



HAL
open science

**Synthèses de nouveaux ligands carbènes à structures
N-hétérocycliques et macro-N-Bis-hétérocycliques
symétriques et dissymétriques. Études de leurs
propriétés photophysiques, biologiques et de
coordination**

Hiba Hussein

► **To cite this version:**

Hiba Hussein. Synthèses de nouveaux ligands carbènes à structures N-hétérocycliques et macro-N-Bis-hétérocycliques symétriques et dissymétriques. Études de leurs propriétés photophysiques, biologiques et de coordination. Chimie. Université de Lorraine, 2022. Français. NNT : 2022LORR0014 . tel-03769019

HAL Id: tel-03769019

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-03769019v1>

Submitted on 3 Apr 2023

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



C2MP



Ecole Doctorale C2MP (Chimie-Mécanique-Matériaux-Physique)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE

Mention : Chimie

Hiba HUSSEIN

Synthèses de nouveaux ligands carbènes à structures *N*-hétérocycliques et macro-*N-bis*-hétérocycliques symétriques et dissymétriques. Etudes de leurs propriétés photophysiques, biologiques et de coordination.

18 Mars 2022

Membres du jury :

Directeur(s) de thèse :	Mme Florence DUMARCAY-CHARBONNIER	Maître de Conférences HDR, Université de Lorraine, L2CM UMR CNRS 7053
Président(e) du jury :	Mme Céline FROCHOT	Directrice de Recherche CNRS, Université de Lorraine, LRGP - UMR CNRS 7274
Rapporteurs :	M. Dominique ARMSPACH	Professeur, Université de Strasbourg, Institut de Chimie de Strasbourg - UMR CNRS 7177
	Mme Angélique SOUR	Chargée de Recherche CNRS HDR, Université de Strasbourg, Institut de Chimie de Strasbourg - UMR CNRS 7177
Examineurs :	M. Jérôme HUSSON	Maître de Conférences, Université de Franche-Comté Institut UTINAM - UMR CNRS 6213
	M. Jean-Bernard REGNOUF DE VAINS	Professeur, Université de Lorraine, L2CM UMR CNRS 7053
Membres invités :	M. Mihayl VARBANOV	Maître de Conférences HDR, Université de Lorraine, L2CM UMR 7053

*Les expériences ne déçoivent pas. Notre déception vient de l'espoir des résultats que l'expérience
ne peut donner...*

S. Liatard

Remerciements

Avant d'exposer les travaux qui ont conduit à ce mémoire, je tiens à remercier toutes celles et ceux qui en ont, d'une manière ou d'une autre, permis la réalisation.

*Tout d'abord, je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à ma directrice de thèse, le Docteur **Florence DUMARCAY** pour m'avoir donné l'opportunité d'effectuer une thèse dans le domaine de la chimie macrocyclique et de coordination sous sa direction. Merci de m'avoir accueillie chaleureusement et de m'avoir mise à l'aise au sein du laboratoire. Merci pour votre confiance et vos conseils qui m'ont permis de développer un esprit critique et d'avancer dans la recherche tout au long de la thèse. Merci pour m'avoir encouragé, aidé et conseillé pendant ces trois années. Merci pour m'avoir supporté lorsque je n'étais pas bien, je vous remercie vraiment du fond du cœur pour tout.*

*J'exprime également ma gratitude envers **Pr. Dominique ARMSPACH** et **Dr. Angélique SOUR** pour avoir accepté de rapporter mon travail de thèse mais aussi **Pr. Jean-Bernard REGNOUF DE VAINS**, **Dr. CNRS Céline FROCHOT** et **Dr. Jérôme HUSSON** pour avoir accepté d'examiner ce travail de thèse.*

*Je remercie vivement **Dr. CNRS Philippe GROS**, directeur du **L2CM**, de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire.*

*Merci au professeur **Marc BELEY** pour ses conseils et le savoir qu'il a pu me transmettre.*

*Je remercie également **Corinne COMOY** pour les conseils et la motivation qu'elle m'a transmises. Merci pour tous les croissants et les pains au chocolat qui nous ont donné beaucoup d'énergie. Je te remercie également pour tous les outils nécessaires (en chimie organique) à la réussite de mes études universitaires sans lesquelles je ne serais pas arrivée jusque-là. Merci pour ton soutien intellectuel et émotionnel.*

*Je tiens à remercier également **Sabrina TOUCHET** et **Sandrine ADACH** pour tous vos conseils avisés et votre amabilité tout au long de la thèse. Ce fut un réel plaisir de discuter et d'échanger avec vous.*

*Je voudrais également exprimer ma reconnaissance envers **Katalin SELMECZI**, pour toute l'aide apportée au cours de la thèse, pour tous les conseils précieux et son soutien moral.*

*Je remercie **Philippe Arnoux** pour sa disponibilité, et surtout ses judicieux conseils qui ont contribué à alimenter ma réflexion. Merci pour vos conseils qui m'ont permis de développer mon esprit critique.*

*Un grand merci au **Dr. Bertrand FOURNIER** pour sa précieuse collaboration en me fournissant des données cristallographiques et théoriques. Je vous remercie pour votre patience et pour tout le temps que vous nous avez accordé. Merci pour vos conseils avisés et votre soutien.*

*Je remercie **Mihayl VARBANOV** et toute l'équipe des biologistes pour avoir pris le temps de réaliser les études sur les molécules et de m'avoir permis d'approfondir mes connaissances en biologie. Je vous remercie pour votre enthousiasme et votre accueil chaleureux.*

*Mes remerciements vont également à **François DUPIRE**, ingénieur d'étude de la plateforme spectrométrie de masse, pour m'avoir beaucoup aidé avec mes échantillons. Un grand merci pour les formations suivies et les connaissances acquises en spectrométrie de masse. Merci pour ta joie de vivre et ton dynamisme.*

*Je tiens par la même occasion à remercier **Sabrina PARANT** et **Tioga GULON** pour votre gentillesse, et l'aide apportée pendant la thèse.*

Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance à toutes les personnes suivantes pour leur aide :

*Tout d'abord, je tiens à remercier les deux personnes qui m'ont énormément épaulé, **Julen** et **Dorian**. Merci de m'avoir aidé et de m'avoir fait beaucoup rire au cours de la thèse. Vous êtes les personnes avec lesquelles j'ai partagé à la fois des fous rires, des larmes, de la colère et surtout du café. **Dorian**, je n'oublierai jamais cette anecdote qui nous a fait rire et pleurer à la fois. Nos premières expériences n'ont pas été fructueuses mais nous avons toutefois appris de nos erreurs. Je nous revois avec ces solutions colorées rouge et bleu dans nos ballons, que nous avons obtenu, au même moment. Nous étions surpris de ces couleurs et finalement, nous nous sommes vite rendu compte qu'il s'agissait en fait d'un petit accident de thermomètre ayant*

provoqué ces couleurs. Deux thermomètres cassés en même temps le même jour avec quelques petits regrets quand même. Mais surtout, à partir de ce moment, une véritable amitié est née !

Tu es un très bon ami, de bons conseils, qui m'a appris beaucoup de choses au cours de la thèse. Je ne te remercierai jamais assez pout tout.

***Julen**, comment te dire ? La première impression ne fut pas la bonne ! Mais en apprenant à te connaître, j'ai su que tu serais un très bon ami pour moi. Tu m'as beaucoup aidé, ta bienveillance, ton écoute, et tes conseils m'ont été d'une grande aide. Tu es un véritable ami pour moi, même dans les moments les plus difficiles, tu as su me redonner le sourire, trouver les bons mots pour me reconforter. Merci pour le chlorure de sodium saturé que tu m'as fourni tout au long de la thèse. Tes kilos de préparation ont beaucoup servi. Merci pour ces pauses café, qui nous ont fait beaucoup de bien. Merci à Julen et Dorian pour ces fous rires et ces moments agréables !*

***Elodie, Alexandre et Lynda**, je tiens à vous témoigner toute ma gratitude. J'ai partagé le bureau avec vous au cours de ces trois années, et ce fut de très agréables moments passés avec vous. Nous nous sommes soutenus et avons beaucoup appris les uns des autres. Vous avez été d'un grand soutien moral et intellectuel. Je n'oublierai jamais tous ces moments passés avec vous, qui nous ont beaucoup rapprochés. Et Alexandre, je t'autorise à utiliser mon petit bécher pour tes pesées en mon absence.*

***A mes frères et à ma sœur**, merci pour vos encouragements, vos fous rires, la joie et la bonne humeur.*

***A mes nièces**, merci pour tout l'amour que vous m'avez apporté et qui m'a fait beaucoup de bien au cours de la thèse.*

***Mes vifs remerciements à mon très cher mari, Ahmad**, qui m'a énormément soutenu émotionnellement. Merci pour tout l'amour et la confiance que tu me donnes chaque jour. Je te remercie pour tes conseils précieux et merci d'être toujours là pour moi.*

*Je souhaite particulièrement remercier ma meilleure amie **Ruaa**, pour son soutien inestimable pendant ces trois années de thèse. Tu as toujours été là pour moi et tu m'as beaucoup aidé émotionnellement et moralement. Merci pour ces fous rires et ta joie de vivre.*

*Je remercie également **Dalel** pour sa bienveillance, sa gentillesse, ses conseils et le soutien apportée au cours de ces trois années de thèse. Nous avons beaucoup partagé ensemble, ri et pleurer ensemble. Merci pour l'énergie que tu as sue me redonner, en particulier avec les pauses Kinder Bueno !*

*A **Isabelle, Kamal, Jérémy, Shady**, je tiens à vous adresser mes remerciements pour vos encouragements et votre aide.*

Je remercie l'ensemble des autres personnes du laboratoire qui ont participé directement ou indirectement dans le développement de ce travail et à la bonne ambiance générale.

*Enfin, je remercie **mes très chers parents** qui ont toujours été là pour moi. Merci pour votre soutien inconditionnel tout au long de la thèse.*

***A mon très cher papa**, à qui je dédie ce travail. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi tout au long de la thèse. Merci de m'avoir épaulé et aidé jusqu'au bout... Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance pour ta présence permanente et tes encouragements.*

Liste des abréviations

AIBN : Azobisisobutyronitrile

Ar : Argon

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

CC₅₀ : Concentration Cytotoxique

CDCl₃ : Chloroforme deutéré

CD₃CN : Acétonitrile deutéré

CH₂Cl₂ : Dichlorométhane

CH₃CN : Acétonitrile

CHCl₃ : Chloroforme

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

d : doublet

dd : doublet de doublet

D₂O : Eau deutérée

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DMF : *N,N'*-Diméthylformamide

DSSC : Dye-Sensitized Solar Cells (Cellules photovoltaïques à colorant)

éq. : Equivalent

g : grammes

Hz : Hertz

HOMO : High Occupied Molecular Orbital

HSAB : Hard and Soft Acids and Bases

IC₅₀ : Concentration Inhibitrice

IS : Indice de Sélectivité

J : Constante de couplage

KHMDS : Bis(trimethylsilyl)amide de potassium

LiHMDS : Bis(trimethylsilyl)amide de lithium

LUMO : Lower Unoccupied Molecular Orbital

m : multiplet

MeOD : Méthanol deutéré

MeOH : Méthanol

MC : Metal-Centered

MLCT : Metal-Ligand Charge Transfer

NBS : *N*-Bromosuccinimide

***n*-BuLi** : *n*-Butyllithium

NHC : *N*-Heterocyclic Carbene (Carbène *N*-Hétérocyclique)

OM : Orbital molecular

PDT : Photodynamic Therapy (Thérapie Photodynamique)

ppm : Partie par million

PS : PhotoSensibilisateur

Rdt : Rendement

RMN : Résonance magnétique nucléaire

ROS : Reactive Oxygen Species

s : singulet

SM : Spectrométrie de Masse

SN : Substitution nucléophile

t : triplet

t.a. : température ambiante

TBDGU : Tétrabromodiphénylglycoluril

***t*BuOK** : *tert*-Butylate de potassium

THF : Tétrahydrofurane

T(°C) : Température

UV : Ultraviolet

δ : déplacement chimique

Table des matières

Introduction générale	1
Chapitre I : Etat de l'art	5
I. Différentes familles de macrocycles	8
1. Les éthers-couronnes.....	8
2. Les macrobicycles.....	11
<i>a. Histoire et découverte des premiers cryptands</i>	11
<i>b. Famille de cryptands à base de 2,2'-bipyridine</i>	12
3. Les macrocycles « multibranchés » - hémicages.....	14
4. Les cyclophanes.....	19
II. Les carbènes N-Hétérocycliques (NHCs)	21
1. Différentes familles de NHCs.....	21
2. Histoire et découverte.....	22
3. Propriétés des NHCs libres.....	24
<i>a. Propriétés électroniques</i>	24
<i>b. Propriétés stériques</i>	25
4. Propriétés de la liaison Métal-Ligand.....	26
<i>a. Propriétés électroniques</i>	26
<i>b. Propriétés stériques</i>	27
III. Les macrocycles-NHCs	28
1. Premiers exemples de macrocycles-diNHCs de type cyclophane et complexes d'Argent(I) associés.....	28
2. Exemples de macrocycles tétra-NHCs de type cyclophane et divers complexes de métaux de transition développés : vers différentes applications.....	30
<i>a. Sels de tétrabenzimidazolium macrocycliques à différentes longueurs de liaisons flexibles et complexes de Ni(II), Pt(II) et Pd(II) associés</i>	31
<i>b. Complexes de Cu(I)-tétra-NHCs : vers des propriétés de photoluminescence</i>	33
<i>c. Complexes de Fer(II)-tétra-NHCs : vers des applications en catalyse</i>	35
<i>d. Complexes di- et tétra-NHCs d'Argent(I) : vers des applications dans le domaine biomédical</i>	39
IV. Les photosensibilisateurs	43
V. Objectifs de la thèse	46
Bibliographie	47
Chapitre II : Synthèse des différentes familles de macrocycles potentiels NHCs	51
<i>Première partie : Les macrocycles coronocarbéniques L1-L6</i>	53
I. Stratégies de synthèse des briques moléculaires	56
1. Brique moléculaire : 6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine 2	56
<i>a. Synthèse du 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine 1</i>	56

b.	Synthèse de la 6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine 2	57
2.	Brique moléculaire : 4,4'-bis-(carbométhoxy)-6,6'-dibromo--2,2'-bipyridine 8	63
a.	Synthèse du 4,4'-bis-(carbométhoxy)-2,2'-bipyridine 7	63
b.	Synthèse du 4,4'-bis-(carbométhoxy)-6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine 8	64
3.	Brique moléculaire : 4,4'-(bis-bromométhyl)-2,2'-bithiazole 9	65
II.	Synthèse des macrocycles coronocarbéniques	67
1.	Synthèse des macrocycles L1 à L3	68
a.	Première méthode : Macrocyclisation « one pot ».....	68
b.	Deuxième méthode de macrocyclisation.....	76
2.	Synthèse des macrocycles L4-L6 via la seconde méthode de synthèse.....	80
III.	Synthèse des héli-ligands méthylés L1''-L3''	85
IV.	Structures DRX obtenues pour les macrocycles L1, L3, L4 et L5	86
Deuxième partie : Les macrocycles flexibles de type tétra-imidazoliums potentiels carbènes		93
I.	Stratégies de synthèse de la brique moléculaire	98
1.	Les méthodes classiques de fonctionnalisation des N-hétérocycles carbéniques.....	98
2.	Synthèse du précurseur 3,5-bis(imidazole-1-yl)-pyridine 10	102
II.	Méthodes de synthèse du macrocycle L7	103
1.	Réaction de « fermeture-clip ».....	103
a.	Première étape : formation de l'intermédiaire de monoquaternarisation.....	103
b.	Seconde étape : macrocyclisation de L7 , réaction « fermeture-clip ».....	104
2.	Réaction de macrocyclisation en séquence « one pot ».....	106
III.	Synthèses de cages flexibles à chaînes carbonées n = 1, 2, 3 ou 4 carbones	115
1.	Synthèses des macrocycles à chaînes carbonées n = 4 et 3 carbones, L8 et L9	115
a.	Synthèse des macrocycles L8 et L9 via la séquence en « one pot ».....	116
b.	Tentatives de synthèse des macrocycles L8 et L9 via la réaction « fermeture-clip » en deux étapes.....	119
2.	Synthèses des intermédiaires à chaînes carbonées n = 2 et 1 carbones, L10' et L11'	120
Troisième partie : Les macrocycles cryptocarbéniques		123
I.	Synthèse du cryptate [bpy.bpy]	127
II.	Synthèse des sels d'imidazolium	129
1.	Synthèse du sel d'imidazolium 13 à chaîne carbonée n = 1 carbone.....	129
a.	Essais réalisés avec le dibromométhane.....	130
b.	Essais réalisés avec le bromochlorométhane.....	130
2.	Synthèse du sel d'imidazolium 14 à chaîne carbonée n = 2 carbones.....	133
III.	Synthèse de cryptocarbènes macrocycliques	136
1.	A partir du sel d'imidazolium 13	136
2.	A partir du sel d'imidazolium 14	144
IV.	Perspectives envisagées	146

<i>Bibliographie</i>	151
Troisième chapitre : Etudes physico-chimiques, photophysiques et biologiques des macrocycles et ligands flexibles	153
<i>Première partie : Etudes photophysiques</i>	155
I. Etude par spectroscopies UV-Visible et fluorescence des neuf macrocycles L1-L9 et des cinq pinces L1'-L3', L1'' et L3''	157
1. UV : Loi d'absorption de la lumière – Loi de Beer-Lambert.....	157
2. Phénomène de photoluminescence : Fluorescence.....	157
3. Interactions lumière/molécule organique : le diagramme d'énergie de Perrin-Jablonski	158
4. Etude de la fluorescence des molécules et mesure du rendement quantique de fluorescence	161
a. Mesures de fluorescence.....	161
b. Calcul des rendements quantiques de fluorescence	166
5. Interprétation des résultats.....	167
II. Etude de production d'oxygène singulet ¹O₂ des neuf macrocycles L1-L9 et des cinq pinces L1'-L3', L1'' et L3''	174
1. Histoire et découverte de l'oxygène singulet	174
2. Formation et structure électronique de l'oxygène singulet	175
3. Photo-production indirecte de l'oxygène singulet.....	178
4. Détection de l'oxygène singulet par mesure directe en solution	180
5. Etude de production d'oxygène singulet des molécules et estimation du taux de production d'oxygène singulet.....	180
a. Mesures de production d'oxygène singulet	180
b. Calculs des rendements quantiques d'oxygène singulet.....	182
6. Interprétation des résultats.....	183
III. Conclusion	196
<i>Deuxième partie : Etudes de complexation des macrocycles L1-L7 et du ligand flexible L1''</i>	199
I. Etude des complexes avec les macrocycles de type coronocarbène L1-L6	201
1. Etudes expérimentales	201
a. Etudes de complexation en présence de Fer(II)	202
2. Etudes théoriques.....	218
b. Etudes de complexation en présence d'Argent(I).....	221
II. Etude des complexes dans le cas du dérivé N-bis-hétérocyclique diméthyl-bis-imidazolium L1''	232
1. Etudes expérimentales	232
a. Etudes de complexation en présence de Cuivre(I)	232
b. Etudes de complexation en présence d'Argent(I).....	234
c. Etudes de complexation en présence de Platine(II)	238
2. Etudes théoriques.....	243

III. Etudes de complexation du macrocycle flexible L7 avec le Fer(II)	251
1. Etudes expérimentales.....	251
2. Etudes théoriques.....	258
IV. Conclusion et perspectives	264
<i>Troisième partie : Etude de la formation et de la stabilité des coronocarbènes macrocycliques L1-L6 dans l'eau</i>	265
I. Exemple de la littérature	267
II. Etude cinétique réalisée sur les macrocycles L1-L6	270
<i>Quatrième partie : Etude biologique préliminaire des macrocycles L1-L6</i>	281
I. Bactéries : définition, classification et antibiorésistance	283
II. Eudes biologiques antibactériennes des macrocycles L1-L6	287
<i>Bibliographie</i>	293
Conclusion générale	297
Partie expérimentale	303
ANNEXES	337

Introduction générale

Depuis la première structure cristalline rapportée par Arduengo en 1991¹, les carbènes *N*-hétérocycliques (NHCs) et leurs complexes métalliques ont attiré l'attention de nombreux chercheurs et leurs applications se sont élargies². La plupart de ces architectures supramoléculaires ont été développées pour leurs propriétés photoactivables en tant que photosensibilisateurs (PS) dans de nombreux domaines tels que la photothérapie dynamique³, les cellules photovoltaïques sensibilisées par des colorants⁴ et la catalyse⁵.

Cependant, seules quelques études ont porté sur la préparation de structures combinant à la fois un macrocycle et un imidazolium et sur leurs complexes de coordination métalliques. Parmi elles, des ligands macrocycliques tétra-NHCs ont été rapportées avec des structures similaires aux porphyrines, montrant de meilleurs transferts électroniques vers le métal de transition en raison de la présence des unités NHCs^{6, 7}. Des macrocycles plus petits contenant des cycles azolium ont également été décrits. Dans ce cas, les NHCs intégrés dans le cycle macrocyclique permettent des fonctions synergiques et ont été notamment appliqués en catalyse organométallique⁸.

De plus, les ligands *bis*-hétérocycliques ont une grande importance en chimie de coordination, comme l'illustrent les différents cryptands et coronands *bis*-hétérocycliques symétriques et asymétriques décrits dans la littérature⁹. Ces composés et leurs complexes présentent des propriétés photochimiques remarquables (luminescence, effet d'antenne) en raison des hétéroatomes donneurs présents dans leur structure fortement chélatrice couplé à un système d'électrons π délocalisés¹⁰. Dans la continuité des résultats et conclusions issus de récents travaux de recherche réalisés au laboratoire, mettant en évidence l'intérêt de ligands *N*-hétérocycliques (NHCs) dans l'amélioration des propriétés photophysiques de leurs complexes de Fer pour la préparation de nouveaux pigments colorés applicables aux cellules photovoltaïques, notre objectif était donc de combiner les entités NHCs et *bis*-hétérocycliques, et donc les propriétés photophysiques qui leur sont associées, dans de nouvelles structures supramoléculaires organisées : les **macrocycles de carbènes *N*-bis-hétérocycliques**. Pour cela

¹ Arduengo A.J., Harlow R.L., Kline M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 361.

² Hopkinson M.N., Richter C., Schedler M., Glorius F., *Nature*, **2014**, 510, 485–496.

³ Ryan R.T., Stevens K.C., Calabro R., Parkin S., Mahmoud J., Kim D.Y., Heidary D.K., Glazer E.C., Selegue J.P., *Inorg. Chem.*, **2020**, 59(13), 8882–8892.

⁴ Pastore M., Duchanois T., Liu L., Monari A., Assfeld X., Haacke S., Gros P., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2016**, 18, 28069–28081.

⁵ Wang W., Cui L., Sun P., Shi L., Yue C., Li F., *Chem. Rev.*, **2018**, 118, 9843–9929.

⁶ Anneser M.R., Elpitiya G.R., Powers X.B., Jenkins D.M., *Organometallics*, **2019**, 38, 981–987.

⁷ McKie R., Murphy J.A., Park S.R., Spicer M.D., Zhou S.-Z., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2007**, 46 (34), 6525–6528.

⁸ Davalos A.R., Sylvester E., Diver S.T., *Organometallics*, **2019**, 38, 2338–2346.

⁹ Alpha B., Anklam E., Deschenaux R., Lehn J.-M., Pietraskiewicz M., *Helv. Chim. Acta.*, **1988**, 71, 1042–1052.

¹⁰ Rodriguez-Ubis J.-C., Alpha B., Plancherel D., Lehn J.-M., *Helv. Chim. Acta.*, **1984**, 67, 2264–2269.

nous nous sommes basés sur notre savoir-faire antérieur acquis depuis plusieurs années en synthèse et propriétés photophysiques (luminescence, effet d'antenne) de cryptands et coronands *bis*-hétérocycliques symétriques et dissymétriques, incluant une large variabilité dans la nature des hétérocycles utilisés.

Dans un premier chapitre, nous commencerons par rappeler quelques familles de macrocycles bien connues de la littérature. Nous nous intéresserons ensuite à la famille des carbènes *N*-Hétérocycliques et aux propriétés connus qu'ils apportent lors de la coordination du métal au ligand. Nous étudierons par la suite des composés combinant des macrocycles aux pré-ligands NHCs, en donnant quelques exemples de familles de macrocycles-NHCs, plus particulièrement des tétra-NHCs et des applications qui découlent de ces molécules photoactivables, en présence ou en absence de métaux de transition. Pour finir, nous nous intéresserons aux photosensibilisateurs en citant quelques exemples.

Dans un second chapitre, nous décrirons les synthèses de trois nouvelles familles de macrocycles potentiels NHCs originales. Dans un premier temps, nous détaillerons la préparation de la famille des macrocycles *N-bis*-hétérocycliques coronocarbéniques. Dans un second temps, nous décrirons celle de la famille des macrocycles de structures flexibles de type tétra-imidazoliums potentiels NHCs, ayant pour motif principal le 3,5-*bis*-(imidazole-1-yl)-pyridine possédant différentes longueurs de chaînes carbonées. Pour finir, nous expliquerons les synthèses de la troisième famille correspondant à des macrocycles *bis*-hétérocycliques cryptocarbéniques, inspiré de la famille des cryptands^{9,10}, bien connues à ce jour.

Dans un troisième chapitre, découpé en trois parties, nous étudierons dans une première partie les propriétés photophysiques des macrocycles et intermédiaires réactionnels potentiels NHCs synthétisés, plus particulièrement de leurs propriétés de fluorescence et de production d'oxygène singulet. Dans une seconde partie, nous nous intéresserons à l'étude de des propriétés de coordination des macrocycles et intermédiaires en présence de différents métaux de transition tel que le Fer(II), le Cu(I), l'Ag(I) et le Pt(II). Ces métaux sont très en vue en particulier dans le domaine biomédical où ils sont de plus en plus explorés.

En parallèle de ce travail, nous discuterons, d'une étude sur la stabilité des coronocarbènes macrocycliques **L1-L6** réalisée dans une solution d'eau deutérée par échange des protons H / D. Et enfin, dans une troisième partie, nous nous intéresserons aux études des propriétés biologiques des macrocycles coronocarbéniques **L1-L6**, plus particulièrement des études, bactériologiques de ces macrocycles.

Chapitre I :

Etat de l'Art

Personne dans la vie de tous les jours ne dirait qu'une cage (pour oiseaux ou animaux sauvages), même si elle est joliment conçue et splendidement décorée, est belle et attrayante, en raison de la conscience de sa fonction répréhensible. Les cages ne sont pas des objets artistiques.

La chimie est différente...

Synthétiser une cage moléculaire et y placer une entité chimique (ion métallique, anion ou molécule) est considéré comme une action méritoire et admirable. La conception et la synthèse de cages au niveau moléculaire sont devenues des activités si courantes et si distinguées qu'elles sont mentionnées dans le dictionnaire Merriam-Webster en ligne¹¹ comme "un arrangement d'atomes ou de molécules liés de manière à enfermer un espace dans lequel un autre atome ou ion (d'un métal, par exemple) peut résider". Nous pouvons ajouter qu'un produit chimique encagé peut bénéficier de certaines propriétés spéciales qui ne sont pas accordées à ses homologues non encagés.

Nous admirons l'ingéniosité et l'habileté des chimistes de synthèse pour la conception d'hôtes polycycliques en forme de cage, conçus pour l'inclusion d'une variété d'invités, mais aussi capables de générer chez le spectateur des émotions et des satisfactions d'origine esthétique.

C'est pourquoi vivre dans une cage moléculaire est un privilège notable, comme nous allons essayer de le démontrer dans ce chapitre.

La chimie des ligands macrocycliques a pris un grand essor dans le monde de la recherche, notamment en raison de leurs structures et de leurs géométries. Ils contiennent, pour certains, des hétéroatomes et possèdent ainsi d'intéressantes propriétés conformationnelles et chimiques.

La chimie de coordination est née avec les métaux de transition. L'atome d'azote de l'amine sp^3 est le donneur privilégié pour établir de fortes interactions de coordination σ et l'ammoniac est le ligand prototype pour les ions de métaux de transition. D'autre part, pour les ions métalliques du bloc s, c'est l'oxygène sp^3 qui est l'atome donneur présentant la plus grande affinité et l'eau devrait être le ligand prototype.

¹¹ Voir <http://www.merriam-webster.com/dictionary/cage>. Consulté le 20 octobre 2021.

En effet, les sels de métaux alcalins et alcalino-terreux se dissolvent dans l'eau, milieu où le métal est entouré d'une enveloppe de molécules de solvant de coordination.

Cependant, ces « aquacomplexes » ne sont pas assez stables pour être isolés et lors de la cristallisation, des sels se forment dans lesquels l'ion métallique interagit directement (électrostatiquement) avec l'anion.

La chimie de coordination des métaux de transition a enseigné quelques astuces pour améliorer la stabilité des complexes, par exemple en utilisant des ligands multidentés. Cependant, la stabilité intrinsèque des complexes d'ions métalliques à bloc s avec des ligands contenant des atomes donneurs d'oxygène sp^3 est si faible que le simple effet de chélation échoue : en fait, des complexes peu stables sont formés avec des ligands de type sp^3 .

Mais, si l'effet chélate ne fonctionne pas, **l'effet macrocyclique**, lui, fonctionne.

Ainsi les macrocycles, par leur géométrie, permettent la stabilisation d'états d'oxydation inhabituels des atomes métalliques centraux. Ces ligands macrocycliques possèdent en effet plusieurs atomes donneurs d'électrons ce qui leur permet de se coordiner de façon forte aux atomes métalliques centraux, en particulier avec divers cations métalliques.

Nous allons tout d'abord commencer par décrire différentes familles de macrocycles avant de définir ce que sont les Carbènes *N*-Hétérocycliques (NHCs). Nous discuterons par la suite de l'avantage que confère l'association de ces deux familles pour la construction de macrocycles Carbéniques *N*-Hétérocycliques ainsi que de leurs complexes métalliques. Nous verrons que l'ajout de métaux à l'intérieur de ces cages peut apporter de réelles propriétés pour diverses applications.

I. Différentes familles de macrocycles

1. *Les éthers-couronnes*

La chimie des macrocycles s'est principalement développée dans le domaine de la chimie supramoléculaire, définie comme étant une chimie basée sur la non-covalence et le résultat d'interactions moléculaires faibles (liaisons hydrogènes, liaison de Van der Waals et interactions électrostatiques).

Dans les années 60, même si le concept d'interactions intermoléculaires était largement connu en biologie, il n'existait encore pas d'exemple de système supramoléculaire macrocyclique de synthèse. La percée est arrivée en 1967, grâce au travail pionnier de C. J. Pedersen¹², un chimiste industriel travaillant pour DuPont. Lors de sa tentative de synthèse d'un ligand multidentate pour le cuivre et le vanadium, le bis[2-(o-hydroxy-phénoxy)-éthyl]éther **1**, Pedersen a accidentellement synthétisé le premier exemple **2** d'une nouvelle classe de composés que l'on peut considérer comme le début de la chimie supramoléculaire macrocyclique purement synthétique : les *éthers-couronnes*, qui ont une forme de couronne (schéma 1).

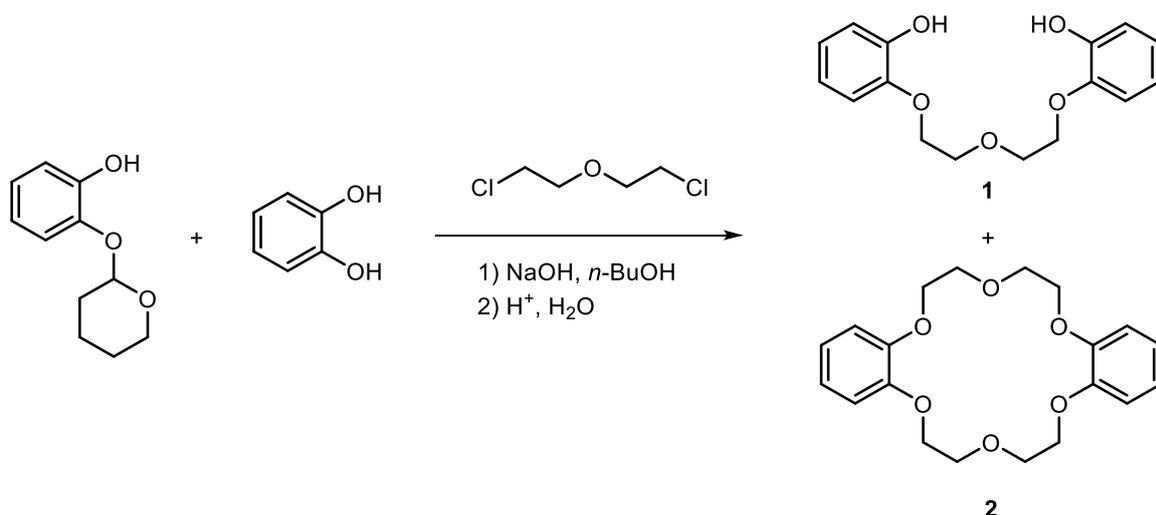


Schéma 1 : Synthèse du premier éther-couronne 2 décrit par Pedersen

La figure 1 montre la structure d'un polyéther cyclique **3** représenté sur la figure 1.(a, b), constitué de 18 atomes et contenant six atomes d'oxygène¹³, qui a reçu le nom trivial de 18-couronne-6. Le terme "couronne" a été suggéré par l'arrangement plissé des atomes de carbone sp^3 et d'oxygène sp^3 , comme illustré par la figure 1.(c, d). La complexation de l'ion K^+ dans le composé **3** entraîne une réorganisation de celui-ci, de manière symétrique, ce qui lui permet de se coordonner avec six liaisons équivalentes à des atomes d'oxygène éthers. En effet, la couronne semble faite sur mesure pour K^+ , qui s'insère parfaitement dans celle-ci.

¹² Pedersen C. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 2495.

¹³ Seiler P., Dobler M., Dunitz J. D., *Acta Crystallogr.*, **1974**, B30, 2744–2745.

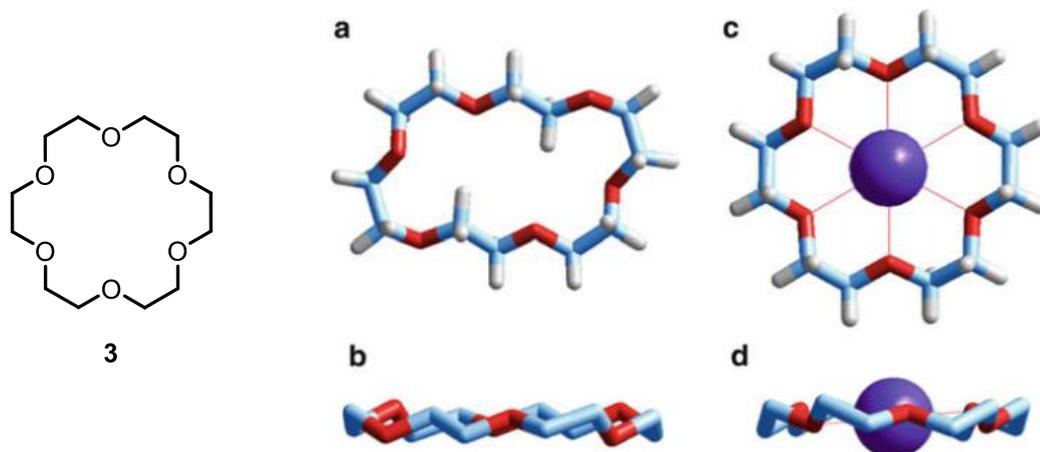


Figure 1 : Structures du polyéther cyclique libre 18-couronne-6, 3 (a, b) et de son complexe K^+ (c, d). L'arrangement plissé des atomes de carbone et d'oxygène hybridés sp^3 du polyéther explique le nom trivial de "couronne".

L'étude de l'interaction en solution d'une variété de polyéthers cycliques de taille de cavité différente avec une classe homogène de cations sphériques de rayon différent, par exemple des métaux alcalins, a offert l'opportunité d'évaluer les effets géométriques sur la stabilité thermodynamique des complexes et d'introduire le concept de sélectivité de taille.

L'évolution idéale des ligands pour un cation à bloc s, contenant des atomes donneurs d'oxygène sp^3 est illustrée à la figure 2.

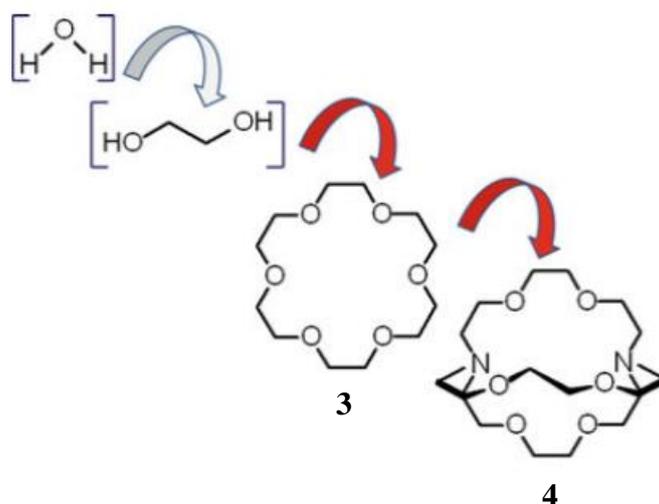


Figure 2 : Évolution des ligands contenant des atomes donneurs d'oxygène sp^3 . Seuls les éthers-couronnes (par exemple 3, 18-couronne-6) et les cryptands (par exemple 4, 2.2.2 crypt) forment des complexes stables avec les ions métalliques du bloc s.

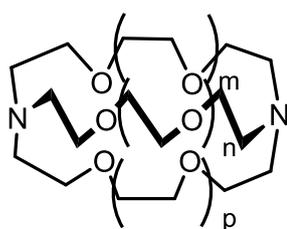
Comme représentée sur la figure 2 l'évolution des ligands a permis d'introduire une nouvelle famille de macrobicycles, les *cryptands*. Il s'agit de molécules composées d'un assemblage cyclique ou polycyclique de ligands contenant au moins trois sites liants pour une sorte de cation.

2. Les macrobicycles

a. Histoire et découverte des premiers cryptands

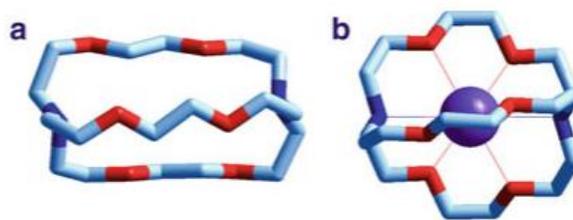
La synthèse de composés macrobicycliques contenant des hétéroatomes peuvent se comporter au niveau des propriétés de complexation de façon analogue aux ligands macrocycliques, mais peuvent être susceptibles de présenter des propriétés nouvelles.

En 1969, Jean-Marie Lehn, jeune professeur à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, avec ses étudiants Bernard Dietrich et Jean-Pierre Sauvage¹⁴, a rapporté la synthèse d'une famille d'analogues tridimensionnels des éthers couronnes, auxquels on a donné le nom trivial de "cryptands" (en référence à la chapelle secrète d'une cathédrale, où sont conservés les objets les plus précieux du culte). Lehn et Coll.⁴ ont été à l'origine de la synthèse des molécules macrobicycliques, et ont préparé des *cryptands diaza-polyoxa [2.2.2]* possédant une cavité adaptée aux cations alcalins tel que le sodium et le potassium (figure 3).



diaza-polyoxa [2.2.2]

- i. $m = n = p = 1$;
- ii. $m = n = 1$; $p = 2$;
- iii. $m = 1$; $n = p = 2$;
- iv. $m = n = p = 2$;



*Figure 3 : Structure des dérivés de cryptands **diaza-polyoxa [2.2.2]** à différentes longueurs de liaison i, ii, iii, iv. Structure du **diaza-polyoxa [2.2.2]** i.⁵(a) et de son complexe de potassium (b)⁶, telles qu'obtenues à partir d'études de diffraction des rayons X sur les composés cristallins. Les atomes d'hydrogène ont été omis pour plus de clarté.*

¹⁴ Dietrich B., Lehn J.-M., Sauvage J.-P, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 34, 2885.

La figure 3.a montre la structure du diaza-polyoxa [2.2.2] à l'état cristallin, avec une cavité ellipsoïdale¹⁵. Lors de l'inclusion de l'ion K⁺ (figure 3.b), le cryptand se réarrange afin de former une sphère autour du métal¹⁶. Dans le cryptate, le métal établit des interactions de coordination avec les six atomes d'oxygène et avec les deux atomes d'azote.

Ces travaux ont été poursuivis par la préparation de leurs analogues aminés et dès 1976, Vögtle¹⁷ introduit un motif hétérocyclique tel que la pyridine [2.2.1py]. Il décrit un peu plus tard, la synthèse d'un macrobicyclic contenant un motif bipyridine [2.2.bpy] **diamide** en remplaçant le motif pyridine (figure 4).

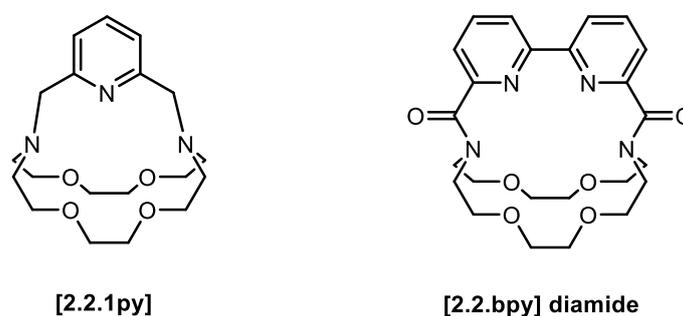


Figure 4 : Structures des macrobicycles [2.2.1py] et [2.2.bpy] diamide

Dans les années 90, Lehn et coll.¹⁸ ont continué dans ce sens et ont préparé une série de macrobicycles incorporant des motifs bipyridine, phénanthroline, bithiazole, biimidazole et biisoquinoline. La construction de ligands macrobishétérocycliques monotopiques contenant des sous-unités chélatantes hétérocycliques, fortement stabilisatrices par la présence d'un hétéroatome donneur, tel que l'azote par exemple, couplées à un système électronique π délocalisé, permet de combiner à la fois les fortes propriétés de complexation des hétérocycles et les propriétés photophysiques qui découlent de ces complexes.

b. Famille de cryptands à base de 2,2'-bipyridine

¹⁵ Metz B., Moras D., Weiss R., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1976**, 2, 423–429.

¹⁶ Metz B., Moras D., Weiss R., *Acta Crystallogr.*, **1973**, B29, 383–388.

¹⁷ Wehner W., Vögtle, F., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 30, 2603.

¹⁸ a) Rodriguez-Ubis J.-C., Alpha B., Plancherel D., Lehn J.-M., *Helv. Chim. Acta.*, **1984**, 67, 2264. ; b) Alpha B., Anklam E., Deschenaux R., Lehn J.-M., Pietraskiewicz M., *Helv. Chim. Acta.*, **1988**, 71, 1042.

Cette nouvelle famille de ligands, les *cryptands*, a permis d'observer un grand progrès en chimie supramoléculaire.

L'étude des propriétés de complexation des cryptands avec certains métaux, tels que les terres rares, a permis de révéler des propriétés d'émission de fluorescence avec des durées de vie élevées. Néanmoins, les bandes d'absorption de leurs ions sont faibles et l'excitation directe de leur niveau émissif est très faible. Pour augmenter le rendement quantique de fluorescence, le métal peut être complexer à un chromophore susceptible d'être excité par des radiations lumineuses et de transférer cette énergie jusqu'au niveau émissif de l'ion. Les chromophores les plus utilisés dans la littérature correspondent aux hétérocycles azotés, en particulier la **2,2'-bipyridine** que l'on va retrouver dans de nombreuses structures.

Dans cette famille, le ligand le plus connu est le cryptand trisbipyridine¹⁹ **trisbpy** (figure 5) initialement décrit par J.M. Lehn¹⁴, puis développé par la société Cis Bio International. En raison de leur structure tridimensionnelle, les complexes d'ions lanthanides Ln(III) sont caractérisés généralement par des constantes de stabilité très élevées en milieu aqueux et surtout par une excellente stabilité cinétique.

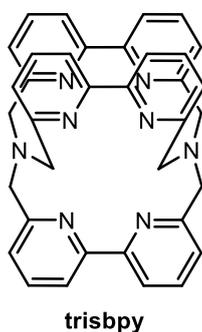


Figure 5 : Structure du cryptand trisbipyridine

En 2019, une autre étude²⁰ a porté sur la synthèse de cryptates luminescents à base de trisbipyridine avec des lanthanides tels que l'Europium(III) et le Neodymium(III), et l'utilisation d'unités 2,2'-bipyridine et d'unités 2,2'-bipyridine -*N,N'*-dioxyde (figure 6), déjà connu de la littérature²¹.

Les espèces **2-Ln** et **3-Ln** sont particulièrement utiles car elles partagent les mêmes types d'atomes donneurs (pyridine-*N*, pyridine-*N*-oxyde et amine tertiaire-*N*) et ne diffèrent que par

¹⁹ Alpha B., Balzani V., Lehn J.-M., Perathoner S., Sabbatini N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 1266-1267.

²⁰ Trautnitz M. F. K., Doffek C., Seitz M., *ChemPhysChem.*, **2019**, 20, 2179-2186.

²¹ Lopez E., Chypre C., Alpha B., Mathis G., *Clinical chemistry*, **1993**, 39(2), 196-201.

les rapports des trois atomes donneurs possibles.

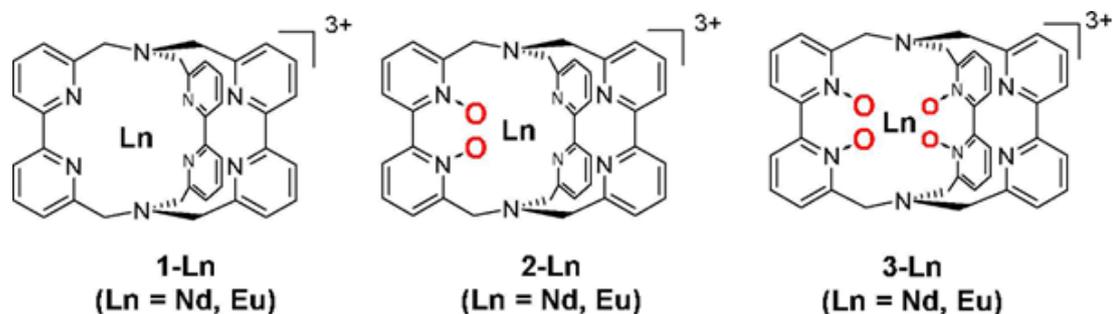


Figure 6 : Structures des cryptates développés par Trautnitz et Coll.

Les auteurs ont montré l'influence de ces derniers sur les temps de vie radiatifs dans les complexes d'Europium(III) et, pour la première fois de Néodymium(III). Ces motifs moléculaires réduisent les temps de vie. Ils ont permis d'identifier la 2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxyde comme un outil essentiel pour la conception par synthèse de complexes de lanthanoïdes avec de petites durées de vie radiative et utile pour la chimie de coordination des lanthanoïdes.

3. Les macrocycles « multibranchés » - hémicages

En plus de la chimie des cryptands, il existe également les macrocycles « multibranchés », encore appelés macrocycles de type hémicage.

L'introduction de bras latéraux constitués d'unités monodentes (ou polydentes) sur des macrocycles permet d'obtenir des récepteurs combinant forte stabilité et flexibilité structurale. La cavité macrocyclique assure une rigidité à l'ensemble tandis que les bras latéraux assurent une structure tridimensionnelle.

L'une des structures macrocycliques la plus utilisée est sans doute le *cyclène* (tétraaza-1,4,7,10-cyclododécane) où les quatre bras latéraux portent des fonctions complexantes (acide carboxylique, acide phosphorique, amide) dont l'une porte également un chromophore. Des complexes très stables en milieu aqueux sont obtenus avec les ions Ln(III) tant au niveau

stabilité thermodynamique que cinétique. Quelques exemples de ligands dérivés du cyclène sont représentés ci-dessous dans la figure 7 (molécules **A**²² et **B**²³).

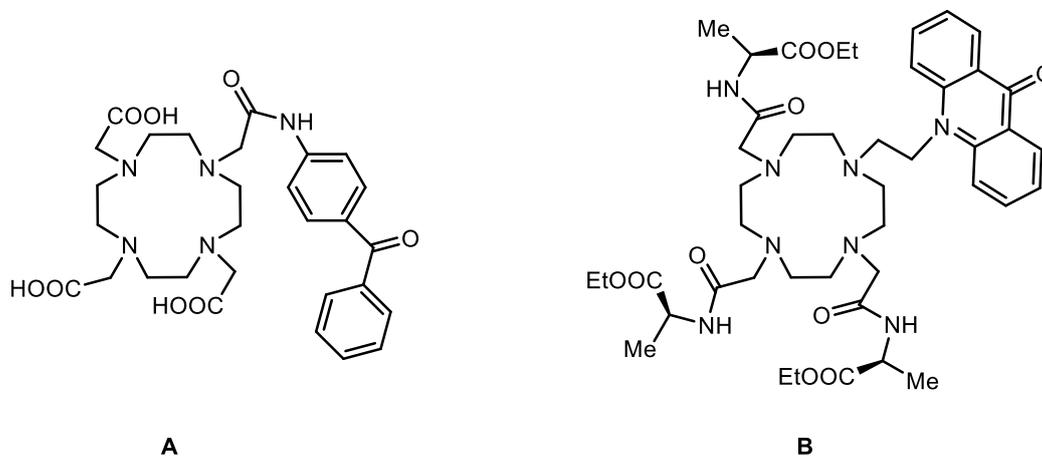


Figure 7 : Structures des dérivés de cyclènes A et B

Il existe également d'autres structures macrocycliques « multibranchés » avec des structures rigides de nature *bis*-hétérocyclique, très similaires aux structures des cryptands que nous avons décrites précédemment. Le but est de greffer deux antennes bipyridines sur un macrocycle photosensible, comme par exemple, la cage **[bpy.bpy]**¹⁴, représenté sur la figure 8.

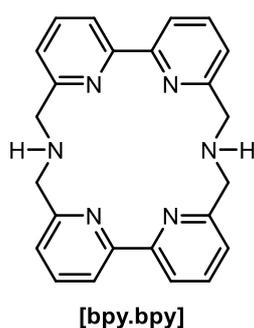


Figure 8 : Structure de la [bpy.bpy]

²² Dadabhoy A., Faulkner S., Sammes P.J., *Chem. Soc., Perkin Trans.*, 2, **2002**, 348-357.

²³ Murray B.S., New, E.J., Pal R., Parker D., *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 2085-2094.

Ziessel²⁴ décrit la synthèse d'un macrocycle incorporant cette fois-ci deux unités bipyridines avec deux fonctions ester phosphonate fixés sur les deux azotes « tête de pont » (figure 9).

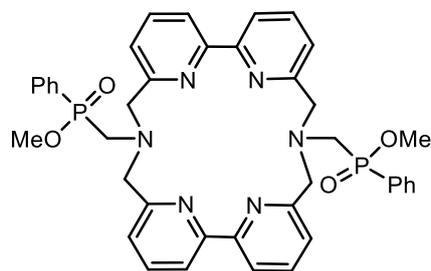


Figure 9 : Macrocycle hémicage synthétisé par Ziessel

Ce composé, obtenu en mélange de diastéréoisomères, a été préparé en faisant réagir le macrocycle [**bpy.bpy**] avec du paraformaldéhyde et de la diméthylphénylphosphonite.

Ses complexes d'euprium et de terbium présentent une intensité de luminescence importante malgré un faible coefficient d'absorption.

Ce même auteur décrit la synthèse d'un macrocycle possédant quatre unités *bis*-hétérocycliques (figure 10). Sa méthode est basée sur la préparation de ligands polybipyridines²⁵ dans laquelle deux équivalents de bromoéthylbipyridine réagissent avec un équivalent de [**bpy.bpy**] en présence de Na₂CO₃.

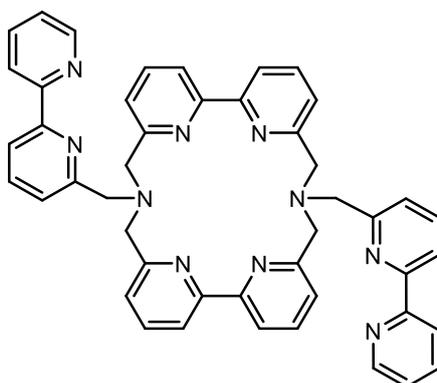


Figure 10 : Structure de la molécule synthétisée par Ziessel et Coll.²⁵

L'intérêt de ce type de molécules est que leur chimie de coordination a montré des propriétés de luminescence très intéressantes et plus particulièrement avec les structures hémicages reliées

²⁴ Sabbatini N., Guardigli M., Bolletta F., Manet I., Ziessel R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 1501.

²⁵ Ziessel R., Lehn J.-M., *Helv. Chim. Acta.*, **1990**, 73, 1149.

à deux bras *bis*-bipyridines (figure 10) avec des coefficients d'extinction supérieur au cryptate trisbipyridine (figure 6), cela s'explique par la présence d'une unité bipyridine supplémentaire. D'autres études avec les ligands hémicages à base de la molécule [**bpy.bpy**] ont été réalisées en exploitant la photoluminescence pour des applications biomédicales, par exemple, en tant qu'agents théranostiques.

Par exemple, une étude récente²⁶ a porté sur ces structures en y greffant d'autres hétérocycles tels que des pyridines. Deux complexes d'Europium(III) avec des ligands *bis*-bipyridine azamacrocycliques [**bpy.bpy**] présentant des bras flexibles, avec ou sans groupes donneurs π -conjugués, ont été synthétisés (figure 11).

Ces nouveaux systèmes chélatants de l'Europium(III) ont été conçus de façon à combiner à la fois une grande stabilité thermodynamique dans l'eau tout en possédant de bonnes propriétés *d'absorption à deux photons (ADP) et de luminescence*.

L'ADP correspond à une absorption simultanée de deux photons de fréquences identiques ou différentes dans le but d'exciter une molécule dans un état donné, généralement l'état fondamental à un état électronique de plus haute énergie.

L'ADP peut alors produire de la fluorescence excitée à deux photons. Il en découle de nombreuses applications telles que l'imagerie médicale et la photochimiothérapie²⁷.

Dans cette étude, grâce à ces molécules, des stratégies prometteuses pour la conception de nouvelles biosondes sont envisagées. Il s'agit de sondes biomoléculaires pour mesurer la présence ou la concentration de molécules biologiques, de structures biologiques, de micro-organismes, en traduisant une interaction biochimique à la surface de la sonde en un signal physique quantifiable. Ces biosondes ont été développées pour le traitement de maladies infectieuses.

Ils ont montré que le ligand non fonctionnalisé **C** avec **L¹** (R = H) conduit à la formation d'un complexe d'Europium très stable dans l'eau, présentant de fortes propriétés de luminescence ($\Phi_f = 13\%$) mais une absorption à deux photons médiocre. D'autre part, le complexe d'Europium avec le ligand basé sur l'antenne conjuguée étendue **D** avec **L²** (R = groupement donneur π -conjugué) présente une section d'absorption à deux photons élevée (de 45 GM ; 1 GM = 10^{-50} cm⁴.s.photons⁻¹) à 720 nm mais n'est pas très luminescent dans l'eau ($\Phi_f = 1,3\%$).

²⁶ Bourdolle A., Allali M., Mulatier J.-C., Le Guennic B., Zwier J. M., Baldeck P., Bünzli J.-C. G., Andraud C., Lamarque L., Maury O., *Inorg. Chem.*, **2011**, 50, 4987-4999.

²⁷ Jenni S., Bolze F., Bonnet C. S., Pallier A., Sour A., Tóth E., Ventura B., Heitz V., *Inorg. Chem.* **2020**, 59, 19, 14389-14398.

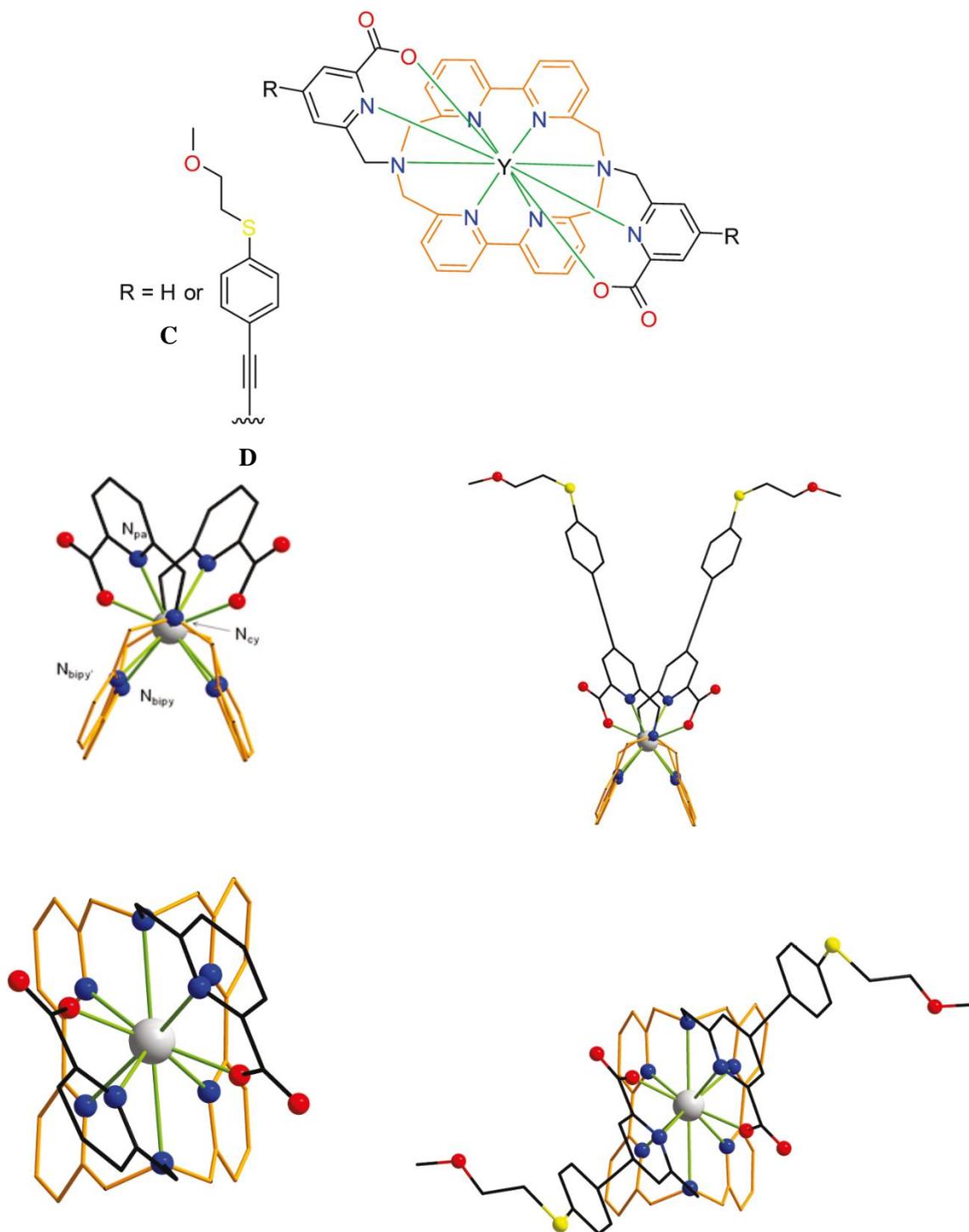
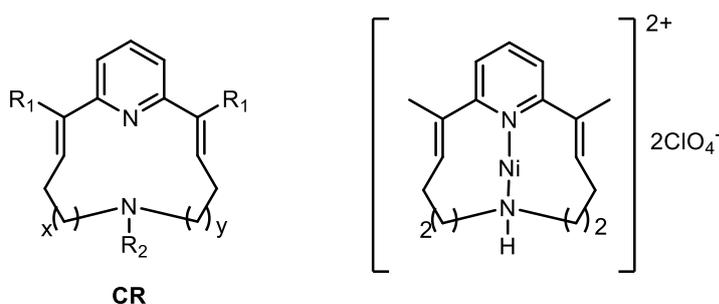


Figure 11: Structures des complexes d'Eu(III) avec les ligands L^1 avec $R = H$ et L^2 avec $R =$ groupement donneur π -conjugué. Structures optimisées par DFT de $[YL^1]^+$ (gauche) et $[YL^2]^+$, avec l'axe de symétrie C_2 vertical (haut) ou perpendiculaire à la figure (bas). L'ion paramagnétique Eu a été remplacé par l'ion diamagnétique Y (Yttrium) sur la figure pour les facilités de calcul. Les atomes d'azote, d'oxygène et de soufre sont dessinés en bleu, rouge et jaune respectivement.

4. Les cyclophanes

Parmi les macrocycles, a été également développée la famille des *cyclophanes*. Il s'agit d'hydrocarbures constitués d'unités aromatiques (typiquement un benzène) et de chaînes aliphatiques formant un pont entre deux positions non-adjacentes du cycle aromatique. Des dérivés plus complexes existent avec plusieurs unités aromatiques et des ponts formant des structures en forme de cage. Les cyclophanes sont très utilisés en synthèse organique car ils adoptent des conformations inhabituelles en raison des tensions liées à leurs structures, car il existe alors un haut degré de rigidité structurale.

Les premiers travaux de Busch^{28,29} et de Curry³⁰, dans les années 60, ont permis de développer les premiers dérivés d'un nouveau ligand macrocyclique **CR** et de ses complexes de Nickel(II) (figure 12).



Abréviation	X	y	R ₁	R ₂
CR	3	3	CH ₃	H
N-Me-CR	3	3	CH ₃	CH ₃
des-diMe-CR	3	3	H	H

Figure 12 : Différents dérivés macrocycliques du ligand CR et exemple d'un complexe de Nickel(II) développé par Busch

Ils ont prouvé que la formation par taille de complexes macrocycliques de **CR** et de ligands apparentés :

²⁸ Busch D. H., in *Fasciculus Extraordinarius Alfred Werner*, *Helv. Chim. Acta. Ed.*, **1967**, 174.

²⁹ Karn J. L., Busch D. H., *Nature*, **1966**, 211, 160.

³⁰ Curry J. D., Busch D. H., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 592.

- i. nécessite une taille minimale de cycle, donnée dans la figure 12 par $x = y = 3$;
- ii. dépend d'une forte complexation du métal, au pH de la réaction,
- iii. passe par un complexe intermédiaire ternaire.

Au cours de ces dernières années, la chimie des cyclophanes a été un domaine d'intérêt en raison des applications potentielles des cyclophanes fonctionnalisés utiles en chimie supramoléculaire³¹, en reconnaissance moléculaire³², en électronique, mais aussi en tant que machines moléculaires³³, vecteurs de médicaments³⁴ ou même catalyseurs en synthèse organique³⁵.

De nouvelles études sur les cyclophanes et macrocycles fonctionnalisés à des carbènes *N*-Hétérocycliques ont été développées. De nombreuses propriétés et applications en découlent et nous les développerons par la suite.

En effet, la chimie des carbènes *N*-Hétérocycliques est une chimie en pleine expansion. Ils se sont d'abord imposés comme des ligands ancillaires incontournables en chimie organométallique et de nombreuses méthodes de synthèse de complexes Métal-NHCs sont connus aujourd'hui. Toute cette diversité de propriétés autour de ces ligands fait d'eux d'excellents candidats dans la chimie de coordination avec les métaux de transition.

Commençons par définir les carbènes *N*-Hétérocycliques en répondant aux questions suivantes :

Comment ont-ils été découverts ? Quels sont leurs propriétés et qu'apportent-ils à la liaison Métal-Ligand ?

Nous aborderons ensuite quelques exemples intéressants de macrocycles de type macrocycles-NHCs.

³¹ a) Nguyen T.D., Leung K. C.-F., Liang M., Liu Y., Stoddart J.F., Zink J.I., *Adv. Funct. Mater.*, **2007**, *17*, 2101 ; b) Diederich F., Felber B., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **2002**, *99*, 4778.

³² a) Schneider H.-J., Yatsimirsky A. K., *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 263 ; b) Anslyn E.V., *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 687.

³³ Bartholomev G.P., Bazan G.C., *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 30.

³⁴ Masuko T., Nagaoka H., Miyake M., Metori K., Kizawa Y., Kashiwagi K., Igarashi K., Kusama T., *Neurochem. Int.*, **2007**, *50*, 443.

³⁵ Popeney C.S., Camacho D.H., Guan Z., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 10062.

II. Les carbènes *N*-Hétérocycliques (NHCs)

Ces dernières années ont vu l'émergence d'un nombre considérable de carbènes *N*-Hétérocycliques (NHCs). Cet engouement est lié à la nécessité de développer des systèmes performants dans les domaines de la chimie organométallique, de la photoluminescence, biomédical et de la catalyse. Ces espèces se différencient des nombreux composés de carbone tétravalent dans lesquels les quatre électrons de valence du carbone sont engagés dans la liaison. Tandis que pour les espèces « divalentes », seulement deux électrons engagés dans la liaison covalente et deux électrons non liés restent au niveau de l'atome de carbone. Ces dérivés de carbone divalent comprennent par exemple le monoxyde de carbone, les isocyanures ainsi que les carbènes.

Les NHCs sont des composés très stables. Il s'agit de composés neutres cycliques comportant un atome de carbone divalent à six électrons de valence et au moins d'un atome d'azote (figure 13).

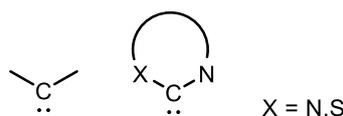


Figure 13: Structures générales d'un carbène (gauche) et d'un NHC (droite)

1. Différentes familles de NHCs

Les NHCs peuvent être divisés en sept grandes familles selon les hétéroatomes et les insaturations qu'ils comportent, représentées sur la figure 14. Ces composés sont des hétérocycles possédant deux ou trois hétéroatomes. D'une manière générale, les imidazolinylidènes et les imidazololylidènes sont les plus souvent utilisés comme ligands en catalyse organométallique et dans la chimie de coordination/complexation avec différents métaux de transition, alors que les triazolinylidènes et les thiazolinylidènes sont principalement employés en catalyse organique.

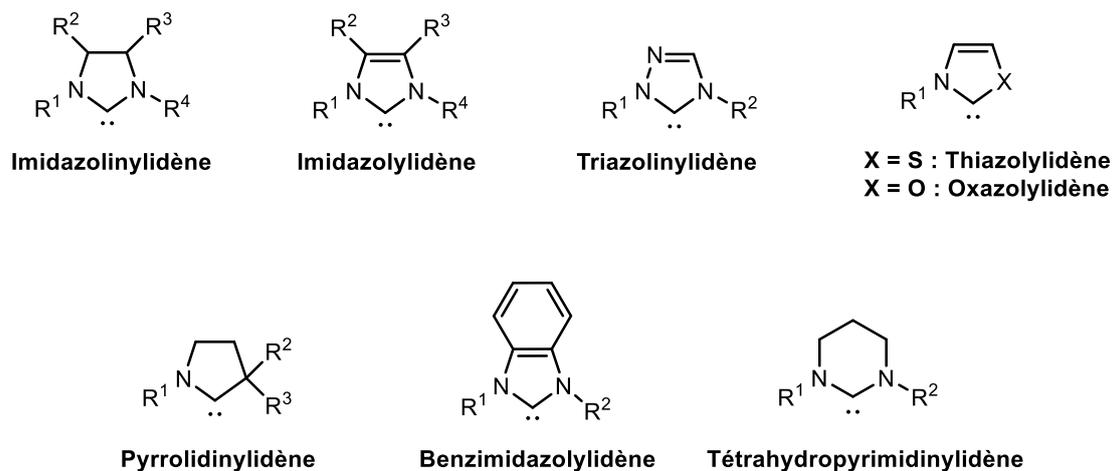


Figure 14 : Les principales familles de NHC

2. Histoire et découverte

Dans un contexte historique, Wanzlick³⁶ proposa la synthèse d'une imidazolidin-2-ylidène par α -élimination du chloroforme d'un dérivé d'imidazoline mais ne put être isoler que l'énétramine dimère.

Öfele³⁷ et Wanzlick³⁸ ont été les premiers à synthétiser des complexes carbéniques *N*-Hétérocycliques en 1968. Par l'ajout du sel d'imidazolium **Im-1** sur l'acétate de mercure, ils ont obtenu le complexe **Im-2** dans lequel le NHC est coordonné au Hg (schéma 2).

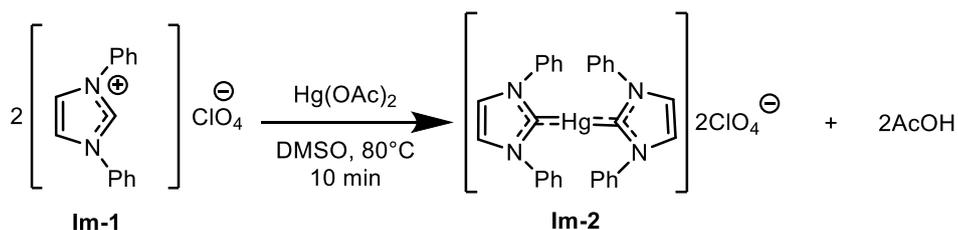


Schéma 2 : Schéma réactionnel de la mise au point du premier Carbène *N*-Hétérocyclique

³⁶ Wanzlick H.-W., Schikora E., *Angew. Chem.*, **1960**, 72, 494.

³⁷ Öfele K., *J. Organomet. Chem.*, **1968**, 12, 42-43.

³⁸ Wanzlick H.-W., Schonherr H.-J., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1968**, 7, 141-142.

Ils ont pu également être observés dans des complexes stables dans les travaux de Lappert³⁹, à la même époque. Il s'est principalement appuyé sur la synthèse de complexes de platine avec les ligands NHCs. Il a réussi à synthétiser le premier complexe de platine *trans*-PtCl₂[C(NPhCH₂)₂]PEt₃ **Im-4** obtenu à partir de l'ènetétramine **Im-3** (schéma 3). Une série de complexes a été synthétisée par la suite avec différents métaux⁴⁰.

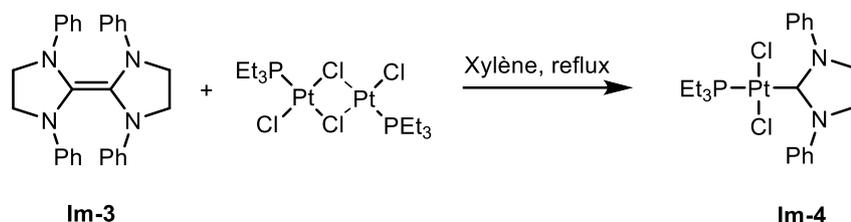


Schéma 3 : Schéma réactionnel du premier complexe de platine à partir de carbène N-hétérocyclique

Trois ans plus tard, l'isolement et la caractérisation du 1,3-*bis*-(adamantyl)-imidazol-2-ylidène **Im-5** par Arduengo⁴¹ et ses collègues ont fourni le premier exemple d'un Carbène N-hétérocyclique, suivi de ses analogues **Im-6** en 1992⁴², puis **Im-7** en 1995⁴³ (figure 15). Depuis l'isolement du premier NHC par Arduengo en 1991, l'étude de cette nouvelle classe a pris son essor. Des recherches intensives ont été lancées sur ces composés et leurs complexes métalliques, qui durent désormais depuis plus de 25 ans.

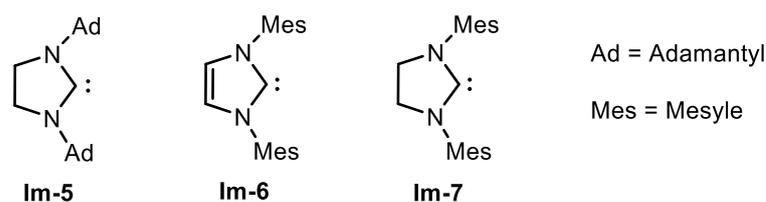


Figure 15 : Structure des premiers NHCs isolés par Arduengo

³⁹Cardin D. J., Cetinkaya B., Lappert M. F., Manojlovic' - Muir L., Muir K. W., *Chem. Commun.* **1971**, 400-401.

⁴⁰ a) Cardin D. J., Cetinkaya B., Lappert M. F., *Chem. Rev.*, **1972**, 72, 545-574 ; b) Lappert M. F. J., *Organomet. Chem.*, **1988**, 358, 185-214 ; c) Lappert M. F. J., *Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 5647-5473.

⁴¹ Arduengo A. J., Harlow R. L., Kline M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 361-363.

⁴² Arduengo A. J., Rasika Dias H. V., Harlow R. L., Kline M. J., *Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 5530-5534.

⁴³ Arduengo A. J., Goerlich J. R., Marshall W. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 11207-11028.

A partir de ce moment, une variété de dérivés diamino-hétérocycliques carbéniques, de petite à grande taille, a été synthétisée. Au fur et à mesure que les recherches avancent, les carbènes ont de plus en plus attirés la curiosité des chimistes. Ces derniers sont devenus une classe importante et diversifiée de ligands donneurs de carbone et suscitent de plus en plus un grand intérêt auprès des chercheurs. Cela a permis, entre autres, de mieux comprendre les propriétés des NHCs grâce au comportement observé dans chacune des différentes recherches réalisées.

En général, tous les ligands sont caractérisés par deux paramètres importants (électronique et stérique) qui exercent une profonde influence sur les propriétés et les réactivités de leurs complexes respectifs et les NHCs ne font en aucun cas exception.

3. Propriétés des NHCs libres

a. Propriétés électroniques

D'un point de vue général, il est nécessaire de comprendre comment ces derniers se comportent d'un point de vue électronique. Comme nous l'avons vu précédemment, les NHCs sont des espèces neutres possédant un carbone divalent à six électrons de valence. Les deux électrons non-liants du carbène peuvent alors se répartir de deux façons différentes. A l'état singulet, les électrons sont appariés dans la même orbitale, alors qu'à l'état triplet, ces derniers se répartissent dans deux orbitales différentes (figure 16).

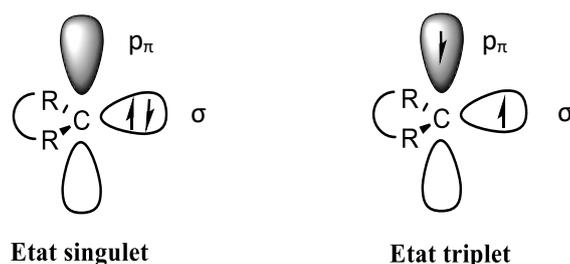


Figure 16 : Configurations électroniques d'un carbène à l'état singulet et à l'état triplet

Les carbènes *N*-hétérocycliques possèdent une orbitale σ dans le plan de l'hétérocycle et une orbitale p_π vide perpendiculaire à ce plan. Ils sont stabilisés de manière électronique par la donation des orbitales pleines des deux azotes adjacents dans l'orbitale vide p_π du carbone carbénique (figure 17).

Cette interaction déstabilise l'orbitale π et augmente son écart avec l'orbitale σ pleine du carbène, ce qui rend ce carbène singulet.

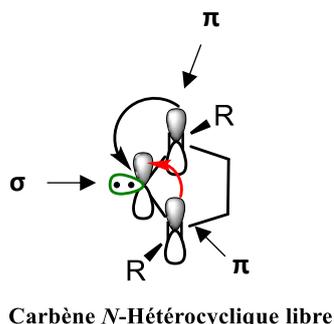


Figure 17 : Représentation de l'interaction orbitalaire d'un NHC libre

De plus, contrairement aux carbènes « traditionnels » qui sont considérés comme pauvres en électrons, les NHCs constituent une famille de carbènes électroniquement très riches et nucléophiles.

b. Propriétés stériques

L'encombrement stérique engendré par les groupes substituant les deux azotes stabilise cinétiquement ce carbène. Ces carbènes ont tendance à se dimériser pour former un alcène tétra-aminé suivant l'équilibre de Wanzlick²⁶ (schéma 4). Ceci est un effet général dans la chimie des carbènes où l'introduction d'un « bouclier » stérique autour du centre carbénique permet de le stabiliser. L'addition de groupements encombrants sur les azotes les protège cinétiquement de cette réaction de dimérisation et augmente leur durée de vie en solution. Mais cette protection stérique n'est pas un facteur décisif puisque des carbènes peu encombrés ont déjà été isolés.

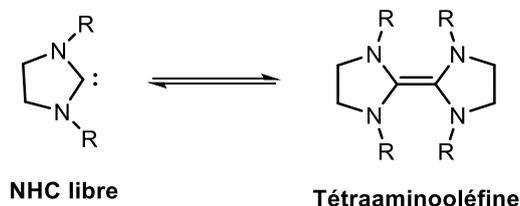


Schéma 4 : Equilibre de Wanzlick

4. Propriétés de la liaison Métal-Ligand

a. Propriétés électroniques

Les propriétés électroniques des carbènes libres dictent les caractéristiques de la liaison métal-NHC.

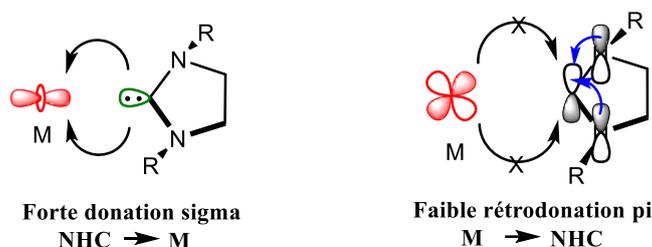


Figure 18 : Représentation de l'interaction orbitale de la liaison M-L

Ce sont des ligands riches en électrons et très fortement σ donateurs qui forment avec les métaux de transition des complexes très stables (figure 18). Comme ce sont des carbènes singulets, ils sont considérés comme des ligands L dans le formalisme de Green. Des ligands de type L correspondent dans le modèle covalent de décompte des électrons d'un complexe appelé également formalisme de Green, à des ligands disposant d'une paire libre qu'il engage dans la complexation. C'est donc un ligand neutre, donneur de deux électrons. Leur caractère π accepteur est influencé par la nature du métal, des co-ligands, l'architecture et l'orientation du carbène. Longtemps, du fait de la donation π des azotes dans l'orbitale vide du carbène, les NHCs ont été considérés comme des ligands très faiblement π -accepteur^{44, 45} mais il est maintenant établi que la rétro-donation du métal vers le ligand peut aller jusqu'à 30% de l'énergie totale d'interaction orbitale du complexe et contribuer de manière importante à la stabilisation du centre métallique⁴⁶.

Les propriétés électroniques d'un ligand NHC, c'est-à-dire le pouvoir σ -donneur des NHCs peuvent être quantifiés expérimentalement, en spectroscopie infrarouge, en comparant les

⁴⁴ Herrmann W. A., Köcher C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 2162.

⁴⁵ Pour une étude théorique, voir : Boehme C., Frenking G., *Organometallics* **1998**, 17, 580.

⁴⁶ (a) Jacobsen H., Correa A., Costabile C., Cavallo L., *J. Organomet. Chem.*, **2006**, 691, 4350 ; (b) Hu X., Castro-Rodriguez I., Meyer K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 13464 ; (c) Nemesok D., Wichmann K., Frenking G., *Organometallics*, **2004**, 23, 3640 ; (d) Tulloch A. A. D., Danopoulos A. A., Kleinhenz S., Light M. E., Hursthouse M. B., Eastham G., *Organometallics*, **2001**, 20, 2027.

bandes de vibration CO des complexes $\text{RhL}(\text{CO})_2\text{Cl}$, $\text{IrL}(\text{CO})_2\text{Cl}$, $\text{NiL}(\text{CO})_3$ ou encore $\text{LCr}(\text{CO})_5$ où $\text{L} = \text{NHC}$ ou PR_3 . Ces expériences montrent que les NHCs sont des ligands plus donneurs que les alkyles phosphines les plus basiques. Cependant il apparaît que leurs propriétés donatrices ne sont que faiblement influencées par la nature des substituants R des atomes d'azote. Ces groupements R ne sont pas directement liés à l'atome donneur, ils sont éloignés du centre carbénique donneur et par conséquent, n'induisent pas de variations importantes des propriétés électroniques ce qui limite leur influence⁴⁷.

b. Propriétés stériques

D'un point de vue géométrique, l'encombrement stérique autour du métal est déterminé essentiellement par la nature des substituants des deux atomes d'azote. En effet, le plan de l'hétérocycle contenant le carbène est très peu encombré et les éventuels substituants en position C₄ ou C₅ sont éloignés de la sphère de coordination du métal (figure 19). Les substituants portés par les azotes sont donc les plus encombrants puisqu'ils pointent vers le métal. Cela forme en quelque sorte une « poche » autour de ce dernier. Ils font partie de la famille des ligands « enveloppants », cela se traduit par le fait que l'encombrement stérique induit par le NHC autour du métal est tellement important que d'autres ligands plus labiles pourront être éjectés de la sphère de coordination.

La nature du substituant va alors avoir un très fort impact sur la forme du ligand et sur la contrainte stérique induite sur la sphère de coordination du métal.

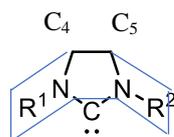


Figure 19 : Arrangement tridimensionnel d'un carbène N-Hétérocyclique

Ainsi, pour moduler les propriétés électroniques et stériques des NHCs, des variations sont possibles au niveau des groupements R portés par les atomes d'azote. D'autre part, le

⁴⁷ (a) Öfele K., Herrmann W. A., Mihalios D., Elison M., Herdtweck E., Sherer W., Mink J., *J. Organomet. Chem.*, **1993**, 459, 177 ; (b) Herrmann W. A., Goosen L. J., Artus G. R. J., Köcher C., *Organometallics*, **1997**, 16, 2472 ; (c) Chianese A. R., Li X., Janzen M. C., Faller J. W., Crabtree R. H., *Organometallics*, **2003**, 22, 1663 ; (d) Dorta R., Stevens E. D., Hoff C. D., Nolan S. P., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10490 ; (e) Dorta R., Stevens E. D., Scott N. M., Costabile C., Cavallo L., Hoff C. D., Nolan S. P., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2485.

remplacement de l'un des atomes d'azote par un atome de soufre ou d'oxygène au niveau de l'hétérocycle permet également de modifier les propriétés électroniques des NHCs.

L'association des NHCs avec les macrocycles s'est alors beaucoup développée ces dernières années. Nous allons aborder quelques exemples de macrocycles-NHCs et de leurs complexes respectifs. Nous discuterons ensuite des différentes applications exploitables en fonction du métal de transition dans le macrocycle.

III. Les macrocycles-NHCs

1. *Premiers exemples de macrocycles-diNHCs de type cyclophane et complexes d'Argent(I) associés*

Des premiers travaux ont été réalisés en 1999^{48,49} associant à la fois les cyclophanes à des noyaux imidazoliums. Et c'est en 2001 que J. C. Garrison et Coll.⁵⁰ ont décrit la synthèse de cyclophanes reliés à des carbènes *N*-Hétérocycliques (NHCs). En effet, les carbènes apportent à la fois des propriétés électroniques et stériques aux macrocycles permettant de diversifier davantage leurs applications.

La chimie de ces composés est extrêmement importante car les carbènes peuvent se complexer aux métaux de transition offrant ainsi de nouveaux systèmes chimiques hôte-invité utiles dans la reconnaissance moléculaire.

Ainsi, ils se sont intéressés au développement de la chimie des cyclophanes contenant alors deux cycles pyridine liés à deux imidazoliums (schéma 5). Ils décrivent alors pour la première fois, la synthèse et la caractérisation d'un complexe dimérique d'Argent *N*-carbénique hétérocyclique de ce composé (schéma 5).

⁴⁸ Baker M. V., Bosnich M.J., Williams C.C., Skelton B. W., White A.H., *Aust. J. Chem.*, **1999**, 52, 823-825.

⁴⁹ Alcalde E., Alvarez-Rúa C., Garcia-Granda S., Garcia-Rodriguez E., Mesquida N., Pérez-García L. J., *Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1999**, 295-296.

⁵⁰ Garrison J.C., Simons R.S., Talley J.M., Wesdemiotis C., Tessier C.A., Youngs W.J., *Organometallics*, **2001**, 20, 1276-1278.

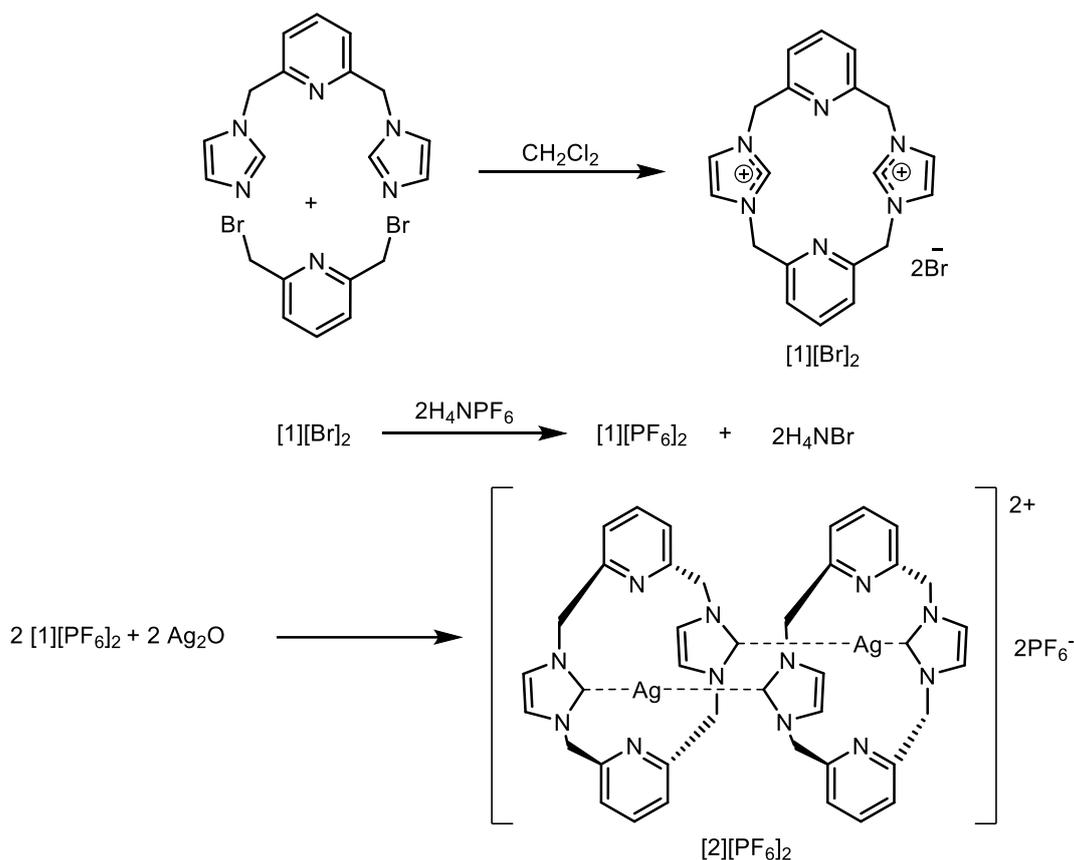


Schéma 5 : Schémas de synthèse des complexes de type cyclophane-NHC avec l'Ag(I)

En 2008, Neelakandan P.P. et Coll.⁵¹ se ont intéressés au développement de cyclophanes hydrosolubles fonctionnalisés et aux facteurs qui régissent la reconnaissance biomoléculaire. Dans ce contexte, ils ont conçu deux nouveaux dérivés de cyclophane contenant des groupements anthracène et imidazoliums et ont étudié leurs propriétés photophysiques et optoélectroniques en absence et en présence d'ADN, de micelles et de protéines. Ils se sont appuyés sur un des cyclophanes synthétisés, le cyclophane symétrique **3** (schéma 6), qui présente des propriétés particulièrement intéressantes. En présence d'ADN, ce dernier a présenté un nouvel excimère de type "sandwich" avec une émission décalée vers les longueurs d'ondes plus élevées, effet bathochrome, et des durées de vie considérablement augmentées. Il s'agit du premier rapport sur l'aide apportée par l'ADN à la formation d'un excimère anthracénique qui présente une durée de vie de fluorescence exceptionnellement longue de 143,1 ns et un maximum d'émission à 570 nm.

⁵¹ Neelakandan P.P., Ramaiah D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 8407-8411.

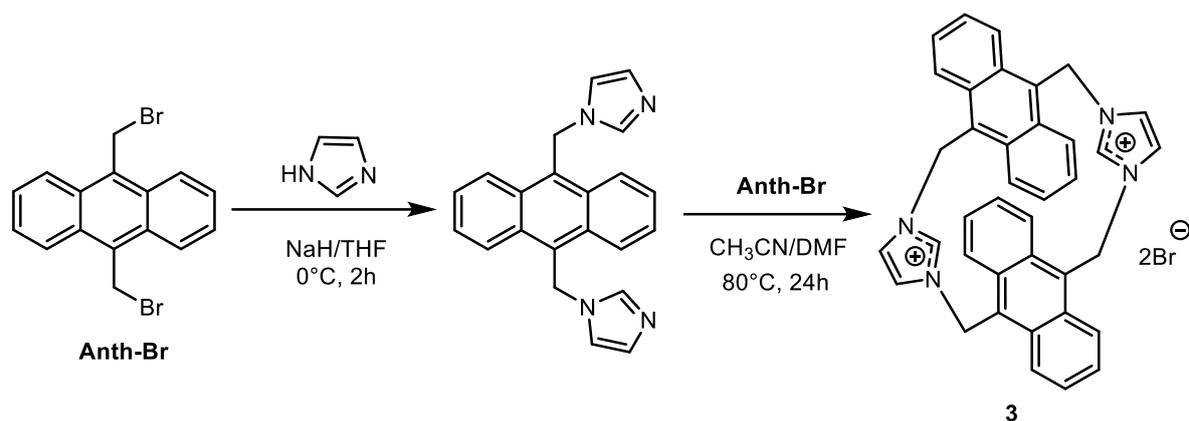


Schéma 6 : Schéma de synthèse du ligand cyclophane-anthracène-di-NHC

La particularité du cyclophane **3** est, d'une part, qu'il présente une solubilité et une stabilité élevées en milieu aqueux et, d'autre part, qu'il subit des interactions sélectives avec l'ADN en milieu tampon, qui s'effectue par un *mécanisme d'émission d'excimère*.

2. Exemples de macrocycles tétra-NHCs de type cyclophane et divers complexes de métaux de transition développés : vers différentes applications

Durant cette même période, des ligands tétracarbéniques macrocycliques tétradentes, construits sur la base de quatre unités NHCs, ont fait également l'objet d'une attention considérable^{52, 53, 54, 55, 56} notamment depuis la synthèse du premier complexe tétracarbénique de Pt(II) macrocyclique synthétisé *via* une réaction contrôlée selon le modèle développée par Hahn et Coll.⁵⁷ (figure 20).

⁵²Park S. R., Findlay N. J., Garnier J., Zhou S. Z., Spicer M. D., Murphy J. A., *Tetrahedron*, **2009**, 65, 10756-10761.

⁵³ Findlay N. J., Park S. R., Schoenebeck F., Gahard E., Zhou S., Berlouis L. A., Tuttle T., Murphy J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 15462-15464.

⁵⁴ Cramer S. A., Jenkins D. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 19342-19345.

⁵⁵ Schulte to Brinke C., Hahn F. E., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2015**, 3227-3231.

⁵⁶ Schulte to Brinke C., Hahn F. E., *Dalton Trans.*, **2015**, 44, 14315-14322.

⁵⁷ Hahn F. E., Langenhahn Lügger T., Pape T., Le Van D., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, 44, 3759-3763.

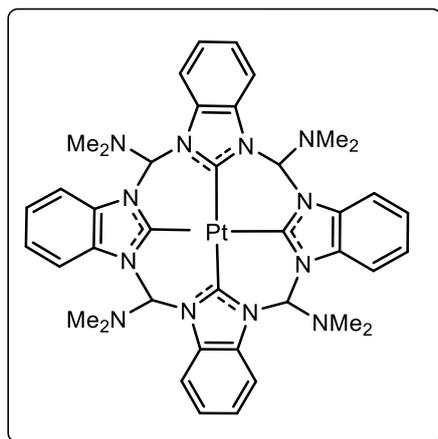


Figure 20 : Premier complexe tétra-NHC de Pt(II) synthétisé par Hahn⁵⁷

L'expansion des ligands macrocycliques NHCs et de leurs complexes au cours de la dernière décennie, a été considérable et cette chimie a montré des propriétés structurales inédites ainsi que des réactivités uniques et a conduit à l'apparition d'applications intéressantes.

Par la suite, de nombreux complexes métalliques avec divers ligands tétracarbéniques macrocycliques ont été rapportés. Ainsi, voici quelques exemples de complexes obtenus à partir de structures macrocycliques tétracarbéniques.

a. Sels de tétrabenzimidazolium macrocycliques à différentes longueurs de liaisons flexibles et complexes de Ni(II), Pt(II) et Pd(II) associés

Beer et Coll.⁵⁸ ont rapporté les synthèses d'une série de sels de tétrabenzimidazolium macrocycliques [H₄L¹][PF₆]₄, [H₄L²][PF₆]₄ et [H₄L³][PF₆]₄ (figure 21) présentant différentes longueurs de liaison flexibles utilisés comme récepteurs supramoléculaires pour les anions.

⁵⁸ Wong W. H., Vickers M. S., Cowley A. R., Paul R. L. Beer P. D., *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 4201-4208.

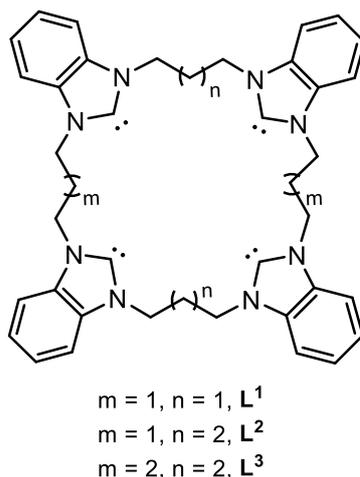


Figure 21 : Structures des ligands macrocycliques à partir de noyaux tétrabenzylimidazolium

En 2017, Xue et Coll.⁵⁹ décrivent la synthèse et la caractérisation de quatorze nouveaux complexes métalliques (Ag, Au, Ni, Pd et Pt) avec les ligands macrocycliques tétra-NHCs L^1 - L^3 (figure 21) de différentes longueurs de liaison comme par exemple la série des complexes de Nickel(II), Platine(II) et Palladium(II) synthétisés (schéma 7) :

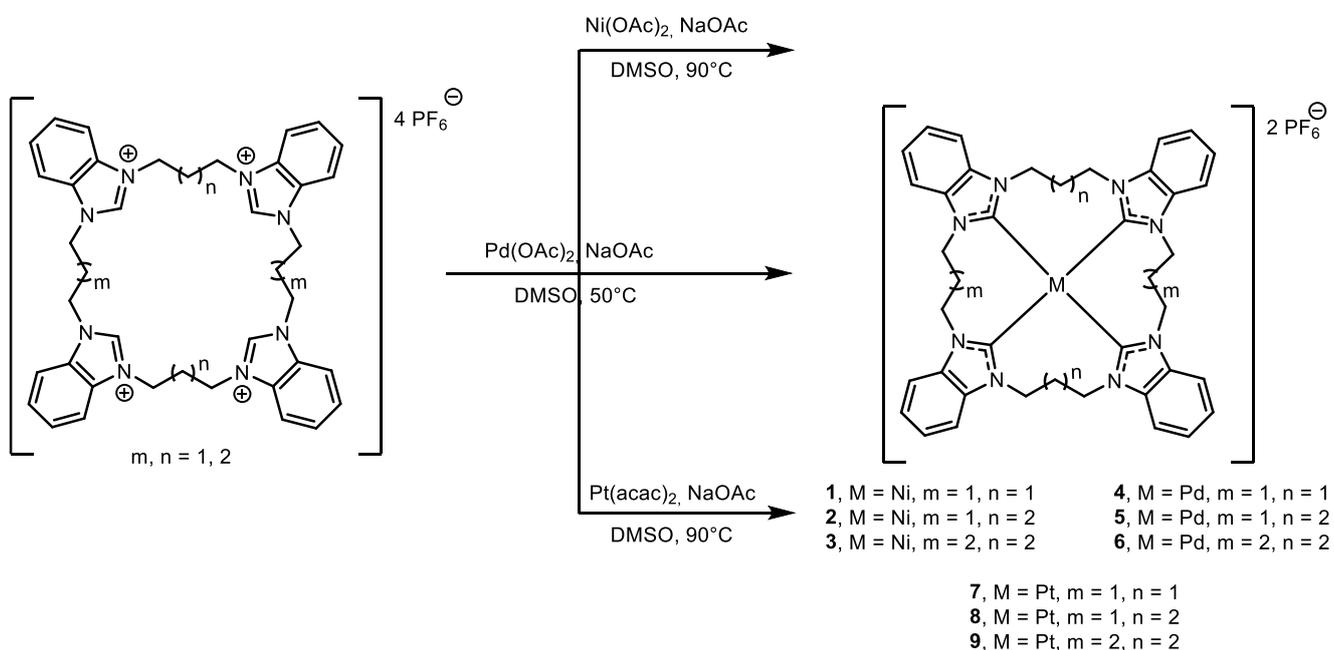


Schéma 7 : Préparation des complexes tétra-NHCs de Pt(II), Ni(II) et de Pd(II)

⁵⁹ Fei F., Lu T., Chen X-T., Xue Z-L., *New J. Chem.*, **2017**, 41, 13442-13453.

Pour ces métaux du groupe (Ni, Pd et Pt), le ligand tétra-NHC très flexible s'enroule autour de l'ion métallique pour former une géométrie plan carré. La distance métal-C_{carbène} augmente avec l'augmentation de la taille du ligand. Les interactions d'empilement π - π , qui sont fournies par les cycles benzimidazole, déterminent le mode d'empilement dans le réseau cristallin. La différence de taille des ligands influence également la force des interactions π - π . Les complexes binucléaires d'Ag(I) et d'Au(I) obtenues avec ce ligand macrocyclique tétra-NHC ont également montré la présence de photoluminescence. D'autres métaux ont aussi permis de mettre en évidence ce phénomène de photoluminescence, par exemple, le cuivre Cu(I).

b. Complexes de Cu(I)-tétra-NHCs : vers des propriétés de photoluminescence

Les complexes de Cu(I) portant des ligands carbéniques *N*-hétérocycliques ont été largement étudiés comme catalyseurs⁶⁰. Ces dernières années, les complexes de Cu(I)-NHCs luminescents ont suscité un grand intérêt.

Depuis que le groupe de Tsubomura⁶¹ a rapporté le premier exemple de complexe Cu(I) dinucléaire luminescent avec un ligand *bis*-(NHC) en 2009, une variété de complexes Cu(I)-NHCs luminescents mono-, di- et trinucéaires avec des ions Cu(I) à deux, trois ou quatre liaisons de coordinations ont été rapportés^{62,63,64}.

Récemment, une équipe de recherche⁶⁵ a conçu deux précurseurs macrocycliques tétra-NHC [H₄L¹][PF₆]₄ et [H₄L²][PF₆]₄ contenant quatre benzimidazoliums et deux amines secondaires présentant différentes longueurs de chaînes (variation des groupes alkyls pontant) entre les unités benzimidazoliums. Ces précurseurs ont été utilisés pour préparer des complexes d'Ag(I), Au(I), Ni(I), Pd(II) et Ir(I)^{66,67,68}.

Etant donné la structure de ces ligands dinucléaires, ils se sont ensuite appuyés sur une étude de complexation avec de l'oxyde de cuivre (Cu₂O) pour pouvoir étudier les propriétés

⁶⁰ Lazreg, F., Nahra F., Cazin C. S. J., *Coord. Chem. Rev.*, **2015**, 293-294, 48-79.

⁶¹ Matsumoto K., Matsumoto N., Ishii A., Tsukuda T., Hasegawa M., Tsubomura T., *Dalton Trans.*, **2009**, 6795-6801.

⁶² Krylova V. A., Djurovich P. I., Whited M. T., Thompson M. E., *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 6696-6698.

⁶³ Krylova V. A., Djurovich P. I., Aronson J.W., Haiges R., Whited M. T., Thompson M. E., *Organometallics*, **2012**, 31, 7983-7993.

⁶⁴ Marion R., Sguerra F., Di Meo F., Sauvageot E., Lohier J. F., Daniellou R., Renaud J. L., Linares M., Hamel M., Gaillard S., *Inorg. Chem.*, **2016**, 55, 2157-2164.

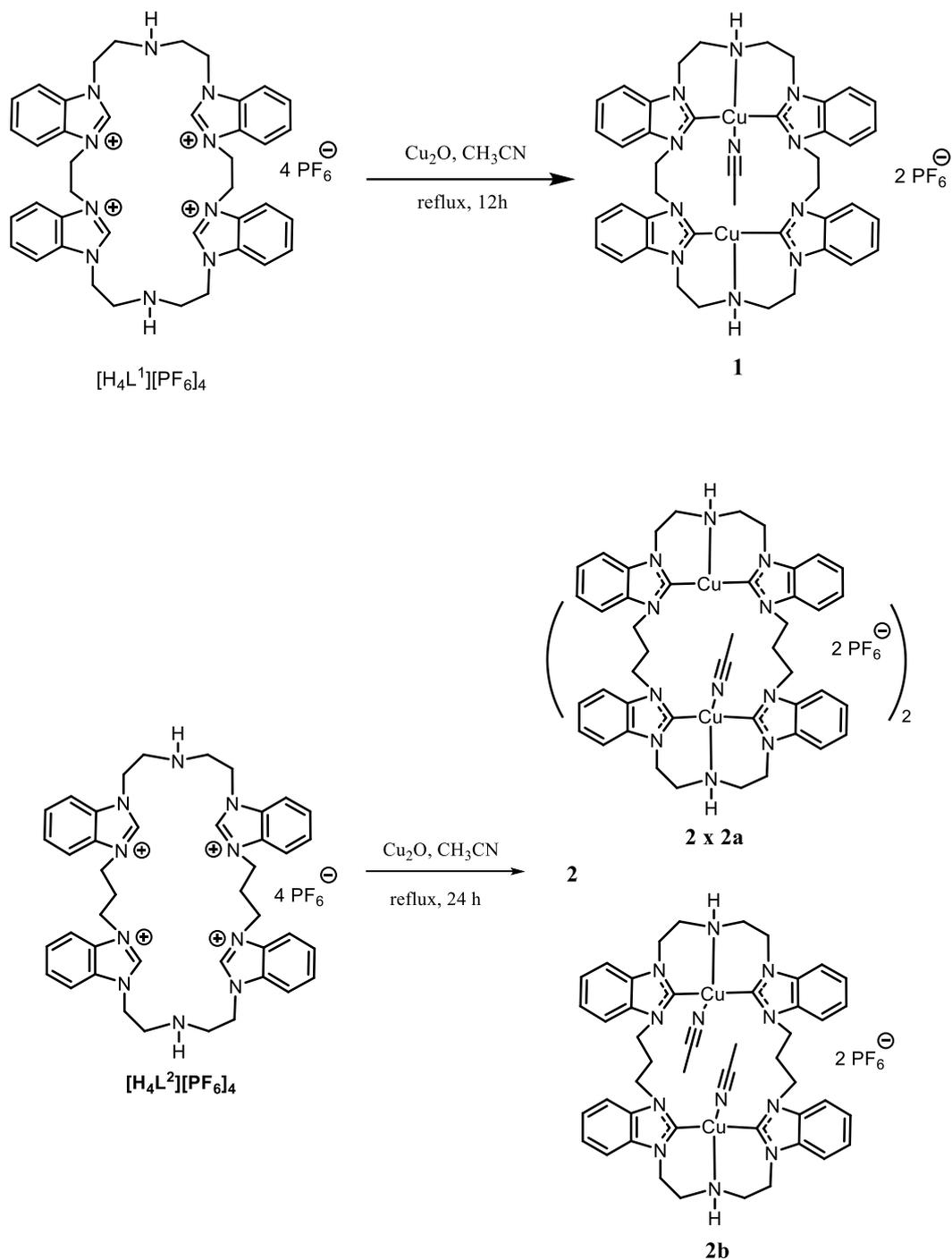
⁶⁵ Lu T., Wang J.-W., Tu D., Chen Z.-N., Chen X.-T., Xue Z.-L., *Inorg. Chem.*, **2018**, 57, 21, 13618-13630.

⁶⁶ Lu T., Yang C.-F., Zhang L.-Y., Fei F., Chen X.-T., Xue Z.-L., *Inorg. Chem.*, **2017**, 56, 11917-11928.

⁶⁷ Lu T., Yang C.-F., Steren C. A., Fei F., Chen X.-T., Xue Z.-L., *New J. Chem.*, **2018**, 42, 4700-4713.

⁶⁸ Fei F., Lu T., Yang C.-F., Chen X.-T., Xue Z.-L., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2018**, 14, 1595-1602.

luminescentes des complexes de Cu(I) obtenus. Ainsi, ils rapportent les synthèses et les propriétés luminescentes intéressantes d'une série de complexes dinucléaires de Cu(I) **1-4** (schéma 8).



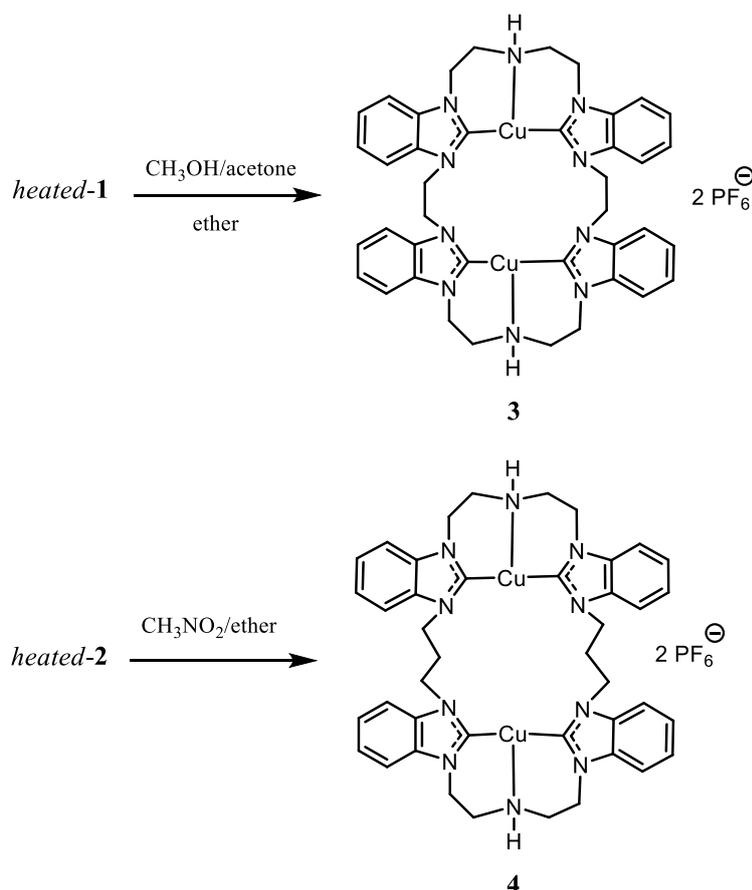


Schéma 8 : Préparation des complexes Cu(I)-tétra-NHCs 1-4

Parmi eux, le composé **3**, qui possède la plus courte distance Cu-Cu, est très émissif avec le plus haut rendement quantique de luminescence obtenu avec une valeur de 0,93.

Il est important de noter, qu'en plus des propriétés de photoluminescence décrites précédemment pour les complexes de Cu(I), d'Ag(I) et d'Au(I), les complexes métalliques des ligands *N*-hétérocycliques carbéniques ont montré également leur importance dans de nombreuses applications telles qu'en catalyse avec le Fer(II) par exemple.

c. Complexes de Fer(II)-tétra-NHCs : vers des applications en catalyse

Les complexes macrocycliques tétra-NHCs de Fe(II), ont en effet trouvés de nombreuses applications en catalyse et deviennent de plus en plus populaires, notamment dans des processus de réduction électrocatalytique du CO₂. En effet, la conversion chimique du dioxyde de carbone en matières premières carbonées et/ou en combustibles constitue un enjeu très important pour notre société. Un tel procédé permet alors de recycler le CO₂ en faisant une source abondante

et peu coûteuse de carbone. Ceci contribuerait à apporter des solutions au problème du changement climatique dû aux gaz à effet de serre dont le principal est le CO₂ anthropique issu des rejets de l'activité humaine dans l'atmosphère et réduirait aussi notre dépendance aux ressources fossiles dont l'épuisement est inéluctable.

L'utilisation de catalyseurs par des complexes de métaux de transition à cette fin est particulièrement intéressante, principalement avec le Fer(II), le Cobalt(II) et le Nickel(II). Ainsi les différents types d'électrocatalyseurs moléculaires de métaux de transition de premier rang, pour la réduction du CO₂, étudiés ces dernières années, sont principalement les systèmes Fe-Porphyrines de type *hème*.

Les substitutions sur les ligands de la porphyrine ont permis de mieux comprendre les effets électroniques sur l'électroréduction du CO₂ et la modulation de la deuxième sphère de coordination a permis de gérer le transfert de protons.

La plupart de ces électrocatalyseurs de métaux de transition pour la réduction de CO₂ présentent des ligands *N*-donneurs.

Jurss et Coll.^{67,68,69} ont rapporté la description d'une série d'électrocatalyseurs au Nickel(II)^{69,70} et au Cobalt(II)⁷¹ dont les motifs tétradentes de structures macrocycliques et non macrocycliques ont été remplacés par des motifs NHCs macrocycliques et non macrocycliques. Une comparaison entre le complexe Co-qpy **I** (avec qpy = quaterpyridine= tétrapyrindine) et le meilleur complexe bpy-NHC **IIb** et **IIc**, où les deux unités NHCs sont liées pour donner un macrocycle a montré des sélectivités et des rendements faradiques (FE = Faradaic efficiencis) assez similaires (schéma 9). Le rendement faradique correspond au rapport entre la quantité d'électricité effectivement produite, absorbée ou utilisée au cours d'un processus électrochimique et la quantité théorique associée à ce processus.

⁶⁹ Su X., McCardle K., Panetier J., A., Jurss J. W., *Chem. Commun.*, **2018**, 54, 3351-3354.

⁷⁰ Shirley H., Su X., Sanjanwala H., Talukdar K., Jurss J. W., Delcamp J. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, 6617-6622.

⁷¹ Su X., McCardle K. M., Chen. L., Panetier J. A., Jurss J. W., *ACS Catal.*, **2019**, 9, 7398-7408.

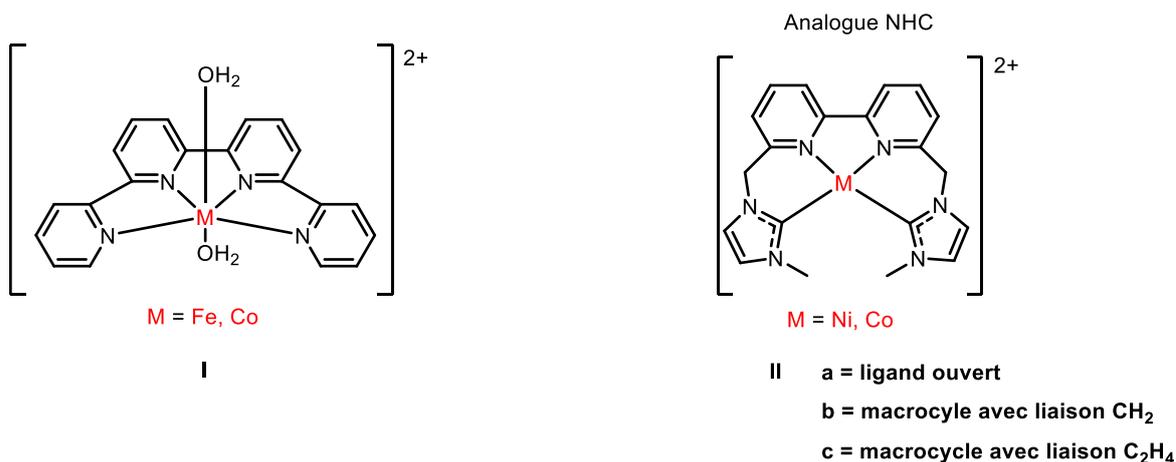


Schéma 9 : Structures des ligands qpy I et bpy-NHC II

Ces études ont permis d'approfondir les recherches sur le caractère similaire entre la structure des porphyrines et celle des NHCs. De ce fait, une étude récente⁷² s'est intéressée à la synthèse d'un analogue purement organométallique **IV** du complexe de Fe-porphyrine classique **III** (schéma 10) comme un électrocatalyseur prometteur pour la réduction du CO₂.

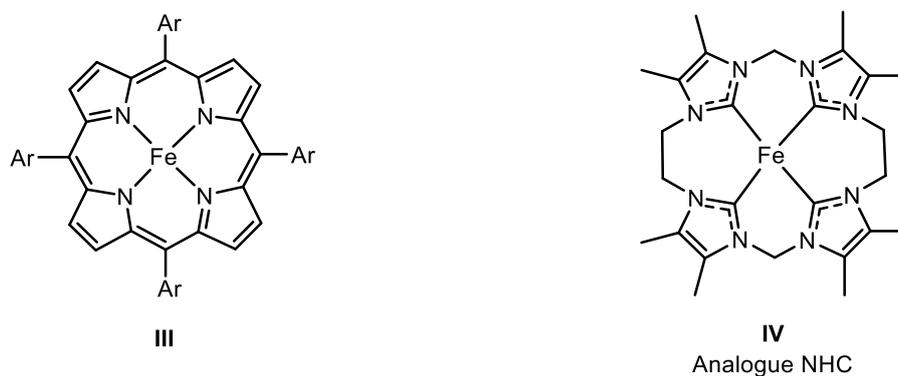


Schéma 10 : Structures du complexe de Fe-porphyrine III et du macrocyle tétra-NHC IV

Les complexes de Fer(II) à partir de ligands macrocycliques tétra-NHCs ont été intensivement étudiés ces dernières années, mais leur utilisation a plutôt été axée vers les réactions d'oxydation-réduction. Cette étude⁷², quant à elle, s'appuie sur la chimie réductrice de ces « analogues organométalliques de l'hème » qui n'a finalement été qu'à peine étudiée jusqu'à

⁷² Massie A. A, Schremmer C., Rüter I., Dechert S., Siewert I., Meyer F., *ACS Catal.*, **2021**, *11*, 3257-3267.

présent. Les auteurs rapportent ainsi la synthèse d'un complexe de fer tétra-NHC comme pré-catalyseur pour la conversion électrochimique de CO₂ en CO.

Les ligands tétra-NHCs du type du composé **IV**, ont d'une part, une structure semblable à celle d'une porphyrine et d'autre part, ne possèdent pas de propriétés oxydo-réductrices, confiant ainsi toute la chimie redox à l'ion métallique central. Enfin, la plateforme de ligands macrocycliques tétra-NHCs offre un large éventail de possibilités de « réglages », notamment au niveau de la modification de la taille du cycle et des substituants périphériques sur les sous-unités NHCs. Ils ont démontré que les complexes macrocycliques tétra-NHCs de fer se dégradent plus rapidement dans des conditions catalytiques que l'hème, même si le taux de catalyse est rapide en raison de leur structure électronique. Néanmoins, ils restent les premiers exemples de complexes de fer liés à des NHCs capables de réduire électrocatalytiquement CO₂ en CO.

Parmi toutes les études réalisées à ce jour, peu d'entre elles ont porté sur les applications biomédicales.

Néanmoins, depuis quelques années maintenant, de nombreuses études sur les carbènes *N*-hétérocycliques (NHCs) se tournent vers des applications dans le domaine biomédical. Ces ligands offrent en effet des propriétés fortement σ -donneurs et faiblement π -accepteurs et peuvent être facilement modifiés aux extrémités avec différents substituants pour altérer la solubilité et les propriétés stériques ou électroniques.

De plus, ils sont capables de stabiliser les métaux dans différents états d'oxydation et dans différentes géométries de coordination, ce qui en fait des candidats intéressants pour la synthèse de puissants médicaments anticancéreux à base de métal. D'autre part, plusieurs études ont également indiqué que les complexes NHCs-Métal peuvent être utiles dans la chimiothérapie contre le cancer. Il s'agit plus précisément de complexes Pd(I) de Cu(I), d' Au(I) et d' Ag(I) présentant une cytotoxicité contre diverses lignées cellulaires cancéreuses^{73,74,75}.

⁷³ Teyssot M.-L., Jarrousse A.-S., Chevy A., De Haze A., Beaudoin C., Manin M., Nolan S. P., Diez-González S., Morel L., Gautier A., *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 314.

⁷⁴ Hickey J. L., Ruhayel R. A., Barnard P. J., Baker M. V., Berners-Price S. J., Filipovska A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 12570.

⁷⁵ Medvetz D. A., Hindi K. M., Panzner M. J., Ditto A. J., Yun Y. H., Youngs W. J., *Metal-Based Drugs*, **2008**, 384010.

Depuis que Berners-Price et Coll. ont publié en 2004 des études biologiques réalisées sur les complexes d'Au(I)-*N*-Hétérocycliques carbéniques (NHCs)^{76,77}, ces ligands ont suscité un intérêt croissant pour la conception et la synthèse de composés biologiquement actifs.

Nous allons maintenant décrire une étude concernant les complexes d'Ag(I)-NHCs et les résultats des propriétés biologiques de ces derniers, dans le cadre du domaine biomédical.

d. Complexes di- et tétra-NHCs d'Argent(I) : vers des applications dans le domaine biomédical

i. Exemples de complexes originaux macrocycliques tétra-NHCs d'Ag(I)

Plusieurs auteurs^{65,66,68,78,79} se sont intéressés à des études sur les sels de tétra-imidazolium de type cyclophane. Ces derniers peuvent être utilisés pour la préparation de complexes carbéniques d'Ag(I) mono- et dinucléaires avec des ligands polycarbéniques macrocycliques.

Ces complexes d'Ag(I) tétracarbéniques macrocycliques présentent des structures complexes, dont trois ont été relevées (figure 23). La première structure est celle d'un composé portant une unité binucléaire contenant alors deux ions argent encapsulés (molécule **F** à partir du ligand **C** (figure 22)). Les complexes, de géométrie en forme de boîte ou de cage, ont été formés avec quatre ions argent (Ag(I)) et deux ligands tétracarbéniques, où deux ions Ag(I) agissent comme un pont entre les deux unités NHCs, tandis que les deux autres ions argent connectent les carbènes intramoléculaires (**G**). Cette structure est de type « torsadée » et a été synthétisée à partir du ligand **B** (figure 22). Le troisième et dernier type de structure a une construction en forme de "sandwich" (**H**) et a été observée dans les complexes d'argent pour les ligands **A** ou **E** (voir figures 22 et 23).

⁷⁶ Barnard P. J., Baker M. V., Berners-Price S. J., Skelton B. W., White A. H., *Dalton Trans.*, **2004**, 7, 1038-1047.

⁷⁷ Barnard P. J., Baker M. V., Berners-Price S. J., Day D. A., *J. Inorg. Biochem.*, **2004**, 98, 1642-1647.

⁷⁸ Hahn F. E., Radloff C., Pape T., Hepp A., *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 10900-10904.

⁷⁹ McKie R., Murphy J. A., Park S. R., Spicer M.D., Zhou S. Z., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, 46, 6525-6528.

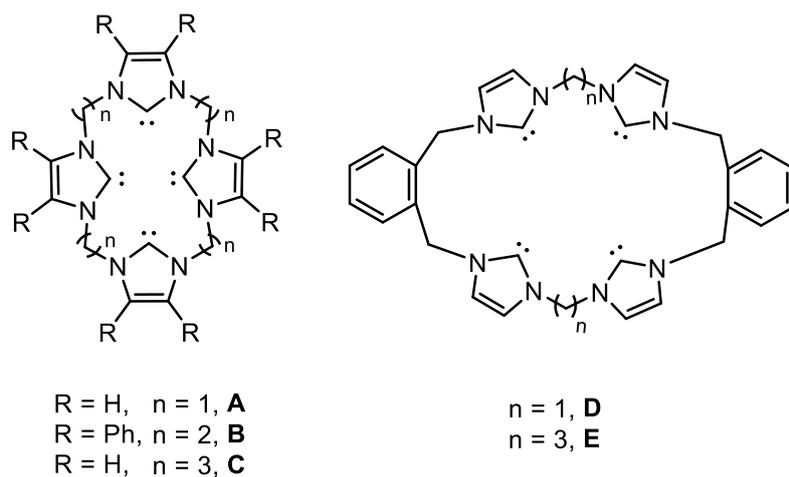
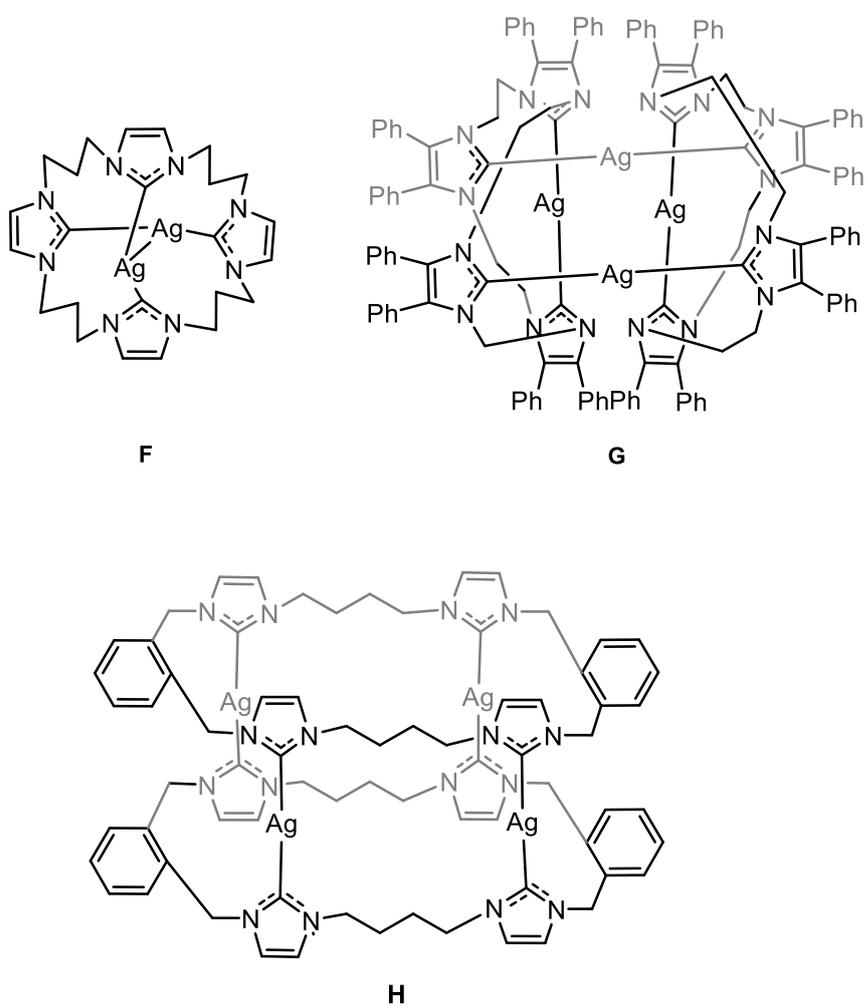


Figure 22 : Structures macrocycliques tétracarbeniques connues de la littérature



*Figure 23 : Structures des complexes d'Ag(I) des ligands **F**, **G** et **H***

En plus des complexes tétracarbeniques décrits ci-dessus, d'autres complexes macrocycliques contenant des NHC bidentes et polydentes ont également été étudiés^{80, 81, 82, 83, 84}.

Tous ces composés contiennent un noyau imidazolylidène, potentiel NHC, à l'exception du complexe macrocyclique tétra(benzimidazolylidène)-Pt **I** synthétisé par Hahn et Coll.⁵⁷ (cf. figure 20).

Ces complexes NHCs-Ag(I) apparaissent comme de nouveaux agents anti-microbiens performants permettant de surmonter les problèmes associés aux antibiotiques classiques à base d'argent, tels que la perte rapide d'activité et la résistance^{85,86,87}, ou encore un risque d'argyrisme. La toxicité de l'argent est relativement faible, c'est ce qui a alors permis d'envisager sa large utilisation. Il a été suggéré que la stabilité accrue des NHCs-Ag(I) entraîne une libération plus lente du métal Ag(I), rendant les composés actifs sur une plus longue période comparé aux composés habituellement utilisés.

Nous allons discuter d'une étude biologique réalisée avec des complexes d'argent(I)-NHCs.

ii. Exemples de complexes di-NHCs d'Argent(I) : vers des applications dans le domaine biomédical

Cette étude⁸⁸ s'est appuyée notamment sur la préparation d'une nouvelle gamme de précurseurs chélatants macrocycliques à unités *bis*-imidazoliums ainsi que sur l'étude de leurs propriétés de coordination en présence d'oxyde d'argent Ag₂O. La cytotoxicité des complexes d'argent a été évaluée contre les lignées cellulaires cancéreuses MCF-7 (cancer du sein) et DLD-1 (cancer du côlon) pour évaluer les effets des ligands bidentes sur l'activité. Les substituants de l'azote (groupement R), la position (méta ou para) et le contre ion (X⁻) ont été modifiés de façon à établir et analyser les relations structure-activité. De plus, en parallèle, un dérivé monodente a été préparé et testé pour comparer l'activité des ligands bidentes à celles de leurs analogues

⁸⁰ Andrew R. E., Chaplin A. B., *Dalton Trans.*, **2014**, 43, 1413-1423.

⁸¹ Andrew R. E., Chaplin A. B., *Inorg. Chem.*, **2015**, 54, 312-322.

⁸² Altmann P. J., Jandl C., Pöthig A., *Dalton Trans.*, **2015**, 44, 11278-11281.

⁸³ Altmann P. J., Pöthig A., *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 9089-9092.

⁸⁴ Mechler M., Frey W., Peters R., *Organometallics*, **2014**, 33, 5492-5508.

⁸⁵ Hindi M., Panzner M. J., Tessier C. A., Cannon C. L., Youngs W. J., *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 3859.

⁸⁶ Ray S., Mohan R., Singh J. K., Samantaray M. K., Shaikh M., Panda D., Ghosh P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 15042.

⁸⁷ Roland S., Jolivald C., Cresteil T., Eloy L., Bouhours P., Hequet A., Mansuy V., Vanucci C., Paris J.-M., *Chem.-Eur. J.*, **2011**, 17, 1442.

⁸⁸ Monteiro D. C. F., Philips R. M., Crossley B. D., Fielden J., Willans C. E., *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 3720-3725.

monodentes. L'essai avec les sels d'argent seuls ou sur les ligands seuls ne montre aucune activité particulière, ce qui montre l'utilité de former les complexes d'argent.

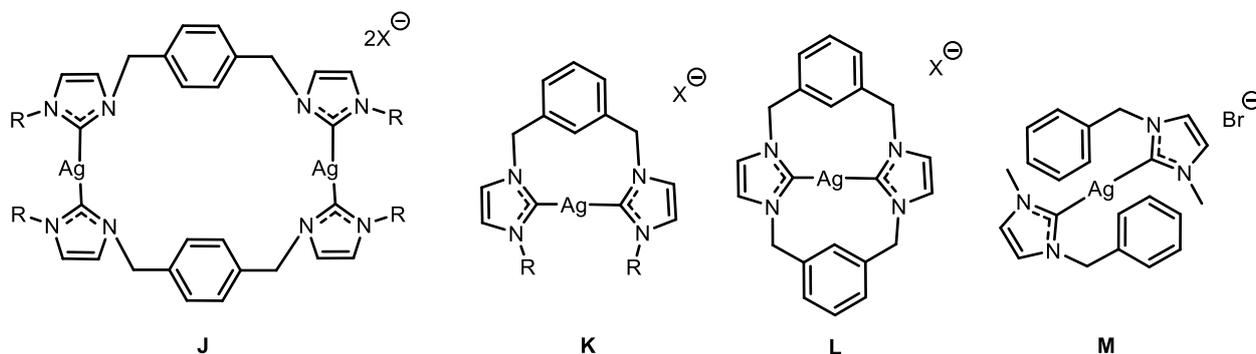


Figure 24 : Complexes d'Ag(I)-bis(NHC) **J-M**. *a* : $R = Me$, $X = Br^-$; *b* : $R = ^nPr$, $X = Br^-$; *c* : $R = ^tBu$, $X = Br^-$, *d* : $R = Me$, $X = BF_4^-$

La cytotoxicité *in vitro* des complexes bis-NHCs-Ag(I) (composés **J-M**) (figure 24) a été déterminée à l'aide de tests basés sur la MTT, méthode colorimétrique qui permet de compter rapidement des cellules vivantes. On peut ensuite effectuer un rapport avec le nombre de cellules mortes, c'est utile notamment dans les tests de toxicité d'un produit.

Cette méthode implique une période d'exposition au médicament de 6 jours. En plus des complexes macrocycliques chélatants bis-NHCs-Ag(I) bidentes **J-L**, le complexe portant le ligand monodente **M** ainsi que les sels d'imidazolium (AgBr et AgBF₄) ont été testés. Ces complexes étudiés pour leurs propriétés biologiques, initialement comme substitut potentiel du *cis*-platine (*cis*-diaminedichloridoplatinium(II)), un médicament anticancéreux inorganique largement utilisé.

Le complexe monodente **M** contre MCF-7 est nettement moins efficace que les complexes portant des ligands bidente. Cela peut s'expliquer par la nature « bidentée » des ligands rendant les complexes plus stables. De manière similaire aux propriétés des complexes NHCs-Ag(I) dans le domaine antibactérien, il est possible qu'une stabilité accrue entraîne la libération plus lente de l'argent et donc une activité plus durable. L'effet macrocyclique est un facteur à ne pas négliger, car il induit une certaine rigidité au système, ce qui conduit généralement à une meilleure stabilité par rapport à l'effet chélatant.

Néanmoins, si jamais un complexe devient trop stable, il ne pourra malheureusement pas libérer assez d'argent et deviendra alors moins efficace pendant la durée d'exposition au médicament.

C'est le cas du complexe **L** qui est effectivement moins cytotoxique contre les cellules cancéreuses que certains des complexes chélatants **J** et **K** (figure 24).

La stabilité du complexe semble jouer un rôle mais le taux de libération de sel d'argent est probablement le facteur le plus important. Ces complexes ont des activités comparables à celles obtenues pour le *cis*-platine et possèdent un bon profil de toxicité. Ces molécules pourraient s'avérer utiles. Cependant un obstacle majeur au développement continu de ces composés est l'absence d'un mécanisme d'action défini ou d'une cible spécifique au cancer.

Tous les systèmes macrocycliques tétra-NHCs décrits précédemment, avec différentes applications possibles, sont des structures proches des systèmes à unité porphyrine, de géométrie de coordination plan carré. Les porphyrines et les macrocycles analogues présentent des propriétés biologiques, photochimiques, catalytiques et luminescentes intéressantes, ce qui leur confère un potentiel élevé pour la photothérapie, par exemple, dans le traitement des maladies⁸⁹. Une grande variété de porphyrines et d'analogues ont été développés et explorés en tant qu'outils fonctionnels puissants et en tant que blocs de construction de systèmes supramoléculaires en raison de la richesse de leur chimie de coordination, de leur forte absorption de la lumière et de leur forte émission de lumière^{90,91}.

Ainsi ces structures correspondent à des **photosensibilisateurs (PS)** potentiels.

IV. Les photosensibilisateurs

Un photosensibilisateur est une molécule capable d'être excitée par capture d'un photon et de transférer son énergie à un composé accepteur⁹². Ce type de molécules a été découvert en 1898, par Oscar Raab⁹³, lorsque celui-ci a observé la mort de paramécies lors de la mise en présence d'un colorant non toxique, l'acridine, avec de la lumière. Dès 1903, un cancer cutané est traité par thérapie photodynamique, pour cela les chercheurs Jesionek et von Tappeiner⁹⁴ ont appliqué

⁸⁹ Tsolekile N., Nelana S., Oluwafemi O. S., *Molecules*, **2019**, *24*, 2669.

⁹⁰ Tanaka T., Osuka A., *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, *44*, 943-969.

⁹¹ Schmitt J., Heitz V., Sour A., Bolze F., Ftouni H., Nicoud J.-F., Flamigni L., Venrura B., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2015**, *54*, 169-173.

⁹² Cours d'introduction sur la thérapie photodynamique, TherapiePDT.pdf. Disponible sur : <http://www.exchem.fr/Dossiers/TherapiePDT.pdf>.

⁹³ Spikes J. D., *J. Photochem. Photobiol. B : Biol.*, **1991**, *9*, 369-374.

⁹⁴ Von Tappeiner H., Jesionek A., *Munch. Med. Wochenschr.*, **1903**, *47*, 2042-2044.

de l'éosine par voie topique et irradié la zone tumorale avec de la lumière blanche. En 1904, ce dernier a mis en évidence le rôle de l'oxygène dans ce processus. C'est principalement dans le domaine de la médecine que ces molécules sont le plus en vue, notamment dans les processus photodynamiques tels que la PDT, qui correspond au traitement destiné à détruire des tissus pathologiques, basé sur l'activation d'un photosensibilisateur par un rayonnement mono- ou polychromatique en présence d'oxygène, que nous développerons davantage dans le chapitre III.

En 1909, le caractère phototoxique de l'hématoporphyrine Hp (figure 25) est découvert par Hasselbach⁹⁵ cette molécule contenue dans le sang est ensuite devenue un photosensibilisateur clé pour le développement de la PDT grâce à ses propriétés sensibilisatrices et sa capacité à se localiser préférentiellement dans les tissus tumoraux.

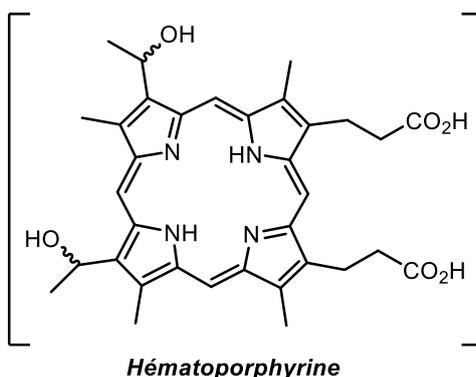


Figure 25 : Structure de l'hématoporphyrine Hp

Cependant l'hématoporphyrine commerciale n'était pas pure et de nombreux chercheurs ont essayé de la purifier donnant l'HpD : « Hematoporphyrin Derivative ». En 1985, le premier composé à base d'hématoporphyrine HpD est commercialisé sous le nom de Photofrin II®⁹⁶ (figure 26) pour traiter les cancers pulmonaires (principalement au niveau des bronches) ou de l'œsophage.

Depuis de nombreux chercheurs essaient d'améliorer ce concept en donnant de meilleures propriétés aux molécules photosensibles. Pour cela, le "design" et la synthèse de nouveaux photosensibilisateurs doivent répondre à un certain nombre de propriétés primordiales :

⁹⁵ Hausmann W., *Biochem. Z.*, **1911**, 30, 176.

⁹⁶ Dougherty T., Mang T., *Photochem. Photobiol.*, **1987**, 46, 67–70.

1. Il doit avoir une structure bien définie dont la synthèse est facile à reproduire, que ce soit à petite ou grande échelle avec un coût minimal.
2. Être non cytotoxique à l'obscurité, se concentrer préférentiellement dans les cellules tumorales et être éliminé rapidement des tissus sains pour éviter les effets secondaires indésirables.
3. Il doit être suffisamment excité et avoir une assez longue durée de vie pour permettre un transfert de l'énergie apportée par la lumière aux différentes espèces réactives, et par conséquent, avec un rendement quantique d'oxygène singulet élevé.
4. Posséder une forte absorption de la lumière rouge, en fonction de l'application visée, afin que l'effet thérapeutique de la PDT soit le plus profond possible.
5. Un caractère amphiphile pour faciliter le transport du **PS** vers sa cible à travers la circulation sanguine.
6. Posséder une fluorescence pour mieux le localiser après accumulation dans les tissus.

Si ces structures répondent à ces critères, elles peuvent alors être qualifiées de photosensibilisateurs (**PS**), en plus d'être capable de transférer son énergie d'excitation électronique à un autre composé.

Il existe de nombreux **PS** d'origine naturelle ou synthétique qui sont facilement différenciables selon leur nature chimique (tétrapyrrolique ou non-tétrapyrrolique).

Les **PS** sans structure tétrapyrrolique sont pour la plupart extraits de plantes comme : l'hypericine, ou encore les psoralènes qui sont principalement utilisés dans le traitement du psoriasis et qui contrairement aux deux précédents agissent directement au niveau de l'ADN et l'ARN par intercalation entre les brins.

Les agents photosensibilisants tétrapyrroliques sont répartis en 3 générations⁹², que nous ne détaillerons pas ici. La plupart des photosensibilisateurs employés correspondent à la famille des porphyrines.

Voici deux exemples de photosensibilisateurs les plus employés et appliqués en PDT avec autorisation de mise sur le marché (AMM) sur la figure 26 ci-dessous :

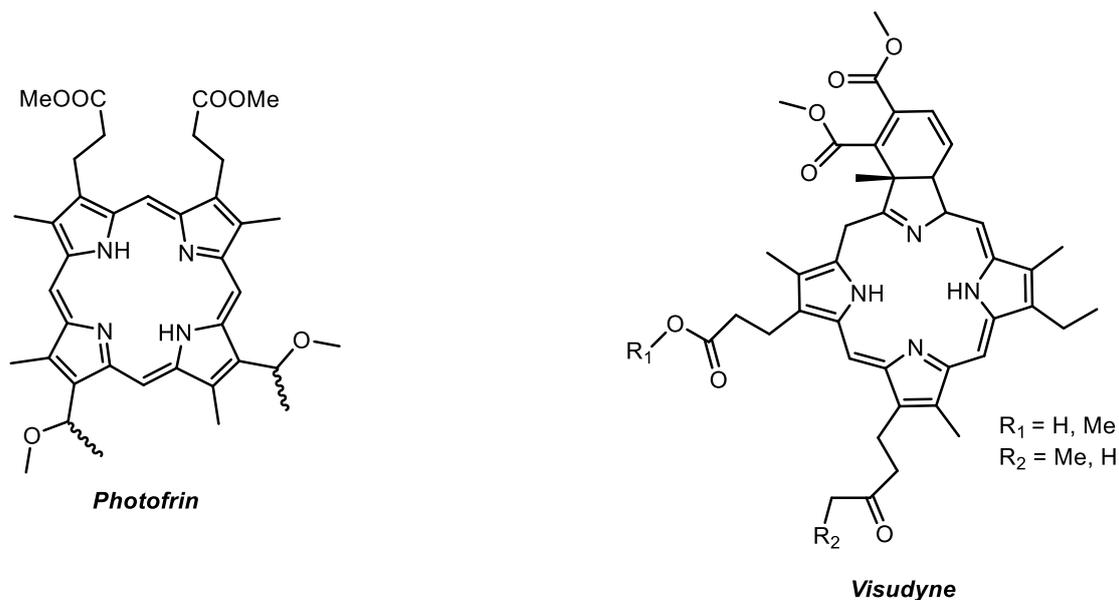


Figure 26 : Structures des principaux photosensibilisateurs (PS) avec AMM

V. Objectifs de la thèse

En nous inspirant des travaux de recherche issus du laboratoire concernant les propriétés photophysiques des complexes de Fer(II) à base de pré-ligands NHCs, ainsi que de la littérature, notre objectif a été de mettre au point la synthèse de nouvelles classes de photosensibilisateurs. De ce fait, nous avons préparé différentes familles de ligands macrocycliques, de structures contraintes, portant des unités *bis*-hétérocycliques, et d'unités imidazoliums. Nous avons également préparé des ligands plus flexibles, isolés lors de la synthèse des macrocycles et valorisés par l'étude de leurs propriétés photophysiques, au regard des structures flexibles étudiées dans la littérature.

Bibliographie

- [11] Voir <http://www.merriam-webster.com/dictionary/cage>. Consulté le 20 octobre 2021.
- [12] Pedersen C. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 2495.
- [13] Seiler P., Dobler M., Dunitz J. D., *Acta Crystallogr.*, **1974**, B30, 2744–2745.
- [14] Dietrich B., Lehn J.-M., Sauvage J.-P., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 34, 2885.
- [15] Metz B., Moras D., Weiss R., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1976**, 2, 423–429.
- [16] Metz B., Moras D., Weiss R., *Acta Crystallogr.*, **1973**, B29, 383–388.
- [17] Wehner W., Vögtle F., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 30, 2603.
- [18] a. Rodriguez-Ubis J.-C., Alpha B., Plancherel D., Lehn J.-M., *Helv. Chim. Acta.*, **1984**, 67, 2264. b. Alpha B., Anklam E., Deschenaux R., Lehn J.-M., Pietraskiewicz M., *Helv. Chim. Acta.*, **1988**, 71, 1042.
- [19] Alpha B., Balzani V., Lehn, J.-M., Perathoner S., Sabbatini N., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, 26, 1266-1267.
- [20] Trautnitz M. F. K., Doffek C., Seitz M., *ChemPhysChem.*, **2019**, 20, 2179-2186.
- [21] Lopez E., Chypre C., Alpha B., Mathis G., *Clinical chemistry*, **1993**, 39(2), 196-201.
- [22] Dadabhoy A., Faulkner S., Sammes P.J., *Chem. Soc., Perkin Trans.*, 2, **2002**, 348-357.
- [23] Murray B.S., New E.J., Pal R., Parker D., *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 2085-2094.
- [24] Sabbatini N., Guardigli M., Bolletta F., Manet I., Ziessel R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1501.
- [25] Ziessel R., Lehn J.-M., *Helv. Chim. Acta.*, **1990**, 73, 1149.
- [26] Bourdolle A., Allali M., Mulatier J.-C., Le Guennic B., Zwier J. M., Baldeck P., Bünzli J.-C. G., Andraud C., Lamarque L., Maury O., *Inorg. Chem.*, **2011**, 50, 4987-4999.
- [27] Jenni S., Bolze F., Bonnet C. S., Pallier A., Sour A., Tóth E., Ventura B., Heitz V., *Inorg. Chem.* **2020**, 59, 19, 14389–14398.
- [28] Busch D. H., in *Fasciculus Extraordinarius Alfred Werner*, *Helv. Chim. Acta. Ed.*, **1967**, 174.
- [29] Karn J. L., Busch D. H., *Nature*, **1966**, 211, 160.
- [30] Curry J. D., Busch D. H., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 592.
- [31] a) Nguyen T.D., Leung K. C.-F., Liong M., Liu Y., Stoddart J.F., Zink J.I., *Adv. Funct. Mater.*, **2007**, 17, 2101; b) Diederich F., Felber B., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **2002**, 99, 4778.
- [32] a) Schneider H.-J., Yatsimirsky A. K., *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 263; b) Anslyn E.V., *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 687.
- [33] Bartholomev G.P., Bazan G.C., *Acc. Chem. Res.*, **2001**, 34,30.
- [34] Masuko T., Nagaoka H., Miyake M., Metori K., Kizawa Y., Kashiwagi K., Igarashi K., Kusama T., *Neurochem. Int.*, **2007**, 50, 443.
- [35] Popeney C. S., Camacho D. H., Guan Z., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 10062.
- [36] Wanzlick H.-W., Schikora E., *Angew. Chem.*, **1960**, 72, 494.
- [37] Ofele K., *J. Organomet. Chem.*, **1968**, 12, 42-43.
- [38] Wanzlick H.-W., Schonherr H.-J., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1968**, 7, 141-142.
- [39] Cardin D. J., Cetinkaya B., Lappert M. F., Manojlovic´- Muir L., Muir K. W., *Chem. Commun.*, **1971**, 400-401.

- [40] a) Cardin D. J., Cetinkaya B., Lappert M. F., *Chem. Rev.*, **1972**, 72, 545-574 ; b) Lappert M. F. J., *Organomet. Chem.*, **1988**, 358, 185-214 ; c) Lappert M. F. J., *Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 5647-5473.
- [41] Arduengo A. J., Harlow R. L., Kline M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 361-363.
- [42] Arduengo A. J., Rasika Dias H. V., Harlow R. L. ; Kline M. J., *Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 5530-5534.
- [43] Arduengo A. J., Goerlich J. R., Marshall W. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 11207-11028.
- [44] Herrmann W. A., Köcher C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 2162.
- [45] Pour une étude théorique, voir : Boehme C., Frenking G., *Organometallics*, **1998**, 17, 580.
- [46] (a) Jacobsen H., Correa A., Costabile C., Cavallo L., *J. Organomet. Chem.*, **2006**, 691, 4350 ; (b) Hu X., Castro-Rodriguez I., Meyer K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 13464 ; (c) Nemcsok D., Wichmann K., Frenking G., *Organometallics*, **2004**, 23, 3640 ; (d) Tulloch A. A. D., Danopoulos A. A., Kleinhenz S., Light M. E., Hursthouse M. B., Eastham G., *Organometallics.*, **2001**, 20, 2027.
- [47] (a) Öfele K., Herrmann W. A., Mihailios D., Elison M., Herdtweck E., Sherer W., Mink J., *J. Organomet. Chem.*, **1993**, 459, 177 ; (b) Herrmann W. A., Goosen L. J., Artus G. R. J., Köcher C., *Organometallics*, **1997**, 16, 2472 ; (c) Chianese A. R., Li X., Janzen M. C., Faller J. W., Crabtree R. H., *Organometallics*, **2003**, 22, 1663 ; (d) Dorta R., Stevens E. D., Hoff C. D., Nolan S. P., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10490 ; (e) Dorta R., Stevens E. D., Scott N. M., Costabile C., Cavallo L., Hoff C. D., Nolan S. P., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2485.
- [48] Baker M. V., Bosnich M.J., Williams C.C., Skelton B. W., White A.H., *Aust. J. Chem.*, **1999**, 52, 823-825.
- [49] Alcalde E., Alvarez-Rúa C., Garcia-Granda S., Garcia-Rodriguez E., Mesquida N., Pérez-García L. J., *Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1999**, 295-296.
- [50] Garrison J.C., Simons R.S., Talley J.M., Wesdemiotis C., Tessier C.A., Youngs W.J., *Organometallics*, **2001**, 20, 1276-1278.
- [51] Neelakandan P.P., Ramaiah D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 8407-8411.
- [52] Park S. R., Findlay N. J., Garnier J., Zhou S. Z., Spicer M. D., Murphy J. A., *Tetrahedron*, **2009**, 65, 10756-10761.
- [53] Findlay N. J., Park S. R., Schoenebeck F., Gahard E., Zhou S., Berlouis L. A., Tuttle T., Murphy J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 15462-15464.
- [54] Cramer S. A., Jenkins D. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 19342-19345.
- [55] Schulte to Brinke C., Hahn F. E., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2015**, 3227-3231.
- [56] Schulte to Brinke C., Hahn F. E., *Dalton Trans.*, **2015**, 44, 14315-14322.
- [57] Hahn F. E., Langenhahn Lügger T., Pape T., Le Van D., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, 44, 3759-3763.
- [58] Wong W. H., Vickers M. S., Cowley A. R., Paul R. L. Beer P. D., *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 4201-4208.
- [59] Fei F., Lu T., Chen X-T., Xue Z-L., *New J. Chem.*, **2017**, 41, 13442-13453.
- [60] Lazreg F., Nagra F., Cazin C. S. J., *Coord. Chem. Rev.*, **2015**, 293-294, 48-79.
- [61] Matsumoto K., Matsumoto N., Ishii A., Tsukuda T., Hasegawa M., Tsubomura T., *Dalton Trans.*, **2009**, 6795-6801.

- [62] Krylova V. A., Djurovich P. I., Whited M. T., Thompson M. E., *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 6696-6698.
- [63] Krylova V. A., Djurovich P. I., Aronson J.W., Haiges R., Whited M. T., Thompson M. E., *Organometallics*, **2012**, 31, 7983-7993.
- [64] Marion R., Sguerra F., Di Meo F., Sauvageot E., Lohier J. F., Daniellou R., Renaud J. L., Linares M., Hamel M., Gaillard S., *Inorg. Chem.*, **2016**, 55, 2157-2164.
- [65] Lu T., Wang J.-W., Tu D., Chen Z.-N., Chen X.-T, Xue Z.-L., *Inorg. Chem.*, **2018**, 57, 21, 13618-13630.
- [66] Lu T., Yang C.-F., Zhang L.-Y., Fei F., Chen X.-T, Xue Z.-L., *Inorg. Chem.*, **2017**, 56, 11917-11928.
- [67] Lu T., Yang C.-F., Steren C. A, Fei F., Chen X.-T, Xue Z.-L., *New J. Chem.*, **2018**, 42, 4700-4713.
- [68] Fei F., Lu T., Yang C.-F, Chen X.-T, Xue Z.-L., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2018**, 14, 1595-1602.
- [69] Su X., McCardle K., Panetier J., A., Jurss J. W., *Chem. Commun.*, **2018**, 54, 3351-3354.
- [70] Shirley H., Su X., Sanjanwala H., Talukdar K., Jurss J. W., Delcamp J. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, 6617-6622.
- [71] Su X., McCardle K. M., Chen. L., Panetier J. A., Jurss J. W., *ACS Catal.*, **2019**, 9, 7398-7408.
- [72] Massie A. A., Schremmer C., Rüter I., Dechert S., Siewert I., Meyer F., *ACS Catal.*, **2021**, 11, 3257-3267.
- [73] Teyssot M.-L., Jarrousse A.-S., Chevy A., De Haze A., Beaudoin C., Manin M., Nolan S. P., Diez-González S., Morel L., Gautier A., *Chem.-Eur. J.*, **2009**, 15, 314.
- [74] Hickey J. L., Ruhayel R. A., Barnard P. J., Baker M. V., Berners-Price S. J., Filipovska A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 12570.
- [75] Medvetz D. A., Hindi K. M., Panzner M. J., Ditto A. J., Yun Y. H., Youngs W. J., *Metal-Based Drugs*, **2008**, 384010.
- [76] Barnard P. J., Baker M. V., Berners-Price S. J., Skelton B. W., White A. H., *Dalton Trans.*, **2004**, 7, 1038-1047.
- [77] Barnard P. J., Baker M. V., Berners-Price S. J, Day D. A., *J. Inorg. Biochem.*, **2004**, 98, 1642-1647.
- [78] Hahn F. E., Radloff C., Pape T., Hepp A., *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 10900-10904.
- [79] McKie R., Murphy J. A., Park S. R., Spicer M.D., Zhou S. Z., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, 46, 6525-6528.
- [80] Andrew R. E., Chaplin A. B., *Dalton Trans.*, **2014**, 43, 1413-1423.
- [81] Andrew R. E., Chaplin A. B., *Inorg. Chem.*, **2015**, 54, 312-322.
- [82] Altmann P. J., Jandl C., Pöthig A., *Dalton Trans.*, **2015**, 44, 11278-11281.
- [83] Altmann P. J., Pöthig A., *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 9089-9092.
- [84] Mechler M., Frey W., Peters R., *Organometallics*, **2014**, 33, 5492-5508.
- [85] Hindi M., Panzner M. J., Tessier C. A., Cannon C. L., Youngs W. J., *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 3859.
- [86] Ray S., Mohan R., Singh J. K., Samantaray M. K., Shaikh M., Panda D., Ghosh P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 15042.

- [87] Roland S., Jolivald C., Cresteil T., Eloy L., Bouhours P., Hequet A., Mansuy V., Vanucci C., Paris J.-M., *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 1442.
- [88] Monteiro D. C. F., Philips R. M., Crossley B. D., Fielden J., Willans C. E., *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 3720-3725.
- [89] Tsolekile N., Nelana S., Oluwafemi O. S., *Molecules*, **2019**, *24*, 2669.
- [90] Tanaka T., Osuka A., *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, *44*, 943-969.
- [91] Schmitt J., Heitz V., Sour A., Bolze F., Ftouni H., Nicoud J.-F., Flamigni L., Venrura B., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2015**, *54*, 169-173.
- [92] Cours d'introduction sur la thérapie photodynamique, TherapiePDT.pdf. Disponible sur : <http://www.exchem.fr/Dossiers/TherapiePDT.pdf>. Consulté le 21 août 2021.
- [93] Spikes J. D., *J. Photochem. Photobiol. B : Biol*, **1991**, *9*, 369-374.
- [94] Von Tappeiner H., Jesionek A., *Munch. Med. Woshenschr.*, **1903**, *47*, 2042-2044.
- [95] Hausmann W., *Biochem. Z.*, **1911**, *30*, 176.
- [96] Dougherty T., Mang T., *Photochem. Photobiol.*, **1987**, *46*, 67-70.

Chapitre II :

Synthèse des différentes familles de macrocycles potentiels NHCs

Première partie :

Les macrocycles coronocarbéniques

L1-L6

Nous décrivons dans ce chapitre les méthodes de synthèse utilisées pour préparer différents composés originaux.

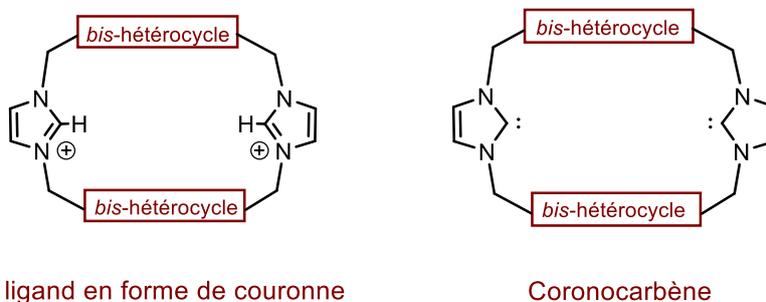
Nous nous sommes tout d'abord intéressés à une première famille : les *ligands macrocycliques coronocarbéniques* (figure 27) dont les structures sont constituées de deux unités 2,2'-bis-hétérocycliques et de deux noyaux imidazoliums.

En s'inspirant des différents travaux réalisés sur les cryptands^{97,98,99}, notre choix s'est porté vers le développement de macro-*bis*-hétérocycles à propriétés chélatantes. En effet, Les *bis*-hétérocycles ont la propriété de pouvoir se complexer aux métaux de transition, ce qui leur confère alors des propriétés physico-chimiques voire photophysiques intéressantes. Les complexes ainsi obtenus peuvent être également photoactifs et présentent parfois de bons rendements globaux de conversion de l'énergie lumineuse^{97,98}. Leurs propriétés de complexation sont principalement dues à leurs sites différenciés grâce à la présence d'atomes donneurs d'électrons tels que l'azote et l'oxygène dans leurs structures.

Nous avons choisi d'incorporer des unités bipyridine, bipyridine(-COOMe) et bithiazole dans des structures macrocycliques en dirigeant les sites azotés à l'intérieur de la cavité.

Parmi ces unités, l'unité bithiazole possède des sites de complexation potentiellement « mous » grâce à la présence des atomes de soufre en périphérie du ligand macrocyclique et l'unité bipyridine, possède deux sites de complexation potentiellement « durs » grâce aux atomes d'azotes, selon la théorie HSAB (Hard and Soft Acids and Bases).

Malgré une similitude au niveau structurale pour chacune de ces espèces, il est impossible de décrire leurs préparations de manière simple et homogène. Une approche spécifique à chacune des espèces sera développée pour décrire la synthèse des macrocycles.



⁹⁷ Dietrich B., Lehn J.-M., Sauvage J.-P., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 34, 2885.

⁹⁸ a) Rodriguez-Ubis J.-C., Alpha B., Plancherel D., Lehn J.-M., *Helv. Chim. Acta.*, **1984**, 67, 2264 ; b) Alpha B., Anklam E., Deschenaux R., Lehn J.-M., Pietraskiewicz M., *Helv. Chim. Acta.*, **1988**, 71, 1042.

⁹⁹ Trautnitz M. F. K., Doffek C., Seitz M., *ChemPhysChem.*, **2019**, 20, 2179-2186.

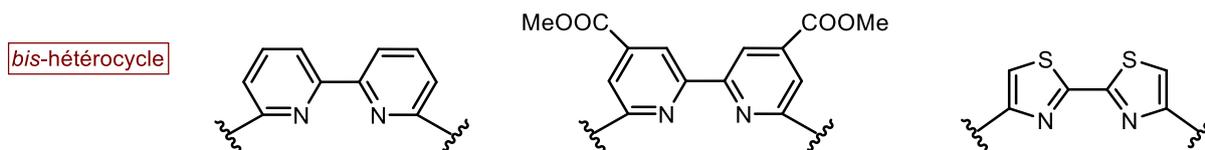


Figure 27 : Structures des macrocycles visés

Tout d'abord, nous commencerons par décrire la synthèse des briques moléculaires nécessaires à la synthèse de ces macrocycles.

I. Stratégies de synthèse des briques moléculaires

1. *Brique moléculaire : 6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine 2*

a. Synthèse du 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine 1

La méthode de préparation générale de la 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine **1** consiste en un couplage de type Ullmann sur du cuivre métallique Cu(0) dans la diméthylformamide (DMF) à reflux. Ces réactions de couplage sont difficiles par leur traitement, et ne sont pas très encourageantes du fait de leurs rendements. Nous nous sommes donc plutôt appuyés sur une réaction d'homocouplage, décrit par Tiecco et Coll.¹⁰⁰, en remplaçant le cuivre métallique Cu(0) par du nickel au degré 0, Ni(0).

Elle est basée sur le processus de couplage d'halogénures aryles utilisant des complexes de Ni(0), selon un schéma simplifié représenté ci-dessous, et conduit à la 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine **1** avec un rendement de 48%.



Dans notre cas, nous sommes partis de 2,0 équivalents de la 2-chloropicoline en présence de 4, 8 équivalents de triphénylphosphine, et de 1,2 équivalents de chlorure de nickel NiCl₂ dans le DMF (schéma 11).

¹⁰⁰ Tiecco M., Testaferri L., Tingoli M., Chianelli D., Montanucci M., *Synthesis*, **1984**, 736.



Schéma 11 : Schéma de synthèse de la 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine 1

b. Synthèse de la 6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine 2

Nous avons ensuite réalisé une réaction de bromation pour l'obtention du dérivé 6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine 2. Plusieurs méthodes ont alors été testées et deux voies de synthèse ont été retenues (schéma 12). Toutes deux sont des bromations radicalaires mais utilisent des sources de radicaux halogénés différents.

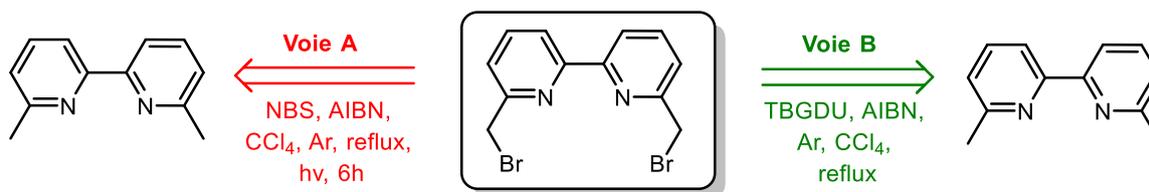


Schéma 12 : Schéma rétrosynthétique des deux voies de synthèse de la 6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine 2

i. Bromation par voie radicalaire

➤ Voie A : Le N-bromosuccinimide (NBS)

La réaction de substitution radicalaire d'une liaison C-H d'un groupement méthyl en série aromatique, utilisant les N-halosuccinimides comme réactif d'halogénéation, le 2,2'-azo-bis-isobutyronitrile (AIBN) comme initiateur de radicaux et catalyseur et le tétrachlorométhane (CCl₄) comme solvant est largement décrite dans la littérature⁹⁸. Il s'agit en fait de la réaction de Wolf-Ziegler. Il a été démontré que cette méthode n'est efficace que sur certains systèmes hétérocycliques dont la 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine.

Le dérivé 6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine 2 est la brique principale à la formation de certains macrocycles présentés dans le manuscrit. Il est alors important de pouvoir le synthétiser simplement et en quantité raisonnable pour la suite. De ce fait, nous nous sommes intéressés

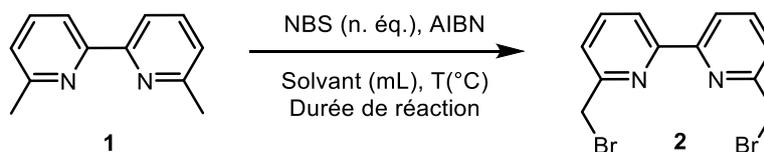
aux facteurs influençant la réaction. Cela nous a permis d'avoir une idée sur le déroulement de la réaction et de tenter d'améliorer les rendements.

Ces facteurs correspondent principalement à :

- La nature du solvant
- Le nombre d'équivalents de NBS
- La température du milieu réactionnel
- Le volume de solvant

Il faut noter qu'il est important d'utiliser du NBS fraîchement recristallisé pour que la réaction de bromation puisse se faire correctement.

De plus, nous ne travaillerons qu'avec des températures supérieures à 60°C, supérieure à la température de décomposition de l'AIBN (température de décomposition comprise entre 60 et 80°C), et par conséquent favorable à la formation de radicaux.



Entrée	Nb d'éq. de NBS	Solvant	Volume de solvant (mL)	Température T (°C)	Durée de réaction (heures)	Rendement du dérivé 2 (%)
1	2,0	CCl ₄	100	80°C	4	23
2	2,0	CCl ₄	50	80°C	4	14
3	2,0	Toluène	100	110°C	4	-
4	2,0	Cyclohexane	100	80°C	4	-
5	1,80	CCl ₄	100	80°C	6	34
6	1,80	Toluène	100	110°C	6	-

Tableau 1 : Différents essais de synthèse du dérivé 6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine 2

- Un premier essai (*tableau 1, entrée 1*) a été réalisé dans le tétrachlorure de carbone avec 2,0 équivalents de NBS à reflux, pendant une durée de 4 heures avec un suivi CCM. Après filtration et évaporation, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane). Le composé dibromé symétrique est élué avec le dérivé dibromé asymétrique et ce mélange est ensuite purifié une seconde fois par chromatographie sur gel d'alumine (éluant dichlorométhane). Cela nous a permis d'isoler le dérivé dibromé avec un rendement de 23%.

Nous avons effectué plusieurs essais en faisant varier le volume de solvant CCl₄ utilisé.

- En effet, lorsque nous travaillons avec des volumes plus faibles (*tableau 1, entrée 2*), nous observons sur CCM la formation plus lente du dérivé dibromé, le dérivé monobromé est alors majoritaire. Nous n'obtenons que 14% de rendement du dérivé **2** souhaité.

Il semble donc important de travailler dans un volume de solvant suffisamment important pour que la bromation puisse se faire correctement.

Bien que le CCl₄ soit le solvant de choix pour la bromation radicalaire en présence de NBS, il reste un solvant hautement toxique. De ce fait, nous avons décidé d'essayer d'autres solvants de réaction. Nous nous sommes dirigés vers des solvants faiblement polaires ou apolaires.

- Un essai a d'abord été réalisé dans le toluène (*tableau 1, entrée 3*) à reflux, dans les mêmes conditions que l'**entrée 1**, en présence de 2,0 équivalents de NBS, à 80°C, pendant 4 heures. Toutefois, nous observons que la réaction de dibromation ne se fait pas dans le toluène. Nous avons pu isoler uniquement 15% du produit monobromé. Les autres sous-produits observés semblent être des produits gem-dibromés.
- Même avec des durées de réaction plus longues (6 heures) (*tableau 1, entrée 6*), aucune nouvelle tâche de produit dibromé n'a pu être observée en CCM. Il en est de même dans le cyclohexane (*tableau 1, entrée 4*).

Par conséquent, la nature du solvant semble jouer un rôle important dans la réaction radicalaire, et le CCl₄ reste alors le solvant de choix pour la réaction de bromation radicalaire.

- Finalement, après différents essais effectués, nous avons néanmoins observé un meilleur

rendement de formation du produit souhaité **2** en travaillant dans des conditions opératoires décrites (*tableau 1*, **entrée 5**), c'est-à-dire avec 1,80 équivalents de NBS, pendant une durée de réaction de 6 heures dans le CCl₄. Après des extractions réalisées dans l'eau, la phase organique (CCl₄), séchée et évaporée, est ensuite recristallisée dans le méthanol. Nous avons pu ainsi obtenir un rendement plus élevé atteignant 34% du dérivé dibromé.

➤ La voie B : TétraBromoDiphénylGlycolUrile (TBDGU)

Marsura et Coll.¹⁰¹ ont développé au laboratoire une nouvelle méthode originale de substitution radicalaire utilisant le 1,3,4,6-TétraBromo-3a,6a-DiphénylGlucolUrile (TBDGU) comme source de radicaux halogénés (**voie B** du schéma 12). Le mécanisme n'est pas connu.

Cette méthode est essentiellement utilisée lorsque la bromation radicalaire est inefficace sur des systèmes hétérocycliques.

L'utilisation du TBDGU sur des *bis*-hétérocycles méthylés dans des conditions stœchiométriques a permis d'obtenir des rendements convenables de conversion. Nous avons alors testé cette méthode afin d'obtenir la molécule bis-halogénée avec de meilleurs rendements.

D'autres dérivés de diphénylglycolurile ont été chlorés ou iodés afin de réaliser des chlorations ou des iodations. Ainsi, Marsura et Coll.¹⁰¹ ont pu observer que la chloration sur la 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine par le TCDGU comme réactif de chloration n'a malheureusement pas permis d'isoler le dérivé dichloré attendu. En ayant travaillé sur différents facteurs comme la stœchiométrie, la température, le volume du solvant et le temps de réaction, ils se sont aperçus que la chloration semblait délicate sur des systèmes de type bipyridine. De plus, en changeant de solvant et en rendant le TCDGU plus soluble dans le milieu, cela a exacerbé son caractère oxydant expliquant les attaques électrophiles parasites sur le noyau aromatique. Le dérivé iodé, le tétraiodoglycolurile, s'est révélé inactif et sa réactivité faible vis-à-vis des systèmes

¹⁰¹ Poisson G., Nouveaux tripodes tris-A,C,E- α -Cyclodextrine et leurs complexes Métallo-supramoléculaires. *Thèse de doctorat*, 2009, Université de Lorraine, Nancy.

bipyridines.

Par conséquent, nous avons préparé l'homologue tétrabromé du diphénylglycolurile pour étudier et comparer son pouvoir halogénant par rapport au *N*-bromosuccinimide (NBS).

Nous nous sommes inspirés de la synthèse du TétrabromoGlycolurile publié en 1960 par F. B. Slezak et Coll.¹⁰² (schéma 13).

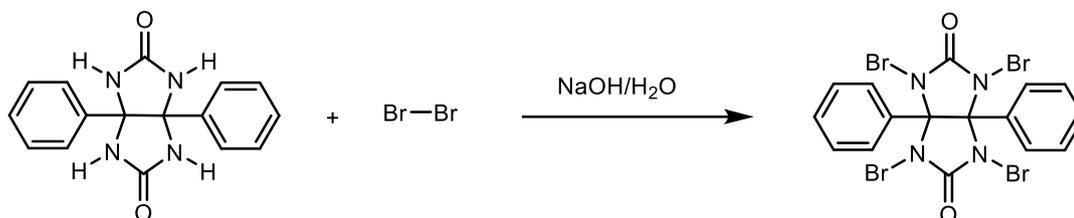
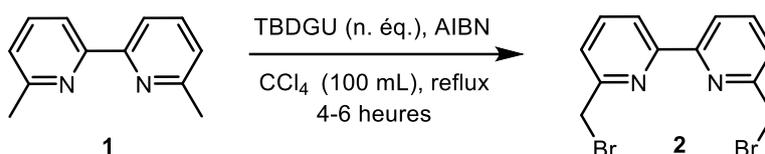


Schéma 13 : Schéma de synthèse du TBDGU

En s'inspirant de ces travaux¹⁰¹, nous avons réalisé quelques essais complémentaires en jouant sur le nombre d'équivalents de TBDGU résumés dans le tableau ci-dessous :



Nombre d'éq. de TBDGU	Conversion	Mono-bromation	Di-bromation Symétrique	Gem-di-bromation	Tri-Bromation
1	100%	46.5%	30%	10.5%	13%
1/2	76%	36%	40%	0	0
1/4	47%	41%	4%	2%	0

Tableau 2 : Tableau des différents rendements de conversion du produit dibromé 2 et sous-produits bromés en fonction du nombre d'équivalents du TBDGU

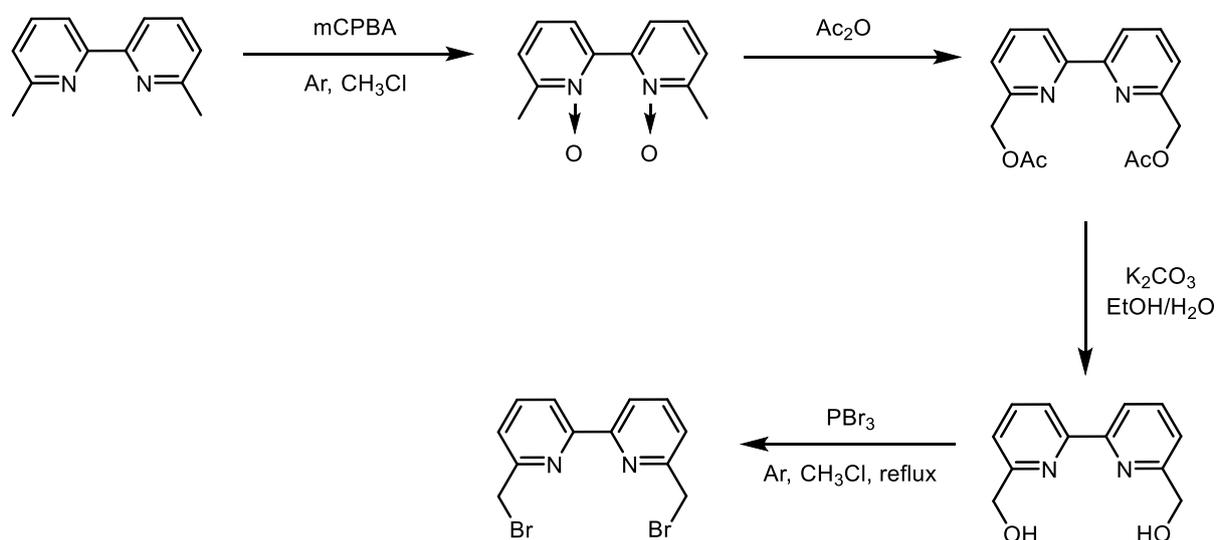
Le TBDGU permet d'obtenir des rendements convenables de conversion avec les bis-hétérocycles 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine (tableau 2).

¹⁰² Yagovkin A. Y., Bakibaev A., Bystritskii E. I., *Khim. Geterocycl. Comp.*, **1995**, 12, 1695-1696.

Nous observons, d'après le tableau ci-dessus, qu'avec 0,5 équivalent de TBDGU, nous obtenons majoritairement le produit dibromé symétrique avec un rendement de 40%, proche de celui obtenu par voie radicalaire *via* le NBS. Le seul inconvénient est que la méthode nécessite une double purification des produits formés. La première colonne sert à séparer les dérivés dibromés des autres dérivés (mono- et tribromés), la seconde purification nous permet de séparer le dérivé dibromé symétrique du dérivé gem-dibromé. Une optimisation des conditions de synthèse ainsi que des conditions de purification pourraient être envisagées afin d'augmenter le rendement de conversion.

ii. Bromation par voie des di-*N*-Oxydes

Nous avons vu dans la partie précédente que le TBDGU et le NBS pouvait nous permettre d'obtenir la 6,6'-dibromométhyl-2,2'-bipyridine en une seule étape. Dans la littérature, il existe une synthèse de ce dérivé en deux étapes en passant par le di-*N*-oxyde, proposée par Newkome en 1982¹⁰³. Elle permet d'obtenir le dérivé dihydroxyméthyle, qui est par la suite transformé en dérivé dibromé par réaction avec le PBr₃¹⁰⁴ (schéma 14). La première étape a permis d'isoler le dérivé dihydroxyméthyle avec un rendement de 60% et la seconde étape, l'obtention du dérivé dibromé avec un rendement de 51%. Cela nous donne un rendement total de 31%.



*Schéma 14 : Schéma de synthèse du dérivé 6,6'-dibromométhyl-2,2'-bipyridine, noté 2, par la voie des di-*N*-Oxydes*

¹⁰³ Newkome G. R., Puckett W. E., Kiefer G. E., Gupta V. K.O, Xia Y., Coreil M., Hackney M. A., *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 4116-4120.

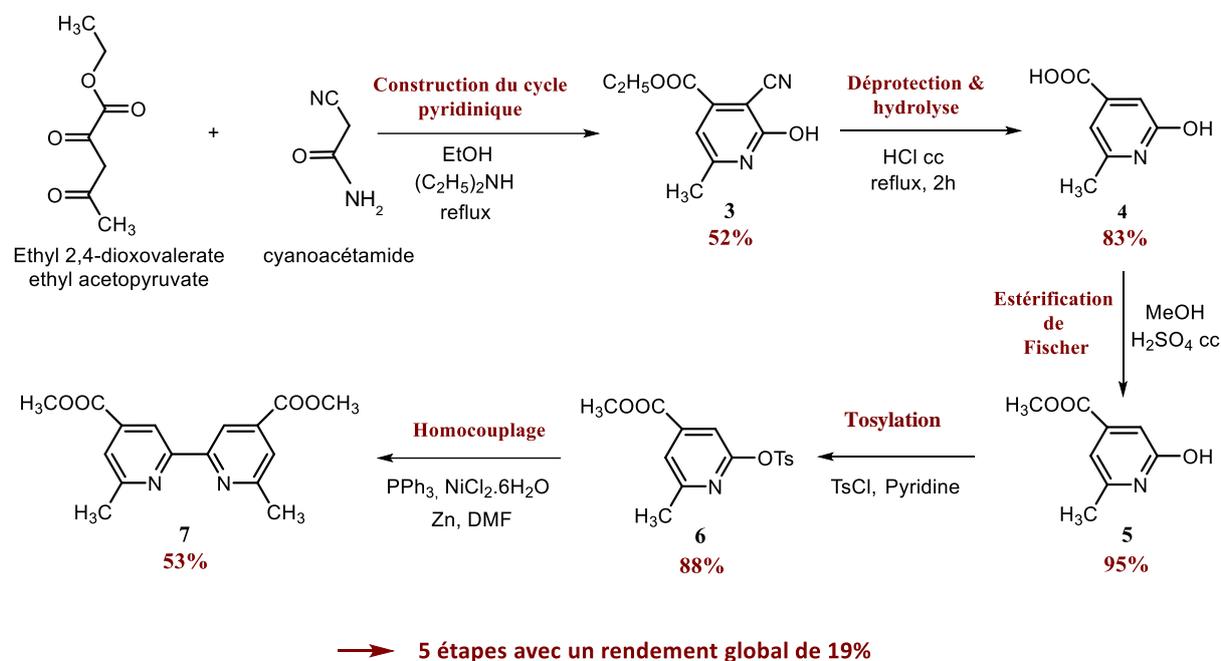
¹⁰⁴ Galaup C., Carrié M.-C., Tisnès P., Picard C., *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, *11*, 2165-2175.

La synthèse proposée précédemment, à partir du TBDGU est plus rapide, moins coûteuse en solvant et réactifs, avec un rendement légèrement meilleur. Lorsque l'on ajoute 0,5 équivalent du TBDGU, nous obtenons le dérivé dibromé avec un rendement de 40%. La diminution de la quantité de réactif a particulièrement permis de baisser la quantité de dérivé monobromé formée.

2. Brique moléculaire : 4,4'-bis-(carbométhoxy)-6,6'-dibromo--2,2'-bipyridine **8**

a. Synthèse du 4,4'-bis-(carbométhoxy)-2,2'-bipyridine **7**

La synthèse de la brique moléculaire 4,4'-bis-(carbométhoxy)-2,2'-bipyridine, notée **7**, s'est déroulée selon la description de la littérature¹⁰⁵, résumée sur le schéma 15 ci-dessous :



*Schéma 15 : Synthèse multi-étapes du 4,4'-bis-(carbométhoxy)-2,2'-bipyridine **7***

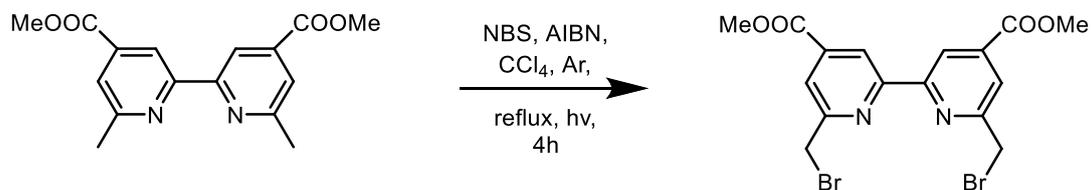
Cinq étapes ont été mises en œuvre pour la synthèse de la 4,4'-bis-(carbométhoxy)-2,2'-bipyridine **7** (schéma 16) qui servira par la suite, à la synthèse du dérivé dibromé **8** correspondant.

¹⁰⁵ Mourer M., Calixarènes hydrosolubles à propriétés antivirales et antibactériennes. *Thèse de doctorat*, 2006, Université de Lorraine, Nancy.

- La première étape va permettre la construction du cycle pyridinique, il s'agit simplement d'une condensation aldolique (énolisation-aldolisation) entre le cyanoacétamide et l'éthyl acétopyruvate dans l'éthanol en présence de diéthylamine. Le rendement obtenu est de 52%.
- Ensuite, une étape de déprotection du groupement ester suivi d'une hydrolyse a permis d'isoler 83% du produit **4**.
- Une estérification de Fischer a été ensuite réalisée dans le méthanol en présence d'acide sulfurique concentré et a permis d'obtenir 95% du produit estérifié **5**. Une étape de tosylation a permis d'isoler 88% de produit tosylé **6**.
- Le groupement tosylate, meilleur groupe partant que l'alcool, a permis par la suite de réaliser une réaction d'homocouplage. La 4,4'-bis(carbométhoxy)-2,2'-bipyridine **7** est finalement synthétisée avec un rendement de 53%. Le rendement global obtenu pour la succession de ces cinq étapes est de 19%.

*b. Synthèse du 4,4'-bis-(carbométhoxy)-6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine **8***

Une bromation radicalaire par le NBS a pu être envisagée par la suite. Nous l'avons réalisé dans les mêmes conditions qu'avec le 6,6'-dibromométhyl-2,2'-bipyridine, c'est-à-dire dans le CCl₄ pendant une durée de 4 heures en présence d'AIBN sous une source de lumière (schéma 16).



*Schéma 16 : Synthèse de la 4,4'-carbométhoxy-6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine **8***

Un suivi par CCM nous a permis de connaître l'avancement de la réaction. La réaction fait apparaître trois composés : le dérivé monobromé, le dérivé dibromé symétrique et le dérivé gem-dibromé. Une simple recristallisation dans le méthanol n'a malheureusement pas permis d'isoler le dérivé dibromé symétrique comme nous l'avons fait précédemment lors de la

bromation de la 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine. Néanmoins, une purification par colonne sur gel de silice dans un éluant de type CH₂Cl₂/MeOH (90/10) a permis d'isoler le produit dibromé symétrique avec un rendement de 18% contre 65% du dérivé monobromé.

Un autre essai de bromation a été réalisé en utilisant la méthode au TBDGU, dans les conditions optimisées décrites précédemment, c'est-à-dire avec 0,5 équivalent de TBDGU dans CCl₄ en présence d'AIBN. Malheureusement, ce dernier n'a pas permis d'obtenir le composé dibromé souhaité.

3. Brique moléculaire : 4,4'-(bis-bromométhyl)-2,2'-bithiazole 9

La synthèse des 2,2'-bithiazoles¹⁰⁶ fait intervenir dans la plupart des cas, une double condensation d'une cétone α -halogénée sur le dithiooxamide, selon le mécanisme représenté schématiquement ci-dessous :

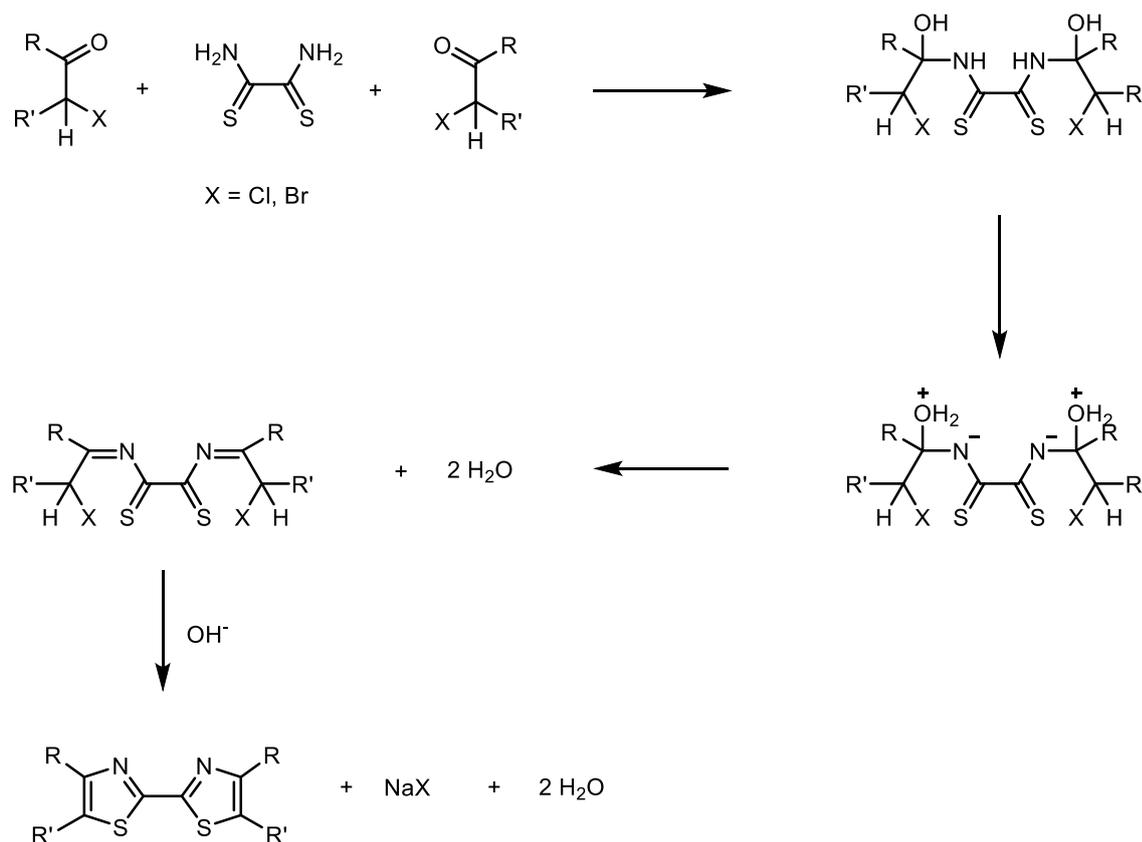


Schéma 17 : Synthèse par double condensation des dérivés 2,2'-bithiazoles

¹⁰⁶ Regnouf De Vains J-B., 1989, Synthèses et propriétés de nouveaux cryptates à sous-unités hétérocycliques. *Thèse de doctorat*. Université Louis Pasteur, Strasbourg.

Notre stratégie de synthèse est inspirée des travaux de Chi^{107,108}, dans lesquels les auteurs font réagir une acétone 1,3-dichlorée, obtenant ainsi directement un dérivé 2,2'-bithiazole fonctionnalisé en α des azotes par un groupement chlorométhyl.

J.-M. Lehn et J.-B. Regnouf de Vains¹⁰⁹ ont développé cette méthode en partant de l'acétone 1,3-dibromohalogénée (schéma 18).

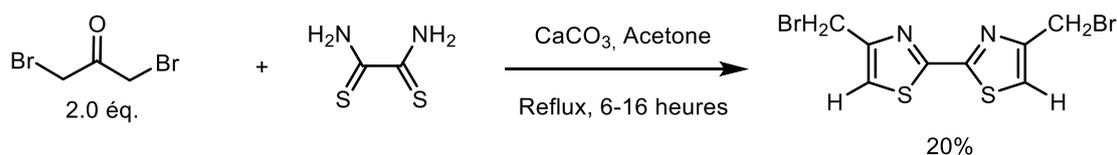


Schéma 18 : Schéma de synthèse du 4,4'-(bis-bromométhyl)-2,2'-bithiazole 9

Ainsi, en faisant réagir la 1,3-dibromoacétone sur le dithiooxamide, en présence de carbonate de calcium dans l'acétone à reflux, nous avons obtenu le composé **9** avec des rendements faibles allant de 12 à 20% (schéma 18). Le rendement maximal de 20% observé avec le dérivé dibromé est alors satisfaisant compte tenu de la difficulté de la réaction de bromation.

La méthode de bromation radicalaire utilisée par J.-C. Rodriguez-Ubis⁹⁸ sur la 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine, en présence de NBS et de CCl₄, a parfaitement convenu pour obtenir l'homologue di-bromométhylé souhaité.

Cette réaction radicalaire a été appliquée au dérivé 4,4'-diméthyl-2,2'-bithiazole. Elle est réalisée sous irradiation lumineuse dans le CCl₄, en présence de NBS et d'un initiateur de radicaux, le peroxyde de benzoyle, à reflux. Cependant, elle n'a pas permis d'obtenir le produit souhaité **9** (voir schéma ci-dessous).

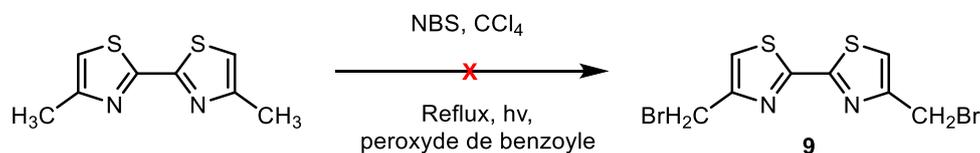


Schéma 19 : Essai infructueux de bromation radicalaire avec le dérivé bithiazole 4,4'-diméthyl-2,2'-bithiazole 9

¹⁰⁷ Chi Y. F., Chu T. I., *Sci. Record (Péking)*, **1957**, 1, 45-48 ; CA, 52, 632 a,b.

¹⁰⁸ Chi Y. F., Chu T. I., *Sci. Sinica (Péking PA 633)*, **1957**, 3(6), 467.

¹⁰⁹ Lehn J.-M., Regnouf De Vains J.-B., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30,17, 2209-2212.

Nous avons également réalisé deux essais de bromation par la méthode au TBDGU dans le cas du 4,4'-diméthyl-2,2'-bithiazole dans différentes conditions de réaction, notamment en variant le nombre d'équivalents de TBDGU utilisés. Les résultats sont présentés dans le tableau 3.

Nombre d'éq. de TBDGU	Conversion	Rendements			
		Mono- bromation	Di-bromation Symétrique	Gem-di- bromation	Tri- Bromation
1	97%	75%	13,5%	10,5%	3%
$\frac{1}{4}$	68%	44%	11%	7%	6%

Tableau 3 : Bromation du composé 4,4'-(diméthyl)-2,2'-bithiazole par le TBDGU

Nous constatons que le produit souhaité n'est isolé qu'avec un faible rendement de 13,5% (tableau 3). Nous obtenons majoritairement le produit monobromé. Même en diminuant la quantité de TBDGU, cela n'améliore pas la formation du dérivé dibromé symétrique. De plus, la purification n'étant pas simple, cette méthode s'avère insatisfaisante. Par conséquent, la première méthode décrite, en présence du dérivé 1,3-dibromoacétone et du dithiooxamide (schéma 18), semble la plus efficace en termes de rendement.

II. Synthèse des macrocycles coronocarbéniques

Deux voies de synthèse ont été utilisées afin de préparer les macrocycles coronocarbéniques, représentées sur le schéma 20.

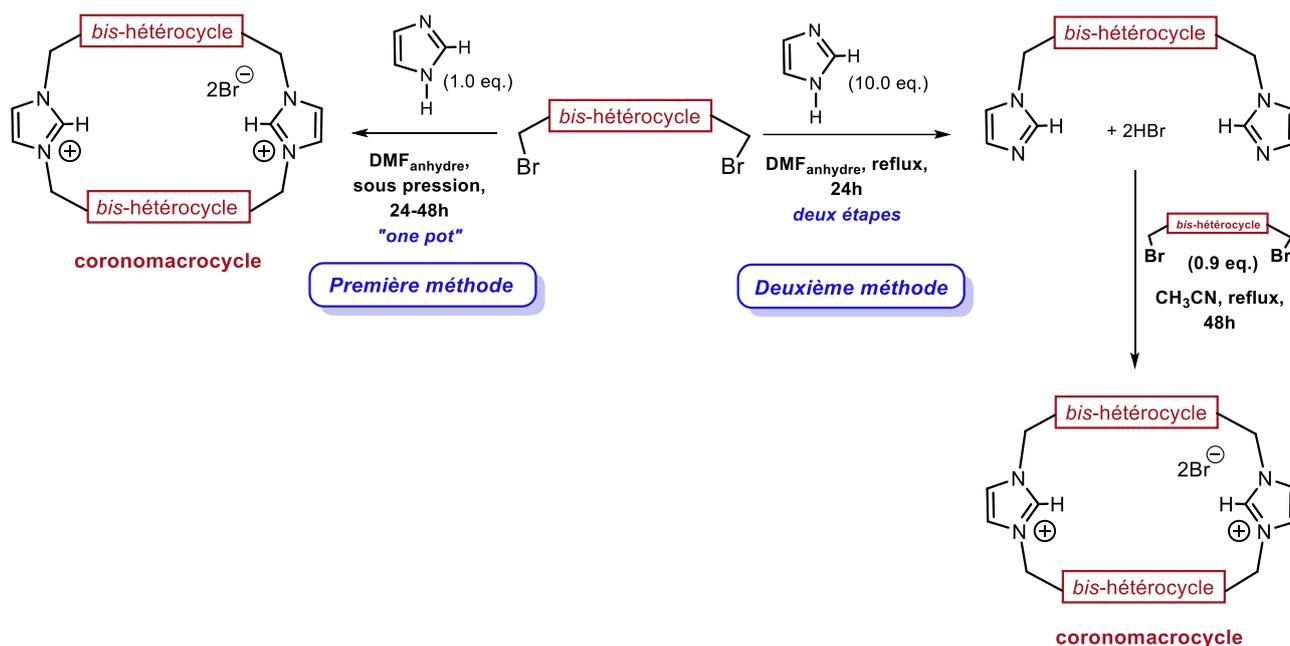


Schéma 20 : Schéma général des deux méthodes de synthèse envisagées des macrocycles L1-L6

Dans un premier temps, nous allons nous intéresser à la première méthode employée dans le cas des macrocycles L1 à L3 portant deux groupements bis-hétérocycliques identiques.

1. Synthèse des macrocycles L1 à L3

a. Première méthode : Macrocyclisation « one pot »

De manière générale, cette macrocyclisation correspond à une réaction de substitution nucléophile.

Nous sommes en présence d'un dérivé dibromé primaire et d'un imidazole nucléophile fort (schéma 21). Une substitution nucléophile de type S_N2 est donc favorisée.

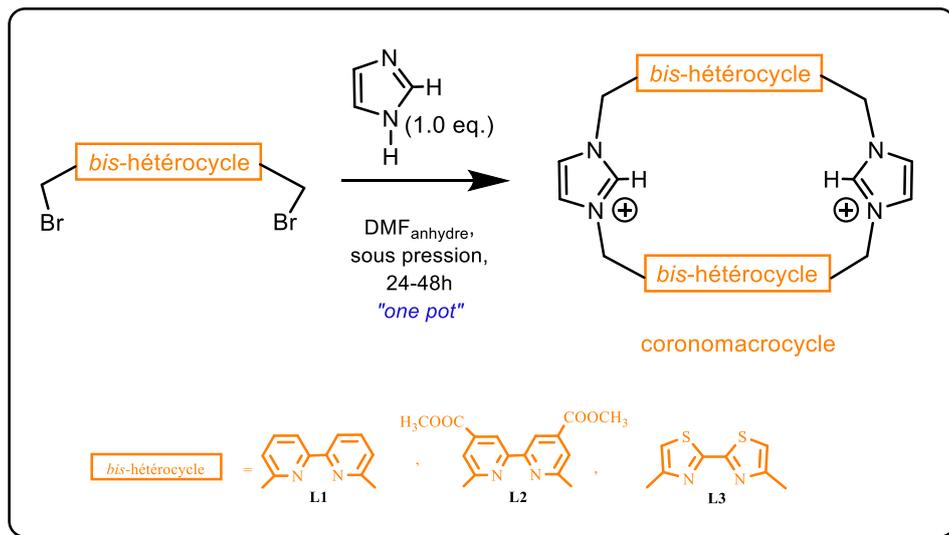
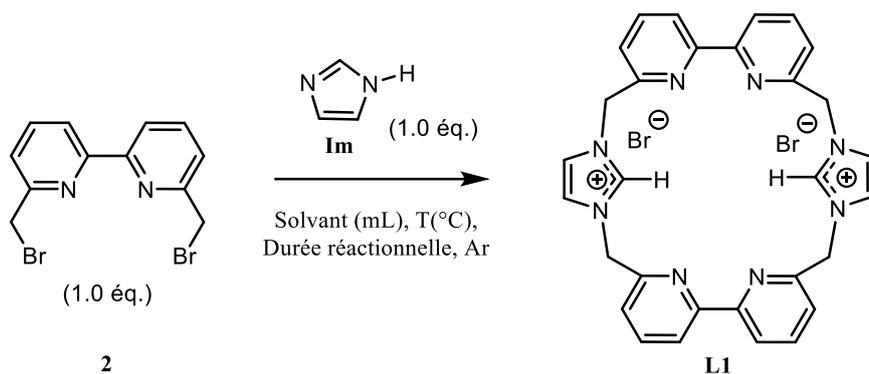


Schéma 21 : Schéma général de la macrocyclisation « one pot »

Différents essais de synthèse ont été réalisés. Nous avons ainsi travaillé dans différents solvants aprotiques polaires pour privilégier cette réaction mais aussi sur différents paramètres tels que la température, la durée de réaction et le nombre d'équivalents des réactifs.

Différentes conditions opératoires ont alors été testées et comparées :

- Les expériences ont toutes été réalisées dans un Schlenk sous pression, en milieu anhydre afin d'éviter les réactions secondaires.

i. Cas du macrocycle **L1**

<i>Entrée</i>	<i>Solvant</i>	<i>Durée de réaction (en heures)</i>	<i>Température T (°C)</i>	<i>Rendement de L1 (%)</i>
1	CH ₃ CN _{anhydre}	1,50	85	15
2	CH ₃ CN _{anhydre}	4	85	30
3	CH ₃ CN _{anhydre}	8	85	32
4	CH ₃ CN _{anhydre}	24	85	39
5	CH ₃ CN _{anhydre}	48	85	42
6	DMF _{anhydre}	8	150	-
7	DMF _{anhydre}	24	150	-
8	DMF _{anhydre}	24	85-90	35
9	DMF _{anhydre}	48	85-90	55
10	DMSO	48	90-100	30

*Tableau 4 : Différentes conditions réactionnelles utilisées pour la synthèse du macrocycle **L1** en séquence « one pot »*

Toutes les réactions ont été menées avec un équivalent de l'imidazole **Im** et un équivalent du dérivé dibromé **2**. Tous les essais ont été réalisés avec quelques millilitres (5 mL) de solvant anhydre.

- Un premier essai (*tableau 4, entrée 1*) a été effectué à 85°C pendant une durée de 1,5 heures. Un suivi par CCM a été réalisé dans un mélange de CH₂Cl₂/MeOH (90/10). Nous observons alors la formation d'un nouveau composé très polaire. Après purification par chromatographie sur gel de silice dans l'éluant CH₂Cl₂/MeOH (90/10), nous avons isolé le ligand **L1** avec un rendement de 15%.

Nous avons donc poursuivi notre étude en modifiant les temps de réaction tout en restant à la même température et dans le même solvant dans le but d'améliorer ce rendement.

- Les essais suivants ont été réalisés avec des durées de réaction croissantes (*tableau 4, entrées 2-5*) allant de 4 à 48 heures. Nous observons sur CCM la formation de nouveaux composés de R_f proches. Il s'est avéré que les purifications par chromatographie sur silice, avec un gradient CH₂Cl₂/MeOH ne nous ont pas permis d'isoler entièrement le composé **L1**. Le macrocycle **L1** attendu est dichargé et cet éluant n'est pas suffisamment polaire. Nous avons également tenté de purifier ce mélange très polaire par chromatographie sur phase inverse (C18) avec un éluant de type CH₃CN/H₂O (70/30), mais malheureusement nous n'avons pas pu isoler le macrocycle **L1**. Nous avons donc envisagé une purification avec un éluant beaucoup plus polaire, utilisé au laboratoire avec des composés de polarité voisine au macrocycle **L1**, acétone/eau/KNO₃saturé (10/1/0,5). Le rendement a été alors de 30 % pour une durée de réaction de 4 heures et de 42 % pour une durée de réaction de 2 jours. Nous avons ensuite caractérisé et confirmé la structure du composé **L1**, par ESI-HRMS et par RMN.

Afin d'optimiser ces rendements, d'autres essais de couplage ont été réalisés dans un autre solvant aprotique polaire, le DMF.

- Deux essais (*tableau 4, entrées 6 et 7*) ont été réalisés à 150°C, à reflux du DMF, pendant une durée de 8 heures pour le premier essai et de 24 heures pour l'autre. Ces deux essais réalisés n'ont pas permis d'isoler le ligand **L1**. Une dégradation des produits de départ a été observée et confirmée par RMN.
- Les essais suivants (*tableau 4, entrée 8 et 9*) dans le DMF ont été effectués à température moins élevée, soit de 85-90°C, pendant une durée de 24 heures pour le

premier essai et de 48 heures pour le deuxième essai. Nous avons obtenu un rendement de 35% dans le premier cas (24 heures) contre 55% pour le deuxième (48 heures).

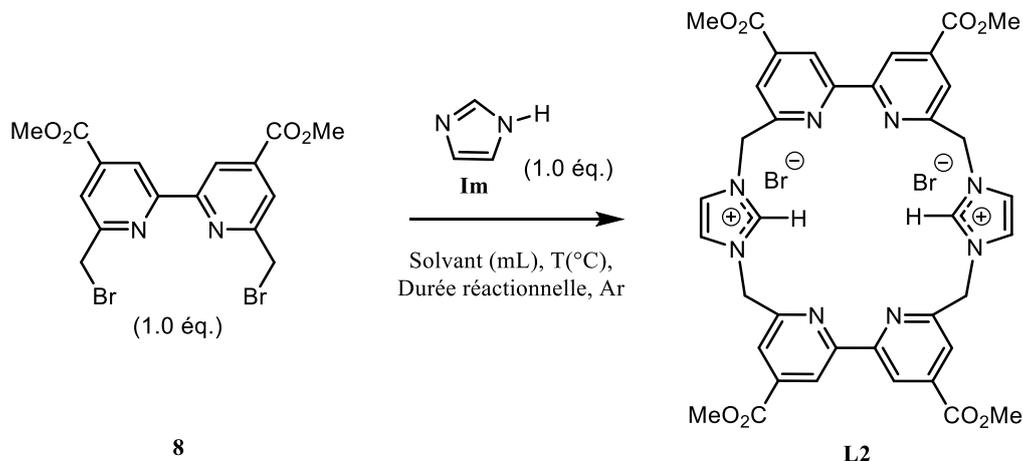
Un essai a été réalisé sur 72 heures, mais le rendement n'est pas meilleur.

- Nous nous sommes intéressés à d'autres solvants aprotiques polaire tels que l'acétonitrile et le diméthylsulfoxyde (DMSO). Quelques essais ont été réalisés mais celui ayant donné le meilleur rendement (*tableau 4, entrée 10*) ne s'élève qu'à 30%, en chauffant à 90-100°C pendant une durée de 48 heures. De plus, le DMSO reste le solvant ayant la température d'ébullition la plus haute. Il n'est donc pas le solvant de choix pour cette réaction de couplage.

Ainsi parmi les différents essais de macrocyclisation en "one-pot", les meilleures conditions ont été obtenues avec le DMF comme solvant aprotique polaire, avec une durée de réaction de 48 heures dans un milieu anhydre sous argon à 90°C.

Les mêmes études d'optimisation ont été réalisées dans le cas des macrocycles **L2** et **L3**.

ii. Cas du macrocycle L2



Entrée	Solvant	Durée de réaction (en heures)	Température T (°C)	Rendement de L2 (%)
1	CH ₃ CN _{anhydre}	24	85	10
2	CH ₃ CN _{anhydre}	48	85	12
3	DMF _{anhydre}	24	90-100	20
4	DMF _{anhydre}	48	90-100	25

Tableau 5 : Différents essais réalisés pour la synthèse du macrocycle L2 en séquence « one pot »

Nous avons mené les mêmes essais pour la préparation du macrocycle L2, en partant d'un équivalent du 4,4'-bis-(carbométhoxy)-6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine **8** et d'un équivalent d'imidazole **Im**.

Nous nous sommes rendu compte qu'il y avait une différence de réactivité notable entre le dérivé 6,6'-dibromométhyl-2,2'-bipyridine **2** et le dérivé 4,4'-dicarbométhoxy-6,6'-dibromométhyl-2,2'-bipyridine **8**. La présence du groupement ester semble rendre la substitution nucléophile plus difficile.

En effet, en raison de la mésomérie présente avec le groupement ester, qui est à la fois inductif attracteur -I et mésomère attracteur -M, les réactions de substitutions ont tendance à être plus compliquées avec l'augmentation de l'énergie d'activation. Un effet -M est par conséquent désactivant d'un point de vue cinétique. Un groupement désactivant désactive le cycle

aromatique par effet inductif/mésomère attracteur en présence d'un atome électronégatif qui attire les électrons du cycle (schéma 22). La réaction d'un cycle substitué par un groupement désactivé sera alors plus lente qu'avec un cycle non substitué.

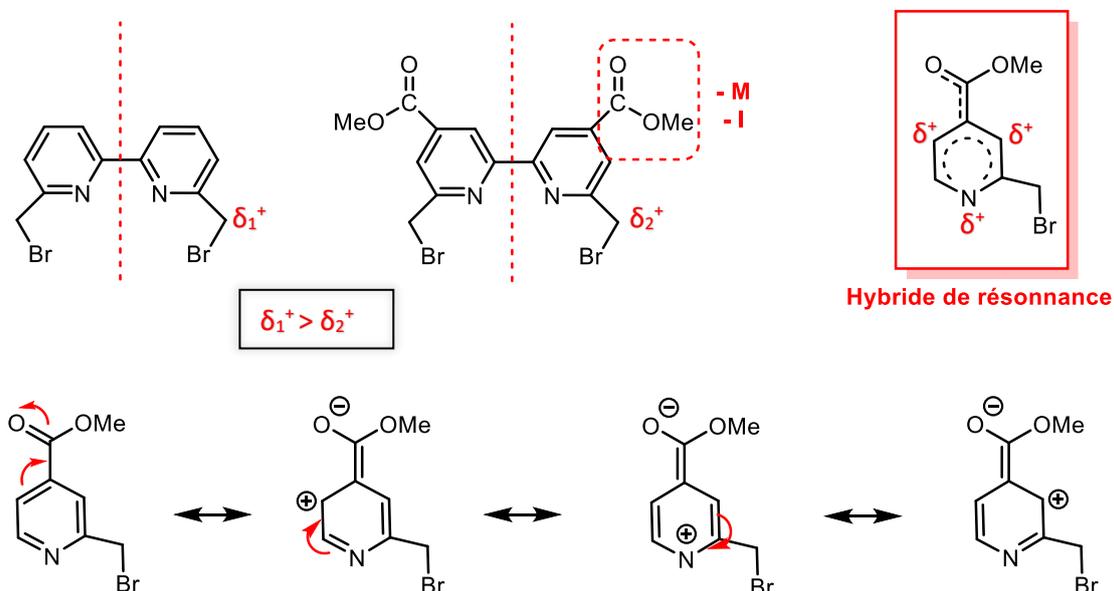
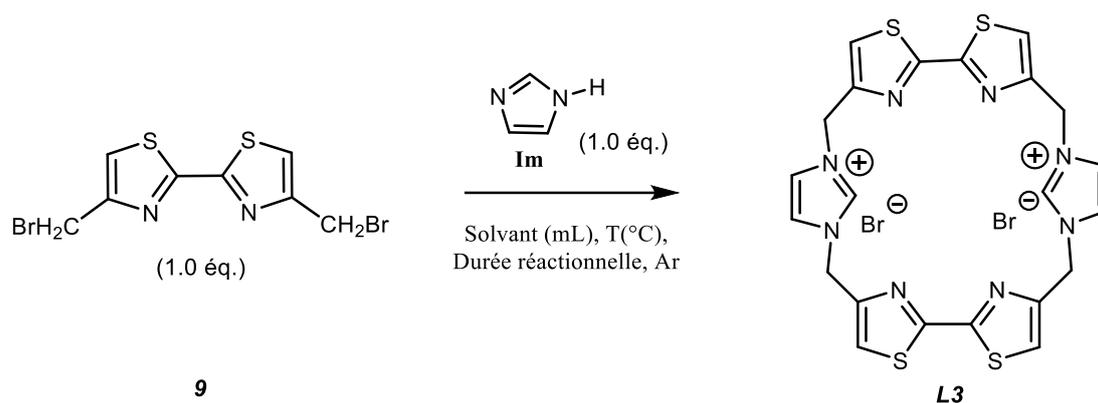


Schéma 22 : Formes mésomères du groupement Ester-COOMe avec la délocalisation des électrons dans le cycle aromatique et la disposition des charges partielles dans la forme hybride de résonance

Les réactions suivantes ont été menées en s'inspirant des conditions opératoires optimisées du macrocycle **L1**.

- Dans l'acétonitrile anhydre (*tableau 5*), nous isolons le ligand **L2** avec des rendements faibles de 10 et 12% pour des réactions de 24 et 48 heures respectivement à 85°C (*tableau 5*, **entrées 1 et 2**).

Dans le DMF anhydre, nous obtenons de meilleurs rendements. Un essai réalisé pendant 24 heures à 90-100°C, nous a permis d'isoler le macrocycle **L2** avec un rendement de 20% (*tableau 5*, **entrée 3**). Un autre essai réalisé durant 48 heures, nous a permis de l'isoler avec un rendement de 25%. Nous pouvons constater que les résultats obtenus en fonction du solvant sont similaires à ceux observés dans le cas du macrocycle **L1**.

iii. Cas du macrocycle L3

Entrée	Solvant	Durée de réaction (en heures)	Température (°C)	Rendement de L3 (%)
1	CH ₃ CN _{anhydre}	24	85	20
2	CH ₃ CN _{anhydre}	48	85	21
3	DMF _{anhydre}	24	90-100	20
4	DMF _{anhydre}	48	90-100	31

Tableau 6 : Différents essais réalisés pour la synthèse du macrocycle L3 en séquence « one pot »

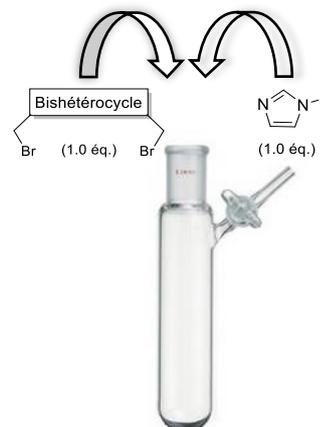
Pour la préparation du macrocycle L3, avec un équivalent du dérivé 4,4'-(bis-bromométhyl)-2,2'-bithiazole 9 et un équivalent de l'imidazole Im, nous avons obtenus des résultats similaires à ceux observés précédemment.

- Deux essais réalisés dans l'acétonitrile anhydre (tableau 6, entrées 1 et 2) à une température de 85°C : l'un pendant 24 heures et l'autre pendant 48 heures, ont permis d'isoler le ligand L3 avec des rendements respectifs de 20% et de 21%.
- Les réactions menées dans le DMF anhydre pendant des durées de 24 heures et 48 heures (tableau 6, entrées 3 et 4) ont permis d'isoler le macrocycle L3 avec des rendements de 20% et de 31% respectivement.

Comme pour le ligand L1, des temps de réaction plus longs n'ont malheureusement pas permis d'isoler les macrocycles L2 et L3 avec de meilleurs rendements.

En résumé, les conditions expérimentales optimales pour la synthèse des macrocycles **L1-L3** en séquence « **one pot** » retenues sont :

- Température de **90-100°C** maximum
- Solvant : **Diméthylformamide (DMF)**
- Durée de réaction de **24-48 heures**
- Milieu sous pression d'argon



b. Deuxième méthode de macrocyclisation

Au vu des rendements obtenus en macrocyclisation directe avec une étape de purification compliquée dans un solvant très polaire, nous avons réalisé une autre méthode de synthèse, en deux étapes, basée sur les travaux de Benoit et Coll.¹¹⁰ (schéma 23).

¹¹⁰ Benoit T., Duval R.-E., Fontanay S., Varbanov M., Boisbrun M., *ChemMedChem*. **2019**, *14*, 13, 1232-1237.

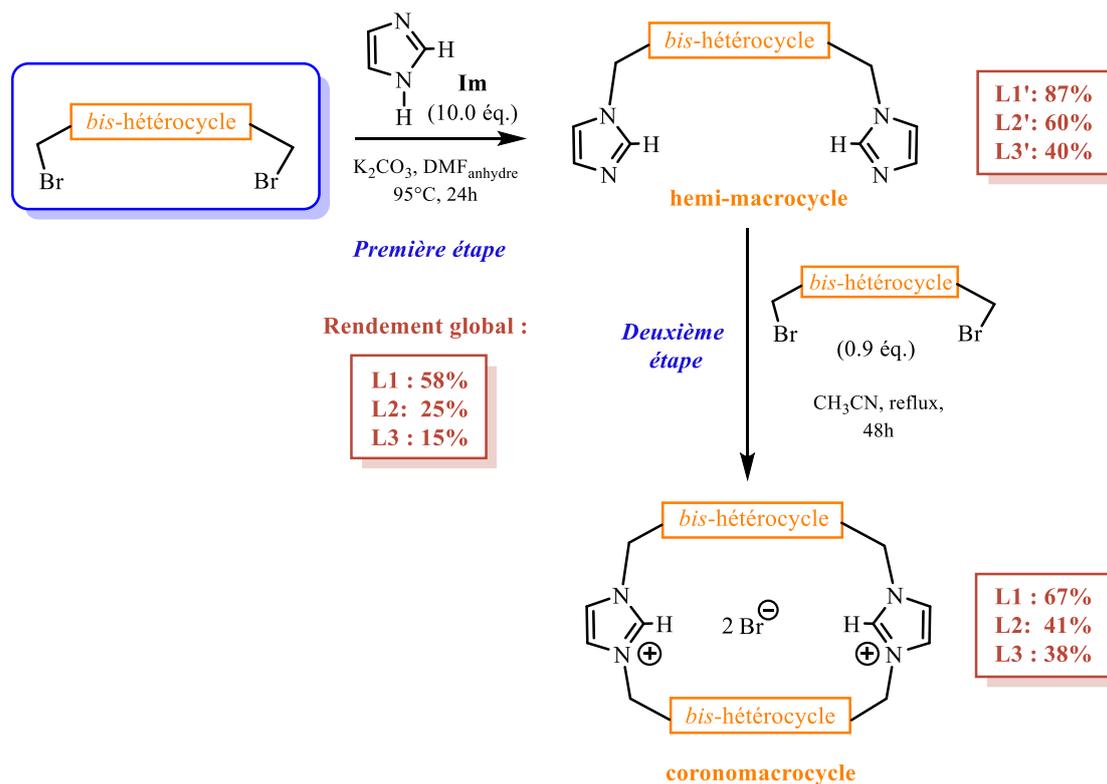


Schéma 23 : Schéma de synthèse en deux étapes des ligands L1-L3

i. Première étape : Synthèse des héli-ligands L1'-L3'

La première étape permet le passage par un intermédiaire réactionnel (schéma 24.a, b, c). Il s'agit d'une réaction de substitution nucléophile en présence d'une base, le carbonate de potassium K_2CO_3 , dans du DMF anhydre à $95^\circ C$ pendant 24 heures dans un milieu concentré.

La base permet de piéger l'acide bromohydrique formé au cours de la réaction. Cette réaction s'effectue en large excès d'imidazole (10,0 équivalents) pour un équivalent de l'un des bis-hétérocycle dibromé. L'excès d'imidazole est éliminé lors du traitement qui consiste en des extractions réalisées dans un mélange de CH_2Cl_2/H_2O . Ainsi, l'imidazole, soluble dans l'eau va être éliminé dans la phase aqueuse.

Les héli-ligands L1', L2' ou L3' sont isolés, purs, dans la phase organique avec des rendements respectifs de 87%, 60% et 40%.

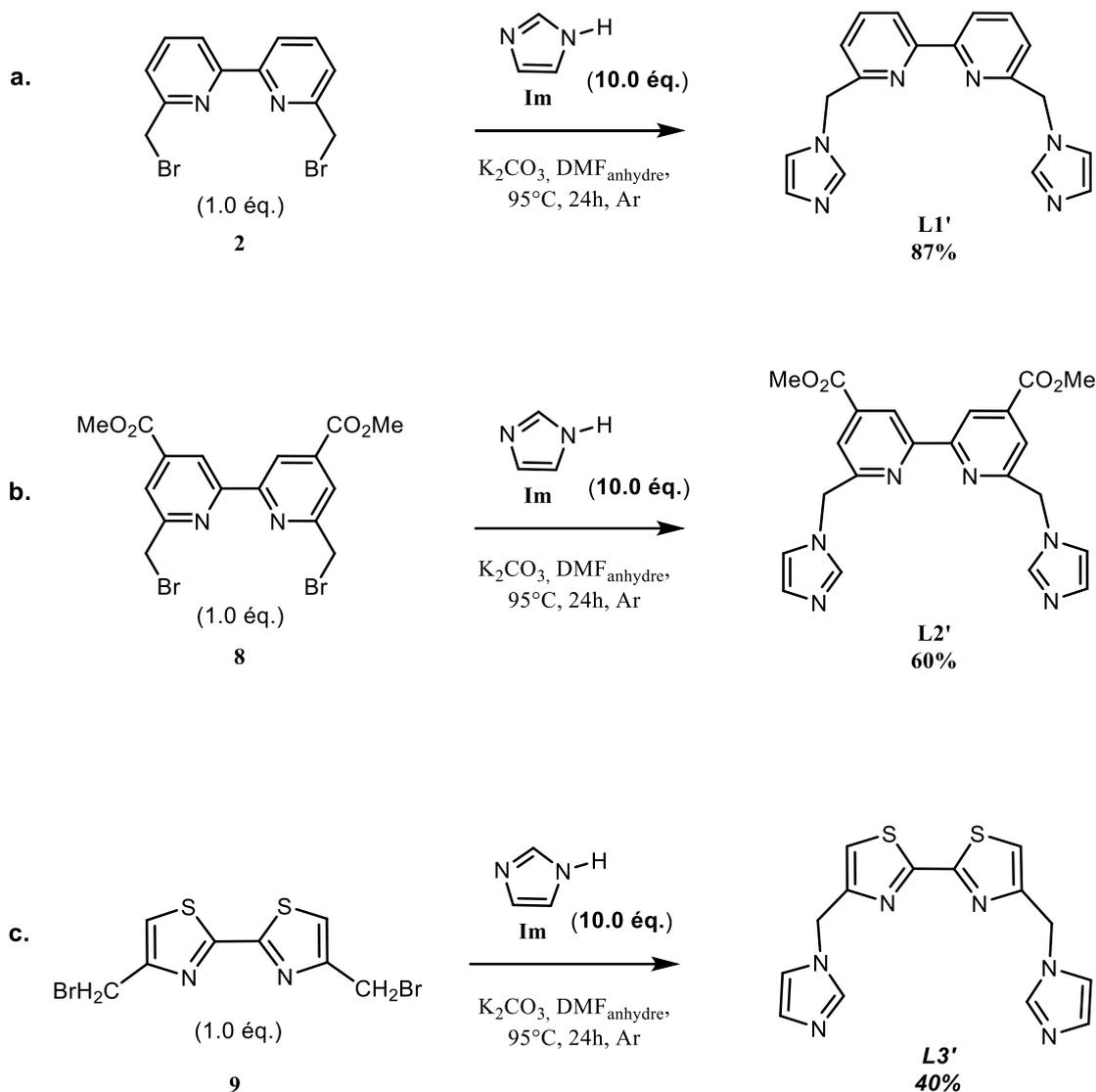


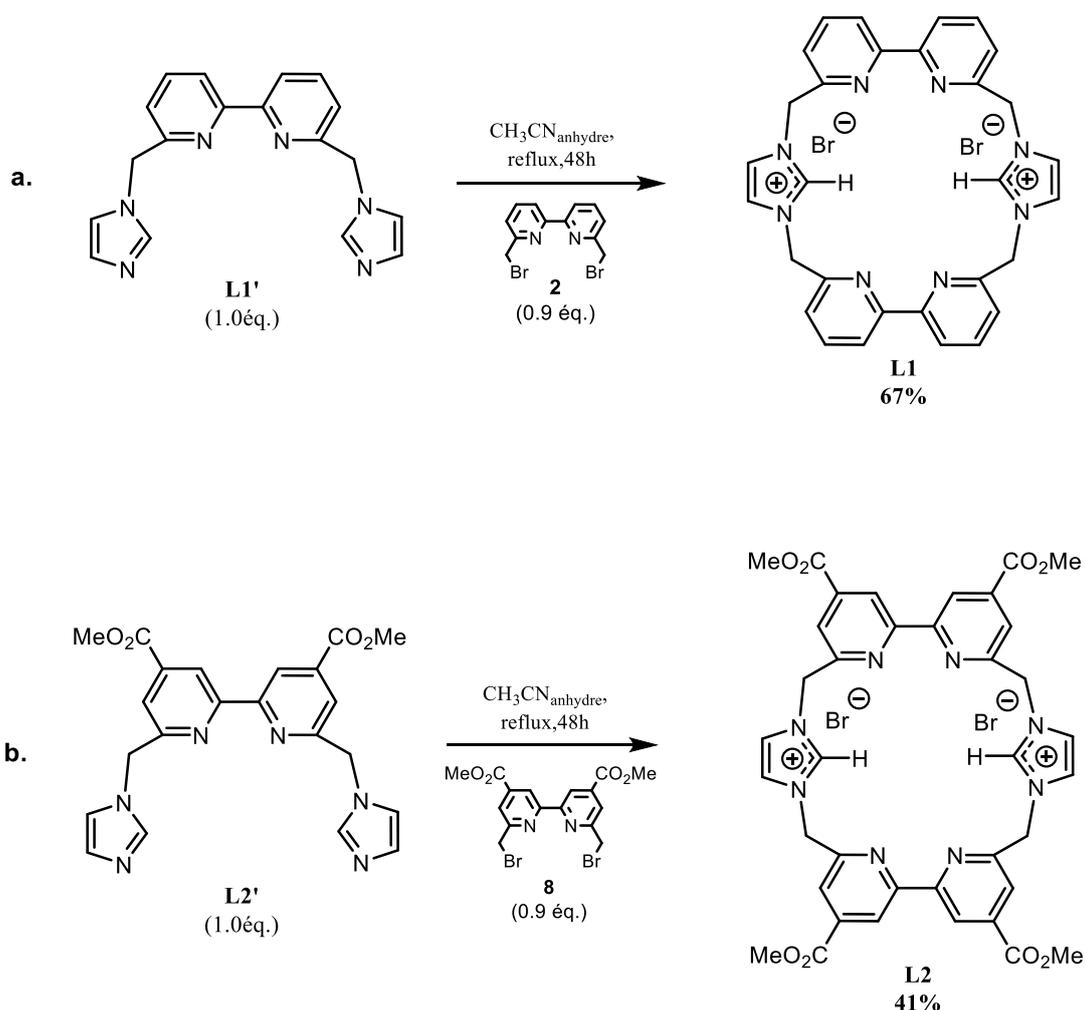
Schéma 24 : Schéma de synthèse des héli-ligands **L1'**, **L2'** et **L3'** à partir des bis-hétérocycles dibromés

ii. Deuxième étape : synthèse des macrocycles **L1-L3**

La deuxième étape consiste à travailler en milieu très dilué, environ 0,200 mol/100mL, dans l'acétonitrile anhydre dans notre cas. Cela permet de favoriser la macrocyclisation intramoléculaire en utilisant un équivalent d'héli-ligand **L1'**, **L2'** ou **L3'** avec 0,9 équivalent du dérivé *bis*-hétérocyclique correspondant pendant une durée de 48 heures (schéma 25.a, b et c).

Concernant le traitement, des extractions sont réalisées à l'aide d'un mélange de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$. Les macrocycles dichargés obtenus sont alors insolubles en phase organique et totalement soluble en phase aqueuse dans laquelle nous pouvons les isoler purs (**L1-L3**).

Nous avons tenté d'autres temps de réaction de macrocyclisation : de 24 heures et de 48 heures. Cela a permis d'isoler les macrocycles (**L1-L3**) avec de meilleurs rendements allant de 48% pour 24 heures à 67% pour 48 heures dans le cas du ligand **L1**, de 29% à 41% pour le ligand **L2**, et de 30% à 39% pour le macrocycle **L3**.



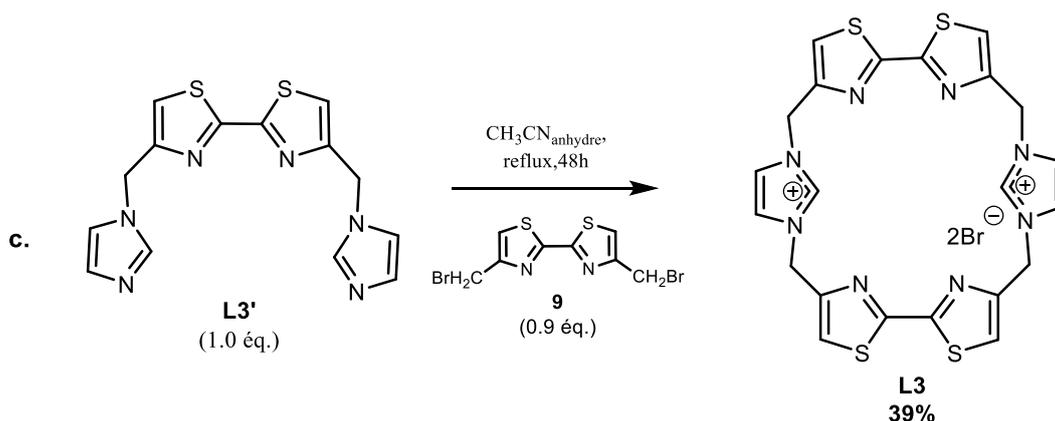


Schéma 25: Schéma de synthèse des ligands **L1-L3** selon la seconde méthode de synthèse

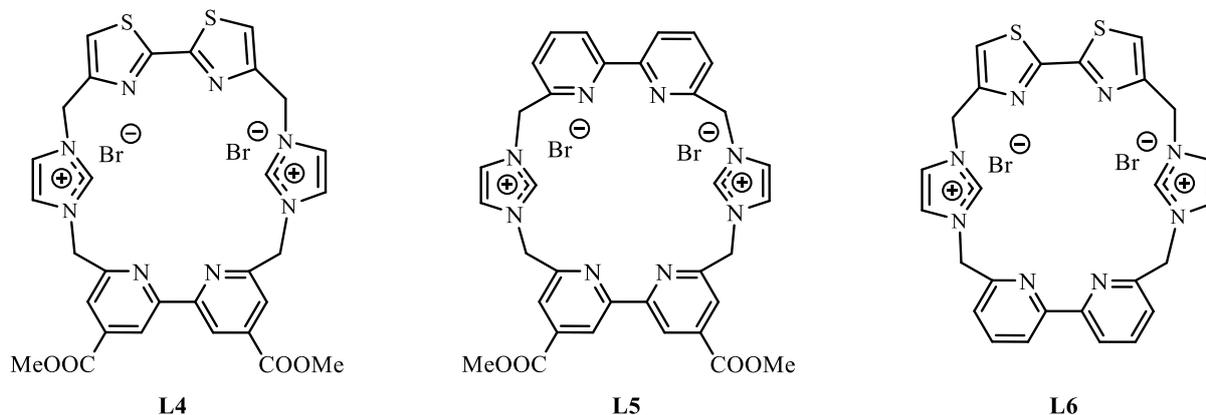
La méthode de macrocyclisation en deux étapes permet d'obtenir des rendements comparables voire supérieurs pour les ligands **L1**, **L2** et **L3** que par la méthode "one-pot". De plus, elle permet de simplifier les étapes de purification. Nous avons ainsi pu isoler trois nouveaux intermédiaires réactionnels **L1'**, **L2'** et **L3'** avec de bons rendements de 87%, 60% et 40% respectivement.

2. Synthèse des macrocycles **L4-L6** via la seconde méthode de synthèse

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la synthèse des macrocycles portant deux unités *bis*-hétérocycles différentes.

A partir des structures des héli-ligands **L1'**-**L3'** synthétisés (schéma 26), nous nous sommes alors appuyés sur la seconde méthode de synthèse des ligands **L1-L3** décrite précédemment. Afin de former différents macrocycles portant deux *bis*-hétérocycles différents, différentes combinaisons de synthèse peuvent être envisagées à partir des différents *bis*-hétérocycles dibromés.

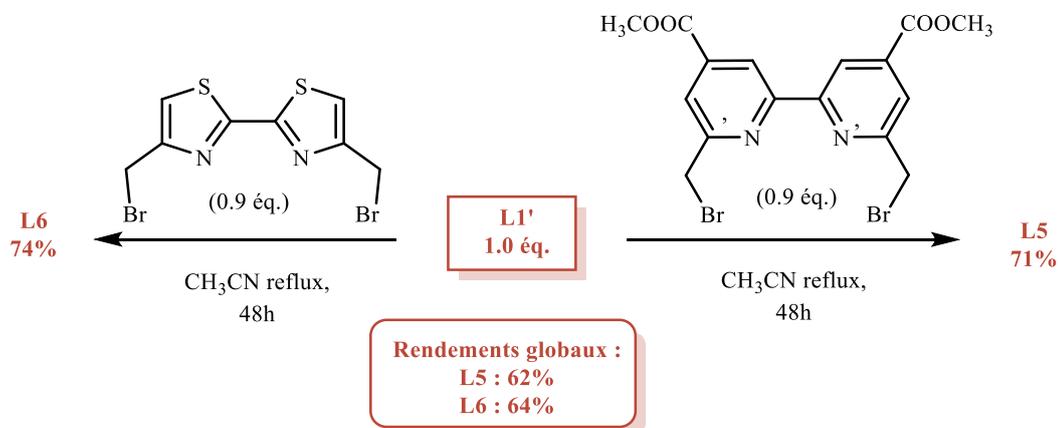
Les ligands **L4**, **L5** et **L6** sont schématisés sur la figure 28 ci-dessous :



*Figure 28 : Structures des ligands **L4**, **L5** et **L6***

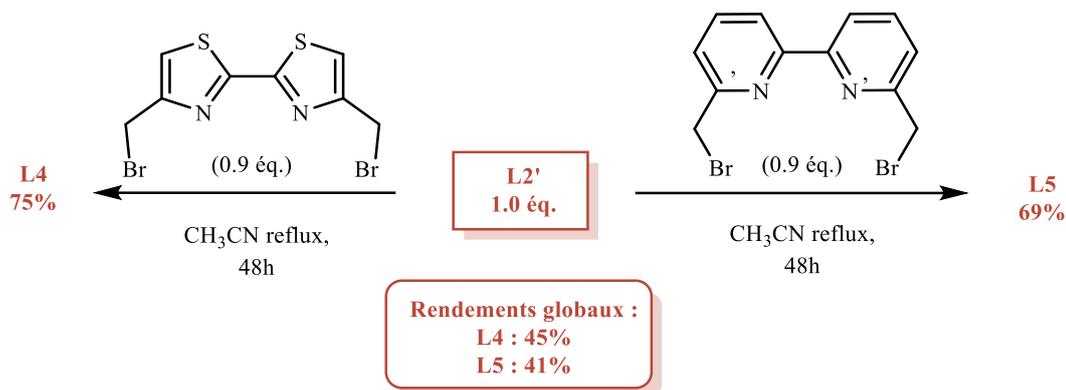
Ainsi, en fonction des combinaison employées, il existe une différence notable au niveau du rendement global pour chacune des cages synthétisées, en fonction de l'ordre d'addition des réactifs utilisés comme nous pouvons le voir sur les schémas ci-dessous :

- La première démarche (schéma 26) consiste à partir de l'hémi-ligand **L1'** en essayant deux combinaisons différentes. La première, en utilisant 0,9 équivalent du dérivé 4,4'-bis-(carbométhoxy)-6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine, permet la synthèse du ligand **L5** synthétisé avec un rendement de 71%. La deuxième emploie 0,9 équivalent du dérivé 4,4'-(bis-bromométhyl)-2,2'-bithiazole et permet l'obtention du ligand **L6** avec un rendement de 74%. Les rendements globaux obtenus pour **L5** et **L6** sont 62% et 64% respectivement.



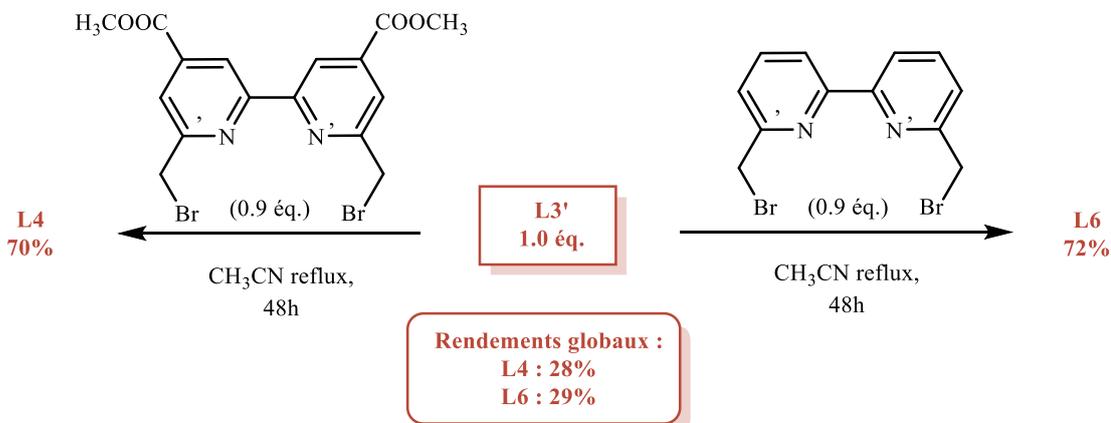
*Schéma 26 : Schéma de synthèse des ligands **L5** et **L6** à partir de **L1'***

- La deuxième démarche (schéma 27) s'appuie sur l'hémi-ligand **L2'** en réalisant deux combinaisons. L'une avec le dérivé 6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine, permet d'obtenir le ligand **L5** avec un rendement de 69%. L'autre avec le dérivé 4,4'-(bis-bromométhyl)-2,2'-bithiazole, et permet l'obtention de 75% du ligand **L4**. Les rendements globaux respectifs de **L4** et **L5** sont de 45% et de 41%.



*Schéma 27 : Schéma de synthèse des ligands **L4** et **L5** à partir de **L2'***

- La dernière démarche (schéma 28) s'appuie, quant à elle, sur l'hémi-ligand **L3'** en synthétisant d'une part le ligand **L6** avec un rendement de 72%, puis d'autre part, la cage **L4** avec un rendement de 70%. Les rendements globaux respectifs obtenus sont de 28% et de 29% pour les ligands **L4** et **L6**.

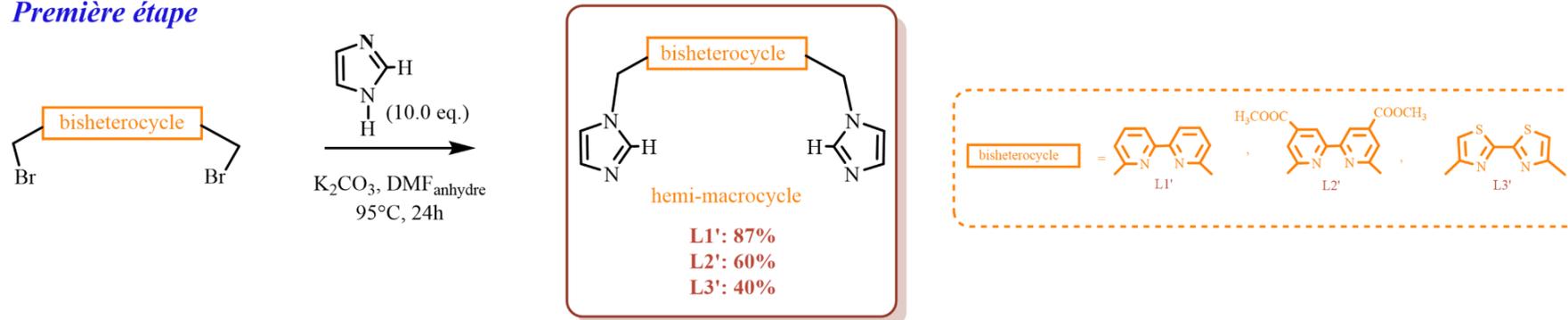


*Schéma 28 : Schéma de synthèse des ligands **L4** et **L6** à partir de **L3'***

Nous observons qu'en travaillant à partir de l'hémi-ligand **L1'**, nous obtenons de meilleurs rendements globaux dans le cas de **L5** et de **L6** de 62% et de 64% respectivement, comparés aux plus faibles rendements obtenus de 41% et de 29% à partir des deux autres hémi-ligands. De plus, le ligand **L4** est obtenu avec un meilleur rendement global de 45% comparé au 28% obtenu à partir de l'hémi-ligand **L3'**.

Nous pouvons constater qu'il y a bien une influence sur la réactivité de la réaction, en fonction de la nature de l'hémi-ligand de départ utilisé. Un schéma-bilan (schéma 29) avec les différents ligands homoleptiques et hétéroleptiques obtenus *via* la seconde méthode développée est présenté ci-dessous :

Première étape



Seconde étape

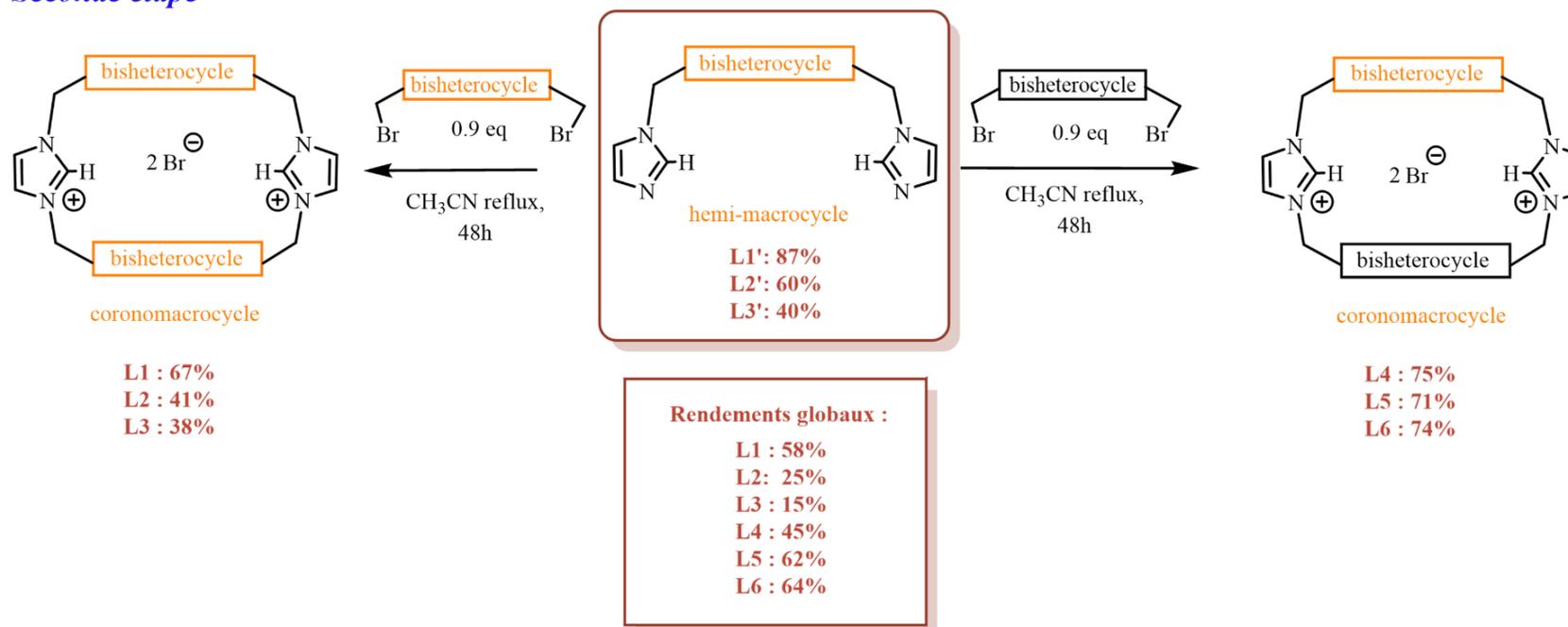
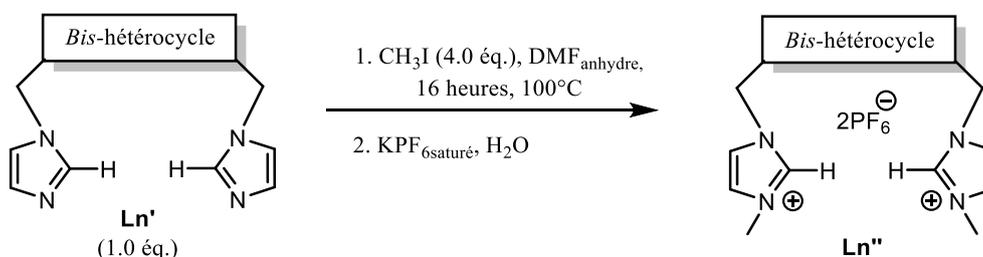


Schéma 29 : Schéma bilan des différents macrocycles L1 à L6

Afin de valoriser les intermédiaires de synthèse des macrocycles, soient **L1'-L3'** et rendre possible la préparation de complexes de coordination par ces héli-macrocyces, nous avons quaternarisé les noyaux imidazole de ceux-ci par méthylation de l'azote. Les intermédiaires réactionnels méthylés **L1''** à **L3''** ont alors été synthétisés.

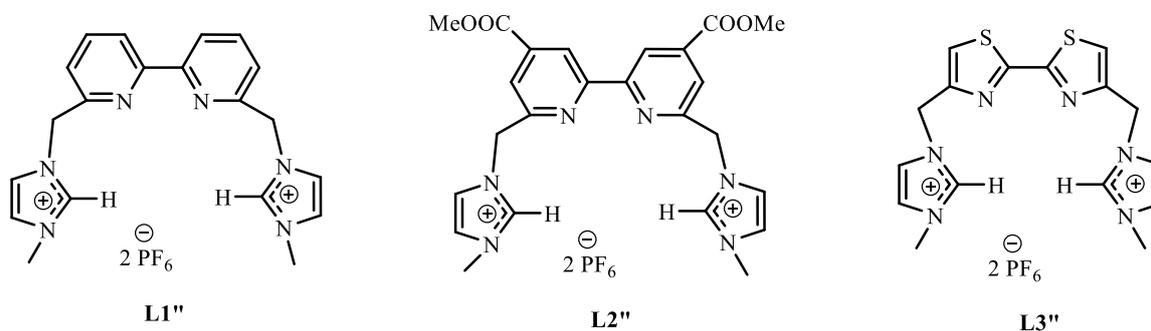
III. Synthèse des héli-ligands méthylés **L1''-L3''**

La synthèse des dérivés méthylés a été effectuée selon une méthode classique, en présence d'un excès d'iodométhane dans du DMF anhydre, à 100°C durant une nuit selon le schéma 30. Un échange de contre-ions iodure par des contre-ions hexafluorophosphate est ensuite réalisé à l'aide d'une solution saturée d'hexafluorophosphate de potassium.



*Schéma 30 : Méthylation des héli-ligands **L1''**, **L2''** et **L3''***

De très bons rendements ont été obtenus allant de 89% pour **L1''**, de 90% pour **L2''** jusqu'à 96% pour **L3''** (figure 29). Il faut noter que le ligand **L1''** a déjà été synthétisé et a déjà été décrit dans la littérature¹¹¹ mais selon une autre voie de synthèse que celle que nous décrivons.



*Figure 29 : Structure des héli-ligands méthylés **L1''**, **L2''** et **L3''***

¹¹¹ Weiss D. T., Anneser M R., Haslinger S., Pöthig A., Cokoja M., Basset J.-M., Kühn F. E., *Organometallics*, **2015**, *34*, 20, 5155–5166.

IV. Structures DRX obtenues pour les macrocycles **L1, L3, L4 et L5**

Des cristaux des ligands **L1, L3, L4 et L5**, obtenus par évaporation lente dans un mélange de solvants CH₂Cl₂/MeOH, ont été caractérisés par diffraction des rayons X sur monocristal. Des tentatives de cristallisation des ligands **L2 et L6** ont également été réalisées mais n'ont pu permettre d'obtenir des cristaux adéquats. Les données ont été collectées sur deux diffractomètres Bruker D8 Venture équipés du même modèle de détecteur Photon II mais de sources RX Mo différentes : l'une, un tube scellé à monochromateur TRIUMPH, et l'autre, une source microfocus INCOATEC *I μ S 1.0*. Les échantillons cristallins ont été gardés à 100K pendant les mesures.

Le logiciel APEX3¹¹² a été utilisé pour la collecte des données suivant des stratégies incluant les scans selon les angles ω et ϕ . Les images ont été intégrées et traitées à l'aide du logiciel SAINT. La méthode de correction d'absorption multi-scan a été utilisée à l'aide du programme SADABS, intégré au logiciel APEX3. Les modèles de structure atomique ont été affinés par minimisation par méthode des moindres carrés avec matrice complète à l'aide du programme SHELXL version 2018^{113,114}, en utilisant l'interface du logiciel OLEX2^{115,116}. Tous les atomes non-H ont été considérés anisotropes. Les détails sur la collection et le traitement des données sont disponibles dans le tableau 33 en annexe (*cf.* chapitre II, première partie).

- Le ligand **L1** cristallise sous la forme d'un sel de bromure dans un groupe d'espace *P-1* (figure 30.a). L'unité asymétrique contient un ligand **L1**, deux contre-ions bromure et deux molécules d'eau et demie. Dans l'empilement cristallin, les ligands **L1** forment des colonnes légèrement disloquées suivant l'axe *c* de la maille. Dans chaque colonne, ces derniers interagissent par empilement $\pi \dots \pi$ entre leurs groupements 2,2'-bipyridine (voir figure 30.b et c, flèches jaunes). Des interactions type $\pi \dots \pi$ sont également notables entre les groupements imidazolium des colonnes proches voisines (voir figure 30.b, flèches violettes). Entre les colonnes, les molécules d'eau et les contre-ions

¹¹² Bruker, *APEX3, SAINT, and SADABS*. Bruker AXS Inc., Madison, **2016**, Wisconsin, USA.

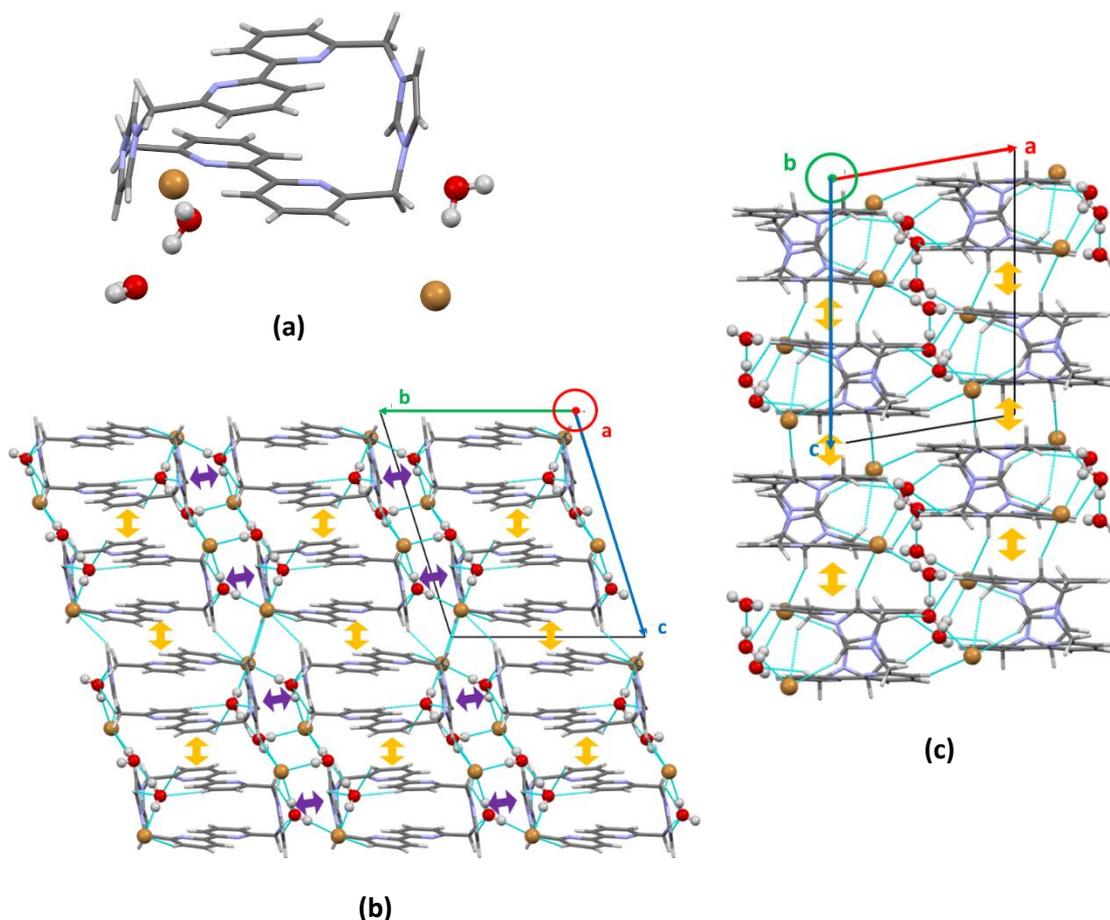
¹¹³ Sheldrick, G. M. (2015a). *Acta Cryst.* **A71**, 3–8.

¹¹⁴ Sheldrick, G. M. (2015b). *Acta Cryst.* **C71**, 3–8.

¹¹⁵ Dolomanov O. V., Bourhis L. J., Gildea R. J., Howard J. A. K., Puschmann H., **2009**, *J. Appl. Cryst.* **42**, 339–341.

¹¹⁶ Bourhis L. J., Dolomanov O.V., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H., **2015**, *Acta Cryst.* **A71**, 59-75.

bromure forment un réseau de liaisons Hydrogène classique de type O-H...O ou assisté par une charge de type O-H...Br⁻ (voir figure 30.b et c, lignes pointillées bleues). Les liaisons Hydrogène plus faibles type C-H...X avec comme donneur un atome C d'un ligand **L1** et comme accepteur, soit un ion bromure soit l'oxygène d'une molécule d'eau, sont présentes. Les groupements imidazolium portant une charge positive, ces derniers sont pris dans des interactions électrostatiques ioniques avec les anions Br⁻ au sein de l'empilement cristalline du sel.

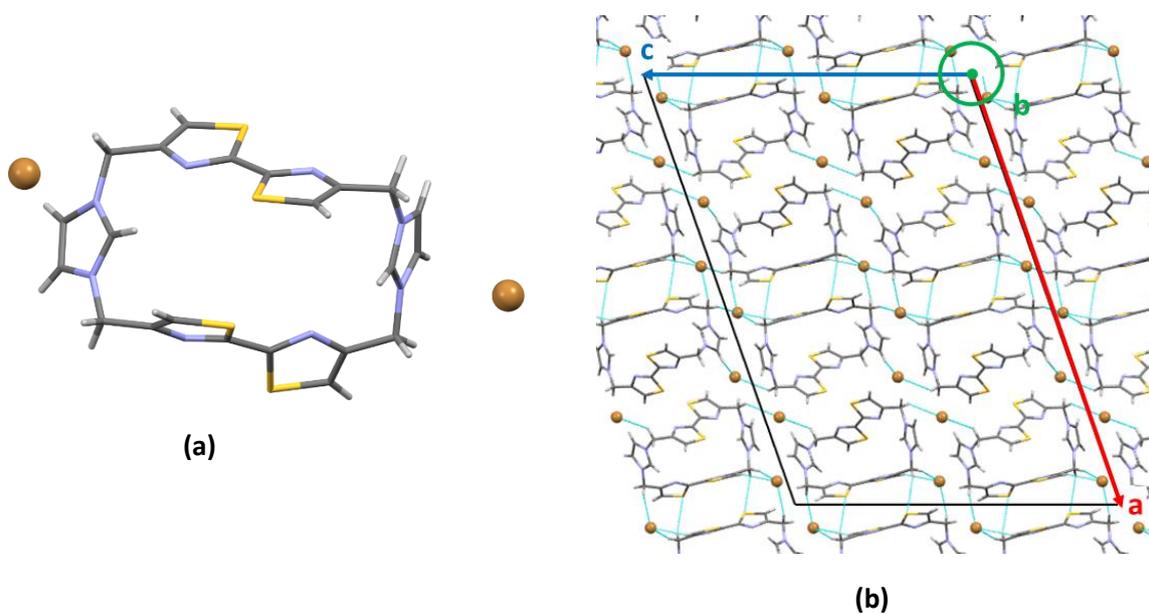


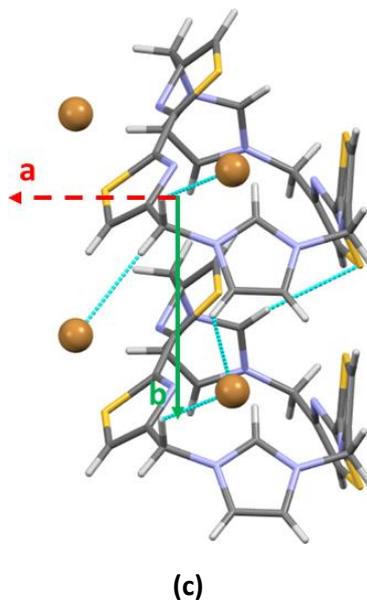
*Figure 30 : Structure cristalline du ligand **L1** avec deux contre-ions Br⁻ et trois molécules d'eau (a), vues de l'empilement cristalline suivant l'axe \vec{b} (b) et l'axe \vec{a} (c) de la maille. Les lignes en pointillées bleues représentent les liaisons H et les flèches les interactions type $\pi \dots \pi$ entre les groupements 2,2'-bipyridine (en jaunes) et entre les imidazolium (en violet).*

Illustrations faites avec Mercury¹¹⁷.

¹¹⁷ Macrae C. F., Sovago I., Cottrell S. J., Galek P. T. A., McCabe P., Pidcock E., Platings M., Shields G. P., Stevens J. S., Towler M., Wood P. A., 2020, *J. Appl. Cryst.*, 53, 226-235.

- Le ligand **L3** cristallise sous la forme d'un sel de bromure dans un groupe d'espace monoclinique $C2/c$ (figure 31.a). L'unité asymétrique contient un ligand **L3** et deux contre-ions bromure. La maille cristalline compte huit ligands dans le plan (\vec{a} ; \vec{c}) (figure 31.b). Les contre-ions bromure jouent le rôle d'accepteur dans des liaisons Hydrogène assistées par charge de type C-H...Br⁻ avec les groupements 4,4'-diméthyl-2,2'-bithiazole et imidazolium. Les groupements imidazolium chargés positivement interagissent également avec les anions Br⁻ par interaction ionique non-directionnelle. Certains ligands voisins interagissent par liaisons Hydrogène de type C-H...S entre leurs groupements 4,4'-diméthyl-2,2'-bithiazole. Chaque ligand de la maille cristalline engendre par translation suivant l'axe \vec{b} une colonne de ligands. Deux ligands proches voisins sont engagés, en plus des liaisons Hydrogène de type C-H...Br⁻, dans une liaison Hydrogène C-H...S entre un groupement imidazolium et un 2,2'-bithiazole (figure 31.c). Il est intéressant de noter qu'au sein de l'empilement cristallin, les ligands proches voisins n'interagissent pas par interaction $\pi \dots \pi$.





*Figure 31 : Structure cristalline du ligand **L3** avec deux contre-ions Br^- (a), vue de l'empilement cristalline suivant l'axe \vec{b} (b) et vue des interactions entre deux ligands proches voisins le long de l'axe \vec{b} (c). Les lignes en pointillés bleus représentent les liaisons H. Illustrations faites avec Mercury¹¹³.*

- Le ligand **L4** cristallise sous la forme d'un sel de bromure monohydrate de groupe d'espace monoclinique $P2_1/n$ (figure 32.a). L'unité asymétrique consiste en un ligand **L4**, deux contre-ions bromure et une molécule d'eau. Les ligands **L4** forment des chaînes « en vague » orientées suivant l'axe $\vec{a} + \vec{c}$. Au sein d'une chaîne, deux ligands voisins interagissent avec un même contre-ion bromure par une liaison Hydrogène de type C-H...Br⁻. Ces chaînes se placent l'une sur l'autre en décalage suivant l'axe \vec{b} de sorte que les groupements 2,2'-bithiazole et 4,4'-methyl-carboxylate-2,2'-bipyridine ne peuvent interagir par empilement $\pi \dots \pi$. Des liaisons Hydrogène de type C-H...Br⁻ impliquant des groupements imidazolium peuvent être observées entre deux chaînes voisines (figure 32.b). Les chaînes forment ainsi un plan selon $(\vec{b}; \vec{a} + \vec{c})$. Dans l'empilement cristallin, les plans de chaînes « en vague » se disposent l'un contre l'autre (figure 32.c). Entre deux plans voisins, les ligands interagissent par empilement $\pi \dots \pi$ entre les groupements imidazolium. Les contre-ions bromure localisés entre les plans jouent le rôle d'accepteur dans plusieurs liaisons Hydrogène assistées par charge de type C-H...Br⁻. De façon plus globale et non-directionnelle, les groupements imidazolium sont pris dans des interactions ioniques avec les contre-ions Br⁻.

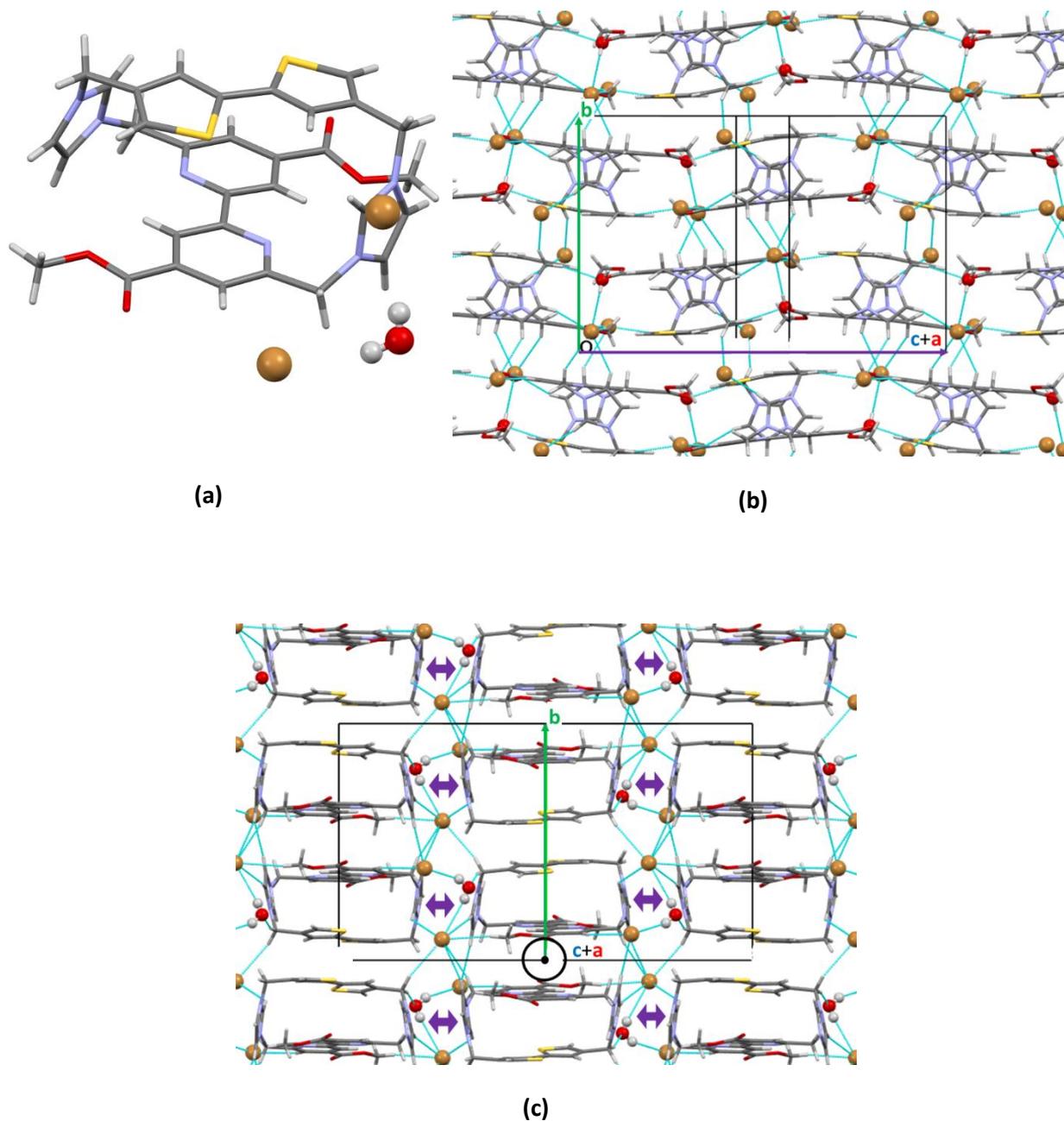
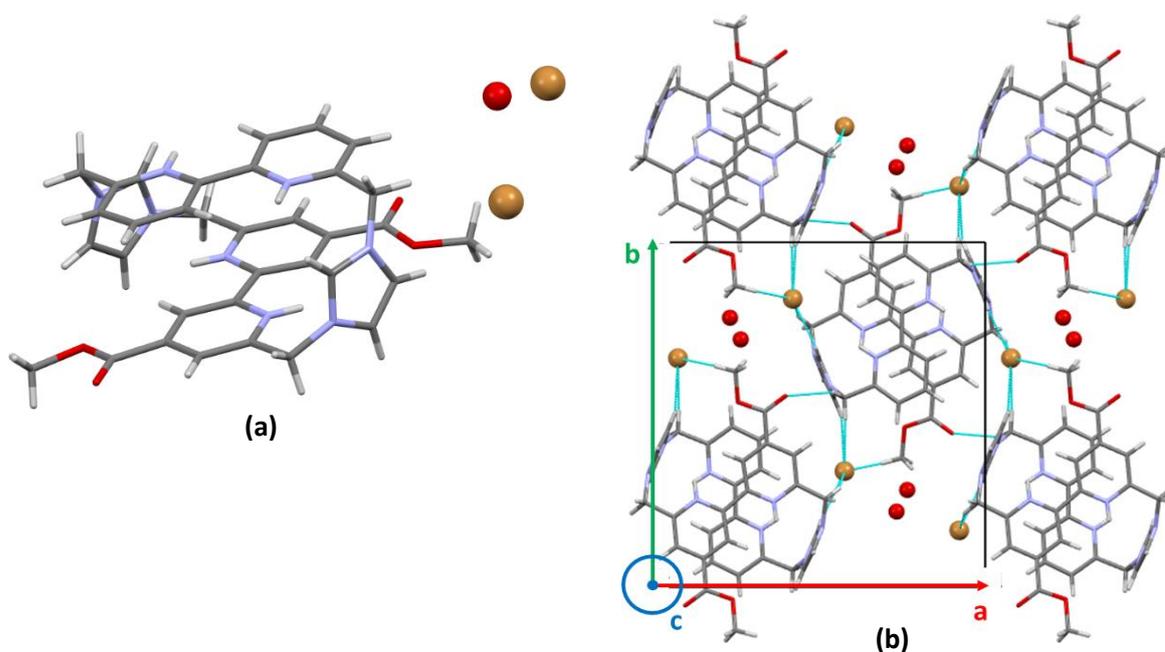
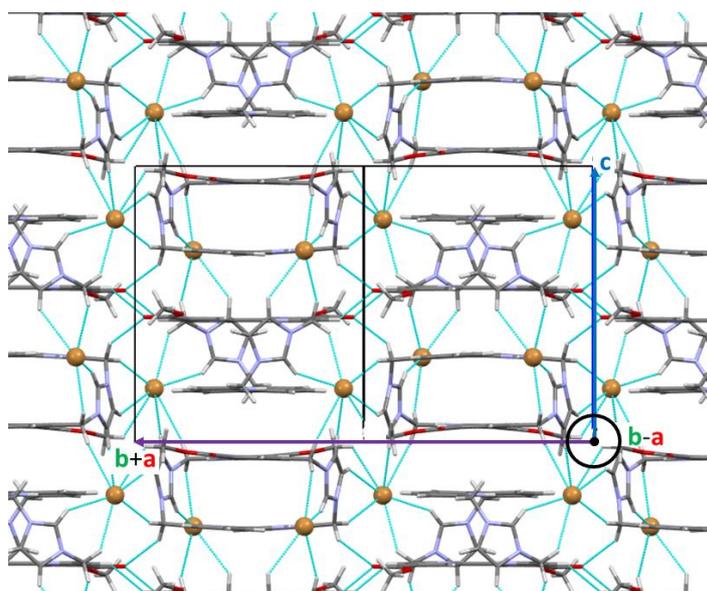


Figure 32 : Structure cristalline du ligand **L4** avec deux contre-ions Br^- et une molécule d'eau (a), vue de l'empilement cristalline dans le plan $(\vec{b}; \vec{c} + \vec{a})$ (b) et vue des interactions entre plans voisins de ligands selon l'axe $\vec{c} + \vec{a}$ (c). Les lignes en pointillés bleus représentent les liaisons H et les flèches en violet les interactions type $\pi \dots \pi$ entre les imidazolium.

Illustrations faites avec Mercury¹¹³.

- Le ligand **L5** cristallise sous la forme d'un sel de bromure monohydrate de groupe d'espace orthorhombique *Pccn* (figure 33.a). L'unité asymétrique consiste en un demi-ligand **L5**, un contre-ion bromure et une demi-molécule d'eau. On notera que la qualité des données n'a pas permis de localiser les atomes H de la molécule d'eau, probablement désordonnée. Seul l'atome d'oxygène d'eau a donc été ajouté à la structure cristalline. Dans le plan (\vec{a} ; \vec{c}), les ligands **L5** interagissent essentiellement par l'intermédiaire des ions bromure avec lesquels ils forment des liaisons Hydrogène assistées par une charge C-H...Br⁻ (figure 33.b). Des liaisons Hydrogène impliquant les molécules d'eau sont probablement présentes mais ne peuvent être mises en évidence en raison de la nature désordonnée de l'eau. Les ligands **L5** forment des colonnes suivant l'axe \vec{c} (figure 33.c). Au sein d'une colonne, les interactions entre ligands se font par l'intermédiaire des ions bromure. En dépit de la proximité des ligands voisins, les orientations des cycles aromatiques des groupements 2,2'-bipyridine et 4,4'-methyl-carboxylate-2,2'-bipyridine ne sont pas favorables aux interactions $\pi \dots \pi$. Comme au sein des empilements des autres sels, les interactions ioniques non-directionnelles entre anions Br⁻ et les groupements imidazolium chargés positivement contribuent significativement à l'empilement cristallin.





(c)

*Figure 33 : Structure cristalline du ligand L5 avec deux contre-ions Br^- et les deux atomes d'oxygène de la molécule d'eau désordonnée (**a**), vue des interactions dans le plan $(\vec{a}; \vec{b})$ (**b**) et vue des interactions entre les colonnes proches voisines de ligands selon l'axe \vec{c} (**c**). Les lignes en pointillés bleus représentent les liaisons H. Illustrations faites avec Mercury¹¹³*

Deuxième partie :

Les macrocycles flexibles de type
tétra-imidazoliums potentiels
carbènes

Compte-tenu des difficultés observées lors de la complexation des coronocarbènes **L1** à **L6** avec le Fer(II) pour la formation de complexes à géométrie octaédrique que nous détaillerons dans le chapitre III, nous avons dirigé nos recherches vers la formation de ligands plus flexibles.

C'est pourquoi, nous allons décrire la préparation de nouveaux macrocycles de structures fermées mais moins contraintes que celle observées avec les coronocarbènes précédemment décrits.

Ces travaux sont la poursuite du travail débuté par le Dr. M. Darari lors de son postdoctorat effectué au laboratoire sous la direction du DR CNRS P. Gros.

La structure de ces macrocycles présente quatre noyaux imidazoliums (figure 34). La flexibilité de cette molécule devrait permettre d'améliorer les propriétés de complexation avec les métaux de transition pour former des complexes stables.

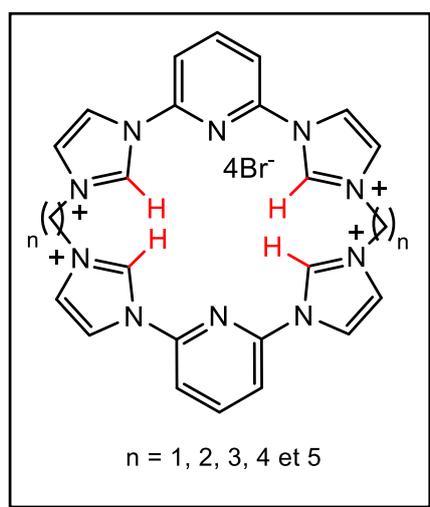


Figure 34 : Structure des macrocycles visées

Une étude de rétrosynthèse a permis de distinguer deux voies possibles de synthèse de ces macrocycles (schéma 31) :

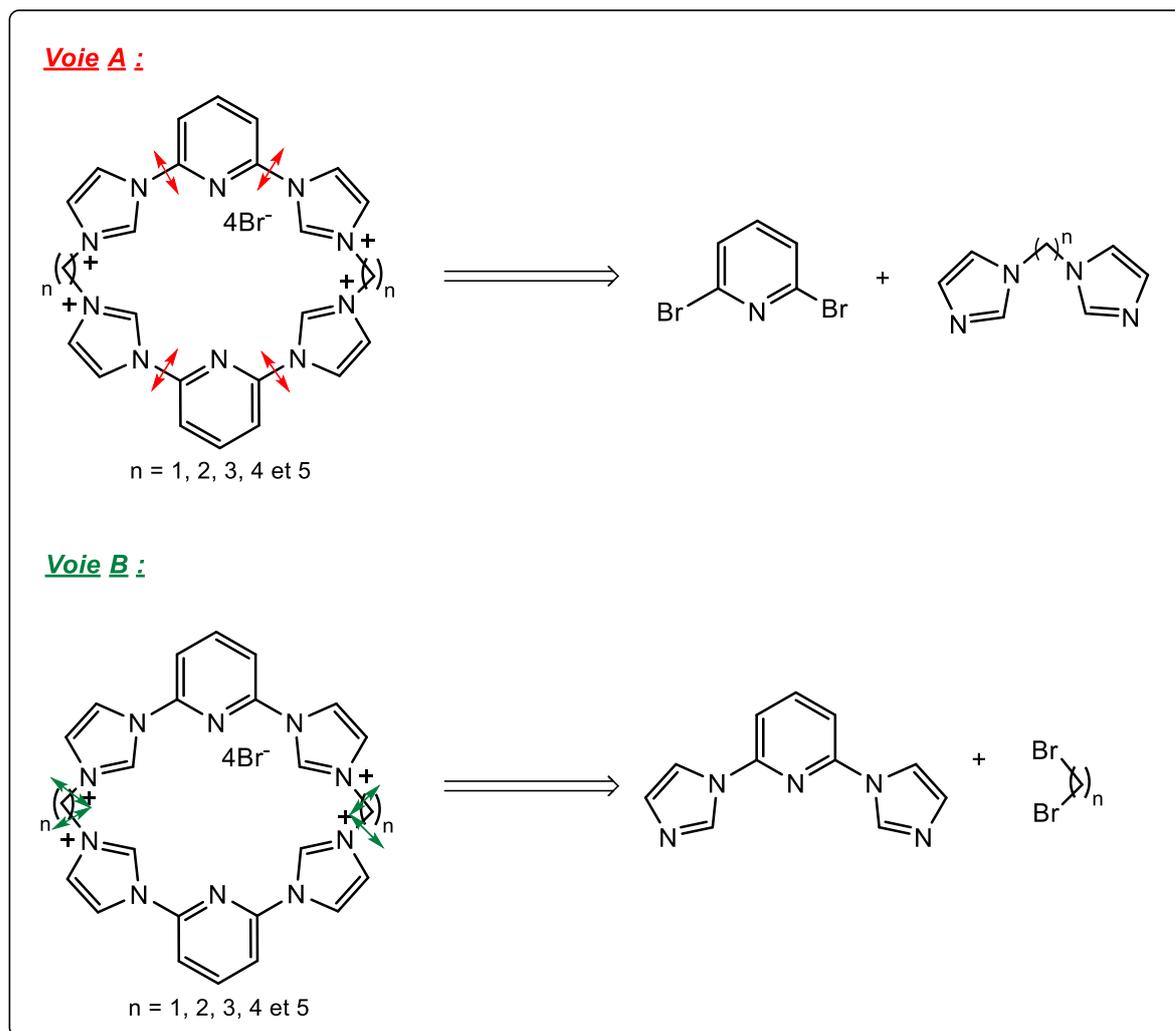


Schéma 31 : Schéma de rétrosynthèse envisagée pour les macrocycles flexibles

- La **voie A** envisagée, inspirée de la littérature^{118,119}, consiste à partir de l'imidazole. Le 1,n-di-(1*H*-imidazol-1-yl)alcane est tout d'abord préparé. L'imidazole est déprotoné par de l'hydrure de sodium à 0°C dans la DMF puis le dérivé dibromé correspondant est ajouté. La réaction est agitée à température ambiante pendant une nuit. La première étape, en fonction de la longueur de la chaîne carbonée n , donne des rendements compris entre 15 et 75% selon la littérature^{118,119} (schéma 32). L'étape suivante décrite dans la littérature correspond généralement à une substitution nucléophile de type S_N2 car l'halogène est en position α du carbone électrophile.

¹¹⁸ McKie R., Murphy J. A., Park S. R., Spicer M. D., Zhou S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 6525-6528.

¹¹⁹ Radloff C., Gong H-Y., Schulte to Brink C., Pape T., Lynch V. M., Sessler J. L., Hahn F. E., *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 13077-13081.

Dans notre cas, l'halogène est situé sur le cycle aromatique. Il s'agit alors d'une substitution nucléophile aromatique $S_{N_{Ar}}$. Les conditions expérimentales sont alors différentes.

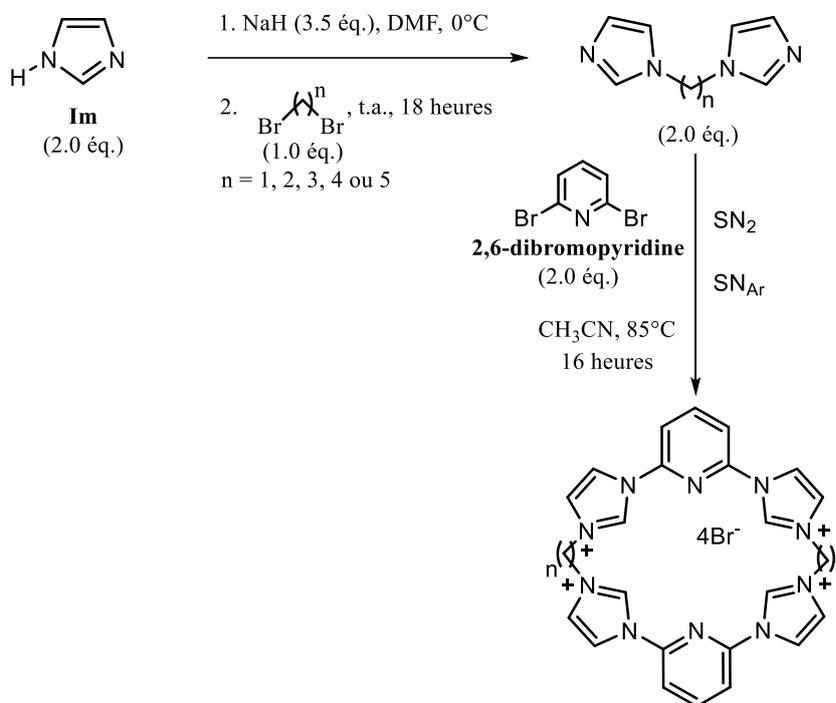


Schéma 32 : Schéma de synthèse de la voie A proposée

De manière générale, rappelons qu'il existe différents mécanismes associés à la substitution nucléophile aromatique. Seulement trois d'entre eux ont un intérêt pratique pour la synthèse organique :

- Mécanisme d'addition/élimination
- Mécanisme de type benzyne
- S_{N_1} aromatique de sels de diazonium

La réaction d'addition/élimination, réaction la plus courante en synthèse organique, employée pour la substitution d'halogénures d'aryles nécessite la présence d'un groupement électro-attracteur positionné en ortho ou para du bon groupe partant halogène. L'effet électroattracteur du substituant facilite l'addition du nucléophile sur le cycle en stabilisant les intermédiaires à charge négative avant l'élimination du groupe partant. Nous ne sommes pas concernés par ces cas. Toutefois, en raison de la présence d'azote sur le cycle aromatique (pyridine), et par

conséquent, de la π -déficience de la pyridine, la $S_{N_{Ar}}$ est possible. Nous détaillerons cette réaction par la suite lors de la synthèse du synthon **10**.

Une deuxième voie est également proposée.

- La **voie B** (schéma 31) permet dans un premier temps de synthétiser le synthon correspondant au 3,5-bis(imidazole-1-yl)-pyridine. Il s'agit d'une fonctionnalisation des *N*-hétérocycles carbéniques. Dans un second temps, une réaction de substitution nucléophile de type S_{N_2} entre ce précurseur et le dérivé dibromoalcane est réalisée. Cette méthode est alors la plus envisageable pour la synthèse de ces macrocycles flexibles.

Nous décrivons la synthèse de ces macrocycles selon la **voie B** du schéma de synthèse (schéma 31).

Commençons d'abord par décrire la synthèse de la brique moléculaire, 3,5-bis-(imidazole-1-yl)-pyridine **10** avant de s'attarder sur la synthèse des macrocycles.

I. Stratégies de synthèse de la brique moléculaire

1. *Les méthodes classiques de fonctionnalisation des N-hétérocycles carbéniques*

Rappelons que les imidazoles fonctionnalisés *N*-hétéroaryles sont des précurseurs importants pour la synthèse de ligands carbéniques *N*-hétérocycliques fonctionnalisés. Plusieurs stratégies de synthèse concernant les imidazoles fonctionnalisés ont été décrites dans la littérature. Nous décrivons principalement trois de ces méthodes (schéma 33) :

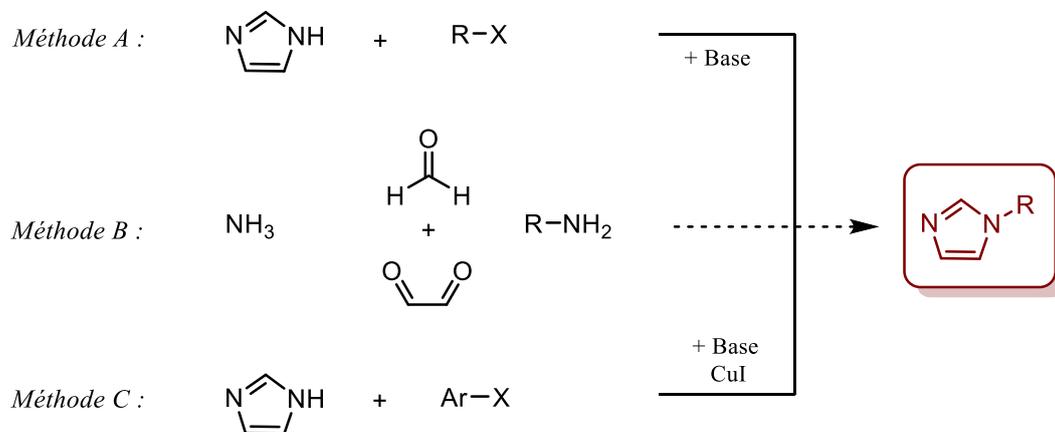


Schéma 33 : Méthodes générales pour la synthèse des imidazoles *N*-substitués

- La **méthode A** est une réaction de substitution nucléophile de type S_N2 , par exemple¹²⁰ sur le schéma 34 :

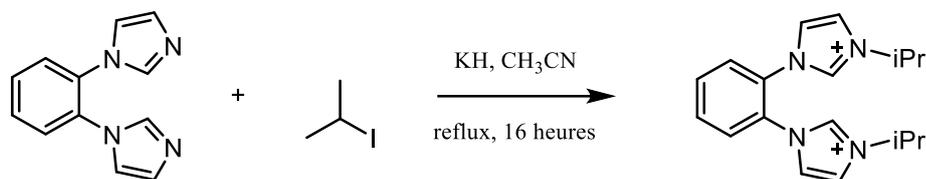


Schéma 34 : Exemple d'une réaction de substitution nucléophile du o-phénylènediimidazole avec l'iodure d'isopropyle

Le principal inconvénient de cette méthode réside dans le fait qu'elle est limitée aux alkylimidazoles primaires et secondaires et non aux dérivés tertiaires.

- La **méthode B** correspond à une cyclisation décrite pour la première fois par Gridnev et Coll.¹²¹ (schéma 35) à partir du glyoxal, du formaldéhyde et des chlorures d'alkylammonium.

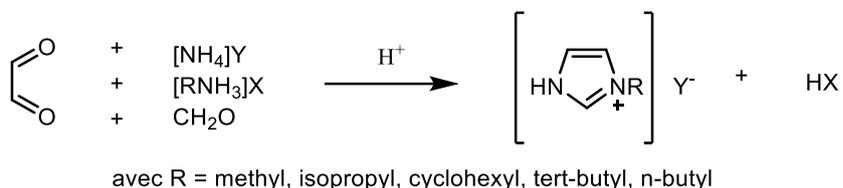


Schéma 35 : Schéma général de la cyclisation décrite par Gridnev et Coll.¹²¹

- La **méthode C** correspond à une réaction de type Ullmann, il s'agit d'une réaction de couplage C-N catalysée par le Cuivre(I)¹²² (schéma 36) :

¹²⁰ Zlatogorsky S., Muryn C. A., Tuna F., Evans D. J., Ingleson M. J., *Organometallics*, **2011**, 30, 18, 4974–4982.

¹²¹ Gridnev A. A., Mihaltseva I. M., *Synthetic Communications*, **1994**, 24, 11, 1547-1555.

¹²² Beletskaya I. P., Cheprakov A. V., *Organometallics*, **2012**, 31, 22, 7753–7808.

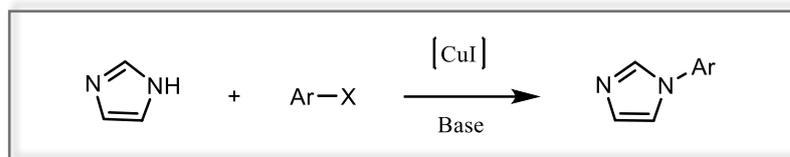


Schéma 36 : Réaction de type Ullmann, couplage C-N catalysé par le Cuivre

Toutes ces méthodes présentent néanmoins des inconvénients. Comme nous l'avons rappelé précédemment, la S_N2 est limitée aux alkyimidazoles primaires et secondaires, la méthode B de cyclisation permet de s'étendre aux alkyimidazoles tertiaires et aux fragments aryliques sélectifs. Quant à la réaction de couplage C-N catalysée par le Cuivre(I) conduit à une large variété d'arylimidazoles.

En ce qui concerne la synthèse des imidazoles fonctionnalisés par des pyridines, comme par exemple la synthèse du motif 3,5-bis(imidazole-1-yl)-pyridine, la synthèse nécessite une réaction de type Ullmann.

Par exemple, sur le schéma 37, pour la synthèse du synthon **10** :

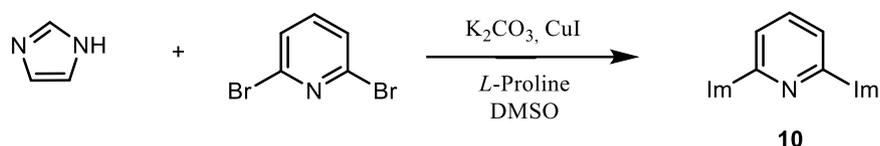


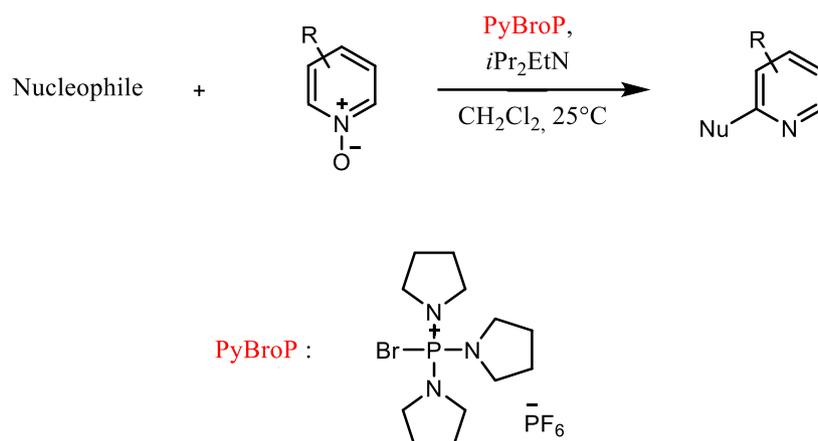
Schéma 37 : Schéma réactionnel de la synthèse de la 3,5-bis(imidazole-1-yl)-pyridine par couplage catalysé par le Cu(I)

Or, pour ce genre de réaction, des ligands spécifiques sont nécessaires mais qui, malheureusement, ne sont pas souvent commercialement disponibles et doivent, par conséquent, être synthétisés dans des réactions à plusieurs étapes. Le principal problème rencontré pour ces réactions catalysées par le Cu(I) concerne la purification des produits bruts.

Tout d'abord, l'évaporation et l'élimination des solvants de type DMSO, DMF est souvent longue en raison des hauts points d'ébullition de ces solvants. La quantité élevée de catalyseur

de cuivre utilisée (jusqu'à 20% en moles) et l'élimination de celui-ci, y compris celle du ligand, peuvent également être problématiques surtout si cette réaction est suivie derrière par des réactions de complexation avec des métaux (compétition de site). Malheureusement, en cas de « scale-up », c'est-à-dire en augmentant les quantités de réactifs (moles), des volumes, ces problèmes peuvent être alors de plus en plus prononcés en raison des transferts thermiques qui peuvent être difficiles à extrapoler (rapport surface/volume), de la réactivité à plus grande échelle et du danger lié à la toxicité.

Un autre type de synthèse a été développé par Londregan¹²³ en appliquant des conditions de réaction douces via des pyridines *N*-oxydes au lieu des 2-halopyridines. L'activation des pyridines *N*-Oxydes vont permettre de préparer sélectivement les pyridines substituées en position 2. L'utilisation de sel de phosphonium comme additif a été décrite comme alternative prometteuse (schéma 38) :



*Schéma 38 : Schéma réactionnel à la synthèse de pyridines substituées en position 2 par activation des pyridines *N*-Oxydes*

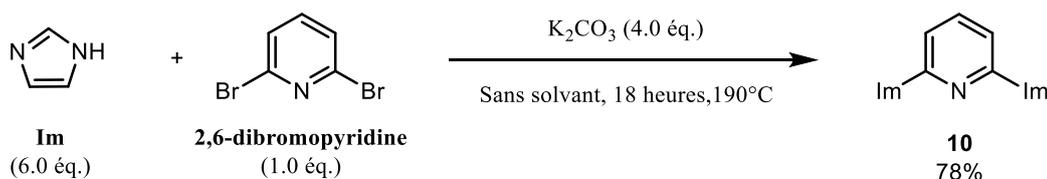
Le sel de phosphonium PyBroP fonctionne comme un activateur de *N*-Oxyde pour l'addition régiosélective des amines nucléophiles. Ils ont décrit une optimisation significative de la réaction qui a abouti à une procédure d'amination simple sur le plan opérationnel, évitant des réactions secondaires (addition en position 4, addition du contre-ion en position 2 et 4, et réaction directe de l'agent d'activation avec le nucléophile).

¹²³ Londregan A. T., Jennings S., Wei L., *Org. Lett.*, **2011**, 13, 7, 1840–1843.

2. Synthèse du précurseur 3,5-bis(imidazole-1-yl)-pyridine **10**

Malgré toutes les méthodes développées, un nouveau protocole décrit par Raba¹²⁴ semble particulièrement se différencier de tous ceux mentionnés ci-dessus en termes de rentabilité, de disponibilité, de problèmes de purification ou encore dans le cas de scale-up. Il s'agit d'une substitution nucléophile aromatique à haute température et sans solvant. Nous avons utilisé cette méthode pour la synthèse du synthon, le 3,5-bis(imidazole-1-yl)-pyridine **10**. Cette méthode de synthèse va se différencier d'un point de vue du nombre d'équivalents d'imidazole, de la température et de l'absence de solvant.

La réaction des di-halopyridines (1,0 éq.) avec un large excès d'imidazole (6,0 éq.) et en présence de K₂CO₃ (4,0 éq.) sous argon à 190°C pendant 18 heures donne le produit attendu avec un bon rendement (78%) (schéma 39) :



*Schéma 39 : Schéma réactionnel du 3,5-bis(imidazole-1-yl)-pyridine **10***

L'excès du nombre d'équivalents d'imidazole est nécessaire pour que la réaction se fasse plus rapidement et pour éviter une seconde attaque nucléophile, conduisant à la formation du sel d'imidazolium. K₂CO₃ est nécessaire comme base pour augmenter le caractère nucléophile de l'imidazole par déprotonation. Des extractions consécutives (CH₂Cl₂/H₂O) permettent d'éliminer l'excès d'imidazole soluble en phase aqueuse. La phase organique, après traitement, permet d'obtenir le synthon **10** sans autre purification, sous forme de solide beige avec un rendement de 78%. La RMN et l'ESI-HRMS ont permis de caractériser ce produit.

Cette méthode permet ainsi de s'affranchir de l'étape d'évaporation du solvant qui est parfois délicate lorsque la température d'ébullition est élevée, par exemple dans le cas du DMF ou encore du DMSO.

¹²⁴ Raba A., Anneser M. R., Jantke D., Cokoja M., Herrmann W. A., Kühn F. E., *Tetrahedron. Lett.*, **2013**, *54*, 3384-3387.

II. Méthodes de synthèse du macrocycle L7

1. Réaction de « fermeture-clip »

La cage **L7** a été préparée par une méthode de synthèse originale de "fermeture clip". Les études théoriques, réalisées par le DR CNRS P. Gros et le Dr. M. Darari, semblent montrer l'importance de la longueur de la chaîne carbonée.

Il semblerait qu'une chaîne alkyle de 5 carbones soit nécessaire pour favoriser la formation d'un complexe de géométrie octaédrique pour le Fe(II), et ainsi permettre au macrocycle de se réorganiser pour respecter cette géométrie.

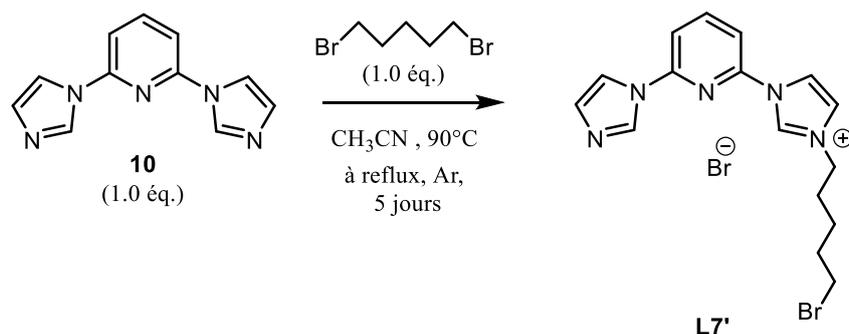
La synthèse de ce macrocycle est réalisée dans des conditions très diluées afin d'éviter des phénomènes de polymérisation.

a. Première étape : formation de l'intermédiaire de monoquaternarisation

Les conditions de dilution utilisées par Darari étaient de **1mmol/100mL** : un équivalent de dibromopentane a été rajouté goutte à goutte à une solution d'un équivalent du bis-imidazole pyridine dans l'acétonitrile anhydre, suivi d'un chauffage à reflux (90°C) pendant 3 jours.

En fin de réaction, la CCM montre alors la formation de plusieurs produits dont un très polaire. Or, après précipitation, la RMN et l'ESI-HRMS semblent indiquer qu'il s'agit du macrocycle attendu en présence d'impuretés.

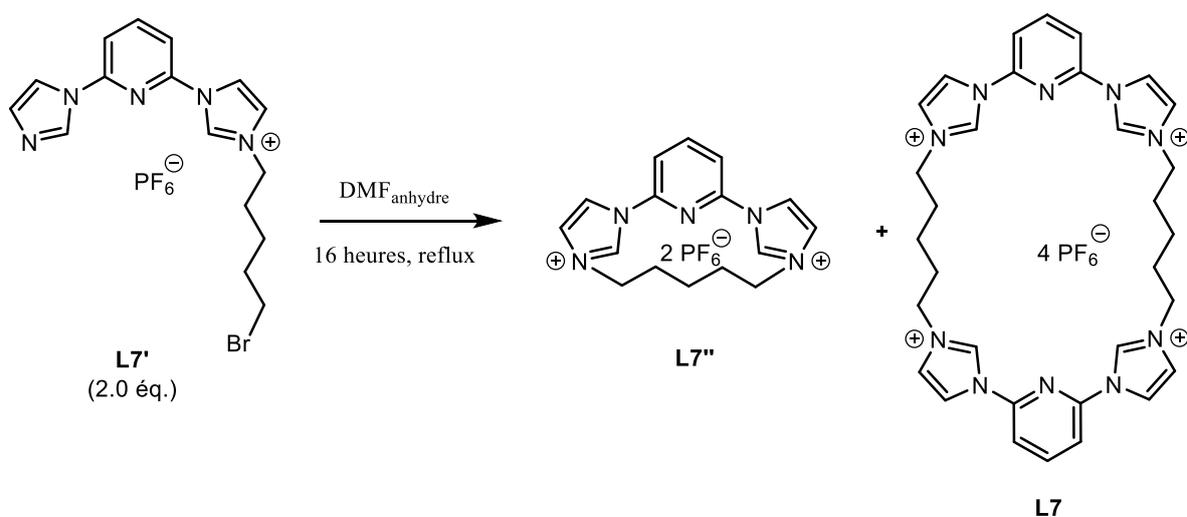
En passant à **0,8mmol/100mL**, dans des conditions d'addition lente et à chauffage à reflux dans l'acétonitrile pendant 5 jours, il a été possible d'isoler, par chromatographie sur gel de silice avec l'éluant acétone/eau/KNO₃ (10/3/1), l'intermédiaire issu de la mono-quaternarisation. Le dérivé **L7'** a été obtenu avec un rendement de 51% (schéma 40).



*Schéma 40 : Schéma de synthèse du produit **L7'** issu de la mono-quaternarisation*

*b. Seconde étape : macrocyclisation de **L7'**, réaction « fermeture-clip »*

L'intermédiaire de monoquaternarisation **L7'** a ensuite été mis à reflux dans cinq millilitres de DMF anhydre pendant 16 heures (schéma 41) afin de former le macrocycle souhaité **L7**, toujours selon les travaux du Dr. Darari.



*Schéma 41 : Réaction par « fermeture-clip » du macrocycle **L7** à partir de l'intermédiaire monobromé **L7'***

En fin de réaction, une seule tâche polaire a été observée sur CCM sous lampe UV-visible. Après précipitation, le produit brut analysé contient un mélange d'un composé **L7''** ainsi que du composé **L7** souhaité (schéma 41).

Le mélange de ces deux composés étant très polaire par la présence des charges sur leurs structures, ils sont difficilement séparables. C'est pourquoi, nous avons été amenés à modifier les conditions de la réaction afin de favoriser la formation sélective du macrocycle **L7**.

En effet, en réduisant le temps de la réaction à une heure, le produit polaire **L7** a été isolé par précipitation à l'aide d'une solution saturée de KPF_6 (schéma 42). La caractérisation par RMN a permis de montrer qu'il s'agissait bien du macrocycle **L7** attendu.

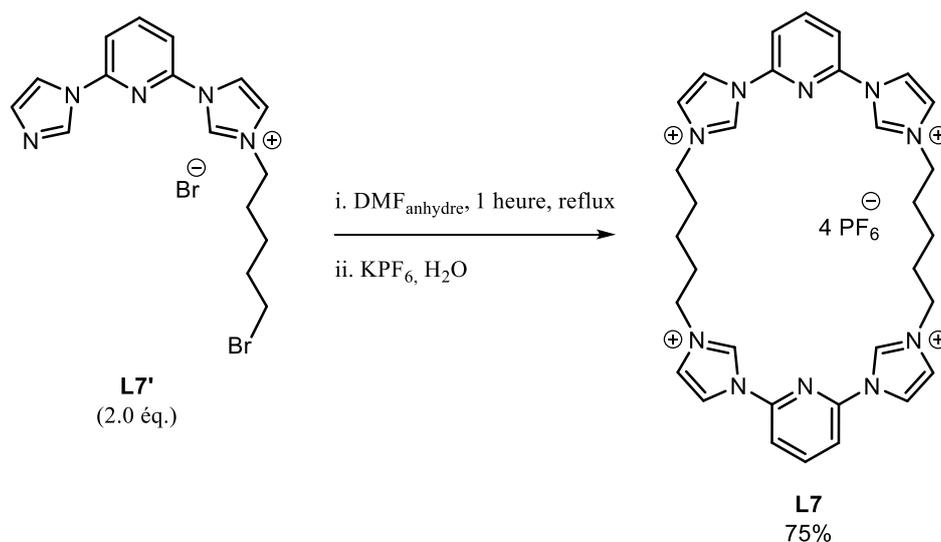


Schéma 42 : Schéma réactionnel de la méthode « fermeture clip »

C'est ainsi donc, qu'il a été possible d'obtenir pour la première fois ce macrocycle pur avec un rendement de 75% à l'aide d'un procédé nouveau de réaction par « fermeture clip ».

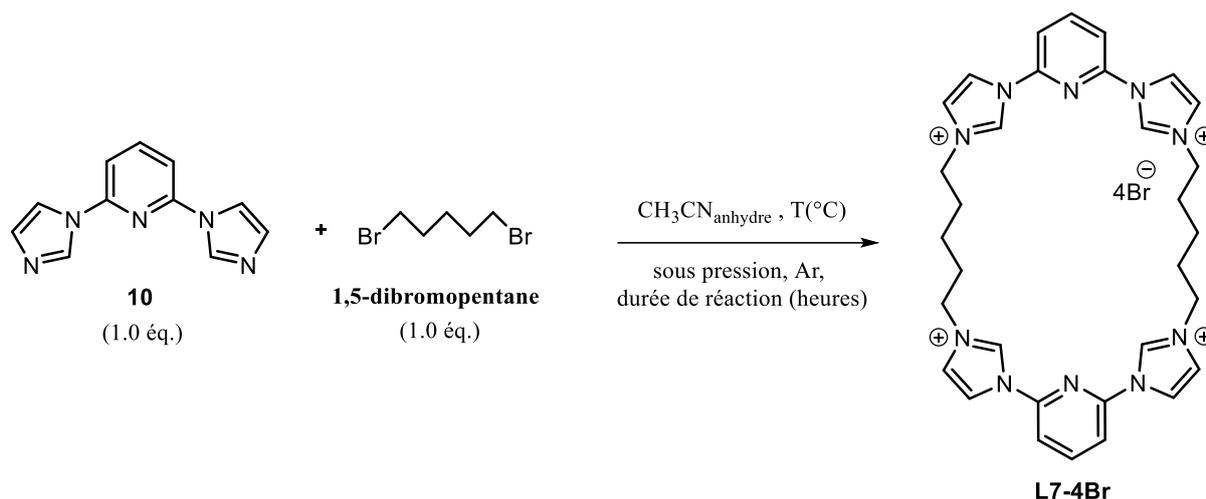
Nous avons rencontré des difficultés à reproduire la synthèse de la cage **L7** selon le procédé de « fermeture clip » décrit par Darari. En effet, nous n'avons isolé que 18% du composé monobromé rendant la deuxième étape de « fermeture clip » plus limitée. De plus, étant donné la forte polarité des molécules il a été difficile d'isoler la cage seule par purification. Même en ayant trouvé les bonnes conditions de synthèse de la cage **L7**, Darari a également rencontré des difficultés à refaire cette synthèse.

Nous avons donc essayé d'optimiser les conditions de réaction de celle-ci et avons opté pour la macrocyclisation *via* une séquence « one-pot ». Nous nous sommes inspiré des travaux réalisés sur les macrocycles coronocarbéniques **L1-L6** (*c.f.* chapitre II. Première partie).

2. Réaction de macrocyclisation en séquence « one pot »

Nous avons joué sur différents paramètres pour cette synthèse :

- Le *volume de solvant* : ce paramètre est important, car il est nécessaire d'éviter les milieux trop concentrés pour empêcher les réactions de polymérisation. C'est la raison pour laquelle, nous sommes restés dans les mêmes conditions de dilution que celles décrites pour la réaction par « fermeture-clip », c'est-à-dire à **0,8 mmol/100 mL**. Nous avons travaillé dans l'acétonitrile anhydre.
- La *durée de réaction* : autre paramètre important. En effet, pour pouvoir synthétiser et isoler le macrocycle souhaité **L7** seul, nous devons contrôler le temps de réaction. Un temps trop long pourrait favoriser des réactions secondaires notamment la synthèse du macrocycle **L7''** également. Ces deux composés sont de polarité proche et leur séparation est délicate.
- La *température* : de même ce paramètre est à surveiller car des températures trop élevées pourraient entraîner des dégradations et/ou la formation de produits secondaires.



Entrée	Durée de réaction (heures)	Température <i>T</i> (°C)	Rendement de L7 (%)
1	4	t.a.	0
2	24-48	t.a.	0
3	4	90	10
4	8	90	15
5	16	90	35
6	24	90	54
7	48	90	en mélange (L7 + L7'')

Tableau 7 : Différents essais de synthèse de la cage **L7**

Toutes les synthèses ont été réalisées dans un Schlenk sous pression.

- Nous avons d'abord réalisé des essais à température ambiante (*tableau 7*, **entrées 1 et 2**), pendant une durée de 4 heures. Nous n'observons aucune formation d'un nouveau composé polaire lors du suivi par CCM. Nous avons alors poursuivi celle-ci jusqu'à 48 heures en faisant régulièrement un suivi CCM mais aucune évolution n'est observée.

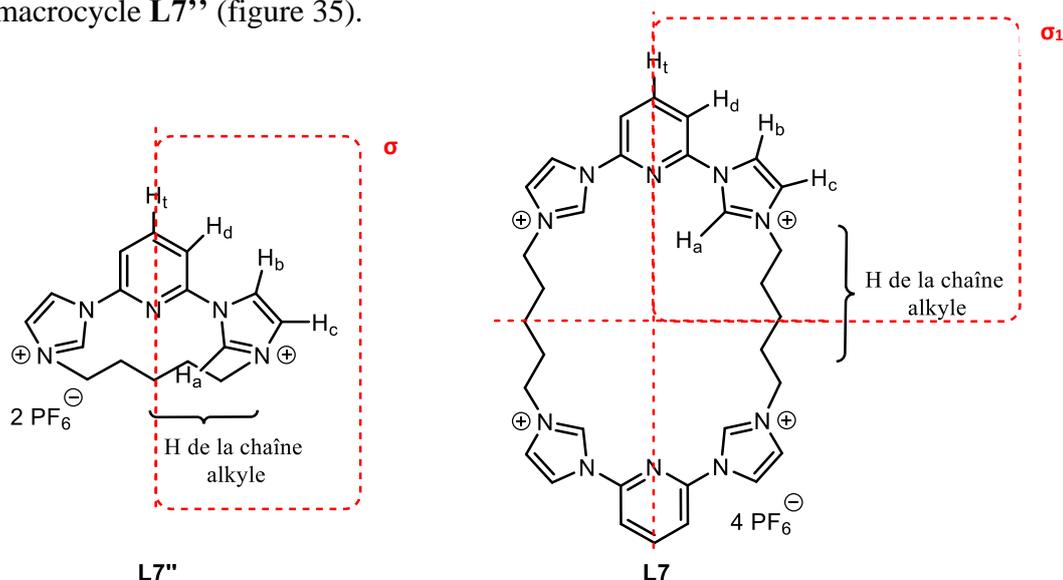
Nous avons voulu alors modifier la température de réaction pour voir si celle-ci exerçait une influence sur la réactivité.

- C'est pourquoi l'essai suivant (*tableau 7, entrée 3*) a été réalisé à 90°C dans l'acétonitrile, à reflux, et a permis d'isoler 10% du composé **L7** pur après précipitation.

Tous les autres essais ont alors été menés à température de reflux de l'acétonitrile, soit 90°C. Afin d'améliorer le rendement du macrocycle **L7** pur, nous avons ensuite joué sur un autre paramètre-clé : la durée réactionnelle.

- Au cours des deux prochains essais réalisés, à des durées de réaction de 8 heures et 16 heures (*tableau 7, entrées 4 et 5*), nous avons observé l'apparition progressive d'un précipité de plus en plus dense. Sur CCM, le produit formé est très polaire. Après filtration de ces deux essais, nous avons pu caractériser le macrocycle **L7** par RMN et ESI-HRMS.

Notons que la RMN attendue de chacun de ces deux macrocycles est identique malgré le nombre de protons différents. En effet, par symétrie, nous pouvons observer que les déplacements chimiques d'un quart de chaque molécule (cadre rouge en pointillés sur la figure 35) seront les mêmes, mises à part la valeur des intégrales sous les pics. Pour le macrocycle **L7** souhaité, nous observons les intégrales suivantes correspondant : aux 4 protons H_a des noyaux imidazoles, aux 20 protons des chaînes alkyles, aux $4H_b$ du noyau imidazolium, aux $4H_c$ du noyau imidazolium, aux $2H_t$ du triplet de la pyridine, et enfin aux $4H_d$ du doublet de la pyridine. Toutefois, en divisant par deux chacune des intégrales, nous retrouvons les mêmes intégrales que le macrocycle **L7''** (figure 35).



*Figure 35 : Structure des deux macrocycles **L7''** et **L7** avec représentation des protons visibles en RMN du 1H*

Par conséquent, seule la spectrométrie de masse pouvait nous indiquer s'il s'agissait de la cage **L7** souhaitée avec un rapport m/z attendu égale à : $C_{32}H_{38}N_{10}^{4+} : [M-Br]^+ = 562.3259$, ou de la cage **L7''**. Celle-ci a ainsi permis de confirmer la structure de la cage **L7** attendue avec des valeurs de m/z égale à :

- $C_{32}H_{35}N_{10}^+ : [M-Br]^+ = 559.3041$
- $C_{32}H_{37}N_{10} : [M-3Br]^{3+} = 187.1091$
- $C_{32}H_{36}N_{10} : [M-2Br]^{2+} = 280.1557$

Le macrocycle **L7** a pu être isolé avec des rendements de 15 et 35% pour des durées de réaction de 8 heures et 16 heures respectivement.

- Toujours dans le but d'optimiser le rendement, nous avons donc tenté un autre essai, avec une durée de réaction de 24 heures (*tableau 7, entrée 6*). Un précipité encore plus intense en termes de quantité que ceux obtenus précédemment (*entrées 4 et 5*) est observé. Celui-ci est filtré et lavé à l'acétonitrile au bout de 24 heures. Nous isolons alors la cage **L7** avec un rendement de 54%.
- Cependant, en laissant la réaction plus de 24 heures (*tableau 7, entrée 7*), c'est-à-dire jusqu'à 48 heures, nous avons remarqué sur CCM, qu'en plus du produit très polaire **L7** observé, s'ajoute un autre composé polaire avec un rapport frontal très proche du macrocycle **L7** souhaité. Nous avons essayé d'utiliser des éluants plus polaires en augmentant les proportions d'eau de l'éluant acétone/eau/ KNO_3 (10/3/3), pour séparer les deux produits polaires observés. Que ce soit sur gel de silice, d'alumine, ou sur phase inverse, rien ne semble faire migrer et séparer les deux composés. Nous avons réalisé une CCM pour analyse par ESI-HRMS, avec ce même éluant, du précipité obtenu et du filtrat afin d'identifier les sous-produits et attribuer chaque tâche à chaque sous-produit et produit attendu **L7**.

Malgré le fait que nous nous sommes heurtés au problème en ESI-HRMS de la présence de sel KNO_3 sur la CCM et donc à l'observation majoritaire de ce sel sur chaque tâche, nous avons pu néanmoins identifier chaque produit, comme représenté sur la figure 36 ci-dessous :

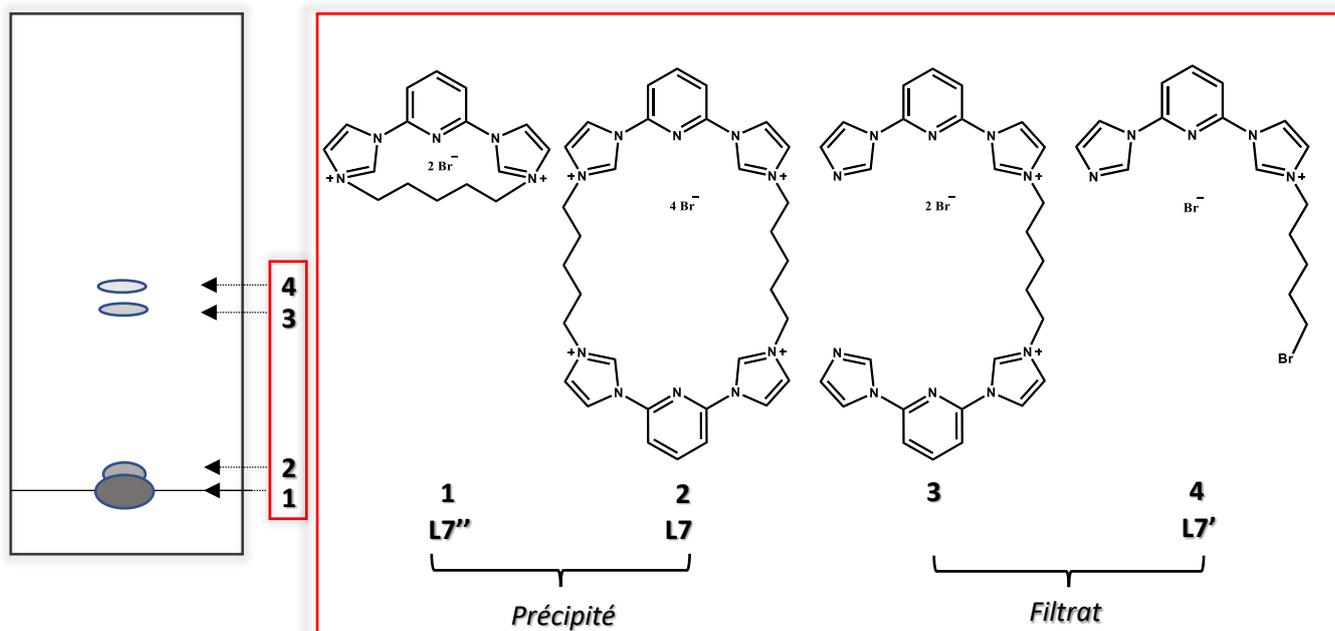


Figure 36 : Représentation de la CCM avec les différents sous-produits et produit **L7** observables

Nous avons pu attribuer chaque composé du plus polaire (figure 36, composés **1** et **2**) au moins polaire (figure 36, composés **3** et **4**).

Par conséquent, l'entrée **6** du tableau 7, employant un équivalent de chaque réactif sous pression pendant 24 heures permet d'isoler la cage **L7** avec le rendement le plus élevé de 54%. Cette méthode nous permet d'une part, de synthétiser la cage **L7** sans avoir à passer par l'intermédiaire de mono-quaternarisation qui n'est obtenu qu'avec un faible rendement, et d'autre part, d'obtenir un meilleur rendement global de 54% contre 35-38% pour la méthode en deux étapes.

Nous avons préparé également le sel de tétrafluorophosphate de **L7** par précipitation de la cage sous forme bromure [**L7-4Br**] avec une solution de KPF_6 saturée. En fonction de la nature du contre-ion, la solubilité de la cage **L7** dans les solvants est différente.

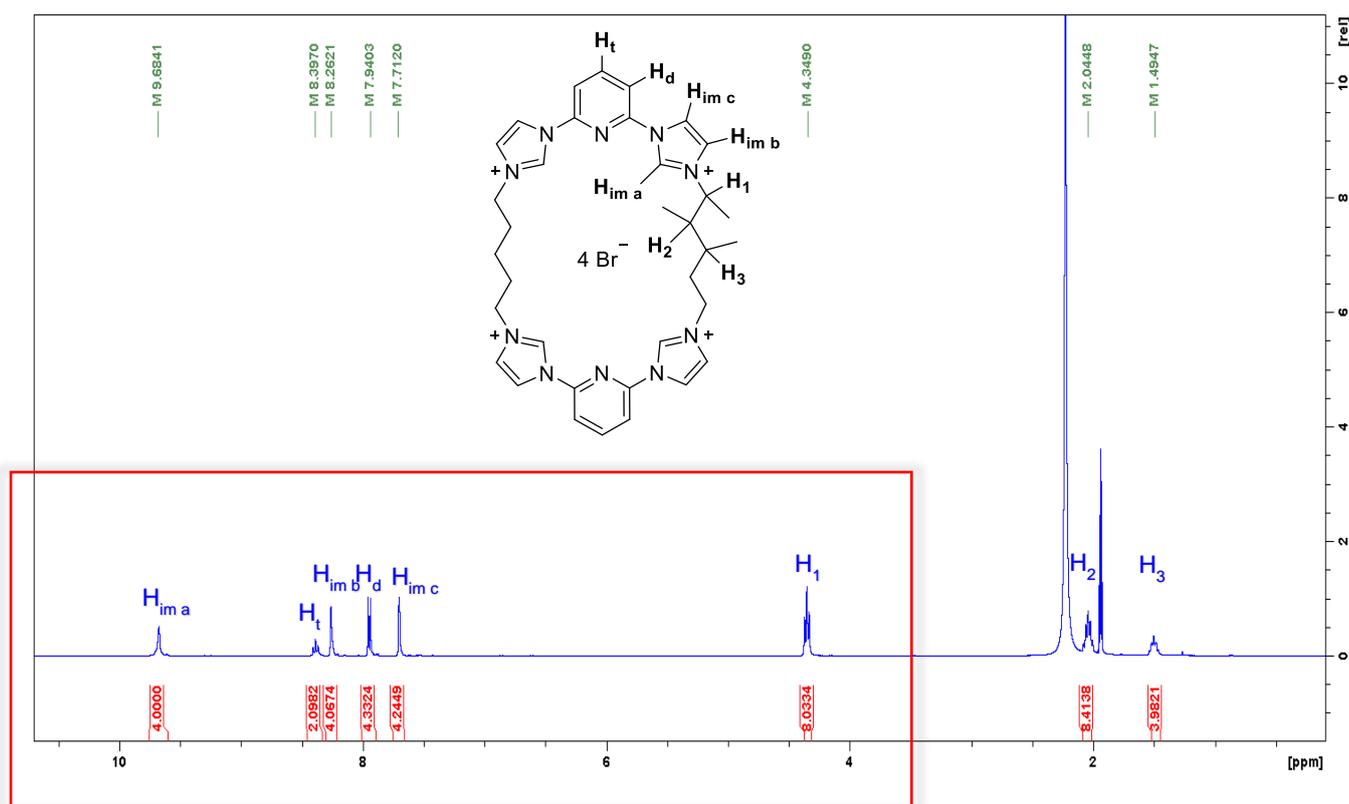
Dans cette molécule, nous allions à la fois le caractère hydrophobe de la chaîne carbonée et le caractère polaire du ligand de départ. Par conséquent, la molécule peut se retrouver soluble dans les solvants protiques polaires et dans les solvants aprotiques polaires.

Cependant, les interactions intermoléculaires influencent la solubilité d'un constituant dans un solvant. Les contre-ions peuvent alors influencer la solubilité.

En effet, de manière qualitative, la cage **[L7-4Br]** est soluble dans l'eau mais ne l'est pas dans l'acétonitrile contrairement à la cage **[L7-4PF₆]** qui l'est dans l'acétonitrile mais pas dans l'eau.

Il semble alors que le contre-ion bromure ai plus d'affinité dans les solvants protiques polaires que le contre-ion hexafluorophosphate qui a plus d'affinité dans les solvants organiques aprotiques polaires.

Les caractérisations par RMN ¹H et ¹³C ont été obtenues pour la cage **[L7-4Br]** dans D₂O et DMSO-d₆. Les spectres RMN ¹H et ¹³C du macrocycle **[L7-4PF₆]** dans CD₃CN sont représentés sur les figures 37, 38 et 39 ci-dessous :



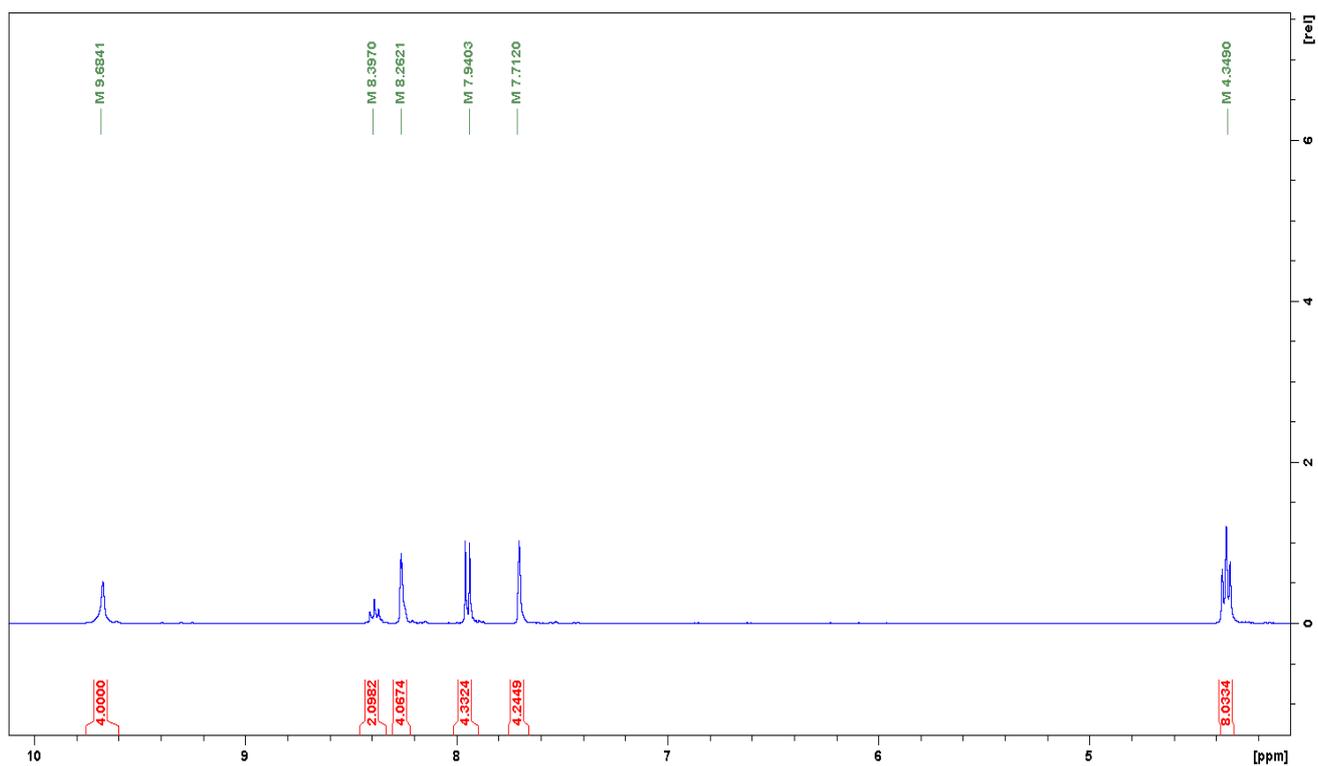


Figure 37 : RMN ^1H du macrocycle **L7** dans CD_3CN

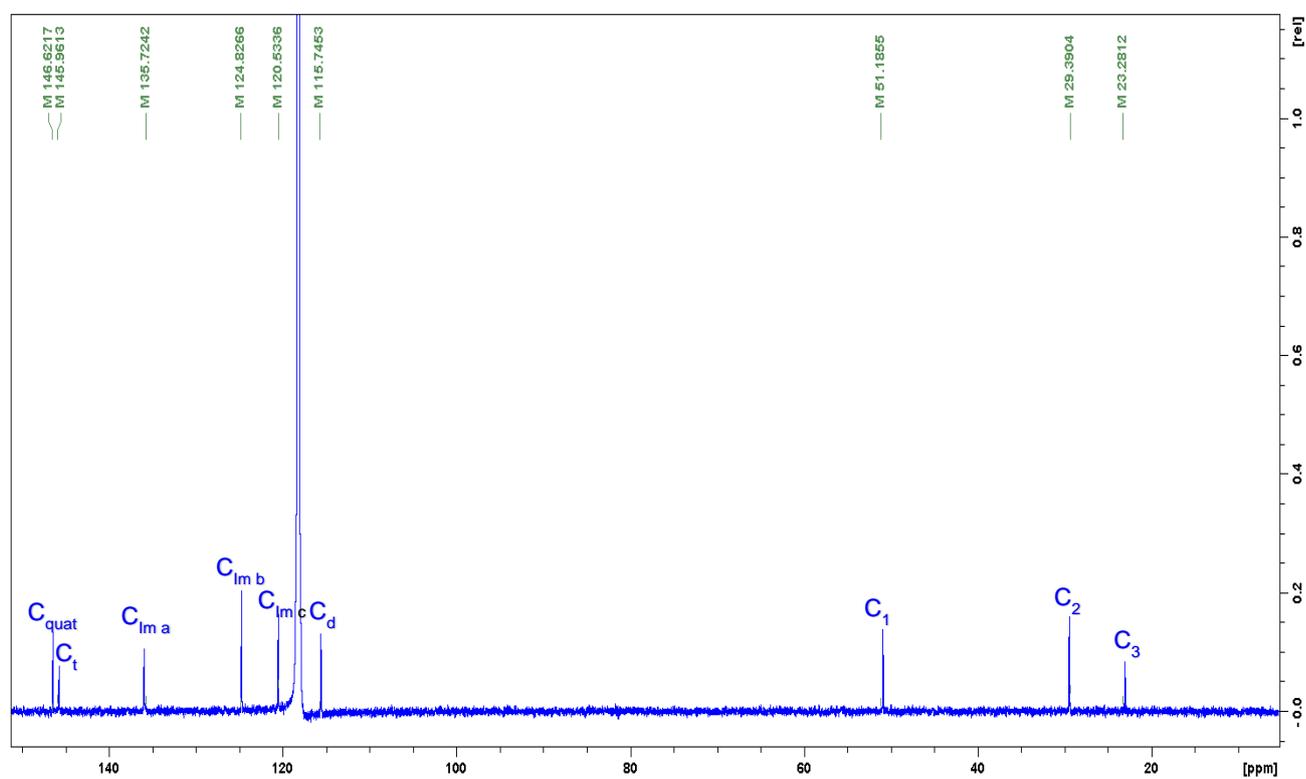


Figure 38 : RMN ^{13}C du macrocycle **L7** dans CD_3CN

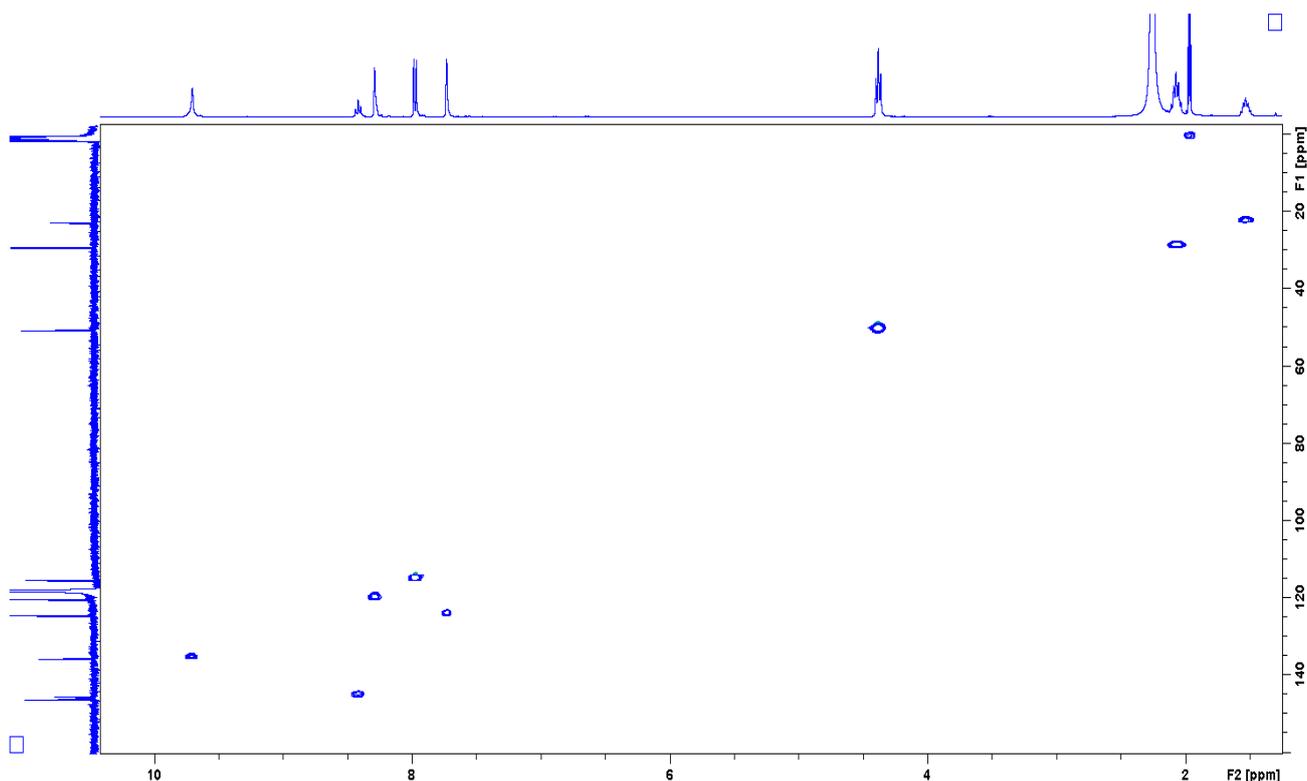


Figure 39 : RMN 2D HSQC du macrocycle **L7** dans CD_3CN

Inspiré des travaux de Gong¹²⁵, un spectre RMN ROESY dans le $DMSO-d_6$ de [**L7-4PF₆**] a été enregistré sur la figure 9 afin de déterminer si la conformation du macrocycle **L7** est rigide (figure 40.a ou b) ou flexible et s'il est impliqué dans un processus d'équilibre réversible rapide (figure 40.c). Les corrélations caractéristiques entre les protons H_a et H_d et H_b et H_d ont alors été analysées.

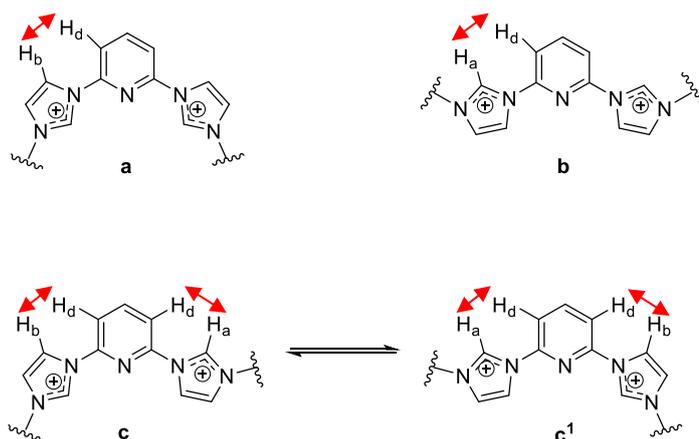


Figure 40 : Différents types de conformations envisagées en fonction de la flexibilité de la molécule **L7**

¹²⁵ Gong H.-Y., Rambo B. M., Karnas E., Lynch V. M., Sessler J. L., *Nature Chemistry*, **2010**, 2, 406-409.

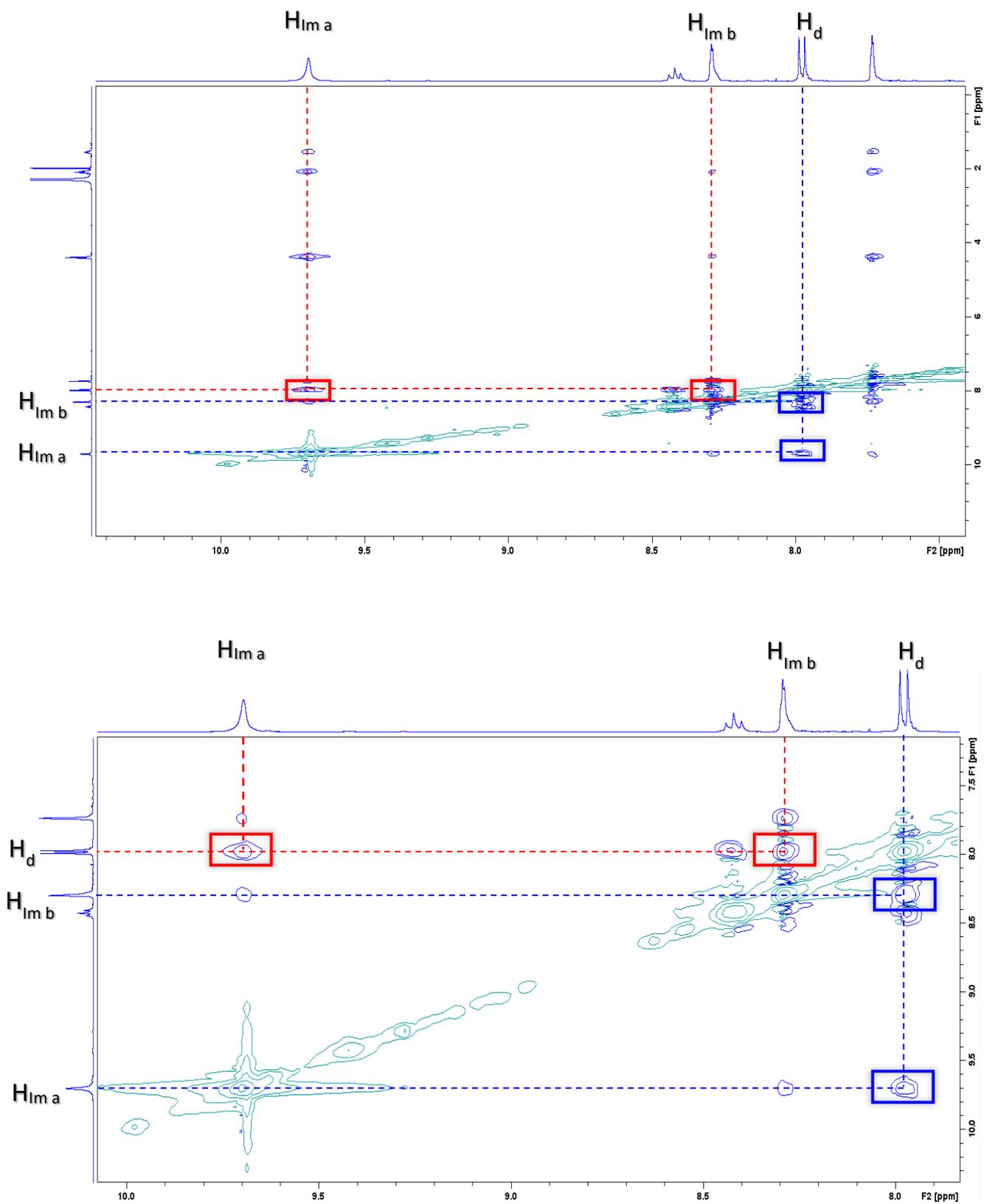


Figure 41 : RMN 2D ROESY du macrocycle L7 dans CD₃CN

Nous observons, d'après la ROESY (figure 41), des corrélations entre les protons H_{Ima} et H_d ainsi que des corrélations entre les protons H_{Imb} et H_d . Par conséquent, nous proposons que le composé **L7** a une conformation flexible en solution, et qu'il est caractérisé par un équilibre rapide entre les structures **c** et **c**¹ (figure 40) au moins sur l'échelle de temps RMN. Cependant, les conformations moyennes dans le temps impliquant **a** et **b** ne peuvent être exclus.

III. Synthèses de cages flexibles à chaînes carbonées n = 1, 2, 3 ou 4 carbones

Nous nous sommes également attachés à la préparation des cages à chaînes carbonées plus petites (n égale à 1 jusqu'à 4) afin de proposer d'autres macrocycles dont la sphère de coordination autour du métal sera modifiée.

1. *Synthèses des macrocycles à chaînes carbonées n = 4 et 3 carbones, L8 et L9*

Nous allons tout d'abord nous intéresser à la synthèse des cages flexibles à chaînes carbonées n égale à quatre et trois carbones, **L8** et **L9** respectivement, représentées sur la figure 42 ci-dessous :

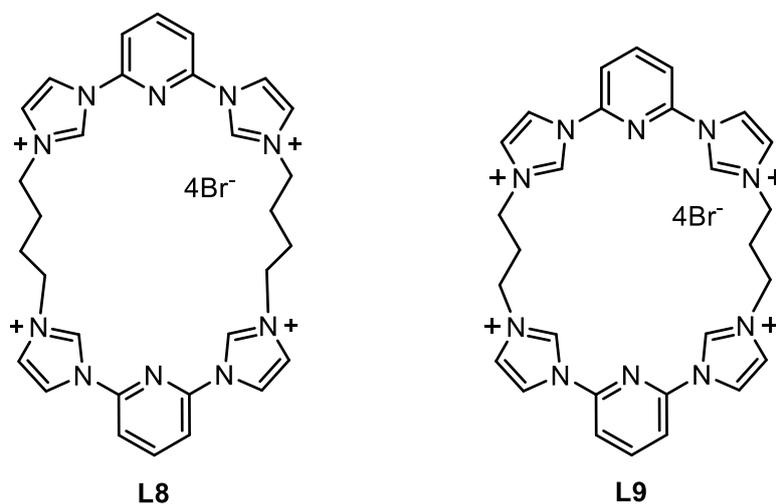
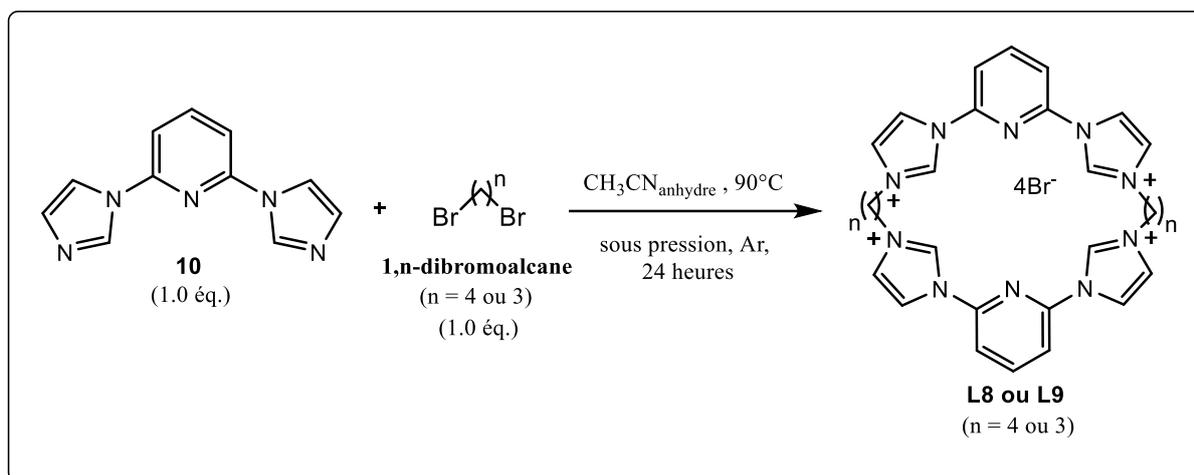


Figure 42 : Structures des macrocycles attendus L8 et L9

a. Synthèse des macrocycles **L8** et **L9** via la séquence en « one pot »

Deux essais de synthèse pour l'obtention de ces deux structures macrocycliques ont été réalisés dans les mêmes conditions opératoires que le macrocycle **L7**, via la séquence en « one pot » (schéma 43) :

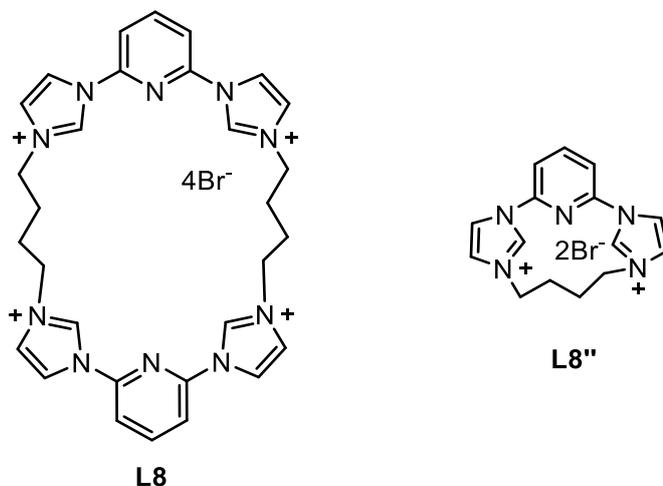


*Schéma 43 : Schéma de synthèse suivi pour l'obtention des macrocycles **L8** et **L9***

- Dans le cas de la formation de la cage à n égale à quatre carbones, un mélange de plusieurs composés polaires est observé, observé sur CCM au bout de 24 heures de réaction. La RMN ^1H de ce mélange montre bien deux composés avec la présence sur le spectre de protons carbéniques différents. La spectrométrie de masse a bien confirmé la présence d'un mélange de deux composés dont les rapports m/z trouvés sont :

- **L8** : $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_{10}^{2+}$: $m/z = [\text{M}-2\text{Br}]^{2+} = 266.1400$
- **L8''** : $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_5^+$: $m/z = [\text{M}-\text{Br}]^+ = 266.1376$

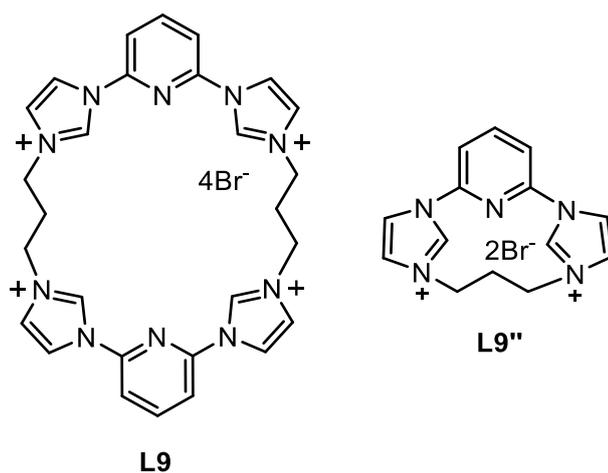
Les structures supposées de ces deux composés **L8** et **L8''** sont représentées sur la figure 43 :



*Figure 43 : Structures du macrocycle souhaité **L8** et du sous-produit macrocyclique **L8''***

- Ces observations se retrouvent dans le cas de la synthèse de la cage portant n égale à trois carbones avec les deux structures obtenues schématisées sur la figure 44 :

- **L9** : $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_{10}^+$: $m/z = [\text{M}-\text{Br}]^+ = 503.2404$
- **L9''** : $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_5^+$: $m/z = [\text{M}-\text{Br}]^+ = 252.1250$



*Figure 44 : Structures du macrocycle souhaité **L9** et du sous-produit macrocyclique **L9''***

Une purification par chromatographie sur gel de silice a été réalisée dans le cas des deux synthèses de **L8** et de **L9**. Toutefois, les deux composés étant très polaires, la purification a été délicate. Nous avons récupéré les macrocycles souhaités **L8** et **L9** en mélange avec les deux autres sous-produits macrocycliques **L8''** et **L9''** représentés sur les figures 43 et 44 ci-dessus.

Nous avons constaté quelques différences comparées au macrocycle **L7**. Nous remarquons que l'apparition du précipité est plus rapide dans le cas de **L8** et encore plus rapide dans le cas de **L9**. D'autres conditions de dilution plus élevées tels que **0,4 mmol/100 mL** et **0,2 mmol/100 mL** ont alors été testées dans le but d'optimiser les rendements. Cependant, aucun autre facteur de dilution n'a permis d'isoler les cages **L8** et **L9** avec de meilleurs rendements.

Le seul moyen d'isoler les deux produits séparément a alors été de changer les conditions de durée de réaction afin de ne former, sélectivement, que les cages **L8** ou **L9**. Comme nous avons pu l'observer dans le cas de **L7**, 24 heures de réaction ont permis d'isoler le produit attendu **L7** seul.

Dans le cas de la synthèse des macrocycles **L8** et **L9**, l'apparition du précipité, au fur et à mesure du temps se fait plus rapidement que dans le cas du macrocycle **L7**. L'idée a alors été de réduire le temps réactionnel de façon à pouvoir isoler ces deux macrocycles purs.

Sur le tableau 8 ci-dessous sont détaillés les rendements isolés obtenus des macrocycles **L8** et **L9** au fur et à mesure du temps réactionnel :

<i>Durée de réaction</i> (heures)	2	4	8	16	24
<i>Macrocycle L</i>					
L8 (<i>n = 4 carbones</i>)	3%	15%	18%	26%	<i>En mélange</i>
L9 (<i>n = 3 carbones</i>)	7%	12%	15%	20%	<i>En mélange</i>

Tableau 8 : Rendements des composés L8 et L9 purs isolés (en %) en fonction des différentes durées de réaction (en heures)

- Dans le cas des essais réalisés pour la synthèse de la cage **L9**, nous avons observé qu'au bout de 2 heures de réaction, un très fin précipité blanc-cassé se forme. Celui-ci est alors filtré, caractérisé par RMN et ESI-HRMS montrant qu'il s'agit de la cage **L9** seule. Toutefois, le rendement n'était que de 7% (*tableau 8*). Nous avons réalisé un autre essai en laissant la réaction 4 heures. Nous avons pu isoler le produit souhaité seul avec un rendement de 12%. Ensuite, nous avons comparé à 8 heures de réaction, puis 16 heures de réaction et avons obtenu des rendements respectifs de 15% et de 20% de la cage **L9** seule. Pour 24 heures de réaction, nous avons remarqué qu'un autre composé très polaire, sous-produit macrocyclique **L9''** semblait se former en parallèle de la cage **L9**. Par conséquent, il semble que 16 heures de réaction soient le temps maximal permettant de n'obtenir que la cage **L9** seule. Au-delà de ce temps, le sous-produit macrocyclique apparaît également.
- Nous avons pu, dans le cas de la cage **L8**, réaliser les mêmes essais et avons isolé celle-ci pure avec un rendement de 26% pour un temps de réaction de 16 heures également.

Au vu des rendements obtenus, cette méthode réalisée par une séquence « one pot » semble moins performante dans le cas des macrocycles **L8** et **L9** comparé à la synthèse du macrocycle **L7**.

b. Tentatives de synthèse des macrocycles L8 et L9 via la réaction « fermeture-clip » en deux étapes

Nous avons également testé la méthode « *fermeture clip* » décrite précédemment pour **L7**, dans le cas de ces deux composés, **L8** et **L9**. L'obtention de l'intermédiaire de mono-quaternarisation a été minoritaire lors de la réaction, il a été alors impossible de l'isoler seul pour ensuite effectuer l'étape de « *fermeture clip* ». Cette méthode a donc été infructueuse dans le cas des cages **L8** et **L9**.

Par conséquent, la méthode retenue est celle employée dans le cas du macrocycle **L7**, via la séquence « one-pot » avec une durée de réaction de 16 heures. Les cages à chaîne carbonée n égale à quatre carbones **L8** et à trois carbones **L9** ont été obtenues avec des rendements respectifs de 26% et de 20%.

Nous nous sommes également intéressés à la synthèse des macrocycles à chaîne carbonée n égale à un et deux carbones.

2. Synthèses des intermédiaires à chaînes carbonées n = 2 et 1 carbones, **L10'** et **L11'**

La synthèse des cages à chaînes alkyles avec n égale à un et deux carbones, a posé de nombreux problèmes. Les conditions réactionnelles décrites précédemment *via* la séquence « one pot » pour **L7**, **L8** et **L9** ont été reprises selon le schéma 44 ci-dessous :

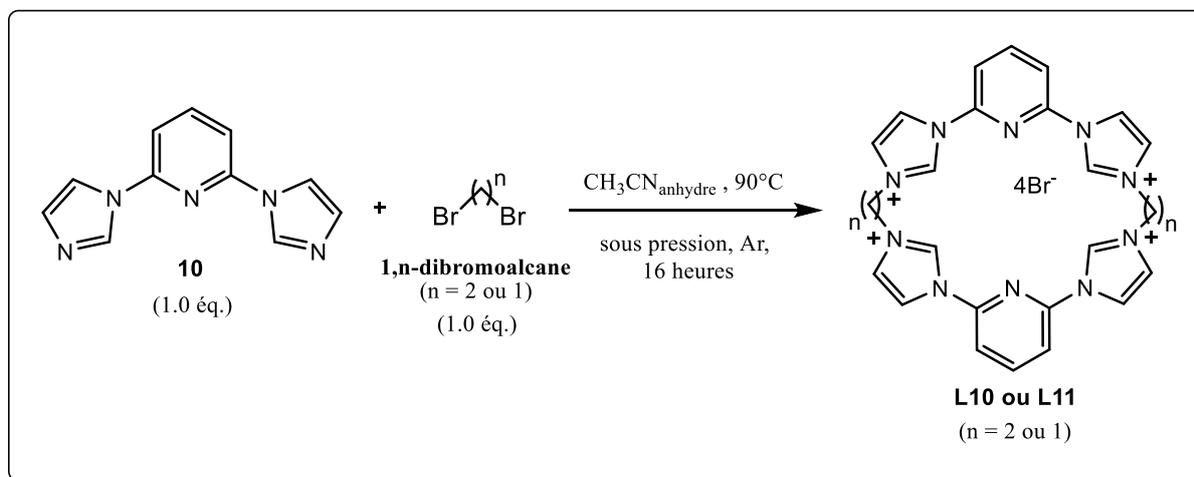


Schéma 44 : Schéma de synthèse suivi pour l'obtention des macrocycles **L10** et **L11**

Les cages **L10** et **L11** n'ont malheureusement pas pu être isolées.

Cependant, la formation du précipité est visible dès 30 minutes de réaction.

Il semblerait que la cinétique de la réaction soit plus grande avec des composés de plus petite taille. Nous avons tout de même fait varier la durée de réaction de 1 heure à 24 heures, mais nous ne sommes pas parvenus à isoler les cages **L10** et **L11** attendues. Les composés isolés et caractérisés par RMN et ESI-HRMS, sont finalement les héli-cycles non fermés **L10'** et **L11'**, sous forme de poudre blanche avec des rendements respectifs de 42% et 38% (figure 45).

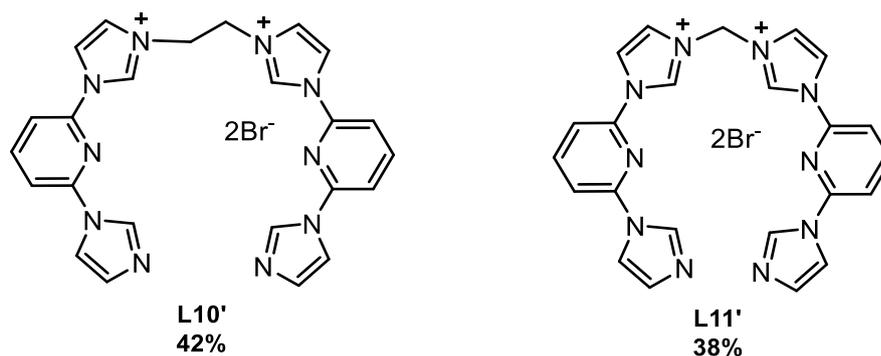


Figure 45 : Structures de **L10'** et **L11'**

Une réaction a été réalisée à partir des composés **L10'** et de **L11'** isolés (figure 45), dans le but de les cycliser et former les cages attendues par une voie en deux étapes. Le composé **L10'** ou **L11'**, est mis en réaction avec un excès du dibromoalcane correspondant selon la réaction classique dans l'acétonitrile comme décrite sur le schéma réactionnel 44.

La caractérisation par RMN et par ESI-HRMS a montré la présence des structures des hémicycles **L10'** et **L11'** purs sans fermeture des macrocycles. L'échec de cette réaction peut être due à un problème d'encombrement stérique dans le milieu réactionnel empêchant la cyclisation de se faire correctement. En effet, en diminuant la longueur de la chaîne carbonée, nous rapprochons les deux groupements pyridine *bis*-imidazole dans le milieu réactionnel.

Pour conclure, nous n'avons pas pu synthétiser les ligands **L10** et **L11** mais nous sommes parvenus néanmoins à isoler les hémicycles **L10'** et **L11'** avec d'assez bons rendements de 42% et de 38% respectivement.

Un schéma-bilan (schéma 45) est représenté ci-dessous, avec les différents macrocycles, hémicycles et intermédiaires obtenus :

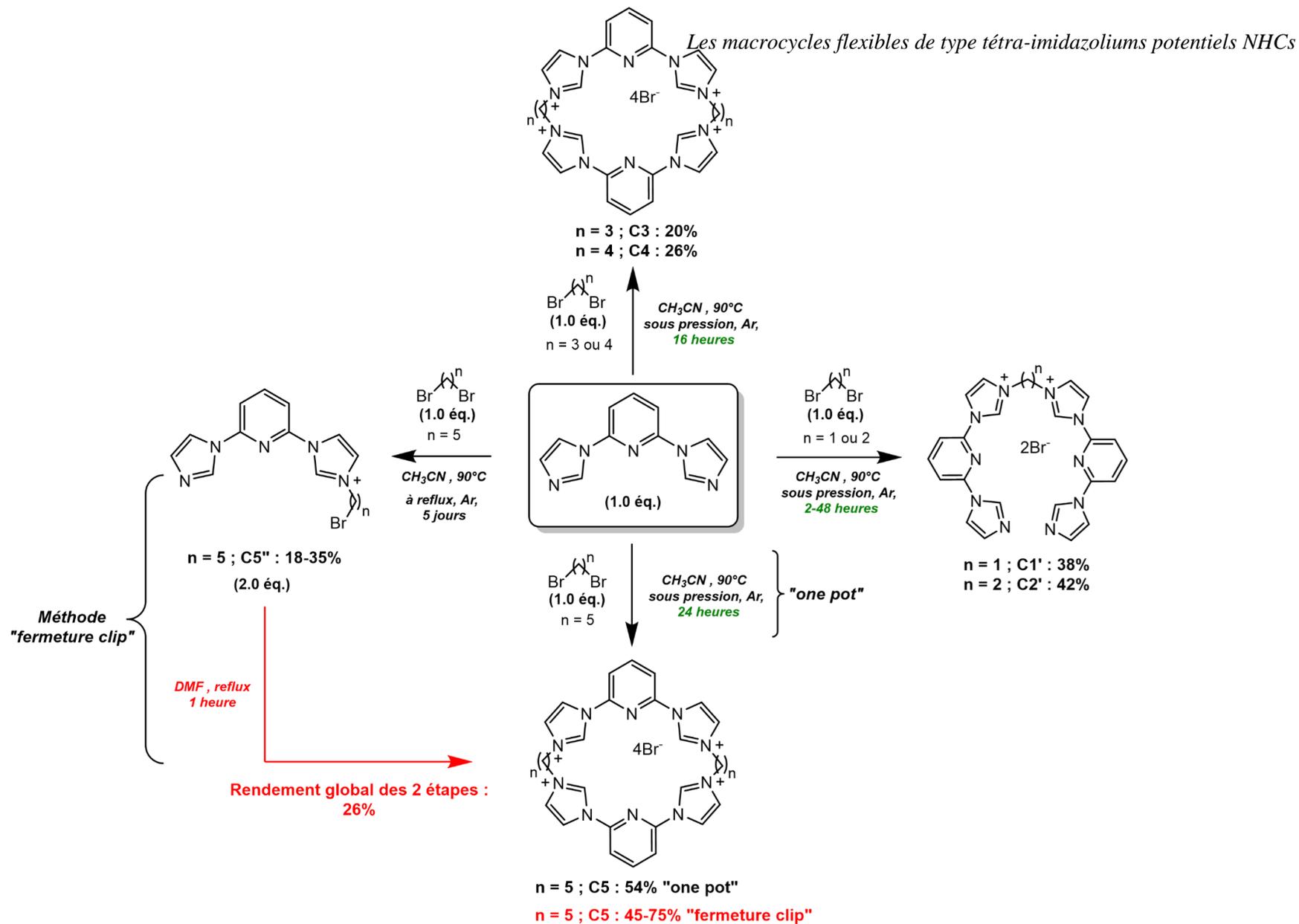


Schéma 45 : Différentes stratégies de préparation des macrocycles L7-L9 et intermédiaires L7'-L10'-L11' obtenues

Troisième partie :

Les macrocycles cryptocarbéniques

Un des objectifs de ma thèse a également consisté à préparer, des cryptocarbènes moléculaires, de structure en forme de "panier", dont la synthèse est réalisée sur la base de celle des cryptands¹²⁶. Ces molécules seront pontées par un bras imidazolium (figure 46) et permettront ainsi de piéger des métaux grâce à la formation des liaisons carbone-métal encapsulant ainsi le métal.

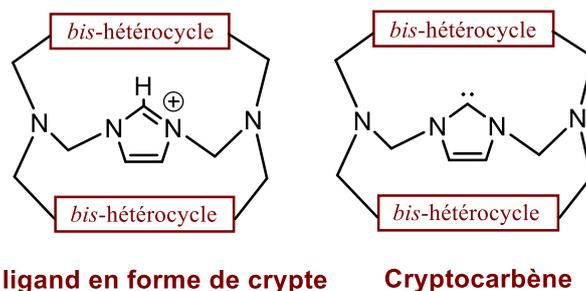


Figure 46 : Structures des cryptands de départ

Après des recherches bibliographiques, il s'est avéré que l'architecture envisagée au préalable est difficile à préparer. Cela a orienté nos recherches, dans un premier temps, vers une structure « ouverte », plus flexible, portant deux bras imidazoliums libres (figure 47). Cette géométrie permettrait alors la formation de complexes de géométrie octaédrique, grâce à la présence sur la molécule de plusieurs sites de complexation :

- les azotes des unités bipyridines,
- les azotes intra-cycle, portant les bras imidazoliums
- les deux sites carbéniques (noyaux imidazolium) (Figure 47).

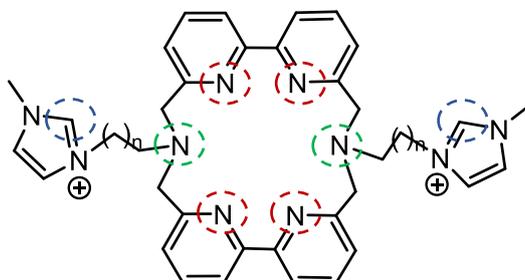


Figure 47 : Cryptand bis-méthylimidazolium

¹²⁶ Alpha B., **1987**, Cryptates photoactifs des lanthanides – de nouveaux marqueurs luminescents. *Thèse de doctorat*. Univ. Louis Pasteur, Strasbourg.

Quant à la structure de la molécule, nous nous sommes inspirés des travaux de la littérature portant sur les cryptands décrits dans le premier chapitre de ce manuscrit et plus particulièrement sur la famille des *macrocycles hémicages* dans lesquels les macrocycles vont être constitués de deux unités hétérocycliques reliées par deux atomes d'azote « tête de pont ». Cela représente le point de départ de la synthèse des cryptates.

Les cryptands ont connu une évolution considérable notamment lors de l'introduction de l'unité **2,2'-bipyridine (bpy)**. Ils ont contribué pour une large partie au développement de la photochimie, de la photocatalyse et de l'électrochimie^{127,128,129}. Ces cryptands ensuite complexés sont en effet des systèmes qui absorbent la lumière UV et la convertissent en lumière visible.

De plus, l'unité **bpy** possède des sites azotés chélatants, ce qui lui confère de bonnes propriétés de complexation. C'est dans ce sens que notre choix s'est porté sur cette brique moléculaire très intéressante et sur le macrocycle [**bpy.bpy**].

De nombreuses études^{127,128,129} ont porté sur ces cryptates mais aucune n'a concerné les hémicages portant des bras imidazolium. Ces derniers vont permettre d'introduire de nouvelles propriétés grâce à la présence d'unité imidazolium source de carbène, fournissant ainsi, des propriétés fortement σ -donneurs et faiblement π -accepteurs. Nous pouvons espérer par la suite une stabilisation de la liaison Métal-Ligand lors de la complexation avec des métaux.

Dans une première partie, nous décrirons la synthèse du cryptand [**bpy.bpy**], puis dans une seconde partie, celle de la synthèse des sels d'imidazolium nécessaires à la synthèse du cryptand *bis*-imidazolium. Pour finir, nous discuterons des différents essais réalisés pour la synthèse de ce dernier.

¹²⁷ Alpha B., ; Balzani V., ; Lehn J.-M., Perathoner S., Sabbatini N., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 1266-1267.

¹²⁸ Trautnitz M. F. K., Doffek C., Seitz M., *ChemPhysChem.*, **2019**, 20, 2179-2186.

¹²⁹ Bourdolle A., Allali M., Mulatier J.-C., Le Guennic B., Zwier J. M., Baldeck P., Bünzli J.-C. G., Andraud C., Lamarque L., Maury O., *Inorg. Chem.*, **2011**, 50, 4987-4999.

I. Synthèse du cryptate [bpy.bpy]

Nous nous sommes appuyés, pour la synthèse de la première partie de ce macrocycle [bpy.bpy], sur les travaux de Lehn et d'Alpha^{126,130,131} qui s'effectuent en plusieurs étapes (schéma 46).

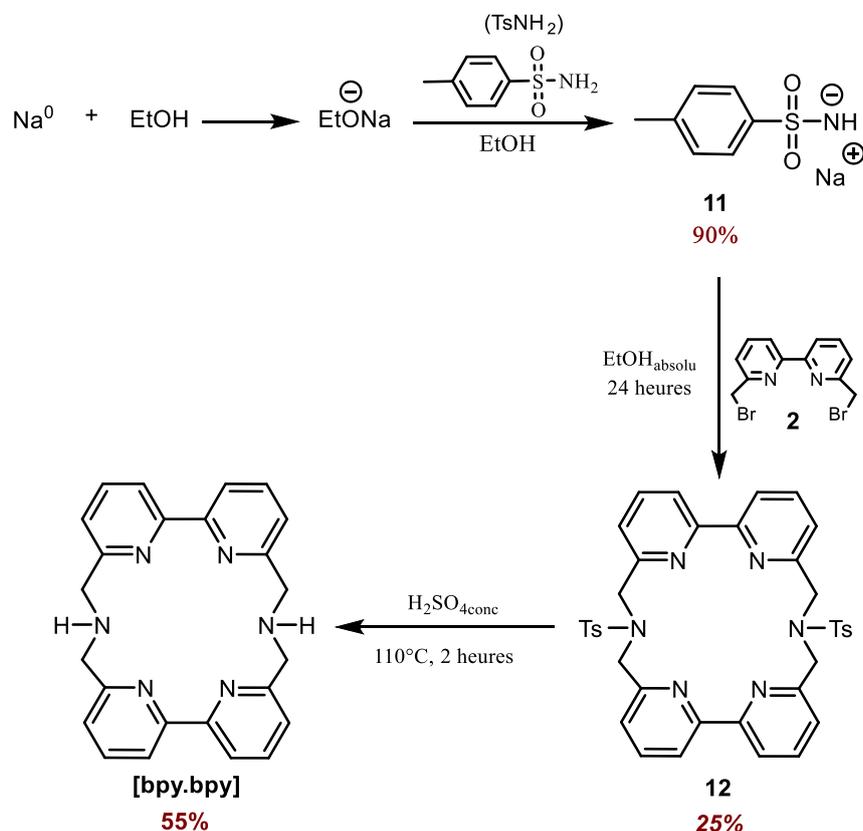


Schéma 46 : Schéma de synthèse réactionnel de la cage [bpy.bpy]

La synthèse du ligand [bpy.bpy] est réalisée en 3 étapes :

- De l'éthanolate de sodium, fraîchement préparé, est ajouté à une solution de tosylamide (TsNH_2) dans l'éthanol pour former ainsi le sel de tosylamide (p-TsNHNa) **11** de manière quantitative. Ce dernier est mis en réaction à reflux avec 1,0 équivalent de dibromobipyridine dans l'éthanol absolu pendant 24 heures pour obtenir la cage **12** avec un rendement de **25%** (schéma 47).

¹³⁰ Bottino F., Di Gracia M., Finocchiaro P., Fronczek F. R., Mamo A., Pappalardo S., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 15, 3521-3529.

¹³¹ a) Newkome G. R., Pappalardo S., Gupta V. K., Fronczek F. R., *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 25, 4848-4851 ; b) Rodriguez-Ubis J.-C., Alpha B., Plancherel D., Lehn J.-M., *Helv. Chim. Acta.*, **1984**, 67, 2264-2269.

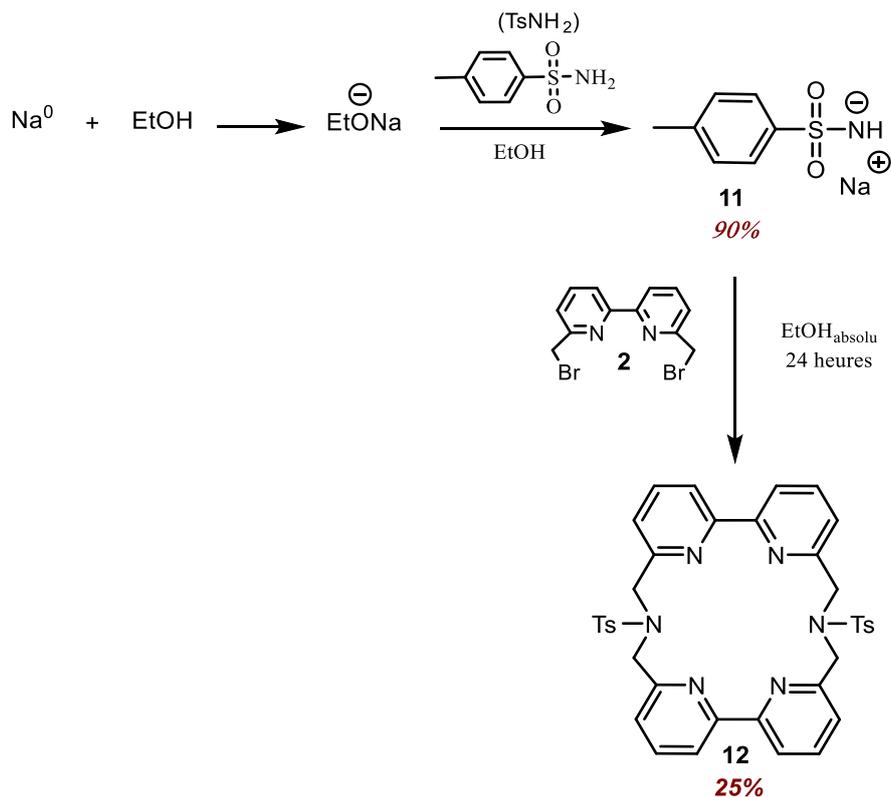


Schéma 47 : Schéma de synthèse de la cage 12

- Une déprotection du groupement tosyl est réalisée juste avant utilisation pour éviter une carbonatation de l'amine, à l'aide d'acide sulfurique concentré, et fournit 55 % de la cage [bpy.bpy] (schéma 48).

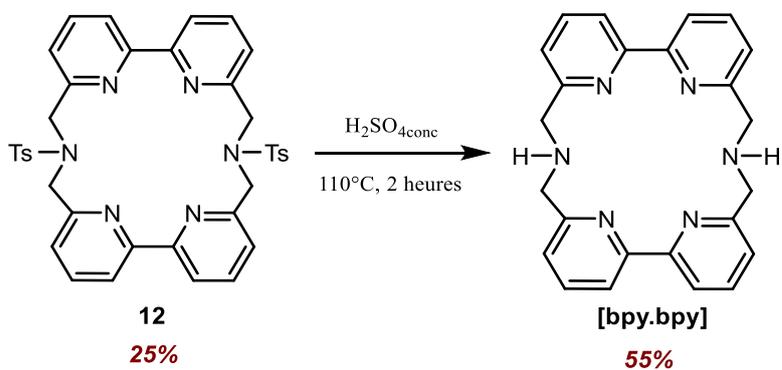


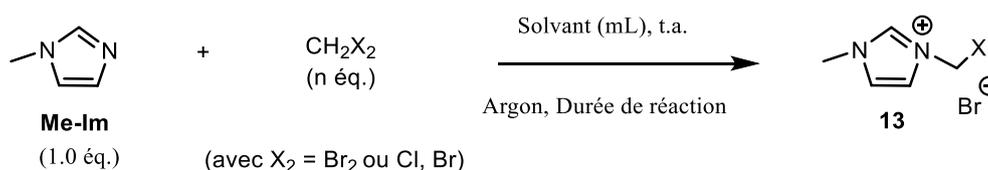
Schéma 48 : Schéma de synthèse de la cage [bpy.bpy]

II. Synthèse des sels d'imidazolium

Dans un second temps, nous avons synthétisé les sels d'imidazolium de différentes longueurs de chaîne carbonée n (n égale à 1 ou 2 carbones) afin de pouvoir ainsi moduler les propriétés de complexation.

1. Synthèse du sel d'imidazolium **13** à chaîne carbonée $n = 1$ carbone

Nous nous sommes basés sur les synthèses décrites dans la littérature^{132,133}, mais celles-ci n'ont pas été facilement reproductibles. C'est pourquoi nous présentons ici divers essais utilisant différentes conditions opératoires et réalisés pour la synthèse du bromure de méthyl-chloro-méthylimidazolium **13**.



Entrée	Solvant (mL)	Dérivé halogéné (nb d'éq.)	Durée de réaction	Rdt (%)
1	-	CH ₂ BrCl (1,5 éq.)	24 heures	-
2	Et ₂ O	CH ₂ BrCl (1,5 éq.)	24 heures	15%
3	Et ₂ O	CH ₂ Br ₂ (1,5 éq.)	6 jours	-
4	Et ₂ O	CH ₂ Br ₂ (2,5 éq.)	6 jours	-
5	Et ₂ O	CH ₂ BrCl (2,5 éq.)	6 jours	34%
6	Et ₂ O	CH ₂ BrCl (2,5 éq.)	72 heures	75%

*Tableau 9 : Différents essais de synthèse du dérivé **13***

¹³² Yagyu T., Tsubouchi A., Nishimura Y., *Journal of Organometallic Chemistry*, **2014**, 767, 1-5.

¹³³ Field L. D., Messerle B. A., Vuong K. Q., Turner P., *Organometallics*, **2005**, 24, 4241-4250.

Notons que cette réaction est une réaction de substitution nucléophile de type S_N2 favorisée par la présence du dérivé halogéné primaire. Tous les essais ont été réalisés à température ambiante.

Deux dérivés halogénés ont été employés : le *dibromométhane* puis le *bromochlorométhane*. Nous allons tout d'abord commencer par décrire les essais avec le dibromométhane.

a. Essais réalisés avec le dibromométhane

- Deux essais (*tableau 9*, **entrées 3 et 4**) ont été réalisés à l'aide du dibromométhane. Des études avec différentes conditions stœchiométriques ont été réalisées : dans un cas, nous avons ainsi fait réagir le *N*-méthylimidazole avec un faible excès de dibromométhane (1,5 éq.) (*tableau 9*, **entrée 3**), et dans un autre cas, avec un plus large excès (2,5 éq.) (*tableau 9*, **entrée 4**) de dibromométhane. La réaction a conduit à la dimérisation avec la formation du dibromure de 1,10-diméthyl-3,3'-méthylène-diimidazolium, en raison de la réaction de substitution compétitive avec le bromure de *N*-bromométhyl-*N*-méthylimidazolium formé, réagissant par la suite avec le *N*-méthylimidazole encore présent dans le milieu.

Rappelons que le brome Br est un atome plus gros que le chlore Cl. La force de liaison C-Br est alors plus faible que la force de liaison C-Cl, ce qui signifie que le brome a un pouvoir nucléofuge plus fort que le chlore et aura alors tendance à favoriser davantage des réactions de dimérisation.

C'est pour cela que pour la suite des essais, nous avons plutôt utilisé le bromochlorométhane, permettant ainsi de diminuer la réactivité de l'intermédiaire réactionnel vers une substitution parasite entraînant une dimérisation.

b. Essais réalisés avec le bromochlorométhane

- Le premier essai (*tableau 9*, **entrée 1**) est réalisé sans solvant, en mélangeant le bromochlorométhane et le *N*-méthyl-imidazole. Après agitation, un précipité apparaît au bout de 24 heures environ. Il est ensuite filtré et lavé avec de l'éther diéthylique. La caractérisation par résonance magnétique nucléaire (RMN) a montré la formation d'un composé d'une grande pureté mais ne correspondant pas au produit souhaité.

Il s'agit d'un dimère de di-imidazolium symétrique. Cela a pu être décelé en RMN, par le nombre de protons du groupement $-CH_2$ qui correspond à une intégrale de deux pour deux protons du noyau imidazolium et non pour un proton (figure 48).

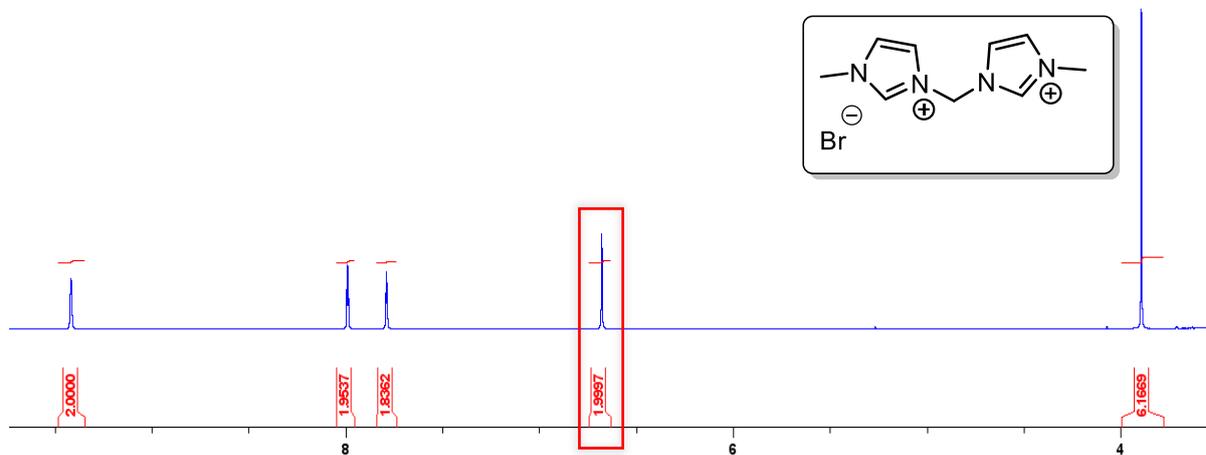


Figure 48 : Spectre RMN 1H du dimère obtenu

La spectrométrie de masse a également confirmé la structure du dimère avec $m/z = 257.0396$ de formule brute $C_9H_{14}Br N_4$, $[M]^+$ (figure 49).

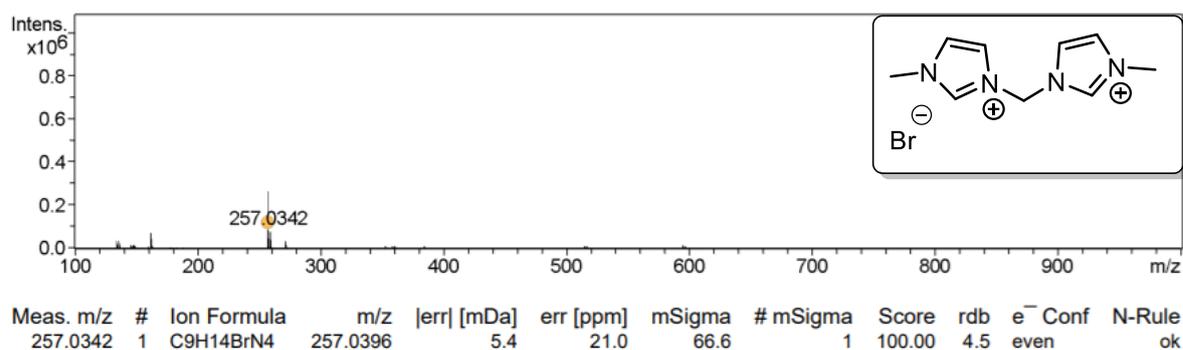


Figure 49 : Spectre de masse du dimère obtenu

La réaction de dimérisation est en compétition avec la réaction de substitution nucléophile. Cela peut s'expliquer par l'absence de solvant et par conséquent une concentration du milieu trop élevée. Cette réaction de dimérisation peut alors être évitée en travaillant dans un milieu dilué.

Nous avons alors travaillé en modifiant les paramètres de *concentration du milieu* et les paramètres de *durée de réaction*.

- C'est pourquoi nous avons réalisé le deuxième essai de préparation du sel d'imidazolium (*tableau 9, entrée 2*), en présence de solvant, l'éther diéthylique, en milieu concentré en présence de 1,5 équivalents du dérivé dihalogéné. Nous avons agité le mélange à température ambiante pendant 24 heures. L'apparition du précipité se fait beaucoup plus lentement que le premier essai sans solvant. Au bout de 24 heures, nous avons pu isoler le solide formé par filtration, lavé à l'éther puis séché sous vide poussé. La caractérisation par RMN et par ESI-HRMS a permis de confirmer la structure du produit souhaité **13** avec $m/z = 131.0371 [M]^+$ et de formule brute $C_5H_8ClN_2$. Cependant, ce solide blanc n'a été obtenu qu'avec un faible rendement de 15%.
- Nous avons constaté qu'un léger excès de bromochlorométhane favorisait davantage la réaction. Les essais suivants (*tableau 9, entrées 5 et 6*) présentés sont alors tous réalisés avec un léger excès (2,5 éq.) du dérivé dihalogéné.

Entrée	Solvant (mL)	Dérivé halogéné (nb d'éq.)	Durée de réaction	Rdt (%)
5	Et ₂ O	CH ₂ BrCl (2,5 éq.)	6 jours	34%
6	Et ₂ O	CH ₂ BrCl (2,5 éq.)	72 heures	75%

Extrait du tableau 9 : Entrées 5 et 6 des essais de synthèse du dérivé n° 13

- L'essai suivant (*tableau 9, entrée 5*) basé sur les travaux de Field¹³³, a été réalisé en augmentant la durée de réaction. Après six jours à température ambiante, nous avons obtenu un mélange de plusieurs produits, le bromure de *N*-chlorométhylimidazolium souhaité **13** et un sous-produit, le 1,10-diméthyl-3,3'-méthylène-di-imidazolium. Le composé **13** a pu être extrait du mélange avec du CH₂Cl₂, selon le même traitement employé par Field et a été isolé avec un rendement de 34%. L'excès du bromochlorométhane dans le milieu favorise la réaction de substitution nucléophile et

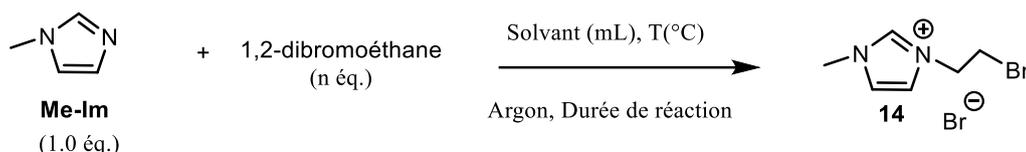
permet surtout d'éviter toute réaction de dimérisation sur le *N*-méthylimidazole, en défaut dans le milieu.

- Toujours dans le but d'optimiser le rendement, nous avons alors développé un mode opératoire (*tableau 9*, **entrée 6**) original qui nous a permis d'isoler 75% du sel de monoimidazolium **13** en trois jours. 2,5 équivalents de bromochlorométhane sont mis en réaction avec 1,0 équivalent de *N*-méthylimidazole, à température ambiante, dans l'éther diéthylique, pendant une durée de 24 heures. Nous avons pu isoler une première fraction du sel d'imidazolium **13**. Une fois la fraction filtrée et le précipité récupéré, le filtrat est à nouveau remis en solution, puis agité pendant encore 24 heures. Un précipité apparaît de nouveau, qui est alors à son tour filtré, lavé et séché. Une troisième fraction est ensuite obtenue de la même manière. Les trois fractions sont alors caractérisées et montre des spectres RMN et des résultats d'ESI-HRMS similaires à celle du sel **13** souhaité. Elles sont donc ensuite rassemblées et ont permis d'obtenir un rendement global de 75%, soit plus du double de celle obtenue en 6 jours. Il semble que le fait de filtrer le précipité semble faire avancer la réaction.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse du sel d'imidazolium **14** à chaîne carbonée égale à deux.

2. Synthèse du sel d'imidazolium 14 à chaîne carbonée $n = 2$ carbones

Différents essais de synthèse du sel d'imidazolium portant 2 carbones **14** ont été réalisés.



Entrée	Solvant (mL)	Nb d'éq. du 1,2-dibromoéthane	Température T (°C)	Durée de réaction	Rendement (%)
1	Acétone	3,0 éq.	55°C	24 heures	23%
2	Et ₂ O	5,8 éq.	25°C	4 jours	65%

Tableau 10 : Conditions de synthèse et rendements du composé 14

- Inspiré des travaux de Sun¹³⁴, le premier essai (*tableau 10, entrée 1*) a été réalisé dans l'acétone, avec 3,0 équivalents du 1,2-dibromoéthane pendant une durée de 24 heures à reflux. Après filtration, lavage à l'acétone et séchage sous vide à 60°C, la RMN a confirmé l'obtention du sel d'imidazolium **14**. L'ESI-HRMS a permis de confirmer la structure de ce sel d'imidazolium **14** avec $m/z = 189,0022 [M]^+$ de formule brute C₆H₁₀BrN₂. Le rendement de réaction est de 23%. Le filtrat évaporé et séché sous vide à 60°C, nous a permis de récupérer le *N*-méthylimidazole n'ayant pas réagi.

Nous avons également essayé d'autres modes opératoires, décrits dans la littérature, pour la synthèse du sel d'éthylimidazolium **14** :

- En nous basant sur les travaux de Field¹³³, la réaction (*tableau 10, entrée 2*) utilise un large excès de 1,2-dibromoéthane (5.8 éq.) et est réalisée dans l'éther diéthylique, à température ambiante, pendant 4 jours. Contrairement à ce que l'on a observé lors du premier essai, la formation du précipité se fait lentement et ne s'observe seulement qu'après 48 heures de réaction. Le précipité est ensuite filtré et lavé à l'éther diéthylique. Comme pour la synthèse du sel d'imidazolium **13**, portant une chaîne à un carbone, nous

¹³⁴ Sun J., Wang J., Cheng W., Zhang J., Li X., Zhang S., She Y., *Green. Chem.*, **2012**, *14*, 654-660.

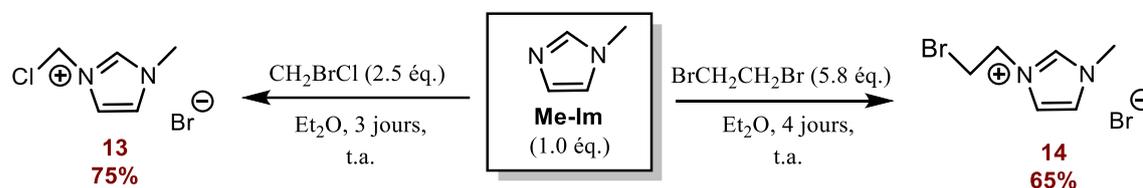
"recyclons" le filtrat puis après agitation de celui-ci à température ambiante durant 24 heures supplémentaires, nous pouvons à nouveau filtrer un précipité formé. Cette étape est à nouveau répétée une troisième fois et nous avons ainsi récupéré trois fractions correspondant au produit souhaité. Les différents lots sont rassemblés, nous obtenons davantage de matière, avec un rendement de 65%.

Par conséquent, ces conditions expérimentales nous ont permis d'isoler le sel d'imidazolium **14** avec un meilleur rendement.

Nous remarquons également que le produit n'est pas stable dans le temps. En effet, il se dégrade assez rapidement, il est donc préférable de le préparer extemporanément.

Les synthèses des sels d'imidazolium portant une chaîne alkyle plus longue avec n égale à 3, 4, 5 ou 6 ont également été étudiées. Les différentes références de la littérature différencient les modes opératoires en fonction du nombre de carbone et notamment selon les chaînes carbonées portant un nombre de carbones impairs¹³⁵ et pairs¹³⁶. Cependant, nous avons rencontré des problèmes similaires à ceux rencontrés dans le cas de n égale à 1 ou 2 carbones.

En conclusion, malgré ces différentes tentatives de synthèse des sels d'imidazolium (variation de la stœchiométrie avec un large excès des dérivés dibromés, milieux dilués, températures modérées), il a été difficile d'isoler ces sels et de diminuer les quantités de sous-produits formés par dimérisation. De plus, en raison de leur instabilité et dégradation à température ambiante observée assez rapidement, nous avons décidé de continuer la synthèse de cette famille de cryptocarbènes macrocycliques avec les sels d'imidazolium à n égale à 1 et 2 carbones (schéma 49), qui sont plus stables que ceux à n égale à 3, 4, 5 et 6 carbones.



*Schéma 49 : Schéma de synthèse des deux sels d'imidazolium stables à chaîne carbonée à n égale à 1 et 2 carbones **13** et **14** respectivement*

¹³⁵ Shultz Z., Gaitor J. C., Burton R. D., Régner M., Sheng Y., Mirjafari A., *Journal of Molecular Liquids*, **2019**, 276, 334-337.

¹³⁶ Fang M., Liu D., Neelakandan S., Xu M., Liu D., Wang L., *Applied Surface Science*, **2019**, 493, 1306-1316.

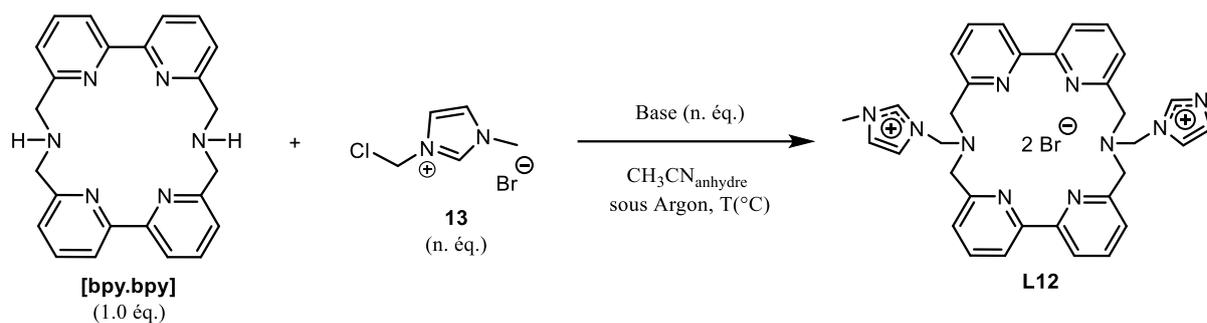
Nous allons maintenant nous intéresser à la synthèse finale des cryptocarbènes à sels d'imidazolium avec n égale à 1 ou 2 carbones.

III. Synthèse de cryptocarbènes macrocycliques

1. *A partir du sel d'imidazolium 13*

Le premier essai de couplage pour former le cryptocarbène **L12** a été réalisé à partir du sel d'imidazolium **13**.

Rappelons que nous sommes dans le cas d'une réaction de substitution nucléophile de type S_N2 . Dans ce cas, les solvants privilégiés vont être les solvants aprotiques polaires afin d'augmenter la vitesse de la S_N2 en solvantant le cation du nucléophile. Cela permettra de rendre le nucléophile plus libre dans le milieu et donc très réactif.



Entrée	Solvant (mL)	Nb d'ég. Du sel d'Im	Durée de Réaction	Température T (°C)	Base (nb d'ég.)	Rdt (%)
1	CH ₃ CN _{anhydre}	2,0	5 jours	90°C*	Na ₂ CO ₃ (10,0 ég.)	15%
2	CH ₃ CN _{anhydre}	2,0	24 heures	90°C**	Na ₂ CO ₃ (10,0 ég.)	-
3	CH ₃ CN _{anhydre}	2,5	5 jours	90°C*	Na ₂ CO ₃ (10,0 ég.)	-
4	CH ₃ CN _{anhydre}	2,5	5 jours	90°C*	K ₂ CO ₃ (10,0 ég.)	-
5	DMF _{anhydre}	2,5	5 jours	90°C*	Na ₂ CO ₃ (10,0 ég.)	-
6	DMF _{anhydre}	2,5	15 heures	150°C**	Na ₂ CO ₃ (10,0 ég.)	-
7	CH ₃ CN _{anhydre}	4,0	24 heures	90°C**	Na ₂ CO ₃ (10,0 ég.)	-

*Sous pression, dans un tube scellé

**Reflux

Tableau 11 : Tableau des essais de synthèse du ligand cryptocarbenique L12 avec le sel d'imidazolium 13

En se basant sur les travaux de la littérature^{126,132,137}, plusieurs méthodes de synthèse ont été étudiées. Le choix du solvant est d'une grande importance.

Le rendement de formation du produit souhaité est faible dans un solvant protique comparé à celui obtenu dans un solvant aprotique. C'est dans l'acétonitrile, solvant aprotique polaire, à

¹³⁷ Bodar-Houillon F., 1996, Apport de l'unité 2,2-bipyrazine dans la conception de nouvelles structures supramoléculaires : Propriétés de fluorescence de leurs complexes d'euprium (III). *Thèse de doctorat*. Univ. Henri Poincaré.

faible température d'ébullition et agent peu solvatant que les essais ont principalement été réalisés. Lors de l'attaque nucléophile, une molécule d'acide chlorhydrique est libérée, c'est pourquoi il est nécessaire de la neutraliser par une base tel qu'un carbonate, Na_2CO_3 ou K_2CO_3 .

De plus, notons quelques différences observées entre les composés décrits dans la littérature^{126,132,137} et nos composés :

- Tout d'abord la nature de l'agent nucléophile employé. Ainsi le nucléophile utilisé et décrit dans la littérature¹³², est une amine tertiaire alors que, dans notre cas, nous sommes en présence d'une amine secondaire. Or, la réactivité entre une amine tertiaire et une amine secondaire n'est pas la même. En effet, les amines tertiaires sont très faiblement nucléophiles en raison de leur encombrement stérique c'est pourquoi les auteurs décrivent une durée de réaction plus longue, de 5 jours.
- De plus, le couplage réalisé par Alpha¹²⁶, est une réaction nucléophile réalisée dans des conditions standard avec un réactif halogéné classique. Cela n'est pas notre cas, puisque notre dérivé halogéné est chargé. Ils utilisent un réactif non chargé, ce qui leur permet, après substitution nucléophile, de récupérer un produit non chargé après purification par chromatographie dans un éluant plus classique de type $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5).
- Le premier essai basé sur les travaux de Yagy¹³² (*tableau 11, entrée 1*) est réalisé dans l'acétonitrile anhydre en milieu concentré, dans lequel 2,0 équivalents du sel d'imidazolium **13**, 1,0 équivalent de la cage [**bpy.bpy**] et 10,0 équivalents d'une base, le carbonate de sodium sont dissous. Le mélange du sel d'imidazolium **13** et de la cage [**bpy.bpy**] dans l'acétonitrile est chauffé à 90°C dans un Schlenk, sous atmosphère inerte, pendant 5 jours. Nous observons la formation d'un précipité, sur plusieurs jours. Après filtration et lavage à l'acétonitrile et à l'eau, un solide beige est isolé, pur, avec un rendement de 15%. L'étude RMN a été réalisée dans le DMSO- d_6 .

Les spectres ^1H , ^{13}C , et HSQC sont représentées ci-dessous sur les figures 50, 51 et 52 :

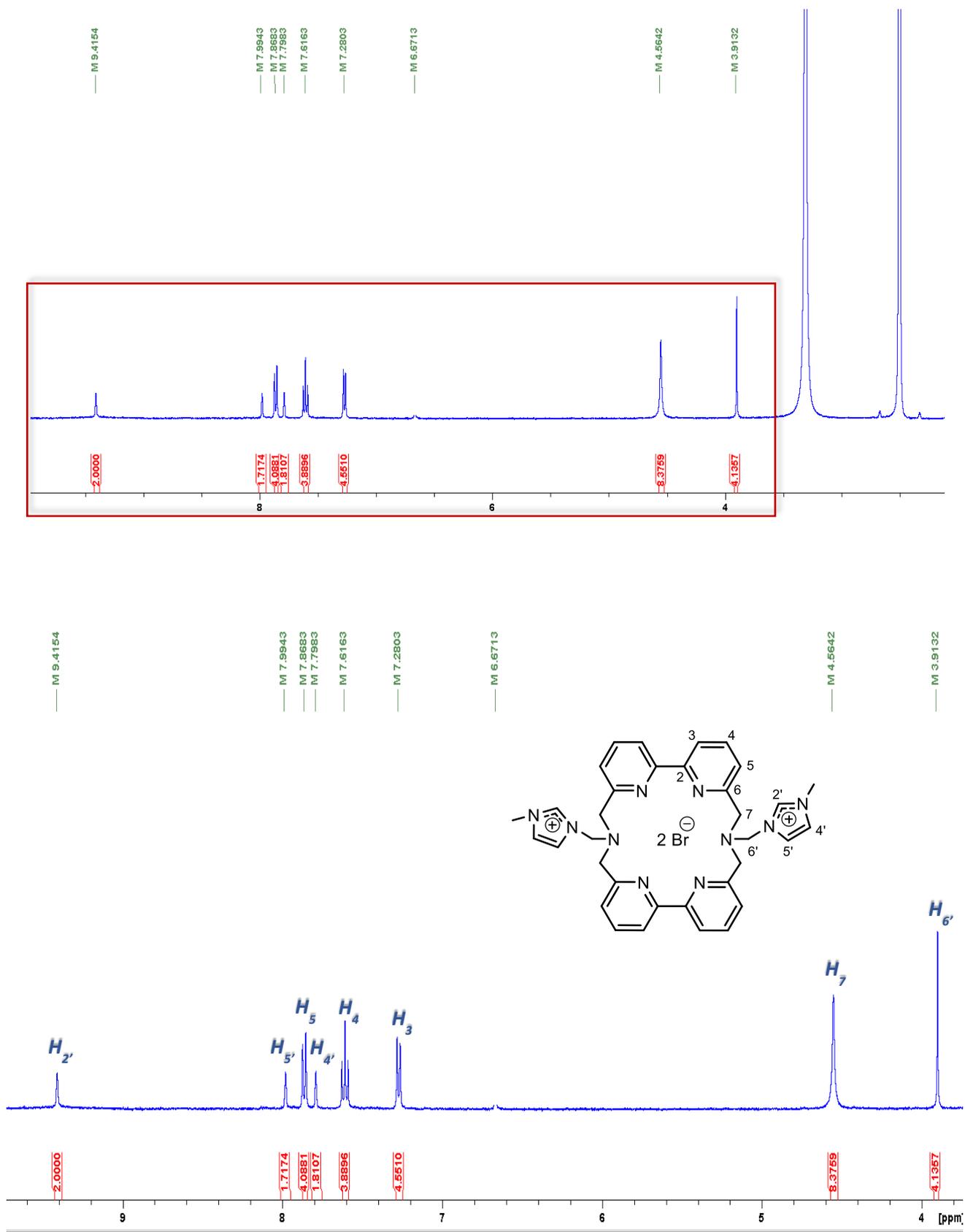


Figure 50 : Spectres RMN ^1H du macrocycle cryptocarbenique **L12** dans le $\text{DMSO-}d_6$

Sur le spectre RMN ^1H (figure 50), nous observons les pics caractéristiques des protons des CH_2 pontant de la cage ainsi que les protons du motif 2,2'-bipyridine (les deux doublets et le triplet), les protons des noyaux imidazolium et ceux des groupements $-\text{CH}_2$ reliant les noyaux imidazoliums à la cage **[bpy.bpy]** par les azotes pontants.

Toutefois, nous n'observons pas les protons des groupements méthyles des noyaux imidazoliums mais le spectre RMN ^{13}C (figure 51) nous montre la présence de trois pics entre 25 et 50 ppm ce qui confirme la présence des deux groupements méthyles des noyaux imidazoliums manquants.

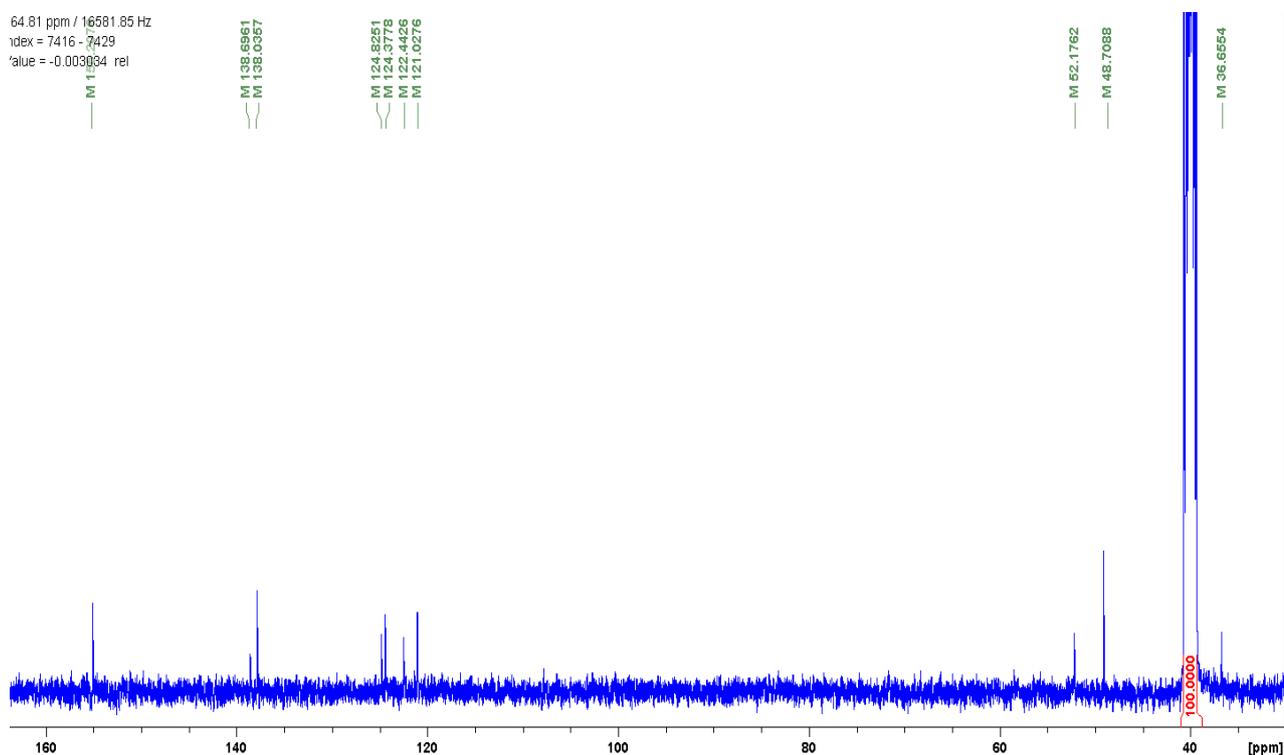


Figure 51 : Spectre RMN ^{13}C du macrocycle cryptocarbénique L12 dans le DMSO- d_6

Une carte RMN HSQC (figure 52) montre alors une corrélation entre le carbone du méthyl avec un proton caché sous le pic de l'eau à environ 3,33 ppm présent dans le DMSO- d_6 :

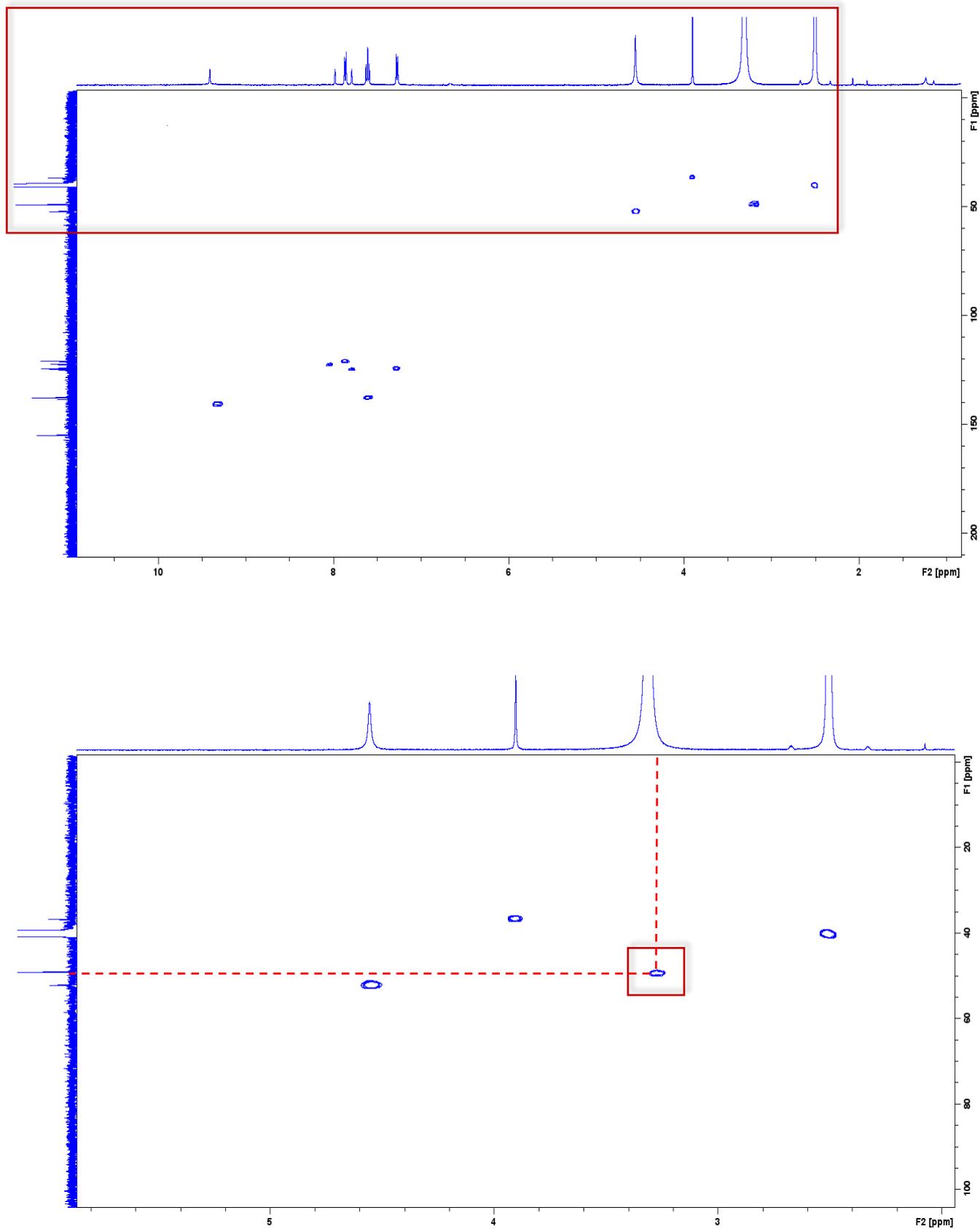


Figure 52 : Spectres 2D HSQC du cryptocarbène LI2 dans le DMSO-d₆

Grâce à la carte 2D RMN HMBC, nous avons pu attribuer chaque proton à chaque carbone et confirmer la structure de la molécule attendue. L'ESI-HRMS a détecté la masse du produit à deux protons près, avec $m/z = 291,1550 [M-2H]^{2+}$.

- Nous avons réalisé un deuxième essai (*tableau 11*, **entrée 2**) selon les conditions décrites par Alpha¹²⁶ dans lesquelles le couplage est réalisé en milieu dilué d'acétonitrile anhydre (pour 50 mg de cage, environ 150 mL d'acétonitrile), avec des quantités stœchiométriques des réactifs tels que ceux utilisés pour l'**entrée 1**. Cependant, nous dissolvons d'abord la cage [**bpy.bpy**] dans l'acétonitrile, puis la base est ajoutée et l'ensemble est chauffé environ 1 heure et demie à reflux, avant d'ajouter ensuite le sel d'imidazolium. La réaction est agitée à reflux pendant 24 heures. Un suivi CCM dans le mélange d'éluant CH₂Cl₂/MeOH (95/5) est réalisé. Un précipité se forme au cours du temps. Pour réaliser le suivi CCM, il est nécessaire de réaliser un petit prélèvement du mélange réactionnel, hétérogène et de dissoudre le précipité avec un peu de DMF. Nous avons alors observé l'apparition d'un nouveau composé très polaire ainsi qu'une grande quantité de réactif de départ.

Nous avons en parallèle réalisé un suivi CCM sur alumine, dans un mélange plus polaire du type acétone/eau/KNO_{3sat} (10/3/1) et nous avons pu observer deux produits toujours très polaires pratiquement sur la ligne de dépôt mais très légèrement mieux séparés que sur silice ce qui relève d'une purification délicate. Nous avons alors tenté de chromatographier sur alumine notre mélange qui malheureusement, après de nombreuses tentatives, est resté sur la colonne en raison de sa grande polarité.

Etant donné la forte polarité de ces molécules, la chromatographie sur phase inverse est une alternative intéressante. En effet, en inversant la polarité de la phase mobile et de la phase stationnaire, nous pouvons espérer une migration de ces tâches polaires. Les produits polaires migrent dans l'éluant acétonitrile/eau (30/70). Etant donné que la quantité de produit brut est faible, nous avons voulu, dans un premier temps, voir si l'un des composés polaires observés correspondait au produit souhaité. Nous avons alors procédé à une CCM analysée par la spectrométrie de masse. Les deux nouveaux produits polaires correspondent à des sels d'imidazolium non greffés sur [**bpy.bpy**].

Nous observons à la fois le sel d'imidazolium **13** et son dimère. Il semblerait que l'excès de sel dans le milieu permet sa formation seule rapidement dans le milieu.

- D'autres essais (*tableau 11, entrées 3 et 4*) ont été réalisés dans un Schlenk selon les mêmes conditions que l'entrée **1** en jouant sur deux paramètres : le *nombre d'équivalents* du sel d'imidazolium et la *base employée*. Toutefois, même en modifiant ces paramètres, nous ne parvenons pas à isoler le produit souhaité. Nous rencontrons des difficultés au stade de la purification.

<i>Entrée</i>	<i>Solvant (mL)</i>	<i>Nb d'éq. Du sel d'Im</i>	<i>Durée de réaction</i>	<i>Température T (°C)</i>	<i>Base (nb d'éq.)</i>	<i>Rdt (%)</i>
5	DMF _{anhydre}	2,5	5 jours	90°C*	Na ₂ CO ₃ (10,0 éq.)	-
6	DMF _{anhydre}	2,5	15 heures	150°C**	Na ₂ CO ₃ (10,0 éq.)	-
7	CH ₃ CN _{anhydre}	4,0	24 heures	90°C**	Na ₂ CO ₃ (10,0 éq.)	-

*Sous pression, dans un tube scellé

**Reflux

Extrait de tableau 11 : entrées 5 à 7 des essais effectués pour la synthèse du ligand cryptocarbenique avec le sel d'imidazolium 13

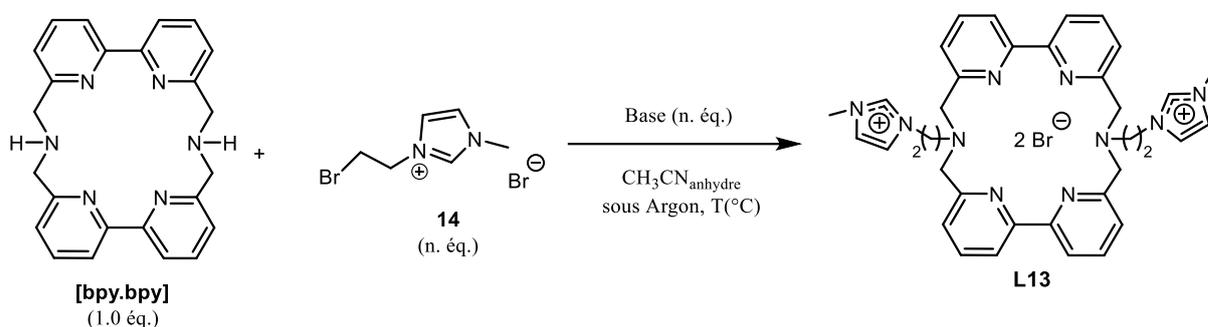
Nous avons également réalisé d'autres essais en utilisant le DMF anhydre.

- La réaction est réalisée dans un Schlenk (*tableau 11, entrée 5*) dans les mêmes conditions opératoires qu'avec l'acétonitrile anhydre. Cependant, aucune réaction n'a été observée dans le milieu, nous récupérons la cage [bpy.bpy] dans le filtrat ainsi que le sel d'imidazolium **13** dans le précipité mélangé au carbonate.
- Puis, dans un second temps, nous avons alors tenté un essai à haute température (150°C) (*tableau 11, entrée 6*), mais nous avons observé en RMN et en ESI-HRMS une dégradation des réactifs de départ.

- Pour le dernier essai réalisé (tableau 11, entrée 7), même dans des conditions d'utilisation d'un large excès de sel d'imidazolium **13**, la réaction ne fonctionne pas. Nous récupérons la cage [bpy.bpy] seule dans tous les cas et le sel d'imidazolium **13** s'est dégradé, avec la formation de dimère.

2. A partir du sel d'imidazolium **14**

Des essais ont également été réalisés avec le sel d'imidazolium **14** :



Entrée	Solvant (mL)	Nb d'éq. Du sel d'Im	Durée de Réaction	Température T (°C)	Base (nb d'éq.)	Rendement (%)
1	CH ₃ CN _{anhydre}	2,0	5 jours	90°C**	Na ₂ CO ₃ (10,0 éq.)	-
2	CH ₃ CN _{anhydre}	2,0	24 heures	90°C*	Na ₂ CO ₃ (10,0 éq.)	-
3	CH ₃ CN _{anhydre}	2,5	5 jours	90°C*	Na ₂ CO ₃ (10,0 éq.)	-

*Sous pression, dans un tube scellé

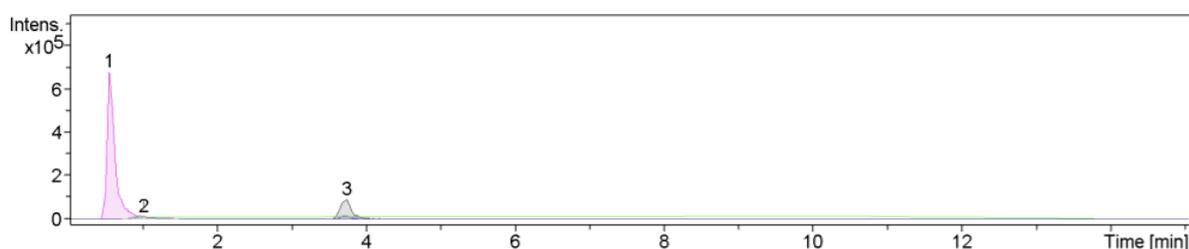
**Reflux

Tableau 12 : Tableau des essais pour la synthèse du ligand cryptocarbenique **L13 avec le sel d'imidazolium **14****

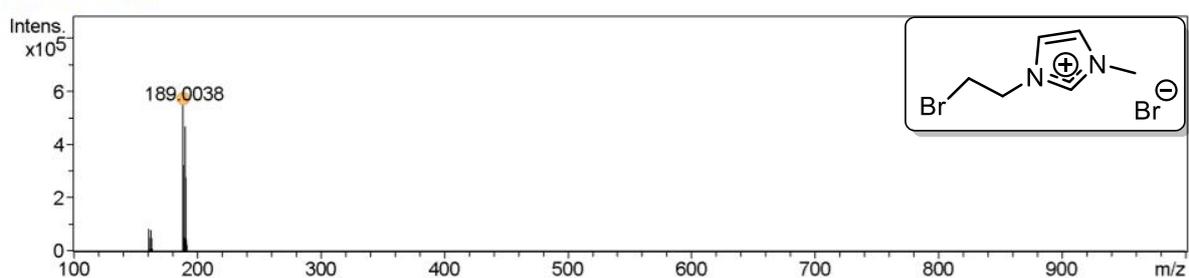
Des essais ont été effectués dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment à partir du sel d'imidazolium **14**. Nous ne les exposerons pas tous ici étant donné que les difficultés rencontrées sont similaires à celles détaillées ci-dessus.

- Néanmoins notons que dans le cas de l'entrée **1** (tableau 12), le précipité obtenu dans l'acétonitrile en présence de 2,0 équivalents du sel souhaité **14** a permis d'observer un composé polaire faiblement visible sur CCM en UV-visible dans le filtrat. Ce filtrat a alors été analysé par ESI-HRMS après dépôt sur CCM réalisée sur alumine, dans l'éluant acétone/H₂O/KNO₃saturé (10/3/1). Ce nouveau produit UV-visible correspond à un rapport $m/z = 306.1718 [M]^{2+}$ (figure 53). Il s'agit du produit souhaité **L13**. Cependant, le produit est présent en quantité minoritaire par rapport à la cage [bpy.bpy] et au sel d'imidazolium **14** toujours présents.

Sur la figure ci-dessous sont représentés les spectres de masse obtenus du filtrat (figure 53) :

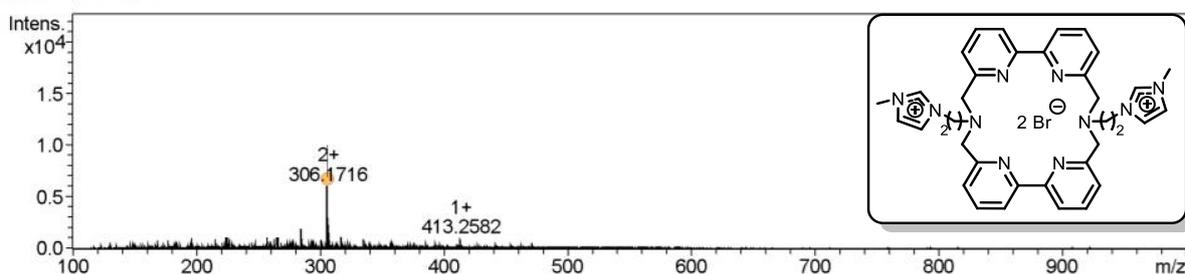


Cmpd 1, 0.6 min



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e ⁻ Conf	N-Rule
189.0038	1	C ₆ H ₁₀ BrN ₂	189.0022	1.6	-8.5	61.2	1	100.00	2.5	even	ok

Cmpd 2, 1.0 min



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e ⁻ Conf	N-Rule
306.1716	1	C ₃₆ H ₄₀ N ₁₀	306.1713	0.3	-1.0	29.9	1	100.00	22.0	even	ok

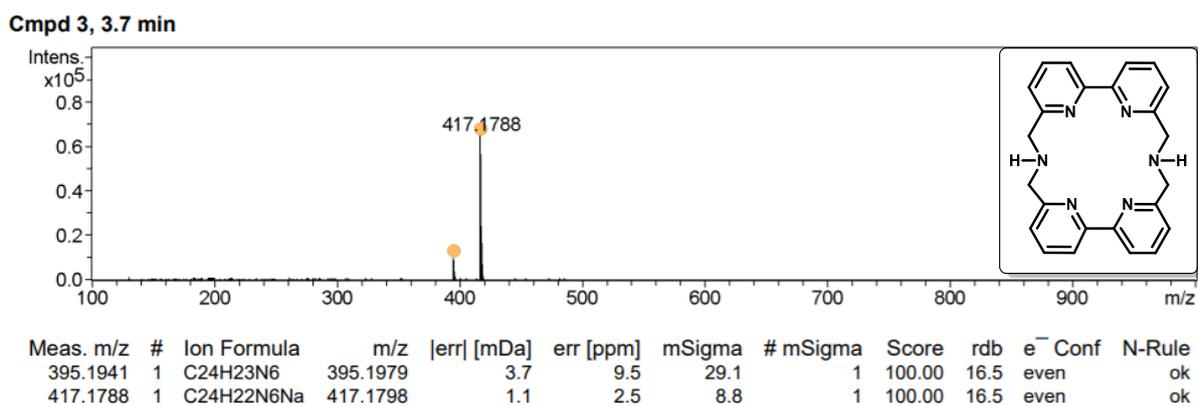


Figure 53 : Spectres de masse du filtrat obtenu pour l'entrée 1 (tableau 8)

- Même dans des conditions sous pression (tableau 12, entrées 2 et 3) afin de contraindre le milieu réactionnel, la réaction de couplage reste minoritaire et ne permet pas d'isoler le composé attendu.

Le problème majeur de réactivité semble venir du fait que le dérivé mono-halogéné est chargé, ce qui rend la réaction de substitution nucléophile plus difficile. La présence d'un azote chargé positivement en β du carbone électrophile portant l'halogène rend l'électrophilie de ce dernier moins prononcée qu'en absence de charge. Le pouvoir du nucléofuge diminue et la réaction de substitution nucléophile se fait plus difficilement.

IV. Perspectives envisagées

Plusieurs idées ont été développées pour palier à ce problème :

- Nous avons tout d'abord envisagé d'utiliser un dérivé halogéné non chargé tel que le bromoalkylimidazole, puis de réaliser l'étape de substitution nucléophile. Une fois les bras imidazoles greffés sur la cage [bpy.bpy], nous envisageons de méthyler les imidazoles afin de former les imidazoliums, potentiels NHCs (schéma 50). L'étape de purification après substitution nucléophile se trouverait ainsi facilitée surtout dû à

l'absence de charge. Nous n'avons pas réalisé cette synthèse car le composé de départ est onéreux et il est difficile de se le procurer malheureusement.

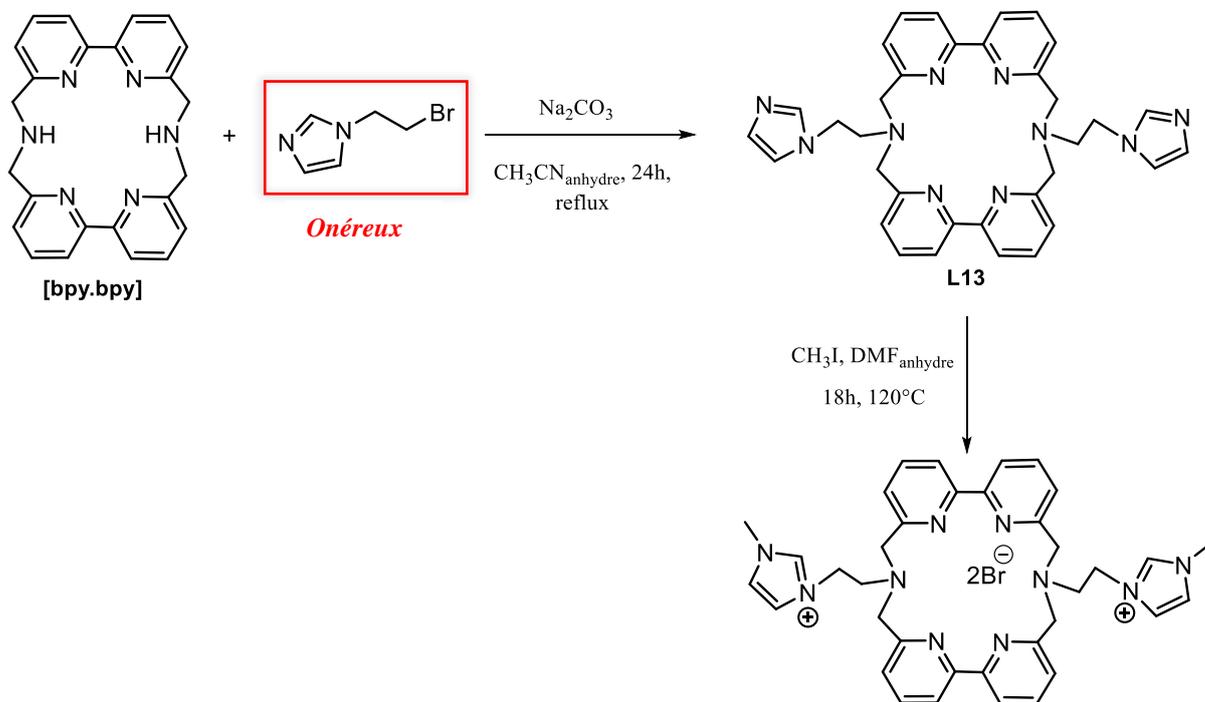


Schéma 50 : Schéma de synthèse du cryptocarbène L13 envisagé

- Une autre solution, plus simple, reste une synthèse multi-étape comme décrite sur le schéma 51 avec une synthèse en 4 étapes :
 - faire réagir dans un premier temps le dérivé **[bpy.bpy]** sur du bromoéthanol,
 - tosyler les deux groupements hydroxyles
 - substituer les groupements tosyles par l'imidazole qui serait méthylié par la suite ou directement par le *N*-méthylimidazole qui permettrait d'éliminer une étape lors de la quaternarisation.

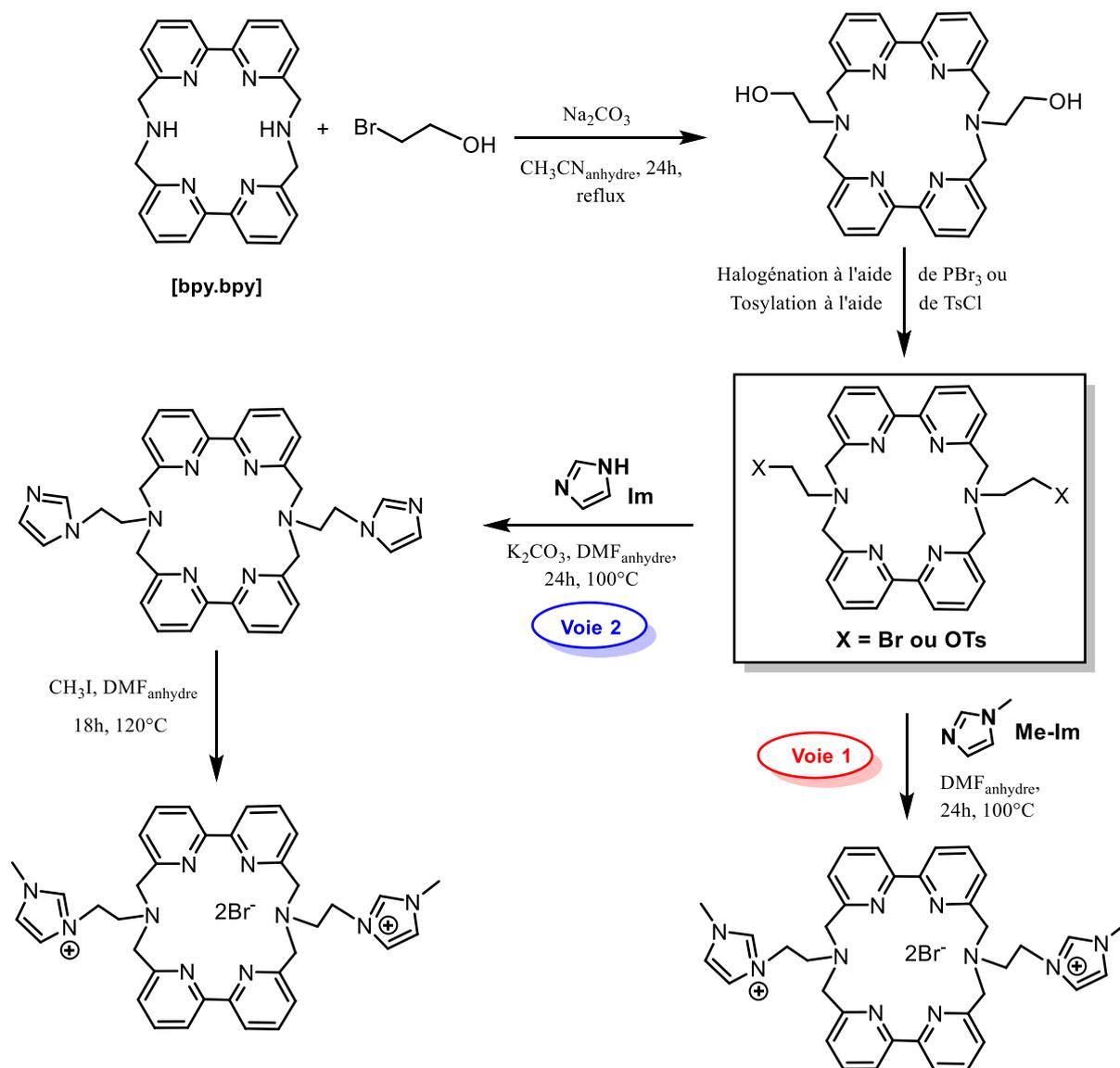


Schéma 51 : Voies de synthèse envisagées pour le cryptand bis-méthylimidazolium L12

Ces travaux sont en cours mais n'ont pu être terminés dans le cadre de cette thèse. Cette structure n'a donc pas pu être étudiée davantage.

En conclusion, nous avons pu obtenir trois familles de macrocycles différentes :

- La première famille des coronocarbènes *bis*-hétérocycliques macrocycliques a permis d'isoler six macrocycles (**L1-L6**). De plus, six pinces flexibles (**L1'-L3'**) et (**L1''-L3''**) ont pu également être dérivées de la synthèse des macrocycles.
- La deuxième famille des macrocycles de structures plus flexibles à différentes longueurs de chaînes carbonées (n), de type tétra imidazoliums potentiels NHCs, ayant pour motif principal le 3,5-*bis*-(imidazole-1-yl)-pyridine, avec la synthèse de **L7-L9** (n = 5, 4 et 3 respectivement). Nous avons également pu isoler l'intermédiaire réactionnel **L7'** ayant servi à la synthèse du macrocycle **L7** par la méthode « fermeture-clip ». À la suite de la tentative de synthèse des macrocycles **L10** et **L11** de chaînes carbonées respectives de n = 1 et 2, nous avons seulement pu obtenir les « cages ouvertes ». Il s'agit de **L10'** et **L11'**.
- La troisième famille de macrocycles cryptocarbénique a permis la synthèse d'un seul macrocycle, le macrocycle **L12**, reliant la cage [**bpy.bpy**] à des bras imidazoliums par une chaîne carbonée n = 1.

Nous allons dans un troisième chapitre, étudier d'une part, les propriétés photophysiques des macrocycles coronocarbéniques **L1-L6**, des macrocycles tétra-imidazoliums potentiels NHCs **L7-L9** ainsi que des pinces **L1'-L3'**, **L1''** et **L3''**. Nous décrirons ensuite les essais de complexation de certains de ces composés vis-à-vis des métaux de transition. Une étude préliminaire de la stabilité des coronocarbènes macrocycliques **L1-L6** dans l'eau sera également exposée. Enfin, nous finirons par une étude des propriétés biologiques de nos composés.

Bibliographie

- [97] Dietrich B., Lehn J.-M, Sauvage J.-P, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 34, 2885.
- [98] a) Rodriguez-Ubis J.-C., Alpha B., Plancherel D., Lehn J.-M., *Helv. Chim. Acta.*, **1984**, 67, 2264 ; b) Alpha B., Anklam E., Deschenaux R., Lehn J.-M., Pietraskiewicz M., *Helv. Chim. Acta.*, **1988**, 71, 1042.
- [99] Trautnitz M. F. K., Doffek C., Seitz M., *ChemPhysChem.*, **2019**, 20, 2179-2186.
- [100] Tiecco M., Testaferri L., Tingoli M., Chianelli D., Montanucci M., *Synthesis*, **1984**, 736.
- [101] Poisson G., Nouveaux tripodes tris-A,C,E- α -Cyclodextrine et leurs complexes Métallo-supramoléculaires. *Thèse de doctorat*, **2009**, Université de Lorraine, Nancy.
- [102] Yagovkin A. Y., Bakibaev A., Bystritskii E. I., *Khim. Geterocycl. Comp.*, **1995**, 12, 1695-1696.
- [103] Newkome G. R., Puckett W. E., Kiefer G. E., Gupta V. K.O, Xia Y., Coreil M., Hackney M. A., *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 4116-4120.
- [104] Galaup C., Carrié M.-C., Tisnès P., Picard C., *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 11, 2165-2175.
- [105] Mourer M., Calixarènes hydrosolubles à propriétés antivirales et antibactériennes. *Thèse de doctorat*, **2006**, Université de Lorraine, Nancy.
- [106] Regnouf De Vains J-B., **1989**, Synthèses et propriétés de nouveaux cryptates à sous-unités hétérocycliques. *Thèse de doctorat*. Université Louis Pasteur, Strasbourg.
- [107] Chi Y. F., Chu T. I., *Sci. Record (Péking)*, **1957**, 1, 45-48 ; CA, 52, 632 a,b.
- [108] Chi Y. F., Chu T. I., *Sci. Sinica (Péking)*, **1957**, 3, 467.
- [109] Lehn J.-M, Regnouf De Vains J.-B, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30,17, 2209-2212.
- [110] Benoît T., Duval R.-E., Fontanay S., Varbanov M., Boisbrun M., *ChemMedChem*. **2019**, 14, 13, 1232-1237.
- [111] Weiss D. T., Anneser M R., Haslinger S., Pöthig A., Cokoja M., Basset J.-M., Kühn F. E., *Organometallics*, **2015**, 34, 20, 5155–5166.
- [112] Bruker, APEX3, SAINT, and SADABS. Bruker AXS Inc., Madison, **2016**, Wisconsin, USA.
- [113] Sheldrick G. M. (2015a). *Acta Cryst.* **A71**, 3–8.
- [114] Sheldrick G. M. (2015b). *Acta Cryst.* **C71**, 3–8.
- [115] Dolomanov O. V., Bourhis L. J., Gildea R. J., Howard J. A. K., Puschmann H., **2009**, *J. Appl. Cryst.* 42, 339–341.
- [116] Bourhis L. J., Dolomanov O.V., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H., **2015**, *Acta Cryst.* **A71**, 59-75.
- [117] Macrae C. F., Sovago I., Cottrell S. J., Galek P. T. A., McCabe P., Pidcock E., Platings M., Shields G. P., Stevens J. S., Towler M., Wood P. A., **2020**, *J. Appl. Cryst.*, 53, 226-235.
- [118] McKie R., Murphy J. A., Park S. R., Spicer M. D., Zhou S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 6525-6528.
- [119] Radloff C., Gong H-Y., Schulte to Brink C., Pape T., Lynch V. M., Sessler J. L., Hahn F. E., *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 13077-13081.
- [120] Zlatogorsky S., Muryn C. A., Tuna F., Evans D. J., Ingleson M. J., *Organometallics*, **2011**, 30, 18, 4974–4982.
- [121] Gridnev A. A., Mihaltseva I. M., *Synthetic Communications*, **1994**, 24,11, 1547-1555.

- [122] Beletskaya I. P., Cheprakov A. V., *Organometallics*, **2012**, *31*, 22, 7753–7808.
- [123] Londregan A. T., Jennings S., Wei L., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 7, 1840–1843.
- [124] Raba A., Anneser M. R., Jantke D., Cokoja M., Herrmann W. A., Kühn F. E., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 3384-3387.
- [125] Gong H.-Y., Rambo B. M., Karnas E., Lynch V. M., Sessler J. L., *Nature Chemistry*, **2010**, *2*, 406-409.
- [126] Alpha B., **1987**, Cryptates photoactifs des lanthanides – de nouveaux marqueurs luminescents. *Thèse de doctorat*. Univ. Louis Pasteur, Strasbourg.
- [127] Alpha B., Balzani V., Lehn, J.-M., Perathoner, S., Sabbatini, N., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1266-1267.
- [128] Trautnitz M. F. K., Doffek C., Seitz M., *ChemPhysChem.*, **2019**, *20*, 2179-2186.
- [129] Bourdolle A., Allali M., Mulatier J.-C., Le Guennic B., Zwier J. M., Baldeck P., Bünzli J.-C. G., Andraud C., Lamarque L., Maury O., *Inorg. Chem.*, **2011**, *50*, 4987-4999.
- [130] Bottino F., Di Gracia M., Finocchiaro P., Fronczek F. R., Mamo A., Pappalardo S., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 15, 3521-3529.
- [131] a) Newkome G. R., Pappalardo S., Gupta V. K., Fronczek F. R., *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 25, 4848–4851 ; b) Rodriguez-Ubis J.-C., Alpha B., Plancherel D., Lehn J.-M., *Helv. Chim. Acta.*, **1984**, *67*, 2264-2269.
- [132] Yagyu T., Tsubouchi A., Nishimura Y., *Journal of Organometallic Chemistry*, **2014**, *767*, 1-5.
- [133] Field L. D., Messerle B. A., Vuong K. Q., Turner P., *Organometallics*, **2005**, *24*, 4241-4250.
- [134] Sun J., Wang J., Cheng W., Zhang J., Li X., Zhang S., She Y., *Green. Chem.*, **2012**, *14*, 654-660.
- [135] Shultz Z., Gaitor J. C., Burton R. D., Régner M., Sheng Y., Mirjafari A., *Journal of Molecular Liquids*, **2019**, *276*, 334-337.
- [136] Fang M., Liu D., Neelakandan S., Xu M., Liu D., Wang L., *Applied Surface Science*, **2019**, *493*, 1306-1316.
- [137] Bodar-Houillon F., **1996**, Apport de l'unité 2,2-bipyrazine dans la conception de nouvelles structures supramoléculaires : Propriétés de fluorescence de leurs complexes d'euporium (III). *Thèse de doctorat*. Univ. Henri Poincaré, Nancy.

Troisième chapitre :

Etudes physico-chimiques,
photophysiques et biologiques
des macrocycles et ligands
flexibles

Première partie :

Etudes photophysiques

I. Etude par spectroscopies UV-Visible et fluorescence des neuf macrocycles L1-L9 et des cinq pinces L1'-L3', L1'' et L3''

La spectroscopie d'absorption dans l'UV-Visible est une méthode très commune dans les laboratoires. Le principe de la spectrométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible repose sur l'absorption par les molécules d'un rayonnement de longueur d'onde déterminée dans le domaine allant de 190 à 800 nm, ce qui correspond à l'ultraviolet (190-400 nm) et au visible (400-800 nm).

1. UV : Loi d'absorption de la lumière – Loi de Beer-Lambert

En absorption UV-Visible, l'absorbance d'un échantillon suit la loi de Beer-Lambert. Lorsque la lumière arrive sur un milieu homogène de longueur l (trajet optique), une partie de la lumière incidente notée I_0 est absorbée par le milieu et le reste, notée I , est transmis. L'absorbance d'une substance de concentration C contenue dans une cuve de longueur l , est donnée par la loi de Beer-Lambert. L'absorbance d'une solution $A(\lambda)$ est égale au logarithme décimal de I_0/I et à $\varepsilon(\lambda).l.C$ (cf. équation 1).

$$A(\lambda) = \varepsilon(\lambda).l.C = \log(I_0/I) \quad (\text{équation 1})$$

Où $\varepsilon(\lambda)$ est le coefficient d'absorption molaire, encore appelé coefficient d'extinction molaire. Son unité est le $\text{cm}^{-1}.\text{mol}^{-1}$. Il s'agit d'une grandeur qui dépend de l'espèce dissoute en solution, du solvant utilisé, de la température et de la longueur d'onde du rayonnement. l est l'épaisseur de solution traversée (longueur du trajet d'absorption) et s'exprime en cm ; C est la concentration de la solution en mol.L^{-1} et A est sans unité.

2. Phénomène de photoluminescence : Fluorescence

Pour définir le phénomène de fluorescence, commençons par définir le terme *luminescence*.

La luminescence est une émission de photons ultraviolets, visibles ou infrarouges à partir d'une espèce électroniquement excitée. Le mot luminescence, qui vient du latin, a été introduit pour la première fois sous le nom de « luminescenz » par le physicien et historien des sciences Eilhardt Wiedemann en 1888, pour décrire "tous les phénomènes de la lumière qui ne sont pas uniquement conditionnés par l'élévation de la température", par opposition à l'incandescence. La luminescence est une lumière froide alors que l'incandescence est une lumière chaude.

Les différents types de luminescence sont classés selon le mode d'excitation. La fluorescence et la phosphorescence sont des cas particuliers de photoluminescence, la luminescence résultant d'une excitation photonique.

Le mode d'excitation est l'absorption d'un photon, qui amène l'espèce absorbante dans un état électronique excité. L'émission de photons accompagnant la désexcitation est alors appelée **photoluminescence** (fluorescence, phosphorescence ou fluorescence désactivée), qui est l'un des phénomènes physiques possibles résultant de l'interaction de la lumière avec la matière.

3. Interactions lumière/molécule organique : le diagramme d'énergie de Perrin-Jablonski

A l'obscurité et à température constante, une molécule organique est caractérisée par un état énergétique d'équilibre stable, appelé aussi état fondamental et généralement de multiplicité de spin unitaire ($2S + 1 = 1$, état électronique singulet). Cet état électronique fondamental est noté S_0 et il est décrit par différentes orbitales moléculaires dont l'occupation par des électrons est régie par plusieurs règles issues de la mécanique quantique. Dans cet état électronique S_0 , la dernière orbitale moléculaire remplie de plus haute énergie est appelée HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital). L'orbitale inoccupée de plus basse énergie est appelée LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital). Ces deux orbitales HOMO et LUMO sont respectivement à caractère n , σ ou π , d'une part, et σ^* ou π^* d'autre part.

L'apport d'énergie par absorption moléculaire d'un photon de fréquence ν conduit à une nouvelle répartition énergétique des électrons. La molécule est alors dans un nouvel état électronique plus énergétique, et donc instable, noté S_1 ou S_2 .

Une fois qu'une molécule est excitée par l'absorption d'un photon, elle peut retourner à l'état fondamental avec émission de fluorescence, mais de nombreuses autres voies de désexcitation sont également possibles : conversion interne (c'est-à-dire retour direct à l'état fondamental par

conversion thermique), croisement inter-système correspondant à une inversion de spin de l'électron situé sur S_1 (éventuellement suivi d'une émission de phosphorescence), transfert de charge intramoléculaire et le changement de conformation.

Les interactions dans l'état excité avec d'autres molécules peuvent également concourir à la désexcitation : transfert d'électrons, transfert de protons, transfert d'énergie, formation d'excimères.

Le diagramme de Perrin-Jablonski (figure 54) est pratique pour visualiser de manière simple les processus possibles : absorption de photons, conversion interne, fluorescence, croisement inter-systèmes, phosphorescence, fluorescence retardée et transitions triplet-triplet. Les états électroniques singulets sont désignés par S_0 (état électronique fondamental), S_1 , S_2 et les états triplet, T_1 , T_2 . Des niveaux vibrationnels et rotationnels sont associés à chaque état électronique.

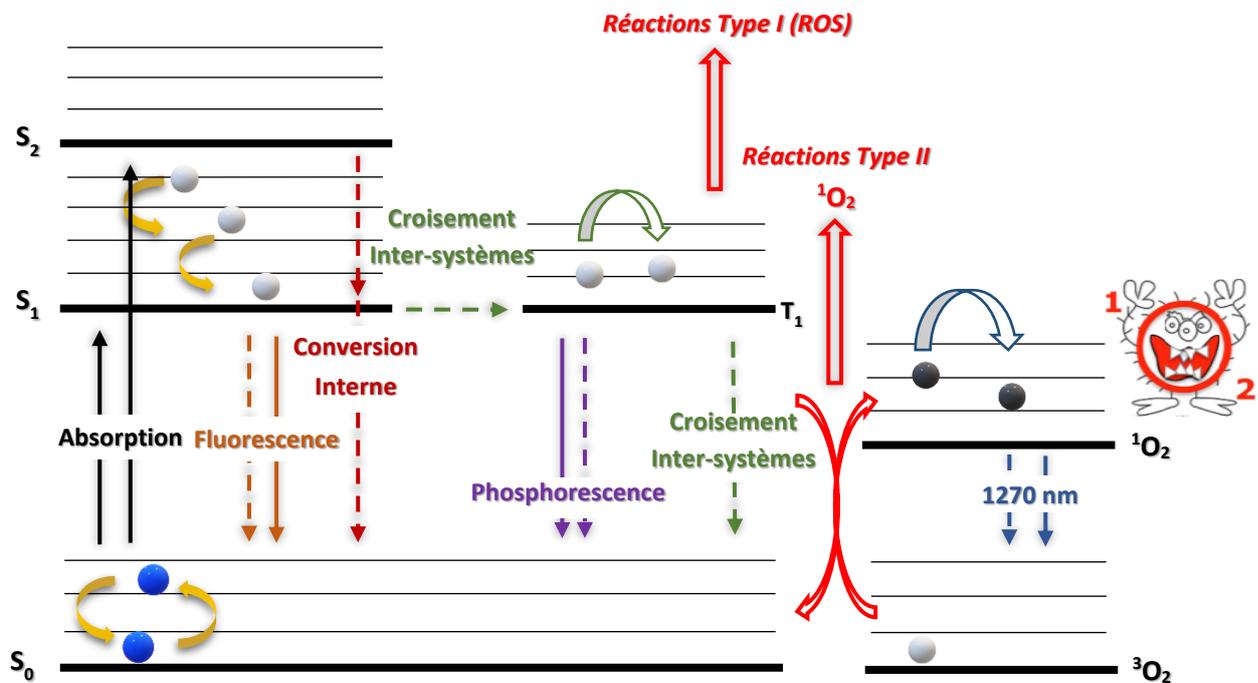


Figure 54 : Représentation du diagramme de Jablonski-Perrin

La production de l'état électronique excité par l'absorption d'un photon et le devenir de cet état s'effectuent par différents processus indiqués dans le diagramme énergétique de Perrin-Jablonski ci-dessus (figure 54) :

❖ *L'absorption électronique :*

Il s'agit du phénomène photophysique de très courte durée (10^{-15} s) et elle a lieu dans un domaine de longueur d'onde lié à la présence de certains motifs moléculaires absorbants appelés chromophores. L'absorption répond, dans une gamme de concentration en chromophores donnée, à la loi de Beer-Lambert citée précédemment.

❖ *La conversion interne et la conversion inter-systèmes :*

La conversion interne est une transition non radiative entre deux états électroniques de la même multiplicité de spin. Après absorption d'un photon, la conversion interne conduit d'abord à l'état excité S_1 de plus basse énergie. Ensuite, plusieurs voies de désexcitations sont possibles :

- une relaxation vibratoire du niveau excité S_1 vers le niveau fondamental S_0 . L'excès d'énergie vibratoire peut en effet être transférée au solvant lors de collisions de la molécule excitée avec les molécules de solvant environnantes.
- se transformer par conversion inter-systèmes et relaxation vibrationnelle dans un état triplet T_1 .
- une désexcitation radiative de S_1 vers S_0 (fluorescence).

Par conséquent, la conversion interne de S_1 en S_0 peut entrer en concurrence avec l'émission de photons (fluorescence) et le croisement inter-système vers l'état triplet à partir duquel l'émission de photons (phosphorescence) peut éventuellement être observée.

❖ *La fluorescence et la phosphorescence*

L'émission de photons accompagnant la relaxation S_1 à S_0 est appelée **fluorescence**. Il convient de souligner que, à quelques exceptions près, l'émission de fluorescence se produit à partir de S_1 et que, par conséquent, ses caractéristiques (à l'exception de la polarisation) ne dépendent pas de la longueur d'onde d'excitation (à condition, bien sûr, qu'une seule espèce existe dans l'état fondamental). Cependant, le spectre de fluorescence est situé à des longueurs d'onde plus élevées (énergie plus faible) que le spectre d'absorption, en raison de la perte d'énergie dans le processus (décalage de Stokes ou Stokes shift).

La phosphorescence correspond à la relaxation de T_1 vers S_0 .

La fluorescence et la phosphorescence sont des processus radiatifs issus respectivement des états S_1 et T_1 qui permettent le retour à l'état électronique fondamental S_0 , la molécule cédant son énergie sous forme d'un photon émis.

Expérimentalement, ces deux types d'émission se différencient par :

- Des longueurs d'onde d'émission plus courtes pour la fluorescence par rapport à celles observées pour la phosphorescence de la même molécule ;
- Des durées de vie différentes des deux phénomènes, les états singulet (S_1) et triplet (T_1) de plus basse énergie ayant respectivement des durées de vie 10^{-10} à 10^{-8} s et de 10^{-7} à plusieurs secondes.

Une molécule excitée ayant atteint l'état triplet T_1 peut transférer son énergie à des molécules voisines par transfert d'électrons ou de protons (type I) ou à l'oxygène triplet (type II), ce qui conduira à la production d'oxygène singulet.

Ces transitions peuvent être observées à condition que la population de molécules dans l'état triplet soit suffisamment importante. Le transfert de type II correspond à un échange d'énergie entre les deux états triplets T_1 et 3O_2 conduisant à 1O_2 . Lorsque 1O_2 se désactive, il émet alors une longueur d'onde $\lambda = 1270$ nm. Nous détaillerons la formation de production d'oxygène singulet dans la partie suivante.

4. Etude de la fluorescence des molécules et mesure du rendement quantique de fluorescence

a. Mesures de fluorescence

Nous avons mené une étude de fluorescence sur neuf des macrocycles synthétisés : **L1- L6** et **L7-L9** ainsi que cinq pinces **L1'-L3'**, **L1''** et **L3''**.

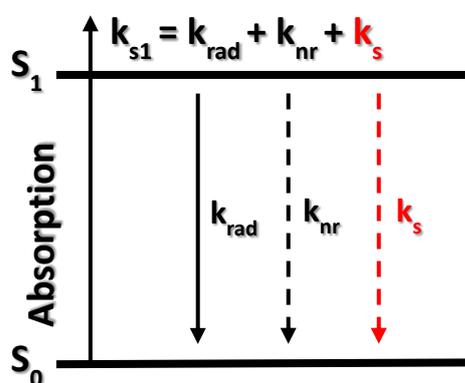
En raison de la difficulté de synthèse de l'intermédiaire **L2''**, les mesures d'absorption, de fluorescence et de production d'oxygène singulet n'ont malheureusement pas pu être réalisées.

Concernant les conditions expérimentales :

- Toutes les mesures ont été réalisées à l'aide de cuves en quartz à 4 faces. Tous les spectres d'émission (fluorescence et luminescence de l'oxygène singulet) ont été affichés avec la même absorbance, avec la correction de la lampe et du photomultiplicateur.

- Toutes les molécules ont été diluées à une concentration de 1 mg/mL puis rediluées pour obtenir une absorbance proche de 0,2 pour une longueur d'onde d'excitation de $\lambda_{exc} = 290$ nm.
- Le choix du solvant dans le cas des macrocycles a été orienté vers l'eau deutérée étant donné l'hydrosolubilité de ces produits. L'eau deutérée, contrairement à l'eau permet d'atténuer le phénomène de « quenching » de l'oxygène singulet. La durée de vie de « l'oxygène singulet dans l'eau est de 2 μ s dans l'eau et de 20 μ s dans D₂O (Chemicals aspects of photodynamic therapy BONNETT 2000).

Au sens général l'effet "quenching" est un effet d'atténuation ou d'extinction de fluorescence lié à la présence d'une molécule « quencher » dans le milieu réactionnel. Classiquement on distingue 3 grands types de quenching : le *quenching de collision* (dit aussi dynamique), le *quenching statique* et le *quenching par transfert d'énergie de l'état excité par résonance* (RET ou FRET, Förster resonance energy transfert, Förster étant le découvreur du phénomène à la fin des années 1940).

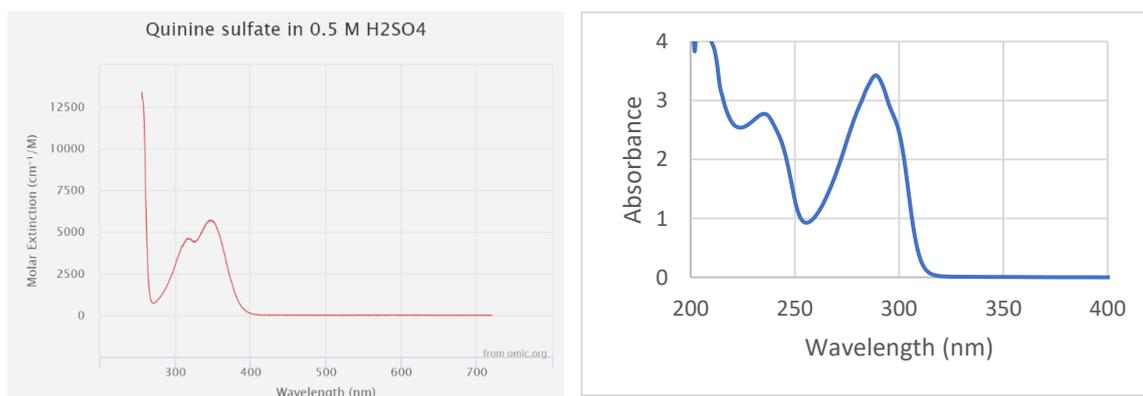


L'image générale qui se dégage est que le solvant, et l'eau en particulier, peut agir comme un quencher classique capable d'entrer en compétition avec les phénomènes suivants les processus de désactivation radiative et non radiative (figure 55), et que l'extinction assistée par le solvant peut être sélectivement et significativement réduite dans les solvants deutérés.

Figure 55 : Diagramme de Jablonski résumant la dynamique de l'état excité de fluorophores organiques dans un solvant agissant comme un agent d'extinction. La désactivation de l'état excité du fluorophore (décrite par la constante de vitesse k_{s1}) se produit par des processus radiatifs (constante de vitesse radiative k_{rad}), des processus non radiatifs intramoléculaires (constante de vitesse non radiative k_{nr}) et des interactions d'extinction avec le solvant (constante de vitesse d'extinction assistée par le solvant k_s).

Il y a plus de 50 ans, Stryer¹³⁸ a signalé que la molécule d'eau H₂O « quençait » c'est-à-dire "éteignait" la fluorescence de plusieurs chromophores organiques contenant des groupes donneurs de protons. Plus important encore, il a également noté que leur rendement quantique de fluorescence augmente de manière significative dans D₂O, ce qui indique que le D₂O est un « quencher » moins efficace que H₂O. En effet, dans l'état excité, la molécule d'eau va avoir des modes vibrationnels trop élevés et va désactiver trop rapidement les états excités des chromophores, ce qui n'est pas le cas de l'eau deutérée.

- Les intermédiaires ne sont pas solubles dans l'eau, les mesures ont alors été effectuées dans un solvant organique, l'acétonitrile.
- Quant au choix de référence, nous nous sommes appuyés sur une publication¹³⁹, présentant les différentes références standards employées. Parmi celles les plus courantes, nous retrouvons le sulfate de quinine à 0.5 M dans H₂SO₄. En réalisant les spectres d'absorption des macrocycles (voir figure 56), nous observons une absorption à une longueur d'onde d'environ 290 nm. Nous avons alors choisi d'exciter à cette longueur d'onde. Le but est de choisir une référence qui absorbe et émet dans la même zone que les macrocycles. Par exemple, en prenant le spectre d'absorption du ligand **L1**, et en le comparant au spectre d'absorption du sulfate de quinine (figure 56), nous constatons qu'elle se retrouve bien dans la plage de la longueur d'onde d'absorption des macrocycles. Notre choix s'est alors porté sur le sulfate de quinine.



*Figure 56 : Spectres d'absorption respectifs du sulfate de quinine (d'après PhotoChemCad) et du macrocycle **L1***

¹³⁸ Stryer L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 5708–5712.

¹³⁹ Brouwer A. M., *Pure Appl. Chem.*, **2011**, 83, 12, 2213–2228.

Les courbes d'absorption des neuf macrocycles **L1-L9** ainsi que des cinq intermédiaires réactionnels **L1'-L3'**, **L1''** et **L3''** ont été tracées sur les figures 57 et 58 dont les maxima ont été observés à des longueurs d'onde $\lambda = 290$ et 320 nm.

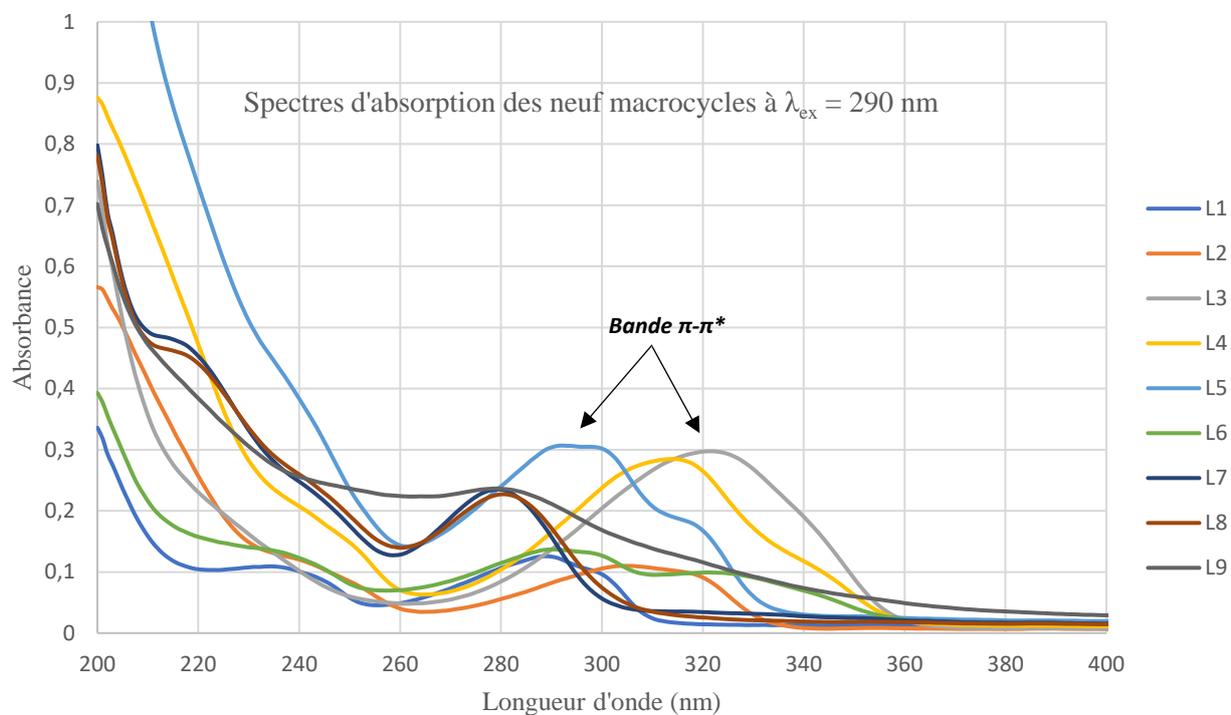


Figure 57 : Spectres d'absorption des neuf macrocycles obtenus dans D_2O

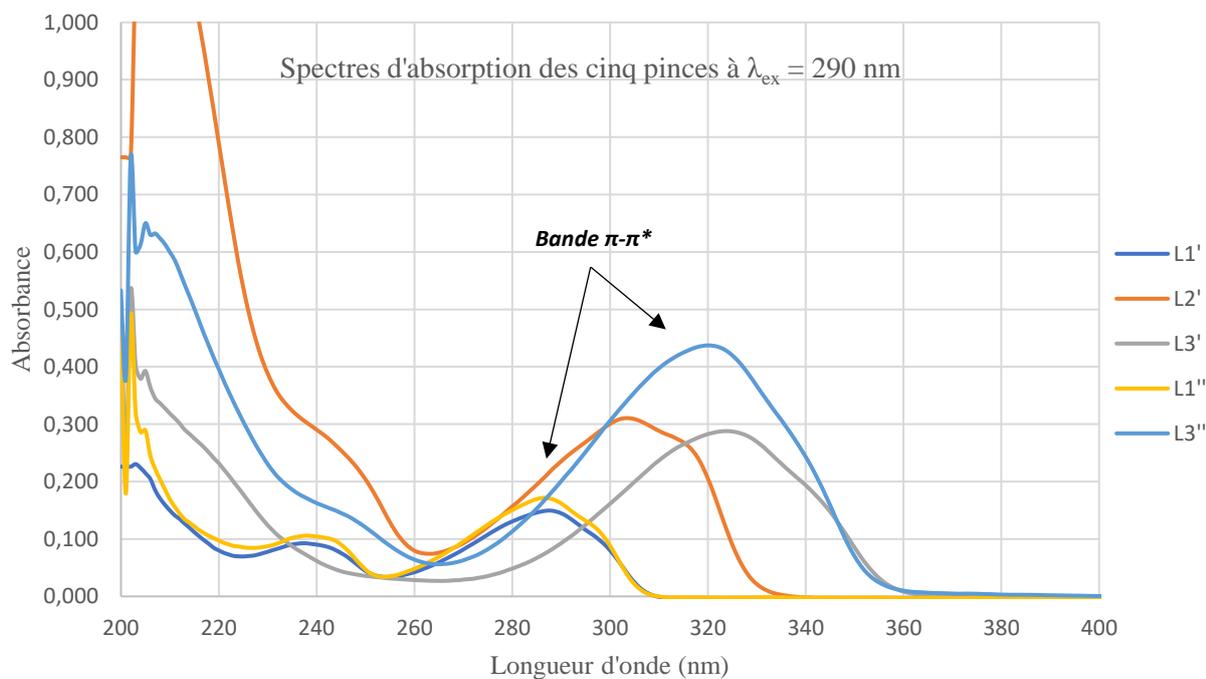


Figure 58 : Spectres d'absorption des cinq pinces obtenues dans CH_3CN

Les courbes d'absorption nous permettent de définir une longueur d'onde d'excitation. Nous avons choisi d'exciter les composés à 290 nm. Les spectres de fluorescence sont représentés sur les figures 59 et 60.

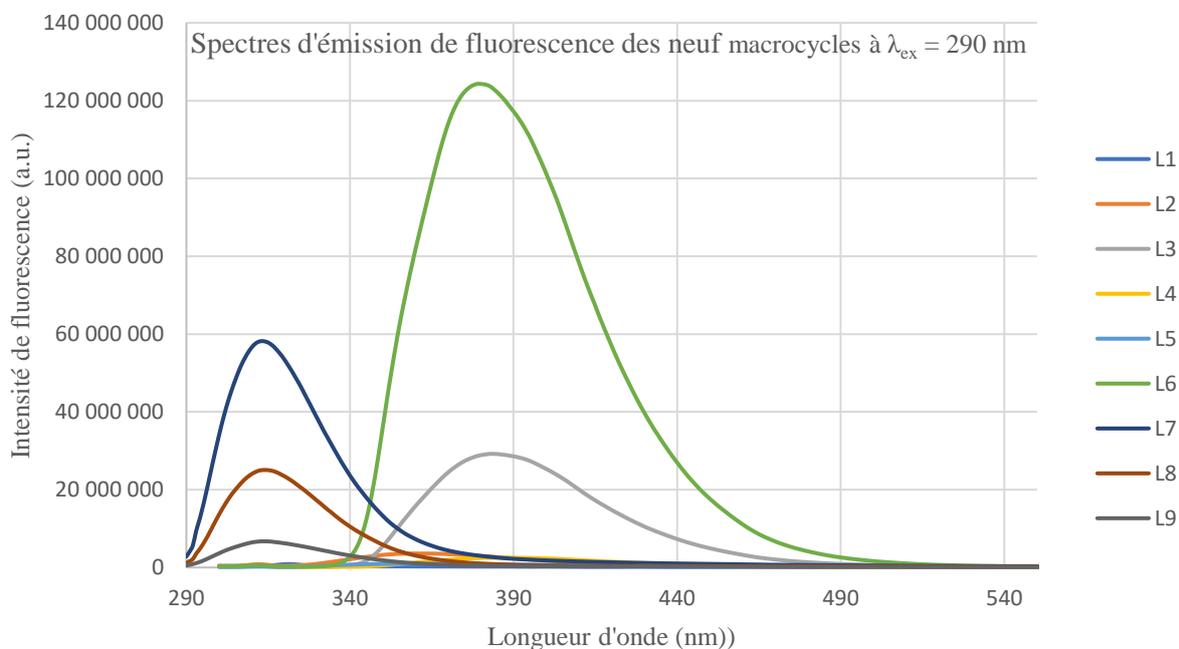


Figure 59 : Spectres d'émission de fluorescence des neuf macrocycles dans D_2O

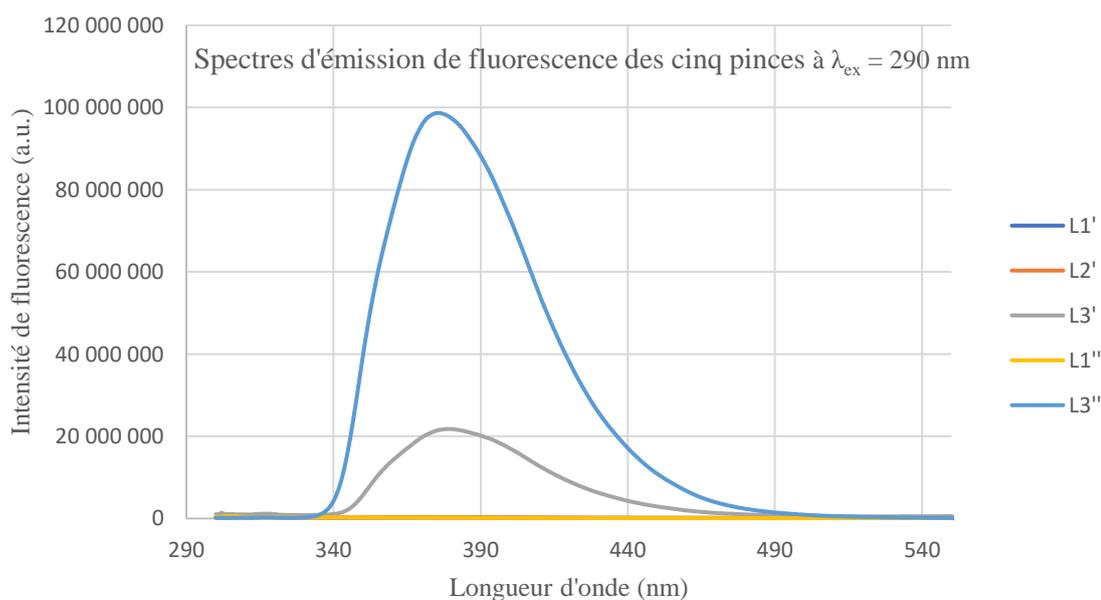


Figure 60 : Spectres d'émission de fluorescence des cinq pinces obtenues dans CH_3CN

b. Calcul des rendements quantiques de fluorescence

Le rendement quantique de fluorescence est défini comme le rapport du nombre de photons émis sur l'ensemble du spectre de fluorescence divisé par le nombre de photons absorbés, et est bien sûr indépendant de la représentation du spectre de fluorescence dans l'échelle des longueurs d'onde ou dans l'échelle des nombres d'onde.

Le rendement quantique de fluorescence a été calculé à partir de l'équation (2) :

$$\phi_f = \phi_{f_0} \cdot \frac{I_f}{I_{f_0}} \cdot \frac{DO_0}{DO} \cdot \left(\frac{n}{n_0}\right)^2 \quad (\text{équation 2})$$

Où Φ_f et Φ_{f_0} , I_f et I_{f_0} , DO et DO_0 , n et n_0 sont le rendement quantique, les intensités de fluorescence, les densités optiques et l'indice de réfraction respectivement de l'échantillon et de l'étalon.

L'étalon utilisé pour le rendement quantique de fluorescence est :

- Le sulfate de quinine dans H_2SO_4 0,5 M avec Φ_{f_0} de **0,55**¹³⁹.

En utilisant la formule ci-dessus et en tenant compte de la référence standard du sulfate de quinine, nous avons pu effectuer les calculs de rendements quantiques de fluorescence. Les rendements quantiques de fluorescence sont généralement déterminés par intégration du spectre de fluorescence. En effet, les intensités de fluorescence I_f et I_{f_0} correspondent aux aires trouvées des courbes de fluorescence de l'échantillon et de la référence. Les densités optiques DO et DO_0 correspondent aux valeurs d'absorbance obtenues à une longueur d'onde $\lambda = 290$ nm pour l'échantillon et la référence.

Les résultats obtenus ont été répertoriés dans le tableau 13 ci-dessous :

<i>Macrocycles</i>	<i>Rendement quantique de fluorescence Φ_f (%)</i>	<i>Concentration ($10^{-4} M$)</i>	<i>$\varepsilon (M^{-1}.cm^{-1})$</i>
L1	< 1	0,58	2316
L2	< 1	0,6	1367
L3	10	0.65	938
L4	< 1	0,63	2598
L5	< 1	0.67	1155
L6	42	0.59	9262
L7	13	1.15	2097
L8	6	1.20	1892
L9	4	1.20	1925
<i>Pinces</i>	<i>Rendement quantique de fluorescence Φ_f (%)</i>	<i>Concentration ($10^{-4} M$)</i>	<i>$\varepsilon (M^{-1}.cm^{-1})$</i>
L1'	< 1	3.16	471
L2'	< 1	3.1	102
L3'	8	3.05	302
L1''	< 1	3.05	6259
L3''	39	3.1	1311

Tableau 13 : Valeurs des rendements quantiques de fluorescence Φ_f et des coefficients d'extinction molaire ε des neuf macrocycles dans D_2O et des cinq pinces dans CH_3CN à $\lambda_{ex} = 290 nm$

5. Interprétation des résultats

Commençons tout d'abord par rappeler quelques points concernant les propriétés de fluorescence.

La plupart des composés fluorescents sont aromatiques. Quelques composés aliphatiques hautement insaturés sont également fluorescents. D'une manière générale, une augmentation de l'étendue du système d'électrons π (c'est-à-dire du degré de conjugaison) entraîne un déplacement des spectres d'absorption et de fluorescence vers des longueurs d'onde plus grandes et une augmentation du rendement quantique de fluorescence. Cette règle simple est illustrée par la série d'hydrocarbures aromatiques linéaires, tels que le naphthalène, l'anthracène, le naphtacène et le pentacène qui émettent une fluorescence dans l'ultraviolet, le bleu, le vert et le rouge respectivement. Les différentes transitions électroniques observées en UV-Visible sont représentées sur la figure 61 ci-dessous :

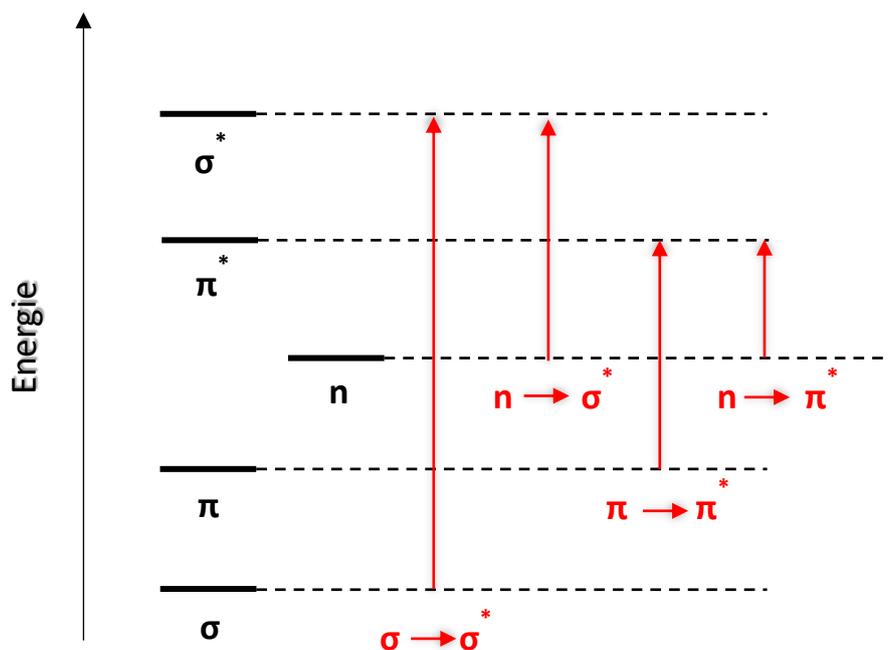


Figure 61 : Différentes transitions électroniques possibles

Les différentes transitions électroniques (figure 61) sont :

- Les électrons σ représentent les liaisons de valence. Ils possèdent le niveau d'énergie le plus bas (c'est-à-dire le plus stable). Les transitions $\sigma \rightarrow \sigma^*$ sont possibles dans les hydrocarbures insaturés (alcane) où seules des liaisons σ sont formées et où aucun atome ne possède d'électrons de liaison de valence.
- Les électrons π : liaisons π (doubles liaisons), sont plus énergétiques que les électrons σ . Les transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ ont lieu dans les composés insaturés contenant des doubles ou triples liaisons.
- Les électrons non liants n : ce sont les orbitales atomiques des hétéroatomes (N, O, halogène ou S) qui ne participent pas à la liaison. Ils occupent généralement le niveau d'énergie le plus élevé de l'état fondamental. Deux transitions impliquant les électrons non liants sont possibles. Les transition $n \rightarrow \sigma^*$: les composés qui contiennent des électrons non liants présentent ce type de transition. Les transitions $n \rightarrow \pi^*$: se produisent dans les composés contenant des électrons non liants sur l'hétéroatome.

Les transitions les plus basses des hydrocarbures aromatiques sont de type $\pi \rightarrow \pi^*$, qui se caractérisent par des coefficients d'absorption molaire (ϵ) élevés et des rendements quantiques de fluorescence (Φ_f) relativement élevés. Lorsqu'un hétéroatome est impliqué dans le système π , une transition $n \rightarrow \pi^*$ peut être la transition la plus basse observée. De telles transitions sont caractérisées par des coefficients d'absorption molaire qui sont au moins 100 fois plus petits que ceux des transitions $\pi \rightarrow \pi^*$. Par conséquent, la durée de vie radiative τ_r (durée de vie moyenne de l'état excité) est au moins 100 fois plus longue que celle des transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ de faible profondeur. Un processus aussi lent ne peut pas concurrencer les *processus non radiatifs dominants*. Cela explique les faibles rendements quantiques de fluorescence de nombreuses molécules dans lesquelles l'état excité le plus bas est $n \rightarrow \pi^*$ par nature. C'est le cas de la plupart des composés -aza et de certains composés contenant des groupements carbonyles et des hétérocycles azotés.

De plus, l'effet des substituants sur les caractéristiques de fluorescence des hydrocarbures aromatiques est assez complexe et les généralisations doivent être faites avec prudence. La nature et la position d'un substituant peuvent toutes deux modifier ces caractéristiques.

En général, la présence d'atomes lourds comme substituants de molécules aromatiques (par exemple Br, I, S) entraîne une extinction de la fluorescence en raison de la probabilité accrue de croisement inter-système. Il s'agit de l'*effet de l'atome lourd*, que nous mentionnerons également dans la partie concernant la production d'oxygène singulet. En fait, le croisement inter-système est favorisé par le couplage spin-orbite dont l'efficacité dépend de Z^4 où Z correspond au numéro atomique. Cependant, l'effet de l'atome lourd peut être faible pour certains hydrocarbures aromatiques si :

- (i) le rendement quantique de fluorescence est important de sorte que la désexcitation par émission de fluorescence domine tous les autres processus de désexcitation ;
- (ii) le rendement quantique de fluorescence est très faible de sorte que l'augmentation de l'efficacité du croisement inter-système est relativement faible ;
- (iii) il n'existe pas d'état triplet énergétiquement proche de l'état fluorescent (par exemple, le pérylène).

Il est important de souligner que nous ne pouvons conclure de manière formelle sur les résultats de fluorescence obtenus pour les macrocycles et les pinces car les caractéristiques de fluorescence des composés possédant un ou plusieurs atomes d'azote hétérocyclique dépendent

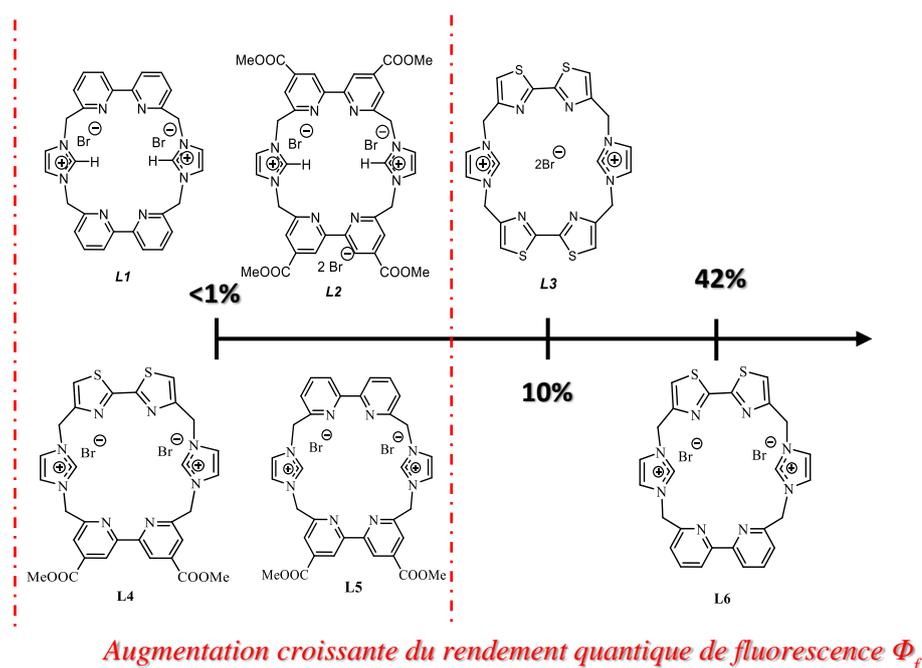
fortement de nombreux paramètres physiques et chimiques du micro-environnement (polarité, pH, liaisons hydrogène, température, des ions, viscosité...). Prenons l'exemple de la nature du solvant, dans les solvants protiques tels que les alcools, des liaisons hydrogène peuvent être formées entre les atomes d'azote et le solvant.

Il en résulte alors une inversion des transitions $n \rightarrow \pi^*$ et $\pi \rightarrow \pi^*$ les plus basses. Comme la transition la plus basse devient de caractère $\pi \rightarrow \pi^*$ dans ces solvants, le rendement quantique de fluorescence est beaucoup plus élevé que dans les solvants aprotiques.

Par conséquent, il convient de prêter attention aux éventuelles interprétations résultant des effets simultanés de plusieurs facteurs.

Nous allons discuter à présent des résultats de fluorescence obtenus pour les macrocycles **L1-L6** et les pinces **L1'-L3'**, **L1''** et **L3''**.

Cinq des neuf macrocycles : **L3**, **L6**, **L7**, **L8** et **L9** ont présentées des rendements quantiques de fluorescence allant de 4% à 42% représentées sur la figure 62.



*Figure 62 : Rendements quantiques de fluorescence obtenues pour les six macrocycles **L1-L6***

- Sur les six macrocycles coronacarbéniques **L1-L6**, seulement deux ont montré des propriétés de fluorescence. Il s'agit des macrocycles coronacarbéniques portant des groupements bithiazoles **L3** et **L6**.

En effet, les groupements bithiazoles sont connus dans la littérature pour présenter une forte fluorescence et sont très utilisés dans de nombreux cas^{140,141}, notamment dans des applications biomédicales, par exemple, dans des études de biodistribution par marquage de fluorophore avec imagerie de fluorescence. L'unité thiazole est l'un des aza-hétérocycles accepteurs d'électrons les plus puissants, car elle contient un azote d'imine qui est attracteur d'électrons à la place de l'atome de carbone en position 3 du thiophène. Le bithiazole formé par deux cycles thiazoles reliés entre eux, est également considéré comme unité riche en électrons. De nombreuses publications se sont penchées sur des études de fluorescence portant sur des dérivés bithiazole non macrocycliques combinés à différents groupements tels que des groupements BODIPY¹⁴⁰ par exemple. Cependant, aucune ne porte sur des familles de composés portant à la fois des groupements bithiazoles associés à des groupements imidazolium comme le macrocycle **L3**, ainsi que des groupements bipyridines dans le même composé, comme le macrocycle **L6**.

Le macrocycle **L3**, avec deux groupements bithiazoles a un rendement quantique de fluorescence de 10%. Toutefois, en combinant le groupement bithiazole à un groupement bipyridine, comme dans le cas du ligand **L6**, le rendement quantique de fluorescence quadruple ($\Phi_f = 42\%$) alors qu'en présence de deux unités bipyridines, comme dans le cas de **L1**, le rendement quantique de fluorescence est inférieur à 1%. D'après l'effet d'atome lourd décrit précédemment, il semblerait qu'effectivement, en augmentant le nombre d'atomes de soufre sur la molécule, cela entraîne alors une extinction de fluorescence, d'où le plus faible rendement quantique de fluorescence obtenu dans le cas de **L3** (4 atomes de soufre) que dans le cas de **L6** (2 atomes de soufre).

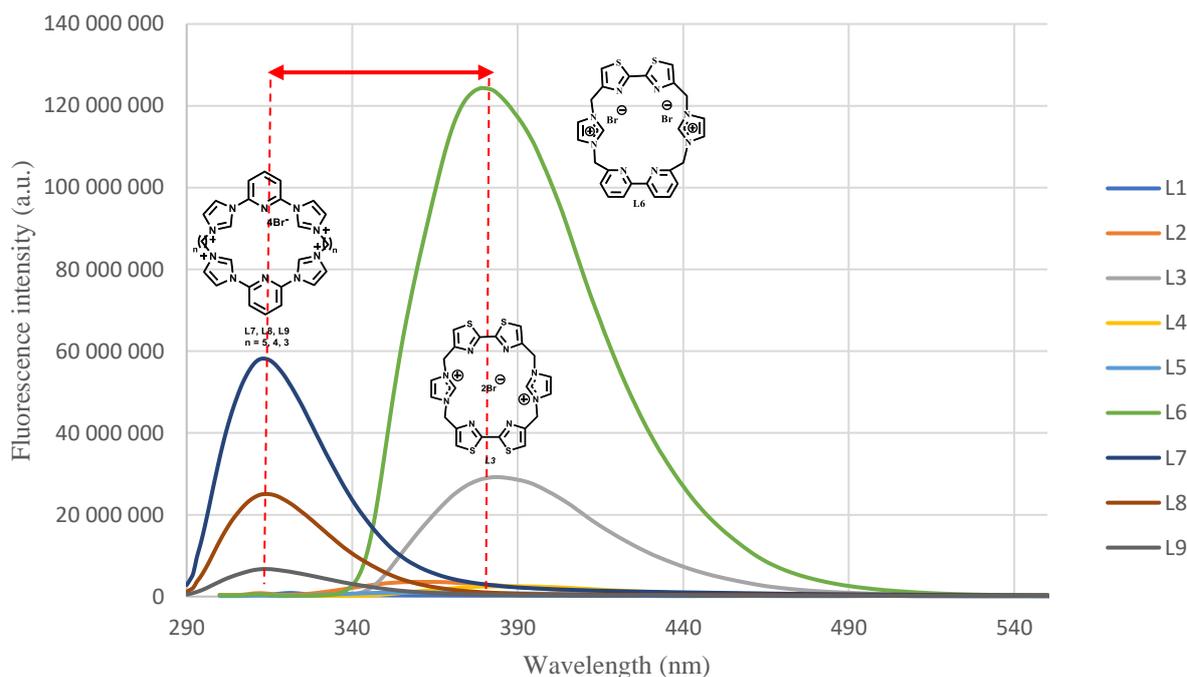
Les macrocycles **L1**, **L2**, **L4** et **L5** ont des rendements quantiques de fluorescence inférieurs à 1%. Cela peut s'expliquer par le fait qu'en présence de composés contenant un ou plusieurs atomes d'azote hétérocyclique, les transitions $n \rightarrow \pi^*$ sont de faible énergie.

Les macrocycles **L7-L9** présentent quant à eux des rendements quantiques de fluorescence de 13%, 6% et 4% pour **L7**, **L8** et **L9** respectivement. Dans un premier temps, nous avons constaté, contre toute attente, que plus la longueur de la chaîne carbonée augmente, plus le rendement quantique de fluorescence augmente ainsi avec **L7** (chaîne carbonée $n = 5$; $\Phi_f = 13\%$), **L8** (chaîne carbonée $n = 4$; $\Phi_f = 6\%$) puis **L9** (chaîne carbonée $n = 3$; $\Phi_f = 4\%$). Nous observons

¹⁴⁰ Davison H. R., Taylor S., Drake C., Phuan P.-W., Derichs N., Yao C., Jones E. F., Sutcliffe J., Verkman A. S., Kurth M. J., *Bioconjugate Chem.*, **2011**, 22, 2593-2599.

¹⁴¹ Gundodgu L., Kose M., Takeuchi S., Yokoyama Y., Orhan E., *Journal of luminescence*, **2018**, 203, 568-575.

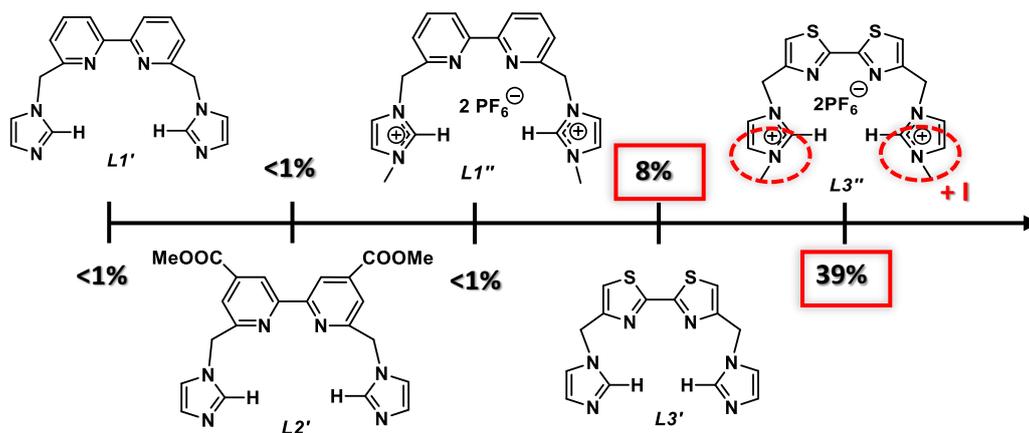
une différence des spectres d'émission de fluorescence des cages flexibles **L7-L9** avec ceux des macrocycles **L1-L6**. Ceci est certainement dû à leur système $n-\pi^*$ respectif. Nous observons (figure 8) que les spectres d'émission de fluorescence des macrocycles **L7** à **L9** se situent vers de plus faibles longueurs d'onde, *déplacement hypsochrome* ($\lambda = 290-340$ nm) (figure 63) que ceux des macrocycles **L3-L6** qui se situent vers des longueurs d'onde plus élevées, *déplacement bathochrome* ($\lambda = 340-440$ nm).



*Figure 63 : Spectres de fluorescence de **L3**, **L6** et **L7-L9***

Nous présentons maintenant l'étude des propriétés de fluorescence des cinq pinces **L1'**, **L2'**, **L3'**, **L1''** et **L3''**.

Sur la figure 64 sont classées les rendements quantiques de fluorescence obtenus par ordre croissant des cinq pinces **L1'**, **L2'**, **L3'**, **L1''** et **L3''**.



*Augmentation du rendement quantique de fluorescence de 8% à 39%
par ajout de substituants donneurs méthyls (+I)*

Figure 64 : Rendements quantiques de fluorescence obtenus pour les cinq ligands flexibles (L1'-L3', L1'' et L3'')

Seuls les l'intermédiaire **L3'** et **L3''** portant des groupements bithiazoles, ont montré des propriétés de fluorescence intéressantes avec des rendements quantiques de 8% et de 39% respectivement. Cela confirme les résultats obtenus avec les macrocycles décrits précédemment, les groupements bithiazoles exaltent les propriétés de fluorescence. De plus, nous avons constaté (figure 64) que l'ajout de groupements méthyls, groupements inductifs donneurs, sur la molécule exalte encore davantage ces propriétés de fluorescence. Nous passons ainsi d'un rendement de 8% (**L3'**) à un rendement de 39% (**L3''**), soit cinq fois plus élevé lorsque les groupements méthyls sont présents sur la molécule et que nous sommes en présence d'une molécule chargée.

En général, la substitution par des groupements donneurs d'électrons mésomères (+M) peut induire une augmentation du coefficient d'absorption molaire, un déplacement des spectres d'absorption et de fluorescence et par conséquent une augmentation du rendement quantique de fluorescence. Cela s'explique par l'enrichissement d'électrons au sein du système π . Toutefois, nous ne pouvons conclure quant à l'augmentation du rendement quantique de **L3'** à **L3''** car le groupement méthyl est inductif donneur (+I) et par conséquent, n'induit pas de changement du

système π par mésomérie. Nous allons maintenant présenter les résultats obtenus dans le cadre de l'étude réalisée en termes de production d'oxygène singulet.

II. Etude de production d'oxygène singulet $^1\text{O}_2$ des neuf macrocycles L1-L9 et des cinq pinces L1'-L3', L1'' et L3''

1. *Histoire et découverte de l'oxygène singulet*

L'oxygène singulet fait l'objet, depuis sa découverte, de nombreuses recherches, concernant ses mécanismes de formation, son temps de vie dans différents milieux, ses modes d'action en milieu biologique et la mesure de sa production.

La connaissance des conséquences, bénéfiques ou non, de la combinaison de la lumière et d'une molécule sur le vivant remonte à plusieurs milliers d'années. Néanmoins, il a fallu attendre la fin du XIX^{ème} et le début du XX^{ème} siècle pour voir émerger des hypothèses et des expériences scientifiques pour prouver l'existence de l'oxygène singulet et montrer les mécanismes de sa formation.

La combinaison lumière-colorant a démontré de nombreuses propriétés notamment le caractère toxique et réactif des espèces formées notamment mis en évidence par les travaux de Raab¹⁴² en 1898. Il s'agit du phénomène de **photosensibilisation**. Cette combinaison est indispensable à la phototoxicité. Toutefois, Von Tappeiner et Jesionek^{143,144,145} mettent en évidence l'importance de l'oxygène singulet en 1904. Un troisième paramètre entre alors en jeu dans le mécanisme de photosensibilisation, l'oxygène. Nous parlons désormais d'**action photodynamique**.

Depuis ces découvertes, la thérapie photodynamique s'est développée grâce aux nombreuses études menées par les chimistes, physiciens et médecins pour exploiter ce phénomène phototoxique. De plus, de nombreux travaux de physique se sont appuyés sur la mise en évidence de l'oxygène singulet, allant de la preuve des mécanismes photophysiques mis en jeu jusqu'à l'étude de son comportement dans différents milieux. Les travaux de Mallet¹⁴⁶ en 1924, avaient démontré la formation d'oxygène singulet lors de la réaction de l'eau oxygénée dans

¹⁴² Raab O., *Z Biol.*, **1900**, 39, 524-530.

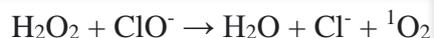
¹⁴³ Von Tappeiner H., Jesionek A., *Munch. Med. Wochenschr.*, **1903**, 47, 2042-2044.

¹⁴⁴ Von Tappeiner, H., Jodlbauer, A., *Dtsch Arch K/in Med.*, **1904**, 80, 427-487.

¹⁴⁵ Von Tappeiner, H., Jodlbauer, A., *FCW Vogel*, Leipzig, **1907**.

¹⁴⁶ Mallet L., *Comptes Rendus Acad Sci. Paris.* **1927**, 185, 352.

l'eau de javel OCl^- par action des ions hypochlorite sur le peroxyde d'hydrogène selon l'équation suivante :



Cela a provoqué une très légère luminescence rouge foncé par relaxation des molécules d'oxygène singulet ${}^1\text{O}_2$.

Kautsky¹⁴⁷ est l'un des premiers à avoir démontré l'état d'une espèce réactive de l'oxygène en présence de lumière en 1931. Par conséquent, l'oxygène singulet peut alors être formé par voie chimique ou par voie photonique.

Pour la suite, nous nous appuyerons sur les mécanismes mis en jeu dans la voie photonique *via* la **photosensibilisation**. Nous détaillerons ci-après les différentes étapes du mécanisme de photosensibilisation en présence d'oxygène. D'abord, rappelons la structure électronique de l'oxygène singulet.

2. Formation et structure électronique de l'oxygène singulet

L'oxygène singulet peut être obtenu par décharge gazeuse, réactions chimiques et photo-production.

La formation de l'oxygène singulet se fait *via* une transition interdite (passage du photosensibilisateur de l'état triplet à singulet). Cette transition n'est possible que s'il se forme un complexe entre le photosensibilisateur et l'oxygène moléculaire.

Evans¹⁴⁸ a étudié dans les années 50 la théorie de la formation du complexe PS-O₂ suivi de Tsubomura et Mulliken¹⁴⁹ qui ont su prouver cette théorie. Ils ont montré la création de nouveaux états lors de la formation du complexe PS-O₂. Il s'agit d'un transfert d'énergie de type Dexter¹⁵⁰. Il est nécessaire que le photosensibilisateur et le dioxygène soient proches de façon qu'il y ait un recouvrement spatial de leurs orbitales frontières.

¹⁴⁷ Kautsky H., Hirsch A., *Die Naturwissenschaften*, **1931**, 19 (48), 964.

¹⁴⁸ Evans D. F., *J. Chem. Soc.*, **1961**, 1987-1993.

¹⁴⁹ Tsubomura, H., Mulliken, R. S., *Journal of the American Chemical Society*, **1960**, 82 (23), 5966-5974.

¹⁵⁰ Dexter D. L., *The Journal of Chemical Physics*, **1953**, 21 (5), 836-850.

La fonction d'onde de l'orbitale HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) du PS recouvre celle de l'orbitale LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) de l'O₂ (figure 65).

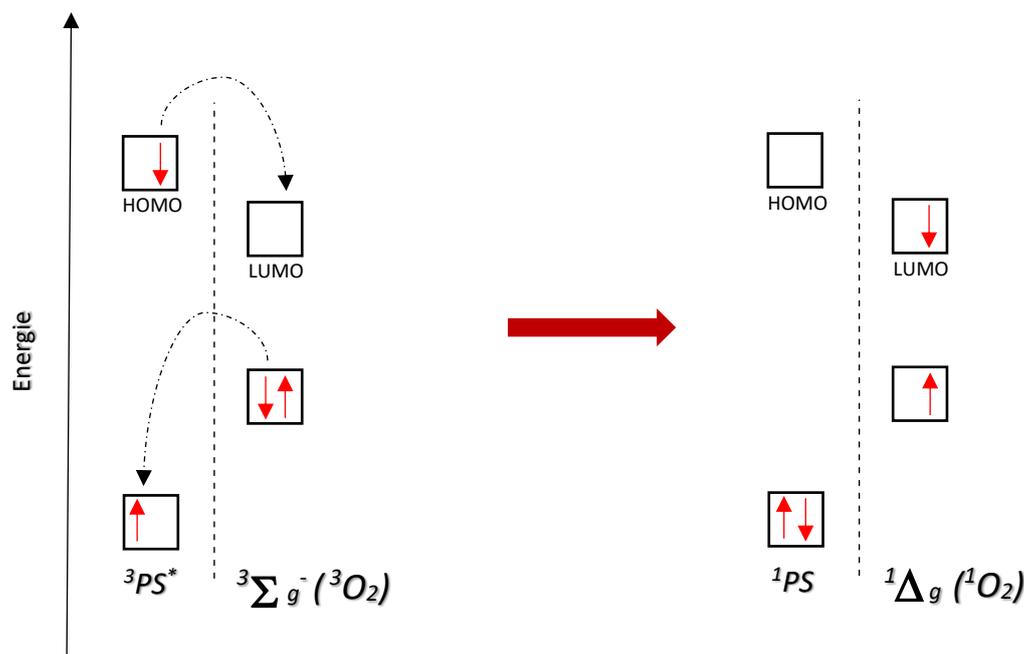


Figure 65 : Représentation du transfert électronique de type Dexter entre $^3PS^$ et 3O_2 conduisant à la formation de 1O_2*

Quant à la structure électronique de l'oxygène, Mulliken^{151,152} a montré en 1928, puis plus particulièrement en 1932, qu'il existe deux états métastables d'oxygène singulet d'énergie plus haute que l'oxygène triplet. Ces deux états électroniques de l'oxygène singulet ne diffèrent que par le spin d'un électron et le remplissage du niveau quantique anti-liant π^* (figure 66).

L'état $^1\Sigma_g^+$ a un temps de vie extrêmement court et passe dans l'autre état $^1\Delta_g$ de plus basse énergie, correspondant à l'oxygène singulet qui nous intéresse.

¹⁵¹ Mulliken R. S., *Nature* **1928**, 122, 505-505.

¹⁵² Mulliken R. S., *Reviews of Modern Physics*, **1932**, 4 (1), 1-86.

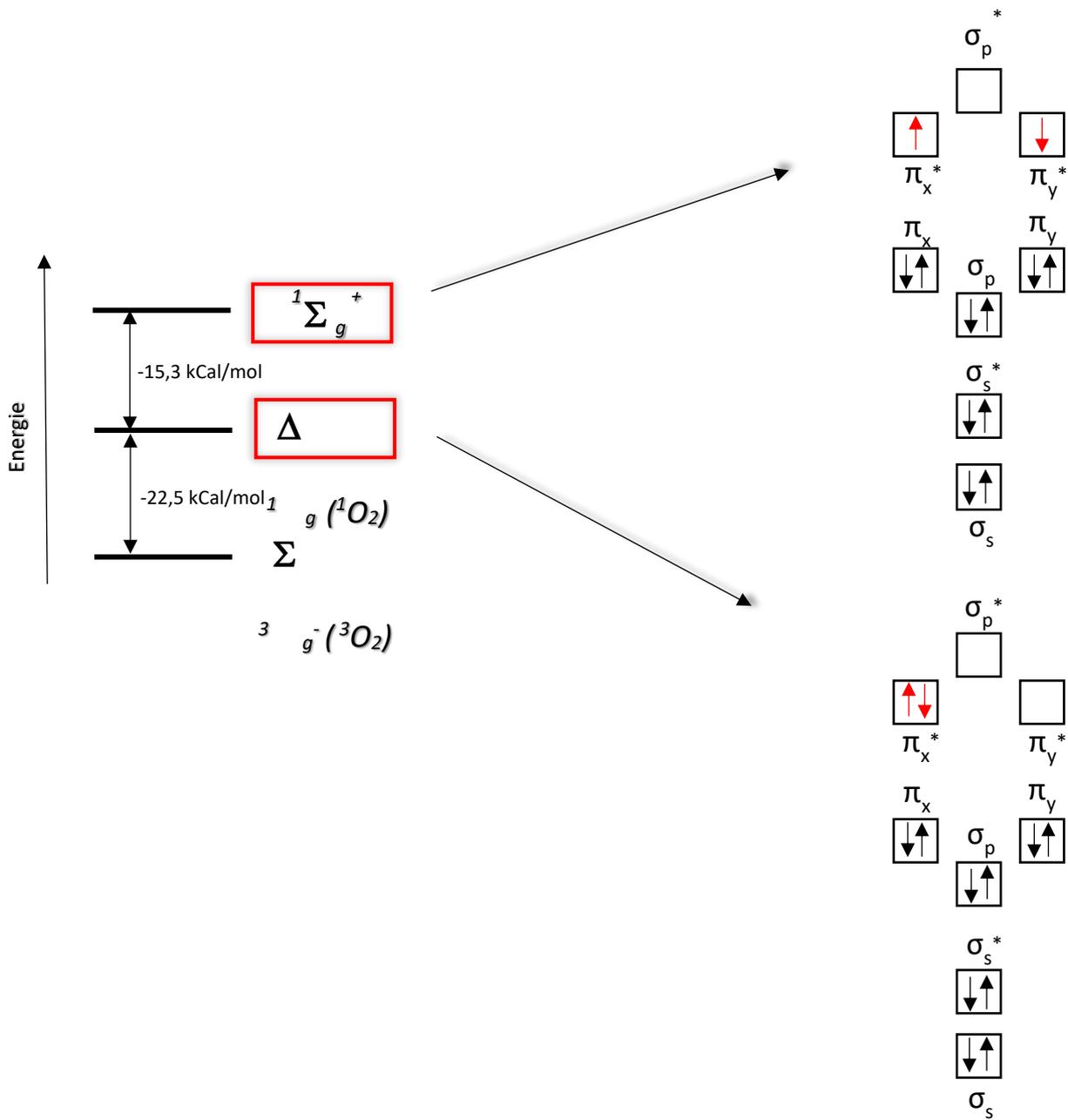


Figure 66 : Représentation moléculaire des orbitales des états de l'oxygène

La photo-production traditionnelle, utilisée dans le cadre de la photothérapie dynamique (PDT), consiste à produire de l'oxygène singulet en excitant des molécules photosensibles, appelées photo-agents. Nous nous intéresserons par la suite à la génération optique de 1O_2 par l'intermédiaire de photo-agents.

3. Photo-production indirecte de l'oxygène singulet

La photo-production indirecte de l'oxygène singulet est principalement employée dans le cas de la PDT. Il s'agit d'une approche originale du traitement de certaines tumeurs cancéreuses solides, de petites tailles, accessibles en surface ou par endoscopie. Elle associe, en pratique clinique, l'injection intraveineuse d'une molécule photosensibilisante (figure 67, *étape 1*), vectrice de l'action photodynamique et l'illumination sélective de la tumeur. Si l'un des deux agents est absent (photosensibilisateur ou lumière), il n'a pas d'action thérapeutique. C'est cette association, photosensibilisateur plus lumière qui définit le concept de photothérapie. Cette combinaison conduit à la formation d'espèces chimiques de haute réactivité : radicaux libres et surtout l'oxygène singulet, qui définit le caractère dynamique de ce type de traitement (figure 67, *étape 2*). Cette production d'espèces hautement réactives à partir du niveau triplet excité du photosensibilisateur entraîne des dommages cellulaires irrémédiables à l'origine de la nécrose du tissu illuminé (figure 67, *étape 3*).

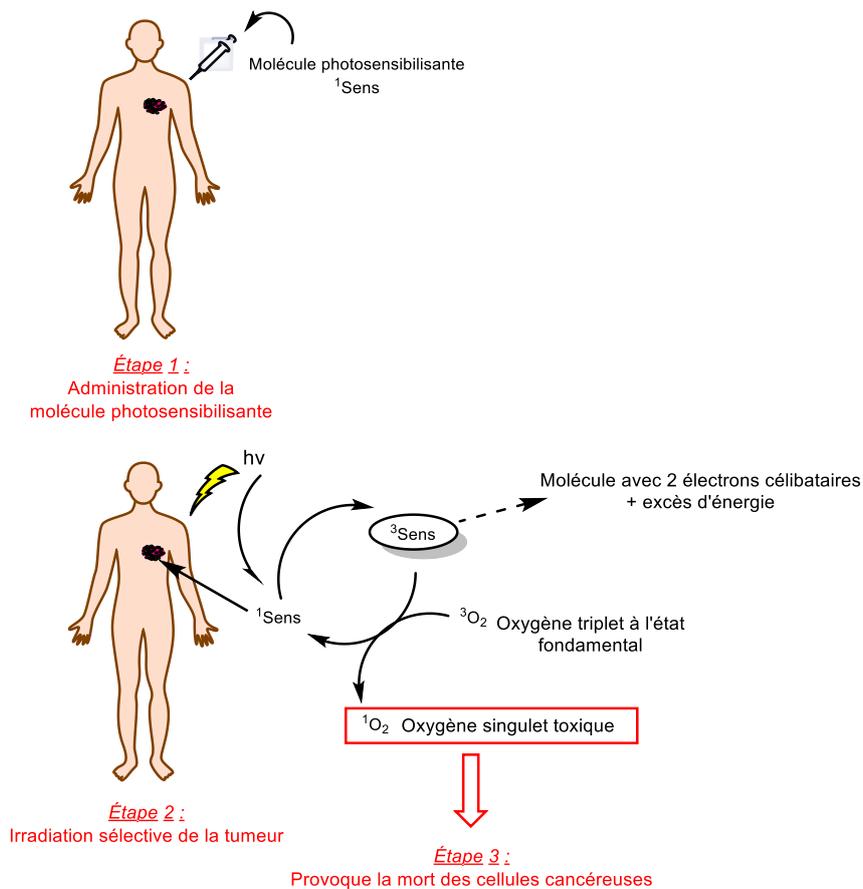


Figure 67 : Schéma général du fonctionnement de la photothérapie dynamique (PDT)

Après l'administration du photosensibilisateur et une fois accumulé dans les cellules, ou 10 minutes après l'injection dans le cas des stratégies vasculaires, l'exposition à un laser de longueur d'onde λ comprise entre 570 et 670 nm est ensuite réalisée. À la suite de l'absorption de cette lumière, le photosensibilisateur que l'on nommera Sens par la suite, d'abord au repos à l'état singulet $^1\text{Sens}$, est ensuite activé et passe alors dans un état singulet excité $^1\text{Sens}^*$ instable (figure 68). Pour revenir à l'état d'équilibre, soit le photosensibilisateur peut céder de l'énergie en émettant de la fluorescence, exploitable pour la photodétection soit, pour avoir cet effet photo-thérapeutique, doit passer par un état intermédiaire triplet $^3\text{Sens}^*$. C'est dans cet état qu'il va interagir avec les éléments cellulaires selon deux mécanismes, en fonction du type de photosensibilisateur et de la concentration en O_2 du milieu. La présence d'oxygène dans les tissus cibles est primordiale pour pouvoir se faire :

- Premier mécanisme direct (Type I) : le photosensibilisateur excité interagit directement avec un substrat par transfert de protons ou électrons produisant ainsi des radicaux libres toxiques avant d'être dégradé.
- Un deuxième mécanisme indirect (Type II) : l'excès d'énergie est transféré directement à l'oxygène formant ainsi de l'oxygène singulet ; cette forme d'oxygène est très destructrice grâce à sa capacité d'oxyder les acides aminés, les acides nucléiques et les chaînes lipidiques des membranes cellulaires. Dans ce deuxième mécanisme, le PS revient à son état d'équilibre et est susceptible d'être à nouveau excité par la lumière.

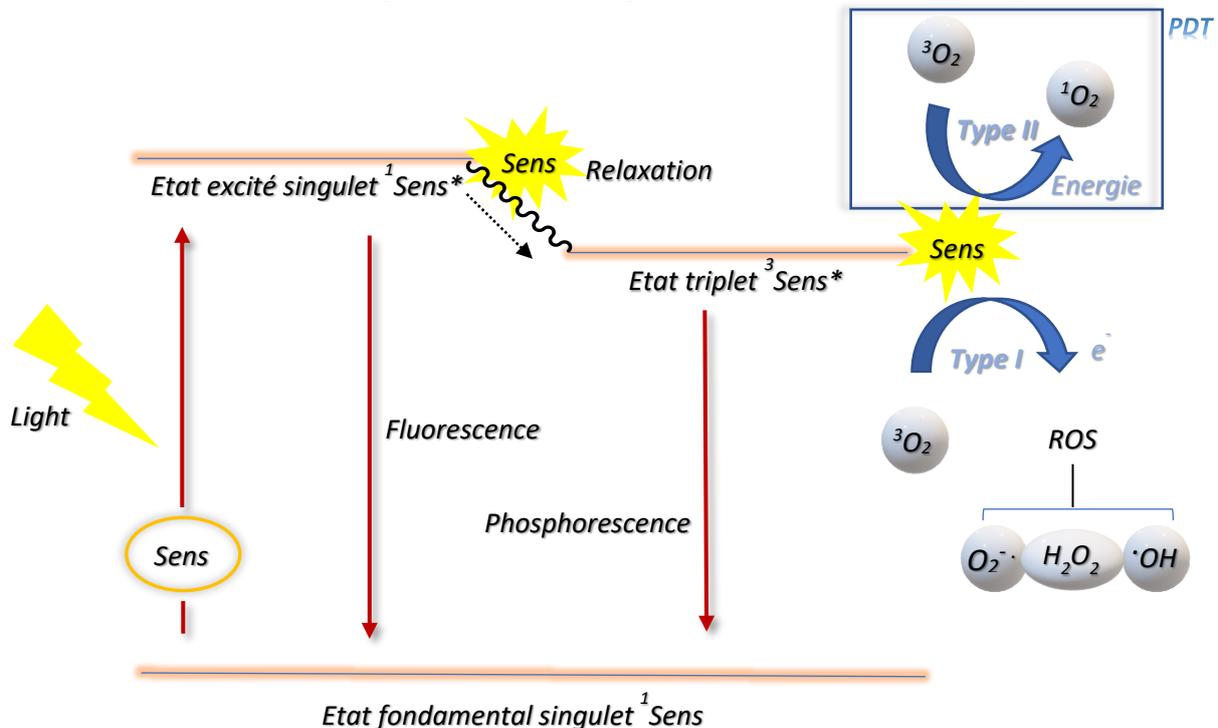


Figure 68 : schéma détaillé de production d'oxygène singulet

4. Détection de l'oxygène singulet par mesure directe en solution

La mesure consiste à collecter les photons émis dans une certaine plage de longueur d'onde. Toutefois, il est important de souligner la difficulté de détection de l'oxygène singulet dans l'eau. Effectivement, l'énergie de rotation ou d'élongation des liaisons O-H de l'eau est équivalente à l'énergie électronique de l'oxygène singulet. En remplaçant l'eau par de l'eau lourde, D₂O, cela permet d'apprécier davantage le comportement des photo-agents dans un milieu aqueux. En fait, la taille du deutérium fait que l'angle D-O-D est différent de celui de H-O-H et donc l'énergie de vibration est changée, comme nous l'avons mentionnée dans la partie précédente sur la fluorescence.

Le temps de demi-vie de l'oxygène singulet en solution est la résultante de deux paramètres :

- L'interaction de ¹O₂ avec le solvant, et dans des milieux plus complexes
- Les réactions de ¹O₂ avec d'autres espèces chimiques.

De ce fait, il a été démontré que le temps de demi-vie de l'oxygène singulet dans l'eau est d'environ 2 μs alors que dans D₂O il est de l'ordre de 20 μs. Nous nous plaçons généralement entre 1200 et 1350 nm afin d'observer un maximum d'émission à 1270 nm.

5. Etude de production d'oxygène singulet des molécules et estimation du taux de production d'oxygène singulet

a. Mesures de production d'oxygène singulet

Nous avons mené une étude de production d'oxygène singulet sur les neuf macrocycles synthétisés : **L1- L6** et **L7-L9** ainsi que sur les cinq intermédiaires réactionnels **L1'-L3'**, **L1''** et **L3''**. Les mêmes conditions expérimentales que la fluorescence, ont été employées dans le cas de la production d'oxygène singulet. Les spectres de production d'oxygène singulet des macrocycles et des intermédiaires sont représentés sur les figures 69 et 70 ci-dessous.

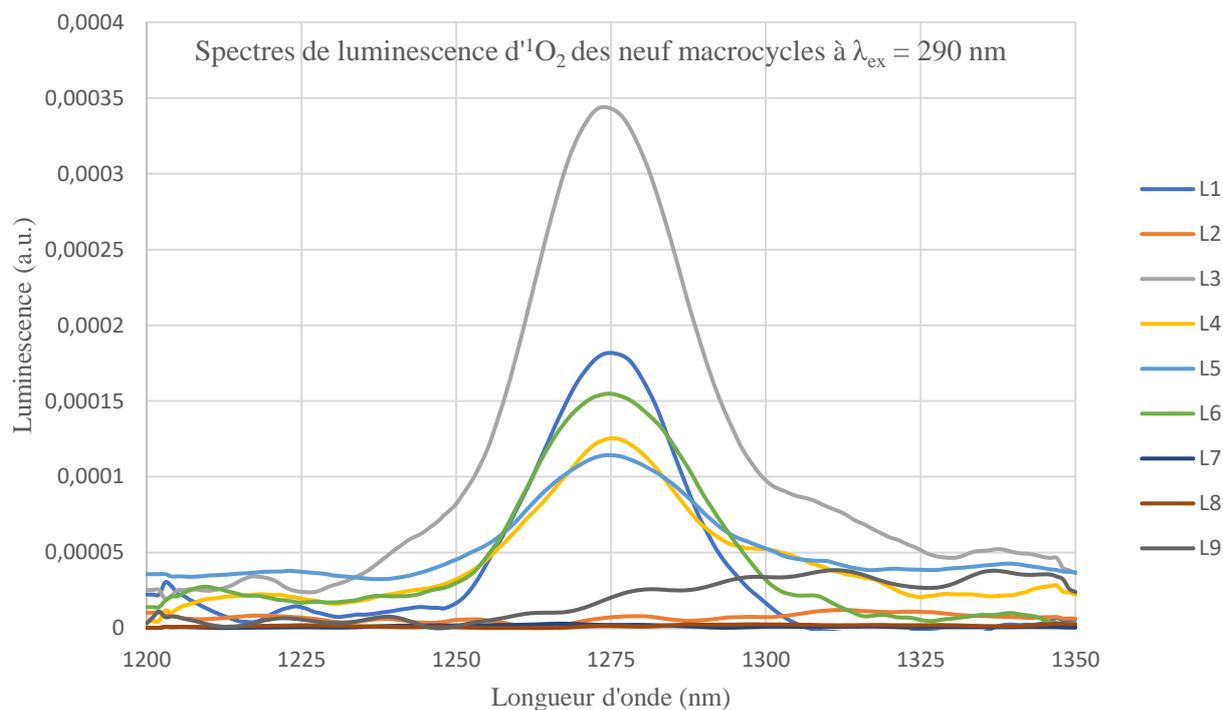


Figure 69 : Spectres de luminescence $^1\text{O}_2$ s dans l'eau deutérée ($\lambda_{\text{ex}} = 290 \text{ nm}$), enregistrés à une absorption normalisée de 0,2 pour L1-L9.

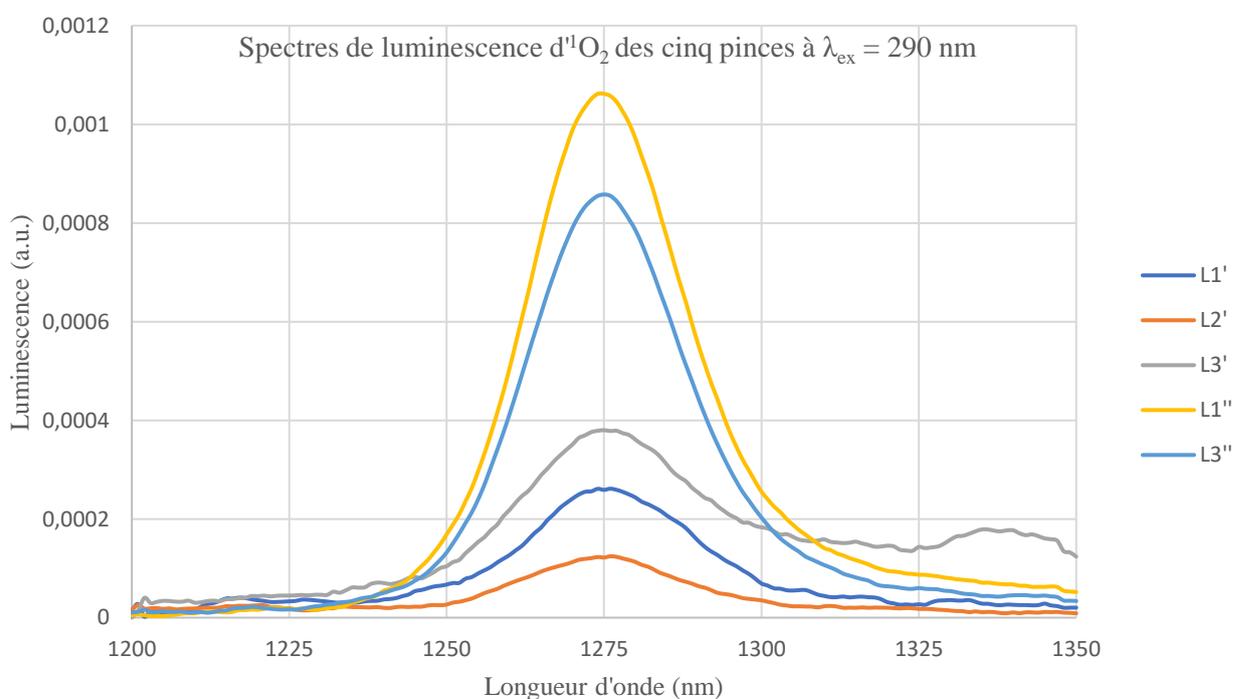


Figure 70 : Spectres de luminescence $^1\text{O}_2$ dans l'acétonitrile ($\lambda_{\text{ex}} = 290 \text{ nm}$), enregistrés à une absorption normalisée de 0,2 pour L1'-L3', L1'' et L3''

L'excitation directe du dioxygène permet de produire exclusivement de l'oxygène singulet et d'écarter les effets chimiques et physiques associés aux interactions entre photo-agents, dioxygène et substrats biologiques. Le taux de production d'oxygène singulet est alors plus simple à estimer.

b. Calculs des rendements quantiques d'oxygène singulet

Le rendement quantique de production d'oxygène singulet correspond à la fraction des molécules excitées au préalable dans l'état singulet qui traversent ensuite à l'état triplet.

Ce rendement a été calculé à partir de l'équation (3) :

$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta_0} \cdot \frac{I}{I_0} \cdot \frac{DO_0}{DO} \quad (\text{équation 3})$$

Où Φ_{Δ} et Φ_{Δ_0} , I et I_0 , DO et DO_0 sont les rendements quantiques de l'oxygène singulet, les intensités de fluorescence et les densités optiques respectivement de l'échantillon et de l'étalon respectivement.

Les étalons utilisés pour le rendement quantique de l'oxygène singulet (Φ_{Δ}) sont :

- Le sulfate de quinine dans H_2SO_4 0,5 M avec Φ_{Δ_0} de 0,36¹⁵³
- Le sulfate de quinine dans l'acétonitrile avec Φ_{Δ_0} de 0,34¹⁵⁴

En utilisant l'équation 3 et en tenant compte des valeurs étalons du sulfate de quinine, nous avons pu effectuer les calculs de rendements quantiques d'oxygène singulet. Les intensités de fluorescence I_f et I_{f0} correspondent aux surfaces/aires trouvées sous les courbes d'oxygène

¹⁵³ Redmond A., Gamlin J., A Compilation of Singlet Oxygen Yields from Biologically Relevant Molecules. *Photochem Photobiol*, **1999**.

¹⁵⁴ *J. Chil. Chem. Soc.*, 48, N4, **2003**, ISSN 0717-9324.

singlet de l'échantillon et de l'étalon. Les densités optiques DO et DO₀ correspondent aux valeurs d'absorbance obtenues à une longueur d'onde $\lambda = 290$ nm pour l'échantillon et l'étalon.

Les résultats obtenus ont été répertoriés dans le tableau ci-dessous :

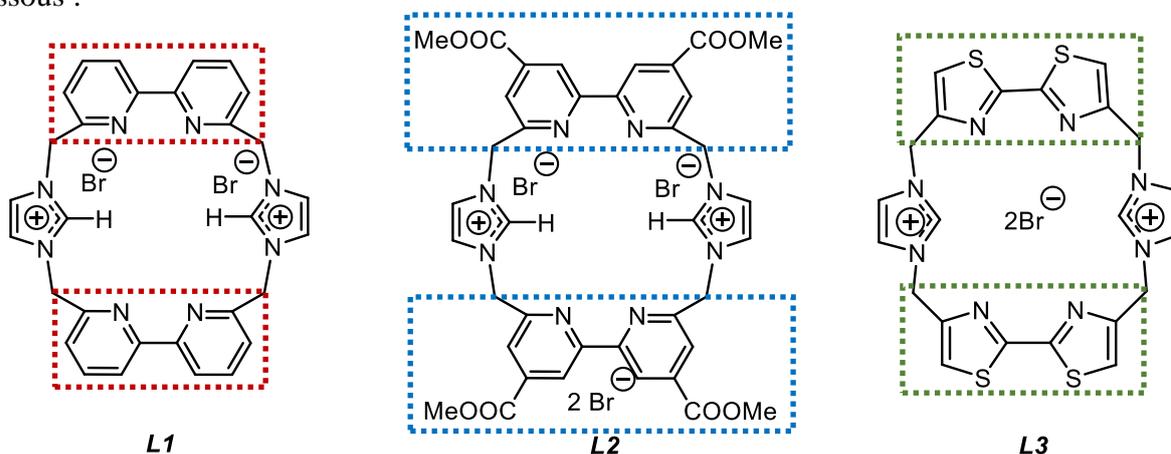
Macrocycles	Rendement quantique d'oxygène singlet Φ_{Δ} (%)	Pinces	Rendement quantique d'oxygène singlet Φ_{Δ} (%)
L1	46	L1'	15
L2	0	L2'	7
L3	84	L3'	53
L4	31	L1''	63
L5	53	L3''	50
L6	52		
L7	0		
L8	0		
L9	0		

Tableau 14 : Rendements quantiques d'oxygène singlet des macrocycles **L1-L9** dans D₂O et **L1'-L3'**, **L1''** et **L3''** dans CH₃CN à $\lambda_{ex} = 290$ nm

6. Interprétation des résultats

Nous avons obtenu de bons rendements quantiques d'oxygène singlet allant de 7% à 63%. En ce qui concerne les cages flexibles **L2** et de **L7** à **L9**, celles-ci n'ont montré aucune valeur significative de production d'oxygène singlet. Cependant, les cinq autres macrocycles de type coronocarbène **L1**, **L3**, **L4**, **L5** et **L6** ont montré de très bons rendements (tableau 14). Nous allons étudier plus en profondeur les résultats obtenus dans le cas de ces macrocycles.

Commençons tout d'abord par rappeler les structures de **L1** à **L6** sur la figure 71 ci-dessous :



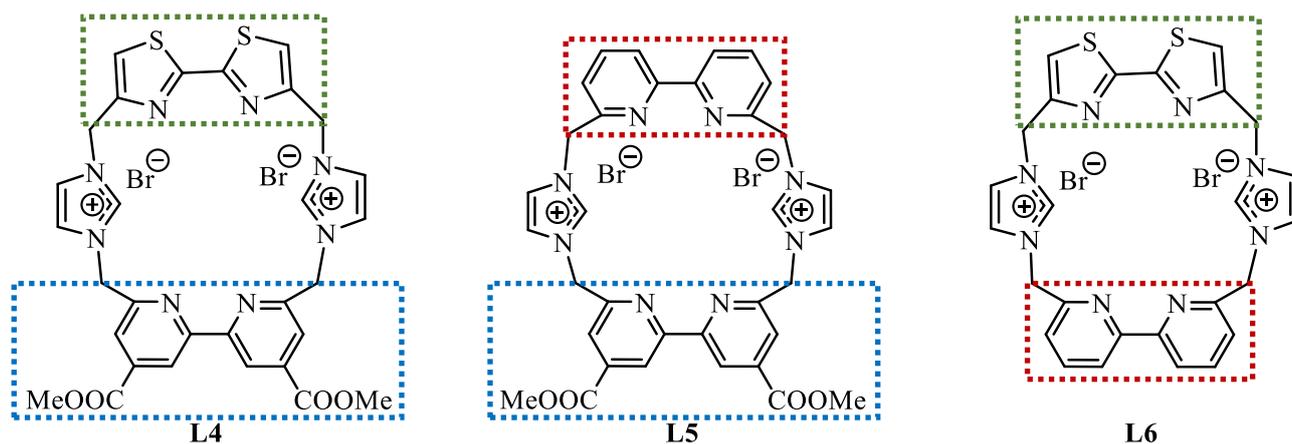


Figure 71 : Relation structure-production d'¹O₂ des ligands homoleptiques et hétéroleptiques L1 à L6 en fonction de la nature et du nombre de groupements 2,2'-bipyridine, 4,4'-méthoxy-2,2'-bipyridine et 2,2'-bithiazole présents

En s'inspirant des travaux de De Rosa¹⁵⁵, nous avons pu remarquer que plusieurs paramètres peuvent faire varier le rendement quantique de production d'oxygène singulet. L'augmentation du nombre et de la masse atomique des substituants halogènes sur le squelette d'une molécule entraîne un décalage vers les longueurs d'onde plus grandes c'est-à-dire vers le rouge, du maximum du pic d'absorption et favorise la production d'oxygène singulet. De même, la présence d'halogènes plus lourds augmente le rendement du croisement inter-système vers l'état triplet du colorant, et par conséquent favorise la production d'oxygène singulet. En effet, dans cette publication, ils ont constaté que les dérivés tétraïodo xanthéniques, comme le rose de bengale et l'érythrosine B (figure 72), sont généralement des photosensibilisateurs plus efficaces que les autres dérivés halogénés.

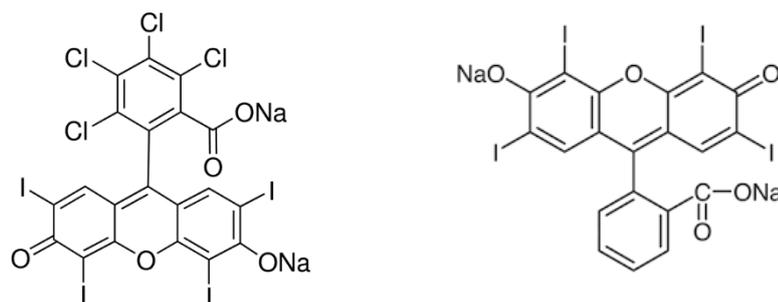


Figure 72 : Structures du rose de bengale (à gauche) et de l'érythrosine B (à droite)

L'iode est par conséquent l'halogène qui semble favoriser le plus la production d'oxygène singulet.

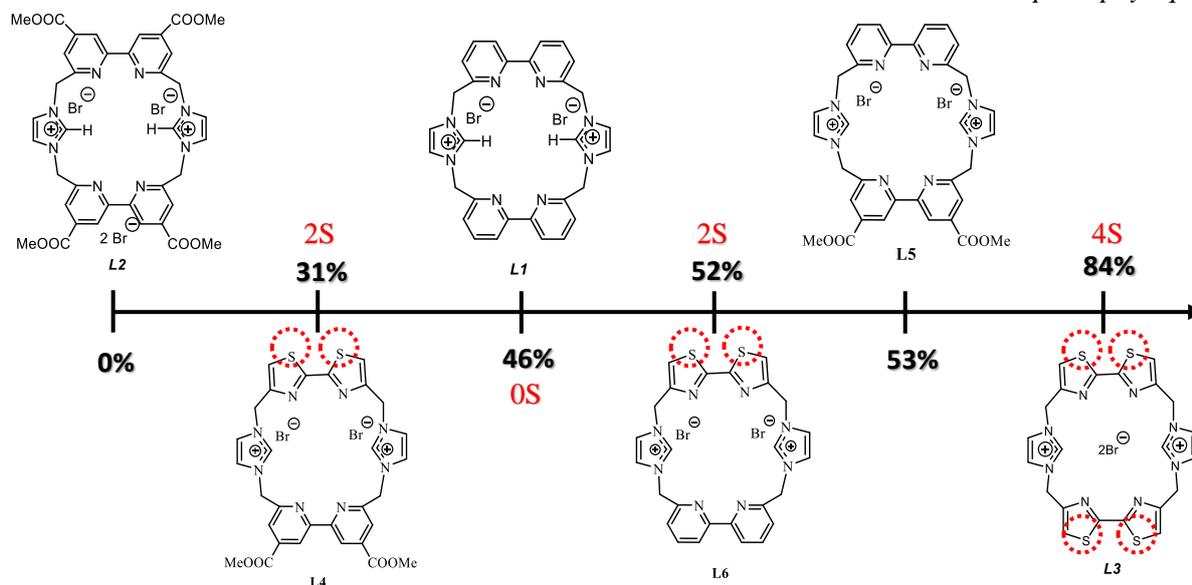
¹⁵⁵ De Rosa M. C., Crutchley R. J., *Coordination Chemistry Reviews*, **2002**, 233-234, 351-371.

Une autre étude¹⁵⁶ décrite par Topkaya et Coll., a également été menée sur les porphyrines et ils ont pu constater l'**effet de l'atome lourd** avec les halogènes présents sur les porphyrines. Ils ont remarqué que seul l'iode avait un effet significatif sur le rendement quantique de fluorescence et d'oxygène singulet. L'atome lourd favorise un croisement intersystème rapide lors de la relaxation de l'état excité. Les longues durées de vie résultant de ce croisement permettent des rendements élevés en $^1\text{O}_2$ ou autres dérivés réactifs oxygénés.

Il faut savoir qu'une meilleure génération d'oxygène singulet est permise par un meilleur croisement inter-système (ISC) entre les états singulet et triplet excités du photosensibilisateur. L'effet dit de l'atome lourd est connu pour améliorer l'ISC et cette stratégie est fréquemment utilisée, soit avec l'introduction de métaux lourds soit avec l'introduction de l'iode plutôt que de tout autre atome d'halogène pour améliorer la photosensibilité d'un photosensibilisateur.

Dans notre cas, nous n'avons pas d'iode sur nos molécules. Cependant, nous avons des atomes de soufre ($Z = 16$). Le soufre est deux fois plus lourd que l'azote ($Z = 7$). L'effet de l'atome lourd s'applique dans notre cas, étant donné les résultats des rendements quantiques d'oxygène singulet obtenus (figure 73).

¹⁵⁶ Topkaya D., Arnoux P., Dumoulin F., *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2015**, 19, 1–7.



Augmentation croissante du rendement quantique d'oxygène singlet avec l'augmentation croissante des atomes de soufre => Effet d'atome lourd

Figure 73 : Valeurs des rendements quantiques d'oxygène singlet obtenues pour les ligands L1 à L6 en fonction de l'effet d'atome lourd

En effet, nous remarquons une augmentation du rendement quantique d'oxygène singlet avec le nombre d'atomes de soufre : nous passons d'un rendement de **46%** dans le cas de **L1** ne portant pas d'atome de soufre, à **52%** pour le ligand **L6** avec **deux atomes de soufre**, à un rendement de **84%** pour **L3** avec **quatre atomes de soufre**.

Avant d'émettre des hypothèses sur les résultats des rendements quantiques obtenus en fonction de la nature des substituants concernant nos molécules, nous nous sommes intéressés de plus près à la littérature qui s'appuie sur l'influence des valeurs de rendements quantiques d'oxygène singlet en fonction des groupements électro-donneurs et/ou électro-attracteurs présents sur les photosensibilisateurs (PS).

Cependant, nous avons constaté que selon la nature de la molécule, les effets des groupements électro-donneurs et électro-attracteurs inductifs et/ou mésomères peuvent varier.

Par exemple, dans la publication de Sol et Coll.¹⁵⁷, ils présentent la fonctionnalisation d'une molécule, la phénalénone (PN) avec certaines des principales fonctions organiques (électrodonnatrices ou électroattractrices) ainsi qu'une évaluation des rendements quantiques de l'oxygène singulet des dérivés synthétisés. La PN est surtout reconnue comme un photosensibilisateur qui, après irradiation par de la lumière bleue, est capable de produire de l'oxygène singulet avec un rendement quantique très élevé. Il semblerait que la production d'oxygène singulet soit fortement influencée par les substitutions sur le squelette de la PN. Certaines études ont montré que l'ajout de fragments attracteurs d'électrons¹⁵⁸ ou d'un pont méthylène ne semble pas influencer le rendement quantique de l'oxygène singulet, contrairement aux fragments donneurs d'électrons qui diminuent considérablement les capacités du photosensibilisateur en termes de production d'oxygène singulet.

¹⁵⁷ Godard J., Brégier F., Arnoux P., Myrzakhmetov B., Champavier Y., Frochot C., Sol Y., *ACS Omega.*, **2020**, 5, 28264-28272.

¹⁵⁸ Hidalgo W., Duque L., Saez J., Arango R., Gil J., Rojano B., Schneider B., Otálvaro F., *J. Agric. Food Chem.*, **2009**, 57, 7417-7421.

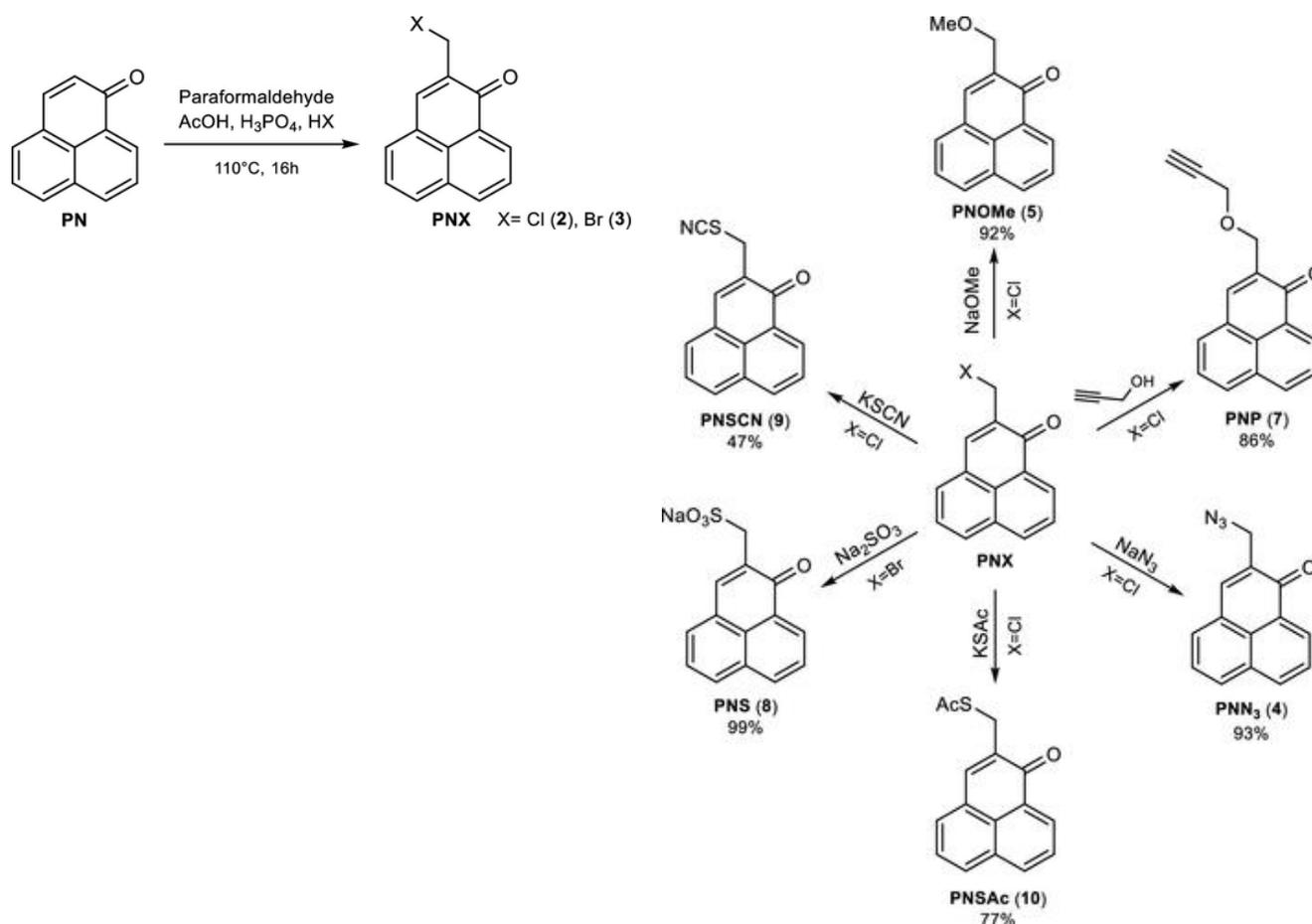


Schéma 52 : Représentations schématiques de la molécule **PN** native et dérivés de **PN**¹⁵⁷

La molécule **PN** native représentée sur le schéma 52, présente un rendement quantique d'oxygène singulet de **98%**, mais lorsque celle-ci est substituée, les rendements quantiques d'oxygène singulet se trouvent modifiés.

Ainsi en ajoutant un groupement -OMe qui est un groupement mésomère donneur et inductif attracteur, le rendement quantique passe alors à **79%**. En ajoutant un groupement -SAC, groupement mésomère donneur et inductif attracteur, à la molécule, le rendement passe alors à **13%**. De même, en ajoutant un groupement -SCN, groupement mésomère donneur et inductif attracteur, le rendement quantique passe à **36%**.

Parmi ces résultats, ils en ont conclu que les dérivés de la phénalénone portant des sulfures diminuent le rendement quantique d'oxygène singulet tels que le PNS ($\Phi_{\Delta} = 99\%$), PNSAc ($\Phi_{\Delta} = 77\%$) et le PN SCN ($\Phi_{\Delta} = 47\%$).

Selon une autre étude¹⁵⁹ portant sur des mesures de rendements quantiques de dérivés d'aryloxazinones et la quinoxalinone a montré des résultats différents de ceux cités précédemment.

Dans cette étude, les propriétés photophysiques, la capacité à produire de l'oxygène singulet par sensibilisation et la photostabilité d'une série de vingt aryloxazinones (figure 74) et d'une quinoxalinone ont été évaluées dans trois solvants, le benzène, l'acétonitrile et le méthanol.

Oxazinone	Φ_{Δ}		
	Benzene	Acetonitrile	Methanol
(1)	0.27 ± 0.01	0.28 ± 0.01	0.27 ± 0.01
(2)	0.45 ± 0.02	0.32 ± 0.01	0.27 ± 0.01
(3)	0.32 ± 0.01	0.22 ± 0.01	0.03 ± 0.01
(4)	0.59 ± 0.03	0.48 ± 0.02	0.42 ± 0.02
(5)	0.12 ± 0.01	0.11 ± 0.01	0.06 ± 0.01
(6)	0.09 ± 0.01	-	0.06 ± 0.01
(7)	0.28 ± 0.01	0.22 ± 0.01	0.16 ± 0.01
(8)	0.21 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.20 ± 0.01
(9)	0.18 ± 0.01	0.14 ± 0.01	0.10 ± 0.01
(10)	0.14 ± 0.01	0.18 ± 0.01	0.11 ± 0.01
(11)	0.13 ± 0.01	0.14 ± 0.01	-
(12)	0.18 ± 0.01	-	0.12 ± 0.01
(13)	0.79 ± 0.04	0.53 ± 0.03	0.44 ± 0.02
(14)	0.51 ± 0.03	0.33 ± 0.02	-
(15)	0.13 ± 0.01	-	0.11 ± 0.01
(16)	-	-	-
(17)	0.23 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.19 ± 0.01
(18)	0.11 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.07 ± 0.01
(19)	0.48 ± 0.02	0.48 ± 0.02	0.33 ± 0.01
(20)	0.18 ± 0.01	0.21 ± 0.01	0.14 ± 0.01
(21)	0.88 ± 0.07	0.84 ± 0.06	0.76 ± 0.04

Figure 74 : Série de molécules synthétisés et rendements quantiques d' 1O_2 d'après Lemp & Coll.¹⁵⁵

Les valeurs des rendements quantiques en oxygène singulet ont été obtenues dans différents solvants, nous discuterons des résultats dans le benzène. La molécule **1** a un rendement quantique de **27%**. Nous remarquons que l'ajout d'un groupement - OCH₃ augmente le rendement quantique. Par exemple, avec un groupement -OCH₃ en position R₁, le rendement

¹⁵⁹ Lemp E., Cañete A., Günther G., Pizzaro N., Zanocco A. L., *Journal of Photochemistry and Photobiology A : Chemistry*, **2008**, *199*, 345-352.

quantique passe à 32% (molécule **3**). Lorsque celui-ci est en position R₂, le rendement quantique d'¹O₂ augmente et atteint 59% (molécule **4**). Cependant, ce n'est pas le cas de la molécule **7** ($\Phi_{\Delta} = 28\%$), qui montre une diminution des rendements quantiques avec le même groupement (-OCH₃). En effet, avec ce groupement en position R₁, le rendement quantique passe à 18% (molécule **9**), puis en position R₂, le rendement quantique est de 14% (molécule **10**).

Les valeurs des rendements quantiques d'oxygène singulet les plus élevées ont été obtenues pour la molécule **21** ($\Phi_{\Delta} = 88\%$), la molécule **13** ($\Phi_{\Delta} = 79\%$), la molécule **4** ($\Phi_{\Delta} = 59\%$), la molécule **14** ($\Phi_{\Delta} = 51\%$), la molécule **19** ($\Phi_{\Delta} = 48\%$) et la molécule **2** ($\Phi_{\Delta} = 45\%$). D'un point de vue de l'aromaticité, les croisements inter-systèmes de ces six molécules semblent être plus efficaces que les autres. Cela peut s'expliquer par le passage de la transition de l'état singulet S₁(π, π^*) à l'état triplet T_n(n, π^*) où le couplage spin-orbite est plus important.

Ils en ont conclu que, la photophysique des dérivés de l'aryloxazinone étudiés dans ce travail et, par conséquent, leur capacité à produire de l'oxygène singulet, dépendaient fortement du type de cycle aromatique fusionné à ceux-ci.

Ainsi, par exemple, dans la série des dérivés du naphthalène, cela dépendait de la position relative du cycle oxazinone sur la fraction naphthalène.

D'autres études récentes^{160,161} se sont intéressées à la combinaison de groupements attracteurs et donneurs au sein d'un même photosensibilisateur (PS).

Ainsi Lee¹⁶¹ s'est intéressé aux PS donneur-accepteur (PS-D-A) basés sur les BODIPYs car ceux-ci peuvent potentiellement augmenter le taux de croisement inter-système (ISC) et par conséquent le rendement quantique d'¹O₂ sans l'utilisation d'atomes lourds.

Ils comparent la corrélation entre le gap énergétique entre les états singulets et triplets puis les valeurs des rendements quantiques obtenues. Ils ont alors préparé des PS-D-A comprenant de la triphénylamine (TPA, donneur) et du bore-dipyrrrométhène (BODIPY, accepteur) (figure 75). Les BODIPYs sont des candidats prometteurs en raison de leurs excellentes propriétés photophysiques tel qu'un coefficient d'absorption élevé, un rendement quantique de fluorescence et une faible toxicité à l'obscurité. De plus, les propriétés du BODIPY peuvent être efficacement contrôlées par des modifications structurelles sur plusieurs positions.

¹⁶⁰ Zou J., Yin Z., Wang P., Chen D., Shao J., Zhang Q., Sun L., Huang W., Dong X., *Chem. Sci.*, **2018**, 9, 2188-2194.

¹⁶¹ Lee J. M., Kang S., Hwang T. G., Kim H. M., Lee W. S., Kim D., Kim J. P., *Dyes and Pigments*, **2021**, 187, 109051.

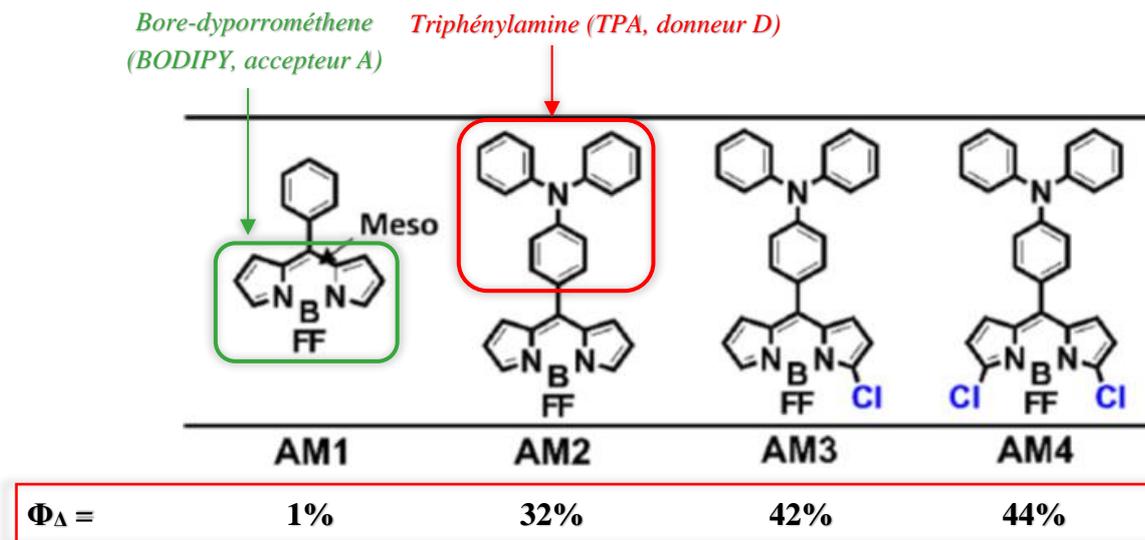


Figure 75 : PS D-A synthétisés AM1-AM4¹⁶¹

Ils ont constaté que les rendements quantiques d'oxygène singulet des photosensibilisateurs étaient de **32%**, **42%** et de **44%** pour **AM2**, **AM3** et **AM4**, respectivement, ce qui était supérieur à la valeur de **1%** pour **AM1**. Cela indique que l'ISC entre les états singlet et triplet des photosensibilisateurs **AM2-4** a augmenté lors de l'introduction de TPA (D) dans BODIPY (A) (figure 75). Les rendements quantiques de **AM3** et **AM4** sont encore plus élevés par l'ajout de groupements chlorures -Cl. Contrairement à **AM2-4**, l'ISC de **AM1**, lors de l'introduction du benzène, n'a pas eu lieu. La réduction du gap énergétique entre les états singlets et triplets, en diminuant le pouvoir d'acceptation des électrons a permis d'augmenter le rendement quantique d'oxygène singulet.

Malgré cela, d'autres études, axées sur la corrélation entre le gap énergétique et le rendement quantique d'oxygène singulet, devraient être menées pour généraliser cette hypothèse.

Pour finir, une dernière étude décrite par Zou et Coll.¹⁶⁰ s'est intéressée également à une combinaison de PS à des groupements D-A-D. En résumé, ils ont synthétisé un photosensibilisateur à structure D-A-D, le **DPPBDPI**. Celui-ci a été conçu et synthétisé à partir du dicétopyrrolopyrrole (**DPP**) (en vert sur la figure 76), et d'un dérivé iodé de BODIPY (**BDPI**) (en rouge sur la figure 76), avec un cycle benzénique (en bleu sur la figure 76) comme

pont entre ces deux groupements. Les résultats montrent que le **BDPI** est capable de compenser le faible rendement quantique en oxygène singlet du **DPP** de **2,8%** tandis que le **DPP** peut améliorer davantage la fluorescence du **BDPI**. Le **DPPBDPI**, est synthétisé avec un rendement quantique élevé pour l'oxygène singlet de **80%**.

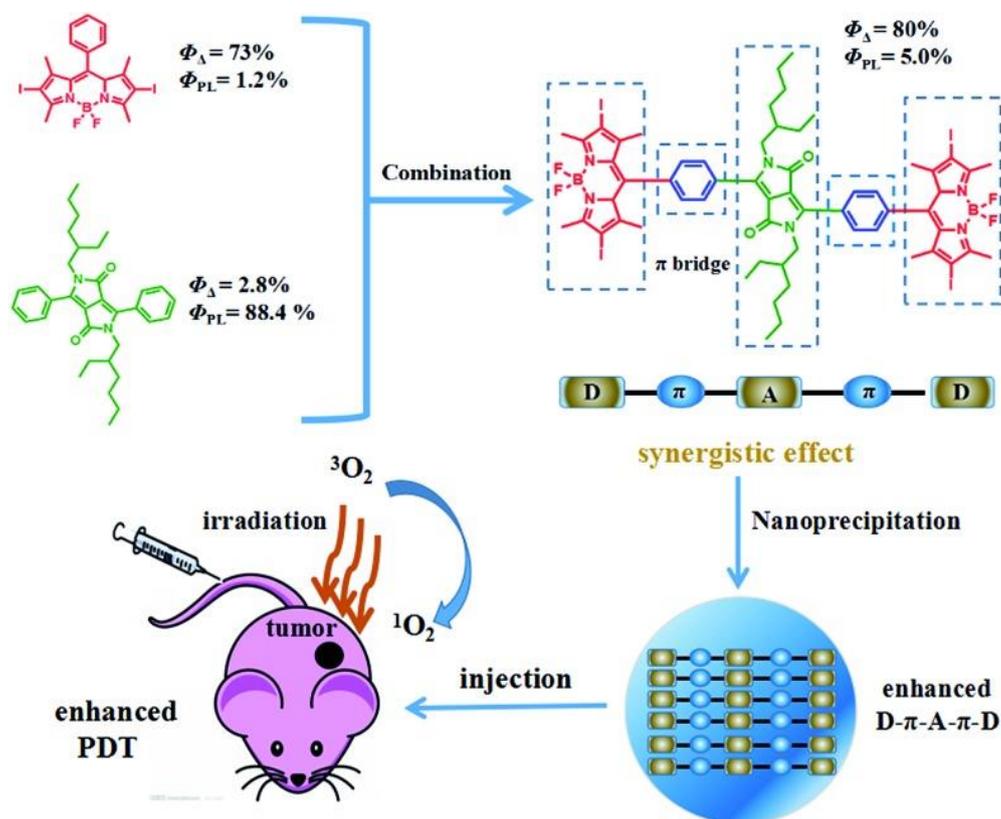


Figure 76 : Illustration¹⁵⁶ de la **DPPBDPI** structurées en **D-A-D** avec les rendements quantiques d' $^1\text{O}_2$ et de fluorescence améliorée utilisée en tant qu'agent théranostique pour la PDT

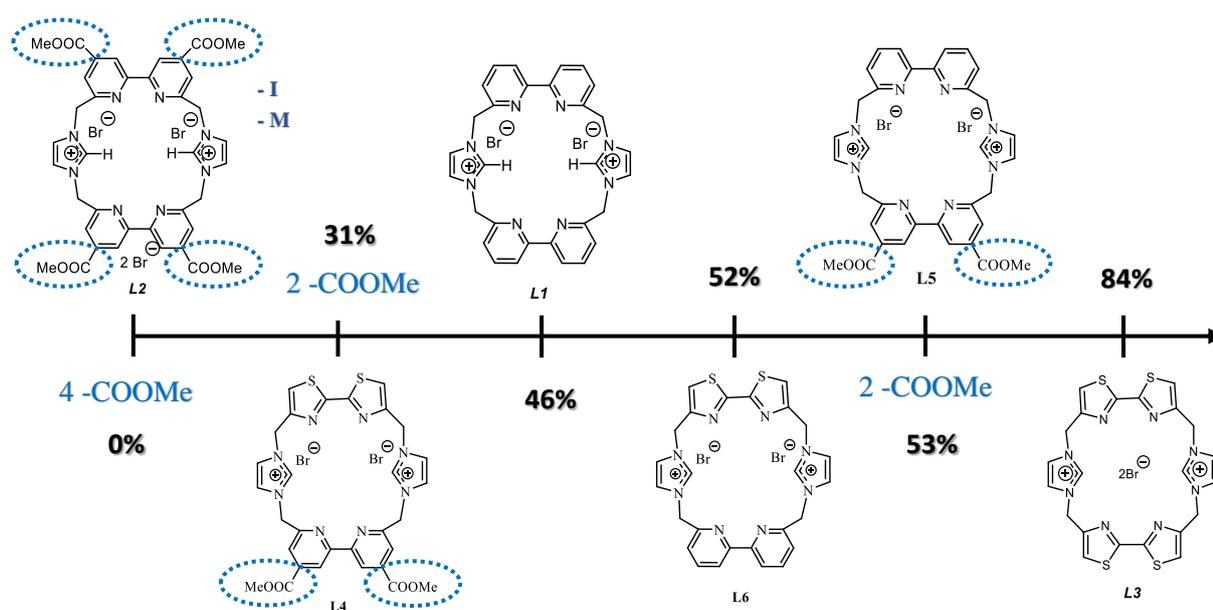
Par rapport à toutes ces études, nous ne pouvons conclure quant à l'effet du caractère donneur et/ou accepteur des macrocycles **L1-L6** sur les valeurs de rendements quantiques en oxygène singlet obtenues. Ceux-ci varient en fonction de plusieurs paramètres, comme nous avons pu le voir dans la littérature. L'association des groupements donneurs et accepteurs permettent l'amélioration du croisement inter-système et par conséquent l'augmentation des rendements quantiques en oxygène singlet. Le greffage de groupements donneurs ou accepteurs sur des molécules peuvent soit améliorer soit diminuer les rendements quantiques d'oxygène singlet.

Nous ne pouvons conclure de manière unilatérale, car cela dépend de la nature de la molécule, c'est en effet « ligand-dépendant ».

De plus, nous travaillons avec des systèmes rigides de type macrocycles. Les résultats peuvent alors varier davantage.

Par conséquent, pour la description de la suite des résultats obtenus pour les macrocycles **L1-L6** et des pinces **L1'-L3'** et **L1''** et **L3''**. Nous émettrons des hypothèses quant au caractère donneur et/ou accepteur des molécules.

Nous constatons que, même en présence de deux atomes de soufre dans le cas du macrocycle **L4**, le rendement est seulement de **31%**, comparé au ligand **L1** ne portant pas d'atomes de soufre qui est de **46%**. Par hypothèse, il semblerait que la présence de groupements ester, groupements inductifs et mésomères électroattracteurs sur la molécule diminue voire inhibe l'effet d'atome lourd (figure 77).



Augmentation croissante du rendement quantique d'oxygène singulet avec la diminution du nombre de groupements ester => effet des groupements attracteurs

Figure 77 : Rendements quantique 1O_2 pour les ligands **L1** à **L6** en fonction du nombre de groupements attracteurs inductifs/mésomères -I/-M (ester)

Nous constatons qu'avec quatre groupements ester sur le ligand **L2**, nous obtenons un rendement nul. En diminuant le nombre de groupements ester sur les macrocycles, le rendement quantique en oxygène singulet augmente (figure 77).

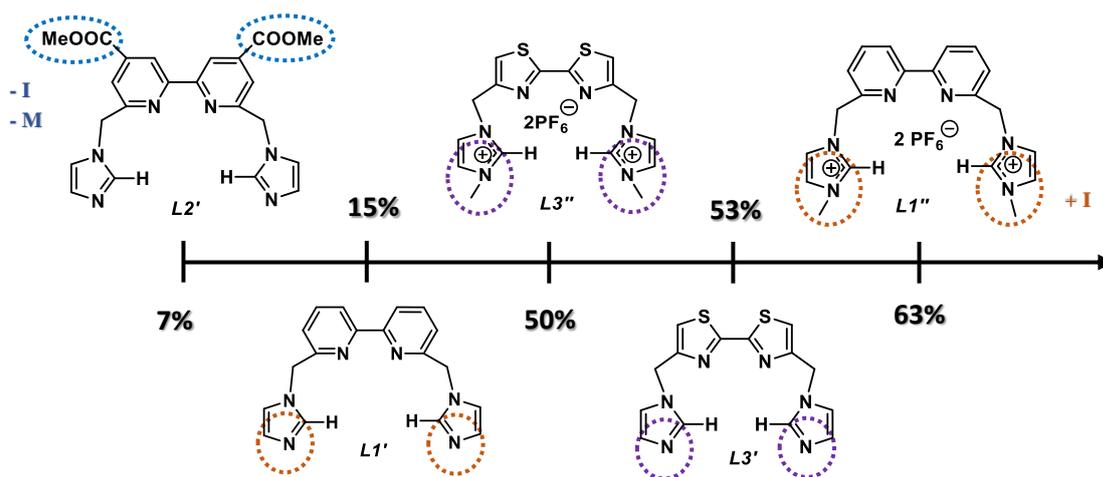
Par exemple, nous obtenons un rendement de **31%** pour **L4** et de **53%** pour **L5**. Ces deux composés portant deux groupements ester. La seule différence entre ces deux macrocycles est la nature du bis-hétérocycle.

Dans le cas de **L4**, nous avons un *bis*-hétérocycle de type bithiazole et dans le cas de **L5**, un *bis*-hétérocycle de type bipyridine. La différence de rendement entre ces deux macrocycles semble montrer que l'association de groupements mésomères et inductifs attracteurs (groupement ester) et d'atome lourd (soufre) dans une molécule diminue davantage le rendement. De plus, nous remarquons que les rendements de **L6** et **L5** sont proches (**52%** et de **53%** respectivement). Le *bis*-hétérocycle commun entre les deux est la bipyridine. En insérant un groupement bithiazole ou carbométhoxy bipyridine, le rendement ne diffère pas. Le groupement bipyridine semble « l'emporter » sur l'effet des groupements ester.

En résumé, plus le nombre d'atomes de soufre augmente, plus le rendement quantique d'oxygène singulet augmente. Nous venons de confirmer l'effet d'atome lourd sur la production d'oxygène singulet. De plus, dans le cas de nos molécules, plus le nombre de groupements ester, (inductif et mésomère attracteur) augmente, plus le rendement quantique en oxygène singulet diminue, et devient nul. L'association "atomes lourds" et "groupements attracteurs" diminue le rendement quantique d'oxygène singulet de façon significative. Contrairement aux groupements bipyridine qui améliorent les rendements quantiques d'oxygène singulet même en présence de groupements ester.

Par conséquent, nous pouvons formuler l'hypothèse que les systèmes plus rigides n'ont peut-être pas les mêmes propriétés que les molécules non rigides rapportées dans la littérature. Le caractère inductif ou mésomère d'une molécule joue également sur les rendements quantiques d'oxygène singulet.

Dans le cas des cinq ligands en forme de pinces **L1'-L3'**, **L1''** et **L3''** (figure 78), de bons rendements quantiques en $^1\text{O}_2$ ont été obtenus allant de **7%** pour **L2'** jusqu'à **63%** pour **L1''**.



Augmentation croissante du rendement quantique d'oxygène singulet

Figure 78 : Rendements quantiques en $^1\text{O}_2$ pour $\text{L1}'\text{-L3}'$, $\text{L1}''$ et $\text{L3}''$

Dans le cas de ces intermédiaires, de bons rendements quantiques en $^1\text{O}_2$ ont été obtenus allant de **7%** pour $\text{L2}'$ jusqu'à **63%** pour $\text{L1}''$.

Sur la figure 78, nous présentons dans l'ordre croissant les valeurs des rendements quantiques d'oxygène singulet de ces ligands. Nous observons un faible rendement de **7%** pour $\text{L2}''$ avec la présence de groupements ester. Cela semble confirmer l'hypothèse que la présence des groupements ester inhibe la production d'oxygène singulet. De plus, nous observons une différence significative des rendements quantiques entre $\text{L1}'$ et $\text{L1}''$, ainsi **15%** pour $\text{L1}'$ contre **63%** pour $\text{L1}''$. La seule différence entre les deux molécules est la présence sur les noyaux imidazole de groupements méthyls, inductifs donneurs, et de deux charges + dans le cas de $\text{L1}''$. Le rendement est donc multiplié par 4, ce qui est vraiment remarquable.

Il semblerait que la présence de groupements inductifs donneurs favorisent également le croisement inter-système dans l'état triplet, et donc la production d'oxygène singulet dans le cas de nos molécules.

Cependant, la différence de résultats obtenus pour $\text{L3}'$ et $\text{L3}''$ n'est pas aussi significative qu'avec $\text{L1}'$ et $\text{L1}''$. En effet, les rendements quantiques en $^1\text{O}_2$ obtenus pour $\text{L3}'$ et $\text{L3}''$ sont respectivement de **53%** et de **50%** donc très proches.

Par conséquent, le fait d'ajouter des groupements inductifs donneurs sur une molécule ayant des atomes lourds n'influe pas. Il semblerait, par hypothèse, que l'effet d'atome lourd l'emporte sur la réactivité des substituants donneurs $-\text{CH}_3$ (+I).

III. Conclusion

Comme nous l'avons vu précédemment dans le diagramme de Jablonski, une fois qu'une molécule est excitée par l'absorption d'un photon, elle peut soit retourner à l'état fondamental S_0 en émettant de la fluorescence, soit atteindre l'état triplet T_1 avec la production d'oxygène singulet. Toutefois, de nombreuses autres voies de désexcitation sont également possibles telles que la conversion interne (c'est-à-dire retour direct à l'état fondamental sans émission de fluorescence), les processus radiatifs (phosphorescence), les processus non radiatifs liés à l'agitation thermique (collisions avec les molécules de solvant, vibrations et rotations intramoléculaires, etc...). Ces voies de désexcitation peuvent entrer en compétition avec la fluorescence et la production d'oxygène singulet. Nous avons alors calculé, pour les macrocycles **L1-L9** et les pinces **L1'-L3'**, **L1''** et **L3''**, la somme totale Φ_t des rendements quantiques de fluorescence Φ_f et de production d'oxygène singulet Φ_Δ a été calculée. A cette valeur s'ajoute alors les autres phénomènes de voies de désexcitation. Nous allons ainsi pouvoir comparer les différentes valeurs de rendement total observées et conclure quant à la contribution significative ou non de ces autres phénomènes.

<i>Macrocycles</i>	<i>Rendement quantique de fluorescence</i> Φ_f (%)	<i>Rendement quantique d'oxygène singulet</i> Φ_Δ (%)	<i>Somme des rendements quantiques</i> Φ (%) = Φ_f (%) + Φ_Δ (%)
L1	< 1	46	46
L2	1	0	1
L3	10	84	94
L4	1	31	32
L5	1	53	54
L6	42	52	94
L7	13	0	13
L8	6	0	6
L9	4	0	4

Tableau 15 : Rendements quantiques de fluorescence Φ_f , d'oxygène singulet Φ_Δ et du rendement quantique total Φ de L1-L9

<i>Pinces</i>	<i>Rendement quantique de fluorescence</i> Φ_f (%)	<i>Rendement quantique d'oxygène singulet</i> Φ_A (%)	<i>Somme des rendements quantiques</i> Φ (%) = Φ_f (%) + Φ_A (%)
<i>L1'</i>	< 1	15	15
<i>L2'</i>	< 1	7	7
<i>L3'</i>	8	53	61
<i>L1''</i>	< 1	63	63
<i>L3''</i>	39	50	89

Tableau 16 : Rendements quantiques de fluorescence Φ_f , d'oxygène singulet Φ_A et du rendement quantique total Φ de L1'-L3', L1'' et L3''

- Dans la famille de macrocycles (tableau 15), deux composés ont montré à la fois des propriétés de fluorescence et de production d'oxygène singulet, il s'agit des macrocycles **L3** et **L6** avec un rendement quantique total élevé de **94%**. La combinaison de groupements bithiazoles exaltent les propriétés de fluorescence par la présence des atomes de soufre, mais l'effet d'atome lourd favorise le passage à l'état triplet et donc améliore la production d'oxygène singulet. Par conséquent seulement 6% d'autres voies de désexcitation pourraient être susceptibles d'être observées. Les macrocycles **L1** et **L5** présentent un rendement quantique total de 46% et 54% respectivement. Le macrocycle **L2** avec des groupements bipyridine portant des fonctions ester à un rendement total quasiment nul. La présence de ces fonctions semble alors inhiber toute fluorescence et production d'oxygène singulet. D'autres phénomènes de désexcitation vont être prépondérants.
- Dans la famille des pinces (tableau 16), seule une d'elles a montré à la fois son efficacité en fluorescence et en production d'oxygène singulet avec un rendement total de **89%**. Il s'agit du macrocycle **L3''**, qui, par la présence de groupement bithiazole et d'un groupement électrodonneur ont permis d'augmenter le rendement quantique de fluorescence puis, par la présence d'atome lourd a permis de favoriser le passage au croisement inter-système et par conséquent, une augmentation du rendement quantique d'oxygène singulet. Par conséquent seulement 11% sont dus à d'autres phénomènes de désexcitation qui pourraient être susceptibles d'être observés. Des rendements quantiques totaux de 61% et 63% ont été observés pour **L3'** et **L1''** respectivement. La pince **L2'** à base de groupements bipyridine ester ne présente que 7% de rendement total. Les autres phénomènes de désexcitation sont d'autant plus importants et susceptibles d'être observés surtout dans le cas de **L2'**.

Deuxième partie :

Etudes de complexation des
macrocycles **L1-L7** et du ligand
flexible **L1''**

I. Etude des complexes avec les macrocycles de type coronocarbène **L1-L6**

1. *Etudes expérimentales*

Après avoir réalisé les synthèses de trois nouvelles familles de macrocycles hétéro- et *bis*-hétérocyclique *bis*- et tétra-imidazolium, ainsi que celle de composés hétérocycliques flexibles, nous avons étudié leurs propriétés physico-chimiques et de complexation vis-à-vis de différents métaux de transition.

Dans un premier temps, nous allons décrire les essais de complexation réalisés avec le ligand **L1**. Il possède deux unités bipyridines, reliées à deux noyaux imidazoles. Les unités bipyridines possèdent des atomes d'azote et forment un site de complexation que l'on peut qualifier de site "mou" (ou soft), selon la théorie HSAB (Hard & Soft Acids & Bases). Cette théorie permet de prévoir le comportement chimique des acides et des bases de Lewis en fonction de leur état de charge électronique. Ceci est dû à l'électronégativité modérée des atomes d'azote et de la π -déficience induite par l'hétérocycle. En appliquant le principe HSAB, nous allons utiliser des métaux considérés comme "mous" tels que le Cu(I), l'Ag(I) et l'Au(I) ou frontières tels que le Fe(II) qui iront se complexer préférentiellement au niveau des sites azotés mous du ligand.

Tout d'abord, nous avons souhaité vérifier la faisabilité des complexes à géométrie octaédrique. Ainsi, quatre atomes d'azotes provenant des deux unités bipyridines et deux sites de complexation formé par les deux imidazoliums potentiels carbènes sont présents dans le ligand **L1**. La structure de ce macrocycle **L1** semble adapter à la formation de complexe pour des cations métalliques tels que le Fe(II) possédant eux-mêmes une géométrie octaédrique.

Plusieurs méthodes pour la synthèse des complexes métalliques ont été décrites dans la littérature¹⁶². Nous présentons trois des voies les plus couramment utilisées (schéma 53).

- Voie A : concerne une coordination à partir d'un carbène libre isolé et stable.

¹⁶² Benhamou L., 2009. Ligands Carbènes *N*-Hétérocycliques : de la complexation sur le Ruthénium(0) aux carbènes anioniques. *Thèse de doctorat*. Université de Toulouse.

- Voie B : le carbène peut être engendré *in situ* en présence d'un métal possédant une base interne, présent sous forme de ligands basiques sur le précurseur métallique, avec lequel il réagira.
- Voie C : s'il y a présence d'une base externe, le carbène pourra alors être généré *in situ* pour pouvoir ensuite réagir avec le précurseur métallique désiré.

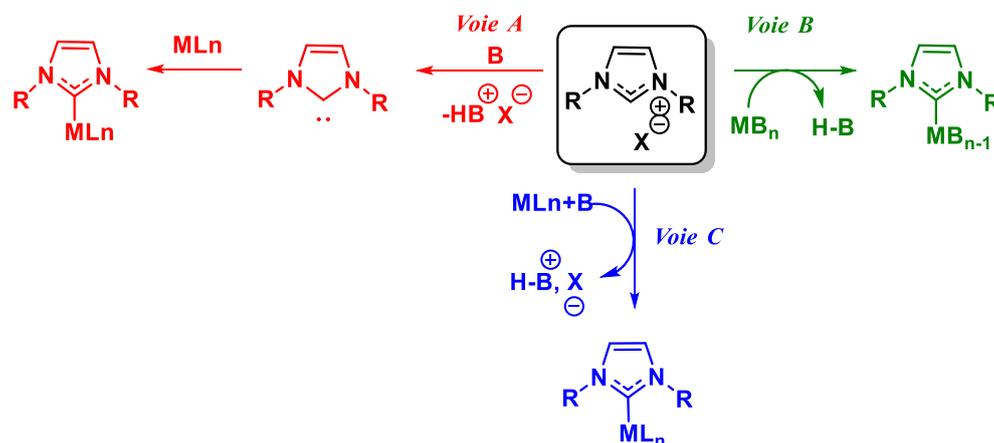


Schéma 53 : Les différentes voies de synthèse des complexes carbéniques

De manière générale, la voie principalement employée est la voie C.

a. Etudes de complexation en présence de Fer(II)

Notre première intention était de former des complexes de Fe(II). En effet ce métal de transition est abondant, non toxique et peu coûteux. Il fait l'objet d'études avancées, réalisées au laboratoire depuis plusieurs années maintenant, par l'équipe du Dr. P. Gros notamment sur la préparation de ligands terpyridine complexants de Fe(II)¹⁶³, photosensibles pour des applications dans le domaine des cellules photovoltaïques à colorants. Leur objectif étant de remplacer le ruthénium, beaucoup plus cher et toxique que le fer, qui sont tous deux des métaux de transition d⁶. Le problème majeur rencontré dans le cas du Fer, est la désactivation rapide des états MLCT (Metal Ligand Charge Transfer) – MC (Metal Centered) dû à la présence d'états MC de basse énergie.

¹⁶³ Duchanois T., 2015. Nouveaux complexes de Fer à ligands carbènes photo-actifs et applications photovoltaïques. *Thèse de doctorat*. Université de Lorraine.

Ce phénomène n'est pas rencontré dans le cas du Ruthénium. Ainsi leur objectif était d'augmenter la stabilité de l'état excité MLCT responsable du transfert d'électrons en jouant sur la structure électronique des complexes de fer (figure 79).

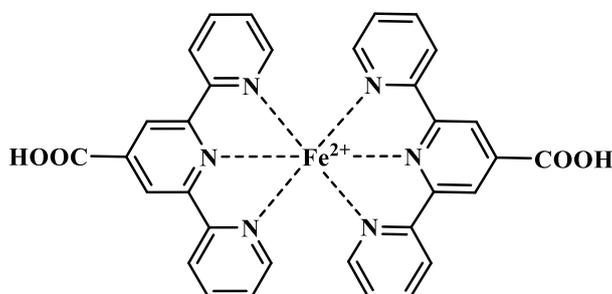


Figure 79 : Structure d'un complexe de Fe(II) de ligand de type terpyridine¹⁶³

Le problème majeur également rencontré sur ce type de complexes va être la modification de la géométrie avec par exemple, des modifications au niveau des longueurs de liaison entre le métal et les atomes d'azote des ligands. Cette modification est due à un mouvement de "respiration"¹⁶³ possible qui est elle-même due à une interaction anti-liante entre le métal et les ligands de l'état excité. En d'autres termes, nous sommes en présence d'un système qui semble être peu rigide, qui ne faciliterait *a priori* pas le transfert d'électrons notamment dans le cas d'une application en DSSC, cellules photovoltaïques à colorants, et serait à l'origine des faibles rendements de photoconversion. Des groupements de type isopropyl générant un encombrement stérique ont été étudiés sur des ligands 3,5-bis(imidazole-1-yl)-pyridine afin d'empêcher cette respiration par contraintes géométriques^{164,165}, comme représenté sur la figure 80.

¹⁶⁴ Jamula L. L., McCusker J.K., *Michigan State University Thesis*, **2010**, 96, 1487181.

¹⁶⁵ Liu Y., Harlang T., Canton S.E. and al., *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 6412-6414.

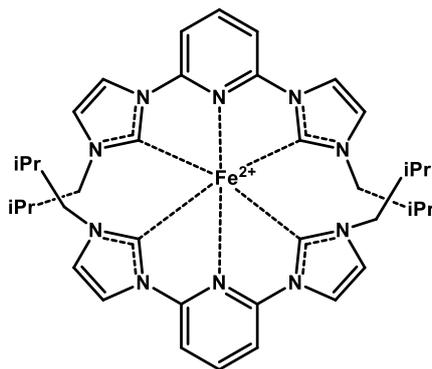


Figure 80 : Structure du complexe de Fe(II) avec des ligands de type 3,5-bis(imidazole-1-yl)-pyridine

Notre objectif premier était, par les structures macrocycliques **L1-L7**, rigides, de faciliter le transfert d'électrons dans le cas des DSSCs et par conséquent améliorer les rendements de photoconversion.

Au niveau expérimental, plusieurs essais de complexation ont alors été réalisés, notamment avec le Fe(II) que nous allons décrire.

La méthode de synthèse des complexes de fer à ligands NHCs nécessite de déprotoner l'imidazolium pour pouvoir former la liaison carbène-métal. La stratégie envisagée a été d'ajouter à notre ligand en solution, le métal puis dans un second temps une base afin de générer *in situ* les liaisons carbène-métal.

Nous allons alors jouer sur plusieurs facteurs importants :

- La nature de la base, plus particulièrement sa force
- La température
- La durée de la réaction
- La nature du précurseur métallique
- Le nombre d'équivalents du métal, du réactif et de base

Une série d'essais de complexation a été réalisée avec principalement deux précurseurs de Fe(II) : FeBr₂ et FeCl₂. Tous les essais ont été réalisés dans des Schlenks séchés au préalable

plusieurs fois par un système vide-argon. La complexation doit s'effectuer en milieu anhydre, condition indispensable pour éviter la protonation du carbène formé, mais aussi pour éviter la formation d'hydroxydes de fer.

Tous les essais ont été réalisés avec des cages portant des contre-ions Br^- . Malgré nos tentatives de précipitation avec des solutions d'hexafluorophosphate de potassium KPF_6 ou même de d'hexafluorophosphate de sodium NaPF_6 , nous n'avons observé aucune précipitation, même après quelques mois.

Nous annoterons dans la suite du manuscrit, les protons des noyaux imidazoliums comme présenté sur la figure 81 ci-dessous : avec C(2')-H correspondant aux protons carbéniques puis, C(4')-H et C(5')-H correspondant aux autres protons des noyaux imidazoliums :

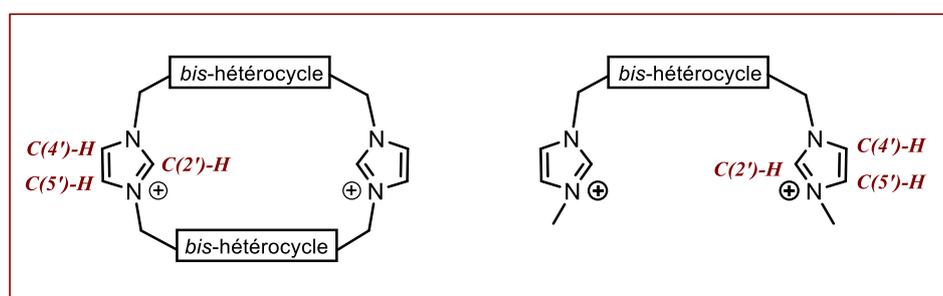


Figure 81 : Annotation des protons des noyaux imidazolium

i. Essais de complexation avec FeBr_2

Etant donné que le ligand **L1** est sous forme Br^- , nous avons tout d'abord employé le bromure de Fe(II) FeBr_2 comme précurseur métallique. Cela permet de rester dans un milieu réactionnel homogène en présence des mêmes contre-ions.

Nous avons employé des bases tel que *t*BuOK, LiHMDS, KHMDS et NaH et en laissant les essais de complexation pendant des durées de réaction allant de deux heures jusqu'à une nuit. Nous avons observé, avec l'utilisation du bromure de Fer(II), une dégradation du macrocycle **L1**. Par conséquent, les résultats étant infructueux, ils ne seront pas présentés dans ce manuscrit.

C'est pourquoi nous avons réalisé les prochains essais avec le précurseur métallique, le chlorure de Fer(II), FeCl_2 , largement utilisé dans notre laboratoire pour la formation de complexes de Fe(II).

ii. Essais de complexation avec FeCl₂

En s'inspirant des conditions expérimentales utilisées au laboratoire^{163,166,167}, nous avons tenté plusieurs essais de complexation en employant différentes bases pour pouvoir arracher les protons carbéniques : en allant d'un pKa d'environ 17 avec le *tert*-butylate de potassium (*t*BuOK) jusqu'à un pKa d'environ 45 pour les bases lithiées tel que *n*-BuLi.

Différents essais au laboratoire ont été effectués dans le DMF anhydre qui s'est révélé être un bon compromis par rapport aux autres solvants, permettant une formation plus rapide des complexes à température ambiante. C'est pourquoi nous l'avons choisi dans un premier temps.

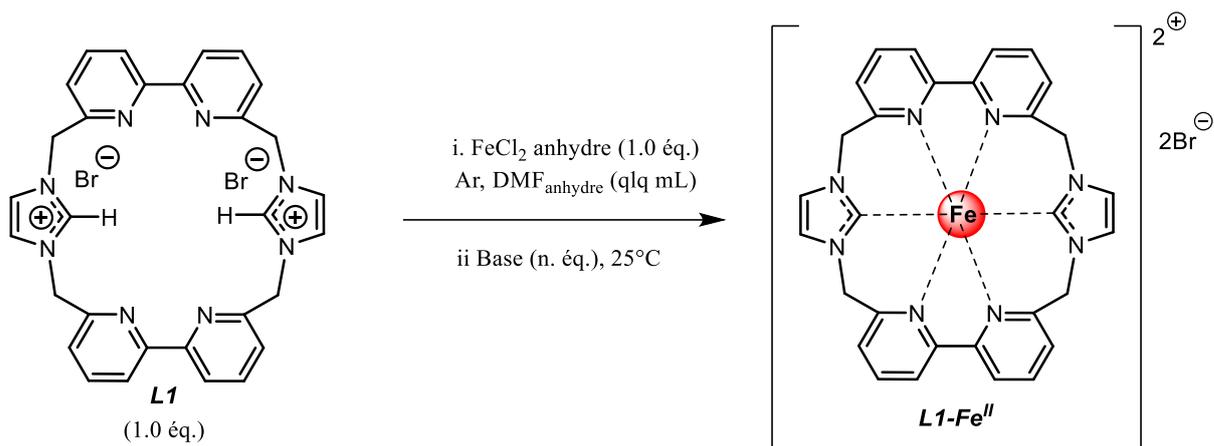
❖ Cas du macrocycle **L1**

- Influence de la force de la base

Nous allons tout d'abord nous intéresser à l'influence de la force de la base.

¹⁶⁶ Duchanois T., Etienne T., Beley M., Assfeld X., Perpete E.A., Monari A., Gros P., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 23, 3747-3783.

¹⁶⁷ Duchanois T., Etienne T., Cabrian C., Liu L., Monari A., Beley M., Assfeld X., Haacke S., Gros P., *Eur.J. Inorg. Chem.*, **2015**, 14, 2469-2477.



Essai	Base employée	pKa	Nb d'éq. de base	Durée de réaction	Rdt (%)
1	<i>t</i> BuOK	17	2,0	10 min	-
2	<i>t</i> BuOK	17	4,0	10 min	-
3	<i>t</i> BuOK	17	4,0	2 heures	-
4	<i>t</i> BuOK	17	4,0	16 heures	-
5	KHMDS	26	2,0	2 heures	-
6	KHMDS	26	4,0	2 heures	-
7	KHMDS	26	4,0	16 heures	-
8	LiHMDS	26	4,0	2 heures	-
9	LiHMDS	26	4,0	16 heures	-
10	NaH	35	4,0	2 heures	-
11	NaH	35	4,0	16 heures	-

*Tableau 17 : Différentes conditions réactionnelles pour la complexation de **L1** avec le précurseur de Fe(II) FeCl_2 dans du DMF anhydre*

Toutes les bases employées choisies sont des bases non nucléophiles. Cela permet d'obtenir uniquement une déprotonation. Dans le cas contraire, l'introduction d'une base nucléophile risquerait de provoquer des réactions secondaires non souhaitées.

Tous les essais présentés dans le tableau 17 ont été réalisés à température ambiante.

➤ *Emploi de la base tBuOK*

- Le premier essai (*tableau 17, entrée 1*) a été réalisé avec le *tert*-butylate de potassium tBuOK (pKa de 17). Il s'agit d'une base fréquemment utilisée dans la déprotonation des protons carbéniques^{163,166,167}.

Le ligand **L1** est solubilisé dans quelques millilitres de DMF anhydre, auquel est ajouté un équivalent de FeCl₂ puis deux équivalents de tBuOK sont finalement additionnés. La réaction est poursuivie durant environ une dizaine de minutes. Après évaporation, purification et séchage sous vide poussé, une analyse RMN nous a permis d'observer les déplacements chimiques caractéristiques des protons des deux noyaux imidazoliums C(2')-H vers 9,2-9,5 ppm. Ces protons doivent normalement disparaître lors de la formation du carbène. La déprotonation n'a alors pas eu lieu. Une analyse en LC-ESI-HRMS n'a pas permis de conclure quant à la formation d'un complexe de Fe(II) non plus. Il est sûrement nécessaire d'ajouter un excès de base pour augmenter les chances de déprotonation des protons du carbone C(2')-H.

- En augmentant le nombre d'équivalents de base de deux à quatre équivalents (*tableau 17, entrée 2*) et en conservant la même durée de réaction, les mêmes résultats sont observés, c'est-à-dire que les carbènes n'ont pas été formés. Par la suite, nous avons alors décidé d'augmenter la durée de réaction.

Contrairement aux structures flexibles et non macrocycliques étudiées au laboratoire^{166,167}, nous sommes en présence de structures plus rigides et contraintes, rendant la réaction certainement plus lente et les protons carbéniques des deux noyaux imidazoliums moins accessibles. Il faut alors laisser le temps au macrocycle **L1** de se réorganiser autour du métal.

- Nous avons alors réalisé deux autres essais avec la même base tBuOK mais avec des temps de réaction différents (*tableau 17, entrées 3 et 4*). Ainsi, le premier essai (*entrée 3*) est maintenu environ deux heures tandis que le deuxième (*entrée 4*) est maintenu 16 heures. Dans les deux cas, le mélange change instantanément de couleur, passant de la couleur orange à rouge brique-marron foncé, caractéristique visuelle de la formation d'un complexe.

Un suivi par CCM dans un éluant de type acétone/eau/KNO_{3sat} (10/1/0.5) est effectué pour les *entrées 3 et 4*. Nous observons la disparition du ligand de départ avec apparition

d'un nouveau composé. La solution est évaporée et une analyse RMN ^1H est effectuée. Nous observons un élargissement des pics qui est une caractéristique de la formation d'un complexe mais nous n'avons pas pu conclure quant à l'obtention de celui-ci étant donné que les protons carbéniques sont malheureusement toujours présents. L'ESI-HRMS a confirmé ce résultat puisqu'aucun complexe de Fe(II) n'a été détecté. L'étude UV-Visible n'a malheureusement pas montré de nouvelle bande MLCT, caractéristique d'un complexe.

➤ *Emploi de bases amidure (KHMDS ou LiHMDS)*

<i>Essai</i>	<i>Base employée</i>	<i>Nb d'éq. de base</i>	<i>Durée de réaction</i>	<i>Rdt (%)</i>
5	KHMDS	2,0	2 heures	-
6	KHMDS	4,0	2 heures	-
7	KHMDS	4,0	16 heures	-
8	LiHMDS	4,0	2 heures	-
9	LiHMDS	4,0	16 heures	-

*Extrait du tableau 17 : Différentes conditions réactionnelles pour la complexation de **L1** avec le précurseur de Fe(II) FeCl₂ en présence d'amidures*

- D'autres essais (*tableau 17, entrées 5 à 7*) effectués avec une base plus forte, le bis-(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDS) (pKa de 26), ont donné des résultats similaires par RMN ^1H et n'ont pas permis de mettre en évidence la formation du complexe.
- De même, nous avons également pensé au bis-(triméthylsilyl)amidure de lithium, également appelé hexaméthylidisilazane de lithium LiHMDS (pKa de 26) (*tableau 17, entrées 8 et 9*). La basicité est la même que la précédente. Toutefois, le lithium est le plus petit métal alcalin parmi tous les métaux alcalins et donc plus petit que le potassium. Par conséquent, en réduisant l'encombrement stérique dans le milieu réactionnel, cela permettait peut-être de favoriser la réaction. Cependant, les résultats n'ont malheureusement pas été concluants dans les deux cas. La déprotonation de ces protons C(2')-H a été infructueuse.

➤ *Emploi de la base d'hydrure de sodium NaH*

<i>Essai</i>	<i>Base employée</i>	<i>Nb d'éq. de base</i>	<i>Durée de réaction</i>	<i>Rdt (%)</i>
<i>10</i>	NaH	4,0	2 heures	-
<i>11</i>	NaH	4,0	16 heures	-

Extrait du tableau 17 : Différentes conditions réactionnelles de complexation de **L1** avec $FeCl_2$ en présence de NaH

- Les deux prochains essais (*tableau 17, essais 10 et 11*) ont été effectués en employant une base encore plus forte que les amidures. Il s'agit de l'hydrure de sodium NaH (pKa de 35).

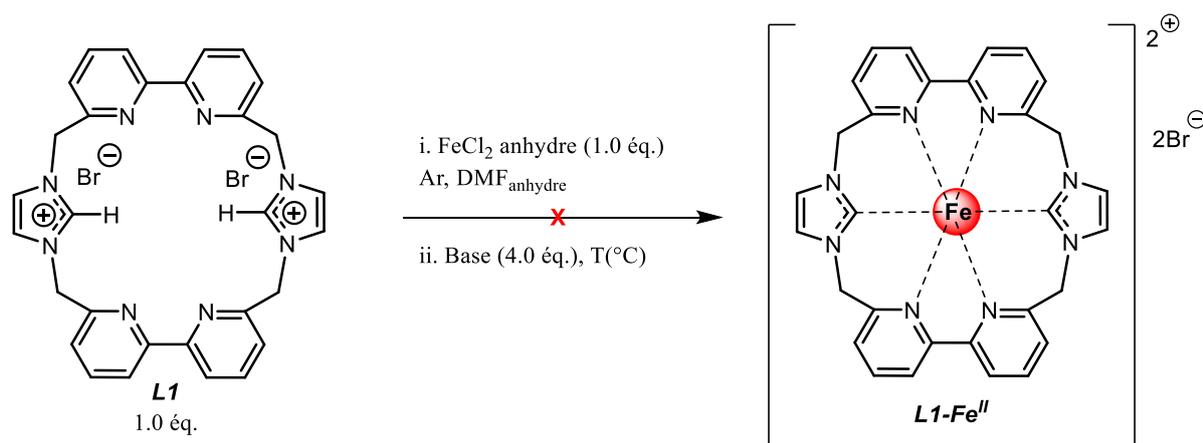
Contrairement aux bases employées précédemment, l'hydrure de sodium est une base plus forte et surtout moins encombrée, cela permettait alors de faciliter l'accès aux protons carbéniques du macrocycle **L1**. Toutefois, en RMN 1H , la déprotonation des protons n'a pas lieu même avec cette base.

Nous allons maintenant étudier l'influence de la variation de la température.

- Influence de la température

- *Essais à chaud*

Dans un premier temps, plusieurs essais ont été réalisés, dans les mêmes conditions que précédemment, mais en augmentant la température du milieu réactionnel. Cependant, la température maximale ne peut dépasser 100°C car nous observons la dégradation du macrocycle **L1** au-delà de cette température. Nous avons alors réalisé quelques essais à température plus ou moins élevée, et réalisé un suivi par CCM pour suivre l'évolution de la réaction. Différents essais ont alors été réalisés avec différentes bases : *t*BuOK, LiHMDS et NaH.



Essai	Base employée	Température T (°C)	Durée de réaction	Rdt (%)
1	<i>t</i> BuOK	45°C	16 heures	-
2	<i>t</i> BuOK	90°C	16 heures	-
3	LiHMDS	45°C	16 heures	-
4	LiHMDS	90°C	16 heures	-
5	NaH	45°C	8 heures	-
6	NaH	90°C	16 heures	-
7	NaH	90°C	24 heures	-

*Tableau 18 : Différentes conditions réactionnelles pour la complexation de **L1** avec le précurseur de Fe(II) FeCl₂*

Tous ces essais ont été réalisés avec un équivalent du macrocycle **L1**, quatre équivalents de base dans du DMF anhydre puis un équivalent de FeCl₂.

➤ *Emploi de la base **tBuOK***

- Les deux essais (*tableau 18*, entrées **1** et **2**) ont alors été effectués en utilisant du *t*BuOK.
 - Le premier essai (*entrée 1*) a été réalisé à 45°C, dans un Schlenk, sous pression d'argon, au cours duquel nous avons réalisé un suivi CCM dans l'éluant acétone/eau/KNO_{3sat} (10/1/0.5). Celui-ci fait apparaître la formation d'un nouveau

composé après 4 heures de réaction. Cette réaction est laissée 24 heures supplémentaires mais aucun réel changement sur CCM n'est observé. Nous avons évaporé le mélange réactionnel. Le mélange brut a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice par le mélange acétone/eau/KNO_{3sat} (10/1/0.5). Nous avons ainsi isolé deux produits, l'un correspondant au macrocycle de départ **L1** et le second qui semble correspondre à un sel de complexe de Fe(II). Mais le spectre RMN ¹H obtenu, est très aplati et ne permet pas l'analyse du composé isolé. L'ESI-HRMS a confirmé la présence du macrocycle de départ sans trace d'aucun complexe de Fe(II).

- Le deuxième essai (**entrée 2**) a été étudié à la suite de celui-ci, dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment, mais en augmentant cette fois-ci la température à 90°C. Nous avons essayé de faire précipiter le composé formé à l'aide d'une solution saturée de KPF₆ sans succès même après une longue précipitation. Les mêmes résultats que précédemment ont été observés.

Les carbènes ne se forment pas. La base *t*BuOK ne semble pas permettre la déprotonation des noyaux imidazoliums, ni à température ambiante ni à chaud.

➤ *Emploi de la base amidure LiHMDS*

- Nous avons essayé d'autres bases telle que LiHMDS (*tableau 18*, **entrées 3 et 4**). Les essais ont été réalisés dans des conditions similaires à celles décrites précédemment avec *t*BuOK : un essai à 45°C, puis un autre essai en augmentant la température, à 90°C. Les traitements, pour les **entrées 3 et 4**, sont similaires. Aucun nouveau produit n'est visible sur CCM et seul le ligand de départ **L1** est récupéré dans le cas de ces deux essais.

Par conséquent, il n'y a pas formation de complexes dans le cas des amidures non plus.

➤ *Emploi de la base d'hydrure de sodium NaH*

- Nous nous sommes alors tournés vers les hydrures avec l'emploi de NaH (*tableau 18, entrées 5, 6 et 7*). Plusieurs essais ont été réalisés. Un essai a été maintenu à 45°C, pendant huit heures, un second essai à 90°C pendant 16 heures et un dernier essai a été conduit à 90°C pendant 24 heures.

<i>Essai</i>	<i>Base employée</i>	<i>Température T (°C)</i>	<i>Durée réactionnel</i>	<i>Rdt (%)</i>
5	NaH	45°C	8 heures	-
6	NaH	90°C	16 heures	-
7	NaH	90°C	24 heures	-

Extrait du tableau 18 : Différentes conditions réactionnelles de complexation de L1 avec le précurseur de Fe(II) FeCl₂ en présence de NaH

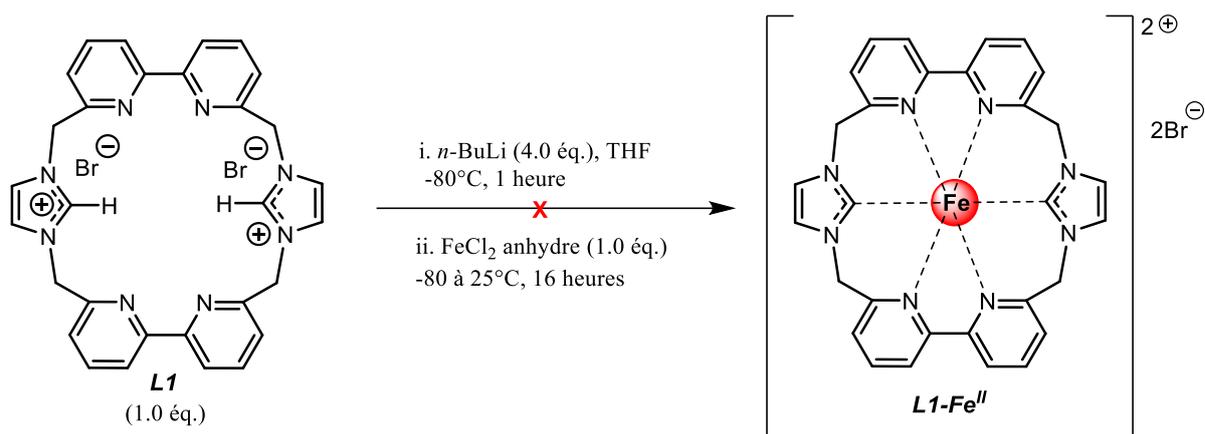
Ces essais ont été infructueux et aucune trace de complexe n'a pu être observée que ce soit en RMN, en ESI-HRMS ni même en UV-Visible.

Par conséquent, les réactions à chaud ne permettent pas la déprotonation ni de ce fait la complexation par le Fe(II). D'autres essais ont alors été réalisés à froid.

▪ *Essai à froid*

Nous avons alors approfondi nos recherches concernant les complexes de Fer(II) avec des ligands macrocycliques et avons alors testé des conditions à froid comme décrit par Anneser¹⁶⁸ (schéma 54) :

¹⁶⁸ Anneser M. R., Elpitiya G. R., Powers X. B., Jenkins D. M., *Organometallics*, **2019**, 38, 4, 981–987.



*Schéma 54 : Essai de complexation du macrocycle **L1** avec FeCl₂ en présence de *n*-BuLi à froid*

Ces réactions se déroulent à -80°C sous atmosphère anhydre. Le solvant adapté à ces conditions de température est le THF. Chaque réactif est préparé séparément et ajouté au fur et à mesure selon la température.

Ainsi, le macrocycle **L1** est mis en suspension dans quelques millilitres de THF anhydre sous atmosphère inerte dans un Schlenk à -80°C. Dans un second Schlenk, le précurseur de Fe(II) est placé en suspension également dans quelques millilitres de THF à -80°C, enfin dans un troisième Schlenk, est placée une solution de *n*-BuLi dans l'hexane à -80°C.

L'addition se déroule ainsi : la solution de *n*-BuLi est additionnée à la solution du macrocycle **L1** sous Argon et à -80°C. Ce mélange est agité pendant une heure. Ensuite, la température de celui-ci est progressivement remontée à une température de 0°C puis il est agité pendant une heure encore. Nous observons alors une coloration jaune foncé, caractéristique de la formation du carbène par la base. Puis, nous redescendons la température à -80°C avant d'y ajouter le précurseur métallique et le mélange réactionnel est agité quelques minutes.

Il est ensuite remonté doucement à température ambiante et laissé agiter pendant toute une nuit à température ambiante.

Nous avons réalisé un suivi CCM, deux tâches ont été observées sur celle-ci, l'une correspondant au ligand **L1** et l'autre, qui ne migre pas, de couleur orange-marron qui semble correspondre à des hydroxydes de Fe(II) formés.

Toutefois, nous avons réalisé la RMN et la ESI-HRMS du brut et nous ne retrouvons que le ligand **L1**, avec des impuretés qui semblent correspondre aux hydroxydes de Fe(II) d'où la coloration observée.

Les conditions à froid, même en employant une base très forte non nucléophile lithiée, telle que *n*-BuLi (pKa d'environ de 45-50), ne permet pas d'observer la formation du complexe de Fe(II).

▪ *Emploi d'une autre base : le phosphazène P₄-tBu*

En parallèle de ces expériences, nous avons alors tenté de déprotoner par une autre base peu nucléophile également. Nous nous sommes inspiré des travaux de Flaig¹⁶⁹ qui a permis la formation *in situ* de carbène grâce au phosphazène base P₄-tBu représentée sur la figure 82 :

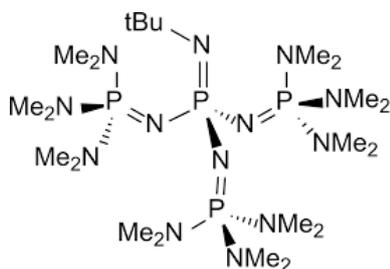


Figure 82 : Structure de la base phosphazène P₄-tBu

La déprotonation des sels d'imidazolium **1a, b** avec la base phosphazène P₄-tBu exemple de métal fort a généré avec succès les dicarbènes libres (**5**) et le monocarbène **6b** en solution (schéma 55).

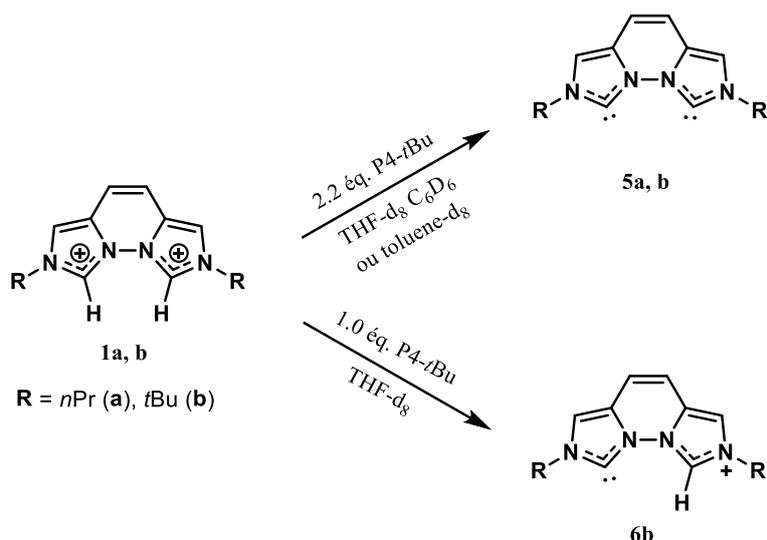


Schéma 55 : Formation de carbènes N-hétérocycliques via P₄-tBu¹⁶⁹

¹⁶⁹ Flaig K. S., Raible B., Mormul V., Denninger N., Maichle-Mössmer C., Kunz D., *Organometallics*, **2018**, 37, 1291.

Nous avons alors effectué la même expérience, dans du THF deutéré, avec le macrocycle **L1**, réalisée directement dans un tube RMN, sous atmosphère d'argon dans une boîte à gants en employant 2,2 équivalents de la base P4-*t*Bu. Nous n'avons observé malheureusement qu'une dégradation du macrocycle **L1** en RMN ^1H .

iii. Autre précurseur de Fe(II) envisagé : $[\text{Fe}\{\text{N}(\text{SiMe}_3)_2\}_2]$

D'autres méthodes sont employées dans la littérature dans le cas des complexes de Fe(II) en présence de ligands NHCs. Les réactions de métallation des précurseurs de Fe(II) basiques de Brønsted $[\text{Fe}\{\text{N}(\text{SiMe}_3)_2\}_2]$ **11** ou $[(\text{THF})\text{Fe}\{\text{N}(\text{SiMe}_3)_2\}_2]$ avec des sels de *bis*-imidazolium **13** sont une voie commode pour obtenir des complexes de Fe(II) *bis*-NHCs¹⁷⁰ **14** (schéma 56).

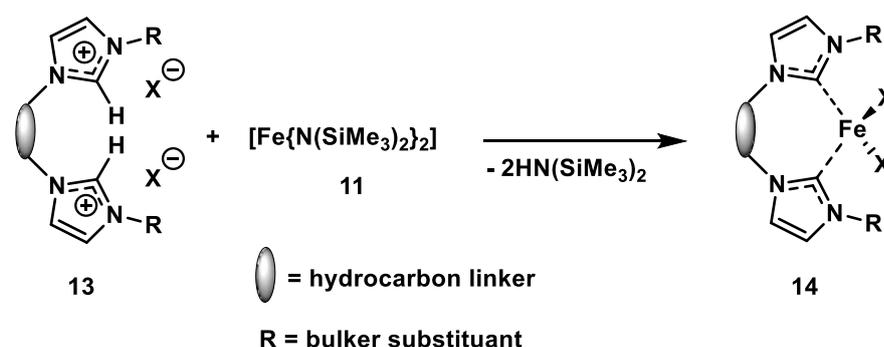


Schéma 56 : Métallation de ligands NHCs par des précurseurs de Fe(II) basiques tel que $[\text{Fe}\{\text{N}(\text{SiMe}_3)_2\}_2]$

Cette méthode est également très employée dans le cas des complexes de Fe(II) macrocycliques di- et tétra-NHCs^{171, 172, 173, 174}.

¹⁷⁰ Ingleson M. J., Layfield R. A., *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 3579-3589.

¹⁷¹ Schremmer C., Cordes C., Klawitter I., Bergner M., Schiewer C. E., Dechert S., Demeshko S., John M. J., Meyer F., *Chem. Eur. J.*, **2019**, 25, 15, 3918-3929.

¹⁷² Weiss D. T., Anneser M R., Haslinger S., Pöthig A., Cokoja M., Basset J.-M., Kühn F. E., *Organometallics*, **2015**, 34, 20, 5155-5166.

¹⁷³ Klawitter I., Anneser M. R., Dechert S., Meyer S., Demeshko S., Haslinger S., Pöthig A., Kühn F. E., Meyer F., *Organometallics*, **2015**, 34, 2819-2825.

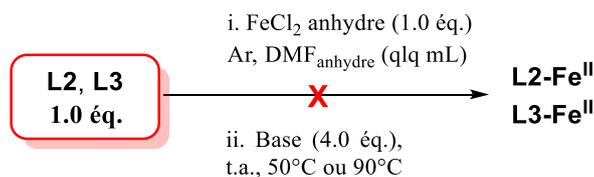
¹⁷⁴ Broere D. L., Brosnahan A. et. Holland P. L., *Inorg. Chem.* **2017**, 56, 3140-3143.

Ce précurseur de Fe(II) possédant une base interne, est très sensible à l'air et doit être préparée *in situ* dans une boîte à gants. Sa synthèse étant très délicate à réaliser, nous n'avons malheureusement pas pu l'isoler.

Après ces nombreux essais de complexation réalisés en faisant varier le précurseur de Fe(II), la base, la température et la durée de réaction de complexation, il semble que la géométrie du macrocycle **L1** ne permette pas la formation du complexe octaédrique attendu. Nous décrirons dans le paragraphe suivant, l'étude théorique du complexe **L1-Fe(II)** permettant de confirmer ces observations.

❖ Cas des macrocycles **L2-L3**

Après avoir effectué des essais de complexation avec **L1**, nous nous sommes également intéressés aux ligands **L2** et **L3**. Les mêmes études ont été réalisées avec ces deux macrocycles en présence de Fe(II) (schéma 57).



*Schéma 57 : Différents essais de complexation réalisés à chaud et à température ambiante de **L2** et **L3** avec FeCl₂*

Des essais ont été réalisés à chaud (à 50°C ou à 90°C) et à température ambiante, avec LiHMDS et NaH comme bases. Les macrocycles **L2** et **L3** se sont malheureusement dégradés à chaud. A température ambiante, aucune complexation n'a été observée, que ce soit avec **L2** ou **L3**. La RMN a confirmé ces dégradations de **L2** et **L3** à chaud et directement à température ambiante pour **L3**.

2. Etudes théoriques

Des calculs théoriques de type DFT ont été réalisés, par le Dr. B. Fournier de l'Université de Paris-Saclay, sur le complexe [**L1-Fe(II)**] à l'aide du package GAUSSIAN 09¹⁷⁵. La fonctionnelle B3LYP et la base de fonctions LANL2DZ ont été utilisées. Dans un premier temps, le complexe a été considéré *in vacuum*. Dans un second temps, un modèle implicite de solvant PCM, « Polarizable Continuum Solvation », fut appliqué pour prendre en compte les effets du solvant : THF ou DMF¹⁷⁶. Après chaque optimisation, les fréquences vibrationnelles furent calculées afin de s'assurer de l'absence de fréquences imaginaires, et la stabilité du système vérifiée. Une coordination octaédrique pour le site du Fe(II) est attendue dans ce complexe.

L'analyse de la géométrie du site de coordination de l'atome de Fer révèle un alignement des atomes C des groupements imidazole avec l'atome Fe (figure 83). Les atomes N des groupements bipyridine n'appartiennent pas au plan perpendiculaire à l'axe « C-Fe-C », noté **Z**. Cependant, les bissectrices des angles de liaisons N1-Fe-N2 et N3-Fe-N4, respectivement **X1** et **X2**, sont alignées et perpendiculaires à cet axe **Z** (en rouge dans la figure 83.b). Ces angles de liaisons N1-Fe-N2 et N3-Fe-N4, notés également α_1 et α_2 , sont d'environ 79 degrés (tableau 19). La géométrie du site s'écarte d'une coordination octaédrique idéale par une inclinaison des bipyridines. Les vecteurs **Y1** et **Y2**, illustrés figure 83.c, appartiennent aux plans des angles de liaison N1-Fe-N2 et N3-Fe-N4 et sont perpendiculaires à la bissectrice.

Les inclinaisons des bipyridines sont données par les angles φ_1 et φ_2 , entre les vecteurs **Y1** et **Y2**, et l'axe **Z** (figure 83.c). Leurs valeurs sont d'environ 112 degrés. Les bipyridines sont ainsi inclinées de 22 degrés, ce qui est significatif.

¹⁷⁵ Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Petersson G. A., Nakatsuji, H. X. Li, Caricato M., Marenich A., Bloino J., Janesko B. G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H. P., Ortiz J. V., Izmaylov A. F., Sonnenberg J. L., Williams-Young D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V. G., Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery Jr J. A., Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K. N., Staroverov V. N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J., Cossi M., Millam J. M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J. B., Fox D. J., Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

¹⁷⁶ Tomasi J., Mennucci B., Cammi R., Quantum Mechanical Solvation Models, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 2999–3094.

Distances (Å)	Environnement		
	<i>in vacuum</i>	THF	DMF
Fe-C1	1.9447	1.9362	1.9397
Fe-C2	1.9448	1.9362	1.9397
Fe-N1	2.0744	2.0584	2.0625
Fe-N2	2.0762	2.0584	2.0626
Fe-N3	2.0745	2.0593	2.0637
Fe-N4	2.0746	2.0593	2.0637

Angles (deg.)	Environnement		
	<i>in vacuum</i>	THF	DMF
α_1	78.601	78.218	78.928
α_2	78.624	78.221	78.909
φ_1	111.953	111.802	111.624
φ_2	111.905	111.838	111.592

Tableau 19: Géométrie prédite par calculs théoriques du site de coordination de l'atome Fe des structures du complexe [**L1-Fe(II)**]. Calculs type DFT/B3LYP/LANL2DZ *in vacuum* et en utilisant des modèles de solvant implicite PCM du THF et du DMF. Les angles α et φ sont définis sur la figure 83.

On peut constater que la prise en compte par un modèle PCM du solvant affecte peu la géométrie du site de coordination avec une variation sur les angles inférieur au degré.

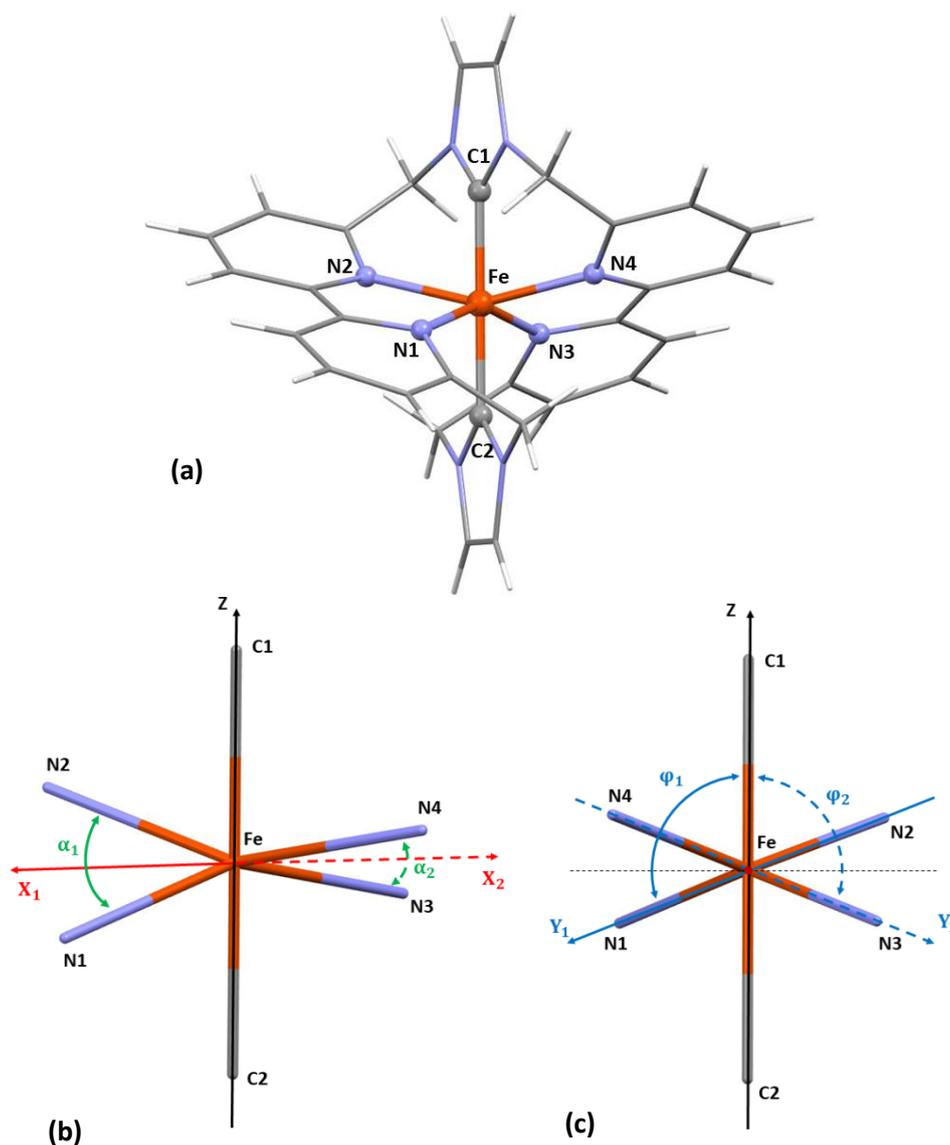


Figure 83 : Illustrations du site de coordination de l'atome de Fer du complexe [L1-Fe] prédite par calcul théorique DFT/B3LYP/LANL2DZ. Vue du site de coordination au sein du complexe (a) et description des angles caractéristiques du site (b) et (c). Les vecteurs X_1 et X_2 sont les bissectrices des angles N1-Fe-N2 (α_1) et N3-Fe-N4 (α_2) respectivement (b). Les vecteurs Y_1 et Y_2 sont respectivement dans les plans des angles N1-Fe-N2 et N3-Fe-N4, et perpendiculaires à leurs bissectrices, et φ_1 et φ_2 , les angles que font les vecteurs Y_1 et Y_2 avec l'axe Z

Une recherche dans la base de données CSD (Cambridge Structural Database) des complexes Fer de site de coordination similaire n'a pas permis d'identifier de structure cristalline présentant un tel écart par rapport à la géométrie octaèdre idéale. Cela permet d'apporter une

première explication aux problèmes expérimentaux rencontrés lors des essais de complexation. Le système macrocyclique est peut-être trop contraint et ne permet pas d'envisager la complexation de métaux de géométrie octaédrique.

b. Etudes de complexation en présence d'Argent(I)

Les complexes d'Ag(I)-NHCs sont très connus et décrits dans la littérature comme étant des précurseurs pour la préparation de complexes métalliques NHC *via* des réactions de transmétallation (*cf.* chapitre I).

De nombreuses études de transmétallation ont été notamment reportées à partir de complexes NHC-Ag(I) par l' Au(I)^{177,178,179,180}. Notre idée a alors été de réaliser une transmétallation Ag(I)-Fe(II) même s'il n'existe pas à ce jour d'études portant sur des transmétallations NHC-Fe(II) *via* l'Ag(I). Notre choix s'est porté sur l'Ag(I) car ce dernier présente une géométrie linéaire. Cela permettait, d'une part, d'accéder d'abord à la formation *in situ* du carbène NHC-Ag(I) puis, d'autre part, de remplacer l'Ag(I) par le Fe(II) par réaction de transmétallation.

Nous avons effectué différents essais de complexation des macrocycles **L1** à **L6** avec deux précurseurs d'Ag(I).

i. Essais de complexation avec AgNO₃

Des essais ont d'abord été réalisés à l'aide de nitrate d'Argent AgNO₃, comme décrit par Radloff¹⁸¹, mais ont malheureusement été infructueux. Nous ne détaillerons pas ces essais.

ii. Essais de complexation avec Ag₂O

La méthode classique de métallation par l'Ag(I) pour la synthèse des complexes Ag(I)-NHCs est celle utilisant l'oxyde d'argent Ag₂O comme précurseur métallique. La déprotonation

¹⁷⁷ Hahn F. E., Radloff C., Pape T., Hepp A., *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 10900-10904.

¹⁷⁸ Fei F., Lu T., Chen X.-T., Xue Z.-L., *New J. Chem.*, **2017**, *41*, 13442-13453.

¹⁷⁹ Zhang Y.-W., Das R., Li Y., Wang Y.-Y., Han Y.-F., *Chemistry- An European Journal*, **2019**, *25*, 21, 5472-5479.

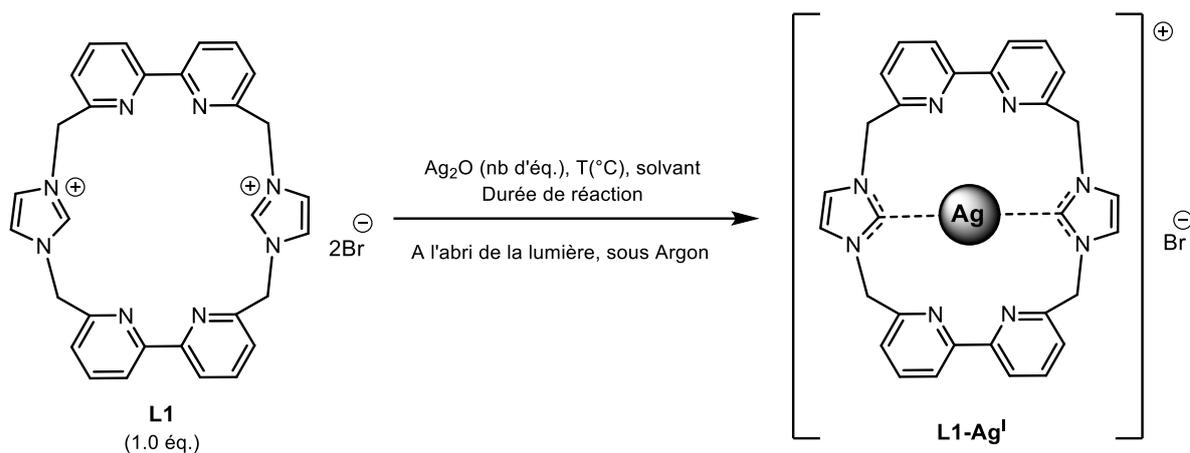
¹⁸⁰ Monticelli M., Baron M., Tuburo C., Bellemin-Laponnaz S., Graiff C., Bottaro G., Armelao L., Orian L., *ACS Omega*, **2019**, *4*, 4192-4205.

¹⁸¹ Radloff C., Gong H.-Y., Schulte to Brinke C., Pape T., Lynch V. M., Sessier J. L., Hahn F. E., *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 13077-13081.

s'effectue alors *in situ* car Ag_2O possède des propriétés basiques. Nous utiliserons alors ce précurseur d'Ag(I) pour les différents essais de complexation. Toutes les expériences ont été réalisées à l'abri de la lumière, sous argon.

❖ Cas du macrocycle **L1** :

Nous avons d'abord tenté plusieurs essais de complexation avec le macrocycle **L1** en présence d' Ag_2O :



Essai	Nombre d'éq. Ag_2O	Durée de réaction	Solvant	Température T (°C)	Rdt (%)
1	3,0	24 heures	$\text{CH}_3\text{CN}_{\text{anhydre}}$	55°C	-
2	1,5	35 heures	$\text{CH}_3\text{CN}_{\text{anhydre}}$	Reflux	-
3	3,0	35 heures	CD_3CN	Reflux	-
4	3,0	48-72 heures	$\text{CH}_3\text{CN}_{\text{anhydre}}$	Reflux	-
5	1,5	18 heures	DCM/MeOH	t.a.	-
6	3,0	18 heures	DCM/MeOH	t.a.	-
7	2,0	16 heures	H_2O	t.a.-35°C	-
8	4,0	3 jours	$\text{DMF}_{\text{anhydre}}$	50°C	-
9	2,5	7 jours	$\text{DMF}_{\text{anhydre}}$	t.a.	25%

Tableau 20 : Différentes conditions réactionnelles pour la complexation de **L1** avec le précurseur d'Ag(I), Ag_2O

➤ Essais réalisés dans l'acétonitrile anhydre (entrées 1 à 4 du tableau 20)

- En s'inspirant de l'étude réalisée par Zhang¹⁷⁹, nous avons effectué un premier essai (tableau 20, entrée 1) en mélangeant un équivalent du ligand **L1** avec un excès, soit trois équivalents d'Ag₂O, dans de l'acétonitrile anhydre et en agitant ce mélange pendant 24 heures à une température comprise entre 50 et 55°C. Après filtration sur célite, pour éliminer le précipité de bromure d'argent AgBr et les résidus insolubles formés lors de la réaction, puis après évaporation du filtrat, nous avons réalisé le traitement décrit par les auteurs à savoir que nous avons repris une partie solide dans quelques millilitres d'acétonitrile puis nous avons ajouté quelques millilitres de diéthyléther. Toutefois, nous n'avons observé la formation d'aucun précipité. Une autre partie du solide a alors été directement analysé en RMN et en ESI-HRMS. Cependant, aucun complexe d'Ag(I) n'a été observé. En effet, la RMN ¹H a montré que les deux protons des carbènes sont toujours présents avec une intégrale d'environ 1,8 pour 2 protons, c'est-à-dire qu'environ 0,2 proton a disparu, soit 10% de conversion. Nous n'observons pas en RMN ¹³C le pic caractéristique du carbène-Ag aux alentours de 180-200 ppm. L'ESI-HRMS a détecté la présence seule du ligand **L1**.
- Le deuxième essai (tableau 20, entrée 2) est inspiré des travaux de Deissler¹⁸². Ainsi une suspension d'un équivalent du macrocycle **L1** est mélangé à environ 1,5 équivalents d'Ag₂O dans de l'acétonitrile anhydre sous atmosphère d'argon. La solution est agitée et chauffée à reflux pendant environ 35 heures. Après le même traitement que celui employé précédemment, c'est-à-dire après filtration sur célite et évaporation, un spectre RMN ¹H a été réalisé. Cependant, les protons carbéniques sont toujours présents, et l'intégrale est d'environ 1,6 pour 2 protons soit 20% de conversion.
- Pour pouvoir observer de plus près la faisabilité ou non des carbènes, une étude cinétique RMN ¹H à une température d'environ 90°C (reflux d'acétonitrile) a été effectuée dans l'acétonitrile deutéré directement dans un tube RMN (tableau 20, entrée 3). Elle a été menée selon les mêmes conditions expérimentales que celles employées

¹⁸² Deissler C., Rominger F., Kunz D., *Dalton Trans.*, **2009**, 35, 7152-7167.

dans l'**entrée 2**, avec 1,0 équivalent du macrocycle **L1**, en présence de 1,5 équivalents d'Ag₂O dans CD₃CN. Comme aucune déprotonation n'a été observée au bout de 16 heures, nous avons ensuite ajouté 1,5 équivalents d'Ag₂O. Le spectre RMN ¹H montre que l'intégrale des protons carbéniques est d'environ 1,5 pour 2 protons, avec 25% de conversion. L'ESI- HRMS détecte uniquement le macrocycle **L1** seul.

La déprotonation semble se faire très lentement.

- Pour vérifier cela, nous avons réalisé cette expérience dans un Schlenk directement (*tableau 20, entrée 4*) dans les mêmes conditions expérimentales que l'**entrée 3**, mais cette fois-ci 3,0 équivalents d'Ag₂O sont ajoutés initialement au macrocycle **L1**. Cependant, la réaction est agitée à reflux pour une durée plus longue, soit pendant près de 72 heures.

Un suivi RMN ¹H du filtrat a montré que l'intégrale des protons des noyaux imidazolium C(2')-H ne semble diminuer que très légèrement et est d'environ 1,4 pour 2 protons, soit 30% de conversion. Cela confirme que la réaction est lente. Cependant, nous avons également tenté des réactions plus longues (4-5 jours) mais les valeurs des intégrales des protons des carbènes ne diminuent que de peu.

D'autres essais ont alors été effectués en changeant de solvant.

➤ Essais réalisés dans un mélange de CH₂Cl₂/MeOH (entrées 5 et 6 du tableau 20)

<i>Essai</i>	<i>Nombre d'éq. Ag₂O</i>	<i>Durée de réaction</i>	<i>Solvant</i>	<i>Température T (°C)</i>	<i>Rdt (%)</i>
5	1,5	18 heures	CH ₂ Cl ₂ /MeOH	t.a.	-
6	3,0	18 heures	CH ₂ Cl ₂ /MeOH	t.a.	-

*Extrait du tableau 20 : Différentes conditions réactionnelles de complexation de **L1** avec Ag₂O dans un mélange de CH₂Cl₂/MeOH*

À la suite de ces essais, nous avons alors décidé de changer de solvant en employant un mélange de CH₂Cl₂/MeOH, comme décrit dans par Monteiro¹⁸³.

- Le premier essai (*tableau 20, entrée 5*) a été réalisé selon la méthode suivante : un équivalent du ligand **L1** a d'abord été mis en suspension dans quelques millilitres de dichlorométhane (CH₂Cl₂). La suspension est agitée et environ 1 millilitre de MeOH est ensuite ajouté avec 1,5 équivalents d'oxyde d'Argent(I). La réaction est maintenue sous agitation à température ambiante pendant 18 heures.
- En parallèle, un autre essai (*tableau 20, entrée 6*) a été réalisé selon les mêmes conditions opératoires mais avec trois équivalents d'Ag(I).

Cependant, à la fin des deux réactions, après filtration sur célite, nous avons récupéré le ligand **L1** intact dans le filtrat. L'argent n'a alors pas réagi en employant ce mélange de solvants à température ambiante.

Nous nous sommes alors tournés vers une littérature plus spécifique de la formation de complexes macrocycliques NHCs-Ag.

➤ Essai réalisé dans l'eau (entrée 7 du tableau 20)

<i>Essai</i>	<i>Nombre d'éq. Ag₂O</i>	<i>Durée de réaction</i>	<i>Solvant</i>	<i>Température T (°C)</i>	<i>Rdt (%)</i>
7	2,0	16 heures	H ₂ O	t.a.-35°C	-

Extrait du tableau 20 : Essai de complexation de **L1** avec le précurseur d'Ag(I) Ag₂O dans l'eau

L'essai **7** a été inspiré des travaux de Hahn¹⁷⁷. Le macrocycle tétracarbénique synthétisé par les auteurs, sous forme de sel de bromure Br⁻, est hydrosoluble. Ils profitent alors de cette propriété

¹⁸³ Monteiro D. C. F., Phillips R. M., Crossley B. D., Fielden J., Willans C. E., *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 3720-3725.

pour lancer la réaction de complexation dans l'eau. De la même manière, les macrocycles **L1** à **L6**, sous forme de sel de bromure sont également solubles dans l'eau.

- Nous avons alors lancé un essai semblable, (*tableau 20, entrée 7*) en mettant en réaction 1,0 équivalent du macrocycle **L1** et 2,0 équivalents d'Ag₂O, dans l'eau, pendant une nuit à température ambiante, puis une heure à 35°C, comme pour les travaux de Hahn¹⁷⁷. Après analyse par RMN ¹H, nous avons pu constater une légère diminution de l'intégrale à environ 1,5 pour 2 protons soit 25% de conversion. Cette méthode semble alors inadéquate, malgré la solubilité du ligand dans l'eau, d'une répétition d'une série d'essais à différentes durées de réaction et des quantités d'oxyde d'argent(I) en excès.

➤ Essai réalisé dans le DMF anhydre (*entrées 8, 9 et 10 du tableau 20*)

Les essais suivants ont alors été effectués dans un autre solvant, le DMF anhydre. Ce solvant est très employé dans la littérature¹⁷⁷ dans le cas de la complexation des macrocycles NHCs avec l'Ag(I).

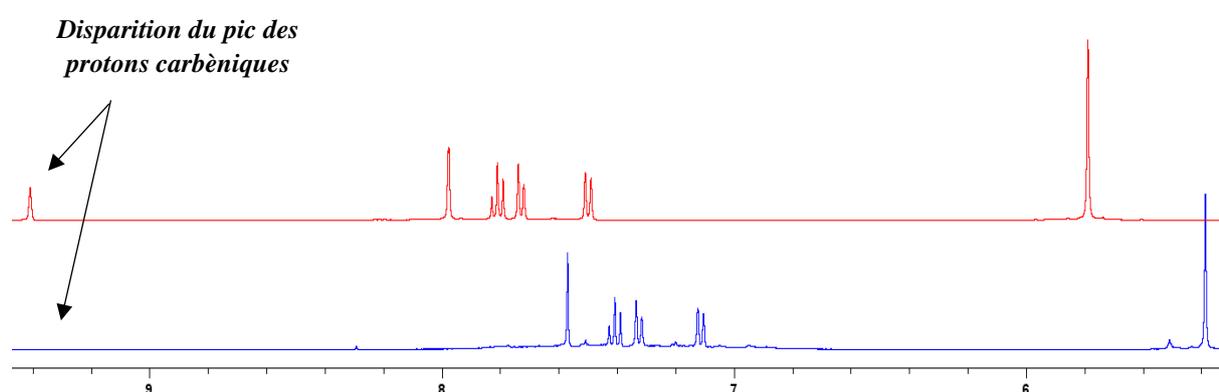
<i>Essai</i>	<i>Nombre d'éq. Ag₂O</i>	<i>Durée de réaction</i>	<i>Solvant</i>	<i>Température T (°C)</i>	<i>Rdt (%)</i>
8	4,0	3 jours	DMF _{anhydre}	50°C	-
9	2,5	7 jours	DMF _{anhydre}	t.a.	25%

Extrait du tableau 20 : Différentes conditions réactionnelles de complexation de **L1** avec le précurseur d'Ag(I) Ag₂O dans du DMF anhydre

- L'essai réalisé (*tableau 20, entrée 8*) a été inspiré des conditions opératoires décrites également par Hahn¹⁷⁷, au cours de laquelle 1,0 équivalent de **L1** est solubilisé dans quelques millilitres de DMF anhydre en présence de 4,0 équivalents d'oxyde d'argent(I). Cette solution est agitée et chauffée à 50°C pendant environ trois jours. Nous avons partagé notre milieu réactionnel, afin d'effectuer deux traitements différents : une fraction du mélange a été filtrée sur célite, puis évaporée. Quant à la deuxième fraction, nous y avons ajouté quelques millilitres de diéther. Cependant, aucun

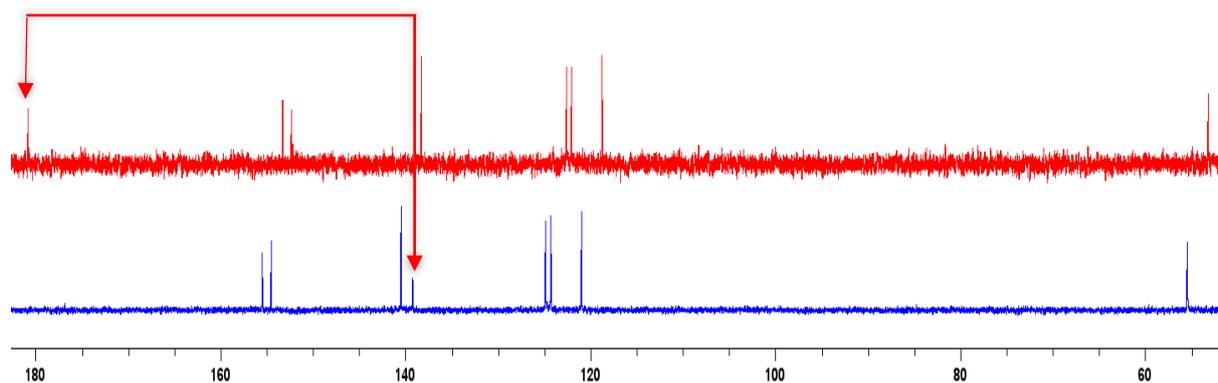
précipité ne s'est formé. L'analyse en RMN ^1H de la première fraction nous a permis de constater que l'intégrale des protons carbéniques semblent diminuer avec un ratio d'environ 1,2 pour 2, c'est-à-dire qu'environ 0,8 proton a disparu, avec donc 40% de conversion. Cette réaction semble être alors plus efficace en termes de conversion que les précédentes. D'autres essais ont été réalisés à 50°C, dans les mêmes conditions que l'entrée **8**, en laissant la réaction plus d'une semaine. Nous avons alors constaté une dégradation de **L1** au cours du temps.

- Ainsi, un essai (tableau 20, entrée **9**), inspiré des conditions expérimentales de Fei¹⁷⁸, a alors été réalisé à température ambiante dans du DMF anhydre, en commençant d'abord en présence d'un léger excès d'Ag₂O, soit de 2,5 équivalents, durant une semaine. Le spectre RMN ^1H dans le DMSO-d₆ nous a permis d'observer une disparition totale des protons carbéniques au bout de 7 jours (figure 84). De plus, nous observons un blindage des déplacements chimiques des protons du spectre du complexe d'Ag(I) par rapport au ligand **L1** seul.



*Figure 84 : Superposition des spectres RMN ^1H (DMSO-d₆) du ligand **L1** seul et de l'essai de complexation de **L1** avec Ag₂O*

La RMN ^{13}C a également montré la disparition du pic du carbone portant les protons carbéniques aux alentours de $\delta = 138$ ppm et l'apparition d'un pic caractéristique du carbone de la liaison carbone-Argent à environ $\delta = 182$ ppm (figure 85).



*Figure 85 : Superposition des spectres RMN ¹³C (DMSO-d₆) du ligand **L1** seul et de l'essai de complexation de **L1** avec Ag₂O*

Le spectre 2D HSQC a également permis de confirmer la disparition de la tâche de corrélation entre les protons carbéniques et le carbone porteur de ces protons (figure 86) :

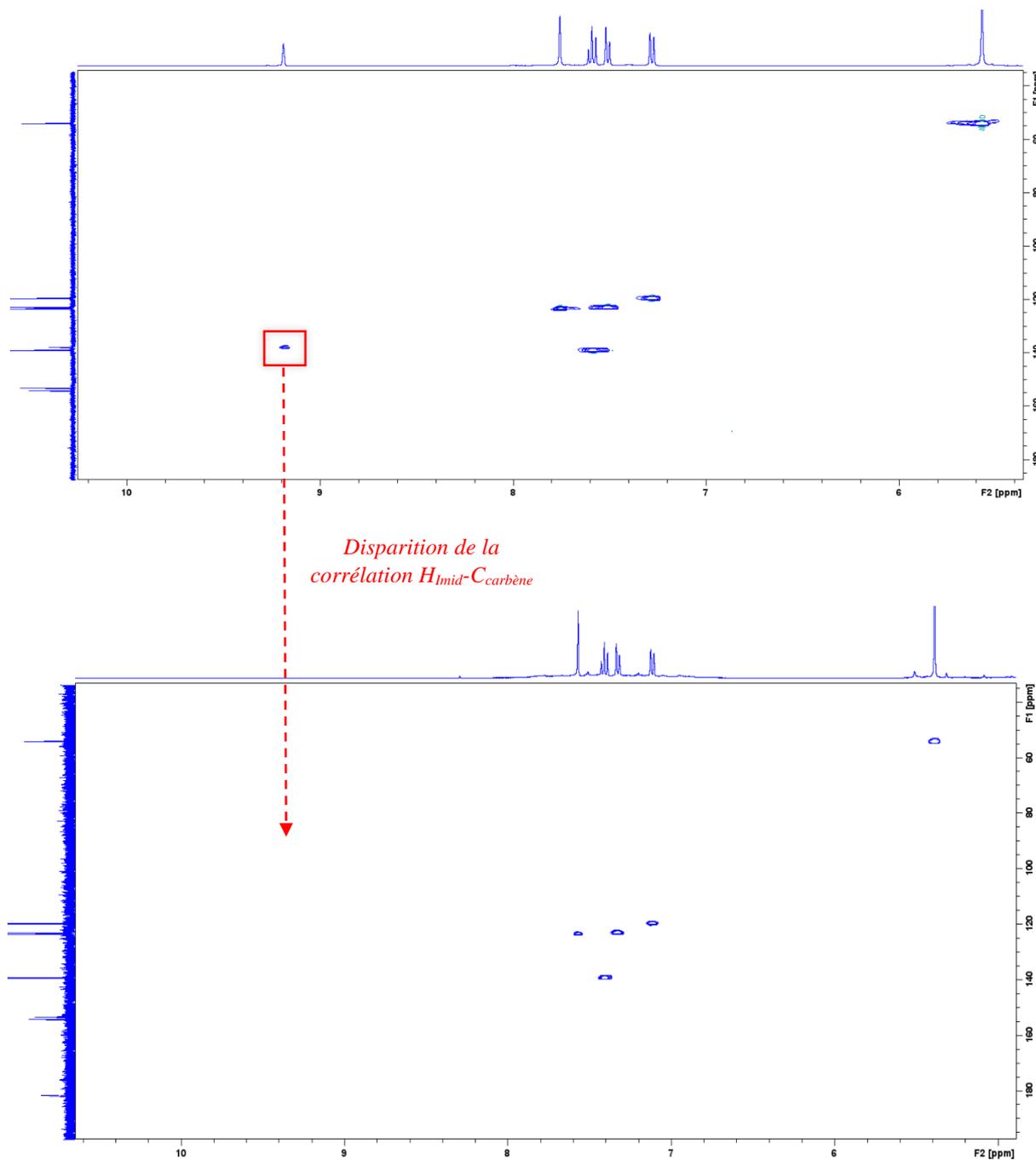
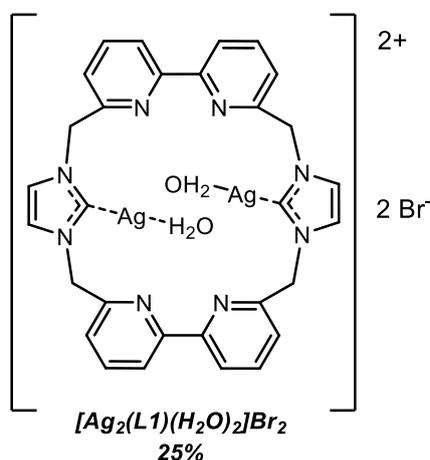


Figure 86 : Superposition respective des spectres HSQC (DMSO-d_6) du ligand **L1** seul et de l'essai de complexation de **L1** avec Ag_2O

De plus, l'ESI-HRMS a principalement détecté le pic de masse du ligand **L1** seul mais a également détecté un massif isotopique correspondant à celui de l'Argent avec un rapport $m/z = 371.0218 [M-2H]^{2+}$. Cela est proche, à 2 protons près, de la valeur m/z d'un complexe **L1-2Ag^I** associé à deux molécules d'eau [**Ag₂(L1)(H₂O)₂Br₂**] (figure 87). Nous avons obtenu un rendement de 25% de ce complexe.



*Figure 87 : Structure du complexe d'Ag(I) avec le macrocycle **L1** supposé*

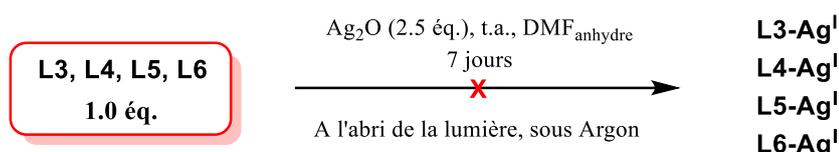
Ces études nous ont permis de comprendre certains points concernant la déprotonation des protons C(2')-H des imidazoliums. D'une part, celle-ci peut se faire malgré la structure du macrocycle **L1**, pas de gêne stérique comme nous pouvions l'imaginer. D'autre part, que le temps réactionnel permettant la déprotonation est long, et au minimum d'une semaine.

Comme nous l'avons précisé au début de cette partie concernant les complexes d'Ag(I), très peu d'études portent sur la transmétallation Ag(I)-Fe(II).

Même si la complexation de ces macrocycles semble difficile à réaliser nous avons tout de même voulu tenter un essai sur le complexe [**Ag₂(L1)(H₂O)₂Br₂**] obtenu en utilisant FeCl₂ comme précurseur métallique. Toutefois, en raison des faibles quantités isolées dans le cas du complexe [**Ag₂(L1)(H₂O)₂Br₂**], il a été difficile de réaliser la transmétallation correctement. Une dégradation a été observée et aucun complexe de Fe(II) n'a pu être détecté.

❖ Cas des macrocycles **L2-L6**

Malheureusement, en raison de la faible quantité du composé **L2** isolé et de la difficulté à le synthétiser, les études de complexation avec Ag(I) n'ont pas pu être réalisées sur ce macrocycle. Des mêmes études ont été réalisées sur les macrocycles **L3** à **L6** en employant les mêmes conditions expérimentales, c'est-à-dire avec 2,5 équivalents d'Ag₂O, à température ambiante, dans du DMF anhydre pendant une durée totale de 7 jours (schéma 58).



*Schéma 58 : Schéma réactionnel de complexation des macrocycles **L3** à **L6** avec Ag₂O*

Aucun complexe n'a pu être observé en ESI-HRMS dans les essais de complexation de l'Ag(I) avec ces ligands. Néanmoins, en RMN ¹H, nous observons, dans le cas de **L6**, la disparition totale des protons carbéniques mais malheureusement nous n'avons pu l'isoler en raison de la très faible quantité obtenue.

Dans le cas de **L3**, une intégrale d'environ 0,8 pour 2 protons, soit 60% de conversion en carbène a été observée, ce qui est très encourageant.

Dans le cas des ligands **L4** et **L5**, aucune disparition des pics correspondant aux protons carbéniques, n'a pu être observée et l'ESI-HRMS a permis de montrer uniquement les pics de masse des macrocycles de départ.

Des études de complexation ont également été réalisées avec le composé **L1''** que nous allons détailler par la suite.

II. Etude des complexes dans le cas du dérivé *N*-bis-hétérocyclique diméthyl-bis-imidazolium **L1''**

Nous avons réalisé différents essais sur le composé **L1''**. Cela ne fut pas possible avec les composés **L2''** et **L3''** en raison de leurs quantités insuffisantes en dépit de nos efforts à réaliser leurs synthèses à plus grande échelle. Lors des essais de complexation sur **L1''**, les métaux suivants ont été considérés : Cu(I), Ag(I) et Pt(II), tous très employés dans le domaine biomédical.

1. Etudes expérimentales

a. Etudes de complexation en présence de Cuivre(I)

Nous avons choisi de réaliser un essai de complexation sur **L1''** car il possède une géométrie tétraédrique en raison des 2 azotes de la bipyridine et des 2 carbènes. C'est pourquoi nous utilisons alors un précurseur de Cu(I), métal qui s'organise dans ce type de géométrie.

Nous avons donc utilisé la molécule **L1'**, intermédiaire isolé lors de la synthèse du macrocycle **L1**, que nous avons méthylié selon une méthode classique afin de quaternariser l'azote et ainsi former le sel de bis-imidazolium **L1''**. Nous pouvons ensuite envisager la préparation des carbènes sur les unités imidazolium et ainsi la complexation avec le précurseur de Cu(I) (schéma 59). De nombreux essais ont été réalisés avec le Cu(I) mais nous nous attarderons, dans cette partie, uniquement à l'essai de complexation fructueux.

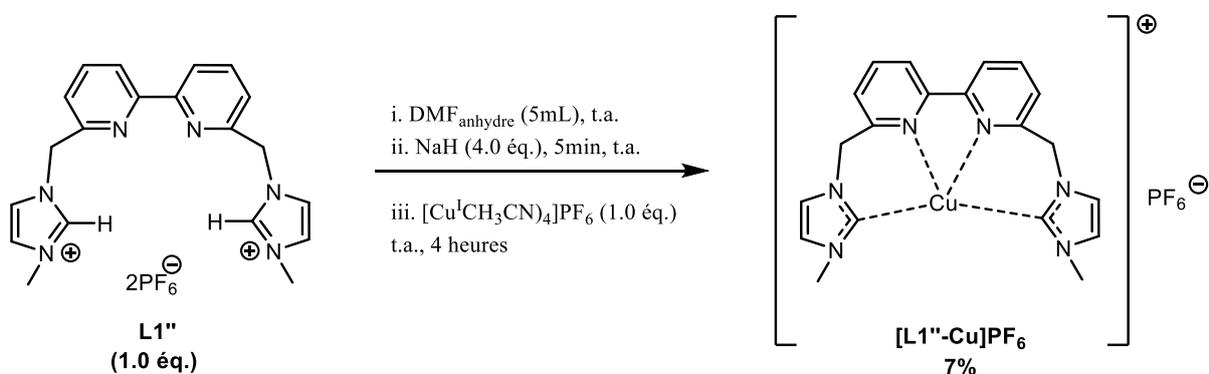


Schéma 59 : Essai de complexation de **L1''** avec [Cu(CH₃CN)₄]PF₆

Nous avons choisi l'hydrure de sodium en tant que base. Comme nous l'avons vu précédemment, il s'agit d'une base forte et non encombrante. L'hexafluorophosphate de tétrakis(acétonitrile) de cuivre(I) est un sel de formule $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$. Il s'agit d'un solide incolore qui est utilisé dans la synthèse d'autres complexes de cuivre.

Nous avons dissous l'intermédiaire **L1''** dans quelques millilitres de DMF anhydre. Ensuite, 4,0 équivalents de base ont été ajoutés et la solution est agitée pendant quelques minutes. Nous observons un changement de couleur progressif allant d'une solution incolore à jaune clair, puis vif. Pour finir, le précurseur de Cu(I) est ajouté et la solution est agitée pendant environ 4 heures. Une solution de couleur rouge brique est alors obtenue. Quelques milligrammes d'une poudre rouge-brique sont isolés après purification sur colonne sur gel de silice dans un éluant de type acétone/eau/ KNO_3 saturé (10/1/0,5), avec un rendement de 7%. La RMN ^1H , malgré sa très faible résolution, a permis de confirmer la formation du complexe de Cu(I) avec la disparition totale des protons carbéniques et l'ESI-HRMS (figure 88) a permis d'observer le pic de masse du complexe de Cu(I) de $m/z = 552.0670$ [M] qui correspond bien à la valeur attendue.

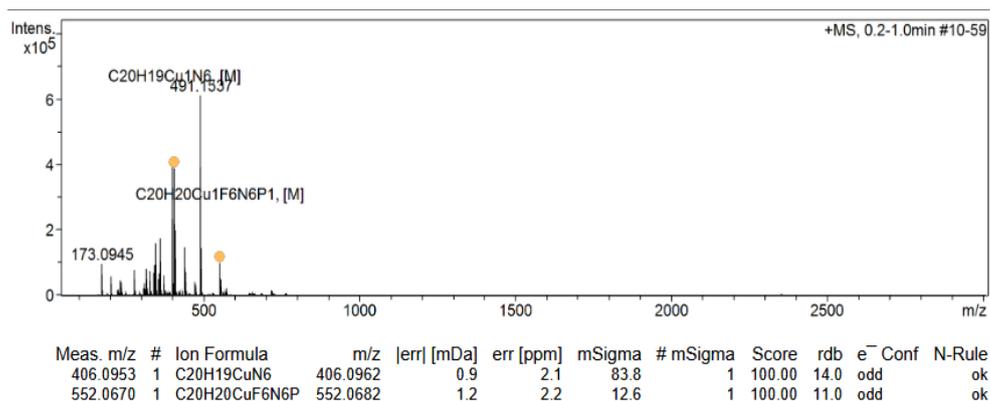


Figure 88 : Spectre de masse du complexe de $[\text{L1''}\text{-Cu(I)]PF}_6$ obtenue

Le premier essai de complexation avec le Cu(I) a donc été concluant.

D'autres essais ont alors été effectués en augmentant les quantités des réactifs de quelques centaines de milligrammes. Cependant, le complexe de cuivre n'a pu être isolé. Seul le précurseur **L1''** a été récupéré après purification sur colonne sur gel de silice dans un éluant de type acétone/eau/ KNO_3 saturé (10/1/0.5). L'augmentation des quantités de réactifs n'a pas permis d'observer ni d'isoler un complexe de Cu(I).

b. Etudes de complexation en présence d'Argent(I)

- Nous avons, dans un premier temps, réalisé un essai de complexation de **L1''**, inspiré de la littérature¹⁸², avec 1,3 équivalents d'Ag₂O dans de l'acétonitrile anhydre. En effet le ligand **L1''** est soluble dans ce solvant (schéma 60) :

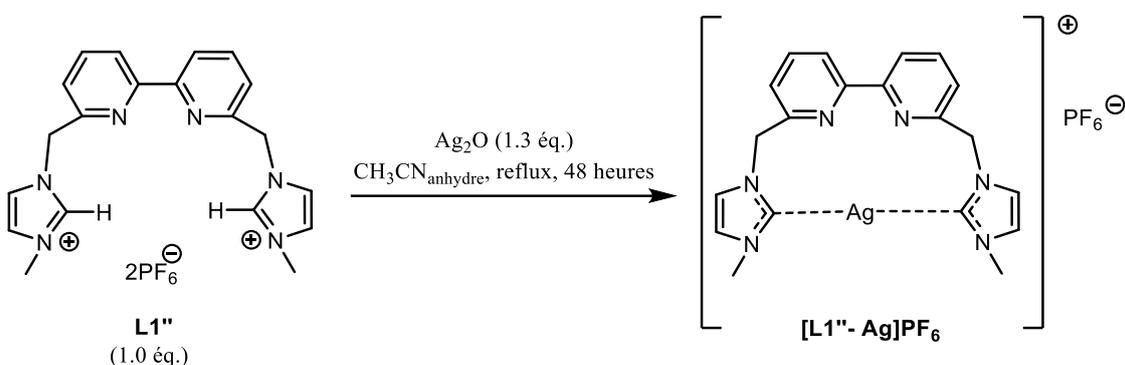


Schéma 60 : Essai de complexation de **L1''** avec Ag_2O dans l'acétonitrile

Cette synthèse a été réalisée à l'abri de la lumière. Au bout de 24 heures, nous observons la formation d'un léger précipité. Un spectre RMN ¹H est effectué au bout de 48 heures après traitement de la réaction et celui-ci montre que, le complexe n'a malheureusement pas eu le temps de se former car les pics caractéristiques du ligand de départ et donc les protons des imidazoles sont toujours présents sur le spectre. Il n'y a par conséquent pas encore eu formation des carbènes.

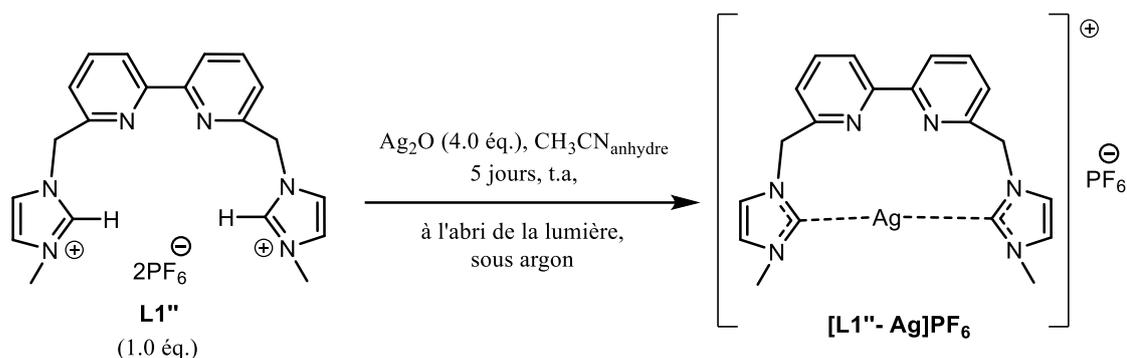
Nous avons réalisé la même réaction en la laissant plus de 48 heures cette fois-ci. En effet, et d'après la littérature¹⁸⁴, il semblerait que la complexation de l'Ag(I) nécessite parfois beaucoup de temps et nous avons donc souhaité la laisser au minimum 5 jours pour que nous puissions observer la disparition des protons carbéniques.

Cependant, les mêmes résultats ont été observés et n'ont pas permis de conclure quant à la formation du complexe d'Ag(I) impliquant les carbènes.

¹⁸⁴ Wang W., Cui L., Sun P., Shi L., Yue C., Li F., *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 9846-9929.

Ensuite, deux études ont été réalisées en parallèle, l'une a permis d'observer la formation de la liaison carbène-Argent(I) en RMN ^{13}C , l'autre, a permis d'observer la formation du complexe par cinétique en RMN ^1H .

- Le premier essai de complexation de **L1''** avec l'Ag(I) qui nous a permis d'observer la formation du complexe $[\text{L1''-Ag}]^+$ en RMN ^{13}C est le suivant :



*Schéma 61 : Schéma réactionnel de l'essai de complexation de **L1''** avec Ag_2O*

Cet essai (schéma 61) a été réalisé à l'abri de la lumière, sous argon, dans un Schlenk, en mélangeant 1,0 équivalent du composé **L1''** avec 4,0 équivalents d'oxyde d'Ag(I) dans cinq millilitres d'acétonitrile anhydre à température ambiante pendant une durée de cinq jours consécutifs. Etant donné la très faible quantité de produit obtenu après évaporation, nous avons réalisé une RMN du mélange brut sans purification sur colonne pour d'abord vérifier dans un premier temps si un complexe d'Ag(I) se formait. La RMN ^1H a montré la disparition complète des pics des protons carbéniques. Le spectre RMN ^{13}C a montré l'apparition d'un nouveau pic caractéristique carbène-Argent à 181 ppm, confirmant la formation d'un complexe $[\text{L1''-Ag}]^+$ (figure 89).

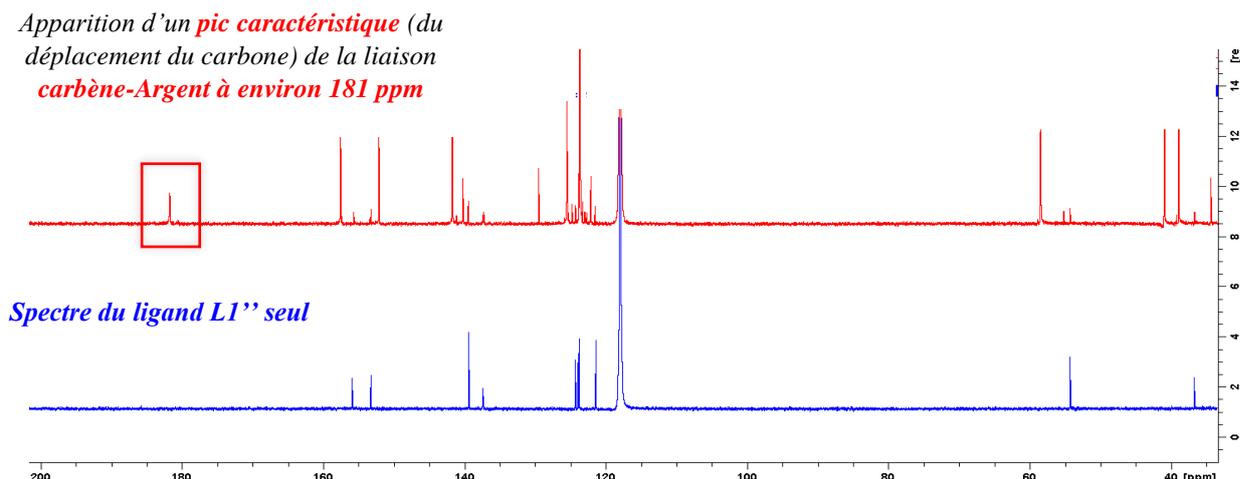


Figure 89 : Superposition des spectres RMN ^{13}C du ligand **L1''** seul et de l'essai de complexation de **L1'' brut** avec Ag_2O

La purification sur colonne sur gel de silice n'a malheureusement pas permis d'isoler le complexe d'Ag(I) totalement pur. Après plusieurs essais réalisés exactement dans les mêmes conditions expérimentales, nous n'avons pas réussi à reproduire celles-ci de telle façon à isoler le complexe $[\text{L1''}-\text{Ag}]^+$ malheureusement. De plus, une augmentation des quantités de réactifs de ce ligand **L1''** en présence d' Ag_2O , afin d'accroître les quantités de produits et faciliter ainsi la purification a été infructueuse. Toutefois, nous avons prouvé qu'il était possible malgré les difficultés rencontrées de déprotoner et de former le complexe d'Ag(I).

- Nous avons ensuite réalisé une expérience, selon la méthode décrite par Deissler¹⁸², dans du DMSO-d_6 , à une température plus élevée (120°C) représentée sur le schéma 62 :

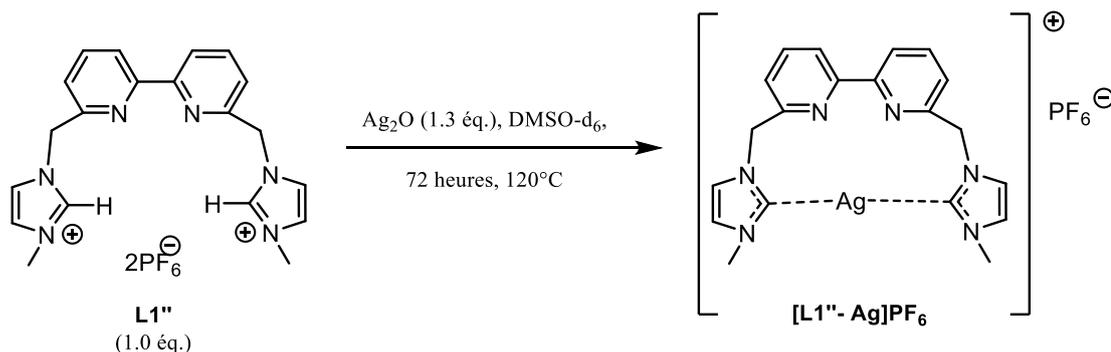


Schéma 62 : Essai de complexation de **L1''** avec Ag_2O dans le DMSO-d_6

Cette expérience a été réalisée directement dans un tube RMN, à haute température (100°C) dans un spectromètre RMN 300 MHz. Un suivi des spectres ^1H (figure 90) a été réalisé sur une durée d'une semaine avec un spectre tracé tous les $\Delta t = 4$ heures afin d'observer l'apparition progressive du complexe d' Ag(I) :

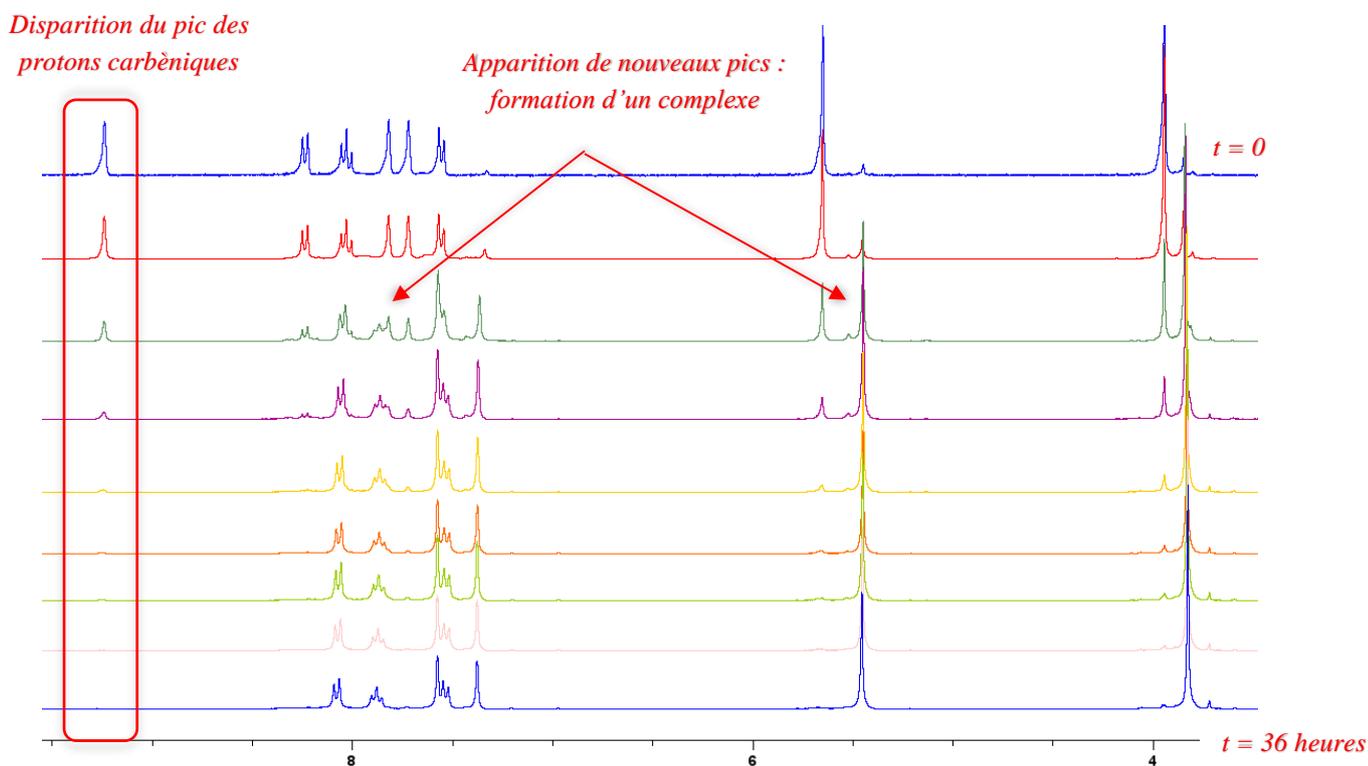


Figure 90 : Suivi de la réaction de **L1''** avec Ag_2O dans le DMSO-d_6 par spectroscopie RMN du ^1H avec $\Delta t = 4$ heures.

Après 8 heures de réaction, l'apparition d'un nouvel ensemble de signaux est observée (figure 90). Au cours de la réaction, les intensités des signaux d'un nouveau complexe augmentent tandis que les signaux du réactif de départ **L1''** diminuent progressivement. Nous observons une disparition progressive du pic des protons carbéniques C(2')-H jusqu'à une disparition complète après environ 36 heures. Un blindage du spectre du complexe d'Ag(I) est observé par rapport au spectre du ligand **L1''** seul. Nous avons ainsi mis en évidence et isolé le complexe **[L1''-Ag]⁺**. La RMN ¹³C est en cours de réalisation.

c. Etudes de complexation en présence de Platine(II)

Comme nous l'avons détaillé dans le premier chapitre bibliographique, les complexes de Pt(II) sont de plus en plus employés dans le domaine biomédical. C'est pourquoi nous avons réalisé des essais de complexation avec le Pt(II), avec les ligands flexibles notamment avec le composé **L1''**. En effet, sa géométrie semble adaptée à la géométrie plan-carré de ce métal (figure 91).

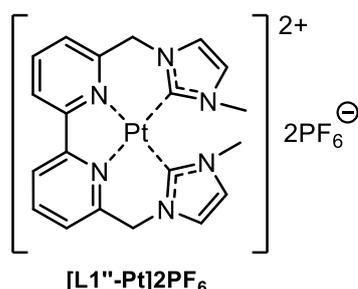


Figure 91 : Structure du complexe [L1''-Pt]2PF₆ attendue

- Quelques essais ont été d'abord réalisés à l'aide de PtCl₂, basé sur les travaux de Dahm¹⁸⁵. Un équivalent de **L1''** est mis en solution dans quelques millilitres de DMF anhydre à laquelle est ajoutée une base, le carbonate de potassium et enfin 1,0 équivalent de chlorure de Pt(II) (schéma 63). La réaction est agitée à 100°C pendant une nuit. L'analyse par RMN ¹H montre que **L1''** s'est dégradé puisqu'aucun pic caractéristique ni de **L1''** ni d'un complexe de Pt(II) sont observés sur le spectre. Différents essais ont été réalisés notamment en modifiant le solvant : ainsi le DMF est remplacé par de

¹⁸⁵ Dahm G., Bouché M., Bailly C., Karmazin L., Bellemin-Lapponnaz, *Journal of Organometallic Chemistry*, **2019**, 899, 120908.

l'acétonitrile, ou encore en employant d'autre base telle que NaH. Des essais ont également été réalisés à température ambiante. Cependant, aucun de ces essais n'a été convaincant.

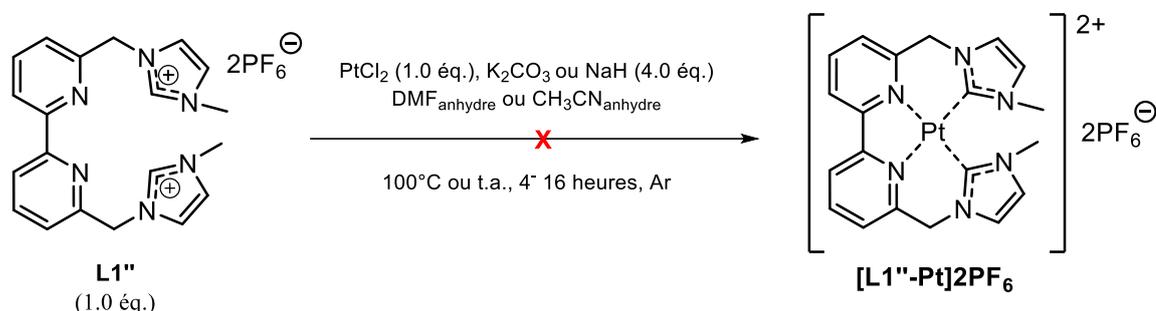


Schéma 63 : Schéma réactionnel de l'essai de complexation de **L1''** avec PtCl_2

Nous avons constaté dans la littérature^{186,187,188,189} l'utilisation fréquente d'un autre précurseur de Pt(II), le bis-(acétylacétonate) de Pt(II) ($\text{Pt}(\text{acac})_2$) dans le cas de complexation des ligands NHCs. Un essai a alors été mené en s'inspirant des conditions expérimentales décrites alors (schéma 64).

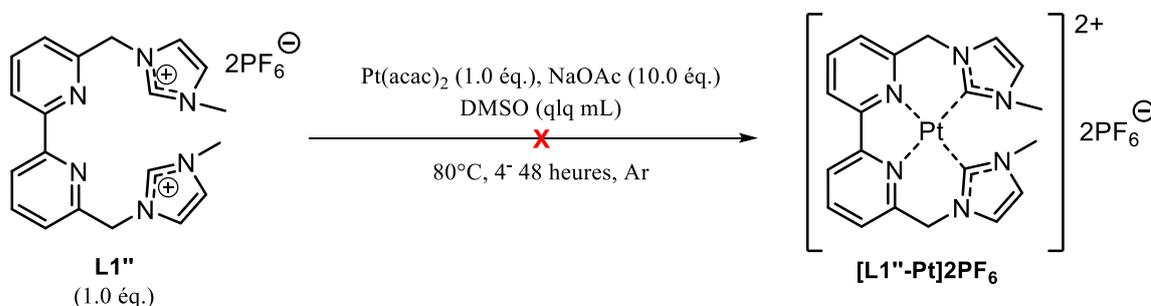


Schéma 64 : Schéma réactionnel de l'essai de complexation de **L1''** avec $\text{Pt}(\text{acac})_2$

Nous pouvons remarquer que la plupart des synthèses de complexes de Pt(II) à partir du $\text{Pt}(\text{acac})_2$ s'effectuent dans un minimum de solvant aprotique polaire tel que le DMSO.

¹⁸⁶ Ahrens S., Strassner T., *Inorg. Chim. Acta.*, **2006**, 359, 4789-4796.

¹⁸⁷ Taïge M. A., Ahrens S., Strassner T., *Journal of Organometallic Chemistry.*, **2011**, 696, 2918-2927.

¹⁸⁸ Unger Y., Strassner T., *Journal of Organometallic Chemistry*, **2012**, 713, 203-208.

¹⁸⁹ Lu T., Liu Z., Steren C. A., Fei F., Cook T. M., Chen X.-T., Xue Z.-L., *Dalton Trans.*, **2018**, 47, 4282.

Les conditions expérimentales sont très similaires les unes des autres : elles s'effectuent toutes à chaud à des températures comprises entre 80 et 110°C, dans un minimum de solvant.

En fonction de la flexibilité ou de la rigidité de la molécule, les temps réactionnels peuvent aller de trois heures à trois jours.

- Nous avons réalisé un essai avec 1,0 équivalent de **L1''**, mis en solution dans quelques millilitres de DMSO, auquel est ajouté 1,0 équivalent de Pt(acac)₂ puis 10,0 équivalents de NaOAc. La solution est mélangée à 80°C pendant 48 heures. Après retour à température ambiante, une filtration est réalisée sur célite, évaporée puis séchée sous vide poussé, pour être analysée en RMN et en ESI-HRMS. La RMN ¹H a montré un léger blindage du spectre cependant les pics correspondants aux protons des noyaux imidazolium C(2')-H sont toujours présents. Le complexe de Pt(II) ne semble pas s'être formé.
- Une étude décrite par Su¹⁹⁰ a porté sur le composé **L1''**, qui a déjà été synthétisé au préalable par ces auteurs selon une méthode différente de celle que nous avons développée, au cours de laquelle ils ont synthétisé un complexe de **L1''**-Cobalt(II) *via* une réaction de transmétallation à l'aide de l'argent. Ainsi, l'argent va permettre, dans un premier temps, de déprotoner les protons C(2')-H avec formation du complexe NHC-Ag(I). Cela permettra ensuite de remplacer l'argent par un autre métal. Ils emploient Ag₂O puis CoCl₂. C'est pourquoi il est certainement difficile d'effectuer une complexation directe par le Pt(II), il est donc nécessaire de passer par une transmétallation.
- Une étude avec le Platine(II), *via* une transmétallation à l'Ag(I), jamais étudiée dans la littérature, a alors été effectuée de la même manière que les auteurs¹⁹⁰, dans une solution de CH₃CN anhydre, résumé sur le schéma 65 :

¹⁹⁰ Su X., McCardle K. M., Chen L., Panetier J. A., Jurss J. W., *ACS Catal.*, **2019**, *9*, 7398-7408.

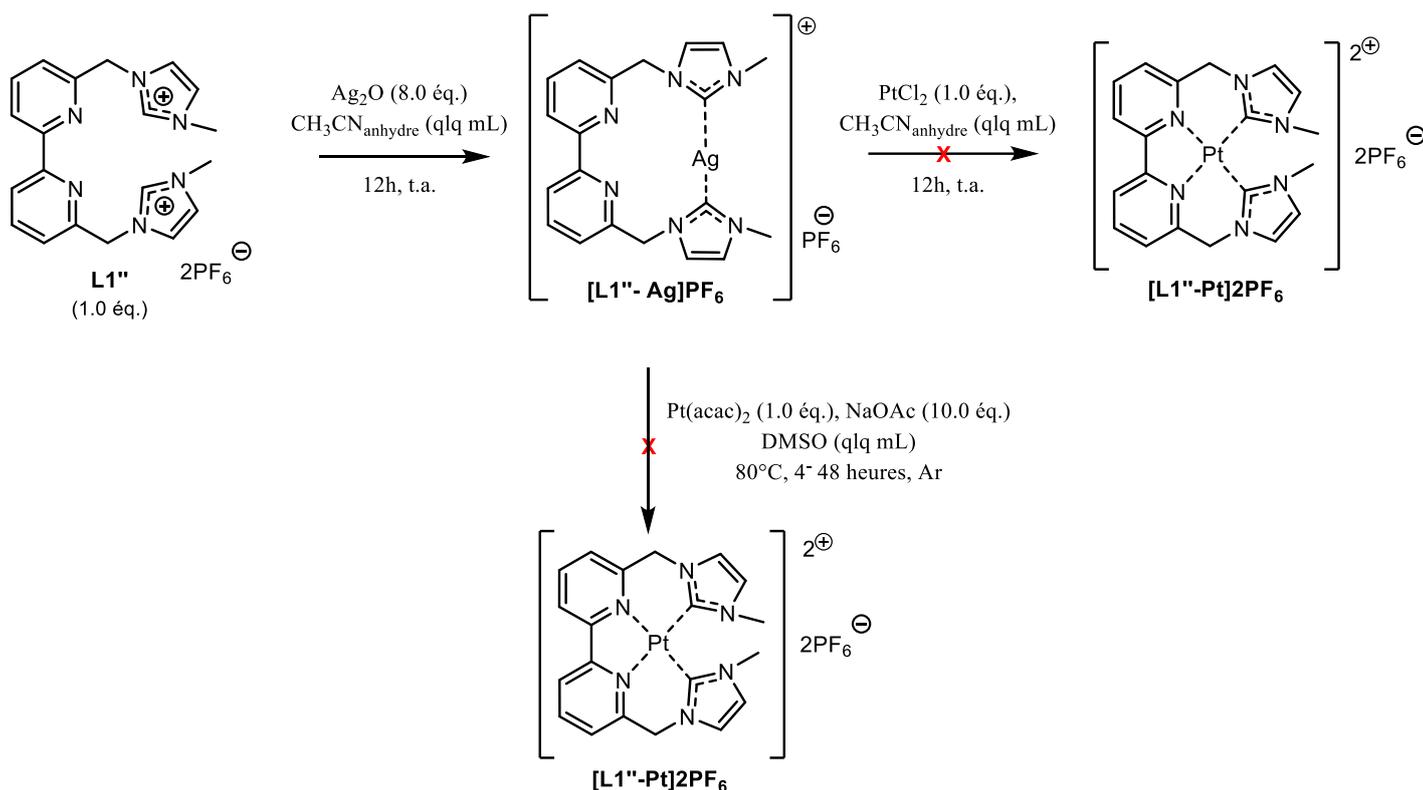


Schéma 65 : Schéma réactionnel de transmétallation l'Ag(I) par le Pt(II) de L1''

Un équivalent du ligand **L1''** est d'abord mis en solution dans quelques millilitres d'acétonitrile auquel est ajouté un large excès d'argent, dans une boîte à gants, sous atmosphère inerte, à température ambiante et à l'abri de la lumière pendant une nuit. Deux essais de réaction de transmétallation ont alors été effectués avec deux précurseurs de Pt(II) différents.

- L'un avec 1,0 équivalent de **Pt(acac)₂**, selon les mêmes conditions opératoires que celles employées précédemment, c'est-à-dire dans le DMSO, en présence d'un large excès de NaOAc pendant 48 heures à 80°C.
- L'autre avec 1,0 équivalent de **PtCl₂** de la même façon que Su¹⁹⁰ à la place de CoCl₂ qui est ajouté au filtrat contenant le complexe [L1''-Ag]PF₆ généré *in situ* puis est agité une nuit à température ambiante.

Dans le premier cas, aucun complexe de Pt(II) n'a pu être isolé et une dégradation de **L1''** a été observée en RMN et en ESI-HRMS.

Dans le deuxième cas, après centrifugation du mélange pour éliminer les sels métalliques, deux équivalents de NaPF₆ sont ajoutés au filtrat obtenu. Après une nuit, le précipité formé est

centrifugé. Le filtrat et le solide brut ont été analysés. La RMN ^1H de ce solide brut a été difficile à interpréter.

Néanmoins la LC-ESI-HRMS a permis de détecter trois pics de masse (figure 92) dont le composé **L1''** seul.

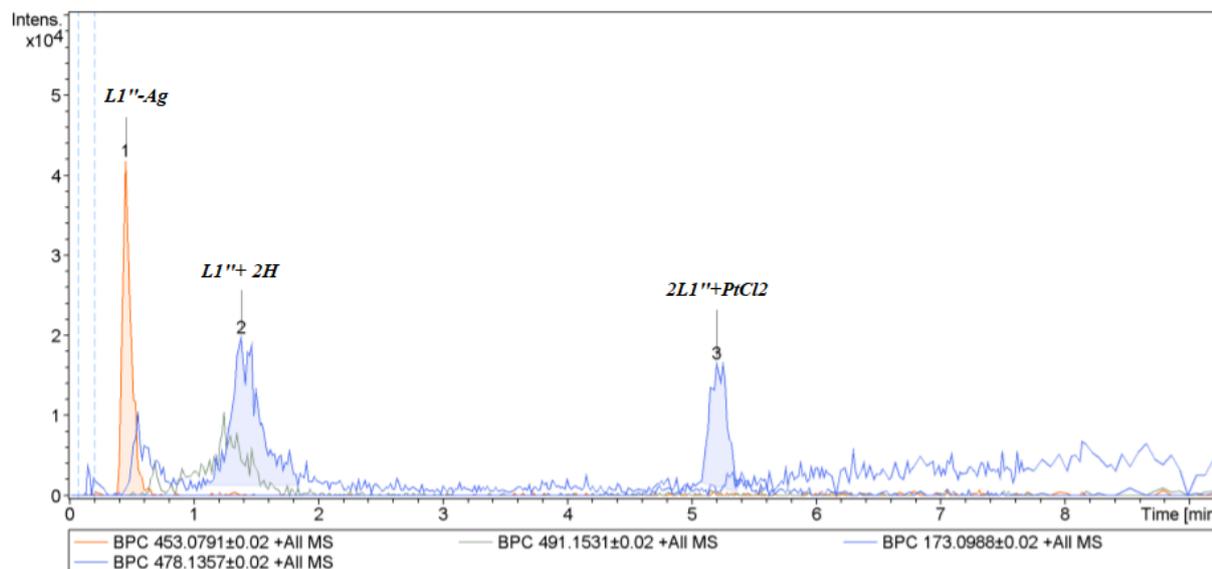


Figure 92 : LC-ESI-HRMS de l'essai de complexation de **L1''** avec le Platine(II)

Deux complexes ont pu être détectés :

- Un complexe d'argent monochargé $[\text{L1''-Ag}]^+$ avec un rapport m/z : 451.0795 correspondant au complexe d'argent attendu lors de la première étape, n'ayant pas réagi au cours de la transmétallation.

Cmpd 1, 0.5 min

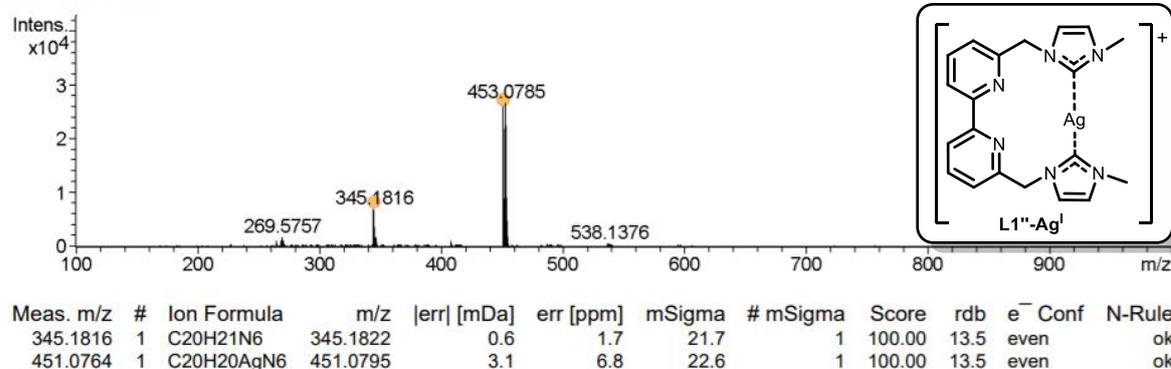
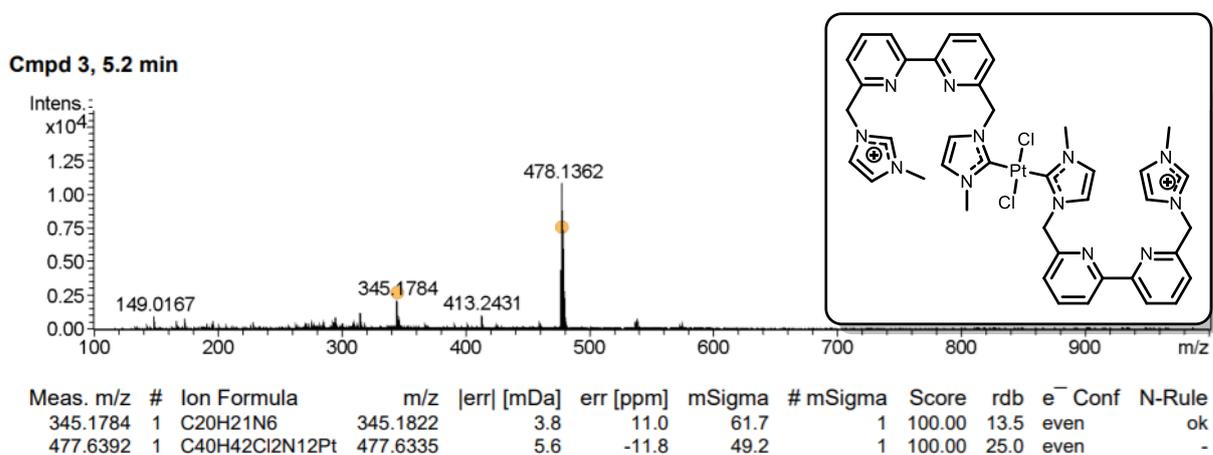


Figure 92.a : Spectre de masse ESI-HRMS avec détection du complexe d'Ag(I) monochargé

- Un complexe de Pt(II) dichargé mais qui correspondrait à $[2L1''-Pt]^{2+}$ avec un rapport $m/z = 477.6335$ dont la structure est représentée ci-dessous :



*Figure 92.b: Spectre de masse ESI-HRMS du complexe de Pt(II) avec deux équivalents de **L1''***

Cependant, en raison de la faible quantité du mélange brut qui n'est que d'une dizaine de milligrammes, la séparation ne peut être effectuée. Toutefois, la présence de ces deux complexes a pu être observée grâce à l'ESI-HRMS, ce qui est encourageant.

2. Etudes théoriques

- Etudes théoriques concernant le complexe d'Ag(I) avec le ligand **L1''** :

Des calculs théoriques de type DFT ont été réalisés, par le Dr. B. Fournier de l'Université de Paris-Saclay, sur le complexe $[L1''-Ag(I)]$ à l'aide du package GAUSSIAN 09¹⁷⁵. Le même niveau de théorie a été utilisé que pour le complexe $[L1-Fe(II)]$. Les calculs ont été réalisés *in vacuo* et dans un solvant implicite PCM : acétonitrile ou DMSO¹⁷⁶. Après chaque optimisation, les fréquences vibrationnelles furent calculées et le test de stabilité passé. Une coordination linéaire pour le site du Ag(I) est attendue. Cependant, l'analyse de la géométrie du site de coordination révèle un écart de linéarité (figure 93).

Les distances Ag-C1 et Ag-C2 et l'angle de liaison C1-Ag-C2 ont été calculés (tableau 21).

La prise en compte du solvant change la géométrie du site de coordination, avec tout particulièrement une augmentation de l'angle de liaison qui se rapproche de 180 degrés. La nature du solvant n'affecte pas significativement la géométrie du site.

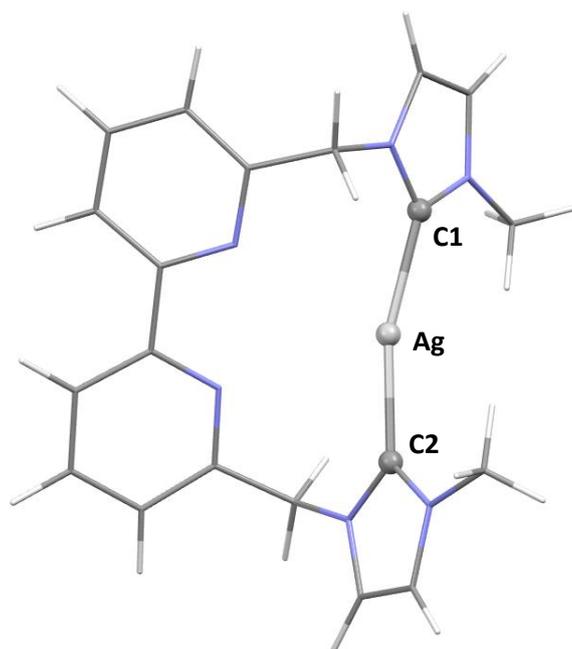


Figure 93 : Illustration du site de coordination de l'atome d'Ag du complexe [L1''-Ag] prédite par calcul théorique DFT/B3LYP/LANL2DZ.

	Environnement		
	<i>in vacuum</i>	Acétonitrile	DMSO
Ag-C1 (Å)	2.1502	2.1443	2.1442
Ag-C2 (Å)	2.1503	2.1445	2.1444
C1-Ag-C2 (deg.)	165.138	172.018	172.270

*Tableau 21 : Géométrie prédite par calculs théoriques du site de coordination de l'atome Ag des structures du complexe [L1''-Ag(I)]. Calculs type DFT/B3LYP/LANL2DZ *in vacuum* et en utilisant des modèles de solvant implicite PCM de l'acétonitrile et du DMSO.*

La recherche de complexes Ag(I) dans la base de données CSD a mise en évidence plusieurs structures cristallines ayant un site de coordination similaire aux structures théoriques du complexe [L1''-Ag(I)]. Parmi ces structures, le complexe (1,1'-(2,2'-bipyridin-6,6'-diyl)-bis(3-méthyl-1H-imidazol-1-yl-2-ylidène))-Ag(I) est tout particulièrement intéressant (code CSD : VUDKOV) car chimiquement proche du complexe [L1''-Ag] (figure 94).

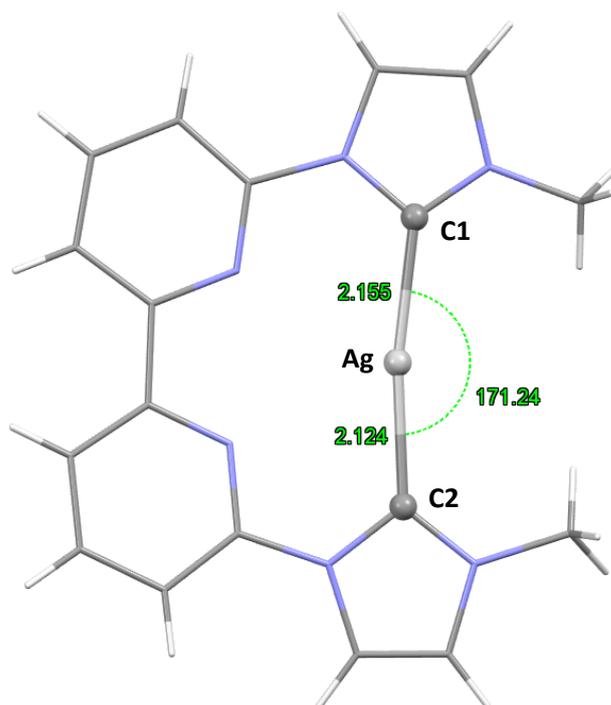


Figure 94 : Structure cristalline du complexe Ag (code : VUDKOV).

- Etudes théoriques concernant le complexe de Cu(I) avec le ligand **L1''** :

Des calculs théoriques similaires ont été également réalisés sur le complexe [**L1''**- Cu(I)] (figure 95). Les calculs ont été réalisés *in vacuo* et dans un solvant implicite PCM du DMF qui a été le solvant utilisé lors de la tentative de complexation. Après chaque optimisation, les fréquences vibrationnelles furent calculées et le test de stabilité passé. Une coordination tétraédrique du site du Cu(I) est ici attendue. Afin de décrire la géométrie du site de coordination, un repère orthonormal de référence **X**,**Y**,**Z** dépendant du triplet atomique (N1, Cu, N2) est défini de sorte que la direction de **X** est la bissectrice de l'angle N1-Cu-N2, et **Z** perpendiculaire au plan du triplet atomique (figure 96).

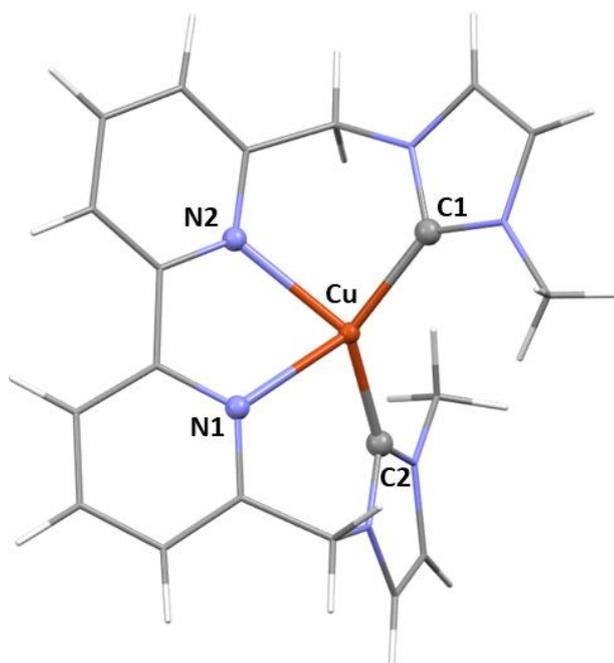


Figure 95 : Illustration du site de coordination de l'atome de Cu du complexe $[L1''-Cu]$ prédite par calcul théorique DFT/B3LYP/LANL2DZ.

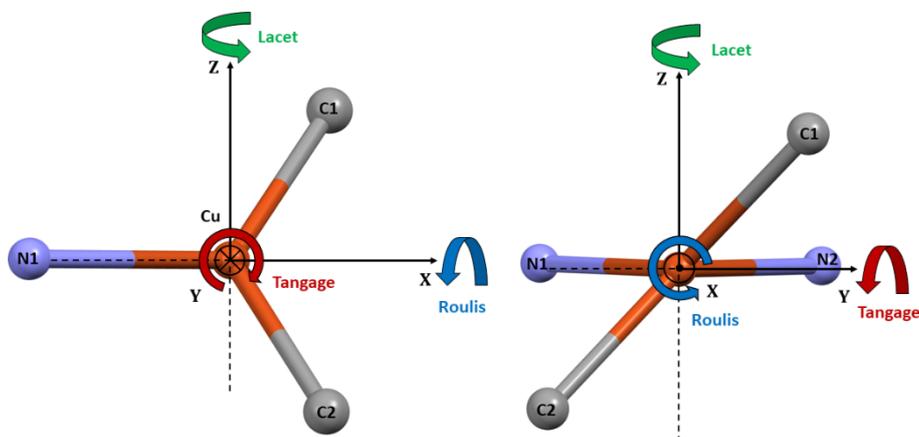


Figure 96 : Illustrations des angles « Tangage, Roulis, Lacet » permettant de décrire l'orientation du triplet atomique « C1, Cu, C2 » dans le repère orthonormé de référence X, Y, Z. Le repère de référence est défini de sorte que la direction de X est la bissectrice de l'angle N1-Cu-N2, et Z perpendiculaire au plan de l'angle.

L'orientation du triplet atomique (C1, Cu, C2) est décrite par le triple d'angles « Tangage, Roulis, Lacet », couramment utilisé en aéronautique. A ces trois angles, viennent s'ajouter pour une description complète du site, les angles de liaisons N1-Cu-N2 et C1-Cu-C2, ainsi que les quatre distances interatomiques. Lorsque la géométrie du site tétraédrique est « idéale », le roulis est de 90 degrés alors que le tangage et le lacet sont nuls.

Distances (Å)	Environnement	
	<i>in vacuum</i>	DMF
Cu-N1	2.2175	2.2110
Cu-N2	2.2191	2.2131
Cu-C1	2.0014	2.0004
Cu-C2	2.0015	2.0005

Angles (deg.)	Environnement	
	<i>in vacuum</i>	DMF
N1-Cu-N2	74.591	74.628
C1-Cu-C2	129.510	130.619
Roulis	47.224	48.736
Lacet	0.057	0.202
Tangage	0.135	0.397

Tableau 22 : Géométrie prédite par calculs théoriques du site de coordination de l'atome Cu des structures du complexe [L1''-Cu(I)]. Calculs type DFT/B3LYP/LANL2DZ in vacuum et dans un solvant implicite PCM du DMF.

Les angles de lacet et de tangage sont proches de zéro. L'angle de roulis s'écarte grandement de l'angle pour une géométrie idéale avec une valeur entre 47 et 49 degrés, soit une déviation de plus de 40 degrés. La prise en compte du solvant change peu la géométrie. On notera cependant un accroissement de 1,5 degrés de l'angle de roulis (tableau 22).

Comme pour le complexe [L1''-Ag(I)], une recherche de complexes Cu(I) de géométrie de site proche a été menée dans la base de données CSD. Aucun complexe ne présente une géométrie équivalente en termes d'angles. Cependant, plusieurs complexes présentent des sites de coordination s'écartant d'une géométrie idéale, comme les complexes *bis*(1,3-*bis*(6-*t*-butylpyridin-2-yl)tetrahydropyrimidin-2(1H)-ylidene)-Cu(I) (code CSD : SEYYIH) et *catena*-[*bis*(μ_3 -Cyano)-(μ_2 -2,2'-bipyrimidine)-Cu(I)-potassium] (code CSD : IQERIF) (tableau 23). Dans le premier complexe, les angles de liaisons sont nettement différents de ceux du complexe [L1''-Cu(I)] ce qui s'explique par le fait que les deux atomes d'azote n'appartiennent pas au

même groupement. Le site présente un roulis d'environ 111 degrés, soit une déviation de 21 degrés. Cela reste nettement plus faible que celle observée dans la structure théorique du [**L1''**-**Cu(I)**].

Quant au second complexe, les angles de liaisons atomiques sont très proches de ceux du [**L1''**-**Cu(I)**], et les angles de lacet et de tangage proches de zéro. Cependant, le roulis s'écarte peu de 90 degrés.

Ainsi, il est possible que la distorsion du site du métal Cu prédite par les calculs soit excessive ce qui peut remettre en question l'existence d'un tel complexe.

Distances (Å)	Code CSD	
	SEYYIH	IQERIF
Cu-N1	2.3959	2.1663
Cu-N2	2.3746	2.1568
Cu-C1	1.9300	1.9258
Cu-C2	1.9304	1.9291

Angles (deg.)	Code CSD	
	SEYYIH	IQERIF
N1-Cu-N2	120.836	75.329
C1-Cu-C2	151.896	126.750
Roulis	111.272	87.578
Lacet	3.072	0.527
Tangage	2.752	2.951

Tableau 23 : Géométrie des sites du Cu dans les structures expérimentales des complexes bis(1,3-bis(6-t-butylpyridin-2-yl)tetrahydropyrimidin-2(1H)-ylidene)-Cu(I) (code CSD : SEYYIH) et catena-[bis(μ₃-Cyano)-(μ₂-2,2'-bipyrimidine)-Cu(I)-potassium] (code CSD : IQERIF).

- Etudes théoriques concernant le complexe de Pt(II) avec le ligand **L1''** :

Des calculs théoriques ont été à nouveau réalisés cette fois sur le complexe [**L1''**-**Pt(II)**] (figure 97). Les calculs ont été réalisés *in vacuo* et dans un solvant implicite PCM du DMSO ou de l'acétonitrile qui ont été utilisés lors de la tentative de transmétallation. Après chaque optimisation, les fréquences vibrationnelles furent calculées et le test de stabilité passé. Une géométrie plane carrée est ici attendue.

La même description de géométrie de site que pour le cas **[L1''-Cu(I)]** est utilisée dans ce cas (figure 96). On retrouve donc les angles « Tangage, Roulis, Lacet », et les deux angles de liaison N1-Pt-N2 et C1-Pt-C2.

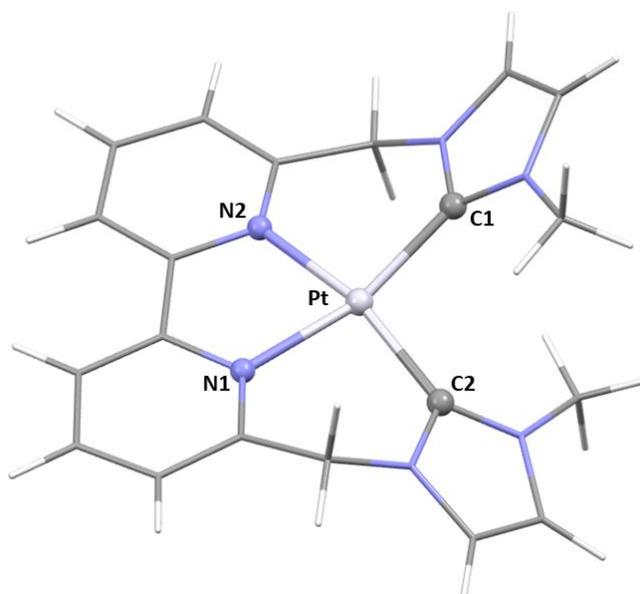


Figure 97 : Illustration du site de coordination de l'atome de Pt du complexe **[L1''-Pt(II)]** prédite par calcul théorique DFT/B3LYP/LANL2DZ.

Distances (Å)	Environnement		
	<i>in vacuum</i>	Acétonitrile	DMSO
Pt-N1	2.0911	2.0892	2.0892
Pt-N2	2.0909	2.0882	2.0881
Pt-C1	2.0057	1.9984	1.9981
Pt-C2	2.0057	2.0012	2.0011

Angles (deg.)	Environnement		
	<i>in vacuum</i>	Acétonitrile	DMSO
N1-Pt-N2	79.901	79.959	79.960
C1-Pt-C2	99.763	99.420	99.410
Roulis	19.502	19.404	19.397
Lacet	0.011	0.059	0.051
Tangage	0.102	0.902	0.892

Tableau 24 : Géométrie prédite par calculs théoriques du site de coordination de l'atome Pt des structures du complexe **[L1''-Pt(II)]**. Calculs type DFT/B3LYP/LANL2DZ *in vacuum* et dans les solvants implicites PCM du DMSO ou de l'acétonitrile.

A ceux-ci s'ajoutent les quatre distances interatomiques. Une géométrie plane carrée « idéale » correspond aux angles « Tangage, Roulis, Lacet » nuls.

Les calculs théoriques sont une nouvelle fois peu affectés par la prise en compte du solvant.

Les angles de lacet et de tangage sont proches de zéro, et l'angle de roulis s'écarte de zéro avec une valeur d'environ 19,5 degrés (tableau 24). Une recherche de complexes de Pt(II) de géométrie proche dans la base de données CSD permet de trouver des structures ayant des écarts de géométrie de même amplitude, avec des angles de roulis de 20 degrés. Par exemple, les complexes de Pt(II) (biphenyl-2,2'-diyl)-(5,6-dimethyl-1,10-phenanthroline)-Pt(II) (code CSD : XEZXOR) et bis(2-(6-methyl-2-pyridyl)-3-thienyl-C,N)-Pt(II) (code CSD : WEWLIU) (tableau GGG).

Distances (Å)	Code CSD	
	XEZXOR	WEWLIU
Pt-N1	2.1166	2.1392
Pt-N2	2.1222	2.1791
Pt-C1	2.0022	1.9739
Pt-C2	2.0088	1.9796

Angles (deg.)	Code CSD	
	XEZXOR	WEWLIU
N1-Pt-N2	77.172	105.021
C1-Pt-C2	80.465	99.402
Roulis	20.629	18.232
Lacet	0.732	0.582
Tangage	1.913	3.160

Tableau 25 : Géométrie des sites du Cu dans les structures expérimentales des complexes (biphenyl-2,2'-diyl)-(5,6-dimethyl-1,10-phenanthroline)-Pt(II) (code CSD : XEZXOR) et bis(2-(6-methyl-2-pyridyl)-3-thienyl-C,N)-Pt(II) (code CSD : WEWLIU).

Dans les deux complexes, les angles de liaison sont différents de ceux du complexe [**L1''**-Pt(II)]. On observe, en revanche, des angles « Tangage, Roulis, Lacet » très proches, ainsi que des distances atomiques voisines (tableau 25).

La géométrie du site de coordination prédite par les calculs théoriques semble donc plausible.

III. Etudes de complexation du macrocycle flexible **L7** avec le Fer(II)

1. *Etudes expérimentales*

Nous allons maintenant décrire les études de complexation réalisées sur le ligand **L7**.

L8 et **L9** ont été synthétisés en fin de thèse et ont montré que leurs synthèses étaient délicates. Leurs études de complexation seront poursuivies par la suite et ne seront pas exposées dans cette partie.

Plusieurs essais de complexation du Fe(II) ont été réalisés avec la cage **L7** en faisant varier plusieurs paramètres :

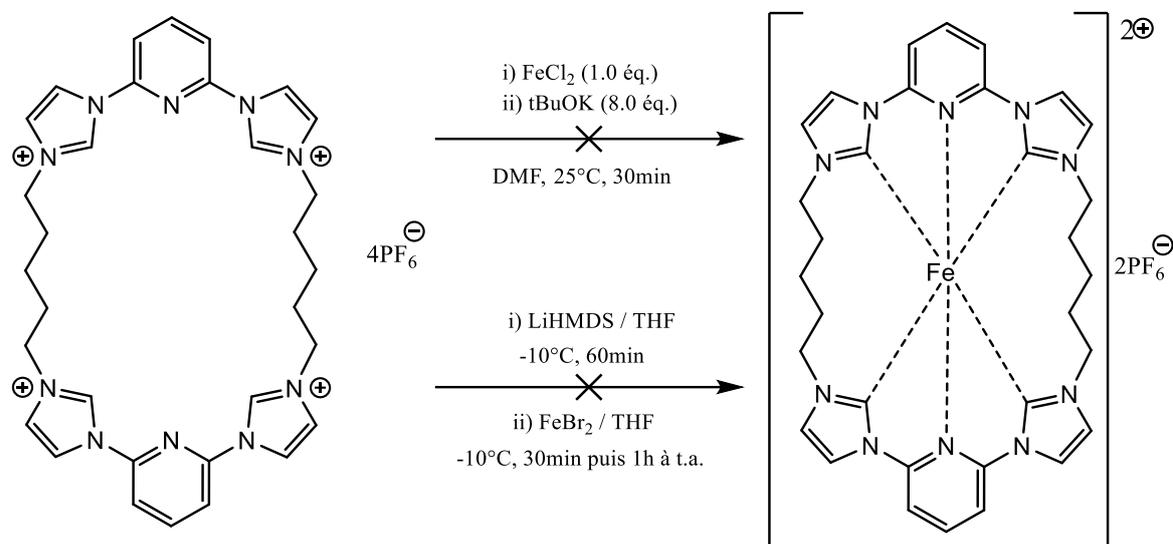
- La nature de la base
- La nature du solvant
- La température
- La durée de la réaction

Rappelons que des premières études théoriques ont été réalisées par le Dr. A. Monari du laboratoire LPCT de l'Université de Lorraine lors des travaux de post-doctorat du Dr. M Darari (L2CM) sous l'encadrement du Dr. P. Gros. Ils ont montré l'importance de la longueur de la chaîne carbonée. Il s'avère qu'il faut une chaîne alkyle de cinq carbones pour favoriser la formation d'un complexe de géométrie octaédrique pour le Fe(II), et ainsi permettre au macrocycle de se réorganiser pour respecter cette géométrie.

Ainsi le Dr. M. Darari a commencé en 2019 quelques études de complexation avec le macrocycle **L7**.

- Le premier essai (schéma 66) s'est déroulé de la façon suivante : 1,0 équivalent du macrocycle **L7** et 1,0 équivalent de FeCl₂ sont engagés dans une réaction de complexation auxquels sont ajoutés 8,0 équivalents de tBuOK à température ambiante pendant 30 minutes.
- Le deuxième essai (schéma 66) a été réalisé selon la méthode séquentielle à basse température en présence de 1,0 équivalent de LiHMDS dans du THF, agité à -10°C pendant une heure, suivi par l'ajout de FeBr₂, solubilisé dans quelques millilitres de THF

à -10°C pendant 30 minutes. La solution est ensuite agitée une heure à température ambiante.



*Schéma 66 : Premiers essais de complexation du macrocycle **L7** avec des précurseurs de Fe(II)*

Ces premiers essais n'ont pas permis l'observation de complexe de Fe(II) . Quel que soit la base utilisée ($t\text{BuOK}$ ou LiHMDS), aucun précipité ne s'est formé et l'observation sous la lampe UV-Visible à une longueur d'onde λ égale à 365 nm, ne permet de révéler en CCM qu'une tâche fluorescente correspondant au macrocycle **L7**.

D'après la littérature^{170, 173, 174}, la description des études de complexation dans un macrocycle montrent que celles-ci se font lentement au cours du temps et dans des conditions drastiquement anhydres. C'est pourquoi, un autre essai (schéma 67) a été réalisé, toujours par le Dr. Darari, avec une durée de réaction plus longue (environ 16 heures) à température ambiante.

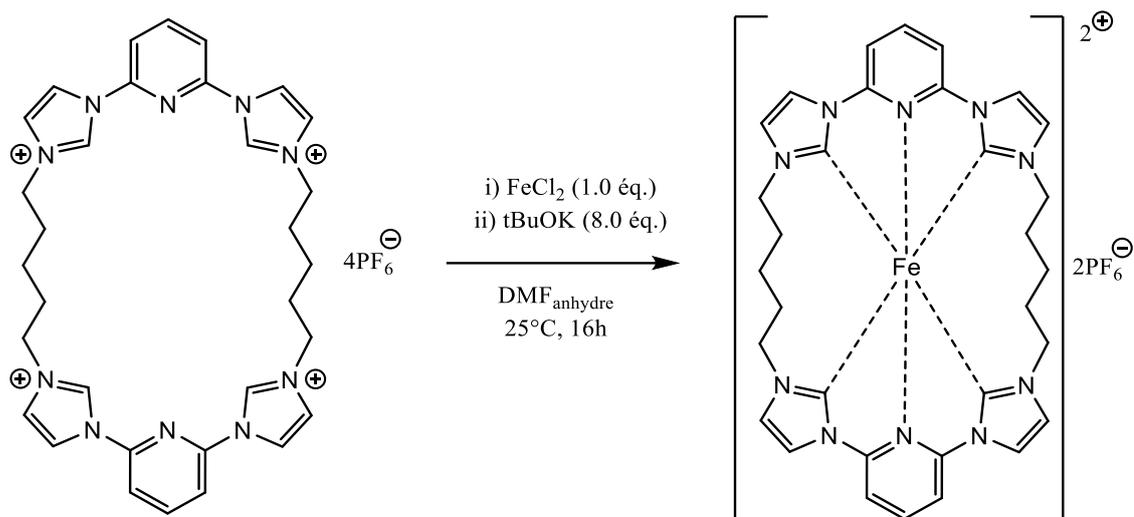


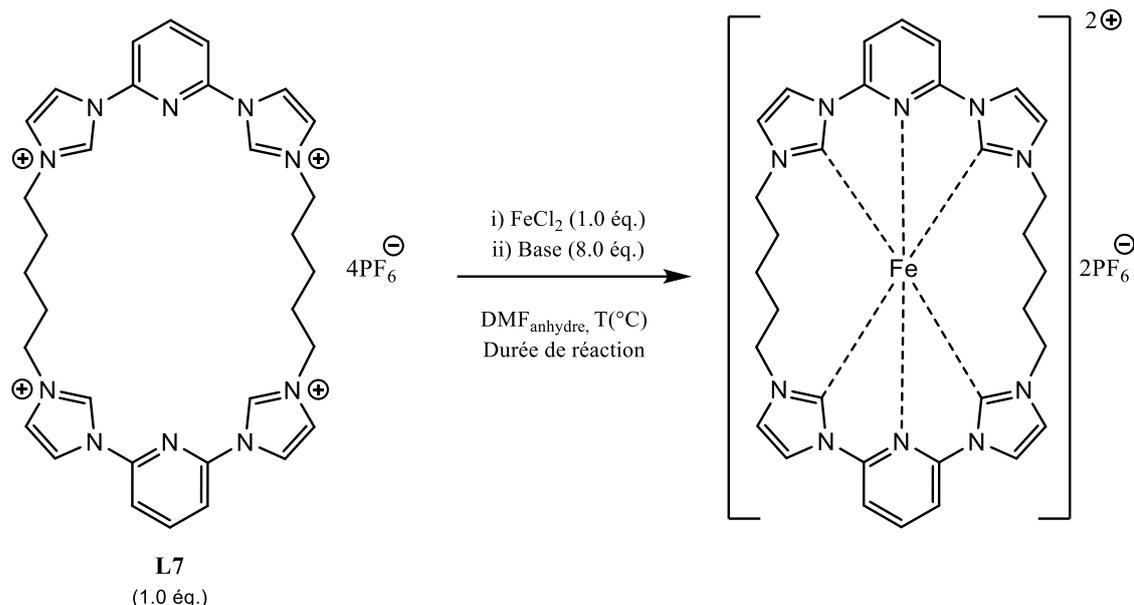
Schéma 67 : Essai de complexation de L7 avec Fe(II) (16 heures)

La présence d'un complexe de fer a été confirmée d'abord par l'apparition d'un produit polaire de coloration rouge/jaune en CCM et en SM. A cause de la faible quantité obtenue, le spectre RMN ^1H n'a malheureusement pas été assez résolu pour interpréter et confirmer la présence d'un complexe de Fe(II).

Toutefois, l'ESI-HRMS a détecté des traces d'un complexe de Fe(II) avec un rapport $m/z = 330.6215$ or la masse attendue est de 307.1158 d'après les travaux du Dr. Darari.

Nous avons poursuivi ce travail en réalisant différents essais avec FeCl_2 en tant que précurseur de Fe(II) en présence de différentes bases telles que tBuOK, NaH, KHMDS ou LiHMDS.

Nous allons discuter de ces différents essais :



<i>Essai</i>	<i>Base employée</i>	<i>Température T</i> (°C)	<i>Durée de réaction</i>	<i>Rdt (%)</i>
1	<i>t</i> BuOK	25°C	24 heures	-
2	<i>t</i> BuOK	80-90°C	16 heures	-
3	LiHMDS	25°C	16 heures	-
4	LiHMDS	80-90°C	24-48 heures	-
5	NaH	25°C	24 heures	-
6	NaH	80-90°C	24 heures	-

Tableau 26 : Différentes conditions réactionnelles de complexation de L7 avec le précurseur de Fe(II) FeCl₂

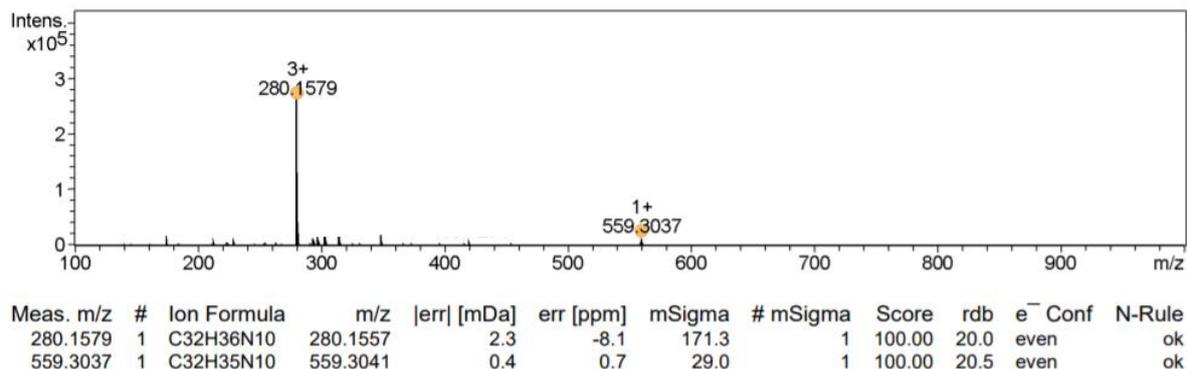
Chacun de ces essais a été effectué avec un équivalent du macrocycle **L7** en présence d'un équivalent du précurseur FeCl₂ et en faisant varier la nature de la base, la température et/ou la durée réactionnelle. En tenant compte des résultats observés précédemment, il est nécessaire de laisser la réaction plus de 16 heures. C'est pourquoi nous avons travaillé avec des durées allant de 16 heures à 48 heures.

- Un premier essai (*tableau 26, entrée 1*) a été réalisé dans une cuve à température ambiante sous argon par suivi cinétique en UV-visible de la complexation de **L7** avec Fe(II) avec l'emploi de *t*BuOK en excès. Cette expérience a été effectuée sur la

plateforme PHOTONS du L2CM avec le Dr. K. Selmezi. Nous n'avons observé aucune nouvelle bande MLCT correspondant à la formation d'un complexe NHC-Fe-N. Malgré une coloration jaune à orange-rouge du mélange réactionnel caractéristique de la formation des complexes de carbène-Fe, le suivi par CCM ne révèle pas de nouvelle tâche UV-visible. Nous obtenons uniquement celle correspondant au ligand de départ.

- Un deuxième essai (*tableau 26*, **entrée 2**) a été réalisé dans un Schlenk, sous argon, en présence de *t*BuOK, en se reportant aux conditions décrites par le Dr Darari, avec lesquelles il a obtenu en CCM et en ESI-HRMS des traces de complexe de Fe(II). Nous avons réalisé un essai à température ambiante pendant 16 heures au cours de laquelle des traces d'un complexe de Fe(II) non identifié ont été observées. Cet essai a alors été réalisé en augmentant la température de la réaction, à 80°C pendant 16 heures. La solution est passée d'un jaune vif avec l'ajout de la base, à une couleur marron-rouge mais la CCM n'a pas révélé la formation d'un nouveau composé. Après évaporation, la RMN ¹H a révélé la présence du macrocycle **L7** en présence d'autres impuretés. L'ESI-HRMS a confirmé la présence de celui-ci.
- Les deux essais suivants (*tableau 26*, **entrées 3 et 4**) ont été réalisés en présence d'une autre base, LiHMDS. Ces deux essais ont été effectués en parallèle.
 - L'un à température ambiante (**entrée 3**), agité pendant une nuit. Aucun nouveau produit n'a été observé en CCM. Le mélange brut a ensuite été évaporé et a été analysé en RMN ¹H, ESI-HRMS et UV-Visible. Nous n'avons alors observé que le macrocycle **L7** seul.
 - Le second à une température de 90°C (**entrée 4**), agité pendant une nuit. Un suivi CCM a alors été effectué mais aucun nouveau produit n'a été observé au bout de 24 heures. La réaction est poursuivie pendant 24 heures supplémentaires. L'apparition d'un nouveau composé polaire a été observé en CCM de rapport frontal proche de celui du macrocycle **L7**.
Une étude par ESI-HRMS a alors été effectuée en comparant les spectres de masse de **L7** avec cet essai de complexation (figure 98).

❖ Spectre de masse de **L7**



❖ Spectre de masse de l'essai (entrée 4)

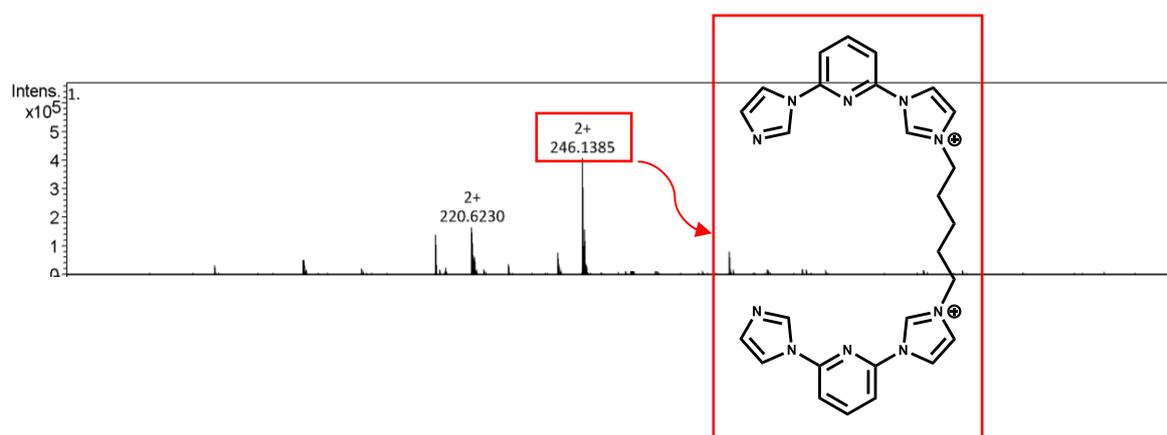


Figure 98 : Spectres de masse du macrocycle **L7** et de l'essai de complexation (entrée 4)

Nous constatons un pic majoritaire avec un rapport $m/z = 246.1385$ dichargé correspondant à la structure non cyclique, portant deux unités bis-imidazolium bis-imidazole bis-pyridine représentée sur la figure 98. Ainsi, nous observons principalement une ouverture du macrocycle **L7**. Il semble que la réaction réalisée à température élevée pendant une durée de réaction plus longue favorise l'ouverture du macrocycle **L7**.

- Deux autres essais (tableau 26, entrées 5 et 6) ont été effectués en changeant de base et en se mettant en large excès d'hydrure de sodium NaH.

<i>Essai</i>	<i>Base employée</i>	<i>Température T</i> (°C)	<i>Durée de réaction</i>	<i>Rdt (%)</i>
5	NaH	25°C	24 heures	-
6	NaH	80-90°C	24 heures	-

Extrait du tableau 26 : Conditions réactionnelles de complexation de L7 avec le précurseur de Fe(II) FeCl₂ en présence de NaH

De la même façon que précédemment, l'un a été réalisé à température ambiante et le suivant à une température comprise entre 80 et 90°C.

- Concernant l'essai de complexation réalisé à température ambiante (*tableau 26, entrée 5*), nous n'observons pas de formation de complexe de Fe(II). Sur CCM, aucun nouveau produit polaire n'est visible. La RMN et l'ESI-HRMS ont confirmé les résultats infructueux avec la présence seule du macrocycle **L7**.
- Concernant l'**entrée 6**, le suivi CCM au fur et à mesure du temps n'a malheureusement pas montré l'apparition d'un nouveau complexe. Nous avons également observé l'ouverture du macrocycle **L7** à cette température.

Il semble donc que cette base ne soit pas appropriée. Que ce soit à température ambiante ou à chaud, cela ne favorise pas la formation d'un complexe avec ce macrocycle. Des conditions à froid permettraient peut-être de favoriser la complexation dans des conditions telles qu'avec *n*-BuLi à -80°C dans le THF. Ces études seront poursuivies par la suite. Il semblerait que la structure de ce macrocycle **L7** soit peut-être trop flexible pour permettre à un métal de s'insérer correctement à l'intérieur de la cavité.

2. Etudes théoriques

- Etudes théoriques concernant le complexe de Fer(II) avec les ligands **L7**, **L8** et **L9** :

Comme nous l'avons mentionné au début de cette partie, des études théoriques avaient été réalisées et avaient montré qu'une chaîne alkyle à cinq carbones était nécessaire à la formation d'un complexe de Fe(II) stable de géométrie octaédrique. Dans le but d'appuyer ces premiers résultats, des études théoriques réalisées par le Dr Bertrand Fournier ont été effectuées en comparant le macrocycle tétra-NHCs à chaîne carbonée n égale à 5, **L7**, aux macrocycles tétra-NHCs à chaîne carbonée n égale à 4 et 3 carbones, **L8** et **L9** respectivement.

Ainsi, des calculs théoriques de type DFT *in vacuo* avec la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31G(d) ont été faits sur les complexes [**L7-Fe(II)**], [**L8-Fe(II)**] et [**L9-Fe(II)**] avec, après chaque optimisation, les fréquences vibrationnelles calculées afin de s'assurer de leurs caractères réels et le test de stabilité passé. Pour comparaison, un calcul a également été réalisé sur le complexe homoleptique *bis*(2,6-*bis*(1H-2-imidazolyl)pyridine)-Fe(II) qui est similaire aux complexes étudiés mais sans chaînes alkyles pour fermer le ligand (noté « libre » dans le tableau 27).

Dans les ligands **L7**, **L8** et **L9**, les chaînes alkyles de longueurs variables relient les deux groupements 2,6-*bis*(1H-2-imidazolyl)pyridine ensemble. Bien qu'une géométrie octaédrique soit ici attendue, la géométrie du site de coordination du Fer est décrite partiellement de la même manière que les sites de coordination tétraédrique des complexes [**L1''-Cu(I)**] et [**L1''-Pt(II)**]. Le repère orthonormal de référence est définie à partir du triplet d'atomes (C1,Fe,C2) (figure 99). L'orientation du plan du triplet (C3,Fe,C4) dans ce repère de référence est décrite par les angles « Tangage, Roulis, Lacet » (figure 100).

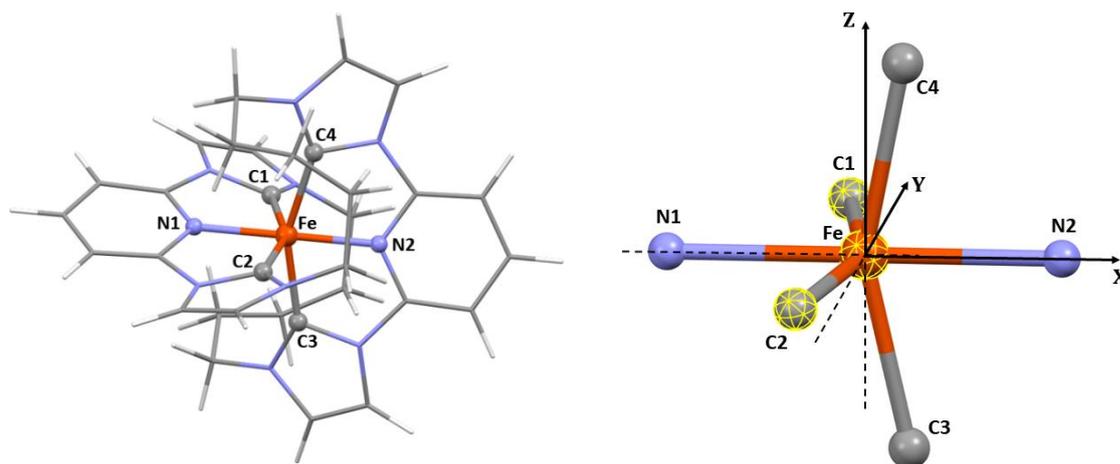


Figure 99 : Illustration du site de coordination de l'atome de Fe du complexe **[L7-Fe(II)]** prédite par calcul théorique DFT/B3LYP/6-31G(d) (à gauche) et représentation du repère orthonormal de référence défini par rapport au plan d'atomes (C1, Fe, C2) (à droite).

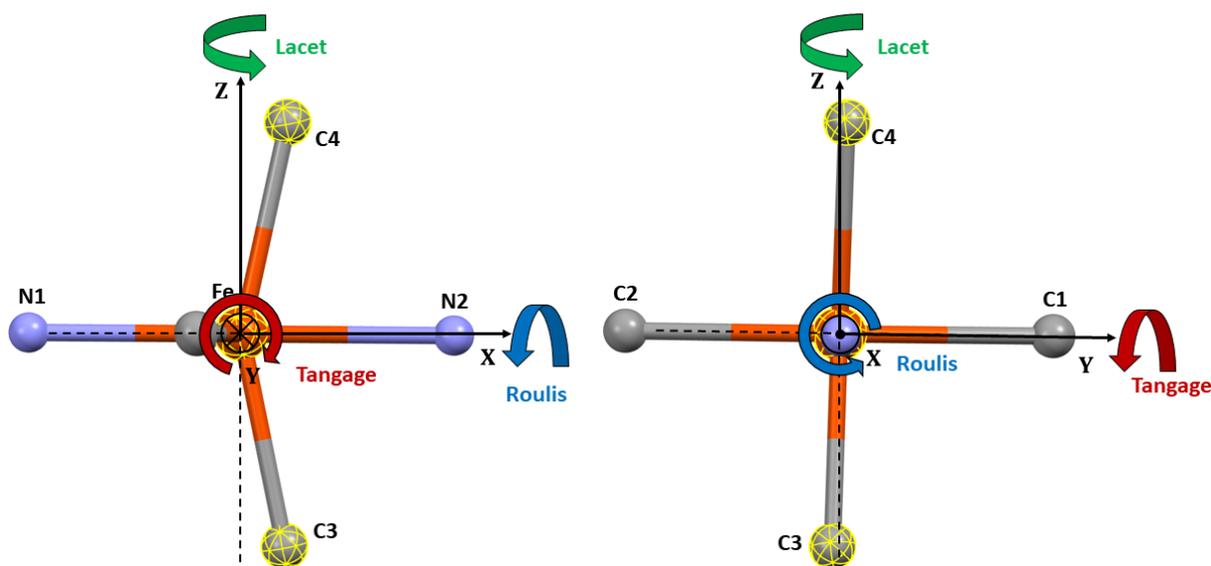


Figure 100 : Illustrations des angles « Tangage, Roulis, Lacet » permettant de décrire l'orientation du triplet atomique « C3, Fe, C4 » dans le repère orthonormé de référence **X, Y, Z**. Le repère de référence est défini de sorte que la direction de **X** soit la bissectrice de l'angle **C1-Fe-C2**, et **Z** perpendiculaire au plan de l'angle.

Afin de compléter la description du site, les angles de liaisons **C1-Fe-C2** et **C3-Fe-C4** sont également calculés. On peut constater que les atomes **N1, Fe** et **N2** tendent à être alignés.

L'alignement est quantifié par le calcul de l'angle de liaison N1-Fe-N2. L'atome N1 est très proche du plan du triplet (C1,Fe,C2) dans le premier groupement 2,6-bis(1H-2-imidazolyl)pyridine et l'écart par rapport à la bissectrice de l'angle C1-Fe-C2 est estimé par l'angle entre la liaison Fe-N1 et la bissectrice de l'angle de liaison C1-Fe-C2, noté « (Fe-N1,bis) ». L'angle équivalent est calculé pour le second groupement 2,6-bis(1H-2-imidazolyl)pyridine, entre la liaison Fe-N2 et la bissectrice de l'angle de liaison C3-Fe-C4 et noté « (Fe-N2,bis) ». Les six distances interatomiques sont également calculées.

Les angles et distances permettant de décrire le site de coordination ont été calculés pour chacune des structures prédites par calculs théoriques. Leurs valeurs sont rapportées dans tableau 27.

Distances (Å)	Complexes Fe(II) avec ligand			
	<i>libre</i>	L7	L8	L9
Fe-C1	1.9618	2.0017	1.9834	1.9921
Fe-N1	1.9445	1.9484	1.9611	1.9623
Fe-C2	1.9620	2.0000	2.0059	1.9927
Fe-C3	1.9622	1.9998	2.0057	1.9927
Fe-N2	1.9445	1.9479	1.9611	1.9622
Fe-C4	1.9615	1.9997	1.9834	1.9921

Angles (deg.)	Complexes Fe(II) avec ligand			
	<i>libre</i>	L7	L8	L9
C1-Fe-C2	158.132	156.362	154.299	153.203
C3-Fe-C4	158.136	156.349	154.303	153.206
Roulis	89.980	88.792	91.416	93.035
Lacet	0.068	0.117	2.555	0.243
Tangage	0.007	0.022	2.657	0.266
(Fe-N1,bis)	0.029	0.071	7.403	0.485
(Fe-N2,bis)	0.044	0.124	7.380	0.477
N1-Fe-N2	179.883	179.938	172.586	179.632

Tableau 27 : Géométrie prédite par calculs théoriques du site de coordination octaédrique de l'atome Fe pour les complexes [libre-Fe(II)], [L7-Fe(II)], [L8-Fe(II)] et [L9-Fe(II)]. Calculs type DFT/B3LYP/6-31G(d) in vacuum

On peut constater que la présence de deux chaînes alkyles liant les groupements 2,6-bis(1H-2-imidazolyl)pyridine contraint ces deux groupements à s'écarter. Cela se traduit par une légère

élongation des liaisons C-Fe et N-Fe et surtout une diminution des angles de liaison C1-Fe-C2 et C3-Fe-C4 avec la réduction de la taille des chaînes alkyles.

Les angles de liaisons sont d'environ 158,1 degrés pour le complexe [**libre-Fe(II)**], 156,3 pour [**L7-Fe(II)**] (chaîne à 5 carbones), 154,3 pour [**L8-Fe(II)**] (4 carbones) et 153,2 pour [**L9-Fe(II)**] (3 carbones).

En ce qui concerne les angles « Tangage, Roulis, Lacet », tous les complexes ont des valeurs d'angles proches d'une géométrie octaédrique « idéale » (roulis de 90 degrés, et tangage et lacet nuls) excepté le complexe [**L8-Fe(II)**]. En effet, ce complexe présente un tangage et un lacet de quelques degrés. De plus, les atomes N1 et N2 ne sont pas dans ce cas alignés avec l'atome de Fer (angle N1-Fe-N2 de 172,6 degrés) et s'écartent des bissectrices des angles de liaison avec (Fe-N1,bis) et (Fe-N2,bis) d'environ 7,4 degrés.

Cinq complexes de Fe(II) composés à chaque fois de deux ligands dérivés du groupement 2,6-*bis*(1H-2-imidazolyl)pyridine ont été trouvés dans la base de données CSD : quatre complexes homoleptiques (code CSD : BEJFUU, IREQIF, PURYAF et PUSBAJ) et un complexe hétéroleptique (code CSD : FEKJOX). Dans ces complexes, les deux ligands ne sont pas liés de façon covalente contrairement aux complexes étudiés dans ce travail.

Les géométries de leurs sites de coordination ont été décrites pour comparaison avec les structures théoriques des complexes (tableau 28). De façon générale, on remarque que les distances interatomiques Fe-C et Fe-N calculées à partir des structures cristallines sont plus courtes que celles prédites par calculs théoriques pour les différents complexes y compris le complexe [**libre-Fe(II)**]. Cela peut s'expliquer par le choix de la fonctionnelle et de la base de fonctions pour ces calculs.

Distances (Å)	code CSD				
	BEJFUU	FEKJOX	IREQIF	PURYAF	PUSBAJ
Fe-C1	1.9601	1.9465	1.9326	1.9447	1.9270
Fe-N1	1.9127	1.9121	1.9015	1.9022	1.8763
Fe-C2	1.9512	1.9491	1.9370	1.9404	1.9270
Fe-C3	1.9497	1.9450	1.9373	1.9511	1.9270
Fe-N2	1.9179	1.9044	1.9093	1.9059	1.8763
Fe-C4	1.9465	1.9519	1.9379	1.9474	1.9270

Angles (deg.)	code CSD				
	BEJFUU	FEKJOX	IREQIF	PURYAF	PUSBAJ
C1-Fe-C2	158.188	159.154	161.902	158.865	158.752
C3-Fe-C4	158.210	159.212	160.279	157.992	158.752
Roulis	89.200	90.824	89.388	91.579	89.071
Lacet	1.651	10.369	2.035	2.906	0
Tangage	3.628	2.847	2.607	2.739	0
(Fe-N1,bis)	4.207	3.386	2.784	2.914	0
(Fe-N2,bis)	3.563	8.911	1.392	0.999	0
N1-Fe-N2	177.819	178.502	176.911	178.363	180

Tableau 28 : Géométrie des sites de coordination du Fe dans cinq structures cristallines de complexes de Fe(II) de ligands dérivés du 2,6-bis(1H-2-imidazolyl)pyridine. Les structures sont identifiées par leurs codes CSD

Les angles de liaison C1-Fe-C2 et C3-Fe-C4 sont, une nouvelle fois, intéressants. Leurs valeurs sont comprises entre 158 et 162 degrés, ce qui est cohérent avec leurs valeurs dans la structure théorique du ligand [**libre-Fe(II)**]. Cependant, dans le cas des complexes « fermés », les contraintes imposées par les chaînes alkyles sur les groupements 2,6-bis(1H-2-imidazolyl)pyridine, poussent ces derniers à s'éloigner de l'atome de Fer ce qui diminuent les angles de liaison C1-Fe-C2 et C3-Fe-C4.

On constate que les sites de coordination des structures expérimentales ont une certaine « flexibilité » avec un roulis s'écartant de 1,6 degrés pour la structure PURYAF ou un lacet de 10 degrés pour la structure FEKJOX. De plus, des écarts d'alignement sont notables entre les atomes d'azote N1 et N2 et le Fe avec un écart d'environ 3 degrés de l'angle N1-Fe-N2 pour IREQIF.

On remarquera néanmoins que la flexibilité nécessaire au complexe [**L8-Fe(II)**] est significativement plus importante avec une déviation de l'angle N1-Fe-N2 de 7,4 degrés. Quant

au complexe **[L9-Fe(II)]**, ce dernier présente un roulis de 93 degrés, soit le double de l'écart maximal (1,6 degrés) observé dans les structures expérimentales.

Pour finir, une appréciation plus générale des structures théoriques permet de noter une déformation des groupements 2,6-bis(1H-2-imidazolyl)pyridine, plans sans contraintes, qui tendent à se « plier » sous l'effet des contraintes des chaînes alkyles, ce qui donne un caractère sp^3 à leurs azotes. Plus les chaînes alkyles sont courtes, plus ces contraintes sont importantes. Cela est résumé sur la figure 101 ci-dessous :

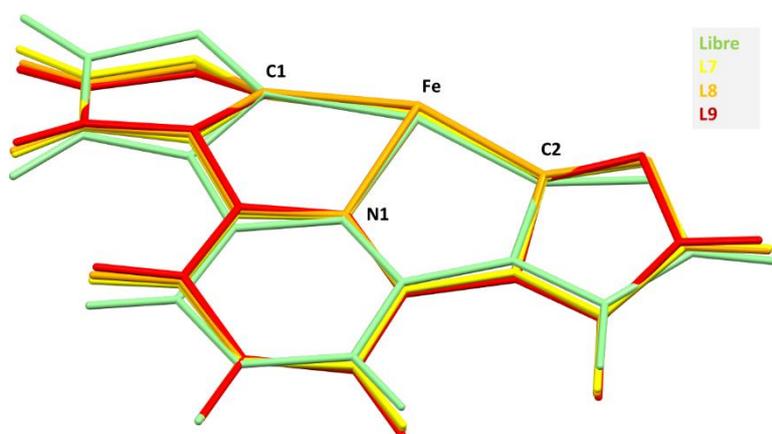


Figure 101 : Superposition des structures théoriques d'un groupement 2,6-bis(1H-2-imidazolyl)pyridine relié à l'atome Fer, extraites des complexes [libre-Fe(II)], [L7-Fe(II)], [L8-Fe(II)] et [L9-Fe(II)]

En raison des géométries prédites par les calculs théoriques et les contraintes imposées par la nature de macrocycle des ligands, les complexes **[L8-Fe(II)]** et **[L9-Fe(II)]** semblent peu réalistes. Par contre, le complexe **[L7-Fe(II)]** mérite de poursuivre le travail autant sur le plan théorique qu'expérimental.

IV. Conclusion et perspectives

Ainsi, nous avons réalisé de nombreux essais de complexation, principalement sur le macrocycle **L1** afin, en raison de sa géométrie, de s'assurer dans un premier temps de la faisabilité de la formation des complexes de géométrie octaédrique ou linéaire. Les réactions de complexation en présence de Fe(II) n'ont malheureusement pas abouti. Les études théoriques ont appuyé ces résultats expérimentaux. Toutefois, les essais réalisés avec l'Ag(I) ont permis d'isoler un complexe, $[\text{Ag}_2(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Br}_2$.

En parallèle, des essais de complexation avec le composé **L1''** ont été fructueux à partir du Cu(I) et ont montré la présence d'un complexe dans le cas de l'Ag(I) et du Pt(II). Cependant, les quantités de produits formés n'ont pas été suffisantes pour poursuivre les études jusqu'à présent.

Pour finir, les réactions de complexation du macrocycle **L7** avec le Fe(II) n'ont pas encore permis de confirmer la formation du complexe pour le moment. En perspective, d'autres essais dans des conditions expérimentales différentes seront approfondis par la suite.

Les nombreux essais réalisés dans cette étude et leurs résultats imprévisibles soulignent la nature « ligand-dependent » d'une complexation. C'est pourquoi il n'existe pas de méthode type commune à tous les ligands permettant de réaliser une complexation à moindre coût en temps et en moyens.

Troisième partie :

Etude de la formation et de la
stabilité des coronocarbènes
macrocycliques **L1-L6** dans l'eau

Nous avons observé fortuitement que l'analyse par RMN dans D₂O des ligands coronocarbéniques **L1-L6** et des ligands flexibles de type tétra-NHC **L7-L9** présentent une différence significative de comportement vis-à-vis de l'échange du proton par du deutérium H/D. En effet, dans le cas des cages flexibles **L7-L9**, l'échange proton/deutérium est instantané car nous n'observons pas les pics correspondant aux quatre protons carbéniques ($\delta = 9,5-10,5$ ppm). Rappelons que ces protons ont d'ores et déjà été observés par RMN ¹H dans un autre solvant, le DMSO-d₆. En revanche, dans le cas des macrocycles **L1-L6**, l'échange H/D des deux protons carbéniques ($\delta = 9-10$ ppm) est lent et met jusqu'à 7 jours consécutifs. Nous allons le démontrer par la suite.

Fort de ces observations, nous avons réalisé une étude cinétique de l'échange H/D pour ces deux familles de macrocycles *N*-hétérocycliques carbéniques. Nos objectifs étaient d'obtenir des informations sur leur stabilité dans l'eau et de déterminer approximativement les valeurs des pK_a de ces protons. De telles données peuvent peut-être apporter un élément de réponse aux difficultés rencontrées lors de la complexation de ces molécules.

Pour cela, nous avons suivi plusieurs études intéressantes décrites par Amyes et Coll.^{191, 192, 193, 194, 195}. Ils montrent que la clé de la compréhension de l'action des carbènes, notamment en catalyse, est la connaissance de leurs propriétés acido-basiques. Ils ont déterminé les valeurs de pK_a de dérivés d'imidazolium. Nous présenterons tout d'abord leur étude, puis l'étude préliminaire, similaire, que nous avons menée sur les macrocycles coronocarbéniques **L1-L6**.

I. Exemple de la littérature

Prenons l'exemple décrit par Amyes¹⁹⁵ : notons **5H**⁺ l'imidazolium et **5** le carbène correspondant (schéma 68).

La constante de vitesse de second ordre k_{HO} (M⁻¹.s⁻¹) pour la déprotonation catalysée par l'ion hydroxyde en C(2') de l'ion azolium général **5H**⁺ et la constante de vitesse de premier ordre pour la protonation inverse du NHC **5** par l'eau k_{HOH} (s⁻¹) sont combinées dans l'équation 4

¹⁹¹ Amyes T. L., Diver S. T., Richard J. P., Rivas F. M., Toth K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 4366-4374.

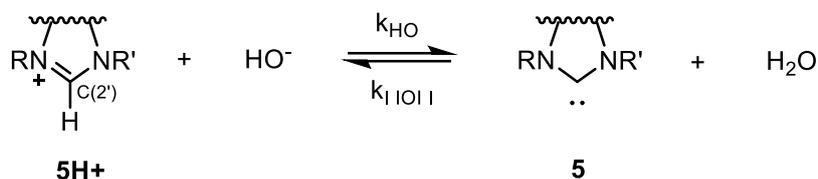
¹⁹² Amyes T. L., Richard J. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 3129-3141.

¹⁹³ Richard J. P., Williams G., Gao J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 715-726.

¹⁹⁴ Richard J. P., Williams G., O'Donoghue, Amyes T. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 2957-2968.

¹⁹⁵ Higgins E. M., Sherwood J. A., Lindsay A. G., Armstrong J., Massey R. S., Alder R. W., O'Donoghue A.-M. C., *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 1559-1561.

dérivé du schéma 68, avec la constante d'équilibre pour le produit ionique de l'eau $K_w = 10,14$ pour donner le pK_a de **5H+** (équation 4).



*Schéma 68 : Ionisation des ions azolium **5H+** à C(2') pour donner le NHC **5***

$$pK_a = pK_w + \log(k_{\text{HOH}}/k_{\text{HO}})$$

(équation 4)

Les valeurs de k_{HO} ont été déterminées par une méthode d'échange de deutérium. L'échange du C(2')-H des ions azoliums **5H+** par du deutérium dans des solutions tamponnées de D_2O a été suivi par spectroscopie RMN ^1H (schéma 69).

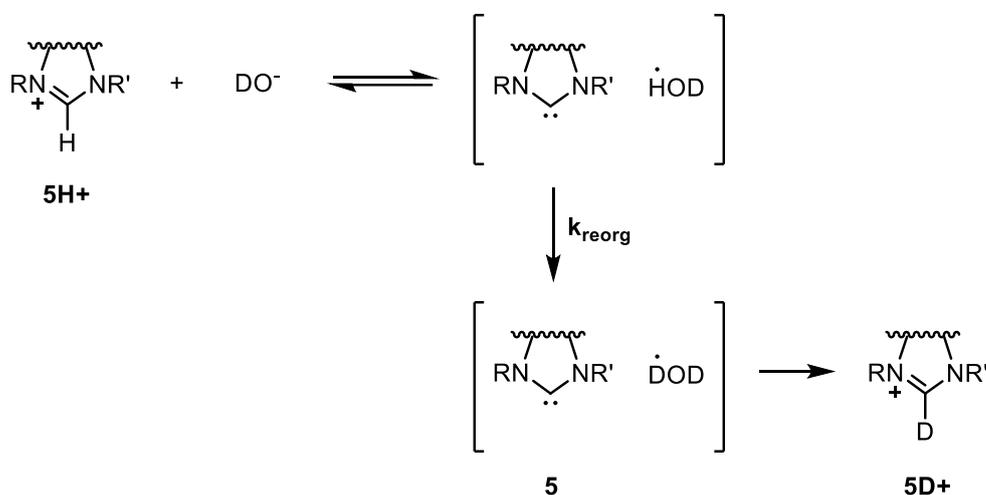


Schéma 69 : Catalyse par les ions deutéroxyde de l'échange C(2')-H/D dans D_2O

L'échange implique une vitesse de déprotonation limitante des ions azolium **5H+** par le deutéroxyde pour donner le NHC **5** totalement équilibré avec le solvant D_2O .

Cet échange se traduit par une diminution de l'aire sous le pic dû au C(2')-H de **5H+** par rapport au(x) pic(s) dû(s) à l'étalon interne.

Les valeurs de la progression de réaction R (équation 5) ont été calculées à partir des surfaces intégrées des signaux dûs au proton C(2')-H du substrat (A_{C2H}) et à l'étalon interne choisi, l'ion tétraméthylammonium (A_{IS}) au temps zéro et au temps t. Les constantes de vitesse de premier ordre d'échange k_{ex} (s^{-1}) ont été déterminées à partir des pentes des tracés semi-logarithmiques de la progression de la réaction en fonction du temps selon l'équation 6. Les valeurs de k_{ex} (s^{-1}) sont reproductibles à +/- 10%.

$$R = (A_{C2H} / A_{IS})_t / (A_{C2H} / A_{IS})_0 \quad (\text{équation 5})$$

$$\ln R = - k_{ex} t \quad (\text{équation 6})$$

Les valeurs des constantes de vitesse de second ordre pour l'échange par le deutéroxyde k_{DO} , ont été obtenues à partir des valeurs de k_{ex} , constantes de vitesse du premier ordre pour l'échange en fonction de la concentration de deutéroxyde $[DO^-]$ dans un tampon donné, selon l'équation 7 :

$$k_{DO} = k_{ex} / [DO^-] \quad (\text{équation 7})$$

On considère que la valeur de déprotonation par l'eau du solvant en tant que base devrait être beaucoup plus faible que les autres termes contribuant à l'échange et peut donc être négligée.

La concentration de deutéroxyde $[DO^-]$ a été calculée à partir de l'équation (8) :

$$[DO^-] = (10^{pD - pK_w}) / \gamma_{DO} \quad (\text{équation 8})$$

Où $K_w = 10^{-14.87} \text{ M}^2$, est le produit ionique de D_2O à 25°C , et γ_{D_0} est le coefficient d'activité apparent de l'ion deutéroxyde dans les conditions expérimentales employées. Il a été déterminé à partir du pH mesuré de solutions de $[\text{OH}^-]$ connu dans l'eau à $I = 1.0$ (KCl) et 25°C , avec l'hypothèse que $\gamma_{\text{D}_0} = \gamma_{\text{H}_0}$. Ces valeurs varient généralement entre 0,73 et 0,77.

Les valeurs de k_{H_0} par déprotonation des protons de la position C(2')-H par les ions hydroxydes ont été obtenues à partir des valeurs expérimentales de k_{D_0} de l'échange à pD fixe en appliquant la correction de l'effet isotopique secondaire du solvant selon l'équation 9 :

$$\boxed{k_{\text{D}_0} / k_{\text{H}_0} = 2.4} \quad (\text{équation 9})$$

La formation du NHC **5** équilibrée par un solvant implique deux étapes distinctes. Le transfert de protons de **5H**⁺ vers DO^- initialement donne le NHC **5** en contact étroit avec une molécule de solvant HOD (schéma 2).

Ce complexe peut soit retourner à l'état de réactif d'origine par transfert de protons vers le NHC, soit se réorganiser dans le solvant en remplaçant la molécule de HOD par une molécule de DOD. La constante de vitesse pour ce dernier événement correspond à celle de la relaxation diélectrique du solvant $k_{\text{reorg}} = 1.10^{11} \text{ s}^{-1}$. La réorganisation du solvant est essentiellement irréversible et ne conduit qu'à la formation du produit d'échange **5D**⁺, car la molécule de HOD est fortement diluée par le solvant.

L'absence de catalyse générale de l'échange par une base à une concentration fixe de deutéroxyde fournit la preuve que la réorganisation du solvant limite la vitesse de formation du NHC **5** équilibré par D_2O . Cela implique que la protonation inverse du NHC **5** par l'eau est également limitée par la réorganisation du solvant et dans ce cas, nous considérerons que $k_{\text{H}_0\text{H}} = k_{\text{reorg}} = 1.10^{11} \text{ s}^{-1}$.

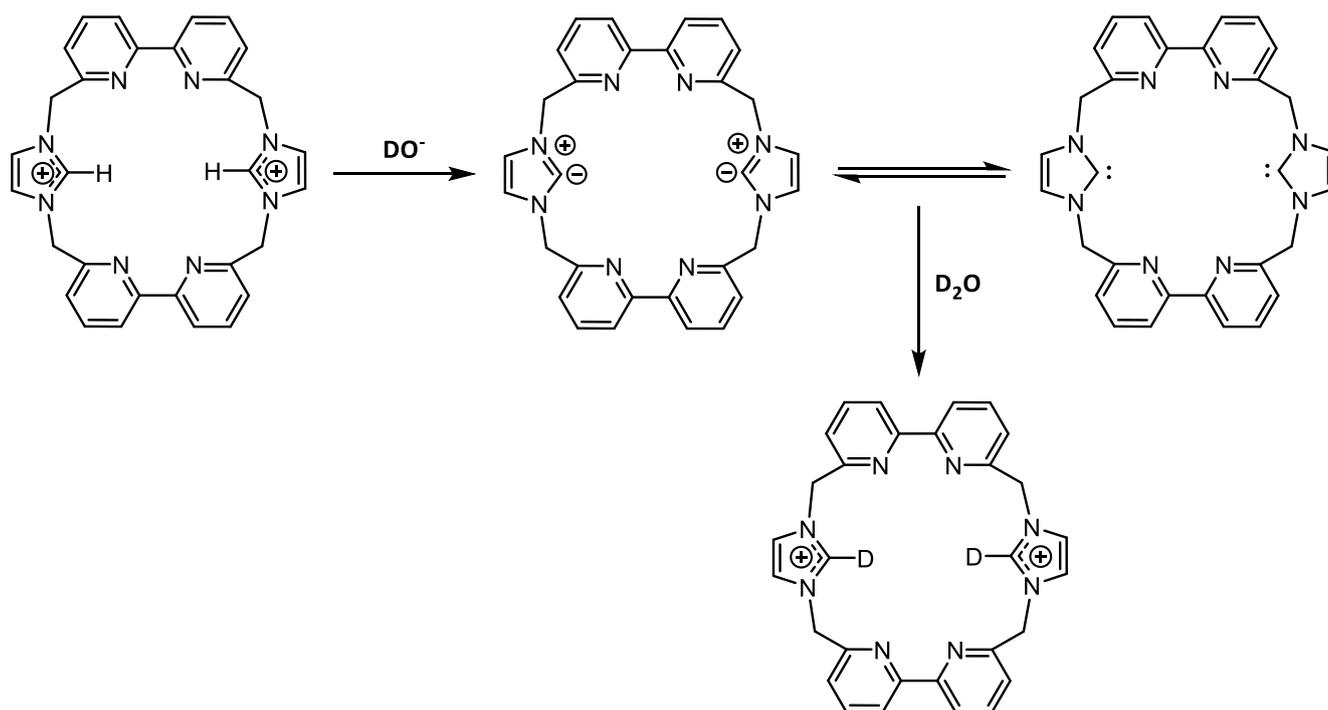
II. Etude cinétique réalisée sur les macrocycles **L1-L6**

A partir de toutes ces données, nous nous sommes intéressés au comportement de l'échange proton/deutérium des macrocycles coronocarbéniques **L1-L6** dans D_2O .

Les six macrocycles ont été solubilisés dans quelques centaines de microlitres de D₂O. Nous avons réalisé l'étude de l'échange du proton carbénique par du deutérium. Les mesures de spectres RMN ¹H ont été réalisées sur un spectromètre de 400 MHz à 25°C tout au long d'une semaine. Nous n'avons pas détecté de décomposition/dégradation ou hydrolyse des macrocycles **L1-L6** au fil du temps.

Des solutions des six macrocycles **L1-L6 (Ln)** dans D₂O ont été préparées à des concentrations de 0,05 M (1,0 équivalent). Ensuite, un équivalent d'hydrogénosulfate de tétraméthylammonium (**TMA**), qui a servi d'étalon interne, a été ajouté au mélange des différents macrocycles dans D₂O. 700 microlitres du mélange réactionnel (**Ln + TMA**) + D₂O ont été immédiatement transférés dans un tube RMN à 25°C puis des analyses par RMN ¹H réalisées toutes les 24 heures durant 7 jours.

Prenons l'exemple du macrocycle **L1**, représenté sur le schéma ci-dessous :



*Schéma 70 : Catalyse par les ions deutéroxyde de l'échange C(2')-H/D dans D₂O du ligand **L1***

Les différentes surfaces A_{C_2H} (intégrale de C(2')-H) et A_{IS} (intégrale de l'étalon interne) ont été mesurées au temps t et au temps $t = 0$. Cela a permis par la suite de mesurer la progression de la réaction R (cf. équation 2) et de déterminer la constante de vitesse d'échange de premier ordre

k_{ex} . Nous avons constaté, lors du suivi RMN 1H , la disparition totale des protons carbéniques C(2')-H de **L1** observée à $t = 7$ jours.

Les spectres RMN 1H du mélange (**L1**+**TMA**) dans D_2O mesurées à $t = 0$ puis à $t = 7$ jours (figures 102 et 103).

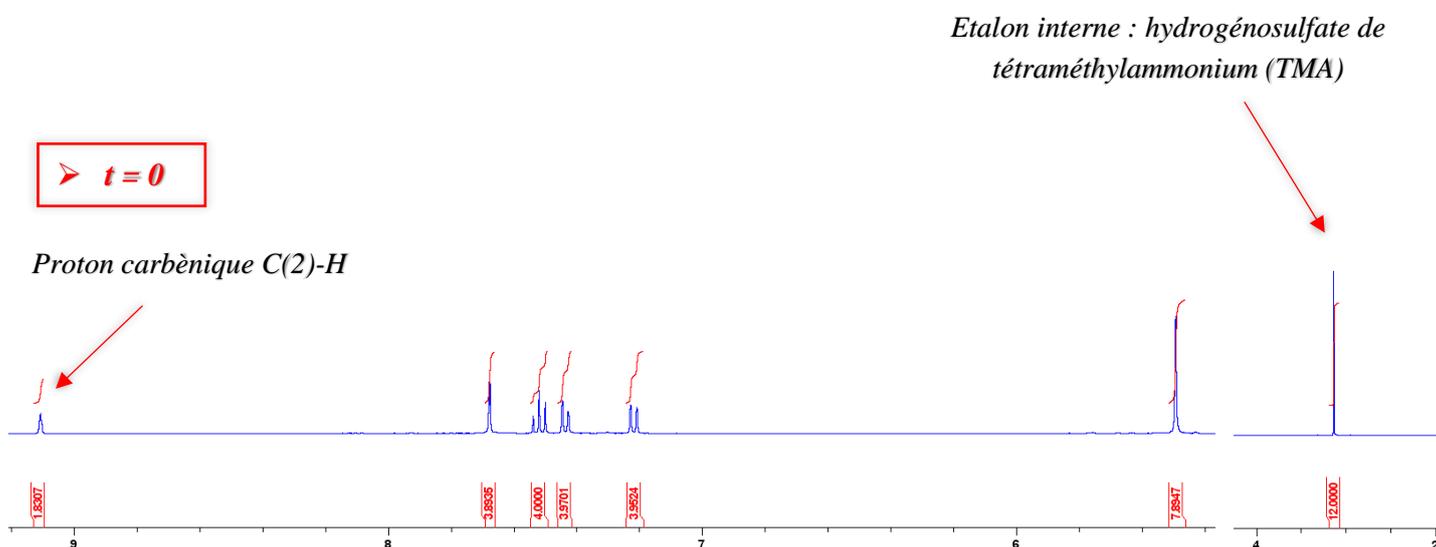


Figure 102 : Spectre 1H RMN du mélange (**L1**+**TMA**) dans D_2O à $t = 0$ obtenu lors de l'échange du proton C(2')-H (s, 9,16 ppm) par le deutérium à 25 °C

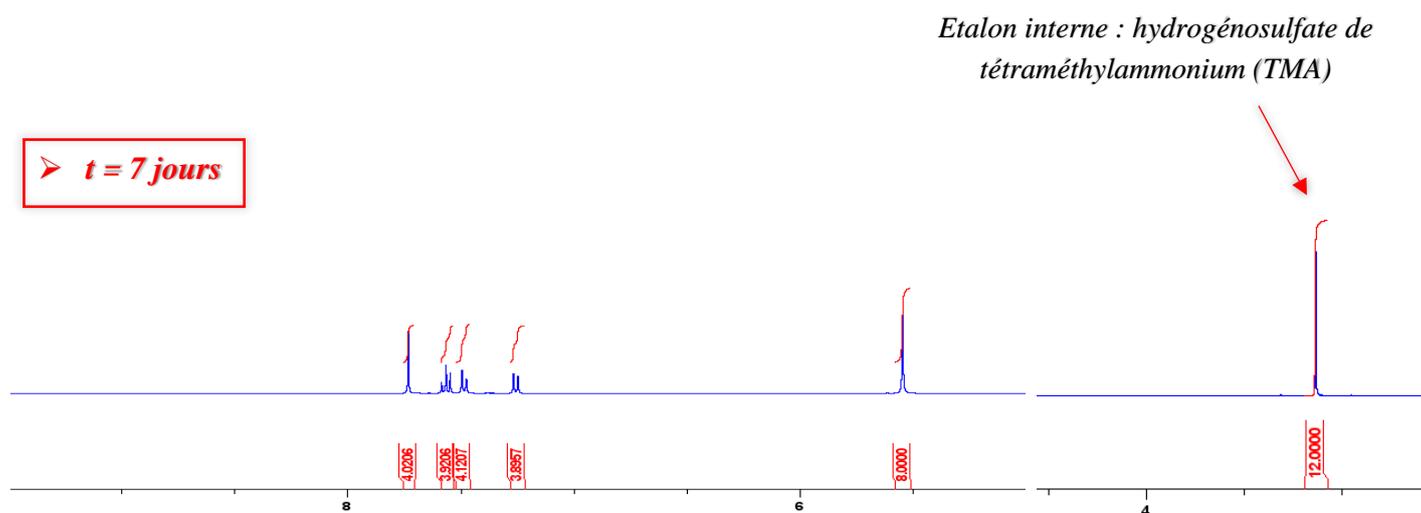
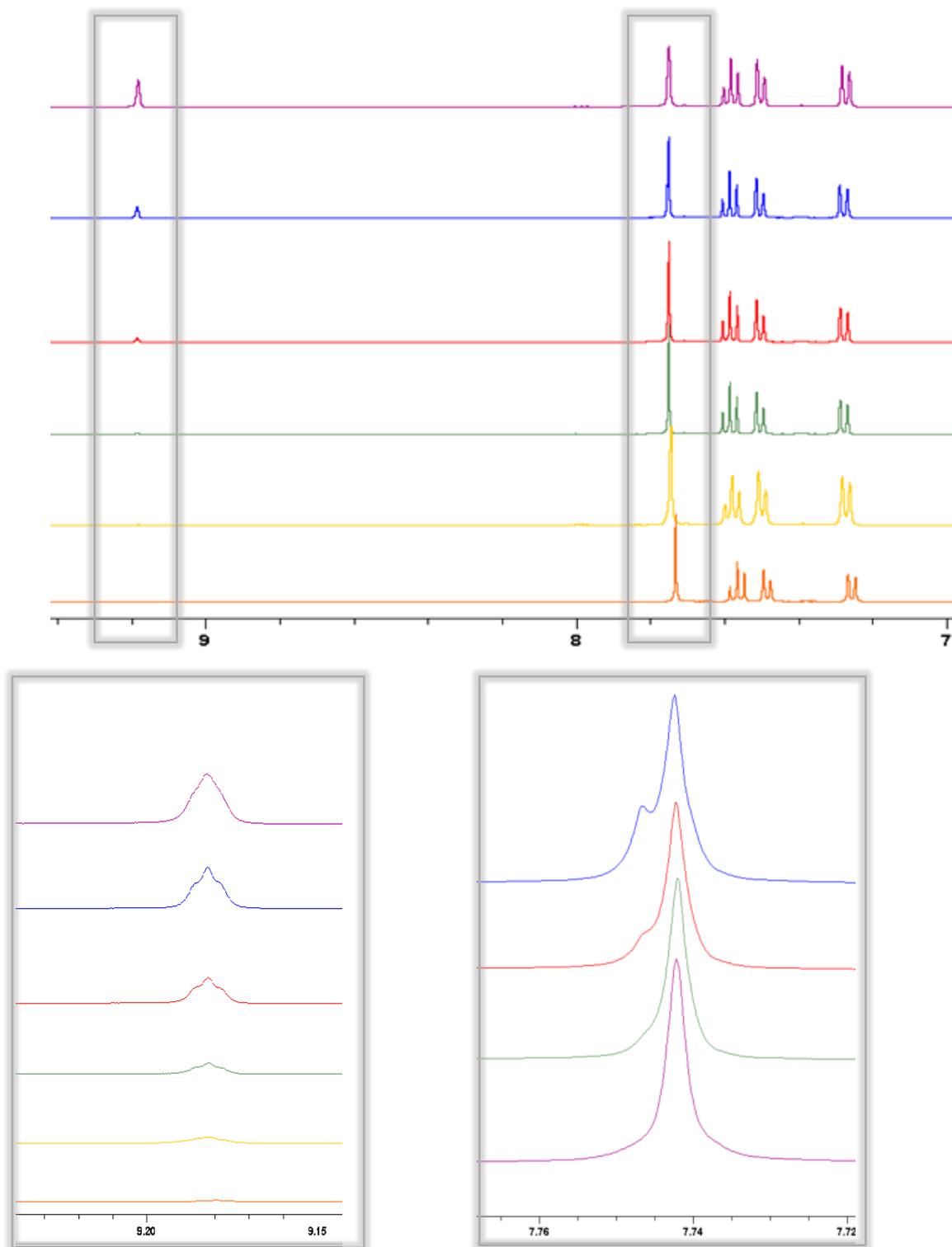


Figure 103 : Spectre 1H RMN du mélange (**L1**+**TMA**) dans D_2O à $t = 7$ jours obtenu lors de l'échange du proton C(2')-H (s, 9,16 ppm) par le deutérium à 25 °C

Différents spectres ^1H ont été mesurés de $t = 0$ à $t = 7$ jours, où nous avons pu observer la disparition complète des protons carbéniques C(2')-H dans le cas des quatre ligands **L1**, **L3**, **L4** et **L6**.

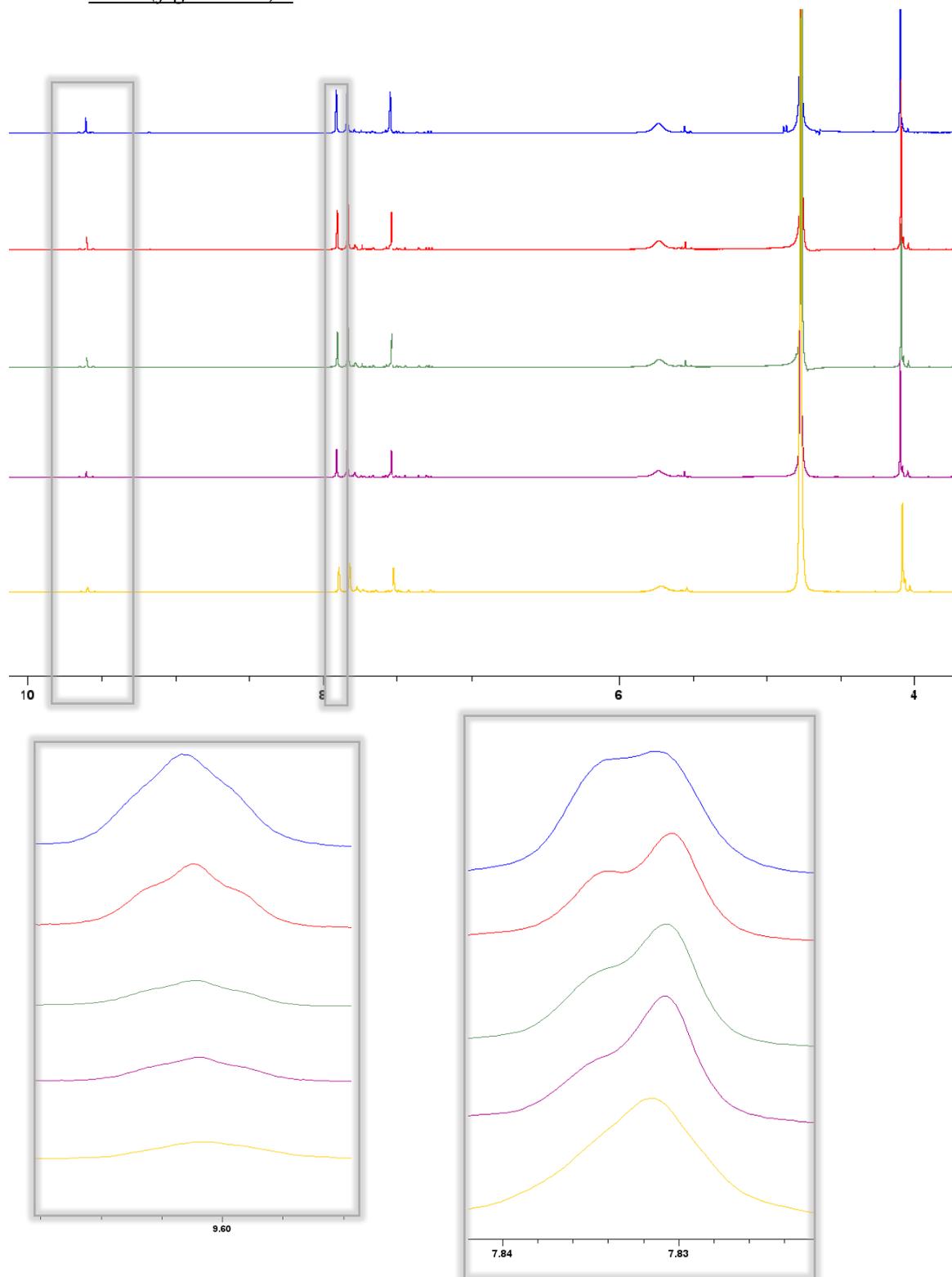
Nous présenterons les spectres ^1H des macrocycles **L1** à **L3** ci-dessous. Les spectres ^1H des macrocycles **L4** à **L6** seront déposés en annexes (*cf.* Annexes, Chap III., Troisième partie, figures 111-113).

- Suivi cinétique de l'échange proton deutérium H/D du ligand **L1** par spectroscopie RMN (figure 104) :



*Figure 104 : Superposition des spectres ^1H RMN avec agrandissement du macrocycle **L1** dans D_2O pendant une durée de 7 jours avec un intervalle de temps $\Delta t = 24$ heures pour chaque spectre*

- Suivi cinétique de l'échange proton deutérium H/D du ligand **L2** par spectroscopie RMN (figure 105) :



*Figure 105 : Superposition des spectres ^1H RMN avec agrandissement du macrocycle **L2** dans D_2O pendant une durée de 7 jours avec un intervalle de temps $\Delta t = 24$ heures pour chaque spectre*

- Suivi cinétique de l'échange proton deutérium H/D du ligand **L3** par spectroscopie RMN (figure 106) :

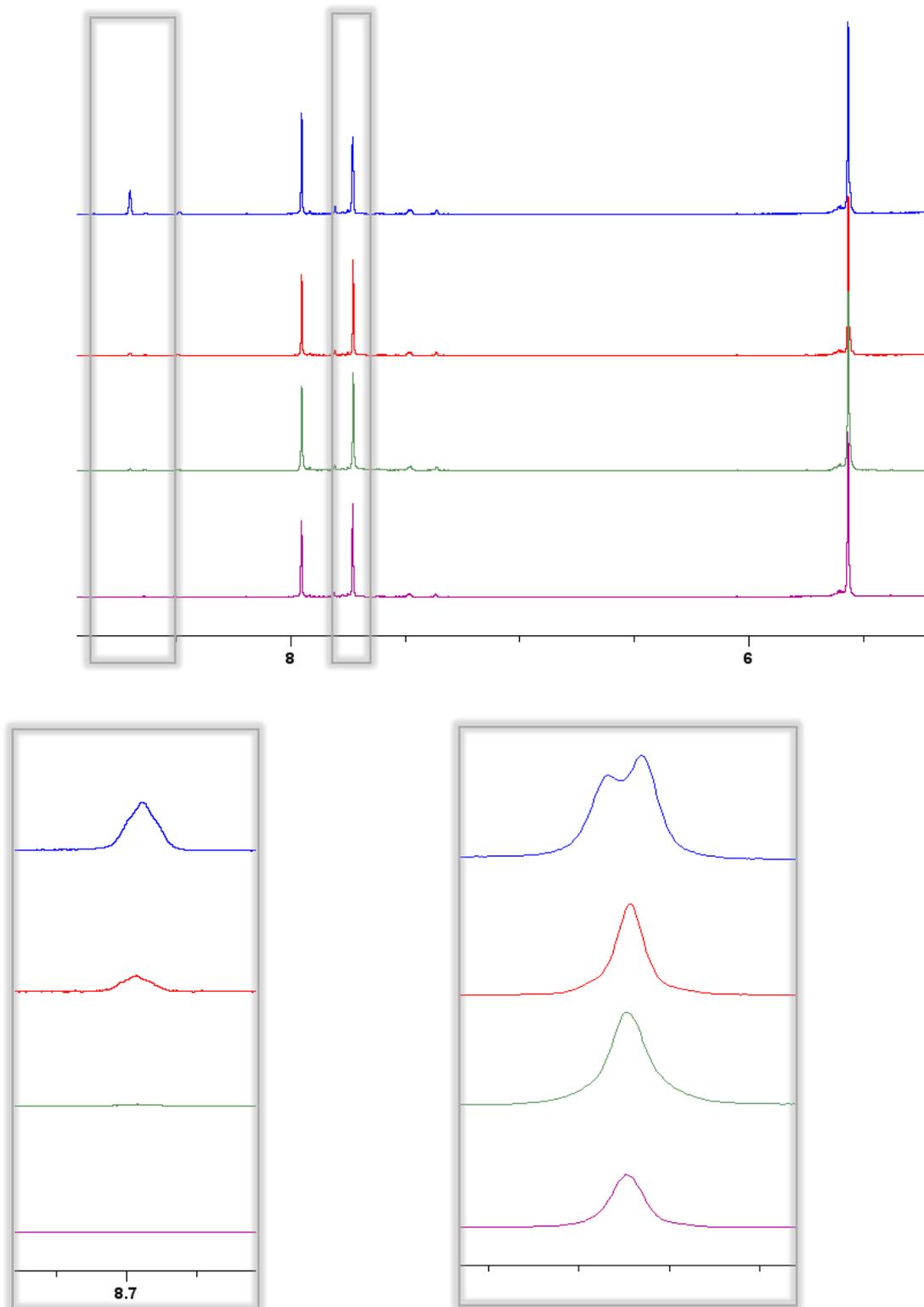


Figure 106 : Superposition des spectres ^1H RMN avec agrandissement du macrocycle **L3** dans D_2O pendant une durée de 7 jours avec un intervalle de temps $\Delta t = 24$ heures pour chaque spectre

Les durées d'échange H/D des six macrocycles **L1-L6** sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Macrocycle	Durée de l'échange H/D (en jours)
L1	7
L2	> 8
L3	2,5
L4	3
L5	> 8
L6	2,5

*Tableau 29 : Tableau récapitulatif des durées de l'échange H/D des macrocycles **L1-L6***

- Nous constatons que la cinétique d'échange des protons carbéniques par le deutérium est plus rapide en fonction de la nature des *bis*-hétérocycles (tableau 29). Dans le cas des macrocycles **L1-L3**, les deux protons carbéniques de la cage **L1** ont totalement disparu au bout de 7 jours tandis que les protons carbéniques du macrocycle **L3** ont disparu au bout d'environ 2,5 jours. Concernant le macrocycle **L2**, la disparition totale n'a été observée qu'au-delà de 8 jours.

Nous constatons également sur les spectres RMN ^1H de ces ligands (figures 103, 104 et 105) qu'à $t = 0$, le signal des protons C(4',5')-H apparaît comme un doublet. En effet, il existe un petit couplage à longue portée avec le proton C(2')-H. L'échange du deutérium en C(2')-H de l'imidazolium entraîne la disparition du doublet des protons C(4',5')-H et l'apparition d'un large singulet.

- Dans le cas des macrocycles **L4** et **L6** portant un groupement 2,2'-bithiazole, nous avons observé une cinétique plus rapide pour l'échange H/D contrairement aux macrocycles portant les groupements 2,2'-bipyridine et 4,4'-méthoxy-2,2'-bipyridine. En effet, en comparant les spectres RMN (*cf.* Annexes, Chap III., Troisième partie, figures 111-113), nous avons pu constater respectivement un échange total des protons carbéniques de **L4** au bout d'environ 3 jours, puis de **L6** au bout de seulement deux jours et demi. Cependant, les protons carbéniques des macrocycles portant des groupements 4,4'-méthoxy-2,2'-bipyridine tel que **L5** ont totalement disparu seulement après 8 jours consécutifs, comme le ligand **L2**. De plus, dans le cas de ces ligands, la disparition du couplage entre les protons C(4')-H et C(5')-H avec C(2')-H est plus difficilement observable en raison de leur dissymétrie structurale.

A partir des résultats obtenus en RMN et des différentes équations formulées précédemment, nous avons pu, par la suite, calculer les valeurs de la progression de réaction R et de déterminer les différentes constantes d'échange k_{ex} des six macrocycles **L1-L6**. Tous les tableaux correspondant aux calculs ont été déposés en annexes (*cf.* Chap III. Troisième partie, tableaux 34-40). Nous avons ainsi tracé les graphiques semi-logarithmiques représentatifs de la progression de la réaction R en fonction du temps pour l'échange du proton C(2')-H des imidazoliums contre du deutérium pour ces macrocycles **L1-L6**.

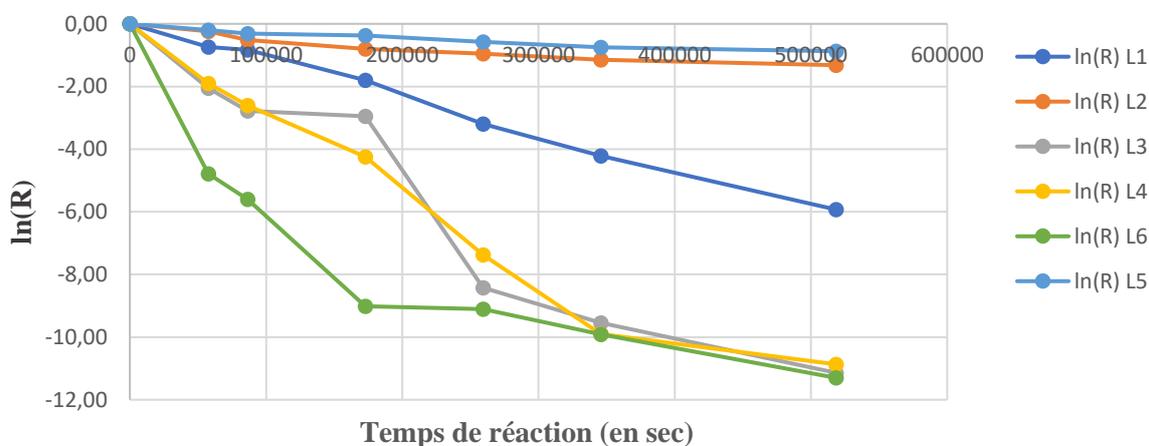


Figure 107 : Graphique semi-logarithmique représentatif de l'avancement de la réaction R en fonction du temps pour l'échange proton/deutérium du proton C(2')-H du noyau imidazolium dans D₂O tamponné à 25°C

Nous constatons sur le graphique (figure 107) que les droites obtenues avec $\ln(R) \rightarrow 0$ correspondent à l'échange H/D des macrocycles **L2** et **L5** et se fait très lentement au cours du temps (>8 jours) suivi du ligand **L1**, avec un échange total H/D au bout de 7 jours. Pour les ligands **L4**, **L3** et **L6**, les valeurs de $\ln(R)$ tendent vers des valeurs négatives ce qui signifie que la cinétique d'échange est plus rapide.

De plus, les valeurs des constantes d'échange k_{ex} ont pu être calculées et les valeurs moyennes sont reportées dans le tableau ci-dessous :

Macrocycle	Constante d'échange moyenne k_{ex} (s^{-1})
L1	$4.44 \cdot 10^{-6}$
L2	$2.51 \cdot 10^{-6}$
L3	$2.56 \cdot 10^{-5}$
L4	$2.47 \cdot 10^{-5}$
L5	$2.25 \cdot 10^{-6}$
L6	$2.69 \cdot 10^{-5}$

Tableau 30 : Tableau récapitulatif des constantes d'échange H/D des macrocycles **L1-L6**

Ces valeurs ont permis de confirmer qu'en effet, les macrocycles ayant les valeurs de constante d'échange k_{ex} les plus élevées, sont **L1**, **L2** et **L5** contrairement aux macrocycles **L3**, **L4** et **L6** qui ont des valeurs au moins dix fois plus faibles (*cf.* Annexes, Chap III., Troisième partie, tableaux 35-40).

Par conséquent, le suivi par RMN 1H de l'échange H/D des coronocarbènes dans D_2O a permis d'obtenir des résultats similaires à la littérature¹⁸⁹. Ces coronocarbènes macrocycliques **L1-L6** sont stables dans l'eau.

Une étude plus approfondie pour la détermination des valeurs de pKa de ces macrocycles, va être exploitée prochainement selon la méthode décrite par la littérature, avec l'application des équations 4, 7, 8 et 9 citées précédemment. Nous avons déjà mesuré les valeurs de pD des solutions étalons de ces six macrocycles dans D_2O avec des valeurs de **L1** à **L6** moyennes de : **6,853** ; **6,167** ; **6,715** ; **6,153** ; **6,970** ; **6,031**, respectivement.

Quatrième partie :

Etude biologique préliminaire des
macrocycles **L1-L6**

Dans cette partie, nous nous sommes intéressés aux propriétés biologiques des macrocycles coronocarbéniques **L1-L6**. Comme nous avons pu le détailler dans le chapitre I, les ligands NHCs sont de plus en plus employés dans le domaine biomédical, et plus particulièrement dans des études antiprolifératives et bactériologiques. Ces ligands offrent en effet des propriétés fortement σ -donneurs et faiblement π -accepteurs et peuvent être facilement modifiés par divers substituants pour modifier notamment leur solubilité, leurs propriétés stériques ou électroniques. De plus, nous pourrions ainsi envisager la PDT antimicrobienne, qui, de par la présence de charges positives, pourra alors présenter une forte affinité avec les parois des cellules bactériennes chargées négativement dont l'efficacité a déjà été démontré dans la littérature¹⁹⁶. Après avoir rappelé quelques définitions (bactérie, antibiorésistance), nous détaillerons les études préliminaires que nous avons réalisées sur les macrocycles coronocarbéniques **L1-L6** en collaboration avec le Dr. M. Varbanov de l'équipe MolSybio du L2CM.

I. Bactéries : définition, classification et antibiorésistance

Les bactéries sont des micro-organismes, au même titre que les virus et les champignons. Elles ont été découvertes à la fin du 17^{ème} siècle par Anthoni Van Leeuwenhoek, naturaliste hollandais, qui améliore l'application de la microscopie dans la microbiologie^{197,198}. Elles sont très nombreuses en tant qu'espèces et ont souvent été considérées comme des agents pathogènes et agressifs. Cependant, certaines bactéries peuvent également vivre sur ou dans un organisme, sans lui porter préjudice. C'est le cas de la flore commensale. Elle contribue soit à la défense de l'organisme, soit à son fonctionnement ou soit au bon état de ses muqueuses.

Il existe différents types de classifications des bactéries. La classification classique a été développée en intégrant le système de nomenclature proposé par Linné à partir de 1735, dites classification de Linné. Elle permet de hiérarchiser les espèces en : règne, embranchement, famille, genre et classe¹⁹⁷.

¹⁹⁶ Le Guern F., Ouk T.-S., Yerzhan I., Nurlykyz Y., Arnoux P., Frochot C., Leroy-Lhez S., Sol V., *Molecules*, **2021**, 26, 1122.

¹⁹⁷ Flandrois J.-P., *Bactériologie Médicale*. Coll Azay. Puf., **2000**.

¹⁹⁸ Heart T. Shears P. *Atlas de poche de microbiologie*. Médecine-Sciences-Flammarion. **2006**.

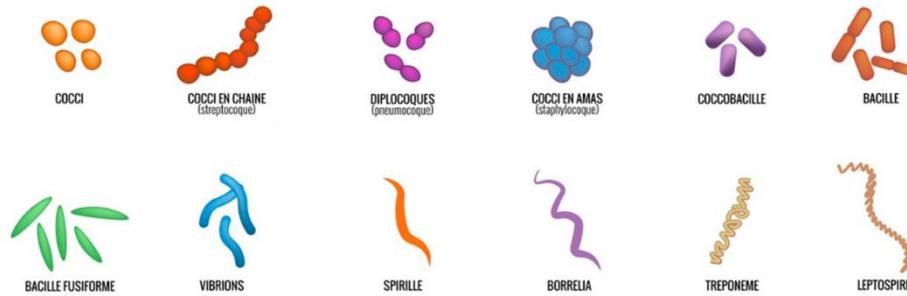


Figure 108 : Différentes formes de bactérie^{197,198}

Il existe plusieurs formes de base permettant de classifier les bactéries (figure 108), notamment la forme sphérique (coques/cocci), forme de bâtonnets (bacilles) et forme de spirale ou d'hélice (spirochètes). En ce qui concerne les noms, le premier mot (en italique et commençant par une majuscule) correspond au genre, le deuxième (en minuscule et aussi en italique) correspond à l'espèce, par exemple : *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*¹ ...

Une autre classification est fréquemment utilisée. Elle permet de mettre en évidence les propriétés et la structure de la paroi bactérienne. Le bactériologiste danois Hans Christian Joachim Gram en 1884, a mis au point une méthode de coloration des bactéries, appelée coloration de Gram, qui est utilisée pour identifier et classifier les bactéries, souvent à partir d'échantillons de fluides corporels infectés.

Les bactéries Gram-positives sont classées selon la couleur qu'elles prennent après avoir subi un processus chimique appelé coloration de Gram (figure 109). Les bactéries **Gram-positives** se colorent en bleu/ violet lorsque cette coloration est appliquée. D'autres bactéries se colorent en rouge/rose. Elles sont dites **Gram-négatives**. La différence de coloration entre des bactéries Gram-positives et des bactéries Gram-négatives est due à des différences au niveau de leurs parois cellulaires (figure 109).

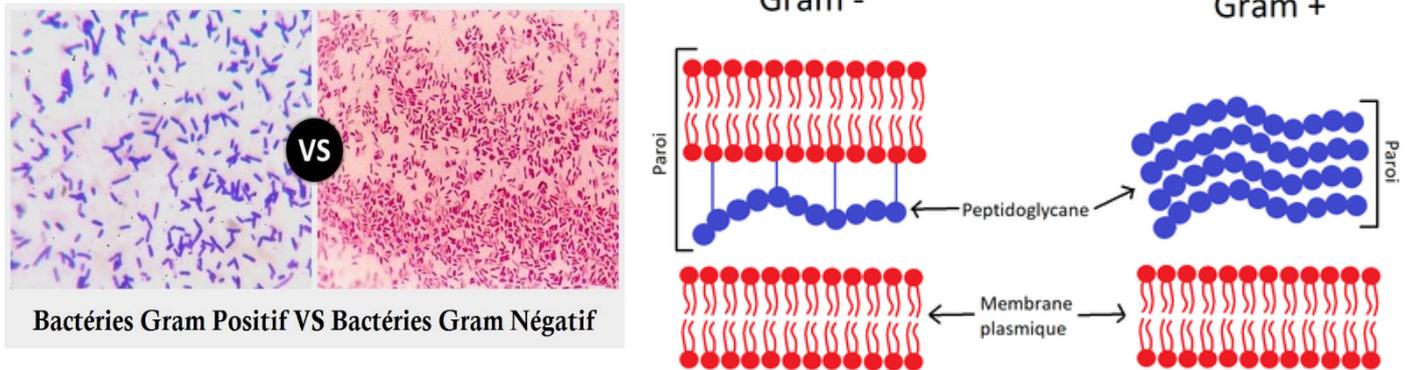


Figure 109 : Différences de coloration (à gauche) et des parois cellulaires (à droite) entre les bactéries Gram positives (G+) et Gram négatives (G-)^{199,200}

Elles sont également responsables de différents types d'infection et sont sensibles à différents types d'antibiotiques. Les médecins, chercheurs scientifiques et biologistes classent les infections bactériennes selon les façons dont ils classent les bactéries. Par exemple, les infections peuvent être classées comme étant provoquées par des bactéries Gram-négatives ou Gram-positives. Cette classification peut être utile dans la sélection initiale des antibiotiques pour traiter l'infection.

- Antibiorésistance

Certaines bactéries sont naturellement résistantes à certains antibiotiques. D'autres bactéries développent une résistance aux médicaments parce qu'elles acquièrent des gènes d'autres bactéries qui sont devenues résistantes ou parce que leurs gènes mutent.



D'après des données épidémiologiques (figure 110), le phénomène d'antibiorésistance a fortement augmenté au fur et à mesure des années. Cela montre en effet l'importance de la dangerosité de ce phénomène. Les bactéries ont rapidement évolué et ont développées des protéines qu'ils leur permettent de résister et détruire les antibiotiques.

¹⁹⁹ <http://www.mabiologie.com/2018/05/bacteries-gram-positif-bacteries-gram-negatif.html>. Consulté le 25 novembre 2021.

²⁰⁰ https://fr.wikipedia.org/wiki/Gram_positif. Consulté le 25 novembre 2021.

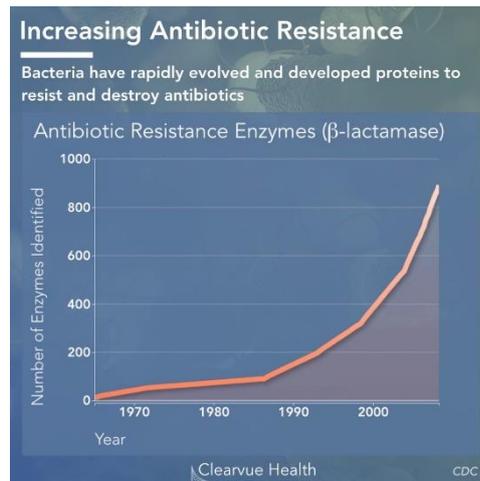


Figure 110 : Augmentation du phénomène d'antibiorésistance d'après les données épidémiologiques²⁰¹

Par exemple, peu après que la pénicilline a été introduite dans le milieu des années 1940, quelques bactéries *Staphylococcus aureus* ont acquis des gènes qui leur ont permis de devenir résistantes à la pénicilline. Les souches qui possédaient ces gènes spéciaux avaient un avantage de survie lorsque la pénicilline a été utilisée couramment pour traiter les infections. Les souches de *Staphylococcus aureus* qui n'avaient pas ces nouveaux gènes ont été tuées par la pénicilline, ce qui a permis aux bactéries résistantes à la pénicilline qui restaient de se reproduire et de devenir de plus en plus fréquentes.

Des chimistes ont alors modifié la molécule de la pénicilline afin d'obtenir un médicament différent bien qu'ayant les mêmes propriétés, la méticilline, qui pouvait tuer les bactéries résistantes la pénicilline.

Aussitôt après l'introduction de la méticilline, des souches de *Staphylococcus aureus* ont développé des gènes les rendant résistantes à la méticilline et aux médicaments apparentés. Ces souches sont appelées *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (**SARM**).

²⁰¹ CDC Antibiotic/Antimicrobial Threats Report : <https://www.clearvuehealth.com/b/antibiotic-resistance-research-statistics/>. Consulté le 25 novembre 2021.

La recherche scientifique dans le domaine biomédical se développe de plus en plus dans l'espoir de palier à ces difficultés d'antibiorésistance, mais également de faire avancer la recherche.

II. Etudes biologiques antibactériennes des macrocycles L1-L6

Des études biologiques ont été réalisées par l'équipe du Dr. M. Varbanov de l'équipe MolSybio du L2CM avec les macrocycles coronocarbéniques **L1** à **L6** ainsi que des études sur le complexe d'Argent(I) $[\text{Ag}_2(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Br}_2$. Il est intéressant de noter que les complexes NHCs-Ag(I) sont de plus en plus étudiés en biologie. En effet, des études se sont révélées prometteuses et ont montré que ces composés pouvaient agir en tant qu'agents antibactériens et antitumoraux^{202,203,204}.

Les propriétés antibactériennes de l'argent sont en effet déjà bien établies et la chimie des carbènes a permis d'incorporer cet atome dans plusieurs matériaux tels que les pansements, les crèmes, les déodorants et même les vêtements^{205,206,207}. Sa toxicité est relativement faible et a permis d'envisager sa large utilisation. Les complexes NHCs-Ag(I) apparaissent comme de nouveaux agents antibactériens plus performants permettant de surmonter les problèmes associés aux antibiotiques classiques à base d'argent, tels que la perte rapide d'activité et d'apparition de mécanismes de résistance^{208,209,210}. Il a été suggéré, dans certains cas, que la stabilité accrue des NHCs-Ag(I) entraîne une libération plus lente du métal Ag(I), rendant les composés actifs sur une plus longue période comparé aux composés habituellement utilisés.

Avant d'interpréter les résultats, définissons quelques facteurs importants à prendre en compte lors du développement des études microbiennes, bactériologiques et virales.

D'abord, l'IC₅₀, correspond à la concentration minimale d'inhibition, pour inhiber 50 % de l'agent pathogène, c'est-à-dire inhiber la prolifération cellulaire de 50%. Ensuite, la CC₅₀ comme concentration cytotoxique des échantillons pour provoquer la mort de 50 % des cellules viables de l'hôte. Ces valeurs sont mesurées par des tests de dilution des composés ajoutés à des

²⁰² Nebioglu-Kascatan A., Panzner M. J., Tessier C. A., Cannon C. L., Youngs W. J., *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, 251, 884.

²⁰³ Teyssot M.-L., Jarrousse A.-S., Manin M., Chevy A., Roche S., Norre F., Beaudoin C., Morel L., Boyer D., Mahiou R., Gautier A., *Dalton Trans.*, **2009**, 6894.

²⁰⁴ Mercks L., Albrecht M., *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 1903.

²⁰⁵ Rai M., Yadav A., Gade A., *Biotechnol. Adv.*, **2009**, 27, 76.

²⁰⁶ Klasen H. J., *Burns*, **2000**, 26, 131.

²⁰⁷ Lansdown A. B. G., *Silver in Healthcare : Its Antimicrobial Efficacy and Safety in Use*, RSC Publishing, **2010**.

²⁰⁸ Hindi M., Panzner M. J., Tessier C. A., Cannon C. L., Youngs W. J., *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 3859.

²⁰⁹ Ray S., Mohan R., Singh J. K., Samantaray M. K., Shaikh M., Panda D., Ghosh P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 15042.

²¹⁰ Roland S., Jolivald C., Cresteil T., Eloy L., Bouhours P., Hequet A., Mansuy V., Vanucci C., Paris J.-M., *Chem.-Eur. J.*, **2011**, 17, 1442.

cellules hôtes infectées par un virus ou une bactérie (IC₅₀) et des cellules de l'hôte, traitées en absence d'infection (CC₅₀).

Pour finir, l'indice de sélectivité (IS) de cet échantillon a été déterminé en calculant le rapport entre la CC₅₀ et la IC₅₀ :

$$IS = CC_{50}/IC_{50}$$

L'IS est une valeur d'indice qui nous donne une idée de la sélectivité. Lorsque sa valeur est élevée, cela signifie le virus ou la bactérie a été « détruit » sans que l'hôte ne subisse de dommages collatéraux du traitement, c'est-à-dire que le composé est sélectif vis-à-vis du virus ou de la bactérie et non de l'hôte.

Il est important de comprendre la différence entre la CMI et l'IC₅₀.

La Concentration Minimale Inhibitrice CMI est appliquée aux organismes procaryotes, comme les bactéries, alors que l'IC₅₀ plutôt aux eucaryotes (cellules humaines par exemple), même si nous pouvons également les retrouver dans le cas de certains microorganismes. Dans le cas du CMI, nous exprimons la concentration minimale d'un composé nécessaire pour inhiber la croissance visible de la bactérie, alors que l'IC₅₀ permet de mesurer l'inhibition d'une activité (y compris enzymatique) avec une réduction de 50% de celle-ci (*in vitro*).

Les évaluations antibactériennes des macrocycles **L1-L6** ont été réalisées sur cinq agents pathogènes : *Staphylococcus aureus* (Sa), *Enterococcus faecalis* (Ef), *Pseudomonas aeruginosa* (Pa), *Escherichia coli* (Ec) et *Klebsiella pneumoniae* (Kp).

- L'évaluation biologique préliminaire des macrocycles **L1-L3** a montré des résultats encourageants. Les trois macrocycles présentent des degrés de cytotoxicité lorsqu'ils sont testés à 100 µg/mL sur des cellules humaines saines d'origine fibroblastique de poumon embryonnaire, MRC-5, exprimée en tant que concentration cytotoxique (CC) et en pourcentage de viabilité. Le macrocycle **L1** est le composé le plus cytotoxique, suivi par **L2**, alors que **L3** est le moins toxique contre les cellules MRC-5, avec des viabilités cellulaires de 89%, 95% et 98% respectivement. Les macrocycles **L1-L3** présentent une activité antibactérienne variable, mesurée par leur concentration minimale inhibitrice (CMI) (Tableau 29)²¹¹. Seul **L1** est le plus actif contre les bactéries

²¹¹ Mosmann T., *J. Immunol. Methods*, **1983**, 65 (1-2), 55-63.

Gram-positives *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus faecalis* (CMI = 64 µg/mL). En outre, **L1** présente une activité antibactérienne contre les bactéries Gram-négatives *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella pneumoniae*, où les deux agents pathogènes ont le même degré de sensibilité (CMI = 256 µg/mL). En revanche, **L1** est légèrement plus actif contre un autre pathogène Gram-négatif, *Escherichia coli* (CMI = 128 µg/ml), tout en restant dans la même gamme d'activité antibactérienne. Cette observation est convaincante, en prenant en considération les mécanismes de résistance des bactéries Gram-négatives, en raison de la présence de lipopolysaccharides dans leur membrane externe. Nos résultats montrent que **L1** a une valeur d'indice de sélectivité (IS) (IS = CC/CMI) supérieure à 1 pour deux des bactéries criblées (*Staphylococcus aureus* et *Enterococcus faecalis* (tableau 31).

Macrocycle	CMI (µg/ mL)					IS (CC/CMI)				
	<i>Sa</i>	<i>Ef</i>	<i>Pa</i>	<i>Ec</i>	<i>Kp</i>	<i>Sa</i>	<i>Ef</i>	<i>Pa</i>	<i>Ec</i>	<i>Kp</i>
L1	64	64	256	128	256	1.56	1.56	0.39	0.78	0.39
L2	≥ 256	≥ 256	≥ 256	≥ 256	≥ 256	≤ 0.39	≤ 0.39	≤ 0.39	≤ 0.39	≤ 0.39
L3	≥ 256	≥ 256	≥ 256	≥ 256	≥ 256	≤ 0.39	≤ 0.39	≤ 0.39	≤ 0.39	≤ 0.39

Tableau 31 : Activité antimicrobienne (concentration minimale inhibitrice, CMI) et indice de sélectivité (IS) de L1, L2, L3 sur cinq bactéries pathogènes. La concentration cytotoxique (CC₅₀) utilisée pour le calcul de l'IS est de 100 mg/mL, permettant la survie de plus de 50% des cellules hôtes. Les valeurs en gras sont considérées comme remarquables (CMI ≤ 256 µg/mL, IS supérieur à 1). Sa = Staphylococcus aureus, Ef = Enterococcus faecalis, Pa = Pseudomonas aeruginosa, Ec = Escherichia coli ; Kp = Klebsiella pneumoniae.

Une valeur d'indice de sélectivité supérieure à 1 indique que le composé est plus toxique pour les bactéries pathogènes que pour les cellules humaines. Plus la valeur de l'indice de sélectivité est élevée, plus le composé est sûr pour l'hôte.

Les mêmes études préliminaires biologiques ont été réalisées avec les macrocycles **L4-L6**.

- Les trois macrocycles présentent des degrés de cytotoxicité lorsqu'ils sont testés à 100 µg/mL sur des cellules humaines saines d'origine fibroblastique de poumon embryonnaire, MRC-5, exprimée en tant que concentration cytotoxique (CC) et en

pourcentage de viabilité. Les macrocycles **L4-L6** présentent une activité antibactérienne variable, mesurée par leur CMI (Tableau 32)²¹¹. Seul **L6** est le plus actif contre la bactérie Gram-positif *Enterococcus faecalis* (CMI = 64 µg/mL). En outre, **L6** présente une activité antibactérienne contre les bactéries Gram-négatives *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella pneumoniae*, où les deux agents pathogènes ont le même degré de sensibilité (CMI = 256 µg/mL). En revanche, **L6** est légèrement plus actif contre un autre pathogène Gram-négatif, *Escherichia coli*, puis une autre bactérie Gram-positif *Staphylococcus aureus* (CMI = 128 µg/mL), tout en restant dans la même gamme d'activité antibactérienne.

Cette observation est convaincante, en prenant en considération les mécanismes de résistance des bactéries Gram-négatives, en raison de la présence de lipopolysaccharides dans leur membrane externe. Nos résultats montrent que **L6** a une valeur d'indice de sélectivité (IS) (IS = CC/CMI) supérieure à 1 pour une bactérie criblée (*Enterococcus faecalis*) (Tableau 32).

Macrocycle	CMI (µg/ mL)					IS (CC/CMI)				
	<i>Sa</i>	<i>Ef</i>	<i>Pa</i>	<i>Ec</i>	<i>Kp</i>	<i>Sa</i>	<i>Ef</i>	<i>Pa</i>	<i>Ec</i>	<i>Kp</i>
L4	≥ 256	≥ 256	≥ 256	≥ 256	≥ 256	≤ 0,39	≤ 0,39	≤ 0,39	≤ 0,39	≤ 0,39
L5	≥ 256	≥ 256	≥ 256	≥ 256	≥ 256	≤ 0,39	≤ 0,39	≤ 0,39	≤ 0,39	≤ 0,39
L6	128	64	≥ 256	128	≥ 256	0,78	1,56	≤ 0,39	0,78	≤ 0,39

*Tableau 32 : Activité antimicrobienne (concentration minimale inhibitrice, CMI) et indice de sélectivité de **L4**, **L5**, **L6** sur cinq bactéries pathogènes. La concentration cytotoxique (CC₅₀) utilisée pour le calcul de l'IS est de 100 µg/ mL, permettant la survie de plus de 50% des cellules hôtes. Pour les composés, les valeurs en gras sont considérées comme remarquables (CMI ≤ 256 µg/mL, IS > 1). Sa = Staphylococcus aureus, Ef = Enterococcus faecalis, Pa = Pseudomonas aeruginosa, Ec = Escherichia coli ; Kp = Klebsiella pneumoniae.*

Par conséquent, les macrocycles **L1** et **L6** ont montré une bioactivité prometteuse d'après les tests de cytotoxicité et d'activité antibactérienne.

D'autres études biologiques sont actuellement en cours d'analyse, notamment sur le complexe d'Ag(I) [Ag₂(L1)(H₂O)₂]Br₂. Les premiers résultats ont montré que la complexation avec un

métal de transition, tel que Ag, n'a pas augmenté l'efficacité de base de **L1** seul contre *S.aureus* et *E. faecalis* en tant que bactéries Gram-positives, ni pour la *P. aeruginosa*, Gram-négative. Au contraire, dans le cas de *S.aureus* et *E. faecalis*, l'activité antibactérienne était plus importante pour **L1** seul (62 et 128 µg/ mL, respectivement) par rapport au complexe d'Ag (256 µg/ mL dans les deux cas), indiquant une activité antibactérienne intrinsèque pour le ligand par lui-même.

Une des applications ciblées de ces composés dans la recherche biomédicale seraient plus particulièrement la thérapie photodynamique antimicrobienne (*a*PDT). Il s'agit d'une thérapie dérivée de la PDT. L'application de la PDT comme moyen de tuer et inactiver les agents pathogènes microbiens, représente un domaine de recherche émergent et prometteur. La *a*PDT est basée sur un effet photodynamique au cours duquel un photosensibilisateur, en contact avec un microorganisme, est activé en présence d'une irradiation lumineuse de longueur d'onde appropriée. Cette irradiation va exciter le photosensibilisant puis générer des espèces réactives de l'oxygène, toxiques pour les cellules microbiennes.

Bibliographie

- [138] Stryer L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 5708–5712.
- [139] Brouwer A. M., *Pure Appl. Chem.*, **2011**, 83, 12, 2213–2228.
- [140] Davison H. R., Taylor S., Drake C., Phuan P.-W., Derichs N., Yao C., Jones E. F., Sutcliffe J., Verkman A. S., Kurth M. J., *Bioconjugate Chem.*, **2011**, 22, 2593-2599.
- [141] Gundodgu L., Kose M., Takeuchi S., Yokoyama Y., Orhan E., *Journal of luminescence*, **2018**, 203, 568-575.
- [142] Raab O., *Z Biol.*, **1900**, 39, 524-530.
- [143] Von Tappeiner H., Jesionek A., *Munch. Med. Woshenschr.*, **1903**, 47, 2042-2044.
- [144] Von Tappeiner H.; Jodlbauer, A., *Dtsch Arch K/in Med.*, **1904**, 80, 427-487.
- [145] Von Tappeiner H. ; Jodlbauer, A., *FCW Vogel*, Leipzig, **1907**.
- [146] Mallet L., *Comptes Rendus Acad Sci. Paris*. **1927**, 185, 352.
- [147] Kautsky H.; Hirsch, A., *Die Naturwissenschaften*, **1931**, 19 (48), 964.
- [148] Evans D. F., *J. Chem. Soc.*, **1961**, 1987-1993.
- [149] Tsubomura H., Mulliken R. S., *Journal of the American Chemical Society*, **1960**, 82 (23), 5966-5974.
- [150] Dexter D. L., *The Journal of Chemical Physics*, **1953**, 21 (5), 836-850.
- [151] Mulliken, R. S., *Nature* **1928**, 122, 505-505.
- [152] Mulliken, R. S., *Reviews of Modern Physics*, **1932**, 4 (1), 1-86.
- [153] Redmond A., Gamlin J., A Compilation of Singlet Oxygen Yields from Biologically Relevant Molecules. *Photochem Photobiol*, **1999**.
- [154] *J. Chil. Chem. Soc.*, 48, N4, **2003**, ISSN 0717-9324.
- [155] De Rosa M. C., Crutchley R. J., *Coordination Chemistry Reviews*, **2002**, 233-234, 351-371.
- [156] Topkaya D., Arnoux P., Dumoulin F., *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2015**, 19, 1–7.
- [157] Godard J., Brégier F., Arnoux P., Myrzakhmetov B., Champavier Y., Frochot C., Sol Y., *ACS Omega.*, **2020**, 5, 28264-28272.
- [158] Hidalgo W., Duque L., Saez J., Arango R., Gil J., Rojano B., Schneider B., Otálvaro F., *J. Agric. Food Chem.*, **2009**, 57, 7417-7421.
- [159] Lemp E., Cañete A., Günther G., Pizzaro N., Zanocco A. L., *Journal of Photochemistry and Photobiology A : Chemistry*, **2008**, 199, 345-352.
- [160] Zou J., Yin Z., Wang P., Chen D., Shao J., Zhang Q., Sun L., Huang W., Dong X., *Chem. Sci.*, **2018**, 9, 2188-2194.
- [161] Lee J. M., Kang S., Hwang T. G., Kim H. M., Lee W. S., Kim D., Kim J. P., *Dyes and Pigments*, **2021**, 187, 109051.
- [162] Benhamou L., **2009**. Ligands Carbènes N-Hétérocycliques : de la complexation sur le Ruthénium(0) aux carbènes anioniques. *Thèse de doctorat*. Université de Toulouse.
- [163] Duchanois T., **2015**. Nouveaux complexes de Fer à ligands carbènes photo-actifs et applications photovoltaïques. *Thèse de doctorat*. Université de Lorraine.
- [164] Jamula L. L., McCusker J.K., *Michigan State University thesis*, **2010**, 96, 1487181.
- [165] Liu Y., Harlang T., Canton S.E. and aColl., *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 6412-6414.

- [166] Duchanois T., Etienne T., Beley M., Assfeld X., Perpete E.A., Monari A., Gros P., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, *23*, 3747-3783.
- [167] Duchanois T., Etienne T., Cabrian C., Liu L., Monari A., Beley M., Assfeld X., Haacke S., Gros P., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2015**, *14*, 2469-2477.
- [168] Anneser M. R., Elpitiya G. R., Powers X. B., Jenkins D. M., *Organometallics*, **2019**, *38*, 4, 981–987.
- [169] Flaig K. S., Raible B., Mormul V., Denninger N., Maichle-Mössmer C., Kunz D., *Organometallics*, **2018**, *37*, 1291.
- [170] Ingleson M. J., Layfield R. A., *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 3579-3589.
- [171] Schremmer C., Cordes C., Klawitter I., Bergner M., Schiewer C. E., Dechert S., Demeshko S., John M. J., Meyer F., *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, 15, 3918-3929.
- [172] Weiss D. T., Anneser M R., Haslinger S., Pöthig A., Cokoja M., Basset J.-M., Kühn F. E., *Organometallics*, **2015**, *34*, 20, 5155–5166.
- [173] Klawitter I., Anneser M. R., Dechert S., Meyer S., Demeshko S., Haslinger S., Pöthig A., Kühn F. E., Meyer F., *Organometallics*, **2015**, *34*, 2819-2825.
- [174] Broere D. L., Brosnahan A., Holland P. L., *Inorg. Chem.*, **2017**, *56*, 3140–3143.
- [175] Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Petersson G. A., Nakatsuji, H. X. Li, Caricato M., Marenich A., Bloino J., Janesko B. G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H. P., Ortiz J. V., Izmaylov A. F., Sonnenberg J. L., Williams-Young D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V. G., Gao J., Rega N., Zheng G, Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery Jr J. A., Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K. N., Staroverov V. N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J., Cossi M., Millam J. M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J. B., Fox D. J., Gaussian 09, Revision A.02, *Gaussian, Inc.*, Wallingford CT, **2016**.
- [176] Tomasi J., Mennucci B., Cammi R., Quantum Mechanical Solvation Models, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 2999–3094.
- [177] Hahn F. E., Radloff C., Pape T., Hepp A., *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 10900-10904.
- [178] Fei F., Lu T., Chen X.-T., Xue Z.-L., *New J. Chem.*, **2017**, *41*, 13442-13453.
- [179] Zhang Y.-W., Das R., Li Y., Wang Y.-Y., Han Y.-F., *Chemistry-An European Journal*, **2019**, *25*, 21, 5472-5479.
- [180] Monticelli M., Baron M., Tuburo C., Bellemin-Lapponnaz S., Graiff C., Bottaro G., Armelao L., Orian L., *ACS Omega*, **2019**, *4*, 4192-4205.
- [181] Radloff C., Gong H.-Y., Schulte to Brinke C., Pape T., Lynch V. M., Sessier J. L., Hahn F. E., *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 13077-13081.
- [182] Deissler C., Rominger F., Kunz D., *Dalton Trans.*, **2009**, *35*, 7152-7167.
- [183] Monteiro D. C. F., Phillips R. M., Crossley B. D., Fielden J., Willans C. E., *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 3720-3725.
- [184] Wang W., Cui L., Sun P., Shi L., Yue C., Li F., *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 9846-9929.
- [185] Dahm G., Bouché M., Bailly C., Karmazin L., Bellemin-Lapponnaz, *Journal of Organometallic Chemistry*, **2019**, *899*, 120908.
- [186] Ahrens S., Strassner T., *Inorg. Chim. Acta.*, **2006**, *359*, 4789-4796.

- [187] Taige M. A., Ahrens S., Strassner T., *Journal of Organometallic Chemistry.*, **2011**, 696, 2918-2927.
- [188] Unger Y., Strassner T., *Journal of Organometallic Chemistry*, **2012**, 713, 203-208.
- [189] Lu T., Liu Z., Steren C. A., Fei F., Cook T. M., Chen X.-T., Xue Z.-L., *Dalton Trans.*, **2018**, 47, 4282.
- [190] Su X., McCardle K. M., Chen L., Panetier J. A., Jurss J. W., *ACS Catal.*, **2019**, 9, 7398-7408.
- [191] Amyes T. L., Diver S. T., Richard J. P., Rivas F. M., Toth K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 4366-4374.
- [192] Amyes T. L., Richard J. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 3129-3141.
- [193] Richard J. P., Williams G., Gao J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 715-726.
- [194] Richard J. P., Williams G., O'Donoghue, Amyes T. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 2957-2968.
- [195] Higgins E. M., Sherwood J. A., Lindsay A. G., Armstrong J., Massey R. S., Alder R. W., O'Donoghue A.-M. C., *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 1559-1561.
- [196] Le Guern F., Ouk T.-S., Yezhan I., Nurlykyz Y., Arnoux P., Frochot C., Leroy-Lhez S., Sol V., *Molecules*, **2021**, 26, 1122.
- [197] Flandrois J.-P., *Bactériologie Médicale*. Coll Azay. Puf., **2000**.
- [198] Heart T. Shears P. *Atlas de poche de microbiologie*. Médecine-Sciences-Flammarion. **2006**.
- [199] <http://www.mabiologie.com/2018/05/bacteries-gram-positif-bacteries-gramnegatif.html>. Consulté le 25 novembre 2021.
- [200] https://fr.wikipedia.org/wiki/Gram_positif. Consulté le 25 novembre 2021.
- [201] <https://www.clearvuehealth.com/b/antibiotic-resistance-research-statistics/>. Consulté le 25 novembre 2021.
- [202] Nebioglu-Kascatan A., Panzner M. J., Tessier C. A., Cannon C. L., Youngs W. J., *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, 251, 884.
- [203] Teyssot M.-L., Jarrousse A.-S., Manin M., Chevy A., Roche S., Norre F., Beaudoin C., Morel L., Boyer D., Mahiou R., Gautier A., *Dalton Trans.*, **2009**, 6894.
- [204] Merce L., Albrecht M., *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 1903.
- [205] Rai M., Yadav A., Gade A., *Biotechnol. Adv.*, **2009**, 27, 76.
- [206] Klasen H. J., *Burns*, **2000**, 26, 131.
- [207] Lansdown A. B. G., *Silver in Healthcare : Its Antimicrobial Efficacy and Safety in Use*, RSC Publishing, **2010**.
- [208] Hindi M., Panzner M. J., Tessier C. A., Cannon C. L., Youngs W. J., *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 3859.
- [209] Ray S., Mohan R., Singh J. K., Samantaray M. K., Shaikh M., Panda D., Ghosh P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 15042.
- [210] Roland S., Jolivald C., Cresteil T., Eloy L., Bouhours P., Hequet A., Mansuy V., Vanucci C., Paris J.-M., *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 1442.
- [211] Mosmann T., *J. Immunol. Methods*, **1983**, 65 (1-2), 55-63.

Conclusion générale

Ce travail de thèse porte, d'une part, sur la synthèse et la caractérisation de nouveaux macrocycles *N*-bis-hétérocycliques carbéniques originaux et d'autre part, sur les études physico-chimiques, photophysiques et biologiques de ces nouveaux macrocycles.

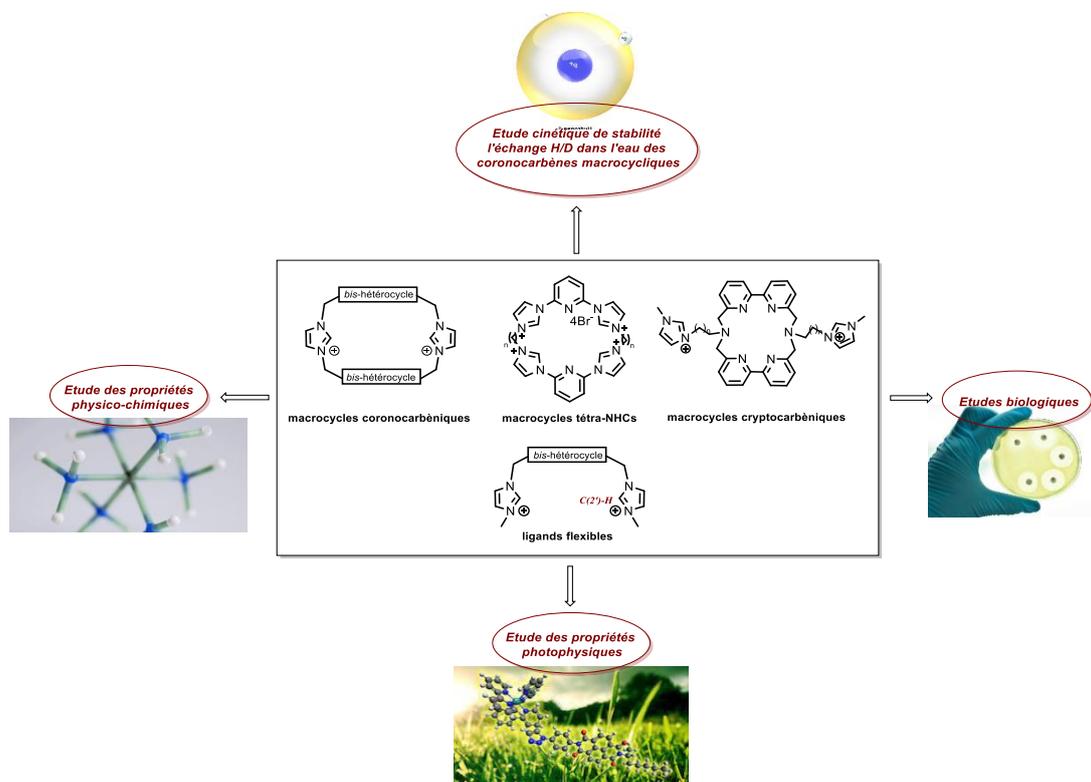


Schéma 71 : Schéma bilan du travail de thèse

Après un premier chapitre portant sur un état de l'art non exhaustif de différentes familles de macrocycles existantes dans la littérature (cryptands, macrocycles-NHC, photosensibilisateurs), nous avons détaillé dans un second chapitre, la mise au point et la synthèse de trois nouvelles familles de macrocycles *N*-bis-hétérocycliques carbéniques. La première famille de macrocycles-NHCs synthétisée correspond aux coronocarbènes *N*-bis-hétérocycliques macrocycliques. Ces composés sont formés de deux bis-hétérocycles identiques, ou différents, reliés par deux noyaux imidazoliums, source potentielle de carbènes. Six macrocycles ont alors été isolés et caractérisés. Les trois premiers macrocycles sont **L1**, **L2** et **L3** et portent des groupements 2,2'-bipyridine, 4,4'-méthoxy-2,2'-bipyridine et 2,2'-bithiazole respectivement. Les ligands **L4**, **L5** et **L6** correspondent aux macrocycles avec trois combinaisons différentes de ces mêmes groupements. Ensuite, la deuxième famille se rapporte à des macrocycles de type tétra-imidazoliums potentiels NHCs.

Deux unités 3,5-*bis*-(imidazole-1-yl)-pyridine sont reliées par des chaînes carbonées de longueur variable allant de n égale à cinq carbones à n égale à trois carbones, **L7-L9** respectivement. Pour finir, la troisième famille correspond à la synthèse de nouveaux cryptocarbènes macrocycliques, de type « hémicage », inspirées de la préparation des cryptands. Nous n'avons malheureusement réussi à isoler et caractériser qu'une seule structure, le dérivé [**bpy.bpy**] relié par deux bras imidazoliums à chaîne carbonée n égale à un carbone **L12**. Des ligands flexibles ou pinces, issus de la synthèse des macrocycles, ont également été isolés avec de bons rendements. Il s'agit des ligands **L1'**- **L3'** et **L1''**- **L3''**, obtenus dans le cadre de la synthèse des macrocycles coronocarbéniques puis des ligands **L7'**, **L10'** et **L11'**, dérivés de la synthèse des macrocycles de type tétra-imidazoliums potentiels NHCs. Néanmoins, il est important de souligner que la synthèse de ces macrocycles n'a pas été évidente, particulièrement lors l'étape de macrocyclisation, où nous avons rencontré certaines difficultés de mise au point mais que nous avons pu dépasser. De plus, la présence des charges dans les différentes familles de macrocycles potentiels NHCs a rendu l'étape de purification délicate.

Dans le chapitre III, nous nous sommes concentrés d'une part, sur l'étude des propriétés physico-chimiques en réalisant des essais de complexation des ligands synthétisés **L1-L7** et **L1''** avec différents métaux de transition tels que Fe(II), Ag(I), Cu(I) et le Pt(II). Notre choix s'est d'abord porté sur le Fer(II), métal bien connu et employé au laboratoire, notamment dans des applications visant le domaine des cellules photovoltaïques à colorants (DSSCs). En effet, l'objectif premier était d'abord d'essayer de complexer les macrocycles par le Fe(II) afin d'en étudier les propriétés en DSSCs. Toutefois, nous nous sommes heurtés à des difficultés rendant la complexation difficile, voire impossible dans ces structures du fait d'une distorsion géométrique ne permettant pas la coordination octaédrique. Nous avons également voulu valoriser les ligands flexibles synthétisés et plus particulièrement le ligand **L1''**, dont la synthèse a été plus facilement reproductible à plus grande échelle contrairement aux autres ligands. Nous nous sommes alors dirigé vers la complexation d'autres métaux de transition très employés et connus dans le domaine biomédical, comme le Cu(I), l'Ag(I) et le Pt(II). Ces essais de complexation ont été fructueux dans le cas du Cu(I), de l'Ag(I). Cependant, en raison des très faibles quantités de complexes obtenus, nous avons rencontré des problèmes de purification et de caractérisation complète de ces complexes. La reproductibilité à plus grande échelle n'a pas été possible et n'a malheureusement pas permis d'obtenir les mêmes résultats.

Des études théoriques portant sur la géométrie des complexes nous ont permis de comprendre les problèmes de coordination rencontrés. Malgré les difficultés de complexation rencontrées avec les macrocycles et les ligands flexibles, nous avons néanmoins pu valoriser ces molécules grâce à l'exploitation d'autres propriétés telles que les propriétés photophysiques. Nous avons étudié d'une part, les propriétés de fluorescence des macrocycles de type tétra-NHCs **L7-L9** et avons observé que ces composés étaient fluorescents. Les rendements de fluorescence vont de 13% à 4% respectivement. Nous avons étudié d'autre part, les propriétés de production d'oxygène singulet dans le cas de la famille des macrocycles coronocarbéniques **L1-L6** et des pinces associées **L1'-L3'**, **L1''** et **L3''**, et avons pu montrer que ceux-ci ont de bonnes propriétés de production d' $^1\text{O}_2$. En effet les rendements sont bons à très bons puisqu'ils vont de 30% à 84%.

De plus, grâce à la propriété d'hydrosolubilité de ces macrocycles, nous avons pu étudier par la suite la formation et la stabilité de l'échange proton/deutérium des coronocarbènes macrocycliques **L1-L6** dans l'eau. Suivre la cinétique de l'échange H/D nous a permis de voir que la cinétique d'échange des protons du C(2')-H est lente au cours du temps grâce aux mesures réalisées par RMN ^1H et aux résultats intéressants observés. Cela nous a donné une idée du temps minimal nécessaire à la déprotonation des protons carbéniques C(2')-H, de quelques jours en moyenne.

Pour finir, les propriétés biologiques des macrocycles coronocarbéniques **L1-L6** ont également été explorées. Les macrocycles **L1** et **L6** ont montré des résultats préliminaires intéressants, notamment au niveau des propriétés antibactériennes.

Les perspectives à court terme pour ce projet sont l'avancement dans la synthèse des cryptocarbènes, de type « hémicage ». En effet, en raison des difficultés rencontrées lors de leurs synthèses, il est tout à fait envisageable de réaliser leurs préparations par la voie multi-étape proposée dans le manuscrit, plus longue mais certainement plus sûre. La structure de ces molécules à base cryptand est très attendue d'une part car elle pourra, nous l'espérons, permettre une complexation dans une géométrie octaédrique des métaux de transitions tel que le Fe(II) par exemple grâce aux bras imidazoliums, source potentielle de carbènes, reliés à la structure de base de type cryptand et d'obtenir des propriétés photophysiques prometteuses notamment permettant d'améliorer les longueurs d'onde vers le proche infrarouge, condition *sine qua none* pour obtenir de bons photosensibilisateurs pour la PDT.

L'allongement de la chaîne carbonée des macrocycles coronocarbéniques **L1-L6** est envisagée à plus long terme. Cela permettra en effet de modifier leur structure, en diminuant légèrement la rigidité du système, et ainsi leur géométrie de façon à rendre possible la coordination avec les différents métaux de géométrie octaédrique. Des premiers essais d'allongement ont été commencés mais n'ont pas été mentionnés dans le manuscrit.

De plus, l'exploration des propriétés biologiques est à approfondir ainsi que l'étude de la détermination des valeurs de pKas dans l'échange H/D des macrocycles coronocarbéniques **L1-L6**.

Partie expérimentale

IV. Partie expérimentale

Informations générales

- **Purification par chromatographie** : L'avancement des réactions est suivi par chromatographie sur couche mince (CCM), réalisée sur des plaques de silice Kieselgel 60 F- 254 (Merck) et révélés sous lampe -UV ($\lambda = 254$ nm). Les purifications sur colonne chromatographiques ont été réalisées à l'aide de gel de silice (Merck 60 ; 0.063-0.200 nm). Concernant les chromatographies flash, elles sont effectuées sur l'appareil Reveleris[®] X1 (Grace), sur des cartouches de silice 40 μ m.
- **Résonance magnétique nucléaire** : Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC200 ou DRX-400 de 400 MHz et 100.6 MHz respectivement. Les échantillons ont été préparés dans du chloroforme deutéré (CDCl_3), du méthanol deutéré (MeOD), de l'acétonitrile deutéré (CD_3CN), de l'eau deutéré (D_2O) ou du diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO-d_6). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (partie par million). La multiplicité des signaux est notée de la façon suivante : s singulet, d doublet, t triplet, q quadruplet, m multiplet. Lorsque les composés sont déjà décrits dans la littérature, leurs structures sont simplement confirmées par RMN ^1H .
- **Spectrométrie de masse** : Les spectres de masse sont effectués *via* l'appareil, spectromètre Bruker micrOTOF-Q 228888.00098 avec ionisation par électro-spray haute résolution.
- **Spectrophotométrie UV-Visible-Fluorescence-Production d'Oxygène Singulet** : les spectres d'absorption ont été enregistrés sur un spectrophotomètre UV-3600 UV-visible à double faisceau (SHIMADZU, Marne La Vallée, France). Les spectres de fluorescence ont été enregistrés sur un spectrofluorimètre Fluorolog FL3-222 (HORIBA Jobin Yvon, Longjumeau, France) équipé d'une lampe Xenon de 450 W, d'un compartiment cellulaire thermostaté (25°C), d'un photomultiplicateur UV-visible R928 (HAMAMATSU Japon) et d'un détecteur infrarouge InGaAs (DSS-16A020L Electro-Optical System Inc, Phoenixville, PA, USA).
Le faisceau d'excitation est diffracté par un monochromateur SPEX à double réseau ligné (1200 rainures/mm flamboyant à 330 nm). Le faisceau d'émission est diffracté par

un monochromateur SPEX à double réseau (1200 rainures/mm flamboyant à 500 nm). L'émission d'oxygène singulet a été détectée par un monochromateur SPEX à double réseau (600 rainures/mm flamboyant à 1 μm) et une passe à ondes longues (780 nm). Tous les spectres ont été mesurés dans des cuves de quartz à 4 faces. Tous les spectres d'émission (fluorescence et luminescence de l'oxygène singulet) ont été affichés avec la même absorbance, avec la correction de la lampe et du photomultiplicateur.

- **Analyse cristallographique :** Les structures cristallographiques ont été résolues en collaboration avec le Dr. Bertrand FOURNIER du laboratoire de physique pharmaceutique UMR CNRS 8612, Université Paris-Sud ; Structures, Propriétés et Modélisation des Solides (SPMS) UMR CNRS 8580. Les données de diffraction des rayons X sur un monocristal ont été recueillies sur des diffractomètres Bruker D8 venture, tous deux équipés de détecteurs surfaciques Photon II. Les échantillons de cristaux ont été maintenus à 100 K. Le logiciel APEX2 a été utilisé pour la collecte des données en suivant une stratégie incluant des scans ω -/ φ -. Les images ont été intégrées et traitées avec le logiciel SAINT. La correction d'absorption multi-scan a été effectuée avec SADABS, qui fait partie du logiciel APEX2. Un raffinement atomique sphérique à l'aide de SHELXL version 2018 a été effectué avec une minimisation des moindres carrés à matrice complète par rapport à toutes les données uniques, en utilisant l'interface du logiciel OLEX2. Tous les atomes non-H ont été considérés comme anisotropes.

- **Evaluations biologiques :**

1. Micro-organismes et milieux de culture

Cinq bactéries connues pour leur pouvoir pathogène et leur implication dans les maladies humaines ont été sélectionnées pour cette étude. Les souches de l'American Type Culture Collection (ATCC) ont été achetées auprès de LGC Standards, Molsheim, France. Trois souches bactériennes : *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Escherichia coli* (ATCC 25922) et *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603) à Gram négatif, ainsi que deux *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) et *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212) à Gram positif ont été utilisées pour l'évaluation antibactérienne in vitro. La gélose Mueller-Hinton ajustée aux cations (MHA-CA, Becton Dickinson) et le bouillon (MHB-CA, Becton Dickinson) ont été utilisés pour la

croissance bactérienne et les essais antimicrobiens.

2. Essai antibactérien

Les valeurs des concentrations minimales inhibitrices (CMI) des molécules ont été déterminées à l'aide de la technique de microdilution d'après la norme NF EN ISO 20776-1:2007²¹². Les lectures sont faites selon la norme ISO 20776-1:2007 et le référentiel EUCAST²¹³ sauf que les molécules ont été diluées par des dilutions en série. Brièvement, 50 µL de molécules diluées dans l'eau à 1024 µg/mL ont été ajoutés à un volume égal de MHB-CA. Initialement, 50 µL de cette solution ont été dilués en série dans 50 µL de MHB-CA. Ensuite, 50 µL de bactéries à 10⁶ unités formatrices de colonies par mL (CFU/mL) ont été ajoutées. La concentration finale de la molécule était comprise entre 1 et 256 µg/mL. L'inoculum final était de 5,10⁵ UFC/mL et a été contrôlé selon les directives ISO. La CMI a été déterminée comme la concentration la plus faible sans croissance bactérienne visible après une incubation de 18 heures à 35°C. Chaque test consiste en 8 répétitions.

3. Test de cytotoxicité

La cytotoxicité de chaque molécule a été déterminée à l'aide du test colorimétrique MTT (bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium), comme décrit précédemment. Pour ce faire, on a déterminé l'effet des molécules sur la viabilité des fibroblastes pulmonaires humains normaux MRC-5 (MRC-5, ECACC 05090501, European Collection of Authenticated Cell Cultures, Salisbury, Angleterre). Les cellules ont été cultivées dans un milieu composé de Minimal Essential Medium (MEM, M4655, Sigma-Aldrich, France) complété par 2% de sérum de veau foetal (CVFSV F00-0U, Eurobio, France). Les expériences ont été menées dans une plaque de microtitrage de 96 puits en ensemençant 10⁴ cellules dans une aliquote de 100 µL de suspension cellulaire dans chaque puits. Un ensemble de puits contenant seulement 100 µL de MEM a été inclus pour servir de contrôle négatif. Les plaques de microtitration ont été incubées à 37°C dans une atmosphère de CO₂ à 5% pendant 24 heures. Ensuite, le MEM a été remplacé par 100 µL de chaque molécule à une concentration finale de

²¹² NF EN ISO 20776-1:2007 : Systèmes d'essais en laboratoire et de diagnostic in vitro - Sensibilité in vitro des agents infectieux et évaluation des performances des dispositifs pour antibiogrammes - Partie 1 : méthode de référence pour la détermination de la sensibilité in vitro aux agents antimicrobiens des bactéries aérobies à croissance rapide impliquées dans les maladies infectieuses.

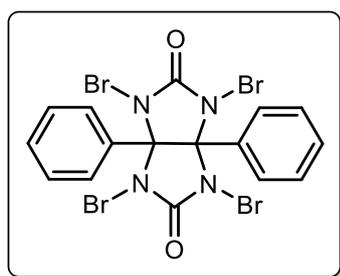
²¹³ EUCAST: <https://www.eucast.org/>

100 µg/ml en 4 points (n=4) et les plaques ont été incubées à 37°C dans une atmosphère de CO₂ à 5% pendant 72 heures. Immédiatement après l'incubation, le milieu cellulaire a été remplacé par du MTT (100 µL à 0,5 mg/ mL), ajouté à chaque puits de la plaque de microtitration et incubé à 37°C pendant 3 h supplémentaires. Enfin, le MTT a été retiré et du DMSO (100 µL) a été ajouté et soigneusement agité pour dissoudre les cristaux de MTT. L'absorbance de la solution a été mesurée à 540 nm. Les valeurs d'absorbance mesurées étaient directement proportionnelles aux cellules survivantes et les résultats ont été exprimés en % des cellules utilisées dans le blanc et la concentration cytotoxique à 100 µg/ mL (CC) pour chaque molécule **L1**, **L2**, **L3**, **L4**, **L5** et **L6** a été calculée. Les valeurs de CMI des six molécules **L1-L6** contre les cinq bactéries pathogènes testées et les valeurs de CC des composés contre les cellules MRC-5 ont été utilisées pour déterminer l'indice de sélectivité (IS) de chaque molécule en utilisant la formule suivante : $IS = CC_{50} / IC_{50}$ (ou CMI).

Matériels et solvants

- Les réactifs et solvants utilisés proviennent de fournisseurs standards en produits chimiques par les sociétés Sigma-Aldrich, Acros et Alfa Aesar et ont été utilisés sans purification préalable. Les réactions ont toutes été réalisées sous Argon (Ar).
- Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler, initialement étalonné.
- Les solvants employés sont l'Acétonitrile (CH₃CN), le Diméthylformamide (DMF), l'eau (H₂O), le méthanol (MeOH), le chloroforme (CHCl₃), le tétrachlorure de carbone (CCl₄) et le dichlorométhane (CH₂Cl₂).
- Tous les solvants anhydres utilisés ont été distillés puis conservés sur tamis moléculaire séchés au préalable à 200°C. Les distillations de CH₃CN et de la DMF sont réalisées sur CaH₂ puis conservés sur tamis moléculaire 4Å. Le DMF est dégazé pendant 10 à 15 minutes à l'argon avant sa mise en réaction.
- Le chlorure de tosyle (TsCl) est recristallisé dans l'éther de pétrole. Le N-Bromosuccinimide NBS est recristallisé dans l'eau.
- L'imidazole **Im**, la 6-chloro-2-picoline **1**, l'acétyl pyruvate d'ethyl, le cyanoacétamide, p-toluenesulfonamide (TsNH₂), le N-methylimidazole, les dérivés dihalogénés ou dibromoalcanes, le 2,6-dibromopyridine sont des produits commerciaux.

Mode opératoire du 1,3,4,6-Tétrabromo-3 α ,6 α -diphényl-glycolurile **TBDGU** : 5,88g de 3,6-diphényl-glycolurile (0,02 mole) sont dispersés dans 800 mL d'eau distillée. Des pastilles d'hydroxyde de potassium sont ajoutées à la suspension pour augmenter le pH jusqu'à 8-9. Ensuite 10 mL de dibrome Br₂ sont ajoutés goutte à goutte à la suspension. A la fin de l'ajout du brome, le pH du milieu est ajusté à 8-9. Le mélange est ensuite agité fortement pendant 3 heures à température ambiante. Le solide est filtré sur fritté puis lavé à l'eau et à l'éther éthylique. Nous obtenons environ 4,85 g d'une poudre orangée (**85%**).



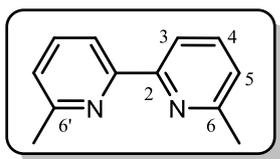
Formule brute : C₁₆H₁₀Br₄N₄O₂

M= 609,90 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ 7,75 (s, 2H), 7,05 (s, 8H, -CH₃)

Mode opératoire de 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine **1**- La triphénylphosphine PPh₃ (39,5 g, 150 mmol, 4,8 éq.) est solubilisée dans 50 mL de DMF distillée et l'ensemble est porté à 60°C. Après dissolution totale, le chlorure de nickel (8,96 g, 35,7 mmol, 1,2 éq.) est additionné et le mélange bleu obtenu est agité 1 heure à 60°C sous argon. Du Zn en poudre (3,1 g, 0,047 mol, 1,5 éq.) est ensuite ajouté donnant une coloration rouge brique à la solution, qui est agitée 1 heure avant ajout de la 6-chloro-2-picoline (4,0 g, 31 mmol, 1,0 éq.) et augmentation de la température jusqu'à 85°C. La solution de couleur verte-brune à présent, est agitée 4 à 5 heures sous argon. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est transféré dans un erlenmeyer et additionné de 250 mL d'eau et d'ammoniaque à 30% (100 mL), puis agité très fortement durant une nuit. Le précipité obtenu est alors filtré, puis lavé abondamment au CH₂Cl₂. Les phases organiques sont rassemblées et lavées à l'eau (2 x 150 mL). La bipyridine est ensuite extraite à l'aide d'une solution de HCl 2N (2 x 150 mL). Un lavage de la solution aqueuse par du CH₂Cl₂ (2 x 60 mL) permet l'élimination de PPh₃ résiduelle. La phase aqueuse est ensuite basifiée à l'aide d'une solution de soude 10 N jusqu'à pH = 9.

Le précipité blanc formé est filtré, puis solubilisé dans un minimum d'acétone avant d'être précipité goutte à goutte dans un grand volume d'eau sous agitation. Après filtration et séchage on obtient 1,9 g de la bipyridine **1** sous forme d'une poudre blanche (**58%**).

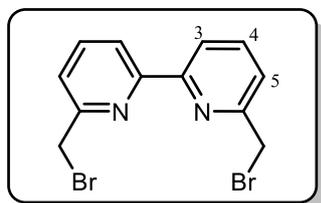


Formule brute : C₁₂H₁₂N₂

M= 184,24 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, 25°C, CDCl₃): δ 8,20 (d, ³J = 7,60 Hz, 2H, H₃), 7,71 (t, ³J = 7,7 Hz, 2H, H₄), 7,18 (d, ³J = 7,63 Hz, 2H, H₅), 2,65 (s, 3H, -CH₃)

Mode opératoire de Dibromo-6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine 2 - A une suspension de **1** (0,255 g, 0,9 mmol, 1,0 éq.) dans 15 mL tétrachlorure de carbone (CCl₄) sont ajoutés le NBS fraîchement recristallisé (0,30 g, 1,8 mmol, 2,0 éq.) puis une pointe de spatule de AIBN. Le mélange est chauffé à reflux pendant 4 heures. Après retour à température ambiante, des lavages consécutifs avec H₂O sont réalisés (3 fois 10 mL) et la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée. Le résidu est recristallisé dans du MeOH pour donner 0,160 g du dérivé **2** sous forme d'une poudre blanche (**34%**).



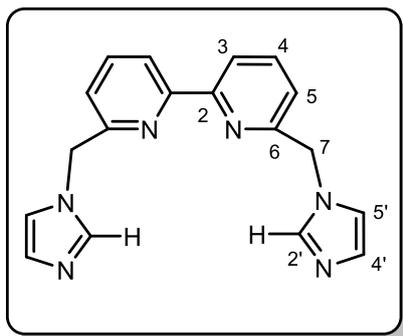
Formule brute : C₁₂H₁₀Br₂N₂

M= 342,03 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 8,39 (d, ³J = 7,65 Hz, 2H, H₃), 7,81 (t, ³J = 7,7 Hz, 2H, H₄), 7,51 (d, ³J = 7,63 Hz, 2H, H₅), 4,65 (s, 4 H, -CH₂Br)

Préparation de l'hémi **L1'** - Dans un bicol de 50 mL sec et sous Ar est placé l'imidazole **Im** (0,400 g, 10 éq., 5,8 mmoles) dans environ 10 mL de DMF anhydre. Par ailleurs, K₂CO₃ (0,310 g, 2,30 mmoles, 4,0 éq.) y est également dissous. La solution est agitée quelques instants puis le composé **2** est additionné (0,200g, 0,60 mmol, 1,0 éq.). Le mélange est agité à 95°C entre 36 et 48 heures. L'avancement de la réaction est réalisé par un suivi CCM dans un éluant de type CH₂Cl₂/MeOH (95/5). La réaction est considérée comme étant complète au bout de 48 heures.

Le brut est concentré sous pression réduite et le résidu est ensuite repris dans un minimum de CH₂Cl₂. Plusieurs lavages consécutifs avec H₂O (20 mL) sont réalisés (environ 5 fois). Les deux phases sont séparées et la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner 0,32 g d'un solide beige-blanc (**87%**).



Formule brute : $C_{18}H_{16}N_6$

M = 316,37 g/mol

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8,26 (d, $^3J = 6,6$ Hz, 2H, H_3), 7,96 (t, $^3J = 7,96$ Hz, 2H, H_4), 7,82 (t, $^4J = 1,10$ Hz, 2H, $H_{2'}$), 7,28 (t, $^3J = 1,23$ Hz, 2H, $H_{5'}$), 7,21 (d, $^3J = 7,4$ Hz, 2H, H_5), 6,95 (t, $^3J = 1,02$ Hz, 2H, H_4'), 5,40 (s, 4H, H_7)

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 157,24 (C_6), 155,10

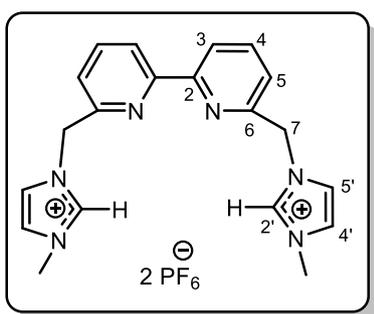
(C_2), 139,16 ($C_{5'}$), 138,21 ($C_{4'}$), 129,29 (C_4), 122,27 (C_3), 120,60 (C_5), 119,77 ($C_{2'}$), 51,62 (C_7)

SM (ESI-HRMS) : $m/z = 317,1474 [M+H]^+$

R_f ((CH₂Cl₂/MeOH (95/5)) = 0,21

Point de fusion : 228°C

Préparation du composé L1'' - Dans un bicol de 25 mL sec et sous Ar est placé le composé L1' (0,100g, 1,0 éq., 0,315 mmol) dans environ 7 mL de DMF_{anhydre} et l'iodométhane CH₃I (0,180g, 4,0 éq., 1,26 mmoles, 0,09 mL) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est agité à 90°C pendant une nuit. Le brut réactionnel, après refroidissement, est ensuite précipité par ajout d'un large excès de KPF₆ saturé. Le précipité obtenu est lavé avec H₂O (5 mL) et filtré sur fritté pour donner 0,175 g d'un solide blanc-jaune très pâle (**89%**).



Formule brute : $C_{20}H_{22}F_{12}N_6P_2$

M = 636,35 g/mol

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9,21 (t, $^4J = 1,62$ Hz, 2H, $H_{2'}$), 8,15 (d, $^3J = 7,8$ Hz, 2H, H_3), 7,96 (t, $^3J = 8,08$ Hz, 2H, H_4), 7,78 (t, $^3J = 1,68$ Hz, 2H, $H_{5'}$), 7,68 (t, $^3J = 1,96$ Hz, 2H, H_4'), 7,47 (d, $^3J = 7,52$ Hz, 2H, H_5), 5,57 (s, 4H, $-CH_2-$), 3,84

(s, 6H, $-CH_3$)

RMN 1H (400 MHz, CD₃CN) : δ 8,61 (t, $^4J = 3,6$ Hz, 2H, $H_{2'}$), 8,26 (d, $^3J = 7,8$ Hz, 2H, H_3), 7,95 (t, $^3J = 7,68$ Hz, 2H, H_4), 7,51 (t, $^3J = 1,84$ Hz, 2H, $H_{5'}$), 7,48 (d, $^3J = 7,56$ Hz, 2H, H_5), 7,37 (t, $^3J = 1,88$ Hz, 2H, H_4'), 5,48 (s, 4H, $-CH_2-$), 3,87 (s, 6H, $-CH_3$)

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 154,99 (C_2), 153,90 (C_6), 139,31 (C_4), 137,90 ($C_{2'}$), 124,21 ($C_{4'}$), 123,67 ($C_{5'}$), 123,48 (C_5), 120,65 (C_3), 53,71 (C_7), 36,66 ($-CH_3$)

SM (ESI-HRMS) : $m/z = 173,1007 [M-2PF_6]^{2+}$; $345,1848[M-H-PF_6]^+$; $491,1549[M+PF_6]^+$

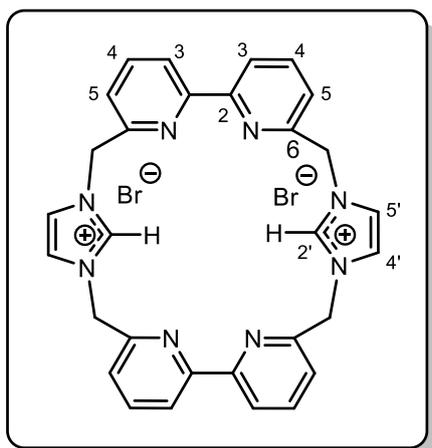
R_f (acétone/eau/KNO₃sat (10/3/1)) = 0,50

Point de fusion : 232°C

Préparation du ligand L1 (première méthode) - A une suspension de **2** (0,100 g, 0,300 mmol, 1,0 éq.) dans du DMF anhydre (6-7 mL) est ajoutée de l'imidazole (0,030 g, 0,450 mmol, 1,0 éq.). Le mélange est chauffé à reflux 48 heures. L'avancement de la réaction est suivi par contrôle CCM dans un éluant du type acétone/eau/KNO₃ saturé (10/3/1). Après élimination du solvant, le composé **L1** est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice élué par ce même mélange. La poudre blanche obtenue après évaporation des solvants correspond à 0,150 g du dérivé **L1** (**54%**).

Préparation du ligand L1 (deuxième méthode) - Dans un bicol de 500 mL sec et sous Ar est placé le composé **L1'** (0,200 g, 1,0 éq., 0,630 mmol) dans 250 mL de CH₃CN anhydre. La solution est portée à reflux, puis le composé **2** (0,195 g, 0,570 mmol, 0,9 éq.) solubilisé dans un minimum de CH₃CN anhydre, est additionné goutte à goutte. L'agitation est poursuivie pendant 48 heures. L'avancement de la réaction est réalisé par un suivi CCM dans un éluant de type acétone/eau/KNO₃ saturé (10/3/1).

Le mélange brut avec apparition d'un léger précipité, est concentré sous pression réduite et le résidu est ensuite repris dans un minimum de H₂O. La phase aqueuse est extraite (environ 5 fois) avec le CH₂Cl₂ (environ 50 mL). Puis cette phase est concentrée sous pression réduite pour donner 0,25 g d'un solide blanc-beige (**67%**).



Formule brute : C₃₀H₂₆Br₂N₈

M = 658,40 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) : δ 9,50 (t, ⁴J = 1,88 Hz, 2H, H₂), 7,94 (d, ³J = 1,46 Hz, 4H, H₄;H₅), 7,66 (t, ³J = 7,72 Hz, 4H, H₄), 7,54 (d, 4H, ³J = 7,16 Hz, H₃), 7,46 (d, ³J = 7,64 Hz, 4H, H₅), 5,61 (s, 8H, -CH₂-)

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) : δ 9,19 (t, ⁴J = 1,92 Hz, 2H, H₂), 7,75 (d, ³J = 1,52 Hz, 4H, H₄;H₅), 7,59 (t, ³J = 7,92 Hz, 4H, H₄), 7,51 (d, 4H, ³J = 7,60 Hz, H₃), 7,28 (d, ³J = 7,60

Hz, 4H, H₅), 5,57 (s, 8H, -CH₂-)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,50 (t, ⁴J = 1,88 Hz, 2H, H₂), 7,94 (d, ³J = 1,46 Hz, 4H, H₄;H₅), 7,66 (t, ³J = 7,72 Hz, 4H, H₄), 7,54 (d, 4H, ³J = 7,16 Hz, H₃), 7,46 (d, ³J = 7,64 Hz, 4H, H₅), 5,61 (s, 8H, -CH₂-)

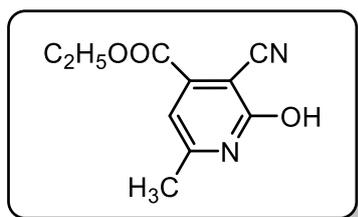
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) : δ 155,51 (C₂), 154,75 (C₆), 140,50 (C₄), 139,55 (C₂'), 124,90 (C₄';H₅'), 124,11 (C₅'), 120,91 (C₃'), 55,31 (-CH₂-)

SM (ESI-HRMS) : m/z = 497,2213 [M-H-Br]⁺ ; 249,1216 [M-2Br]²⁺

R_f (acétone/eau/KNO₃sat (10/3/1)) = 0,70

Point de fusion : >256°C

Préparation du 4-carbethoxy-5-cyano-6-hydroxy-2-picoline 3 - Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à addition sont mis en solution dans 70 mL d'EtOH absolu, l'acétyl pyruvate d'ethyl (10,00 g, 63,3 mmol, 1,0 éq.) et le cyanoacétamide (6,65 g, 75,9 mmol, 1,25 éq.). Le milieu est chauffé (60°C) jusqu'à dissolution totale et l'on ajoute, sous forte agitation, la diéthylamine (1,69 g, 38,4 mmol, 2,39 mL, 1.65 éq.) goutte-à-goutte. L'agitation est gardée pendant 10 minutes avec l'apparition d'un précipité jaune. Ce dernier est alors filtré, lavé à l'EtOH froid et séché sous vide pour donner 7,39 g du composé attendu **3** sous forme d'un produit cotonneux jaune (**52%**).

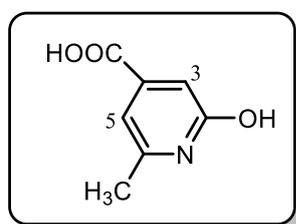


Formule brute : C₁₀H₁₀N₂O₃

M= 206,20 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 6,70 (s, 1 H, *ArH*), 4,49 (q, ³J = 7,2 Hz, 2H, -OCH₂CH₃), 2,55 (s, 3H, -CH₃), 1,47 (t, ³J = 7,0 Hz, 3H, -OCH₂CH₃)

Préparation de 4-carboxy-6-hydroxy-2-picoline 4 - La 4-carboethoxy-5-cyano-6-hydroxy-2-picoline **3** (5,0 g, 48,5 mmol, 1,0 éq.) est ajoutée à 35 mL de HCl concentré puis portée à reflux 2 heures sous agitation (140°C). Le mélange final doit être quasiment incolore, si ce n'est pas le cas quelques millilitres de HCl concentré (10N) sont ajoutés et le mélange est laissé à reflux environ 4 heures. La solution est ensuite refroidie à l'aide d'un bain de glace, un précipité blanc apparaît et est alors filtré, lavé à l'eau glacée puis séché à l'étuve pour donner 3,1 g du produit attendu **4** sous forme d'un solide blanc (**83%**).

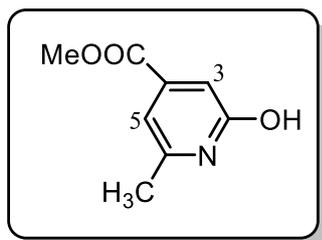


Formule brute : C₇H₇NO₃

M= 153,14 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆): δ 6,60 (s, 1H, *H*₃), 6,35 (s, 1 H, *H*₅), 2,21 (s, 3H, -CH₃)

Préparation de 4-carbomethoxy-6-hydroxy-2-picoline 5 - La 4-carboxy-6-hydroxy-2-picoline **4** (3,1 g, 20,2 mmol, 1,0 éq.) est mise en suspension dans 55 mL de MeOH et portée à reflux avant addition progressive d'H₂SO₄ concentré (environ 4,5 mL) jusqu'à dissolution totale, puis mise sous agitation pendant environ 2 heures. Après retour à température ambiante, la solution est évaporée sous vide poussé jusqu'à l'obtention d'une huile qui est basifiée par une solution de K₂CO₃ à 5%. Le précipité blanc obtenu est filtré, lavé à l'eau puis séché pour donner 5,28g du produit **5** attendu (**95%**).

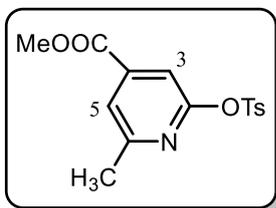


Formule brute : C₈H₉NO₃

M= 167,15 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆): δ 12,01 (s, 1H, -OH), 6,62 (s, 1 H, H₃), 6,36 (s, 1 H, H₅), 3,83 (s, 3 H, -COOMe), 2,22 (s, 3H, -CH₃)

Préparation de 4-carbométhoxy-6-tosyl-2-picoline 6 - La 4-carbométhoxy-6-hydroxy-2-picoline **5** (8,3 g, 49,56 mmol, 1,0 éq.) est mise en suspension dans 200 mL de CH₂Cl₂ puis additionnée de Et₃N (7,6 mL, 54,52 mmol, 1,1 éq.). On porte le mélange à 60°C puis du TsCl (9,44 g, 49,56 mmol, 1,0 éq.) en solution dans 50 mL de CH₂Cl₂ sont ajoutés au goutte à goutte. Après environ 20 heures de réaction la solution est limpide. Le mélange est lavé par H₂O (3 fois 50 mL) et la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée. Le produit est ensuite passé sur une cartouche de silice dans CH₂Cl₂ (15 mL) pour éliminer l'impureté polaire. La phase organique ainsi obtenue est évaporée pour donner une huile translucide qui cristallise à froid. On obtient ainsi 13,99 g du produit attendu **6** (**88%**).



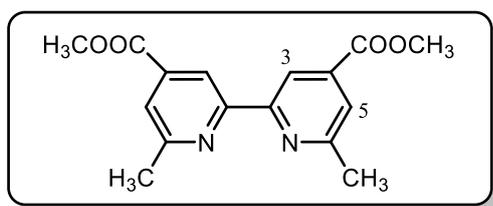
Formule brute : C₁₅H₁₅NO₅S

M= 321,35 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (s, 2H, H), 7,93 (s, 2H, HTs), 7,63 (s, 1H, H₃), 7,47 (s, 1H, H₅), 7,38 (s, 2H, HTs 3 ou 5), 7,36 (s, 2H, HTs 3 ou 5), 3,96 (s, 3H, -COOMe), 2,50 (s, 3H, -CH₃), 2,48 (s, 3H, CH₃ Ts)

Préparation de la 3,3'-carbométhoxy-6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine 7 - La triphénylphosphine (19,56 g, 74,7 mmol, 4,8 éq.) est mise en solution dans 50 mL de DMF distillée. Après dissolution totale et 15 minutes d'agitation à 50°C sous argon le NiCl₂.6H₂O (4,44 g, 18,67 mmol, 1,2 éq.) est additionnée. Le mélange bleu turquoise alors obtenu, est agité pendant une heure toujours sous atmosphère inerte. Du Zn en poudre est additionné (1,53 g, 23,34 mmol, 1,5 éq.) et la solution est agitée pendant une heure à 60°C et devient rouge brique. La 4-carbométhoxy-6-tosyl-2-picoline **6** (5,0 g, 15,56 mmol, 1,0 éq.) est ajoutée et le mélange est agité sous argon pendant environ 5 heures à 60°C, celui-ci devient vert sombre. Le mélange est

laissé revenir à température ambiante puis 40 mL d'eau distillée et 20 mL d'ammoniaque à 25% sont additionnés. On laisse ensuite agiter fortement durant une nuit. Le mélange devenu beige est alors filtré sur fritté et lavé à l'eau. Le précipité obtenu est ensuite lavé abondamment par de l'Et₂O (élimination d'un maximum de PPh₃), puis lavé abondamment par du CH₂Cl₂ afin d'extraire la bipyridine. La phase organique obtenue est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée. Le solide obtenu est ensuite lavé à l'hexane afin d'éliminer la PPh₃ résiduelle, on obtient ainsi 1,23 g du produit attendu pur sous forme d'une poudre blanche (53%).

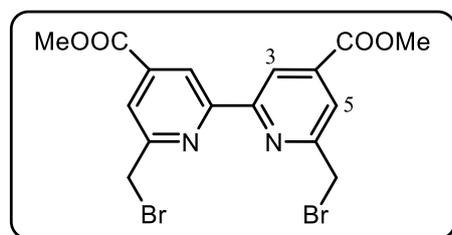


Formule brute : C₁₆H₁₆N₂O₄

M= 300,31 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,76 (s, 2H, H₃), 7,77 (s, 2H, H₅), 4,01 (s, 6H, -COOMe), 2,74 (s, 6H, -CH₃)

Préparation de la diméthyl 6,6'-bis(bromométhyl)-[2,2'-bipyridine] -4,4'-dicarboxylate **8** - A une suspension de **7** (0,255 g, 0,9 mmol, 1,0 éq.) dans le tétrachlorure de carbone (CCl₄, 15 mL) sont ajoutés du NBS fraîchement recristallisé (0,30 g, 1,8 mmol, 2,0 éq.) ainsi qu'une pointe de spatule de AIBN. Le mélange est chauffé à reflux pendant 4 heures, puis le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice dans un éluant 100% CH₂Cl₂. Le composé dibromé symétrique est élué avec le dérivé dibromé asymétrique, et donc purifié une seconde fois par chromatographie sur gel d'alumine dans un éluant 100% CH₂Cl₂. La poudre blanche obtenue après évaporation du solvant correspond à 0,073 g du dérivé dibromé **8** (18%).

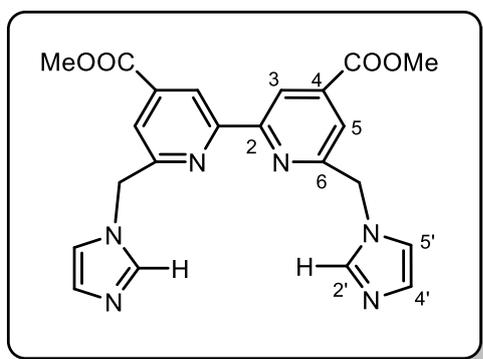


Formule brute : C₁₆H₁₄Br₂N₂O₄

M= 458,10 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,83 (s, 2H, H₃), 8,01 (s, 2H, H₅), 4,75 (s, 2H, -CH₂Br), 3,98 (s, 6H, -COOMe)

Préparation de l'hémi L2' - Dans un bicol de 50 mL sec et sous Ar est placé l'imidazole (0,300 g, 4,5 mmoles, 10,0 éq.) dans 10 mL de DMF anhydre. Par ailleurs, K₂CO₃ (0,310 g, 2,30 mmoles, 4,0 éq.) y est également dissous. La solution est agitée quelques instants puis le composé **8** est additionné (0,200 g, 0,44 mmol, 1,0 éq.). Le mélange est agité à 95°C entre 36 et 48 heures. L'avancement de la réaction est réalisé par un suivi CCM dans un éluant de type CH₂Cl₂/MeOH (95/5). La réaction est considérée comme étant complète au bout de 48 heures. Le brut réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est ensuite repris dans un minimum de CH₂Cl₂. Plusieurs lavages consécutifs avec H₂O (environ 20 mL) sont réalisés (environ 5 fois). Les deux phases sont séparées et la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner 0,155 g d'un solide beige-blanc (60%).



Formule brute : C₂₂H₂₀N₆O₄

M = 432,44 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8,70 (s, 2H, H_{2'}), 7,85 (s, 2H, H_{5'}), 7,64 (s, 2H, H_{4'}), 7,31 (s, 2H, H₅), 6,99 (s, 2H, H₃), 5,56 (s, 4H, -CH₂-), 3,94 (s, 6H, -COOMe)

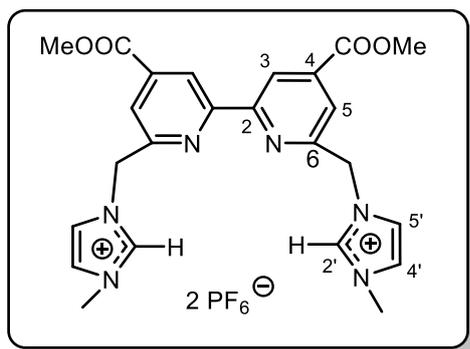
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) : δ 165,31 (-COO), 159,08(C₆), 155,55 (C₄), 140,00 (C₂), 138,48 (C_{5'}), 129,65 (C₃), 121,63 (C_{4'}), 120,51 (C₅), 53,50 (-OMe), 51,33 (-CH₂-)

SM (ESI-HRMS) : m/z = 433,1619 [M+H]⁺

R_f (CH₂Cl₂/MeOH (95/5)) = 0,41

Point de fusion : 234°C

Préparation du composé L2'' - Dans un bicol de 25 mL sec et sous Ar est placé le composé **L2'** (0,100 g, 0,230 mmol, 1,0 éq.) dans 7 mL de DMF anhydre et CH₃I (0,130 g, 0,925 mmol, 0,07 mL, 4,0 éq.) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est agité à 90°C pendant une nuit. Le brut est ensuite précipité par ajout d'un large excès de KPF₆ saturé. Le précipité obtenu est lavé avec H₂O (5 mL) et filtré sur fritté pour donner 0,155 g d'un solide blanc-beige (90%).



Formule brute : $C_{24}H_{26}F_{12}N_6O_4P_2$

M = 752,42 g/mol

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9,31 (s, 2H, H_2), 8,54 (s, 2H, H_3), 8,10 (s, 2H, H_5), 7,85 (s, 2H, H_5'), 7,81 (s, 2H, H_4'), 5,81 (s, 4H, $-CH_2-$), 4,00 (s, 6H, $-COOMe$), 3,95 (s, 6H, $-CH_3$)

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 164,69 ($-COO-$),

155,23 (C_6), 154,52 (C_4), 139,53 (C_2), 137,74 (C_2'), 123,56 (C_4'), 123,12 (C_5'), 122,25 (C_5), 118,97 (C_3), 53,03 (Me), 52,57 ($-CH_2-$), 35,75 ($-CH_3-$)

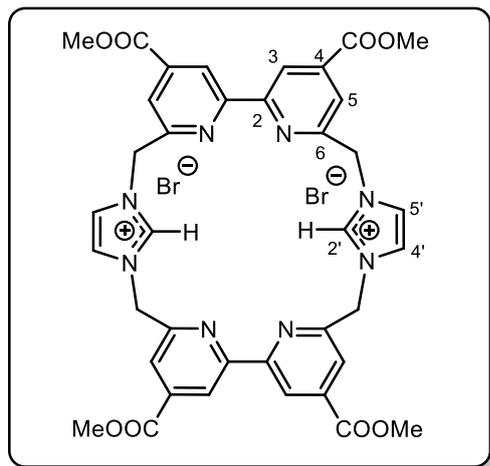
SM (ESI-HRMS) : $m/z = 231,1061 [M-2PF_6]^{2+}$; 461,1980 $[M-H-PF_6]^+$

R_f (acétone/eau/ KNO_3 _{sat} (10/3/1)) = 0,51

Point de fusion : 231°C

Préparation du ligand L2 (première méthode) - A une suspension de **8** (0,100 g, 0,300 mmol, 1 équ.) dans du DMF anhydre (6-7 mL) est ajoutée l'imidazole (0,0305 g, 0,450 mmol, 1,0 équ.). Le mélange est chauffé à reflux 48 heures. L'avancement de la réaction est suivi par contrôle CCM dans un éluant du type acétone/eau/ KNO_3 saturé (10/3/1). Après élimination du solvant, le composé **L2** est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluee par ce même mélange. 0,150 g de la poudre blanche-beige obtenue après évaporation des solvants correspond au dérivé **L2** (54%).

Préparation du ligand L2 (deuxième méthode) - Dans un bicol de 500 mL sec et sous Ar est placé le composé **L2'** (0,100 g, 0,230 mmol, 1,0 équ.) dans 150 mL de CH_3CN anhydre. Le mélange est agité à reflux, le substrat **8** (0,0950 g, 0,210 mmol, 0,9 équ.) solubilisé dans un minimum de CH_3CN anhydre, est additionné goutte à goutte et l'agitation est poursuivie pendant 24 heures. L'avancement de la réaction est suivi par un contrôle CCM dans un éluant de type acétone/eau/ KNO_3 saturé (10/3/1). Le brut, avec apparition d'un léger précipité, est concentré sous pression réduite et le résidu est ensuite repris dans un minimum de H_2O . La phase aqueuse est extraite (environ 5 fois) avec CH_2Cl_2 (environ 50 mL). Puis cette phase est concentrée sous pression réduite pour donner 0,075 g d'un solide jaune clair (41%).



Formule brute : $C_{38}H_{34}Br_2N_8O_8$

M = 890,53 g/mol

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9,51 (t, $^4J = 2,0$ Hz, 2H, H_2'), 7,95 (d, $^3J = 1,39$ Hz, 4H, $H_{4';5'}$), 7,88 (d, $^3J = 1,30$ Hz, 4H, H_5), 7,54 (d, $^3J = 1,2$ Hz, 4H, H_3), 5,76 (m, 8H, $-CH_2$), 4,00 (s, 12H, $-OMe$)

RMN 1H (400 MHz, D_2O) : δ 9,62 (t, $^4J = 2,0$ Hz, 2H, H_2'), 7,91 (d, $^3J = 1,2$ Hz, 4H, $H_{4';5'}$), 7,84 (d, $^3J = 1,24$ Hz, 4H, H_5), 7,55 (d, $^3J = 1,2$ Hz, 4H, H_3), 5,75

(m, 8H, $-CH_2$), 4,10 (s, 12H, $-OMe$)

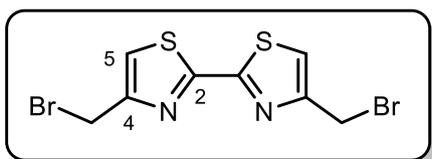
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 206,92 ($-COO-$), 156,01 (C_2), 154,14 (C_6), 139,48 (C_2'), 139,19 (C_4), 124,48 ($C_{4';5'}$), 122,61 (C_3), 118,17 (C_5), 53,94 (Me), 53,40 ($-CH_2-$)

SM (ESI-HRMS) : $m/z = 365,1293 [M-2Br]^{2+}$

R_f (acétone/eau/ KNO_3 _{sat} (10/3/1)) = 0,71

Point de fusion : $>256^\circ C$

Préparation de la 4,4'-bis(bromométhyl)-2,2'-bithiazole **9** - On mélange à froid dans 100 mL d'acétone, du dithiooxamide (8,34 g, 0,069 mol, 1,0 éq.), du $CaCO_3$ (6,9 g, 0,069 mol, 1,0 éq.) et du 1,3-dibromoacétone (30 g, 0,131 mol, 2,0 éq.). L'ensemble est porté à reflux sous forte agitation. Après 6 heures environ (contrôle CCM, Silice- CH_2Cl_2), la cétone bromée a disparu totalement. L'ensemble est filtré à chaud sur verre fritté et le solide résiduel est rincé avec 300 mL d'acétone bouillante. Les filtrats sont rassemblés, le solvant évaporé, et le résidu est chromatographié sur silice avec du CH_2Cl_2 . 4,2 g du dérivé **9** est obtenu sous forme de poudre marron clair (**18%**).

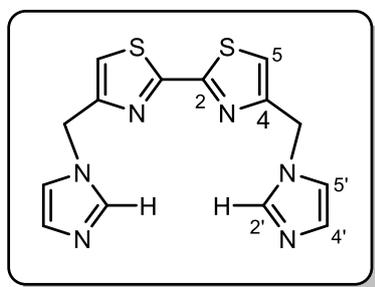


Formule brute : $C_8H_6Br_2N_2S_2$

M = 354,08 g/mol

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7,40 (s, 2H, H_5), 4,58 (s, 4H, $-CH_2-$)

Préparation du composé L3' - Dans un bicol de 50 mL sec et sous Ar est placé de l'imidazole (0,300 g, 4,5 mmol, 10 éq.) dans environ 10 mL de DMF anhydre. Par ailleurs, K₂CO₃ (0,250 g, 1,75 mmol, 4,0 éq.) y est également dissous. La solution est agitée quelques instants puis le composé **9** est additionné (0,200 g, 4,35 mmol, 1,0 éq.). Le mélange est agité à 95°C entre 36 et 48 heures. L'avancement de la réaction est réalisé par suivi CCM dans un éluant du type CH₂Cl₂/MeOH (95/5). Le brut est concentré sous pression réduite et le résidu est ensuite repris dans un minimum de CH₂Cl₂. Plusieurs lavages consécutifs avec H₂O (environ 20 mL) sont réalisés (environ 5 fois). Les deux phases sont séparées et la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner 0,220 g d'un solide beige-blanc (40%).



Formule brute : C₁₄H₁₂N₆S₂

M = 328,41 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 7,76 (s, 2H, H₂'), 7,67 (s, 2H, H₅'), 7,22 (s, 2H, H₄'), 6,92 (s, 2H, H₅), 5,36 (s, 4H, -CH₂-)

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) : δ 161,24 (C₂), 154,09 (C₄),

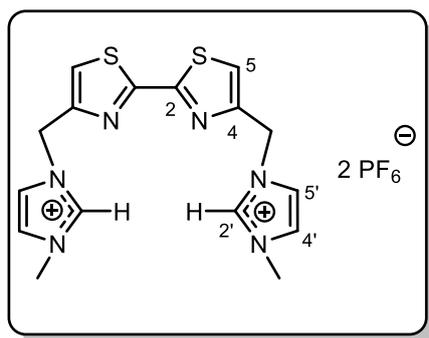
137,92 (C₂'), 129,10 (C₅), 120,60 (C₅'), 120,00 (C₄'), 40,39 (-CH₂-)

SM (ESI-HRMS) : m/z= 329,0648 [M+2H]⁺

R_f : (CH₂Cl₂/MeOH (95/5)) = 0,20

Point de fusion : 266°C

Préparation de l'hémi L3'' - Dans un bicol de 25 mL sec et sous Ar est placé le composé **L3'** (0,100 g, 0,305 mmol, 1,0 éq.) dans environ 7 mL de DMF anhydre et l'iodométhane CH₃I (0,173 g, 1,22 mmol, 0,075 mL, 4,0 éq.) est ajouté goutte-à-goutte. Le mélange est agité à 90°C pendant une nuit. Le brut est ensuite précipité par ajout d'un large excès de KPF₆ saturé. Le précipité obtenu est lavé avec H₂O (5 mL) et filtré sur fritté pour donner 0,190 g d'un solide beige clair (96%).



Formule brute : $C_{16}H_{18}F_{12}N_6S_2P_2$

M = 648,41 g/mol

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9,19 (t, $^4J = 1,32$ Hz, 2H, $H_{2'}$), 7,99 (s, 2H, H_5), 7,78 (t, $^3J = 1,73$ Hz, 2H, H_5'), 7,73 (t, $^3J = 1,79$ Hz, 2H, $H_{4'}$), 5,59 (s, 4H, $-CH_2-$), 3,87 (s, 6H, $-CH_3$)

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 161,20 (C_2), 150,48 (C_4), 136,95 ($C_{2'}$), 124,03 ($C_{4'}$), 122,77 (C_5), 122,60 ($C_{5'}$), 47,68 ($-CH_2-$), 35,97 ($-CH_3$)

SM (ESI-HRMS) : $m/z = 179,0531 [M-2PF_6]^{2+}$; 357,0962 [$M-H-PF_6$] $^+$

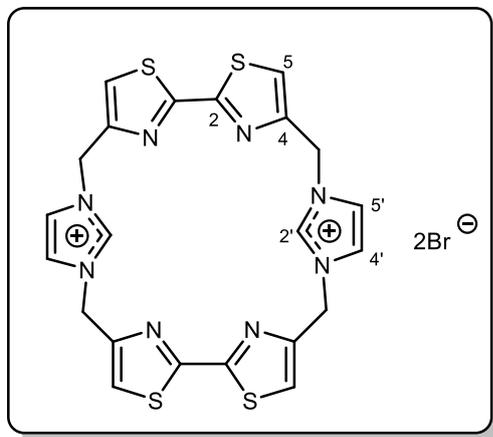
R_f (acétone/eau/ KNO_{3sat} (10/3/1)) = 0,40

Point de fusion : 230°C

Préparation du ligand L3 (première méthode) - A une suspension de **9** (0,100 g, 0,30 mmol, 1 éq.) dans du DMF anhydre (6-7 mL) est ajouté l'imidazole (0,0305 g, 0,45 mmol, 1,0 éq.). Le mélange est chauffé à reflux 48 heures. L'avancement de la réaction est réalisé par un suivi CCM dans un éluant du type acétone/eau/ KNO_3 saturé (10/3/1). Après élimination du solvant, le composé **L3** est purifié par chromatographie sur colonne de silice éluee par ce même mélange. Le solide beige foncé obtenu après évaporation des solvants correspond à 0,05 g du dérivé **L3** (28%).

Préparation du ligand L3 (deuxième méthode) - Dans un bicol de 500 mL sec et sous Ar est placé le composé **L3'** **15** (0,080 g, 0,227 mmol, 1,0 éq.) dans 120 mL de CH_3CN anhydre. Le mélange est agité à reflux. Le substrat **9** (0,0725 g, 0,205 mmol, 0,9 éq.) solubilisé dans un minimum de CH_3CN anhydre, est additionné goutte à goutte et l'agitation est poursuivie pendant 24 heures. L'avancement de la réaction est effectué par suivi CCM dans un éluant de type acétone/eau/ KNO_3 saturé (10/3/1). Le brut, avec apparition d'un léger précipité, est concentré sous pression réduite et le résidu est ensuite repris dans un minimum de H_2O . La

phase aqueuse est extraite (environ 5 fois) avec CH_2Cl_2 (environ 50 mL). Puis cette phase est concentrée sous pression réduite pour donner 0,055 g d'un solide jaune clair (40%).



Formule brute : $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_8\text{S}_4$

M = 682,49 g/mol

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 9,20$ (t, $^4\text{J} = 1,52$ Hz, 2H, $H_{2'}$), 8,07 (s, 4H, H_5), 7,85 (d, $^3\text{J} = 1,24$ Hz, 4H, $H_{4',5'}$), 5,59 (s, 8H, $-\text{CH}_2-$)

RMN ^1H (400 MHz, D_2O) : $\delta = 8,70$ (t, $^4\text{J} = 1,76$ Hz, 2H, $H_{2'}$), 7,95 (s, 4H, H_5), 7,73 (d, $^3\text{J} = 1,44$ Hz, 4H, $H_{4',5'}$), 5,57 (s, 8H, $-\text{CH}_2-$)

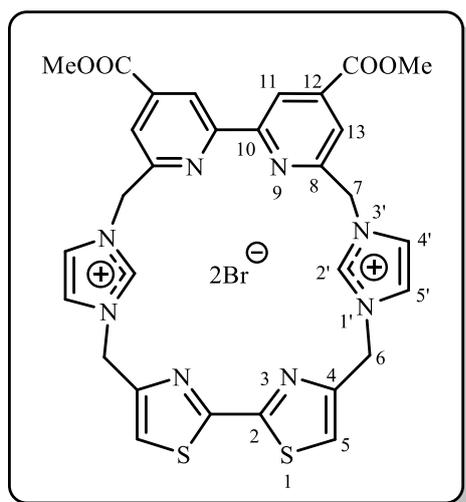
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 161,13 ($C_{5'}$), 151,15 (C_4), 137,26 ($C_{2'}$), 123,26 (C_2 , C_5), 48,24 ($-\text{CH}_2-$)

SM (ESI-HRMS) : $m/z = 261,0244$ [$\text{M}-2\text{Br}$] $^{2+}$; 521,0401 [$\text{M}-\text{H}-\text{Br}$] $^+$

R_f (acétone/eau/ KNO_3 sat (10/3/1)) = 0,60

Point de fusion : $>256^\circ\text{C}$

Préparation du ligand L4 - 1,0 équivalent (0,100 g, 0,230 mmol) du dérivé L2' est solubilisé dans 150 mL de CH_3CN anhydre sous argon. La solution est portée à reflux, puis 0,9 équivalent du 4,4'-(bis-bromométhyl)-2,2'-bithiazole 9 (0,073 g, 0,208 mmol) dans quelques millilitres de CH_3CN anhydre est ajouté goutte à goutte à la solution. La réaction est ensuite agitée et portée à reflux pendant 48 heures. La progression de la réaction est suivie par contrôle CCM dans un éluant acétone/eau/ KNO_3 saturé (10/3/1). Le produit brut est concentré sous pression réduite et le résidu est repris dans un minimum d'eau. La phase aqueuse est extraite (environ 5 fois) avec du CH_2Cl_2 (environ 50 mL). Cette phase aqueuse lavée est ensuite concentrée sous pression réduite par lyophilisation pour donner environ 0,125 g d'une poudre blanche (75%).



Formule brute : $C_{30}H_{26}Br_2N_8O_4S_2$

M = 786,52 g/mol

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9,27 (t, $^4J = 1,6$ Hz, 2H, $H_{2'}$), 8,17 (d, $^3J = 1,44$ Hz, 2H, H_{13}), 8,13 (d, $^3J = 1,4$ Hz, 2H, H_{11}), 7,95 (t, $^3J = 1,68$ Hz 2H, $H_{4'}$), 7,89 (s, 2H, H_5), 7,88 (t, $^3J = 1,8$ Hz, 2H, $H_{5'}$) 5,76 (s, 4H, - $CH_{2(7'-)}$), 5,58 (s, 4H, - $CH_{2(6'-)}$), 4,03 (s, 6H, - OCH_3)

RMN 1H (400 MHz, D_2O) : 9,08 (t, $^4J = 1,56$ Hz, 2H, $H_{2'}$), 8,08 (d, $^3J = 1,20$ Hz, 2H, H_{13}), 7,98 (d, $^3J = 1,15$ Hz, 2H, H_{11}), 7,82 (t, $^3J = 1,98$ Hz 2H, $H_{4'}$), 7,79 (t, 3J

= 1,98 Hz, 2H, $H_{5'}$), 7,68 (s, 2H, H_5), 5,75 (s, 4H, - $CH_{2(7'-)}$), 5,54 (s, 4H, - $CH_{2(6'-)}$), 4,03 (s, 6H, - OCH_3)

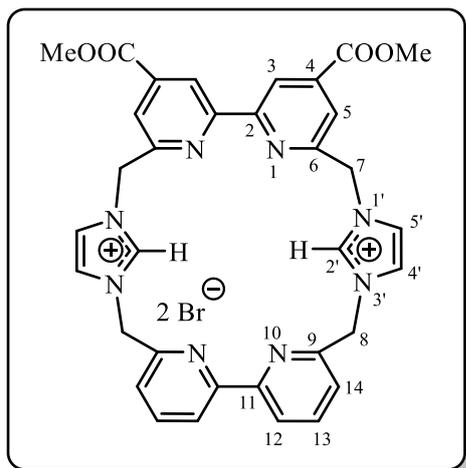
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 164,96 ($C_{C=O}$), 160,77 (C_2), 156,24 (C_8), 155,28 (C_{12}), 151,09 (C_4), 140,13 (C_{10}), 137,90 ($C_{2'}$), 124,19 ($C_{4'}$), 123,16 (C_{13}), 122,89 (C_5), 122,54 ($C_{5'}$), 119,56 (C_{11}), 53,75 (- OCH_3), 53,56 (- $CH_2(7'-)$), 48,23 (- $CH_2(6'-)$)

SM (ESI-HRMS) : $m/z = 313,0754 [M-2Br]^{2+}$; 625,1435 [$M-H-Br$] $^+$

R_f (acétone/eau/ KNO_3 sat (10/3/1)) = 0,55

Point de fusion : >256°C

Préparation du ligand L5 - 1,0 équivalent (0,100 g, 0,315 mmol) du dérivé L1' est solubilisée dans 150 mL de CH_3CN anhydre sous argon. La solution est portée à reflux, puis 0,9 équivalent du 4,4'-carbométhoxy-6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine **8** (0,13 g, 0,285mmol) dans quelques millilitres de CH_3CN anhydre est ajouté goutte à goutte à la solution. La réaction est ensuite agitée et portée à reflux pendant 48 heures. L'avancement de la réaction est suivi par contrôle CCM dans un éluant acétone/eau/ KNO_3 saturé (10/3/1). Le produit brut est concentré sous pression réduite et le résidu est repris dans un minimum d'eau. La phase aqueuse est extraite (environ 5 fois) avec du CH_2Cl_2 (environ 50 mL). Cette phase aqueuse lavée est ensuite concentrée sous pression réduite par lyophilisation pour donner 0,155 g d'une poudre blanche-beige (71%).



Formule brute : $C_{34}H_{30}Br_2N_8O_4$

M = 774,47 g/mol

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9,50 (t, $^4J = 1,46$ Hz, 2H, $H_{2'}$), 7,99 (m, 4H, H_{arom} bpy COOMe), 7,94 (t, $^3J = 1,75$ Hz, 2H, $H_{4'}$), 7,49 (dd, $^3J = 1,23$ Hz, $^3J = 7,55$ Hz, 2H, H_{13}), 7,40 (t, $^3J = 1,45$ Hz, 2H, $H_{5'}$), 7,39 (m, 4H, $H_{12,14}$), 5,78 (s, 4H, $-CH_2(7^-)$), 5,59 (s, 4H, $-CH_2(8^-)$), 4,05 (s, 6H, $-OCH_3$)

RMN 1H (400 MHz, D_2O) : δ 9,42 (t, $^4J = 1,84$ Hz,

2H, $H_{2'}$), 7,99 (t, $^3J = 1,45$ Hz, 2H, $H_{4'}$), 7,81 (m, 4H, H_{arom} bpy COOMe), 7,48 (t, $^3J = 1,45$ Hz, 2H, $H_{5'}$), 7,43 (t, $^3J = 7,44$ Hz, 2H, H_{13}), 7,38 (d, $^3J = 7,08$ Hz, 4H, H_{14}), 7,29 (d, $^3J = 7,8$ Hz, 4H, H_{12}), 5,75 (s, 4H, $-CH_2(7^-)$), 5,57 (s, 4H, $-CH_2(8^-)$), 4,13 (s, 6H, $-OCH_3$)

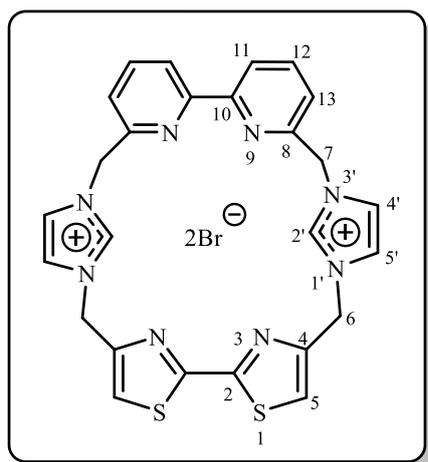
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 164,78 ($-CO-$), 156,28 (C_6), 154,13 (C_{quat}), 154,05 (C_{quat}), 153,42 (C_{9ou11}), 139,35 ($C_{2'}$), 138,20 (C_{12ou14}), 124,92 (C_{3ou5}), 123,19 ($C_{5'}$), 122,80 ($C_{4'}$), 122,10 (C_{3ou5}), 119,66 (C_{13}), 118,20 (C_{3ou5}), 53,76 ($-CH_2(7^-)$), 53,63 ($-OCH_3$), 53,40 ($-CH_2(8^-)$),

SM (ESI-HRMS) : $m/z = 307,1190 [M-2Br]^{2+}$

R_f (acétone/eau/ KNO_3 _{sat} (10/3/1)) = 0,50

Point de fusion : $>256^\circ C$

Préparation du ligand L6 - 1,0 équivalent (0,100 g, 0,315 mmol) du dérivé L1' est solubilisée dans 150 mL de CH_3CN anhydre sous argon. La solution est portée à reflux, puis 0,9 équivalent du 4,4'-(bis-bromométhyl)-2,2'-bithiazole 9 (0,100 g, 0,285 mmol) dans quelques millilitres de CH_3CN anhydre est ajouté goutte à goutte à la solution. La réaction est ensuite agitée et portée à reflux pendant 48 heures. La progression de la réaction est suivie par contrôle CCM dans un éluant acétone/eau/ KNO_3 saturé (10/3/1). Le produit brut est concentré sous pression réduite et le résidu est repris dans un minimum d'eau. La phase aqueuse est extraite (environ 5 fois) avec du CH_2Cl_2 (environ 50 mL). Cette phase aqueuse lavée est ensuite concentrée sous pression réduite par lyophilisation pour donner 0,140 g d'une poudre beige (74%).



Formule brute : $C_{26}H_{22}Br_2N_8S_2$

M = 670,45 g/mol

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9,31 (t, $^4J = 1,64$ Hz, 2H, $H_{2'}$), 7,97 (s, 2H, H_5), 7,94 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 2H, H_{11}), 7,89 (t, $^3J = 1,8$ Hz, 2H, H_{12}), 7,88 (t, $^3J = 1,0$ Hz, 2H, $H_{4'}$), 7,82 (t, $^3J = 1,84$ Hz, 2H, $H_{5'}$), 7,63 (d, $^3J = 7,55$ Hz, 2H, H_{13}), 5,58 (s, 4H, $-CH_{2(7)-}$), 5,55 (s, 4H, $-CH_{2(6)-}$)

RMN 1H (400 MHz, D_2O) : δ 8,85 (t, $^4J = 1,56$ Hz, 2H, $H_{2'}$), 7,89 (t, $^3J = 7,56$ Hz, 2H, H_{12}), 7,84 (s, 2H, H_5), 7,76

(t, $^3J = 1,96$ Hz, $H_{4'}$), 7,74 (t, $^3J = 1,80$ Hz, 2H, $H_{5'}$), 7,70 (d, $^3J = 7,6$ Hz, 2H, H_{11}), 7,60 (d, 2H, $^3J = 7,6$ Hz, H_{13}), 5,61 (s, 4H, $-CH_{2(7)-}$), 5,54 (s, 4H, $-CH_{2(6)-}$)

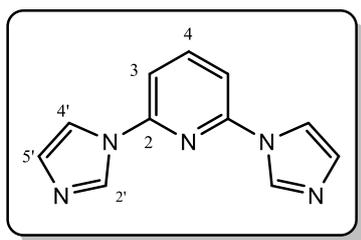
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) : δ : δ 160,87 (C_2), 155,10 (C_{10}), 154,18 (C_8), 151,30 (C_4), 139,63 (C_{11}), 137,79 ($C_{2'}$), 123,77 (C_{12}), 123,71 (C_{13}), 122,98 ($C_{5'}$), 122,75 (C_5), 120,60 ($C_{4'}$), 54,01 ($-CH_{2(7)-}$), 48,51 ($-CH_{2(6)-}$)

SM (ESI-HRMS) : $m/z = 256,0777 [M-2Br]^{2+}$; 511,1482 [$M-Br-H$] $^+$

R_f (acétone/eau/ KNO_{3sat} (10/3/1)) = 0,51

Point de fusion : $>256^\circ C$

Préparation du dérivé 3,5-bis(imidazole-1-yl)-pyridine **10** - Un large tube de Schlenk équipé d'un barreau d'agitation est chargé d'un équivalent de 2,6-dibromopyridine (2,0 g, 0,0085 mol), d'imidazole **Im** (3,47 g, 0,051 mol, 6,0 éq.) et de K_2CO_3 (4,65 g, 0,037 mol, 4,0 éq.) sans solvant. Le mélange réactionnel est dégazé et mis sous atmosphère d'argon. Ensuite, le mélange a été agité à $190^\circ C$ pendant 18 heures. Après refroidissement à température ambiante, le mélange est repris dans un minimum d'eau, extrait trois fois avec du CH_2Cl_2 (environ 25 mL) et lavé trois fois avec une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3 . Les phases organiques sont rassemblées, puis séchées sur $MgSO_4$ et filtrées. Le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner 1,30 g d'une poudre beige clair (75%).



Formule brute : $C_{11}H_9N_5$

M = 211,23 g/mol

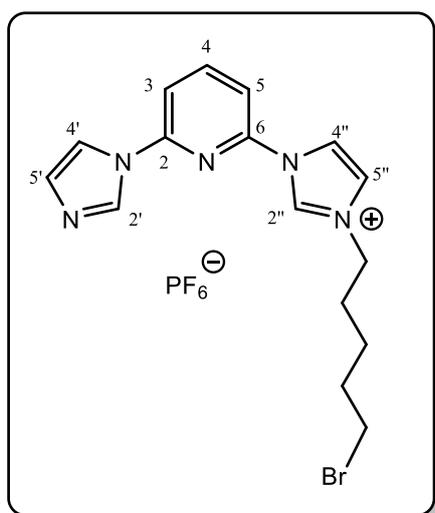
RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) : RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)

: δ 8,39 (t, $^4J = 1,62$ Hz, 2H, $H_{2'}$), 7,97 (t, $^3J = 7,9$ Hz, 1H, H_4),
7,68 (t, 2H, $^3J = 1,96$ Hz, 2H, $H_{4'}$), 7,30 (d, $^3J = 7,9$ Hz, 2H),

7,24 (t, $^3J = 1,68$ Hz, 2H, $H_{5'}$)

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : δ 148,5, 142,2, 135,1, 131,3, 116,2, 109,7

Préparation de l'hémicage L7' - Une solution d'un équivalent de 1,5-dibromopentane (0,110 g, 0,065 mL 0,473 mmol) dans du CH_3CN anhydre (60 mL) est ajoutée goutte à goutte à une solution d'un équivalent de 3,5-bis(imidazole-1-yl)-pyridine **10** (0,100 g, 0,473 mmol) dans du CH_3CN anhydre (150 mL) sur une période de 2 heures. Le mélange est chauffé à reflux pendant 5 jours. Après refroidissement à température ambiante, le solvant est éliminé par évaporation sous vide poussé. Le résidu est repris et solubilisé dans 5 mL d'eau et une solution saturée de KPF_6 est ajoutée. Un précipité jaune clair se forme puis est filtré et rincé avec de l'eau. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (acétone/eau/ KNO_3 , 10/3/1) pour obtenir 0,125 g du composé souhaité (**51%**).



Formule brute : $C_{16}H_{19}BrF_6N_5P$

M = 506,23 g/mol

RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) : δ 9,69 (t, $^4J = 1,6$ Hz, 1H, $H_{2''}$), 9,48 (t, $^3J = 1,2$ Hz, 1H, $H_{5''}$), 8,78 (d, $^3J = 7,1$ Hz, 2H, H_3 et H_5), 8,43 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 1H, H_4), 8,25 (t, $^3J = 1,2$ Hz, 1H, $H_{4''}$), 8,12 (t, $^3J = 1,1$ Hz, 1H, $H_{2'}$), 7,94 (t, $^3J = 1,6$ Hz, 1H, $H_{4'}$), 7,68 (t, $^3J = 1,7$ Hz, 1H, $H_{5'}$), 4,33 (m, 4H, $-CH_2$), 2,03 (m, 3H, $-CH_2$), 1,51-1,42 (m, 3H, $-CH_2$)
RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3CN) : δ 162,75 (C_2), 158,18 (C_6), 141,69 ($C_{2''}$), 137,15 (C_4), 135,63 ($C_{2'}$), 132,11 ($C_{5'}$),

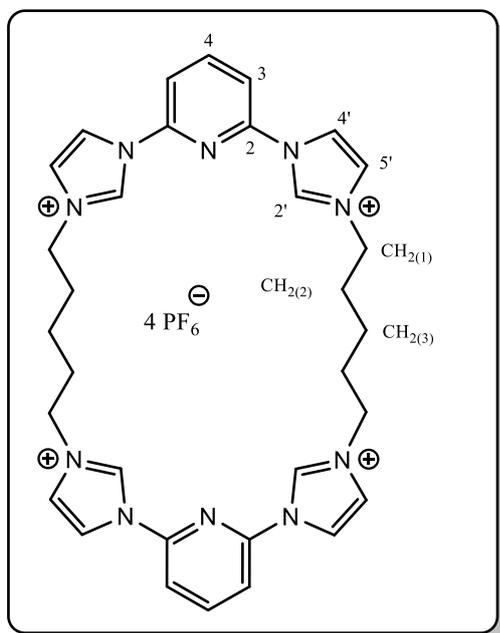
130,59 ($C_{5''}$), 124,95 ($C_{3,5}$), 120,38 ($C_{4'}$), 117,89 ($C_{4''}$), 51,46 ($CH_{2,1}$), 31,35 ($CH_{2,5}$), 29,85 ($CH_{2,4}$), 25,96 ($CH_{2,3}$), 22,69 ($CH_{2,2}$)

SM (ESI-HRMS) : $m/z = 359,1775 [M-H-PF_6]^+$

R_f (acétone/eau/ KNO_{3sat} (10/3/1)) = 0,41

Point de fusion : 210°C

Préparation du macrocycle L7 (première méthode « fermeture clip ») – 2,0 équivalents d'hexafluorophosphate de 1-(6-(1H-imidazol-1-yl)pyridin-2-yl)-3-(5-bromopentyl)-1H-imidazol-3-ium L7' (0,100 g, 0,197 mmol) dans du DMF anhydre (5 ml) est porté à reflux pendant 1 heure. Après refroidissement à température ambiante, une solution saturée de KPF_6 est ajoutée (10 mL), le précipité est lavé avec de l'eau distillée et séché sous vide pour donner 0,06 g du produit désiré (25%).



Formule brute : $C_{32}H_{38}F_{24}N_{10}P_4$

M = 1142,57 g/mol

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 10,32 (s, 4H, $H_{2'}$), 8,77 (t, $^3J = 1,76$ Hz, 4H, $H_{4'}$), 8,58 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 2H, H_4), 8,19 (d, $^3J = 9,2$ Hz, 4H, H_3), 8,13 (t, $^3J = 1,24$ Hz, 4H, $H_{5'}$), 4,35 (m, 8H, $-CH_{2(1)}$), 2,03 (m, 8H, $-CH_{2(2)}$), 1,48 (m, 6H, $-CH_{2(3)}$)

RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) : δ 9,67 (s, 4H, $H_{2'}$), 8,36 (t, $^3J = 8,5$ Hz, 2H, H_4), 8,25 (t, $^3J = 1,4$ Hz, 4H, $H_{4'}$), 7,94 (d, $^3J = 8,2$ Hz, 4H, H_3), 7,71 (t, $^3J = 2,2$ Hz, 4H, $H_{5'}$), 4,35 (m, 8H, $-CH_{2(1)}$), 2,05 (m, 8H, $-CH_{2(2)}$), 1,53 (m, 6H, $-CH_{2(3)}$)

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 145,79 (C_2), 145,13 (C_4), 136,38 ($C_{2'}$), 124,16 ($C_{5'}$), 119,87 ($C_{4'}$), 114,75 (C_3), 50,02 ($CH_{2(1)}$), 29,06 ($CH_{2(2)}$), 22,62 ($CH_{2(3)}$)

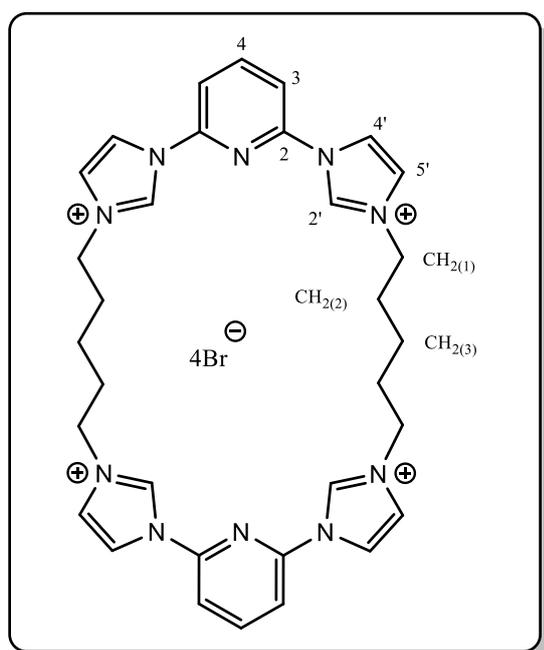
RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3CN) : δ 146,55 (C_2), 145,76 (C_4), 135,90 ($C_{2'}$), 124,78 ($C_{5'}$), 120,71 ($C_{4'}$), 115,55 (C_3), 50,73 ($CH_{2(1)}$), 29,28 ($CH_{2(2)}$), 23,01 ($CH_{2(3)}$)

SM (ESI-HRMS) : $m/z = C_{32}H_{35}N_{10}^+ : 559,3041 [M-PF_6]^+ ; C_{32}H_{37}N_{10} : 187,1091 [M-3PF_6]^{3+} ; C_{32}H_{36}N_{10} : 280,1557 [M-2PF_6]^{2+}$

R_f (acétone/eau/KNO₃sat (10/3/1)) = 0,05

Point de fusion : >256°C

Préparation du macrocycle L7 (deuxième méthode séquence « one pot ») - A une suspension du dérivé 3,5-bis(imidazole-1-yl)-pyridine **10** (0,290 g, 1,37 mmol, 1,0 éq.) dans du CH₃CN anhydre (6-7 mL) est ajouté le dérivé 1,5-dibromopentane (0,315 g, 0,185 mL, 1,37 mmol, 1,0 éq.). Le mélange est chauffé à reflux 24 heures. L'avancement de la réaction est suivi par contrôle CCM dans un éluant du type acétone/eau/KNO₃ saturé (10/3/1). Le précipité obtenu est ensuite filtré et lavé à l'acétonitrile pour donner 0,065 g du macrocycle **L7**, sous forme d'une poudre beige pailletée (**54%**).



Formule brute : $C_{32}H_{38}Br_4N_{10}$

M = 882,33 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) : δ 8,47 (t, ³J = 7,4 Hz, 2H, H₄), 8,40 (t, ³J = 1,2 Hz, 4H, H_{4'}), 8,01 (d, ³J = 7,72 Hz, 4H, H₃), 7,81 (t, ³J = 2,08 Hz, 4H, H_{5'}), 4,49 (m, 8H, -CH₂(₁)), 2,18 (m, 8H, -CH₂(₂)), 1,62 (m, 6H, -CH₂(₃))

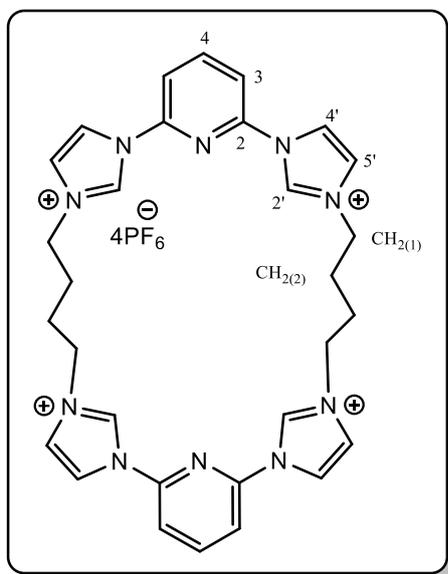
RMN ¹³C (100 MHz, D₂O) : δ 145,79 (C₂), 144,97 (C_{2'}), 135,93 (C₄), 123,81 (C_{5'}), 119,85 (C_{4'}), 114,75 (C₃), 50,03 (CH₂, ₁), 28,89 (CH₂, ₂), 22,29 (CH₂, ₃)

SM (ESI-HRMS) : $m/z = C_{32}H_{35}N_{10}^+ : 559,3043 [M-Br]^+$

R_f (acétone/eau/KNO₃sat (10/3/1)) = 0,06

Point de fusion : >256°C

Préparation du macrocycle L8 (uniquement synthétisé par la deuxième méthode séquence « one pot ») - A une suspension du dérivé 3,5-bis(imidazole-1-yl)-pyridine **10** (0,100 g, 0,471 mmol, 1,0 éq.) dans du CH₃CN anhydre (6-7 mL) est ajouté le dérivé 1,4-dibromobutane (0,102 g, 0,055 mL, 0,471 mmol, 1,0 éq.). Le mélange est chauffé à reflux 16 heures. L'avancement de la réaction est suivi par contrôle CCM dans un éluant du type acétone/eau/KNO₃ saturé (10/3/1). Le précipité obtenu est ensuite filtré et lavé à l'acétonitrile. Après refroidissement à température ambiante, une solution saturée de KPF₆ est ajoutée à ce solide (10 mL), le précipité est lavé avec de l'eau distillée (5 mL) et séché sous vide pour donner environ 0,135 g d'une poudre blanche (26%).



Formule brute : C₃₀H₃₄F₂₄N₁₀P₄

M = 1114,54 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) : δ 9,90 (t, ⁴J = 1,4 Hz, 4H, H_{2'}), 8,43 (t, ³J = 7,88 Hz, 2H, H₄), 8,24 (t, ³J = 1,56 Hz, 4H, H_{4'}), 7,93 (d, ³J = 8,04 Hz, 4H, H₃), 7,68 (t, ³J = 1,68 Hz, 4H, H_{5'}), 4,39 (m, 8H, -CH₂₍₁₎), 2,06 (m, 8H, -CH₂₍₂₎)

RMN ¹³C (100 MHz, CD₃CN) : δ 146,49 (C₂), 135,83 (C₃), 135,83 (C_{2'}), 124,74 (C_{5'}), 120,71 (C_{4'}), 115,82 (C₃), 50,69 (CH₂₍₁₎), 26,91 (CH₂₍₂₎)

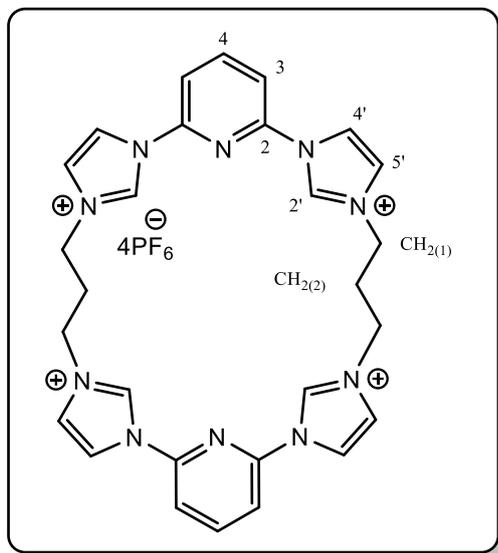
SM (ESI-HRMS) : m/z = C₃₀H₃₂N₁₀²⁺ : 266,1400 [M-2PF₆]²⁺

R_f (acétone/eau/KNO₃sat (10/3/1)) = 0,05

Point de fusion : >256°C

Préparation du macrocycle L9 (uniquement synthétisé par la deuxième méthode séquence « one pot ») - A une suspension du dérivé 3,5-bis(imidazole-1-yl)-pyridine **10** (0,100 g, 0,471 mmol, 1,0 éq.) dans du CH₃CN anhydre (6-7 mL) est ajouté le dérivé 1,3-dibromopropane (0,095 g, 0,048 mL, 0,471 mmol, 1,0 éq.). Le mélange est chauffé à reflux 16 heures. L'avancement de la réaction est suivi par contrôle CCM dans un éluant du type acétone/eau/KNO₃ saturé (10/3/1). Le précipité obtenu est ensuite filtré et lavé à l'acétonitrile.

Après refroidissement à température ambiante, une solution saturée de KPF_6 est ajoutée à ce solide (10 mL), le précipité est lavé avec de l'eau distillée (5 mL) et séché sous vide pour donner environ 0,102 g d'une poudre blanche-beige (20%).



Formule brute : $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{F}_{24}\text{N}_{10}\text{P}_4$

M = 1086,49 g/mol

RMN ^1H (400 MHz, CD_3CN) : δ 9,89 (s, 4H, $H_{2'}$), 8,47 (t, $^3J = 8,08$ Hz, 2H, H_4), 8,31 (s, 4H, $H_{4'}$), 8,00 (d, $^3J = 8,32$ Hz, 4H, H_3), 7,76 (s, 4H, $H_{5'}$), 4,49 (m, 8H, $-\text{CH}_{2(1)}$), 2,69 (m, 4H, $-\text{CH}_{2(2)}$)

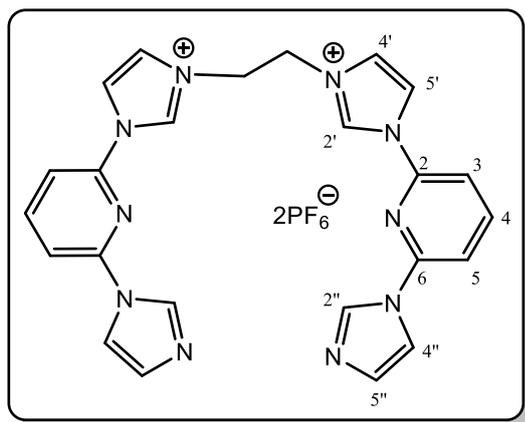
RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3CN) : δ 146,23 (C_2), 145,71 (C_3), 135,90 ($C_{2'}$), 124,63 ($C_{5'}$), 120,39 ($C_{4'}$), 115,70 (C_3), 48,07 ($\text{CH}_{2(1)}$), 30,26 ($\text{CH}_{2(2)}$)

SM (ESI-HRMS) : $m/z = \text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_{10}^+ : 503,2404 [\text{M}-\text{PF}_6]^+$

R_f (acétone/eau/ KNO_3 sat (10/3/1)) = 0,08

Point de fusion : $>256^\circ\text{C}$

Préparation du macrocycle **L10'** (uniquement synthétisé par la deuxième méthode séquence « one pot ») - A une suspension du dérivé 3,5-bis(imidazole-1-yl)-pyridine **10** (0,100 g, 0,471 mmol, 1,0 éq.) dans du CH_3CN anhydre (6-7 mL) est ajouté le dérivé 1,2-dibromoéthane (0,088 g, 0,041 mL, 0,471 mmol, 1,0 éq.). Le mélange est chauffé à reflux 16 heures. L'avancement de la réaction est suivi par contrôle CCM dans un éluant du type acétone/eau/ KNO_3 saturé (10/3/1). Le précipité obtenu est ensuite filtré et lavé à l'acétonitrile. Après refroidissement à température ambiante, une solution saturée de KPF_6 est ajoutée à ce solide (10 mL), le précipité est lavé avec de l'eau distillée (5 mL) et séché sous vide pour donner environ 0,146 g d'une poudre rosâtre (42%).



Formule brute : $C_{24}H_{22}F_{12}N_{10}P_2$

M = 740,44 g/mol

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 10,37 (t, $^4J = 1,52$ Hz, 2H, $H_{2'}$ ou $2''$), 8,78 (t, $^3J = 0,92$ Hz, 2H, $H_{5'}$ ou $5''$), 8,74 (t, $^3J = 1,8$ Hz, 2H, $H_{4'}$ ou $4''$), 8,39 (t, $^3J = 7,92$ Hz, 2H, H_4), 8,14 (t, $^3J = 1,52$ Hz, 2H, $H_{4''}$ ou $4'$), 8,01 (d, $^3J = 8,23$ Hz, 2H, H_3 ou 5), 7,99 (t, $^4J = 1,76$ Hz, 2H, $H_{2'}$ ou $2''$), 7,96 (d, $^3J = 7,6$ Hz, 2H, H_3

ou 5), 7,16 (t, $^3J = 1,37$ Hz, 2H, $H_{5'}$ ou $5''$), 4,93 (s, 4H, $-CH_2$)

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 148,11 (C_2), 145,30 (C_6), 144,47 (C_4), 136,71 ($C_{2'}$ ou $2''$), 135,88 ($C_{5'}$ ou $5''$), 131,10 ($C_{5'}$ ou $5''$), 124,33 ($C_{2'}$ ou $2''$), 119,87 ($C_{4'}$ ou $4''$), 117,06 ($C_{4'}$ ou $4''$), 113,59 (C_3 ou 5), 111,45 (C_3 ou 5), 49,53 ($-CH_2$)

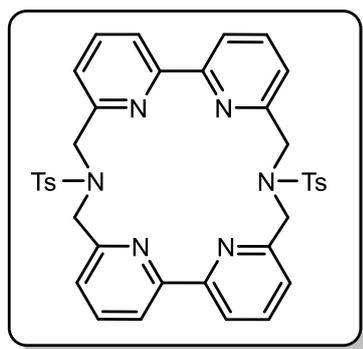
SM (ESI-HRMS) : $m/z = 225,1009 [M-2PF_6]^{2+}$; 449,1945 [$M-PF_6$] $^+$

R_f (acétone/eau/ KNO_3 sat (10/3/1)) = 0,12

Point de fusion : 235-245°C

Préparation du macrocycle L11' (uniquement synthétisé par la deuxième méthode séquence « one pot ») - A une suspension du dérivé 3,5-bis(imidazole-1-yl)-pyridine **10** (0,100 g, 0,471 mmol, 1,0 éq.) dans du CH_3CN anhydre (6-7 mL) est ajouté le dibromométhane (0,082 g, 0,033 mL, 0,471 mmol, 1,0 éq.). Le mélange est chauffé à reflux 16 heures. L'avancement de la réaction est suivi par contrôle CCM dans un éluant du type acétone/eau/ KNO_3 saturé (10/3/1). Le précipité obtenu est ensuite filtré et lavé à l'acétonitrile. Après refroidissement à température ambiante, une solution saturée de KPF_6 est ajoutée (10 mL), le précipité est lavé avec de l'eau distillée et séché sous vide pour donner environ 0,130 g d'une poudre blanche (38%).

Préparation du 4,9-ditosyl-4,9-diaza-1,2,6,7(2,6)-tetrapyridinacyclodécaphane **12** - A une solution bouillante du sel **11** (1,16 g, 6,0 mmol, 2,0 éq.) dans 200 mL d'EtOH absolu est ajouté le dérivé **2** (0,760 g, 0,117 mol, 1,0 éq.). Le mélange est agité à reflux pendant 24 heures. Après refroidissement dans un bain de glace-NaCl_{saturé} de -5 à -10°C, le précipité blanc obtenu est filtré et lavé abondamment avec H₂O et de l'EtOH pour donner 0,240 g du dérivé **12** (**25%**).



Formule brute : $C_{38}H_{34}N_6O_4S_2$

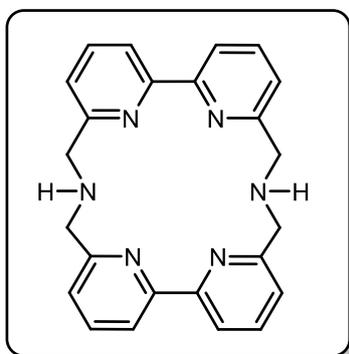
M = 702,85 g/mol

RMN : aucun spectre RMN a pu être réalisé en raison de l'insolubilité du dérivé à température ambiante dans la plupart des solvants courants

SM (ESI-HRMS) : $m/z = 703,2156 [M+H]^+$; $725,1975 [M+Na]^+$

Point de fusion > 260°C

Préparation du 4,9-diaza-1,2,6,7(2,6)-tetrapyridinacyclodécaphane [**bpy.bpy**] - Le dérivé **12** (0,5 g, 0,7 mmol, 1,0 éq.) est mis en solution dans 2 mL de H₂SO₄ concentré et le mélange est chauffé à 110°C pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, 4 mL de H₂O sont ajoutés puis le mélange résultant est repris avec une solution de NaOH (4 g dans 30 mL H₂O). Le précipité obtenu est ensuite extrait avec du CHCl₃ (3 x 10 mL) et séchée avec MgSO₄. La phase organique est ensuite évaporée sous pression réduite pour donner 0,140 g d'une poudre blanche (**55%**).



Formule brute : $C_{24}H_{22}N_6$

M = 394,48 g/mol

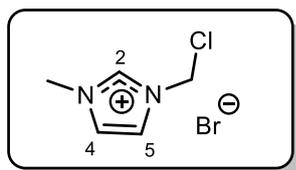
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7,72 (dd, $^3J = 7,8$ Hz ; $^4J = 1,1$ Hz, 4H, $H_{3,3'}$), 7,40 (t, $^3J = 7,8$ Hz, 4H, $H_{4,4'}$), 6,93 (dd, $^3J = 7,8$ Hz ; $^4J = 1,1$ Hz, 4H, $H_{5,5'}$), 4,07 (s, pyCH₂, 8H, $H_{2,2'}$), 2,88 (br s, NH H₂O, 4H, $H_{1,1'}$)

SM (ESI-HRMS) : $m/z = 395,1979 [M+H]^+$; $417,1784$

[M+Na]

Point de fusion > 280°C

Préparation du bromure de N-chlorométhyl-N'-méthylimidazolium **13** - Un mélange de N-méthylimidazole (4,1 g, 3,85 mL, 50 mmol, 1,0 éq.) et de bromochlorométhane (14,21 g, 110 mmol, 2,5 éq.) sont agités à température ambiante dans 50 mL d'Et₂O à l'abri de la lumière pendant 6 jours. Le précipité formé est lavé à l' Et₂O (environ 15 mL) et filtré sur fritté et séché pour donner 7,90 g du dérivé **13** (75%).



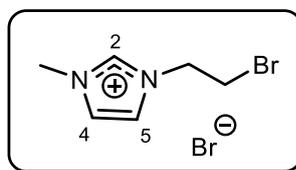
Formule brute : C₅H₈ClBrN₂

M = 211,49 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,39 (s, 1H, H₂), 7,96 (d, ³J = 1,8 Hz, 1H, H₄), 7,79 (d, ³J = 1,85 Hz, 1H, H₅), 3,90 (s, 3H, -CH₃)

SM (ESI-HRMS) : m/z = 131,0371 [M-Br]⁺

Préparation du bromure de N-bromoéthyl-N'-méthylimidazolium **14** - Du 1,2-dibromoéthane (50 mL, 0,580 mol, 5.8 éq) est ajouté à une solution de 1-méthylimidazole (8,24 g, 8,0 mL, 0,100 mol, 1.0 éq.) dans de l'éther diéthylique (50 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 jours, au cours desquels un précipité blanc s'est formé. Le précipité est isolé par filtration et lavé avec de l'éther diéthylique puis séché pour donner les premiers milligrammes de composé **14**. Le filtrat est agité à température ambiante pendant encore 24 heures pour donner une deuxième série de cristaux, et une troisième série a été obtenue de manière similaire. Le bromure de 3-(2-bromoéthyl)-1-méthylimidazolium **14** est recueilli sous forme de solide blanc avec une masse globale de 13,5 g (65%).



Formule brute : C₆H₁₀BrN₂

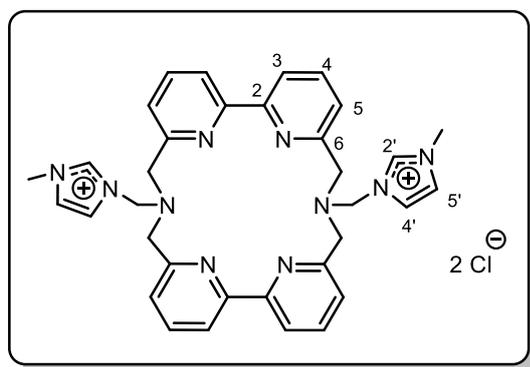
M = 269,97 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,29 (s, 1H, H₂), 7,89 (d, ³J = 1,9 Hz, 1H, H₄), 7,80 (d, ³J = 1,9 Hz, 1H, H₅), 4,67 (t, ³J = 5.81 Hz, 2H, -NCH₂-), 4,00 (t, ³J = 6,0 Hz, 2H, -CH₂Br), 3,93 (s, 3H, -NCH₃)

SM (ESI-HRMS) : m/z = 189.0022 [M-Br]⁺

Point de fusion : 136-138°C

Préparation du bromure du ligand L12 - Un mélange du dérivé [bpy.bpy] (0,100 g, 0,25 mmol, 1,0 éq.) et de Na₂CO₃ (0,265 g, 2,5 mmol, 10,0 éq.) dans 2 mL de CH₃CN anhydre est agité pendant une heure à température ambiante. Deux équivalents du dérivé **13** (0,073 g, 0,55 mmol, 2,1 éq.) dissous dans quelques millilitres de CH₃CN anhydre sont ensuite ajoutés au mélange et chauffé à 90°C pendant 6 jours dans un Schlenk sous pression. Le précipité obtenu est filtré puis lavé avec de l'acétone, puis avec de l'eau et séché sous vide pour donner 0,023 g du produit **L12** souhaité (15%).



Formule brute : C₃₄H₃₆N₁₀Cl₂

M = 655,63 g/mol

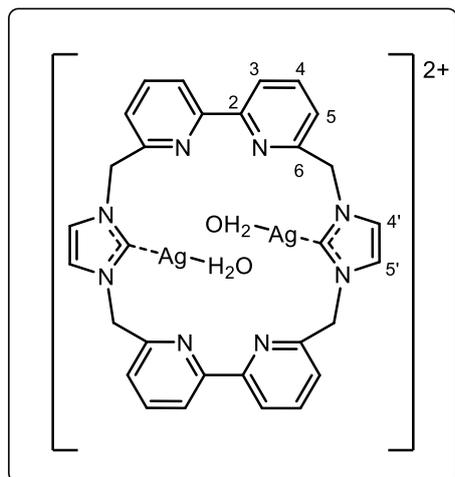
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,41 (t, ⁴J = 1,76 Hz, 2H, H_{2'}), 7,99 (t, ³J = 1,64 Hz, 2H, H_{4'}), 7,86 (d, ³J = 7,72 Hz, 4H, H₅), 7,79 (t, ³J = 1,8 Hz, 2H, H_{5'}), 7,61 (t, ³J = 8,0 Hz, 4H, H₄), 7,28 (d, ³J = 7,52 Hz, 4H, H₃), 4,56 (s, 8H, -CH₂-), 3,91 (s, 4H,

-NCH₂N-), 3,31 (s, 6H, -CH₃)

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) : δ 155,05 (C₂), 155,00 (C₆), 138,52 (C_{2'}), 137,81 (C₄), 124,81 (C_{5'}), 124,38 (C₃), 122,44 (C_{4'}), 121,00 (C₅), 52,14 (-CH₂-), 49,05 (-CH₃), 36,69 (-NCH₂N-)

SM (ESI-HRMS) : m/z = 291,1550 [M-2H-2Cl]²⁺

Préparation du complexe [Ag₂(L1)(H₂O)₂]Br₂ - Sous argon, le ligand **L1** (0,05 g, 0,07 mmol, 1,0 éq.) est mis en solution dans 3 mL de DMF anhydre. Le précurseur d'argent Ag₂O (0,040 g, 0,175 mmol, 2,5 éq.) est ensuite ajouté. Le mélange est agité à température ambiante, à l'abri de la lumière pendant 7 jours consécutifs. La solution est ensuite filtrée sur célite puis, le filtrat est ensuite évaporé sous pression réduite pour donner 0,013 g d'une poudre grise (25%).



Formule brute : $C_{30}H_{28}Ag_2Br_2N_8O_2$

M = 748,34 g/mol

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 7,57 (s, 4H, $H_{4';5'}$), 7,41 (t, $^3J = 7.88$ Hz, 4H, H_4), 7,32 (d, $^3J = 7.75$ Hz, 4H, H_3), 7,12 (d, $^3J = 7.68$ Hz, 4H, H_5), 5,38 (s, 8H, $-CH_2-$)

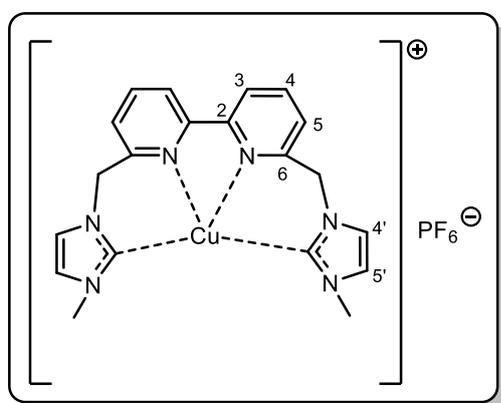
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 181,30 (Carbène-C-Ag-OH $_2$), 153,37 (C_6), 152,28 (C_2), 138,22 (C_4), 122,90 ($C_{4'5'}$), 122,17 (C_5), 118,90 (C_3), 53,25 ($-CH_2-$)

SM (ESI-HRMS) : $m/z = 371.0218 [M-2H]^{2+}$

R_f (acétone/eau/ KNO_{3sat} (10/3/1)) = 0,55

Point de fusion : >256°C

Préparation du complexe $[Cu(L1'')]PF_6$ - Le précurseur $L1''$ (0,05 g, 0,078 mmol, 1,0 éq.) est mis en solution dans 3 mL de DMF anhydre sous argon. L'hydruure de sodium NaH (7,5 mg, 0,31 mmol, 4,0 éq.) est ensuite ajouté à la solution. Le mélange est agité quelques minutes à température ambiante avant d'ajouter le précurseur de Cuivre(I) tétrakis acétonitrile $Cu(CH_3CN)_4PF_6$ (0,030 g, 0,078 mmol, 1,0 éq.). L'agitation est poursuivie à température ambiante pendant quatre heures. La solution rouge-brique est ensuite filtrée sur fritté puis le filtrat est ensuite évaporé sous pression réduite et purifié sur colonne sur gel de silice dans un éluant de type acétone/eau/ $KNO_{3saturé}$ (10/1/0.5) pour donner 3,0 mg d'une poudre rouge-brique (7%).



Formule brute : $C_{20}H_{20}CuF_6N_6P$

M = 552,93 g/mol

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) - RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) : en raison de la très faible quantité de produit isolé, les spectres 1H et ^{13}C n'ont pas pu être correctement résolus.

SM (ESI-HRMS) : m/z : 552,0682 $[M+PF_6]$, 406,0962 $[M-H-PF_6]^+$

R_f (acétone/eau/ KNO_{3sat} (10/1/0.5)) = 0,20

ANNEXES

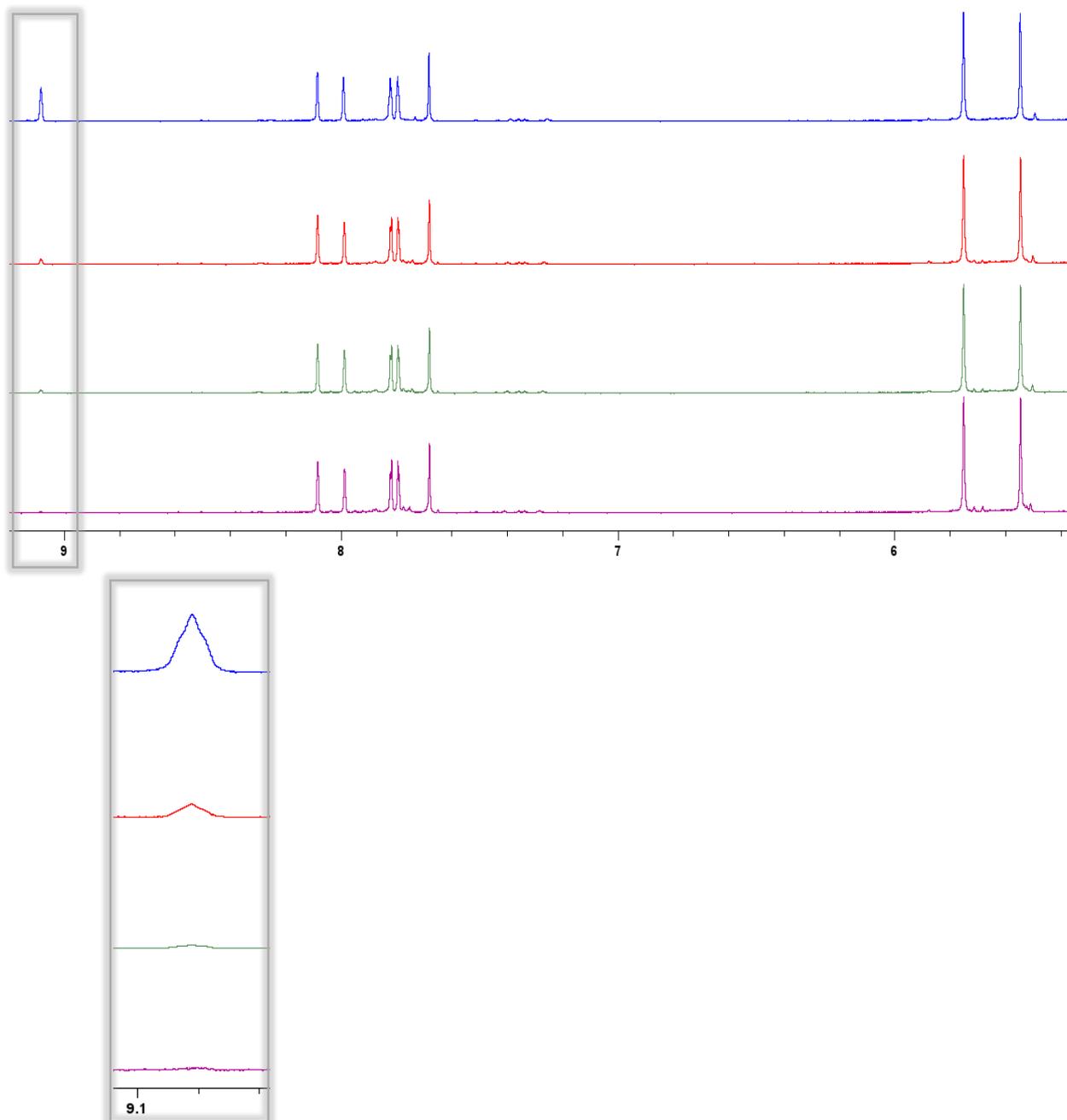
• Chapitre II : première partie

Ligand	L1	L3	L4	L5
Formule chimique	2(Br ⁻), C ₃₀ H ₂₆ N ₈ ²⁺ , 2,5(H ₂ O)	2(Br ⁻), C ₂₂ H ₁₈ N ₈ S ₄ ²⁺	2(Br ⁻), C ₃₂ H ₂₈ N ₆ O ₄ S ₂ ²⁺ , H ₂ O	2(Br ⁻), C ₃₄ H ₃₄ N ₈ O ₄ ²⁺ , O
Système cristallin, groupe d'espace	Triclinique, <i>P</i> 1	Monoclinique, <i>C</i> 2/ <i>c</i>	Monoclinique, <i>P</i> 21/ <i>n</i>	Orthorhombique, <i>Pccn</i>
a, b, c (Å)	9,5341(12), 11,5673(14), 14,4082(18)	36,0011(14), 5,8764(2), 25,5472(9)	14,910(4), 13,705(3), 16,848(5)	15,4530(5), 16,1226(7), 13,5354(5)
α, β, γ (°)	106,883(4), 98,616(5), 91,811(4)	90, 109,283(2), 90	90, 97,370(12), 90	90, 90, 90
Volume (Å ³)	1498,6(3)	5101.5(3)	3414.4(16)	3372.2(2)
Z, Z'	2, 1	8, 1	4, 1	4, 0,5
D (g. cm ⁻³)	1,559	1,777	1,561	1,533
Taille du cristal (μm)	255 x 238 x 125	190 x 110 x 80	141 x 59 x 41	180 x 90 x 50
Source RX à tube scellé	Incoatec Microfocus	TRIUMPH monochromator	TRIUMPH monochromator	TRIUMPH monochromator
λ (Å)	Mo Kα 0,71073	Mo Kα 0,71073	Mo Kα 0,71073	Mo Kα 0,71073
Température (K)	100,0(1)	100,0(2)	100,0(2)	100,0(2)
Gamme en θ (°)	2,421 à 30,625	3,191 à 44,307	2,755 à 33,298	2,366 to 30,641
Nb. de réflexions collectées	69010	201458	73385	201458
Nb. de réflexions uniques	9229	20080	13051	5198
Facteur de qualité <i>R</i> _{int}	0.0369	0.0605	0,2252	0,2194
(sin θ / λ) _{max} (Å ⁻¹)	0.7168	0.9828	0,7168	0,9828
Méthode de correction de l'absorption	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan
μ (mm ⁻¹)	2,75	3,536	2,546	2,455
<i>T</i> _{min} , <i>T</i> _{max}	0,6246, 0,7461	0,5581, 0,7084	0,5369, 0,7465	0,6526, 0,7457
Gamme des indices <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	-13 à 13, -16 à 16, -20 à 20	-70 à 70, -11 à 11, -50 à 50	-23 à 22, -20 à 21, -25 à 25	-22 à 22, -23 à 23, -19 à 18
Nb. de réflexions pour l'affinement	9229	20080	13051	5198
Nb. de paramètres affinés	409	325	434	218
Compétude des données	0,997	0,989	0,990	0,997
Facteur <i>R</i> ₁ [<i>all</i> , <i>F</i> _o > 4 <i>s</i> (<i>F</i> _o)]	0,0513, 0,0379	0,0638, 0,0446	0,2252, 0,0848	0,1238, 0,0629
Facteur <i>wR</i> ₂ [<i>F</i> _o > 4 <i>s</i> (<i>F</i> _o)]	0,0824	0,0840	0,1645	0,1208
Qualité de l'ajustement, <i>gof</i>	1,049	1,125	1,001	1,029

Tableau 33 : Données cristallographiques des mesures de diffraction RX faites pour les ligands L1, L3, L4 et L5

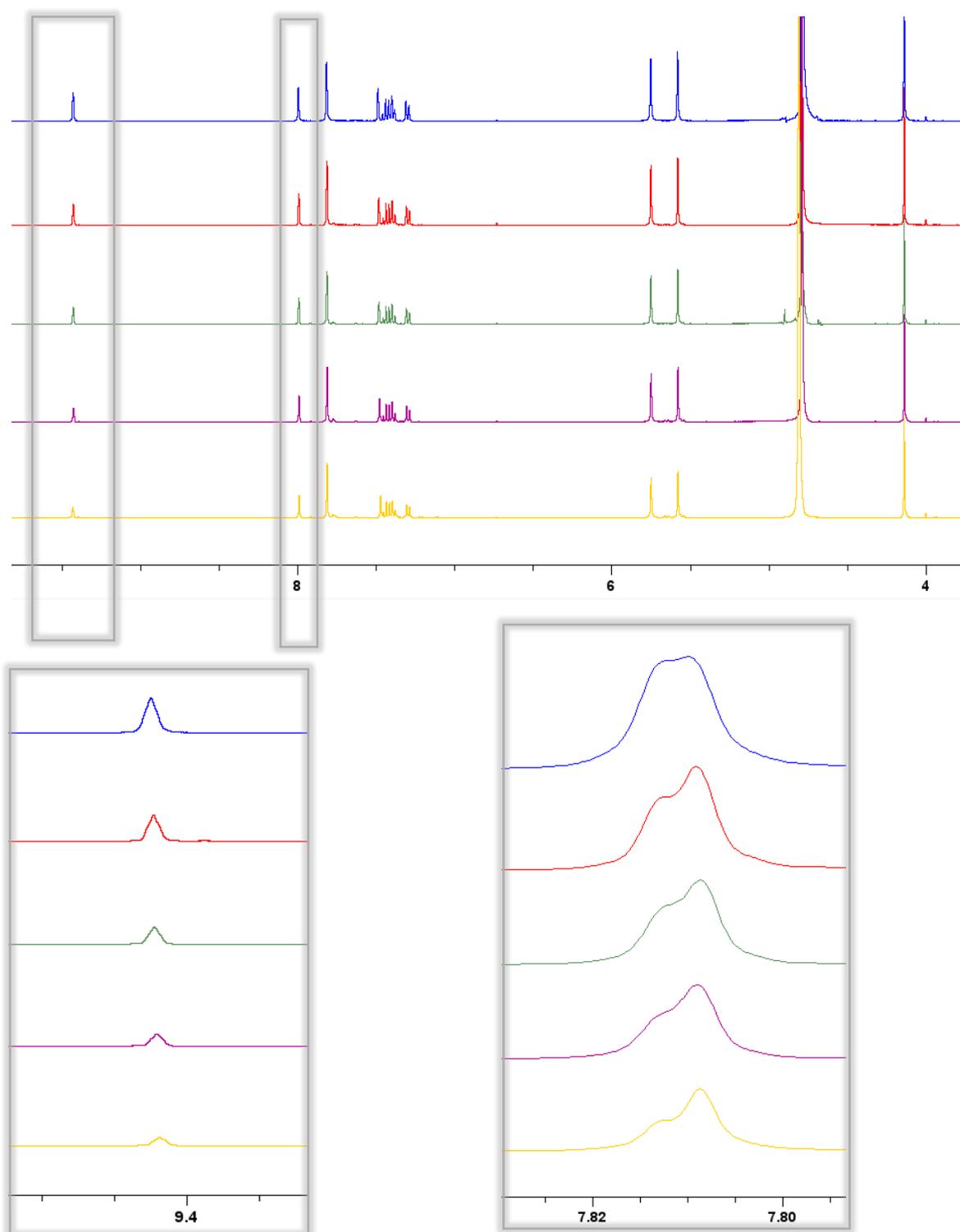
● Chapitre III : troisième partie : échange H/D

- Suivi cinétique de l'échange proton ^1H deutérium du ligand **L4** par spectroscopie RMN :



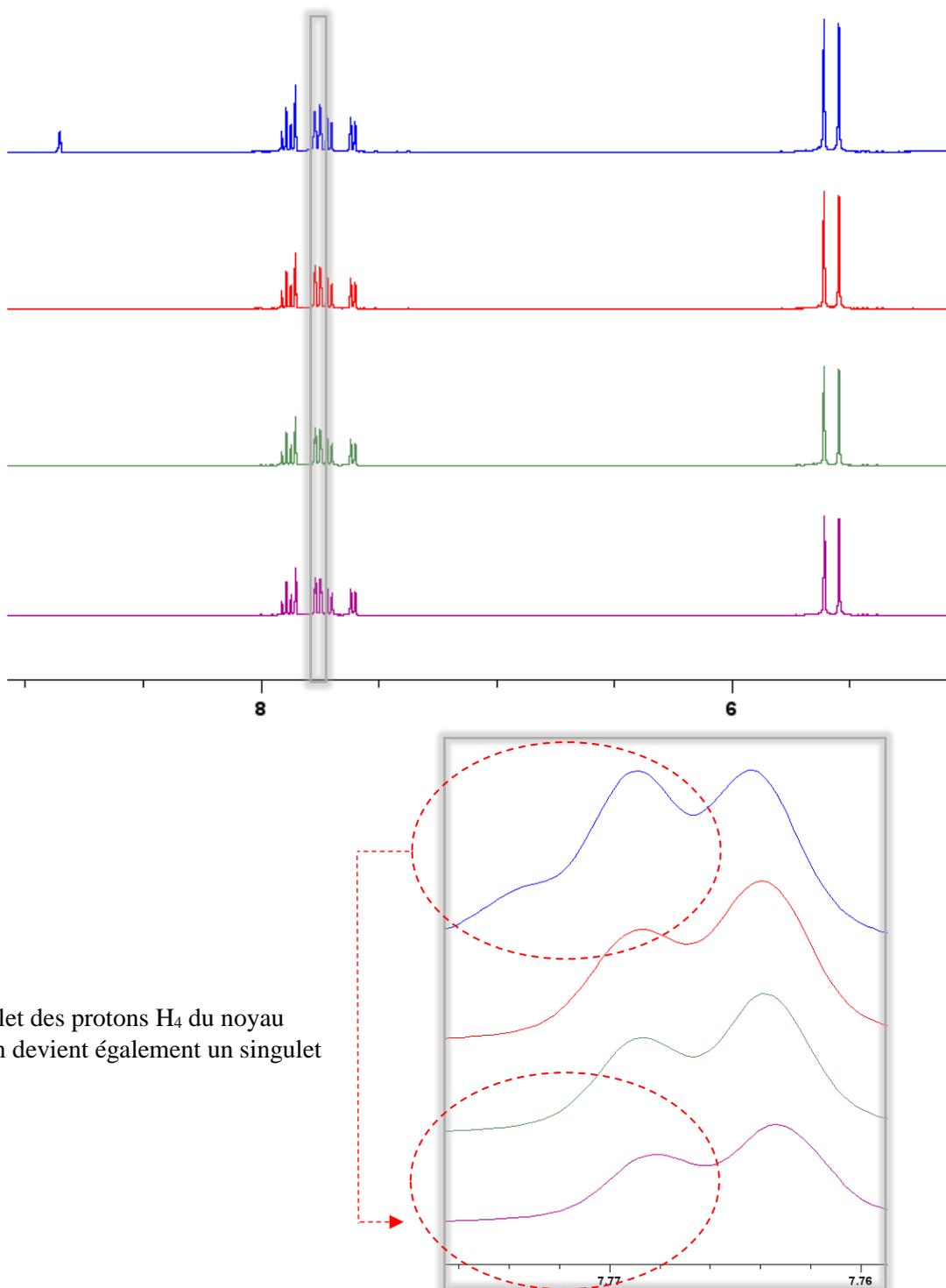
*Figure 111 : Superposition des spectres ^1H RMN avec agrandissement du macrocycle **L4** dans D_2O pendant une durée de 7 jours avec un intervalle de temps $\Delta t = 24$ heures pour chaque spectre*

- Suivi cinétique de l'échange proton ^1H deutérium du ligand **L5** par spectroscopie RMN :



*Figure 112 : Superposition des spectres ^1H RMN avec agrandissement du macrocycle **L5** dans D_2O pendant une durée de 7 jours avec un intervalle de temps $\Delta t = 24$ heures pour chaque spectre*

- Suivi cinétique de l'échange proton ^1H deutérium du ligand **L6** par spectroscopie RMN :



*Figure 113 : Superposition des spectres ^1H RMN avec agrandissement du macrocycle **L6** dans D_2O pendant une durée de 7 jours avec un intervalle de temps $\Delta t = 24$ heures pour chaque spectre*

- Tableaux : Partie échange H/D

Macrocycle Temps en seconde	$L1(A_{C2'H})$	$L2(A_{C2'H})$	$L3(A_{C2'H})$	$L4(A_{C2'H})$	$L5(A_{C2'H})$	$L6(A_{C2'H})$
t = 0	1.8479	1.9247	1.3878	1.5901	1.8752	0.8063
t = 86400	1.315	1,5110	0.1782	0.2367	1.5340	0.167
t = 172 800	0.8054	1.325	0.0865	0.1172	1.3719	0.0067
t = 259200	0.513	1.1542	0.0001	0.0001	1.2543	0.0001
t = 345 600	0.3064	0.860	-	-	0.9173	-
t = 518 400	0.0756	0.5121	-	-	0.580	-
t = 604800	0.0001	0.266	-	-	0.225	-

Tableau 34 : Valeurs des integrales des protons carbéniques C(2')-H ($A_{C2'H}$) obtenues durant 7 jours consécutifs par RMN 1H

Les valeurs de la progression de réaction R ont été calculées à partir des surfaces intégrées des signaux dus au proton C(2')-H du substrat ($A_{C2'H}$) et à l'étalon interne choisi, l'ion tétraméthylammonium (A_{1S}) au temps zéro et au temps t. Les constantes de vitesse de premier ordre d'échange k_{ex} (s-1) observées ont été déterminées à partir des pentes des tracés semi-logarithmiques linéaires de la progression de la réaction en fonction du temps selon l'équation 6.

$$R = (A_{C2'H} / A_{1S})_t / (A_{C2'H} / A_{1S})_0$$

et

$$\ln R = -k_{ex}t$$

<i>Cas du macrocycle L1</i>	<i>R = progression de la réaction</i>	<i>Ln(R)</i>	<i>k_{ex} (s⁻¹)</i>	<i>pD</i>
t = 0 s	1	0	0	6.885
t = 86400 s	0.711	-0.341	3.95*10 ⁻⁶	6.875
t = 172 800 s	0.436	-0.830	4.80*10 ⁻⁶	6.850
t = 259200 s	0.278	-1.280	4.94*10 ⁻⁶	6.950
t = 345 600 s	0.166	-1.790	5.18*10 ⁻⁶	6.815
t = 518 400 s	0.041	-3.194	6.16*10 ⁻⁶	6.850
t = 604800 s	0.000054	-9.83	1.62*10 ⁻⁶	6.750
Valeurs moyennes =			4.44*10⁻⁶	6.853

Tableau 35 : Valeurs de R, progression de réaction et des constantes d'échange k_{ex} pour le macrocycle L1

<i>Cas du macrocycle L2</i>	<i>R = progression de la réaction</i>	<i>Ln(R)</i>	<i>k_{ex}</i>	<i>pD</i>
t = 0 s	1	0	0	6.200
t = 86400 s	0.785	-0.242	2.81*10 ⁻⁶	6.215
t = 172 800 s	0.688	-0.374	2.16*10 ⁻⁶	6.255
t = 259200 s	0.600	-0.510	1.97*10 ⁻⁶	6.150
t = 345 600 s	0.447	-0.805	2.33*10 ⁻⁶	6.150
t = 518 400 s	0.266	-1.324	2.55*10 ⁻⁶	6.100
t = 604800 s	0.138	-1.98	3.27*10 ⁻⁶	6.100
Valeurs moyennes =			2.51*10⁻⁶	6.167

Tableau 36 : Valeurs de R, progression de réaction et des constantes d'échange k_{ex} pour le macrocycle L2

<i>Cas du macrocycle L3</i>	<i>R = progression de la réaction</i>	<i>Ln(R)</i>	<i>k_{ex}</i>	<i>pD</i>
t = 0 s	1	0	0	6.790
t = 86400 s	0.128	-2.055	2.38*10 ⁻⁵	6.790
t = 172 800 s	0.062	-2.78	1.61*10 ⁻⁵	6.710
t = 259200 s	7.21*10 ⁻⁵	-9.54	3.68*10 ⁻⁵	6.690
t = 345 600 s				6.690
t = 518 400 s				6.690
t = 604800 s				6.650
Valeurs moyennes =			2.56* 10⁻⁵	6.715

Tableau 37 : Valeurs de R, progression de réaction et des constantes d'échange k_{ex} pour le macrocycle L3

<i>Cas du macrocycle L4</i>	<i>R = progression de la réaction</i>	<i>Ln(R)</i>	<i>k_{ex}</i>	<i>pD</i>
t = 0 s	1	0	0	6.200
t = 86400 s	0.149	-1.90	2.20*10 ⁻⁵	6.175
t = 172 800 s	0.074	-2.60	1.51*10 ⁻⁵	6.170
t = 259200 s	6.29*10 ⁻⁵	-9.67	3.73*10 ⁻⁵	6.150
t = 345 600 s				6.150
t = 518 400 s				6.130
t = 604800 s				6.100
Valeurs moyennes =			2.47*10⁻⁵	6.153

Tableau 38 : Valeurs de R, progression de réaction et des constantes d'échange k_{ex} pour le macrocycle L4

<i>Cas du macrocycle L5</i>	<i>R = progression de la réaction</i>	<i>Ln(R)</i>	<i>k_{ex}</i>	<i>pD</i>
t = 0 s	1	0	0	7.050
t = 86400 s	0.818	-0.201	2.33*10 ⁻⁶	7.050
t = 172 800 s	0.732	-0.312	1.81*10 ⁻⁶	7.025
t = 259200 s	0.669	-0.402	1.55*10 ⁻⁶	7.010
t = 345 600 s	0.489	-0.715	2.07*10 ⁻⁶	6.950
t = 518 400 s	0.309	-1.174	2.26*10 ⁻⁶	6.850
t = 604800 s	0.120	-2.12	3.51*10 ⁻⁶	6.850
Valeurs moyennes =			2.25*10⁻⁶	6.970

Tableau 39 : Valeurs de R, progression de réaction et des constantes d'échange k_{ex} pour le macrocycle L5

<i>Cas du macrocycle L6</i>	<i>R = progression de la réaction</i>	<i>Ln(R)</i>	<i>k_{ex}</i>	<i>pD</i>
t = 0 s	1	0	0	6.050
t = 86400 s	0.207	-1.57	1.82*10 ⁻⁵	6.050
t = 172 800 s	0.0083	-4.79	2.77*10 ⁻⁵	6.040
t = 259200 s	0.00012	-9.03	3.48*10 ⁻⁵	6.035
t = 345 600 s				6.020
t = 518 400 s				6.010
t = 604800 s				6.010
Valeurs moyennes =			2.69*10⁻⁵	6.031

Tableau 40 : Valeurs de R, progression de réaction et des constantes d'échange k_{ex} pour le macrocycle L6

Résumé

L'objectif de ce travail de thèse consiste à préparer de nouvelles molécules photosensibles de type carbènes *N*-hétérocycliques, ligands ou complexes, dessinées pour répondre aux critères des photosensibilisateurs (PS) (molécules pures, hydrosolubles, biocompatibles, non toxiques, d'efficacité d'absorbance maximale, possédant de bonnes propriétés photophysiques) applicables dans le domaine des matériaux ou/et dans le domaine biomédical tel qu'en photothérapie. L'ambition étant d'optimiser les propriétés spectroscopiques des photosensibilisateurs et d'obtenir une bonne photoactivité. Ce travail de thèse décrit dans un premier chapitre un état de l'art non exhaustif concernant les macrocycles hétérocycliques, les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) et les macrocycles de type NHC ainsi qu'un rappel des propriétés attendues des molécules photosensibles. Dans un deuxième chapitre, il détaille les synthèses de ligands originaux *N*-hétérocycliques et *N*-bis-hétérocycliques bis-imidazolium de structures ouvertes ou macrocycliques fermées ainsi que leurs caractérisations physico-chimiques (infrarouge, RMN, spectroscopie de masse). Des structures cristallographiques de certains de ces macrocycles ont été obtenues par diffraction des rayons X. Dans un troisième et dernier chapitre, sont détaillés les différents essais de formation des carbènes et l'étude de leurs propriétés de complexation vis-à-vis des métaux de transition. Des calculs théoriques Gaussian viennent en appui de celle-ci. Une étude par fluorescence et par production d'oxygène singulet ainsi qu'une évaluation des propriétés biologiques des macrocycles et ligands flexibles présentés précédemment, montrent des propriétés photophysiques et biologiques prometteuses. De plus, une étude préliminaire intéressante de l'échange proton/deutérium des protons carbéniques des macrocycles bis-imidazolium est décrite.

Mots clés : NHC, ligands macrocycliques, bipyridine, bithiazole, imidazolium, photosensibilisateur, photoactivité, propriétés anti-bactériennes.

Abstract

The objective of this thesis is to prepare new photosensitive molecules of *N*-heterocyclic carbenes, ligands or complexes, designed to meet the criteria of photosensitizers (PS) (pure, water-soluble, biocompatible, non-toxic molecules, with maximum absorbance efficiency, possessing good photophysical properties) applicable in the field of materials and/or in the biomedical field such as phototherapy. The ambition is to optimise the spectroscopic properties of the photosensitisers and to obtain a good photoactivity. This thesis describes in a first chapter a non-exhaustive state of the art concerning heterocyclic macrocycles, *N*-heterocyclic carbenes (NHC) and NHC macrocycles as well as a reminder of the expected properties of photosensitive molecules. In a second chapter, it details the syntheses of original *N*-heterocyclic and *N*-bis-heterocyclic bis-imidazolium ligands of open or closed macrocyclic structures as well as their physicochemical characterizations (infrared, NMR, mass spectroscopy). Crystallographic structures of some of these macrocycles were obtained by X-ray diffraction. In a third and final chapter, the various tests for the formation of carbenes and the study of their complexation properties towards transition metals are detailed. Theoretical Gaussian calculations are used to support this study. A fluorescence and singlet oxygen production study as well as an evaluation of the biological properties of the previously presented flexible macrocycles and ligands show promising photophysical and biological properties. In addition, an interesting preliminary study of the proton/deuterium exchange of carbon protons of bis-imidazolium macrocycles is described.

Keywords: NHC, macrocyclic ligands, bipyridine, bithiazole, imidazolium, photosensitiser, photoactivity, anti-bacterial properties.