pas valable dans un tel cas. Les déplacements chimiques de P1 et du ligand doivent être très similaires dans les complexes 1:1 et 1:2, et ceux de P2 différents. On ne détecte donc pas la formation du complexe 1:2 en suivant le signal de P1 ou celui du ligand. Cette situation s'apparente aux cas où la méthode de Job est appliquée à l'étude par spectrométrie d'absorption d'équilibres de plusieurs complexes formés

simultanément. Dans ces cas, les courbes de Job donnent des stœchiométries variables selon la longueur d'onde choisie [134].

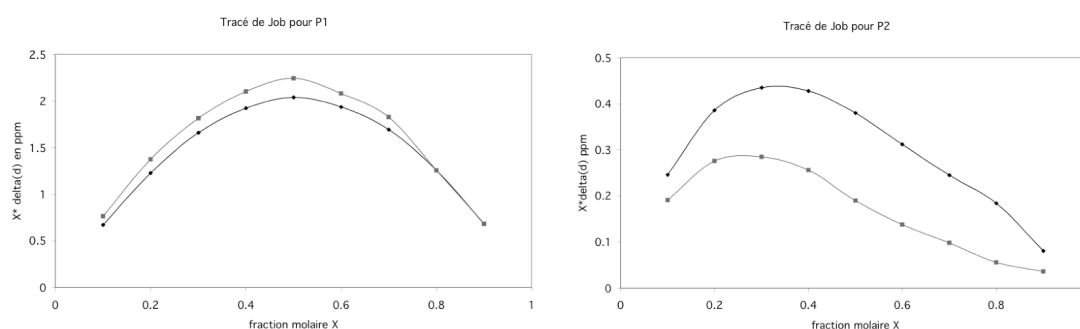


Fig. 5.10. Courbes de Job obtenues en variant la fraction molaire  $X$  de  $\alpha_1\text{-[Yb(H}_2\text{O)}_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  par rapport au ligand *L*-prophos dans l'échantillon RMN  $^{31}\text{P}$  en solution aqueuse.

En admettant la formation successive des complexes 1:1 puis 1:2, on peut estimer les constantes de formation par ajustement des courbes de titrage. Nous trouvons ainsi  $\log K_{11} = 2,1 \pm 0,4 \text{ M}^{-1}$  et  $\log \beta_{12} = 2,7 \pm 0,4 \text{ M}^{-2}$  pour l'un des diastéréomères, et  $\log K_{11} \approx 2,6 \text{ M}^{-1}$  et  $\log \beta_{12} \approx 3,3 \text{ M}^{-1}$  pour l'autre. Ces valeurs, même si elles sont approximatives, sont nettement supérieures à celles obtenues avec les acides aminés.

Cécile Boglio a préparé deux dérivés du ligand *L*-prophos, le premier avec un carboxyméthylester et le deuxième avec un groupe méthyle à la place de la fonction acide carboxylique. Les deux ligands ne modifient très peu le déplacement chimique de  $\alpha_1\text{-[Yb(H}_2\text{O)}_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  dans l'eau, et les signaux ne sont pas différenciés. Il faut donc les deux fonctions acide carboxylique et acide phosphonique pour observer une complexation forte et une diastéréosélectivité.

On peut imaginer que le premier ligand *L*-prophos est coordonné sur l'ytterbium par le groupe phosphonate. L'acide carboxylique, qui est protoné au pH 1-2 de la solution, peut alors former des liaisons hydrogène avec les ligands oxo du POM. Si le deuxième ligand *L*-prophos ne formait qu'une liaison hydrogène avec la partie  $\text{PW}_9$  du POM, seul le signal du P2 serait légèrement influencé, mais ni le P1 ni le phosphonate. De plus, cette complexation par liaison hydrogène serait moins forte. Ce type de complexation serait alors en accord avec les résultats expérimentaux observés. Des études plus approfondies, notamment par RMN  $^{183}\text{W}$  doivent être menées pour éclaircir le mode de complexation. Ces travaux sont en cours.

## 5.5 Propriétés catalytiques des complexes $\alpha_1$ - $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$

Les sels de lanthanides sont couramment utilisés comme acides de Lewis dans des transformations catalytiques [96]. Leur réactivité, sélectivité, et récupération après la réaction peuvent être modulées par des ligands adaptés. Nous avons voulu tester nos complexes  $\alpha_1$ - $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  dans quelques transformations types. La présence du POM pourrait modifier la sélectivité du catalyseur, parce qu'on passe d'un acide de Lewis cationique à une espèce anionique. On augmente aussi l'encombrement autour du lanthanide. De plus, il devrait être relativement facile de récupérer le POM à la fin de la réaction, et ainsi recycler le catalyseur.

Les travaux en la catalyse ont été menés au Laboratoire de chimie organique (UPMC) et encadrés par Serge Thorimbert et Emmanuel Lacôte. Les premiers tests ont été effectués par Géraldine Lenoble. La suite a été assurée par Cécile Boglio et Gilles Lemière (Master).

### 5.5.1 Réaction d'aldolisation

La première réaction choisie pour tester les complexes de lanthanides était une aldolisation d'un silyl énoil éther sur une fonction imine (type Mukaiyama, figure 5.11). Elle ne se déroule pas en absence d'un catalyseur.

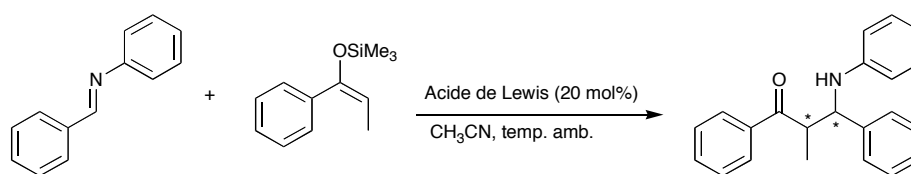


Fig. 5.11. Aldolisation de type Mukaiyama sur une fonction imine.

Kobayashi a décrit la catalyse de cette réaction par les triflates de lanthanides [96]. Le produit est obtenu sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères. La catalyse par  $\text{Ln}(\text{OTf})_3$  initialement décrite dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , marche également très bien dans  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Nous avons alors testé l'activité catalytique des complexes POM-lanthanides dans ce solvant. Les sels de potassium y sont trop peu solubles pour jouer le rôle de catalyseur, et l'addition d'eau pour solubiliser le complexe hydrolyse les produits organiques. Nous avons alors travaillé avec les sels de tétrabutylammonium. Les résultats de Gilles Lemière, rendus possibles par les

travaux préliminaires de Géraldine Lenoble et Cécile Boglio, sont résumés dans le tableau 5.3.

Acide de Lewis	Temps de réaction	Rendement isolé (%) <sup>a</sup>
Yb(OTf) <sub>3</sub>	2 heures	99
(TBA) <sub>5</sub> H <sub>2</sub> α <sub>1</sub> -[Yb(H <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> P <sub>2</sub> W <sub>17</sub> O <sub>61</sub> ]	6 jours	86 (83, 88, 85)
(TBA) <sub>5</sub> H <sub>2</sub> α <sub>1</sub> -[La(H <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> P <sub>2</sub> W <sub>17</sub> O <sub>61</sub> ]	6 jours	88 (80, 83, 90)
(TBA) <sub>5</sub> H <sub>2</sub> α <sub>1</sub> -[Sm(H <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> P <sub>2</sub> W <sub>17</sub> O <sub>61</sub> ]	6 jours	86
(TBA) <sub>5</sub> H <sub>2</sub> α <sub>1</sub> -[Eu(H <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> P <sub>2</sub> W <sub>17</sub> O <sub>61</sub> ]	6 jours	89

<sup>a</sup> Entre parenthèses les valeurs dans des cycles catalytiques successifs avec recyclage du catalyseur.

Tableau 5.3. Activité catalytique des complexes (TBA)<sub>5</sub>H<sub>2</sub> α<sub>1</sub>-[Ln(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>] dans la réaction d'aldolisation de la figure 5.11.

On constate que les complexes (TBA)<sub>5</sub>H<sub>2</sub> α<sub>1</sub>-[Ln(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>] sont actifs. Les rendements obtenus après 6 jours sont très satisfaisants. Ce temps relativement long est nécessaire pour arriver à une conversion totale des produits de départ. Au bout d'un jour, le rendement est déjà ≥ 75%. Il est évident que nos complexes n'ont pas l'activité catalytique de Yb(OTf)<sub>3</sub> qui transforme quantitativement tous les produits de départ en quelques heures. Mais notre objectif n'était pas de dépasser cette performance. Il est notable que nos complexes gardent une activité acide de Lewis, malgré la charge négative du POM, et ces résultats valident donc notre approche. De plus, nous avons montré avec les complexes d'ytterbium et de lanthane qu'il est possible de recycler le catalyseur par simple précipitation à l'éther et filtration. Un tel recyclage n'est pas possible avec les triflates.

### 5.5.2 Réaction aza Diels-Alder

Les triflates de lanthanides sont également actifs dans la catalyse de la réaction aza Diels-Alder entre la *N*-benzylidèneaniline et des alcènes ou diènes (figure 5.12). Dans ce cas, l'imine peut jouer le rôle de diène ou de diénophile (figure 5.12) [135].

Nous avons testé le composé (TBA)<sub>5</sub>H<sub>2</sub> α<sub>1</sub>-[Yb(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>] dans ce type de transformation. Il joue le rôle de catalyseur pour les deux variantes, et les résultats préliminaires sont très encourageants. Il est trop tôt pour tirer ici une conclusion définitive de l'ensemble des tests effectués. Notons un résultat particulier qui illustre bien les potentialités de nos composés et leur complémentarité avec les triflates.

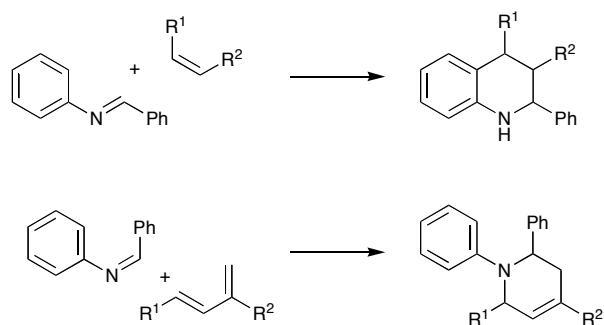


Fig. 5.12. Réaction de la N-benzylidèneaniline avec un alcène ou un diène dans une réaction aza Diels-Alder.

La réaction de la figure 5.13 est catalysée par  $(\text{TBA})_5\text{H}_2\alpha_1\text{-}[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  avec un rendement un peu inférieur à celui obtenu avec  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ , et un temps plus long. Cependant, triflate ne montre quasiment pas de diastéréosélectivité, alors que la réaction avec le POM est diastéréosélective. Ce résultat n'est pas isolé, et nous sommes en train d'étudier systématiquement les paramètres qui interviennent.

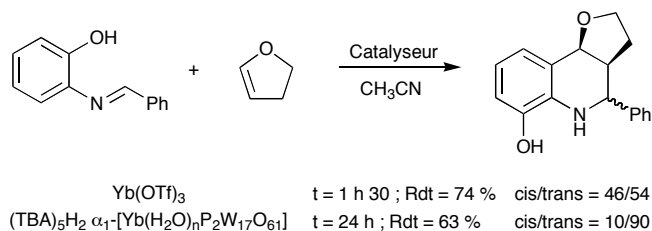


Fig. 5.13. Catalyse diastéréosélective par le composé  $(\text{TBA})_5\text{H}_2\alpha_1\text{-}[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$ .

En résumé, les complexes POM-lanthanides présentent une activité certaine en catalyse homogène acide de Lewis. Leur avantage réside dans la facilité du recyclage par simple précipitation (ou éventuellement par nanofiltration [36]), et par leur sélectivité différente de celle des sels simples de lanthanides.

## 5.6 Publication

### 5.6.1 Production and Reactions of Organic-Soluble Lanthanide Complexes of the Monolacunary Dawson [ $\alpha_1$ -P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>]<sup>10-</sup> Polyoxotungstate

Cécile Boglio,<sup>[a, c]</sup> Géraldine Lenoble,<sup>[a]</sup> Carine Duhayon,<sup>[a]</sup> Bernold Hasenknopf,<sup>\*,[a]</sup> René Thouvenot,<sup>[a]</sup> Cheng Zhang,<sup>[b]</sup> Robertha C. Howell,<sup>[b]</sup> Benjamin P. Burton-Pye,<sup>[b]</sup> Lynn C. Francesconi,<sup>\*,[b]</sup> Emmanuel Lacôte,<sup>[c]</sup> Serge Thorimbert,<sup>[c]</sup> Max Malacria,<sup>[c]</sup> Carlos Afonso,<sup>[d]</sup> Jean-Claude Tabet.<sup>[d]</sup>

[a] Laboratoire de Chimie Inorganique et Matériaux Moléculaires, UMR CNRS 7071, Institut de Chimie Moléculaire FR 2769, Université Pierre et Marie Curie, Case Courrier 42, 4 place Jussieu, 75005 Paris, France.

[b] Department of Chemistry, Hunter College and the Graduate School of the City University of New York, New York, NY 10021.

[c] Laboratoire de Chimie Organique, UMR CNRS 7611, Institut de Chimie Moléculaire FR 2769, Université Pierre et Marie Curie, Case Courrier 229, 4 place Jussieu, 75005 Paris, France.

[d] Laboratoire Structure et Fonction de Molécules Bioactives, UMR CNRS 7613, Institut de Chimie Moléculaire FR 2769, Université Pierre et Marie Curie, Case Courrier 45, 4 place Jussieu, 75005 Paris, France.

Accepté pour publication dans *Inorganic Chemistry*

#### Abstract

The incorporation of lanthanides into polyoxometalates provides entry to new classes of potentially useful materials that combine the intrinsic properties of both constituents. In order to utilize the [ $\alpha_1$ -Ln(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>]<sup>7-</sup> species in applications of catalysis and development of luminescent materials, the chemistry of this family of lanthanide polyoxometalates in organic solvents has been developed. Organic-soluble polyoxometalate-lanthanide complexes TBA<sub>5</sub>H<sub>2</sub>[ $\alpha_1$ -Ln(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>] (Ln = La(III), Sm(III), Eu(III), Yb(III)) were prepared and characterized by elemental analysis, acid-base titration, IR, <sup>31</sup>P NMR and mass spectrometry. The synthetic procedure involves a cation metathesis reaction in aqueous solution under strict pH control. A solid-liquid phase transfer protocol yielded a unique species (TBA)<sub>8</sub>K<sub>3</sub>[Yb( $\alpha_1$ -YbP<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>)<sub>2</sub>] with three ytterbium ions and two [ $\alpha_1$ -P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>]<sup>10-</sup> polyoxotungstates.

A centrosymmetric dimeric complex [ $\{\alpha_1$ -La(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>]<sub>2</sub>]<sup>14-</sup> was crystallized from aqueous solution and characterized by X-ray diffraction. ESI mass spectral analysis of the complexes TBA<sub>5</sub>H<sub>2</sub>[ $\alpha_1$ -Ln(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>] show that similar dimers exist in organic solution, in particular for the early lanthanides. Fragmentation in the mass spectrometer of the complexes from dry acetonitrile solution involves double protonation of an oxo ligand and loss of one water molecule. Low mass tungstate fragments combine into [(WO<sub>3</sub>)<sub>n</sub>]<sup>2-</sup> (n = 1-5) ions and their condensation products with phosphate.

Reaction of TBA<sub>5</sub>H<sub>2</sub>[ $\alpha_1$ -Eu(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>] with 1,10-phenanthroline or 2,2'-bipyridine showed an increase of the europium luminescence. This result is explained by the formation of a ternary complex of [ $\alpha_1$ -Eu(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>]<sup>7-</sup> and two sensitizing ligands.

## Introduction

The incorporation of lanthanides into polyoxometalates, early transition metal clusters (POMs), may provide an entry to new classes of materials that combine the intrinsic properties of both constituents.<sup>1</sup> Lanthanides can impart useful functionality such as luminescence,<sup>2</sup> magnetic<sup>3</sup> or Lewis acid catalytic centers<sup>4</sup> to POMs, thus extending their range of physical and chemical properties and gaining access to an array of new potential applications of the resulting complexes.

This study focuses on elucidating the chemistry in organic solvents of the monolacunary  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  ion and its complexes with several lanthanide ions that traverse the lanthanide series. In water, we found that the 1:1 Ln:  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  species, formally  $[(\text{H}_2\text{O})_4\text{Ln}(\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61})]^{7-}$ , is favored with high selectivity for the mid-later lanthanides.<sup>5</sup> Organic soluble 1:1 Ln:  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  and corresponding “ternary complexes” formed by replacement of the solvent molecules, are attractive synthetic targets for a number of reasons. (1) The lanthanide ion, coordinated to the chiral  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  framework, should be Lewis acidic and well reactive towards substrates. Moreover, the 1:1 Ln :  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  offers a substantial chiral space for the entrance of substrates and additives that can be modulated by the Ln(III) ionic radii, auxiliary molecules and even counterions. Therefore, applications in chiral catalysis can be envisioned. (2) Replacement of the solvent molecules of the lanthanide with an appropriate sensitizing organic ligand should enhance the luminescence of the lanthanide via photosensitization, and thus provide novel strategies to prepare luminescent POM complexes for incorporation into films and other materials for display applications. The polyoxometalate ligand can circumvent quenching of the lanthanide excited state through C-H, N-H and O-H vibrations associated with conventional organic ligand architectures.

Our approach, that employs the monolacunary  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  species, differs from and should complement the approaches taken by other investigators for the development of luminescent materials. In one approach, recently reported by a number of investigators, the well known 1:2 Ln: monolacunary POMs (Peacock and Weakley ions<sup>6</sup>) are directly incorporated into films to confer electrochromic, electroluminescent, photochromic and photoluminescent behavior.<sup>7-16</sup> Indeed, the Ln POMs in these materials retain their intrinsic weak luminescence properties. We have also incorporated the  $[\alpha_1\text{-Eu}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  into mesoporous MCM-41 with retention of the luminescence, albeit low, as expected.<sup>17</sup> Our target molecules should show enhanced luminescence over the POMs used in these studies because the Ln will be sensitized by a strongly absorbing organic ligand, not the weakly absorbing POM framework.

Another approach to the synthesis of lanthanide polyoxometalate materials is the reaction of plenary or

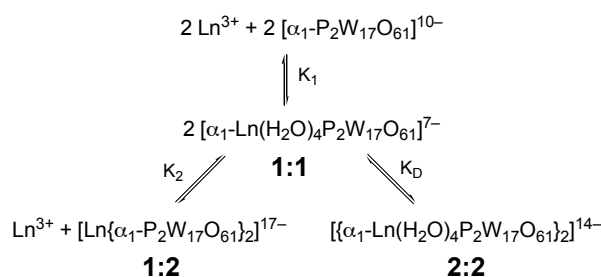
polylacunary POMs with lanthanides. Plenary POMs can weakly coordinate other metal ions; indeed, solid state materials can be obtained from these building blocks and lanthanide ion linkers.<sup>18-21</sup> The lacunary polyoxometalates form strong complexes with transition metals and lanthanides.<sup>22-26</sup> Large assemblies have been obtained with polylacunary POMs and lanthanides because of the large number of basic oxygens in these POMs and the high coordination number requirement of lanthanide ions.<sup>27-31</sup> The strategy to use lanthanides as “linkers” to form nanomaterials has not yet proven positive for production of luminescent or catalytic materials probably because the lanthanide center is often 1) highly hydrated, leading to quenching in the case of luminescence, or 2) highly coordinated to other POM ligands that will neither produce effective sensitization nor allow substrates to enter the Ln coordination sphere, in the case of catalytic applications.

Our strategy involves the formation of simple, discrete, organic soluble monolacunary  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  lanthanide complexes. Such complexes can react with organic ligands to form organic-inorganic hybrid complexes for photoluminescence or for catalytic organic transformations. However, transferring POM chemistry and lanthanide chemistry from aqueous to organic media is a complex issue. Both POMs and lanthanides exhibit dynamic behavior in aqueous and organic solutions; speciation is dependent on solvents, concentrations, counterions, aging and other factors. This study was designed to understand the chemistry of Ln  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  complexes in organic solution as an important first step for the development of their applications in rational synthesis of functional materials or as catalysts for transformation of organic reactions.

We present here solid-state and solution chemistry that elucidate the organic solution behavior of the monolacunary Dawson ion  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  and its complexes with several lanthanide ions that traverse the lanthanide series ( $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Sm}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$  and  $\text{Yb}^{3+}$ ). We also present preliminary results on the application of the 1:1 Eu:  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  species for the preparation of a ternary complex wherein a sensitizing ligand is bound to the 1:1 Eu:  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  species.

## Previous results

Since the first report of Ciabrini and Contant in 1993,<sup>32</sup> studies from our labs<sup>5,33,34</sup> and others<sup>35</sup> have established that Ln(III) ions form different complexes with  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  in aqueous solution. The most important equilibria are summarized in Scheme 1. Similar solution equilibria have been investigated for complexes with the isomeric  $[\alpha_2\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$ .<sup>24,36-39</sup>



Scheme 1

In all of these complexes, the Ln(III) ion occupies the lacuna of  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$ . As this lacuna provides only four basic oxygen donor atoms, and lanthanides are commonly 8 or 9 coordinated, further coordination sites are available on the lanthanide. The complexes are denoted **1:1**, **2:2**, or **1:2** indicating the stoichiometry of the Ln:  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$ , as shown in Scheme 1. In the **1:1** complex, they are occupied by water molecules. These **1:1** complexes can dimerize into the **2:2** complexes through coordination of the lanthanide to terminal oxo ligands of a second POM unit. Alternatively, the lanthanide can be sandwiched between two  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  POMs in the **1:2** complexes.

The equilibria of the **1:1** and **1:2** complexes and their constituents are slow enough to observe all species separately by  $^{31}\text{P}$  NMR. This allowed some of us to determine the complexation constants  $K_1$  and  $K_2$  for the lanthanides La, Nd, Eu, Dy, Er, Yb and Lu in different buffer solutions.<sup>5</sup> In general,  $K_1$  increases across the lanthanide series and  $K_2$ , while much smaller than  $K_1$ , peaks at Nd and decreases for the late lanthanides. Thus **1:2** complexes could only be isolated and crystallized with La, Nd, Eu and Er, but not with Yb and Lu.

The dimerization equilibrium between **1:1** and **2:2** is fast on the NMR time scale. Using the concentration dependence of the chemical shift, Pope established a dimerization constant of  $K_D = 20 \pm 4 \text{ mol}^{-1}\cdot\text{L}$  at 22°C for the compound  $[\alpha_1\text{-Ce}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$ .<sup>35</sup>

## RESULTS AND DISCUSSION

### 1. Preparation of complexes of $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$ and Ln(III) with 1:1 stoichiometry in aqueous solution

The optimal stability of the  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  isomer is in the pH range 4-5. At higher pH, it isomerizes to  $[\alpha_2\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  and at lower pH it is converted into  $[\alpha\text{-P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}]^{6-}$ .<sup>40</sup> We therefore prepared the complexes  $[\alpha_1\text{-Ln}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  by mixing equal amounts of  $\text{Ln}(\text{NO}_3)_3$  (Ln = La, Sm, Eu, Yb) and  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  in acetate buffer (0.5 M) solutions at pH 4.5. The buffer cations were  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  or  $\text{K}^+$ . This selection of lanthanides is representative of the series as it includes early, middle and late elements.  $^{31}\text{P}$  NMR showed in each case one set of signals for the two phosphorus atoms (see Table 1) in accordance with previous results.<sup>5,33</sup>

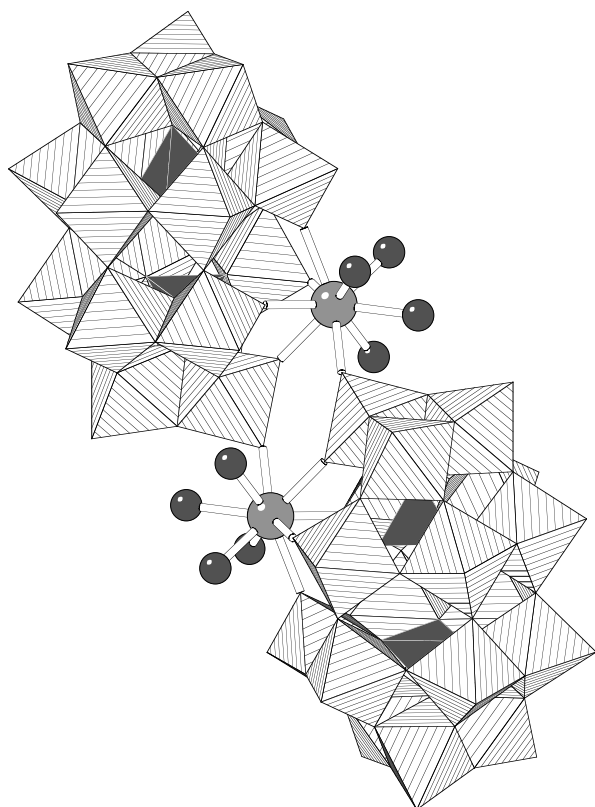
If any free  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  or **1:2** complexes were present, these species would be below the NMR detection limit; in these cases ca. 2-5%. However, the chemical shifts observed correspond certainly to the average value of the **1:1** and **2:2** complexes. The tendency to dimerize decreases for complexes  $[\alpha_1\text{-Ln}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  with late lanthanides, as discussed below.

### Isolation of a 2:2 complex – Crystal structure of the 2:2 complex $[(\alpha_1\text{-La}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61})_2]^{14-}$ (1)

In the presence of KCl, the lanthanum complex crystallizes as a  $[(\alpha_1\text{-La}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61})_2]^{14-}$  dimer (**1**, Figure 1). Single crystal X-ray diffraction revealed a molecular structure similar but not identical to that of  $[(\alpha_1\text{-Ce}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61})_2]^{14-}$  reported by Pope.<sup>35</sup> In both cases, a centrosymmetric dimer is formed through the coordination of the lanthanide to two POM units. La(III) and Ce(III) occupy each a distorted monocapped square antiprism defined by the four oxygens of the lacuna, four water molecules and a terminal oxo ligand of the second POM unit. The nature of this W=O group is different in  $[(\alpha_1\text{-Ce}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61})_2]^{14-}$  and  $[(\alpha_1\text{-La}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61})_2]^{14-}$ . Whereas a belt W=O is bound to Ce in the former case, a cap W=O is bound to La in the latter case. The reason for this difference is not clear. The La–O bond distances are in the range of 2.45-2.52 Å for La-oxo bonds and 2.50-2.72 Å for water ligands; these are reasonable bond lengths for La-O bonds. The W–O bond distance in the W–O–La bridge is 1.79 Å, which is about 0.1 Å longer than for W=O terminal oxo ligands, as expected.

In contrast to the Ce(III) and La(III) structures, the crystal structure of the  $[\alpha_1\text{-Lu}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  is a monomeric structure where the 8 coordinate Lu(III) is bound to the 4 oxygen atoms of the defect site and to 4 water molecules.<sup>34</sup> The dimerization to form the **2:2** structures may satisfy the coordination requirements of the lanthanide ions; the early lanthanides require 9 coordination whereas the later lanthanides require 8 coordination. We observe a stronger signal for the **2:2** dimer in the mass spectral data of the La(III)  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  complex than for the Yb analog, *vide infra*, suggesting that the dimerization may be weaker for the later lanthanides in accordance with our crystal structure observations.





**Figure 1.** Single crystal X-ray structure of  $[\{\alpha_1\text{-La}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}\}_2]^{14-}$  (**1**). A lanthanum cation occupies the lacuna of one lacunary Dawson ion and is coordinated to a cap oxo ligand of a second Dawson ion. Four water molecules complete the coordination sphere of each La.

## 2. Preparation of Lanthanide $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$ complexes with organic cations

The cation exchange from  $\text{K}^+$  to tetrabutylammonium ( $\text{TBA}^+$ ) in POM salts can often be accomplished by metathesis reactions in solution. Addition of  $\text{TBABr}$  to an aqueous solution of a POM yields an insoluble salt which can be recovered by filtration or by extraction with an organic solvent. In the present case of lanthanide complexes of  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$ , the addition of  $\text{TBABr}$  shifts equilibria in solution, and the TBA POM salts isolated do not always correspond to the major compounds in aqueous solution. Although we started in all cases with a solution that was checked by  $^{31}\text{P}$  NMR to verify the existence of only the **1:1/2:2** complexes, we obtained mixtures of compounds after metathesis in some preparations. We therefore focused on one lanthanide complex –  $[\alpha_1\text{-Yb}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  – to optimize the conditions for a clean conversion to the TBA salt. The paramagnetic influence of  $\text{Yb}^{3+}$  allows us to distinguish compounds with and without ytterbium easily in the  $^{31}\text{P}$  NMR spectra. A more detailed description of unsuccessful procedures can be found as Supporting Information.

The equilibria of Scheme 1 depend on the composition of the buffer solution. We therefore tested

the preparation of the  $\text{Yb}^{3+} [\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  complex in the absence of buffer, monitoring the pH with a glass electrode and adjusting it to 4.5 with dilute  $\text{HCl}$  during the addition of  $\text{TBABr}$ . We also switched to  $\text{YbCl}_3$  because the reaction with  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  results in a solution of lower pH compared to that obtained with  $\text{Yb}(\text{NO}_3)_3$ . In this way, we decreased the amount of lacunary  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  ligand as impurity in the final TBA salt of  $[\alpha_1\text{-Yb}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  considerably. The use of a small excess (5–10%) of  $\text{YbCl}_3$  finally gave a pure compound, characterized by only two peaks in the  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum. Subsequent analysis proved it to be the organic salt  $\text{TBA}_5\text{H}_2[\alpha_1\text{-Yb}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  (**3a**).

We applied the same procedure to obtain also the TBA salts of  $[\alpha_1\text{-La}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  (**4**),  $[\alpha_1\text{-Sm}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  (**5**) and  $[\alpha_1\text{-Eu}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  (**6**). With minor modifications, we also obtained  $(\text{BnEt}_3\text{N})_5\text{H}_2[\alpha_1\text{-Yb}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  (**3b**) and  $(\text{MePh}_3\text{P})_5\text{H}_2[\alpha_1\text{-Yb}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  (**3c**). The  $\text{TBA}_6\text{H}[\alpha_1\text{-Lu}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  analog was prepared previously by a similar method.<sup>33</sup>

### Composition of the compounds obtained

We have titrated acidic protons of all TBA salts of  $[\alpha_1\text{-Ln}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  in acetonitrile solution with  $(\text{TBA})\text{OH}$  in methanol. In potentiometric titrations, no clear endpoint could be detected due to the degradation of the POMs by the base. With phenolphthalein as indicator, we found repeatedly between 1.85 and 2.25 acidic protons. Again, the lack of precision is due to POM degradation. Nevertheless, these values agree well with the elemental analysis and we therefore formulate our compounds as  $\text{TBA}_5\text{H}_2[\alpha_1\text{-Ln}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$ . The given number of water molecules bound to the lanthanide is based on elemental analysis of the solids, and these molecules are likely to be exchanged with solvent molecules in organic solutions. Five solvent ligands are expected for the early lanthanide complexes in solution.

### IR Analysis

IR spectral data for all new compounds are compiled in the experimental section. The lacunary compound  $\text{TBA}_6\text{H}_4[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  (**2**) is characterized by strong IR bands between 740 and 960  $\text{cm}^{-1}$  for the  $\text{W-O-W}$  and  $\text{W=O}$  groups, two weak bands at 1018 and 1062  $\text{cm}^{-1}$ , a strong band at 1090  $\text{cm}^{-1}$ , and a medium band at 1145  $\text{cm}^{-1}$  corresponding to  $\text{P-O}$  stretching vibrations. This spectrum is in agreement with the reported data for  $\text{K}_9\text{Li}[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  (1020, 1090 and 1140  $\text{cm}^{-1}$ ).<sup>41</sup>

All these bands are found with little variations in the lanthanide complexes  $\text{TBA}_5\text{H}_2[\alpha_1\text{-Ln}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  (**3-6**). The only significant difference concerns the vibration seen at 1145  $\text{cm}^{-1}$  in the lacunary compound. This band is much weaker and shifted to higher energy in the lanthanide complexes. A second very weak band around 1125  $\text{cm}^{-1}$  is sometimes detected as a shoulder of the band at 1093  $\text{cm}^{-1}$ . Thus,

the spectra of  $\text{TBA}_5\text{H}_2[\alpha_1\text{-Ln}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  bear a resemblance to that of  $\text{TBA}_6[\alpha\text{-P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}]$ , proving the tight inclusion of the lanthanide into the lacuna. The spectra of the potassium salts  $\text{K}_7[\alpha_1\text{-Ln}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  with a band of medium intensity between 1130 and 1145  $\text{cm}^{-1}$ , are closer to that of the lacunary compound  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$ , which might be a hint to a weaker binding of the lanthanide in these cases.

The combination of different organic cations ( $\text{MePh}_3\text{P}^+$  and  $\text{BnEt}_3\text{N}^+$ ) with  $[\alpha_1\text{-Yb}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  (compounds **3a-c**) is not reflected by any change in the

IR spectra, apart from the additional signals of the cations.

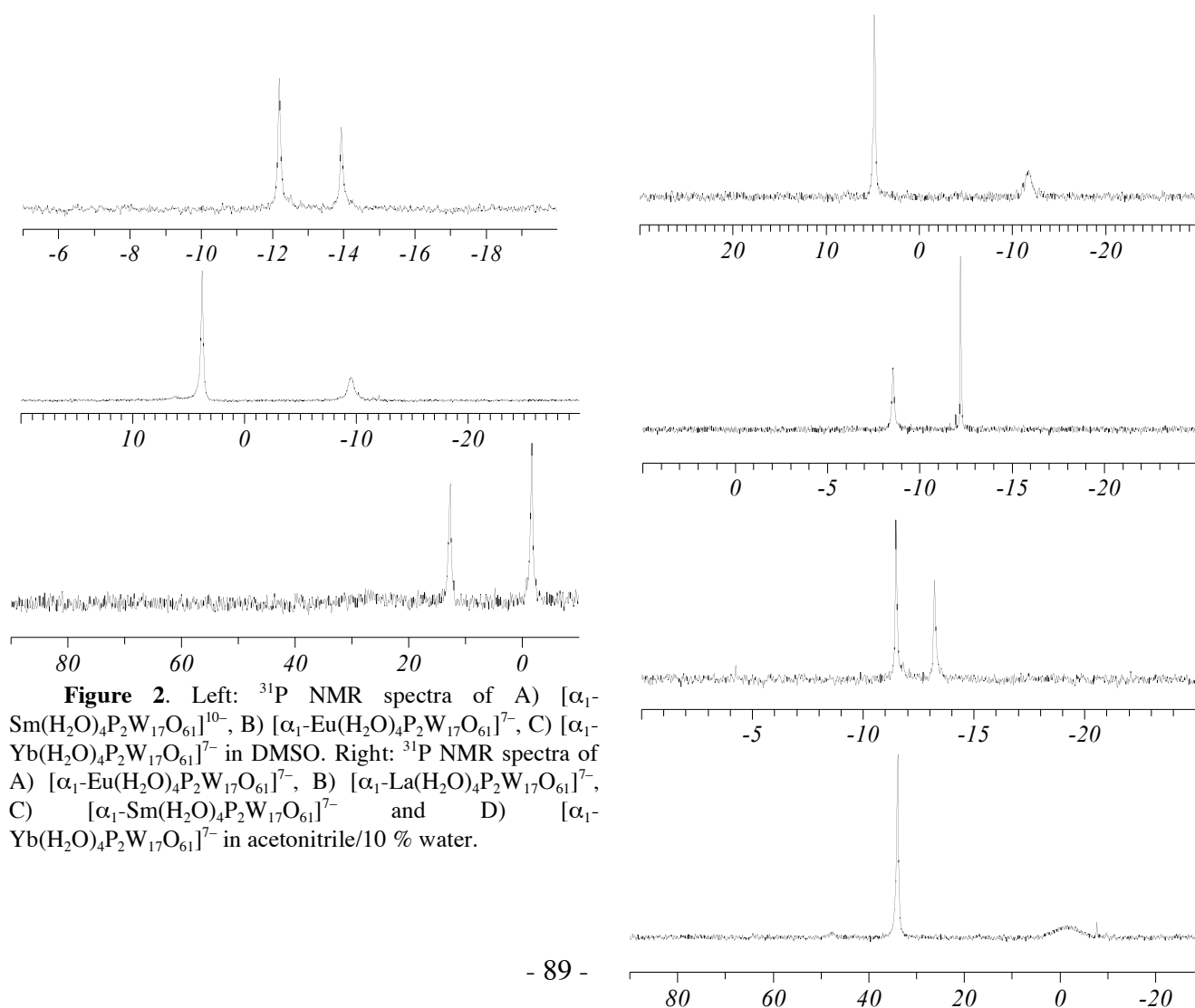
### $^{31}\text{P}$ NMR analysis

$^{31}\text{P}$  NMR is a useful tool to characterize our complexes as the resonance of the two phosphorus atoms are very sensitive to any change in the POM framework. The chemical shifts observed for all  $[\alpha_1\text{-Ln}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  are compiled in Table 1, and representative spectra are reproduced in Figure 2.

**Table 1.**  $^{31}\text{P}$  NMR data for Ln(III) complexes of  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$

compound	DMSO-d <sup>6</sup> <sup>a</sup>		CD <sub>3</sub> CN + 10% D <sub>2</sub> O <sup>a</sup>		D <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	
	δ P(1)	δ P(2)	δ P(1)	δ P(2)	δ P(1)	δ P(2)
$(n\text{Bu}_4\text{N})_5\text{H}_2[\alpha_1\text{-La}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$ ( <b>4</b> )	-9.0	-13.0	-8.6	-12.2	-10.6	-13.1
$(n\text{Bu}_4\text{N})_5\text{H}_2[\alpha_1\text{-Sm}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$ ( <b>5</b> )	-12.2	-14.0	-11.5	-13.2	-13.6	-12.6
$(n\text{Bu}_4\text{N})_5\text{H}_2[\alpha_1\text{-Eu}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$ ( <b>6</b> )	4.0	-9.3	4.8	-11.7	6.2	-11.3
$(n\text{Bu}_4\text{N})_5\text{H}_2[\alpha_1\text{-Yb}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$ ( <b>3a</b> )	12.6	-1.7	33.8	-1.7	27.0	-6.8
$(n\text{Bu}_4\text{N})_6\text{H}_4[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$ ( <b>2</b> )	-10.6	-12.4	-10.5	-11.9	-8.5	-12.8

<sup>a</sup> All spectra were recorded at a concentration of 100 mg/0.5 mL. <sup>b</sup> Data obtained with the potassium salts of the lanthanides complexes.



**Figure 2.** Left:  $^{31}\text{P}$  NMR spectra of A)  $[\alpha_1\text{-Sm}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$ , B)  $[\alpha_1\text{-Eu}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$ , C)  $[\alpha_1\text{-Yb}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  in DMSO. Right:  $^{31}\text{P}$  NMR spectra of A)  $[\alpha_1\text{-Eu}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$ , B)  $[\alpha_1\text{-La}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$ , C)  $[\alpha_1\text{-Sm}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  and D)  $[\alpha_1\text{-Yb}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  in acetonitrile/10 % water.

The phosphorus atom near the lacuna is denoted by P(1) and P(2) denotes the remote phosphorus atom. The values are reproducible within  $\pm 0.1$  ppm between different batches of compounds.

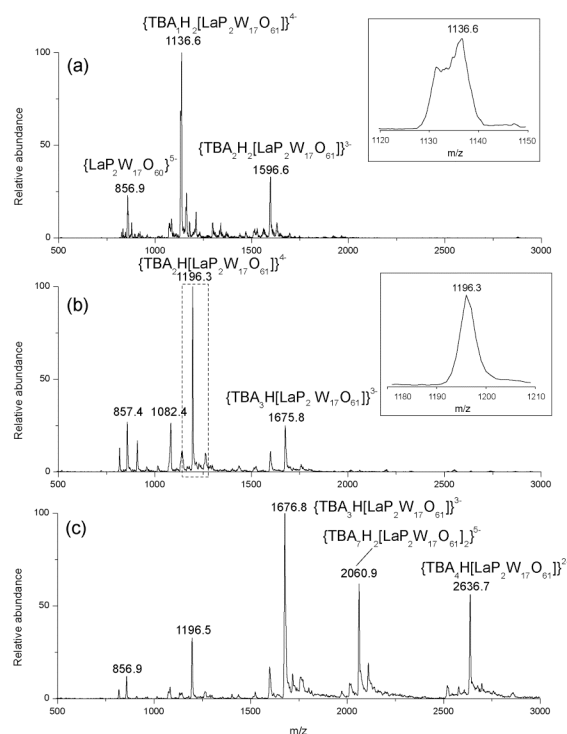
It should be noted that spectra taken in reasonably dry acetonitrile show several overlapping signals for P(1) and P(2). Spectra with two narrow peaks are obtained in DMSO (Fig. 2 left). On addition of 10 % water to the acetonitrile solution (Fig. 2 right), clean spectra with two signals are obtained. However, the broadness of the signals indicates exchange processes in solution. Such a behavior is not unprecedented, and can be explained by the concomitance of several factors: i) slow exchange of different protonation states in dry acetonitrile,<sup>42,43</sup> ii) coordination of different solvent molecules on the lanthanide, and iii) association of the POM-lanthanide complexes into small aggregates with each other or with cations. Such aggregates would be favored in solvents with lower dielectric constant such as acetonitrile. In the presence of dissociating solvents such as DMSO or water, exchange of protons occurs more rapidly and all ions are solvated more individually as well. The phenomenon of cation-anion aggregates is also seen by mass spectrometry of these compounds, as discussed below.

All spectra, and namely those with paramagnetic lanthanide ions, are strongly concentration dependant. Furthermore, the chemical shifts vary – sometimes considerably – with change of the solvent or change of the counterion. This behavior certainly not only reflects the intrinsic solvent properties which influence the chemical shifts, but also the change in the chemical equilibrium between **1:1** and **2:2** complexes.

### Mass spectrometric analysis

Mass spectrometry techniques based on desorption/ionization processes such as matrix assisted laser desorption ionization (MALDI) or electrospray ionization (ESI) are becoming important tools in the study of polyoxometalates.<sup>44-50</sup> In the present work, ESI was used as it allows the direct study of these species in various solvents such as water, methanol or acetonitrile. Furthermore, this technique offers unique features that allow obtaining a global view of intact polyoxometalates together with few characteristic fragments. Such an analysis requires a careful tuning of the electrospray source. In particular, the voltage difference between the orifice and the first skimmer has to be set such to avoid decomposition of the anions in the ion source. As a result, the attribution of the observed signals to complex stoichiometries is formulated readily, and the spectra reflect the solution composition.

The ESI mass spectra recorded in negative ion mode of a  $5 \cdot 10^{-5}$  M solution of  $\text{TBA}_5\text{H}_2[\alpha_1\text{-La}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  (**4**) in acetonitrile and acetonitrile/water are presented in Figure 3 (a) and (b). These spectra are representative for



**Figure 3.** ESI-mass spectra of  $\text{TBA}_5\text{H}_2[\alpha_1\text{-La}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  in negative ion mode. Conc.  $5 \times 10^{-5}$  M. a) acetonitrile, b) acetonitrile/water 50/50, c) acetonitrile/water 50/50 using conditions for trapping high  $m/z$  ions. Insets: a) expansion of  $m/z$  1136.6 signal for the 4– species indicating loss of one  $\text{H}_2\text{O}$ ; b) expansion of 1196.3 signal of the 4– species showing no loss of  $\text{H}_2\text{O}$ .

all  $\text{TBA}_5\text{H}_2[\alpha_1\text{-Ln}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  complexes **3a-6** of this study. The **1:1** complex is detected as  $[\text{LaP}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  (loss of water coordinated to La) and with the required number of  $\text{TBA}^+$  and  $\text{H}^+$  cations to obtain a charge state distribution from 5– to 3–. No reduction of the tungstates is observed. In the case of acetonitrile solution (Fig. 3 (a)), mono and doubly protonated species are detected, whereas almost only mono protonated species are found in the presence of water (Fig. 3 (b)). This result is consistent with our observation in  $^{31}\text{P}$  NMR where we found broad peaks in acetonitrile indicating exchange of different protonation states, although care has to be taken when comparing protonation states in solution and in the mass spectrometer. A similar deprotonation as reported here has been observed earlier by ESI-MS of  $[\text{HSiMo}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$  on addition of water to an organic solution.<sup>46</sup> The three species in Fig. 3 (a) can undergo loss of one water molecule. A close examination of the signals reveals that this tendency increases for the higher charged species. The signal of the 3– species at  $m/z$  1596.6 is narrow and corresponds to  $\{\text{TBA}_3\text{H}_2[\text{LaP}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]\}^{3-}$ . The signal of the 4– species at  $m/z$  1136.6 is broadened towards lower masses (Figure 3 (a) inset), indicating the coexistence of  $\{\text{TBA}_4\text{H}_2[\text{LaP}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]\}^{4-}$  and  $\{\text{TBA}_4[\text{LaP}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]\}^{4-}$  (loss of  $\text{H}_2\text{O}$ ). The 5– species is found at  $m/z$  856.9

which corresponds to  $\{\text{LaP}_2\text{W}_{17}\text{O}_{60}\}^{5-}$ , i. e. a complete loss of one  $\text{H}_2\text{O}$  from the doubly protonated  $\{\text{H}_2[\text{LaP}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]\}^{5-}$ . This observation indicates a particular desolvation pathway of POMs in the mass spectrometer: the double protonation of the same oxo ligand with concomitant loss of water. Similar observations have been made on other polyoxotungstates.<sup>48,51</sup> No such fragmentation occurs in samples in acetonitrile/water 50/50 (Figure 3 (b) inset), as these conditions favor monoprotinated species.

The same MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  solution of  $\text{TBA}_5\text{H}_2[\alpha_1\text{-La}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  (**4**) as for Fig. 3 (b) was analyzed under conditions allowing the transmission and trapping of high mass to charge ratio ions (Figure 3 (c)). Under these conditions, a strong signal corresponding to the dimeric species  $\{\text{TBA}_7\text{H}_2[\text{LaP}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]_2\}^{3-}$  was detected at  $m/z = 2060.9$  (70%). Note that the signals at  $m/z$  2636.7 and 1676.8 can be attributed to even charged states 4- and 6- of the **2:2** complex as well as to 2- and 3- **1:1** species. The dimeric **2:2** complex is therefore present in solution but in relatively low amount, which is consistent with the NMR data. It should be stressed again that this analysis of  $\text{TBA}_5\text{H}_2[\alpha_1\text{-La}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  (**4**) is representative for the series of compounds **3a-6**. However, in the spectra of  $\text{TBA}_5\text{H}_2[\alpha_1\text{-Yb}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  (**3a**), only a relatively weak signal can be attributed unequivocally to a **2:2** form:  $m/z$  1978.1 (20%) for  $\{\text{TBA}_5\text{H}_4[\text{YbP}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]_2\}^{5-}$ . This indicates a weaker dimerization for the late lanthanides, in accordance with the results discussed above.

The analysis of low  $m/z$  signals in the spectra give further insight into the fragmentation pathways of these POMs. Experiments using a relatively high declustering potential were carried out with  $\text{TBA}_5\text{H}_2[\alpha_1\text{-Yb}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  (**3a**) in acetonitrile. Under these conditions signals corresponding to the decomposition of the POMs are displayed in the mass spectrum (Table 2 and **Supporting Material**). Using the enhanced resolution mode of the instrument, it was possible to resolve the isotopic clusters and attribute unequivocally the observed signals.  $[(\text{WO}_3)_n\text{O}]^{2-}$  ions ( $n = 1-5$ ), and their association with protons, potassium or TBA cations are recognized in the spectrum. These compositions correspond to chains of corner-sharing tetrahedra of  $\text{WO}_4^{2-}$ , identified earlier in ESI spectra of isopolyoxotungstates.<sup>52</sup> In addition, we find their condensation products with  $\text{PO}_4^{3-}$ . None of the fragments observed contains a lanthanide ion. We suppose that the aggregation of  $\text{WO}_4^{2-}$  with  $\text{PO}_4^{3-}$  units resulting from fragmentation of **3-6** takes place in the instrument in analogy to the mechanism postulated for isopolyoxotungstates.<sup>52</sup> Aggregation processes have also been observed for the related lacunary POM  $\text{Li}_7[\alpha\text{-PW}_{11}\text{O}_{39}]$ ,<sup>49</sup> although the reported species were different.

**Table 2.** Negative ions observed in ESI-MS of  $\text{TBA}_5\text{H}_2[\alpha_1\text{-Yb}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  (**3a**) under high declustering conditions.

$m/z$ (% relative intensity) <sup>a,b</sup>	Composition of the ions
248.8 (50)	$[\text{HWO}_4]^-$
239.8 (17)	$[\text{W}_2\text{O}_7]^{2-}$
480.9 (23)	$[\text{HW}_2\text{O}_7]^-$
518.9 (11)	$[\text{KW}_2\text{O}_7]^-$
537.0 (9)	$[(\text{H}_2\text{O})\text{KW}_2\text{O}_7]^-$
722.3 (64)	$[(\text{nBu}_4\text{N})\text{W}_2\text{O}_7]^-$
355.9 (100)	$[\text{W}_3\text{O}_{10}]^{2-}$
954.3 (7)	$[(\text{nBu}_4\text{N})\text{W}_3\text{O}_{10}]^-$
471.9 (93)	$[\text{W}_4\text{O}_{13}]^{2-}$
587.9 (20)	$[\text{W}_5\text{O}_{16}]^{2-}$
542.9 (12)	$[\text{PW}_2\text{O}_9]^-$
774.8 (12)	$[\text{PW}_3\text{O}_{12}]^-$
512.1 (6)	$[\text{HPW}_4\text{O}_{16}]^{2-}$
495.5 (20)	$[\text{PW}_6\text{O}_{22}]^{3-}$

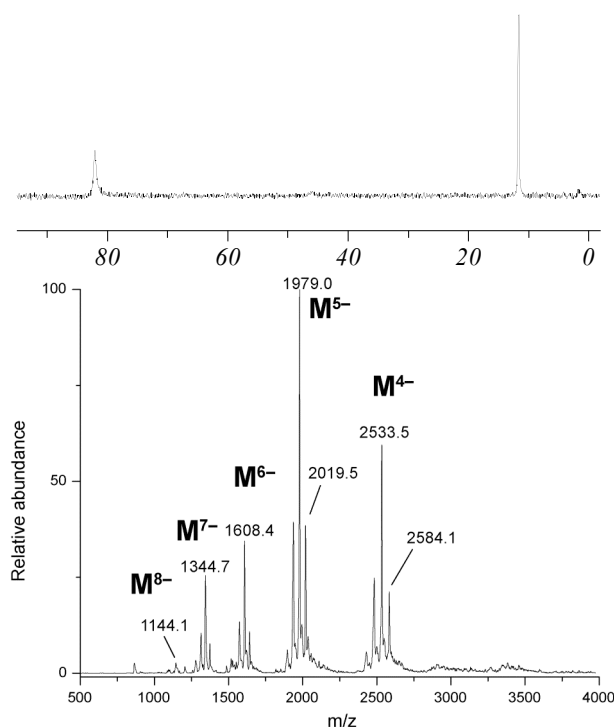
<sup>a</sup>  $m/z$  given for the most intense peak in the isotopic distribution.

<sup>b</sup> Observed values given. The calculated  $m/z$  agree within 0.1 Da.

### Solid-liquid phase transfer synthesis

Functionalisation of POMs can be achieved in solid-liquid phase transfer reactions. We have recently applied this strategy to prepare organotin derivatives of  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$ .<sup>53</sup> This technique relies on the use of a soluble reactant together with insoluble  $\text{K}_9\text{Li}[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  in an organic solvent. The easy workup of this procedure prompted us to apply it to the preparation of lanthanide complexes of  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$ . Thus, we added  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  and  $\text{TBA}\text{Br}$  to a suspension of  $\text{K}_9\text{Li}[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  in acetonitrile. The lacunary POM slowly reacted with the soluble  $\text{Yb}^{3+}$  and the resulting complex stayed in solution. It was isolated by precipitation with ethanol and ether.

Elemental analysis of the compound, recrystallized to constant composition, indicates a formulation of  $(\text{TBA})_8\text{K}_3[\text{Yb}(\alpha_1\text{-YbP}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61})_2]\cdot 8\text{H}_2\text{O}$  with three ytterbium atoms per two lacunary Dawson tungstates. In line with our abbreviations given above for the other complexes, we designate this complex (**7**) as **3:2**. The extra ytterbium atom might play the role of counterion together with eight  $\text{TBA}^+$  and three  $\text{K}^+$  found by elemental analysis. The IR spectrum of compound **3:2** is very close to that of  $(\text{TBA})_5\text{H}_2[\alpha_1\text{-Yb}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  (**3a**). This shows that the **3:2** compound contains the intact fragment  $\{\alpha_1\text{-YbP}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}\}^{7-}$ . One should note however for the **3:2** compound a new band at  $1032\text{ cm}^{-1}$ , and a shift of the strongest P-O band from  $1093$  to  $1087\text{ cm}^{-1}$  compared to **3a-c**.



**Figure 4.** Analysis of the **3:2** compound  $(\text{TBA})_8\text{K}_3[\text{Yb}(\alpha_1\text{-YbP}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61})_2]$  (**7**). Top:  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum in acetonitrile. Bottom: ESI-mass spectrum from acetonitrile solution. The charge states 4 – to 8 – are observed, each with 0-3  $\text{K}^+$  ions and the corresponding number of  $\text{TBA}^+$  ions.

The  $^{31}\text{P}$  NMR (Fig. 4 top) gives strong evidence that the **3:2** compound, **7**, is a new complex. Indeed, the spectrum in acetonitrile shows two narrow lines at 82.0 and 11.6 ppm. The chemical shifts are concentration and solvent dependant, as seen before. However, the chemical shifts of the **3:2** complex, in organic solution, are not close to those of  $[\alpha_1\text{-Yb}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  (**3a**). Only in aqueous  $\text{LiClO}_4$  solution, the  $^{31}\text{P}$  NMR of **3:2** and **3a** were identical, as would be expected for the decomposition of the **3:2** complex into  $\text{Yb}(\text{III})$  and  $\{\alpha_1\text{-YbP}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}\}^{7-}$  units. Therefore compound **3:2** should be considered to be a new species formed by the association of two  $\{\alpha_1\text{-YbP}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}\}^{7-}$  units and one additional  $\text{Yb}^{3+}$ . The presence of the third paramagnetic  $\text{Yb}^{3+}$  also explains the deshielding of the NMR signals. We formulate compound **3:2** as  $(\text{TBA})_8\text{K}_3[\text{Yb}(\alpha_1\text{-YbP}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61})_2]$  (**7**) although one or more of the potassium ions and additional water molecules might be tightly bound to the complex.

Further evidence for the presence of only one discrete complex is obtained by mass spectrometry. All signals in the mass spectrum can be attributed to  $[\text{Yb}(\alpha_1\text{-YbP}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61})_2]^{11-}$ . Each charge state from 3– to 8– (4– to 8– shown in Fig. 4 bottom) is observed with 0-3  $\text{K}^+$  and the corresponding number of  $\text{TBA}^+$  associated with the anion. We have shown above that  $[\alpha_1\text{-Yb}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  can be observed by mass spectrometry under these conditions. The absence of any

signal related to this compound in the spectrum of (**7**) proves that the latter is a stable compound and does not dissociate in organic solution.

At the present stage, we can only speculate on the structure of the **3:2** compound (**7**). The two line  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum demonstrates that both P(1) and P(2) atoms in the two Dawson entities are equivalent. One should therefore envisage a symmetric structure of two  $\{\alpha_1\text{-YbP}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}\}^{7-}$  fragments which hold an  $\text{Yb}^{3+}$  ion tightly in the middle. We are currently investigating the compound further by  $^{183}\text{W}$  NMR, and trying to grow diffraction quality crystals to resolve the structure.

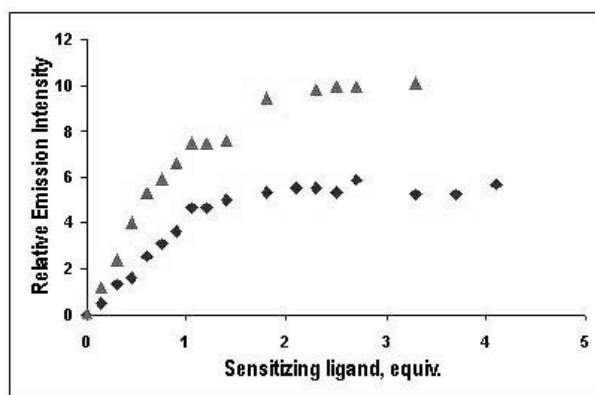
We could not isolate any clean compound from the phase-transfer reaction of  $\text{K}_9\text{Li}[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  and other lanthanide triflates ( $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Sm}^{3+}$ ). In all of these cases, we do get acetonitrile soluble lanthanide complexes of  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$ .  $^{31}\text{P}$  NMR analyses of the solutions show multiple lines, indicating mixtures of compounds. Addition of 10 % water yields spectra identical to the corresponding **1:1/2:2** complexes. This demonstrates that even if **3:2** complexes might be formed with other lanthanides, they are not as stable as with ytterbium.

### 3. Reactivity of **1:1** $[\alpha_1\text{-Eu}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$

To investigate the formation of soluble ternary organic  $\text{Eu}(\text{III})$  POM species and their luminescent properties, the **1:1**  $\text{TBA}_5\text{H}_2[\alpha_1\text{-Eu}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  (**6**) was reacted with organic ligands in acetonitrile. Complex **6** was chosen because it was clear, according to stability constant measurements, that the **1:1** formulation is maintained across the lanthanide series in aqueous solution and also in organic solution without contamination of the **1:2** species.<sup>5,33</sup> Experiments wherein 1,10-phenanthroline (phen) or 2,2'-bipyridine (bipy) are titrated into the solution of  $\text{TBA}_5\text{H}_2[\alpha_1\text{-Eu}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  (**6**) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  with  $\lambda_{\text{exc}}=350$  nm, show an increase in emission ( $\lambda_{\text{emission}}=614$  nm) of the  $\text{Eu}(\text{III})$  that levels off at 2 equivalents of organic ligand per equivalent of complex **6**, consistent with 2:1 organic ligand:  $[\alpha_1\text{-Eu}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  formulation and energy transfer from the organic sensitizing ligand to the  $\text{Eu}(\text{III})$  center (Figure 5). This is expected because two bidentate organic ligands bind to the  $[\text{Eu}(\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61})]^{7-}$  unit to complete the eight coordination of  $\text{Eu}(\text{III})$ . Excitation spectra taken at each titration point confirm the energy transfer process from the organic moiety to the  $\text{Eu}(\text{III})$ . Quantum yields are 0.12 for the bipy:Eu:  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  compared to  $< 0.01$  for  $[\text{Eu}(\alpha_2\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61})_2]^{17-}$  and other 1:2 Ln: POM complexes, measured against a rhodamine dye standard.<sup>54,55</sup>

$^{31}\text{P}$  NMR shows slight shifts for both resonances from the parent **1:1**  $[\alpha_1\text{-Eu}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{7-}$  complex upon addition of two equivalents of phenanthroline, suggesting that the  $\text{Eu}$ -POM remains intact during the titration. The control,  $\text{Eu}(\text{ClO}_4)_3$  shows a peak at 4-5 equivalents of organic ligand added, consistent with all of the 8-9 coordination sites taken up by the bidentate

ligand. Similar luminescence titrations have been performed for crown ether lanthanide complexes with sensitizing organic ligands to indicate ternary Ln (crown ether) (sensitizer ligand) complexes.<sup>56</sup>



**Figure 5.** Relative emission intensity of  $[\text{Eu}(\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61})]^{7-}$  upon addition of  $\blacktriangle$  2,2'-bipyridine and  $\blacklozenge$  1,10-phenanthroline in  $\text{CH}_3\text{CN}$ .  $\text{TBA}_5\text{H}_2[\alpha_1\text{-Eu}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]] = 7.02 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ,  $\lambda_{\text{exc}} = 319 \text{ nm}$ .

## CONCLUSION

This work elucidates fundamental aspects of the chemistry in organic solvents of the  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  in combination with lanthanides. The aqueous solution chemistry shows **1:1** complexes in equilibrium with **2:2** dimers. These species can be rendered soluble in organic solvent by metathesis with TBABr under strict pH control. The formulation of  $\text{TBA}_5\text{H}_2[\alpha_1\text{-Ln}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  has been determined by elemental analysis, acid-base titration, IR,  $^{31}\text{P}$  NMR and mass spectral analysis. Moreover, the mass spectral data show the presence of the **2:2** species as well and suggest a mode of decomposition by double protonation and elimination of water.

A **3:2** complex of Yb has been isolated by reaction of  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  and TBABr to a suspension of  $\text{K}_9\text{Li}[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  and characterized by elemental analysis, IR,  $^{31}\text{P}$  NMR and mass spectral analysis.

We have thus established the synthetic protocols to obtain discrete Ln POM species of different stoichiometries in organic solvents. This is the prerequisite for the use of such compounds as building blocks for the rational synthesis of molecular materials. Moreover, the reaction of  $\text{TBA}_5\text{H}_2[\alpha_1\text{-Eu}(\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61})]^{7-}$  with bidentate ligands (phenanthroline and bipyridine) that sensitize the luminescence of the Eu(III) by formation of ternary species, indicate the way to enhance the luminescence properties of these building blocks. We are currently studying these properties in order to develop new luminescent materials. Furthermore, the understanding of the solution chemistry is necessary to explore the Lewis acid catalytic activities of these compounds. Our promising results on this topic will be reported subsequently.

## Acknowledgement

We gratefully acknowledge financial support from UPMC and CNRS. A doctoral fellowship (C. B.) of the Ministère de l'Éducation Nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche was made possible by the support of the Institut Universitaire de France, of whom M.M. is a senior member. LCF acknowledges NSF Grant No. CHE 0414218, NIH-S06 GM60654 (SCORE). Research Infrastructure at Hunter College is partially supported by NIH-Research Centers in Minority Institutions Grant RR03037-08.

## Supporting Information Available

The Supporting Information includes a description of “unsuccessful” synthetic procedures, and the ESI-MS spectrum of  $\text{TBA}_5\text{H}_2[\alpha_1\text{-Yb}(\text{H}_2\text{O})_4\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  (**3a**) under high declustering conditions. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

## EXPERIMENTAL SECTION

**Materials and Methods :** Reagents and chemicals were purchased from commercial sources and used as received. The lacunary Dawson complex  $\text{K}_9\text{Li}[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]$  was prepared as reported in the literature.<sup>41</sup> Aqueous solutions of  $[\alpha_1\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  were standardized by titration with standardized  $\text{CoCl}_2$  solutions, monitoring the absorbance at  $\lambda = 540 \text{ nm}$ . The  $\text{LnCl}_3$  solutions are standardized by titration with EDTA with xylenol orange indicator. *Infrared spectra* were recorded from KBr pellets with a BioRad FTS 165 FT-IR spectrophotometer.  *$^{31}\text{P}$  NMR spectra* were obtained in 5 mm o. d. tubes at 298 K and 300 K at 121.5 and 162 MHz, respectively, by use either of a Bruker AC 300 or of a Bruker AVANCE 400 at a concentration of 100 mg/0.5 mL. 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  in a coaxial tube was used as external reference. *Elemental analysis* were carried out by the “Service Central d'Analyse”, CNRS, Vernaison, France. Some tungsten analysis were obtained by atomic absorption spectroscopy on a Perkin Elmer Analyst 100 spectrometer. *Mass spectrometry* experiments have been carried out on an electrospray-ion trap instrument (Bruker, Esquire 3000). 50 pmol· $\mu\text{L}^{-1}$  solutions of POMs were infused using a syringe pump (160  $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ ). The negative ion mode was used with a capillary high voltage of 3500 V. The orifice/skimmer voltage difference was set to 40 V in order to avoid decomposition of the POMs. The low-mass-cut-off (LMCO) of the ion trap was set to 50 Th or 100 Th in order to trap preferentially low or high mass to charge ions respectively. *Solution Luminescence Spectroscopy.* Steady-state emission and excitation spectra were acquired using a Fluorolog ISA JOBIN YVON SPEX Spectrofluorimeter.

**Titration of TBA<sub>5</sub>H<sub>2</sub>[α<sub>1</sub>-Eu(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>] (6) with 1,10-phenanthroline and 2,2'-bipyridine.** The following example is typical of the experimental procedure: 358 μl of 0.01589 M TBA<sub>5</sub>H<sub>2</sub>[α<sub>1</sub>-Eu(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>] stock solution (concentration was determined by ICP measurements of Eu, P, W) and 2142 μl of CH<sub>3</sub>CN was placed in a clean 0.5 ml of luminescence cuvette. Using a volumetric pipette, a total of 22.77 mmol of 1,10-Phenanthroline solution was added in 15 μl (1-8), 20 μl (9-14) and 40 μl (15-18) increments of 0.05693 M 1,10-Phenanthroline stock solution. The excitation (monitored at 614 nm) and emission (excited at 319 nm) spectra were collected at each data point. The relative luminescence intensity was plotted as a function of added ligand.

### Single Crystal X-ray Structure Determination

Crystals were mounted on glass fibers and sealed with an epoxy cement. Crystal structure data are summarized in Table 3. Full presentation of the information is deposited as part of the Crystallographic Information Format (CIF) file as Supporting Information.

**Table 3.** Crystallographic Data for K<sub>14</sub>[{α<sub>1</sub>-La(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>}<sub>2</sub>] (1).

formula	H <sub>44</sub> K <sub>14</sub> La <sub>2</sub> O <sub>144</sub> P <sub>4</sub> W <sub>34</sub>
M [g·mol <sup>-1</sup> ]	9548.24
colour	colorless
crystal system	monoclinic
space group	P 2 <sub>1</sub> /n
T (K)	295
a [Å]	13.008 (2)
b [Å]	21.225 (4)
c [Å]	28.835 (6)
α [°]	90
β [°]	92.857 (17)
γ [°]	90
V [Å <sup>3</sup> ]	7951 (3)
Z	2
μ [cm <sup>-1</sup> ]	255.1
ρ <sub>calcd</sub> [g cm <sup>-3</sup> ]	3.99
R	0.0686
R <sub>w</sub>	0.0779
$R = \frac{\sum   F_o  -  F_c  }{\sum  F_o } ; R_w = \frac{[\sum w(  F_o  -  F_c  )^2]}{\sum w F_o^2}]^{1/2}.$	

Weighting scheme of the form  $w = w' [1 - ((|F_o| - |F_c|) / 6\sigma(F_o))^2]$  with  $w' = 1 / \sum_r A_r T_r (X)$  with coefficients 0.677, 0.480 and 0.367 for a Chebychev series for which  $X = F_o / F_c(\max)$ .

**K<sub>7</sub>[α<sub>1</sub>-La(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>]-9 H<sub>2</sub>O (1):** The complex was prepared as published.<sup>33</sup> X-ray quality crystals were obtained from an aqueous solution at 3°C. Yield : (40%). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = -10.6 (s, 1 P, PW<sub>8</sub>La) and -13.1 ppm (s, 1 P, PW<sub>9</sub>). IR nu(tilde) =

1135 (m), 1083 (s), 1058 (w) 1013 (w), 944 (s), 896 (s) cm<sup>-1</sup>. H<sub>26</sub>K<sub>7</sub>LaO<sub>74</sub>P<sub>2</sub>W<sub>17</sub> (4810.15): calcd. K 5.69, La 2.89, P 1.29, W 64.98; found K 5.63, La 2.38, P 1.11, W 60.07.

**(nBu<sub>4</sub>N)<sub>6</sub>H<sub>4</sub>[α<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>] (2):** The lacunary K<sub>9</sub>Li[α<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>] (1.0 g, 0.2 mmol) was dissolved in 25 mL of water at 20°C. The suspension was stirred until a clear solution was obtained. A solution of TBABr (750 mg, 2.3 mmol) in 10 mL water was added dropwise. After complete addition, the solution was allowed to stir for an additional 2 minutes and 0.1 mL of AcOH (1M) was added. The white precipitate was then collected by filtration. Yield : 1.05 g (93%). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, c = 0.036 mol·L<sup>-1</sup>, CD<sub>3</sub>CN): δ = -10.5 (s, 1 P, PW<sub>8</sub>) and -11.9 ppm (s, 1 P, PW<sub>9</sub>). IR nu(tilde) = 2963 (m), 2935 (m), 2875 (m), 1485 (m), 1469 (w), 1381 (w), 1145 (w), 1090 (s), 1062 (vw) 1018 (w), 961 (w), 950 (s), 904 (s), 786 (vs) cm<sup>-1</sup>. C<sub>96</sub>H<sub>220</sub>N<sub>6</sub>O<sub>61</sub>P<sub>2</sub>W<sub>17</sub> (5622.19): calcd. C 20.50, H 3.94, N 1.49, P 1.10, W 55.52; found C 20.44, H 3.96, N 1.44, P 1.13, W 55.15.

**(nBu<sub>4</sub>N)<sub>5</sub>H<sub>2</sub>[α<sub>1</sub>-Yb(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>] (3a):** The lacunary K<sub>9</sub>Li[α<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>] (1.0 g, 0.2 mmol) was dissolved in 25 mL of water at 20°C. The suspension was stirred until a clear solution was obtained. YbCl<sub>3</sub> (89.6 mg, 0.22 mmol) was dissolved in 2 mL of water and added dropwise to the stirring solution (pH = 4.5). After 2 minutes, a solution of TBABr (750 mg, 2.3 mmol) in 10 mL water was added dropwise and the pH maintained at 4.5 with 1M HCl. After complete addition, the solution was allowed to stir for an additional 2 minutes. The white precipitate was then collected by filtration. Yield : 1.03 g (93%). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, c = 0.036 mol·L<sup>-1</sup>, CD<sub>3</sub>CN + 10% D<sub>2</sub>O): δ = 33.8 (s, 1 P, PW<sub>8</sub>Yb) and -1.7 ppm (s, 1 P, PW<sub>9</sub>). IR nu(tilde) = 2963(m), 2936 (m), 2874 (s), 1484 (m), 1470 (m), 1382 (w), 1154 (vw), 1147 (sh), 1093 (s), 1067 (sh), 1018 (w), 955 (s), 906 (s), 793 cm<sup>-1</sup> (vs) cm<sup>-1</sup>. C<sub>72</sub>H<sub>146</sub>N<sub>4.5</sub>K<sub>0.5</sub>O<sub>65</sub>P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>Yb ((nBu<sub>4</sub>N)<sub>4.5</sub>K<sub>0.5</sub>H<sub>2</sub>[Yb(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>(α<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>))] (5521.13): calcd. C 15.66, H 3.14, N 1.14, K 0.35, P 1.12, W 56.60, Yb 3.13; found C 15.59, H 3.17, N 1.04, K 0.49, P 1.15, W 54.95, Yb 3.01.

**(BnEt<sub>3</sub>N)<sub>5</sub>H<sub>2</sub>[α<sub>1</sub>-Yb(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>] (3b):** Yield : 1.03 g (96%). <sup>31</sup>P NMR (121.5 MHz, c = 0.037 mol·L<sup>-1</sup>, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 21.6 (s, 1 P, PW<sub>8</sub>Yb), -3.8 ppm (s, 1 P, PW<sub>9</sub>). IR nu(tilde) = 2986 (w), 1480 (m), 1457 (w), 1395 (w), 1155 (w), 1093 (s), 1066 (vw), 1013 (w), 948 (s), 904 (s), 793 (vs), 751 (vw), 708 (vw) cm<sup>-1</sup>. C<sub>65</sub>H<sub>120</sub>N<sub>5</sub>O<sub>65</sub>W<sub>17</sub>Yb (5372.10): calcd. C 14.53, H 2.25, N 1.30, P 1.15, W 58.18, Yb 3.22; found C 14.46, H 2.23, N 1.22, P 1.05, W 48.83, Yb 2.69.

**(MePh<sub>3</sub>P)<sub>5</sub>H<sub>2</sub>[α<sub>1</sub>-Yb(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>] (3c):** Yield : 1.15 g (99%). <sup>31</sup>P NMR (121.5 MHz, c = 0.035 mol·L<sup>-1</sup>, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 24.7 (s, 1 P, PW<sub>8</sub>Yb), 23.4 (s, 5 P, MePh<sub>3</sub>P), -2.4 ppm (s, 1 P, PW<sub>9</sub>). IR nu(tilde) = 2918 (w), 1588 (vw), 1485 (w), 1440 (m), 1408 (vw), 1340 (vw), 1322 (vw), 1193 (vw), 1156 (vw), 1117 (m), 1092 (s), 1066 (sh), 1014 (vw), 998 (vw), 947 (s), 901 (s), 791 (vs), 746 (w), 720 (vw), 690 (m) cm<sup>-1</sup>. C<sub>95</sub>H<sub>100</sub>O<sub>65</sub>P<sub>7</sub>W<sub>17</sub>Yb (5797.10): calcd. C 19.68, H 1.74, P

3.74, W 53.91, Yb 2.98 ; found C 20.61, H 1.85, P 3.66, W 47.95, Yb 2.62.

**(*n*Bu<sub>4</sub>N)<sub>5</sub>H<sub>2</sub>[α<sub>1</sub>-La(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>] (4):** Yield : 996 mg (89%). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, c = 0.036 mol·L<sup>-1</sup>, CD<sub>3</sub>CN + 10% D<sub>2</sub>O): δ = -8.6 (s, 1 P, PW<sub>8</sub>La) and -12.2 ppm (s, 1 P, PW<sub>9</sub>). IR nu(tilde) = 2964(m), 2936 (m), 2876 (m), 1485 (m), 1469 (m), 1380 (w), 1147 (sh), 1121 (vw), 1092 (s), 1064 (vw) 1018 (w), 956 (s), 906 (s), 792 (vs) cm<sup>-1</sup>. C<sub>80</sub>H<sub>190</sub>N<sub>5</sub>LaO<sub>65</sub>P<sub>2</sub>W<sub>17</sub> (5588.68): calcd. C 17.19, H 3.43, N 1.25, La 2.48, P 1.11, W 55.92; found C 15.97, H 3.26, N 1.12, La 2.16, P 1.19, W 55.39.

**(*n*Bu<sub>4</sub>N)<sub>5</sub>H<sub>2</sub>[α<sub>1</sub>-Sm(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>] (5):** Yield : 940 mg (84%). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, c = 0.036 mol·L<sup>-1</sup>, CD<sub>3</sub>CN + 10% D<sub>2</sub>O): δ = -11.54 (s, 1 P, PW<sub>9</sub>) and -13.2 ppm (s, 1 P, PW<sub>8</sub>Sm). IR nu(tilde) = 2965 (m), 2936 (m), 2876 (m), 1485 (m), 1469 (w), 1382 (w), 1147 (vw), 1126 (sh), 1093 (s), 1063 (vw) 1018 (w), 953 (s), 905 (s), 793 (vs) cm<sup>-1</sup>. C<sub>80</sub>H<sub>190</sub>N<sub>5</sub>O<sub>65</sub>P<sub>2</sub>SmW<sub>17</sub> (5600.13): calcd. C 17.16, H 3.42, N 1.25, P 1.11, Sm 2.68, W 55.81; found C 16.74, H 3.37, N 1.18, P 1.17, Sm 2.69, W 53.72.

**(*n*Bu<sub>4</sub>N)<sub>5</sub>H<sub>2</sub>[α<sub>1</sub>-Eu(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>] (6):** Yield : 986 mg (88%). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, c = 0.036 mol·L<sup>-1</sup>, CD<sub>3</sub>CN + 10% D<sub>2</sub>O): δ = 4.8 (s, 1 P, PW<sub>8</sub>Eu) and -11.7 ppm (s, 1 P, PW<sub>9</sub>). IR nu(tilde) = 2963(m), 2936 (m), 2875 (m), 1485 (m), 1459 (m), 1382 (w), 1147(sh), 1127

(vw), 1092 (s), 1066 (vw) 1018 (w), 951 (s), 904 (s), 792 (vs) cm<sup>-1</sup>. C<sub>80</sub>H<sub>190</sub>N<sub>5</sub>EuO<sub>65</sub>P<sub>2</sub>W<sub>17</sub> (5601.74): calcd. C 17.15, H 3.42, N 1.25, Eu 2.71, P 1.10, W 55.79; found C 16.74, H 3.35, N 1.17, Eu 2.37, P 1.12, W 55.05.

**(*n*Bu<sub>4</sub>N)<sub>8</sub>K<sub>3</sub>[Yb{α<sub>1</sub>-YbP<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>}<sub>2</sub>] (7):** Yb(OTf)<sub>3</sub> (490 mg, 0.8 mmol) and TBABr (1.93 g, 6.0mmol) were added to a suspension of K<sub>9</sub>[Li(α<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>)] (4.0 g, 0.8 mmol) in acetonitrile (20 mL). The mixture was stirred for 36h at room temperature under argon atmosphere. The remaining solid was filtered off and the product was isolated by precipitation (EtOH/Et<sub>2</sub>O 1/10). Yield : 1.7 g (57%). <sup>31</sup>P NMR (121.5 MHz, c= 0.018 mol·L<sup>-1</sup>, CD<sub>3</sub>CN): δ = 82.0 (s, 1 P, PW<sub>8</sub>Yb) and 11.6 ppm (s, 1 P, PW<sub>9</sub>). IR nu (tilde) = 2964(m), 2936 (m), 2876 (m), 1485 (m), 1470 (m), 1383 (w), 1262 (s), 1153 (vw), 1087 (s), 1032 (w), 957 (s), 902 (s), 798 (vs) cm<sup>-1</sup>. C<sub>128</sub>H<sub>304</sub>N<sub>8</sub>K<sub>3</sub>O<sub>130</sub>P<sub>4</sub>W<sub>34</sub>Yb<sub>3</sub> (7 · 8 H<sub>2</sub>O, 11047.06): calcd. C 13.83, H 2.83, N 1.00, K 1.05, P 1.11, W 56.22, Yb 4.21; found C 13.87, H 2.75, N 0.96, K 1.08, P 0.79, W 53.17, Yb 4.21.

## References

- (1) Yusov, A. B.; Shilov, V. P. *Radiochemistry* **1999**, *41*, 3-24.
- (2) Dossing, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 1425-1434.
- (3) Benelli, C.; Gatteschi, D. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2369-2387.
- (4) Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W. W.-L. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2227-2302.
- (5) Zhang, C.; Howell, R. C.; Luo, Q.-H.; Fieselmann, H. L.; Todaro, L. J.; Francesconi, L. C. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 3569-3578.
- (6) Peacock, R. D.; Weakley, T. J. R. *J. Chem. Soc. (A)* **1971**, 1836-1839.
- (7) Yamase, T. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 307-325.
- (8) Katsoulis, D. E. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 359-388.
- (9) Liu, S.; Kurth, D. G.; Möhwald, H.; Volkmer, D. *Adv. Mater.* **2002**, *14*, 225-228.
- (10) Mo, Y.-G.; Dillon, R. O.; Snyder, P. G.; Tiwald, T. E. *Thin Solid Films* **1999**, *355-356*, 1-5.
- (11) Xu, L.; Zhang, H.; Wang, E.; Kurth, D. G.; Li, Z. *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 654-657.
- (12) Xu, L.; Zhang, H.; Wang, E.; Wu, A.; Li, Z. *Mater. Chem. Phys.* **2002**, *77*, 484-488.
- (13) Wang, Y.; Wang, X.; Hu, C.; Shi, C. *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 703-707.
- (14) Wang, J.; Liu, F.; Fu, L.; Zhang, H. *Mater. Lett.* **2002**, *56*, 300-304.
- (15) Wang, Y.; Wang, X.; Hu, C. *J. Colloid Interface Sci.* **2002**, *249*, 307-315.
- (16) Wang, J.; Wang, H. S.; Fu, L. S.; Liu, F. Y.; Zhang, H. J. *Thin Solid Films* **2002**, *414*, 256-261.
- (17) Xu, W.; Luo, Q.; Wang, H.; Francesconi, L. C.; Stark, R. E.; Akins, D. L. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 497-501.
- (18) Shivaiah, V.; Reddy, P. V. N.; Cronin, L.; Das, S. K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, (20), 3781-3782.
- (19) Drewes, D.; Limanski, E. M.; Krebs, B. *Dalton Trans.* **2004**, 2087-2091.
- (20) An, H.; Lan, Y.; Li, Y.; Wang, E.; Hao, N.; Xiao, D.; Duan, L.; Xu, L. *Inorg. Chem. Commun.* **2004**, *7*, 356-358.
- (21) Niu, J.-Y.; Guo, D.-J.; Wang, J.-P.; Zhao, J.-W. *Cryst. Growth & Design* **2004**, *4*, 241-247.
- (22) Pope, M. T. In *Comprehensive Coordination Chemistry II*; Wedd, A. G., Ed.; Elsevier: Oxford, 2004; Vol. 4, p 635-678.
- (23) Wassermann, K.; Pope, M. T. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 2763-2768.
- (24) Lu, Y. W.; Keita, B.; Nadjo, L. *Polyhedron* **2004**, *23*, 1579-1586.
- (25) Kortz, U.; Holzapfel, C.; Reicke, M. *J. Mol. Struct.* **2003**, *656*, 93-100.
- (26) Tomsa, A. R.; Muresan, L.; Koutsodimou, A.; Falaras, P.; Rusu, M. *Polyhedron* **2003**, *22*, 2901-2909.
- (27) Yamase, T.; Naruke, H.; Sasaki, Y. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1990**, 1687-1696.



- (28) Howell, R. C.; Perez, F. G.; Jain, S.; Horrocks, W. D., Jr.; Rheingold, A. L.; Francesconi, L. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4031-4034.
- (29) Cronin, L.; Beugholt, C.; Krickemeyer, E.; Schmidtman, M.; Bögge, H.; Kögerler, P.; Luong, T. K. K.; Müller, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2805-2808.
- (30) Müller, A.; Beugholt, C.; Bögge, H.; Schmidtman, M. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 3112-3113.
- (31) Xue, G.; Vaissermann, J.; Gouzerh, P. *J. Cluster Sci.* **2002**, *13*, 409-421.
- (32) Ciabrini, J.-P.; Contant, R. *J. Chem. Res., Synop.* **1993**, 391.
- (33) Bartis, J.; Dankova, M.; Lessmann, J. J.; Luo, Q.-H.; Horrocks, W. D., Jr.; Francesconi, L. C. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 1042-1053.
- (34) Luo, Q.-H.; Howell, R. C.; Dankova, M.; Bartis, J.; Williams, C. W.; Horrocks, W. D., Jr.; Young, V. G.; Rheingold, A. L.; Francesconi, L. C.; Antonio, M. R. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 1894-1901.
- (35) Sadakane, M.; Dickman, M. H.; Pope, M. T. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 2715-9.
- (36) Sadakane, M.; Ostuni, A.; Pope, M. T. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 63-67.
- (37) Luo, Q.-H.; Howell, R. C.; Bartis, J.; Dankova, M.; Horrocks, W. D., Jr.; Rheingold, A. L.; Francesconi, L. C. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 6112-6117.
- (38) Bion, L.; Mercier, F.; Decambox, P.; Moisy, P. *Radiochim. Acta* **1999**, *87*, 161-166.
- (39) VanPelt, C. E.; Crooks, W. J.; Choppin, G. R. *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *346*, 215-222.
- (40) Contant, R.; Richet, M.; Lu, Y. W.; Keita, B.; Nadjo, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, (10), 2587-2593.
- (41) Contant, R. *Inorg. Synth.* **1990**, *27*, 104-11.
- (42) Bartis, J.; Sukal, S.; Dankova, M.; Kraft, E.; Kronzon, R.; Blumenstein, M.; Francesconi, L. C. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 1937-1944.
- (43) Finke, R. G.; Rapko, B.; Saxton, R. J.; Domaille, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2947-2960.
- (44) Dablemont, C.; Proust, A.; Thouvenot, R.; Afonso, C.; Fournier, F.; Tabet, J. C. *Dalton Trans.* **2005**, 1831-1841.
- (45) Dablemont, C.; Proust, A.; Thouvenot, R.; Afonso, C.; Fournier, F.; Tabet, J.-C. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 3514-3520.
- (46) Lau, T.-C.; Wang, J.; Guevremont, R.; Siu, K. W. *M. J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 877-8.
- (47) Deery, M. J.; Howarth, O. W.; Jennings, K. R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 4783-4788.
- (48) Truebenbach, C. S.; Houalla, M.; Hercules, D. M. *J. Mass Spectrom.* **2000**, *35*, 1121-1127.
- (49) Bonchio, M.; Bortolini, O.; Conte, V.; Sartorel, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 699-704.
- (50) Mayer, C. R.; Roch-Marchal, C.; Lavanant, H.; Thouvenot, R.; Sellier, N.; Blais, J.-C.; Secheresse, F. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5517-5523.
- (51) Easterly, C. E.; Hercules, D. M.; Houalla, M. *Appl. Spectrosc.* **2001**, *55*, 1665-1670.
- (52) Walanda, D. K.; Burns, R. C.; Lawrance, G. A.; Von Nagy-Felsobuki, E. I. *J. Cluster Sci.* **2000**, *11*, 5-28.
- (53) Bareyt, S.; Piligkos, S.; Hasenknopf, B.; Gouzerh, P.; Lacote, E.; Thorimbert, S.; Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6788-94.
- (54) Hasegawa, Y.; Yamamuro, M.; Wada, Y.; Kanehisa, N.; Kai, Y.; Yanagida, S. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 1697-1702.
- (55) Huignard, A.; Gacoin, T.; Boilot, J.-P. *Chem. Mater.* **2000**, *12*, 1090-1094.
- (56) Magennis, S. W.; Craing, J.; Gardner, A.; Fucassi, F.; Cragg, P. J.; Robertson, N.; Parsons, S.; Pikramenou, Z. *Polyhedron* **2003**, *22*, 745-754.

## 6 APPLICATIONS BIOMÉDICALES DE POMs

Afin d'élargir mes sujets de recherche, je me suis intéressé aux applications biologiques des polyoxométallates. Mon stage post-doctoral m'a sensibilisé aux interfaces entre la chimie et la biologie. La littérature scientifique recense un certain nombre d'études sur les propriétés antivirales, antitumorales et antibiotiques des polyoxométallates, et j'ai publié très récemment un article de revue à ce sujet [60]. Il est reproduit au chapitre *Introduction*. Sachant que l'introduction de ligands organiques dans les polyoxométallates peut d'une part moduler finement leurs propriétés physiques et chimiques, et d'autre part apporter des fonctions supplémentaires, j'ai alors développé un nouvel axe de recherche sur les applications biologiques des polyoxométallates fonctionnalisés.

### 6.1 Synthèse de POMs fonctionnalisés par un groupe organique réactif

Le DEA de Stergios Piligkos correspond au début de ces travaux. L'objectif était de greffer sur un POM des molécules organiques qui permettent d'atteindre sélectivement une cible biologique. Pour réaliser ce projet, le POM fonctionnalisé devait évidemment être soluble et stable en milieu biologique, c'est-à-dire dans l'eau à pH plus ou moins neutre. La monofonctionnalisation – le greffage d'un seul substrat biologique – n'était pas indispensable, mais souhaitable pour faciliter les études. D'une manière générale, la solubilité d'un POM peut être ajustée par le choix du cation. Les sels de métaux alcalins, plus particulièrement ceux de lithium et de sodium, sont souvent bien solubles dans l'eau. Par contre, les polyoxoanions sont souvent hydrolysés à pH neutre. L'examen de la littérature a attiré mon attention sur deux familles de composés : i) les dérivés de type  $[P_2V_3W_{15}O_{59}\{(OCH_2)_3CR\}]^{6-}$  [136]. Ces POMs à structure de Dawson comportent un chapeau de trois vanadium(V) [137] sur lequel est greffé un dérivé du tris(hydroxyméthyl)méthane. Hill documentait une excellente stabilité dans l'eau bouillante, mais à pH acide. Nous avons réétudié ce type de composés parce que nous avons déjà une expérience des dérivés  $RC(CH_2OH)_3$  datant du travail sur les structures d'Anderson et de Lindqvist. ii) les dérivés du type  $[P_2W_{17}O_{61}\{SnR\}]^{7-}$ . Ces POMs possèdent également la structure de Dawson où le groupe  $\{RSn\}^{3+}$  remplace un groupe  $\{W=O\}^{4+}$ . L'isomère  $\alpha_2$  a été

décrit d'abord par Pope [138, 139] puis par Liu [140] avec différents groupes R. Le premier a déjà noté une bonne stabilité vis-à-vis de l'hydrolyse à pH neutre.

Stergios Piligkos a d'abord préparé un composé modèle  $[P_2V_3W_{15}O_{59}\{(OCH_2)_3C(O)NH(CH_2)_5NHAc\}]^{6-}$ . À la place de l'acétamide en bout de chaîne latérale, nous envisageons d'attacher différents substrats biologiques. Ce composé s'est avéré peu stable en milieu neutre. Une étude RMN  $^{31}P$  du sel de  $Li^+$  dans un tampon à pH = 7,3 montre la perte totale du ligand organique au bout de 8 heures ( $t_{1/2} < 2h$ ). Cependant le composé reste intact à pH = 6 pendant 10 h. Il se dégrade en plusieurs jours. Il est alors envisageable d'utiliser ce type de POM dans des systèmes acides.

Nous avons alors entrepris la synthèse de composés  $[P_2W_{17}O_{61}\{SnR\}]^{7-}$ . La voie de préparation par substitution nucléophile de  $[P_2W_{17}O_{61}Sn^{II}]^{8-}$  sur un bromoalcane (R =  $C_4H_9$  pour reproduire les résultats de Pope) a été abandonnée. Le dérivé d'étain(II) est trop sensible à l'oxydation, ce qui alourdit les précautions à prendre lors des manipulations. Nous avons repris la voie de synthèse à partir de  $\alpha_2-[P_2W_{17}O_{61}]^{10-}$  [141] et de  $R_3SnCl$  qui peut s'effectuer à l'air, et nous avons obtenu ainsi avec  $Cl_3SnCH_2CH_2COOH$  le composé  $\alpha_2-[P_2W_{17}O_{61}\{SnCH_2CH_2COOH\}]^{7-}$ .

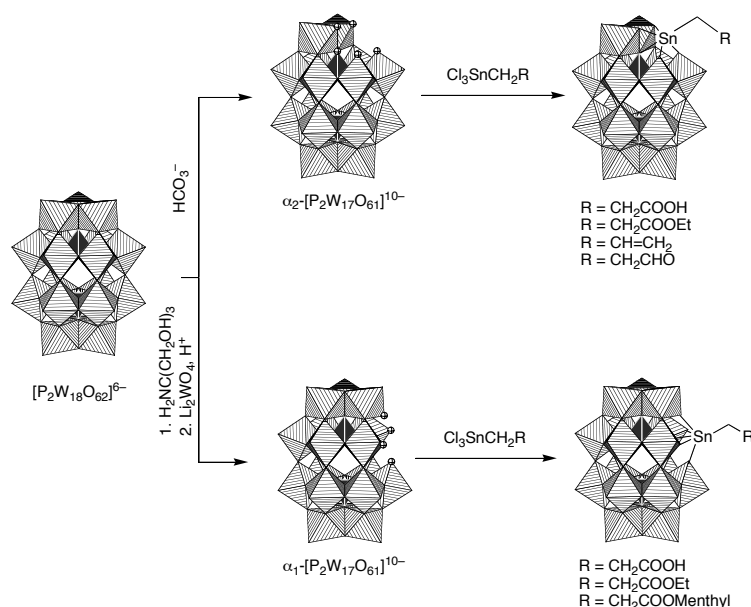


Fig. 6.1. Synthèse de deux POMs comportant des groupes organoétain avec des fonctions réactives.

La suite de ce travail constitue la thèse de Sébastien Bareyt qui est co-encadrée par Serge Thorimbert et Emmanuel Lacôte. Après l'approfondissement de la synthèse des composés  $\alpha_2-$

$[P_2W_{17}O_{61}\{SnR\}]^{7-}$  et leurs caractérisations, nous avons développé une nouvelle voie de synthèse qui permet d'obtenir les isomères  $\alpha_1-[P_2W_{17}O_{61}\{SnR\}]^{7-}$  [142, 143]. Cette préparation se fait à partir du POM lacunaire correspondant  $\alpha_1-[P_2W_{17}O_{61}]^{10-}$  [141] et de  $RSnCl_3$  en milieu organique en utilisant TBABr pour solubiliser le POM. La facilité de purification du produit dans cette voie nous a amené à l'appliquer également en série  $\alpha_2$ . Finalement, nous avons étendu ces synthèses en série de Keggin pour préparer les composés  $[PW_{11}O_{39}\{SnCH_2CH_2COOH\}]^{4-}$ .

## 6.2 Réactions de couplage avec le bras organique des POMs fonctionnalisés

Les composés  $\alpha_1-$  et  $\alpha_2-[P_2W_{17}O_{61}\{SnCH_2CH_2COOH\}]^{7-}$  et  $[PW_{11}O_{39}\{SnCH_2CH_2COOH\}]^{4-}$  constituent nos briques de base sur lesquels nous greffons diverses molécules. Nous avons développé notamment grâce aux compétences de mes collaborateurs du laboratoire de chimie organique une méthodologie efficace pour coupler des amines et des alcools sur l'acide carboxylique. Les difficultés principales surmontées concernaient : i) la compatibilité des solubilités du POM fonctionnalisé, des molécules à coupler et des agents de couplage ; ii) la nécessité d'une conversion totale, parce que des POMs qui ne diffèrent que par une modification de la chaîne latérale sont difficiles ou impossibles à séparer ; iii) la nécessité d'éviter la formation, en cours de réaction, de cations qui risqueraient de faire précipiter le POM. Ceci exclut de nombreux systèmes de couplage peptidique qui génèrent des cations (notamment les bases utilisées pour déprotonner l'acide carboxylique). Même si le cation engendré ne forme pas de sel insoluble avec le POM, la purification du polyanion en présence de plusieurs cations différents est largement compromise.

Le détail des systèmes testés et les résultats obtenus sont disponibles dans une publication reproduite en fin de chapitre [143]. En résumé, nous avons retenu deux systèmes de couplage avec l'acide carboxylique greffé sur un POM. Le premier utilise la 2-éthoxy-1-éthoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline (EEDQ) comme agent de couplage. La réaction est illustrée par la figure 6.2. Elle convient au couplage d'amines primaires et secondaires, d'alcools, de certains amino-acides (protection de la fonction acide ou grande distance entre la fonction acide et amine), et de quelques diamines, qui sont utilisées en excès (trois

équivalents). La réaction se déroule dans l'acétonitrile à reflux. Les substrats doivent par conséquent être stables à cette température.

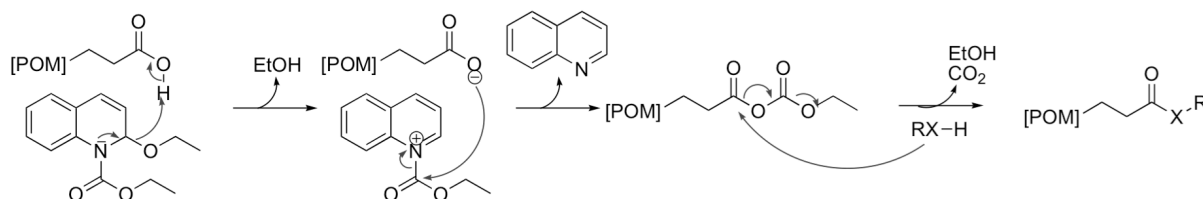


Fig. 6.2. Réaction de couplage avec l'EEDQ. La réaction se déroule dans l'acétonitrile à reflux avec trois équivalents de RXH.

La deuxième méthode de couplage utilise le chloroformiate d'*iso*-butyle et le *tertio*-butanolate de potassium. Cette base très forte peut dégrader les POMs, mais elle peut être utilisée fraîchement sublimée dans l'acétonitrile sec. Elle y est très peu soluble, et en l'absence d'eau, il ne se forme pas d'ions hydroxydes qui hydrolyseraient le POM. Le couplage fonctionne bien avec les amines primaires et secondaires, et deux équivalents suffisent. La réaction se déroule entre 0°C et température ambiante avec des temps de réaction de l'ordre d'une heure. Ces conditions sont compatibles avec des substrats sensibles à la température, et aussi avec l'isomère  $\alpha_1$ -[P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>{Sn(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH}]<sup>7-</sup>. Celui-ci se transforme en effet en isomère  $\alpha_2$  en chauffant. Cependant, aucune diamine, aucun alcool, ni aucun aminoacide n'ont pu être couplés par cette voie. Les deux méthodes de couplage restent alors complémentaires.

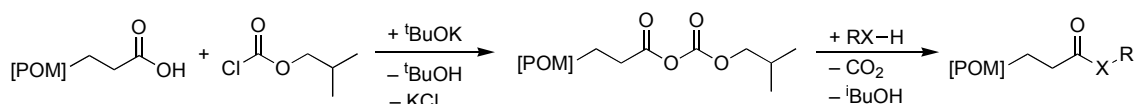


Fig. 6.3. Réaction de couplage avec le chloroformiate d'isobutyle. La réaction se déroule dans l'acétonitrile entre 0°C et température ambiante avec deux équivalents de RXH.

Après avoir mis au point la méthodologie de synthèse, nous avons réalisé la préparation de composés avec des substrats greffés spécifiques pour cibler l'avidine, des  $\beta$ -lactamases et l'ADN.

### 6.3 Interaction des polyoxométallates fonctionnalisés avec l'ADN

Toshihiro Yamase a été le premier à relier l'activité antitumorale d'un POM – l'heptamolybdate  $(\text{NH}_3^+\text{Pr})_6[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$  – à sa réduction et à son interaction avec l'ADN [144, 145]. Il postule une complexation de l'heptamolybdate par l'ADN simple et double brin.

Jun Peng a plus récemment démontré la coupure d'ADN plasmidique par la série d'ions à structure de Keggin  $[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ ,  $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ , et  $[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$  [146]. Les trois composés coupent l'ADN, mais à des vitesses décroissantes dans l'ordre de leur caractère oxydant :  $\text{PMo}_{12} > \text{PW}_{12} > \text{SiW}_{12}$ . Peng a ensuite confirmé que le composé le plus actif,  $[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ , est effectivement capable de dégrader l'adénosine monophosphate (AMP) par oxydation de la partie ribose. Il conclut que le phosphomolybdate coupe l'ADN par une réaction d'oxydation, et que les polyoxotungstates favorisent plutôt une réaction d'hydrolyse.

Compte tenu de l'activité antitumorale démontrée pour un grand nombre de POMs, ces réactions avec l'ADN sont très intéressantes. Si l'on arrivait à augmenter l'interaction spécifique entre l'ADN de le POM, on pourrait améliorer l'activité biologique recherchée sans accroître les effets secondaires. Cela pourrait conduire à une plus grande efficacité médicale.

Par ailleurs, l'ADN est devenu la clé de voûte des bionanotechnologies pour ses propriétés structurantes et fonctionnelles. La combinaison d'ADN avec un nanocluster fonctionnel tel qu'un POM présente alors un intérêt particulier.

Notre approche consiste à fonctionnaliser un POM avec l'acridine, bon intercalant d'ADN. Ce dernier pourra amener le POM à proximité de sa cible, ce qui permettra de mieux exploiter les propriétés oxydantes ou hydrolytiques du POM. On pourrait considérer impossible l'approche entre un anion fortement chargé et l'ADN lui-même chargé négativement. Cependant, en dehors des travaux cités ci-dessus, il faut considérer la faible densité de charge à la surface d'un POM, et la présence d'un grand nombre de cations (surtout  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) autour de l'ADN qui jouent le rôle d'écran.

La figure 6.4 montre les composés POM-acridine que Sébastien Bareyt a synthétisé. Il y a un tungstophosphate de Keggin (**A**) et deux phosphotungstates de Dawson (**B** et **C**) avec des espaceurs différents. Ces composés sont obtenus en deux étapes à partir du tungstophosphate correspondant comportant le groupe fonctionnel  $\{\text{Sn}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}\}$ . D'abord on couple l'une

des fonctions d'une diamine avec cet acide, puis l'on fait réagir l'autre fonction avec la 9-phénoxy-acridine.

Nous avons également préparé des composés modèles **M** et **N** qui comportent l'acridine et l'espaceur, mais sans le POM.

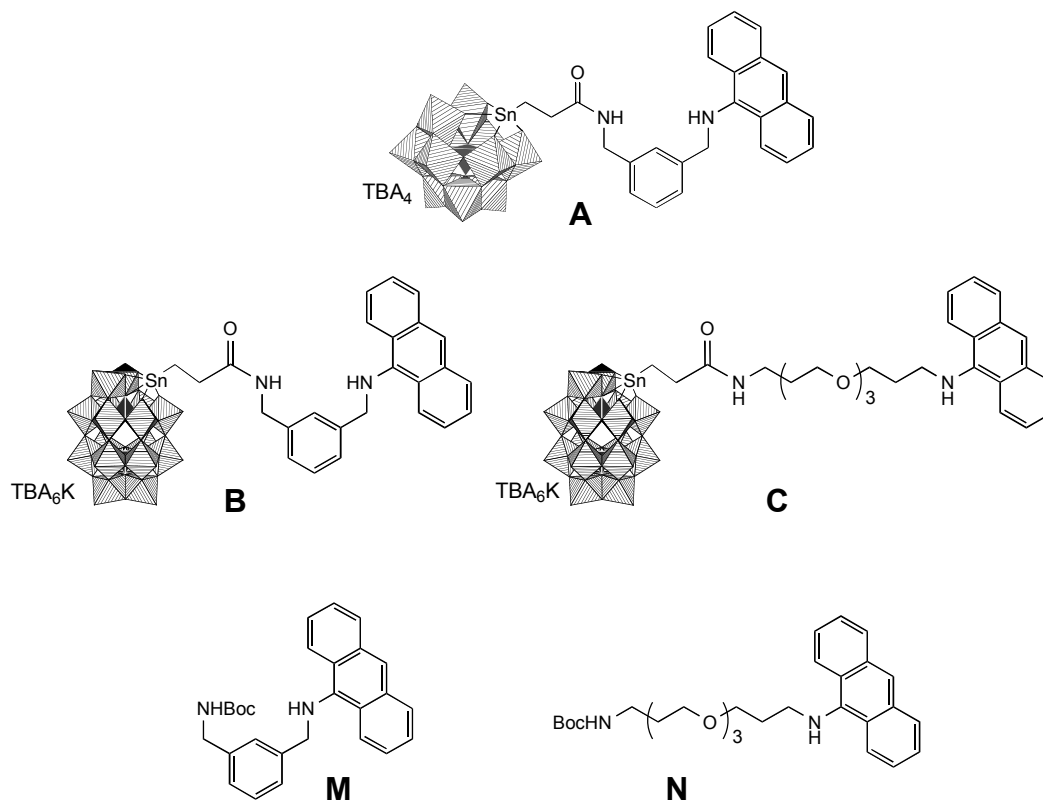


Fig. 6.4. Les composés POM-acridine préparés et leurs modèles.

L'intercalation est étudiée par des mesures de « température de fusion »  $T_m$  de l'ADN. Cette température correspond à la dénaturation de la double hélice, qui est accompagnée d'une diminution de l'absorption UV. La présence d'un intercalant stabilise la double hélice et  $T_m$  augmente. La figure 6.5 a) montre l'effet du composé modèle **M** sur un double ADN 25mer. Les mesures avec le composé **N** n'étaient malheureusement pas exploitables. Toutes les mesures avec les composés POM-acridine **A**, **B** et **C** montrent l'absence d'intercalation. A titre d'exemple, la figure 6.5 b) montre les courbes obtenues avec le dérivé **A**. Par comparaison avec le composé modèle **M**, il est clair que c'est le POM qui empêche l'intercalation. La superposition des courbes de dénaturation (chauffage) et de rénaturation (refroidissement) avec ou sans POM montre également que le POM n'interagit ni avec l'ADN double brin, ni avec l'ADN simple brin. Ceci signifie que les interactions POM-ADN

postulées par Yamase ne sont pas très intimes. De même, l'oxydation de l'ADN par les POMs observée par Peng n'implique certainement pas de contact prolongé des deux réactifs.

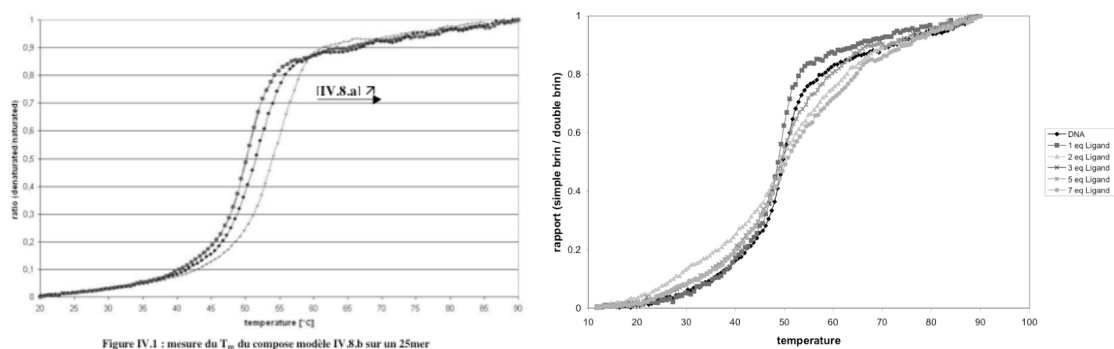


Fig. 6.5. Mesures de  $T_m$  d'un 25mer d'ADN. a) composé modèle acridine-espacéur M. b) composé Keggina-criline A. L'augmentation de  $T_m$  en a) montre l'intercalation du composé modèle.  $T_m$  est constante à toutes les concentrations de composé POM-acridine, ce qui exclut l'intercalation.

## 6.4 Un polyoxométallate biotinylé

La complexation de la biotine (parfois appelée vitamine H) par la protéine avidine représente l'interaction la plus forte connue dans un système naturel. La constante d'affinité est  $10^{15} \text{ M}^{-1}$ , de plusieurs ordres de grandeur supérieure aux autres systèmes connus. Cette découverte a mené au développement d'innombrables applications du système biotine-avidine en biologie moléculaire, à tel point qu'on parle aujourd'hui de technologie biotine-avidine [147, 148].

Nous nous sommes intéressés à ce système pour deux raisons. D'abord, il constitue un système relativement facile à mettre en œuvre pour tester la complexation d'un substrat biologique greffé sur un POM par son récepteur, i. e. la complexation d'un composé POM-biotine par l'avidine. Ainsi nous pourrions valider notre approche générale par un exemple concret. Ensuite, un composé bioconjugué POM-biotine nous ouvrirait la porte vers toutes les applications de la technologie biotine-avidine. Par l'intermédiaire de l'avidine, on pourrait introduire un POM comme marqueur dans différents systèmes, ou encore repêcher un POM avec ses ligands éventuels dans un milieu biologique. Le détail de ces projets est exposé au chapitre suivant.



Anat Milo a commencé la préparation d'un composé POM-biotine pendant son stage de DEA, et cette synthèse a été achevée par Sébastien Bareyt. La voie retenue est semblable à celle suivie pour les composés POM-acridine. Dans une première étape, on greffe un espaceur sur un POM, en l'occurrence la *m*-xylylène diamine sur  $[PW_{11}O_{39}\{Sn(CH_2)_2COOH\}]^{4-}$ . Dans la deuxième étape (figure 6.6), la biotine est couplée à l'amine libre de l'espaceur.

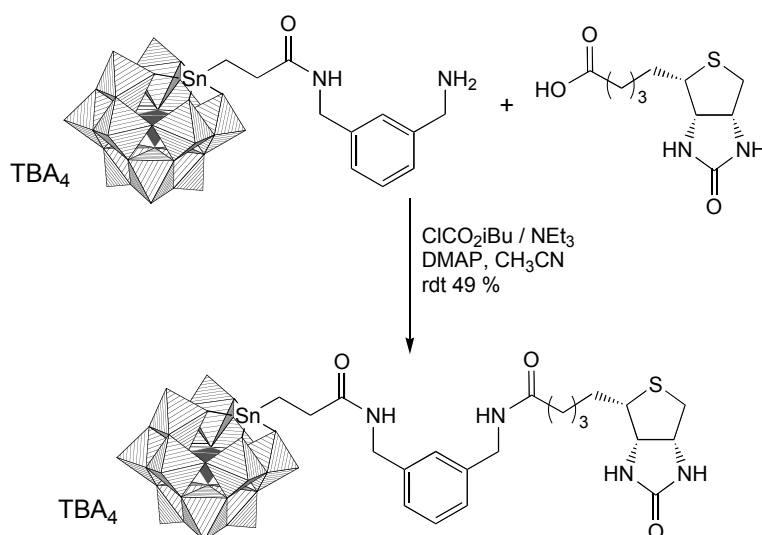


Fig. 6.6. Synthèse d'un composé bioconjugué POM-biotine sur la base du complexe  $[PW_{11}O_{39}]^{7-}$ .

Nous avons testé la stabilité du composé Keggin-biotine (sous forme de sel de Na<sup>+</sup>) dans l'eau à différents pH et à différentes températures par RMN <sup>31</sup>P. A pH = 7 et θ = 40°C, 25 % du composé se dégradent en une semaine. A un pH inférieur ou à température ambiante, au maximum 10 % du composé sont dégradés au bout d'une semaine. Même à pH = 9 et à température ambiante, 70 % du composé restent intacts (30 % à 40°C) au bout d'un jour. Aucune dégradation n'est observée pendant la première journée à pH ≤ 7. Cette stabilité est donc entièrement compatible avec les procédures couramment utilisées pour le système biotine-avidine qui prévoient habituellement une incubation de quelques heures dans un tampon neutre ou acide.

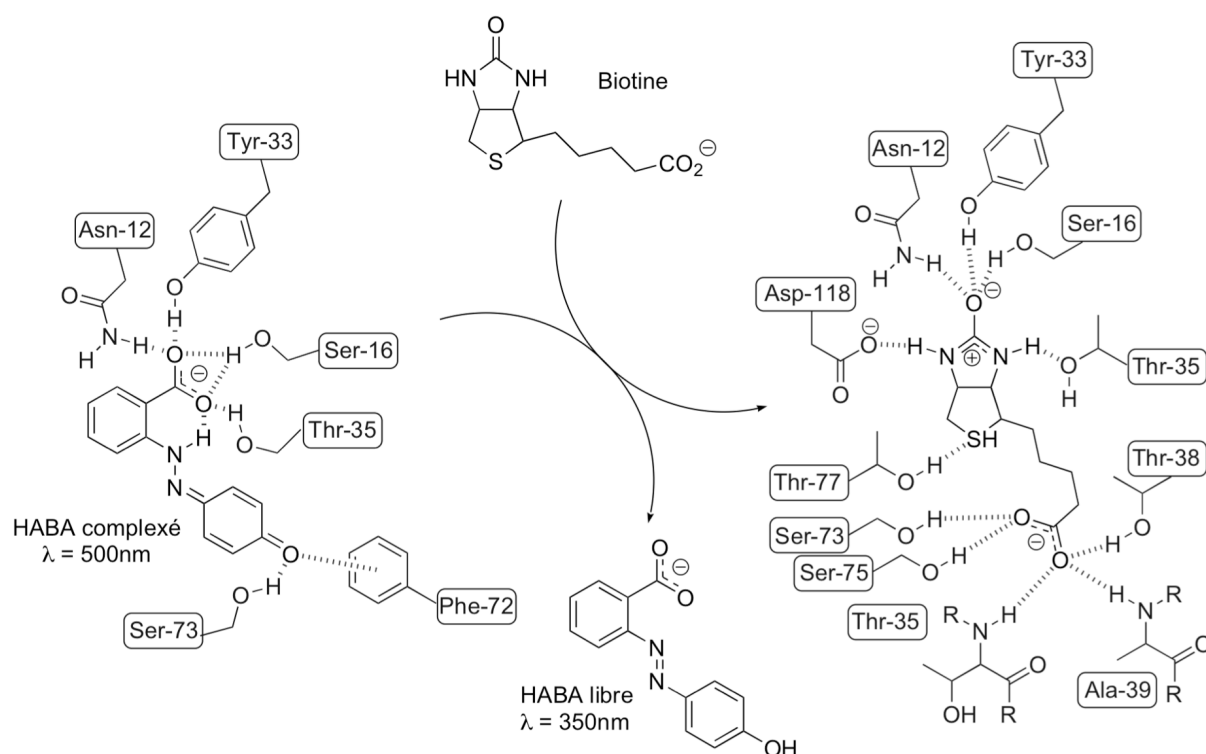


Fig. 6.7. Le remplacement du HABA par la biotine dans le site récepteur de l'avidine. Le HABA libre adopte une autre forme tautomère que dans le complexe, et la substitution est suivie par spectroscopie visible.

Nous avons ensuite testé la complexation de la biotine greffée par l'avidine. Ces mesures ont été conduites dans un tampon à grande force ionique pour éviter la précipitation de l'avidine par le POM. Le point isoélectronique de l'avidine est en fait de 10,4, et en milieu neutre ou acide, un adduit insoluble entre la protéine et le polyanion se forme par interaction électrostatique non spécifique. L'addition de LiCl évite la précipitation, probablement par un effet d'écran de charges. La complexation de la biotine greffée a été mise en évidence par un titrage du complexe HABA-avidine (figure 6.7). Le HABA (acide 2-(4'-hydroxyazobenzène)benzoïque) est lié au mêmes sites de l'avidine que la biotine, mais avec une affinité moins forte ( $K_a = 1,7 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ ). Au cours du titrage avec la biotine, il est alors déplacé. La réaction s'accompagne d'un changement de couleur car le HABA change de configuration lorsqu'il est libéré. Le titrage est de ce fait suivi par spectrométrie d'absorption. La diminution de l'absorbance à  $\lambda = 530 \text{ nm}$  est directement proportionnelle à la quantité de HABA libéré.

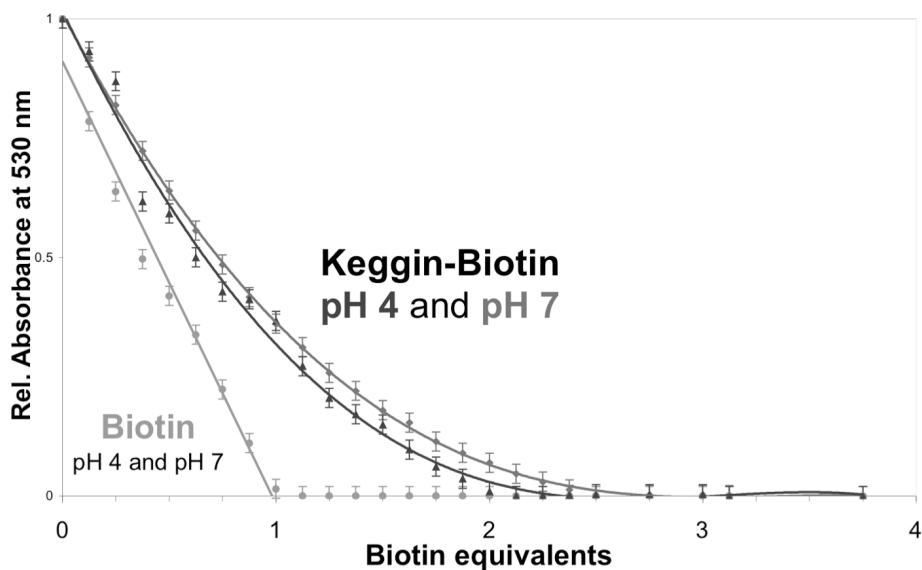


Fig. 6.8. Titrage du complexe HABA-avidine avec la biotine, le POM et le POM-biotine à deux valeurs de pH<sup>7</sup>.

La figure 6.8 montre deux courbes de titrage effectuées à pH 4,75 et pH 7, chaque fois pour la biotine non modifiée, le POM  $K_7[PW_{11}O_{39}]$  et le composé POM-biotine  $PW_{11}$ -biotine de la figure 6.6. Les courbes pour la biotine seule présentent l'allure attendue. L'absorbance diminue linéairement jusqu'au point équivalent, puis elle reste constante. Les courbes avec le composé POM-biotine sont plus arrondies autour du point équivalent. Cela indique un équilibre dans la compétition du POM-biotine et du HABA pour les sites de complexation de l'avidine. En augmentant la concentration de POM-biotine, le HABA est entièrement déplacé. La constante d'affinité devrait donc être un peu supérieure à celle de HABA, c.-à-d. vers  $10^6 M^{-1}$ . Il faut considérer ces résultats comme préliminaires tant que les expériences n'ont pas été répétées, et un traitement plus quantitatif est prématuré.

La baisse d'absorption est négligeable lors du titrage avec le POM seul, ce qui indique que le POM n'interfère pas avec la complexation du HABA. Par conséquent, la libération du HABA par le POM-biotine est liée à la substitution dans le site actif, et non pas à une éventuelle dénaturation de l'avidine par le POM.

En conclusion, ces mesures montrent assez clairement le remplacement du HABA par le composé POM-biotine. Ceci représente le premier exemple où une protéine est ciblée par un POM fonctionnalisé. Il montre la compatibilité de tous les constituants, et en conséquence la validité de notre approche. La constante de complexation semble relativement faible, mais il y a certainement une amélioration à attendre d'un espaceur plus long.

<sup>7</sup> Ici : 1 équivalent = 1 mole de ligand pour 1 mole d'avidine. L'avidine possède quatre sites de complexation.

## 6.5 Cibler les bêta-lactamases par un polyoxométallate

Sur la base des résultats obtenus sur le système  $[P_2W_{17}O_{61}\{Sn(CH_2)_2COOH\}]^{7-}$ , nous avons élaboré avec Wladimir Sougakoff et Claudine Mayer (Laboratoire de Recherche Moléculaire sur les Antibiotiques, UPMC) un projet autour des  $\beta$ -lactamases. Il s'agissait de greffer des dérivés de pénicillines et de carbapénèmes sur un polyoxométallate. Ces substrats sont complexées par le site actif des  $\beta$ -lactamases, et l'incorporation d'atomes lourds dans la protéine (avant ou après cristallisation) devrait par la suite contribuer au phasage lors de la résolution de la structure par diffraction de rayons X. Ce projet, dont je suis le coordinateur, s'est vu allouer un financement BQR par l'UPMC en 2003.

### 6.5.1 Introduction aux bêta-lactamases

Les  $\beta$ -lactamases sont des enzymes qui dégradent par hydrolyse les antibiotiques de la famille des  $\beta$ -lactamines (pénicillines et céphalosporines). Elles représentent aujourd'hui la première cause de résistance bactérienne à ces antibiotiques qui constituent la base de l'arsenal anti-bactérien en médecine [149]. L'importance médicale des  $\beta$ -lactamases et leur grande diversité (plus de 300 enzymes décrites) a suscité au niveau international un effort de recherche important visant à déterminer leurs structures cristallographiques, avec comme retombée attendue la conception (i) de nouveaux antibiotiques plus actifs et (ii) d'inhibiteurs capables d'abolir la résistance. Dans ce domaine, Wladimir Sougakoff, Jean Delettré et Claudine Mayer ont réussi à élucider la structure d'une  $\beta$ -lactamase de classe D (Oxa-13) avec un carbapénème (molécule inhibitrice des  $\beta$ -lactamases de classe D) complexé dans son site actif [150]. Si cette approche est prometteuse pour concevoir de façon rationnelle de nouveaux inhibiteurs, elle nécessite de déterminer et d'étudier le plus grand nombre possible de  $\beta$ -lactamases afin de prendre en compte la très grande diversité de leurs séquences en acides aminés. Même à l'intérieur d'une classe donnée, il n'est pas rare d'être dans l'impossibilité de modéliser la structure d'une  $\beta$ -lactamase à partir de celle d'une autre  $\beta$ -lactamase de structure déjà connue [151]. Il est donc important de développer des moyens permettant de déterminer rapidement un très grand nombre de structures.



Fig. 6.9. Structure de la  $\beta$ -lactamase OXA-13 complexée par une molécule inhibitrice (imipénème) [150].

### 6.5.2 Etudes structurales de $\beta$ -lactamases grâce aux POM fonctionnalisés

Nous avons proposé de greffer un carbapénème sur un POM. Le carbapénème peut ensuite être complexé par une  $\beta$ -lactamase (avant ou après cristallisation) ; le POM serait ainsi placé à proximité du site actif de l'enzyme. L'importance d'introduire des éléments lourds dans un cristal de protéine pour la diffraction des rayons X est bien connu. En fait, la détermination d'une structure par diffraction des rayons X sur monocristal est limitée par l'impossibilité de déterminer expérimentalement la phase du facteur de structure  $F$ , qui est une grandeur physique complexe ( $F$  est fonction du facteur de diffusion  $f_i$  et de la position  $\mathbf{r}_i$  de chaque atome  $i$ ). Dans la cristallographie des macromolécules, deux techniques sont utilisées pour s'affranchir de ce problème : i) le remplacement isomorphe (MIR pour *Multiple Isomorphous Replacement*), et ii) le phasage par dispersion anormale plus récent [152]. Dans les deux cas, un élément lourd est introduit dans le cristal de la macromolécule étudiée et permet de lever l'indétermination de la phase. Alors que la technique MIR nécessite la préparation d'au moins deux dérivés isomorphes, la dispersion anormale permet de déterminer la structure avec un seul cristal, dont les données de diffraction sont mesurées à plusieurs longueurs d'ondes. L'utilisation de polyoxotungstates à cet effet est très prometteuse puisque la dispersion anormale du tungstène est facilement accessible [153], et la présence d'un nombre élevé de tungstènes permet d'envisager la résolution des structures de macromolécules de grande taille [56, 154]. Jusqu'à présent, très peu de travaux ont exploité ce potentiel.

Dans une étude de diffraction, la capacité de phasage d'un agrégat métallique dépend de sa localisation dans le cristal. Les agrégats décrits jusqu'à présent dans la littérature ne possédaient pas de fonction permettant une interaction spécifique avec la protéine étudiée.

Leur positionnement dans le cristal était donc largement imprévisible. Le POM fonctionnalisé aurait une affinité spécifique pour un site particulier (le site actif dans le cas des  $\beta$ -lactamases) ; sa localisation serait alors prévisible et déterminée.

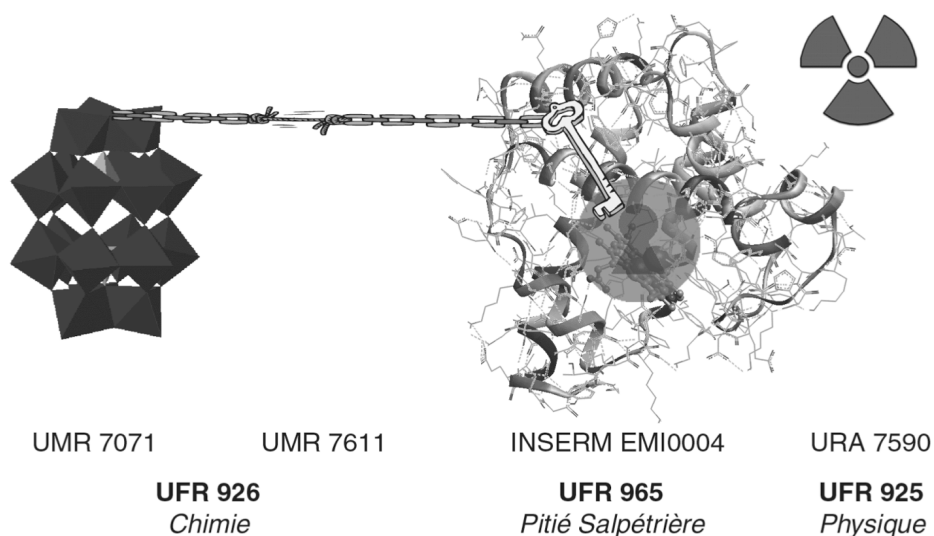


Fig. 6.10. Représentation schématique d'un substrat et de son récepteur par la clé et la serrure. L'attachement de la clé au POM permet de fixer celui-ci dans la protéine et ce système facilite l'étude structurale par diffraction des rayons X. Les unités concernées par le projet au moment de son dépôt en 2003 sont mentionnées.

Notre système réunit donc deux avantages : la présence d'un *grand nombre* de métaux lourds en un *endroit précis* dans le cristal. Son application aux  $\beta$ -lactamases, domaine que nos collaborateurs maîtrisent bien par ailleurs, permettra de mettre rapidement au point la méthode avant de passer à d'autres macromolécules de substrats connus, mais dont on ne connaît pas la structure.

### 6.5.3 Synthèse de polyoxométallates portant un molécule d'ampicilline

Les carbapénèmes sont des composés très instables à l'air et à l'eau, ce qui rend leur fonctionnalisation délicate. Par ailleurs, pour des raisons de protection de marché de médicaments, il est difficile de se les procurer sans excipient à un prix raisonnable. Nous avons alors décidé de vérifier d'abord avec un dérivé de pénicilline que le POM n'empêche pas l'approche du substrat au site actif de la  $\beta$ -lactamase. Nous avons choisi l'ampicilline, qui est bon marché, stable à l'air et hydrolysée par la  $\beta$ -lactamase OXA-13 à notre disposition. La comparaison de la réaction enzymatique sur l'ampicilline libre et greffée sur un POM nous

renseignera sur le rôle de ce dernier. Ce travail fait également partie de la thèse de Sébastien Bareyt.

L'ampicilline comporte une fonction amine libre qui n'est pas nécessaire à la reconnaissance par l'enzyme. Nous avons décidé de la coupler à l'acide carboxylique de nos POMs fonctionnalisés  $[PW_{11}O_{39}\{Sn(CH_2)_2COOH\}]^{4-}$  et  $[PW_{17}O_{61}\{Sn(CH_2)_2COOH\}]^{7-}$ . Dans un premier temps, il fallait trouver un groupe protecteur adapté pour la fonction acide carboxylique de l'ampicilline qui puisse s'enlever en présence du POM. Nous avons finalement utilisé un groupe triméthylsilyl. Les réactions de couplage mises au point utilisent le chloroformiate d'isobutyle pour activer l'acide carboxylique sur le POM. Ainsi, nous avons obtenu les tungstophosphates de Keggin et de Dawson avec une ampicilline greffée sur la chaîne latérale (figure 6.11).

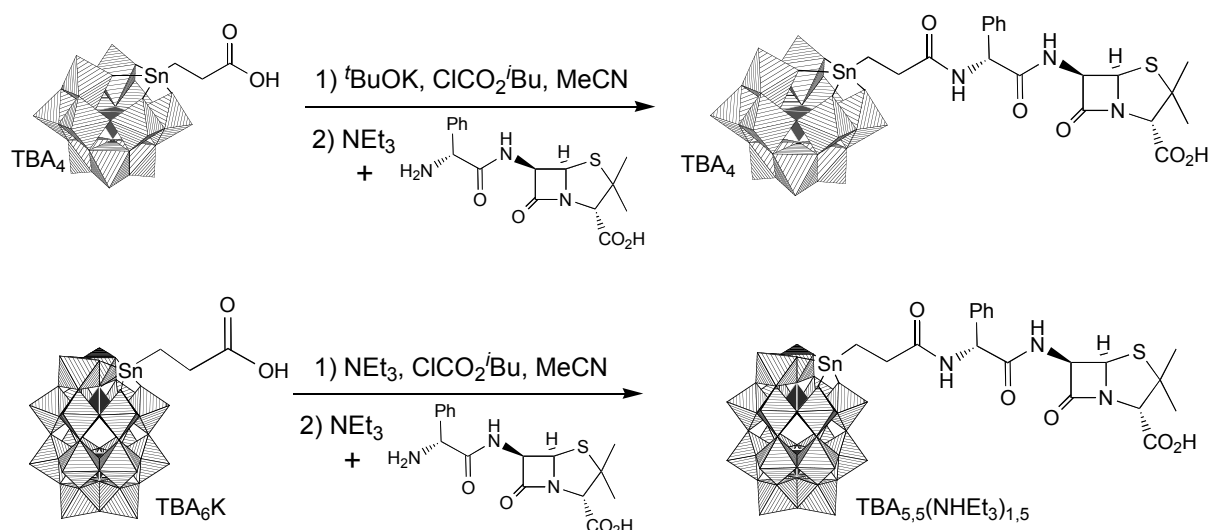


Fig. 6.11. Synthèse de tungstophosphates de Keggin et de Dawson avec l'ampicilline greffée sur la chaîne latérale.

#### 6.5.4 Études de l'hydrolyse enzymatique

Les  $\beta$ -lactamases catalysent l'hydrolyse de l'amide, c.-à-d. l'ouverture du cycle  $\beta$ -lactame, de l'ampicilline. Cette réaction enzymatique suit une cinétique Michaelis-Menten, dont les caractéristiques sont rappelées dans la figure 6.12 [155].

**Cinétique Michaelis-Menten**



E = Enzyme  
S = Substrat  
P = Produit

$$r = -\frac{d[S]}{dt} = k_{cat}[ES] = \frac{k_{cat}[E]_0[S]_0}{[S]_0 + K_m}$$

Si  $[S]_0 \gg K_m$  alors  $r = r_{max} = k_{cat}[E]_0$

$$r = \frac{r_{max}[S]_0}{[S]_0 + K_m}$$

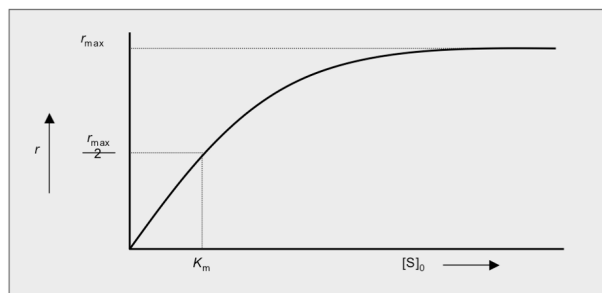


Fig. 6.12. Cinétique Michaelis-Menten. La formation du complexe {ES} est rapide, et la concentration de substrat est très supérieure à celle de l'enzyme.  $K_m$  est la constante de Michaelis ; elle correspond à la constante de dissociation du complexe {ES}.

Nous avons suivi l'hydrolyse par spectroscopie d'absorption à  $\lambda = 236$  nm qui correspond à la bande d'absorption du  $\beta$ -lactame. La diminution d'absorbance à cette longueur d'onde est mesurable, malgré la superposition des bandes LMCT du polyoxotungstate. Les tracés de la vitesse initiale d'hydrolyse de l'ampicilline libre ou greffée sur le composé de type Dawson sont reproduites dans la figure 6.13.

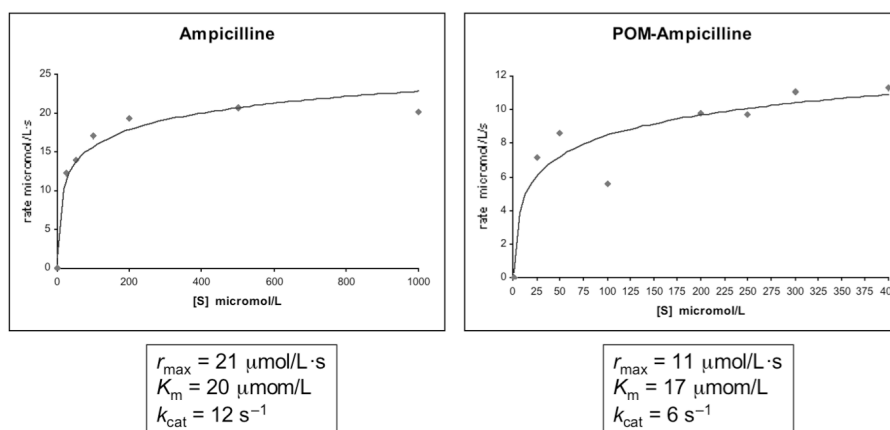


Fig. 6.13. Tracé Michaelis-Menten de l'hydrolyse enzymatique par OXA-13 de l'ampicilline seule (à gauche) et greffée sur un phosphotungstate de Dawson (à droite). Conditions réactionnelles : Conc. OXA-13 = 1,7  $\mu\text{M}$ , tampon Tris·HCl 100 mM, pH 7.

On constate que les valeurs numériques sont du même ordre de grandeur. La constante de Michaelis est presque identique, ce qui signifie que la complexation de l'ampicilline n'est pas

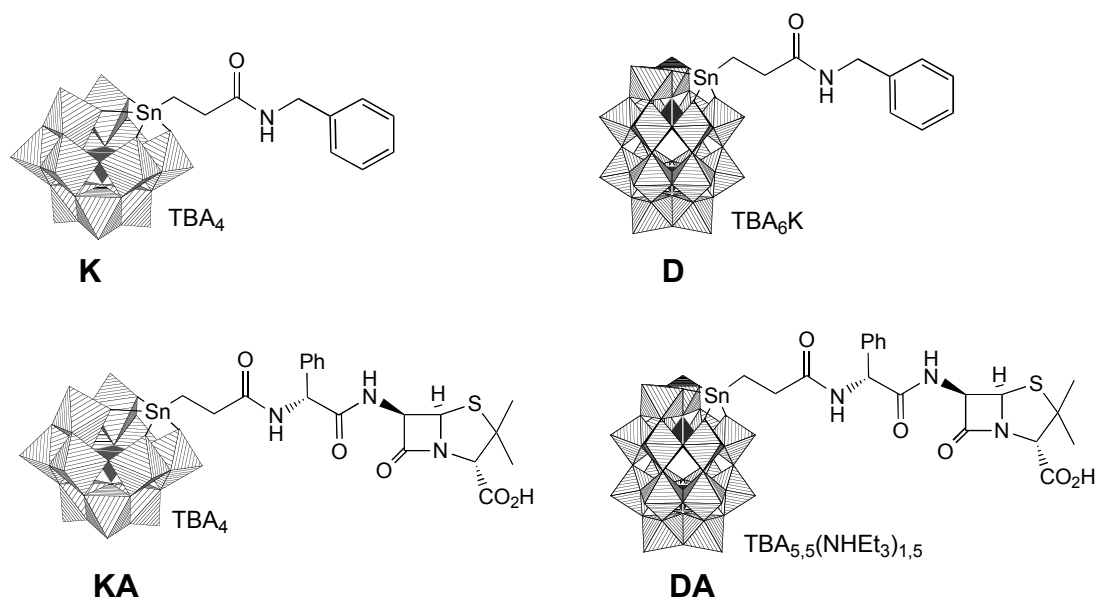


influencée par la présence du POM. De même, la variation des constantes de vitesse et donc des vitesses maximales n'est pas significative. Le POM n'empêche pas le déroulement de la réaction catalytique. Ce résultat est remarquable, parce que c'est la première transformation enzymatique d'un substrat organique greffé sur un POM. Il démontre deux points essentiels et indispensables à la réalisation de notre projet : i) le substrat peut accéder au site actif, même quand il est attaché à un POM ; ii) Les POMs – qu'ils soient attachés au substrat dans le site actif ou libres la solution – n'inhibent pas l'enzyme, donc n'altèrent pas sa structure. Ces résultats permettent maintenant d'envisager la poursuite du projet.

### **6.5.5 Activité antibiotique des complexes polyoxométallates-ampicilline**

Sachant que la  $\beta$ -lactamase OXA-13 reconnaît le complexe Dawson-ampicilline, nous nous sommes demandés s'il en était de même pour les enzymes PBP (*Penicilin Binding Protein*, PLP *Protéines Liant la Pénicilline* en français). Ces enzymes sont responsables de la construction de la paroi bactérienne. Elles sont la cible des antibiotiques de la famille des pénicillines qui les inhibent et empêchent ainsi la construction de la paroi. Nous avons alors vérifié si l'ampicilline attachée aux POMs pouvait également inhiber la croissance bactérienne.

Nous avons mesuré la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'ampicilline et de quatre POMs sur deux souches bactériennes d'*Escherichia coli*, l'une sensible aux pénicillines, l'autre insensible, car elle possède un gène pour OXA-13. Les résultats sont résumés dans le tableau 6.1.



Entrée		NovaBlue		NovaOXA13	
		$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$\text{nmol}\cdot\text{mL}^{-1}$	$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$\text{nmol}\cdot\text{mL}^{-1}$
1	Ampicilline	4	11	2048	5520
2	Dawson <b>D</b>	512-1024	87-174	1024	174
3	D-ampi <b>DA</b>	512-1024	82-164	1024	164
4	Keggin <b>K</b>	512	126	512-1024	126-252
5	K-ampi <b>KA</b>	512	116	512-1024	116-132

Tableau 6.1. Concentration minimale inhibitrice (CMI) de POMs sur deux souches d'*E. coli* en comparaison avec l'ampicilline. L'effet antibiotique de l'ampicilline est perdu lorsque le médicament est greffé sur un POM.

Les CMI sont habituellement exprimées en  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ . Cependant, les masses molaires d'une ampicilline et d'un POM sont très différentes, et une comparaison des activités avec cette unité ne reflète pas l'activité réelle au niveau moléculaire. Le tableau 6.1 comporte alors également des CMI en  $\text{nmol}\cdot\text{mL}^{-1}$ .

Plusieurs renseignements sont contenus dans ce tableau. Notons tout d'abord les effets sur NovaBlue. En comparant l'entrée 1 avec les entrées 3 et 5, on constate que l'activité antibiotique de l'ampicilline est perdue quand elle est greffée sur un POM. Cependant, tous les POMs ont une activité bactéricide, quoique relativement faible (entrées 2 à 5). Cette activité n'est pas liée à la présence de l'ampicilline, et elle ne dépend pas de la nature du POM. Les résultats obtenus avec NovaOXA13 confirment ces observations. La CMI de l'ampicilline augmente de façon drastique comme attendu (entrée 1). Elle est hydrolysée par la  $\beta$ -lactamase

OXA-13. Les valeurs des POMs ne changent pas, ce qui prouve à nouveau que leur activité ne dépend pas de la présence d'ampicilline.

La littérature recense des études d'un effet antibiotique de POMs sur une souche de bactéries MRSA (*Methicilin Resistant Staphylococcus Aureus* ; SARM, *Staphylococcus Aureus Résistant à la Méthicilline* en français) [156, 157]. Ces souches présentent deux différences avec nos *E. coli*. D'abord, elles sont Gram positif, donc elles ont des parois épaisses de peptidoglycane, alors que les *E. coli* sont Gram négatifs ; leur paroi de peptidoglycane est plus fine, mais elles ont une membrane lipidique en plus. Ensuite, les MRSA sont résistantes aux pénicillines parce qu'elles expriment une variante de la PBP2 (appelée PBP2a ou PBP2') qui n'est pas inhibée par la méthicilline, et qui continue donc de construire la paroi bactérienne.

La CMI d'un grand nombre de POMs sur la souche MRSA est du même ordre de grandeur que les valeurs que nous avons obtenues sur *E. coli*. Nos résultats peuvent alors paraître normaux. Cependant, les MRSA deviennent sensibles aux pénicillines en présence d'un POM. Il y a donc un effet synergique entre POM et pénicilline sur ces souches. Cette observation a été expliquée par une inhibition de l'expression de PBP2'. Il ne reste alors aux MRSA que les PBP classiques, et ils deviennent sensibles aux pénicillines. L'inhibition de l'expression de PBP2' résulterait d'une inactivation d'un enzyme liant l'ADN dans la lecture génétique. Puisque les POMs sont négativement chargés comme l'ADN, ils bloqueraient alors les sites de reconnaissance de l'ADN ou de l'ARN. D'ailleurs, les POMs inhibent également l'expression d'autres protéines, ce qui est compatible avec ce mode d'action proposé. Cette explication implique que les POMs se retrouvent à l'intérieur de la cellule MRSA. L'absence d'activité antibiotique de l'ampicilline greffée sur les souches *E. coli* montre que l'ampicilline n'accède plus jusqu'aux PBPs. En fait, comme le site actif des PBPs est très semblable des  $\beta$ -lactamases, et que le POM n'empêche pas l'approche de l'ampicilline dans ce cas, il faut penser que le POM-ampicilline ne rentre pas dans la cellule. La différence dans la composition des parois entre MRSA et *E. coli* pourrait expliquer cela. Il faut toutefois noter que ces conclusions ne reposent que sur un petit nombre de résultats expérimentaux, tout sur *E. coli* que sur les MRSA, et la possibilité de modes d'action totalement différents ne peut être exclue.

## 6.6 Publication

### 6.6.1 *Efficient preparation of functionalized hybrid organic/inorganic Wells-Dawson-type polyoxotungstates*

Bareyt, S., Piligkos, S., Hasenknopf, B., Gouzerh, P., Lacôte, E., Thorimbert, S., Malacria, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (18), 6788-6794.

## Efficient Preparation of Functionalized Hybrid Organic/Inorganic Wells—Dawson-type Polyoxotungstates

Sébastien Bareyt,<sup>†,‡</sup> Stergios Piligkos,<sup>†</sup> Bernold Hasenknopf,<sup>†</sup> Pierre Gouzerh,<sup>\*,†</sup> Emmanuel Lacôte,<sup>‡</sup> Serge Thorimbert,<sup>‡</sup> and Max Malacria<sup>\*,‡</sup>

Contribution from the Laboratoire de chimie inorganique et matériaux moléculaires (UMR CNRS 7071) and Laboratoire de chimie organique (UMR CNRS 7611), Université Pierre et Marie Curie, 4 place Jussieu, 75005 Paris, France

Received January 20, 2005; E-mail: pg@ccr.jussieu.fr; malacria@ccr.jussieu.fr.

**Abstract:** Hybrid organic/inorganic Wells—Dawson polyoxotungstates have been prepared through addition of functionalized trichlorostannanes to lacunary  $\alpha_2$ - and  $\alpha_1$ -[P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>]<sup>10-</sup>. Coupling of amines and alcohols to polyoxotungstate platforms led to new structures in good yields. Coupling of chiral amines to the previously unknown organotin-substituted  $\alpha_1$  derivatives allowed the isolation of diastereomers, which feature in some cases split <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, and <sup>31</sup>P NMR spectra. This is the first example of NMR observation of a single pair of diastereomers in the  $\alpha_1$ -Wells—Dawson series. It opens the way to potential resolution of those chiral polyoxotungstates.

Polyoxometalates (POMs) are a large family of metal–oxygen clusters of the early transition metals in high oxidation states, most commonly V<sup>V</sup>, Mo<sup>VI</sup>, and W<sup>VI</sup>.<sup>1</sup> Their diversity in structure and composition allows a wide versatility in terms of shape, polarity, redox potentials, surface charge distribution, acidity, and solubility, which appeals to the chemical community at large.

The elaboration of POM-based molecular materials is an evolving field of research due to the intrinsic electronic and optical properties of many POMs. The introduction of organic moieties into these materials allows the development of organic–inorganic hybrid materials.<sup>2</sup> The last 20 years have witnessed a growing interest in the biological properties of POMs and their potential applications in medicine.<sup>3</sup> POMs exhibit antiviral, notably anti HIV,<sup>4</sup> as well as antitumor<sup>5</sup> and antibiotic<sup>6</sup> activities.

The introduction of organic groups is an efficient way to greatly increase the number of compounds available, and thus to expand their properties.<sup>7</sup> For example, derivatization of POMs can result in activation of the surface oxygen atoms.<sup>8</sup> On the

other hand, the electronic properties and/or bulk of the POM may modify the properties of the side chains.<sup>9</sup> Ligands with an especially designed functionality can be used to achieve assembly of POM units. Complex networks with selected properties would result from this approach.<sup>10</sup> Finally, in addition to opening the way to a vast number of new structures to be screened for bioactivity, introduction of organic groups onto the POM frameworks might modulate essential features, such as stability, bioavailability, and recognition, that need to be mastered for pharmaceutical purposes.<sup>3a</sup>

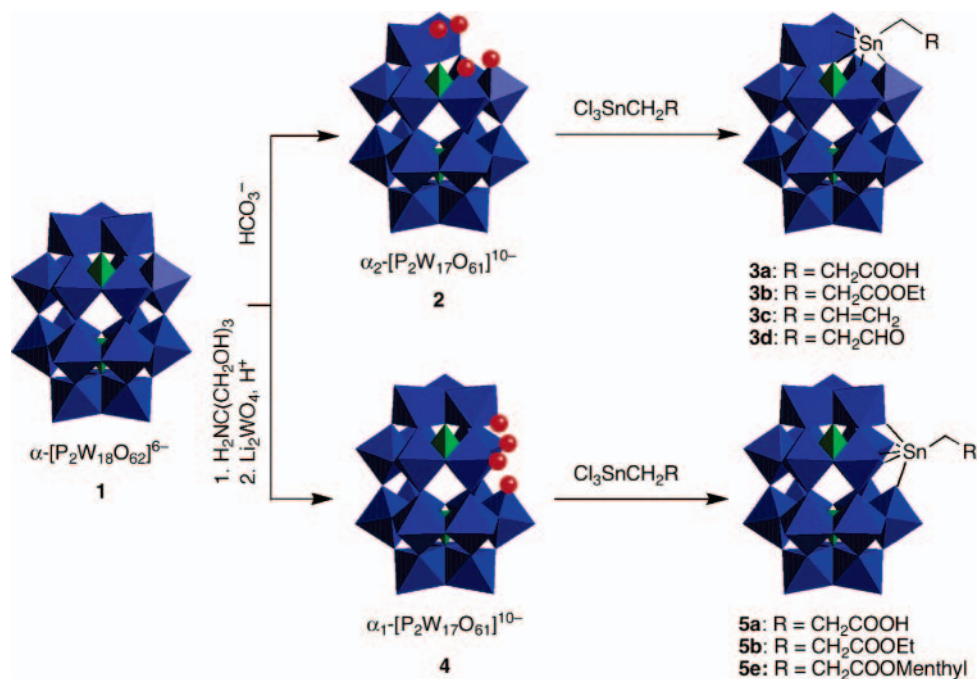
As a consequence, a significant number of organic/inorganic hybrid POMs and specific methodologies to obtain them have been reported.<sup>7</sup> However, most of them are limited to very simple organic moieties, and there have been only scattered reports on the reactivity of the side chain.<sup>10b,11</sup> A notable contribution has been recently provided by Neumann who prepared salen-type ligands through imination of amino groups grafted on Keggin POMs.<sup>9a</sup> Many organically derivatized POMs are unstable in water. Starting from hydrolytically more stable cyclopentadienyltitanium-substituted POMs, Keana reported the preparation and reactivity of derivatives with various functional groups.<sup>11a–c</sup> We decided to reexamine the heteropolytungstates  $\alpha_2$ -[P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>(SnR)]<sup>7-</sup> reported by Pope.<sup>12</sup> The combination of

<sup>†</sup> Laboratoire de chimie inorganique et matériaux moléculaires.

<sup>‡</sup> Laboratoire de chimie organique.

- (1) (a) Pope, M. T. In *Comprehensive Coordination Chemistry II*; Wedd, A. G., Ed.; Elsevier: Oxford, 2004; Vol. 4, pp 635–678. (b) Hill, C. L. In *Comprehensive Coordination Chemistry II*; Wedd, A. G., Ed.; Elsevier: Oxford, 2004; Vol. 4, pp 679–759.
- (2) Sanchez, C.; de Soler-Illia, G. J.; Ribot, F.; Lalot, T.; Mayer, C. R.; Cabuil, V. *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 3061–3083.
- (3) (a) Rhule, J. T.; Hill, C. L.; Judd, D. A.; Schinazi, R. F. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 327–357. (b) Hasenknopf, B. *Front. Biosci.* **2005**, *10*, 275–287.
- (4) (a) Judd, D. A.; Nettles, J. H.; Nevins, N.; Snyder, J. P.; Liotta, D. C.; Tang, J.; Ermoliev, J.; Schinazi, R. F.; Hill, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 886–897. (b) Shigeta, S.; Mori, S.; Kodama, E.; Kodama, J.; Takahashi, K.; Yamase, T. *Antiviral Res.* **2003**, *58*, 265–271.
- (5) Wang, X.; Liu, J.; Pope, M. T. *Dalton Trans.* **2003**, 957–960.
- (6) Tajima, Y. *Microbiol. Immunol.* **2003**, *47*, 207–12.
- (7) Gouzerh, P.; Proust, A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 77–111.
- (8) Proust, A.; Thouvenot, R.; Robert, F.; Gouzerh, P. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 5299–5304.

- (9) (a) Bar-Nahum, I.; Cohen, H.; Neumann, R. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 3677–3684. (b) Bar-Nahum, I.; Neumann, R. *Chem. Commun.* **2003**, 2690–2691.
- (10) (a) Favette, S.; Hasenknopf, B.; Vaissermann, J.; Gouzerh, P.; Roux, C. *Chem. Commun.* **2003**, 2664–2665. (b) Peng, Z. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 930–935.
- (11) (a) Keana, J. F. W.; Ogan, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7951–7957. (b) Keana, J. F. W.; Ogan, M. D.; Lu, Y.; Beer, M.; Varkey, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7957–7963. (c) Cai, S. X.; Wu, Y.; Keana, J. F. W. *New J. Chem.* **1993**, *17*, 325–329. (d) For work with silyl derivatives of Keggin POMs, see ref 9. (e) Work involving Keggin clusters was published after our initial communication. See: Sazani, G.; Pope, M. T. *Dalton Trans.* **2004**, 1989–1994.
- (12) (a) Zonnevillje, F.; Pope, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2731–2732. (b) Chorghade, G. S.; Pope, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5134–5138.

**Scheme 1.** Preparation of Functionalized Wells–Dawson Polyoxotungstates

monoorganotin compounds with monolacunary POMs allows the introduction of only one organic group, whereas the use of monoorganosilicon derivatives yields POMs with two RSi groups such as  $\alpha_2$ -[P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>{(RSi)<sub>2</sub>O}]<sup>6-</sup>.<sup>13</sup> Several monoorganotin groups can be complexed by multilacunary POMs.<sup>14</sup> Diorganotin derivatives have been reacted with polyacunary POMs to yield complexes with multiple organic side chains.<sup>15</sup> Most recently, Körtz has obtained 2D materials and a giant POM architecture from dimethyltin derivatives and trilacunary (AsW<sub>9</sub>O<sub>33</sub>) fragments.<sup>9–16</sup>

The heteropolytungstate compounds have promising antitumor activities,<sup>17</sup> but the organic groups that were introduced were very simple and did not allow further functionalization. Also, no such compounds had been reported in the  $\alpha_1$  series. We decided to focus on a versatile strategy relying on the coupling of highly functionalized organic molecules to keystone hybrid structures. We report herein the results we gathered following this flexible strategy.<sup>18</sup>

**Preparation of Functionalized Wells–Dawson Polyoxotungstates.** Pope reported the synthesis of  $\alpha_2$ -[P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>-(SnR)]<sup>7-</sup> by two routes: the first option relies on alkylation of tin(II) compound  $\alpha_2$ -[P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>Sn]<sup>8-</sup> by 1-bromododecane.<sup>12b</sup> The Sn(II) compound is very prone to oxidation to the Sn(IV) polyanion, as Pope had reported. We thus decided to follow

the second strategy and obtain the desired polyanions by treating different RSnCl<sub>3</sub> with monovacant  $\alpha_2$ -[P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>]<sup>10-</sup> **2**<sup>11e,12a,19</sup> or  $\alpha_1$ -[LiP<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>]<sup>9-</sup> **4** (Scheme 1 and Table 1).

Following Pope's procedure, treatment of a buffered (pH = 5.3, c = 0.2 M) aqueous solution of K<sub>10</sub> $\alpha_2$ -[P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>]<sup>20</sup> with Cl<sub>3</sub>Sn(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H<sup>21</sup> yielded a new anion. Addition of tetrabutylammonium bromide (TBABr) precipitated a white solid, whose IR spectrum showed the vibrational bands arising from the Wells–Dawson structure without the typical splitting of the P–O stretching vibration in the lacunary compound, thus indicating that the lacuna had been filled.<sup>31</sup> P NMR analysis showed the presence of a single product with two nonequivalent phosphorus atoms ( $\delta$  = –12.7 and –9.7 ppm). The high-frequency resonance consists of a single line flanked by a pair of satellites arising from unresolved coupling with <sup>117</sup>Sn and <sup>119</sup>Sn (*J* = 27.5 Hz). Consequently, the tin atom is bound to the phosphate group. <sup>1</sup>H NMR confirms the presence of the side chain, thus showing unambiguously that we succeeded in preparing  $\alpha_2$ -[P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>{Sn(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H}]<sup>7-</sup> **3a** in good yield (entry 1). The same method allowed the preparation of  $\alpha_2$ -[P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>{SnCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>}]<sup>7-</sup> in comparable yield (73%, entry 4).

Unfortunately, attempts to prepare the  $\alpha_1$ -isomer **5a** using the same method led to isomerization to the  $\alpha_2$ -isomer. This prompted us to find a modified procedure. We therefore developed a new synthesis relying on a solid to organic phase transfer. In this process, the lacunary POM was suspended in a solution of TBABr in acetonitrile. The trichlorostannane was added to the mixture and provided us with clean **5a** after 1 h (95%, entry 7). To the best of our knowledge, this was the first hybrid  $\alpha_1$ -Wells–Dawson polyoxotungstate ever reported. The relative mildness of the latter method and the easier workup led us to introduce it to the  $\alpha_2$  series. Following method B, **3a**

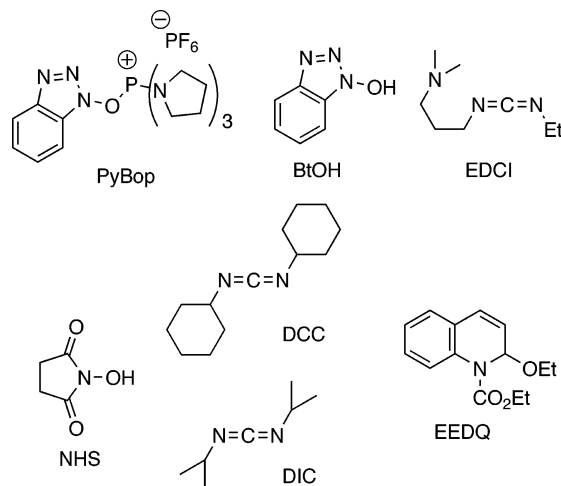
- (13) Mayer, C. R.; Roch-Marchal, C.; Lavanant, H.; Thouvenot, R.; Sellier, N.; Blais, J.-C.; Sécheresse, F. *Chem.-Eur. J.* **2004**, *10*, 5517–5523.  
 (14) (a) Xin, F.; Pope, M. T. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5693–5695. (b) Xin, F.; Pope, M. T.; Long, G. J.; Russo, U. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1207–1213. (c) Xin, F.; Pope, M. T. *Organometallics* **1994**, *13*, 4881–4886. (d) Sazani, G.; Dickman, M. H.; Pope, M. T. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 939–943. (e) Hussain, F.; Körtz, U.; Clark, R. J. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 3237–3241. (f) Rusu, M.; Tomsa, A. R.; Rusu, D.; Haiduc, I. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **1999**, *29*, 951–965.  
 (15) Hussain, F.; Reicke, M.; Körtz, U. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 2733–2738.  
 (16) (a) Hussain, F.; Körtz, U. *Chem. Commun.* **2005**, 1191–1193. (b) Hussain, F.; Reicke, M.; Körtz, U. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 2733–2738.  
 (17) Wang, X.-H.; Liu, J.-F. *J. Coord. Chem.* **2000**, *51*, 73–82. See also ref 3b.  
 (18) A preliminary report of this work has been published as a communication. See: Bareyt, S.; Piliqkos, S.; Hasenknopf, B.; Gouzerh, P.; Lacôte, E.; Thorimbert, S.; Malacria, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3404–3406.

- (19) Knoth, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 759–760.  
 (20) Contant, R. *Inorg. Synth.* **1990**, *27*, 104–111.  
 (21) Hutton, R. E.; Burley, J. W.; Oakes, V. J. *Organomet. Chem.* **1978**, *156*, 369–382.

**Table 1.** Preparation of Functionalized Polyoxotungstates

entry	S.M.	R	method <sup>a</sup>	prod.	yield (%)
1	2	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	A	<b>3a</b>	83
2	2	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	B	<b>3a</b>	90
3	2	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	B	<b>3b</b>	89
4	2	CH=CH <sub>2</sub>	A	<b>3c</b>	73
5	2	CH <sub>2</sub> CHO	B	<b>3d</b>	68 <sup>b</sup>
6	4	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	A	— <sup>c</sup>	— <sup>c</sup>
7	4	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	B	<b>5a</b>	95
8	4	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	B	<b>5b</b>	92
9	4	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Menth	B	<b>5e</b>	— <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Method A: reaction run in water. Method B: solid/organic phase transfer. See Experimental Section for details. <sup>b</sup> Yield calculated from acrolein (two steps). <sup>c</sup> Partial isomerization to  $\alpha_2$ -derivative **3a** was observed. <sup>d</sup> Desired hybrid polyanion **5e** was observed by <sup>31</sup>P NMR, but decomposed upon concentration.

**Figure 1.** Coupling agents used during this work.

was obtained in 90% yield (entry 2). An additional key feature of this preparation is that the previously required acetate buffer is not needed. As a consequence, one can thus avoid employing acetic acid, which tends to stick to the polyoxotungstate framework and makes the purification quite cumbersome. Method B proved reasonably versatile, as it allowed formation of ester (entries 3, 8, and 9) and aldehyde (entry 5) derivatives in good yield, but not amides. The  $\alpha_1$ -menthyl ester was observed by NMR, but decomposed upon concentration.

**Coupling to  $\alpha_2$ -Hybrid **3a**.** As our objective was to use the POM's "arm" as a linker, we sought conditions that would enable us to attach various molecules to the acid moiety. This task implies finding particularly efficient conditions, POMs with different side chains are almost impossible to separate, without creating cationic byproducts leading to scrambling of the counterions, which causes solubility and purity problems.

We selected seven types of activating systems, which we applied to the coupling of scaffold **3a** with benzylamine (Figure 1 and Table 2).

Oxalyl chloride led to immediate decomposition of the polyoxotungstate (entry 1), presumably through activation of a tungsten–oxygen bond. Upon using PyBop,<sup>22</sup> the starting polyanion was totally consumed after 14 h (entry 2). Both the IR and <sup>31</sup>P spectra indicated a plenary Wells–Dawson structure with a tin atom filling the  $\alpha_2$  lacuna. However, no proton signals other than those of the TBAs were present. The organic side

**Table 2.** Amide Formation Starting from Polyoxotungstate **3a**

entry	coupling agent	temp (°C)	yield (%)
1	(COCl) <sub>2</sub> , DMF cat.	0	— <sup>a</sup>
2	PyBop, dark	room temp	—
3	EDCI, BtOH	room temp	60 <sup>b</sup>
4	DIC, NHS	room temp	56 <sup>b</sup>
5	DCC, NHS	room temp	42
6	EEDQ	reflux	84
7	ClCO <sub>2</sub> <i>i</i> -Bu, <i>t</i> -BuOK	0	88

<sup>a</sup> Degradation occurred. <sup>b</sup> One equivalent of the corresponding urea was associated to the polyanion.

chain had apparently been severed from the cluster by a retro-Michael-type cleavage of the Sn–C bond. We then turned our attention to activation of the carboxylic end by carbodiimide derivatives. Both EDCI/BtOH<sup>23</sup> and DIC/NHS<sup>24</sup> systems gave the desired product in acceptable yields (entries 3 and 4). Unfortunately, the urea byproducts remained so tightly associated to the polyoxotungstate, presumably via H-bonds, that they could not be separated from it. As we wanted to have pure **6a**, we switched to DCC, reasoning that the lower solubility of dicyclohexyl urea in acetonitrile could help its removal. This was the case, but some of the desired product was lost during the filtration (entry 5). Switching to EEDQ-mediated processes proved rewarding.<sup>25</sup> The yield in **6a** was excellent (84%, entry 6). This method has some valuable advantages: the sole byproducts are easy-to-remove ethanol and quinoline. Yet, it requires heating. We wanted to have a milder method to achieve our goal. As stated above, we believe that carbonylation of a tungsten–oxygen bond is at the root of the (COCl)<sub>2</sub>/DMF-initiated decomposition of starting **3a**. Maybe switching to a less electrophilic system could hamper this side reaction. We thus decided to use ClCO<sub>2</sub>*i*-Bu as activating partner, and *t*-BuOK as base. It turned out that this was highly beneficial, provided the amount of base was carefully monitored and limited to 1.5 equiv. As a base, *t*-BuOK is potentially harmful to POMs, but we took advantage of the fact that it is not soluble in acetonitrile, and thus less prone to decompose the cluster, while reactive enough to abstract the proton produced during the coupling. Indeed, solvents in which *t*-BuOK is soluble, such as DMF or DMSO, witnessed rapid decomposition of the POM. Most importantly, the reaction in acetonitrile could be carried out at 0 °C in excellent yield (88%, entry 7). As a consequence, we had two sets of conditions in hand. We endeavored to determine their scope and limitations (Table 3).

All EEDQ reactions were carried out in refluxing acetonitrile. Primary and secondary amines led to the corresponding amides in high yields (entries 1, 3). As stated before, switching to the chloroformate-mediated coupling proved rewarding, because conversion of **3a** to **6a** and **6c** was much more rapid and took

(23) Campbell, J. E.; Englund, E. E.; Burke, S. D. *Org. Lett.* **2004**, *4*, 2273–2275.

(24) Anderson, G. W.; Zimmerman, J. E.; Callahan, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1839–1842.

(25) Belleau, B.; Malek, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1651–1652.

**Table 3.** Scope and Limitations of Coupling to POM **3a**

Entry	XH	n	Method <sup>[a]</sup>	t (h)	Product, Yield (%)
	$(TBA)_7 \alpha_2-[P_2W_{17}O_{61}]Sn \text{---} CH_2CH_2COOH \xrightarrow[\text{MeCN}]{\text{XH, n equiv. activating system}} (TBA)_7 \alpha_2-[P_2W_{17}O_{61}]Sn \text{---} CH_2CH_2COX$				
1	BnNH <sub>2</sub>	3	C	4	<b>6a</b> , 84
2	BnNH <sub>2</sub>	3	D	1.25	<b>6a</b> , 88
3	Bn <sub>2</sub> NH	2	C	8	<b>6b</b> , 90
4	piperidine	2	D	1	<b>6c</b> , 57
5		6	C	140	<b>6d</b> , 70
6		6	C	120	<b>6e</b> , 66
7		3	C	70	<b>6f</b> , 66
8		3	D	2	- <sup>[b]</sup>
9		7	C	120	- <sup>[c]</sup>
10		3	D	2	- <sup>[d]</sup>
11		3	C	96	<b>6g</b> , 85
12		3	D	1.5	<b>6g</b> , 57
13		3	C	70	<b>6h</b> , 69
14		3	D	1.5	<b>6h</b> , 91
15		3	C	36	<b>6i</b> , 50
16		1.5	D	1.5	<b>6j</b> , 61 <sup>[e]</sup>
17		3	C or D	-	- <sup>[f]</sup>
18		3	C	36	<b>6k</b> , 90
19	BnOH	2	C	12	<b>6l</b> , 86

<sup>a</sup> Method C: EEDQ-mediated coupling. Method D: chloroformate-mediated coupling. See Experimental Section for details. <sup>b</sup> **6f** (30%) was isolated together with twice-coupled amine (20%) and several degradation products. <sup>c</sup> Maximum conversion was 80%; rapid degradation followed. <sup>d</sup> See text for details. <sup>e</sup> The amino acid was converted to its aminocarboxylate form prior to use. <sup>f</sup> No reaction occurred (method C); conversion to the aminocarboxylate form led to degradation (method D).

place at room temperature (entries 2, 4). This pattern was further illustrated by the coupling of monotosyl-ethylenediamine and

mono-Boc-protected xylylenediamine (entries 11–14). In both cases, method D proved much more efficient and allowed the



**Table 4.** Scope and Limitations of Coupling to POM **5a**

Entry	XH	t (h)	Product, Yield (%)
1	BnNH <sub>2</sub>	1	<b>7a</b> , 73
2	Bn <sub>2</sub> NH	1	<b>7b</b> , 64
3	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH	1.25	<b>7c</b> , 41
4		1.25	<b>7d</b> , 46
5		1.25	<b>7e</b> , 76
6		1.5	– <sup>[a]</sup>
7	BnOH	1.5	no evolution
8		1.5	no evolution

<sup>a</sup> Desired POM was accompanied by large amounts of decomposed products and could not be isolated pure.

formation of the desired products without noticeable degradation of the POM framework. This could be observed by comparing the time needed to reach completion, as monitored by <sup>31</sup>P NMR. The isolated yields can be misleading because of the precipitation step. Reactions of diamines, whether dialkyl- or diaryl-, proved surprisingly much more difficult (entries 5–10). Following method C, longer reaction times were required to produce the aminoamides. When ethylenediamine was used, the reaction never reached completion: beyond 80% conversion, degradation progressed rapidly (entry 9). Protonation of ethylenediamine presumably took place, shut down the reaction, and eventually led to the decomposition of the cluster. Switching to method D was not beneficial. A 3:1 mixture of the desired product together with an unidentified polyoxotungstate was obtained in low yield (<40%). Overall, method D is not suited for diamines (compare entries 7 and 8). Acid, ester, and phenol moieties are tolerated (entries 15–18). Simple  $\alpha$ -amino acids failed to give any amide through method C (no conversion observed, entry 17). However, it seems that the length of the spacer plays a role, because the reaction worked with other amino acids (entry 15). Deprotonation of the zwitterionic form to the  $\alpha$ -aminocarboxylate led to rapid decomposition in the case of tyrosine, which bears an additional acidic proton, but was rewarding for phenylalanine (entry 16). C-Terminus protection of tyrosine greatly improved method C and triggered a nearly quantitative reaction (entry 18). Last, esters could be prepared via method C (entry 19), but not via method D. The previous table clearly demonstrates that methods C and D are complementary and have a broad joint scope, with some few limitations.

**Table 5.** <sup>31</sup>P NMR Behavior of Diastereomeric  $\alpha_1$ -Polyoxotungstates

Entry	XH	Prod., yield (%)	<sup>31</sup> P-NMR behavior
1		<b>7f</b> , 66 <sup>[a]</sup>	no splitting
2		<b>7g</b> , 84	10 Hz splitting (P2)
3		<b>7h</b> , 63	no splitting
4		<b>7i</b> , 87	no splitting
5		<b>7j</b> , 71	10 Hz splitting (P1)
6 <sup>[b]</sup>		<b>7k</b> , – <sup>[c]</sup>	11 Hz splitting (P2)

<sup>a</sup> Amide **7f** was isolated together with 6% of dealkylated product.

<sup>b</sup> Phenylalanine must be deprotonated to the aminocarboxylate form.

<sup>c</sup> Compound could not be isolated (50% pure).

**Coupling to  $\alpha_1$ -Hybrid **5a**.** We then decided to look for the coupling of  $\alpha_1$ -derivatives (Table 4). Reaction of **5a** with benzylamine following the EEDQ procedure failed, leading to only 50% of the desired amide **7a**, accompanied by several  $\alpha_2$ -byproducts (among which roughly 20% of **6a**). Reasoning that this was due to the well-known thermal isomerization of  $\alpha_1$  to  $\alpha_2$  POMs,<sup>26</sup> we switched to the milder chloroformate procedure. Gratifyingly, coupling of **5a** with benzylamine yielded 73% of **7a** (entry 1). Two side products were observed when the reactions were not carried out with all of the due precautions. The first featured a complete structure displaying an Sn–P coupling. We did not try to isolate it, but its formation was tentatively attributed to a retro-Michael-type reaction. The second byproduct did not show this characteristic NMR pattern, and its <sup>31</sup>P NMR spectrum was identical to that of lacunary  $\alpha_1$  POM. The enhanced fragility of **5a** is probably responsible for those observations. We subsequently studied the scope of the coupling. The reaction was less general than in the  $\alpha_2$  series. Neither alcohols nor diamines worked. This does not come as a great surprise because those molecules required the EEDQ procedure, which is not suitable in the  $\alpha_1$  series. Yet, the reaction proved versatile enough with standard amines and monoprotected diamines. It should be once again pointed out that the reaction is much less tolerant to variations of the established experimental procedure. Such variations triggered immediate

(26) (a) Contant, R.; Hervé, G. *Rev. Inorg. Chem.* **2002**, *22*, 63–111. (b) Contant, R.; Richet, M.; Lu, Y. W.; Keita, B.; Nadjo, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 2587–2593.

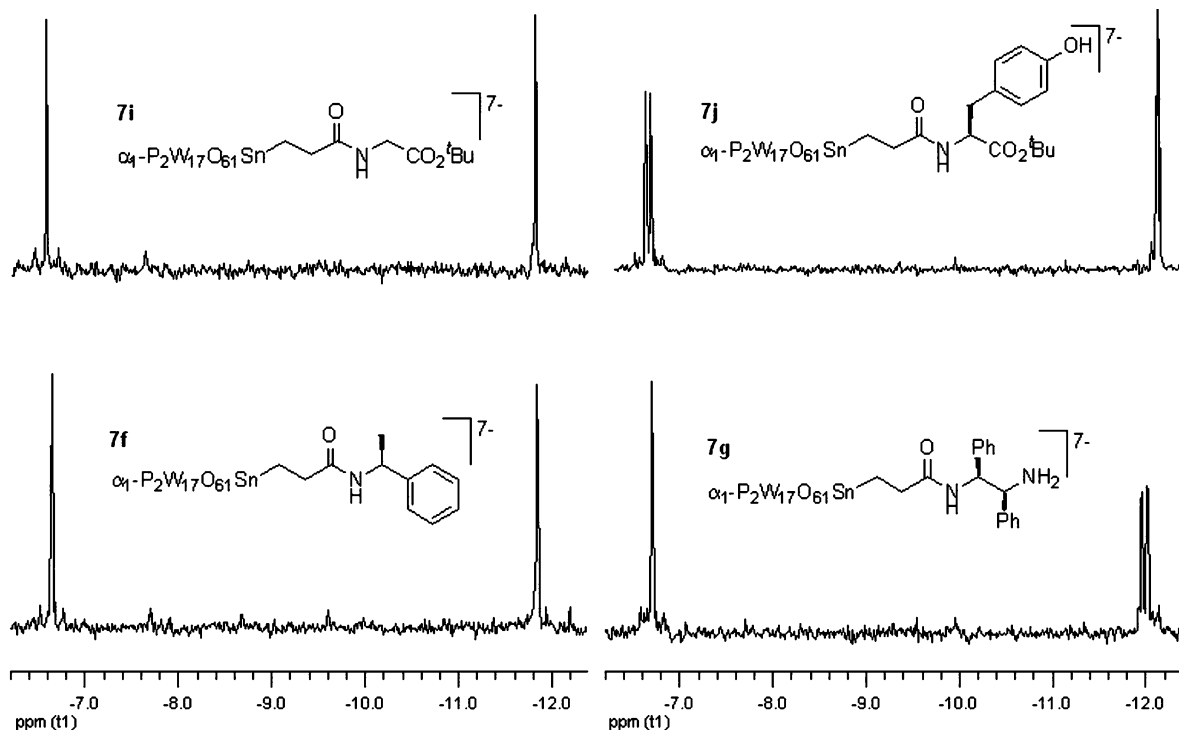


Figure 2.  $^{31}\text{P}$  signals for clusters **7f**, **g** and **7i**, **j**.

formation of the lacunary  $\alpha_1$ -byproduct. Nevertheless, loss of tin could be circumscribed to less than 5% (NMR detection limit), provided that the reaction time was closely monitored.

**Toward the Resolution of Chiral  $\alpha_1$ -Wells–Dawson Polyoxotungstates.** As stated before,  $\alpha_1$ -Wells–Dawson polyoxotungstates are chiral. Yet, the enantiomers have never been separated, despite the obvious potential importance of such an achievement. In a seminal article, Pope mentioned that “chirality that results from ‘substitution’ of metal atoms into otherwise achiral parent structures (...) is so subtle that it has not yet been possible to discriminate between enantiomers in solution, let alone to devise methods of resolution”, and reported that complexation of  $\alpha_1$ -[CeP<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>]<sup>7-</sup> by L-proline in water resulted in splitting of the  $^{31}\text{P}$  NMR signals.<sup>27</sup> This breakthrough was no doubt made possible by the NMR shifts induced by the lanthanide. However, because the signals are an average of all of the coordination complexes around the lanthanide, for which both the polyoxometalate and the L-proline are ligands,<sup>28</sup> this approach might not be optimal for the resolution of the chiral POMs. We felt that our system could open the way to the formation of a pair of diastereomers by taking advantage of a covalent bond between POM **5a** and a chiral amine (Table 5).

$\alpha_1$ -Polyoxotungstate amide **7f** showed only two signals in  $^{31}\text{P}$  NMR (entry 1). The phosphorus atom close to the tin (P1) showed a coupling with the tin atom, while the other phosphorus (P2) lacked such hyperfine structure. Coupling of **5a** with Corey’s diamine yielded 84% of **7g**. To our great satisfaction, **7g** showed a split 1:1 signal for P2 (−12 and −11.9 ppm, Figure 2). To prove that those signals arose from the two diastereomers of the cluster, and not from an equilibrium between the two

amide-bond rotamers, we designed several experiments (entries 3–6). In addition to the compounds shown in Table 4, two representative glycine esters failed to give any splitting, as one would expect because there is no stereogenic center on the side chain. Switching to tyrosine ester derivative **7j** reintroduces the splitting, but this time on P1 as evidenced by the coupling pattern. Eventually, phenylalanine hybrid **7k** featured a P2 splitting, but **7k** could not be isolated (entry 6). In all cases, the split signals were present in equal proportion, regardless of the deuterated solvent used (acetonitrile-*d*<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>, acetone-*d*<sub>6</sub>). Furthermore, this proportion was modified neither through heating nor through cooling of an acetonitrile-*d*<sub>3</sub> solution of **7j** (−40 to 60 °C). This behavior is consistent with our hypothesis (the synthesis of the lacunary POM is a racemic process). Furthermore, it is unlikely that the rotameric equilibrium would not lead to a variation in the relative intensities.

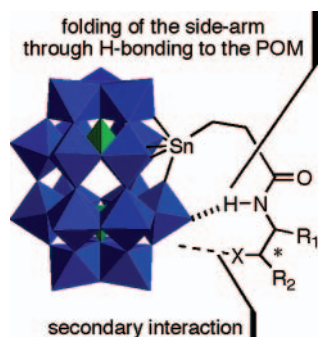
Further circumstantial evidence can be obtained from comparing entries 4 and 5. Here again, it is unlikely that a simple addition of a phenyl ring should change the rotamer populations so dramatically (it would mean going from 100:0 to exactly 1:1). All things considered, this made us confident that we did observe  $\alpha_1$ -Wells–Dawson polyoxotungstate diastereomers. To the best of our knowledge, this is the first direct observation of the two pure  $\alpha_1$ -stereoisomers (that is, without averaging signals from different compounds).

We can draw from our study some hypotheses concerning the reasons for such an outcome. The amide side chain is probably folded to accommodate a hydrogen bond between the free amide proton and one of the negatively charged surface oxygen atoms of the POM (Figure 3). This possibility is also based on the number of examples in the literature, where POMs act as hydrogen-bond acceptors,<sup>29</sup> and on our own previous

(27) Sadakane, M.; Dickman, M. H.; Pope, M. T. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 2715–2719.

(28) Luo, Q.-H.; Howell, R. C.; Dankova, M.; Bartis, J.; Williams, C. W.; Horrocks, W. D., Jr.; Young, V. G.; Rheingold, A. L.; Francesconi, L. C.; Antonio, M. R. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 1894–1901.

(29) Johnson, B. J. S.; Schroden, R. C.; Zhu, C.; Young, V. G., Jr.; Stein, A. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 2213–2218.



**Figure 3.** Possible model explaining the diastereomeric differentiation.

observation that one equivalent of urea remained generally attached to the POM framework when diimides were used as activating agents (see Table 2, entries 3, 4). As a consequence, it seems that splitting occurs when the folded side chain is able to allow for a second interaction with the polyanion, which brings the two stereogenic elements closer, and allow for the discrimination between the two POM configurations. In the case of Corey's diamine, the remaining amino group could be protonated to the ammonium. At the moment, we cannot anticipate (nor rationalize) which phosphorus atom will lead to a split signal. This clearly deserves more work, which is beyond the scope of this Article and will be presented in due course.

To conclude, we have devised efficient methods to prepare tin-substituted  $\alpha_2$ - and  $\alpha_1$ -Wells–Dawson polyoxotungstates using a high-yielding phase transfer procedure. Those complexes were not previously known in the  $\alpha_1$  series. We then were able to cleanly attach amines or alcohols to the side chains. This allowed us to access a variety of new structures, which could be used for several applications that we are currently pursuing. Eventually, we observed for the first time two diastereomeric  $\alpha_1$ -Wells–Dawson POMs. We propose a rationale for such an outcome. Work toward establishing the scope of our method is being actively pursued. Better understanding of the way the splitting is made possible could help us devise new systems to separate the two diastereomers, which remains today an elusive challenge.

## Experimental Section

**General.** Reagents and chemicals were purchased from commercial sources and used as received. Reactions were carried out under an inert gas, with magnetic stirring in redistilled solvents when necessary. Solvents were purified and dried by standard procedures.  $K_{10}\alpha_2$ -[ $P_2W_{17}O_{61}$ ] **2**,  $K_9\alpha_1$ -[ $LiP_2W_{17}O_{61}$ ] **4**, and  $Cl_3Sn(CH_2)_2CO_2H$  were prepared as reported in the literature (see text). IR spectra were recorded in KBr pellets on a Biorad FTS 165 FT-IR spectrometer and with a Bruker Tensor 27 ATR diamant PIKE spectrometer. NMR  $^1H$ ,  $^{31}P$ ,  $^{13}C$  spectra were recorded at 300, 121.5, 75.5 MHz, respectively, using a Bruker AC 300. Some  $^1H$ ,  $^{31}P$ ,  $^{13}C$  NMR spectra were recorded at 400, 162, and 100 MHz using a Bruker ARX 400 and AVANCE 400. Chemical shifts are reported in ppm using, for  $^1H$  and  $^{13}C$ , solvent residual peak as internal references and  $H_3PO_4$  as external references

for  $^{31}P$ . Coupling constants ( $J$ ) are given in Hertz (Hz). C, H, and N elemental analyses were carried out by the Service Régional de Microanalyse de l'Université Pierre et Marie Curie and the Laboratoire Central d'Analyse du CNRS (Vernaison, France). K, P, Sn, and W were quantified by the Laboratoire Central d'Analyse du CNRS (Vernaison, France). The precision of the tungsten analyses is not always excellent, as is not unusual in the literature on polyoxotungstates.

**General Procedure A (GPA).**  $Cl_3Sn(CH_2)R$  (0.5 mmol; 1 equiv) was added at room temperature to an aqueous potassium acetate buffered (pH = 5.3; 0.2 M; 100 mL) suspension of lacunar  $K_{10}\alpha_2$ -[ $P_2W_{17}O_{61}$ ] **2** (2.38 g; 0.5 mmol). After 10 min, the remaining solid was filtered off and the filtrate was treated with an aqueous solution (50 mL) of tetra-*n*-butylammonium bromide (TBABr, 1.67 g; 5 mmol; 10 equiv). The white precipitate was filtered and dried in vacuo, affording the desired tin-substituted POMs as white powders.

**General Procedure B (GPB).**  $Cl_3Sn(CH_2)R$  (0.525 mmol, 1.05 equiv) was added at room temperature to a solution of TBABr (1.67 g; 5 mmol; 10 equiv) in acetonitrile (50 mL). Lacunar  $K_{10}\alpha_2$ -[ $P_2W_{17}O_{61}$ ] **2** (2.38 g; 0.5 mmol) or  $K_9\alpha_1$ -[ $LiP_2W_{17}O_{61}$ ] **4** (2.35 g; 0.5 mmol) was added, and the mixture was stirred for 1 h at room temperature under an argon atmosphere. The remaining solid was filtered off. Concentration of the solvent in vacuo afforded a pale yellow solid, which was recrystallized (EtOH/Et<sub>2</sub>O 1:10) to give the desired tin-substituted POMs as a white powder.

**General Procedure C (GPC).** Polyoxotungstate (TBA<sub>6</sub>K) $\alpha_2$ -[ $P_2W_{17}O_{61}SnCH_2CH_2CO_2H$ ] **3a** (0.1 mmol; 1 equiv; 585 mg) was added to a solution of EEDQ (0.15 mmol; 1.5 equiv; 37 mg) in refluxing acetonitrile (10 mL). After 15 min, the amine was added to the solution. The mixture was refluxed until completion of the reaction, monitored by  $^{31}P$  NMR. The solid was filtered off. Concentration of the solvent in vacuo afforded a pale yellow oil which was precipitated (acetone/Et<sub>2</sub>O 1:10) to give the desired amide. This procedure could be scaled up to a 3 g scale (~0.5 mmol) without loss in yield.

**General Procedure D (GPD).** Polyoxotungstate (TBA<sub>6</sub>K) $\alpha_2$ -[ $P_2W_{17}O_{61}SnCH_2CH_2CO_2H$ ] (0.05 mmol; 1 equiv; 292 mg) or (TBA<sub>7</sub>) $\alpha_1$ -[ $P_2W_{17}O_{61}SnCH_2CH_2CO_2H$ ] (0.05 mmol; 1 equiv; 293 mg) was added to a suspension of freshly sublimed <sup>t</sup>BuOK (0.08 mmol; 1.5 equiv; 8 mg) in acetonitrile (5 mL) at room temperature. After 5 min, isobutyl chloroformate (0.08 mmol; 1.5 equiv; 10  $\mu$ L) was slowly added at 0 °C (over 10 min). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature for 30 min. The amine (*n* equiv) was then added to the vigorously stirred suspension. The mixture was stirred until completion of the reaction, monitored by  $^{31}P$  NMR. The remaining solid was filtered off. Concentration of the solvent in vacuo afforded a pale yellow oil that was precipitated (acetone/Et<sub>2</sub>O 1:10) to give the desired amide.

**Acknowledgment.** We gratefully acknowledge financial support from UPMC, CNRS, and Institut Universitaire de France, of whom M.M. is a senior member. S.B. thanks Prof. G. Béréziat and the Ministère de la Jeunesse, de l'Education Nationale et de la Recherche, for a fellowship.

**Supporting Information Available:** Analytical data for all new compounds, NMR spectra for compound **6c**, for which elemental analysis is lacking, and relevant spectra of the  $\alpha_1$ -clusters showing splitting of the signals. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

JA050397C

## 7 PERSPECTIVES ET PROJETS

Mes motivations pour développer mes projets sur les polyoxométallates fonctionnalisés ont déjà été exposées dans les chapitres précédents. Dans cette dernière partie, je voudrais placer les POMs dans un contexte plus large, celui des sciences supramoléculaires et des nanobiotechnologies. L'examen de l'évolution de ces deux domaines permettra ensuite de dégager les perspectives pour la chimie des POMs, et de décliner quelques projets réalisables à plus court terme.

### 7.1 Les polyoxométallates dans les sciences supramoléculaires

#### 7.1.1 De la « chimie au-delà de la molécule » aux sciences supramoléculaires

Depuis le début de la « chimie au-delà de la molécule » [158, 159], la chimie supramoléculaire a évolué, et bien entendu elle évolue encore. Les développements à l'interface avec la biologie et la physique ont donné lieu à l'établissement des sciences supramoléculaires, une approche plus large de l'étude des molécules [160, 161]. Il convient de retracer cette évolution pour comprendre la place que la chimie des polyoxométallates pourra y prendre.

La chimie supramoléculaire a ses racines dans les travaux sur la reconnaissance moléculaire [8]. L'étude détaillée de la chimie *host-guest* (hôte-invité) a permis de dégager les principes des interactions sélectives entre molécules. L'idée de l'information moléculaire s'est imposée, et des applications en transport ou en catalyse ont pu être développées. Par la suite, les processus chimiques d'auto-assemblage ont été étudiés. L'information moléculaire était utilisée pour la construction d'architectures supramoléculaires d'une complexité croissante. Depuis quelques années, on observe une transition vers une troisième phase, celle de la réalisation de systèmes dynamiques permettant l'adaptation et l'évolution des systèmes chimiques. Il ne s'agit plus de créer une architecture sophistiquée, c.-à-d. une entité avec un arrangement subtil des composants, mais isolée de son environnement. Le défi réside dans la conception de systèmes multicomposants qui réagissent à leur environnement. Ainsi s'est constitué par exemple la chimie combinatoire dynamique (DCC, *Dynamic Combinatorial*

*Chemistry*). Elle est basée sur la génération d'une diversité d'assemblages par la combinaison réversible des « briques », et la sélection d'un membre de cette bibliothèque combinatoire par un substrat (figure 7.1). Le changement du substrat entraîne la sélection d'un autre élément de la bibliothèque. Le système peut alors s'adapter. Nos travaux sur les hélicates circulaires étaient l'une des premières illustrations de ce principe [162, 163].

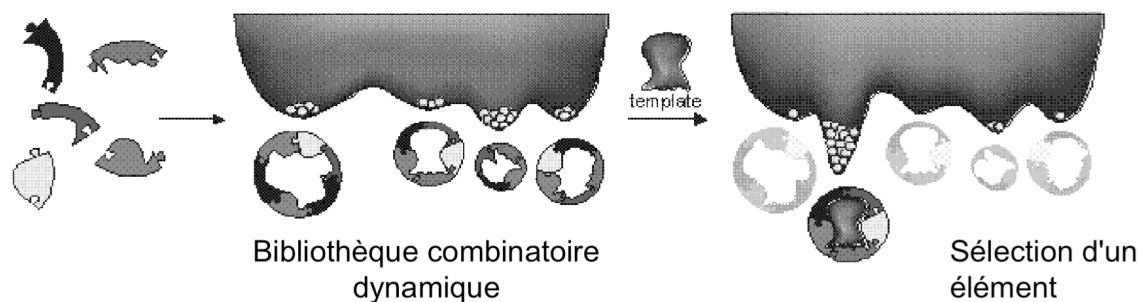


Fig. 7.1. L'évolution de la chimie supramoléculaire à donné lieu à la chimie combinatoire dynamique. Plusieurs éléments peuvent se combiner de différentes manières pour former une bibliothèque ou chimiothèque de composés. Tous les membres de la bibliothèque sont en équilibre. L'addition d'un substrat (template) stabilise le récepteur complémentaire, et ce produit est exprimé en majorité. Illustration : [164]

Une autre facette de la chimie supramoléculaire dynamique concerne les mouvements moléculaires [165, 166]. La réversibilité des interactions et la faculté d'adaptation des systèmes supramoléculaires permettent de contrôler la mobilité des molécules. Ainsi, on peut gérer le déplacement d'une molécule et sa navigation entre plusieurs stations, ce qui a donné lieu au développement de systèmes appelés *muscles* et *moteurs moléculaires*.

La recherche en chimie supramoléculaire concerne également le développement d'unités fonctionnelles (*molecular devices*). Parallèlement, la chimie des matériaux supramoléculaires s'est développée. Ces matériaux profitent de toutes les qualités énoncées ci-dessus. La maîtrise des interactions moléculaires et de la reconnaissance moléculaire des constituants permettent un design intelligent<sup>8</sup> et la fabrication de matériaux avec un contrôle de la structure au niveau moléculaire. Les caractéristiques d'adaptabilité permettent de concevoir des « matériaux intelligents » qui réagissent à leur environnement. Cette stratégie est mise en œuvre par exemple dans les polymères supramoléculaires [168].

<sup>8</sup> L'utilisation du terme *Intelligent Design* ne doit pas être cédée aux religieux fanatiques [167]. L'intelligence est humaine.

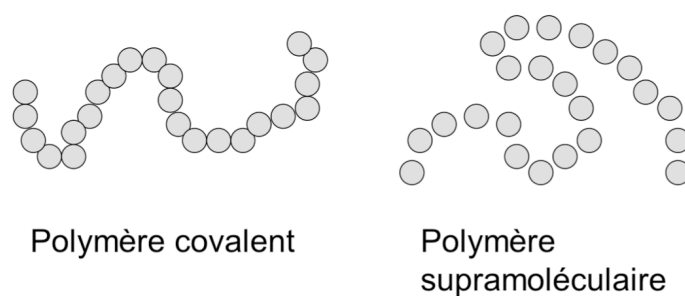


Fig. 7.2. Représentation schématique d'un polymère covalent, où les monomères sont fortement liés, et d'un polymère supramoléculaire, où les liaisons sont moins fortes et surtout réversibles [168].

Les sciences supramoléculaires réunissent alors dorénavant la chimie qui apporte les moyens de créer de nouveaux systèmes, la physique qui permet de comprendre leurs propriétés, et la biologie qui enseigne les principes d'adaptation, de sélection et d'évolution.

A ce point, je me permets une remarque sur la nature de la chimie à l'égard des nanosciences. Il est trop tentant de déclarer que les chimistes ont fait des nanosciences depuis toujours. Après tout, ils manipulaient des entités nanoscopiques, puisqu'une synthèse chimique n'est rien d'autre que l'assemblage contrôlé de plusieurs molécules, donc d'objets de la taille du nanomètre ou au-dessous. Selon cette thèse, on ne devrait exclure de la nanochimie que les synthèses de petites molécules. Cette idée ignore le fait que les fondements de la synthèse chimique reposent sur l'observation macroscopique des propriétés d'un ensemble d'atomes ou molécules (ou encore des éléments et composés selon M. Berthelot). Seulement lorsque la synthèse d'un nouvel assemblage moléculaire est le fruit des connaissances des propriétés de molécules individuelles, on peut commencer à considérer cette chimie comme une nanoscience, et cela même si la manipulation ne se limite pas à la molécule unique. L'évolution de la chimie de synthèse va dans ce sens, mais il y avait de la chimie avant la nanochimie.

### 7.1.2 Quel rôle pour les polyoxométallates ?

La diversité de structures et de propriétés des POMs les rend attractifs pour les sciences supramoléculaires. Leur intégration peut se faire selon deux voies qui se distinguent par le rôle attribué aux POMs dans la génération ou le fonctionnement du système supramoléculaire. Le premier rôle est passif. Les POMs peuvent apporter une propriété chimique ou physique au système supramoléculaire, sans diriger son assemblage ou ses processus dynamiques. Mes

travaux actuels sur les POMs comportant des ligands pyridiniques rentrent dans cette catégorie. La construction des structures est programmée dans les ligands greffés. Toutes les étapes de l'auto-assemblage – reconnaissance moléculaire, croissance, terminaison – se déroulent au niveau du ligand, et le POM fixe seulement la position relative des ligands. En revanche, il confère à l'architecture finale des propriétés nouvelles que les autres composants ne peuvent pas fournir. Le rôle est donc passif par rapport aux processus supramoléculaires. Il devient actif lorsqu'il s'agit des fonctions. Les POMs peuvent en principe opérer avec des photons et électrons, donc convertir un assemblage supramoléculaire en système supramoléculaire fonctionnel.

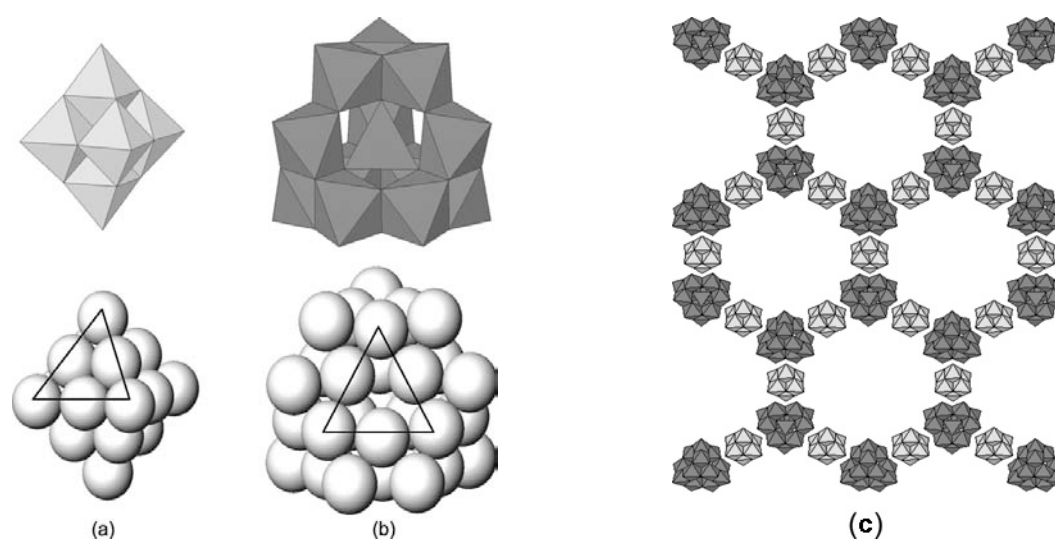


Fig. 7.3. La complémentarité des faces de  $[V_2W_4O_{19}]^{4-}$  (a) et  $[\epsilon-Al_{13}O_4(OH)_{24}(H_2O)_{12}]^{7+}$  (b) permet de diriger leur assemblage en nid d'abeilles (c) [39].

On peut concevoir un rôle actif du POM dans les processus supramoléculaires mêmes, en plus de son rôle actif dans la fonction. Dans ce cas, une propriété intrinsèque du POM dirige l'auto-assemblage d'une superstructure ou le changement d'une de ses propriétés engendre un processus dynamique. La réalisation d'un tel système est nettement plus ambitieuse. Ceci est lié au fait que tous les processus supramoléculaires sont basés sur une étape de reconnaissance moléculaire. Si le POM est au cœur du processus, il doit être reconnu par une autre entité moléculaire, et les exemples d'une telle complexation sélective sont rares. On peut citer ici à nouveau les travaux de Kwon déjà mentionnés dans ce mémoire [39, 40]. La structure à l'état solide est déterminée par la complémentarité des faces triangulaires du polycation  $[\epsilon-Al_{13}O_4(OH)_{24}(H_2O)_{12}]^{7+}$  (structure  $\epsilon$ -Keggin) et du polyanion  $[V_2W_4O_{19}]^{4-}$  (structure de Lindqvist) (figure 7.3). Les unités sont reliées par des liaisons hydrogène. On peut également

considérer ici les travaux d'Achim Müller [169], même si les unités qui constituent ses polyoxomolybdates géants ne sont pas isolables hors des assemblages. Les *Keplerates* comportent des unités pentagonales nucléophiles  $\{(\text{Mo})\text{Mo}_5\text{O}_{21}(\text{H}_2\text{O})_6\}^{6-}$  ( $\{(\text{Mo})\text{Mo}_5\}$ ) et des fragments électrophiles telles que  $\{\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_2\}^{3+}$  ou  $\{\text{Mo}^{\text{V}}_2\text{O}_4(\text{CH}_3\text{COO})\}^+$ . Sur la base de la complémentarité de ces unités, Müller et son équipe ont constitué une famille très diverse de POMs géants d'une complexité impressionnante. Néanmoins, les exemples de reconnaissance moléculaire de POMs sont rares, et leur développement reste un défi.

### 7.1.3 Les étapes de recherche

Je me suis déjà engagé dans la recherche d'assemblages de POMs par l'intermédiaire des ligands greffés ; le présent mémoire en témoigne. Cette recherche suit la première stratégie énoncée ci-dessus. Le POM apporte une fonctionnalité supplémentaire à l'assemblage supramoléculaire, mais il n'est pas acteur dans le processus d'auto-assemblage. Ces travaux ont permis d'obtenir des polymères de coordination, mais la formation d'architectures discrètes reste un objectif à atteindre. Ceci nécessite l'adaptation des ligands greffés et des complexes métalliques connecteurs, en puisant dans la boîte à outils de la chimie métallosupramoléculaire [170]. Il faudrait également envisager d'autres moyens d'assemblage. Une alternative évidente est l'utilisation de liaisons hydrogène. Celles-ci partagent avec les liaisons de coordination la directionnalité indispensable pour diriger le déroulement de l'étape de croissance d'une structure dans un processus d'auto-assemblage.

#### 7.1.3.1 Greffage de ligands avec des motifs spécifiques de liaison hydrogène

Les POMs sont eux-mêmes de bons accepteurs de liaisons hydrogène. Cette capacité peut dans une certaine mesure servir pour influencer l'arrangement de dérivés organiques de POMs dans le solide [43, 44]. Mais ces interactions sont difficiles à prédire, et donc à intégrer dans le design d'un assemblage. Il paraît plus raisonnable d'utiliser dans un premier temps des motifs de liaison hydrogène entre molécules organiques. De nombreux systèmes sont décrits dans la littérature [171], parmi lesquels un motif à quatre liaisons hydrogène largement utilisé par Meijer mérite une attention particulière [172]. Il utilise les dérivés de la 2-uréidopyrimidinone qui présentent un motif auto-complémentaire DDAA, donc deux donneurs (D) et deux accepteurs (A) de liaisons hydrogène (figure 7.4 a). L'association est très forte, avec



des valeurs de  $K_{\text{dim}}$  allant jusqu'à  $10^8 \text{ M}^{-1}$  sous certaines conditions. Meijer a intégré ce motif dans de nombreux systèmes, essentiellement des polymères supramoléculaires. La 2-uréidopyrimidinone paraît alors idéalement convenir pour un greffage sur un POM et un test de l'assemblage de POMs par l'intermédiaire d'un ligand à liaison hydrogène. Il s'agit tout d'abord de vérifier que le POM ne perturbe pas la reconnaissance du motif. Il sera ensuite possible de synthétiser des polymères supramoléculaires et de comparer leur propriétés avec celles des analogues purement organiques. La présence du POM devrait largement modifier les propriétés des macromolécules, et ajouter des fonctions nouvelles.

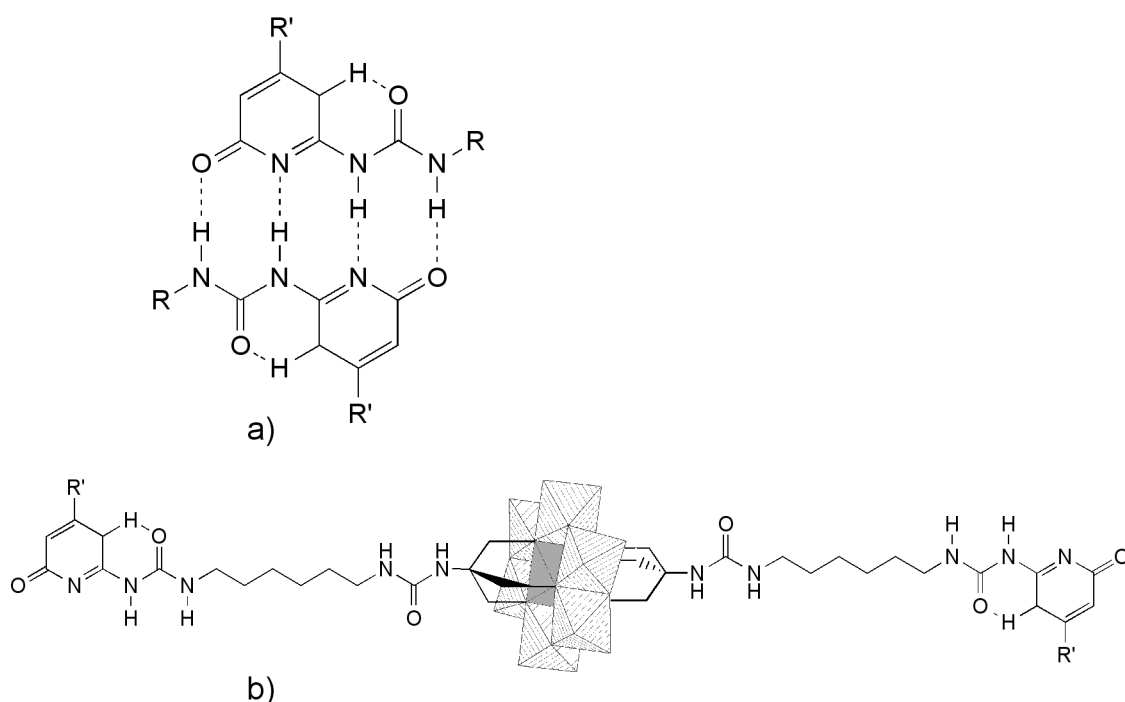


Fig. 7.4. a) Le motif 2-uréidopyrimidinone dans sa forme tautomérique [1H] permet la dimérisation. b) Un POM à structure d'Anderson avec le motif 2-uréidopyrimidinone greffé en vue de la synthèse de polymères supramoléculaires.

Sophie Favette a commencé à réaliser ce projet dans le cadre de sa thèse. La figure 7.4 b) montre le premier POM fonctionnalisé par un motif auto-complémentaire de liaisons hydrogène. Les caractérisations en cours devraient fournir les informations utiles pour affiner le système avant de l'étendre à d'autres POMs.

### 7.1.3.2 Recherche d'un motif pour la reconnaissance de polyoxométallates

Comme nous l'avons vu ci-dessus, la reconnaissance moléculaire d'un POM reste un défi. Pourtant, sa réalisation serait d'une grande importance pour faciliter l'intégration des POMs dans des systèmes supramoléculaires. Le passage par la fonctionnalisation représente un frein pour plusieurs raisons. Tout d'abord d'un point de vue pratique, la fonctionnalisation ajoute des étapes de synthèse avant l'assemblage supramoléculaire. L'échange du POM par un autre dans un système donné, par exemple pour modifier la propriété apportée (potentiel redox, couleur, magnétisme, ...), nécessite de reprendre la synthèse. Ensuite, les diverses voies de fonctionnalisation ne s'appliquent pas toutes à l'ensemble des POMs. Il pourrait par exemple s'avérer utile d'incorporer des métaux paramagnétiques dans le POM. Des exemples sont connus et certains sont développés au sein du groupe [173], mais les méthodes de fonctionnalisation ne sont pas directement applicables. Il serait alors souhaitable de posséder une méthode de « fonctionnalisation universelle ». La réalisation de cette stratégie peut se faire par la reconnaissance moléculaire des POMs. Il faudrait concevoir une molécule qui peut se lier sélectivement aux POMs. Idéalement, elle devrait contenir un fragment moléculaire présentant un motif capable de reconnaître le plus grand nombre de POMs, et ce fragment doit pouvoir être couplé à d'autres molécules pour permettre l'assemblage de superstructures, et la combinaison avec d'autres unités fonctionnelles. Actuellement, je ne suis pas en mesure de présenter la structure chimique d'une telle molécule, mais je peux donner quelques unes des caractéristiques du motif de reconnaissance qu'elle devrait avoir. La reconnaissance moléculaire implique une affinité des molécules les unes pour les autres. Puisque les POMs sont anioniques, notre motif devrait porter une charge positive. Ceci assurerait une forte interaction. Il faudrait ensuite garantir une sélectivité pour les POMs par rapport à d'autres composés. Un motif récurrent dans beaucoup de structures polyoxométalliques est le groupe trimétallique  $\{M_3O_{13}\}^{n-}$  (figure 7.5). La surface de ce groupe correspond à un empilement compact de six atomes d'oxygènes disposés en triangle. Ce motif est spécifique aux POMs et sa reconnaissance permettrait de les sélectionner dans un mélange avec d'autres molécules, organiques ou inorganiques. Plus précisément, le triangle de six oxygènes comporte un triangle de trois ligands  $\mu$ -oxo qui sont un peu plus basiques. On devrait alors cibler ceux-ci. C'est d'ailleurs ce qui a été réalisé par Kwon (figure 7.3 [39, 40]), mais le motif complémentaire – le polycation – ne se prête pas à une dérivatisation pour développer un système flexible.

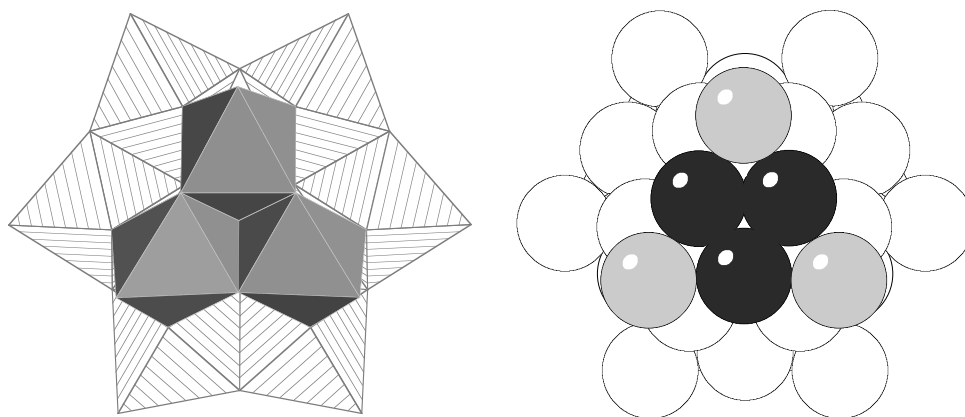


Fig. 7.5. De nombreux POMs comportent un groupe trimétallique  $\{M_3O_{13}\}^{n-}$ , ici mis en évidence dans une structure de Keggin (à gauche : représentation en polyèdres). La surface est composée d'un arrangement compact d'oxygènes (à droite). Les ligands  $\mu$ -oxo (plus foncés) sont un peu plus basiques. La distance est de 2,6 Å entre oxygènes pontants, et 5,5 Å entre oxygènes terminaux. Ce motif pourrait servir à une reconnaissance moléculaire des POMs.

La synthèse d'un récepteur de POMs pourrait ensuite se faire sur la base d'une analyse rétrosynthétique à partir du motif de reconnaissance retenu. Elle pourrait également se faire par une approche combinatoire. Mais dans ce cas, il faut également identifier au préalable des structures cibles pour instruire la bibliothèque combinatoire. La réflexion sur ce problème continuera pour pouvoir proposer une solution quand les moyens de travail à ma disposition permettront sa réalisation.

## 7.2 Les polyoxométallates dans les nanobiotechnologies

### 7.2.1 Des nanosciences aux nanobiotechnologies

*Nanobiotechnologie* : voici encore un néologisme superflu, seulement utile pour être à la mode, pourrait-on dire. Ce terme a fait son apparition dans la deuxième moitié des années 90, et il est de plus en plus couramment utilisé. Il apparaît déjà dans certains titres de livres [174] et de périodiques [175, 176], ce qui voudrait dire qu'il y a un nouveau domaine de recherche et développement. Les contours des nanobiotechnologies sont certainement encore flous, puisque même la définition de *nanotechnologie* est encore en discussion. Les nanotechnologies sont l'application technologique des nanosciences. Certains auteurs réservent ce terme à la manipulation et à l'étude d'un atome ou d'une molécule isolés, c'est à dire d'une entité nanoscopique individuelle, et non pas à l'étude d'un ensemble de plusieurs

entités, où les phénomènes de statistique et d'interaction interviennent [177]. Cependant, cette définition paraît trop restreinte. La manipulation et l'étude d'une molécule isolée n'a de sens que si l'on s'intéresse à son incorporation dans un système plus grand. Même si une propriété particulière d'une molécule peut remplir une fonction, elle n'est pas utile tant que cette fonction n'est pas communiquée à l'environnement. Par ailleurs, de nombreuses fonctions sont assurées par des assemblages de molécules. Il s'avère alors plus avantageux de réunir sous le terme nanoscience toutes les manipulations et études de phénomènes qui nécessitent une connaissance des structures et propriétés à l'échelle nanométrique.

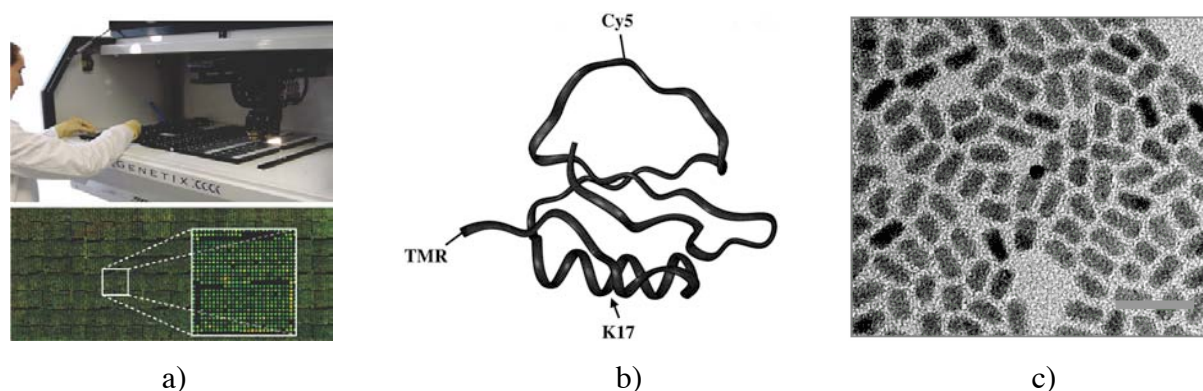


Fig. 7.6. Trois illustrations de nanobiotechnologie. a) La miniaturisation de l'analyse. haut : 0,25-1 nL de solution d'ADN est imprimée sur une plaque de verre ; bas : lecture d'une puce par fluorescence [178]. b) L'étude d'une molécule unique. Des molécules fluorescents (TMR et Cy5) greffés sur la protéine permettent de suivre le repliement d'une seule molécule [179]. c) L'utilisation de nanoparticules. Cliché TEM de « quantum dots ». La barre est 20 nm [180].

Quel rapport avec la biologie ? La deuxième moitié du XX<sup>e</sup> siècle a montré que les défis scientifiques et technologiques de la compréhension et de la maîtrise du monde biologique se situent à l'échelle nanométrique. La génomique étudie les gènes et leurs fonctions, donc l'encodage d'information à l'échelle nanométrique. La protéomique s'intéresse aux protéines encodées par ces gènes, donc aux fonctions assurées par des entités nanométriques. Ces domaines, et la biologie moléculaire en général, sont apparus avant l'arrivée des nanotechnologies. Cependant ils profitent, et pourront profiter encore davantage, de l'apport des chimistes et des physiciens qui commencent à maîtriser les phénomènes à l'échelle de la molécule. Il faut alors voir les nanobiotechnologies non pas comme une nouvelle science inexistante auparavant, mais comme la réunion de compétences diverses – biologiques, physiques, chimiques – qui ont une base commune : le contrôle des phénomènes à l'échelle nanométrique.

Que peut-on attendre des nanobiotechnologies ? La réponse à cette question devrait être facile ; tout le monde en parle. La médiatisation des nanotechnologies est actuellement immense, et on nous promet une révolution technologique. Ceci reflète certainement en partie l'importance des nouvelles technologies, dûment reconnue par les acteurs scientifiques. Toutes les grandes académies scientifiques du monde industrialisé ont remis des rapports à leur gouvernements pour mettre en valeur les nanosciences et nanotechnologies (le dernier rapport de l'Académie des sciences en France date d'avril 2004 [181]). En même temps, cette forte présence dans les média du grand public reflète également le lobbying nécessaire pour obtenir les moyens financiers indispensables à tout projet scientifique. Toutes les agences ou organismes de recherche ont dorénavant leur programme nanosciences et doivent justifier cette activité.

Malgré cette forte médiatisation, les idées reçues sont d'un niveau très variable. Parmi les images répandues sur les nanosciences et leurs applications en biologie, on retrouve des visions de sous-marins nanométriques naviguant dans nos vaisseaux sanguins, qui sont à ranger dans la catégorie Science-Fiction, comme on a vu fleurir les histoires de soucoupe volante et autres Starships Enterprise au moment de la conquête de l'espace. Plus concrètement et de manière plus réaliste, on peut discerner quelques applications des nanotechnologies en biologie, donc des exemples de nanobiotechnologie :

- L'imagerie moléculaire et l'étude des interactions entre des molécules biologiques individuelles.
- L'imagerie des mouvements de virus, protéines ou médicaments à l'intérieur d'une cellule vivante.
- L'auto-assemblage de membranes fonctionnelles.
- Les techniques de mutagenèse dirigées vers des sites précis.
- La livraison de médicaments à un site ciblé.

Cette liste représente un choix personnel. Elle est loin d'être exhaustive et de nombreux d'autres exemples peuvent être trouvés dans la littérature scientifique (voir quelques revues récentes [174, 182]. [178, 183, 184]). Ils illustrent toutes les potentialités des nanobiotechnologies.

## 7.2.2 Quel rôle pour les polyoxométallates ?

Parmi les différents aspects de nanobiotechnologie, il y a l'emploi de nanoparticules et de nanoclusters métalliques dans l'imagerie et le diagnostic moléculaire [58, 184, 185]. L'or colloïdal et les nanoclusters d'or<sup>9</sup>, les « quantum dots »<sup>10</sup> et les nanoparticules magnétiques<sup>11</sup> sont les plus utilisés. Chaque famille de particules apporte une propriété spécifique. Les quantum dots sont fluorescents, et leur longueur d'onde d'émission peut être ajustée sur toute la gamme du visible et proche IR. Les ferrofluides permettent la manipulation sélective par un champ magnétique. Et les particules d'or permettent le marquage pour la microscopie électronique (grande densité électronique) ou la microscopie à lumière visible (coefficient d'absorption env.  $2 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1}$  pour les particules de 40 nm). La révélation des échantillons marqués à l'or (AMG, *Autometalography*), c.-à-d. l'augmentation de la taille des particules après marquage (semblable au processus photographique), augmente encore l'utilité des marqueurs d'or.

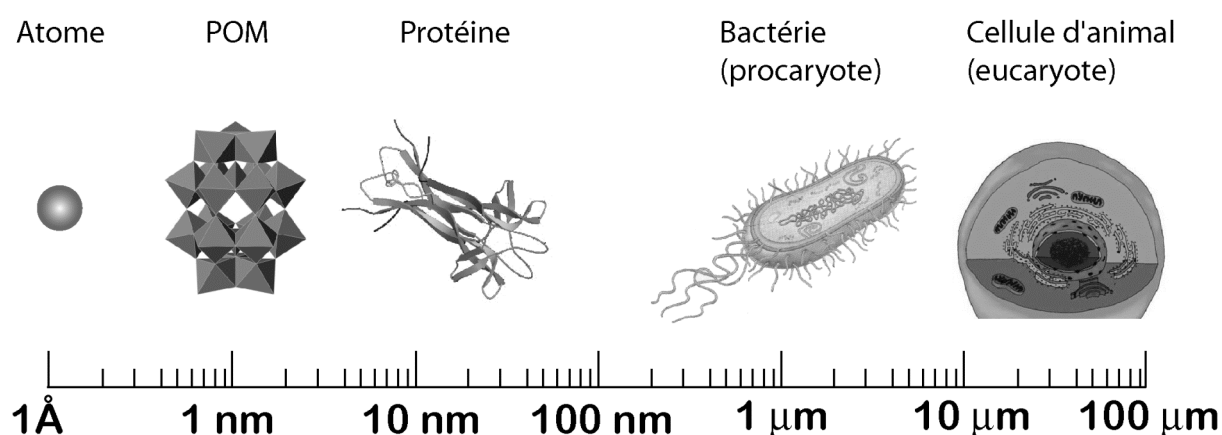


Fig. 7.7. La taille des POMs est adaptée pour marquer des protéines, et les localiser ensuite à l'intérieur de cellules par microscopie électronique.

Les chercheurs impliqués dans le développement de ces techniques sont à la recherche de nouveaux clusters métalliques comme marqueurs potentiels [58]. L'utilisation de métaux différents ouvrirait la possibilité de différencier plusieurs sites par spectromicroscopie. De

<sup>9</sup> Les nanoclusters d'or sont des complexes formés de quelques atomes d'or au centre et de ligands triarylphosphines à la surface. Le plus connu est *Undecagold* comportant comme son nom l'indique 11 atomes d'or, et *Nanogold* qui est un peu plus grand [186].

<sup>10</sup> Les « quantum dots » (QD) sont des nanoparticules de semi-conducteurs CdS, CdSe ou CdTe. Ils sont stabilisés par une couche de ZnS, puis rendus solubles par une couche de ligands organiques avec une extrémité hydrophile [180].

<sup>11</sup> Les nanoparticules magnétiques sont des ferrofluides, des particules de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  couverts avec une couche de polymère et décorés avec des anticorps pour reconnaître des substrats biologiques ou des cellules [187].

plus, puisque différents métaux possèdent différentes propriétés chimiques et physiques, l'introduction de plusieurs clusters métalliques apporte un choix de propriétés fonctionnelles. Un tel marquage en multiplex permettra l'étude d'assemblages plus complexes ou de processus multi-étapes. Dans cet objectif, des clusters de Ru et Os [188], Ir [189], Ni [190] et Pt [191] ont été préparés.

Peut-il y avoir une place pour les POMs à côté de ces familles déjà établies ? Les POMs – nous le savons bien – sont des clusters de métaux lourds de la taille du nanomètre pour les plus courants. Leurs tailles et leur densités électroniques sont comparables à celles d'undecagold, le marqueur le plus utilisé en STEM (Scanning Transmission Electron Microscopy) où l'on cherche une résolution maximale. Il présente des propriétés physiques et chimiques très différentes des POMs. Undecagold est neutre (il existe des variantes avec des ligands organiques chargés). Le cœur métallique qui seul est visible en microscopie, mesure environ 0,8 nm en diamètre. Il est entouré d'une couche de ligands organiques qui donnent une taille finale d'environ 2 nm. Par rapport à ces caractéristiques, les POMs sont chargés négativement, ont des tailles variables selon le composé préparé (0,8 - 1,5 nm pour les plus courants), et sont stables en solution aqueuse sans couche de ligands. On peut les fonctionnaliser, donc leur greffer des ligands organiques avec un contrôle du nombre et du type de ligands. Ces propriétés les distinguent également des autres clusters cités ci-dessus. Et de plus, les polyoxotungstates montrent une excellente stabilité sous le rayonnement du microscope [192], ce qui n'est pas toujours le cas d'undecagold. Ils sont donc parfaitement complémentaires des marqueurs existants. Plusieurs auteurs ont montré que des molécules polyoxométalliques individuelles sont visibles en microscopie électronique [192, 193], et quelques travaux par Hainfeld indiquent leur intérêt comme marqueurs biologiques [194, 195]. Il s'agit maintenant de développer ce potentiel.

Par ailleurs, les POMs sont réductibles, et cette réduction s'effectue souvent sans changement de la structure. Ainsi sont formés les *Heteropoly Blues*, les bleus de molybdène et de tungstène [11]. Ces composés ont une forte absorption ( $\epsilon = 10^3$  à  $10^4$  M<sup>-1</sup>) qui de plus s'étend jusqu'au proche IR. Ce domaine spectral de 800 à 1300 nm est recherché parce qu'il permet l'analyse d'échantillons de sang qui y sont transparents. Une attention particulière sera alors portée à la réductibilité des marqueurs développés.

### 7.2.3 Les étapes de recherche

L'utilisation de POMs comme marqueurs telle qu'elle est décrite ci-dessus, nécessite de franchir encore un certain nombre d'étapes. Mais nos expériences avec les POMs fonctionnalisés par des substrat biologique – la biotine, l'acridine, l'ampicilline – nous ont déjà bien avancé dans cette direction. De même, les résultats qui seront obtenus par les étapes suivants seront directement utiles dans d'autres domaines, à commencer par le phasage des données en cristallographie de protéines, jusqu'à l'amélioration des propriétés pharmacologiques des POMs.

#### 7.2.3.1 Développer le couplage dans l'eau

Jusqu'à présent, nous avons travaillé avec les sels de tétrabutylammonium des POMs, et nous avons développé la chimie de formation d'amide et d'esters avec les composés Keggin  $[PW_{11}O_{39}\{Sn(CH_2)_2COOH\}]^{4-}$  et Dawson  $[P_2W_{17}O_{61}\{Sn(CH_2)_2COOH\}]^{7-}$  en solvant organique, essentiellement l'acétonitrile [142, 143]. La majorité des substrats biologiques n'y sont pas solubles. Même si on peut imaginer de travailler dans des solvants comme le DMF ou le NMP qui solubilisent bien des petits peptides et d'autres molécules biologiques, il est évident qu'une méthodologie permettant de travailler dans l'eau serait plus universelle. En fait, elle permettrait non seulement de coupler des molécules plus ou moins petites, mais aussi des protéines entières. L'idée du marquage de la protéine prendra alors tout son sens. Une publication de James Hainfeld montre des clichés de STEM de BSA (*sérum albumine bovine* en français) marqué par des polyoxotungstates de type  $PW_{11}$  [194]. L'article formule les composés «  $W_{11}$ -thiolsulfonate  $[W_{11}PO_{39}Si(CH_2)_3SSO_2CH_3]^{4-}$  » et «  $W_{11}$ -sulfonyl chloride  $[W_{11}PO_{39}Si(CH_2)_2(C_6H_4)SO_2Cl]^{4-}$  ». Ils seraient obtenus par la réaction du composé lacunaire  $[PW_{11}O_{39}]^{7-}$  avec des trichlorosilanes  $RSiCl_3$ . Aucune analyse chimique n'est donnée. Cette formulation paraît douteuse, parce que la réaction décrite mène normalement aux composés de type  $[PW_{11}O_{39}(RSiOSiR)]^{3-}$ , donc avec deux groupes organosilyl incorporés [61]. Il serait alors plus pertinent de réaliser les expériences de marquage avec des composés parfaitement caractérisés au niveau moléculaire.

Parmi les groupes fonctionnels disponibles sur les protéines, on trouve habituellement des amines (résidus lysine) et des thiols (résidus cystéine). Ces derniers pourraient poser problème s'ils sont oxydés par le POM. Dans un premier temps, il paraît plus judicieux



d'envisager un couplage peptidique avec les amines résiduelles. D'autant plus que nous avons effectué ce type de réaction en solvant organique. Nous pouvons alors directement utiliser nos composés Keggin  $[PW_{11}O_{39}\{Sn(CH_2)_2COOH\}]^{4-}$  et Dawson  $[P_2W_{17}O_{61}\{Sn(CH_2)_2COOH\}]^{7-}$  sous forme de sels alcalins. La réalisation passera par une phase de mise au point de nouvelles conditions réactionnelles sans obstacle majeur prévisible. Il existe différents systèmes d'activation de l'acide carboxylique qui fonctionnent dans l'eau. Le plus courant est le *N*-hydroxysuccinimide (NHS, figure 7.8 pour la forme activée) ou son dérivé avec un groupe sulfonate (monosulfoNHS). Ce système a montré une activité convenable sur nos POMs en milieu organique. La difficulté de la transposition en solution aqueuse sera l'ajustement du pH. Pour déprotonner les groupes amines d'une manière suffisante pour le couplage, il faut en général travailler à pH 7,5 - 8,2. Ce domaine est à la limite de la stabilité de nos POMs, et des ajustements très fins entre la vitesse de réaction de couplage et l'hydrolyse du POM seront nécessaires.

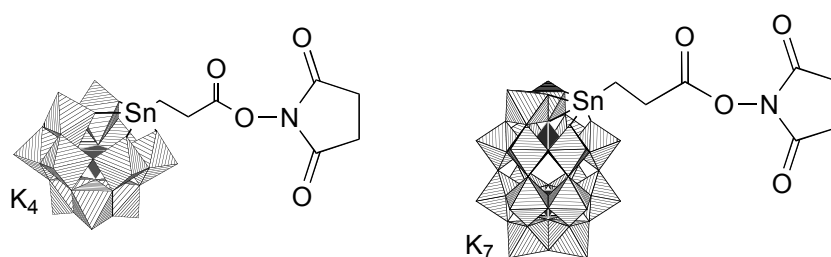


Fig. 7.8. Les esters succinimidyle seraient de bons candidats pour développer le couplage avec une amine dans l'eau.

Après avoir mis au point la méthodologie de couplage, nous pourrions la tester directement sur des fibres de protéines. En fait, nous sommes déjà en contact avec Thomas Scheibel (Universität München) qui est spécialiste de fibrilles. Ces protéines sont particulièrement stables et peuvent être manipulées dans divers milieux. Néanmoins, nous n'avons pas réussi à y coupler les POMs dans l'acétonitrile, probablement à cause de la faible solubilité des protéines. Les fibres sont facilement observées en microscope électronique, et elles nous paraissent donc convenir idéalement pour valider notre approche.

Dans un deuxième temps, il faudra également développer la méthodologie pour coupler un POM à une cystéine libre dans une protéine. Elle sera nécessaire pour lier le POM à un fragment Fab' d'un anticorps, ce qui ouvrira ensuite le champ du marquage immunologique.

Le marquage par un POM pourrait avoir un avantage particulier. Il permettra éventuellement d'utiliser les POMs pour sonder les surfaces positives des protéines. Il est

communément admis que les interactions entre les POMs et les protéines sont de nature électrostatique [196-199]. Les POMs se placent alors aux domaines de la protéine qui présentent un nombre élevé de résidus chargés positivement. Si le POM porte un groupe réactif, on devrait le coupler davantage à ces endroits. Cela pourrait aider par exemple à l'identification des sites de reconnaissances de substrats anioniques, ou encore à la localisation de récepteur d'anions à la surface d'une cellule.

### 7.2.3.2 Développer de nouvelles plates-formes polyoxométalliques

Jusqu'à présent, nous avons développé le couplage de substrats biologiques avec les composés Keggin  $[PW_{11}O_{39}\{Sn(CH_2)_2COOH\}]^{4-}$  et Dawson  $[P_2W_{17}O_{61}\{Sn(CH_2)_2COOH\}]^{7-}$ . Ces deux complexes présentent une bonne stabilité vis-à-vis de l'hydrolyse en milieu acide et neutre, et sont relativement peu réactifs du point de vue redox. A côté de ceux-là, nous avons de l'expérience dans la synthèse des composés de type  $[P_2W_{15}V_3O_{59}\{(OCH_2)_3CR\}]^{6-}$  (R = alkyl) qui sont un peu plus réactifs. L'objectif final est de constituer une chimiothèque de POMs fonctionnalisés dont chaque élément apportera ses propriétés spécifiques. Pour enrichir cette chimiothèque, nous proposons d'étendre aux polyoxoniobates et aux polyanions mixtes renfermant à la fois du niobium et du tungstène, les études commencées sur les polyoxotungstates. Ce travail fera l'objet de la thèse de Joaquim Li qui débutera en septembre 2005.

#### 7.2.3.2.1 Pourquoi s'intéresser aux polyoxoniobates ?

D'une manière générale, les polyoxométallates à base de molybdène, tungstène ou vanadium sont obtenus par condensation en milieu aqueux acide, et ils sont hydrolysés à pH basique. Par contre, les polyoxoniobates se forment en milieu basique. L'acidification d'une solution de polyoxoniobate entraîne souvent la précipitation de  $Nb_2O_5$ . Il a été démontré que la fonctionnalisation par des fragments organométalliques empêche cette précipitation, rendant les complexes stables dans une gamme de pH allant du légèrement acide au fortement basique [200]. La fonctionnalisation par les ligands organiques devrait avoir le même effet, et nous comptons obtenir ainsi des POMs fonctionnalisés stables dans un domaine de pH complémentaire de celui des polyoxotungstates. La préparation des POMs mixtes contenant du niobium et du tungstène devrait permettre également l'obtention d'une série de composés stables à différents pH.

Le remplacement d'un tungstène par un autre métal modifie les propriétés redox du POM, et le niobium rend en général la réduction plus difficile. L'introduction de ligands organiques diminuera la charge négative et l'on peut s'attendre à une réduction plus facile. En modifiant à la fois le degré de substitution et la fonction organique, nous espérons ainsi pouvoir ajuster à volonté le potentiel redox.

#### 7.2.3.2.2 Quelles sont les structures connues ?

La chimie des polyoxoniobates est moins développée que celle des molybdates, tungstates et vanadates, et un grand nombre d'études concerne des matériaux solides. L'hexaniobate à structure de Lindqvist  $[\text{Nb}_6\text{O}_{19}]^{8-}$  est certainement le membre le mieux connu de cette famille [11]. Les POMs mixtes  $[\text{Nb}_n\text{W}_{6-n}\text{O}_{19}]^{(n+2)-}$  ( $n = 1-4$ ) sont également décrits dans la littérature [20]. Les premiers hétéropolyoxoniobates  $[\text{XNb}_{12}\text{O}_{40}]^{16-}$  ( $\text{X} = \text{Si}, \text{Ge}$ ) n'ont été reportés que très récemment [201], mais des hétéropolyoxotungstates mixtes à structure de Keggin et de Dawson avec trois niobiums sont bien connus :  $[\text{SiW}_9\text{Nb}_3\text{O}_{40}]^{7-}$  [202],  $[\text{PW}_9\text{Nb}_3\text{O}_{40}]^{6-}$  [203], et  $[\text{P}_2\text{W}_{15}\text{Nb}_3\text{O}_{62}]^{9-}$  [204]. La fonctionnalisation de ces composés a été relativement peu étudiée. Il a été démontré qu'on peut y greffer des fragments organiques et organométalliques [20, 202, 204]. Notre projet présente donc un intérêt fondamental évident dans l'exploration de la chimie de ces espèces.

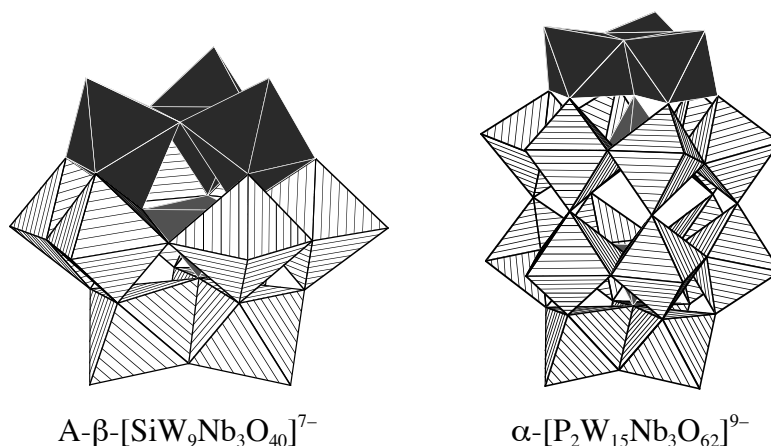


Fig. 7.9. Représentation de deux polyoxotungstoniobates. Les octaèdres grisés représentent les Nb.

#### 7.2.3.2.3 Comment fonctionnaliser ?

Formellement, nous souhaitons greffer des fragments organiques sur les ligands oxo. Deux stratégies synthétiques sont envisageables. La première emploie des alcools. Ils peuvent

être mis en réaction avec les oxométallates pendant la synthèse du POM, ou encore avec le POM déjà formé pour échanger un ligand oxo par un ligand alcoxo. Les deux voies sont bien connues dans des systèmes polyoxométalliques et devraient s'appliquer aux polyoxoniobates. La deuxième stratégie synthétique repose sur le fait que – contrairement aux autres POMs – les polyoxoniobates possèdent des ligands oxo suffisamment nucléophiles pour permettre une réaction avec un électrophile. Cette stratégie sera également explorée.

En fonction de la stabilité vis-à-vis de l'hydrolyse des composés obtenus, il peut s'avérer nécessaires de greffer des organosilanes sur les POMs [20]. Nous envisageons la synthèse d'organosilanes appropriés le cas échéant.

Nos ligands organiques devraient avoir trois points d'ancrage et un groupe fonctionnel pour le couplage à d'autres molécules. Les dérivés du tris(hydroxyméthyl)méthane remplissent ce critère et seront testés. Nous avons incorporé ce type de ligand avec succès dans les polyoxomolybdates (chapitres 4.2 et 4.3, [77]). D'autres ligands seront synthétisés pour s'adapter aux différentes structures mentionnées ci-dessus (par exemple  $[P_2W_{15}Nb_3O_{62}]^{9-}$  et  $[SiW_9Nb_3O_{40}]^{7-}$  diffèrent par la disposition du groupe  $Nb_3$  et nécessitent donc des ligands différents. figure 7.9).

Ils est évident que les méthodes de couplage mentionnées dans ce manuscrit seront adaptées pour les polyoxoniobates.

### 7.2.3.3 Développer un système POM-biotine-avidine

#### 7.2.3.3.1 Les principes du système biotine-avidine

Le système biotine-avidine a déjà été introduit brièvement au chapitre 6.4. La biotine est une petite molécule qui transporte  $CO_2$  dans des réactions enzymatiques du métabolisme de carbohydrates [205]. Le blanc d'œuf contient une protéine appelée avidine qui complexe la biotine avec une constante d'affinité de  $10^{15} M^{-1}$ , la plus forte connue dans la nature. Le rôle de l'avidine est certainement d'empêcher la croissance de microorganismes dans le blanc d'œuf. Certaines bactéries (*Streptomyces avidinii*) expriment une protéine très semblable à l'avidine appelée streptavidine.



Fig. 7.10. Unité Asymétrique de l'avidine complexée par la biotine. Une molécule de biotine est indiquée, une autre est au centre des feuillettes  $\beta$  sur la gauche. La protéine complète comporte quatre sites de complexation.

Le système [biotineCavidine] présente en plus de son extrême stabilité un certain nombre de caractéristiques qui le rendent unique.

- Il est possible d'attacher d'autres molécules ou biomolécules à l'acide carboxylique de la biotine tout en maintenant une forte affinité pour le récepteur.
- La complexation de la biotine par l'avidine est hautement spécifique, ce qui permet d'extraire une molécule cible biotinylée d'un mélange.
- L'avidine possède quatre sites récepteur pour la biotine, ce qui permet la complexation de plusieurs substrats, et ainsi leur connection.
- L'avidine ou la biotine peuvent être immobilisés sur une surface sans modification de la complexation. Ceci permet le développement d'analyses automatiques.
- La biotine est petite et n'interfère pas avec la structure ou l'activité des macromolécules biologiques. De plus, l'attachement de biotine à des substrats d'enzyme n'empêche normalement pas leur transformation biologique. Ils est donc possible d'étudier des systèmes sous leurs conditions de fonctionnement.

Il s'est alors développé une technologie biotine-avidine indispensable à la biologie moléculaire actuelle. Toutes les sortes de marqueurs biologiques sont commercialisées sous forme biotinylée, de même des protéines (anticorps, enzymes, ...), de l'ADN, des polymères et même des cellules. Par ailleurs, les protocoles pour greffer une biotine sur différents groupes fonctionnels d'une biomolécule sont bien établis dans la littérature, et des kits complets prêts à l'usage sont commercialisés [180, 186, 187, 206]. Au vu de cette richesse, il

apparaît souhaitable de combiner les POMs avec la biotine, et ainsi entrer dans la technologie biotine-avidine.

#### 7.2.3.3.2 La mise au point du système POM-biotine-avidine

Les premiers résultats obtenus avec un composé  $PW_{11}$ -biotine ont été exposés au chapitre 6.4. Nous avons démontré la validité de notre approche en montrant que la biotine greffée sur le POM  $[PW_{11}O_{39}]^{7-}$  est encore complexée par l'avidine. Il s'agit maintenant d'approfondir ce résultat pour développer un système POM-biotine-avidine fonctionnel.

- Démontrer la spécificité de la complexation

Bien que les premières mesures de complexation compétitive avec le HABA ne laissent guère de doute, il faut clairement établir que la biotine greffée sur le POM se place toujours dans le site récepteur de l'avidine.

- Augmenter la constante de complexation

La constante de complexation du  $PW_{11}$ -biotine n'est qu'à peine supérieure à celle du HABA. Ceci est probablement lié à l'espaceur *m*-xylylène relativement court et encombrant, et l'encombrement du POM. Il devrait en conséquence être possible d'augmenter la constante d'une manière considérable en modifiant l'espaceur. Une chaîne oligoéthylèneglycol paraît appropriée.

- Diminuer les interactions électrostatiques non spécifiques

Nous avons réussi à éviter la précipitation de l'avidine par le POM en travaillant à grande force ionique de LiCl. Bien que ces conditions soient compatibles avec beaucoup de tests microbiologiques, il serait souhaitable de pouvoir s'affranchir de cette restriction. Keana a montré que la précipitation de plusieurs protéines basiques par un POM peut être évitée par l'utilisation de sels d'alkylammoniums tétracationiques [207]. Sur la base de ces résultats, nous devrions être en mesure de réduire la quantité de LiCl.

- Augmenter le nombre de composés POM-biotine

L'intérêt de constituer une chimiothèque de POMs fonctionnalisés a été exposé ci-dessus. Il est évident de vouloir biotinyler ces composés pour étudier leur comportement et ainsi disposer d'un système POM-biotine optimisé.

#### 7.2.3.3.3 *La caractérisation de complexes POM-protéine*

Nous avons vu que les POMs interagissent avec des protéines. Les interactions sont généralement de type électrostatique, et les POMs sont ainsi des inhibiteurs d'enzymes avec substrats anioniques. Il peut être intéressant d'identifier un tel enzyme ou de le localiser. Le POM fonctionnalisé par la biotine pourra y jouer un rôle important. La partie polyoxométallique sera liée au récepteur d'anion. L'utilisation d'avidine immobilisée sur support solide pour retenir la biotine pourrait ensuite permettre l'isolement du complexe POM-protéine pour l'analyse. Alternativement, la complexation de la biotine greffée par une avidine marquée pourrait faciliter la détection du récepteur.

La conjugaison d'une biotine et d'un POM devrait alors donner plus d'informations sur les systèmes où le POM est un agent actif. Nous avons établi à ce sujet des contacts avec Claude Cochet (INSERM, Grenoble) qui étudie l'effet de POMs sur l'activité de la protéine kinase CK2<sup>12</sup>. Un système POM-biotine-avidine entièrement opérationnel sera pour lui un outil essentiel.

En conclusion, on peut retenir que les POMs ont leur place dans les nanobiotechnologies. Le développement de leurs applications passe par la synthèse de plates-formes polyoxométalliques variées, le développement d'une méthodologie de couplage flexible, et l'intégration des POMs dans les systèmes de biologie moléculaire existants. La conjugaison avec la biotine en est un exemple ; le greffage d'un fragment d'acide nitrilotriacétique pour cibler les tags histidiniques en serait un autre. Le marquage de biomolécules par des POMs est l'application la plus directe de cette stratégie, que ce soit en microscopie électronique ou en cristallographie de protéines. Mais la réalisation du plan de travail esquissé ouvre des perspectives plus larges. Il sera possible d'étudier plus en détail le rôle des POM dans les systèmes biologiques, avec à terme une optimisation de leur activité.

---

<sup>12</sup> Les protéine kinases sont les enzymes phosphorylant les protéines.

## 8 REFERENCES

- [1] BERTHELOT, M., *La synthèse chimique*. Germer Baillière: Paris, 1876; Bibliothèque Scientifique Internationale 277 p.
- [2] JACQUES, J., *Berthelot - Autopsie d'un mythe*. Belin: Paris, 1987; 287 p.
- [3] ARTE-TV. « Archimède: Vieilles cornues » [en ligne]. Disponible sur: <http://archives.arte-tv.com/hebdo/archimed/20000404/ftext/sujet7.html> (consulté le 2/8/2005).
- [4] SEEBACH, D. « Organic Synthesis - Where next? ». *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1990, 29, p. 1320-1367.
- [5] JOLIVET, J.-P., *De la solution à l'oxyde*. 1e éd.; InterEditions: Paris, 1994; Savoirs Actuels 387 p.
- [6] POPE, M. T., « Introduction to Polyoxometalate Chemistry ». In *Polyoxometalate Molecular Science*, BORRAS-ALMENAR, J. J.; CORONADO, E.; MÜLLER, A.; POPE, M. T., (Éds.). Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, NATO Science Series, 2003, vol. 98, p. 3-31.
- [7] FISCHER, E. « Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme ». *Ber. Dt. Chem. Ges.* 1894, 27, p. 2985-2993.
- [8] LEHN, J.-M., *Supramolecular Chemistry - Concepts and Perspectives*. VCH: Weinheim, 1995.
- [9] EVANS JUN., H. T. « Heteropoly and Isopoly Complexes of the Transition Elements of Groups 5 and 6 ». *Perspect. Struct. Chem.* 1971, 4, p. 1-59.
- [10] POPE, M. T.; MÜLLER, A.; (EDITORS). « Polyoxometalates: Oxoanion Clusters of the Early Transition Elements. ». *Molec. Eng.* 1993, 3 (1-3), p. 1-284.
- [11] POPE, M. T., *Heteropoly and Isopoly Oxometalates*. Springer Verlag: Berlin, 1983.
- [12] POPE, M. T.; MÜLLER, A., *Polyoxometalate Chemistry: From Topology via Self-Assembly to Applications*. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 2001.
- [13] BORRAS-ALMENAR, J. J.; CORONADO, E.; MÜLLER, A.; POPE, M. T. (Éds), *Polyoxometalate Molecular Science*. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 2003; Vol. 98.
- [14] POPE, M. T., « Polyoxo anions: synthesis and structure ». In *Comprehensive Coordination Chemistry II*, WEDD, A. G., (Éd.) Elsevier: Oxford, 2004, vol. 4, p. 635-678.
- [15] HILL, C. L., « Polyoxometalates: Reactivity ». In *Comprehensive Coordination Chemistry II*, WEDD, A. G., (Éd.) Elsevier: Oxford, 2004, vol. 4, p. 679-759.
- [16] HILL, C. L., (EDITOR). « Polyoxometalates - Multicomponent Molecular Vehicles to Probe Fundamental Issues and Practical Problems ». *Chem. Rev.* 1998, 98 (1), p. 1-388.
- [17] HERVÉ, G.; TÉZÉ, A.; CONTANT, R., « General Principles of the Synthesis of Polyoxometalates in Aqueous Solution ». In *Polyoxometalate Molecular Science*, BORRAS-ALMENAR, J. J.; CORONADO, E.; MÜLLER, A.; POPE, M. T., (Éds.). Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, NATO Science Series, II: Mathematics, Physics and Chemistry, 2003, vol. 98, p. 33-54.
- [18] CONTANT, R.; HERVÉ, G. « The heteropolyoxotungstates: Relationships between routes of formation and structures ». *Rev. Inorg. Chem.* 2002, 22 (2), p. 63-111.
- [19] KLEMPERER, W. G.; (ED.), « Early transition metal polyoxoanions ». In *Inorganic Synthesis*, 1990, vol. 27, p. 71-135.
- [20] DAY, V. W.; KLEMPERER, W. G.; SCHWARTZ, C. « Synthesis, Characterization, and Interconversion of the Niobotungstic Acid  $[\text{Nb}_2\text{W}_4\text{O}_{19}\text{H}_3]^-$ , Its Anhydride, and its Alkyl/Silyl Esters ». *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109 (20), p. 6030-6044.
- [21] SOUCHAY, P., *Polyanions et polycations*. Gauthiers-Villars: Paris, 1963; 248 p.
- [22] JANDER, G.; BLASIUS, E., *Lehrbuch der analytischen und präparativen anorganischen Chemie*. 12 éd.; S. Hirzel Verlag: Stuttgart, 1985.
- [23] YAMASE, T. « Photo- and Electrochromism of Polyoxometalates and Related Materials ». *Chem. Rev.* 1998, 98, p. 307-325.
- [24] LAI, W. H.; SHIEH, J.; TEOH, L. G.; HUNG, I. M.; LIAO, C. S.; HON, M. H. « Effect of copolymer and additive concentrations on the behaviors of mesoporous tungsten oxide ». *J. Alloys Compd.* 2005, 396 (1-2), p. 295-301.



- [25] GRANQVIST, C. G.; AVENDANO, E.; AZENS, A. « Electrochromic coatings and devices: survey of some recent advances ». *Thin Solid Films* 2003, 442 (1,2), p. 201-211.
- [26] MISONO, M. « A view on the future of mixed oxide catalysts - The case of heteropolyacids (polyoxometalates) and perovskites ». *Catal. Today* 2005, 100 (1-2), p. 95-100.
- [27] OKUHARA, T.; MIZUNO, N.; MISONO, M. « Catalysis by heteropoly compounds - recent developments ». *Appl. Catal.*, A 2001, 222 (1-2), p. 63-77.
- [28] MISONO, M. « Unique acid catalysis of heteropoly compounds (heteropolyoxometalates) in the solid state ». *Chem. Commun.* 2001, (13), p. 1141-1152.
- [29] NEUMANN, R., « Applications of Polyoxometalates in Homogeneous Catalysis ». In *Polyoxometalate Molecular Science*, BORRAS-ALMENAR, J. J.; CORONADO, E.; MÜLLER, A.; POPE, M. T., (Éds.). Kluwer Academic Publisher: Dordrecht, NATO Science Series, II: Mathematics, Physics and Chemistry, 2003, vol. 98, p. 327-349.
- [30] KOZHEVNIKOV, I. V., « Heterogeneous catalysis by heteropoly compounds ». In *Polyoxometalate Molecular Science*, BORRAS-ALMENAR, J. J.; CORONADO, E.; MÜLLER, A.; POPE, M. T., (Éds.). Kluwer Academic Publisher: Dordrecht, NATO Science Series, II: Mathematics, Physics and Chemistry, 2003, vol. 98, p. 351-380.
- [31] KOZHEVNIKOV, I. V. « Catalysis by Heteropoly Acids and Multicomponent Polyoxometalates in Liquid-Phase Reactions ». *Chem. Rev.* 1998, 98 (1), p. 171-198.
- [32] TOURNÉ, C. M.; TOURNÉ, G. F.; ZONNEVILLE, F. « Chiral polytungstometalates  $[WM_3(H_2O)_2(XW_9O_{34})_2]^{12-}$  (X = M = zinc or cobalt) and their M-substituted derivatives. Syntheses, chemical, structural and spectroscopic study of some D,L sodium and potassium salts ». *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1991, (1), p. 143-155.
- [33] SLOBODA-ROZNER, D.; ALSTERS, P. L.; NEUMANN, R. « A Water-Soluble and "Self-Assembled" Polyoxometalate as a Recyclable Catalyst for Oxidation of Alcohols in Water with Hydrogen Peroxide ». *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125 (18), p. 5280-5281.
- [34] SLOBODA-ROZNER, D.; WITTE, P.; ALSTERS, P. L.; NEUMANN, R. « Aqueous biphasic oxidation: a water-soluble polyoxometalate catalyst for selective oxidation of various functional groups with hydrogen peroxide ». *Adv. Synth. Catal.* 2004, 346 (2+3), p. 339-345.
- [35] ADAM, W.; ALSTERS, P. L.; NEUMANN, R.; SAHA-MOELLER, C. R.; SEEBACH, D.; BECK, A. K.; ZHANG, R. « Chiral Hydroperoxides as Oxygen Source in the Catalytic Stereoselective Epoxidation of Allylic Alcohols by Sandwich-Type Polyoxometalates: Control of Enantioselectivity through a Metal-Coordinated Template ». *J. Org. Chem.* 2003, 68 (21), p. 8222-8231.
- [36] WITTE, P. T.; CHOWDHURY, S. R.; TEN ELSHOF, J. E.; SLOBODA-ROZNER, D.; NEUMANN, R.; ALSTERS, P. L. « Highly efficient recycling of a "sandwich" type polyoxometalate oxidation catalyst using solvent resistant nanofiltration ». *Chem. Commun.* 2005, (9), p. 1206-1208.
- [37] BRIAND, L. E.; BARONETTI, G. T.; THOMAS, H. J. « The state of the art on Wells-Dawson heteropoly-compounds. A review of their properties and applications ». *Appl. Catal.*, A 2003, 256 (1-2), p. 37-50.
- [38] SONG, I. K.; LEE, W. Y. « Heteropolyacid (HPA)-polymer composite films as heterogeneous catalysts and catalytic membranes ». *Appl. Catal.*, A 2003, 256 (1-2), p. 77-98.
- [39] SON, J.-H.; KWON, Y.-U. « Crystal Engineering through Face Interactions between Tetrahedral and Octahedral Building Blocks: Crystal Structure of  $[-Al_{13}O_4(OH)_{24}(H_2O)_{12}]_2[V_2W_4O_{19}]_3(OH)_2 \cdot 27H_2O$  ». *Inorg. Chem.* 2004, 43 (6), p. 1929-1932.
- [40] CHOI, H.; KWON, Y.-U.; HAN, O. H. « Nanocomposite Gels between  $[V_{10}O_{28}]^{6-}$  and  $[AlO_4Al_{12}(OH)_{24}(H_2O)_{12}]^{7+}$  Polyoxometalate Clusters ». *Chem. Mater.* 1999, 11 (7), p. 1641-1643.
- [41] HAGRMAN, P. J.; HAGRMAN, D.; ZUBIETA, J. « Organic-inorganic hybrid materials: from "simple" coordination polymers to organodiamine-templated molybdenum oxides ». *Angew. Chem., Int. Ed.* 1999, 38 (18), p. 2639-2684.
- [42] JOHNSON, B. J. S.; GEERS, S. A.; BRENNESEEL, W. W.; YOUNG, V. G., JR.; STEIN, A. « A coordination network containing non-coordinating polyoxometalate clusters as counterions ». *Dalton Trans.* 2003, (24), p. 4678-4681.
- [43] JOHNSON, B. J. S.; SCHRODEN, R. C.; ZHU, C.; YOUNG, V. G., JR.; STEIN, A. « Design and Analysis of Chain and Network Structures from Organic Derivatives of Polyoxometalate Clusters ». *Inorg. Chem.* 2002, 41 (8), p. 2213-2218.

- [44] JOHNSON, B. J. S.; SCHRODEN, R. C.; ZHU, C.; STEIN, A. « Synthesis and Characterization of 2D and 3D Structures from Organic Derivatives of Polyoxometalate Clusters: Role of Organic Moiety, Counterion, and Solvent ». *Inorg. Chem.* 2001, *40* (23), p. 5972-5978.
- [45] JUDEINSTEIN, P. « Synthesis and properties of polyoxometalates based inorganic-organic polymers ». *Chem. Mater.* 1992, *4* (1), p. 4-7.
- [46] MAYER, C. R.; THOUVENOT, R.; LALOT, T. « New Hybrid Covalent Networks Based on Polyoxometalates: Part 1. Hybrid Networks Based on Poly(ethyl methacrylate) Chains Covalently Cross-linked by Heteropolyanions: Synthesis and Swelling Properties ». *Chem. Mater.* 2000, *12* (2), p. 257-260.
- [47] MAYER, C. R.; THOUVENOT, R.; LALOT, T. « Hybrid Hydrogels Obtained by the Copolymerization of Acrylamide with Aggregates of Methacryloyl Derivatives of Polyoxotungstates. A Comparison with Polyacrylamide Hydrogels with Trapped Aggregates ». *Macromolecules* 2000, *33* (12), p. 4433-4437.
- [48] MOORE, A. R.; KWEN, H.; BEATTY, A. M.; MAATTA, E. A. « Organoimido-polyoxometalates as polymer pendants ». *Chem. Commun.* 2000, (18), p. 1793-1794.
- [49] MAATTA, E. A.; MOORE, A. R. « Polymers incorporating covalently attached organoimido polyoxometalates ». Brevet US 6706833, (16/03/2004).
- [50] CLEMENTE-LEON, M.; CORONADO, E.; GOMEZ-GARCIA, C. J.; MINGOTAUD, C.; RAVAINÉ, S.; ROMUALDO-TORRES, G.; DELHAES, P. « Polyoxometalate monolayers in langmuir-blodgett films ». *Chem. Eur. J.* 2005, *11* (13), p. 3979-3987.
- [51] CLEMENTE-LEON, M.; CORONADO, E.; DELHAES, P.; GOMEZ-GARCIA, C. J.; MINGOTAUD, C. « Hybrid Langmuir-Blodgett films formed by alternating layers of magnetic polyoxometalate clusters and organic donor molecules-towards the preparation of multifunctional molecular materials ». *Adv. Mater.* 2001, *13* (8), p. 574-577.
- [52] LIU, S.; VOLKMER, D.; KURTH, D. G. « Functional Polyoxometalate Thin Films via Electrostatic Layer-by-Layer Self-Assembly ». *J. Cluster Sci.* 2003, *14* (3), p. 405-419.
- [53] KURTH, D. G.; LEHMANN, P.; VOLKMER, D.; COLFEN, H.; KOOP, M. J.; MULLER, A.; DU CHESNE, A. « Surfactant-encapsulated clusters (SECs): (DODA)<sub>20</sub>(NH<sub>4</sub>)[H<sub>3</sub>Mo<sub>57</sub>V<sub>6</sub>(NO)<sub>6</sub>O<sub>183</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>18</sub>], a case study ». *Chem. Eur. J.* 2000, *6* (2), p. 385-393.
- [54] LIU, S.; KURTH, D. G.; BREDENKÖETTER, B.; VOLKMER, D. « The Structure of Self-Assembled Multilayers with Polyoxometalate Nanoclusters ». *J. Am. Chem. Soc.* 2002, *124* (41), p. 12279-12287.
- [55] KURTH, D. G.; VOLKMER, D., « Polyoxometalate clusters in a supramolecular self-organized environment: steps towards functional nanodevices and thin film applications ». In *Polyoxometalate Chemistry*, POPE, M. T.; MÜLLER, A., (Éds.). Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 2001, p. 301-318.
- [56] THYGESEN, J.; WEINSTEIN, S.; FRANCESCHI, F.; YONATH, A. « The suitability of multi-metal clusters for phasing in crystallography of large macromolecular assemblies ». *Structure* 1996, *4* (5), p. 513-518.
- [57] KEANA, J. F. W.; OGAN, M. D. « Functionalized Keggin- and Dawson-type cyclopentadienyltitanium heteropolytungstate anions: small, individually distinguishable labels for conventional transmission electron microscopy. 1. Synthesis ». *J. Am. Chem. Soc.* 1986, *108* (25), p. 7951-7957.
- [58] HAINFELD, J. F., « Nanoparticle Molecular Labels ». In *Nanobiotechnology*, NIEMEYER, C.; MIRKIN, C. A., (Éds.). Wiley-VCH: Weinheim, 2004, p. 353-386.
- [59] RHULE, J. T.; HILL, C. L.; JUDD, D. A.; SCHINAZI, R. F. « Polyoxometalates in Medicine ». *Chem. Rev.* 1998, *98* (1), p. 327-357.
- [60] HASENKNOFF, B. « Polyoxometalates: Introduction to a class of inorganic compounds and their biomedical applications ». *Front. Biosci.* 2005, *10*, p. 275-287.
- [61] GOUZERH, P.; PROUST, A. « Main-Group Element, Organic, and Organometallic Derivatives of Polyoxometalates ». *Chem. Rev.* 1998, *98* (1), p. 77-111.
- [62] CHILOU, V.; GOUZERH, P.; JEANNIN, Y.; OLIVARES, G.; ROBERT, F.; HSIEH, T. C.; ZUBIETA, J. « Synthesis and x-ray crystallographic characterization of new dinuclear bis(phenyldiazenido)molybdenum complexes [ $\{\text{Mo}(\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2)_2\text{X}(\text{-OR})(\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}_2)\}_2$ ] (X = Cl, OR), [ $\{\text{Mo}(\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2)_2(\text{-OR})(\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHO})\}_2$ ] and [ $\{\text{Mo}(\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2)_2\text{Cl}(\text{-OEt})(\text{EtOH})\}_2$ ] ». *Polyhedron* 1989, *8* (1), p. 29-38.
- [63] DELMONT, R.; PROUST, A.; ROBERT, F.; HERSON, P.; GOUZERH, P. « The building block approach to the synthesis of polyoxotrisalkoxometalates ». *C. R. Acad. Sci. Paris, Série IIc* 2000, *3*, p. 147-155.

- [64] GOUZERH, P.; JEANNIN, Y.; PROUST, A.; ROBERT, F. « Two new polyoxomolybdates with the  $(\text{MoNO})^{3+}$  unit:  $[\text{Mo}_5\text{NaMoO}_{13}(\text{OCH}_3)_4]^{2-}$  and  $[\text{Mo}_6(\text{NO})\text{O}_{18}]^{3-}$  ». *Angew. Chem., Int. Ed.* 1989, 28 (10), p. 1363-1364.
- [65] PROUST, A.; THOUVENOT, R.; ROBERT, F.; GOUZERH, P. « Molybdenum oxo nitrosyl complexes. 2. Molybdenum-95 NMR studies of defect and complete Lindqvist-type derivatives. Crystal and molecular structure of  $(n\text{-Bu}_4\text{N})_2[\text{Mo}_6\text{O}_{17}(\text{OCH}_3)(\text{NO})]$  ». *Inorg. Chem.* 1993, 32 (23), p. 5299-5304.
- [66] PROUST, A.; GOUZERH, P.; ROBERT, F. « Molybdenum oxo nitrosyl complexes. 1. Defect Lindqvist compounds of the type  $[\text{Mo}_5\text{O}_{13}(\text{OR})_4(\text{NO})]^{3-}$  (R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>). Solid-state interactions with alkali-metal cations ». *Inorg. Chem.* 1993, 32 (23), p. 5291-5298.
- [67] PROUST, A.; FOURNIER, M.; THOUVENOT, R.; GOUZERH, P. « Synthesis and characterization of Keggin derivatives containing an  $[\text{Mo}(\text{NO})]^{3+}$  unit:  $(n\text{-Bu}_4\text{N})_4[\text{PM}_{11}\text{O}_{39}\{\text{Mo}(\text{NO})\}]$  (M = Mo, W) ». *Inorg. Chim. Acta* 1994, 215 (1-2), p. 61-66.
- [68] PROUST, A.; THOUVENOT, R.; ROH, S.-G.; YOO, J.-K.; GOUZERH, P. « Lindqvist-Type Oxo-Nitrosyl Complexes. Syntheses, Vibrational, Multinuclear Magnetic Resonance (<sup>14</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>95</sup>Mo, and <sup>183</sup>W), and Electrochemical Studies of  $[\text{M}_5\text{O}_{18}\{\text{M}'(\text{NO})\}]^{3-}$  anions (M, M' = Mo, W) ». *Inorg. Chem.* 1995, 34 (16), p. 4106-4112.
- [69] ROH, S. G.; PROUST, A.; GOUZERH, P.; ROBERT, F. « Oxo-nitrosyl polymetalates containing  $[\text{M}(\text{NO})_2]^{2+}$  units (M = molybdenum, tungsten) ». *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1993, (10), p. 836-838.
- [70] DEBENJAK, B.; BUSTOS, C.; CARRILLO, D.; ROBERT, F.; GOUZERH, P. « Synthesis and characterization of bis(aryldiazenido)molybdenum complexes. Crystal structure of  $[\text{Mo}(\text{NNC}_6\text{H}_4\text{Me-p})_2(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2]$  ». *Polyhedron* 1992, 11 (18), p. 2321-2326.
- [71] DEBENJAK, B.; BUSTOS, C.; CARRILLO, D.; ROBERT, F.; GOUZERH, P. « Synthesis, characterization and electrochemical behavior of di- and tetranuclear complexes containing bis(aryldiazenido)molybdenum units. Crystal structure of  $[\text{NHEt}_3]_2\{\text{Mo}(\text{NNC}_6\text{H}_4\text{OMe-p})_2(\mu\text{-OMe})(\mu\text{-MoO}_4)\}_2$  ». *Bol. Soc. Chil. Quim.* 1992, 37 (2), p. 105-113.
- [72] CARRILLO, D. «  $[\text{MoO}_2(\text{acac})_2]$ , a versatile precursor for diazenido- and hydrazido-complexes ». *C. R. Acad. Sci. Paris, Série IIC, Chimie* 2000, 3 (3), p. 175-181.
- [73] HSIEH, T. C.; SHAIKH, S. N.; ZUBIETA, J. « Derivatized polyoxomolybdates. Synthesis and characterization of oxomolybdate clusters containing coordinatively bound diazenido units. Crystal and molecular structure of the octanuclear oxomolybdate  $(\text{NHEt}_3)_2(n\text{-Bu}_4\text{N})_2[\text{Mo}_8\text{O}_{20}(\text{NNPh})_6]$  and comparison to the structures of the parent oxomolybdate  $\alpha\text{-}(n\text{-Bu}_4\text{N})_4[\text{Mo}_8\text{O}_{26}]$  and the tetranuclear (diazenido)oxomolybdates  $(n\text{-Bu}_4\text{N})_2[\text{Mo}_4\text{O}_{10}(\text{OMe})_2(\text{NNPh})_2]$  and  $(n\text{-Bu}_4\text{N})_2[\text{Mo}_4\text{O}_8(\text{OMe})_2(\text{NNC}_6\text{H}_4\text{NO}_2)_4]$  ». *Inorg. Chem.* 1987, 26 (24), p. 4079-4089.
- [74] HSIEH, T. C.; ZUBIETA, J. A. « Synthesis and characterization of oxomolybdate clusters containing coordinatively bound organo-diazenido units: the crystal and molecular structure of the hexanuclear diazenido-oxomolybdate,  $(\text{NBu}_4)_3[\text{Mo}_6\text{O}_{18}(\text{N}_2\text{C}_6\text{H}_5)]$  ». *Polyhedron* 1986, 5 (10), p. 1655-1657.
- [75] BANK, S.; LIU, S.; SHAIKH, S. N.; SUN, X.; ZUBIETA, J.; ELLIS, P. D. « Molybdenum-95 NMR studies of (aryldiazenido)- and (organohydrazido)molybdates. Crystal and molecular structure of  $[n\text{-Bu}_4\text{N}]_3[\text{Mo}_6\text{O}_{18}(\text{NNC}_6\text{F}_5)]$  ». *Inorg. Chem.* 1988, 27 (20), p. 3535-3543.
- [76] BUSTOS, C.; HASENKNOFF, B.; THOUVENOT, R.; VAISSERMANN, J.; PROUST, A.; GOUZERH, P. « Lindqvist-type (aryldiazenido)polyoxomolybdates - synthesis, and structural and spectroscopic characterization of compounds of the type  $(n\text{-Bu}_4\text{N})_3[\text{Mo}_6\text{O}_{18}(\text{N}_2\text{Ar})]$  ». *Eur. J. Inorg. Chem.* 2003, (15), p. 2757-2766.
- [77] HASENKNOFF, B.; DELMONT, R.; HERSON, P.; GOUZERH, P. « Anderson-type heteropolymolybdates containing tris(alkoxo) ligands: synthesis and structural characterization ». *Eur. J. Inorg. Chem.* 2002, (5), p. 1081-1087.
- [78] FUJITA, M.; YAZAKI, J.; OGURA, K. « Preparation of a macrocyclic polynuclear complex,  $\{(\text{en})\text{Pd}(4,4'\text{-bpy})\}_4(\text{NO}_3)_8$ , which recognize an organic molecule in aqueous media. ». *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, p. 5645-5647.
- [79] FUJITA, M.; TOMINAGA, M.; HORI, A.; THERRIEN, B. « Coordination assemblies from a Pd(II)-cornered square complex ». *Acc. Chem. Res.* 2005, 38 (4), p. 369-378.
- [80] STANG, P. J.; CAO, D. H.; SAITO, S.; ARIF, A. M. « Self-Assembly of Cationic, Tetranuclear, Pt(II) and Pd(II) Macrocyclic Squares. X-ray Crystal Structure of  $[\text{Pt}^{2+}(\text{dppp})(4,4'\text{-bipyridyl})\cdot 2(\text{OSO}_2\text{CF}_3)]_4$  ». *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117 (23), p. 6273-6283.

- [81] OLENYUK, B.; FECHTENKÖTTER, A.; STANG, P. J. « Molecular architecture of cyclic nanostructures: use of co-ordination chemistry in the building of supermolecules with predefined geometric shapes ». *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1998, p. 1707-1728.
- [82] MARCOUX, P. R.; HASENKNOFF, B.; VAISSERMANN, J.; GOUZERH, P. « Developing remote metal binding sites in heteropolymolybdates ». *Eur. J. Inorg. Chem.* 2003, (13), p. 2406-2412.
- [83] MÜLLER, A.; MEYER, J.; BOEGGE, H.; STAMMLER, A.; BOTAR, A. « Cis-/trans-Isomerization of bis(trisalkoxy)hexavanadates:  $\text{cis-Na}_2[\text{V}^{\text{IV}}\text{O}_7(\text{OH})_6\{(\text{OCH}_2)_3\text{CCH}_2\text{OH}\}_2]\cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{cis-(CN}_3\text{H}_6)_3[\text{V}^{\text{IV}}\text{V}^{\text{V}}\text{O}_{13}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CCH}_2\text{OH}\}_2]\cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{trans-(CN}_3\text{H}_6)_2[\text{V}^{\text{V}}\text{O}_{13}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CCH}_2\text{OH}\}_2]\cdot \text{H}_2\text{O}$  ». *Z. Anorg. Allg. Chem.* 1995, 621 (11), p. 1818-1831.
- [84] CHEN, Q.; ZUBIETA, J. « Structural investigations of the hexavanadium core  $\{\text{V}_6\text{O}_{19}\}$  in "oxidized", mixed valence and "reduced" clusters of the type  $[\text{V}^{\text{V}}_{6-n}\text{V}^{\text{IV}}_n\text{O}_{13-n}(\text{OH})_n\{(\text{OCH}_2)_3\text{CR}\}_2]^{2-}$ ,  $n = 0, 3$  and  $6$  ». *Inorg. Chim. Acta* 1992, 198-200, p. 95-110.
- [85] CHEN, Q.; GOSHORN, D. P.; SCHOLES, C. P.; TAN, X. L.; ZUBIETA, J. « Coordination compounds of polyoxovanadates with a hexametallate core. Chemical and structural characterization of  $[\text{V}^{\text{V}}_6\text{O}_{13}\{(\text{OCH}_2)_3\text{CR}\}_2]^{2-}$ ,  $[\text{V}^{\text{V}}_6\text{O}_{11}(\text{OH})_2\{(\text{OCH}_2)_3\text{CR}\}_2]$ ,  $[\text{V}^{\text{IV}}_4\text{V}^{\text{V}}_2\text{O}_9(\text{OH})_4\{(\text{OCH}_2)_3\text{CR}\}_2]^{2-}$ , and  $[\text{V}^{\text{IV}}_6\text{O}_7(\text{OH})_6\{(\text{OCH}_2)_3\text{CR}\}_2]^{2-}$  ». *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114 (12), p. 4667-4681.
- [86] ZINIC, M., « Functional Porphyrin Derivatives ». In *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*, ATWOOD, J. L.; STEED, J. W., (Éds.). Marcel Dekker: New York, 2004, vol. 2, p. 1139-1149.
- [87] IENGO, E.; ZANGRANDO, E.; ALESSIO, E. « Discrete supramolecular assemblies of porphyrins mediated by coordination compounds ». *Eur. J. Inorg. Chem.* 2003, (13), p. 2371-2384.
- [88] DRAIN, C. M.; GOLDBERG, I.; SYLVAIN, I.; FALBER, A. « Synthesis and applications of supramolecular porphyrinic materials ». *Top. Curr. Chem.* 2005, 245 (Functional Molecular Nanostructures), p. 55-88.
- [89] DA ROS, T.; PRATO, M.; GULDI, D. M.; RUZZI, M.; PASIMENI, L. « Efficient charge separation in porphyrin-fullerene-ligand complexes ». *Chem. Eur. J.* 2001, 7 (4), p. 816-827.
- [90] ROESKY, H. W.; ANDRUH, M. « The interplay of coordinative, hydrogen bonding and p-p stacking interactions in sustaining supramolecular solid-state architectures. A study case of bis(4-pyridyl)- and bis(4-pyridyl-N-oxide) tectons ». *Coord. Chem. Rev.* 2003, 236 (1-2), p. 91-119.
- [91] QIN, Z.; JENNINGS, M. C.; PUDDEPHATT, R. J. « Self-Assembly of Polymer and Sheet Structures from Palladium(II) Complexes by Hydrogen Bonding between Carboxamide Substituents ». *Inorg. Chem.* 2001, 40 (24), p. 6220-6228.
- [92] FAVETTE, S.; HASENKNOFF, B.; VAISSERMANN, J.; GOUZERH, P.; ROUX, C. « Assembly of a polyoxometalate into an anisotropic gel ». *Chem. Commun.* 2003, (21), p. 2664-2665.
- [93] YUSOV, A. B.; SHILOV, V. P. « Complexes of f Elements with Heteropolyanions ». *Radiochemistry* 1999, 41 (1), p. 3-24.
- [94] DOSSING, A. « Luminescence from Lanthanide(3+) Ions in Solution ». *Eur. J. Inorg. Chem.* 2005, (8), p. 1425-1434.
- [95] BENELLI, C.; GATTESCHI, D. « Magnetism of Lanthanides in Molecular Materials with Transition-Metal Ions and Organic Radicals ». *Chem. Rev.* 2002, 102 (6), p. 2369-2387.
- [96] KOBAYASHI, S.; SUGIURA, M.; KITAGAWA, H.; LAM, W. W.-L. « Rare-Earth Metal Triflates in Organic Synthesis ». *Chem. Rev.* 2002, 102 (6), p. 2227-2302.
- [97] YAMASE, T.; NARUKE, H.; SASAKI, Y. « Crystallographic characterization of the polyoxotungstate  $[\text{Eu}_3(\text{H}_2\text{O})_3(\text{SbW}_9\text{O}_{33})(\text{W}_3\text{O}_{18})_3]^{18-}$  and energy transfer in its crystalline lattices ». *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1990, (5), p. 1687-1696.
- [98] XU, L.; ZHANG, H.; WANG, E.; KURTH, D. G.; LI, Z. « Photoluminescent multilayer films based on polyoxometalates ». *J. Mater. Chem.* 2002, 12 (3), p. 654-657.
- [99] WANG, Z.; WANG, J.; ZHANG, H. « Luminescent sol-gel thin films based on europium-substituted heteropolytungstates ». *Mater. Chem. Phys.* 2004, 87 (1), p. 44-48.
- [100] SOUSA, F. L.; FERREIRA, A. C. A. S.; FERREIRA, R. A. S.; CAVALEIRO, A. M. V.; CARLOS, L. D.; NOGUEIRA, H. I. S.; ROCHA, J.; TRINDADE, T. « Lanthanopolyoxotungstoborates: Synthesis, characterization, and layer-by-layer assembly of europium photoluminescent nanostructured films ». *Journal Of Nanoscience And Nanotechnology* 2004, 4 (1-2), p. 214-220.
- [101] MA, H. Y.; PENG, J.; HAN, Z. G.; FENG, Y. H.; WANG, E. « Preparation and characterization of luminescent nanocomposite film containing polyoxometalate ». *Thin Solid Films* 2004, 446 (2), p. 161-166.

- [102] JIANG, M.; WANG, E.; WANG, X.; WU, A.; KANG, Z.; LIAN, S.; XU, L.; LI, Z. « Self-assembly of lacunary Dawson type polyoxometalates and poly(allylamine hydrochloride) multilayer films: photoluminescent and electrochemical behavior ». *Appl. Surf. Sci.* 2005, 242 (1-2), p. 199-206.
- [103] GAO, G.; XU, L.; WANG, W.; AN, W.; QIU, Y. « Electrochromic ultra-thin films based on cerium polyoxometalate ». *J. Mater. Chem.* 2004, 14 (13), p. 2024-2029.
- [104] LIU, S.; KURTH, D. G.; MÖHWALD, H.; VOLKMER, D. « A thin-film electrochromic device based on a polyoxometalate cluster ». *Adv. Mater.* 2002, 14 (3), p. 225-228,177.
- [105] SHIVAIHAH, V.; REDDY, P. V. N.; CRONIN, L.; DAS, S. K. « A novel polyoxometalate chain formed from heteropolyanion building blocks and rare earth metal ion linkers:  $[\text{La}(\text{H}_2\text{O})_7\text{Al}(\text{OH})_6\text{Mo}_6\text{O}_{18}]_n \cdot 4n\text{H}_2\text{O}$  ». *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 2002, (20), p. 3781-3782.
- [106] DREWES, D.; LIMANSKI, E. M.; KREBS, B. « A series of novel lanthanide polyoxometalates: condensation of building blocks dependent on the nature of rare earth cations ». *Dalton Trans.* 2004, (14), p. 2087-2091.
- [107] AN, H.; LAN, Y.; LI, Y.; WANG, E.; HAO, N.; XIAO, D.; DUAN, L.; XU, L. « A novel chain-like polymer constructed from heteropolyanions covalently linked by lanthanide cations:  $(\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2)_2[\text{La}(\text{H}_2\text{O})_7\text{CrMo}_6\text{H}_6\text{O}_{24}] \cdot 11\text{H}_2\text{O}$  (Proline =  $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2$ ) ». *Inorg. Chem. Commun.* 2004, 7 (3), p. 356-358.
- [108] NIU, J.-Y.; WEI, M.-L.; WANG, J.-P.; DANG, D.-B. « 1D-polyoxometalate-based composite compounds - design, synthesis, crystal structures, and properties of  $\{[\text{Ln}(\text{NMP})_6\}(\text{PMo}_{12}\text{O}_{40})\}_n$  (Ln = La, Ce, Pr; NMP = N-methyl-2-pyrrolidone) ». *Eur. J. Inorg. Chem.* 2004, (1), p. 160-170.
- [109] DOLBECQ, A.; MIALANE, P.; LISNARD, L.; MARROT, J.; SECHERESSE, F. « Hybrid organic-anorganic 1D and 2D frameworks with epsilon-Keggin polyoxomolybdates as building blocks ». *Chem. Eur. J.* 2003, 9 (12), p. 2914-2920.
- [110] ZHANG, C.; HOWELL, R. C.; SCOTLAND, K. B.; PEREZ, F. G.; TODARO, L.; FRANCESCONI, L. C. « Aqueous Speciation Studies of Europium(III) Phosphotungstate ». *Inorg. Chem.* 2004, 43 (24), p. 7691-7701.
- [111] WASSERMANN, K.; POPE, M. T. « Large cluster formation through multiple substitution with lanthanide cations (La, Ce, Nd, Sm, Eu, and Gd) of the polyoxoanion  $[(\text{B}-\alpha\text{-AsO}_3\text{W}_9\text{O}_{30})_4(\text{WO}_2)_4]^{28-}$ . Synthesis and structural characterization ». *Inorg. Chem.* 2001, 40 (12), p. 2763-2768.
- [112] LU, Y. W.; KEITA, B.; NADJO, L. « Rational approach of the stoichiometries of lanthanide complexes with  $_{2-}[\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  heteropolytungstate in aqueous solution ». *Polyhedron* 2004, 23 (9), p. 1579-1586.
- [113] KORTZ, U.; HOLZAPFEL, C.; REICKE, M. « Selective incorporation of lanthanide ions: the ytterbium substituted tungstoarsenate  $[\text{YbAs}_2\text{W}_{20}\text{O}_{68}(\text{H}_2\text{O})_3]^{7-}$  ». *J. Mol. Struct.* 2003, 656 (1-3), p. 93-100.
- [114] TOMSA, A. R.; MURESAN, L.; KOUTSODIMOU, A.; FALARAS, P.; RUSU, M. « Synthesis and characterisation of two new lanthanide sandwich-type heteropolyoxometalates ». *Polyhedron* 2003, 22 (21), p. 2901-2909.
- [115] HOWELL, R. C.; PEREZ, F. G.; JAIN, S.; HORROCKS, W. D., JR.; RHEINGOLD, A. L.; FRANCESCONI, L. C. « A new type of heteropolyoxometalates formed from lacunary polyoxotungstate ions and europium or yttrium cations ». *Angew. Chem., Int. Ed.* 2001, 40 (21), p. 4031-4034.
- [116] CRONIN, L.; BEUGHOLT, C.; KRICKEMEYER, E.; SCHMIDTMANN, M.; BÖGGE, H.; KÖGERLER, P.; LUONG, T. K. K.; MÜLLER, A. « "Molecular symmetry breakers" generating metal-oxide-based nanoobject fragments as synthons for complex structures:  $[\{\text{Mo}_{128}\text{Eu}_4\text{O}_{388}\text{H}_{10}(\text{H}_2\text{O})_{81}\}_2]^{20-}$ , a giant-cluster dimer ». *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41 (15), p. 2805-2808.
- [117] MÜLLER, A.; BEUGHOLT, C.; BÖGGE, H.; SCHMIDTMANN, M. « Influencing the size of giant rings by manipulating their curvatures:  $\text{Na}_6[\text{Mo}_{120}\text{O}_{366}(\text{H}_2\text{O})_{48}\text{H}_{12}\{\text{Pr}(\text{H}_2\text{O})_5\}_6] \cdot (\approx 200 \text{H}_2\text{O})$  with open shell metal centers at the cluster surface ». *Inorg. Chem.* 2000, 39 (15), p. 3112-3113.
- [118] XUE, G.; VAISSERMANN, J.; GOUZERH, P. « Cerium(III) complexes with lacunary polyoxotungstates. Synthesis and structural characterization of a novel heteropolyoxotungstate based on  $[\text{SbW}_9\text{O}_{33}]^{9-}$  units ». *J. Cluster Sci.* 2002, 13 (3), p. 409-421.
- [119] MIALANE, P.; LISNARD, L.; MALLARD, A.; MARROT, J.; ANTIC FIDANCEV, E.; ASCHEHOUG, P.; VIVIEN, D.; SECHERESSE, F. « Solid-state and solution studies of  $\{\text{Ln}_n(\text{SiW}_{11}\text{O}_{39})\}$  polyoxoanions: An example of building block condensation dependent on the nature of the rare earth ». *Inorg. Chem.* 2003, 42 (6), p. 2102-2108.

- [120] PEACOCK, R. D.; WEAKLEY, T. J. R. « Heteropolytungstate Complexes of the Lanthanide Elements. Part 1. Preparation and Reaction ». *J. Chem. Soc. (A)* 1971, p. 1836-1839.
- [121] SADAKANE, M.; DICKMAN, M. H.; POPE, M. T. « Chiral polyoxotungstates. 1. Stereoselective interaction of amino acids with enantiomers of  $[\text{Ce}^{\text{III}}(\alpha\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61})(\text{H}_2\text{O})_x]^{7-}$ . The structure of DL- $[\text{Ce}_2(\text{H}_2\text{O})_8(\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61})_2]^{14-}$  ». *Inorg. Chem.* 2001, 40 (12), p. 2715-2719.
- [122] SADAKANE, M.; DICKMAN, M. H.; POPE, M. T. « Controlled assembly of polyoxometalate chains from lacunary building blocks and lanthanide-cation linkers ». *Angew. Chem., Int. Ed.* 2000, 39 (16), p. 2914-2916.
- [123] MIALANE, P.; DOLBECQ, A.; RIVIERE, E.; MARROT, J.; SECHERESSE, F. « Functionalization of polyoxometalates by a negatively charged bridging ligand: The dimeric  $[(\text{SiW}_{11}\text{O}_{39}\text{Ln})_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})_2]^{12-}$  (Ln = Gd<sup>III</sup>, Yb<sup>III</sup>) complexes ». *Eur. J. Inorg. Chem.* 2004, (1), p. 33-36.
- [124] FEDOTOV, M. A.; PERTSIKOV, B. Z.; DANOVICH, D. K. «  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$  and  $^{183}\text{W}$  NMR spectra of paramagnetic complexes with the heteropolytungstate anion  $[\text{Ln}(\text{PW}_{11}\text{O}_{39})_2]^{11-}$  and their constitution in aqueous solution. Ln = rare earth element ». *Polyhedron* 1990, 9 (10), p. 1249-1256.
- [125] GRESLEY, N. M.; GRIFFITH, W. P.; LAEMMEL, A. C.; NOGUEIRA, H. I. S.; PARKIN, B. C. « Studies on polyoxo and polyperoxo-metalates part 5: Peroxide-catalysed oxidations with heteropolyperoxotungstates and -molybdates ». *Journal Of Molecular Catalysis A Chemical* 1997, 117, p. 185-198.
- [126] GRIFFITH, W. P.; MORLEY-SMITH, N.; NOGUEIRA, H. I. S.; SHOAIR, A. G. F.; SURIAATMAJA, M.; WHITE, A. J. P.; WILLIAMS, D. J. « Studies on polyoxo and polyperoxo-metalates - Part 7. Lanthano- and thoriopolyoxotungstates as catalytic oxidants with  $\text{H}_2\text{O}_2$  and the X-ray crystal structure of  $\text{Na}_8[\text{ThW}_{10}\text{O}_{36}] \cdot 28 \text{H}_2\text{O}$  ». *J. Organomet. Chem.* 2000, 607 (1-2), p. 146-155.
- [127] CIABRINI, J.-P.; CONTANT, R. « Mixed Heteropolyanions. Synthesis and Formation Constants of Cerium(III) and Cerium(IV) Complexes with Lacunary Tungstophosphates ». *J. Chem. Res., Synop.* 1993, p. 391.
- [128] BARTIS, J.; DANKOVA, M.; LESSMANN, J. J.; LUO, Q.-H.; HORROCKS, W. D., JR.; FRANCESCONI, L. C. « Lanthanide Complexes of the alpha-1 Isomer of the  $[\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  Heteropolytungstate: Preparation, Stoichiometry, and Structural Characterization by  $^{183}\text{W}$  and  $^{31}\text{P}$  NMR Spectroscopy and Europium(III) Luminescence Spectroscopy ». *Inorg. Chem.* 1999, 38, p. 1042-1053.
- [129] LUO, Q.-H.; HOWELL, R. C.; DANKOVA, M.; BARTIS, J.; WILLIAMS, C. W.; HORROCKS, W. D., JR.; YOUNG, V. G.; RHEINGOLD, A. L.; FRANCESCONI, L. C.; ANTONIO, M. R. « Coordination of Rare-Earth Elements in Complexes with Monovacant Wells-Dawson Polyoxoanions ». *Inorg. Chem.* 2001, 40 (8), p. 1894-1901.
- [130] ZHANG, C.; HOWELL, R. C.; LUO, Q.-H.; FIESELMANN, H. L.; TODARO, L. J.; FRANCESCONI, L. C. « Influence of Steric and Electronic Properties of the Defect Site, Lanthanide Ionic Radii, and Solution Conditions on the Composition of Lanthanide(III)  $\alpha\text{-}[\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$  Polyoxometalates ». *Inorg. Chem.* 2005, 44 (10), p. 3569-3578.
- [131] SADAKANE, M.; OSTUNI, A.; POPE, M. T. « Formation of 1: 1 and 2: 2 complexes of Ce(III) with the heteropolytungstate anion  $\alpha\text{-}[\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$ , and their interaction with proline. The structure of  $[\text{Ce}_2(\text{P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61})_2(\text{H}_2\text{O})_8]^{14-}$  ». *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 2002, (1), p. 63-67.
- [132] LUO, Q.-H.; HOWELL, R. C.; BARTIS, J.; DANKOVA, M.; HORROCKS, W. D., JR.; RHEINGOLD, A. L.; FRANCESCONI, L. C. « Lanthanide Complexes of  $[\alpha\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{O}_{61}]^{10-}$ : Solid State and Solution Studies ». *Inorg. Chem.* 2002, 41, p. 6112-6117.
- [133] TURNER, A.; JAFFRES, P.-A.; MACLEAN, E. J.; VILLEMIN, D.; MCKEE, V.; HIX, G. B. « Hydrothermal synthesis and crystal structure of two Co phosphonates containing trifunctional phosphonate anions:  $\text{Co}_3(\text{O}_3\text{PCH}_2\text{NH}_2\text{CH}_2\text{PO}_3)_2$  and  $\text{Co}_3(\text{O}_3\text{PCH}_2\text{-NC}_4\text{H}_7\text{-CO}_2)_2 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$  ». *Dalton Trans.* 2003, (7), p. 1314-1319.
- [134] VOSBURGH, W. C.; COOPER, G. R. « Complex Ions. I. The Identification of Complex Ions in Solution by Spectrophotometric Measurements ». *J. Am. Chem. Soc.* 1941, 63, p. 437-442.
- [135] KOBAYASHI, S.; ISHITANI, H.; NAGAYAMA, S. « Lanthanide triflate catalyzed imino Diels-Alder reactions; convenient syntheses of pyridine and quinoline derivatives ». *Synthesis* 1995, (9), p. 1195-1202.
- [136] HOU, Y.; HILL, C. L. « Hydrolytically stable organic triester capped polyoxometalates with catalytic oxygenation activity of formula  $[\text{RC}(\text{CH}_2\text{O})_3\text{V}_3\text{P}_2\text{W}_{15}\text{O}_{59}]^{6-}$  (R = CH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH) ». *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115 (25), p. 11823-11830.
- [137] FINKE, R. G.; RAPKO, B.; SAXTON, R. J.; DOMAILLE, P. J. « Trisubstituted Heteropolytungstates as Soluble Metal Oxide Analogues. 3. Synthesis, Characterization,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{29}\text{Si}$ ,  $^{51}\text{V}$ , and 1- and 2-D  $^{183}\text{W}$

- NMR, Deprotonation, and H<sup>+</sup> Mobility Studies of Organic Solvent Soluble Forms of H<sub>x</sub>SiW<sub>9</sub>V<sub>3</sub>O<sub>40</sub><sup>x-7</sup> and H<sub>x</sub>P<sub>2</sub>W<sub>15</sub>V<sub>3</sub>O<sub>62</sub><sup>(x-9)</sup> ». *J. Am. Chem. Soc.* 1986, *108* (11), p. 2947-2960.
- [138] ZONNEVILLIE, F.; POPE, M. T. « Attachment of organic groups to heteropoly oxometalate anions ». *J. Am. Chem. Soc.* 1979, *101* (10), p. 2731-2732.
- [139] CHORGHAE, G. S.; POPE, M. T. « Heteropolyanions as nucleophiles. 1. Synthesis, characterization, and reactions of Keggin- and Dawson-type tungstostannates(II) ». *J. Am. Chem. Soc.* 1987, *109* (17), p. 5134-5138.
- [140] WANG, X. H.; LIU, J. F. « Synthesis and characterization of organotin substituted heteropolytungstophosphates and their biological activity ». *J. Coord. Chem.* 2000, *51* (1), p. 73-82.
- [141] CONTANT, R. « Potassium octadecatungstodiphosphates(V) and related lacunary compounds ». *Inorg. Synth.* 1990, *27*, p. 104-111.
- [142] BAREYT, S.; PILIGKOS, S.; HASENKNOFF, B.; GOUZERH, P.; LACÔTE, E.; THORIMBERT, S.; MALACRIA, M. « Highly efficient peptide bond formation to functionalized Wells-Dawson-type polyoxotungstates ». *Angew. Chem., Int. Ed.* 2003, *42* (29), p. 3404-3406.
- [143] BAREYT, S.; PILIGKOS, S.; HASENKNOFF, B.; GOUZERH, P.; LACOTE, E.; THORIMBERT, S.; MALACRIA, M. « Efficient preparation of functionalized hybrid organic/inorganic Wells-Dawson-type polyoxotungstates ». *J. Am. Chem. Soc.* 2005, *127* (18), p. 6788-6794.
- [144] TOMITA, K.; YAMASE, T.; SHISHIDO, K. « Medical chemistry of polyoxometalates. Part 2. Enzymatic study on binding of heptamolybdate to DNA ». *Inorg. Chim. Acta* 1989, *157* (2), p. 167-169.
- [145] YAMASE, T.; FUJITA, H.; FUKUSHIMA, K. « Medical chemistry of polyoxometalates. Part 1. Potent antitumor activity of polyoxomolybdates on animal transplantable tumors and human cancer xenograft ». *Inorg. Chim. Acta* 1988, *151* (1), p. 15-18.
- [146] PENG, J.; LI, W.-Z.; ZHAO, X.-L.; HAN, Z.-G.; HUANG, B.-Q. « Studies on model interaction of Keggin-type polyoxometalates with nucleic acid ». *Chem. Res. Chin. Univ.* 2004, *20* (1), p. 6-9.
- [147] DIAMANDIS, E. P.; CHRISTOPOULOS, T. K. « The biotin-(strept)avidin system: principles and applications in biotechnology ». *Clin. Chem. (Washington, DC, U. S.)* 1991, *37* (5), p. 625-636.
- [148] WILCHEK, M.; BAYER, E. A.; (ÉDS). « Foreword and introduction to the book (strept)avidin-biotin system ». *Biomol. Eng. (Special Issue)* 1999, *16* (1-4), p. 1-140.
- [149] SANDANAYAKA, V. P.; PRASHAD, A. S. « Resistance to beta-lactam antibiotics: structure and mechanism based design of beta-lactamase inhibitors ». *Curr. Med. Chem.* 2002, *9* (12), p. 1145-1165.
- [150] PERNOT, L.; FRENOIS, F.; RYBKINE, T.; L'HERMITE, G.; PETRELLA, S.; DELETTRE, J.; JARLIER, V.; COLLATZ, E.; SOUGAKOFF, W. « Crystal structures of the class D beta-lactamase OXA-13 in the native form and in complex with meropenem ». *J. Mol. Biol.* 2001, *310* (4), p. 859-874.
- [151] TRANIER, S.; BOUTHORS, A. T.; MAVEYRAUD, L.; GUILLET, V.; SOUGAKOFF, W.; SAMAMA, J. P. « The high resolution crystal structure for class A beta-lactamase PER-1 reveals the bases for its increase in breadth of activity ». *J. Biol. Chem.* 2000, *275* (36), p. 28075-28082.
- [152] EALICK, S. E. « Advances in multiple wavelength anomalous diffraction crystallography ». *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2000, *4* (5), p. 495-499.
- [153] LIM, D.; GOLOVAN, S.; FORSBERG, C. W.; JIA, Z. « Crystal structures of Escherichia coli phytase and its complex with phytate ». *Nat. Struct. Biol.* 2000, *7* (2), p. 108-113.
- [154] JANELL, D.; TOCILJ, A.; KOELLN, I.; SCHLUENZEN, F.; GLUEHMANN, M.; HANSEN, H. A. S.; HARMS, J.; BASHAN, A.; AGMON, I.; BARTELS, H.; KESSLER, M.; WEINSTEIN, S.; FRANCESHI, F.; YONATH, A., « Ribosomal crystallography and heteropolytungstates ». In *Polyoxometalate Chemistry: From Topology via Self-Assembly to Applications*, POPE, M. T.; MÜLLER, A., (Éds.). Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 2001, p. 391-415.
- [155] SCHWETLICK, K.; DUNKEN, H.; PRETZSCHNER, G.; SCHERZER, K.; TILLER, H.-J., *Chemische Kinetik*. 4 éd.; VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie: Leipzig, 1973; Lehrwerk Chemie Vol. 6, 220 p.
- [156] YAMASE, T.; FUKUDA, N.; TAJIMA, Y. « Synergistic effect of polyoxotungstates in combination with beta-lactam antibiotics on antibacterial activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus ». *Biol. Pharm. Bull.* 1996, *19* (3), p. 459-465.
- [157] FUKUDA, N.; YAMASE, T.; TAJIMA, Y. « Inhibitory effect of polyoxotungstates on the production of penicillin-binding proteins and beta-lactamase against methicillin-resistant Staphylococcus aureus ». *Biol. Pharm. Bull.* 1999, *22* (5), p. 463-470.
- [158] LEHN, J. M., *Chimie des interactions moléculaires*. Collège de France: Paris, 1980; Leçon inaugurale Vol. 87, 42 p.

- [159] LEHN, J.-M. « Supramolecular chemistry - Scope and perspectives. Molecules, supermolecules and molecular devices (Nobel lecture) ». *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1988, 27, p. 89-112.
- [160] HALPERN, J.; (ED.). « Supramolecular Chemistry and Self-Assembly (Special Feature) ». *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2002, 99 (8), p. 4763-4822.
- [161] LEHN, J. M. « Toward complex matter: Supramolecular chemistry and self-organization ». *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2002, 99 (8), p. 4763-4768.
- [162] HASENKNOFF, B.; LEHN, J.-M.; BOUMEDIENE, N.; DUPONT-GERVAIS, A.; VAN DORSSELAER, A.; KNEISEL, B.; FENSKE, D. « Self-Assembly of Tetra- and Hexanuclear Circular Helicates ». *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119 (45), p. 10956-10962.
- [163] HASENKNOFF, B.; LEHN, J.-M.; KNEISEL, B. O.; BAUM, G.; FENSKE, D. « Self-assembly of a circular double helicate ». *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1996, 35 (16), p. 1838-1840.
- [164] SANDERS, J. K. M.; OTTO, S. « Dynamic Combinatorial Chemistry » [en ligne]. Disponible sur: <http://www-sanders.ch.cam.ac.uk/DCL.htm> (consulté le 21/02/2005).
- [165] STODDART, J. F. « Molecular machines ». *Acc. Chem. Res.* 2001, 34 (6), p. 410-411.
- [166] COLLIN, J. P.; DIETRICH-BUCHECKER, C.; GAVINA, P.; JIMENEZ-MOLERO, M. C.; SAUVAGE, J. P. « Shuttles and muscles: linear molecular machines based on transition metals ». *Acc. Chem. Res.* 2001, 34 (6), p. 477-487.
- [167] GEWIN, V. « Scientists attack Bush over intelligent design ». *Nature* 2005, 436 (7052), p. 761 et éditorial p. 753.
- [168] BRUNSVELD, L.; FOLMER, B. J. B.; MEIJER, E. W.; SIJBESMA, R. P. « Supramolecular polymers ». *Chem. Rev.* 2001, 101 (12), p. 4071-4097.
- [169] MÜLLER, A.; KÖGERLER, P.; KUHLMANN, P. « A variety of combinatorially linkable units as disposition: from a giant icosahedral Keplerate to multi-functional metal-oxide based network structures ». *Chem. Commun.* 1999, (15), p. 1347-1358.
- [170] HOLLIDAY, B. J.; MIRKIN, C. A. « Strategies for the construction of supramolecular compounds through coordination chemistry ». *Angew. Chem., Int. Ed.* 2001, 40 (11), p. 2022-2043.
- [171] SHERRINGTON, D. C.; TASKINEN, K. A. « Self-assembly in synthetic macromolecular systems via multiple hydrogen bonding interactions ». *Chem. Soc. Rev.* 2001, 30 (2), p. 83-93.
- [172] SIJBESMA, R. P.; MEIJER, E. W. « Quadruple hydrogen bonded systems ». *Chem. Commun.* 2003, (1), p. 5-16.
- [173] GODIN, B.; CHEN, Y. G.; VAISSERMANN, J.; RUHLMANN, L.; VERDAGUER, M.; GOUZERH, P. « Coordination chemistry of the hexavacant tungstophosphate  $[H_2P_2W_{12}O_{48}]^{12-}$  with  $Fe^{III}$  ions: Towards original structures of increasing size and complexity ». *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44 (20), p. 3072-3075.
- [174] NIEMEYER, C. M.; MIRKIN, C. A.; (EDITORS), *Nanobiotechnology: Concepts, Applications and Perspectives*. Wiley-VCH: Weinheim, 2004; 469 p.
- [175] *Journal of Nanobiotechnology*. Biomed Central: 2003; Vol. 1.
- [176] *Journal of Biomedical Nanotechnology*. American Scientific Publishers: 2005; Vol. 1.
- [177] JOACHIM, C. « To be nano or not to be nano? ». *Nat. Mater.* 2005, 4 (2), p. 107-109.
- [178] SAUER, S.; LANGE, B. M. H.; GOBOM, J.; NYARSIK, L.; SEITZ, H.; LEHRACH, H. « Miniaturization in functional genomics and proteomics ». *Nat. Rev. Genet.* 2005, 6 (6), p. 465-476.
- [179] DENIZ, A. A.; LAURENCE, T. A.; BELIGERE, G. S.; DAHAN, M.; MARTIN, A. B.; CHEMLA, D. S.; DAWSON, P. E.; SCHULTZ, P. G.; WEISS, S. « Single-molecule protein folding: Diffusion fluorescence resonance energy transfer studies of the denaturation of chymotrypsin inhibitor 2 ». *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2000, 97 (10), p. 5179-5184.
- [180] QUANTUM DOT CORPORATION. « Qdot® » [en ligne]. Disponible sur: <http://www.qdots.com> (consulté le 05/08/2005).
- [181] CORRIU, R.; NOZIÈRES, P.; WEISBUCH, C. *Nanosciences – Nanotechnologies; Rapport sur la sciences et la technologie n° 18*; Académie des sciences: Paris, 2004.
- [182] KUMAR, C. S. S. R.; HORMES, J.; LEUSCHNER, C.; (EDITORS), *Nanofabrication Towards Biomedical Applications*. Wiley-VCH: Weinheim, 2005; 420 p.
- [183] FORTINA, P.; KRICKA, L. J.; SURREY, S.; GRODZINSKI, P. « Nanobiotechnology: the promise and reality of new approaches to molecular recognition ». *Trends Biotechnol.* 2005, 23 (4), p. 168-173.



- [184] JAIN, K. K. « Nanotechnology in clinical laboratory diagnostics ». *Clin. Chim. Acta* 2005, 358, p. 37-54.
- [185] HAINFELD, J. F.; (ED.). « Special Issue on Metal Cluster Labeling ». *J. Struct. Biol.* 1999, 127 (2), p. 93-198.
- [186] NANOPROBES INCORPORATED. « Undecagold, Nanogold® » [en ligne]. Disponible sur: <http://www.nanoprobes.com> (consulté le 05/08/2005).
- [187] IMMUNICON CORPORATION. « CellTracks Technology® » [en ligne]. Disponible sur: <http://www.immunicon.com> (consulté le 05/08/2005).
- [188] MALECKI, M.; HSU, A.; TRUONG, L.; SANCHEZ, S. « Molecular immunolabeling with recombinant single-chain variable fragment (scFv) antibodies designed with metal-binding domains ». *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2002, 99 (1), p. 213-218.
- [189] CHENG, N.; CONWAY, J. F.; WATTS, N. R.; HAINFELD, J. F.; JOSHI, V.; POWELL, R. D.; STAHL, S. J.; WINGFIELD, P. E.; STEVEN, A. C. « Tetrairidium, a four-atom cluster, is readily visible as a density label in three-dimensional cryo-EM maps of proteins at 10-25 Å resolution ». *J. Struct. Biol.* 1999, 127 (2), p. 169-176.
- [190] OSELLA, D.; POLLONE, P.; RAVERA, M.; SALMAIN, M.; JAOUEN, G. « Use of heavy-metal clusters in the design of N-succinimidyl ester acylation reagents for side-chain-specific labeling of proteins ». *Bioconjugate Chem.* 1999, 10 (4), p. 607-612.
- [191] POWELL, R. D.; HALSEY, C. M. R.; LIU, W.; JOSHI, V. N.; HAINFELD, J. F. « Giant platinum clusters: 2-nm covalent metal cluster labels ». *J. Struct. Biol.* 1999, 127 (2), p. 177-184.
- [192] KEANA, J. F. W.; OGAN, M. D.; LU, Y.; BEER, M.; VARKEY, J. « Functionalized Keggin- and Dawson-type cyclopentadienyltitanium heteropolytungstate anions: small, individually distinguishable labels for conventional transmission electron microscopy. 2. Reactions ». *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108 (25), p. 7957-7963.
- [193] KABA, M. S.; IN, S. K.; DUNCAN, D. C.; HILL, C. L.; BARTEAU, M. A. « Molecular Shapes, Orientation, and Packing of Polyoxometalate Arrays Imaged by Scanning Tunneling Microscope ». *Inorg. Chem.* 1998, 37 (3), p. 398-406.
- [194] HAINFELD, J. F.; CANDICE, J. F.; MAELIA, L. E.; LIPKA, J. J. « Eleven Tungsten Atom Cluster Labels: High-resolution, Site-specific Probes for Electron Microscopy ». *J. Histochem. Cytochem.* 1990, 38 (12), p. 1787-1793.
- [195] HAINFELD, J. F.; LIPKA, J. J.; QUAITE, E. F. « A High-resolution Tungstate Membrane Label ». *J. Histochem. Cytochem.* 1990, 38 (12), p. 1795-1803.
- [196] TAJIMA, Y. « Anionic Properties of Polyoxometalates ». *Trends Inorg. Chem.* 2004, 8, p. 107-117.
- [197] JUDD, D. A.; NETTLES, J. H.; NEVINS, N.; SNYDER, J. P.; LIOTTA, D. C.; TANG, J.; ERMOLIEFF, J.; SCHINAZI, R. F.; HILL, C. L. « Polyoxometalate HIV-1 protease inhibitors. A new mode of protease inhibition ». *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123 (5), p. 886-897.
- [198] WEAVER, T. M.; LEVITT, D. G.; DONNELLY, M. I.; STEVENS, P. P.; BANASZAK, L. J. « The multisubunit active site of fumarase C from *Escherichia coli* ». *Nat. Struct. Biol.* 1995, 2 (8), p. 654-662.
- [199] LADENSTEIN, R.; BACHER, A.; HUBER, R. « Some observations of a correlation between the symmetry of large heavy-atom complexes and their binding sites on proteins ». *J. Mol. Biol.* 1987, 195 (3), p. 751-753.
- [200] BESSERGUENEV, A. V.; DICKMAN, M. H.; POPE, M. T. « Robust, alkali-stable, tricarbonyl metal derivatives of hexametalate anions,  $[M_6O_{19}\{M'(CO)_3\}_n]^{(8-n)-}$  (M = Nb, Ta; M' = Mn, Re; n=1, 2) ». *Inorg. Chem.* 2001, 40 (11), p. 2582-2586.
- [201] NYMAN, M.; BONHOMME, F.; ALAM, T. M.; PARISE, J. B.; VAUGHAN, G. M. B. «  $[SiNb_{12}O_{40}]^{16-}$  and  $[GeNb_{12}O_{40}]^{16-}$ : Highly charged Keggin ions with sticky surfaces ». *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, 43 (21), p. 2787-2792.
- [202] FINKE, R. G.; DROEGE, M. W. « Trisubstituted Heteropolytungstates as Soluble Metal Oxide Analogues. 1. The Preparation, Characterization, and Reactions of Organic Solvent Soluble Forms of  $Si_2W_{18}Nb_6O_{77}^{8-}$ ,  $SiW_9Nb_3O_{40}^{7-}$ , and the  $SiW_9Nb_3O_{40}^{7-}$  Supported Organometallic Catalyst  $[(C_5Me_5)Rh-SiW_9Nb_3O_{40}]^{5-}$ . ». *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106 (23), p. 7274-7277.
- [203] HARRUP, M. K.; KIM, G.-S.; ZENG, H.; JOHNSON, R. P.; VANDERVEER, D.; HILL, C. L. « Triniobium Polytungstophosphates. Syntheses, Structures, Clarification of Isomerism and Reactivity in the Presence of  $H_2O_2$ . ». *Inorg. Chem.* 1998, 37 (21), p. 5550-5556.

- [204] EDLUND, D. J.; SAXTON, R. J.; LYON, D. K.; FINKE, R. G. « Trisubstituted Heteropolytungstates as Soluble Metal Oxide Analogues. 4. The Synthesis and Characterization of Organic Solvent-Soluble  $(\text{Bu}_4\text{N})_{12}\text{H}_4\text{P}_4\text{W}_{30}\text{Nb}_6\text{O}_{123}$  and  $(\text{Bu}_4\text{N})_9\text{P}_2\text{W}_{15}\text{Nb}_3\text{O}_{62}$  and Solution Spectroscopic and Other Evidence for the Supported Organometallic Derivatives  $(\text{Bu}_4\text{N})_7[(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}-\text{P}_2\text{W}_{15}\text{Nb}_3\text{O}_{62}]$  and  $(\text{Bu}_4\text{N})_7[(\text{C}_5\text{H}_5)\text{Rh}-\text{P}_2\text{W}_{15}\text{Nb}_3\text{O}_{62}]$  ». *Organometallics* 1988, 7 (8), p. 1692-1704.
- [205] VOET, D.; VOET, J. G., « The Gluconeogenesis Pathway ». In *Biochemistry*, 2<sup>e</sup> éd.; Wiley: New York, 1995, p. 601-603.
- [206] INVITROGEN. « Molecular Probes » [en ligne]. Disponible sur: <http://probes.invitrogen.com/> (consulté le 05/08/2005).
- [207] KEANA, J. F. W.; WU, Y.; WU, G. « Di-, tri-, tetra-, and pentacationic alkylammonium salts. Ligands designed to prevent the nonspecific electrostatic precipitation of polyanionic, functionalized cyclopentadienyltitanium-substituted heteropolytungstate electron microscopy labels with cationic biomolecules ». *J. Org. Chem.* 1987, 52 (12), p. 2571-2576.



## 9 CURRICULUM VITAE

### **Bernold Hasenknopf**

Laboratoire de Chimie Inorganique et Matériaux Moléculaires, UMR 7071  
Université Pierre et Marie Curie  
Case Courrier 42, 4 place Jussieu  
75005 Paris

Tél. : 01 44 27 30 34 (secrétariat 01 44 27 30 33)

Fax : 01 44 27 38 41

Mél : Bernold.Hasenknopf@upmc.fr

Date de naissance: 25 Février 1965 à Berchtesgaden-Salzberg (R.F.A.)  
Nationalité: Allemande  
Etat civil: Marié, 2 enfants (1998, 2001)

### 9.1 Situation actuelle

9/97-présent *Maître de Conférence*, Université Pierre et Marie Curie, Paris  
Laboratoire de Chimie Inorganique et Matériaux Moléculaires. UMR 7071,  
Directeur : *Yves Journaux*

### 9.2 Recherche

9/97-présent Université Pierre et Marie Curie : Fonctionnalisation de polyoxométallates,  
Chimie supramoléculaire des polyoxométallates, Applications de  
polyoxométallates en biologie, Chimie de coordination supramoléculaire.

Equipe du *Prof. Anna Proust*

10/96-8/97 University of California, Berkeley (USA) : 1. Phage Display of Catalytic  
Antibodies (vector construct and substrate synthesis); 2. Dimerization of  
unnatural biopolymers (library screening of oligomers).  
Directeur : *Prof. Peter G. Schulz*

7/92-10/96 Université Louis Pasteur, Strasbourg : Auto-assemblage d'architectures  
supramoléculaires inorganiques  
Directeur : *Prof. Jean-Marie Lehn*

2/92-6/92 Imperial College, Londres, Grande Bretagne : Dispiroactals: Their Potential Use in  
Molecular Recognition.  
Directeur : *Prof. Steven V. Ley*

### 9.3 Enseignement

- 9/97-présent      Université Pierre et Marie Curie (MdC, service complet) :  
\* Licence et Master : Cours, TD et TP de chimie supramoléculaire ; TD et TP de chimie organométallique ; TEP de chimie inorganique et chimie générale.  
\* Licence et Maîtrise : TD et TP en chimie de coordination, chimie organométallique, chimie du solide, clusters, chimie supramoléculaire, diffraction des rayons X.  
\* Magistère : cours et TD en synthèse inorganique et chimie supramoléculaire.  
\* Capes : cours, TD et TP en chimie générale et chimie inorganique.
- 1992-1996      Université Louis Pasteur, Strasbourg : Moniteur dans l'enseignement du DEUG; TP et TD en chimie organique et inorganique.

### 9.4 Activités d'intérêt collectif

- 2000- présent      Membre CNU 32<sup>e</sup> section (nommé 2000-2003, élu en 2003)
- 2004- présent      Responsable informatique de la Plateforme d'enseignement de chimie inorganique. Conception et gestion de son site web.
- 2000-2004      Coordinateur du Laboratoire d'Enseignement de Chimie Inorganique. (Service d'enseignement assurant les TP de chimie inorganique en 2<sup>e</sup> cycle à l'Université Pierre et Marie Curie, 400-500 étudiants/an)
- 2003-2004      Membre de la commission LMD de l'UFR de chimie
- 2000-2004      Commission de spécialistes de l'Université Pierre et Marie Curie, section 32, suppléant 2000, titulaire à partir de 2001.
- 2001-2004      Commission de spécialistes de l'ENS Cachan, sections 31, 32, 33, 62, suppléant.
- 1998-2001      Membre du conseil de l'UMR 7071

### 9.5 Collaborations principales

Collaborations avec publications communes depuis mon arrivée à Paris.

- \* Emmanuel Lacôte, Serge Thorimbert, Max Malacria, Université Pierre et Marie Curie.
- \* Garry Hanan, Université de Montréal, Canada.
- \* Dario Bassani, Université Bordeaux 1.

Les autres collaborations qui n'ont pas encore donné lieu à une publication commune sont mentionnées dans le mémoire.

## 9.6 Encadrement

### 9.6.1 Thèses

- Sophie Favette depuis octobre 2000 (100%)  
*Auto-assemblage de nanostructures polyoxométalliques*  
Sophie Favette était en congé de maladie de septembre 2002 à septembre 2004.
- Sébastien Bareyt depuis octobre 2002, (40%)  
*Greffage de ligands organiques sur des polyoxométallates. Applications en biologie et en médecine*
- Cécile Boglio depuis octobre 2003 (40%)  
*Préparation et utilisation en catalyse d'hétéropolyoxométallates chiraux.*
- Joaquim Li à partir de septembre 2005  
*Les polyoxoniobates fonctionnalisés : une nouvelle famille de polyoxométallates pour des applications biomédicales.*

### 9.6.2 DEA

Encadrement 100 %

- 2003/04 Anat Milo (DEA Chimie Inorganique)  
*Greffage de ligands organiques sur des polyoxométallates. Synthèse et étude de complexation par un récepteur biologique.*
- 2000/01 Stergios Piligkos (DEA Chimie Inorganique)  
*Etude de la stabilité des polyoxométallates fonctionnalisés à pH physiologique*
- 1999/2000 Sophie Favette (DEA Chimie Inorganique)  
*Assemblages supramoléculaires de polyoxométallates*
- 1998/99 Pierre Marcoux (DEA Chimie Inorganique)  
*Des polyoxométallates fonctionnalisés aux assemblages supramoléculaires*
- 1997/98 Béatrice Buriez (DEA Chimie Inorganique)  
*Fonctionnalisation de polyoxométallates : synthèse de complexes diazénido.*

### 9.6.3 ATER

- 2002/03 Géraldine Lenoble  
*Synthèse et caractérisations de complexes diastéréomères de lanthanides avec le polyoxométallate  $\alpha_1$ -[P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>]<sup>10-</sup>*

## 9.7 Formation

- 10/96-8/97 *Stage post-doctoral*, University of California, Berkeley (USA),  
Directeur : *Peter G. Schultz*
- 1993-1996 *Doctorat Européen* en chimie supramoléculaire,  
Université Louis Pasteur, Strasbourg,  
Directeur : *Jean-Marie Lehn*  
Soutenance : 7/10/1996, Mention : Très bien avec Félicitations
- 1992-1993 *Diplôme d'Etudes Approfondies de Chimie Organique Moléculaire et Supramoléculaire*,  
Université Louis Pasteur, Strasbourg,  
Directeur: *Professeur Jean-Marie Lehn*  
Mention: Bien
- 1991-1992 *Maîtrise de Chimie*, Université Louis Pasteur, Strasbourg,  
Mention: Très Bien
- 1990-1991 *Licence de Chimie*, Université Louis Pasteur, Strasbourg,  
Mention: Bien
- 1987-1990 *Vordiplom der Chemie*, Universität zu Köln (Allemagne),  
Gesamtnote: sehr gut (Mention: Très Bien)
- 1985 *Abitur* (Baccalauréat), Tecklenburg (Allemagne)

## 9.8 Publications

- Sébastien Bareyt, Stergios Piligkos, Bernold Hasenknopf, Pierre Gouzerh, Emmanuel Lacôte, Serge Thorimbert, Max Malacria  
*Efficient preparation of functionalized hybrid organic/inorganic Wells-Dawson-type polyoxotungstates.*  
J. Am. Chem. Soc., **2005**, 127, 6788-6794.
- Bernold Hasenknopf,  
*Polyoxometalates: Introduction to a class of inorganic compounds and their biomedical applications*  
Frontiers in Bioscience, **2005**, 10, 275-287.
- Matthew I. J. Polson, Garry S. Hanan,\* Nicholas J. Taylor, Bernold Hasenknopf, René Thouvenot,  
*The first solid state structure of a triruthenium polypyridyl complex*  
Chem. Commun., **2004**, 1314-1315.
- Sophie Favette, Bernold Hasenknopf,\* Jacqueline Vaissermann, Pierre Gouzerh, Cécile Roux  
*Assembly of a polyoxometalate into an anisotropic gel*  
Chem. Commun., **2003**, 2664-2665
- Vincent Darcos, Kirsten Griffith, Xavier Sallenave, Jean-Pierre Desvergne, Carine Guyard-Duhayon, Bernold Hasenknopf and Dario M. Bassani,\*  
*Supramolecular control of [2 + 2] photodimerization via hydrogen bonding*  
Photochem. Photobiol. Sci., **2003**, 2, 1152-1161.
- Sébastien Bareyt, Stergios Piligkos, Bernold Hasenknopf,\* Pierre Gouzerh, Emmanuel Lacôte, Serge Thorimbert, Max Malacria,\*  
*Highly Efficient Peptide Bond Formation to Functionalized Wells-Dawson-Type Polyoxotungstates*  
Angew. Chem. **2003**, 42, 3404-3406.
- Carlos Bustos, Bernold Hasenknopf, René Thouvenot, Jacqueline Vaissermann, Anna Proust, Pierre Gouzerh\*  
*Lindqvist-Type Aryldiazenido Polyoxomolybdates. Synthesis, Structural and Spectroscopic Characterization of Compounds of the Type (nBu<sub>4</sub>N)<sub>3</sub>[Mo<sub>6</sub>O<sub>18</sub>(N<sub>2</sub>Ar)]*  
Eur. J. Inorg. Chem., **2003**, 2757-2766 (illustration en couverture).

8. Pierre R. Marcoux, Bernold Hasenknopf,\* Jacqueline Vaissermann, Pierre Gouzerh,  
*Anderson-Type Heteropolymolybdates Containing Tris(alkoxo) Ligands, 2. Elaboration of Remote Metal Binding Sites*  
Eur. J. Inorg. Chem., **2003**, 2406-2412.
9. Bernold Hasenknopf, Renaud Delmont, Patrick Herson, Pierre Gouzerh,\*  
*Anderson-type Heteropolymolybdates Containing Tris-alkoxo Ligands: Synthesis and Structural Characterization*  
Eur. J. Inorg. Chem., **2002**, 1081-1087.
10. Matthew I. J. Polson, John A. Lotoski, K. Olof Johansson, Nicholas J. Taylor, Garry S. Hanan,\* Bernold Hasenknopf, René Thouvenot, Frédérique Loiseau, Rosalba Passalacqua Sebastiano Campagna,  
*Symmetric and Asymmetric Coupling of Pyridylpyrimidine for the Synthesis of Polynucleating Ligands*  
Eur. J. Inorg. Chem., **2002**, 2549-2552.
11. B. Hasenknopf, J.-M. Lehn,\* N. Boumediene, E. Leize, A. Van Dorsselaer,  
*Kinetic and Thermodynamic Control in Self-Assembly: Sequential Formation of Linear and Circular Helicates*  
Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **1998**, 37, 3265.
12. B. Hasenknopf, J.-M. Lehn,\* N. Boumediene, A. Dupont-Gervais, A. Van Dorsselaer, B. Kneisel, D. Fenske,  
*Self-Assembly of Tetra- and Hexanuclear Circular Helicates*  
J. Am. Chem. Soc., **1997**, 119, 10956.
13. B. Hasenknopf, J.-M. Lehn,\* G. Baum, D. Fenske,  
*Self-Assembly of a Heteroduplex Helicate from Two Different Ligand Strands and Cu(II) Cations*,  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. **1996**, 93, 1397-1400.
14. B. Hasenknopf, J.-M. Lehn,\* G. Baum, B.O. Kneisel, D. Fenske,  
*Self-Assembly of a Circular Double Helicate*,  
Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1996**, 35, 1838-1840. (Angew. Chem. **1996**, 108, 1987-1990), illustration en couverture.
15. B. Hasenknopf, J.-M. Lehn,\*  
*Trinuclear Double Helicates of Iron (II) and Nickel (II): Self-Assembly and Resolution into Helical Enantiomers*  
Helv. Chim. Acta **1996**, 79, 1643-1650.
16. B. Hasenknopf, J. Hall, J.-M. Lehn,\* V. Balzani, A. Credi, S. Campagna,  
*Linear Tris-Terpyridines and Their Trinuclear Ru(II) Complexes: Synthesis, Absorption Spectra, and Excited State Properties*,  
New J. Chem. **1996**, 20, 725-730.

## 9.9 TICE

- |               |   |
|---------------|---|
| 2004          | "L'eau dans la chimie", vidéo de 8 min 32", Auteur : B. Hasenknopf, Production Universités Paris 6 et Paris 7. Publié sur <a href="http://www.canal-u.education.fr">www.canal-u.education.fr</a> – Science en cours.  |
| 2001          | "Le nitrate d'ammonium", vidéo de 7 min 17", Auteur : B. Hasenknopf, Production Université Paris 6, Distributeur : S.F.R.S. Publié sur <a href="http://www.canal-u.education.fr">www.canal-u.education.fr</a> – Science en cours.                                       |
| 2000- présent | Conception et réalisation du site web de la Plateforme technologique de formation en chimie inorganique (anciennement Laboratoire d'enseignement de chimie inorganique), Université Paris 6, <a href="http://www.leci.cicrp.jussieu.fr">www.leci.cicrp.jussieu.fr</a> . |



## 9.10 Présentations orales

Sur la thématique de recherche actuelle

- \* *Derivatives of Polyoxometalates with specific functions*  
Séminaire sur invitation au Hunter College, City University of New York (Novembre 2004).
- \* *Organic derivatives of POMs with specific functions*  
Présentation orale à : 36<sup>th</sup> International Conference on Coordination Chemistry, Merida, Mexico (Juillet 2004).
- \* *Organodiazenido Derivatives of Polyoxometalates*  
Présentation orale sur invitation à : Valparaiso, Chili (Janvier 2003)
- \* *From functionalized polyoxometalates to supramolecular assemblies*  
Présentation orale à : NATO ASI on Polyoxometalate Molecular Science, Tenerife, Espagne (Août 2001).

Sur la thématique de recherche antérieure

- \* *Selbstorganisation von Koordinationsverbindungen: lineare und zirkulare Helikate.*  
Séminaire sur invitation à l'Université de Bielefeld, Allemagne (Février 99)
- \* *Self-Assembly of Circular Helicates*  
Séminaire sur invitation à l'Université de Fribourg, Suisse (Novembre 98)
- \* *Circular Helicates*  
Présentation orale à : 213th ACS National Meeting, San Francisco, USA (Avril 97).
- \* *Auto-assemblage inorganique : structures hétéroduplex et circulaires,*  
Présentation orale à la "Journée de Chimie Organique", Société Française de Chimie, Strasbourg (Février 1996).
- \* *Selbstaufbau von anorganischen Helicaten: Homoduplex, heteroduplex und zirkulare Strukturen,*  
Présentation orale à l'école d'été "Metal-organic Chemistry", Philipps Universität Marburg, Allemagne (Octobre 1995).

## 9.11 Prix et financements sur projet

- \* Financement par l'ANR : "Nouveaux Complexes Porphyrine(s)-Polyoxométallate. Etudes électrochimiques, photophysiques et photocatalytiques." Responsable du projet : Laurent Ruhlmann (2005-2007).
- \* Financement par l'ANR : "Synthèse et applications de polyoxométallates hybrides fonctionnalisés". Responsable du projet : Emmanuel Lacôte (2005-2007).
- \* Attribution d'un financement BQR (Bonus Qualité Recherche) par l'Université Pierre et Marie Curie pour le projet "Complexation d'un polyoxométallate fonctionnalisé par un récepteur biologique : de l'étude structurale des  $\beta$ -lactamases aux applications médicales". Responsable du projet. (2003-2005).
- \* ACI Blanche "Polymérisation par catalyse supramoléculaire", Membre de l'équipe, Responsable du projet : Dario Bassani (1999-2002)
- \* Bénéficiaire de la Prime d'encadrement doctoral et de recherche depuis octobre 2000 (renouvelée en 2004).
- \* Boursier Deutsche Forschungsgemeinschaft (6/97-8/97)
- \* Howard Hughes Medical Institute Fellow (10/96-5/97)
- \* Allocation du Ministère de la Recherche, France (10/93-9/96)
- \* Bourse d'Etudes de 3<sup>o</sup> Cycle, France (10/92-7/93)
- \* Erasmus, Communauté Européenne (2/92-6/92)
- \* Bourse de mérite, Studienstiftung des Deutschen Volkes, Allemagne (10/87-10/89)
- \* Prix de Thèse de l'Association pour le Développement des Relations entre l'Economie et la Recherche auprès des Universités de Strasbourg et de l'Université de Haute Alsace. (5/97)