



**HAL**  
open science

**ASSOCIATION CUIVRE-RADICAL PHENOXYLE:  
CHIMIE EN SOLUTION ET MODELES  
BIO-INSPIRES DE LA GALACTOSE OXYDASE**

Fabien Michel

► **To cite this version:**

Fabien Michel. ASSOCIATION CUIVRE-RADICAL PHENOXYLE: CHIMIE EN SOLUTION ET MODELES BIO-INSPIRES DE LA GALACTOSE OXYDASE. Autre. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2005. Français. NNT: . tel-00011247

**HAL Id: tel-00011247**

**<https://theses.hal.science/tel-00011247>**

Submitted on 20 Dec 2005

**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.

Académie de Grenoble

# THESE

Présentée par

**Fabien MICHEL**

Pour obtenir le titre de

**Docteur**

**de l'Université Joseph Fourier – Grenoble I**

*(Arrêtés ministériels du 5 Juillet 1984 et du 30 Mars 1992)*

**Spécialité CHIMIE INORGANIQUE et BIO-INORGANIQUE**

**Association cuivre-radical phénoxy:  
chimie en solution et modèles bio-inspirés  
de la Galactose Oxydase**

Soutenue le 13 décembre 2005 devant la Commission d'Examen:

**Pr. Laurent BONNEVIOT**

**Rapporteur**

**Dr. Marius REGLIER**

**Rapporteur**

**Pr. Marc FONTECAVE**

**Examineur**

**Pr. Jean-Louis PIERRE**

**Examineur (Directeur de thèse)**

**Dr. Fabrice THOMAS**

**Examineur (Co-directeur de thèse)**

Thèse préparée au sein de l'équipe de chimie biomimétique du Laboratoire d'Etudes  
Dynamiques et Structurales de la Sélectivité (L.E.D.S.S. / U.M.R. C.N.R.S. 5616)

# Table des matières

<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE .....</b>	<b>10</b>
<b>I- Cuivre et métalloprotéine .....</b>	<b>10</b>
I-1 Classification des métalloprotéines à cuivre .....	10
I-2 Chimie du cuivre: un bref rappel .....	12
<b>II- Une métallo-enzyme radicalaire: la Galactose Oxydase .....</b>	<b>13</b>
II-1 Oxydation d'alcools primaires par l'enzyme .....	13
II-2 Les différents états de la Galactose Oxydase .....	13
II-3 Structure du site actif.....	14
II-3.1 Structure cristallographique du site actif de la forme inactive .....	14
II-3.2 Localisation du radical.....	16
II-4 Caractéristiques spectroscopiques de l'enzyme .....	16
II-4.1 Inter-conversion des trois états redox de l'enzyme .....	16
II-4.2 Caractéristiques spectroscopiques des différents états redox de la Galactose Oxydase .....	17
II-4.2.1 Spectroscopie UV-Vis .....	17
II-4.2.2 Spectroscopie de Résonance Paramagnétique Electronique (RPE) .....	18
II-4.2.3 Spectroscopie de Résonance Raman.....	19
II-5 Bio-formation de l'enzyme mature .....	20
II-5.1 La pro-enzyme .....	20
II-5.2 Bio-formation in vitro de l'enzyme sous la forme mature.....	21
II-6 Mécanisme catalytique d'oxydation du substrat .....	23
II-6.1 Schéma global.....	23
II-6.2 Potentiels d'oxydo-réduction.....	24
II-6.3 Mécanisme catalytique .....	25
<b>III- Outils utilisés pour caractériser les modèles.....</b>	<b>29</b>
III-1 La spectroscopie UV-Visible (UV-Vis).....	29
III-2 La spectroscopie de Résonance Paramagnétique Electronique (RPE) .....	30
III-2.1 Cas d'un spin $S = \frac{1}{2}$ .....	31
III-2.2 Cas de deux spins $S = \frac{1}{2}$ en interaction.....	33
III-3 La Voltampérométrie ou Voltamétrie Cyclique (VC) .....	38
III-3.1 Système réversible.....	38
III-3.2 Système irréversible .....	40
<b>IV- Modélisation du site actif de la Galactose Oxydase.....</b>	<b>41</b>
IV-1 Les modèles de la forme oxydée ou de la forme inactive.....	41
IV-1.1 Les complexes dérivés de ligand tripodaux .....	42
IV-1.1.1 Les ligands $N_3O$ .....	43
IV-1.1.2 Obtention des complexes à partir des ligand $N_3O$ .....	44
IV-1.1.3 Complexes radicalaires.....	46
IV-1.1.4 Réactivité des complexes radicalaires .....	46
IV-1.1.5 Les ligands tripodaux de type $N_2O_2$ .....	47
IV-1.1.6 Obtention, oxydation et réactivité des complexes .....	48
IV-1.2 Les modèles dérivés de triazacyclononane (TACN).....	50

IV-1.3 Les modèles de type salen.....	53
IV-1.4 Autres modèles.....	56
IV-1.4.1 Un dérivé de borane.....	56
IV-1.4.2 Semiquinones.....	57
IV-1.4.3 Thioéther.....	58
IV-2 Les modèles de la forme réduite.....	60
 <b>CHAPITRE I: PREPARATION DES COMPLEXES RADICAL PHENOXYLE-CU(II), MODELES BIOMIMETIQUES DU SITE ACTIF DE LA GALACTOSE OXYDASE. 62</b>	
<b>I- Introduction.....</b>	<b>62</b>
<b>II- Choix structuraux: ligands tripodaux de type N<sub>3</sub>O.....</b>	<b>63</b>
II-1 Ligands utilisés.....	63
II-2 Notation des ligands.....	64
<b>III- Synthèse des ligands tripodaux: deux réactions clef.....</b>	<b>66</b>
III-1 La réaction de Mannich.....	66
III-2 L'amination réductrice.....	67
<b>IV- Préparation des complexes de cuivre (II).....</b>	<b>68</b>
IV-1 Synthèse des complexes.....	68
IV-2 Notation des complexes.....	69
<b>V- Caractérisation des complexes de cuivre (II).....</b>	<b>70</b>
V-1 Isolation des complexes.....	70
V-2 Caractérisation structurale par diffraction des rayons X.....	72
V-2.1 Le paramètre $\tau$ .....	72
V-2.2 Complexes dimériques.....	72
V-2.3 Complexes monomériques.....	75
V-2.3.1 Effets du substituant en <i>para</i> du phénol sur la structure des complexes [HL <sup>tBu,R2</sup> Cu] et [L <sup>tBu,R2</sup> Cu].....	75
V-2.3.2 Influence de la longueur du bras ou de la modification de la partie pyridinique.....	78
V-3 Spectroscopie UV-Vis.....	81
V-3.1 Complexes dimériques.....	81
V-3.2 Complexes monomériques.....	81
V-4 Spectroscopie RPE.....	83
V-4.1 Complexes dimériques.....	83
V-4.1 Complexes monomériques.....	84
V-5 Obtention de complexes monomères à partir de complexes dimères - Stabilité des dimères en solution.....	86
V-6 Comportement électrochimique.....	88
V-6.1 Complexes dimériques.....	88
V-6.2 Complexes monomériques.....	90
<b>VI- Obtention des complexes radicalaires.....</b>	<b>93</b>
<b>VII- Caractérisation des complexes radicalaires phénoxy-Cu(II).....</b>	<b>96</b>
VII-1 Spectroscopie UV-Vis.....	96
VII-2 Spectroscopie RPE.....	97
VII-2 Stabilité.....	98
VII-2.1 Influence du groupement en <i>para</i> du phénol.....	99
VII-2.2 Influence du groupement en <i>ortho</i> du phénol.....	100

VII-2.3 Influence de la modification de la partie pyridinique .....	101
VII-2.4 Influence de la deutération en position benzylique.....	101
<b>VIII- Conclusion.....</b>	<b>102</b>
 <b>CHAPITRE II: VERS LA MODELISATION DE LA MATURATION DE LA GALACTOSE OXYDASE ; CHIMIE EN SOLUTION DES LIGANDS TRIPODAUX EN PRESENCE DE CUIVRE.....</b>	
<b>105</b>	
<b>I- Problématique.....</b>	<b>105</b>
<b>II- Addition de Cu(I) au ligand HL<sup>tBu,OMe</sup> .....</b>	<b>106</b>
<b>III- Addition de Cu(II) aux ligands tripodaux.....</b>	<b>107</b>
III-1 Addition de Cu(II) en l'absence de Et <sub>3</sub> N .....	107
III-2 Addition de Cu(II) en présence de Et <sub>3</sub> N .....	111
III-2.1 De 0 à 1 équivalent de Cu(II) ajouté / ligand .....	111
III-2.2 De 1 à 2 équivalents de Cu(II) ajouté/ ligand.....	112
III-2.3 RMN <sup>19</sup> F .....	114
III-4 Effets de l'introduction d'une base endogène.....	115
III-4.1 Détermination de l'état de protonation du ligand par RMN 2D.....	115
III-4.2 Addition progressive de Cu(II) sans Et <sub>3</sub> N.....	117
III-4.2.1 Addition de 0 à 1 équivalent de Cu(II) .....	117
III-4.2.2 Structure cristallographique du complexe obtenu pour un équivalent de Cu(II) ajouté .....	118
III-4.2.3 Détermination des pKa du complexe [HL <sup>tBu,benzH</sup> Cu] .....	119
III-4.2.4 Addition de 1 à 2 équivalents de Cu(II).....	120
<b>IV- Conclusion .....</b>	<b>121</b>
 <b>CHAPITRE III: MARQUAGE DE LIGANDS PAR LE FLUOR ET EMPLOI DE LA RMN <sup>19</sup>F: UN OUTIL EFFICACE POUR L'ETUDE EN SOLUTION DES MODELES DE LA GALACTOSE OXYDASE .....</b>	
<b>122</b>	
<b>I- Introduction .....</b>	<b>122</b>
I-1 Choix des ligands contenant du fluor .....	123
I-2 Généralité sur la RMN <sup>19</sup> F .....	124
<b>II- Addition progressive de Cu(II) aux ligands .....</b>	<b>126</b>
II-1 Marquage sur le phénol: HL <sup>tBu,F</sup> et HL <sup>tBu,CF<sub>3</sub></sup> .....	126
II-2 Marquage sur la quinoléine: HL <sub>Q</sub> <sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup> et HL <sub>Q</sub> <sup>tBu,OMe</sup> .....	128
<b>III- Déprotonation du complexe phénol.....</b>	<b>129</b>
III-1 [HL <sup>tBu,F</sup> Cu] et [HL <sup>tBu,CF<sub>3</sub></sup> Cu] .....	129
III-2 [HL <sub>Q</sub> <sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup> Cu] et de [HL <sub>Q</sub> <sup>tBu,OMe</sup> Cu] .....	130
III-2.1 Addition de Et <sub>3</sub> N .....	130
III-2.2 Détermination de la constante de vitesse d'un équilibre .....	132
III-2.2.1 Le processus d'échange .....	132
III-2.2.2 Expérience de température variable.....	133
<b>IV- Formation du radical phénoxy suivie par RMN <sup>19</sup>F.....</b>	<b>134</b>
<b>V- Discussion.....</b>	<b>136</b>
V-1 Cas des marquages par F et CF <sub>3</sub> .....	137

V-2 Cas du marquage par la quinoléine .....	138
<b>VI- Conclusion .....</b>	<b>139</b>
<b>CHAPITRE IV: MODELES BIO-INSPIRES DE LA GALACTOSE OXYDASE - STOCKAGE DE PLUS DE DEUX EQUIVALENTS OXYDANTS .....</b>	
<b>I- Introduction .....</b>	<b>141</b>
<b>II- Complexes stockants trois équivalents oxydants .....</b>	<b>141</b>
II-1 Les différentes possibilités .....	141
II-2 Choix du système et du ligand .....	142
II-3 Synthèse du ligand L .....	144
II-4 Synthèse des complexes $[L(CH_3CN)_2Cu_2]$ et $[L(\mu-OH)Cu_2]$ .....	144
II-5 Caractérisation des complexes .....	145
II-5.1 Diffraction des rayons X sur monocristal .....	145
II-5.2 Spectroscopie UV-Vis .....	147
II-5.3 Spectroscopie RPE.....	148
II-5.4 Electrochimie.....	149
II-6 Caractérisation des complexes $[L(CH_3CN)_2Cu_2]$ et $[L(\mu-OH)Cu_2]$ électro-oxydés .....	150
II-6.1 Spectroscopie UV-Vis .....	150
II-6.2 Spectroscopie RPE.....	151
<b>III- Vers le stockage de quatre équivalents oxydants .....</b>	<b>153</b>
III-1 Choix du ligand.....	153
III-2 Synthèse du ligand L' .....	154
III-3 Préparation du complexe.....	155
III-4 Caractérisation du complexe.....	155
III-4.1 Diffraction des rayons X sur monocristal.....	155
III-4.2 Spectroscopie UV-Vis, RPE et électrochimie .....	157
III-4.3 Tentatives de déprotonation du phénol.....	158
<b>IV- Conclusion .....</b>	<b>160</b>
<b>CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>162</b>
<b>PARTIE EXPERIMENTALE .....</b>	<b>166</b>
<b>I-Généralités .....</b>	<b>166</b>
I-1 Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) .....	166
I-1.1 RMN $^1H$ et RMN $^{13}C$ .....	166
I-1.2 RMN $^{19}F$ .....	167
I-2 Spectroscopie Ultraviolet-Visible.....	167
I-3 Mesures de cinétique: dégradation de radicaux et oxydation de substrats .....	167
I-4 Spectroscopie de résonance paramagnétique électronique (RPE).....	168
I-5 Electrochimie.....	168
I-6 Spectrométrie de Masse (SM) .....	168
I-7 Diffraction des rayons X sur monocristaux .....	169
I-8 Température de fusion .....	169
I-9 Analyse élémentaire centésimale.....	169
I-10 Chromatographie .....	169

I-10.1 Analytique.....	169
I-10.2 Séparatrice.....	169
I-11 Abréviations diverses .....	169
<b>II- Synthèse des ligands.....</b>	<b>171</b>
II-1 Précurseurs et ligands N <sub>3</sub> O.....	171
II-2 Précurseurs et ligands N <sub>3</sub> O contenant un ou plusieurs atomes de fluor.....	191
II-3 Ligands N <sub>3</sub> O deutérés en position benzylique du phénol .....	201
II-4 Synthèse des ligands dinucléants .....	203
II-4.1 Ligand possédant deux sites de complexation identiques.....	203
II-4.1 Ligand possédant deux sites de complexation différents.....	206
<b>III- Synthèse des complexes de cuivre (II) .....</b>	<b>211</b>
III-1 Synthèse des complexes de cuivre (II) à partir des ligands N <sub>3</sub> O .....	211
III-2 Synthèse des complexes de cuivre (II) à partir des ligands N <sub>3</sub> O deutérés en position benzylique .....	229
III-3 Synthèse des complexes de cuivre (II) à partir des ligands dinucléants .....	230
<b>IV- Protocoles expérimentaux pour les expériences de RMN <sup>19</sup>F.....</b>	<b>232</b>
IV-1 Addition de Cu(II) aux ligands .....	232
IV-2 Déprotonation du complexe phénolate par ajout de triéthylamine .....	232
IV-2.1 Première étape: préparation <i>in situ</i> du complexe phénol .....	232
IV-2.2 Deuxième étape: ajout de triéthylamine.....	232
IV-3 Expérience de température variable.....	233
IV-4 Formation du radical phénoxyle .....	233
IV-4.1 Première étape: préparation <i>in situ</i> du complexe phénolate.....	233
IV-4.2 Deuxième étape: formation du radical phénoxyle.....	233
<b>V- Protocole expérimental pour l'étude de la stabilité des complexes radicalaires .....</b>	<b>234</b>
<b>VI- Protocole expérimental pour l'étude de la réactivité des complexes radicalaires ...</b>	<b>234</b>
<b>ANNEXE 1: DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES DES COMPLEXES.....</b>	<b>236</b>
<b>ANNEXE 2: REACTIVITE DES COMPLEXES RADICALAIRES VIS-A-VIS DE L'ALCOOL BENZYLIQUE.....</b>	<b>239</b>
<b>I- Introduction .....</b>	<b>239</b>
<b>II- Résultats et discussions.....</b>	<b>240</b>
II-1 Efficacité de l'oxydation .....	242
II-1.1 Effet du substituant en <i>para</i> du phénol.....	242
II-1.2 Complexes dont l'une des pyridines est modifiée .....	242
II-1.3 Complexes deutérés en position benzylique .....	242
II-2 Effet isotopique .....	243
<b>III- Conclusion.....</b>	<b>243</b>
<b>ANNEXE 3: PUBLICATIONS DES TRAVAUX .....</b>	<b>245</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>247</b>

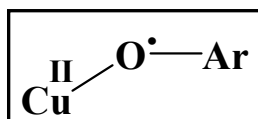
## Introduction générale

Dans le monde vivant, les réactions chimiques sont catalysées par des enzymes. *Les métalloenzymes sont une famille d'enzymes qui utilisent, au niveau de leur site actif, un ou plusieurs centres métalliques pour promouvoir une réaction chimique.* Lorsqu'une nouvelle métalloenzyme est découverte et décrite dans la littérature (rôle, signatures spectroscopiques, structure cristallographique...), il est souvent difficile de mettre en relation les propriétés spectroscopiques et la structure moléculaire intrinsèque au site actif. Un moyen d'apporter des informations consiste à élaborer des complexes métalliques, modèles du site actif à partir de ligands simplifiés. Ils sont d'une manipulation plus aisée et permettent de *reproduire les caractéristiques spectroscopiques et fonctionnelles* de l'enzyme: c'est **l'approche biomimétique**.

Aussi, le chercheur peut-il aller encore plus loin dans sa démarche scientifique: en s'inspirant du site actif d'une enzyme considérée, il peut élaborer des complexes à partir de motifs présents dans le site actif, mais en les associant différemment pour *former une nouvelle entité possédant des propriétés structurales et, pourquoi pas, fonctionnelles encore inédites*: c'est **l'approche bio-inspirée**.

Parmi ces enzymes, les métalloprotéines à cuivre suscitent l'intérêt des chercheurs car elles sont impliquées dans de nombreux processus enzymatiques (introduction bibliographique). Dans ce cadre, nous nous sommes intéressés à la **Galactose Oxydase (GO)**. *Cette enzyme à cuivre catalyse l'oxydation aérobie à deux électrons des alcools primaires en aldéhyde avec réduction concomitante d'une molécule de dioxygène en peroxyde d'hydrogène.*

**La Galactose Oxydase contient dans son site actif une association originale entre un ion Cu(II) et un radical tyrosinyle permettant d'emmagasiner deux équivalents oxydants:**





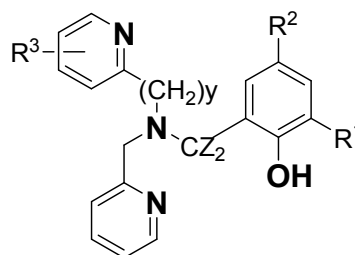
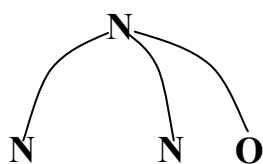
Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés à **différents aspects de cette association**.

A partir de complexes du cuivre, modèles biomimétiques de la GO:

- dans une première partie, nous avons préparé par différentes voies des complexes contenant cette entité radical phénoxy-Cu(II),
- dans une seconde partie, nous avons étendu cette association radical phénoxy-Cu(II) à des structures pouvant stocker trois ou quatre équivalents oxydants,
- dans ce cadre, un des objectifs de ce travail a été de contribuer à la compréhension du mécanisme de maturation de la GO. En effet, la GO a été isolée sous différentes formes: la forme apo, la pro-galactose oxydase, la forme inactive et les formes actives (réduite et oxydée). **Un des points restant à éclaircir est la maturation de la GO, c'est-à-dire le passage de la pro-forme (n'ayant eu aucun contact avec le cuivre) à la forme active oxydée (incorporation du cuivre et formation du radical tyrosinyle).**

Pour obtenir des renseignements sur des chemins possibles pour passer du ligand au complexe radicalaire, nous nous sommes intéressés à **la chimie en solution de ligands modèles en présence de cuivre**. Pour détecter, dans ce processus, la formation de complexe radicalaire, nous avons auparavant préparé par d'autres voies les complexes radical phénoxy-cuivre(II) afin de sélectionner ceux présentant une stabilité suffisante pour être engendrés dans les expériences mimant la maturation.

Pour réaliser cette étude, nous avons synthétisé une série de ligands tripodaux donnant une **sphère de coordination de type N<sub>3</sub>O**:



Pour ces ligands, nous avons fait varier différents paramètres structuraux:

- les substituants R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sur le phénol,
- la deutération de la position benzylique (Z = D),
- l'allongement d'un des bras du tripode (Y = 1 et 2),
- l'introduction d'un groupement méthyle en position 6 d'une des pyridines,
- le remplacement d'une des pyridines par une fluoroquinoléine.

► Dans le premier chapitre, nous avons décrit la préparation des complexes du Cu(II) obtenus avec des ligands tripodaux. A partir des complexes précédents, nous avons engendré des complexes radical phénoxy-Cu(II). Les effets de structure sur la stabilité des complexes radicalaires seront étudiés pour mieux comprendre les paramètres qui influent la viabilité du radical ; cela nous permettra de sélectionner le ou les ligands les plus intéressants pour les études ultérieures.

Nous avons également, pour ces complexes radicalaires, étudié la réactivité vis à vis de l'alcool benzylique afin de vérifier que ces modèles sont aussi fonctionnels (oxydation de l'alcool benzylique, ANNEXE 2).

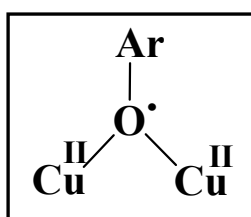
► Dans le chapitre II, nous avons **étudié la chimie en solution des ligands modèles en présence de cuivre et de base** afin de contribuer à une meilleure compréhension du processus de maturation de l'enzyme. Nous observerons en particulier le rôle du métal vis-à-vis du ligand.

Le rôle de la base a été illustré lors de l'étude de l'ajout de cuivre sur **un ligand contenant une base endogène**: un groupement benzimidazole.

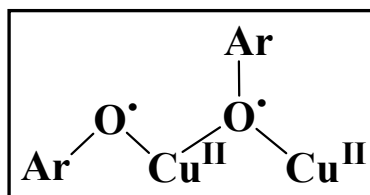
► L'objectif du chapitre III a été de mettre au point un nouvel outil efficace - **la RMN du  $^{19}\text{F}$**  - pour caractériser les ligands et les complexes de Cu(II) paramagnétiques et observer la génération du radical phénoxy. Dans ce but, **différents ligands contenant du fluor (F ou  $\text{CF}_3$  en para du phénol, fluoroquinoléine) ont été testés**. Nous avons mis en relation l'allure des signaux (largeur de raie à mi-hauteur, déplacement chimique) avec la structure des complexes. Cette technique sera utilisée pour étudier les équilibres rapides entre complexes.

◆ Dans une dernière partie, nous nous sommes intéressés à des complexes *bio-inspirés* de la Galactose Oxydase pouvant **stocker trois ou quatre équivalents oxydants**:

- pour stocker trois équivalents oxydants, nous avons envisagé la préparation et la caractérisation de complexes radicalaires avec **une association inédite entre deux Cu(II) et un radical phénoxy**:



- dans le but d'obtenir un complexe pouvant contenir quatre équivalents oxydants, un groupement phénol supplémentaire a été ajouté au motif précédent:



# Introduction bibliographique

Dans cette introduction bibliographique, après avoir énuméré les principales métalloprotéines à cuivre et leur fonction, nous détaillerons la structure du site actif de la GO et ses caractéristiques (les différentes formes de l'enzyme et leurs caractéristiques spectroscopiques et fonctionnelles).

Puis, nous rappellerons les modèles marquants des formes actives et inactives de la GO décrits dans la littérature. Nous commencerons d'abord par quelques rappels sur les outils utilisés pour les caractériser (la spectroscopie UV-Vis, la RPE et la voltamétrie cyclique).

## I- Cuivre et métalloprotéine

### I-1 Classification des métalloprotéines à cuivre

Il existe une grande diversité de métalloprotéines à cuivre. La Fig 1 illustre de manière schématique les fonctions d'un certain nombre de métalloenzymes à cuivre.

Ces métalloprotéines utilisent pour la plupart d'entre elles le dioxygène comme agent d'oxydation. D'une grande diversité, les centres actifs à cuivre des métalloenzymes ont été classés par types<sup>[1-3]</sup> afin de pouvoir les regrouper en fonction de la nature du centre métallique, des caractéristiques spectroscopiques et de leurs activités enzymatiques:

- **type I** (Les cupro-protéines bleues): elles sont impliquées dans les transferts d'électrons ; Le centre actif est mononucléaire (exemples: azurine, plastocyanine).
- **type II**: ce type d'enzyme est impliqué dans la catalyse de réactions redox (exemples: la galactose oxydase, la dopamine- $\beta$ -hydroxylase, la superoxyde dismutase),
- **type III**: ces enzymes catalysent l'activation ou le transport de l'oxygène. Le centre actif est binucléaire et les atomes de cuivre sont couplés antiferromagnétiquement dans l'état oxydé (exemples: hémocyanine, tyrosinase, catéchol oxydase).

Depuis l'établissement de cette classification, d'autres systèmes qui n'appartiennent à aucun des types précédents ont été caractérisés.

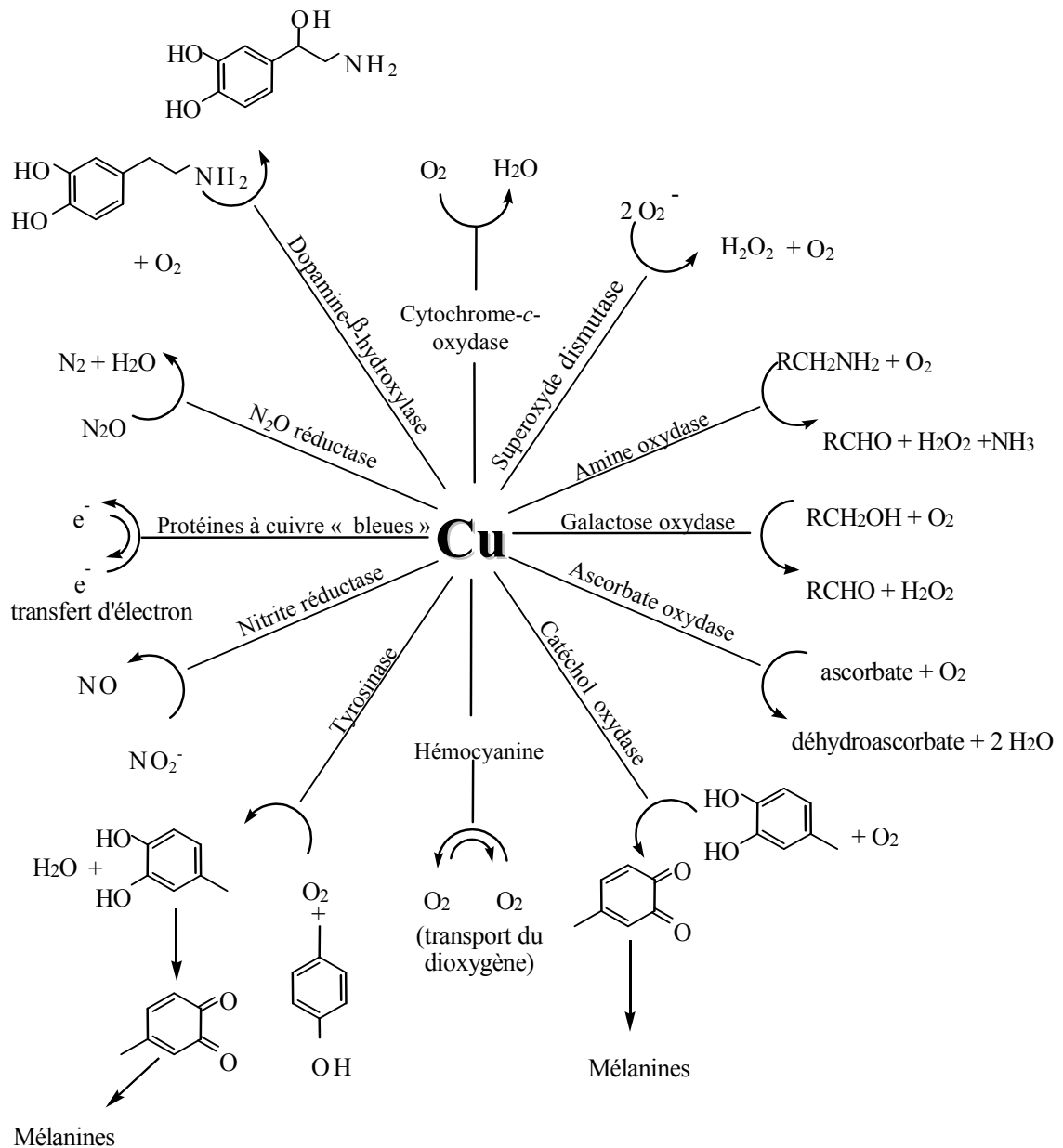


Figure 1: fonctions métaboliques essentielles des principales enzymes à cuivre

Le Tableau 1 résume de manière non exhaustive les caractéristiques et les propriétés des différents types de métalloenzymes à cuivre.

	Type I	Type II	Type III	Type Cu <sub>A</sub>	Autres
<b>Etat</b>	Mononucléaire	Mononucléaire	Dinucléaire	Dinucléaire	Polynucléaires
<b>Spécificité, fonction biologique</b>	Transfert d'électrons	Catalyse, réactions redox, oxydases	Activation de O <sub>2</sub> pour le transport et l'oxygénation	Transfert d'électrons	Oxydases, oxygénases
<b>Exemples d'enzyme</b>	Plastocyanine, azurine	<i>Galactose oxydase</i> , superoxyde dismutase, Cu <sub>B</sub> (Cyt <i>c</i> oxydase) dopamine-β- hydroxylase	Hémocyanine, tyrosinase, catéchol oxydase	N <sub>2</sub> O réductase, cytochrome- <i>c</i> -oxydase	Méthane monoxygénase laccases, ascorbate oxydase...
<b>Atomes coordinants</b>	S <sup>-</sup> (Cys), 2 N (His), S (Met)	Généralement 3 N (His) + 1 site vacant	S <sup>-</sup> (Cys), 2 N (His), S (Met)	2S <sup>-</sup> (Cys), 2N (His), S <sup>-</sup> (Met)	N (His), OH <sup>-</sup> (ou <sup>-</sup> OOH)
<b>RPE</b>	Faible couplage hyperfin	Généralement classique d'un système Cu(II)	Silencieuse	Faible couplage hyperfin	Non silencieuse
<b>UV-Vis</b>	LMCT <sup>(a)</sup> Cys <sup>-</sup> → Cu(II)	Pas de LMCT <sup>(a)</sup> intense	LMCT <sup>(a)</sup> O <sub>2</sub> <sup>2-</sup> → Cu(II)	Absorption dans le proche IR	LMCT <sup>(a)</sup> O <sub>2</sub> <sup>2-</sup> → Cu(II)

(a): « Ligand to Metal Charge Transfert »: bandes de transfert de charge du ligand vers le métal.

**Tableau 1: propriétés des différents centres à cuivre**

## I-2 Chimie du cuivre: un bref rappel

On peut rencontrer quatre états d'oxydation pour le cuivre: Cu(0), Cu(I), Cu(II) et Cu(III)<sup>[4, 5]</sup> (plus rare). Les degrés (I) et (II) sont les états d'oxydation du cuivre les plus fréquents que l'on retrouve dans les métalloenzymes. De nombreuses études physico-chimiques sur le cuivre<sup>[6, 7]</sup> ont montré que la géométrie autour de ce dernier était étroitement lié à son degré d'oxydation (I et II):

- le Cu(I) est diamagnétique (3d<sup>10</sup>), les coordinations possibles sont 2 (géométrie linéaire), 3 (géométrie trigonale) ou 4 (géométrie tétraédrique). Il est stabilisé par des ligands « mous » contenant des atomes de soufre et d'azote (imines, pyridines, cystéine, histidine...),
- le Cu(II) est paramagnétique (3d<sup>9</sup>), les coordinations possibles sont 4 (usuellement géométrie plan carré), 5 (géométrie bipyramide à base trigonale ou pyramide à base carrée) ou 6 (géométrie octaédrique). Avec la coordination 6, l'effet de Jahn-Teller exclut l'octaèdre régulier.

## II- Une métallo-enzyme radicalaire: la Galactose Oxydase

### II-1 Oxydation d'alcools primaires par l'enzyme

La Galactose Oxydase<sup>[8]</sup> (GO) est une métalloenzyme à cuivre de 68,5 kDa de type II isolée d'un champignon (*Dactylium dendroides* entre autre). Elle fait partie de la classe des oxydases radicalaires à cuivre qui incluent également la Glyoxal Oxydase<sup>[9]</sup>.

Elle catalyse l'oxydation à 2 électrons du D-galactose en présence de dioxygène avec arrachage de l'hydrogène *pro-S* du substrat (Fig 2). Les produits de réaction sont le sucre oxydé (D-galactase) et le peroxyde d'hydrogène<sup>[9]</sup>.

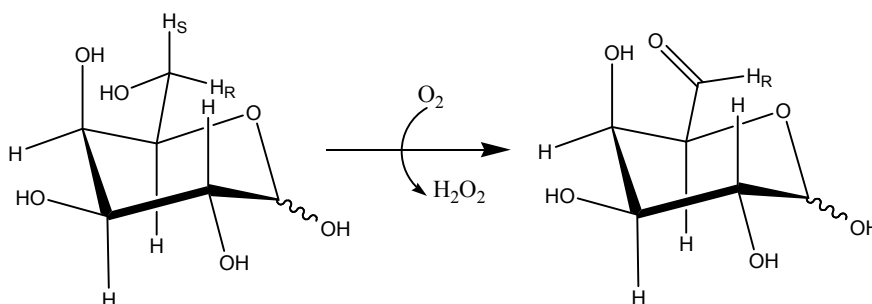


Figure 2: oxydation du D-galactose par la GO

Cependant, il est intéressant de noter que l'enzyme accepte comme substrats, en plus du D-galactose, un très grand nombre d'alcools primaires incluant d'autres sucres (D-glucose, L-lactose...), des alcools aliphatiques (méthanol, glycérol...) et des alcools aromatiques (alcools benzyliques)<sup>[8]</sup>. A noter que les alcools secondaires ne sont pas oxydés: **l'enzyme est très sélective sur la classe de l'alcool, mais peu sélective sur la nature de l'alcool primaire.**

Cette faible sélectivité vis à vis du substrat de type alcool primaire, qui peut paraître surprenante pour une enzyme n'est qu'un « défaut » apparent. **Il est fort probable que la fonction physiologique de la GO ne soit pas l'oxydation même du substrat, mais plutôt la production d'eau oxygénée:** cette dernière aurait un rôle bactéricide<sup>[8]</sup> ou « carburant » pour les peroxydases extra-cellulaires (Lignine Peroxydase) comme c'est le cas pour la glyoxal oxydase<sup>[9]</sup>.

### II-2 Les différents états de la Galactose Oxydase

La GO a été isolée sous sept états différents, avec ou sans métal: l'*apo*-Galactose Oxydase, l'*apo*-Galactose Oxydase **oxydée**, la *pro*-Galactose Oxydase, l'enzyme **native**, la forme **inactive** intermédiaire, la forme **active oxydée** et la forme **active réduite**.

Seules les deux dernières formes entre en jeu dans le cycle catalytique de la réaction enzymatique. Les autres états ont permis de caractériser et de comprendre le fonctionnement de cette enzyme. Des renseignements concernant les différentes formes sont donnés dans le Tableau 2.

	Etats	Lien covalent entre Cys-228 et Tyr-272	Radical Tyr-272'	Abréviation	Obtention	Réf
<b>Sans cuivre</b>	Apo	+	-	-	Élimination du Cu(II) de la forme inactive intermédiaire par lavage avec du diéthylthiocarbamate.	[25]
	Apo oxydé	+	+	-	Apo-GO + [K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub> ]	[25]
	Pro	-	-	-	Isolée à partir de <i>Aspergillus nidulans</i> dans un milieu ne contenant pas de cuivre.	[21]
<b>Cu(II)</b>	Natif	+	±	-	Isolée à partir de <i>Dactylium dendroides</i> ou de <i>Aspergillus nidulans</i> sans aucun traitement chimique (oxydant ou réducteur). Constituée d'un mélange de la forme active oxydée et inactive intermédiaire.	[24]
	Active oxydé (mature)	+	+	GO <sub>ox</sub> ou [Cu(II)-·O-Ar] <sup>(a)</sup>	Enzyme native + [K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub> ]	[24]
	Inactive (intermédiaire)	+	-	GO <sub>inac</sub> ou [Cu(II)-O-Ar] <sup>(a)</sup>	Enzyme native + [K <sub>4</sub> Fe(CN) <sub>6</sub> ]	[24]
<b>Cu(I)</b>	Active réduite	+	-	GO <sub>red</sub> ou [Cu(I)··HO-Ar] <sup>(a)</sup>	En faisant réagir la forme inactive intermédiaire avec [Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> Cl <sub>3</sub> ] en conditions strictement anaérobiques.	[19]

<sup>(a)</sup> la Tyr-272 est notée HO-Ar

**Tableau 2: obtention et appellation des différents états de la GO**

## II-3 Structure du site actif

### II-3.1 Structure cristallographique du site actif de la forme inactive

La structure RX de la GO a été résolue par Ito *et al.*<sup>[10]</sup> en 1994 sous sa forme inactive intermédiaire [Cu(II)-O-Ar], avec une résolution de 1,7 Å, en milieu tampon acétate. La protéine (68 kDa) contient 639 acides aminés répartis en trois grands domaines structuraux<sup>[11]</sup>:



les domaines I, II et III. C'est dans le domaine II que se trouve le site catalytique ou site actif (Fig 3).

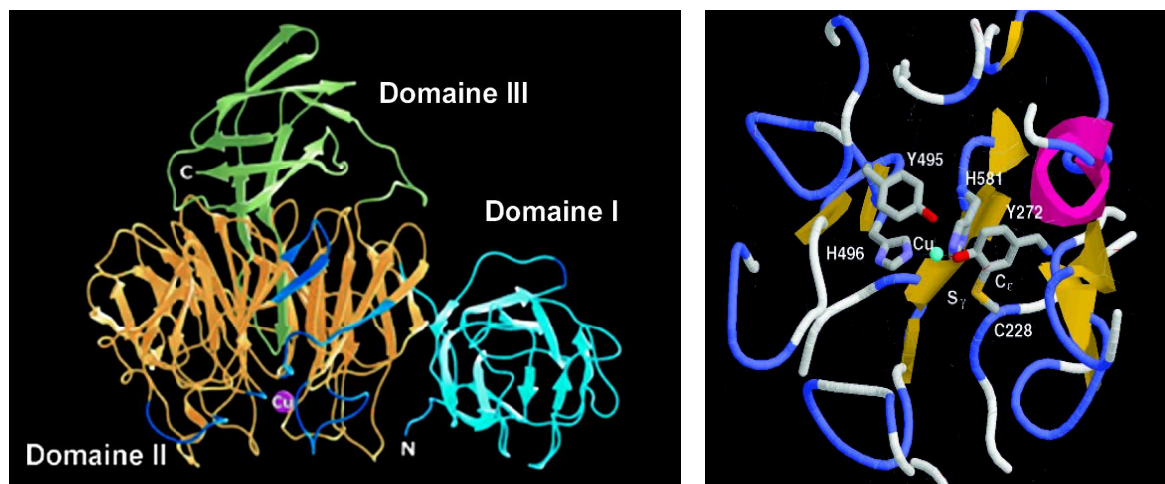


Figure 3: à gauche: structure cristallographique de la  $GO_{inac}$  (domaine I en cyan, domaine II en orange, domaine III en vert, le cuivre est représenté par un disque violet) ; à droite: agrandissement du site actif

Le site actif de la forme inactive est constitué (Fig 4) d'un atome de cuivre dans une géométrie de type pyramide à base carrée, avec le résidu Tyr-495 occupant la position axiale (apicale). Les histidines 581 et 496, la Tyr-272 et un ligand exogène (molécule d'acétate occupant la position vacante) coordinent le cuivre en position équatoriale.

Un fait remarquable est la présence d'un lien thioéther (appelé « cross-linking ») entre le soufre de la Cys-228 et la Tyr-272<sup>[10]</sup> (en position *ortho* de la fonction phénol de la tyrosine), qui module la réactivité de cette tyrosine comme nous le verrons par la suite.

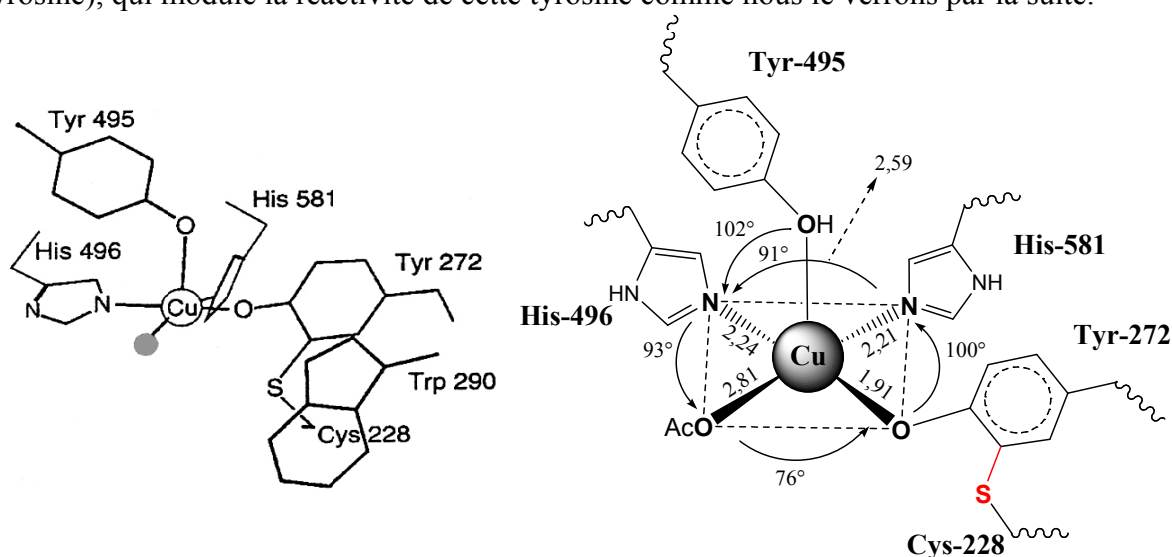


Figure 4: structure cristallographique simplifiée du site actif (à gauche), le solvant exogène est indiqué par un disque gris et quelques distances (Å) et angles (°) (à droite) ; la liaison covalente avec le résidu Cys-228 est en rouge

### II-3.2 Localisation du radical

La GO catalyse la réaction d'oxydation des alcools primaires en aldéhydes. Cette réaction met en jeu deux électrons, alors que son site actif ne contient qu'un seul atome de cuivre (susceptible de transférer un seul électron  $\text{Cu(II)} + 1\text{e}^- \rightleftharpoons \text{Cu(I)}$ ). Ce paradoxe n'est qu'apparent. En effet, le cycle catalytique met en jeu un autre *site redox non métallique* qui a été identifié comme étant un radical organique. De ce fait, *la GO est une enzyme particulière associant métal (inorganique) et radical (organique) pour promouvoir la réaction enzymatique.*

Différentes études<sup>[8,11]</sup> menées sur l'apo-enzyme oxydée ont montré que ce radical est localisé sur la Tyr-272. Ceci se traduit entre autre, en spectroscopie de résonance paramagnétique électronique (RPE), par la présence du couplage hyperfin *avec un seul* hydrogène en *ortho* de la fonction phénol. La deuxième position *ortho* du phénol est occupée par l'atome de soufre de la Cys-228 (Fig 4).

Cette liaison covalente a des conséquences directes sur la structure et la réactivité du site actif:

- une augmentation de la rigidité de la Tyr-272 qui perd complètement sa flexibilité rotationnelle,
- une diminution du potentiel d'oxydation de la Tyr-272,
- une stabilisation du radical tyrosinyle Tyr-272<sup>\*</sup> dans la forme oxydée de l'enzyme.

De plus, comme on le constate sur la Fig 4, le cycle indole d'un résidu tryptophane 290 est plaqué, par une interaction de type hydrophobe, au cycle phénolique de la Tyr-272 (distance interplanare de 3,4 Å). Ce cycle a le double rôle de contrôler l'accès au site actif et de stabiliser le radical Tyr-272<sup>\*</sup> par des recouvrements orbitaux («  $\pi$  stacking »)<sup>[12]</sup>.

## II-4 Caractéristiques spectroscopiques de l'enzyme

### II-4.1 Inter-conversion des trois états redox de l'enzyme

Les trois états redox distincts mis en évidence dans l'enzyme<sup>[10]</sup> s'interconvertissent par transferts monoélectroniques (Fig 5) selon:

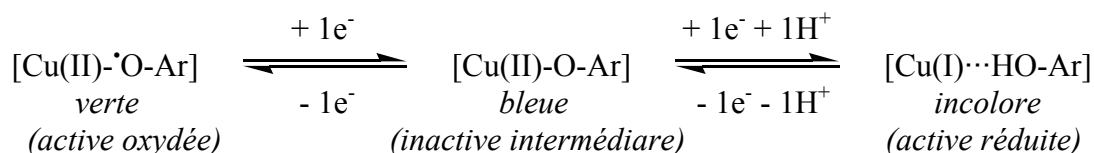


Figure 5: inter-conversion des trois états redox de la GO

Ces différents états peuvent être distingués et ont été caractérisés entre autre par spectroscopie UV-Vis, RPE, et Résonance Raman.

## II-4.2 Caractéristiques spectroscopiques des différents états redox de la Galactose Oxydase

### II-4.2.1 Spectroscopie UV-Vis

Sur la Fig 6 sont présentés les spectres UV-Vis<sup>[11]</sup> des différents états redox de la GO.

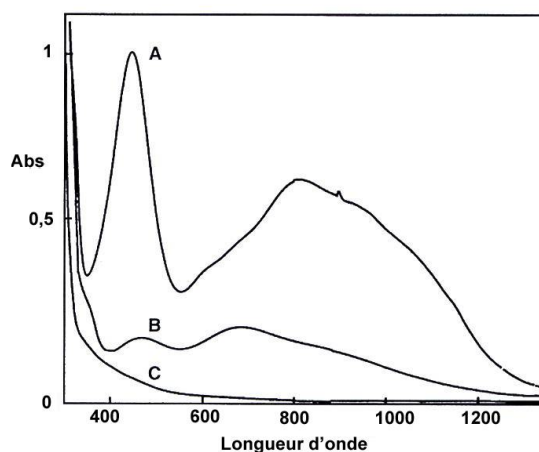


Figure 6: spectres d'absorption UV-Vis des trois formes de la GO (0,2 mM, pH=7,3, tampon phosphate de sodium (50 mM)): A=  $\text{GO}_{\text{ox}}$ ; B=  $\text{GO}_{\text{inac}}$ ; C=  $\text{GO}_{\text{red}}$

► La forme réduite  $\text{GO}_{\text{red}}$  [ $\text{Cu(I)}\cdots\text{HO-Ar}$ ] de l'enzyme (Fig 6, spectre C) ne présente aucune absorption de type LMCT (bande de transfert de charge ligand→cuivre) ou de transition d-d. En effet, pour ces deux espèces, les excitations électroniques (bandes d'absorption) ont lieu à des énergies plus hautes vu que le Cu(I) ne possède pas d'orbitale vacante ( $\text{Cu(I)} = d^{10}$ ). L'ion cuivreux est en très faible interaction avec les résidus de type tyrosine, plus vraisemblablement coordonnés uniquement aux résidus histidines.

► La forme intermédiaire  $GO_{\text{inac}}$  [Cu(II)-O-Ar] possède les signatures UV-Vis classiques d'une enzyme mononucléaire de Cu(II). En effet, ce dernier possède une orbitale vacante (Cu(II) =  $d^9$ ): des transitions à basse énergie sont donc possibles. Le spectre B de la Fig 6 présente en effet des absorptions dans une large gamme spectrale ( $\lambda_{\text{max}} = 438$  et  $625$  nm,  $\epsilon = 1000$  et  $1700$  molL<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup> respectivement): celles-ci ont été attribuées aux bandes de transfert de charge tyrosinase → Cu(II) (LMCT) et aux transitions d-d du Cu(II).

► La forme totalement oxydée  $GO_{\text{ox}}$  [Cu(II)- $\cdot$ O-Ar] présente un spectre d'absorption un peu particulier (Fig 6, spectre A). On constate de très fortes absorptions dont les maxima se situent à  $444$  nm ( $\epsilon = 5190$  mol<sup>-1</sup>L cm<sup>-1</sup>) et  $800$  nm ( $\epsilon = 3210$  mol<sup>-1</sup>L cm<sup>-1</sup>). La première bande ( $\lambda_{\text{max}} = 444$  nm) est attribuée aux transitions  $\pi$ - $\pi^*$  du radical tyrosinyle Tyr-272 $\cdot$ . La deuxième bande ( $\lambda_{\text{max}} = 800$  nm) a été attribuée<sup>[13]</sup> à la combinaison d'une bande de transfert de charge ligand-ligand, impliquant les deux tyrosines (Tyr-272 $\cdot$  et Tyr-495), montrant ainsi que le radical est délocalisé en partie sur les deux tyrosines (contribuant ainsi à sa stabilisation), et d'une bande correspondant au champ du ligand (dû au Cu(II)).

*Cette forme oxydée radicalaire se décompose selon une cinétique du premier ordre, avec une demi-vie de l'ordre d'une semaine ( $t_{1/2} = 7,2$  jours à  $25^\circ\text{C}$ ) en l'absence de substrat réducteur<sup>[14]</sup>.*

#### II-4.2.2 Spectroscopie de Résonance Paramagnétique Electronique (RPE)

Sur la Fig 7 sont présentés les spectres RPE de la  $GO$ <sup>[8]</sup> sous la forme active oxydée et inactive.

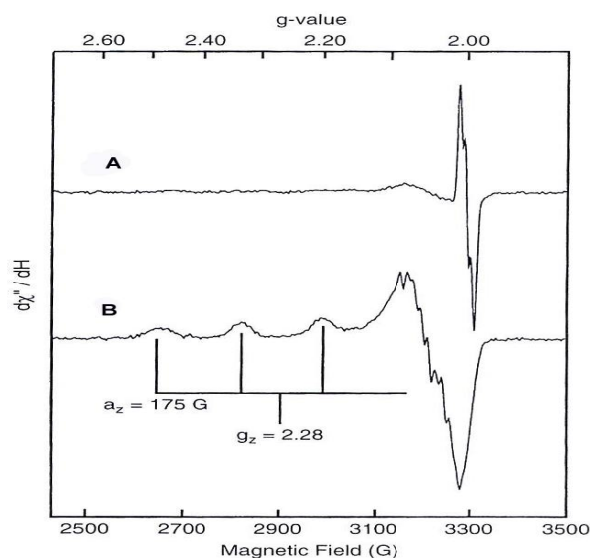


Figure 7: spectres RPE (9,223 GHz, 30 K) des deux formes oxydées de la GO (50  $\mu\text{M}$ , tampon phosphate de sodium 50 mM): A = forme oxydée active ; B = forme inactive intermédiaire)

► La forme inactive réduite de la GO est silencieuse en RPE car le Cu(I) est diamagnétique.

► La forme intermédiaire possède un spectre RPE typique de site actif d'enzyme à Cu(II) de type II (Fig 7, spectre B) avec une structure hyperfine due à l'interaction entre l'électron célibataire et le spin nucléaire du Cu(II). Les paramètres<sup>[8]</sup> obtenus sont  $g_x = g_y = 2,055$ ,  $g_z = 2,277$  et indiquent que le Cu(II) est dans un environnement pyramide à base carrée, ce qui est en accord avec la structure cristallographique. On constate également une structure super-hyperfine due à l'interaction avec le noyau des atomes d'azotes de chacune des deux histidines coordonnées au cuivre ( $A_z = 175$  G) qui se traduit par la présence de 5 raies ( $2nI + 1$  raies avec  $I_N = 1$  et  $n = 2$  azotes).

► La GO sous la forme active oxydée est silencieuse en RPE alors qu'à la fois le radical tyrosinyle et le métal possèdent respectivement un spin électronique ( $S = 1/2$ ): ceci s'explique par un fort couplage antiferromagnétique (interaction d'échange de l'ordre de  $200 \text{ cm}^{-1}$ ) entre le radical et le cuivre(II). Ce type de couplage implique un recouvrement optimal des orbitales contenant les électrons célibataires (Fig 8)<sup>[15]</sup>.

Le signal que l'on observe sur le spectre A de la Fig 7 est en fait un signal résiduel ( $0,2 \text{ spin / protéine}$ )<sup>[8]</sup> qui représente une petite fraction d'apo-enzyme oxydée (radical libre).

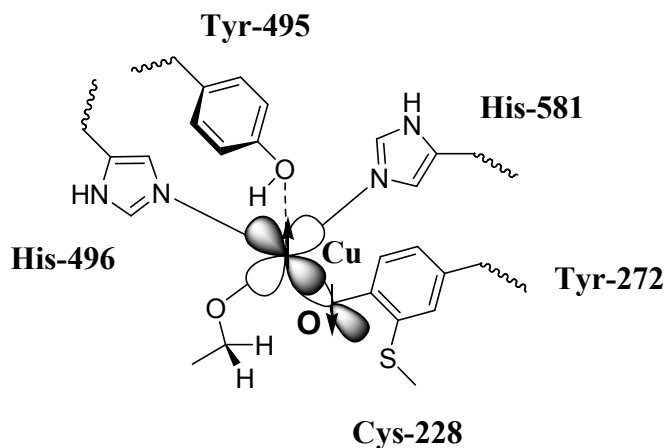


Figure 8: recouvrement des orbitales dans le site actif de la GO sous sa forme radicalaire

### II-4.2.3 Spectroscopie de Résonance Raman

Le spectre de résonance Raman<sup>[9]</sup> (excitation à 647 nm) de la forme active oxydée de la GO présente (Fig 9) une première gamme de vibrations caractéristiques de la Tyr-495

(1170, 1246, 1499, 1603  $\text{cm}^{-1}$ ) et une deuxième correspondant au radical tyrosinyle Tyr-272' (1382, 1487 et 1595  $\text{cm}^{-1}$ ):

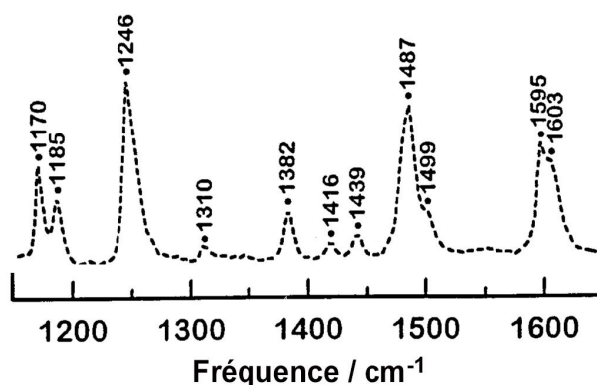


Figure 9: spectre de Résonance Raman de la GO<sub>ox</sub> obtenu après excitation à 647 nm (1,5 mM, tampon phosphate 25 mM)

Ces résultats sont en parfait accord avec la structure de la forme active de la GO, comportant à la fois, une fonction tyrosinate et un radical tyrosinyle coordonnés au Cu(II).

Le site actif de la GO a également été étudié sous ses différentes formes redox par d'autres méthodes analytiques XANES<sup>[16]</sup>, ENDOR<sup>[17]</sup>, RPE haut champs<sup>[18]</sup> et études théoriques<sup>[18]</sup>, confirmant les caractéristiques du site actif décrites jusqu'ici.

## II-5 Bio-formation de l'enzyme mature

### II-5.1 La pro-enzyme

La GO fait partie d'une famille d'enzymes<sup>[22]</sup> qui possèdent au sein de leur site actif un *cofacteur redox* dérivé de modifications *post-translationnelles*: dans le cas de la GO, il s'agit d'un lien thio-éther entre la Cys-228 et la Tyr-272.

L'origine et la fonction de ces cofacteurs commencent tout juste à être compris. Dès leur bio-synthèse dans la cellule, ces métalloenzymes sont secrétées sous une pro-forme (ou pro-enzyme) sans le cofacteur et / ou sans le métal: **la formation de l'enzyme mature (forme active oxydée) résulte donc de plusieurs étapes dont la première est la sécrétion de cette pro-enzyme.**

Récemment, la GO a été isolée juste après sa transcription (avant tout contact avec le cuivre) et sa structure cristallographique a été obtenue (70,2 kDa ; 1,4 Å de résolution, milieu tampon acétate) par McPherson *et al*<sup>[21]</sup> (Fig 10).

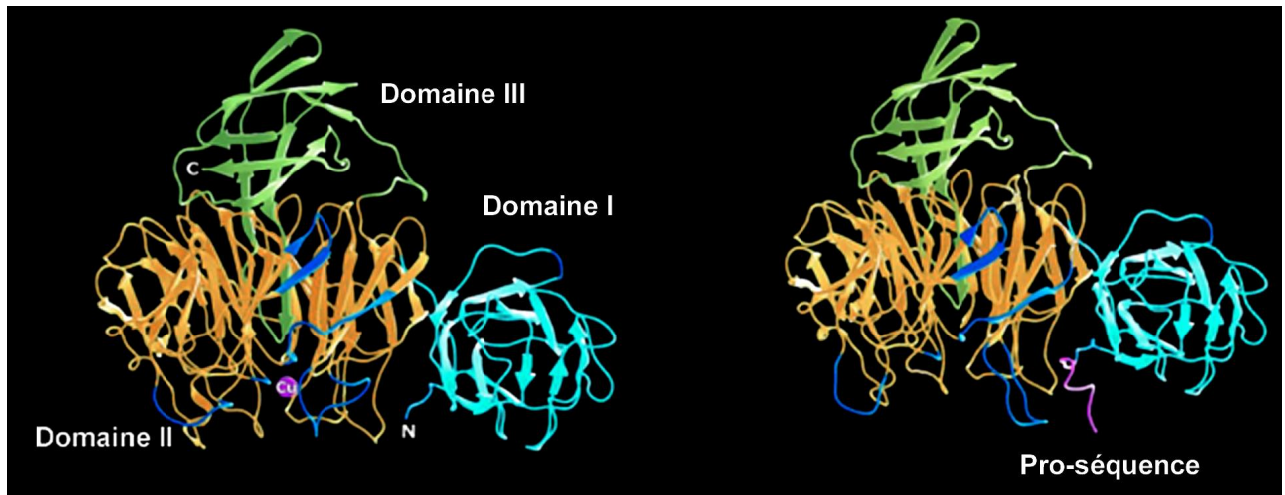


Figure 10: structure de la  $GO_{inac}$  (à gauche) et de la pro-enzyme (à droite) ; La N-terminal pro-séquence est en mauve. Les régions qui diffèrent de plus de 2 Å entre ces deux structures sont en bleu foncé

La structure de la pro-GO est globalement similaire à celle de l'enzyme mature mais présente quelques différences notables.

On constate la présence d'une pro-séquence N-terminale de 17 acides aminés située entre les domaine I et II. En interaction (liaisons hydrogènes) avec une partie de la protéine, elle pré-dispose certains résidus du futur site actif de manière à ce que la formation de la liaison covalente (couplage entre Cys-228 et Tyr-272) soit plus favorable (rapprochement). Elle pourrait également jouer le rôle de métallo-chaperonne intra-moléculaire en transportant le cuivre (au degré I ou II) vers le futur site actif: le métal étant toxique pour l'organisme, ce dernier peut être transporté vers le site actif grâce à ces petites protéines. Cependant, les véritables fonctions de cette pro-séquence demeurent toujours hypothétiques.

## II-5.2 Bio-formation in vitro de l'enzyme sous la forme mature

Une étude<sup>[23]</sup> publiée en 2003 a montré que la maturation de l'enzyme, c'est à dire, la formation de la forme oxydé Cu(II)-radical tyrosinyle à partir de la pro-GO, avant tout contact avec le métal, a lieu en présence de dioxygène et de cuivre (I ou II).

L'addition de Cu(I) ou Cu (II) en présence de dioxygène, suivie par UV-Vis (Fig 11), conduit dans les deux cas à la forme mature de l'enzyme (forme oxydée): ceci implique que la rupture de la pro-séquence N-terminale, la formation de la liaison covalente entre la Cys-228 et la Tyr-272, et la formation du radical couplé au cuivre sont liées à la présence de Cu(I) ou Cu(II) et de dioxygène.

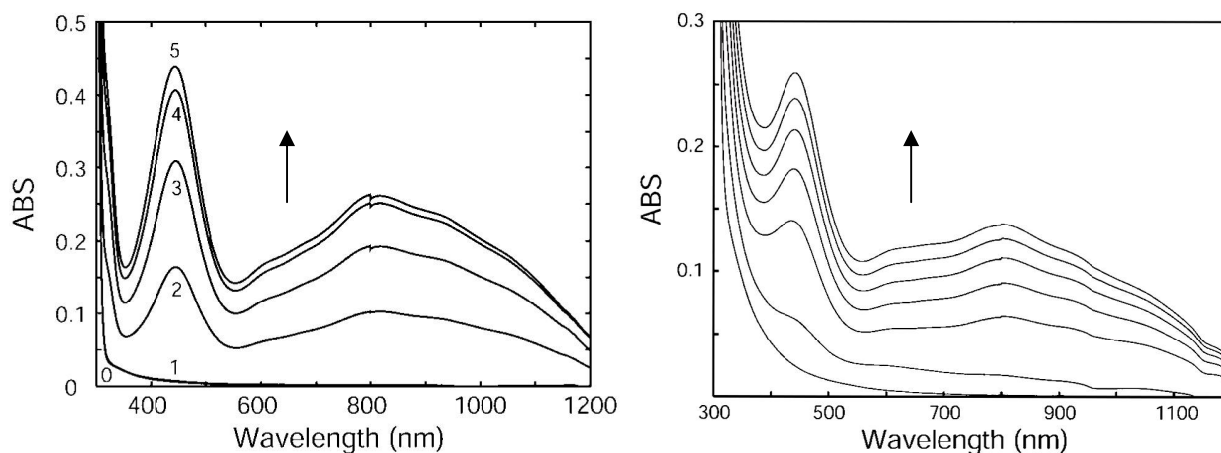


Figure 11: ajout de cuivre à la pro-GO (0,1 mM, pH = 7, 25°C):

- à gauche: ajout de Cu(II) (0,7 eq de Cu(II) / enzyme en condition aérobie et enregistrement de spectres successifs toutes les 2 heures)

- à droite: ajout de Cu(I) (1 = 0,22 équivalent de Cu(I) / enzyme en condition anaérobie, 2 = 1+O<sub>2</sub> ; 3 = 0,36 eq Cu(I) +O<sub>2</sub> ; 4 = 0,54 eq Cu(I) +O<sub>2</sub> ; 5 = 0,79 eq Cu(I) +O<sub>2</sub>)

- Lorsque Cu(I) est additionné, on observe, après chaque ajout, l'apparition instantanée des bandes correspondant à l'enzyme mature. L'intensité de ces bandes augmente au fur et à mesure des ajouts de Cu(I): la quantité d'enzyme mature formée est proportionnelle à la quantité de Cu(I) additionnée au cours des différents ajouts.

- Lorsque Cu(II) est ajouté (en une seule fois), les bandes de l'enzyme mature apparaissent ; l'intensité de ces bandes croît très lentement.

On constate donc une différence majeure: la formation de l'enzyme mature n'a pas lieu sur la même échelle de temps selon que le cuivre soit au degré (I) ou (II). Les vitesses de formation de l'enzyme mature, en présence de Cu(I) ou de Cu(II), ont pu être déterminées:

- l'ajout de Cu(I) à la pro-GO, suivie de l'exposition à O<sub>2</sub>, aboutit très rapidement à la formation de l'enzyme mature, avec un temps de demi-réaction de 4 secondes<sup>[23]</sup>,

- l'ajout de Cu(II) à la pro-GO, suivie de l'exposition à O<sub>2</sub>, conduit au même résultat, mais prend plusieurs heures ( $t_{1/2} = 5$  heures<sup>[23]</sup>), n'excluant pas la possibilité d'une contamination du milieu par du Cu(I) (réduction de Cu(II) en Cu(I) par un réducteur éventuel en solution) réagissant à la place du Cu(II).

Divers mécanismes pour cette bio-formation ont été proposés impliquant le Cu(I) ou le Cu(II) et le dioxygène.

- En considérant le **Cu(I)**, la Tyr-272 et la Cys-228 (thiol) comme réducteur, la bio-formation requiert une oxydation à quatre électrons, fournie par la réduction de deux molécules de O<sub>2</sub> en deux molécules de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Fig 12).



- En considérant le **Cu(II)**, la Tyr-272 et la Cys-228 (thiol), la réaction demande trois électrons, ce qui est peu favorable: un électron supplémentaire, provenant d'une source extérieure, est alors nécessaire pour la réduction à quatre électrons de deux molécules de O<sub>2</sub> en deux molécules de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

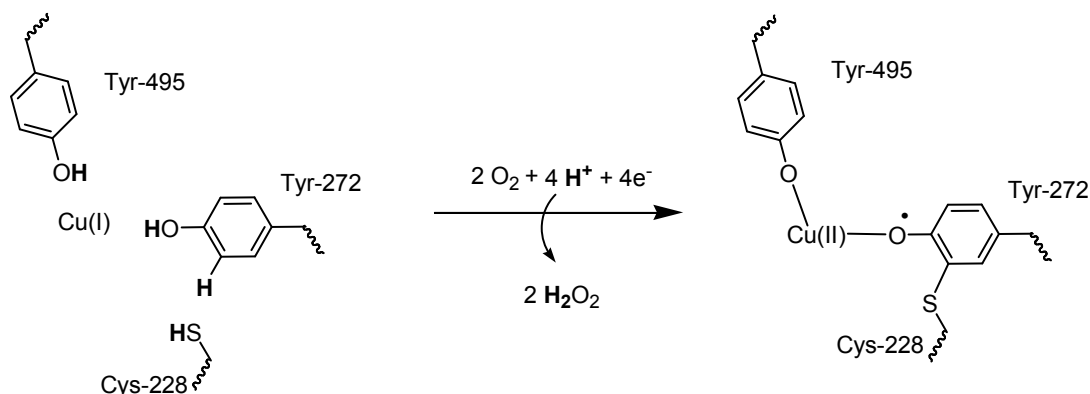


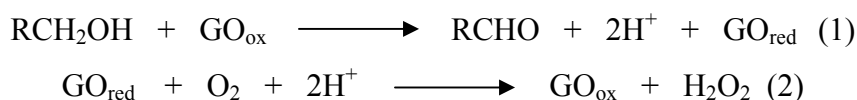
Figure 12: formation de l'enzyme mature à partir de Cu(I) et O<sub>2</sub>

*Il serait donc plus raisonnable de penser que la formation de l'enzyme mature nécessite du Cu(I) et du dioxygène, réaction possible sur une échelle de temps physiologique, impliquant un transfert de quatre électrons.*

## II-6 Mécanisme catalytique d'oxydation du substrat

### II-6.1 Schéma global

L'oxydation du substrat par la GO peut se diviser en deux phases: oxydation du substrat par la GO<sub>ox</sub> (1), et re-oxydation du site actif (2).



Le mécanisme catalytique de l'oxydation d'un alcool par cette enzyme<sup>[14]</sup> est donc de type « ping-pong » ( Fig 13).

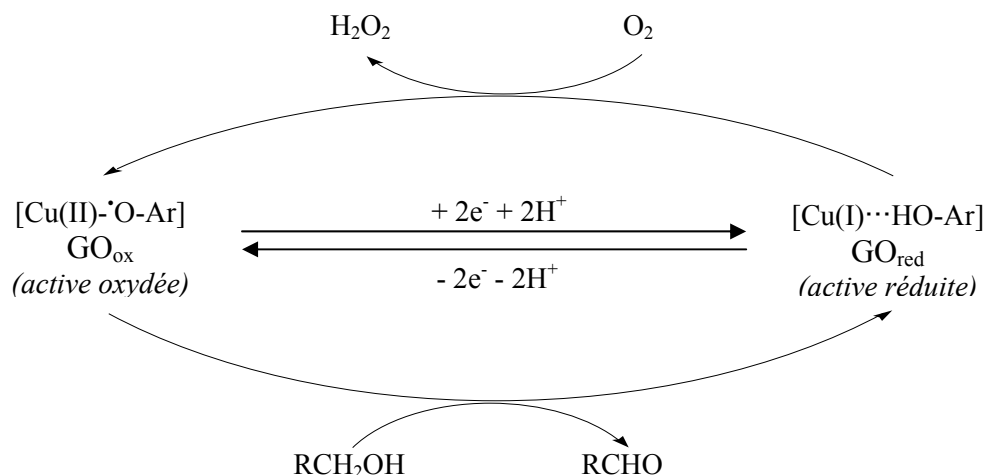


Figure 13: cycle catalytique « Ping-Pong » de la GO

## II-6.2 Potentiels d'oxydo-réduction

Les potentiels  $E^{\circ}_{\text{GO}_{\text{ox}}/\text{GO}_{\text{inac}}}$  et  $E^{\circ}_{\text{GO}_{\text{inac}}/\text{GO}_{\text{red}}}$  ont pu être mesurés<sup>[19]</sup> dans l'eau. Ils sont pH-dépendants à cause en partie de l'état de protonation de la Tyr-495 (pKa estimé à 7,9<sup>[19]</sup>).

A pH = 7,5 (lutidine 10 mM, 25°C, I = 0,100 (NaCl)):

-  $E^{\circ}_{\text{GO}_{\text{ox}}/\text{GO}_{\text{inac}}} = 400 \text{ mV / ENH}$

-  $E^{\circ}_{\text{GO}_{\text{inac}}/\text{GO}_{\text{red}}} = 150 \text{ mV / ENH}$

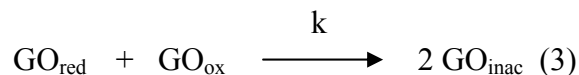
► le potentiel  $E^{\circ}_{\text{GO}_{\text{ox}}/\text{GO}_{\text{inac}}}$  ne fait intervenir que le couple Tyr-272\* / Tyr-272 (le cuivre reste au degré d'oxydation II).

On constate que ce potentiel est très bas: c'est le potentiel d'oxydation d'une tyrosine le plus bas observé à ce jour. A titre de comparaison, la tyrosine libre a un potentiel de 930 mV / ENH à pH = 7 ; pour d'autres systèmes enzymatiques déjà décrits, le potentiel du couple Tyr\* / Tyr oscille entre 0,76 à 1,0 V / ENH).

Cette abaissement du potentiel résulte de la combinaison de plusieurs effets de structures et en particulier, la liaison covalente entre la Cys-228 et la Tyr-272 et le  $\pi$  stacking du Trp-290 sur la Tyr-272.

► Le potentiel  $E^{\circ}_{\text{GO}_{\text{inac}}/\text{GO}_{\text{red}}}$  ne fait intervenir que le couple Cu(II) / Cu(I) et est du même ordre de grandeur que le potentiel du couple Cu(II) / Cu(I) dans l'eau à 25°C (154 mV / ENH).

Remarque: d'après les potentiels redox, une réaction d'anti-dismutation (3) entre les formes  $GO_{ox}$  et  $GO_{red}$  est thermodynamiquement possible. La constante de vitesse  $k$  de cette réaction a été estimée<sup>[19]</sup> expérimentalement à  $k = 4,4 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  à  $\text{pH} = 7,5$ :



## II-6.3 Mécanisme catalytique

Ce cycle peut être détaillé et subdivisé en cinq étapes (Fig 14).

► Dans l'étape 1, le substrat se fixe au cuivre(II) par l'oxygène hydroxylique et vient occuper la cinquième position échangeable du site actif. La catalyse est initiée par une faible association entre le substrat et l'enzyme (réaction bi-moléculaire<sup>[14]</sup>, constante de dissociation  $K_d$  de l'ordre de 200 mM pour le 1-O-méthyl- $\alpha$ -D-Galactopyranose<sup>[11]</sup>). Cette faible affinité, qui est la conséquence d'un site actif relativement « ouvert » et accessible à l'extérieur, est en accord avec une faible sélectivité de substrat.

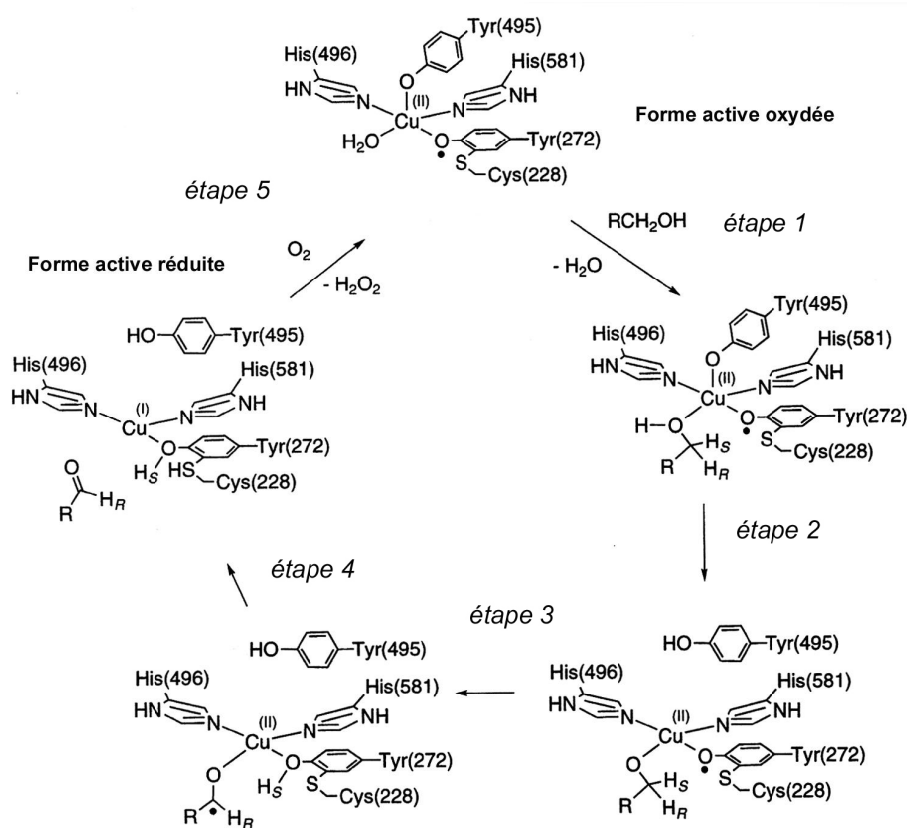


Figure 14: détail du mécanisme proposé pour la GO

► Dans l'étape 2, après que le substrat se soit fixé au cuivre, la Tyr-495 capte le proton alcoolique (Fig 15). Cette déprotonation est facilitée d'une part par une très probable liaison hydrogène<sup>[15]</sup> pré-établie entre l'hydroxyle et le phénolate de la Tyr-495 et par une faible différence de pKa entre la Tyr-495 et l'alcool coordonné (la coordination du substrat alcoolique entraîne une acidification du proton hydroxylique). Les conséquences de cette coordination seront décisives pour la suite: augmentation de l'acidité des hydrogènes en  $\alpha$ , interaction Cu(II)-substrat renforcée et diminution de l'énergie de la liaison  $C_{\alpha}$ -H du substrat déprotoné de l'ordre de  $40 \text{ kJ mol}^{-1}$  (estimation théorique<sup>[20]</sup>).

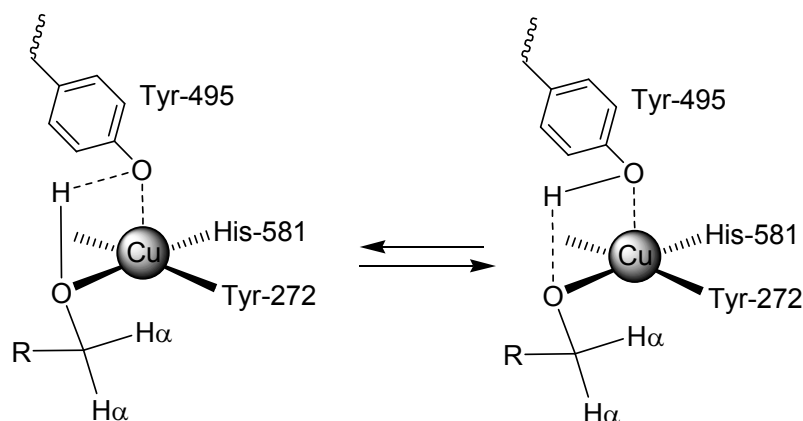


Figure 15: transfert de proton du substrat alcoolique vers la Tyr-495

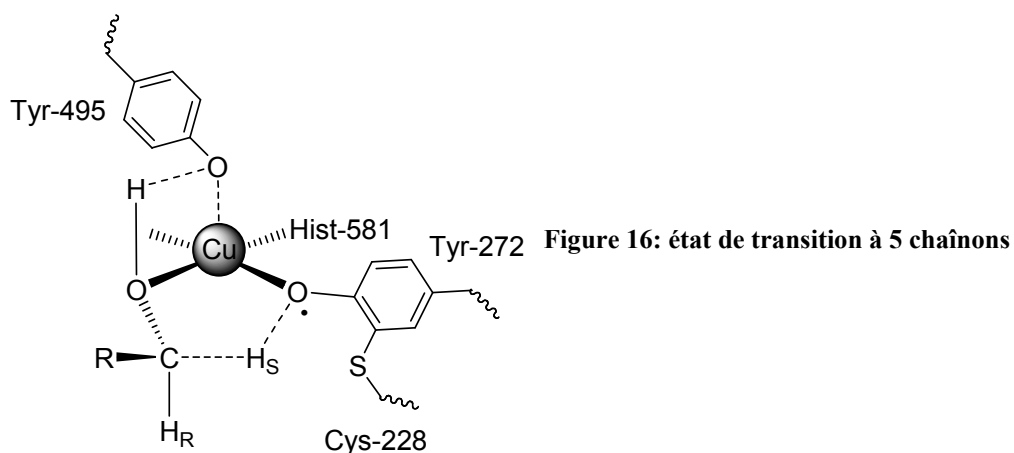
► L'étape 3 consiste en la coupure homolytique de la liaison  $C_{\alpha}$ -H par le radical tyrosinyle Tyr-272\*, et à la formation d'un radical cétyle sur le substrat. L'orientation du substrat implique l'arrachement stéréospécifique de l'hydrogène pro-S.

Cette coupure constitue l'étape limitante dans le processus catalytique global: un effet isotopique apparent  $k_H / k_D$  de  $22^{[14]}$  a été relevé pour le 1-O-méthyl- $\alpha$ -D-Galactopyranose  $\alpha 1, \alpha 2$  deutéré à des concentrations en substrat  $[S] \ll K_d$ . La valeur élevée de  $k_H / k_D = 22$ , de même que la forte dépendance en température<sup>[14]</sup> de  $k_H / k_D$  reflètent un comportement inhabituel dans l'oxydation de substrat et un très probable effet tunnel dans l'étape limitante.

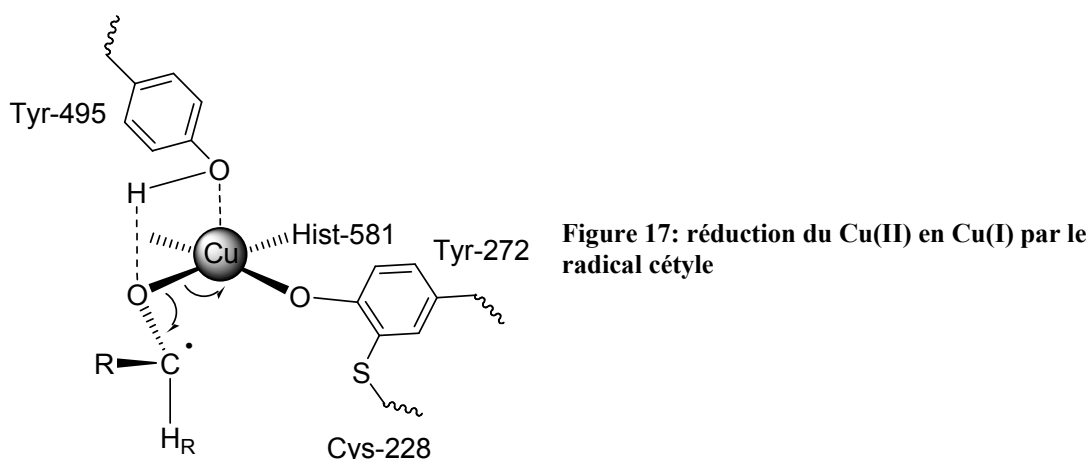
Cependant, si à faible concentration en substrat, l'effet isotopique est maximal, à concentrations en substrat plus élevées ( $[S] \gg K_d$ ), il est de 8: si à faibles concentrations, l'expression de l'effet isotopique du substrat est dominante, à concentrations plus élevées, c'est l'effet isotopique « de transfert » sur l'étape de réduction du dioxygène qui s'exprime<sup>[14]</sup>.

Une structure pour l'état de transition a été obtenue par calculs théoriques<sup>[20]</sup>: l'énergie d'activation pour l'étape d'abstraction d'hydrogène a été estimée à  $60 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Dans cet état de transition, la longueur de liaison O-H<sub>S</sub> est de  $1,24 \text{ \AA}$ , alors que la liaison C-H<sub>S</sub> s'allonge jusqu'à  $1,36 \text{ \AA}$ . Cet état de transition cyclique à 5 chaînons (Fig 16) place l'oxygène du

radical tyrosinyle à proximité de l'atome d'hydrogène qui est alors transféré perpendiculairement au plan moyen de la Tyr-272.



► Dans l'étape 4, le radical cétyle réduit le Cu(II) en Cu(I) par un transfert mono-électronique (Fig 17).



Ce double transfert électronique aboutit finalement à la forme réduite de l'enzyme, le produit d'oxydation (l'aldéhyde) occupant la position exogène. Dans ce complexe, les deux tyrosines sont protonées et sont supposées être en faible interaction avec le Cu(I).

► L'étape 5 est une étape de ré-oxydation de la GO sous forme réduite et constitue un exemple remarquable de chimie de réduction de l'oxygène à deux électrons (la proportion de superoxyde libéré est estimée de 1 pour 2000 turnovers). La fixation du dioxygène sur la forme réduite diminue l'énergie du système (gain estimé théoriquement<sup>[20]</sup> à 90 kJ mol<sup>-1</sup> par rapport à la fixation du substrat alcoolate).

Cependant, la forte instabilité du complexe oxygéné fait que le mécanisme de ré-oxydation du site est beaucoup moins bien connu que l'étape d'oxydation du substrat.

Des données expérimentales ont toutefois montré que la ré-oxydation du site actif par le dioxygène a lieu avec une constante de vitesse<sup>[14]</sup> de l'ordre de  $k_{ox} = 8.10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  avec un effet isotopique  $k_{ox}^D / k_{ox}^H = 8$ . Ceci indique que le transfert des hydrogènes constitue l'étape limitante du cycle de réduction du dioxygène. Aucune dépendance du pH n'a été mise en évidence.

### III- Outils utilisés pour caractériser les modèles

Les complexes modèles de la GO peuvent être caractérisés, outre par l'analyse élémentaire et la spectrométrie de masse, par diverses méthodes spectroscopiques **telles la spectroscopie UV-Vis, la spectroscopie de résonance paramagnétique électronique (RPE) et l'électrochimie (voltampérométrie cyclique).**

Quelques rappels sur les principes et les atouts de ces méthodes sont présentés dans la suite de cette partie.

#### III-1 La spectroscopie UV-Visible (UV-Vis)

L'absorption d'un photon d'énergie  $h\nu$  appropriée permet à une molécule de passer de l'état électronique fondamental  $S_0$  d'énergie  $E_0$  à un état  $S_1$  d'énergie  $E_1$  plus élevée, c'est-à-dire, de passer des niveaux vibrationnels et rotationnels fondamentaux de la molécule considérée à des niveaux excités.

Les molécules qui possèdent des niveaux excités suffisamment proches de l'état fondamental peuvent absorber la lumière visible ou l'ultraviolet proche et sont appelées chromophores: parmi ces molécules, on trouve les noyaux aromatiques, les systèmes de double liaisons conjuguées, des ions de métaux de transition (complexes métalliques, hèmes et site actif de métalloprotéines...).

Ces chromophores possèdent des bandes d'absorption que l'on caractérise par leur longueur d'onde du maximum d'absorption ( $\lambda_{\max}$ ) et leur intensité (donnée par le coefficient d'extinction molaire  $\epsilon$ ).

Rappelons que l'absorbance  $A$  d'un échantillon de chromophore de concentration  $C$  en  $\text{molL}^{-1}$  est liée au coefficient d'extinction molaire  $\epsilon$  par la loi de Beer-Lambert:

$$A = \log I_0/I = \epsilon lc$$

où  $I_0$  est l'intensité lumineuse du faisceau monochromatique avant l'échantillon,  $I$  l'intensité du faisceau transmise et  $l$  le trajet parcouru par la lumière à travers l'échantillon.

Dans le cadre de complexe de Cu(II), cette technique permet d'observer dans une large gamme de longueur d'onde (200 à 1000 nm) les bandes caractéristiques du ligand et de l'interaction entre le métal et le ligand.

Classiquement, trois types de transitions sont susceptibles d'être observées dans le domaine d'étude classique (200 à 1000 nm):

- les transitions internes du ligand ( $\lambda_{\max} < 300$  nm, gamme de l'ultra-violet). Dans le cas de radicaux phénoxyles, on observe des bandes à plus basse énergie, aux environ de 410-440 nm (intenses) ainsi que vers 600 nm (beaucoup moins intenses), correspondant aux transitions  $\pi-\pi^*$  du radical.

- les transitions d-d du métal ( $\lambda_{\max} > 550$  nm, gamme du visible dans le cas de Cu(II)). Elles sont interdites du point de vue orbitalaire mais permises par les règles de spin. Elles sont influencées principalement par la nature des ligands et par la géométrie autour de l'ion métallique. Par exemple, pour un ion Cu(II) dans une géométrie bipyramide à base trigonale, les bandes sont attendues aux environs de  $\lambda_{\max} = 800$  nm. Pour une géométrie pyramide à base carrée, on observera les transitions vers  $\lambda_{\max} = 700$  nm. Comme elles sont interdites, les valeurs de coefficients d'extinction molaire sont faibles ( $\epsilon \sim 200-500 \text{ mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$ ),

- les transitions de transfert de charge du ligand vers le métal (appelées « LMCT »). Elles sont permises et par conséquent les coefficients d'extinction molaire sont supérieurs à ceux des bandes d-d ( $300 \text{ nm} < \lambda_{\max} < 600 \text{ nm}$  ;  $\epsilon > 300 \text{ mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$ ).

*Les complexes de Cu(II) modèles possèdent généralement au moins une fonction phénol coordonnée au Cu(II). L'état de protonation de l'oxygène phénolique peut être déterminé grâce à la présence ou non de certaines bandes dans le domaine du visible:*

*- dans le cas de ligand de type phénolate, des transitions LMCT phénolate  $\rightarrow$  Cu(II) seront observées en plus des transitions d-d du métal,*

*- dans le cas de ligand de type phénol, seules les transitions d-d seront présentes,*

*Dans le cas du radical phénoxyle, les transitions intenses  $\pi-\pi^*$  sont présentes et masquent toutes les autres transitions.*

## III-2 La spectroscopie de Résonance Paramagnétique Electronique (RPE)

Cette technique permet d'étudier les composés paramagnétiques (possédant des électrons non appariés:  $S \neq 0$ ), pouvant être des radicaux organiques (quinones, radicaux nitroxydes, cofacteurs enzymatiques...), des radicaux inorganiques (superoxyde...) et des métaux (fer, cuivre, manganèse...).

Elle permet d'obtenir des informations sur la nature du centre paramagnétique et sur l'environnement autour de ce centre.



### III-2.1 Cas d'un spin $S = 1/2$

Un électron célibataire possède un moment cinétique intrinsèque ou spin  $S$  caractérisé par  $M_S$ , le nombre quantique magnétique. Un moment magnétique défini par  $\mu_s = g\mu_e M_S$  est associé au moment cinétique  $S$ .

Lorsque l'on applique un champ  $B_0$ ,  $\mu_s$  se comporte comme un aimant et interagit avec ce champ (il s'oriente avec  $B_0$ ): ce champ provoque une levée de dégénérescence du système en deux niveaux d'énergie correspondant à  $M_S = + 1/2$  et  $- 1/2$ . Ces deux niveaux sont d'énergies  $E_\alpha = + 1/2 g\mu_e B_0$  et  $E_\beta = - 1/2 g\mu_e B_0$  respectivement, avec  $g$ : facteur de Landé ( $g = 2,0023$  pour l'électron libre),  $\mu_e$ : magnéton de Bohr ( $\mu_e = 9,2740 \cdot 10^{-24} \text{ J T}^{-1}$ ) et  $B_0$ : le champ magnétique appliqué (Fig 18).

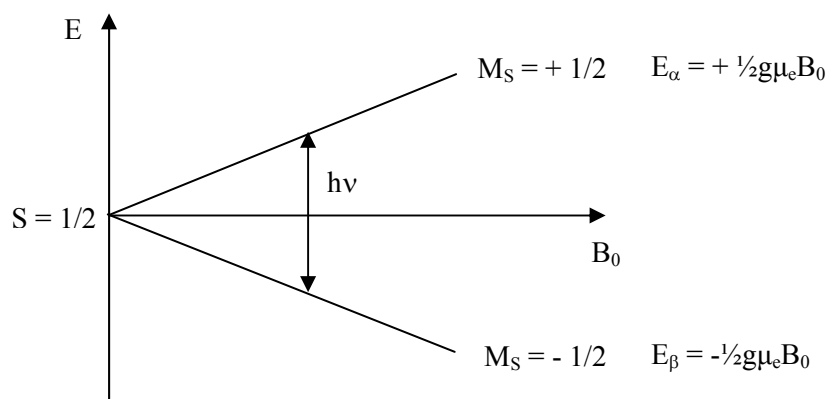


Figure 18 : effet du champ magnétique sur un système de spin électronique  $S = 1/2$

La répartition des spins entre ces deux niveaux est donnée par la répartition de Boltzman et dépend de la température. L'état  $\beta$  est le plus peuplé car le plus bas en énergie.

Quand on applique en plus du champ  $B_0$ , un autre champ  $B_1$  oscillant ou une fréquence  $\nu$  correspondant à la séparation en énergie des niveaux  $E_\alpha$  et  $E_\beta$  ( $h\nu = E_\alpha - E_\beta = g\mu_e B_0$ ), une transition entre ces deux états se produit: c'est la résonance. La règle de sélection qui gouverne cette transition est  $\Delta M_S = \pm 1$ . L'absorption d'énergie associée à cette transition est détectée: c'est le principe de la RPE.

En pratique, la résonance est obtenue, à l'inverse de la RMN, en travaillant à une fréquence  $\nu$  constante (fréquence conventionnelle de travail de l'appareil: 9,39 – 9,45 GHz) et en faisant varier le champ  $B_0$ .

L'interprétation d'un spectre de RPE nécessite la prise en compte de l'interaction entre l'électron non apparié et le champ appliqué  $B_0$ , mais également *son interaction avec le noyau autour duquel il gravite*.

Pour se faire, on fait appel à la mécanique quantique. Ainsi, l'hamiltonien de spin décrivant l'énergie d'un tel système s'écrit:

$$\hat{H} = g\mu_e B_0 \hat{S} + g_n \mu_n B_0 \hat{I} + A \hat{I} \hat{S}$$

Le premier terme  $g\mu_e B_0 \hat{S}$  décrit les énergies  $E_\alpha$  et  $E_\beta$  (page précédente) résultant de l'interaction du spin et du champ  $B_0$ : c'est **l'interaction Zeeman électronique**.

Le second terme  $g_n \mu_n B_0 \hat{I}$  décrit l'énergie d'un spin nucléaire ( $M_I$ ) dans le champ magnétique  $B_0$ : c'est **l'interaction Zeeman nucléaire**. Ce terme ne s'applique que si un noyau est au voisinage de l'électron considéré (noyau autour duquel l'électron gravite).

Le dernier terme  $A \hat{I} \hat{S}$  décrit le couplage entre le moment magnétique de l'électron et le moment magnétique du noyau. Ce terme est indépendant du champ appliqué  $B_0$ .  $a$  est appelée la constante de couplage hyperfine. Cette interaction se manifeste sur le spectre par l'apparition de  $n$  raies. Lorsque  $x$  noyaux équivalents sont couplés avec l'électron, on observe:

$$n = 2 \cdot x \cdot I + 1 \text{ raie}$$

Chacune de ces raies est séparée de  $A$  mT.

Par exemple, pour un complexe mononucléaire de Cu(II) ( $I = 3/2$ ), on observera sur le spectre 4 raies centrées à une valeur de  $g$  particulière et séparées de  $a$  mT.

Les interactions que nous venons de décrire se produisent dans les trois dimensions de l'espace. La répartition des spins n'est pas homogène et dépend en particulier de la nature de l'orbitale occupée par l'électron. L'hamiltonien  $\hat{H}$  doit donc tenir compte de toutes les orientations de  $\hat{S}$  et de  $\hat{I}$ :  $\hat{H}$  se divise donc en trois composantes  $\hat{H}_x$ ,  $\hat{H}_y$  et  $\hat{H}_z$ .

**Il en résulte trois valeurs de  $g$ :  $g_{xx}$ ,  $g_{yy}$  et  $g_{zz}$  et trois valeurs de  $A$ :  $A_{xx}$ ,  $A_{yy}$  et  $A_{zz}$  qui vont décrire le spectre RPE.**

### III-2.2 Cas de deux spins $S = \frac{1}{2}$ en interaction

#### Interaction d'échange

Quand un électron est situé à proximité d'un deuxième électron, le champ vu par le premier est fortement modifié par le champ induit par le deuxième. Si les électrons sont suffisamment proches, le système ne peut plus être décrit par deux spins  $\frac{1}{2}$  isolés. On doit définir dans l'hamiltonien décrivant l'énergie du système, un terme supplémentaire provenant de l'interaction d'échange entre le spin 1 ( $S_1$ ) et le spin 2 ( $S_2$ ). Celle-ci est décrite par l'Hamiltonien d'Heisenberg:  $\hat{H} = -2J \cdot \hat{S}_1 \cdot \hat{S}_2$ .

De plus, on doit décrire un spin global pour le système qui dépend de l'alignement des deux spins locaux :

- **antiparallèle (couplage antiferromagnétique):**  $S_{\text{tot}} = S_1 - S_2 = \frac{1}{2} - \frac{1}{2} = 0$  soit  $2S + 1 = 1$  seul état d'énergie (état singulet S): aucune transition possible,

- **parallèle (couplage ferromagnétique):**  $S_{\text{tot}} = S_1 + S_2 = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} = 1$  soit  $2S + 1 = 3$  états d'énergie ( $M_S = +1, -1$  et  $0$ : état triplet T): d'après la règle de sélection  $\Delta M_S = \pm 1$ , deux transitions peuvent être observées.

L'état d'énergie le plus stable peut être l'état  $S_{\text{tot}} = 0$  ou l'état  $S_{\text{tot}} = 1$  selon le système étudié (Figure 9).

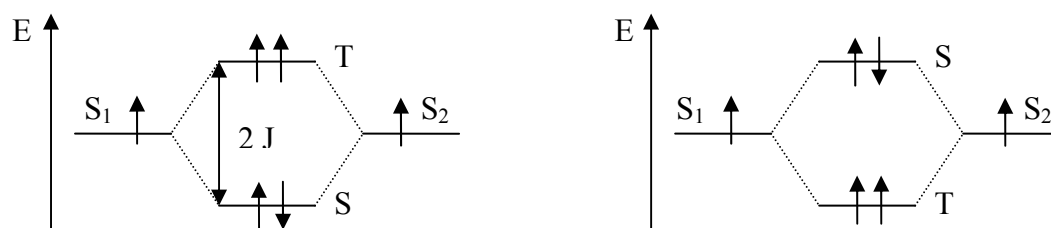


Figure 19: représentation des niveaux d'énergie en fonction du type de couplage

La différence d'énergie entre l'état singulet S et l'état triplet T est très supérieure (de l'ordre du kcal) à l'énergie fournie au système lors d'une expérience de RPE classique (9.4 GHz: bande X): aucune transition entre ces deux états n'est donc observable.

La population de S ou T va dépendre de la température (distribution de Boltzmann): si l'état le plus stable est l'état singulet S (le plus bas en énergie), en augmentant la température, on va peupler l'état excité triplet T et observer les transitions associées. Si l'état le plus stable avait été l'état triplet T, on observerait au contraire une diminution de l'intensité du signal lors de l'élévation de la température (peuplement de l'état singulet S de plus haute énergie).

*Ecart en champ nul*

Sur la Figure 20a, on visualise sur le diagramme énergétique la levée de dégénérescence résultant uniquement de l'effet du champ magnétique externe  $B_0$  (Zeeman électronique): à l'intérieur du triplet, des transitions peuvent être observées entre les niveaux d'énergie  $M_S = 1$  et  $M_S = 0$ ,  $M_S = -1$  et  $M_S = 0$ .

Cependant, comme nous venons de le voir, l'énergie de ces niveaux n'est pas fonction uniquement du champ externe: le champ vu par les électrons est la somme du champ externe  $B_0$  et **d'un champ interne**: ce dernier est principalement attribuable au moment magnétique d'un autre électron à proximité (terme dipolaire). Il dépend en particulier de la distance  $r$  entre les électrons. Il est donc possible de corrélérer un spectre RPE à la distance entre les deux électrons non appariés. Le champ interne est si fort, qu'il est capable, en absence d'un champ externe, de lever la dégénérescence entre les sous niveaux  $-1$ ,  $0$  et  $+1$  au sein du triplet (comme le ferait un champ magnétique externe). Ce phénomène est connu sous le nom **d'écart en champ nul** (« zero field splitting ») et il est représenté par le second diagramme (Figure 20b).

*En résumé, le terme dipolaire va être responsable, en plus du champ externe  $B_0$ , de la levée de dégénérescence de l'état triplet.*

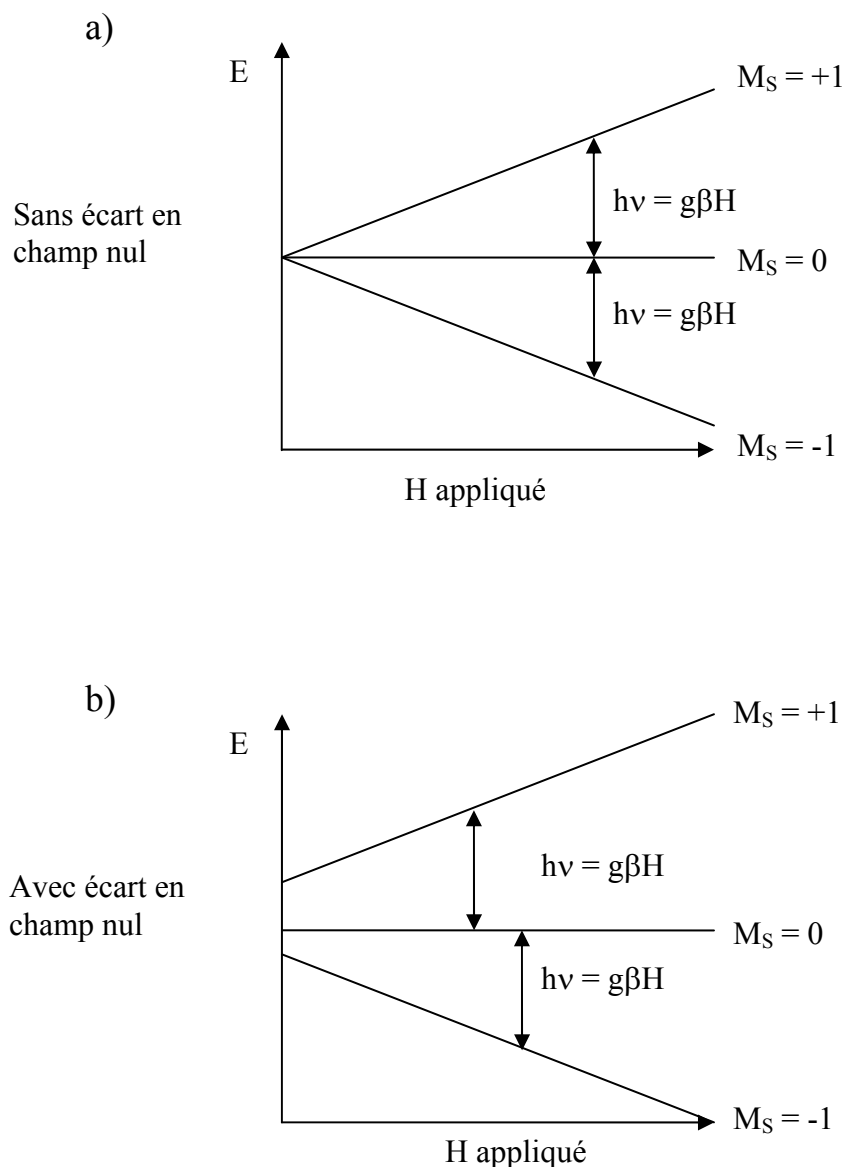


Figure 20: diagrammes d'énergie de l'état triplet avec ou sans écart en champ nul

*Terme dipolaire, paramètres  $D$  et  $E$*

Pour visualiser l'effet du champ interne d'un électron sur l'autre, on assimile chaque électron à un dipôle. On conçoit donc qu'il existe une interaction dipôle-dipôle répulsive entre les deux électrons et que l'état de plus basse énergie soit celui où les électrons sont les plus éloignés. Sur la Fig 21 est représentée l'énergie, en l'absence de champ externe  $B_0$ , de trois systèmes triplet modèles, ayant des géométries (et donc une distribution électronique) différentes. Les états d'énergie sont représentés selon leur orientation par rapport aux 3 axes  $x, y, z$  plutôt que selon le nombre quantique  $M_S$ :

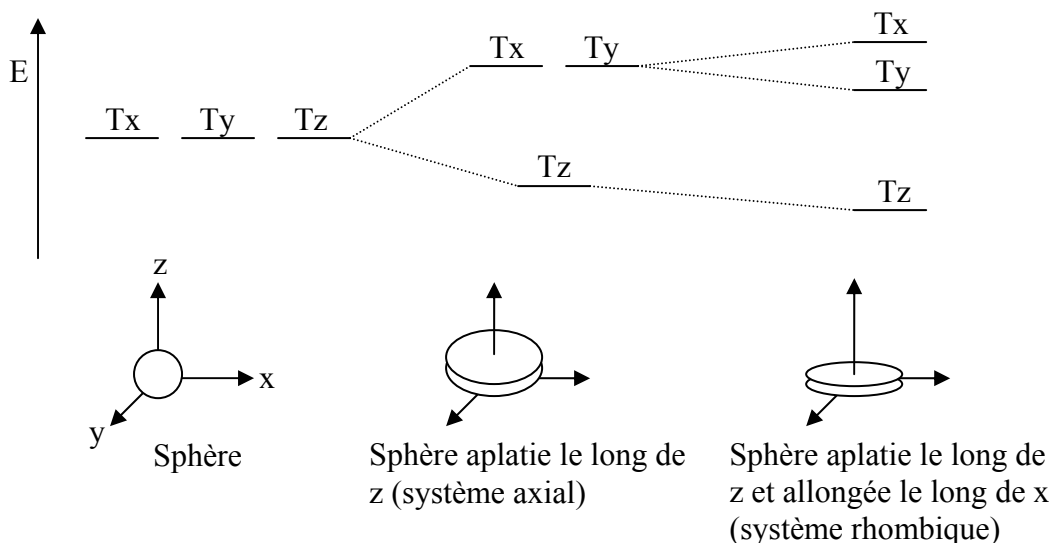


Figure 21: diagrammes énergétiques de trois systèmes triplet modèles en l'absence de champ externe  $B_0$ : système sphérique, système axial et système rhombique

*Système sphérique (isotrope)*: les électrons ne peuvent pas se placer dans une zone préférentielle pour minimiser les interactions dipôle-dipôle: les 3 états  $T_x$ ,  $T_y$  et  $T_z$  restent dégénérés.

*Système axial compressé le long de l'axe des z*: les électrons dans le plan x-y vont subir le maximum de répulsion car ils sont plus proches. Ils vont donc rester dans le plan x-y, soit l'état  $T_z$  (qui sera le plus bas en énergie).

*Système rhombique compressé le long de l'axe des z et allongé le long de l'axe x*: de nouveau, l'état  $T_z$  sera plus bas en énergie (Cf système axial). De plus, les électrons dans le plan x-y ou y-z ne vont pas subir les mêmes répulsions: il y a plus d'espace dans le plan x-y que dans le plan y-z qui sera donc plus haut en énergie (soit l'alignement de l'axe de spin selon x). Il apparaît donc que les niveaux d'énergie sont fonction de la géométrie lorsque aucun champ magnétique externe n'est appliqué.

**L'écart en champ nul est caractérisé par les paramètres  $D$  et  $E$**  (Fig 22):  $D$  matérialise l'écart en énergie entre le plus haut et le plus bas niveau (système axial) ou entre le plus bas et le milieu des deux plus haut (système rhombique).

$E$  (rhombicité) matérialise la moitié de la différence d'énergie entre les deux états d'énergie les plus hauts ( $D$  positif) ou les plus bas ( $D$  négatif).

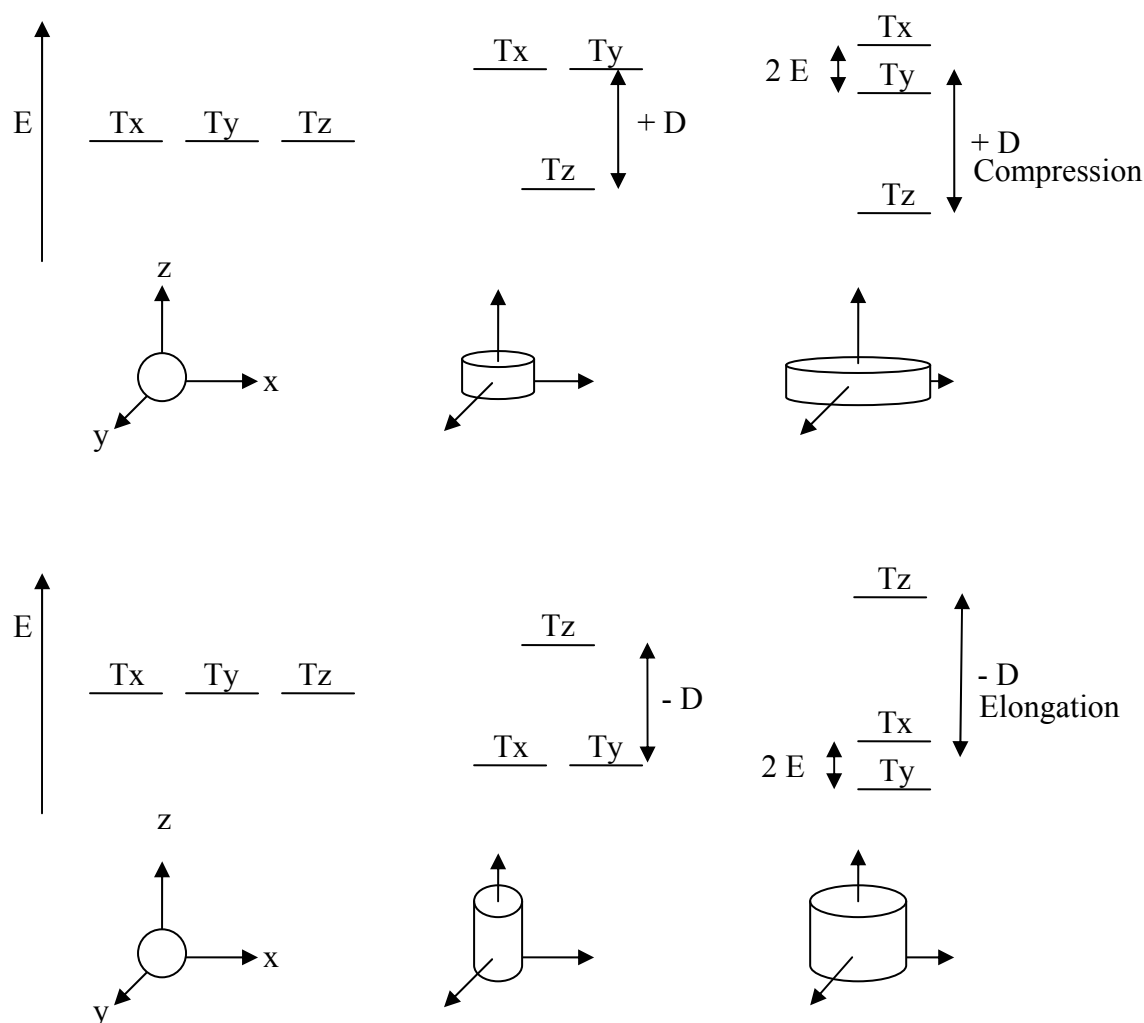


Figure 22: représentation de D et E en fonction de la géométrie du système

La transition  $\Delta_{M_S} = \pm 2$

**A bas champ** (ou champ nul), l'interaction dipolaire prédomine et impose les niveaux d'énergie. Le terme Zeeman est négligeable, et par conséquent, le nombre quantique  $M_S$  n'est plus valable pour décrire le système: la règle de sélection  $\Delta_{M_S} = \pm 1$  ne s'applique plus. Un fait très important en découle: **le spectre de diradicaux comportera une transition, interdite par les règles de sélection, correspondant à  $\Delta_{M_S} = \pm 2$ .**

**A haut champ**, on retrouve une variation « normale » des niveaux d'énergie en fonction du champ externe: l'effet Zeeman prédomine: la règle de sélection  $\Delta_{M_S} = \pm 1$  régit les transitions possibles.

*En résumé, dans le cadre de complexe de Cu(II), la RPE permet de distinguer les complexes monomériques des complexes dimériques et des complexes oxydés:*

- *les premiers présenteront un spectre montrant les transitions  $\Delta_{Ms} = \pm 1$  et le couplage du spin électronique avec le noyau de l'ion cuivrique ( $I = 3/2$ , 4 raies),*
- *les di-radicaux, à savoir les complexes dimères ou les complexes oxydés (radical phénoxy-Cu(II)) auront un spectre silencieux (couplage antiferromagnétique des deux spins) ou présenteront, si les deux spins sont couplés ferromagnétiquement, la transition  $\Delta_{Ms} = \pm 2$  et les transitions  $\Delta_{Ms} = \pm 1$ .*

### III-3 La Voltampérométrie ou Voltamétrie Cyclique (VC)

La méthode consiste à appliquer à un système électrochimique (ensemble électrodes + électrolyte + espèce électroactive) un potentiel qui varie linéairement en fonction du temps et d'observer le courant induit par ce balayage en potentiel.

En pratique, le potentiel varie jusqu'à une valeur limite fixée par l'expérimentateur: le potentiel d'inversion. Le balayage en potentiel se poursuit alors en sens inverse, pour finalement revenir au potentiel de départ. Il s'agit d'une technique transitoire, c'est à dire que l'observation expérimentale dépend du temps. La courbe intensité du courant qui traverse la cellule en fonction du potentiel appliqué est caractérisée par un ensemble de pics anodiques et cathodiques dont la forme, l'intensité et la position constituent la signature du système électrochimique considéré.

Il est ainsi possible de déterminer les potentiels d'oxydation ou de réduction du composé étudié et d'évaluer la réversibilité, l'irréversibilité, ou la quasi-réversibilité du système associé.

#### III-3.1 Système réversible

Un système électrochimique réversible est observé lorsque la cinétique de transfert d'électron à l'électrode est très rapide devant le temps d'expérience. La Fig 23 représente une courbe de VC typique d'un système réversible.



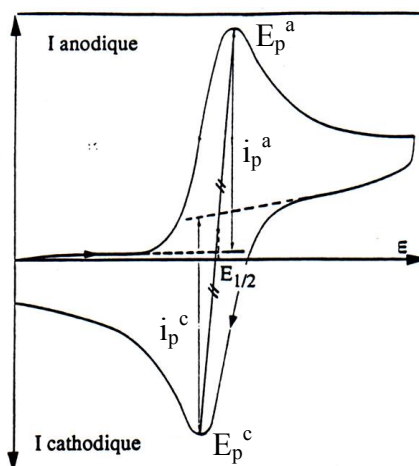
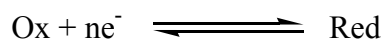


Figure 23: courbe de VC obtenue dans le cas d'un système réversible et principe de détermination graphique de ses caractéristiques

Dans ces systèmes, à tout instant, l'équilibre thermodynamique entre l'espèce réduite (Red) et oxydée (Ox) est respecté à l'interface électrode / solution:



Dans ces conditions, la loi de Nernst est vérifiée et on a

$$E = E^0 + \frac{RT}{nF} \log \left( \frac{[\text{Ox}]_{\text{el}}}{[\text{Red}]_{\text{el}}} \right)$$

avec  $[\text{Ox}]_{\text{el}}$  et  $[\text{Red}]_{\text{el}}$ : concentrations respectives des espèces oxydées et réduites au niveau de l'électrode,  $n$ : nombre d'électrons échangés entre les deux espèces,  $E$ : potentiel en volt standard du couple Ox / Red.

$E^0$  est atteint lorsque  $[\text{Ox}]_{\text{el}} = [\text{Red}]_{\text{el}}$  et correspond, dans l'hypothèse de l'égalité des coefficients de diffusion de Ox et de Red, au potentiel de demi-vague  $E_{1/2}$ .

$E_{1/2}$  peut être directement lu sur la courbe ou calculé à partir des valeurs des potentiels des pics anodique  $E_p^a$  et cathodique  $E_p^c$  selon:

$$E_{1/2} = (E_p^a + E_p^c) / 2 \text{ à } 298 \text{ K}$$

La valeur de la différence  $E_p^a - E_p^c$  ( $\Delta E_p$ ) caractérise le degré de réversibilité du système.

D'un point de vue plus pratique, la réponse d'un système réversible se caractérise par l'observation dans la même zone de potentiels des électroactivités des deux formes du couple

rédox. C'est à dire que par VC, *on observera des pics anodiques et cathodiques associés et proches* ( $\Delta E_p \sim 0.06/n$  et  $i_p^a = i_p^c$ ).

### III-3.2 Système irréversible

L'irréversibilité d'un système électrochimique a généralement deux origines:

► La lenteur du transfert électronique à l'interface électrode / solution comparativement au temps d'expérience,

► L'existence d'une réaction (réaction chimique, changement de géométrie...) associée au transfert d'électrons qui consomme rapidement, à l'échelle de temps de l'expérience, l'espèce produite à l'électrode,

En général, lorsque l'on s'intéresse à l'électrochimie des composés moléculaires, c'est cette seconde cause qui induit l'irréversibilité de la réponse électrochimique (qui peut cependant rester "renversible" si la réaction chimique couplée est parfaitement réversible).

*Du point de vue voltamétrique, cela se traduit par le fait que si un pic est détecté au balayage " aller ", aucun signal n'est observé au balayage " retour " ou il est détecté dans une zone de potentiels très différente.*

***Ainsi, dans le cadre des modèles de la GO, la voltamétrie cyclique peut nous indiquer si le complexe peut être oxydé et si le radical est suffisamment stable (système réversible): dans ce cas, une électrolyse (oxydation électrochimique) sera effectuée, à basse température si possible, afin d'obtenir le radical phénoxy.***

## IV- Modélisation du site actif de la Galactose Oxydase

Une des stratégies permettant d'étudier les métalloenzymes est l'utilisation de complexes métalliques synthétiques présentant les mêmes caractéristiques spectroscopiques et / ou pouvant reproduire l'activité catalytique.

Depuis plusieurs années, différentes équipes de recherche essaient de modéliser le site actif de la GO par des complexes de cuivre (I ou II).

Dans le cadre de cette étude, nous allons essayer de donner un aperçu global des complexes modèles en les groupant selon leurs caractéristiques, avec quelques exemples marquants pour les illustrer.

Ces modèles peuvent être rassemblés en deux grands groupes:

- ▶ les modèles structuraux et / ou reproduisant les caractéristiques spectroscopiques (en particulier UV-Vis et RPE de la forme active oxydée de la GO) du site actif,
- ▶ les modèles fonctionnels reproduisant l'activité catalytique de la GO.

Cependant, il serait inconcevable de les séparer, puisque un grand nombre de modèles structuraux est aussi fonctionnel.

### IV-1 Les modèles de la forme oxydée ou de la forme inactive

Ils existe quatre grands types de complexes de cuivre(II), modèles de la forme inactive ou active oxydée de la GO:

- les complexes dérivés de ligands tripodaux de type  $N_3O$ ,
- les complexes dérivés de ligands tripodaux de type  $N_2O_2$ ,
- les complexes dérivés de triazacyclononanes (TACN),
- les complexes salen.

Pour chaque série, des exemples marquants seront présentés. Nous verrons également le cas de modèles particuliers n'appartenant à aucunes des familles précédentes.

La modélisation de la forme inactive (phénolate-Cu(II)) ou active oxydée (radical phénoxy-Cu(II)) implique tout d'abord de préparer des complexes précurseurs de Cu(II) (modélisation de la forme inactive), qui après oxydation, aboutiront à un radical phénoxy couplé au métal (modélisation de la forme active oxydée).

Le complexe radical phénoxy-Cu(II) doit être suffisamment stable pour pouvoir être caractérisé. Cette stabilité dépend en particulier de la présence de substituant sur le phénol. La chimie des radicaux phénoxy (sans le métal) est étudiée depuis un siècle environ: il est connu qu'un radical phénoxy peut présenter plusieurs formes mésomères. De ce fait, il peut subir des réactions de couplage<sup>[61-63]</sup> (Fig 24).

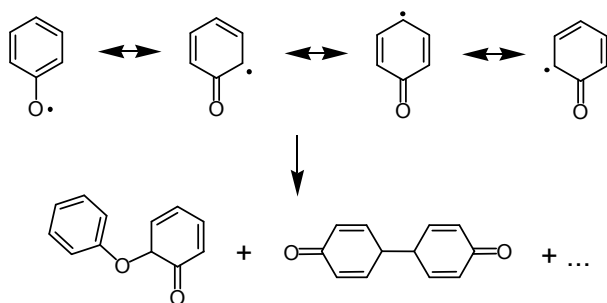


Figure 24 : formes de résonance et dégradation des radicaux phénoxyes

Ainsi, la présence de substituants en *ortho* et *para* du cycle phénolique ne contenant pas d'hydrogène en  $\alpha$ , tel un groupement tertio-butyle, stabilise le radical en empêchant sa dégradation par couplage C-C radicalaire.

#### IV-1.1 Les complexes dérivés de ligand tripodaux

Les ligands les plus étudiés pour servir de modèles biomimétiques du site actif de la forme inactive ou oxydée de la GO sont des ligands à charpente tripodale: ces ligands appartiennent essentiellement à deux grands groupes:



Les ligands bis(pyridyl)alkylamines qui possèdent deux pyridines et un phénol et les ligands mono(pyridyl)alkylamines possédant deux phénols et une pyridine procurent une sphère de coordination de type  $N_3O$  et  $N_2O_2$  respectivement.

Leurs complexes phénolates constituent des modèles structuraux de la forme inactive (Cu(II)-tyrosinase) de la GO. Après oxydation à un électron, des complexes radicalaires

phénoxy-Cu(II) ont été obtenus et caractérisés: ces derniers sont alors modèles de la forme active oxydée de la GO (Cu(II)-radical tyrosinyle).

#### IV-1.1.1 Les ligands N<sub>3</sub>O

Les ligands **L1–L8**, les plus représentatifs de cette série, sont montrés sur la Fig 25. Ils diffèrent par leurs substituants sur le phénol, par la longueur du bras entre l'azote tripodal et le groupement pyridine, et par le remplacement de la pyridine par d'autres fonctions aminées. Une telle diversité de ligands a été nécessaire afin de rationaliser les propriétés des complexes de cuivre dérivés.

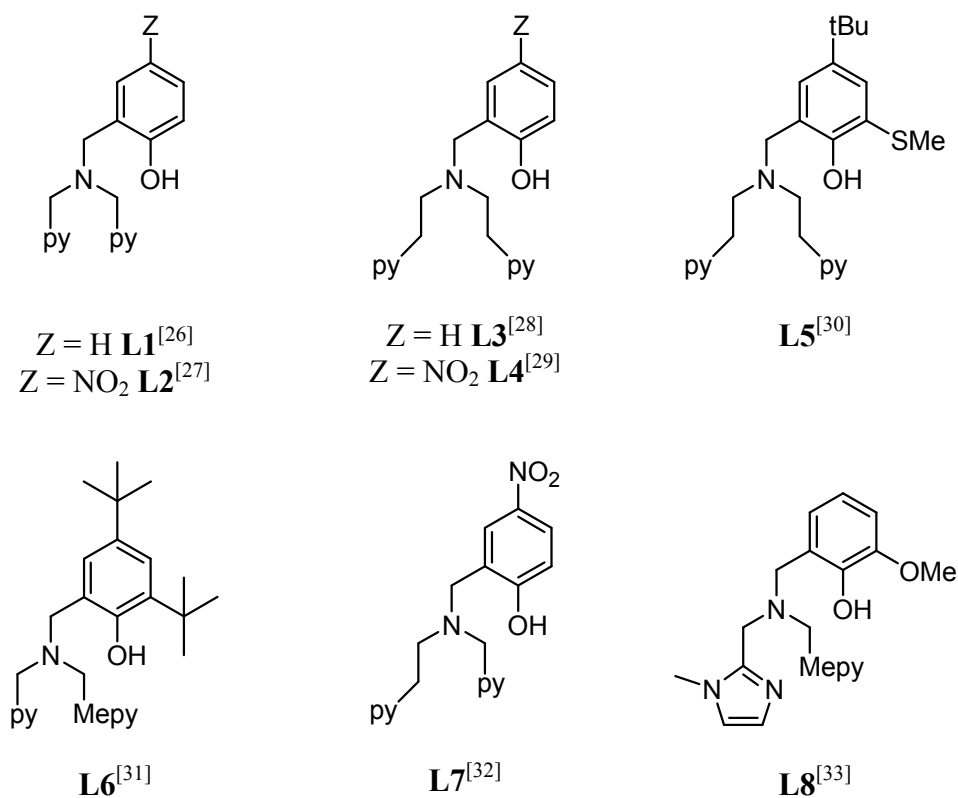


Figure 25: exemples de ligands tripodes de la série N<sub>3</sub>O étudiés dans la littérature (py = pyridine, Mepy = 6-méthylpyridine)

#### IV-1.1.2 Obtention des complexes à partir des ligand N<sub>3</sub>O

Les premiers modèles, datant des années 90, sont des modèles structuraux de la forme inactive. Les auteurs se sont alors principalement intéressés à la complexation du Cu(II) et aux différentes espèces que l'on pouvait former:

- à partir d'un équivalent de sel de Cu(II) avec un contre ion non basique et un équivalent de ligand, une structure monomérique est systématiquement obtenue où le cuivre est en faible interaction avec l'oxygène phénolique qui est protoné. Le solvant ou le contre ion complète la sphère de coordination du métal (Fig 26a),

- à partir d'un équivalent de sel de Cu et d'un équivalent de base (Et<sub>3</sub>N), deux cas se présentent:

i) des complexes monomériques de type LCu sont obtenus si le contre ion du sel est coordinant (Cl<sup>-</sup>, N<sub>3</sub><sup>-</sup>, SCN<sup>-</sup>, RCOO<sup>-</sup>...). Dans ce type de complexe, l'oxygène phénolique (phénolate) est en forte interaction avec le métal (Fig 26b).

ii) Si un contre ion non coordinant est utilisé (ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> ...), un complexe dimère de type L<sub>2</sub>Cu<sub>2</sub> est obtenu (Fig 26c).

Les structures dimériques obtenues montrent généralement deux ions cuivriques dans un environnement pyramide à base carrée, voire relativement distordus vers la bi-pyramide trigonale. La position apicale peut être occupée par les atomes d'oxygène des phénolates pontant ou par les azotes des pyridines. Ces complexes dimères peuvent néanmoins être convertis en complexes monomériques par addition de pyridine ou d'acétate. Ce comportement est observé pour les ligands (L1-L5 ,L7 et L8).

- Dans le but de modéliser le site actif de la GO, il est nécessaire d'obtenir des complexes mononucléaires d'une part (le site actif de l'enzyme contient qu'un seul cuivre), et d'utiliser des contre-ions non coordinaux afin de ne pas inhiber la fixation du substrat alcoolique sur le métal d'autre part. Pour cette raison, un groupement tertibutyle, encombrant, a été introduit en *ortho* du phénol (L6). L'encombrement stérique autour de l'oxygène phénolique est tel que des complexes monomères sont systématiquement obtenus quelque soit la nature du sel de Cu(II) et du solvant utilisé (Fig 26d).

Les complexes monomériques présentent une structure de type pyramide à base carrée avec l'oxygène du phénolate en position axiale (apicale) ou équatoriale. Les facteurs qui déterminent cette position ne sont pas très clairs: il a été proposé par Palaniandavar *et al.*<sup>[27]</sup> qu'un groupement nitro aurait tendance, via ses effets électroniques, à placer le groupement phénolique en position axiale. D'un autre côté, Fenton *et al.*<sup>[29,32]</sup> a suggéré que c'était la modification du bras pyridinique qui influençait la position du radical, plutôt que la nature du groupement en *para* du phénol.

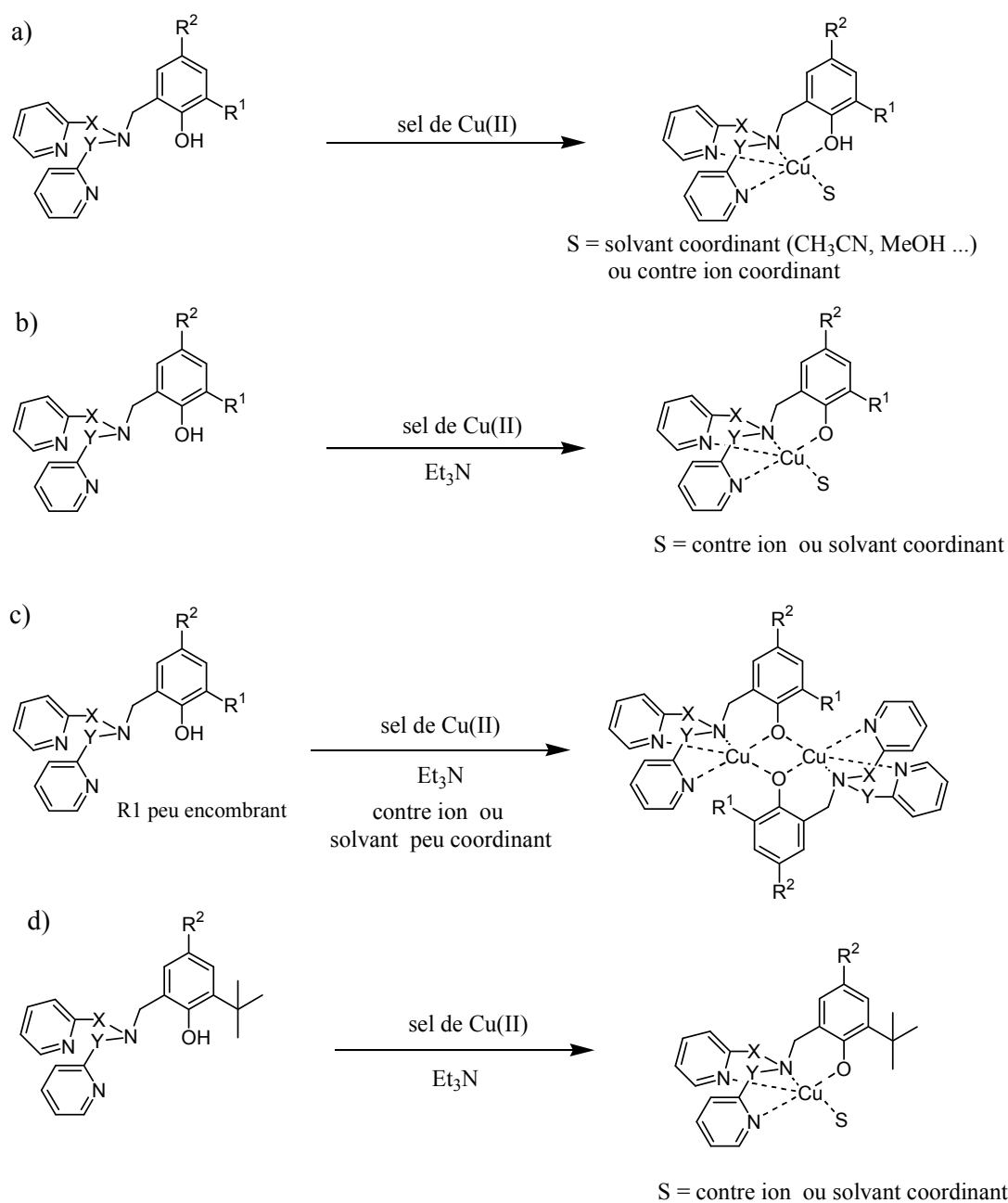


Figure 26: chimie en solution des ligands N<sub>3</sub>O et du Cu(II) en fonction de la nature des substituants sur le phénol, du solvant et du contre ion utilisé, en présence de base (Et<sub>3</sub>N) ou non

### IV-1.1.3 Complexes radicalaires

Revenons sur les ligands présentés sur la Fig 25. Les complexes dérivés des ligands **L5**, **L6** et **L8** ont permis l'obtention de radicaux stables:

► le radical obtenu par oxydation au Ce(IV) du complexe de cuivre dérivé du ligand **L6** est l'un des premiers obtenus avec les tripodes  $N_3O$ . Il a été montré que l'introduction d'un groupement méthyle en *ortho* de l'azote pyridiniques destabilisait le radical à cause de l'effet N-donneur moindre de l'azote. Ce complexe radicalaire présente des bandes vers  $\lambda_{max} = 418$  nm et 666 nm attribuées aux transitions  $\pi-\pi^*$ . En RPE, un système  $S_{tot} = 1$  montre que le spin du radical et celui du cuivre sont couplés ferromagnétiquement.

► le complexe dimérique dérivé du ligand **L5** a permis l'obtention du radical phénoxyde couplé au Cu(II) par oxydation avec Ce(IV). Son spectre UV-Vis présente des bandes vers  $\lambda_{max} = 415$  nm et 867 nm comme pour l'enzyme, attribuées aux transitions  $\pi-\pi^*$  du radical phénoxyde. Son spectre RPE est silencieux. Les auteurs ont suggéré que l'introduction du groupement SMe dans le but de mimer la liaison covalente entre la Cys-228 et la Tyr-272 stabilisait le radical phénoxyde (temps de demi-vie de 7 min à 20°C) et était responsable de l'absorption intense à 867 nm,

► le radical obtenu à partir du complexe monomérique dérivé du ligand **L8** (par oxydation avec Ce(IV)) présente une stabilité exceptionnelle de 288 min à 25°C malgré l'absence de groupement protecteur en *para* du phénol. Dans ce cas, les auteurs proposent, comme pour le modèle précédent, une stabilisation due aux effets électroniques du groupement en *ortho* du phénol. Cette explication a été néanmoins sujette à controverses.

*Tous ces exemples montrent que la stabilité des radicaux phénoxydes dans les complexes de Cu(II) de type  $N_3O$  dépend de nombreux facteurs structuraux. Cependant, ces derniers n'ont pas été étudiés de façon systématique.*

### IV-1.1.4 Réactivité des complexes radicalaires

Parmi les complexes décrits, seul le complexe phénoxyde-Cu(II) obtenu à partir de **L5** a fait l'objet d'une étude de réactivité vis-à-vis de divers substrats.

En conditions aérobiques ou anaérobiques, en présence d'un large excès d'alcool benzylique (à 25°C dans  $CH_3CN$ ), la disparition du radical s'accompagne de la formation stœchiométrique de benzaldéhyde (mise en évidence par chromatographie).



Aucun cycle catalytique n'a été observé en conditions aérobiques: le complexe radicalaire n'est pas reformé en présence de dioxygène.

Lorsque PhCD<sub>2</sub>OH est utilisé à la place de PhCH<sub>2</sub>OH, un effet isotopique de  $k_H / k_D = 7$  est observé, indiquant que l'étape d'abstraction d'hydrogène du substrat est l'étape cinétiquement limitante, comme pour l'enzyme.

#### IV-1.1.5 Les ligands tripodaux de type N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Les ligands tripodaux de cette famille décrits dans la littérature sont beaucoup moins nombreux que les ligands N<sub>3</sub>O. L'intérêt de ce type de ligand est qu'ils permettent, via la présence de deux phénols, de mimer dans une même entité, à la fois la Tyr-495 et la Tyr-272.

Cinq modèles marquants publiés dans la littérature sont présentés dans la suite de cette partie. Ces ligands (L9–L13) sont représentés sur la Fig 27.

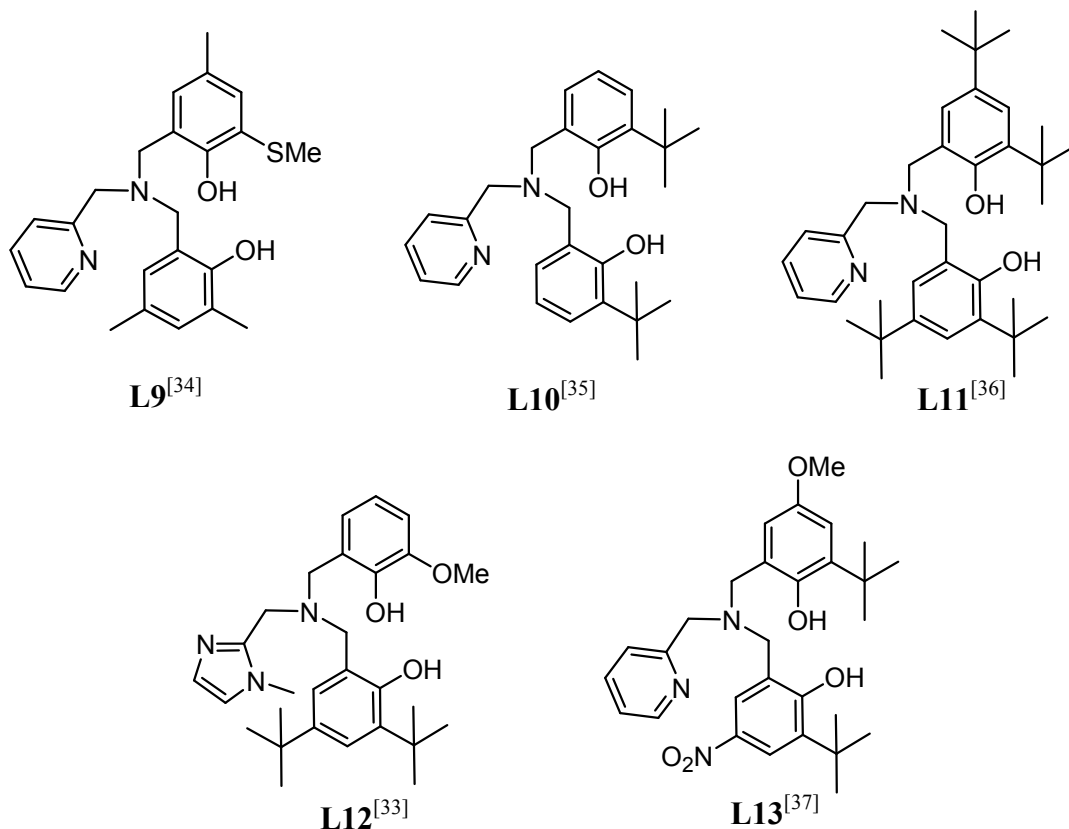


Figure 27: exemples de ligands tripodes de la série N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> étudiés dans la littérature

Ils diffèrent comme pour les ligands de type N<sub>3</sub>O par la présence de différents substituants en position *ortho* et *para* des phénols. Les phénols peuvent être identiques ou de nature différente.

#### IV-1.1.6 Obtention, oxydation et réactivité des complexes

La chimie en solution de ces ligands par rapport à celle des ligands  $N_3O$  ne diffèrent que sur un point: *la présence d'un groupement tertio-butyle en position ortho des phénols n'empêche pas d'obtenir des structures dimériques de type  $L_2Cu_2$* . L'obtention des monomères ne peut se faire que par la cassure du dimère par un solvant ou un contre ion coordinant.

► Le ligand **L9** comporte en particulier un groupement thioéther en *ortho* du phénol afin de mimer le « cross-linking » entre la Cys-228 et la Tyr-272. Le complexe monomérique de Cu(II) obtenu par cassure du dimère correspondant par la pyridine est un bon modèle structural de la GO. Cependant, le complexe montre en voltamétrie cyclique un pic anodique d'oxydation irréversible, traduisant l'instabilité du radical phénoxy: ce groupement thioether ne suffit pas à stabiliser le radical.

► Le complexe monomérique électro-oxydé issu de **L10** (obtenu par cassure du dimère correspondant par  $CH_3CN$ ), est le premier modèle de la forme active oxydée de cette série. Il reproduit en particulier les caractéristiques UV-Vis (bande à 439 nm attribuée aux transitions  $\pi-\pi^*$  du radical phénoxy) de l'enzyme. Le temps de demi-vie du radical a été estimé à 9 heures à 25°C. Par contre, en RPE, à la différence de l'enzyme, il présente un système  $S_{tot} = 1$ .

► L'addition d'un équivalent de perchlorate de cuivre (II) hexahydraté au ligand **L11** ne conduit pas à un complexe « classique » mais à la formation instantanée d'un radical phénoxy couplé au cuivre.

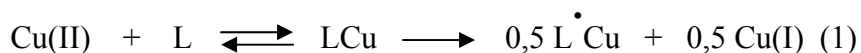
En effet, la solution verte obtenue *en boite à gant*, après addition l'addition d'un équivalent de perchlorate de cuivre, présente les caractéristiques spectroscopiques suivantes:

-en UV-Vis, présence de bandes à  $\lambda_{max} = 403$  nm et  $\lambda_{max} = 654$  nm ( $\epsilon = 2000$  et  $400$  mol<sup>-1</sup>L cm<sup>-1</sup> respectivement),

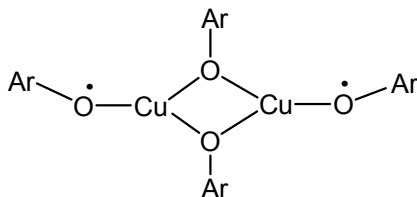
-en RPE, aucun signal.

Ces résultats démontrent la formation d'un radical phénoxy, couplé antiferromagnétiquement au métal (temps de demi-vie estimé à 12 minutes à -20°C):

Ce comportement a été interprété par **une réaction de dismutation** (1) en considérant que, d'un point de vue électronique, Cu(II)-phénoxy est équivalent à Cu(III)-phénolate:



► Pour le radical obtenu à partir du complexe du Cu(II) issu du ligand **L12**, les auteurs proposent une structure dimérique bis phénoxy-Cu(II) dans laquelle les deux ions métalliques sont pontés par deux ponts  $\mu$ -phénolato et coordonnés par deux radicaux phénoxyes non pontants:



Vu sa stabilité très importante (315 min à 20°C), les auteurs proposent que le radical soit localisé sur le méthoxy-phénol (voir ligand **L8**).

► Le dernier modèle présente (**L13**) la particularité d'avoir des phénols avec des substituants en *para* différents qui vont orienter l'oxydation sur un phénol plutôt que sur l'autre.

Le pKa du *paraméthoxyphénol* étant plus haut que celui du *paranitrophénol*, l'addition d'un équivalent d'acétate de Cu(II) (l'acétate jouant le rôle d'anion coordinant et de base) conduit à un complexe monomérique dans lequel l'oxygène du groupement *paranitrophénol* est déprotoné et situé en position équatoriale, tandis que l'oxygène du *paraméthoxyphénol* est protoné et se trouve en position axiale (Fig 28)

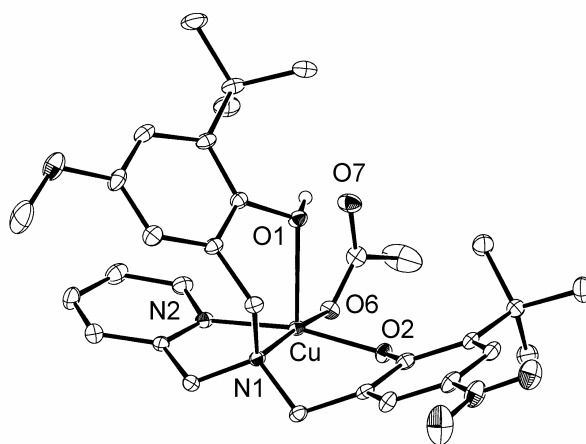


Figure 28: complexe obtenu après addition d'un équivalent de  $[\text{Cu}(\text{OAc})_2, 2 \text{H}_2\text{O}]$  au ligand **L13**

Ainsi, l'oxydation chimique ou électrochimique de ce complexe aboutit à la formation du radical phénoxy sur le *paranitrophénolate* (le *paraméthoxyphénol* étant protoné ne s'oxyde pas). Son temps de demi-vie a été estimé à une minute à 25°C.

Parmi les complexes radicalaires décrits, seul celui issu de **L13** a fait l'objet d'une étude de réactivité: en effet, il s'est avéré actif vis-à-vis de l'oxydation catalytique aérobie de l'alcool benzylique, de l'éthanol et de l'alcool néopentilique, en présence de KOH (Turnover de 300, 80, 40 par jour respectivement). Les alcools secondaires ne sont pas oxydés. Un effet isotopique ( $k_H / k_D = 8$  pour l'alcool benzylique), indique que l'étape d'abstraction d'hydrogène du substrat est l'étape cinétiquement limitante. Il constitue ainsi le premier modèle à la fois structural et fonctionnel du site actif de la GO.

On peut remarquer que les résultats concernant la stabilité des radicaux issus des ligands tripodaux de type  $N_2O_2$  sont disparates.

#### IV-1.2 Les modèles dérivés de triazacyclononane (TACN)

Il existe trois grands types de modèles dérivés de triazacyclononane: les modèles possédant un, deux ou trois phénols greffés sur les azotes du cycle (**L14–L17**).

Des complexes de Cu(II) obtenus ont été cristallisés sous la forme phénolate-cuivre, bis phénolate-cuivre ou sous une forme mixte phénol / phénolate cuivre. Des exemples sont présentés dans le Tableau 3. *A la différence des modèles de type  $N_3O$  ou  $N_2O_2$ , le cuivre(II) est dans un environnement pyramide à base carrée avec le ou les phénolates systématiquement en position équatoriale, mimant ainsi la Tyr-272. La distance Cu-O est relativement courte (~ 1,85-1,95 Å) tandis que l'azote axial se trouve à des distances relativement grandes (plus de 2,3 Å).*

► Le premier exemple présenté (**L14**) est un modèle possédant un seul phénol. La substitution en *ortho* de ce dernier est un groupement SMe, mimant la Cys-228. Cependant l'oxydation du complexe n'aboutit pas à la formation du radical phénoxy (pic anodique irréversible en voltamétrie cyclique), probablement dû à la protection insuffisante du groupement Me en *para* du phénol.

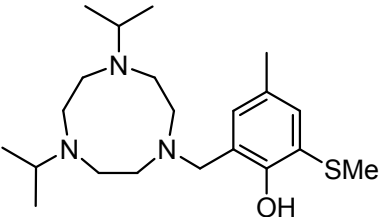
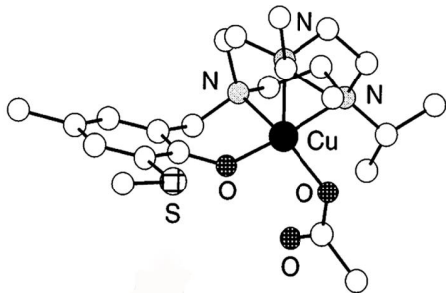
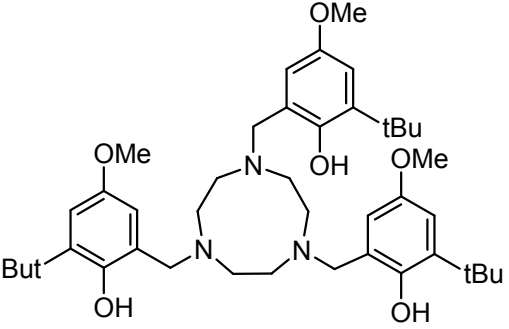
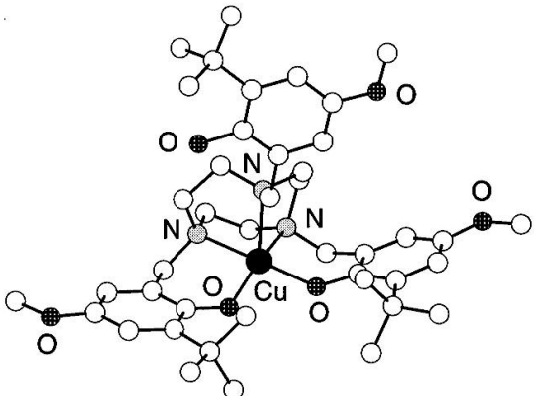
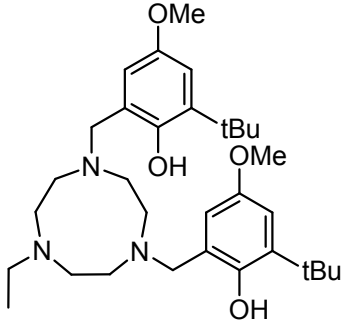
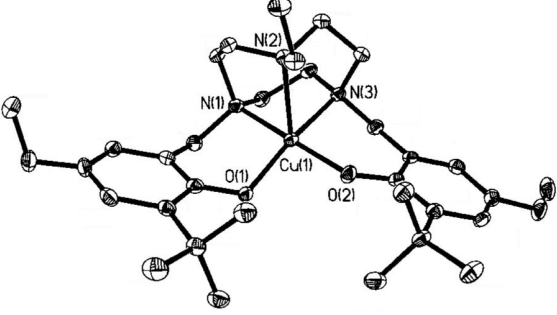
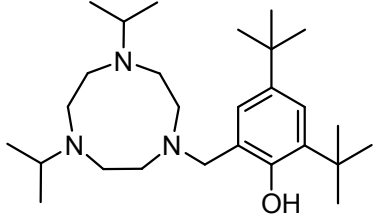
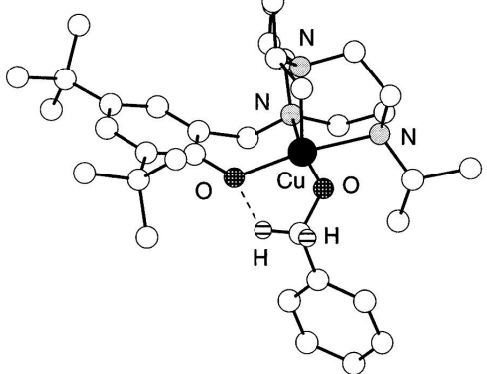
Ligands utilisés	Complexes obtenus	Réf
 <p style="text-align: center;"><b>L14</b></p>		[38]
 <p style="text-align: center;"><b>L15</b></p>		[39]
 <p style="text-align: center;"><b>L16</b></p>		[40]
 <p style="text-align: center;"><b>L17</b></p>		[41]

Tableau 3: exemples de complexes de Cu(II) issus de TACN possédant un, deux ou trois phénols

► Le second modèle possède la particularité d'avoir trois phénols (**L15**). Contrairement au complexe précédent, la substitution de la position *para* par un groupement méthoxyle a permis l'obtention d'un radical phénoxy sur l'un des phénolates coordonnant. On note que le troisième phénol ne coordine pas le métal.

Ainsi, des équilibres acido-basiques entre les différentes formes du complexes (phénol, phénolate, et mixtes: phénol/phénolate, phénol/phénoxy et phénolate/phénoxy) du complexe ont été mis en évidence (Fig 29).

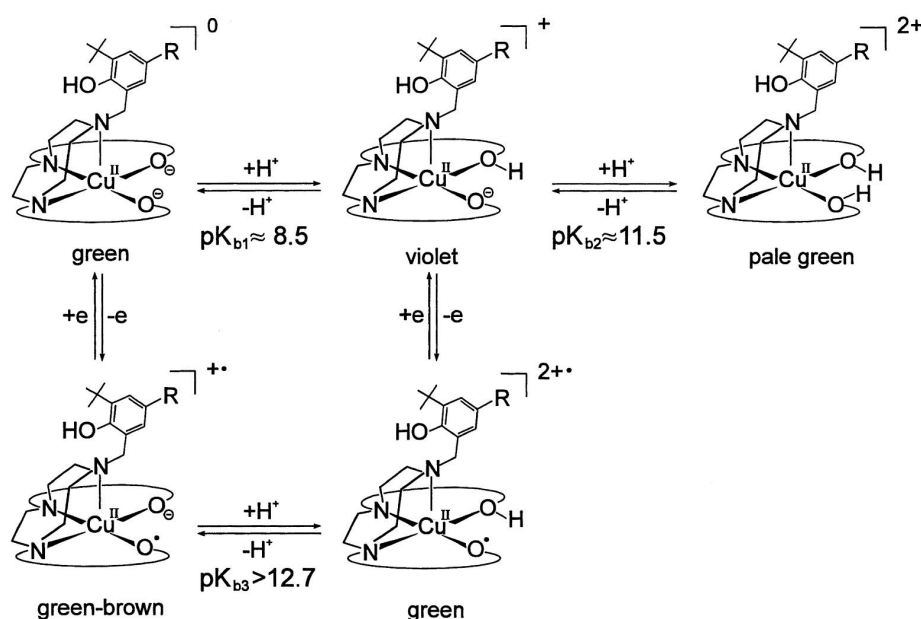


Figure 29: les équilibres entre les différentes formes du complexes

► Le complexe formé à partir de (**L16**) a été le premier exemple de systèmes comprenant deux radicaux phénoxyes couplés à un Cu(II). Le ligand précurseur possède deux fonctions phénols avec comme pour l'exemple précédent, des groupements méthoxyles en position *para*.

Ainsi, Wieghardt *et al.* ont montré que l'oxydation électrochimique à deux électrons de ce complexe de Cu(II) conduit au complexe radicalaire bis-phénoxy-Cu(II) (Fig 30)<sup>[40]</sup>: la RPE montre en particulier la présence d'un système  $S_{tot} = 3/2$  fondamental, résultant du couplage ferromagnétique entre les spins des radicaux et du Cu(II).

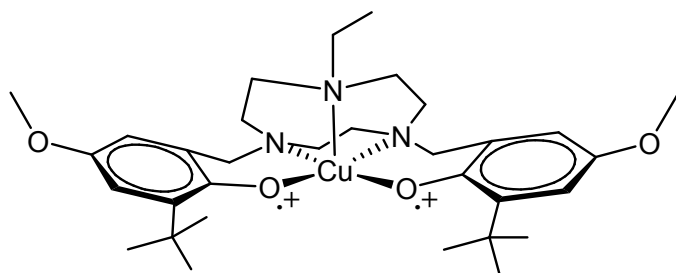


Figure 30: complexe TACN bis-phénoxy-cuivre(II) décrit par Wiegardt *et al.*

► Dans le but de modéliser l'interaction du substrat et de l'enzyme, l'équipe de Tolman a pu isoler, à partir du ligand **L17**, l'adduit du complexe de Cu(II) avec le benzylate de sodium<sup>[41]</sup>: une structure cristallographique de l'adduit alcool-complexe a été obtenue (Tableau précédent): le cuivre est dans un environnement pyramide à base carrée. La distance Cu(II)-O alcoolate est relativement courte (1,89 Å), impliquant une forte interaction entre le substrat et le cuivre. Un fait remarquable est l'existence d'une liaison hydrogène entre un des protons benzyliques et le phénolate (2,36 Å), suggérant dans le mécanisme enzymatique une pré-organisation O<sup>•</sup>...H-C<sub>α</sub> dans l'étape d'abstraction d'hydrogène par le radical Tyr-272<sup>•</sup>.

Ce modèle est également l'un des premiers à avoir reproduit la réactivité de l'enzyme: en effet, l'électro-oxydation à un électron de cet adduit aboutit à la formation de benzaldéhyde, suggérant un intermédiaire radicalaire de type phénoxy-Cu(II).

### IV-1.3 Les modèles de type salen

La structure générale des ligands de type salen est montrée sur la Fig 31: la présence de deux phénols et deux atomes azotes offre ainsi une sphère de coordination de type N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Deux formes ont été reportées dans la littérature, l'une avec des bras de type imine (forme oxydée), l'autre avec des bras de type amine (forme réduite). Ces ligands ont été décrits avec différents substituants en *ortho* et *para* des phénols ainsi qu'avec des connecteurs (*Z*) variés.

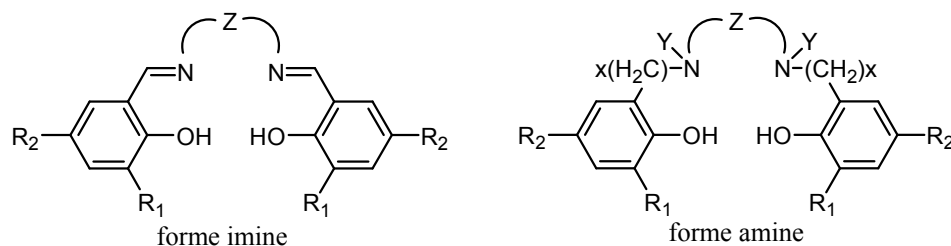


Figure 31: les deux formes, imine ou amine, des ligands de type salen

A l'instar des modèles tripodaux de type  $N_3O$ , des complexes monomériques ne sont obtenus que lorsqu'un groupement tertio-butyle est présent en *ortho* du phénol. Le métal est *tétracoordinné* par les deux oxygènes phénoliques et les deux atomes d'azote.

La géométrie autour du métal est plan carré, distordue vers le tétraèdre. Cette distorsion est d'autant plus grande que les substituants du phénol sont plus volumineux, ou que l'espaceur Z est constitué de trois carbones ou plus.

Cinq exemples de ligands de type salen (**L18–L22**) et de leurs complexes de cuivre sont présentés dans le Tableau 4.

► *Le complexe de Cu(II) issu du ligand L18 est le premier modèle décrit reproduisant la chimie de la GO (1986).* Un mélange d'alcool primaire (éthanol, propanol, hydroxy-acétone), de potasse et de complexe (non radicalaire), sous une atmosphère de dioxygène à 40°C pendant 10 heures, aboutit à la formation de l'aldéhyde correspondant (rendements faibles). A l'époque, la structure de la GO n'était pas connue, les auteurs n'ont donc pas proposé de mécanisme d'oxydation impliquant métal et radical.

► Le second complexe présenté est le premier modèle de type salen sous forme amine présentant une activité oxydante. L'électro-oxydation du complexe, en présence de KOH et d'alcool primaire (éthanol, méthanol, isopropanol et butanol) aboutit à l'aldéhyde correspondante avec un turnover proche de 32.

De plus, le complexe radicalaire a pu être engendré par oxydation au Ce(IV): il présente les caractéristiques (bandes à 440 et 610 nm des transitions  $\pi-\pi^*$  et spectre silencieux en RPE) typiques d'un radical phénoxy couplé antiferromagnétiquement au Cu(II).

► Le complexe de Cu(II) issu du ligand **L20** a permis l'obtention, par oxydation avec un dérivé de l'antimoine, d'un radical phénoxy couplé au Cu(II) (RPE silencieuse et transition  $\pi-\pi^*$ ) qui présente une activité oxydante (réaction stœchiométrique) vis-à-vis de l'alcool benzylique: les auteurs ont proposé que cette activité résulte de la géométrie plan carré fortement distordue vers le tétraèdre (Tableau précédent). En synthétisant des dérivés de ce complexe (avec des substituants différents sur les phénols), les auteurs ont démontré que la présence d'un substituant thioéther en *ortho* du phénoxy n'est pas indispensable à l'activité oxydante des complexes.



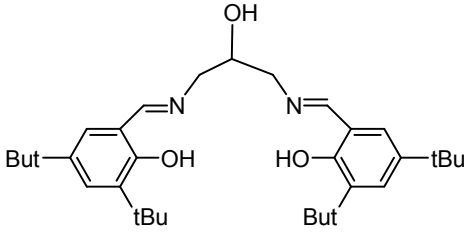
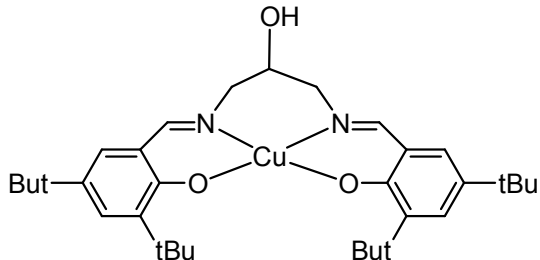
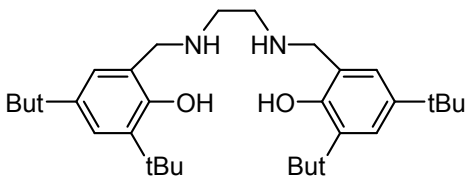
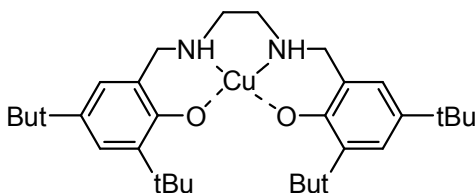
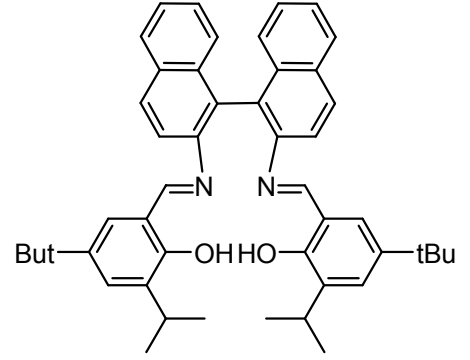
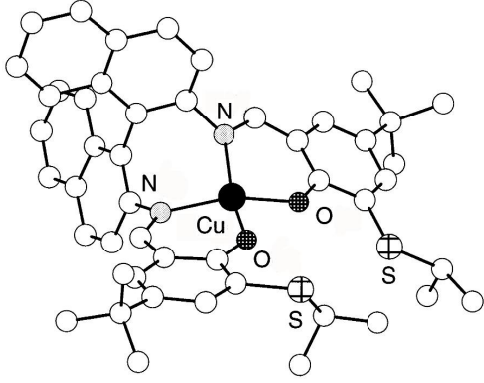
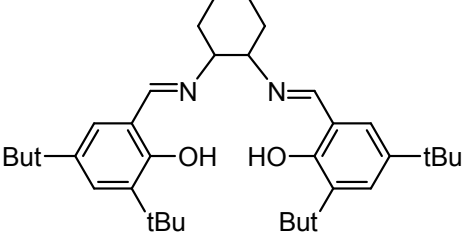
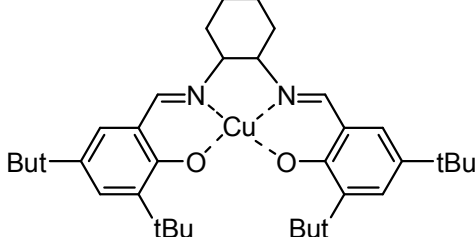
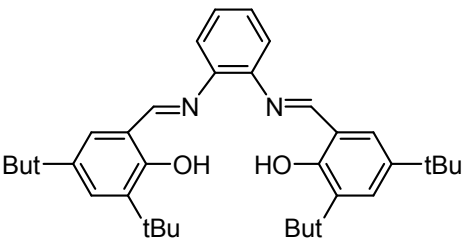
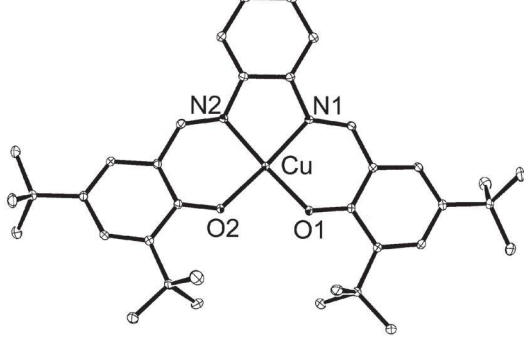
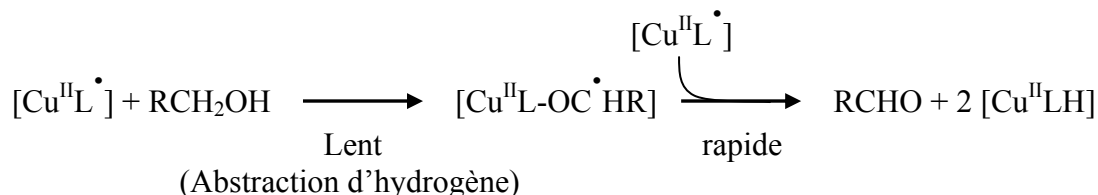
Ligands utilisés	Complexes obtenus	Réf
 <p style="text-align: center;"><b>L18</b></p>	 <p style="text-align: right;">[42]</p>	
 <p style="text-align: center;"><b>L19</b></p>	 <p style="text-align: right;">[43]</p>	
 <p style="text-align: center;"><b>L20</b></p>	 <p style="text-align: right;">[44] [45]</p>	
 <p style="text-align: center;"><b>L21</b></p>	 <p style="text-align: right;">[46] [47]</p>	
 <p style="text-align: center;"><b>L22</b></p>	 <p style="text-align: right;">[48]</p>	

Tableau 4: exemples de ligands salen et des complexes de Cu(II) obtenus

► Le complexe radicalaire du ligand **L21** est également actif pour l'oxydation de l'alcool benzylique: une stœchiométrie 2/1 = complexe radicalaire / substrat a été mise en évidence: à la différence de la GO, le mécanisme d'oxydation ne fait pas intervenir le Cu(II) (couple Cu(II) / Cu(I)), seuls les radicaux phénoxyles interviennent (couple phénoxyde / phénolate).

Le mécanisme suivant a été proposé:



Un effet isotopique extrêmement important ( $k^{\text{H}} / k^{\text{D}} = 19$ ) indique que l'étape d'abstraction d'hydrogène du substrat est l'étape cinétiquement limitante. Ce fort effet isotopique n'a pu cependant être expliqué.

► Enfin, l'oxydation à deux électrons du complexe obtenu à partir de **L22** a abouti à un système bis phénoxyde-Cu(II) avec couplage ferromagnétique des trois spins (état fondamental  $S_{\text{tot}} = 3/2$ ). Les auteurs suggèrent qu'un espaceur rigide *orthophénylène*-diamine est primordial pour maintenir les radicaux phénoxydes coordonnés au métal.

## IV-1.4 Autres modèles

### IV-1.4.1 Un dérivé de borane

Des complexes n'appartenant pas aux types de modèles présentés précédemment ont également été décrits dans le cadre de modèle de la forme active oxydée ou inactive de la GO.

Citons le complexe<sup>[49]</sup> contenant un ligand de type borane représenté sur la Fig 32. Le Cu(II) est dans un environnement pyramide à base carrée dans laquelle le 2-hydroxy-3-méthylsulfanyl-5-méthylbenzaldéhyde complète la sphère de coordination du Cu(II) par le phénolate et l'aldéhyde, en position équatoriale. Ce complexe présente une oxydation réversible, centrée sur le phénolate ( $E_{1/2} = 530 \text{ mV} / \text{Fc}^+/\text{Fc}$ ), bien que le phénolate ne soit pas protégé en *para* par un groupement résistant (tBu...).

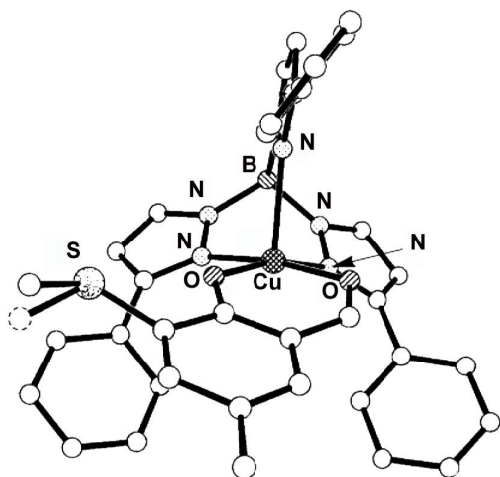


Figure 32: complexe modèle de la forme inactive de la GO (R1,R2=Ph,H)

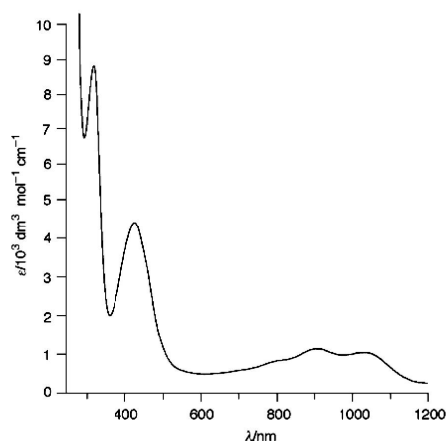


Figure 33: spectre d'absorption UV-Vis du complexe électro-oxydé à -80°C

En spectroscopie UV-Vis (Fig 33), ce complexe est le premier à avoir décrit des transitions de basse énergie ( $> 800$  nm): ceci a permis de donner un début d'interprétation du spectre de la forme oxydée de la GO, en suggérant que les bandes observées à  $\lambda_{\max} = 800$  nm soient dues (en partie) au radical tyrosinyle.

#### IV-1.4.2 Semiquinones

Nous citerons ce modèle de Wieghardt *et al.* décrit<sup>[50]</sup> dans le cadre de modèles structuraux et fonctionnels de la GO (Fig 34).

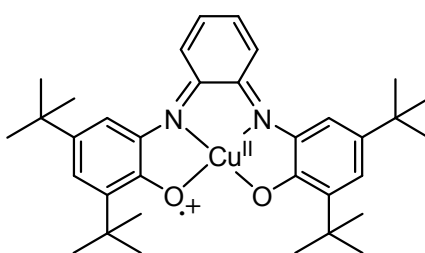
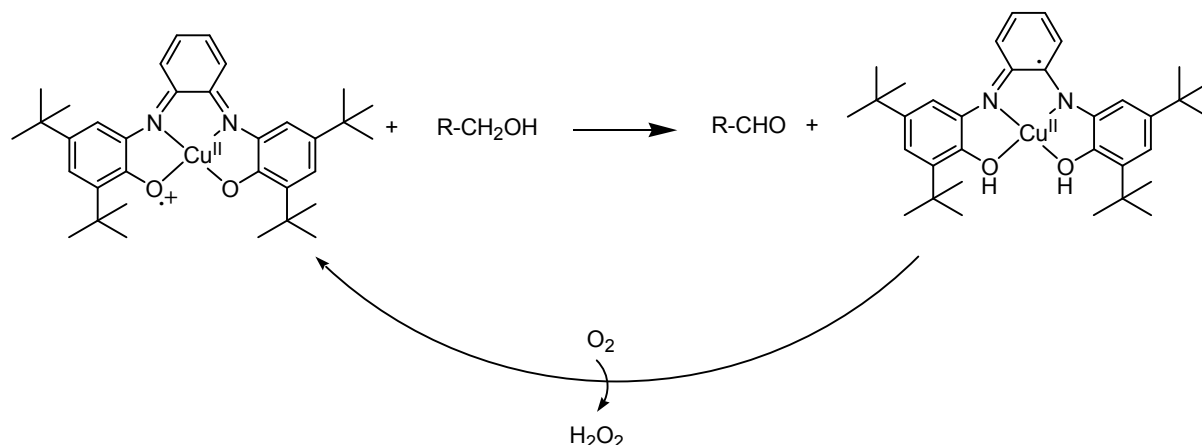


Figure 34: complexe bis phénoxy-Cu(II) dérivé de diimino-semiquinone

Ce complexe radicalaire dérivé de diimino-semiquinone présente en RPE un spectre silencieux. Ce système s'est avéré efficace dans l'oxydation catalytique d'alcool primaire en aldéhyde, tel l'éthanol et le méthanol avec des turnover respectifs de 20 et 79. Cependant, dans le mécanisme d'oxydation, il ne fait pas intervenir le Cu(II) (couple Cu(II) / Cu(I)): seuls les radicaux phénoxyles sont mis en jeu (couple phénoxyle / phénolate) selon:



Signalons également du même auteur, l'analogie soufré (Fig 35) du complexe précédent<sup>[51]</sup>. Il présente en voltamétrie cyclique une vague d'oxydation irréversible centrée sur le ligand, traduisant l'instabilité du radical phénoxy: à l'inverse du complexe précédent, l'oxydation de ce dérivé de thiosemiquinone ne permet pas d'engendrer de radical (instable).

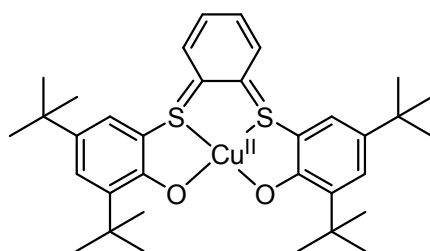


Figure 35: complexe dérivé de thiosemiquinone

#### IV-1.4.3 Thioéther

Ce complexe radicalaire<sup>[52]</sup> est un peu particulier, puisqu'il s'agit d'un complexe dimérique possédant deux ponts  $\mu$ -phénolato et deux radicaux phénoxyes (structure supposée, Fig 36). Ce système est silencieux en RPE et présente une bande à 404 nm attribuée aux radicaux phénoxyes.

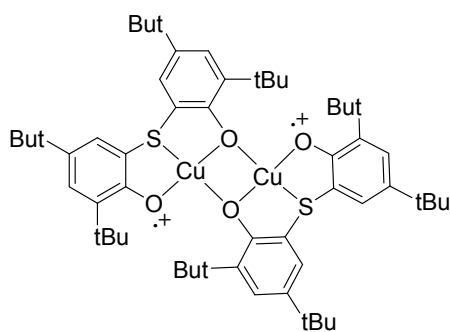


Figure 36: complexe dimérique radicalaire dérivé de thioéther

Ce dimère est capable de catalyser de façon très efficace l'oxydation d'alcools primaires (éthanol, alcool benzylique) en aldéhydes correspondants avec production concomitante de  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Par exemple, 630 turnovers ont été obtenus pour l'éthanol, avec un rendement de 60 % après 12 heures de réaction, ce qui est remarquable pour un complexe biomimétique. A l'instar du modèle précédent, seuls les radicaux phénoxyes interviennent dans le mécanisme d'oxydation.

Par contre, à la différence de l'enzyme, une réactivité vis à vis des alcools secondaires a été mise en évidence: certains de ces alcools (isopropanol, alcool benzylique) s'oxydent en diol ou en dicétone par couplage radicalaire entre deux molécules de substrat. Les mécanismes proposés pour ces oxydations sont présentés sur la Fig 37.

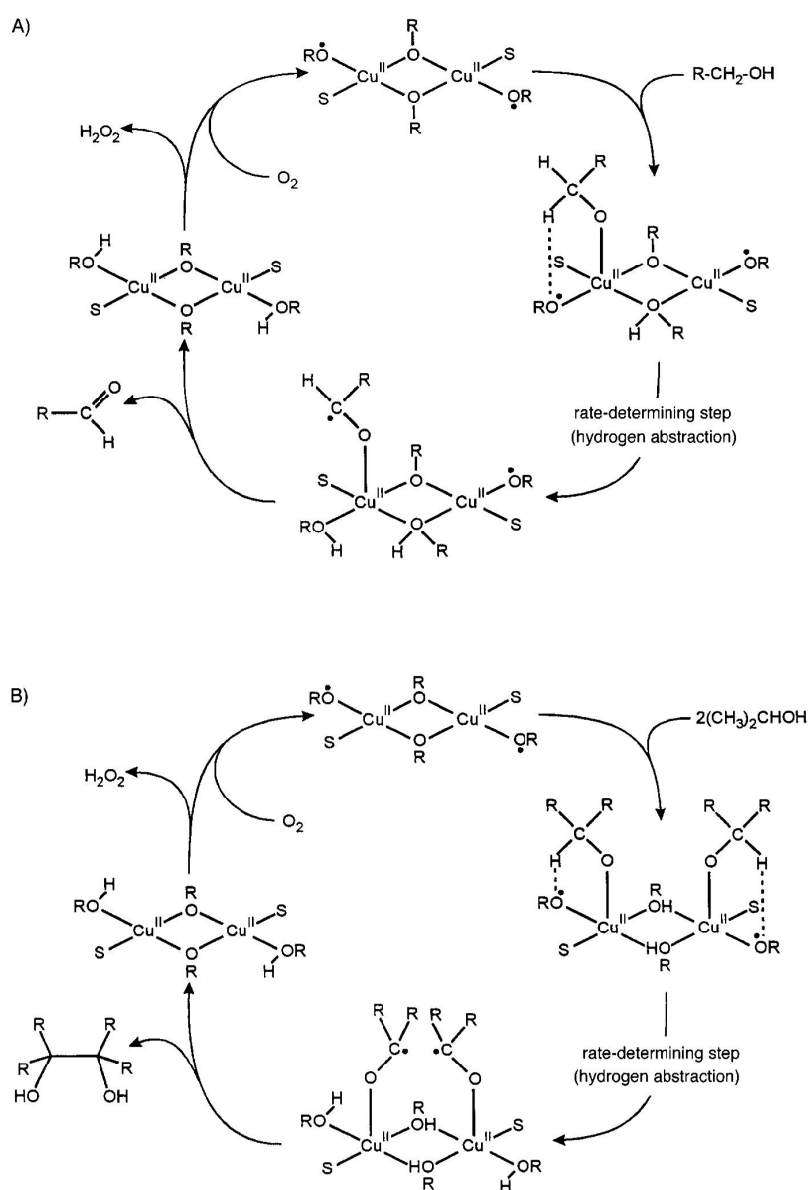


Figure 37: mécanismes proposés par Wieghardt *et al.* pour l'oxydation des alcools primaires en aldéhyde (A) et l'oxydation des alcools secondaires en diols (B)

## IV-2 Les modèles de la forme réduite

Les complexes de Cu(I), modèles de la forme active réduite de la GO sont peu nombreux, probablement à cause des difficultés de préparation liées à leur instabilité (réactivité) intrinsèque: Ils doivent être préparés sous gaz inertes, à l'abri de toute contamination par O<sub>2</sub>.

Sur le Tableau 5, figure deux exemples de complexes de Cu(I) cristallisés.

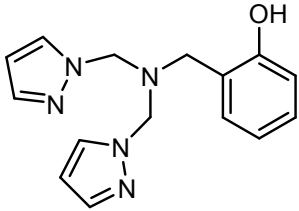
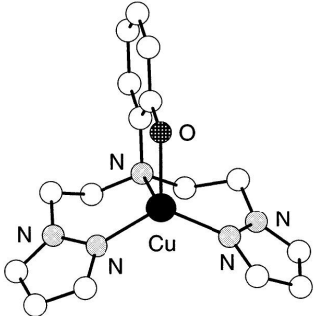
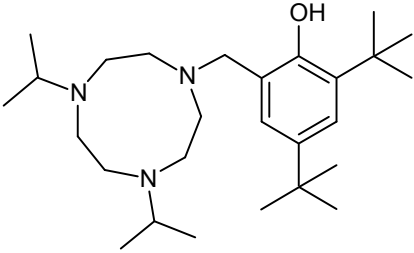
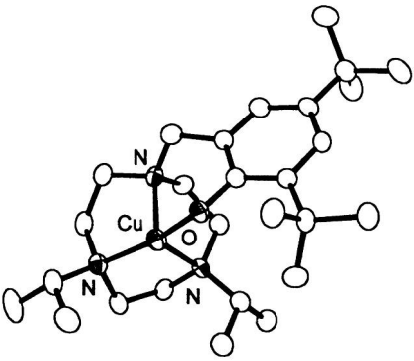
Ligands utilisés	Complexes de Cu(I) obtenus	Réf
		[53]
		[54]

Tableau 5: deux exemples de complexes de Cu(I) cristallisés

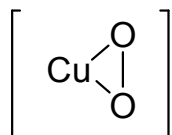
► Le premier exemple est un complexe monomère, formé à partir d'un ligand de type bis(pyrazolyl)alkylamine et d'un sel de Cu(I) [Cu<sup>I</sup>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>, BF<sub>4</sub>].

L'environnement géométrique autour du métal est une pyramide trigonale distordue (distance moyenne de 2,03 Å entre le métal et les atomes coordonnant). Le cuivre est coordonné à deux azotes et à l'oxygène du phénolate (au lieu d'un phénol comme cela est supposé pour l'enzyme: tyrosine plutôt que tyrosinate).

La réactivité vis-à-vis du dioxygène n'a pas été étudiée. Ce complexe demeure néanmoins un modèle structural de la forme réduite de la GO.

► Le second exemple est complexe dérivé d'un TACN, avec un phénol protégé greffé sur un des azotes du cycle. il a été préparé à partir de l'organo-silano cuivre [Me<sub>3</sub>SiCH<sub>2</sub>Cu<sup>I</sup>]<sub>4</sub>.

Le Cu(I) est tétracoordiné avec une distance moyenne de 2,13 Å autour du métal. Ici aussi, une coordination de type phénolate est mise en évidence. L'étude de la réactivité avec un excès de dioxygène à -78°C montre que le complexe réagit rapidement avec O<sub>2</sub> pour donner une nouvelle espèce: Cette dernière a été caractérisée comme étant un adduit peroxo-Cu(II) « side-one »:

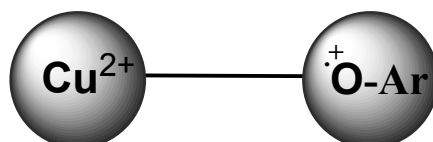


Ce complexe est le premier décrit avec un tel adduit comprenant un substituant phénolique dans la sphère de coordination du cuivre. Cependant, aucune évolution vers un complexe phénoxy-Cu(II) n'a été constatée.

# Chapitre I: préparation des complexes radical phénoxy-Cu(II), modèles biomimétiques du site actif de la Galactose Oxydase

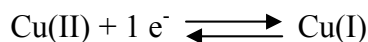
## I- Introduction

Dans ce chapitre sont décrits la synthèse et la caractérisation de complexes biomimétiques de la forme active de la GO reproduisant l'association métal-radical existant dans l'enzyme:

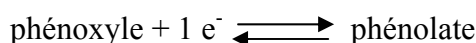


Dans cette association,

- ▶ un équivalent oxydant peut être emmagasiné grâce au Cu(II):



- ▶ un deuxième équivalent oxydant peut être stocké par le radical phénoxy:



Après avoir justifié nos choix concernant la structure des ligands modèles utilisés par rapport à ceux décrits dans la littérature, nous présenterons, dans une première partie, la préparation et la caractérisation de leurs complexes de Cu(II) par spectroscopie UV-Vis, RPE, par électrochimie et diffraction des rayons X.

Dans une seconde partie, nous détaillerons la préparation des complexes radical phénoxy-Cu(II) ainsi que leurs propriétés spectroscopiques (UV-Vis et RPE) et leurs stabilités.

*L'objectif est de rechercher le ou les ligands qui permettront d'obtenir un complexe radicalaire suffisamment stable, pouvant servir dans la suite du travail.*

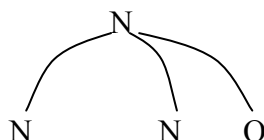
Par ailleurs, il serait intéressant de montrer que ces complexes radicalaires présentent également une bonne réactivité lors de l'oxydation des alcools primaires.



## II- Choix structuraux: ligands tripodaux de type N<sub>3</sub>O

### II-1 Ligands utilisés

Pour mimer le *site actif de la GO constitué de deux tyrosines et de deux histidines*, nous avons choisis des ligands tripodes de type N<sub>3</sub>O dont la structure contient un azote pivot central, deux pyridines et un phénol:



Les principaux avantages de ce type de ligands sont:

- ▶ la possibilité de modifier la structure du complexe de cuivre et les propriétés électroniques du phénol,
- ▶ une oxydation centrée sur le seul phénol présent ; par comparaison, les complexes de type N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> possédant deux phénols (tripode ou salen) ne permettent pas de prévoir simplement lequel s'oxyde en premier ; la présence d'un seul phénol n'est pas un handicap car notre objectif n'est pas la recherche d'un modèle systématiquement fonctionnel,
- ▶ par le choix du substituant en *ortho* du phénol, la formation de complexe monomère ou dimère peut être contrôlée, ce qui n'est pas le cas avec les ligands tripodaux de type N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> qui aboutissent systématiquement à la formation de dimères.

La structure générale des ligands étudiés est présentée sur la Fig 38.

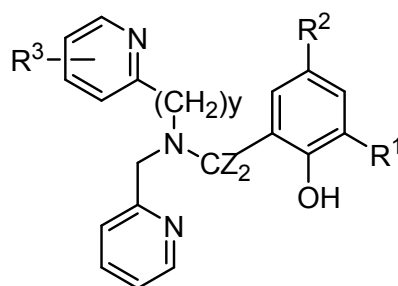


Figure 38: structure générale des ligands N<sub>3</sub>O utilisés

Nous avons fait varier différents paramètres structuraux:

- divers substituants  $R^1$  en *ortho* du phénol ( $R^1 = \text{OMe}, \text{tBu}$ ) ont été testés dans le but d'observer leurs effets sur la formation soit de complexes monomères, soit de complexes dimères,

- différents substituants  $R^2$  ont été introduits en *para* du phénol pour modifier les effets électroniques (groupe électro-attracteurs  $\text{NO}_2, \text{CF}_3, \text{F}$ , benzimidazole ou électro-donneur  $\text{OMe}, \text{tBu}$ ) et agir sur la stabilité du radical,

- la longueur de l'espaceur entre la pyridine et l'azote tripodal a été modulée ( $y = 1, 2$ ) de façon à modifier la flexibilité du bras,

- un substituant méthyle a été introduit en *ortho* de l'azote d'une des pyridines ( $R^3 = \text{Me}$ ) de manière à modifier l'encombrement stérique et changer la basicité de l'azote,

- une des pyridines a été remplacée par une quinoléine, afin d'une part d'augmenter l'encombrement stérique (comme dans le cas précédent) et d'autre part, de permettre l'introduction d'un atome de fluor (en position 6),

- les hydrogènes benzyliques ont été substitués par des deutériums ( $Z = \text{D}$ ).

## II-2 Notation des ligands

Les formules des ligands et leurs notations sont présentées dans le Tableau 6.

Les ligands  $\text{N}_3\text{O}$  ont été nommés de la façon suivante :



Avec:

$\mathbf{R}^1$  = groupement en position *ortho* du phénol ( $\text{tBu}, \text{OMe}, \text{Me}$ ),

$\mathbf{R}^2$  = groupement en position *para* du phénol ( $\text{tBu}, \text{OMe}, \text{NO}_2, \text{F}, \text{CF}_3, \ll \text{benz} \gg$  (benzimidazole),  $\ll \text{benzH} \gg$  (benzimidazolium)),

$\mathbf{H}$  = proton phénolique.

Dans les cas où l'un des "bras" du tripode portant une pyridine est modifié ou lorsque le ligand est deutéré en position benzylique du phénol, ils seront notés:



Avec:

$\mathbf{X} = \ll \mathbf{D} \gg$  pour ligand deutéré en position benzylique du phénol,

$\mathbf{X} = \ll \mathbf{Q} \gg$  pour le remplacement d'une pyridine par une quinoléine substituée par un atome de fluor en position 6),

$\mathbf{X} = \ll \mathbf{Et} \gg$  pour le remplacement d'un bras méthylpyridine par un bras éthylpyridine,

X = "Met" pour le remplacement d'une pyridine par une pyridine contenant un groupement méthyle en position *ortho* de l'azote.

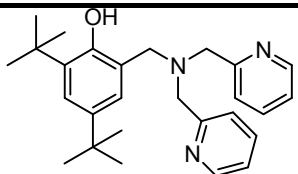
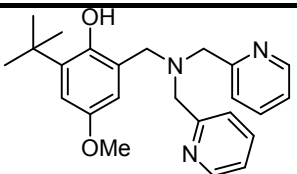
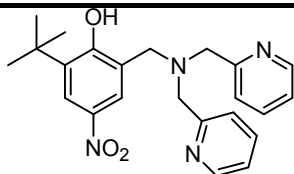
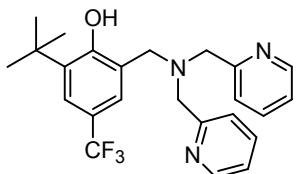
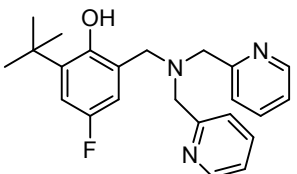
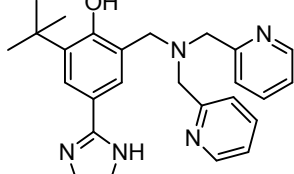
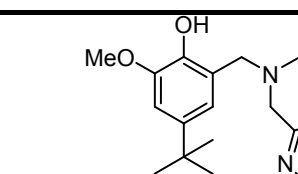
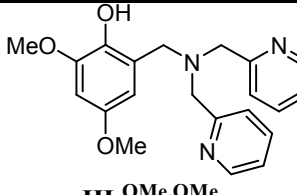
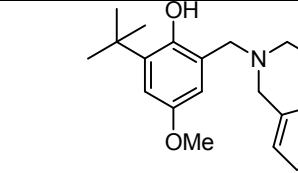
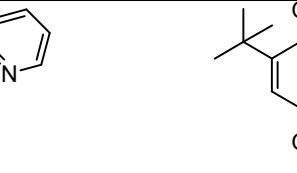
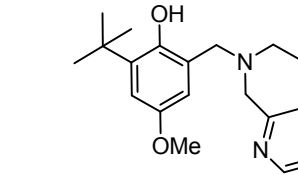
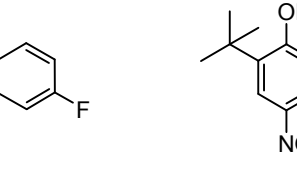
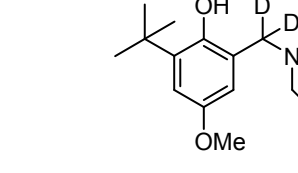
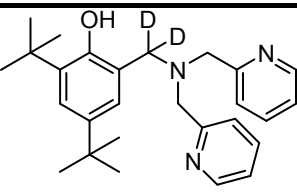
Caractéristiques	Formules des ligands		
$R^1 = tBu$ $R^2 = \text{varie}$	 HL tBu,tBu	 HL tBu,OMe	 HL tBu,NO2
$R^1 = tBu$ $R^2 = \text{varie}$	 HL tBu,CF3	 HL tBu,F	 HL tBu,benz
$R^1 = OMe$ $R^2 = \text{varie}$	 HL OMe,tBu	 HL OMe,OMe	
$R^1 = tBu$ $R^2 = \text{varie}$ Modification de la partie pyridinique	 HL Et tBu,OMe	 HL Met tBu,OMe	
	 HL Q tBu,OMe	 HL Q tBu,NO2	
$R^1 = tBu$ $R^2 = \text{varie}$ Deutération en position benzylique	 HL D tBu,OMe	 HL D tBu,tBu	

Tableau 6: ligands N<sub>3</sub>O synthétisés et classés selon leurs caractéristiques structurales

### III- Synthèse des ligands tripodaux: deux réactions clef

La synthèse de ces ligands met en jeu, outre les étapes pour préparer les précurseurs (phénols substitués et amines secondaires), une étape finale clef pouvant être:

► la réaction de Mannich entre un phénol substitué, une amine secondaire et le formaldéhyde,

► l'amination réductrice entre un aldéhyde salicylique et une amine secondaire.

Il existe également une autre méthode de synthèse possible, l'alkylation d'amine secondaire, qui n'a pas été utilisée dans ce travail.

#### III-1 La réaction de Mannich

La réaction de Mannich<sup>[55-58]</sup> est une méthode de choix pour la formation de liaison carbone-carbone. Ces réactions s'effectuent dans des solvants protiques (eau, alcool). Un mélange mole à mole des trois réactifs à reflux dans l'éthanol ou un mélange éthanol / eau pendant 12 heures environ conduit à la formation du ligand tripodal avec des rendements variables (> 30 %).

Le mécanisme général de la réaction entre une amine secondaire, le formaldéhyde et un phénol substitué est présenté sur la Fig 39.

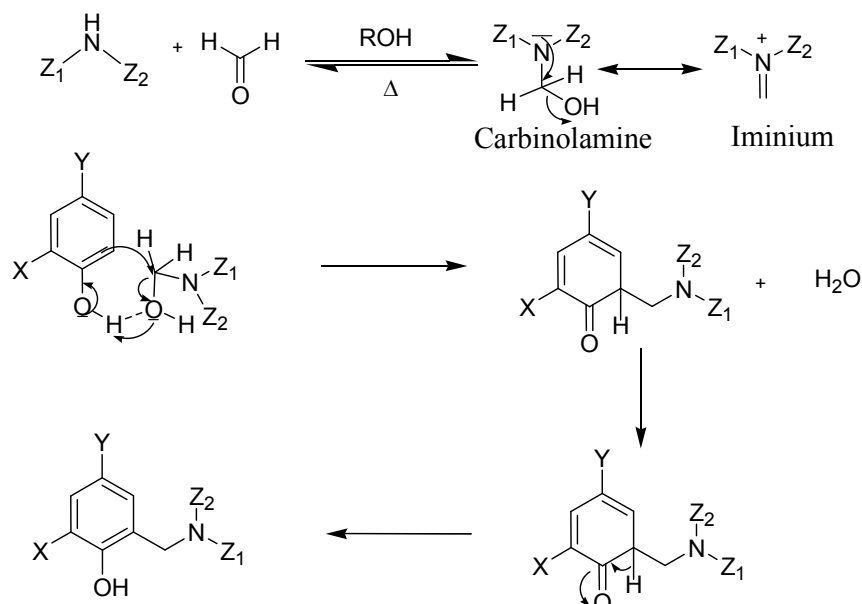


Figure 39: mécanisme proposé pour la réaction de Mannich entre une amine secondaire et un phénol en milieu alcoolique ou aqueux

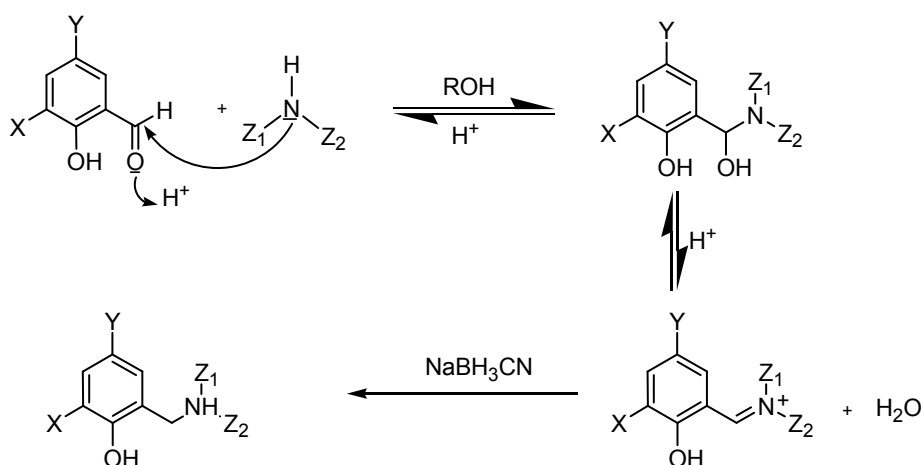
La première étape de la réaction est la condensation de l'amine secondaire sur le formaldéhyde qui aboutit au carbinolamine à haut pH ou à l'iminium à bas pH. Ces espèces réagissent ensuite avec le phénol (substitution nucléophile) pour conduire au tripode désiré.

### III-2 L'amination réductrice

Cette réaction est également très efficace pour coupler un aldéhyde et une amine secondaire. Elle s'effectue en général dans le méthanol ou dans l'éthanol à température ambiante. Quelques gouttes d'acide acétique sont ajoutées pour diminuer le pH et se placer dans la gamme optimale de pH de formation de l'iminium (pH ~ 4-5).

Dans un premier temps, l'aldéhyde et l'amine secondaire sont mélangés mole à mole dans le solvant. On ajoute alors un équivalent de cyanoborohydrure de sodium, par petites fractions au cours d'une journée. Après le dernier ajout, le mélange est laissé sous agitation pendant quelques heures. Les rendements de cette réaction sont relativement variables (30-70 %).

Le mécanisme de cette réaction est présenté sur la Fig 40: l'iminium qui se forme est en équilibre avec les deux réactifs de départ: le cyanoborohydrure ne doit pas être additionné en une fois pour éviter la réduction d'une grande quantité d'aldéhyde. Il faut laisser un certain temps entre chaque ajout pour que l'équilibre se déplace vers la formation de l'iminium.



**Figure 40: mécanisme proposé pour la réaction d'amination réductrice entre une amine secondaire et un aldéhyde en milieu alcoolique**

L'une ou l'autre de ces deux méthodes a été choisie en fonction de son efficacité pour l'obtention d'un ligand considéré. Lorsque du paraformaldéhyde deutéré est utilisé, on obtient le ligand analogue deutéré en position benzylique.

## IV- Préparation des complexes de cuivre (II)

### IV-1 Synthèse des complexes

Les complexes ont été préparés à partir des ligands en utilisant comme sel de cuivre le perchlorate de cuivre (II) hexahydraté, le triflate de cuivre (II) anhydre ou le chlorure de Cu(I) (un seul cas), avec ou sans Et<sub>3</sub>N. Le solvant utilisé est l'acétonitrile ou le dichlorométhane.

Différents types de complexes peuvent être obtenus en fonction de la nature du substituant R<sup>1</sup>, de la présence ou non de Et<sub>3</sub>N et de la nature du solvant:

- **des complexes phénolates dimères,**
- **des complexes phénolates monomères,**
- **des complexes phénols monomères.**

L'obtention de ces différents complexes est représentée sur la Fig 41.

► Dans le cas où R<sup>1</sup> = tBu, deux types de complexes monomères ont été synthétisés:

- en l'absence de triéthylamine, **les complexes phénols** où l'oxygène phénolique reste protoné sont obtenus.

- en présence de triéthylamine, les **complexes phénolates** sont engendrés.

► Dans le cas où R<sup>1</sup> = OMe, les ligands donnent systématiquement en présence de base et d'un sel de Cu(II) des complexes phénolates avec une **structure dimérique**, comprenant deux ligands et deux Cu(II) pontés par deux ponts μ-phénolato.

► **Les complexes phénolates dimères obtenus peuvent être convertis en complexes phénolates monomères** par addition de pyridine en excès. Cette préparation est décrite au § V-5.

On constate que tous les complexes possédant un groupement tertibutyle en *ortho* du phénol donnent systématiquement des structures monomériques, ce qui n'est pas le cas avec un substituant méthoxyle, notablement pour des raisons d'ordre stérique: *les groupements tertibutyles, plus encombrants que les groupements méthoxyles, empêchent une dimérisation.*

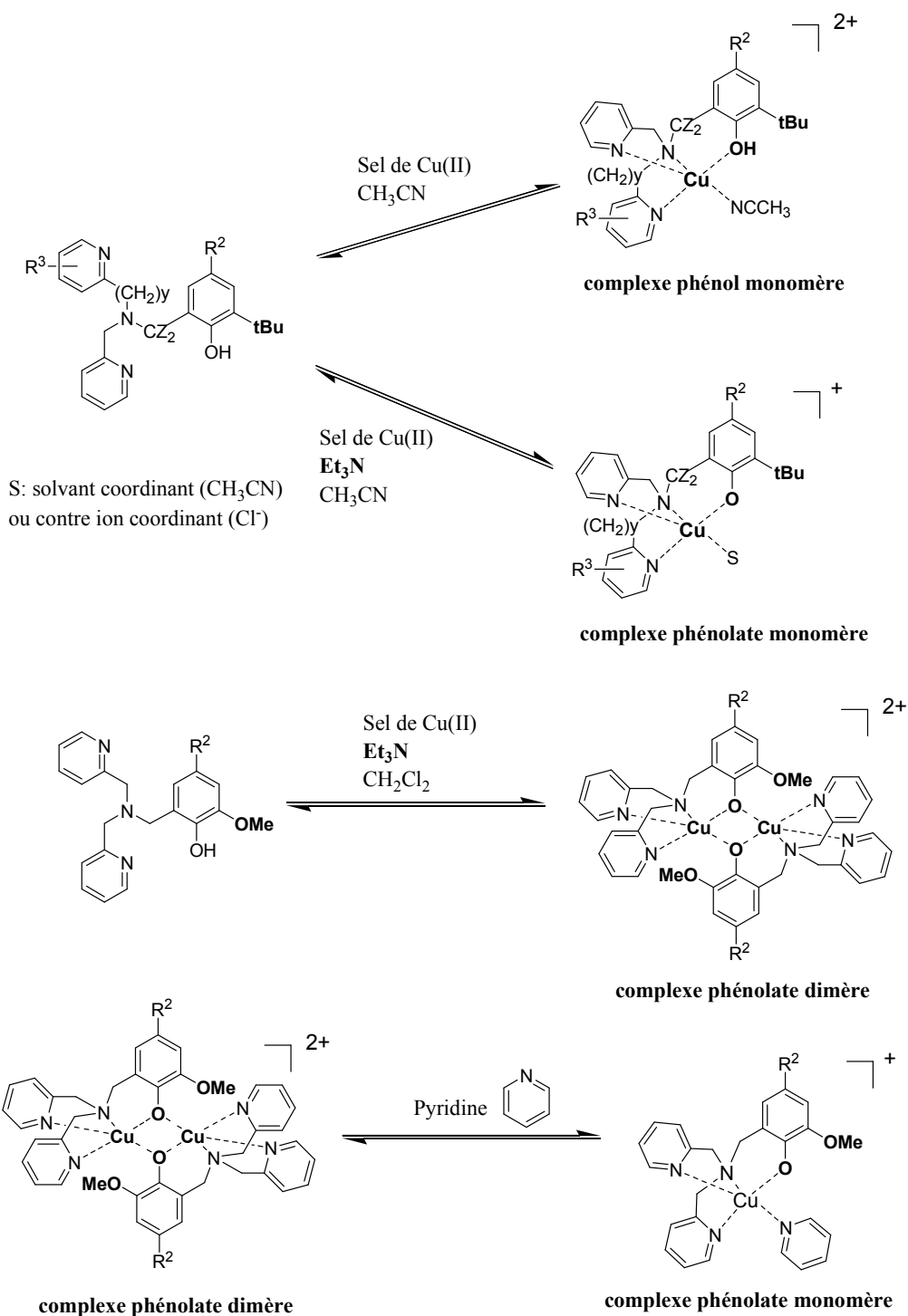
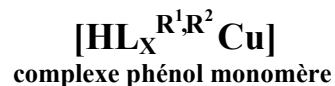
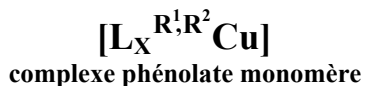
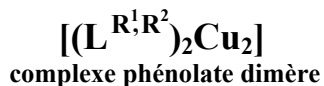


Figure 41 : complexes obtenus en fonction de la nature du substituant en *ortho* du phénol et de la présence de Et<sub>3</sub>N

## IV-2 Notation des complexes

► Les complexes ont été notés de façon similaire aux ligands:



Avec:

$R^1$  = groupement en position *ortho* du phénol (tBu, OMe),

$R^2$  = groupement en position *para* du phénol (tBu, OMe, NO<sub>2</sub>, F, CF<sub>3</sub>, « benz » (benzimidazole), « benzH » (benzimidazolium)),

H = proton phénolique.

Dans les cas où l'un des "bras" du tripode portant une pyridine est modifié ou lorsque le ligand est deutéré en position benzylique du phénol, on aura:

X = "D" pour ligand deutéré en position benzylique du phénol,

X = "Q" pour quinoléine fluoré (remplacement d'une pyridine par une quinoléine substituée par un atome de fluor en position 6),

X = "Et" pour bras éthylpyridine (remplacement d'un bras méthylpyridine par un bras éthylpyridine),

X = "Met" pour une pyridine substituée par un groupement méthyle en position *ortho* de l'azote (remplacement d'une pyridine non substituée par une pyridine contenant un groupement méthyl en *ortho* de l'azote).

Le contre ion, la charge et le solvant exogène ne figurent pas dans le nom des complexes:

- les contre-ions perchlotates ou triflates ne participent pas à la complexation du métal (ils ne sont pas ligands),
- les complexes dimériques n'incluent pas le solvant dans leur structure,
- les complexes monomériques ont systématiquement une molécule d'acétonitrile qui occupe la 5<sup>ème</sup> position vacante autour du Cu(II), sauf pour le complexe [L<sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup>Cu] qui possède un chlorure à cette position (ion coordinant) car obtenu à partir de CuCl.

## V- Caractérisation des complexes de cuivre (II)

### V-1 Isolation des complexes

Les complexes de Cu(II) ont été obtenus de trois manières différentes, par précipitation, par cristallisation ou par formation *in situ* à partir d'un complexe déjà isolé.

Sur le Tableau 7 suivant est rapporté pour chaque complexe la façon et l'état dans lequel il a été obtenu.



Les complexes obtenus par cristallisation ont été caractérisés par diffraction des rayons X. Expérimentalement, on constate que les complexes phénols sont plus facilement cristallisables que les complexes phénolates: ces derniers n'ont été cristallisés que dans les trois cas  $[L^{tBu, benzH}Cu]$ ,  $[L^{tBu, NO_2}Cu]$  et  $[L_Q^{tBu, NO_2}Cu]$ , où des groupements très électro-attracteurs sont présents en *para* du phénol.

Nature du complexe	Nom	Poudre cristalline	Poudre non cristalline	Formé <i>in situ</i> par addition de Et <sub>3</sub> N au complexe phénol correspondant	
Dimères: R <sup>1</sup> = OMe R <sup>2</sup> varie	$[(L^{OMe, tBu})_2Cu_2]$	+			
	$[(L^{OMe, OMe})_2Cu_2]$	+			
Monomères: R <sup>1</sup> = tBu R <sup>2</sup> varie	$[HL^{tBu, OMe}Cu]$ $[L^{tBu, OMe}Cu]$	+		+	
	$[HL^{tBu, tBu}Cu]$ $[L^{tBu, tBu}Cu]$	+		+	
	$[HL^{tBu, NO_2}Cu]$ $[L^{tBu, NO_2}Cu]$	+			
	$[HL^{tBu, F}Cu]$ $[L^{tBu, F}Cu]$	+		+	
	$[HL^{tBu, CF_3}Cu]$ $[L^{tBu, CF_3}Cu]$	+		+	
	$[HL^{tBu, benzH}Cu]$ $[L^{tBu, benzH}Cu]$ $[L^{tBu, benz}Cu]$	+	+		+
	Monomères: R <sup>1</sup> = tBu R <sup>2</sup> varie  Partie pyridinique modifiée	$[HL_{Et}^{tBu, OMe}Cu]$ $[L_{Et}^{tBu, OMe}Cu]$	+		+
$[HL_{Met}^{tBu, OMe}Cu]$ $[L_{Met}^{tBu, OMe}Cu]$		+		+	
$[L_Q^{tBu, OMe}Cu]$				+	
$[HL_Q^{tBu, NO_2}Cu]$ $[L_Q^{tBu, NO_2}Cu]$		+	+		
Monomères: R <sup>1</sup> = tBu  Deutérés en position benzylique		$[HL_D^{tBu, OMe}Cu]$ $[L_D^{tBu, OMe}Cu]$			+
	$[HL_D^{tBu, tBu}Cu]$ $[L_D^{tBu, tBu}Cu]$			+	
				+	

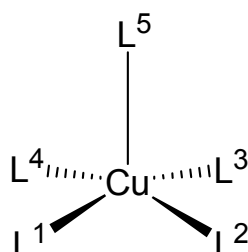
Tableau 7: obtention des complexes de Cu(II)

## V-2 Caractérisation structurale par diffraction des rayons X

### V-2.1 Le paramètre $\tau$

L'environnement autour du Cu(II) dans la GO est très proche d'une pyramide à base carrée. Dans les complexes de géométrie pyramide à base carrée ou bi-pyramide trigonale, le paramètre  $\tau$ , appelé degré de trigonalité, permet d'apprécier la distorsion bi-pyramide trigonale autour des centres métalliques:  $\tau = 0$  pour une pyramide à base carrée parfaite et vaut 1 pour une bi-pyramide trigonale parfaite.

$\tau = (\beta - \alpha) / 60$ , avec  $\alpha$  et  $\beta$  les angles croisés formés à partir du Cu(II) et deux des quatre hétéroatomes les plus proches du métal:  $\beta = (L^1\text{-Cu-}L^3)$  et  $\alpha = (L^2\text{-Cu-}L^4)$  dans le complexe suivant:



Les résultats RX concernant nos complexes permettront d'apprécier, entre autre, par l'intermédiaire du paramètre  $\tau$ , la géométrie autour du cuivre. Dans la GO, ce paramètre  $\tau = 0,050$  (voir introduction bibliographique p 15 pour les distances et angles).

### V-2.2 Complexes dimériques

Les diagrammes ORTEP des deux dimères  $[(L^{\text{OMe,tBu}})_2\text{Cu}_2]$  et  $[(L^{\text{OMe,OMe}})_2\text{Cu}_2]$  préparés sont présentés sur la Fig 42. Les distances et angles autour de chaque cuivre sont rapportés dans le Tableau 8. Une structure similaire est obtenue dans les deux cas: les deux atomes de Cu(II) sont pontés respectivement par les deux oxygènes provenant des ponts  $\mu$ -phénolato. Les deux atomes d'azote de chaque pyridine et l'azote tripodal complètent la sphère de coordination du métal.

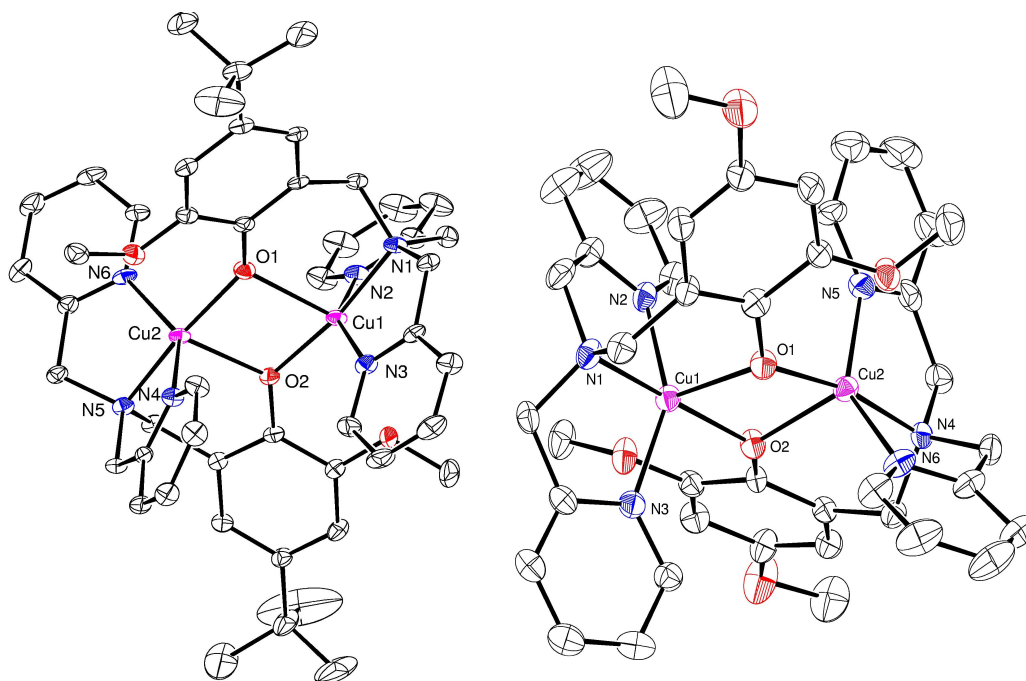


Figure 42: diagrammes ORTEP de  $[(L^{OMe,tBu})_2Cu_2]$  à gauche et de  $[(L^{OMe,OMe})_2Cu_2]$  à droite

La distance inter-métallique est du même ordre de grandeur pour les deux complexes, 3,119 Å pour  $[(L^{OMe,tBu})_2Cu_2]$  et 3,152 Å pour  $[(L^{OMe,OMe})_2Cu_2]$ . Elles sont du même ordre de grandeur que pour des complexes dimériques  $L_2Cu_2$  de la même famille décrits par Itoh *et al.*<sup>[59]</sup>.

Les valeurs de  $\tau$  obtenues sont:  $\tau = 0,33$  (Cu(1)) et 0,44 (Cu(2)) pour  $[(L^{OMe,tBu})_2Cu_2]$  ; 0,37 (Cu(1)) et 0,46 (Cu(2)) pour  $[(L^{OMe,OMe})_2Cu_2]$  indiquant que les structures ne sont pas symétriques: la géométrie du centre (Cu(2)) tend plus vers la bipyramide trigonale que celle du centre (Cu(1)).

Dans les complexes étudiés, chaque oxygène pontant occupe respectivement la position axiale d'un centre métallique et l'une des positions équatoriales de l'autre. Par exemple, pour  $[(L^{OMe,tBu})_2Cu_2]$ , O(1) occupe la position axiale de Cu(1) (O(1)-Cu(1) = 2,175 Å) et équatoriale de Cu(2) (O(1)-Cu(2) = 1,928 Å).

Dans les complexes décrits par Itoh *et al.*<sup>[59]</sup>, ce sont les atomes d'azotes de l'une des pyridines et de l'amine tertiaire qui occupent respectivement la position axiale des centres métalliques. Cette différence peut être liée à la longueur des deux bras pyridyles, qui dans notre cas sont constitués d'un espaceur carboné de moins que pour les complexes d'Itoh *et al.*<sup>[59]</sup>.

Principales distances (Å) et angles (°)									
$[(L^{OMe,tBu})_2Cu_2]$									
Cu(1)	O(1)	2.175(3)		O(1)	Cu(1)	O(2)	78.8(1)		
Cu(1)	O(2)	1.932(3)		O(1)	Cu(1)	N(1)	93.4(1)		
Cu(1)	N(1)	2.020(3)		O(1)	Cu(1)	N(2)	104.0(1)		
Cu(1)	N(2)	1.998(3)		O(1)	Cu(1)	N(3)	102.1(1)		
Cu(1)	N(3)	2.017(3)		O(2)	Cu(1)	N(1)	170.6(1)		
Cu(2)	O(1)	1.928(3)		O(2)	Cu(1)	N(2)	94.3(1)		
Cu(2)	O(2)	2.158(3)		O(2)	Cu(1)	N(3)	103.4(1)		
Cu(2)	N(4)	2.046(3)		N(1)	Cu(1)	N(2)	82.4(1)		
Cu(2)	N(5)	2.022(3)		N(1)	Cu(1)	N(3)	83.2(1)		
Cu(2)	N(6)	2.009(3)		N(2)	Cu(1)	N(3)	150.8(2)		
O(2)	Cu(2)	N(4)	98.5(1)	O(1)	Cu(2)	O(2)	79.3(1)		
O(2)	Cu(2)	N(5)	91.0(1)	O(1)	Cu(2)	N(4)	104.8(1)		
O(2)	Cu(2)	N(6)	116.4(1)	O(1)	Cu(2)	N(5)	168.3(1)		
N(4)	Cu(2)	N(5)	82.9(1)	O(1)	Cu(2)	N(6)	96.0(1)		
N(4)	Cu(2)	N(6)	142.2(1)	N(5)	Cu(2)	N(6)	82.3(1)		
Cu(1)	O(1)	Cu(2)	100.2(1)	Cu(1)	O(2)	Cu(2)	100.7(1)		
Cu(1)	Cu(2)		3.152(5)						
$[(L^{OMe,OMe})_2Cu_2]$									
Cu(1)	O(1)	2.195(4)		O(1)	Cu(1)	O(2)	79.2(2)		
Cu(1)	O(2)	1.928(4)		O(1)	Cu(1)	N(1)	92.8(2)		
Cu(1)	N(1)	2.030(5)		O(1)	Cu(1)	N(2)	104.3(2)		
Cu(1)	N(2)	2.017(5)		O(1)	Cu(1)	N(3)	104.3(2)		
Cu(1)	N(3)	2.001(5)		O(2)	Cu(1)	N(1)	170.7(2)		
Cu(2)	O(1)	1.944(4)		O(2)	Cu(1)	N(2)	102.9(2)		
Cu(2)	O(2)	2.137(4)		O(2)	Cu(1)	N(3)	94.7(2)		
Cu(2)	N(4)	2.035(5)		N(1)	Cu(1)	N(2)	83.6(2)		
Cu(2)	N(5)	2.056(6)		N(1)	Cu(1)	N(3)	82.6(2)		
Cu(2)	N(6)	2.012(6)		N(2)	Cu(1)	N(3)	148.7(2)		
O(2)	Cu(2)	N(5)	101.2(2)	O(1)	Cu(2)	O(2)	80.3(2)		
O(2)	Cu(2)	N(6)	113.7(2)	O(1)	Cu(2)	N(4)	168.8(2)		
N(4)	Cu(2)	N(5)	82.4(2)	O(1)	Cu(2)	N(5)	106.2(2)		
N(4)	Cu(2)	N(6)	82.8(2)	O(1)	Cu(2)	N(6)	93.9(2)		
N(5)	Cu(2)	N(6)	142.1(2)	O(2)	Cu(2)	N(4)	91.2(2)		
Cu(1)	Cu(2)		3.119(5)						

Tableau 8: distances et angles autour des centres métalliques des complexes dimères

On note également une différence entre les complexes dimères de notre série  $N_3O$  et les structures dimériques obtenues à partir de ligands  $N_2O_2$ <sup>[37]</sup>: pour nos complexes, les atomes O(1)-Cu(1)-O(2)-Cu(2) forment un plan quasi parfait, alors que pour les dimères issus des ligands  $N_2O_2$ , une structure en « papillon » est obtenue, dans laquelle ces quatre atomes ne sont pas coplanaires (Fig 43). Il en résulte une distance inter-métallique plus grande dans  $[(L^{OMe,R2})_2Cu_2]$  que dans les dimères  $N_2O_2$ .

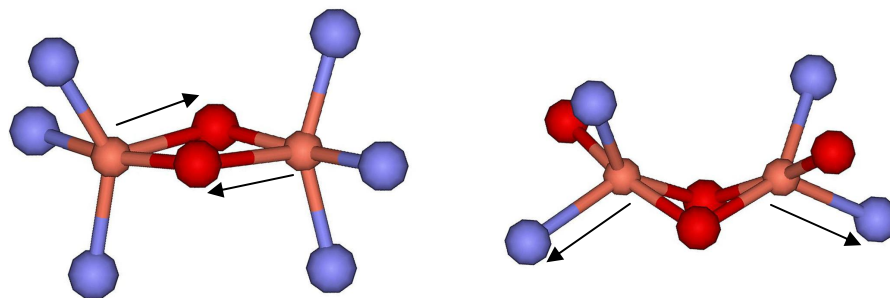


Figure 43: zoom sur les centres métalliques du complexe  $[(L^{OMe,OMe})_2Cu_2]$  (à gauche) et d'un complexe  $N_2O_2$  décrits par Thomas *et al.*<sup>[37]</sup> (à droite). Les deux ions métalliques et les deux oxygènes pontants sont coplanaires dans  $[(L^{OMe,OMe})_2Cu_2]$  (et  $[(L^{OMe,tBu})_2Cu_2]$ ). Pour le complexe dimérique  $N_2O_2$  de droite, une structure en « papillon » est obtenue. La distance la plus longue (axiale) est montrée par une flèche.

## V-2.3 Complexes monomériques

### V-2.3.1 Effets du substituant en *para* du phénol sur la structure des complexes $[HL^{tBu,R^2}Cu]$ et $[L^{tBu,R^2}Cu]$

Les diagrammes ORTEP des complexes phénols  $[HL^{tBu,benzH}Cu]$ ,  $[HL^{tBu,tBu}Cu]$ ,  $[HL^{tBu,OMe}Cu]$ ,  $[HL^{tBu,F}Cu]$ ,  $[HL^{tBu,CF_3}Cu]$  et  $[HL^{tBu,NO_2}Cu]$  et phénolates  $[L^{tBu,benzH}Cu]$ ,  $[L^{tBu,NO_2}Cu]$ , où seuls les substituants en *para* du phénol varient, sont présentés sur la Fig 44. Quelques distances et angles autour du métal figurent sur le Tableau 9.

**Dans tous les cas, on constate que le Cu(II) est dans un environnement de type pyramide à base carrée comme pour la GO.** Le groupement phénol occupe systématiquement la position axiale, que l'oxygène phénolique soit protoné ou non.

La valeur de  $\tau$  est du même ordre de grandeur pour les complexes phénols ( $\tau = 0,15$  ;  $0,24$  ;  $0,20$  ;  $0,23$  ;  $0,20$  et  $0,22$  respectivement pour  $[HL^{tBu,benzH}Cu]$ ,  $[HL^{tBu,tBu}Cu]$ ,  $[HL^{tBu,OMe}Cu]$ ,  $[HL^{tBu,F}Cu]$ ,  $[HL^{tBu,CF_3}Cu]$  et  $[HL^{tBu,NO_2}Cu]$ , avec une moyenne de  $0,21$ . La faible variation de  $\tau$  suggère que la nature du substituant en *para* du phénol n'a que peu d'influence sur la géométrie des complexes.

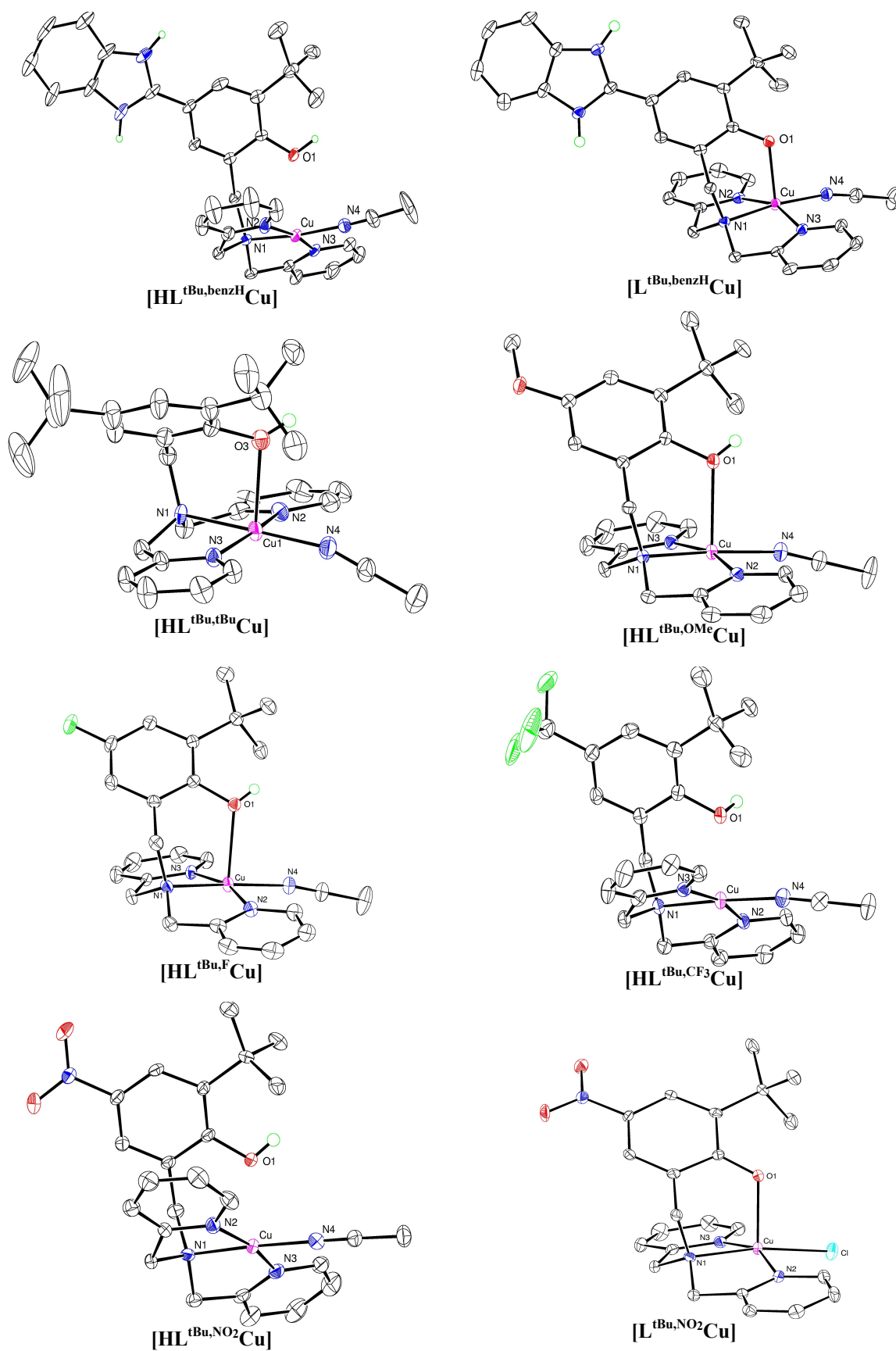


Figure 44: diagrammes ORTEP des complexes [HL<sup>tBu,benzH</sup>Cu], [L<sup>tBu,benzH</sup>Cu], [HL<sup>tBu,tBu</sup>Cu], [HL<sup>tBu,OMe</sup>Cu], [HL<sup>tBu,F</sup>Cu], [HL<sup>tBu,CF<sub>3</sub></sup>Cu], [HL<sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup>Cu] et [L<sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup>Cu]

Principales distances (Å) et angles (°)					
<b>[HL<sup>tBu,benzH</sup>Cu]</b>					
Cu N(1)	2.021 (5)	Cu O(3)	2.509 (3)	N(2) Cu	N(3) 165.7 (2)
Cu N(2)	1.980 (6)	N(1) Cu	N(2) 83.4 (2)	N(2) Cu	N(4) 96.6 (2)
Cu N(3)	1.964 (5)	N(1) Cu	N(3) 82.8 (2)	N(3) Cu	N(4) 97.5 (3)
Cu N(4)	1.972 (6)	N(1) Cu	N(4) 174.9 (2)		
<b>[L<sup>tBu,benzH</sup>Cu]</b>					
Cu O(1)	2.156 (1)	O(1) Cu	N(1) 93.50 (5)	N(1) Cu	N(3) 82.90 (6)
Cu N(1)	2.021 (1)	O(1) Cu	N(2) 92.86 (5)	N(1) Cu	N(4) 172.84 (6)
Cu N(2)	1.982 (2)	O(1) Cu	N(3) 103.60 (5)	N(2) Cu	N(3) 159.37 (6)
Cu N(3)	1.978 (1)	O(1) Cu	N(4) 93.65 (6)	N(1) Cu	N(2) 83.77 (6)
Cu N(4)	1.973 (2)	N(3) Cu	N(4) 95.10 (6)	N(2) Cu	N(4) 96.18 (6)
Cu O(3)	2.813 (2)				
<b>[HL<sup>tBu,tBu</sup>Cu]</b>					
Cu N(1)	2.037 (4)	Cu O(1)	2.456 (3)	N(2) Cu	N(3) 164.4 (2)
Cu N(2)	1.987 (4)	N(1) Cu	N(2) 83.4 (2)	N(2) Cu	N(4) 95.4 (2)
Cu N(3)	1.977 (6)	N(1) Cu	N(3) 83.6 (2)	N(3) Cu	N(4) 97.4 (2)
Cu N(4)	1.974 (6)	N(1) Cu	N(4) 178.5 (2)		
<b>[HL<sup>tBu,OMe</sup>Cu]</b>					
Cu N(1)	2.028 (3)	Cu O(1)	2.411 (2)	N(2) Cu	N(3) 164.4 (1)
Cu N(2)	1.983 (3)	N(1) Cu	N(2) 83.3 (1)	N(2) Cu	N(4) 94.6 (1)
Cu N(3)	1.974 (3)	N(1) Cu	N(3) 84.3 (1)	N(3) Cu	N(4) 97.3 (1)
Cu N(4)	2.002 (3)	N(1) Cu	N(4) 176.4 (1)		
<b>[HL<sup>tBu,F</sup>Cu]</b>					
Cu N(1)	2.024 (4)	Cu O(1)	2.404 (3)	N(2) Cu	N(3) 163.6 (1)
Cu N(2)	1.976 (4)	N(1) Cu	N(2) 83.7 (2)	N(2) Cu	N(4) 95.0 (2)
Cu N(3)	1.975 (3)	N(1) Cu	N(3) 83.0 (1)	N(3) Cu	N(4) 96.9 (2)
Cu N(4)	2.008 (4)	N(1) Cu	N(4) 177.4 (2)		
<b>[HL<sup>tBu,CF3</sup>Cu]</b>					
Cu N(1)	2.026 (2)	Cu O(1)	2.353 (2)	N(2) Cu	N(3) 165.53 (9)
Cu N(2)	1.992 (2)	N(1) Cu	N(2) 82.98 (9)	N(2) Cu	N(4) 93.87 (9)
Cu N(3)	1.980 (2)	N(1) Cu	N(3) 84.25 (9)	N(3) Cu	N(4) 98.62 (9)
Cu N(4)	1.988 (2)	N(1) Cu	N(4) 176.28 (8)		
<b>[HL<sup>tBu,NO2</sup>Cu]</b>					
Cu N(1)	2.014 (2)	Cu O(1)	2.430 (2)	N(2) Cu	N(3) 165.91 (9)
Cu N(2)	1.989 (2)	N(1) Cu	N(2) 83.84 (8)	N(2) Cu	N(4) 97.52 (9)
Cu N(3)	1.988 (2)	N(1) Cu	N(3) 82.18 (9)	N(3) Cu	N(4) 96.4 (1)
Cu N(4)	1.962 (2)	N(1) Cu	N(4) 177.46 (9)		
<b>[L<sup>tBu,NO2</sup>Cu]</b>					
Cu N(1)	2.057 (2)	Cu O(1)	2.190 (3)	N(2) Cu	N(3) 157.18 (9)
Cu N(2)	1.994 (2)	N(1) Cu	N(2) 82.35 (8)	N(2) Cu	Cl 95.53 (9)
Cu N(3)	1.996 (2)	N(1) Cu	N(3) 83.16 (8)	N(3) Cu	N(4) 98.62 (9)
Cu Cl(4)	2.2651 (7)	N(1) Cu	Cl 170.33 (8)		

Tableau 9: distances et angles autour du centre métallique des complexes monomères

N(1) = N<sub>tertiaires</sub>, N(2) = N(3) = N<sub>pyridine</sub> et N(4) = N<sub>CH3CN</sub>

Néanmoins, on constate que la valeur de  $\tau$  est anormalement plus faible pour le complexe  $[\text{HL}^{\text{tBu,benzH}}\text{Cu}]$ : ceci peut être relié à la présence du substituant benzimidazolium, qui se traduit par ailleurs par la plus grande des distances Cu-O (2,51 Å).

Pour les deux seuls complexes phénolates  $[\text{L}^{\text{tBu,benzH}}\text{Cu}]$  et  $[\text{L}^{\text{tBu,NO}_2}\text{Cu}]$  cristallisés, on observe des valeurs de  $\tau$  de 0,14 et 0,19 respectivement. Ces valeurs sont en dessous de la moyenne de  $\tau = 0,21$  obtenue pour les complexes phénols: la géométrie pyramide à base carrée autour du centre métallique est donc sensiblement moins déformée vers la bi-pyramide trigonale.

Les deux distances Cu-N<sub>pyridine</sub> sont équivalentes et sont de l'ordre de 1,97–1,99 Å. La distance la plus grande des liaisons Cu-N est la liaison Cu-N<sub>tertiare</sub> (2,01–2,04 Å): cette différence de longueur peut être reliée à la basicité de l'azote. Par contre, la distance Cu-N<sub>4</sub> (solvant exogène) reste très variable.

La distance Cu-O dans les complexes phénols est relativement plus grande (2,35–2,50 Å), que la distance Cu-O dans les complexes phénolates isolés  $[\text{L}^{\text{tBu,benzH}}\text{Cu}]$  et  $[\text{L}^{\text{tBu,NO}_2}\text{Cu}]$  (~2,2 Å). Ceci est la conséquence d'une interaction plus faible entre le cuivre et l'oxygène.

*L'analyse des résultats montre que le substituant en para du phénol a peu d'effet sur la structure, à l'exception de la présence du groupement benzimidazolium. Par contre, comme attendu, on note que la longueur de la liaison Cu-O est influencée par l'état de protonation de l'oxygène phénolique.*

### V-2.3.2 Influence de la longueur du bras ou de la modification de la partie pyridinique

Les diagrammes ORTEP des complexes phénols  $[\text{HL}_Q^{\text{tBu,NO}_2}\text{Cu}]$ ,  $[\text{HL}_{\text{Et}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$  et  $[\text{HL}_{\text{Met}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$  et du complexe phénolate  $[\text{L}_Q^{\text{tBu,NO}_2}\text{Cu}]$  sont présentés sur la Fig 45. Quelques distances et angles autour du métal figurent sur le Tableau 10.

Les valeurs de  $\tau$  obtenues sont de 0,12 ; 0,09 et 0,18 pour  $[\text{L}_Q^{\text{tBu,NO}_2}\text{Cu}]$ ,  $[\text{HL}_{\text{Et}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$  et  $[\text{HL}_{\text{Met}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$  respectivement: **l'environnement autour du Cu(II) est de type pyramide à base carrée pour tous les complexes.** En ce qui concerne



$[\text{HL}_Q^{\text{tBu,NO}_2}\text{Cu}]$ , la mauvaise qualité de la structure cristallographique ne nous a pas permis d'obtenir les valeurs des distances et des angles et de les comparer avec d'autres complexes. Seule la disposition des atomes autour du cuivre peut être interprétée: l'environnement autour du Cu(II) est de type pyramide à base carrée avec l'oxygène phénolique en position apicale.

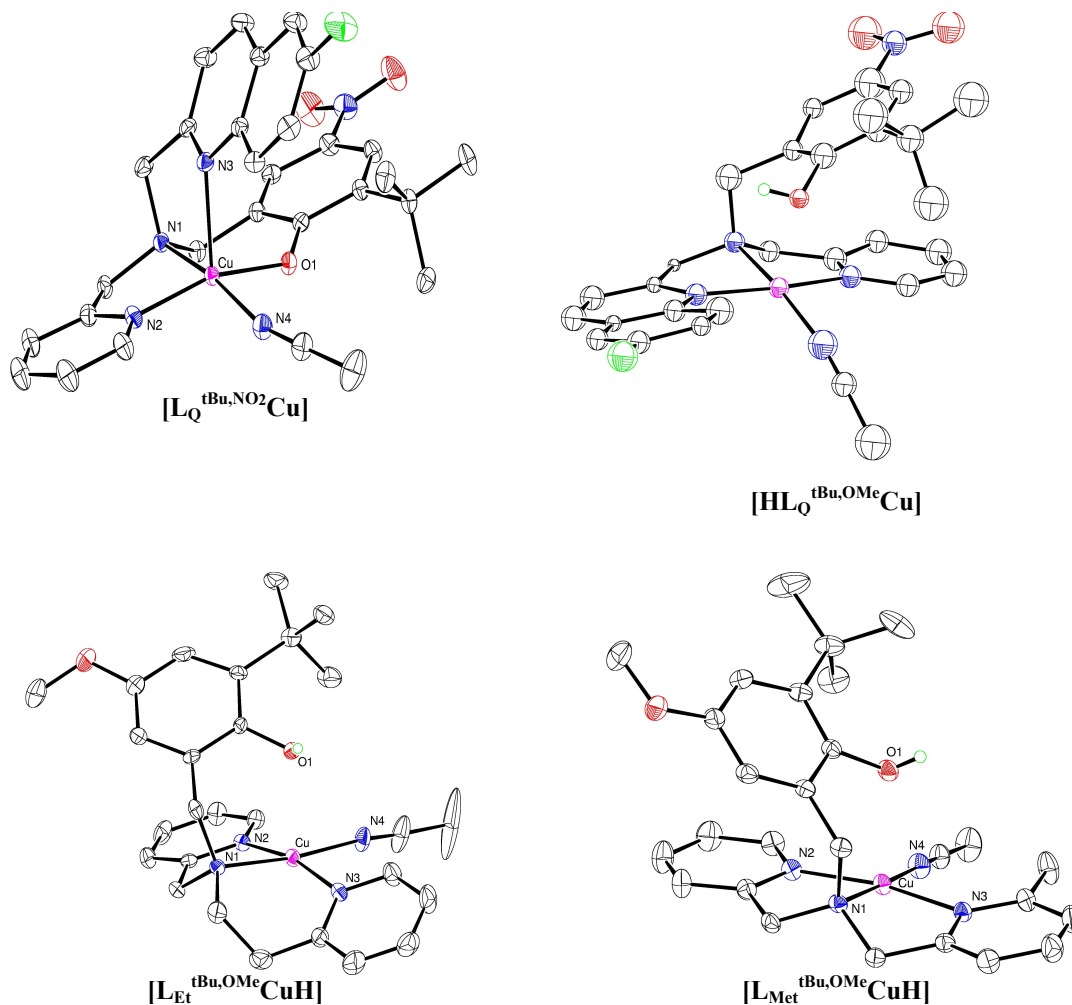


Figure 45: diagrammes ORTEP des complexes  $[\text{L}_Q^{\text{tBu,NO}_2}\text{Cu}]$ ,  $[\text{HL}_Q^{\text{tBu,NO}_2}\text{Cu}]$ ,  $[\text{HL}_{\text{Et}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$  et  $[\text{HL}_{\text{Met}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$

On constate que:

- l'allongement d'un des bras entre l'azote central et la pyridine tend à parfaire la géométrie pyramide à base carrée ( $\tau = 0,09$  pour  $[\text{HL}_{\text{Et}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$ ). Cet allongement se traduit par une disymétrisation des distances Cu-N<sub>pyridine</sub>: la distance Cu-N(3) est plus grande de 0,021 Å que la distance Cu-N(2). On note que la distance Cu-N(2) (2,00 Å) est également influencée mais de façon beaucoup plus modérée.

- l'introduction d'un groupement méthyle en *ortho* de l'azote affecte peu la géométrie autour du métal par rapport aux complexes de la série précédente. Par contre, on constate des effets similaires à l'allongement du bras en ce qui concerne les distances azote-métal: la longueur de la liaison Cu-N<sub>méthylpyridine</sub> est la plus grande de tous les complexes cristallisés de la série (2,065 Å). Ceci reflète une interaction moindre qui peut être mis en relation avec l'encombrement stérique induit par le méthyle et la plus faible basicité de l'azote pyridinique. On note également un allongement de la distance sur l'autre bras (2,015 Å), mais de façon moins marquée.

Principales distances (Å) et angles (°)									
<b>[L<sub>Q</sub><sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup>Cu]</b>									
Cu O(1)	1.905 (1)	O(1) Cu	N(1)	94.27 (5)	N(1) Cu	N(3)	82.62 (5)		
Cu N(1)	2.053 (1)	O(1) Cu	N(2)	161.74 (5)	N(1) Cu	N(4)	168.67 (5)		
Cu N(2)	1.965 (1)	O(1) Cu	N(3)	93.18 (5)	N(2) Cu	N(3)	104.46 (5)		
Cu N(3)	2.229 (1)	O(1) Cu	N(4)	83.78 (6)	N(2) Cu	N(4)	94.82 (6)		
Cu N(4)	2.015 (2)	N(1) Cu	N(2)	83.53 (6)	N(3) Cu	N(4)	108.60 (5)		
<b>[HL<sub>Et</sub><sup>tBu,OMe</sup>Cu]</b>									
Cu N(1)	2.048 (4)	Cu O(1)	2.467 (4)	N(2) Cu	N(3)	167.5 (2)			
Cu N(2)	2.000 (4)	N(1) Cu	N(2)	82.9 (2)	N(2) Cu	N(4)	92.5 (2)		
Cu N(3)	2.021 (4)	N(1) Cu	N(3)	94.0 (2)	N(3) Cu	N(4)	91.7 (2)		
Cu N(4)	2.003 (5)	N(1) Cu	N(4)	173.0 (2)					
<b>[HL<sub>Met</sub><sup>tBu,OMe</sup>Cu]</b>									
Cu N(1)	2.012 (2)	Cu O(1)	2.445 (2)	N(2) Cu	N(3)	164.60 (8)			
Cu N(2)	2.014 (2)	N(1) Cu	N(2)	82.97 (7)	N(2) Cu	N(4)	92.66 (8)		
Cu N(3)	2.065 (2)	N(1) Cu	N(3)	82.32 (7)	N(3) Cu	N(4)	101.95 (8)		
Cu N(4)	1.984 (2)	N(1) Cu	N(4)	175.47 (8)					

**Tableau 10: principales distances et angles autour du centre métallique**

N(1) = N<sub>tertiaire</sub> ; N(2) = N<sub>pyridine</sub> ; N(3) = N<sub>pyridines</sub>, N<sub>méthylpyridine</sub>, N<sub>quinoléine</sub> et N(4) = N<sub>CH<sub>3</sub>CN</sub>

- C'est avec la substitution d'une pyridine par une quinoléine que l'on note les modifications de structures les plus importantes: pour le complexe phénol [HL<sub>Q</sub><sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup>Cu], on retrouve un arrangement des groupements autour du cuivre identique à celui des séries précédentes (phénol en position axiale). Par contre, pour le complexe phénolate [L<sub>Q</sub><sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup>Cu], contrairement à toutes les séries précédentes et à son homologue protoné [HL<sub>Q</sub><sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup>Cu], c'est la quinoléine qui se trouve en position axiale et le phénolate en position équatoriale.

En ce qui concerne les longueurs de liaison, on constate que la distance Cu-O<sub>phénolate</sub> dans [L<sub>Q</sub><sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup>Cu] (1,90 Å) est beaucoup plus courte que les distances Cu-O<sub>phénolate</sub> pour les complexes [L<sup>tBu,benzH</sup>Cu] et [L<sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup>Cu] où le phénolate est en position axiale (2,15 et 2,19 Å respectivement). La distance Cu-N<sub>quinoléine axiale</sub> est de 2,23 Å, ce qui est de l'ordre de grandeur

d'une distance Cu-O<sub>phénolate</sub>. Elle est en revanche plus courte qu'une distance Cu-O<sub>phénol axial</sub>, ce qui peut traduire une interaction plus forte entre l'azote et le cuivre.

Dans le cadre d'une étude par RMN <sup>19</sup>F, une constante de vitesse de l'équilibre entre [L<sub>Q</sub><sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup>Cu] et [HL<sub>Q</sub><sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup>Cu] a été déterminée (voir Chapitre IV).

## V-3 Spectroscopie UV-Vis

### V-3.1 Complexes dimériques

Sur le Tableau 11 sont présentées les caractéristiques UV-Vis des complexes dimères en solution dans CH<sub>3</sub>CN.

Nom	$\lambda_{\max}$ [nm] ( $\epsilon$ [mol <sup>-1</sup> L cm <sup>-1</sup> ]) (25°C, CH <sub>3</sub> CN)
[(L <sup>OMe,tBu</sup> ) <sub>2</sub> Cu <sub>2</sub> ]	466 (460) ; 870 (300)
[(L <sup>OMe,OMe</sup> ) <sub>2</sub> Cu <sub>2</sub> ]	471 (910) ; 875 (340)

Tableau 11: caractéristiques UV-Vis des dimères

Ces complexes présentent en UV-Vis les bandes classiques de transfert de charge phénolate-Cu(II) (LMCT) dans la gamme 460-470 nm. Cette gamme de longueur d'onde est similaire à celle observée pour les complexes bis cuivre  $\mu$ -phénolato décrits par Belle *et al.*<sup>[60]</sup>. On observe également un déplacement du  $\lambda_{\max}$  vers les grandes longueurs d'onde dans [(L<sup>OMe,OMe</sup>)<sub>2</sub>Cu<sub>2</sub>], en accord avec le caractère plus électro-donneur du substituant OMe.

Les transitions observées à plus grande longueur d'onde sont attribuées aux transitions d-d du cuivre. La gamme spectrale dans laquelle elles sont observées (800-900 nm) est en accord avec une géométrie autour des deux ions métalliques qui tend vers la bi-pyramide trigonale.

### V-3.2 Complexes monomériques

Sur le Tableau 12 sont présentées les caractéristiques UV-Vis de tous les complexes monomériques en solution dans CH<sub>3</sub>CN.

Nature du complexe	Nom	$\lambda_{\max}$ [nm] ( $\epsilon$ [ $\text{mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$ ]) (25°C, $\text{CH}_3\text{CN}$ )
Monomères: $\text{R}^1 = \text{tBu}$ $\text{R}^2$ varie	$[\text{HL}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$ $[\text{L}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$	590 (230) 575 (1040) ; 700 (140) épaulement
	$[\text{HL}^{\text{tBu,tBu}}\text{Cu}]$ $[\text{L}^{\text{tBu,tBu}}\text{Cu}]$	600 (180) 553 (940) ; 950 (180) épaulement
	$[\text{HL}^{\text{tBu,NO}_2}\text{Cu}]$ $[\text{L}^{\text{tBu,NO}_2}\text{Cu}]$	606 (92) 517 (740) ; 660 (300)
	$[\text{HL}^{\text{tBu,F}}\text{Cu}]$ $[\text{L}^{\text{tBu,F}}\text{Cu}]$	550 (240) 535 (920) ; 930 (130) épaulement
	$[\text{HL}^{\text{tBu,CF}_3}\text{Cu}]$ $[\text{L}^{\text{tBu,CF}_3}\text{Cu}]$	605 (85) 500 (880) ; 930 (130) épaulement
	$[\text{HL}^{\text{tBu,benzH}}\text{Cu}]$ $[\text{L}^{\text{tBu,benzH}}\text{Cu}]$ $[\text{L}^{\text{tBu,benz}}\text{Cu}]$	610 (85) 525 (1160) ; 670 (260) épaulement 557 (1410) ; 670 (650) épaulement
	Monomères: $\text{R}^1 = \text{tBu}$ Partie pyridinique modifiée	$[\text{HL}_{\text{Et}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$ $[\text{L}_{\text{Et}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$
$[\text{HL}_{\text{Met}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$ $[\text{L}_{\text{Met}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$		590 (210) 564 (870) ; 660 (550) épaulement
$[\text{L}_{\text{Q}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$		560 (1330) ; 660 (700) épaulement
$[\text{HL}_{\text{Q}}^{\text{tBu,NO}_2}\text{Cu}]$ $[\text{L}_{\text{Q}}^{\text{tBu,NO}_2}\text{Cu}]$		630 (120) 510 (910) ; 654 (260)
Monomères: $\text{R}^1 = \text{tBu}$ Deutérés en position benzylique	$[\text{HL}_{\text{D}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$ $[\text{L}_{\text{D}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$	590 (230) 565 (1040) ; 700 (140) épaulement
	$[\text{HL}_{\text{D}}^{\text{tBu,tBu}}\text{Cu}]$ $[\text{L}_{\text{D}}^{\text{tBu,tBu}}\text{Cu}]$	600 (180) 553 (940) ; 950 (180)

Tableau 12: caractéristiques UV-Vis des complexes monomériques obtenus

► Les complexes monomères phénolates présentent, comme pour les complexes dimères, les bandes classiques de transfert de charge phénolate-Cu(II) (LMCT) dans la gamme 510-570 nm. On observe un déplacement du  $\lambda_{\max}$  de ces bandes vers les hautes longueurs d'onde lorsque le substituant en *para* est électro-donneur (exemples:  $\lambda_{\max} = 575$  et 553 nm pour  $[\text{L}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$  et  $[\text{L}^{\text{tBu,tBu}}\text{Cu}]$  respectivement), tandis que les substituants électro-attracteurs ont tendance à déplacer ces bandes vers les basses longueurs d'onde (exemples:  $\lambda_{\max} = 517$  et 500 nm pour  $[\text{L}^{\text{tBu,NO}_2}\text{Cu}]$  et  $[\text{L}^{\text{tBu,CF}_3}\text{Cu}]$  respectivement).

La modification de la partie pyridinique ou la deutération n'a pas d'influence sur le  $\lambda_{\max}$ . On retrouve la variation du  $\lambda_{\max}$  en fonction des propriétés électroniques des substituants en *para* pour les deux complexes  $[\text{L}_Q^{\text{tBu},\text{NO}_2}\text{Cu}]$  et  $[\text{L}_Q^{\text{tBu},\text{OMe}}\text{Cu}]$ , ainsi que pour les deux complexes phénolates deutérés  $[\text{L}_D^{\text{tBu},\text{tBu}}\text{Cu}]$  et  $[\text{L}_D^{\text{tBu},\text{OMe}}\text{Cu}]$ .

On observe de manière assez générale les transitions d-d à plus grande longueur d'onde (650-950 nm) qui peuvent se superposer au LMCT: il est donc difficile de corréler la géométrie du complexe au  $\lambda_{\max}$ .

► Les complexes phénols présentent quant à eux uniquement les transitions d-d du cuivre aux alentours de  $\lambda_{\max} = 600$  nm, ce qui est en accord avec une géométrie de type pyramide à base carrée.

## V-4 Spectroscopie RPE

### V-4.1 Complexes dimériques

Les deux complexes dimériques sont actifs en RPE (Fig 46). Les paramètres  $g$ ,  $D$  et  $E$ , utilisés pour la simulation figurent dans le Tableau 13.

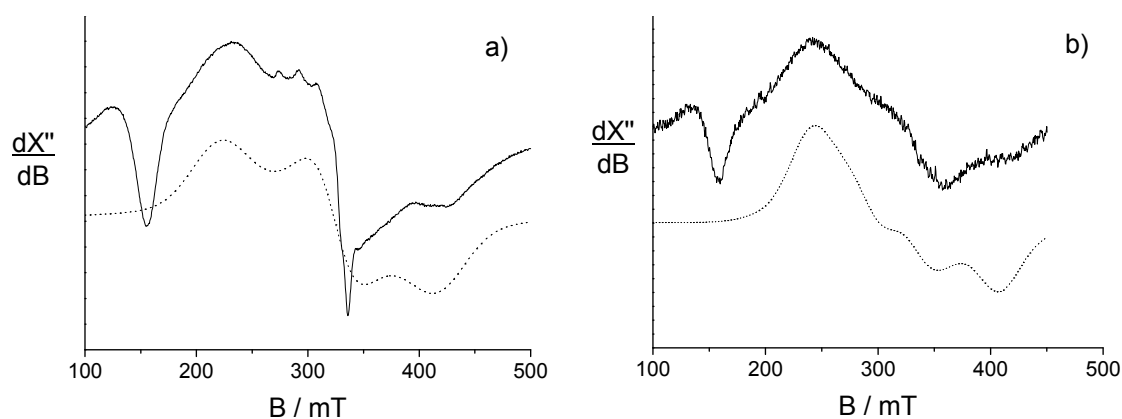


Figure 46: spectres RPE en bande X de  $[(\text{L}^{\text{OMe},\text{OMe}})_2\text{Cu}_2]$  (a) et  $[(\text{L}^{\text{OMe},\text{tBu}})_2\text{Cu}_2]$  (b) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (trait plein) et leurs simulations respectives (traits pointillés), 10 mM,  $T = 100$  K, fréq: 9,42 GHz

Nom	RPE ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 100 K, 9,42 GHz)
$[(\text{L}^{\text{OMe},\text{tBu}})_2\text{Cu}_2]$	$S = 1$ ; $g_{xx} = 2,12$ ; $g_{yy} = 2,06$ ; $g_{zz} = 2,04$ ; $D = 0,095 \text{ cm}^{-1}$ ; $E/D = 0,21$
$[(\text{L}^{\text{OMe},\text{OMe}})_2\text{Cu}_2]$	$S = 1$ ; $g_{xx} = 2,12$ ; $g_{yy} = 2,08$ ; $g_{zz} = 2,03$ ; $D = 0,098 \text{ cm}^{-1}$ ; $E/D = 0,3$

Tableau 13: caractéristiques RPE des dimères  $[(\text{L}^{\text{OMe},\text{tBu}})_2\text{Cu}_2]$  et  $[(\text{L}^{\text{OMe},\text{OMe}})_2\text{Cu}_2]$

Ces deux complexes présentent deux types de transition:

- les transitions interdites  $\Delta_{M_S} = \pm 2$  (à 148 et 145 mT pour  $[(L^{OMe,tBu})_2Cu_2]$  et  $[(L^{OMe,OMe})_2Cu_2]$  respectivement),
- les transitions  $\Delta_{M_S} = \pm 1$  (240, 315, 357 et 412 mT pour  $[(L^{OMe,tBu})_2Cu_2]$  et 230, 285, 360 et 420 mT pour  $[(L^{OMe,OMe})_2Cu_2]$ . Ces deux spectres montrent que les spins de chacun des Cu(II) sont couplés ferromagnétiquement ( $S_{tot} = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} = 1$ ). Ce couplage est en particulier induit par le double pont  $\mu$ -phénolato entre les deux ions cuivriques.

### V-4.1 Complexes monomériques

Les spectres RPE obtenus sont caractéristiques de complexes monomères de Cu(II). Ils présentent une structure hyperfine (4 raies) due au couplage du spin électronique avec le noyau métallique. Un exemple de spectre RPE de complexe monomère est donné en Fig 47.

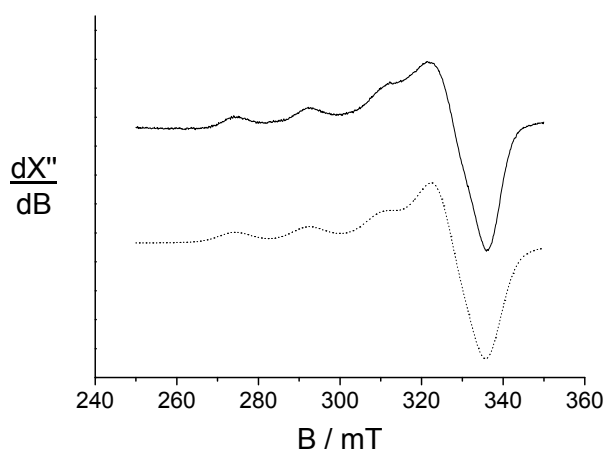


Figure 47: exemple du spectre RPE en bande X de  $[L^{tBu,benzH}Cu]$  dans  $CH_3CN$  (trait plein) et la simulation (traits pointillés), 1 mM, T = 100 K, fréq: 9,42 GHz

Les simulations de ces spectres permettent d'obtenir les paramètres RPE des complexes:  $g_{xx}$ ,  $g_{yy}$ ,  $g_{zz}$  et  $A_{xx}$ ,  $A_{yy}$ ,  $A_{zz}$ . Ces valeurs sont rapportées dans le Tableau 14.

Le rapport  $g_{zz} / A_{zz}$  nous donne des informations sur la géométrie du complexe. Une valeur proche de 130 indique une géométrie plan carrée, une valeur supérieure, de l'ordre de 170, une géométrie pyramide à base carrée.

Pour nos complexes, les valeurs se situent entre 124 et 145, ce qui reflète une géométrie proche d'un plan carré: *les complexes en solution ont donc la même structure qu'à l'état solide* (pour les complexes caractérisés par diffraction des rayons X).

Nom	RPE (CH <sub>3</sub> CN, 100 K, 9,42 GHz)		$g_{zz} / A_{zz}$ (G <sup>-1</sup> )*10 <sup>4</sup>
	$g_{xx} ; g_{yy} ; g_{zz}$	$A_{xx} ; A_{yy} ; A_{zz}$ (mT)	
[HL <sup>tBu,OMe</sup> Cu]	2,066 ; 2,066 ; 2,233	0,5 ; 1,5 ; 18,0	124
[L <sup>tBu,OMe</sup> Cu]	2,055 ; 2,080 ; 2,244	1,0 ; 4,5 ; 17,5	128
[HL <sup>tBu,tBu</sup> Cu]	2,048 ; 2,079 ; 2,233	1,0 ; 1,0 ; 18,0	124
[L <sup>tBu,tBu</sup> Cu]	2,048 ; 2,078 ; 2,249	1,0 ; 2,0 ; 15,5	145
[HL <sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup> Cu]	2,066 ; 2,066 ; 2,230	0,5 ; 1,5 ; 18,0	123
[L <sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup> Cu]	2,050 ; 2,074 ; 2,247	0,5 ; 1,5 ; 17,2	130
[HL <sup>tBu,F</sup> Cu]	2,064 ; 2,064 ; 2,233	0,5 ; 1,5 ; 18,0	124
[L <sup>tBu,F</sup> Cu]	2,050 ; 2,074 ; 2,247	1,0 ; 1,0 ; 16,0	140
[HL <sup>tBu,CF<sub>3</sub></sup> Cu]	2,058 ; 2,058 ; 2,238	0,5 ; 0,5 ; 18,3	124
[L <sup>tBu,CF<sub>3</sub></sup> Cu]	Spectre large centré vers $g = 2$		-
[HL <sup>tBu,benzH</sup> Cu]	2,060 ; 2,060 ; 2,233	1,0 ; 1,5 ; 18,0	124
[L <sup>tBu,benzH</sup> Cu]	2,056 ; 2,056 ; 2,235	1,0 ; 1,5 ; 18,0	124
[L <sup>tBu,benz</sup> Cu]	Spectre large centré vers $g = 2$		-
[HL <sub>Et</sub> <sup>tBu,OMe</sup> Cu]	2,043 ; 2,090 ; 2,234	0,5 ; 1,0 ; 18,0	124
[L <sub>Et</sub> <sup>tBu,OMe</sup> Cu]	2,070 ; 2,097 ; 2,241	1,0 ; 2,5 ; 16,8	133
[HL <sub>Met</sub> <sup>tBu,OMe</sup> Cu]	2,066 ; 2,066 ; 2,230	0,5 ; 1,5 ; 18,0	124
[L <sub>Met</sub> <sup>tBu,OMe</sup> Cu]	2,065 ; 2,065 ; 2,240	1,5 ; 1,5 ; 17,4	128
[L <sub>Q</sub> <sup>tBu,OMe</sup> Cu]	2,073 ; 2,089 ; 2,233	0,5 ; 2,5 ; 17,3	130
[HL <sub>Q</sub> <sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup> Cu]	2,065 ; 2,065 ; 2,241	1,0 ; 1,5 ; 17,2	130
[L <sub>Q</sub> <sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup> Cu]	Spectre large centré vers $g = 2$		-
[HL <sub>D</sub> <sup>tBu,OMe</sup> Cu]	2,066 ; 2,066 ; 2,233	0,5 ; 1,5 ; 18,0	124
[L <sub>D</sub> <sup>tBu,OMe</sup> Cu]	2,055 ; 2,080 ; 2,244	1,0 ; 4,5 ; 17,5	128
[HL <sub>D</sub> <sup>tBu,tBu</sup> Cu]	2,048 ; 2,079 ; 2,233	1,0 ; 1,0 ; 18,0	124
[L <sub>D</sub> <sup>tBu,tBu</sup> Cu]	2,048 ; 2,078 ; 2,249	1,0 ; 2,0 ; 15,5	145

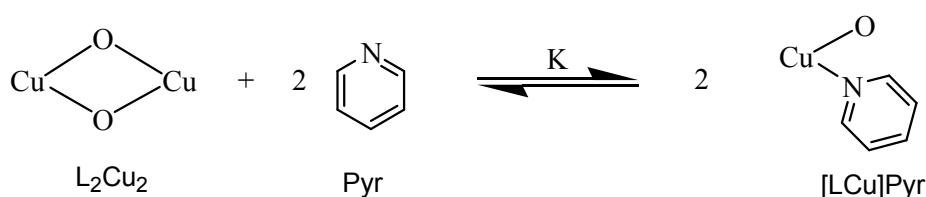
Tableau 14: caractéristiques RPE des monomères

De plus, on constate que le rapport  $g_{zz} / A_{zz}$  pour les complexes phénolates est supérieur ou égal à celui des complexes phénols: ceci peut être mis en relation avec la longueur de liaison Cu-O<sub>axiale</sub>. Dans le cas des complexes phénols, le cuivre a tendance à rester dans le plan du ligand (géométrie plan carrée) tandis que pour les complexes phénolates, l'interaction Cu-O est plus forte: le cuivre sort du plan basal et la géométrie tend vers la pyramide à base carrée.

## V-5 Obtention de complexes monomères à partir de complexes dimères - Stabilité des dimères en solution

Nous avons constaté précédemment que la présence d'un groupement méthoxyle en *ortho* du phénol entraînait systématiquement la formation de structures dimériques. Une méthode pour convertir ces dimères en monomère est l'addition au dimère d'un solvant très coordinant comme la pyridine.

En solution, le double pont  $\mu$ -phénolato de la structure dimérique  $L_2Cu_2$  est rompu lorsque de la pyridine est ajoutée: on obtient alors deux monomères  $[LCu]Pyr$  qui comportent une pyridine exogène coordonnée au centre métallique (Fig 48).



$$K = \frac{[LCu]Pyr]^2}{([L_2Cu_2] * [Pyr]^2)}$$

Figure 48: cassure des structures dimériques par la pyridine

La constante K peut être obtenue en suivant l'évolution du spectre UV-Vis lors de l'ajout de pyridine au complexe dimère: on observe en effet un déplacement des bandes de transfert de charge et des transitions d-d vers les hautes longueurs d'onde ainsi qu'une augmentation de l'intensité de ces bandes (Fig 49). On note également la présence de points isosbestiques, traduisant un équilibre entre deux espèces.

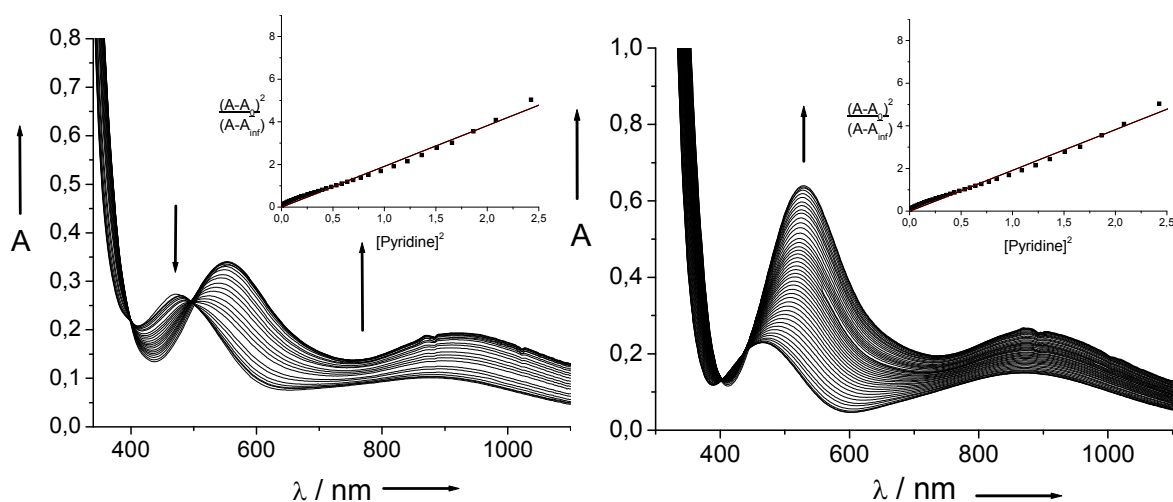


Figure 49: titration par la pyridine de  $[L^{OMe,OMe}_2Cu_2]$  (à gauche ; 0,3 mM) et  $[L^{OMe,tBu}_2Cu_2]$  (à droite ; 0,5 mM) dans  $CH_2Cl_2$  à 25°C. L'encart représente  $(A-A_0)^2 / (A-A_\infty)^2$  en fonction de  $[pyridine]^2$



La constante  $K$  est obtenue à partir de la relation:

$$(A-A_0)^2 / (A-A_\infty) = [(1/4)K(\epsilon_0-\epsilon_\infty)]$$

avec  $\epsilon_0$  et  $\epsilon_\infty$  les coefficients d'extinction molaire respectifs du dimère et du monomère,  $A_0$  l'absorbance du dimère et  $A_\infty$  l'absorbance en fin de titration (monomère).

Lorsque  $(A-A_0)^2 / (A-A_\infty)$  est reporté en fonction de  $[\text{pyridine}]^2$ , une droite est obtenue (Fig 49 en encart). Sa pente est  $[(1/4)K(\epsilon_0-\epsilon_\infty)]$ .

Nous obtenons  $K^{[(L^{\text{OMe,OMe}})_2\text{Cu}_2]} = 1,56 \text{ mol}^{-1}\text{L}$  et  $K^{[(L^{\text{OMe,tBu}})_2\text{Cu}_2]} = 0,021 \text{ mol}^{-1}\text{L}$ . Le dimère  $[(L^{\text{OMe,OMe}})_2\text{Cu}_2]$  est donc beaucoup moins stable que  $[(L^{\text{OMe,tBu}})_2\text{Cu}_2]$ . Compte tenu des similitudes de structure entre ces deux complexes, cette différence d'affinité semble être due à des phénomènes électroniques. Toutefois, le manque de données concernant d'autres complexes ne permet pas de rationaliser et d'expliquer plus en détail ce phénomène.

Cette cassure se manifeste en RPE par la disparition des transitions  $\Delta_{M_S} = \pm 2$  et  $\Delta_{M_S} = \pm 1$ , remplacées par un signal correspondant à un système  $S = 1/2$  avec une structure hyperfine due au couplage de l'électron avec le noyau du Cu(II) (Fig 50).

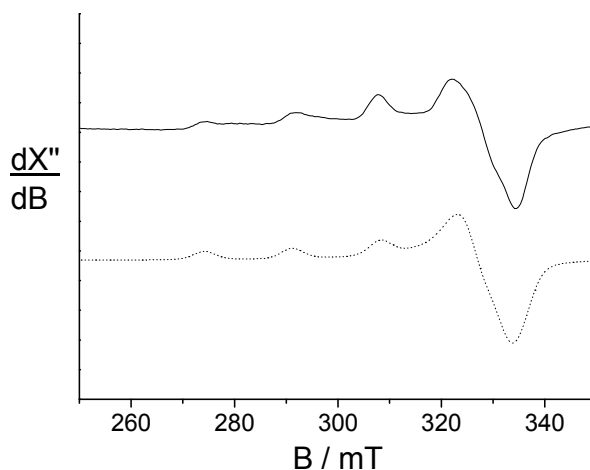


Figure 50: spectre RPE en bande X de  $[\text{L}^{\text{OMe,OMe}}\text{Cu}]\text{Pyr}$  dans  $\text{CH}_3\text{CN}$  (trait plein) et la simulation (traits pointillés), 1 mM,  $T = 100 \text{ K}$ , fréq: 9,42 GHz

Les caractéristiques RPE des dimères et monomères sont rapportées dans le Tableau 15. On constate en particulier que le rapport  $g_{zz} / A_{zz}$  pour les deux complexes monomériques  $[\text{L}^{\text{OMe,tBu}}\text{Cu}]\text{Pyr}$  et  $[\text{L}^{\text{OMe,OMe}}\text{Cu}]\text{Pyr}$  est relativement différent (146 et 130 respectivement) alors qu'ils possèdent tous deux une structure voisine.

Nature du complexe	Nom	$\lambda_{\max}$ [nm] ( $\epsilon$ [ $\text{mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$ ]) (25°C, $\text{CH}_3\text{CN}$ )	RPE (100 K, 9,42 GHz)
Dimères	$[(\text{L}^{\text{OMe,tBu}})_2\text{Cu}_2]$	466 (460) ; 870 (300)	$S = 1$ ; $g_{xx} = 2,12$ ; $g_{yy} = 2,06$ ; $g_{zz} = 2,04$ ; $D = 0,095 \text{ cm}^{-1}$ ; $E/D = 0,21$
	$[(\text{L}^{\text{OMe,OMe}})_2\text{Cu}_2]$	471 (910) ; 875 (340)	$S = 1$ ; $g_{xx} = 2,12$ ; $g_{yy} = 2,08$ ; $g_{zz} = 2,03$ ; $D = 0,098 \text{ cm}^{-1}$ ; $E/D = 0,3$
Monomères: après ajout de pyridine	$[\text{L}^{\text{OMe,tBu}}\text{Cu}]\text{Pyr}$	400 (320) ; 590 (230)	$S = 1/2$ ; $g_{xx} = 2,034$ ; $g_{yy} = 2,064$ ; $g_{zz} = 2,238$ ; $A_{xx} = 1 \text{ mT}$ ; $A_{yy} = 2 \text{ mT}$ ; $A_{zz} = 15,3 \text{ mT}$ ; $g_{zz} / A_{zz} = 146$
	$[\text{L}^{\text{OMe,OMe}}\text{Cu}]\text{Pyr}$	556 (560) ; 900 (310)	$S = 1/2$ ; $g_{xx} = g_{yy} = 2,060$ ; $g_{zz} = 2,240$ $A_{xx} = A_{yy} = 1,5 \text{ mT}$ ; $A_{zz} = 17,2 \text{ mT}$ $g_{zz} / A_{zz} = 130$

Tableau 15: caractéristiques UV-Vis, RPE des dimères et des monomères obtenus par ajout de pyridine aux dimères (pyridine /  $\text{CH}_3\text{CN}$ : 1/4)

## V-6 Comportement électrochimique

### V-6.1 Complexes dimériques

Les complexes dimères  $[(\text{L}^{\text{OMe,tBu}})_2\text{Cu}_2]$  et  $[(\text{L}^{\text{OMe,OMe}})_2\text{Cu}_2]$  présentent en voltamétrie cyclique un couple redox irréversible dans la région anodique des potentiels.

Le pic anodique ( $E_p^a = +0,66$  et  $+0,45 \text{ V}$  /  $\text{Fc}^+/\text{Fc}$  pour  $[(\text{L}^{\text{OMe,tBu}})_2\text{Cu}_2]$  et  $[(\text{L}^{\text{OMe,OMe}})_2\text{Cu}_2]$  respectivement) est attribué à l'oxydation du groupement  $\mu$ -phénolato en  $\mu$ -phénoxy. Le potentiel d'oxydation  $E_p^a$  est fonction du substituant en *para* du phénol: comme cela est attendu, la valeur la plus basse est obtenue lorsque ce substituant est un groupement méthoxy, c'est-à-dire le groupement le plus électro-donneur.

En balayage retour, on note la présence d'un pic cathodique  $E_p^c$  associé à  $E_p^a$ , à  $+0,03$  et  $+0,12 \text{ V}$  /  $\text{Fc}^+/\text{Fc}$  pour  $[(\text{L}^{\text{OMe,tBu}})_2\text{Cu}_2]$  et  $[(\text{L}^{\text{OMe,OMe}})_2\text{Cu}_2]$  respectivement. L'irréversibilité de ces deux couples redox associés suggère qu'une réaction chimique est couplée au transfert d'électron: en effet, il est intéressant de comparer ce comportement irréversible à celui des complexes monomériques  $[\text{L}^{\text{OMe,R}^2}\text{Cu}]\text{Pyr}$  obtenus *in situ* par ajout de pyridine (Fig 51 et Tableau 16).

Nature du complexe	Nom	E (V / Fc <sup>+</sup> /Fc) <sup>(a)</sup> (CH <sub>3</sub> CN / TBAP, 25°C, vitesse de scan: 0,1 V s <sup>-1</sup> )
Dimères	[(L <sup>OMe,tBu</sup> ) <sub>2</sub> Cu <sub>2</sub> ]	E <sub>p</sub> <sup>a</sup> = +0,66 ; E <sub>p</sub> <sup>c</sup> = +0,12
	[(L <sup>OMe,OMe</sup> ) <sub>2</sub> Cu <sub>2</sub> ]	E <sub>p</sub> <sup>a</sup> = +0,48 ; E <sub>p</sub> <sup>c</sup> = +0,03
Monomères: après ajout de pyridine	[L <sup>OMe,tBu</sup> Cu]Pyr	E <sub>p</sub> <sup>a Pyr</sup> = +0,23 ; E <sub>p</sub> <sup>c Pyr</sup> = 0,10
	[L <sup>OMe,OMe</sup> Cu]Pyr	E <sub>p</sub> <sup>a Pyr</sup> = +0,08 ; E <sub>p</sub> <sup>c Pyr</sup> = -0,07

(a) Fc<sup>+</sup>/Fc: ferrocénium/ferrocène

Tableau 16: caractéristiques électrochimiques des dimères et des monomères obtenus par ajout de pyridine aux dimères (pyridine / CH<sub>3</sub>CN: 1/4)

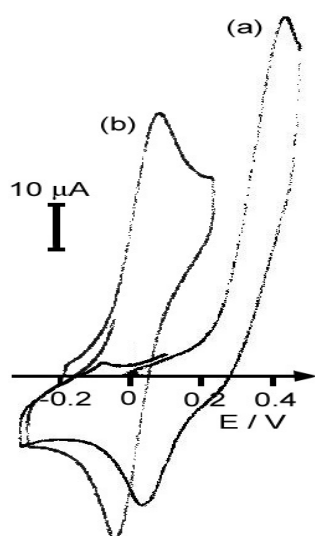


Figure 51: voltampérogrammes cycliques du complexe [(L<sup>OMe,OMe</sup>)<sub>2</sub>Cu<sub>2</sub>] 1 mM (a) et du monomère correspondant (b) obtenu à partir de la solution de dimère (1 mM) par ajout de pyridine (pyridine / CH<sub>3</sub>CN: 1/4); 0,1 M TBAP ; vitesse de scan: 0,1 V s<sup>-1</sup> ; E / Fc<sup>+</sup>/Fc

Ces derniers présentent tous deux un système redox réversible à E<sub>p</sub><sup>a Pyr</sup> = +0,23 et +0,08 V / Fc<sup>+</sup>/Fc, le pic cathodique est observé à E<sub>p</sub><sup>c Pyr</sup> = 0,10 et -0,07 V / Fc<sup>+</sup>/Fc pour [L<sup>OMe,tBu</sup>Cu]Pyr et [L<sup>OMe,OMe</sup>Cu]Pyr respectivement. Ces deux couples sont attribués aux couples respectifs phénoxy / phénolate des complexes monomériques.

On constate que les valeurs E<sub>p</sub><sup>a Pyr</sup> sont beaucoup plus basses que celles obtenues pour les dimères et reflètent la différence de densité électronique sur l'oxygène phénolique: en effet, pour ces derniers, l'oxygène phénolique est en interaction avec deux ions cuivriques, alors qu'il n'interagit qu'avec un seul cuivre dans les monomères: la densité électronique est donc moindre sur l'oxygène phénolique des dimères, ce qui contribue à le rendre plus difficilement oxydable.

Par contre, les E<sub>p</sub><sup>c</sup> des dimères sont du même ordre de grandeur que les E<sub>p</sub><sup>c Pyr</sup> des monomères correspondants. On suggère donc qu'au cours de l'oxydation, le complexe  $\mu$ -phénolato dimérique se transforme en deux complexes phénoxy, qui sont ensuite réduits au

potentiel  $E_p^c \sim E_p^{cPyr}$  (Fig 51). Les faibles différences de potentiel entre  $E_p^c$  et  $E_p^{cPyr}$  peuvent s'expliquer par la nature du ligand exogène, acétonitrile ou pyridine. La Fig 52 suivante résume le comportement des dimères en oxydation électrochimique.

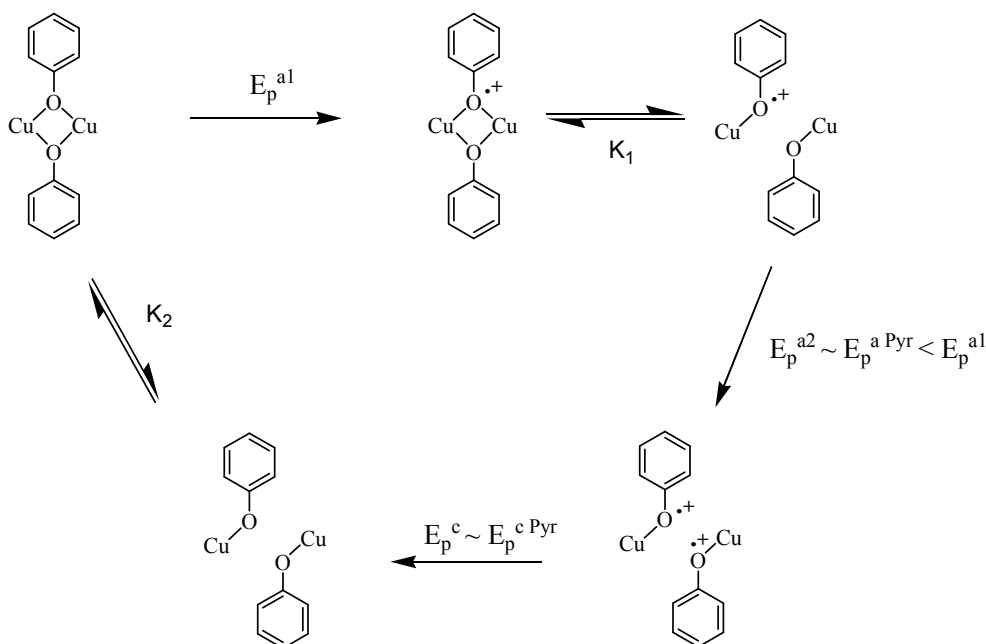


Figure 52: comportement des dimères en oxydation électrochimique

## V-6.2 Complexes monomériques

Les données électrochimiques pour les différents complexes monomères (phénols et phénolates) sont rapportées sur le Tableau 17.

On constate que le comportement électrochimique de ces complexes dépend de deux facteurs principaux: l'état de protonation du phénol et la nature du groupement en *para* du phénol.

### *Effet de l'état de protonation du phénol*

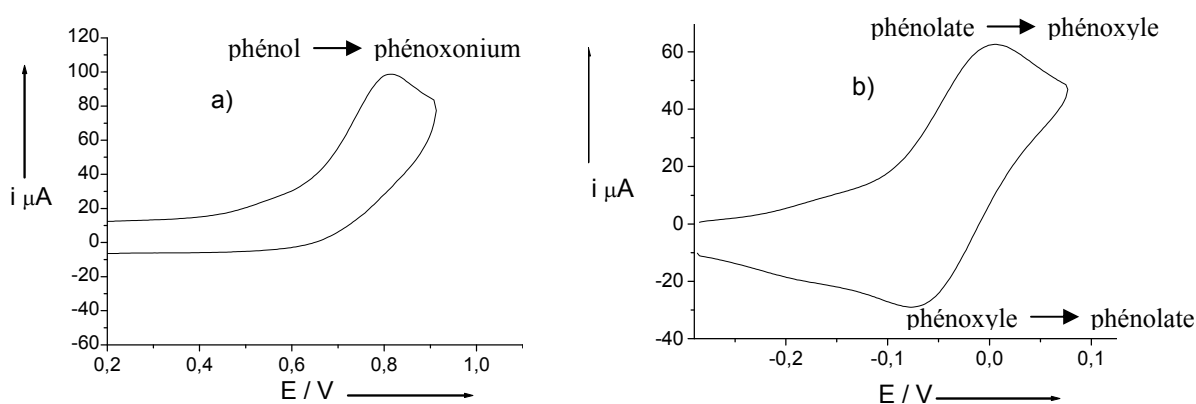
Deux exemples de voltamogramme cyclique d'un complexe phénol et de son homologue phénolate sont présentés sur la Fig 53.

- Dans le cas de complexes phénols, le voltampérogramme cyclique présente en oxydation un système irréversible, correspondant à une oxydation à deux électrons centrée sur le phénol (phénol  $\longrightarrow$  phénoxonium vers 0,8-1 V /  $Fc^+/Fc$ ) et ne présente guère d'intérêt<sup>[48]</sup>.

- Par contre, dans le cas de complexe phénolate, le système présente une oxydation à un électron centrée sur le phénolate (phénolate  $\longrightarrow$  phénoxy) réversible ou irréversible, à des potentiels beaucoup plus bas.

Nom	E (V / Fc <sup>+</sup> /Fc) CH <sub>3</sub> CN / TBAP, 25°C, vitesse de scan: 0,1 V s <sup>-1</sup>
[HL <sup>tBu,OMe</sup> Cu] [L <sup>tBu,OMe</sup> Cu]	E <sub>p</sub> <sup>a</sup> = ~ + 0,8 E <sub>1/2</sub> = + 0,02
[HL <sup>tBu,tBu</sup> Cu] [L <sup>tBu,tBu</sup> Cu]	E <sub>p</sub> <sup>a</sup> = ~ + 0,8 E <sub>1/2</sub> = + 0,15
[HL <sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup> Cu] [L <sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup> Cu]	E <sub>p</sub> <sup>a</sup> = ~ + 0,8 E <sub>1/2</sub> = + 0,76 (i <sub>p</sub> <sup>a</sup> /i <sub>p</sub> <sup>c</sup> > 1)
[HL <sup>tBu,F</sup> Cu] [L <sup>tBu,F</sup> Cu]	E <sub>p</sub> <sup>a</sup> = ~ + 0,8 E <sub>1/2</sub> = + 0,2 (i <sub>p</sub> <sup>a</sup> /i <sub>p</sub> <sup>c</sup> > 1)
[HL <sup>tBu,CF<sub>3</sub></sup> Cu] [L <sup>tBu,CF<sub>3</sub></sup> Cu]	E <sub>p</sub> <sup>a</sup> = ~ + 0,8 E <sub>1/2</sub> = + 0,56 (i <sub>p</sub> <sup>a</sup> /i <sub>p</sub> <sup>c</sup> > 1)
[HL <sup>tBu,benzH</sup> Cu] [L <sup>tBu,benzH</sup> Cu] [L <sup>tBu,benz</sup> Cu]	E <sub>p</sub> <sup>a</sup> = + 1,00 E <sub>p</sub> <sup>a</sup> = + 0,70 ; E <sub>p</sub> <sup>c</sup> = + 0,40 E <sub>1/2</sub> = + 0,24
[HL <sub>Et</sub> <sup>tBu,OMe</sup> Cu] [L <sub>Et</sub> <sup>tBu,OMe</sup> Cu]	E <sub>p</sub> <sup>a</sup> = ~ + 0,8 E <sub>1/2</sub> = + 0,04
[HL <sub>Met</sub> <sup>tBu,OMe</sup> Cu] [L <sub>Met</sub> <sup>tBu,OMe</sup> Cu]	E <sub>p</sub> <sup>a</sup> = ~ + 0,8 E <sub>1/2</sub> = + 0,05
[L <sub>Q</sub> <sup>tBu,OMe</sup> Cu]	E <sub>1/2</sub> = + 0,09
[HL <sub>Q</sub> <sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup> Cu] [L <sub>Q</sub> <sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup> Cu]	E <sub>p</sub> <sup>a</sup> = ~ + 1,0 E <sub>p</sub> <sup>a</sup> = + 0,83
[HL <sub>D</sub> <sup>tBu,OMe</sup> Cu] [L <sub>D</sub> <sup>tBu,OMe</sup> Cu]	E <sub>p</sub> <sup>a</sup> = ~ + 0,8 E <sub>1/2</sub> = - 0,04
[HL <sub>D</sub> <sup>tBu,tBu</sup> Cu] [L <sub>D</sub> <sup>tBu,tBu</sup> Cu]	E <sub>p</sub> <sup>a</sup> = ~ + 1,0 E <sub>1/2</sub> = + 0,19

Tableau 17: caractéristiques électrochimiques des complexes monomères

Figure 53: exemples des voltampérométries cycliques des complexes [HL<sub>D</sub><sup>tBu,OMe</sup>Cu] (a) et [L<sub>D</sub><sup>tBu,OMe</sup>Cu] (b) (1 mM ; 0,1 M TBAP ; CH<sub>3</sub>CN ; vitesse de scan: 0,1 V s<sup>-1</sup> ; E vs Fc<sup>+</sup> / Fc)

Sur la Fig 54 sont résumés les mécanismes d'oxydation d'un phénol avec ou sans base exogène et l'ordre de grandeur de la valeur des différents couples redox mis en jeu.

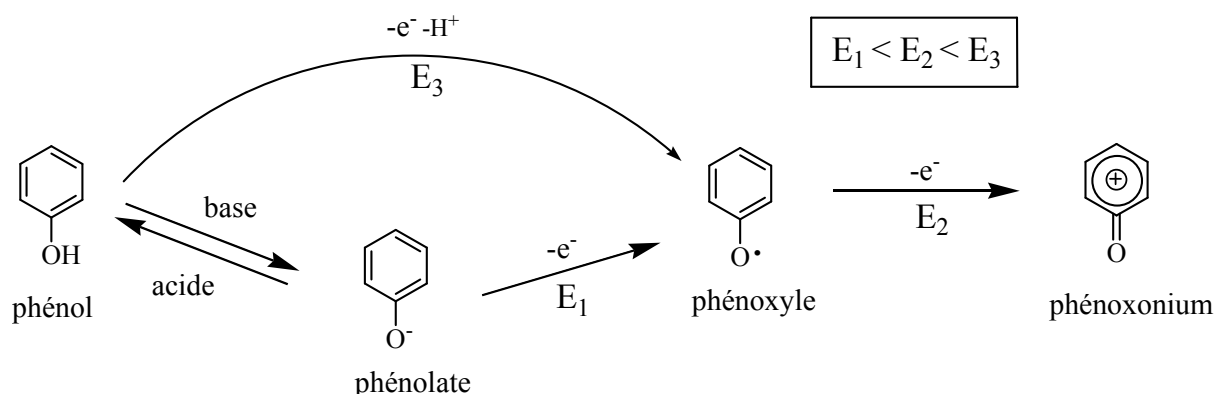


Figure 54: mécanismes et potentiels d'oxydation d'un phénol avec ou sans base

#### Effet de la nature du groupement en para du phénol

On constate que les groupements très électro-attracteurs ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , benzimidazolium) augmentent considérablement le potentiel d'oxydation et diminuent la réversibilité du système.

Par contre, les groupements électro-donneurs (OMe, tBu) diminuent le potentiel d'oxydation et conduisent à des systèmes réversibles: le phénolate est plus facilement oxydable. Ce constat peut être mis en relation avec une stabilité plus grande des radicaux.

Une corrélation linéaire entre le paramètre  $\sigma_p^+$  de Hammett et le potentiel d'oxydation anodique  $E_p^a$  a été observée (Fig 55). Le paramètre  $\sigma_p^+$  de Hammett est un bon moyen de quantifier les effets électroniques de substituants introduits en para des phénols.

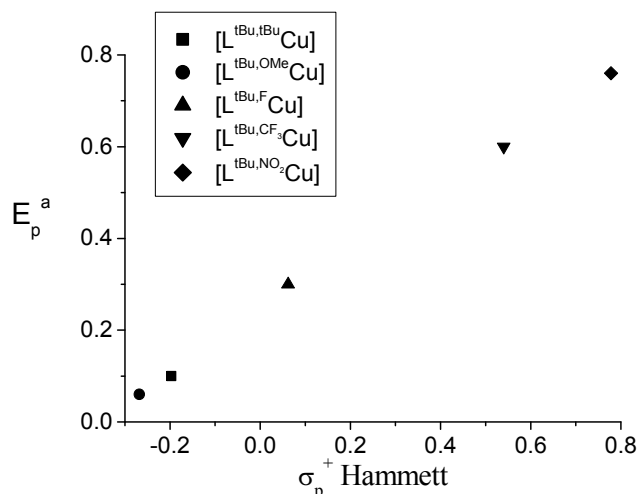


Figure 55: relation linéaire entre le  $\sigma_p^+$  de Hammett et le potentiel d'oxydation  $E_p^a$  ( $\sigma_p^+ = -0,268$  ;  $-0,197$  ;  $0,062$  ;  $0,54$  et  $0,778$  pour OMe, tBu, F,  $\text{CF}_3$  et  $\text{NO}_2$  respectivement)

En ce qui concerne les autres modifications structurales (deutération en position benzylique et modifications de la partie pyridinique), aucun effet significatif n'a été observé sur les potentiels d'oxydo-réduction.

## VI- Obtention des complexes radicalaires

Les complexes radical phénoxy-Cu(II) peuvent être obtenus par oxydation à un électron du complexe phénolate-Cu(II) selon deux méthodes générales:

- par oxydation chimique (par exemple sels de Ce(IV)),
- par oxydation électrochimique (électrolyse).

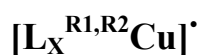
Nous avons choisi la deuxième méthode (électrochimique) car elle évite, d'une part, la présence d'un contre ion coordinant provenant de l'oxydant chimique ( $\text{NO}_3^- \dots$ ), inhibiteur de la fixation d'un substrat, et d'autre part des phénomènes de sur-oxydation.

L'électrolyse a été réalisée sur les complexes dimères  $[(\text{L}^{\text{OMe},\text{R}2})_2\text{Cu}_2]$ , sur les complexes phénolates monomères  $[\text{L}^{\text{tBu},\text{R}2}\text{Cu}]$  et sur ceux obtenus par addition de pyridine aux complexes dimères correspondants  $[\text{L}^{\text{OMe},\text{R}2}\text{Cu}]\text{Pyr}$ .

Elle s'effectue dans l'acétonitrile, à l'aide d'une anode en feutre de carbone. Le potentiel imposé lors de l'électrolyse est  $E_p^a$ . La cellule électrochimique, sous un flux d'azote, trempe dans un bain d'éthanol à  $-40^\circ\text{C}$  afin de limiter la dégradation des produits. La durée de l'électrolyse est variable (de 10 minutes à 45 minutes pour les plus longues).

Le Tableau 18 présente les caractéristiques UV-Vis, RPE et les temps de demi-vie des complexes radicalaires ainsi que la coulométrie (rapport du nombre de mole d'électron oxydant / nombre de mole de complexe de départ) à la fin de l'électrolyse.

Les complexes radical phénoxy-Cu(II) ont été nommés et différenciés des complexes phénolates précurseurs simplement en ajoutant le symbole «  $\cdot$  » à la fin du nom du complexe:



Complexes phénolates de départ	Complexes radical phénoxy-Cu(II)	Coulométrie	Caractéristiques des complexes radicalaires		
			RPE (100 K, 9,4GHz)	$\lambda_{\max}$ [nm] ( $\epsilon$ [mol <sup>-1</sup> L cm <sup>-1</sup> ]) (-30°C, CH <sub>3</sub> CN / TBAP)	Temps de demi-vie [min] à 25°C
$[(L^{OMe,tBu})_2Cu_2]$	$[L^{OMe,tBu}Cu]^*$	-	-	instable	-
$[(L^{OMe,OMe})_2Cu_2]$	$[L^{OMe,OMe}Cu]^*$	2	S = 1	420 (4640) ; 600 (1250)	24,8
$[L^{OMe,tBu}Cu]Pyr$	$[L^{OMe,tBu}Cu]Pyr^*$	1	S = 1	400 (1408) ; 670 (360)	4,0
$[L^{OMe,OMe}Cu]Pyr$	$[L^{OMe,OMe}Cu]Pyr^*$	1	S = 1	420 (6030) ; 590 (1370)	24,1
$[L^{tBu,OMe}Cu]$	$[L^{tBu,OMe}Cu]^*$	1	S = 1	426 (8220) ; 550 (1000)	120
$[L^{tBu,tBu}Cu]$	$[L^{tBu,tBu}Cu]^*$	1	S = 1	416 (1900) ; 650 (500)	5,3
$[L^{tBu,NO_2}Cu]$	$[L^{tBu,NO_2}Cu]^*$	-	-	instable	-
$[L^{tBu,F}Cu]$	$[L^{tBu,F}Cu]^*$	-	-	instable	-
$[L^{tBu,CF_3}Cu]$	$[L^{tBu,CF_3}Cu]^*$	-	-	instable	-
$[L^{tBu,benzH}Cu]$	$[L^{tBu,benzH}Cu]^*$	1	S = 1	400 (6550) ; 435 (4270) ; 690 (2420)	0,7
$[L^{tBu,benz}Cu]$	$[L^{tBu,benz}Cu]^*$	1	S = 1	400 (11010) ; 435 (5200) ; 690 (3310)	10,4
$[L_{Et}^{tBu,OMe}Cu]$	$[L_{Et}^{tBu,OMe}Cu]^*$	1	S = 1	423 (2720) ; 545 (308)	125
$[L_{Met}^{tBu,OMe}Cu]$	$[L_{Met}^{tBu,OMe}Cu]^*$	1	S = 1	427 (3075) ; 580 (225)	95,7
$[L_Q^{tBu,NO_2}Cu]$	$[L_Q^{tBu,NO_2}Cu]^*$	-	-	instable	-
$[L_Q^{tBu,OMe}Cu]$	$[L_Q^{tBu,OMe}Cu]^*$	1	S = 1	425 (2935) ; 545 (690)	52,5
$[L_D^{tBu,OMe}Cu]$	$[L_D^{tBu,OMe}Cu]^*$	1	S = 1	425 (5690) ; 550 (670)	230
$[L_D^{tBu,tBu}Cu]$	$[L_D^{tBu,tBu}Cu]^*$	1	S = 1	415 (2240) ; 650 (630)	9,0

Tableau 18: coulométrie, caractéristiques UV-Vis, RPE et temps de demi-vie des complexes radicalaires. Les complexes  $[L^{OMe,tBu}Cu]Pyr$  et  $[L^{OMe,OMe}Cu]Pyr$  ont été préparés par ajout de pyridine au dimère correspondant (pyridine / CH<sub>3</sub>CN: 1/4)

L'obtention des radicaux est résumée sur la Fig 56. Seuls les complexes phénolates, possédant des groupements électro-donneurs en *ortho* et *para* du phénol, ont conduit à des radicaux stables: **dans tous ces cas, des complexes monomériques radicalaires sont obtenus**. Par contre, la présence d'un groupement électro-attracteur n'a pas permis l'obtention de complexes radicalaires stables, à l'exception du groupement benzimidazole.

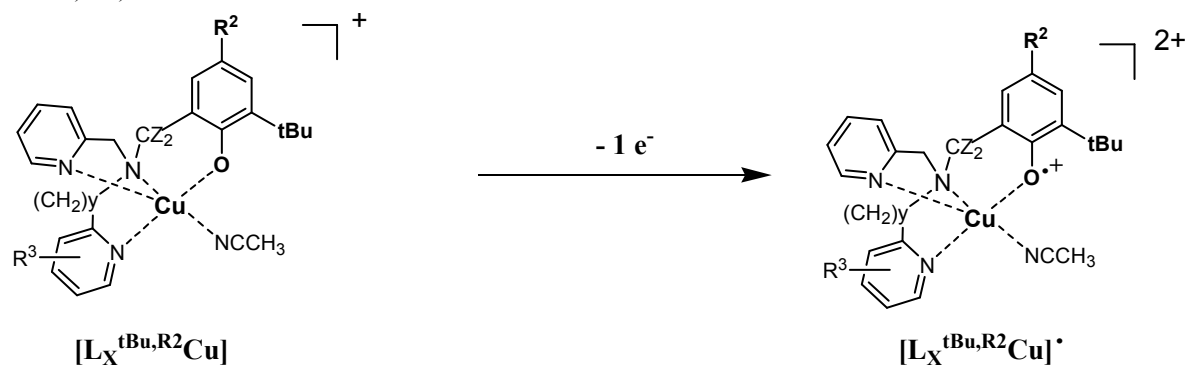
Ainsi:

- à partir des complexes monomères phénolates possédant un tertibutyle en *ortho*, le complexe radicalaire correspondant  $[L_X^{tBu,R^2}Cu]^*$  (Fig 56a) a pu être engendré,
- à partir du complexe dimère  $[(L^{OMe,OMe})_2Cu_2]$ , on obtient également le complexe radicalaire monomère  $[L^{OMe,OMe}Cu]^*$ , (Fig 56 b), sauf pour  $[(L^{OMe,tBu})_2Cu_2]$  (trop instable),

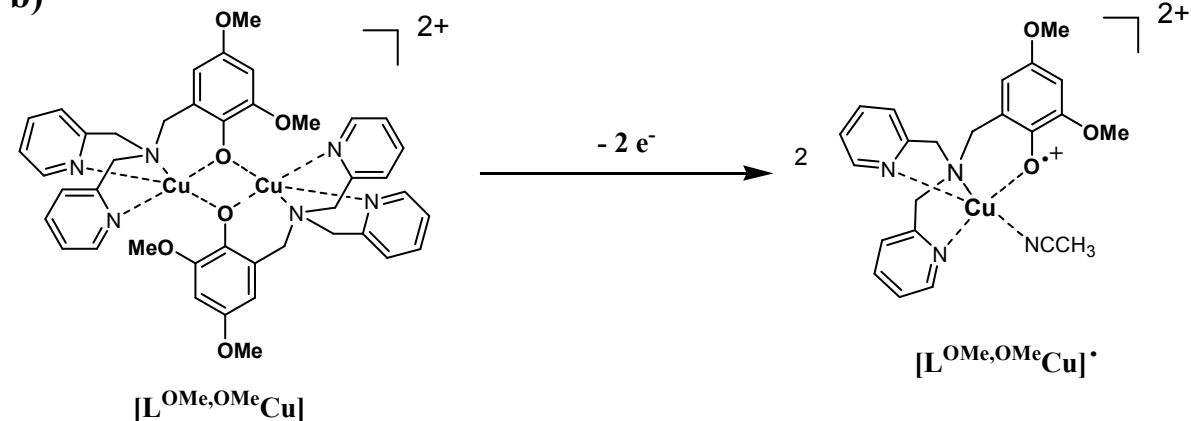


- à partir des complexes monomères phénolates possédant un méthoxyle en *ortho* du phénol,  $[L^{OMe,tBu}Cu]Pyr$  et  $[L^{OMe,OMe}Cu]Pyr$ , les complexes radicalaires correspondants  $[L^{OMe,tBu}Cu]Pyr^{\bullet}$  et  $[L^{OMe,tBu}Cu]Pyr^{\bullet}$  ont été obtenus (Fig 56c).

a)

 $R^2 = OMe, tBu, \text{benzimidazole}$ 


b)



c)

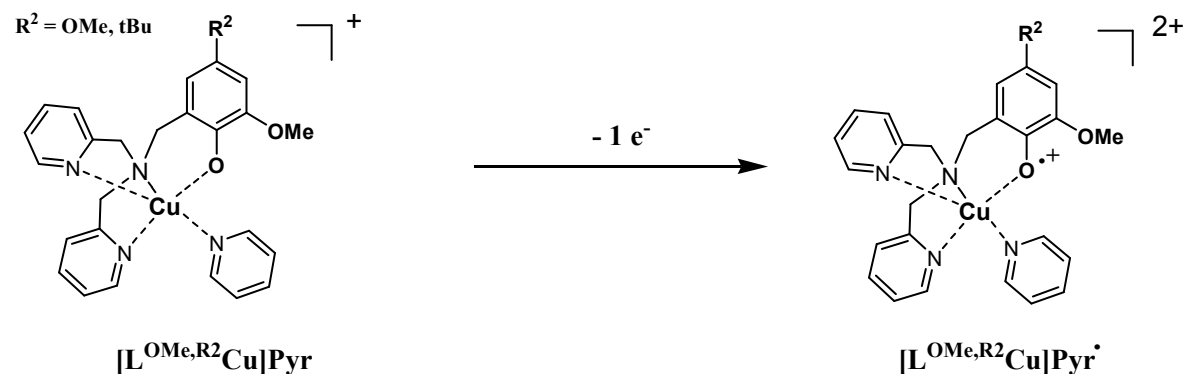


Figure 56: obtention des complexes monomères radical phénoxy-Cu(II) à partir des complexes phénolates monomères ou dimères

## VII- Caractérisation des complexes radicalaires phénoxy-Cu(II)

### VII-1 Spectroscopie UV-Vis

Sur la Fig 57 sont donnés des spectres UV-Vis de différents complexes radicalaires représentatifs.

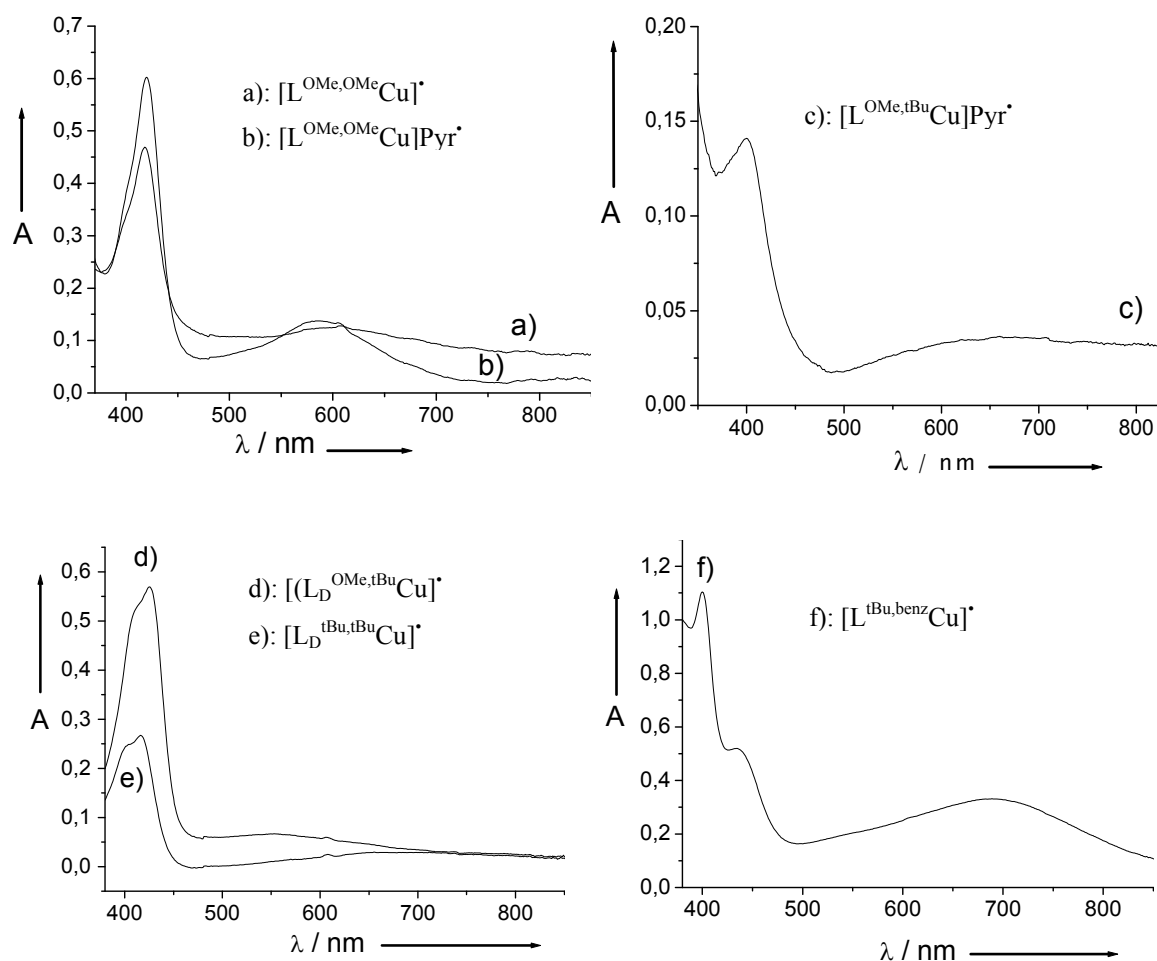


Figure 57: spectres UV-Vis des complexes radicalaires  $[\text{L}^{\text{OMe,OMe}}\text{Cu}]^{\bullet}$  (a),  $[\text{L}^{\text{OMe,OMe}}\text{Cu}]\text{Pyr}^{\bullet}$  (b),  $[\text{L}^{\text{OMe,tBu}}\text{Cu}]\text{Pyr}^{\bullet}$  (c),  $[(\text{L}_D)^{\text{OMe,tBu}}\text{Cu}]^{\bullet}$  (d),  $[(\text{L}_D)^{\text{tBu,tBu}}\text{Cu}]^{\bullet}$  (e) et  $[\text{L}^{\text{tBu,benz}}\text{Cu}]^{\bullet}$  (f), 0,1 mM,  $-30^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$

Ils présentent tous des bandes d'absorption intenses en UV-Vis vers 410 – 430 nm. Elles sont attribuées aux transitions  $\pi-\pi^*$  du radical phénoxy<sup>[61-63]</sup>. On observe un déplacement du  $\lambda_{\text{max}}$  de ces bandes vers les hautes longueurs d'onde lorsque un ou deux groupements méthoxyyles sont présents sur le phénol (Fig 57: spectres a, b, c et d). Ce déplacement, également observé pour les bandes de transfert de charge (LMCT) dans les complexes précurseurs phénolates, peut être mis en relation avec le caractère plus électro-donneur du substituant méthoxyyle par rapport au groupement tertio-butyle (Fig 57: spectre e).

Une bande moins intense est observée aux alentours de 600–700 nm: les transitions  $\pi$ - $\pi^*$  et d-d du cuivre y contribuent<sup>[49]</sup>.

Les complexes radicalaires  $[L^{tBu,benzH}Cu]^\bullet$  et  $[L^{tBu,benz}Cu]^\bullet$  (Fig 57: spectre f) présentent tous deux un spectre légèrement différent des précédents: *trois bandes très intenses* aux  $\lambda_{max} = 400, 435$  et  $690$  nm sont présentes au lieu de deux pour les radicaux précédemment décrits. Ces différences pourraient provenir d'une délocalisation du radical sur le groupement benzimidazole.

## VII-2 Spectroscopie RPE

En RPE, tous les complexes radicalaires présentent, contrairement à l'enzyme, un système  $S_{tot} = 1$  traduisant le couplage ferromagnétique entre le spin du Cu(II) et celui du radical phénoxy (Fig 58, spectre a): ceci se manifeste par la présence de la transition  $\Delta M_S = \pm 2$  vers 150 mT. Les transitions  $\Delta M_S = \pm 1$  sont également présentes, mais sont relativement élargies.

De plus, on observe pour la première fois à notre connaissance, dans les complexes radicalaires  $[L^{tBu,benzH}Cu]^\bullet$  et  $[L^{tBu,benz}Cu]^\bullet$ , une structure hyperfine due au couplage entre l'électron et le noyau du cuivre dans la transition  $\Delta M_S = \pm 2$  (Fig 58, spectre b). La constante de couplage hyperfine électron-noyau a pu être déterminée:  $A = 8$  mT.

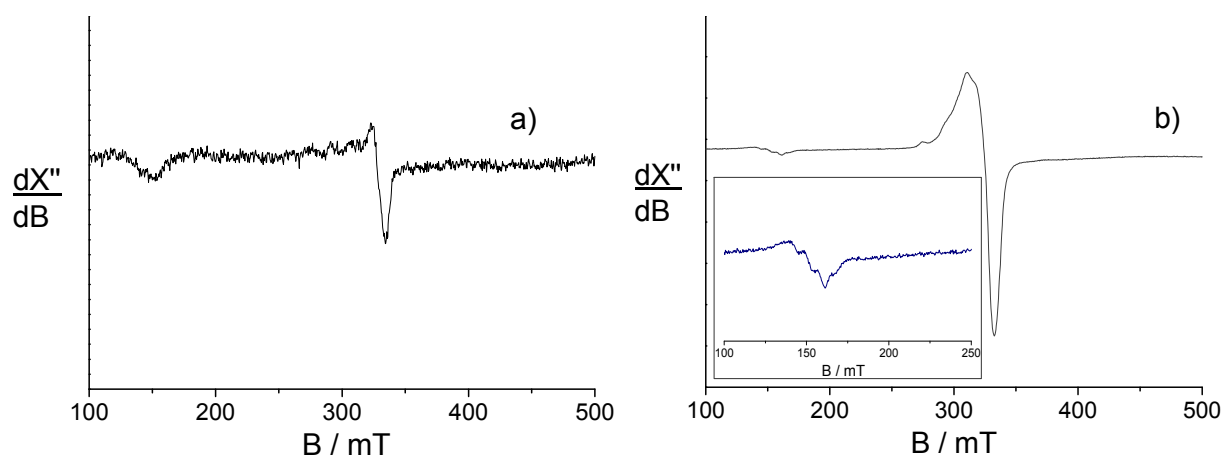


Figure 58: spectres RPE (100 K,  $CH_3CN$ , 9,42 GHz, 1 mM) des complexes radicalaires  $[L^{tBu,OMe}Cu]^\bullet$  (a) et  $[L^{tBu,benz}Cu]^\bullet$  (b). L'encart représente un zoom sur la zone située autour de 150 mT. On note également sur les deux spectres la présence d'un signal de Cu(II), correspondant au complexe de départ non électrolysé

## VII-2 Stabilité

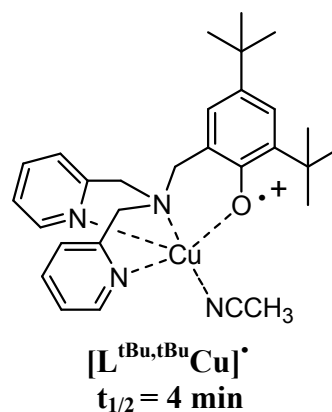
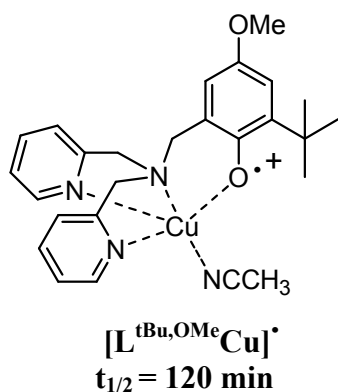
La stabilité des complexes radicalaires est déterminée par UV-Vis en suivant la variation d'absorbance à  $\lambda_{\max}$  correspondant aux transitions  $\pi-\pi^*$  du radical phénoxy.

Les temps de demi-vie  $t_{1/2}$  mesurés dans  $\text{CH}_3\text{CN}$  à  $25^\circ\text{C}$  sont rapportés dans le Tableau 19.

Complexes radicalaires	Temps de demi-vie [min] à $25^\circ\text{C}$
$[\text{L}^{\text{OMe,tBu}}\text{Cu}]^\bullet$	instable
$[\text{L}^{\text{OMe,OMe}}\text{Cu}]^\bullet$	24,8
$[\text{L}^{\text{OMe,tBu}}\text{Cu}]\text{Pyr}^\bullet$	4,0
$[\text{L}^{\text{OMe,OMe}}\text{Cu}]\text{Pyr}^\bullet$	24,1
$[\text{L}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]^\bullet$	120
$[\text{L}^{\text{tBu,tBu}}\text{Cu}]^\bullet$	5,3
$[\text{L}^{\text{tBu,NO}_2}\text{Cu}]^\bullet$	instable
$[\text{L}^{\text{tBu,F}}\text{Cu}]^\bullet$	instable
$[\text{L}^{\text{tBu,CF}_3}\text{Cu}]^\bullet$	instable
$[\text{L}^{\text{tBu,benzH}}\text{Cu}]^\bullet$	0,7
$[\text{L}^{\text{tBu,benz}}\text{Cu}]^\bullet$	10,4
$[\text{L}_{\text{Et}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]^\bullet$	125
$[\text{L}_{\text{Met}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]^\bullet$	95,7
$[\text{L}_{\text{Q}}^{\text{tBu,NO}_2}\text{Cu}]^\bullet$	instable
$[\text{L}_{\text{Q}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]^\bullet$	52,5
$[\text{L}_{\text{D}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]^\bullet$	230
$[\text{L}_{\text{D}}^{\text{tBu,tBu}}\text{Cu}]^\bullet$	9,0

Tableau 19: temps de demi-vie des complexes radicalaires dans  $\text{CH}_3\text{CN}$ , à  $25^\circ\text{C}$

On constate que les  $t_{1/2}$  des complexes radicalaires obtenus sont très variables, allant de 0,7 à 230 minutes à  $25^\circ\text{C}$ . Deux exemples sont montrés ci-dessous:



### VII-2.1 Influence du groupement en *para* du phénol

► On peut relier la stabilité des radicaux avec le caractère électro-donneur du substituant en *para* du phénol. **Les complexes les plus stables sont ceux qui possèdent un groupement méthoxyle en position *para***: pour un même substituant en *ortho*, la stabilité est augmentée lorsque un groupement tertibutyle est remplacé par un groupement méthoxyle en *para* du phénol (exemples:  $t_{1/2}$  pour  $[L^{tBu,OMe}Cu]^{\bullet}$  et  $[L^{tBu,tBu}Cu]^{\bullet}$  respectivement de 120 et 5 minutes ;  $t_{1/2}$  pour  $[L^{OMe,OMe}Cu]Pyr^{\bullet}$  et  $[L^{OMe,tBu}Cu]Pyr^{\bullet}$  respectivement de 24 et 4 minutes).

**La présence d'un groupement électro-attracteur ( $NO_2$ ,  $CF_3$ , F) en *para* du phénol ne permet pas l'obtention de radicaux stables.**

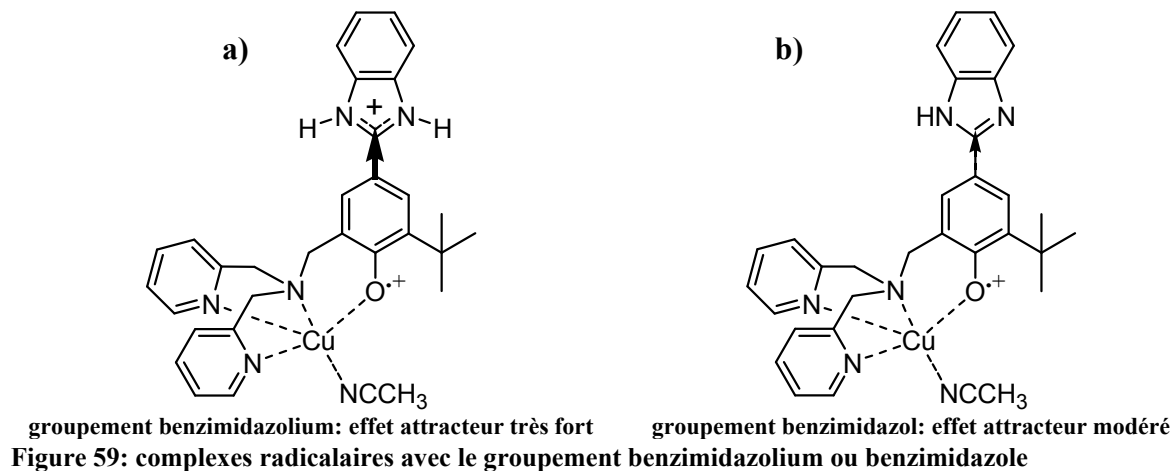
Tous ces résultats étaient prévisibles compte tenu des données de voltamétrie cyclique (§ V-6).

► En ce qui concerne le groupement benzimidazole, ce dernier a été introduit en *para* du phénol car il a été décrit dans la littérature comme *stabilisant très fortement* les radicaux phénoxyes sans le métal<sup>[65]</sup>. Cependant dans notre cas, ce groupement n'a pas montré un tel effet. Néanmoins le radical a pu être engendré.

*Nous avons pu constater que la stabilité du radical dépendait de l'état de protonation du groupement benzimidazole:*

- lorsque ce dernier est sous sa forme acide (benzimidazolium), un effet inductif et mésomère attracteur très fort (Fig 59a) a tendance à augmenter le potentiel d'oxydation ( $E_p^a = 0,70 \text{ V vs } Fc^+/Fc$ ) et à destabiliser le radical phénoxye ( $t_{1/2} < 1 \text{ min}$ ),

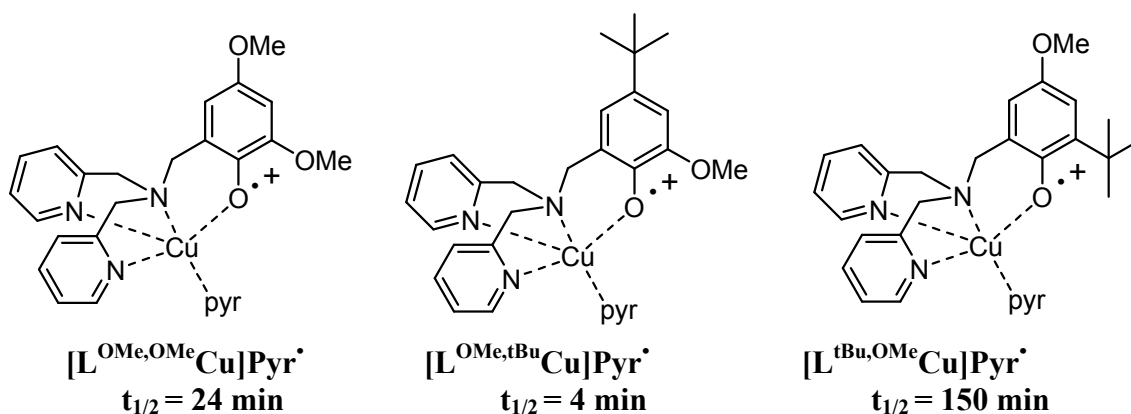
- par contre, lorsqu'il est sous sa forme neutre (benzimidazole), seul l'effet inductif électro-attracteur destabilisant est présent (Fig 59b), compensé en partie par l'effet stabilisant dû à la délocalisation plus ou moins importante du radical sur tout le système aromatique<sup>[66]</sup> ( $t_{1/2} = 10,4 \text{ min}$ ).



## VII-2.2 Influence du groupement en *ortho* du phénol

Dans le paragraphe précédent, nous avons mis en évidence que la présence d'un substituant méthoxyle en *para* stabilisait fortement le radical phénoxy. On aurait pu s'attendre à ce que l'introduction d'un second substituant méthoxyle en *ortho* stabilise davantage le radical, mais ce n'est pas le cas ( $t_{1/2} = 24$  min pour  $[L^{OMe,OMe}Cu]Pyr^{\bullet}$ ).

Si l'on compare les temps de demi-vie de  $[L^{OMe,OMe}Cu]Pyr^{\bullet}$  (24 min) à celui d'un complexe décrit dans la littérature  $[L^{tBu,OMe}Cu]Pyr^{\bullet}$  (150 min)<sup>[64]</sup>, on constate que *l'effet des substituants méthoxyle et tertiobutyle en ortho sur la stabilité des complexes radicalaires est l'inverse de celui constaté pour ces mêmes substituants en para*. Cet effet est également observé pour les temps de demi-vie des complexes radicalaires lorsque les substituants méthoxyle et tertiobutyle sont inversés:  $[L^{tBu,OMe}Cu]Pyr^{\bullet}$  (150 min)<sup>[64]</sup> et  $[L^{OMe,tBu}Cu]Pyr^{\bullet}$  (4 min):



*La ou les raisons de ce constat ne peuvent donc pas s'expliquer par les effets électroniques des substituants, mais plutôt par l'encombrement autour de l'atome d'oxygène du radical phénoxy.*

La densité de spin du radical étant localisée majoritairement sur cet atome, sa réactivité va dépendre de l'environnement autour de l'oxygène: un groupement tertiobutyle en position *ortho* inhibe cette réactivité en limitant son accessibilité à des composés réducteurs, ce qui a pour effet de stabiliser le radical. Par contre, le groupement méthoxyle en *ortho*, peu encombrant, n'a pas cet effet, ce qui rend le radical beaucoup plus instable.

### VII-2.3 Influence de la modification de la partie pyridinique

Une des pyridines a été modifiée de trois façons différentes, en gardant le groupement méthoxy en *para* du phénol:

- ▶ l'allongement de l'espaceur entre la pyridine et l'amine tertiaire (remplacement de « CH<sub>2</sub> » par « CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> »),
- ▶ l'introduction d'un groupement méthyle en *ortho* de l'azote,
- ▶ le remplacement d'une pyridine par une quinoléine fluorée en position 6.

- En ce qui concerne la première modification structurale (bras éthylpyridine), un temps de demi-vie comparable au complexe [L<sup>tBu,OMe</sup>Cu]<sup>•</sup> a été obtenu (125 min pour [L<sup>Et,tBu,OMe</sup>Cu]<sup>•</sup>). Cet espaceur carboné supplémentaire est donc sans effet majeur sur la stabilité du radical.

- L'encombrement stérique induit par l'introduction d'un méthyle en *ortho* de l'azote a pour conséquence une diminution du temps de demi-vie (96 minutes) ; elle peut être liée au changement des propriétés complexantes de l'azote, déstabilisant légèrement le radical<sup>[31]</sup>.

- Le remplacement d'une pyridine par une quinoléine diminue le temps de demi-vie d'un facteur deux (53 minutes) par rapport à celui de [L<sup>tBu,OMe</sup>Cu]<sup>•</sup>. Dans la partie précédente concernant la caractérisation des complexes, nous avons pu observer que contrairement aux complexes phénolates possédant deux bras pyridines, le phénolate est en position équatoriale tandis que la quinoléine occupe la position axiale. Cette variation notable du temps de demi-vie pourrait être justement liée à une position différente du radical.

### VII-2.4 Influence de la deutération en position benzylique

Dans les deux cas où les hydrogènes benzyliques ont été remplacés par des deutériums, on constate que les temps de demi-vie sont multipliés par deux environ: de 120 min pour [L<sup>tBu,OMe</sup>Cu]<sup>•</sup> à 230 min [L<sub>D</sub><sup>tBu,OMe</sup>Cu]<sup>•</sup> et de 5 min à 9 min pour [L<sup>tBu,tBu</sup>Cu]<sup>•</sup> et [L<sub>D</sub><sup>tBu,tBu</sup>Cu]<sup>•</sup> respectivement.

Etant donné que le remplacement d'un H benzylique par un D ralentit la dégradation du complexe radicalaire et compte tenu du fait que la liaison C-D est plus difficile à rompre que la liaison C-H, nous suggérons que la liaison C-H est réactive. Ceci peut résulter d'une délocalisation de l'électron du radical sur le carbone benzylique (Fig 60).

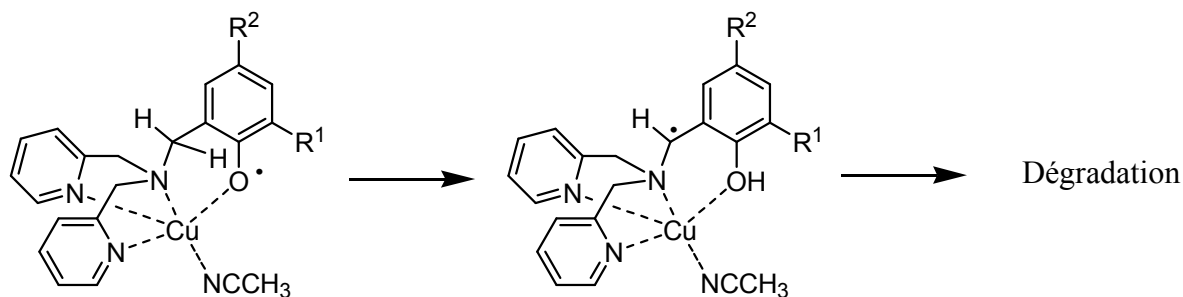
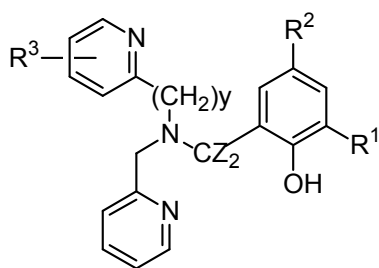


Figure 60: délocalisation pouvant conduire à la dégradation du complexe radicalaire

## VIII- Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté la préparation de complexes radicalaires reproduisant l'association métal-radical, stockant deux équivalents oxydants, modèles biomimétiques de la GO. La structure générale des ligands de type  $N_3O$  est la suivante:



Nous avons fait varier différents paramètres structuraux et observé de nombreux effets sur les caractéristiques spectroscopiques et les propriétés des complexes du cuivre et des complexes phénoxy-cuivre correspondants.

### **Complexes du cuivre $[(L^{R1,R2})_2Cu_2]$ et $[HL_X^{R1,R2}Cu]$**

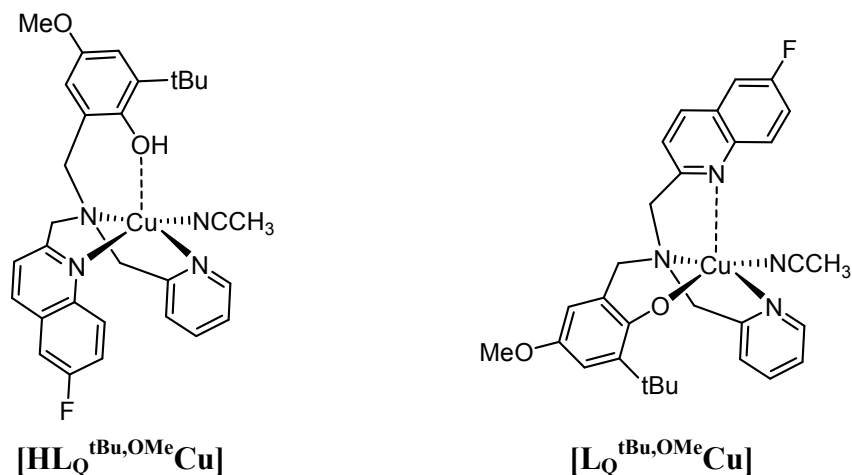
En ce qui concerne la préparation des complexes de cuivre, nous avons observé les influences combinées de la nature du groupement en *ortho* du phénol et de l'état de protonation du phénol sur la nucléarité du complexe:

- dans le cas des complexes où l'oxygène phénolique est déprotoné (complexe phénolate), la présence d'un groupement méthoxy en *ortho* du phénol entraîne systématiquement la formation d'une structure dimérique de type  $L_2Cu_2$ , tandis qu'un groupement tertio-butyle en *ortho*, plus encombrant, induit la formation d'une structure monomérique de type  $LCu$ .

- dans le cas des complexes phénols, quelque soit le substituant en *ortho* du phénol, des monomères sont systématiquement obtenus.



La géométrie autour du métal est de type pyramide à base carrée avec l'oxygène phénolique en position apicale, que ce soit pour les complexes phénols ou phénolates sauf pour un cas. La substitution d'une pyridine par une quinoléine entraîne un réarrangement remarquable: l'oxygène du phénolate est en position équatoriale, tandis que l'azote de la quinoléine occupe la position apicale:



Les complexes ont été caractérisés en UV-Vis par les transitions LMCT phénolate-cuivre ( $\lambda_{max} = 466-565$  nm) et les transitions d-d ( $\lambda_{max} = 590-950$  nm) du cuivre. Les  $\lambda_{max}$  de ces bandes sont influencés par les substituants du phénol.

En RPE, ces complexes présentent des spectres typiques de complexes monomériques ou dimériques ( $S_{tot} = + \frac{1}{2}$ ).

En voltamétrie cyclique, on observe un effet important du substituant sur la réversibilité du système et sur le potentiel d'oxydation. Une relation linéaire entre le potentiel d'oxydation des complexes phénolates et le  $\sigma_p^+$  de Hammett a été établie.

### **Complexes radical phénoxyle-cuivre $[L_X^{R1,R2}Cu]^*$**

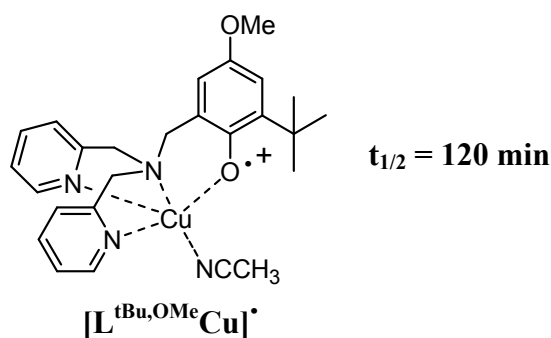
Pour obtenir les complexes radicalaires, nous avons effectué l'électro-oxydation des complexes phénolates précédents.

Ces complexes ont été caractérisés en UV-Vis par deux bandes d'absorption attribuées aux transitions  $\pi-\pi^*$  attribuées au radical phénoxyle ( $\lambda_{max} = 400-435$  nm et  $545-690$  nm). Les  $\lambda_{max}$  de ces bandes sont également influencées par les substituants du phénol.

En RPE, contrairement à l'enzyme, ces complexes présentent un système  $S_{tot} = 1$ , traduisant le couplage ferromagnétique entre le spin du Cu(II) et de radical.

Nous avons mis en évidence de nombreux effets de structure sur la stabilité des complexes radical phénoxyle-Cu(II):

- la substitution par un groupement électro-donneur (OMe, tBu) en *para* du phénol permet d'obtenir des radicaux stables, alors que des substituants électro-attracteurs (NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, F) ne permettent pas d'engendrer le radical. Les groupements benzimidazole / benzimidazolium, malgré leurs caractères électro-attracteurs, ont permis l'obtention de radicaux stables, probablement grâce à la délocalisation du radical sur le système aromatique,
- ainsi, nous avons pu déterminer la nature des substituants en *ortho* et *para* du phénol qui permettent d'obtenir des complexes radicalaires suffisamment stables et qui sont adaptés pour les études ultérieures:



- le remplacement des hydrogènes benzyliques par des deutériums double le temps de demi-vie du complexe radicalaire et suggère une délocalisation du radical sur le carbone benzylique qui contribue à la dégradation du complexe radical phénoxy-Cu(II).
- l'allongement du bras entre l'azote tertiaire et la pyridine n'a pas d'effet sur la stabilité du radical, ce qui n'est pas le cas pour le remplacement de la pyridine par une méthylpyridine ou une quinoléine.
- enfin, nous avons pu montrer que la stabilité du radical phénoxy est également influencée par la nature du substituant en *ortho*: la présence d'un groupement méthoxy en *ortho*, moins encombrant qu'un groupement tertibutyle, diminue la stabilité du radical. Cet effet a été interprété comme étant lié à l'encombrement stérique autour de l'oxygène du radical phénoxy.

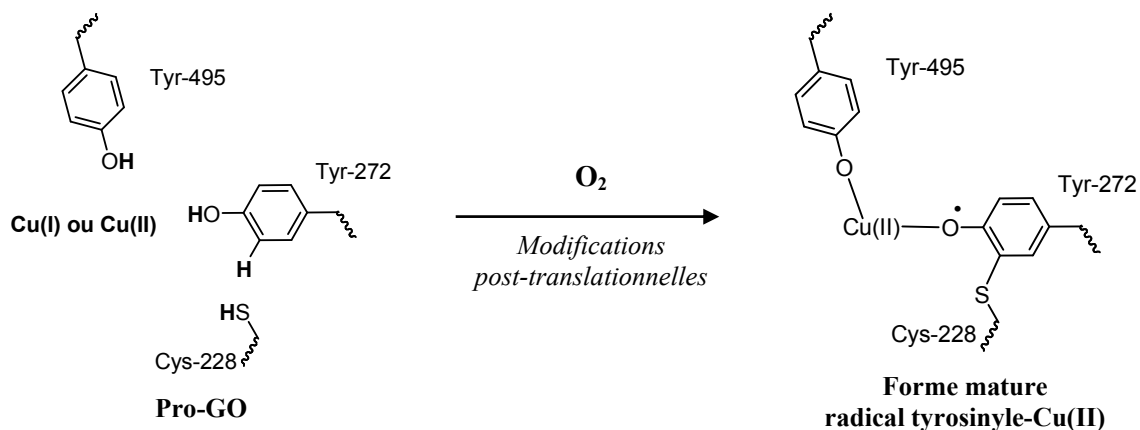
Par ailleurs, nous avons testé l'activité oxydante des complexes radicalaires, via l'oxydation de l'alcool benzylique. Nos résultats sont présentés dans l'ANNEXE 2.

Lors de l'étude de l'oxydation de l'alcool benzylique par les complexes radicalaires, nous avons mis en évidence que ces complexes présentaient une réactivité importante, très supérieure à la décomposition. Ainsi, le complexe radicalaire  $[L^{tBu,OMe}Cu]^\bullet$  est non seulement relativement stable, mais aussi très réactif vis-à-vis de l'oxydation de l'alcool benzylique.

## Chapitre II: vers la modélisation de la maturation de la Galactose Oxydase ; chimie en solution des ligands tripodaux en présence de cuivre

### I- Problématique

Comme nous l'avons vu dans l'introduction bibliographique, la GO nécessite **une maturation** pour pouvoir être opérationnelle<sup>[22]</sup>, c'est-à-dire **le passage de la pro-forme** (sans le cuivre) **à la forme active** avec incorporation du cuivre et formation du radical tyrosinyle:



Dans le cas de la GO, l'étude *in vitro* de la bio-formation du radical tyrosinyle et de la liaison thioéther entre la Cys-228 et la Tyr-272 (modifications post-translationnelles) a fait l'objet de travaux récents publiés par Whittaker *et al.*<sup>[23]</sup>. Les auteurs ont pu montrer que la forme oxydée active de la GO apparaît spontanément en présence de pro-GO, de cuivre (I ou II) et de dioxygène (voir introduction bibliographique § II-5.2). Dans la suite de cette partie, nous nous sommes intéressés à la modélisation de la bio-formation de l'enzyme avec nos ligands tripodaux  $N_3O$ .

Afin de mimer ce processus d'auto-activation, nous avons additionné du Cu(I) ou du Cu(II) aux différents ligands, en solution dans  $CH_3CN$ , sous des conditions aérobiques ou anaérobiques, en présence ou non de base:

- tout d'abord, nous présenterons les résultats concernant le comportement du ligand  $\text{HL}^{\text{OMe,tBu}}$  en présence de Cu(I) et sa réaction avec le dioxygène de l'air,
- puis, nous détaillerons l'ajout progressif de cuivre (II) aux ligands tripodaux et en particulier, le suivi par spectroscopie UV-Vis et RPE,
- enfin, le suivi de l'ajout progressif de cuivre sur le ligand  $\text{HL}^{\text{tBu,benz}}$ , possédant un groupement basique benzimidazole en *para* du phénol, sera particulièrement détaillé par RPE et UV-Vis.

*Cette étude a été possible car auparavant nous avons mis en évidence que certains complexes du Cu(II) tel  $[\text{L}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$  permettaient de conduire à des radicaux très stables. Par ailleurs, les caractéristiques spectroscopiques d'espèces susceptibles de se former ont été obtenues précédemment.*

## II- Addition de Cu(I) au ligand $\text{HL}^{\text{tBu,OMe}}$

L'addition progressive de  $[(\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})_4)\text{ClO}_4]$  à une solution de ligand  $\text{HL}^{\text{tBu,OMe}}$  dans l'acétonitrile sans  $\text{Et}_3\text{N}$ , réalisée en boîte à gant, conduit au complexe de Cu(I)  $[\text{HL}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu(I)}]$  (vérifié par RMN  $^1\text{H}$ ). Lorsque cette solution (à  $-40^\circ\text{C}$ ) est exposée à l'air, on observe, après quelques secondes la formation du complexe phénolate de Cu(II)  $[\text{L}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu(II)}]$ . Cette formation se traduit par l'apparition d'une bande de transfert de charge à 565 nm en UV-Vis, identique à celle du complexe phénolate-Cu(II) préparé avec un équivalent de  $[\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2]$  et un équivalent de triéthylamine. La réaction est complète après 30 secondes d'exposition à l'air.

Le dioxygène de l'air a donc un rôle oxydant vis-à-vis du complexe de Cu(I). On constate également que des protons sont consommés au cours de la réaction d'oxydation (déprotonation du phénol). Nous proposons donc que: soit le couple  $\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$  ( $E^0 = 1,23 \text{ V/ENH}$ ), soit le couple  $\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}_2$  ( $E^0 = 0,69 \text{ V/ENH}$ ) est oxydant envers le complexe de Cu(I) ( $E^0[\text{L}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu(II)}]/[\text{HL}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu(I)}] = 0,11 \text{ V/ENH}$ ).

Aucune évolution de  $[\text{L}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu(II)}]$  vers le complexe radical phénoxy-Cu(II)  $[\text{L}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu(II)}]^\bullet$  n'a été constatée. Pourtant, thermodynamiquement,  $\text{O}_2$  est susceptible d'oxyder le complexe  $[\text{L}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu(II)}]$  en  $[\text{L}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu(II)}]^\bullet$  ( $E_{1/2} = 0,02 \text{ V} / \text{Fc}^+/\text{Fc}$  ou  $0,65 \text{ V/ENH}$ ). Cette réaction n'est jamais observée probablement à cause d'une cinétique extrêmement lente.

La chimie en solution du complexe  $[\text{HL}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu(I)}]$  en présence de dioxygène est résumée sur la Fig 61.

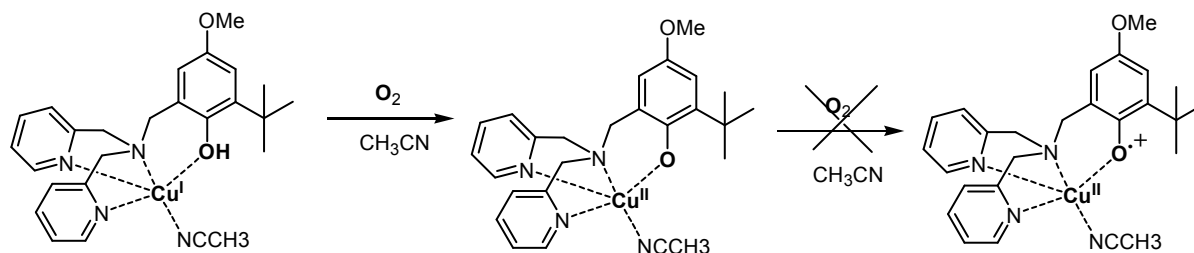


Figure 61: équation bilan de la réaction du complexe  $[\text{HL}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu(I)}]$  avec le dioxygène de l'air

### III- Addition de Cu(II) aux ligands tripodaux

L'addition progressive de  $[(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{ClO}_4)_2)]$  hexahydraté à une solution de ligand  $\text{HL}_X^{\text{R1,R2}}$ , dans l'acétonitrile, laisse apparaître un comportement très différent de celui observé lors de l'addition de Cu(I). La nature des complexes formés dépend de la présence ou de l'absence de base.

Par conséquent, l'addition de Cu(II) aux ligands  $\text{HL}_X^{\text{R1,R2}}$  (pour tous les groupements « X » et « R ») sera divisée en trois grandes parties :

- en l'absence de base exogène dans le milieu,
- en présence d'un équivalent de  $\text{Et}_3\text{N}$ ,
- au ligand particulier  $\text{HL}^{\text{tBu,benz}}$  possédant une base intra-moléculaire (base endogène).

#### III-1 Addition de Cu(II) en l'absence de $\text{Et}_3\text{N}$

Au cours de l'addition d'un équivalent de  $\text{Cu(II)}^{[68]}$  (perchlorate ou triflate de cuivre) aux différents ligands  $\text{HL}_X^{\text{R1,R2}}$ , on distingue deux phases :

- une première étape de 0 à 0,5 équivalent de Cu(II) ajouté / ligand,
- une seconde étape de 0,5 à 1 équivalent de Cu(II) ajouté / ligand.

Cet ajout de Cu(II) a été suivi par spectroscopie UV-Vis. Ceci est présenté sur la Fig 62, avec l'exemple du ligand  $\text{HL}^{\text{tBu,OMe}}$  (substituant  $\text{R}^2 = \text{OMe}$  en *para* du phénol).

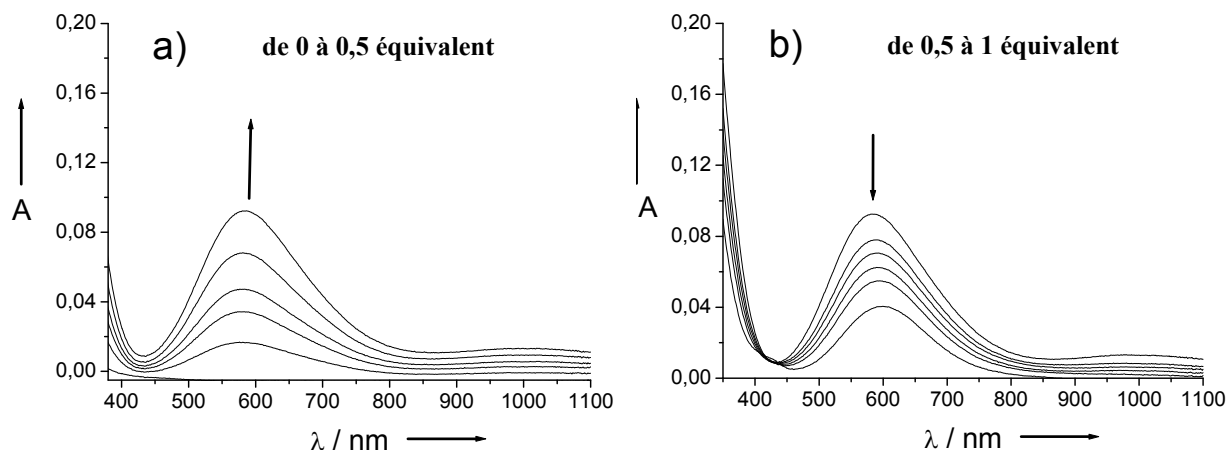


Figure 62: addition de Cu(II): a) de 0 à 0,5 équivalent de Cu(II) ajouté / ligand  $\text{HL}^{\text{tBu,OMe}}$ , b) de 0,5 à 1 équivalent de Cu(II),  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $0,2 \text{ mM}$ . Un spectre est enregistré tous les 0,1 équivalent de Cu(II) ajouté

► De 0 à 0,5 équivalent de Cu(II) ajouté, la solution passe de l'incolore au violet: ceci se traduit en UV-Vis par l'apparition d'une bande intense à 600 nm ( $\lambda_{\text{max}} = 575 \text{ nm}$ ,  $\epsilon = 500 \text{ mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$  avec l'exemple de  $\text{HL}^{\text{tBu,OMe}}$ , Fig 62a). Ce  $\lambda_{\text{max}}$  est identique à celui de la bande de transfert de charge phénolate-Cu(II) du complexe phénolate isolé par ailleurs (voir chapitre I).

Cependant, on constate que pour 0,5 équivalent de Cu(II), l'intensité de cette bande est deux fois moins importante que celle du complexe phénolate isolé ( $\epsilon = 1040 \text{ mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$  pour  $[\text{L}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$ ).

On suggère donc que le Cu(II) soit chélaté par la moitié de la quantité de ligand en solution, et que le reste du ligand libre a joué le rôle de base en captant le proton phénolique lors de l'ajout de Cu(II). Aux vues des  $\text{pK}_a$  des amines tertiaires ( $\sim 10-11$ ) et des pyridines ( $\sim 5-6$ ), on propose que ce soit l'azote pivot du ligand libre qui capte ce proton phénolique. Le même comportement est observé pour tous les ligands.

La structure des complexes phénolates obtenues après ajout de 0,5 équivalent de Cu(II) est identique à celle des complexes phénolates isolés par ailleurs (chapitre I): des complexes monomères sont obtenus pour les ligands *ortho* tertibutylés tandis que des complexes dimères sont formés à partir des ligands *ortho* méthoxylés ( $\text{HL}^{\text{OMe,OMe}}$  et  $\text{HL}^{\text{OMe,tBu}}$ ). Sur la Fig 63 est résumée la chimie en solution des ligands *ortho* tertibutylés (équation 1) et *ortho* méthoxylés (équation 2) pour 0,5 équivalents de Cu(II) ajouté.

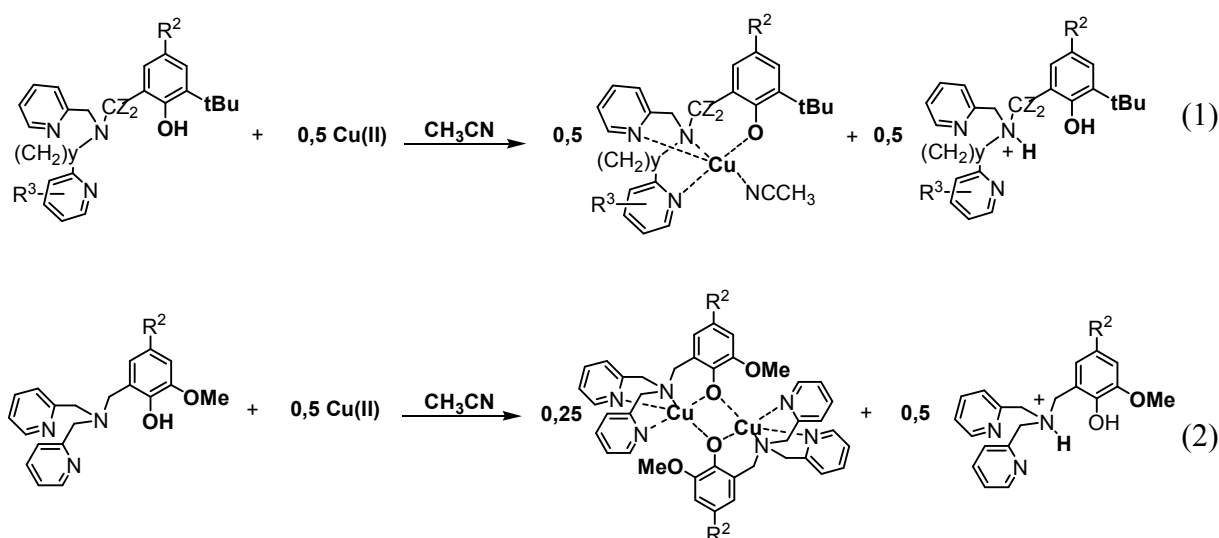


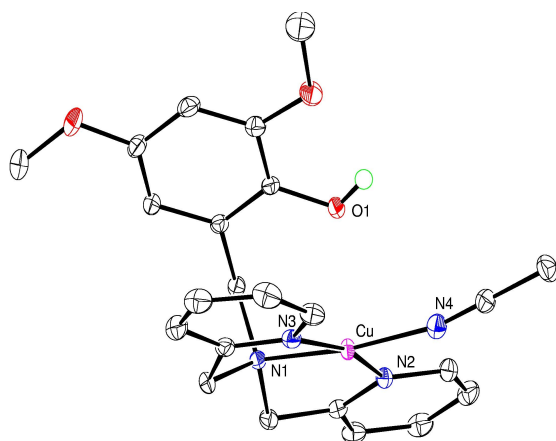
Figure 63: équations bilans de la réaction pour 0,5 équivalent de Cu(II) ajouté aux ligands possédant un groupement tertibutyle (1) ou méthoxyle (2) en *ortho* du phénol

► De 0,5 à 1 équivalent de Cu(II) ajouté (Fig 62 b), on constate que la solution passe du violet intense au bleu clair. En UV-Vis, cela se manifeste par la disparition de la bande de transfert de charge, laissant place à une bande beaucoup moins intense ( $\lambda_{\max} = 590 \text{ nm}$ ,  $\epsilon = 230 \text{ mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$ ): cette bande correspond aux transitions d-d du complexe phénol (à  $\lambda_{\max} = 590 \text{ nm}$  dans le cas de  $[\text{HL}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$ ).

La complexation du Cu(II) par le ligand protoné induit donc le transfert du proton de l'ammonium sur le phénolate coordonnant du complexe.

La RPE indique dans tous les cas, pour un équivalent de Cu(II) ajouté, la présence d'un complexe monomérique ( $S = 1/2$ ), que ce soit pour les ligands *ortho* tertibutylés ou *ortho* méthoxylés.

Une structure cristallographique du complexe  $[\text{HL}^{\text{OMe,OMe}}\text{Cu}]$ , obtenu par diffusion lente d'éther isopropylique sur un mélange d'un équivalent de ligand  $\text{HL}^{\text{OMe,OMe}}$  et d'un équivalent de  $[\text{CuClO}_4, 6 \text{ H}_2\text{O}]$  dans  $\text{CH}_3\text{CN}$  a été obtenue (Fig 64 et Tableau 20). On constate effectivement une structure monomérique avec le Cu(II) dans un environnement de type pyramide à base carrée ( $\tau = 0,14$ ).

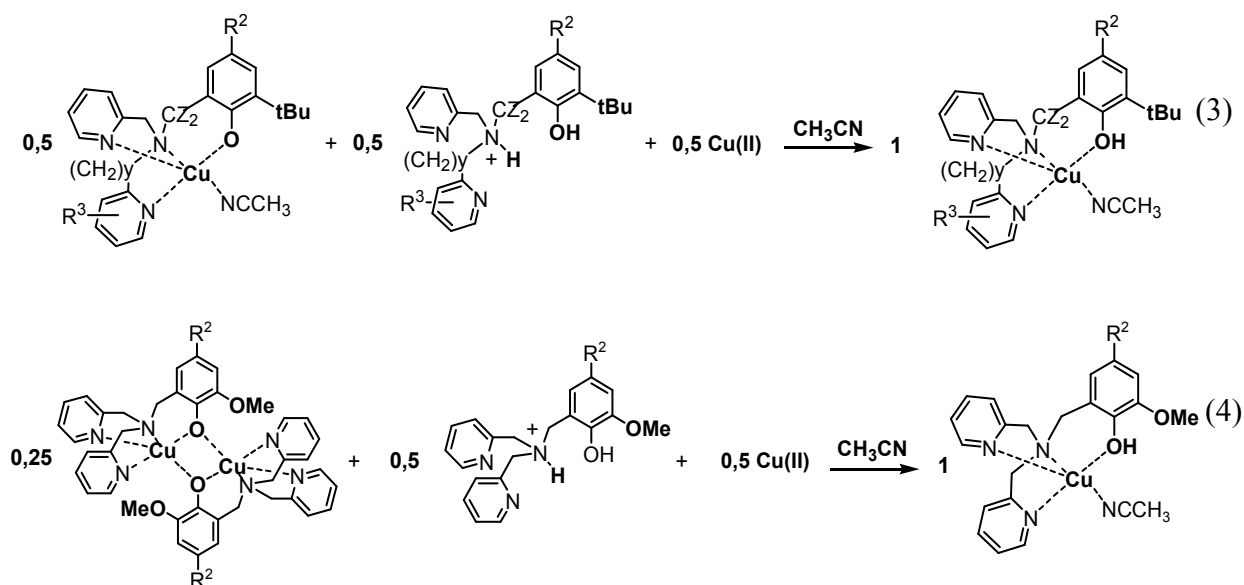
Figure 64: diagramme ORTEP de  $[\text{HL}^{\text{OMe,OMe}}\text{Cu}]$ 

Principales distances (Å) et angles (°)

$[\text{HL}^{\text{OMe,OMe}}\text{Cu}]$			
Cu	N(1)	2.027(1)	
Cu	N(2)	1.984(1)	
Cu	N(3)	1.977(2)	
Cu	N(4)	1.993(2)	
Cu	O(1)	2.503(2)	
N(1)	Cu	N(2)	82.89(5)
N(1)	Cu	N(3)	84.33(5)
N(1)	Cu	N(4)	173.15(6)
N(2)	Cu	N(3)	164.82(6)
N(2)	Cu	N(4)	96.25(6)
N(3)	Cu	N(4)	97.40(6)

Tableau 20: quelques distances et angles autour du centre métallique

La chimie en solution des ligands de 0,5 à 1 équivalent de Cu(II) ajouté est montrée en Fig 65, équations (3) et (4).

Figure 65: équations bilans de la réaction pour 1 équivalent de Cu(II) ajouté aux ligands possédant un groupement tertibutyle (3) ou méthoxyle (4) en *ortho* du phénol

► De 1 à 2 équivalents de Cu(II) ajouté, aucune évolution du spectre n'est observée.

*Pour résumer, de 0 à 0,5 équivalent de Cu(II) ajouté, l'excès de ligand joue le rôle de base en captant le proton phénolique du complexe, tandis que de 0,5 à 1 équivalent, le ligand protoné cède son proton au complexe phénolate, et se comporte alors dans ce cas comme un acide.*



## III-2 Addition de Cu(II) en présence de Et<sub>3</sub>N

### III-2.1 De 0 à 1 équivalent de Cu(II) ajouté / ligand

Tous les ligands HL<sub>X</sub><sup>R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup></sup> présentent un comportement similaire au cours de l'addition progressive de 1 équivalent de Cu(II), en présence de 1 équivalent de triéthylamine (Fig 66).

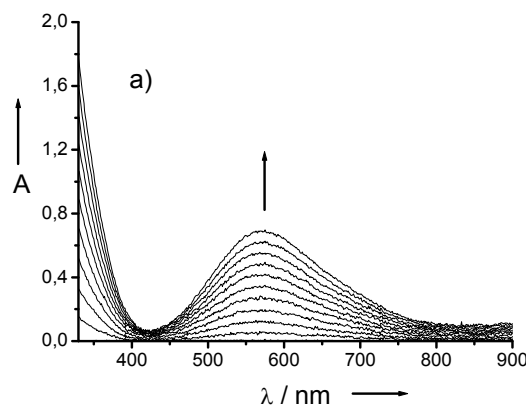


Figure 66: addition progressive de 1 équivalent de Cu(II) au ligand HL<sup>tBu,OMe</sup> (0,55 mM) en présence de 1 équivalent de triéthylamine dans CH<sub>3</sub>CN à -30°C. Un spectre est enregistré tous les 0,05 équivalent de Cu(II) ajouté

On observe *une évolution linéaire* du spectre UV-Vis, qui se traduit par l'apparition de bandes de transfert de charge phénolate-Cu(II) ( $\lambda_{\max} = 575 \text{ nm}$ ,  $\epsilon = 1040 \text{ mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$  avec HL<sup>tBu,OMe</sup>). Ces bandes de transfert de charge traduisent l'apparition du complexe phénolate monomérique dans le cas des ligands *ortho* tertibutylés (Fig 67 équation (5)), et du complexe dimérique dans le cas des ligands *ortho* méthoxylés (Fig 67 équation (6)). Dans tous les cas, c'est la triéthylamine qui va jouer le rôle de base, et non le ligand.

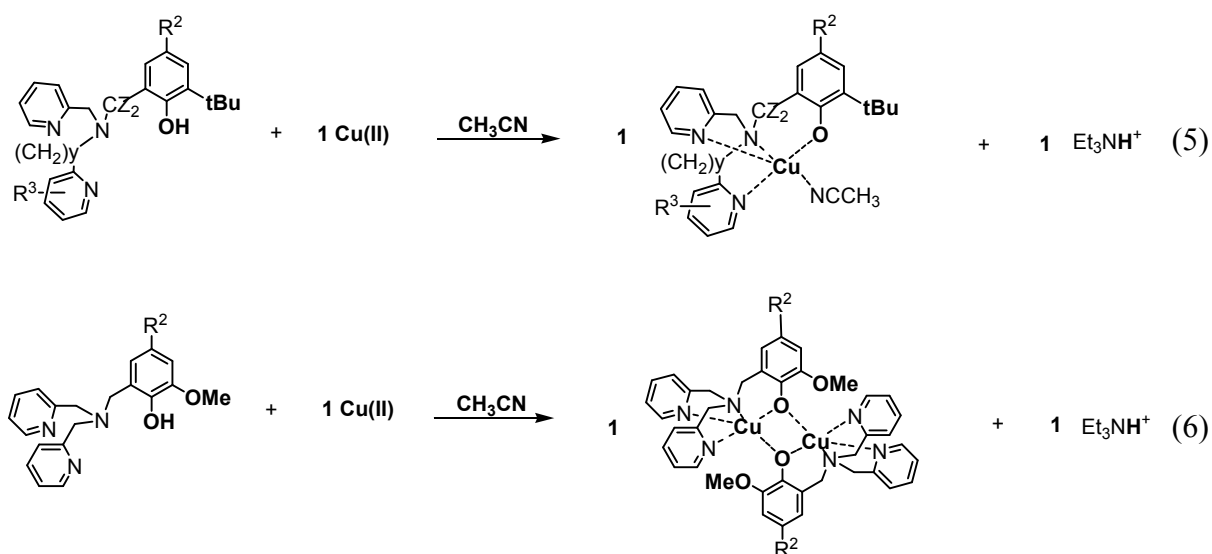


Figure 67: équations bilan de la réaction de 0 à 1 équivalent de Cu(II) ajouté, en présence de 1 équivalent de Et<sub>3</sub>N, avec les ligands possédant un groupement tertibutyle (5) ou méthoxyle (6) en *ortho* du phénol

### III-2.2 De 1 à 2 équivalents de Cu(II) ajouté/ ligand

Un équivalent de Cu(II) supplémentaire a été ajouté aux différents complexes phénolates monomères et dimères.

► Lorsqu'on ajoute un équivalent de Cu(II) aux complexes phénolates possédant des groupements électrodonneurs en *ortho* et *para* du phénol ( $R^1, R^2 = \text{OMe}$  et  $\text{tBu}$ ), on constate un phénomène inattendu<sup>[68]</sup>: on observe en UV-Vis la disparition des bandes de transfert de charge phénolate Cu(II) et l'apparition de bandes très intenses aux alentours de 400-430 nm et 600-700 nm. Ces bandes apparaissent instantanément après chaque ajout de Cu(II). L'intensité de ces bandes est proportionnelle à la quantité de Cu(II) ajoutée (Fig 68).

Le spectre UV-Vis obtenu après l'addition de deux équivalents de Cu(II) est identique à celui des complexes radical phénoxy-Cu(II) correspondant obtenus par électrolyse. De plus, on constate que le spectre RPE obtenu après l'ajout d'un équivalent de Cu(II) au complexe phénolate  $[\text{L}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$  présente une transition  $\Delta M_s = \pm 2$ : Tous ces résultats confirment **la présence du radical phénoxy couplé ferromagnétiquement au métal**.

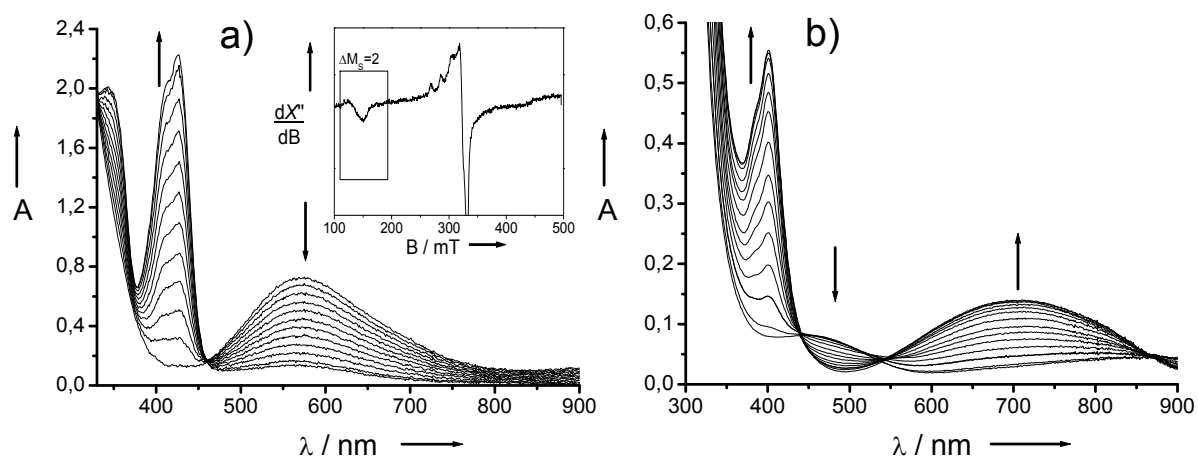


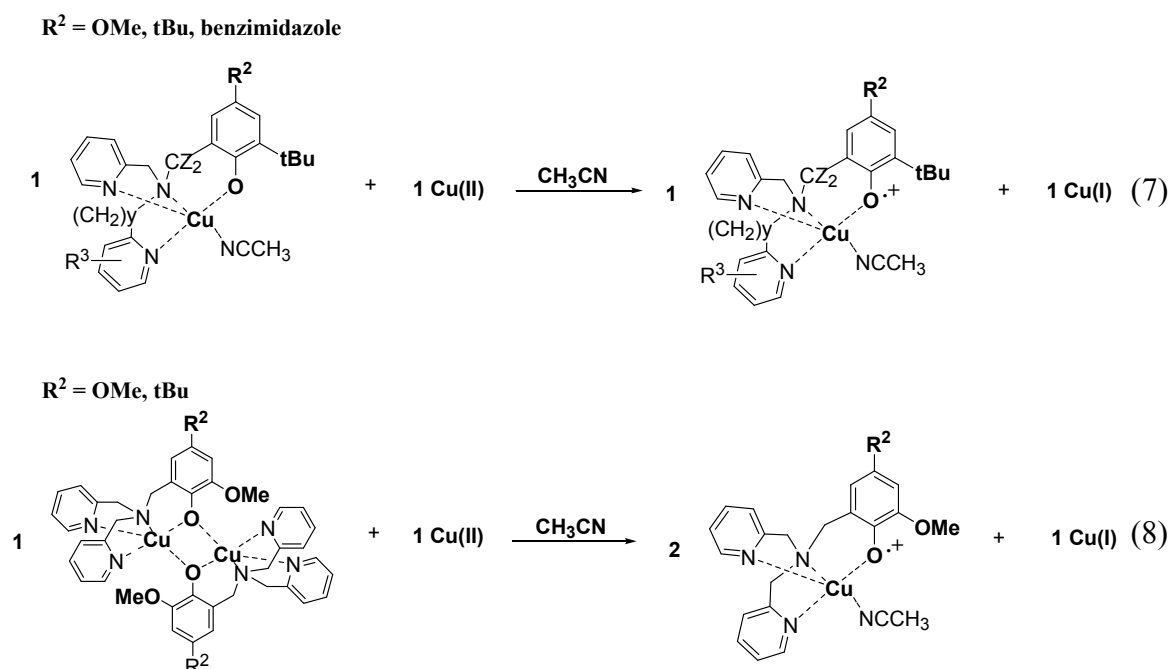
Figure 68: addition de Cu(II) au complexe monomère  $[\text{L}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$  (spectre a, 0,55 mM) et au complexe dimère  $[(\text{L}^{\text{OMe,tBu}})_2\text{Cu}_2]$  (spectre b, 0,30 mM), de 1 à 2 équivalent de Cu(II),  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $-40^\circ\text{C}$ . Un spectre est enregistré tous les 0,1 équivalent de cuivre ajouté / complexe phénolate. En encart est montré le spectre RPE (4 K, 9,42 GHz) après 1 équivalent de Cu(II) ajouté au complexe phénolate  $[\text{L}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$

► Dans le cas de la présence d'un groupements électro-attracteur ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{CF}_3$ ) à l'exception du groupement benzimidazole, l'apparence progressive de ces bandes d'absorption vers 400 nm n'est pas observée: seule la disparition des bandes de transfert de charge phénolate-Cu(II) indique la formation supposée d'une espèce radicalaire transitoire, qui se décompose à l'échelle de temps de la mesure. Ceci est cohérent avec la stabilité des complexes radicalaires obtenus par électro-oxydation, déterminée précédemment.

Il est important de noter que ce comportement ne dépend pas de  $O_2$ , car ce phénomène est parfaitement reproductible en boîte à gant<sup>[68]</sup>. On propose donc que ce soit le Cu(II), via le couple Cu(II) / Cu(I), qui joue le rôle d'oxydant envers l'entité phénolate-Cu(II): **de 1 à 2 équivalents de Cu(II) ajoutés, le métal ne va donc plus être mis en jeu dans la complexation, mais va oxyder le complexe phénolate-Cu(II) en complexe phénoxy-Cu(II)** (Fig 69 équation (7) et (8)). Cette interprétation est confirmée par la valeur du potentiel  $E_p^a$  du couple Cu(II)/Cu(I) dans  $CH_3CN$  ( $\sim 0,8$  V /  $Fc^+/Fc$ ), supérieure à celles des couples complexe phénolate/complexe radicalaire de cette étude.

On note que la formation du complexe radicalaire par addition de Cu(II) ne se fait que lorsque la totalité du ligand a été convertie en complexe phénolate.

Le comportement des complexes phénolates en présence de cuivre est résumé sur la Fig 69. En ce qui concerne l'addition d'un équivalent de Cu(II) supplémentaire aux complexes phénolates dimères  $[(L^{OMe,OMe})_2Cu_2]$  et  $[(L^{OMe,tBu})_2Cu_2]$ , on propose que la structure dimérique se casse en deux complexes monomériques radicalaires (Fig 69 équation (8)) comme pour l'oxydation électrochimique.



La chimie en solution des ligands N<sub>3</sub>O en présence de Cu(II) *avec ou sans base* est résumée sur les Fig 70 et 71.

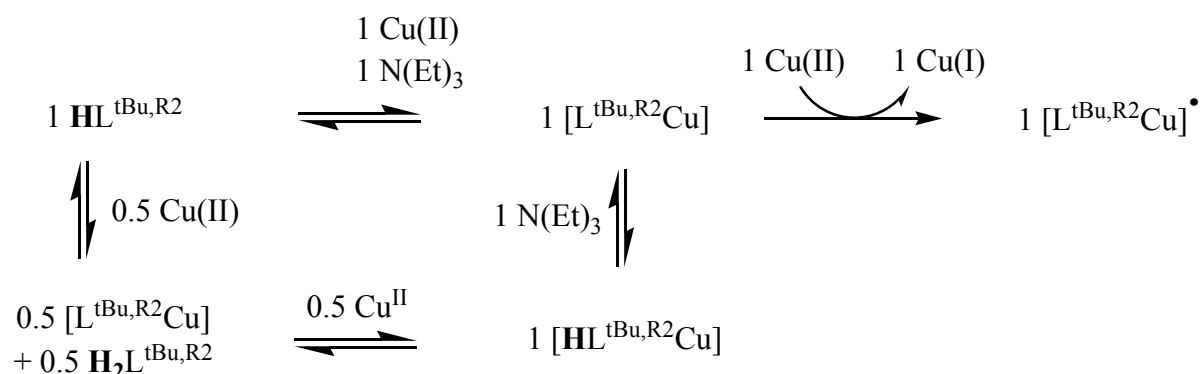


Figure 70: la chimie en solution des ligands N<sub>3</sub>O HL<sub>x</sub><sup>tBu,R2</sup>

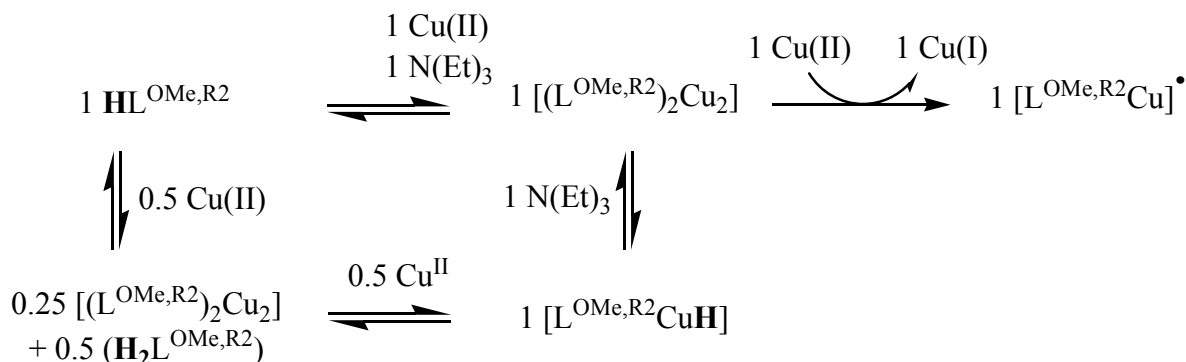


Figure 71: la chimie en solution des ligands N<sub>3</sub>O HL<sup>OMe,R2</sup>

Nos complexes du cuivre modèles présentent donc un comportement très différent de celui de l'enzyme puisque pour cette dernière, les expériences d'ajout de cuivre réalisées *in vitro* (voir introduction bibliographique § II-5.2), montrent que *le cuivre est oxydant dès les premiers ajouts et sous des conditions aérobiques*.

Par ailleurs, on constate que les ligands tripodaux N<sub>3</sub>O, en présence de Cu(II), ne se comportent pas comme les ligands tripodaux N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: pour ces derniers, l'addition de Cu(II) permet d'engendrer le complexe radicalaire *dès les premiers ajouts de Cu(II) au ligand*<sup>[68]</sup>.

### III-2.3 RMN <sup>19</sup>F

L'ajout de Cu(II) sur les ligands N<sub>3</sub>O marqués par le fluor ainsi que la déprotonation des complexes phénols par la triéthylamine ont été étudiés par RMN <sup>19</sup>F. Les résultats concernant ces expériences sont présentés et discutés dans le chapitre IV.

### III-4 Effets de l'introduction d'une base endogène

Comme nous l'avons vu précédemment, il est nécessaire d'isoler les complexes sous la forme phénolate ou d'ajouter *in situ* une base exogène comme la triéthylamine au complexe phénol pour pouvoir engendrer le radical phénoxy par le cuivre en excès. Afin de s'affranchir de ce problème, un ligand N<sub>3</sub>O avec un groupement benzimidazole en *para* du phénol a été synthétisé (Fig 72).

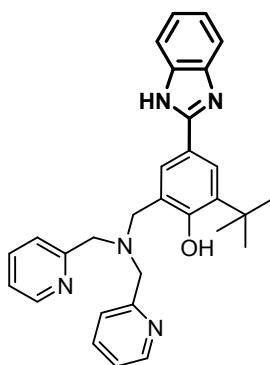


Figure 72: ligand tripodal HL<sup>tBu,benz</sup>

Ce groupement acido-basique benzimidazole a été choisi et introduit en *para* du phénol pour plusieurs raisons:

- ce groupement est décrit comme stabilisant les radicaux phénoxyles (sans le métal)<sup>[65,66]</sup>,
- il est introduit en position *para* pour éviter d'interférer avec la complexation<sup>[69,70]</sup>,
- la synthèse et l'introduction de ce type de groupement sur un aromatique sont bien décrites dans la littérature.

Nous avons également introduit un groupement tertio-butyle en *ortho* du phénol afin de stabiliser le radical par encombrement stérique et d'éviter la formation de complexes dimères.

#### III-4.1 Détermination de l'état de protonation du ligand par

##### RMN 2D

Outre les caractérisations habituelles des ligands (RMN 1D, analyse élémentaire...), ce ligand a fait l'objet d'une étude *par RMN 2D afin de déterminer la position du proton: le ligand en solution peut en effet exister sous deux formes acido-basiques, une forme phénol-benzimidazole et une forme ionisée phénolate-benzimidazolium* (Fig 73).

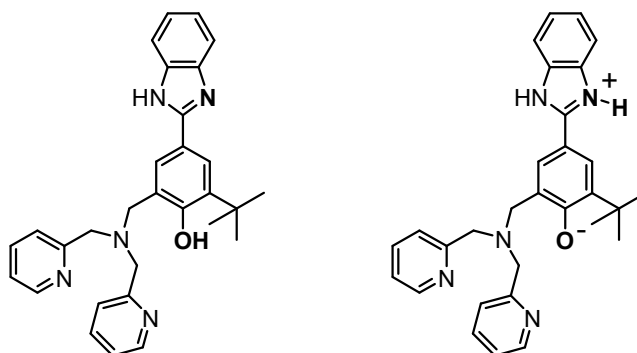


Figure 73: les deux états de protonation possibles du ligand: phénol / benzimidazole (à gauche) et phénolate / benzimidazolium (à droite)

Pour répondre à cette indétermination, la séquence GHMBC, qui permet d'observer les couplages  $^3J$  ( $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ ), a été utilisée. Le ligand étant peu soluble dans  $\text{CD}_3\text{CN}$ , c'est le DMSO deutéré qui a été utilisé. Les résultats sont présentés sur la Fig 74 suivante.

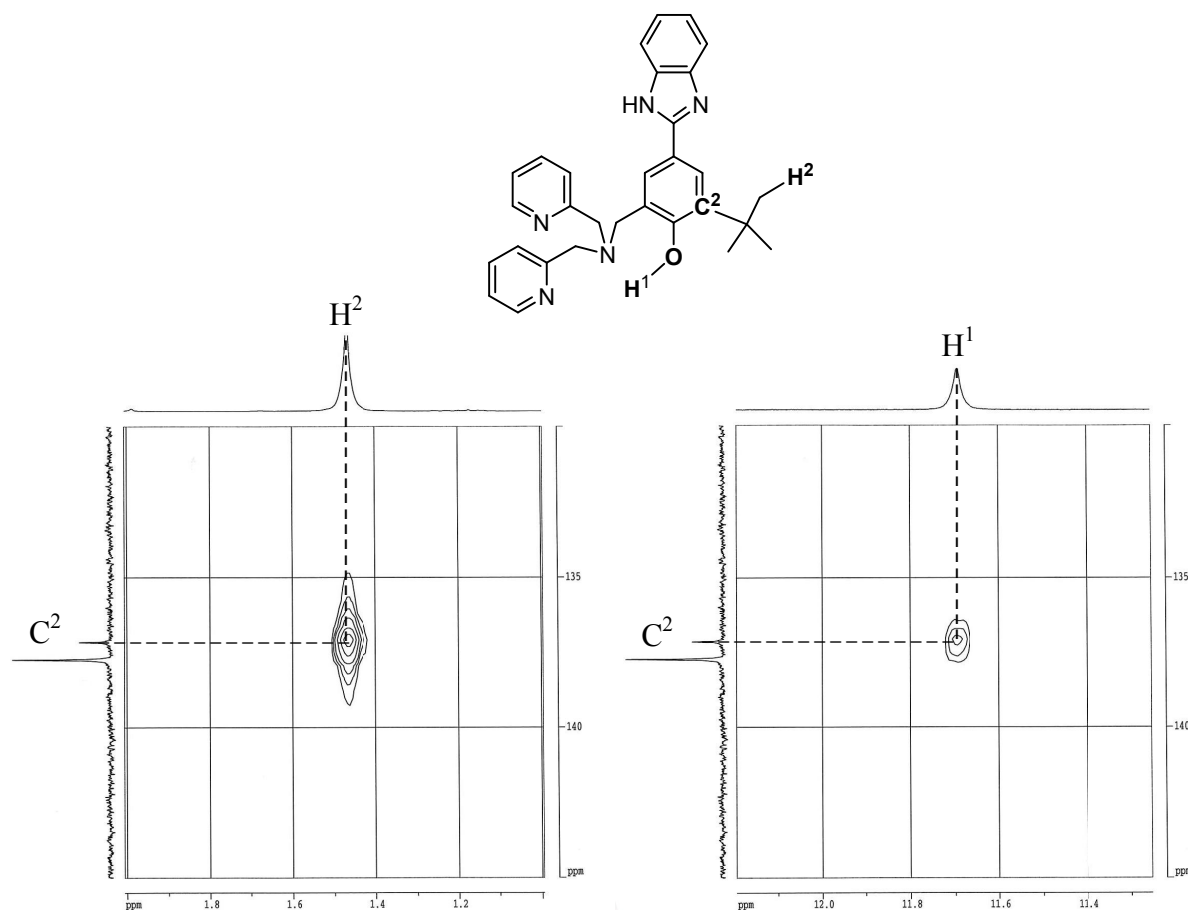


Figure 74: séquence GHMBC (300,12 MHz / 75,46 MHz, DMSO, 25°C): à gauche, la séquence permet de localiser le signal de  $\text{C}^2$  sur le spectre 1D:  $\text{C}^2$  (137,2 ppm) est couplé aux protons méthyliques  $\text{H}^2$  du groupement tBu (1,50 ppm); à droite, la séquence permet de déterminer l'état de protonation de l'oxygène phénolique:  $\text{C}^2$  est également couplé au proton phénolique  $\text{H}^1$  (11,73 ppm)

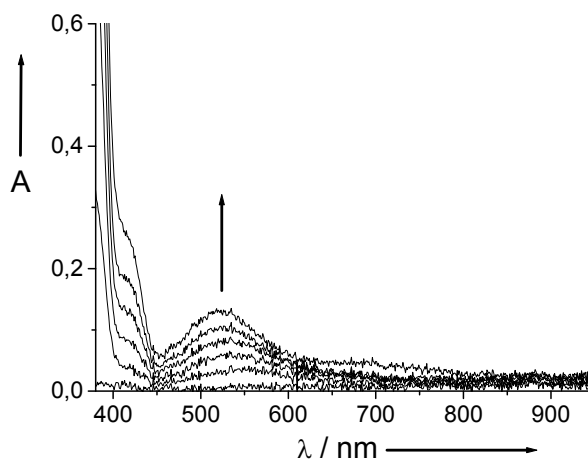
Sur le spectre 2D, on observe en particulier le couplage entre le carbone C<sup>2</sup>, carbone aromatique portant le groupement tertibutyle, et le proton phénolique H<sup>1</sup>. Ceci montre que l'oxygène phénolique est protoné.

*Par conséquent, nous pouvons en déduire que le ligand en solution est sous la forme phénol-benzimidazole.*

### III-4.2 Addition progressive de Cu(II) sans Et<sub>3</sub>N

#### III-4.2 1 Addition de 0 à 1 équivalent de Cu(II)

Le suivi par spectroscopie UV-Vis de l'addition de Cu(II) est présenté sur la Fig 75.



**Figure 75:** addition de Cu(II) au ligand HL<sup>tBu,benz</sup> sans Et<sub>3</sub>N, de 0 à 1 équivalent de Cu(II) ajouté / ligand, CH<sub>3</sub>CN, -40°C, 0,1 mM. Un spectre est enregistré tous les 0,2 équivalent de cuivre ajouté

De 0 à 1 équivalent de Cu(II) ajouté, on observe une évolution linéaire du spectre UV-Vis, se traduisant par l'apparition de bandes de transfert de charge phénolate-Cu(II) ( $\lambda_{\max} = 525 \text{ nm}$ ,  $\epsilon = 1160 \text{ mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$ ). Cette même évolution a également été observée précédemment (§ III-2.1) lorsque du Cu(II) est ajouté aux autres ligands N<sub>3</sub>O en présence d'un équivalent de Et<sub>3</sub>N. Le proton phénolique est donc capté par une base en solution.

Nous proposons le schéma de complexation suivant: au départ le ligand est sous la forme phénol/benzimidazole et non pas sous la forme phénolate/benzimidazolium (RMN). La complexation induit un abaissement du pKa du phénol (voir pKa § III-4.2.3). Le groupement benzimidazole capte ce proton phénolique et devient benzimidazolium (voir structure cristallographique § III-4.2.2). On obtient le complexe [L<sup>tBu,benzH</sup>Cu].

### III-4.2.2 Structure cristallographique du complexe obtenu pour un équivalent de Cu(II) ajouté

Le schéma conduisant à ce complexe a été confirmé grâce à la structure cristallographique du complexe obtenue juste après addition d'un équivalent de perchlorate de Cu(II) au ligand (Fig 76, voir chapitre I pour les distances et angles).

On observe en effet que le Cu(II) est complexé par les trois azotes du ligands (les deux azotes des pyridines et l'azote tripodale), par une molécule de solvant exogène (CH<sub>3</sub>CN) et par l'oxygène du phénolate dans un environnement de type pyramide à base carrée ( $\tau = 0,14$ ).

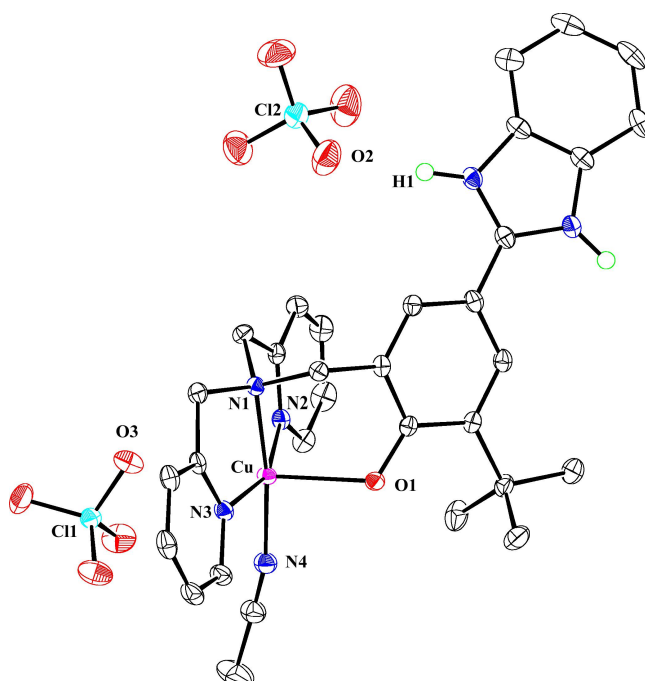


Figure 76: diagramme ORTEP du complexe [L<sup>tBu,benzH</sup>Cu]

Un hydrogène supplémentaire est présent sur l'un des azotes du benzimidazole, montrant que ce dernier a capté le proton phénolique, devenant benzimidazolium. On remarque également une liaison hydrogène entre le proton H(1) du benzimidazolium et l'oxygène O(2) d'un contre ion perchlorate ( $H(1)-O(2) = 1,95 \text{ \AA}$ ), conséquence de l'interaction entre le perchlorate chargé négativement, et le benzimidazolium chargé positivement.

Le groupement benzimidazole joue donc le rôle de *base endogène*: il n'est donc plus nécessaire d'ajouter une *base exogène* pour déprotoner le phénol.



### III-4.2.3 Détermination des pKa du complexe $[\text{HL}^{\text{tBu,benzH}}\text{Cu}]$

L'évolution du spectre UV-Vis de  $[\text{HL}^{\text{tBu,benzH}}\text{Cu}]$  en fonction du pH (de 0,1 en 0,1 unité pH environ par ajout de NaOH) est montrée sur la Fig 77.

- De pH 2,41 à pH 4,93 (Fig 77a), une augmentation de l'absorbance est observée à 500 nm, longueur d'onde correspondant aux bandes de transfert de charge phénolate-Cu(II): ceci reflète la déprotonation du phénol. Le pKa correspondant a été déterminé à  $3,40 \pm 0,01$ . Cette valeur est beaucoup plus basse que celles des pKa des complexes  $[\text{HL}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$  et  $[\text{HL}^{\text{tBu,F}}\text{Cu}]$  que nous avons déterminées à  $7,31 \pm 0,04$  et  $6,66 \pm 0,02$  respectivement<sup>[68]</sup>.

- De pH 5,17 à pH 7,63 (Fig 77b), une augmentation moindre de l'absorbance est observée, avec un déplacement du  $\lambda_{\text{max}}$  vers les hautes longueurs d'onde: ceci est interprété par la déprotonation du benzimidazolium en benzimidazole. Le pKa correspondant a été mesuré à  $6,56 \pm 0,02$ .

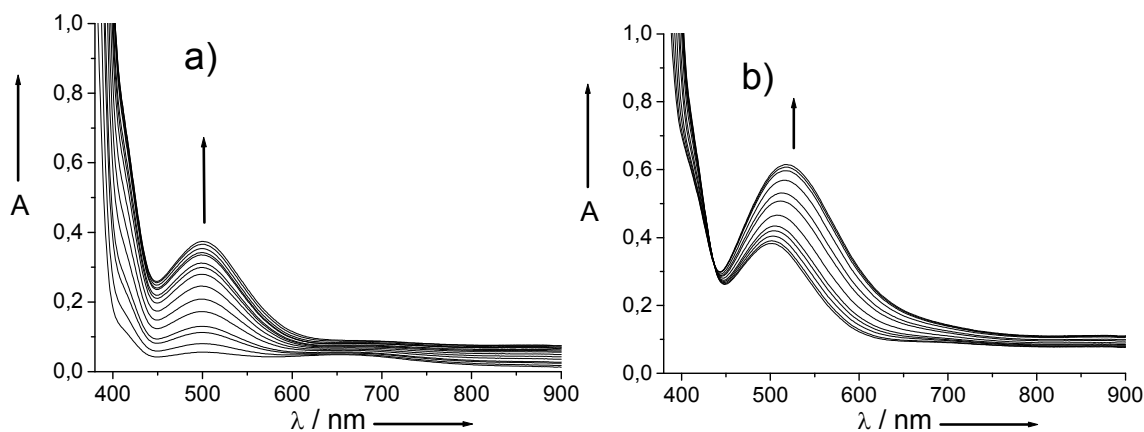


Figure 77: détermination des pKa par addition de soude au complexe  $[\text{HL}^{\text{tBu,benzH}}\text{Cu}]$  (0,5 mM,  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  : 1/1, 25 °C). (a), couple phénol / phénolate, (b) couple benzimidazolium / benzimidazole

On constate que le pKa du phénol est extrêmement bas. Deux effets conjugués peuvent l'expliquer:

- la complexation par le Cu(II) diminue notablement le pKa du phénol, comme dans le cas de tous les complexes, car l'oxygène est en interaction avec le Cu(II). Son doublet électronique est moins disponible car mis en jeu dans la liaison O-Cu,
- le groupement benzimidazolium a un effet électro-attracteur très fort (effet mésomère attracteur), comparable à un groupement  $\text{NO}_2$ , ce qui rend également le phénol plus acide.

### III-4.2.4 Addition de 1 à 2 équivalents de Cu(II)

Si l'on continue l'addition du Cu(II) au-delà de 1 équivalent de Cu / ligand à  $-40^{\circ}\text{C}$ , on note l'apparition des bandes très intenses à 400, 435 et 690 nm en UV-Vis (Fig 78).

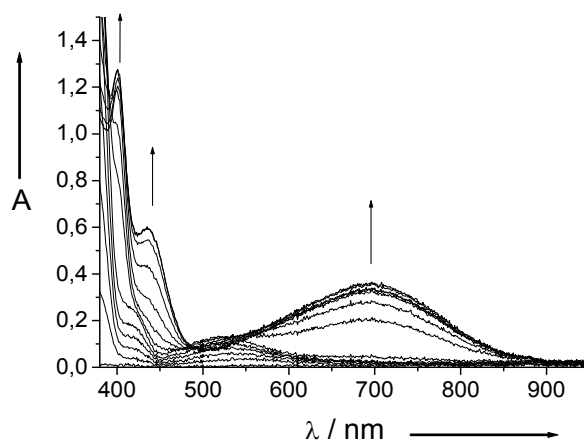
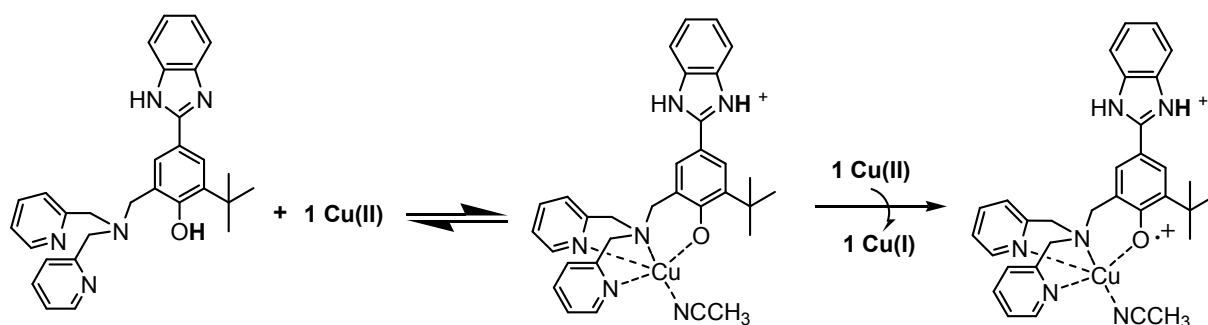


Figure 78: addition de 0 à 2 équivalents de Cu(II) au ligand  $\text{HL}^{\text{tBu,benz}}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $-40^{\circ}\text{C}$ , 0,1 mM ; un spectre est enregistré tous les 0,2 équivalent de cuivre ajouté

Ces bandes sont identiques à celles du complexe radicalaire obtenu par électro-oxydation de  $[\text{L}^{\text{tBu,benzH}}\text{Cu}]$ . De plus, le spectre RPE enregistré après avoir ajouté deux équivalents de cuivre au ligand  $\text{HL}^{\text{tBu,benz}}$  présente la transition  $\Delta_{\text{Ms}} = \pm 2$  du complexe radicalaire  $[\text{L}^{\text{tBu,benzH}}\text{Cu}]^{\cdot}$ .

*Un radical phénoxye couplé au Cu(II) est donc engendré par addition de deux équivalents de Cu(II) au ligand et en l'absence de base exogène: un premier équivalent de Cu(II) permet de former le complexe phénolate par transfert du proton phénolique sur le benzimidazole, devenant benzimidazolium. Le second équivalent de Cu(II) joue le rôle d'oxydant.*

La chimie en solution de ce ligand en présence de Cu(II) est résumée ci-dessous:



## IV- Conclusion

Dans ce chapitre, la modélisation de la maturation de l'enzyme avec nos ligands tripodaux a été étudiée. Pour ce faire, nous avons observé le comportement des ligands, en solution dans l'acétonitrile, en présence de Cu(I) ou de Cu(II) et de triéthylamine, en condition aérobie ou anaérobie.

Trois faits importants ressortent de cette étude:

► contrairement à l'enzyme, le complexe de Cu(I) formé *in situ* à partir du ligand HL<sup>OMe,tBu</sup>, suivi de l'exposition au dioxygène de l'air ne conduit pas au complexe radicalaire phénoxy-Cu(II), mais au complexe intermédiaire phénolate-Cu(II): le dioxygène de l'air n'a donc été oxydant qu'envers le métal. Nous proposons que cette absence de réaction, possible thermodynamiquement, proviendrait d'une cinétique extrêmement lente,

► **l'addition d'un équivalent de Cu(II) au complexe phénolate-Cu(II) présente un phénomène inattendu: la formation du complexe radicalaire phénoxy-Cu(II) ; le Cu(II) n'est plus mis en jeu dans la complexation, mais devient oxydant envers le complexe phénolate, via le couple Cu(II) / Cu(I). Cette réaction est indépendante de O<sub>2</sub>,**

► Suite à cette étude, nous avons optimisé, dans le cadre des modèles de la maturation de la GO, la structure « type » du ligand N<sub>3</sub>O en introduisant une base intramoléculaire benzimidazole comme substituant en *para* du phénol. **Nous avons ainsi montré qu'il suffisait d'ajouter deux équivalents de Cu(II) au ligand pour conduire directement au complexe radicalaire phénoxy-Cu(II):** le premier équivalent permet d'obtenir le complexe phénolate, par transfert du proton phénolique du complexe vers le benzimidazole ; le deuxième équivalent de cuivre engendre le complexe radical phénoxy-Cu(II) par oxydation du complexe phénolate.

Le processus de formation du complexe radical phénoxy-Cu(II) par ajout de Cu(II) aux ligands N<sub>3</sub>O est différent de celui proposé *in vitro* pour la GO (Cu(I) et dioxygène). De ce fait, **cette chimie d'addition du cuivre aux ligands tripodaux peut être considérée, a posteriori, comme un modèle bio-inspiré de la maturation de la GO.**

En outre, ce travail montre que les transferts de protons sont indispensables dans les processus d'activation de métallo-enzyme. Des groupements acido-basique (histidine, triptophane) présents dans le voisinage du site actif, pourraient jouer le rôle de base ou de relais. Le potentiel redox du métal étant fonction de son (ses) ligand(s), la façon dont il est apporté au site actif pourrait également jouer un rôle important dans les processus d'activation.

# Chapitre III: marquage de ligands par le fluor et emploi de la RMN $^{19}\text{F}$ : un outil efficace pour l'étude en solution des modèles de la Galactose Oxydase

## I- Introduction

Dans les chapitres précédents, nous avons étudié des complexes du cuivre, modèles biomimétiques de la GO, en utilisant les méthodes spectroscopiques classiques que sont les spectroscopies UV-Vis et RPE.

Un des objectifs de ce travail a été de mettre au point un outil complémentaire pour effectuer ces études en solution: la **Résonance Magnétique Nucléaire du  $^{19}\text{F}$** .

En particulier, nous souhaitons:

- distinguer les différentes espèces: ligands, complexes phénols, phénolates et radicaux phénoxyes et les caractériser par RMN du  $^{19}\text{F}$  par le déplacement chimique  $\delta\text{F}$ ,
- observer les équilibres entre les espèces,
- examiner l'allure des signaux de complexes du cuivre(II) (largeur de raie en particulier), car peu d'études sur de tels complexes de cations paramagnétiques ont été décrites dans la littérature en dehors du laboratoire.

Dans ce but, nous avons envisagé divers marquages de ligands tripodaux de type  $\text{N}_3\text{O}$  par le fluor: F ou  $\text{CF}_3$  sur un phénol, F sur une quinoléine remplaçant une pyridine.

Dans la suite de ce chapitre, nous avons réalisé en solution, les expériences suivantes que nous avons suivies par RMN du fluor:

- l'addition de Cu(II) au ligand en faisant varier le nombre d'équivalent (de 0 à 1),
- la déprotonation des complexes phénols en complexes phénolates par ajout de  $\text{Et}_3\text{N}$ ,
- l'étude de l'équilibre entre complexe phénol / phénolate en faisant varier la température,
- l'observation d'un radical phénoxye engendré par ajout de Cu(II) en excès (de 1 à 2 équivalents) sur un complexe phénolate.

## I-1 Choix des ligands contenant du fluor

Les possibilités d'introduire le fluor sur un ligand de type N<sub>3</sub>O sont limitées par la disponibilité des précurseurs fluorés commerciaux et par les méthodes de synthèse. Aujourd'hui, on trouve des précurseurs possédant un ou plusieurs atomes de fluor sur le cycle phénolique mais aussi sur des dérivés de pyridine.

Trois types de marquage ont été envisagés (Fig 79):

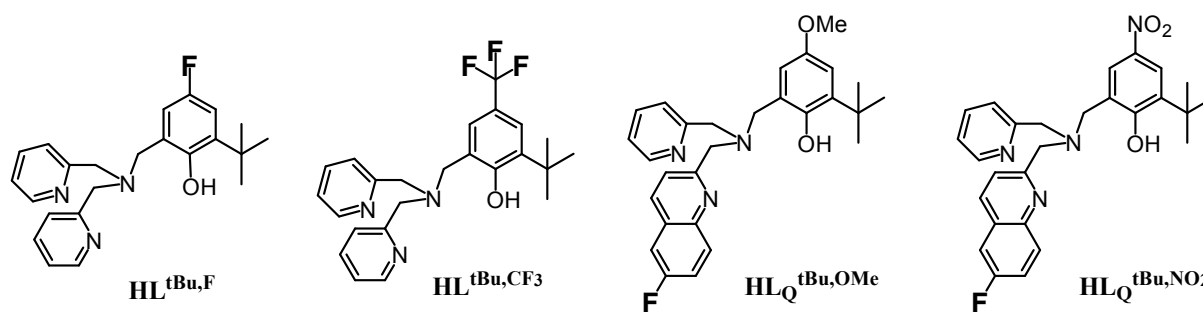


Figure 79: les quatre ligands utilisés pour cette étude par RMN <sup>19</sup>F

- un premier marquage qui consiste à introduire un fluor en *para* du phénol, dérivant du *para*fluorophénol (HL<sup>tBu,F</sup>),
- un second marquage similaire, avec un groupement CF<sub>3</sub> également introduit en position *para*, le produit commercial de départ étant le *para*trifluorométhylphénol (HL<sup>tBu,CF<sub>3</sub></sup>). Par rapport au marquage par F, le fluor est plus loin du centre paramagnétique,
- un dernier marquage original qui consiste à remplacer une pyridine par une quinoléine contenant un fluor en position 6 avec deux variantes: un groupement électro-attracteur (HL<sub>Q</sub><sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup>) ou électro-donneur (HL<sub>Q</sub><sup>tBu,OMe</sup>) en *para* du phénol. L'avantage de ce marquage est qu'il permet de moduler les propriétés électroniques du phénol.

Le marquage par un fluor sur la pyridine en *ortho* de l'azote, seule position pour laquelle les précurseurs sont accessibles facilement, n'a pas été retenu pour cette étude car les propriétés acido-basiques de la pyridine sont très modifiées.

Cependant, marquer un ligand n'est pas sans conséquence: ceci peut entraîner en particulier un effet électronique, l'effet stérique étant négligeable car le rayon de Van Der Waals des atomes de fluor et d'hydrogène sont proches ( $r_H = 1,20 \text{ \AA}$  et  $r_F = 1,35 \text{ \AA}$ ). L'effet électronique d'un groupement F ou CF<sub>3</sub> greffé sur un cycle aromatique peut être caractérisé par la constante  $\sigma_p^+$  de Hammett. Pour F et CF<sub>3</sub> en *para*, ces constantes sont respectivement de + 0,062 et + 0,54. Par conséquent, un fluor en *para* aura un effet électronique faible. Par

contre un groupement trifluorométhyle exercera un effet attracteur important, voisin d'un groupement nitro. Ces effets peuvent être illustrés par les pKa des phénols *para* substitués:

	H	F	CF <sub>3</sub>
$\sigma_p^+$	0	0,062	0,54
pKa	9,9	9,8	8,6

Le remplacement d'une pyridine par une quinoléine aura peu d'effet sur les propriétés acido-basiques de l'azote: les pKa de la pyridine et de la quinoléine sont proches (5,25 et 4,90 respectivement). De plus, la présence d'un groupement en position 6 modifie peu le pKa (par exemple, celui de la 6-méthoxy quinoléine est de pKa = 5,03).

## I-2 Généralité sur la RMN <sup>19</sup>F

Le noyau fluor <sup>19</sup>F peut, comme celui de l'hydrogène, être facilement détecté par RMN. En effet il possède un spin nucléaire de 1/2, existe avec une abondance de 100 % et a une sensibilité proche de celle du proton. Par contre l'échelle des déplacements chimiques du fluor  $\delta F$  est plus importante que celle du proton: elle est de l'ordre de 200 ppm. A titre d'exemple les  $\delta F$  de CFCl<sub>3</sub> (utilisé comme référence en RMN du fluor) CF<sub>3</sub>COOH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>F et C<sub>6</sub>F<sub>6</sub> (utilisé comme référence secondaire) sont respectivement de 0, -76, -113 et -162 ppm. Un autre intérêt notable pour cette technique est qu'elle permet d'utiliser des solvants ne contenant que 20 % en volume de solvant deutéré.

### - Cas des composés diamagnétiques:

La constante d'écran du noyau fluor résulte d'une contribution diamagnétique et d'une contribution paramagnétique. Le terme diamagnétique provient de la densité électronique autour de l'atome et le terme paramagnétique de la distribution non sphérique des électrons dans les orbitales. Les déplacements chimiques du fluor sont essentiellement influencés par la variation du terme paramagnétique car la distribution des électrons autour de F est non sphérique: ces derniers occupent inégalement les trois orbitales 2p. Cette sensibilité des  $\delta F$  au changement d'environnement peut être illustrée par l'évolution des  $\delta F$  des fluorobenzènes *para* substitués: avec NO<sub>2</sub> et OMe comme substituants les  $\delta F$  sont respectivement de - 106 et - 128 ppm<sup>[71]</sup> (par rapport à CFCl<sub>3</sub>).

Dans les fluorobenzènes substitués, les  $\delta F$  ne suivent pas une corrélation de type Hammett en fonction du substituant. Il a été montré que dans l'effet de substituant sur la

constante d'écran du noyau F, la contribution des électrons  $\pi$ , relayée par l'effet mésomère, est plus importante que celle provenant de l'effet inductif ou du champ électrique direct du substituant<sup>[71,72]</sup>.

*- Cas des composés paramagnétiques:*

Il a été constaté qu'un cation paramagnétique tel le cuivre II dans un complexe, interagissait avec le moment magnétique du noyau fluor, ce qui entraîne un élargissement des signaux RMN et à un glissement paramagnétique de ces signaux.

Une étude des signaux fluors (déplacement chimique et largeur de raie) de complexes du cuivre d'acides perfluoroalcanoïques  $(C_nF_{2n+2}COO)_2Cu$  a mis en évidence que l'effet du cuivre s'exerce dans ce cas par l'intermédiaire des électrons  $\sigma$  et agit à faible distance, à moins de quatre liaisons. Ceci est illustré ci dessous<sup>[73]</sup>:

	$(CF_3\text{---}CF_2\text{---}CF_2\text{---}CF_2\text{---}COO)_2Cu$			
$\delta F$ (ppm)	85,5	39,9	49,2	97
Contributions isotropiques paramagnétiques (calculées)	0,5	-0,2	6,8	50
Largeurs de raie à mi hauteur $\Delta\nu_{1/2}$ (Hz)	50	120	380	5000

En ce qui concerne les  $\delta F$  de composés paramagnétiques contenant un fluor aromatique, peu d'études ont été décrites dans la littérature. Elles sont essentiellement consacrées à des complexes du  $Fe^{III}$  de porphyrines contenant des groupements pentafluorophényles<sup>[74]</sup>.

Lorsque dans un complexe paramagnétique, un atome de fluor ou un groupement  $CF_3$  est présent sur un cycle aromatique, leur  $\delta F$  sera influencé par l'intermédiaire du système des électrons  $\pi$  conjugués et l'effet s'exercera à une plus grande distance (cf  $\delta F$  dans les fluorobenzènes).

Une étude réalisée dans le laboratoire<sup>[60]</sup> sur les différents complexes dinucléaires du cuivre de ligands H-BPPZ 2,6-bis[(bis(2-pyridylméthyl)amino)]phénol-4-substitué (bis  $H_2O$ ,  $\mu$ -OH et bis OH avec  $Z = F$  ou  $CF_3$ ) (Fig 80), a mis en évidence une grande sensibilité des  $\delta F$  et des largeurs de raie  $\Delta\nu_{1/2}$  aux changements d'environnement (Tableau 21). Selon la structure, bis  $H_2O$ ,  $\mu$ -OH ou bis OH, on observe des valeurs de  $\delta F$  et de  $\Delta\nu_{1/2}$  très différentes.

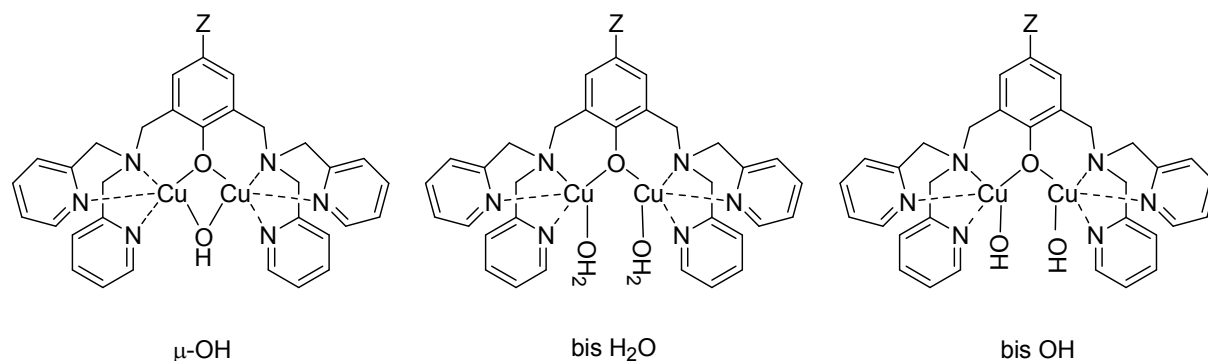


Figure 80: les différents types de complexe de Cu(II) obtenus dans l'eau en faisant varier le pH du milieu

	Z = F		Z = CF <sub>3</sub>	
	$\delta F(a)$	$\Delta v_{1/2}(b)$	$\delta F(a)$	$\Delta v_{1/2}(b)$
Ligand libre	32,0	11	100,8	15
Ligand protoné	33,5	180		
Complexe bis H <sub>2</sub> O	65,5	1500	110,4	850
Complexe $\mu$ -OH	43,3	60	102,5	65
Complexe bis OH	51,5	1400		

(a) ppm référence C<sub>6</sub>F<sub>6</sub> (b) largeur de raie à mi - hauteur en Hz

Tableau 21: principales caractéristiques ( $\delta F$  et  $\Delta v_{1/2}$ ) des complexes dinucléaires de Cu(II) de H-BPPZ

## II- Addition progressive de Cu(II) aux ligands

### II-1 Marquage sur le phénol: HL<sup>tBu,F</sup> et HL<sup>tBu,CF<sub>3</sub></sup>

Pour identifier les différentes espèces se formant et observer les équilibres entre espèces, nous avons suivi par RMN <sup>19</sup>F l'addition progressive de Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> hexahydraté, préalablement dissous dans CH<sub>3</sub>CN, à une solution de ligand dans CD<sub>3</sub>CN. Les spectres de RMN <sup>19</sup>F, enregistrés en fonction du nombre d'équivalent de Cu(II) ajouté / ligand, sont présentés en Fig 81. Dans les deux cas, on observe une évolution similaire de l'allure des spectres de RMN <sup>19</sup>F en fonction du nombre d'équivalent de Cu(II) ajouté.



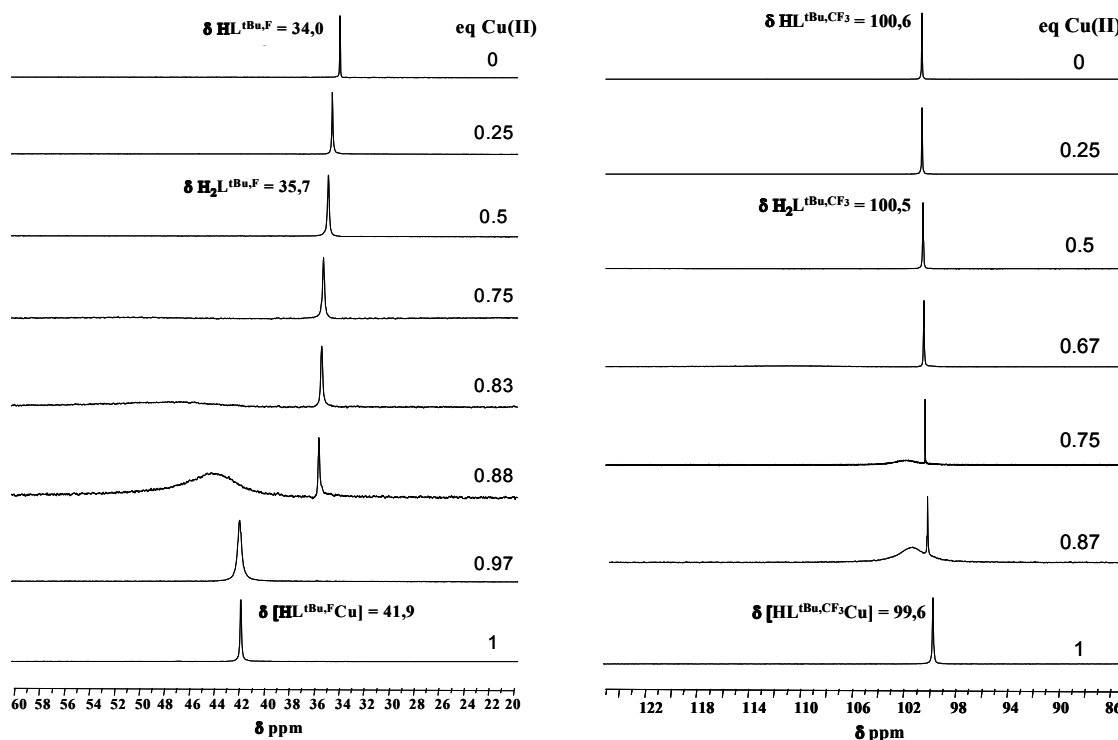


Figure 81: spectres de RMN  $^{19}\text{F}$  (référence  $\text{C}_6\text{F}_6$ ) obtenus après ajout progressif de  $\text{Cu}(\text{II})$  aux ligands  $\text{HL}^{\text{tBu,F}}$  (à gauche) et  $\text{HL}^{\text{tBu,CF}_3}$  (à droite), 80 mM, 25°C ; les spectres sont normalisés

On peut en effet distinguer deux grandes étapes:

► Dans une première étape, de 0 à 0,5 équivalent de  $\text{Cu}(\text{II})$ , on observe un signal dont le déplacement chimique varie (par exemple de 34,0 à 35,7 dans le cas du ligand  $\text{HL}^{\text{tBu,F}}$ ): le signal que l'on observe résulte de l'équilibre rapide entre le ligand libre et le ligand protoné. Cette attribution est confirmée par une expérience d'ajout de  $\text{HClO}_4$  en l'absence de cuivre. Le déplacement chimique observé est donc  $\delta = x_{\text{HL}}\delta_{\text{HL}} + x_{\text{H}_2\text{L}}\delta_{\text{H}_2\text{L}}$ ,  $x$  étant la fraction molaire de chaque espèce (ligand libre HL et ligand protonné  $\text{H}_2\text{L}$ ).

Ceci confirme l'hypothèse faite dans le cadre de l'étude par UV-Vis et RPE: le ligand se protone en captant le proton phénolique du complexe phénol:

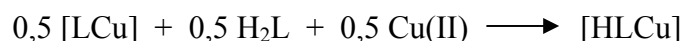


Parallèlement, il se forme 0,5 équivalent du complexe phénolate. Cependant, son signal n'est pas visible car très large.

► Dans une deuxième étape, de 0,5 à 1 équivalent de  $\text{Cu}(\text{II})$ , le  $\delta\text{F}$  du ligand protonné ne varie plus. Par contre, l'intensité du signal diminue progressivement, traduisant la consommation du ligand protonné au cours de l'ajout du métal. On constate également, après l'ajout de 0,75 équivalent de  $\text{Cu}(\text{II})$ , l'apparition d'un signal large qui s'affine et se stabilise à un équivalent. Il s'agit, comme dans le cas du couple ligand libre / ligand protonné, de

l'équilibre rapide entre le complexe phénolate et le complexe phénol. Le  $\delta$  observé dépend des populations respectives de chaque complexe  $\delta = x_{\text{LCu}}\delta_{\text{LCu}} + x_{\text{HLCu}}\delta_{\text{HLCu}}$ . En fait, le signal de l'équilibre apparaît à partir de 0,5 équivalent, mais sa largeur trop importante ne permet pas de le détecter sur le spectre.

Ceci est en accord avec le schéma proposé dans le chapitre II:



De plus, on remarque que le signal du complexe phénol est quant à lui beaucoup moins large que celui du complexe phénolate: par conséquent, **c'est grâce à cet équilibre rapide entre le complexe phénolate (signal très large) et le complexe phénol (signal moins large) que l'on peut détecter le complexe phénolate.**

## II-2 Marquage sur la quinoléine: $\text{HL}_Q^{\text{tBu,NO}_2}$ et $\text{HL}_Q^{\text{tBu,OMe}}$

Le suivi de l'addition de Cu(II) au ligand  $\text{HL}_Q^{\text{tBu,NO}_2}$  dans les mêmes conditions que précédemment est montré sur la Fig 82.

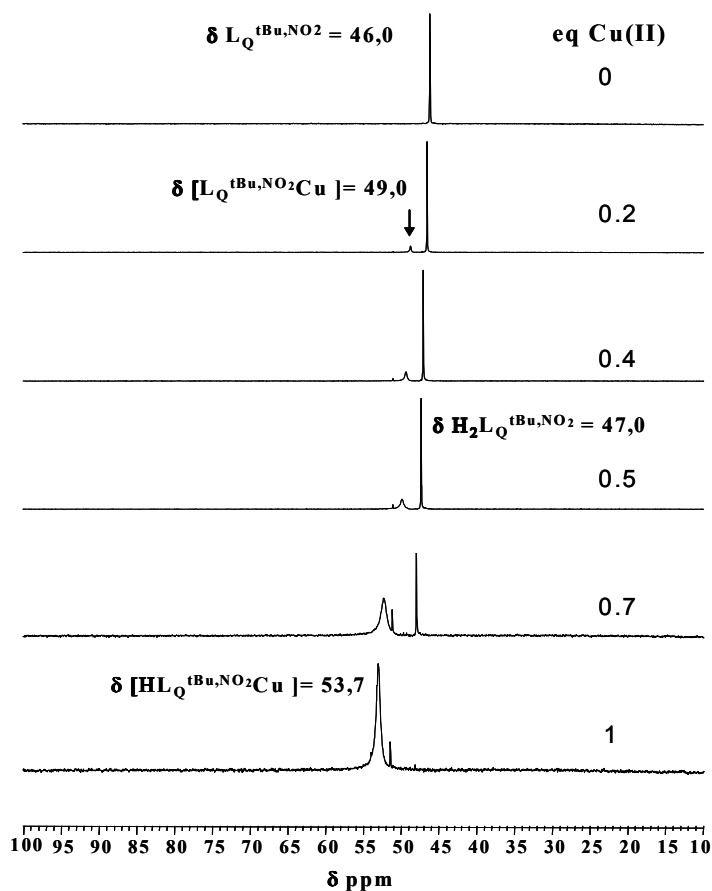


Figure 82: spectres de RMN  $^{19}\text{F}$  (référence  $\text{C}_6\text{F}_6$ ) obtenus après ajout progressif de Cu(II) au ligand  $\text{HL}_Q^{\text{tBu,NO}_2}$ , 80 mM, 25°C (spectres normalisés)

Une évolution identique est observée pour  $\text{HL}_Q^{\text{tBu,OMe}}$ . Comme pour les ligands  $\text{HL}^{\text{tBu,F}}$  et  $\text{HL}^{\text{tBu,CF}_3}$ , on distingue toujours les deux phases, de 0 à 0,5 équivalent et de 0,5 à 1 équivalent de Cu(II), correspondant aux équilibres rapides des différentes formes acido-basiques du ligand et des complexes. On remarque cependant une différence notable: contrairement au ligand  $\text{HL}^{\text{tBu,CF}_3}$  et  $\text{HL}^{\text{tBu,F}}$ , le complexe phénolate est observable dès les premiers ajouts de Cu(II) car la largeur de raie du signal est peu importante (nous y reviendrons par la suite).

### III- Déprotonation du complexe phénol

Une autre expérience, permettant de caractériser les complexes phénols et phénolates par RMN  $^{19}\text{F}$  et de visualiser l'équilibre entre ces complexes, consiste à ajouter  $\text{Et}_3\text{N}$  au complexe protoné, formé *in situ* dans le tube de RMN (un équivalent de ligand et un équivalent de métal). Les spectres de RMN  $^{19}\text{F}$  sont enregistrés en fonction du nombre d'équivalent de base ajoutée.

#### III-1 $[\text{HL}^{\text{tBu,F}}\text{Cu}]$ et $[\text{HL}^{\text{tBu,CF}_3}\text{Cu}]$

Les suivis respectifs de l'addition de base aux complexes phénols  $[\text{HL}^{\text{tBu,F}}\text{Cu}]$  et  $[\text{HL}^{\text{tBu,CF}_3}\text{Cu}]$  sont montrés sur la Fig 83 suivante.

Dans les deux cas, on constate que le signal se déplace vers les champs faibles avec des variations importantes (de l'ordre de 25 ppm pour le marquage avec  $\text{CF}_3$ ). Il s'élargit progressivement: il s'agit de l'équilibre rapide entre le complexe phénol (signal fin) et le complexe phénolate (signal très large).

Le  $\delta$  observé est  $\delta = x_{\text{LCu}}\delta_{\text{LCu}} + x_{\text{HLCu}}\delta_{\text{HLCu}}$ . Cette expérience permet de déduire les déplacements chimiques  $\delta\text{F}$  et les largeurs à mi-hauteur  $\Delta\nu_{1/2}$  des signaux des complexes phénols et de les estimer pour les complexes phénolates (Tableau 22).

	$\text{HL}^{\text{tBu,F}}$		$\text{HL}^{\text{tBu,CF}_3}$	
	$\delta\text{F}$	$\Delta\nu_{1/2}$	$\delta\text{F}$	$\Delta\nu_{1/2}$
Ligands libres	34,0	-	100,6	-
Ligands protonés	35,7	-	100,5	-
Complexes phénols	41,9	23	99,6	16
Complexes phénolates	~ 80	infinie	~ 125	3000

Tableau 22: déplacement chimique  $\delta\text{F}$  (référence  $\text{C}_6\text{F}_6$ ) et largeur de raie à mi-hauteur  $\Delta\nu_{1/2}$  (Hz) des ligands et complexes de  $\text{HL}^{\text{tBu,F}}$  et  $\text{HL}^{\text{tBu,CF}_3}$

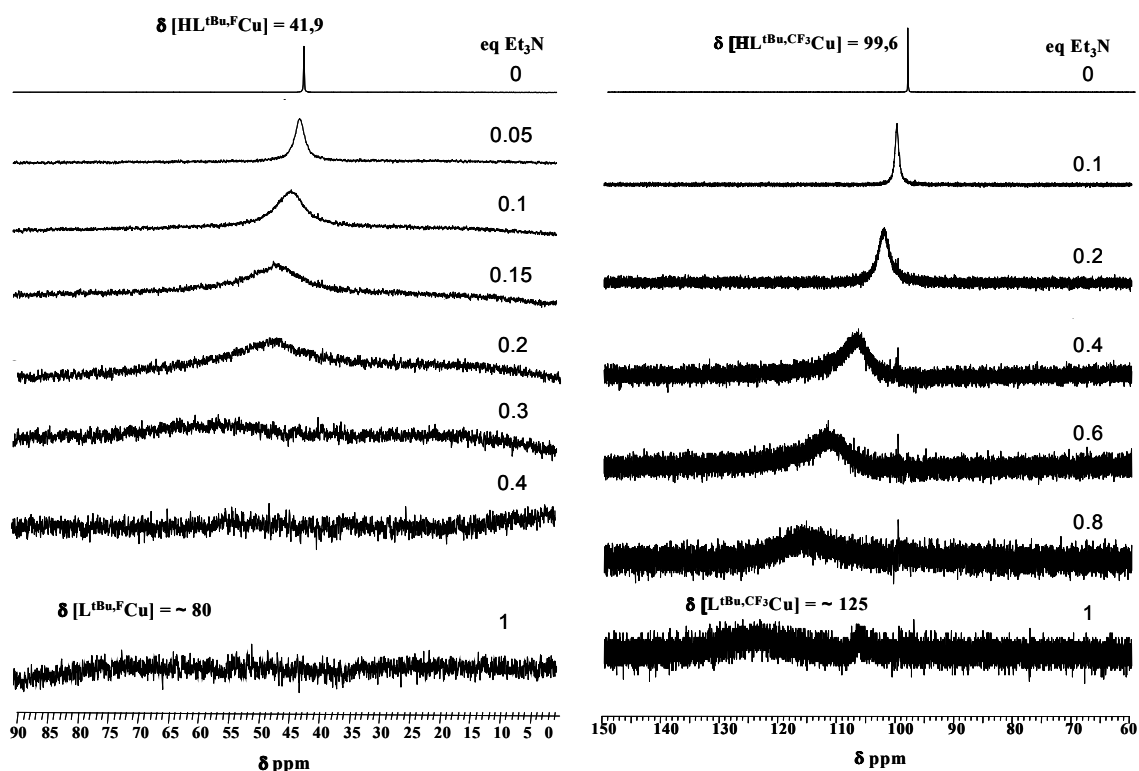


Figure 83: spectres de RMN  $^{19}\text{F}$  (référence  $\text{C}_6\text{F}_6$ ) après ajout progressif de  $\text{Et}_3\text{N}$  au complexe phénol  $[\text{HL}^{\text{tBu},\text{F}}\text{Cu}]$  (à gauche) et  $[\text{HL}^{\text{tBu},\text{CF}_3}\text{Cu}]$  (à droite), 60 mM, 25°C (spectres normalisés)

On remarque cependant que cet élargissement ne s'effectue pas de la même façon dans les deux cas: ce dernier apparaît beaucoup plus tôt dans le cas du marquage par F que pour le marquage par  $\text{CF}_3$ . En effet, dès 0,4 équivalent de base ajoutée, on ne distingue plus le signal de l'équilibre entre  $[\text{HL}^{\text{tBu},\text{F}}\text{Cu}]$  et  $[\text{L}^{\text{tBu},\text{F}}\text{Cu}]$  ( $\Delta\nu_{1/2}$  infinie pour  $[\text{L}^{\text{tBu},\text{F}}\text{Cu}]$ ), alors que pour le marquage avec  $\text{CF}_3$ , il est observé jusqu'à la fin de l'expérience ( $\Delta\nu_{1/2} = 3000$  Hz pour  $[\text{L}^{\text{tBu},\text{CF}_3}\text{Cu}]$ ).

## III-2 $[\text{HL}_Q^{\text{tBu},\text{NO}_2}\text{Cu}]$ et de $[\text{HL}_Q^{\text{tBu},\text{OMe}}\text{Cu}]$

### III-2.1 Addition de $\text{Et}_3\text{N}$

L'addition de base au complexe protoné de  $[\text{HL}_Q^{\text{tBu},\text{NO}_2}\text{Cu}]$  et de  $[\text{HL}_Q^{\text{tBu},\text{OMe}}\text{Cu}]$  est montrée sur la Fig 84. Le même type d'évolution est observé dans les deux cas.

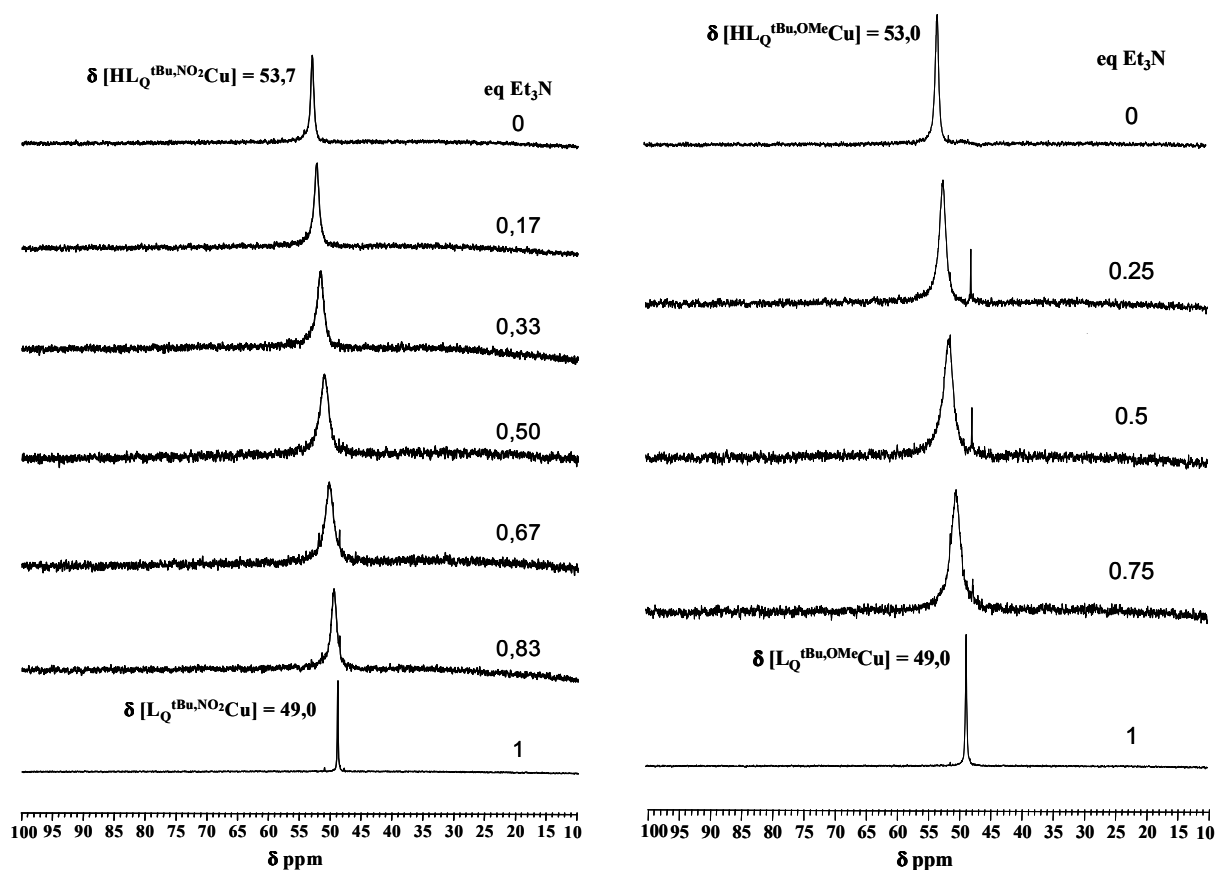


Figure 84: spectres de RMN  $^{19}\text{F}$  (référence  $\text{C}_6\text{F}_6$ ) après ajout progressif de  $\text{Et}_3\text{N}$  au complexe phénol  $[\text{HLQ}^{\text{tBu},\text{NO}_2}\text{Cu}]$  (à gauche), et  $[\text{HLQ}^{\text{tBu},\text{OMe}}\text{Cu}]$  (à droite), 60 mM,  $25^\circ\text{C}$  (spectres normalisés)

Les résultats ( $\delta\text{F}$  et  $\Delta\nu_{1/2}$ ) sont présentés dans le Tableau 23. Dans cette expérience, on note plusieurs différences par rapport à celle réalisée avec  $[\text{HL}^{\text{tBu},\text{F}}\text{Cu}]$  et  $[\text{HL}^{\text{tBu},\text{CF}_3}\text{Cu}]$ :

- on constate que le signal se déplace vers les champs forts, avec des variations de déplacement chimique plus faibles (de l'ordre de 5 ppm), et que la largeur des signaux est moins marquée,

- on note que la largeur à mi-hauteur du complexe phénol ( $\Delta\nu_{1/2} = 250$  Hz pour  $[\text{HLQ}^{\text{tBu},\text{NO}_2}\text{Cu}]$ ) est plus grande que celle du complexe phénolate ( $\Delta\nu_{1/2} = 25$  Hz pour  $[\text{LQ}^{\text{tBu},\text{NO}_2}\text{Cu}]$ ),

- l'élargissement est maximum pour 0,5 équivalent de base ajoutée traduisant un équilibre rapide proche de la coalescence entre les deux complexes phénol et phénolate,

- les déplacements chimiques des ligands et complexes sont peu influencés par la nature du substituant en *para* du phénol. Par contre, les largeurs de raie sont relativement différentes ( $\Delta\nu_{1/2} = 150$  Hz et  $\Delta\nu_{1/2} = 250$  Hz pour  $[\text{HLQ}^{\text{tBu},\text{OMe}}\text{Cu}]$  et  $[\text{HLQ}^{\text{tBu},\text{NO}_2}\text{Cu}]$ ).

	$\text{HL}_Q^{\text{tBu,OMe}}$		$\text{HL}_Q^{\text{tBu,NO}_2}$	
	$\delta F$	$\Delta v_{1/2}$	$\delta F$	$\Delta v_{1/2}$
Ligands libres	46,2	-	46,0	-
Ligands protonés	47,0	-	47,0	-
Complexes phénols	53,0	150	53,7	250
Complexes phénolates	49,0	54	49,0	25

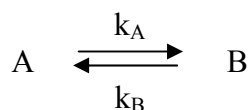
Tableau 23: déplacements chimiques  $\delta F$  (référence  $\text{C}_6\text{F}_6$ ) et largeurs de raie à mi-hauteur  $\Delta v_{1/2}$  (Hz) des ligands et complexes de  $\text{HL}_Q^{\text{tBu,OMe}}$  et  $\text{HL}_Q^{\text{tBu,NO}_2}$

### III-2.2 Détermination de la constante de vitesse d'un équilibre

Précédemment, un équilibre rapide entre les complexes phénol et phénolate, se traduisant par la présence d'un seul signal, a été mis en évidence. Nous avons envisagé de déterminer la constante de vitesse de l'équilibre entre les complexes  $[\text{L}_Q^{\text{tBu,NO}_2}\text{Cu}]$  et  $[\text{HL}_Q^{\text{tBu,NO}_2}\text{Cu}]$  car leurs signaux respectifs sont bien définis

#### III-2.2.1 Le processus d'échange

Considérons deux espèces A et B en équilibre:



Dans le cas où les populations des deux espèces sont égales ( $x_A = x_B$ ), on a:

$$k_A = k_B = k \text{ et } k_A / k_B = 1.$$

Si ces deux espèces n'ont pas le même déplacement chimique, il existe trois zones de vitesse d'échange par rapport à l'échelle de temps de la RMN (Fig 85).

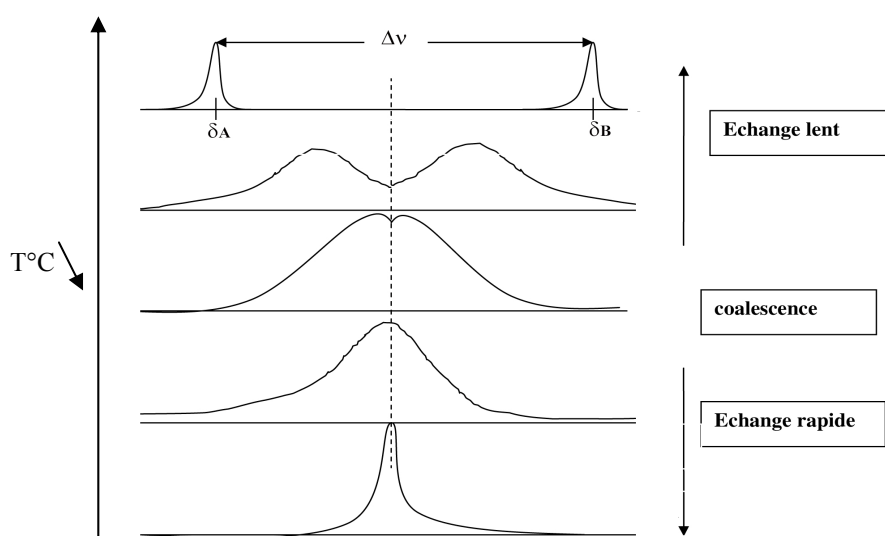


Figure 85: allure des signaux en fonction de la vitesse d'échange entre A et B

► Echange rapide si  $k \gg \Delta\nu$  ( $\Delta\nu$  est la différence de déplacement chimique en Hz entre  $\delta A$  et  $\delta B$ ).

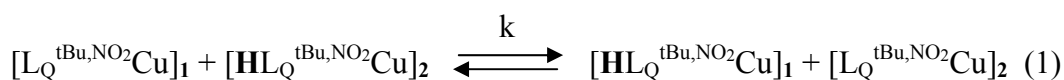
► Echange intermédiaire si  $k \sim \Delta\nu$ : les raies se rapprochent et se déforment. A la température  $T_c$  de coalescence, dans le cas où les populations des deux espèces sont égales, on a:  $k_c = \pi \times \Delta\nu / 2^{1/2}$ .

► Echange lent si  $k \ll \Delta\nu$ .

Expérimentalement, pour obtenir la coalescence, on fait varier la température.

### III-2.2.2 Expérience de température variable

Dans le but d'obtenir des informations sur la constante de vitesse  $k$  de l'équilibre (1):



L'expérience de température variable a été mise en œuvre sur un mélange 50 /50 des deux complexes  $[L_Q^{tBu,NO_2}Cu]$  et  $[HL_Q^{tBu,NO_2}Cu]$  dissous dans  $CD_3CN / CH_3CH_2CN$  (1/2). L'acétonitrile gelant à  $-40^\circ C$ , du propionitrile a été rajouté pour abaisser le point de congélation. Les spectres de RMN  $^{19}F$  en fonction de la température sont montrés sur la Fig 86.

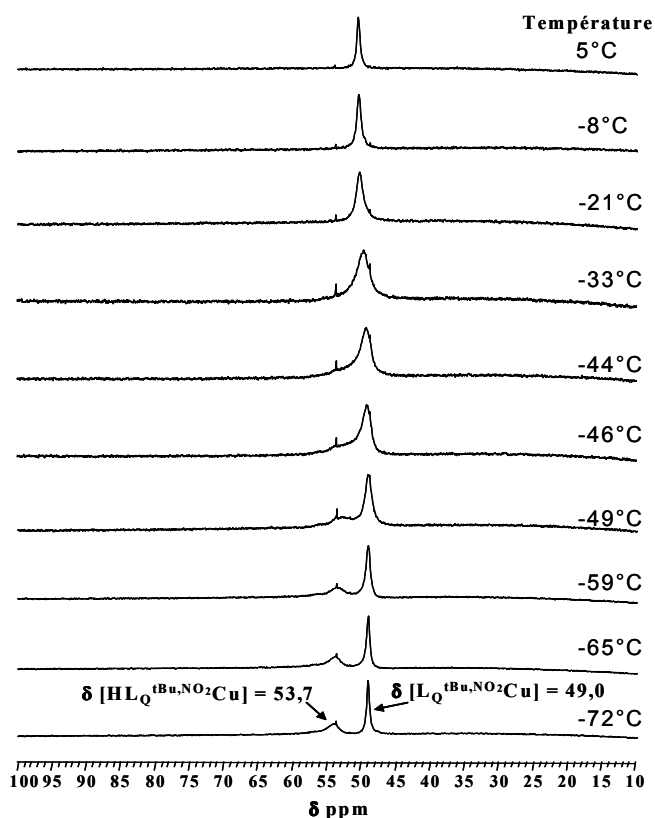


Figure 86: RMN  $^{19}F$  (282,395 MHz) d'un mélange de  $[HL_Q^{tBu,NO_2}Cu]$  et  $[L_Q^{tBu,NO_2}Cu]$  1/1, 1 mM, dans  $CD_3CN/CH_3CH_2CN$  (1/2) pour différentes températures (référence  $C_6F_6$ )

On constate que le signal unique à 5°C se dédouble progressivement. La coalescence se produit à -47°C. A -72°C, les deux signaux sont complètement séparés. Leurs  $\delta$  respectifs correspondent exactement aux  $\delta F$  des complexes  $[L_Q^{tBu,NO_2}Cu]$  (49,0 ppm) et  $[HL_Q^{tBu,NO_2}Cu]$  (53,7 ppm) soit formés *in situ* ou soit obtenus à partir de cristaux dissous.

L'écart des déplacements chimiques entre les deux complexes étant  $\Delta\nu = 1412$  Hz, la valeur de constante de vitesse, à la température de coalescence  $T_c$ , obtenue à partir de la formule  $k_c = \pi \times \Delta\nu / 2^{1/2}$  est:

$$k_c = 3135 \text{ s}^{-1} \quad T_c = -47^\circ\text{C}$$

Cette valeur est relativement importante, indiquant que le transfert du proton (phénol / phénolate) mis en jeu dans (1) et / ou le réarrangement moléculaire (quinoléine axiale / quinoléine équatoriale) est extrêmement rapide (voir chapitre I § V-2.3.2 p 79 pour les structures cristallographiques des complexes  $[L_Q^{tBu,NO_2}Cu]$  et  $[HL_Q^{tBu,NO_2}Cu]$ ).

## IV- Formation du radical phénoxye suivie par RMN $^{19}F$

Dans le chapitre précédent, nous avons montré par RPE et UV-Vis que l'addition de Cu(II) en excès (de 1 à 2 équivalents / ligand) pouvait oxyder le complexe phénolate en complexe phénoxye. Cet ajout de Cu(II) sur le complexe phénolate a également été suivi par RMN  $^{19}F$ , dans le but d'observer l'allure du signal d'un radical phénoxye. Pour ce faire, nous avons utilisé le ligand  $HL_Q^{tBu,OMe}$  comprenant un groupement méthoxye en *para* du phénol, connu pour stabiliser les radicaux phénoxyes. Ce ligand est en effet le seul parmi les complexes marqués par le fluor pour lequel le radical phénoxye a été engendré électrochimiquement (le temps de demi-vie du complexe radicalaire engendré électrochimiquement est de 52,5 minutes à 25°C).

Le complexe  $[L_Q^{tBu,OMe}Cu]$  a été préalablement formé *in situ* dans le tube de RMN par mélange d'un équivalent de ligand, de Cu(II) et de  $Et_3N$ . Nous avons enregistré différents spectres de RMN  $^{19}F$  en fonction du nombre d'équivalent de Cu(II) supplémentaires ajoutés à -35°C (Fig 87).



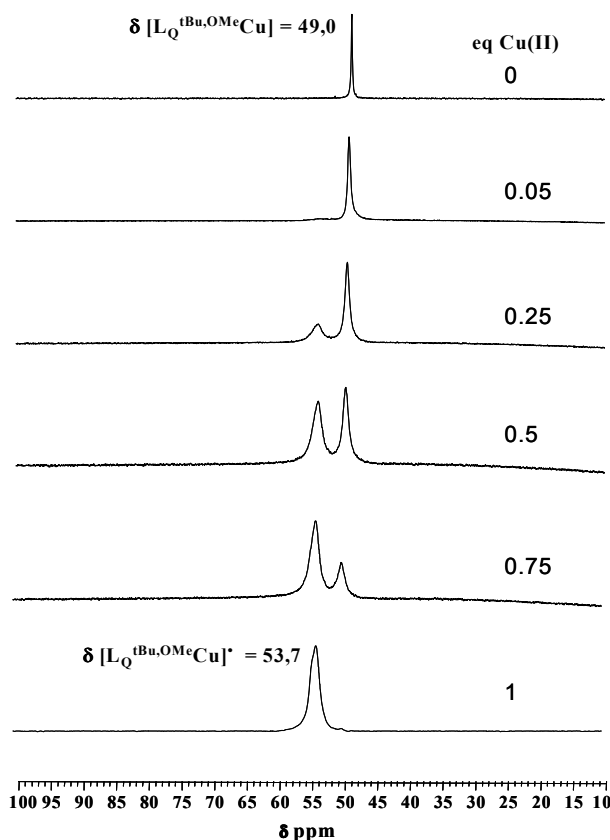


Figure 87: suivi par RMN  $^{19}\text{F}$  (référence  $\text{C}_6\text{F}_6$ ) de l'ajout de perchlorate de Cu(II) en solution dans  $\text{CH}_3\text{CN}$  au complexe  $[\text{L}_\text{Q}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$  dans  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 80mM,  $-35^\circ\text{C}$

On constate que le signal fluor du complexe  $[\text{L}_\text{Q}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$  (49,0 ppm) disparaît progressivement tandis qu'un nouveau pic apparaît à 53,7 ppm. La conversion est totale pour un équivalent de Cu(II) ajouté.

Les caractéristiques UV-Vis du produit d'oxydation, obtenues dans les mêmes conditions, sont montrées sur la Fig 88. La présence du radical phénoxyde couplé au Cu(II) est confirmée par les transitions  $\pi-\pi^*$  à  $\lambda_{\text{max}} = 425$  et 545 nm et la transition  $\Delta_{\text{Ms}} = \pm 2$  observée dans le spectre RPE.

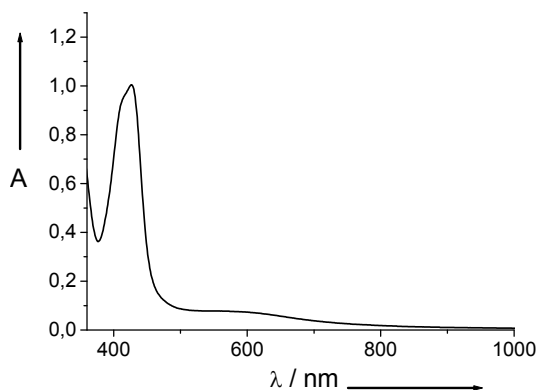
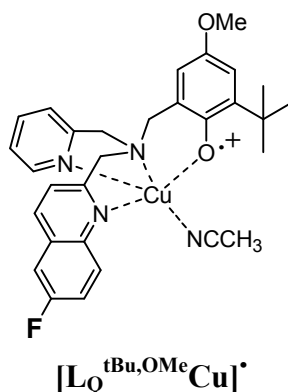


Figure 88: spectre UV-Vis ( $-40^\circ\text{C}$ , 1 mM,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) après ajout d'un équivalent de Cu(II) au complexe  $[\text{L}_\text{Q}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$

L'ensemble de ces résultats démontre sans ambiguïté que le signal RMN du fluor à 53,7 ppm correspond au complexe radical phénoxy-Cu(II)  $[L_Q^{tBu,OMe}Cu]^\bullet$ :



Un fluor sur une quinoléine s'avère être une bonne sonde pour visualiser un radical phénoxy:

- la position *para* du phénol est libre et permet l'introduction d'un méthoxy stabilisant les radicaux,
- les signaux fluor de fluoroquinoléine sont peu larges et les déplacements chimiques sont suffisamment sensibles pour distinguer les états d'oxydation (différence de déplacement chimique de 4,7 ppm entre le radical et le complexe phénolate).

La convergence de tous ces points nous a permis de visualiser, pour la première fois à notre connaissance, le signal RMN  $^{19}F$  d'un radical phénoxy couplé au Cu(II).

## V- Discussion

Les résultats concernant les déplacements chimiques des espèces ( $\delta F$ ), les différences de déplacement chimique entre complexes (phénol ou phénolate) et ligands ( $\Delta\delta F = \delta F \text{ complexe} - \delta F \text{ ligand libre}$ ) et les largeurs de raies à mi-hauteur ( $\Delta\nu_{1/2}$ ) pour les différents types de marquage sont regroupés dans le Tableau 24.

	$HL^{tBu,F}$			$HL^{tBu,CF_3}$			$HL_Q^{tBu,OMe}$			$HL_Q^{tBu,NO_2}$		
	$\delta F$	$\Delta\nu_{1/2}$	$\Delta\delta F$	$\delta F$	$\Delta\nu_{1/2}$	$\Delta\delta F$	$\delta F$	$\Delta\nu_{1/2}$	$\Delta\delta F$	$\delta F$	$\Delta\nu_{1/2}$	$\Delta\delta F$
Ligands libres	34,0	-	-	100,6	-	-	46,2	-	-	46,0	-	-
Ligands protonés	35,7	-	-	100,5	-	-	47,0	-	-	47,0	-	-
Complexes phénols	41,9	23	7,9	99,6	16	-1	53,0	150	6,8	53,7	250	7,7
Complexes phénolates	~80	infinie	46	~125	3000	25	49,0	54	3	49,0	25	3

Tableau 24: déplacements chimiques  $\delta F$  (référence  $C_6F_6$ ), largeurs de raie à mi-hauteur  $\Delta\nu_{1/2}$  (Hz) et différences de déplacement chimique  $\Delta\delta F$  entre complexes et ligands

Par une analyse de l'ensemble des résultats, nous espérons comprendre, pour les différents marquages, quels sont les facteurs qui influent sur les  $\delta F$  et les  $\Delta\nu_{1/2}$ . Notre objectif est de savoir si par RMN du fluor, il est possible de prédire des informations structurales sur les complexes tel que:

- l'état de protonation des complexes,
- les distances et natures des liaisons Cu-hétéroatome.

Dans les séries de ligands étudiés, il est intéressant de noter que le nombre de liaison entre Cu et F est le même pour les marquages par F en *para* du phénol ou par F en position 6 de la quinoléine. On compte une liaison supplémentaire pour le marquage avec  $CF_3$ .

D'après les résultats obtenus, on constate une évolution très différente des  $\delta F$  et des  $\Delta\nu_{1/2}$  en fonction du type de marquage.

### V-1 Cas des marquages par F et $CF_3$

► Lorsqu'un fluor ou un trifluorométhyle est présent sur un phénol, on observe un  $\Delta\delta F$  entre complexe phénolate et ligand libre relativement important ( $\Delta\delta F = 25$  ppm pour la marquage avec  $CF_3$ ).

► Il existe une corrélation entre  $\Delta\delta F$  et la largeur de raie:  $\Delta\nu_{1/2}$  est d'autant plus grande que  $\Delta\delta F$  est plus importante.

► Les  $\Delta\delta F$  et  $\Delta\nu_{1/2}$  diminuent avec le nombre de liaisons entre Cu et F: Pour les complexes phénolates  $[L^{tBu,F}Cu]$  et  $[L^{tBu,CF_3}Cu]$  (respectivement six et sept liaisons entre Cu et F), les  $\Delta\delta F$  sont de 46 et 24 ppm et  $\Delta\nu_{1/2}$  infinie et 3000 Hz.

Cette différence peut s'expliquer par la distance fluor-Cu(II): plus le fluor est loin, moins il est sensible au caractère paramagnétique du Cu(II), plus les signaux s'affinent.

► On constate également que l'effet du Cu(II) sur  $\Delta\delta F$  et  $\Delta\nu_{1/2}$  est beaucoup moins marqué dans les complexes phénols que dans les complexes phénolates.

Ceci peut s'expliquer par une nature différente de l'interaction oxygène phénolique-Cu(II) qui se traduit dans les faits par une variation de la distance Cu-O (voir Chapitre I § V-2.3 p 72 pour les caractéristiques structurales RX): ainsi dans le cas de complexes phénolates, la longueur de liaison Cu-O<sub>phénolate</sub> est courte, ce qui reflète une forte interaction entre le cuivre et l'oxygène: le fluor est donc très sensible au caractère paramagnétique du Cu(II).

Dans le cas de complexes phénols, l'interaction métal-oxygène est plus faible (distances Cu-O<sub>phénol</sub> plus grandes), le fluor est donc peu sensible au paramagnétisme du Cu(II).

*Pour ces deux marquages, les  $\Delta\delta F$  et  $\Delta\nu_{1/2}$  sont donc des critères permettant:*

- d'apprécier la nature de la liaison et la distance Cu-O,
- de distinguer très facilement un complexe phénol d'un complexe phénolate par rapport au ligand.

► Tous ces résultats sont cohérents avec un effet intramoléculaire du cuivre sur la constante d'écran du noyau F, par l'intermédiaire des électrons  $\pi$ , effet relayé par la mésomérie. Le cuivre déblindé le noyau fluor et  $\delta F$  glisse vers les champs faibles comme dans la série des parafluorobenzènes substitués lorsqu'un groupement attracteur est présent<sup>[72]</sup>.

Une perspective indépendante de cette étude proprement dite est la suivante: le  $\delta F$  du complexe  $[L^{tBu,CF_3}Cu]$  présente une très grande sensibilité à la présence de  $H^+$  en solvant organique. Cette propriété pourrait éventuellement être utilisée comme sonde pour détecter la présence de très faible quantité de  $H^+$  en solvant organique.

## V-2 Cas du marquage par la quinoléine

► Lorsque le ligand est marqué par un fluor en position 6 de la quinoléine, on observe également un effet du Cu(II) sur le  $\delta F$  et  $\Delta\nu_{1/2}$  des complexes, permettant de caractériser sans ambiguïté les différentes espèces (par exemple, un  $\Delta\delta F$  de 7,7 ppm pour  $[HL_Q^{tBu,NO_2}Cu]$ ).

► On observe à nouveau la corrélation entre l'effet du cuivre sur  $\delta F$  et la largeur de raie:  $\Delta\nu_{1/2}$  est d'autant plus grande que  $\Delta\delta F$  est plus importante. On note cependant que cet effet du Cu(II) est moins prononcé que dans le cas des marquages sur le phénol (F et  $CF_3$ ): par exemple, dans les complexes phénolates  $[L^{tBu,F}Cu]$  et  $[L_Q^{tBu,OMe}Cu]$  pour lesquels le nombre de liaisons entre le fluor et le Cu(II) est identique (6 liaisons), on note des  $\Delta\delta F$  de 46 et 3 ppm respectivement et des  $\Delta\nu_{1/2}$  infinie et de 54 Hz. Deux considérations convergentes permettent d'interpréter ces résultats:

- les longueurs des liaisons Cu-O<sub>phénolate</sub> et Cu-N<sub>quinoléine</sub> étant proches (2,15 – 2,22 Å), la transmission de l'effet du cuivre à travers les liaisons Cu-O<sub>phénolate</sub> ou Cu-N<sub>quinoléine</sub> ne se fait donc pas de la même façon: les liaisons Cu-O<sub>phénolate</sub> et Cu-N<sub>quinoléine</sub> sont de nature différente,

- Le relais de l'effet du Cu(II) par les électrons  $\pi$  est différent dans les systèmes phénol et quinoléine.

► Dans le cas de la fluoroquinoléine, à l'inverse du marquage par F ou CF<sub>3</sub> sur le cycle phénolique, les  $\Delta\delta F$  et  $\Delta\nu_{1/2}$  sont plus importantes pour les complexes phénols que pour les complexes phénolates (exemple: 7,7 ppm et 250 Hz pour [HL<sub>Q</sub><sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup>Cu], 3 ppm et 25 Hz pour [HL<sub>Q</sub><sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup>Cu]). Pour les complexes phénols et phénolates, la nature de la liaison Cu-N<sub>quinoléine</sub> étant identique, on peut relier ces résultats à la longueur de cette liaison.

► La différence de  $\Delta\nu_{1/2}$  observée entre les complexes phénols [HL<sub>Q</sub><sup>tBu,OMe</sup>Cu] et [HL<sub>Q</sub><sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup>Cu], (150 Hz et 250 Hz) ainsi qu'entre les complexes phénolates [L<sub>Q</sub><sup>tBu,OMe</sup>Cu] et [L<sub>Q</sub><sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup>Cu] (54 Hz et 25 Hz) pourrait également s'expliquer par une légère variation de la distance Cu-N<sub>quinoléine</sub>.

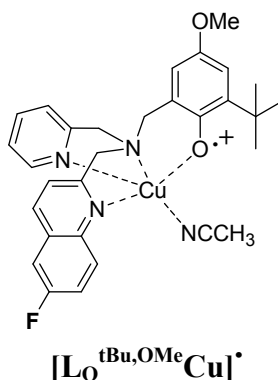
## VI- Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons testé différents marquages de ligands tripodaux N<sub>3</sub>O par le fluor: F ou CF<sub>3</sub> sur le phénol, F sur une quinoléine. Par ajout de Cu(II) au ligand ou de triéthylamine au complexe phénol, toutes les espèces ont pu être distinguées et caractérisées par leurs déplacements chimiques  $\delta F$  et leurs largeurs de raie à mi-hauteur  $\Delta\nu_{1/2}$ .

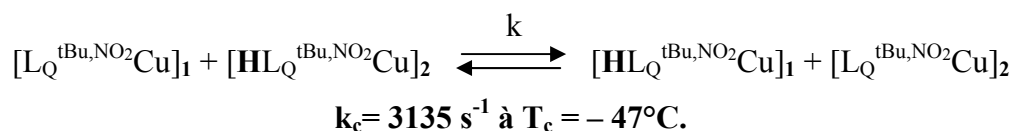
Chaque type de marquage a apporté sa contribution pour la compréhension de cette chimie en solution et présente ses avantages:

- avec le marquage par F ou CF<sub>3</sub> sur le cycle phénolique, il est très facile de distinguer le complexe phénol du complexe phénolate,
- avec le marquage par la fluoroquinoléine, les effets du Cu(II) sont plus faibles, mais suffisants pour différencier toutes les espèces. Ce marquage présente l'avantage de pouvoir introduire différents substituants en *para* du phénol afin de moduler ses propriétés électroniques. Cette possibilité a été mise à profil pour former un radical phénoxy.

**Le complexe radical phénoxyle-Cu(II)  $[L_Q^{tBu,OMe}Cu]^\bullet$** , engendré par ajout de Cu(II) en excès sur le complexe  $[L_Q^{tBu,OMe}Cu]$ , marqué par une quinoléine fluorée et contenant un groupement méthoxyle stabilisant, **a pu être visualisé par RMN du fluor ( $\delta F = 53,7$  ppm).**



Un équilibre rapide entre complexe phénol et phénolate a été observé. La constante de vitesse de l'équilibre suivant a été déterminée par une expérience de température variable:



Les effets du Cu(II) sur les deux paramètres: la différence de déplacement chimique entre complexe et ligand  $\Delta\delta F$  et la largeur de raie à mi-hauteur  $\Delta\nu_{1/2}$  sont significatifs et dépendent largement du type de marquage: important dans le cas du marquage sur le phénol ( $\Delta\delta F$  de 25 ppm et  $\Delta\nu_{1/2}$  de 3000 Hz pour  $[L^{tBu,CF_3}Cu]$ ) et plus modérés pour le marquage avec la quinoléine ( $\Delta\delta F$  de 7,7 ppm pour  $[HL_Q^{tBu,NO_2}Cu]$  et  $\Delta\nu_{1/2}$  de 250 Hz).

Nous avons observé une corrélation entre  $\Delta\delta F$  et  $\Delta\nu_{1/2}$ :  $\Delta\delta F$  est d'autant plus grand que  $\Delta\nu_{1/2}$  est importante.

Nous avons pu mettre en relation les effets du cuivre sur les  $\Delta\delta F$  et les  $\Delta\nu_{1/2}$  avec la nature et la distances des liaisons Cu-O<sub>phénolique</sub> et Cu-N<sub>quinoléine</sub>.

*Tous ces résultats montrent que le marquage de ligands par le fluor et l'emploi de la RMN du fluor s'avère être une méthode très efficace, au même titre que toutes les autres méthodes spectroscopiques (RPE et UV-Vis) pour l'étude en solution de complexes modèles de la GO.*

# Chapitre IV: modèles bio-inspirés de la Galactose Oxydase - Stockage de plus de deux équivalents oxydants

## I- Introduction

Dans les chapitres précédents, nous avons décrit et caractérisé des complexes *biomimétiques* du site actif de la GO, stockant deux équivalents oxydants, via l'association radical phénoxy-Cu(II).

Dans cette partie, nous nous sommes intéressés à des complexes *bio-inspirés* de la GO, destinés à stocker plus de deux équivalents oxydants. Nous allons utiliser l'association « de base » radical phénoxy-Cu(II) et compléter le ou les équivalents oxydants manquants par soit un Cu(II) (trois équivalents), soit un Cu(II) et un radical phénoxy (quatre équivalents).

Dans une première partie sont présentées la synthèse et la caractérisation de deux complexes radicalaires stockants trois équivalents oxydants.

Nous terminerons ce chapitre par la présentation et la caractérisation d'un complexe dérivé des précédents avec comme perspective de stocker quatre équivalents oxydants.

## II- Complexes stockants trois équivalents oxydants

### II-1 Les différentes possibilités

Il existe deux façons de construire un système stockant trois équivalents oxydants et utilisant à la fois métal et radical: soit associer deux radicaux phénoxyes et un Cu(II) ou bien deux Cu(II) et un radical phénoxye (Fig 89).

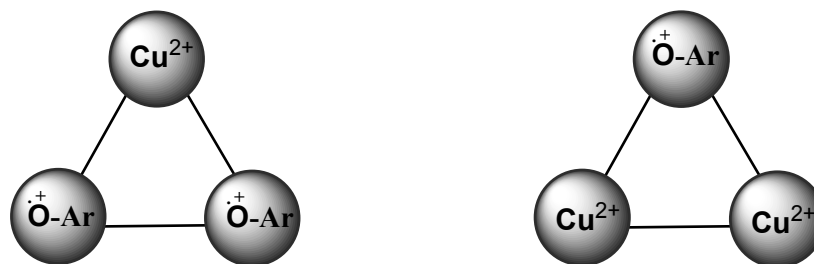


Figure 89: les deux façons d'associer métal et radical pour obtenir un système à trois spins: deux radicaux et un métal (à gauche) ou deux métaux et un radical (à droite)

Des systèmes possédant deux radicaux phénoxyles et un Cu(II) en interaction ont été décrits par Wieghardt *et al.*<sup>[40]</sup> et notre laboratoire<sup>[48]</sup>: il s'agit respectivement de complexes dérivés de TACN ou de salen (voir introduction bibliographique p 49 et 52 respectivement).

Ces deux complexes possèdent tous deux un état fondamental de spin  $S_{\text{tot}} = 3/2$ , résultant du couplage ferromagnétique du spin du radical et des spins de chacun des métaux. La stabilité, à température ambiante, du complexe dérivé de TACN est de l'ordre de l'heure, celle du complexe dérivé de salen est de quelques minutes.

Aucun système comprenant deux Cu(II) en interaction avec un radical phénoxyle n'avait été décrit. Nous avons donc entrepris la synthèse et la caractérisation d'un tel système.

## II-2 Choix du système et du ligand

Les complexes précurseurs doivent donc posséder deux ions cuivriques pontés par un oxygène de type  $\mu$ -phénolato. De telles structures ont déjà été obtenues (décrites dans le chapitre I). Il s'agit des complexes dimériques  $[(L^{\text{OMe,OMe}})_2\text{Cu}_2]$  et  $[(L^{\text{OMe,tBu}})_2\text{Cu}_2]$  synthétisés à partir de ligand  $\text{N}_3\text{O}$  (Fig 90).

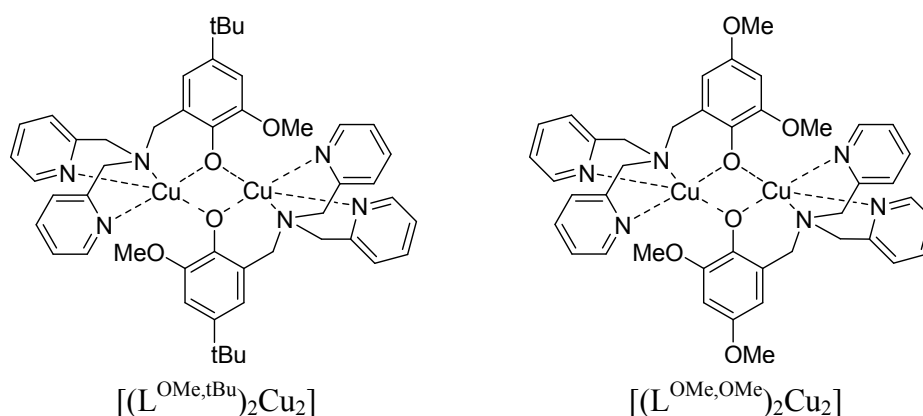
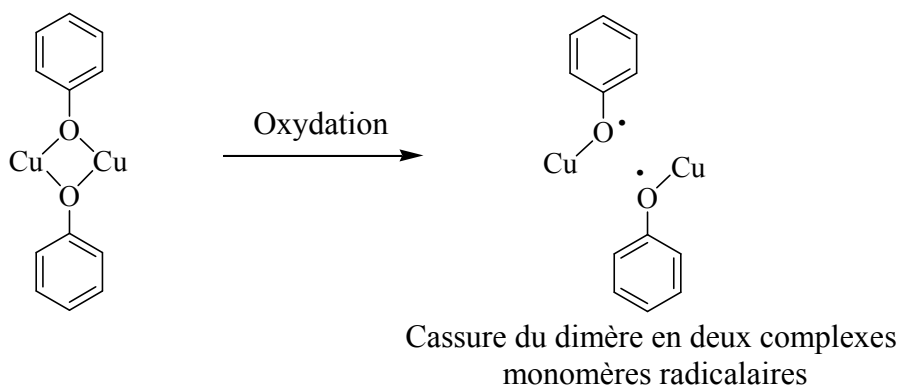


Figure 90: les deux complexes obtenus possédant deux cuivres pontés par deux phénolates

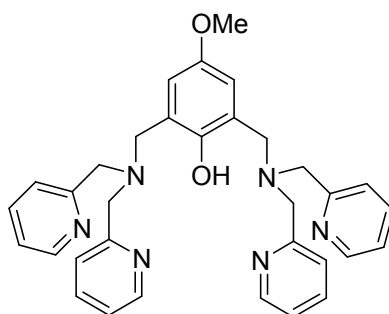


Cependant, nous avons montré que l'oxydation de ces dimères n'aboutit pas à la formation d'un radical phénoxy pontant, mais conduit à deux complexes radicalaires monomères (Fig 91).



**Figure 91: cassure de la structure dimérique lors de l'oxydation des complexes**

Ces résultats nous montrent la nécessité de réaliser l'oxydation sur une structure dinucléante (maintenue par un lien). Nous avons donc utilisé un ligand dérivé des modèles  $N_3O$ , permettant dans une même entité, d'associer deux cuivres et un phénolate pontant. Le ligand L utilisé est montré sur la Fig 92.



**Figure 92: ligand L utilisé pour la synthèse du complexe**

Ce ligand a déjà été décrit dans notre laboratoire par Belle *et al.* dans le cadre de modèles structuraux et fonctionnels de la Catéchol Oxydase<sup>[60]</sup>. Ce type de ligand est connu pour former des complexes di-nucléaires de cuivre, avec les deux métaux pontés par un oxygène de type  $\mu$ -phénolato. Deux molécules de solvants ou un pont  $\mu$ -hydroxo peuvent venir compléter respectivement la sphère de coordination des deux métaux (coordination à 5 pour chaque Cu(II)).

Un groupement méthoxyle substitue le phénol en *para*, ce qui, compte tenu de nos résultats précédents, contribuerait à stabiliser un radical phénoxy pontant.

### II-3 Synthèse du ligand L

Ce ligand a été synthétisé en trois étapes à partir du *paraméthoxyphénol*<sup>[60]</sup> (Fig 93).

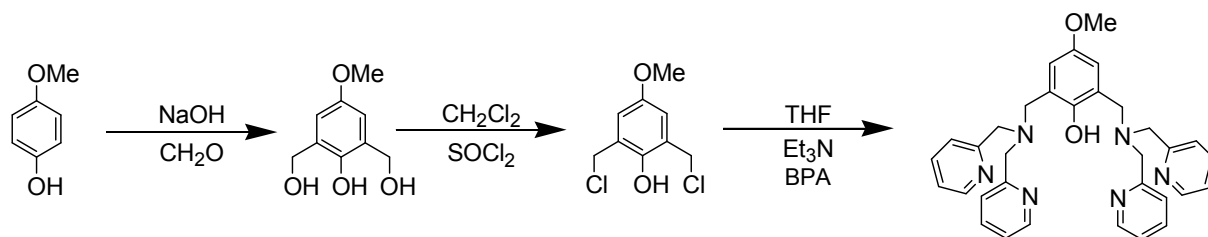


Figure 93: synthèse du ligand L

La première étape est un greffage des fonctions alcools en *ortho* du phénol, puis activation de ces fonctions par chloration et condensation de deux équivalents de BPA. Le rendement global de la synthèse est de 50 %.

### II-4 Synthèse des complexes $[L(CH_3CN)_2Cu_2]$ et $[L(\mu-OH)Cu_2]$

- Nous avons effectué la synthèse du complexe  $[L(CH_3CN)_2Cu_2]$  (Fig 94) de manière analogue au complexe dérivant de ligand N<sub>3</sub>O. Le sel de cuivre utilisé est le perchlorate de cuivre hexahydraté, le solvant l'acétonitrile. Cependant, lors de la synthèse, l'eau contenue dans le perchlorate de cuivre peut se coordiner au cuivre à la place de l'acétonitrile, ce qui donne une couleur marron-vert à la solution. Il est donc nécessaire de retirer l'eau du mélange, en ajoutant de l'acétonitrile sec et en réduisant le volume de solvant au minimum par évaporation: l'acétonitrile forme un azéotrope avec l'eau et cette dernière peut ainsi être éliminée de cette façon. L'opération est répétée jusqu'à obtention d'une coloration violette intense.

- La synthèse du complexe  $[L(\mu-OH)Cu_2]$  a été décrite par Belle *et al.*<sup>[60]</sup>. Le point important est qu'il est indispensable d'ajouter deux équivalents de Et<sub>3</sub>N pour pouvoir déprotoner le phénol et une molécule d'eau.

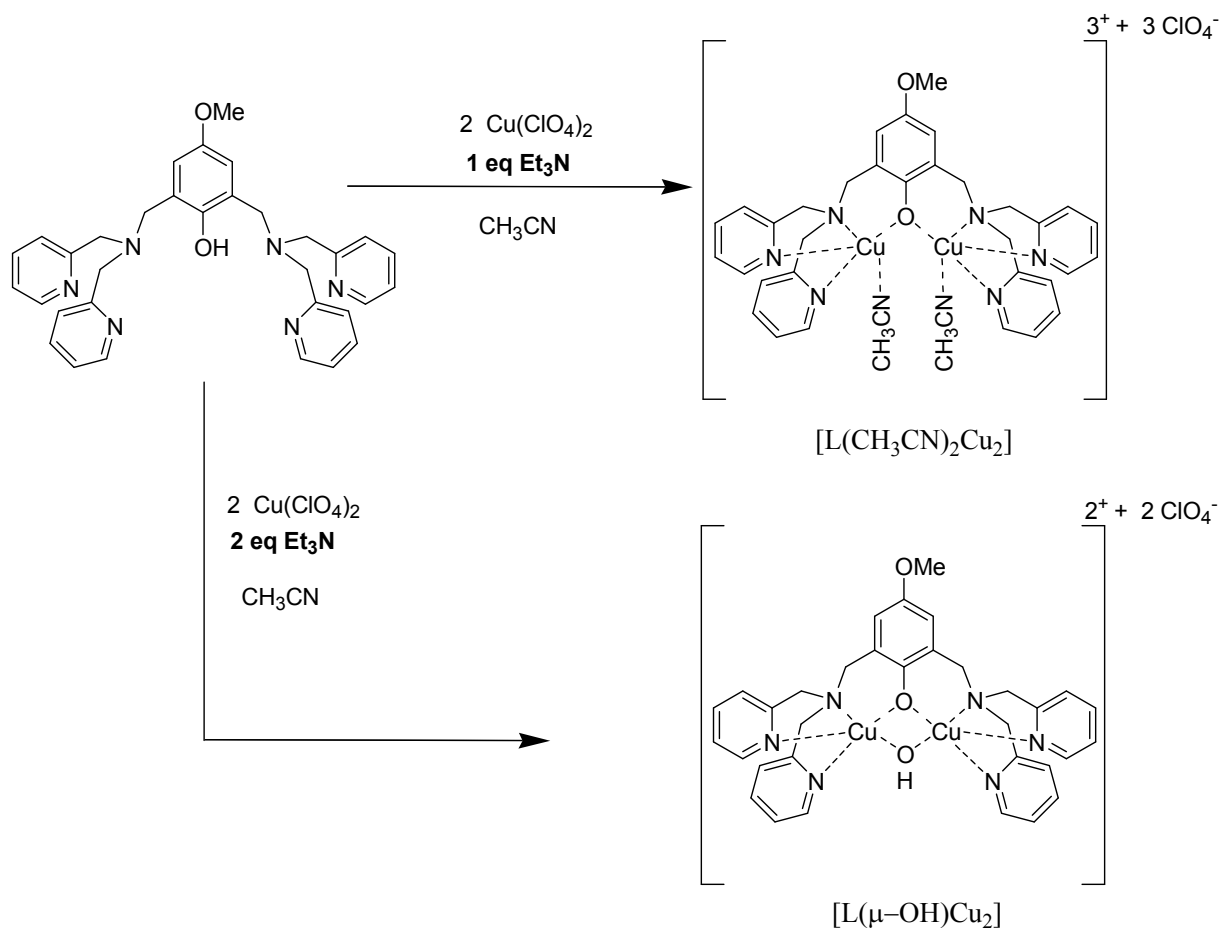
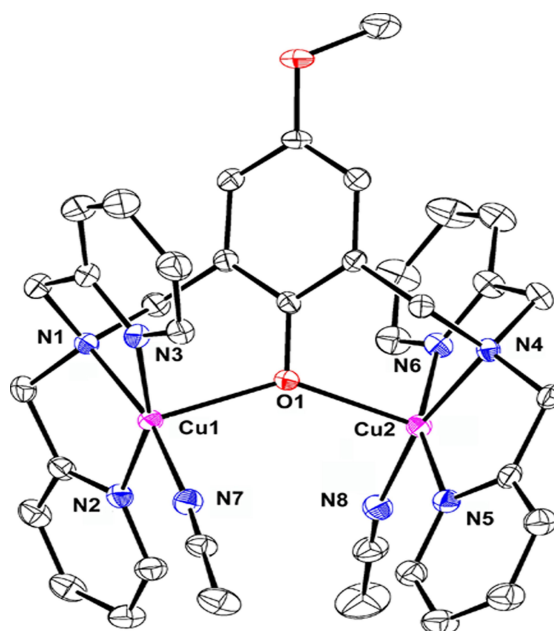


Figure 94: synthèse des complexes  $[\text{L}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cu}_2]$  et  $[\text{L}(\mu\text{-OH})\text{Cu}_2]$

## II-5 Caractérisation des complexes

### II-5.1 Diffraction des rayons X sur monocristal

Dans le cas du complexe  $[\text{L}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cu}_2]$ , des monocristaux exploitables par diffraction des rayons X ont été obtenus par diffusion lente d'éther diéthylique à une solution de complexe dans l'acétonitrile. Sur la Fig 95 est représentée le diagramme ORTEP du complexe cristallisé.

Figure 95: diagramme ORTEP du complexe  $[L(CH_3CN)_2Cu_2]$ 

Les principales distances (Å) et angles (degrés) autour des deux ions métalliques pour le complexe  $[L(CH_3CN)_2Cu_2]$  sont rassemblés sur le Tableau 25.

Principales distances (Å) et angles (°)					
$[L(CH_3CN)_2Cu_2]$ .					
Cu (1)	O (1)	2.170	O (1)	Cu (1)	N (2) 104.1 (1)
Cu (1)	N (1)	2.025 (3)	O (1)	Cu (1)	N (3) 91.2 (1)
Cu (1)	N (2)	1.987 (3)	O (1)	Cu (1)	N (7) 97.2 (1)
Cu (1)	N (3)	1.986 (3)	N (1)	Cu (1)	N (2) 83.2 (1)
Cu (1)	N (7)	1.994 (3)	N (1)	Cu (1)	N (3) 84.0 (1)
Cu (2)	O (1)	2.150 (2)	N (1)	Cu (1)	N (7) 168.6 (1)
Cu (2)	N (4)	2.037 (2)	N (2)	Cu (1)	N (3) 160.7 (1)
Cu (2)	N (5)	1.976 (3)	N (2)	Cu (1)	N (7) 94.7 (1)
Cu (2)	N (6)	1.997 (3)	N (3)	Cu (1)	N (7) 95.0 (1)
Cu (2)	N (8)	1.993 (3)	O (1)	Cu (2)	N (4) 94.2 (1)
Cu (1)	Cu (2)	4,059 (5)	O (1)	Cu (2)	N (5) 104.2 (1)
Cu (1)	O (1)	Cu (2) 140.0 (1)	O (1)	Cu (2)	N (6) 92.6 (1)
N (4)	Cu (2)	N (8) 167.6 (1)	O (1)	Cu (2)	N (8) 98.2 (1)
N (5)	Cu (2)	N (6) 159.8 (1)	N (4)	Cu (2)	N (5) 83.3 (1)
N (5)	Cu (2)	N (8) 94.4 (1)	N (4)	Cu (2)	N (6) 84.3 (1)
N (6)	Cu (2)	N (8) 94.3 (1)			

Tableau 25: principales distances et angles autour des Cu(II) du complexe  $[L(CH_3CN)_2Cu_2]$ 

Les deux ions cuivriques sont dans des environnements identiques, de type pyramide à base carrée ( $\tau = 0,13$  pour chaque métal) ; la position axiale est occupée par l'oxygène O(1) du phénolate pontant. Une molécule d'acétonitrile occupe la position vacante de chaque Cu(II). On note que la distance inter-métallique est de 4,059 Å, du même ordre de grandeur que pour les complexes bis  $H_2O$  de la même série<sup>[60]</sup>.

Cette distance est supérieure d'environ 1 Å à celle des dimères  $[(L^{OMe,OMe})_2Cu_2]$  et  $[(L^{OMe,tBu})_2Cu_2]$  décrits dans le chapitre I.

La structure cristallographique du complexe  $[L(\mu-OH)Cu_2]$  a été décrite par Belle *et al.*<sup>[60]</sup>. Le diagramme ORTEP du complexe est présenté sur la Fig 96.

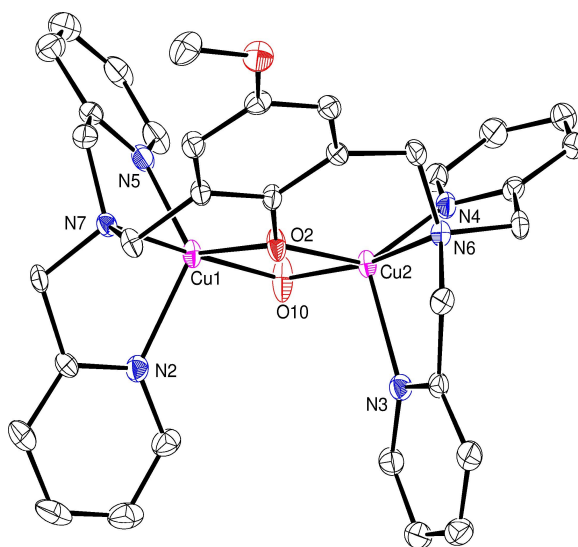


Figure 96: diagramme ORTEP du complexe  $[L(\mu-OH)Cu_2]$

Les deux Cu(II) sont séparés de 2,980 Å. Ils sont dans des environnements relativement différents: le centre Cu(1) est dans un environnement pyramide à base carrée ( $\tau = 0,22$ ) tandis que le centre Cu(2) ( $\tau = 0,57$ ) est dans un environnement plus proche de la bipyramide trigonale. La position apicale de chaque centre métallique est occupée par les atomes N(3) et N(2).

La distance inter-métallique est beaucoup plus courte que celle relevée dans le complexe  $[L(CH_3CN)_2Cu_2]$  (4,06 Å). Cet effet est probablement dû à la présence du pont  $\mu$ -hydroxo supplémentaire qui tend à rapprocher les deux cuivres.

## II-5.2 Spectroscopie UV-Vis

Sur la Fig 97 sont présentés les spectres d'absorption UV-Vis des complexes  $[L(CH_3CN)_2Cu_2]$  et  $[L(\mu-OH)Cu_2]$ . Le premier  $[L(CH_3CN)_2Cu_2]$  (spectre a) présente une bande d'absorption dans la région 450-650 nm ( $\lambda_{max} = 545$  nm ;  $\epsilon = 350$  mol<sup>-1</sup>L cm<sup>-1</sup>) correspondant au transfert de charge phénolate-Cu(II) (LMCT) ainsi qu'un épaulement à plus haute longueur d'onde attribuée aux transitions d-d (700-900 nm ;  $\epsilon \sim 200$  mol<sup>-1</sup>L cm<sup>-1</sup>).

Pour le complexe  $[L(\mu\text{-OH})\text{Cu}_2]$ , on retrouve le même type de bandes, décalées, en accord avec une géométrie différentes autour des centres métalliques (spectre b: LMCT à  $\lambda_{\text{max}} = 450 \text{ nm}$  ;  $\varepsilon = 560 \text{ mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$ , transition d-d à  $\lambda_{\text{max}} = 800 \text{ nm}$  ;  $\varepsilon = 300 \text{ mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$ ).

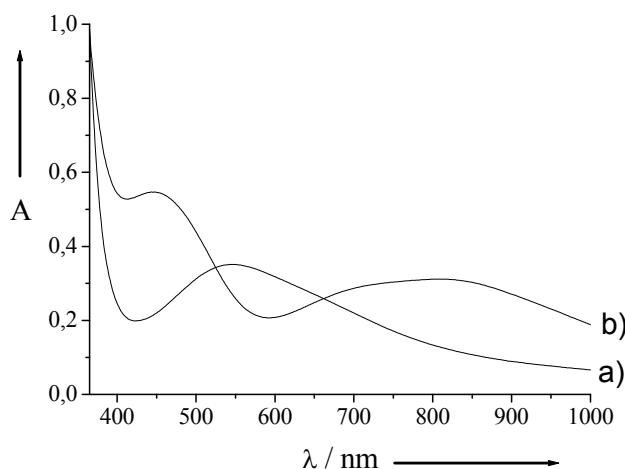


Figure 97: spectres UV-Vis du complexe  $[L(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cu}_2]$  (a) et  $[L(\mu\text{-OH})\text{Cu}_2]$  (b) (1 mM) dans  $\text{CH}_3\text{CN}$  à  $25^\circ\text{C}$

### II-5.3 Spectroscopie RPE

Le spectre RPE du complexe  $[L(\mu\text{-OH})\text{Cu}_2]$  enregistré à 100 K est silencieux ( $S_{\text{tot}} = 0$ ). Ceci indique une forte interaction entre les deux  $\text{Cu}(\text{II})$ , ce qui est en accord avec la structure doublement pontée et avec la distance inter-métallique courte observée en phase solide (RX).

A la différence du complexe précédent, le spectre RPE du complexe  $[L(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cu}_2]$  enregistré à 100 K n'est pas silencieux (Fig 98).

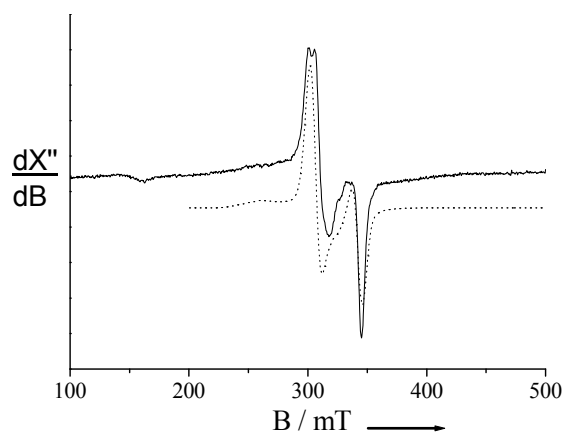


Figure 98: spectre RPE du complexe  $[L(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cu}_2]$ , 1 mM dans  $\text{CH}_3\text{CN}$  (100 K ; fréq: 9,42 GHz ; power: 20 mW ; mod. fréq. 100 kHz ; amp: 0,495 mT) : en trait plein, le spectre expérimental ; en traits pointillés, la simulation

Il présente en particulier une transition  $\Delta_{Ms} = \pm 2$  à  $g = 4,3$ , associée à un couplage ferromagnétique entre les deux Cu(II) ( $S_{tot} = 1$ ). La simulation a permis d'obtenir les paramètres d'écart en champ nul ( $D = 0,036 \text{ cm}^{-1}$  et  $E = 0 \text{ cm}^{-1}$ ) ainsi que  $g_{zz} = g_{//} = 2,30$  et  $g_{xx} = g_{yy} = g_{\perp} = 2,07$ .

Ces paramètres sont relativement faibles comparés à ceux obtenus pour les complexes dimères  $[(L^{OMe,OMe})_2Cu_2]$  et  $[(L^{OMe,tBu})_2Cu_2]$ . Ceci est en accord avec une distance inter-métallique plus grande (les deux spins sont en interaction moindre).

Il est possible de calculer la distance inter-métallique  $R$  à partir du paramètre  $D$  selon la relation:

$$R(\text{\AA}) = (0,65 * g_{//} / D)^{1/3}$$

La distance obtenue est de  $4,3 \text{ \AA}$ , ce qui est en accord avec l'analyse RX.

## II-5.4 Electrochimie

Les voltampérogrammes cycliques des complexes  $[L(CH_3CN)_2Cu_2]$  et  $[L(\mu-OH)Cu_2]$  (Fig 99) présentent tous deux un signal réversible:

$E_{1/2} = 0,36 \text{ V} / Fc^+/Fc$  et  $\Delta E_p = 0,09 \text{ V}$  pour  $[L(CH_3CN)_2Cu_2]$ , courbe a,

$E_{1/2} = 0,45 \text{ V} / Fc^+/Fc$  et  $\Delta E_p = 0,09 \text{ V}$  pour  $[L(\mu-OH)Cu_2]$ , courbe b en traits pointillés. Ces deux signaux sont attribués à l'oxydation du pont  $\mu$ -phénolato en  $\mu$ -phénoxy.

Dans les deux cas, la réversibilité du signal implique que le radical formé soit stable durant le temps de la mesure. Néanmoins, on note que  $i_p^a/i_p^c_{[L(CH_3CN)_2Cu_2]} > i_p^a/i_p^c_{[L(\mu-OH)Cu_2]}$ , ce qui peut traduire une instabilité plus importante du complexe  $[L(\mu-OH)Cu_2]$  oxydé.

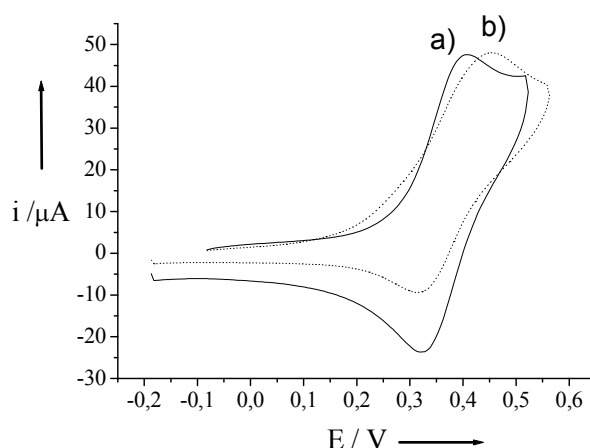


Figure 99: voltampérogrammes cycliques des complexes  $[L(CH_3CN)_2Cu_2]$  (a) et  $[L(\mu-OH)Cu_2]$  (b) (1 mM ; 0,1 M TBAP ;  $CH_3CN$ , E vs  $Fc^+/Fc$ )

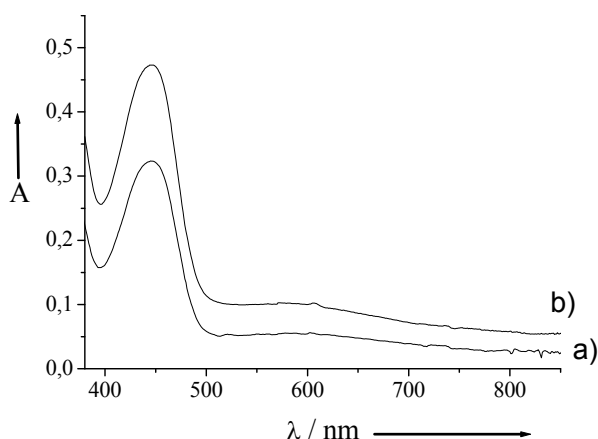
## II-6 Caractérisation des complexes $[L(CH_3CN)_2Cu_2]$ et $[L(\mu-OH)Cu_2]$ électro-oxydés

L'oxydation électrochimique des complexes  $[L(CH_3CN)_2Cu_2]$  et  $[L(\mu-OH)Cu_2]$  a été effectuée à  $-40^\circ C$  pour limiter la dégradation des produits d'oxydation. La coulométrie révèle un processus mono-électronique (oxydation à un électron). On observe dans les deux cas, que la solution devient vert-jaune. Les paragraphes suivants présentent les caractéristiques spectroscopiques de ces solutions (UV-Vis, RPE).

*L'interprétation de ces résultats permettra de savoir si le radical phénoxyde a bien été formé et, dans ce cas, s'il est en interaction avec les deux métaux.*

### II-6.1 Spectroscopie UV-Vis

Les spectres d'absorption UV-Vis des complexes électro-oxydés enregistrés à  $-40^\circ C$  sont montrés sur la Fig 100.



**Figure 100:** spectres UV-Vis des complexes  $[L(CH_3CN)_2Cu_2]$  (a) et  $[L(\mu-OH)Cu_2]$  (b) oxydés (0,1 mM) dans  $CH_3CN$  à  $-40^\circ C$ .

Dans les deux cas, on constate une très forte absorption vers 440 nm ( $\lambda_{max} = 440$  nm,  $\epsilon = 3330 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  pour  $[L(CH_3CN)_2Cu_2]$  ;  $\lambda_{max} = 445$  nm,  $\epsilon = 4730 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$  pour  $[L(\mu-OH)Cu_2]$ ). On observe également une absorption beaucoup moins intense à  $\lambda_{max} = 600$  nm ( $\epsilon = 560 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$  et  $1000 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$  pour  $[L(CH_3CN)_2Cu_2]$  et  $[L(\mu-OH)Cu_2]$  respectivement). Ces absorptions sont attribuées aux transitions  $\pi-\pi^*$  du radical  $\mu$ -phénoxyde.

**Un radical phénoxyde a donc bien été formé dans les deux cas.**



Des cinétiques de dégradation, suivies à 440 nm ont permis de déterminer la stabilité des radicaux:

- pour le complexe radicalaire  $[L(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cu}_2]^*$ , un temps de demi-vie de 22 minutes a été obtenu à 25°C,
- le complexe radicalaire  $[L(\mu\text{-OH})\text{Cu}_2]^*$  est quant à lui beaucoup moins stable ( $t_{1/2} < 20$  secondes à 17°C). Ceci peut être mis en relation avec la réactivité du pont  $\mu\text{-OH}$ .

Les valeurs des temps de demi-vie obtenus sont en accord avec l'interprétation de l'allure des voltamogrammes cycliques des complexes  $[L(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cu}_2]$  et  $[L(\mu\text{-OH})\text{Cu}_2]$  (§ II-5.4).

## II-6.2 Spectroscopie RPE

La spectroscopie RPE va permettre de savoir si le radical phénoxy, observé en UV-Vis, est couplé ou non aux deux ions cuivriques. Le spectre RPE du complexe  $[L(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cu}_2]$  électro-oxydé enregistré à 4 K à 9,44 GHz est montré sur la Fig 101a: on observe en particulier, à  $g = 8$ , une transition  $\Delta M_s = \pm 3$  qui traduit un couplage ferromagnétique entre les deux Cu(II) et le radical  $\mu\text{-phénoxy}$  ( $S_{\text{tot}} = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} + \frac{1}{2} = 3/2$ ).

**Ceci démontre que le radical phénoxy est en interaction avec les deux métaux.**

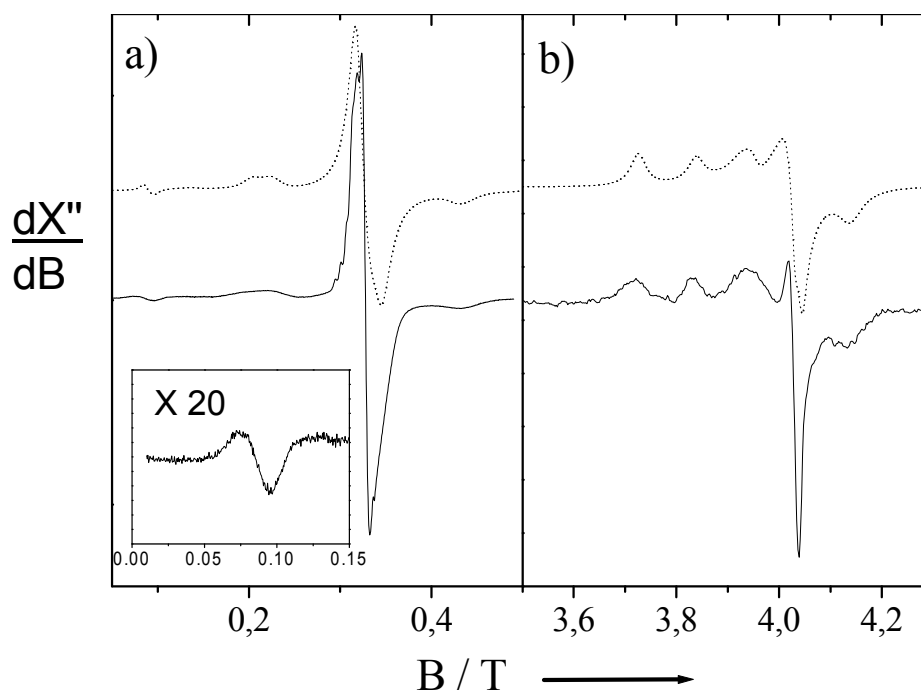
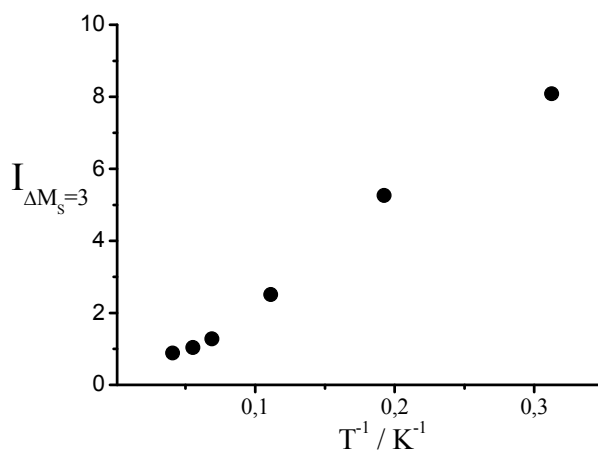


Figure 101: spectres RPE du complexe  $[L(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cu}_2]$  oxydé, dans  $\text{CH}_3\text{CN}$ : (a): spectre à 9,44 GHz (1 mM ; 4 K ; power: 1 mW ; mod. fréq. 100 kHz ; amp: 0,393 mT) ; (b): spectre à 115 GHz (5 mM) en trait plein, les spectres expérimentaux ; en traits pointillés, les simulations

Les simulations des deux spectres enregistrés à des fréquences différentes (9,44 GHz (Fig 101a) et 115 GHz (Fig 101b)), ont permis d'obtenir les paramètres d'écart en champ nul ( $D = -0,056 \text{ cm}^{-1}$  et  $E = 0,015 \text{ cm}^{-1}$ ) ainsi que  $g_{\parallel} = 2,142$  et  $g_{\perp} = 2,039$ .

Par comparaison avec des systèmes à trois spins décrits dans la littérature, la valeur de  $D$  obtenue est proche de celle d'un système  $S = 3/2$  constitué de trois Cu(II) ( $-0,055 \text{ cm}^{-1}$ )<sup>[75]</sup>, mais est relativement différente de celle de système bis phénoxy-Cu(II) ( $D \sim 0,4 \text{ cm}^{-1}$ )<sup>[40,48]</sup>.

De plus, on constate que pour le complexe radicalaire  $[\text{L}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cu}_2]^{\bullet}$ , l'intensité de la transition  $\Delta M_S = \pm 3$  diminue lorsque la température augmente (Fig 102): **ceci indique que l'état  $S = 3/2$  est l'état fondamental de ce système à trois spins.**



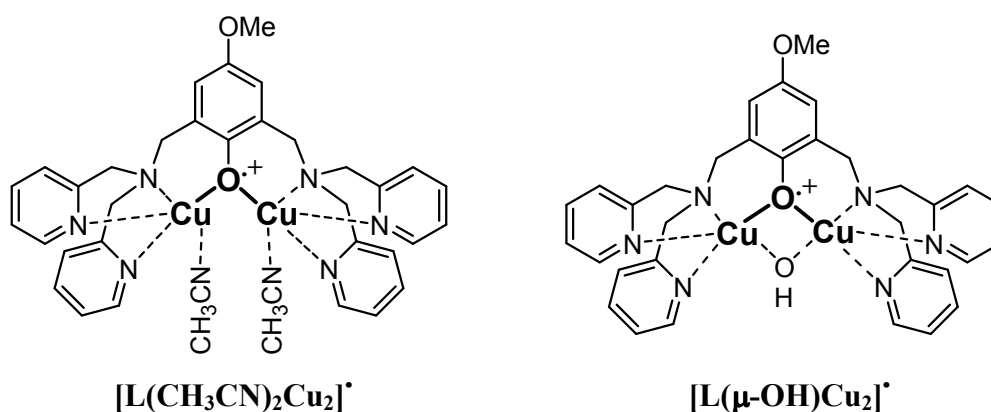
**Figure 102:** intensité de la transition  $\Delta M_S = \pm 3$  du complexe radicalaire  $[\text{L}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cu}_2]^{\bullet}$  en fonction de  $1/T$

Le spectre RPE du complexe  $[\text{L}(\mu\text{-OH})\text{Cu}_2]$  effectué à 9,4 GHz montre également une transition  $\Delta M_S = \pm 3$ , mais d'intensité beaucoup plus faible. On constate également que le signal vers  $g = 2$  est relativement intense. Ce complexe, n'étant pas très stable, s'est probablement dégradé au cours des différentes manipulations: le signal que l'on observe pourrait être un mélange de complexe radicalaire et de produit(s) de décomposition.

Néanmoins, on observe, comme dans le cas du complexe radicalaire  $[\text{L}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cu}_2]$ , que l'intensité de la transition  $\Delta M_S = \pm 3$  diminue avec l'augmentation de la température, montrant que l'état  $S = 3/2$  est également l'état fondamental de ce système.

Les données RPE et UV-Vis démontrent donc que les oxydations électrochimiques des complexes  $[L(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cu}_2]$  et  $[L(\mu\text{-OH})\text{Cu}_2]$  ont abouti à la formation **des deux premiers radicaux phényles pontants décrits**  $[L(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cu}_2]^\bullet$  et  $[L(\mu\text{-OH})\text{Cu}_2]^\bullet$ , **couplés ferromagnétiquement aux deux ions cuivriques.**

Ces systèmes forment ainsi une « chaîne » potentiellement oxydante à trois électrons<sup>[76]</sup>.



### III- Vers le stockage de quatre équivalents oxydants

#### III-1 Choix du ligand

A ce jour, il existe un seul système stockant quatre équivalents oxydants, décrit dans la littérature et comprenant l'association radical phényle-Cu(II) (Fig 103). Ce complexe s'est révélé être également un bon catalyseur d'oxydation des alcools primaires et secondaires<sup>[52]</sup>.

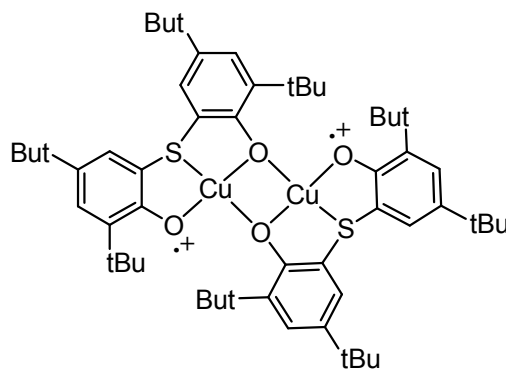


Figure 103: complexe radicalaire comportant deux radicaux phényles et deux Cu(II) décrit par Wieghardt

Pour stocker quatre équivalents oxydants, dans le but ultime de promouvoir des réactions d'oxydation à quatre électrons, un ligand dérivé de celui décrit dans la partie précédente (complexe stockant trois équivalents oxydants) a été choisi. Il possède deux sites de complexation potentiels différents: en effet, pour l'un des deux sites, un phénol a été substitué à une pyridine. Les deux phénols possèdent en *para* un groupement méthoxyle stabilisant. On espère ainsi former une « chaîne oxydante », dont les quatre « maillons » seront constitués alternativement par un métal et un radical, dont un radical phénoxy pontant (Fig 104).

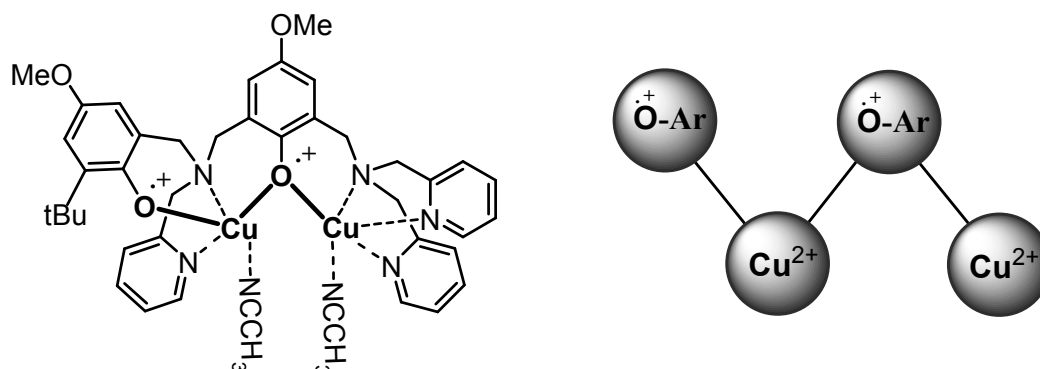


Figure 104: complexe radicalaire disymétrique ciblé (à gauche) incluant la chaîne oxydante à quatre électrons alternant métal et radical (à droite)

### III-2 Synthèse du ligand L'

Ce ligand a été synthétisé en quatre étapes à partir du 2-hydroxy-5-méthoxybenzaldéhyde (Fig 105)

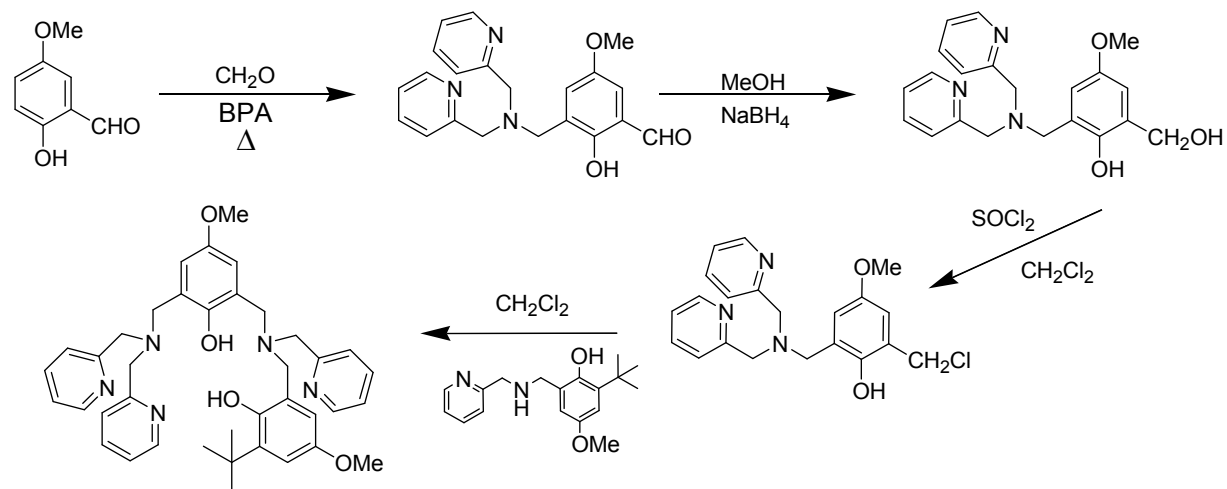


Figure 105: synthèse du ligand disymétrique L'

La première étape est une réaction de Mannich<sup>[55-58]</sup> qui permet de greffer la BPA en *ortho* du phénol. L'aldéhyde salicylique permet d'introduire un second site de complexation différent: une étape de réduction, suivie d'une étape de chloration par  $\text{SOCl}_2$  permet d'activer la fonction<sup>[62]</sup>. Ces deux étapes sont indispensables car dans ce cas, la fonction aldéhyde salicylique n'est pas réactive vis-à-vis des amines secondaires. Une substitution nucléophile permet d'aboutir au ligand<sup>[86]</sup>. Le rendement de la synthèse est de 11%. Ce faible rendement est en partie dû à la dernière étape de la synthèse (25% de rendement).

### III-3 Préparation du complexe

La synthèse de ce complexe s'effectue de manière analogue au complexe  $[\text{L}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cu}_2]$ . Deux équivalents de perchlorate de cuivre hexahydraté et deux équivalents de  $\text{Et}_3\text{N}$  (pour déprotoner chaque phénol), sont utilisés dans le but de former la chaîne phénolate-Cu(II)- $\mu$ -phénolato-Cu(II). L'eau provenant du perchlorate de Cu(II) est éliminée par évaporation successive du solvant.

### III-4 Caractérisation du complexe

#### III-4.1 Diffraction des rayons X sur monocristal

Des monocristaux ont été obtenus par diffusion lente d'éther diéthylique à une solution de complexe dans l'acétonitrile. Sur la Fig 106 est représenté le diagramme ORTEP du complexe cristallisé.

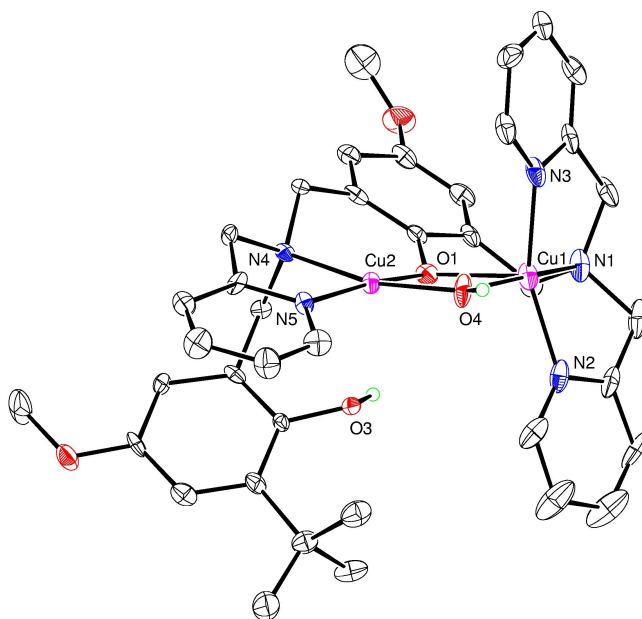


Figure 106: diagramme ORTEP du complexe  $[\text{L}'(\mu\text{-OH})\text{Cu}_2]$

Les principales distances (Å) et angles (degrés) autour des deux ions métalliques sont rassemblés sur le Tableau 26. *Dans ce complexe, on constate que la chaîne oxydante O-Cu-O-Cu n'est pas complètement formée car le phénol non pontant O(3) n'est pas déprotoné: le pKa du phénol non pontant est donc supérieur à celui du pont hydroxo.*

Principales distances (Å) et angles (°)							
[L'(μ-OH)Cu <sub>2</sub> ]							
Cu(1)	O(1)	2.155(7)		O(1)	Cu(1)	O(4)	77.3(3)
Cu(1)	O(4)	1.954(7)		O(1)	Cu(1)	N(1)	92.2(3)
Cu(1)	N(1)	2.024(9)		O(1)	Cu(1)	N(2)	104.1(3)
Cu(1)	N(2)	1.99(1)		O(1)	Cu(1)	N(3)	93.8(3)
Cu(1)	N(3)	1.98(1)		O(4)	Cu(1)	N(1)	169.1(3)
Cu(2)	O(1)	1.912(6)		O(4)	Cu(1)	N(2)	97.2(4)
Cu(2)	O(4)	1.959(8)		O(4)	Cu(1)	N(3)	98.9(4)
Cu(2)	N(4)	1.997(8)		N(1)	Cu(1)	N(2)	82.6(4)
Cu(2)	N(5)	1.988(7)		N(1)	Cu(1)	N(3)	84.4(4)
Cu(2)	O(3)	2.503(6)		N(2)	Cu(1)	N(3)	158.2(3)
Cu(1)	Cu(2)	3.048(5)		O(1)	Cu(2)	O(4)	83.3(3)
Cu(1)	O(1)	Cu(2)	96.9(3)	O(1)	Cu(2)	N(4)	91.1(3)
Cu(1)	O(4)	Cu(2)	102.3(4)	O(1)	Cu(2)	N(5)	171.1(3)
O(4)	Cu(2)	N(5)	102.5(3)	O(4)	Cu(2)	N(4)	166.8(3)
N(4)	Cu(2)	N(5)	84.5(3)				

Tableau 26: principales distances et angles autour des Cu(II) du complexe [L'(μ-OH)Cu<sub>2</sub>]

On constate que les deux Cu(II) ne sont pas dans le même environnement: Cu(2) est coordiné à trois azotes et deux oxygènes tandis que Cu(1) est coordiné à deux azotes et trois oxygènes.

$\tau = 0,07$  pour le centre Cu(2), indiquant que ce dernier est dans un environnement pyramide à base carrée quasi parfait (la position apicale étant occupée par l'oxygène O(3) du phénol à 2,503 Å du métal).

Pour le centre Cu(1), on observe également une géométrie similaire, mais plus distordue vers la bi-pyramide trigonale ( $\tau = 0,18$ ). La position apicale est occupée par l'oxygène du phénolate pontant O(1). On constate que les métaux sont pontés par deux atomes d'oxygène: un pont μ-phénolato et un pont μ-hydroxo provenant d'une molécule d'eau. De ce fait, la distance inter-métallique (3,048 Å) est plus courte que pour celle du complexe [L(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>Cu<sub>2</sub>] (4,059 Å), mais demeure plus grande que celle du complexe [L(μ-OH)Cu<sub>2</sub>] (2,980 Å). On note également que Cu(1), Cu(2), O(1) et O(4) sont dans le même plan.

### III-4.2 Spectroscopie UV-Vis, RPE et électrochimie

► Le spectre UV-Vis de  $[L'(\mu\text{-OH})\text{Cu}_2]$  (Fig 107) présente des transitions LMCT phénolate-Cu(II) à  $\lambda_{\text{max}} = 565 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 770 \text{ mol}^{-1}\text{Lcm}^{-1}$ ) et les transitions d-d du Cu(II) à  $\lambda_{\text{max}} = 750 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 300 \text{ mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$ ) sous forme d'épaulement.

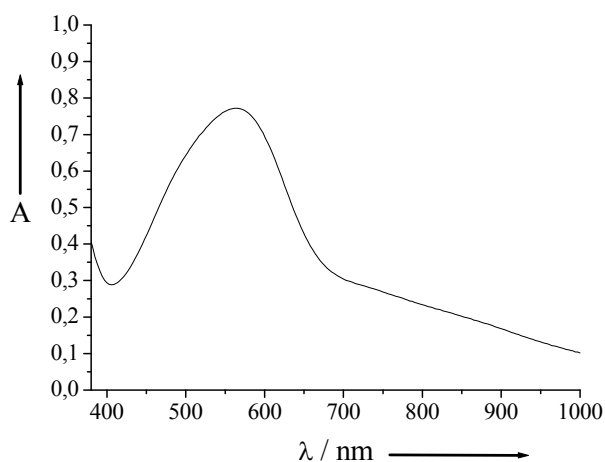


Figure 107: spectre UV-Vis du complexe  $[L'(\mu\text{-OH})\text{Cu}_2]$ , 1 mM, dans  $\text{CH}_3\text{CN}$  à  $25^\circ\text{C}$ .

► Le complexe est silencieux en RPE, traduisant le couplage antiferromagnétique entre les deux Cu(II), induit en particulier par le double pont oxygéné.

► En voltampérométrie cyclique, le système ne présente pas de vague réversible, mais trois pics anodiques successifs irréversibles à  $E_p^a = 0,370, 0,620$  et  $0,900 \text{ V vs Fc}^+/\text{Fc}$  (Fig 108): les produits d'oxydation sont donc peu stables à l'échelle de temps de la mesure.

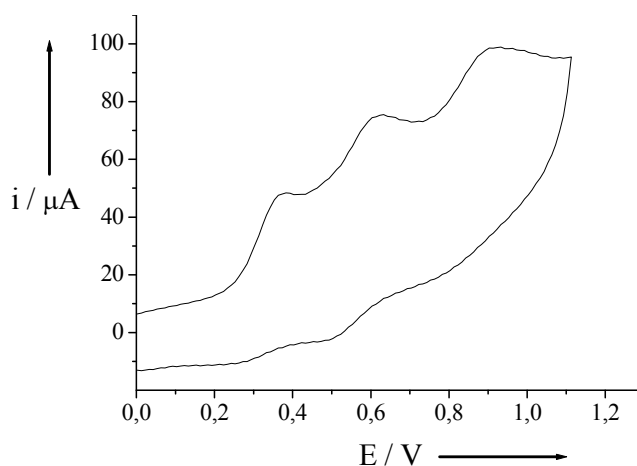
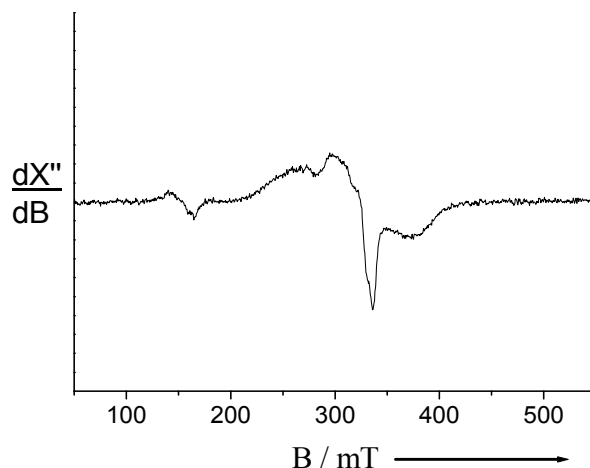


Figure 108: voltampérogramme cyclique du complexe  $[L'(\mu\text{-OH})\text{Cu}_2]$  (1 mM ; 0,1 M TBAP ;  $\text{CH}_3\text{CN}$ , vs  $\text{Fc}^+/\text{Fc}$ ).

On observe une analogie entre le potentiel  $E_p^a$  de la première vague et celui du couple phénolate/phénoxyde du complexe  $[L(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cu}_2]$  (0,370 et 0,360 V /  $\text{Fc}^+/\text{Fc}$

respectivement). Le premier potentiel peut être attribué à l'oxydation du pont  $\mu$ -phénolato en  $\mu$ -phénoxy. L'attribution des deux autres vagues demeure difficile, compte tenu de l'irréversibilité successive des systèmes.

Malgré cela, nous avons effectué une électrolyse (oxydation électrochimique), à  $-40^\circ\text{C}$ , au premier potentiel (380 mV). Comme attendu, celle-ci n'aboutit pas à la formation d'un radical  $\mu$ -phénoxy mais à la formation d'un dimère de Cu(II) comme le montre le spectre RPE (Fig 109), avec les deux cuivres sont couplés ferromagnétiquement.



**Figure 109: spectre RPE du complexe électro-oxydé à un électron dans  $\text{CH}_3\text{CN}$ : (a): spectre à 9,42 GHz (1 mM ; 100 K ; power: 20 mW ; mod. fréq. 100 kHz ; amp: 0,393 mT).**

### III-4.3 Tentatives de déprotonation du phénol

Nous avons pu constater par la structure RX du complexe que la chaîne oxydante O-Cu-O-Cu n'est pas complètement formée car l'oxygène du phénol non pontant O(3) n'est pas sous la forme phénolate: il est donc difficilement oxydable.

L'ajout d'un équivalent de  $\text{Et}_3\text{N}$  ou d'hydroxyde de tétra-N-butylammonium supplémentaire à une solution de  $[\text{L}'(\mu\text{-OH})\text{Cu}_2]$ , dans le but de déprotoner le phénol, ne modifie pas le comportement électrochimique du complexe. Le spectre RPE est toujours silencieux. Le spectre UV-Vis (Fig 110) montre une légère diminution de l'absorbance et un déplacement des bandes d'absorption vers les basses longueurs d'onde ( $\lambda_{\text{max}} = 530 \text{ nm}$  ;  $\varepsilon = 710 \text{ mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$ ).



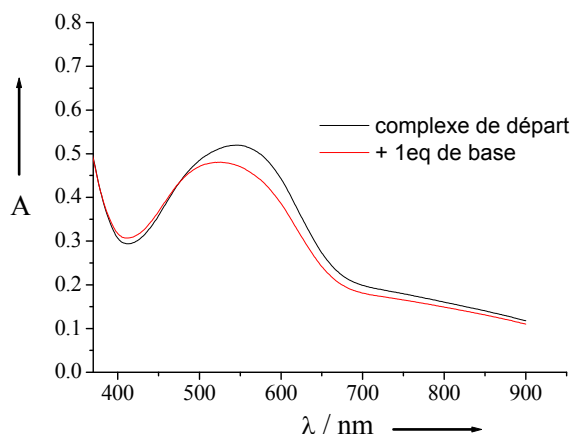


Figure 110: ajout d'un équivalent de  $\text{Et}_3\text{N}$  ou de  $[(\text{nBu})_4\text{OH}]$  au complexe  $[\text{L}'(\mu\text{-OH})\text{Cu}_2]$  dans  $\text{CH}_3\text{CN}$  ( $25^\circ\text{C}$ ,  $0,67 \text{ mM}$ ).

La déprotonation du phénol n'est donc pas observée: seule l'éventuelle coordination d'un ion  $\text{OH}^-$  provenant de  $[(\text{nBu})_4\text{OH}]$  ou de  $\text{Et}_3\text{N}$  a lieu.

La ou les raisons qui empêchent la coordination du second phénolate pourraient être liées à la structure même du complexe: un pont  $\mu\text{-OH}$  rapprochant les deux  $\text{Cu}(\text{II})$  et rigidifiant le système ou la faible flexibilité des bras du ligand (un espaceur entre l'azote tripodale et le phénol), ne permettant pas le rapprochement du phénolate.

A titre de comparaison, voici le diagramme ORTEP d'un complexe dimérique comportant à la fois des phénolates pontants et non pontants. Il a été obtenu à partir d'un ligand L de type  $\text{N}_2\text{O}_2$ <sup>[64]</sup> (Fig 111).

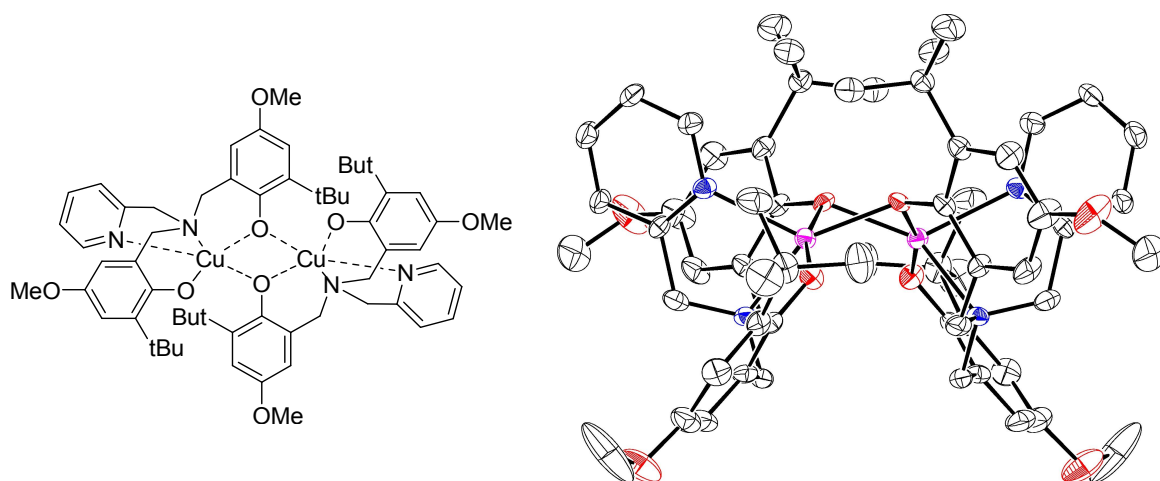


Figure 111: structure cristallographique du complexe dimérique

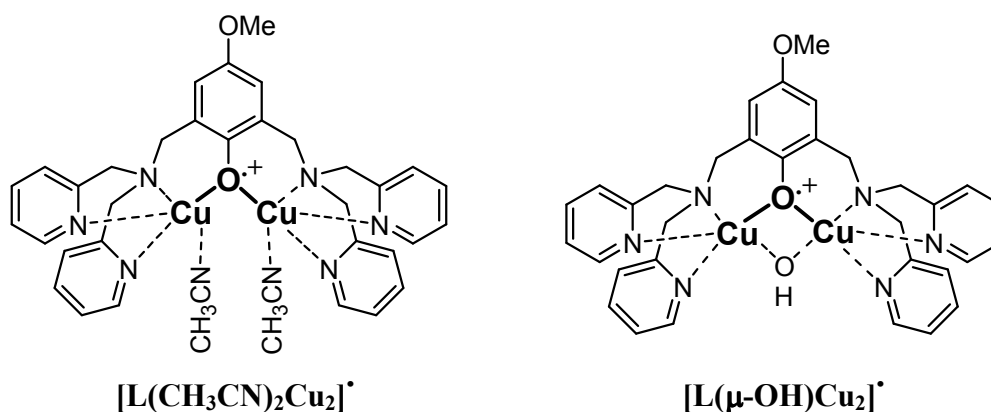
On remarque que contrairement au complexe  $[\text{L}'(\mu\text{-OH})\text{Cu}_2]$ , les deux métaux et les deux oxygènes des ponts  $\mu\text{-phénolato}$  ne sont pas dans le même plan, conséquence d'une

distorsion globale du système. Cette distorsion permet la complexation des Cu(II) par tous les hétéroatomes du ligand et en particulier par les oxygènes des phénolates non pontants.

## IV- Conclusion

Dans cette dernière partie, nous nous sommes intéressés à des complexes du Cu(II) modèles *bio-inspirés* de la GO, pouvant stocker trois ou quatre équivalents oxydants à travers une seule et même entité. Les ligands qui ont été utilisés sont des dérivés des ligands N<sub>3</sub>O modifiés.

Le stockage de trois équivalents oxydants a été réalisé à partir des complexes [L(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>Cu<sub>2</sub>] et [L(μ-OH)Cu<sub>2</sub>] qui ont aboutit, par oxydation électrochimique, **aux deux premiers complexes radicalaires [L(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>Cu<sub>2</sub>]<sup>•</sup> et [L(μ-OH)Cu<sub>2</sub>]<sup>•</sup> comprenant deux Cu(II) couplés à un radical μ-phénoxyle:**



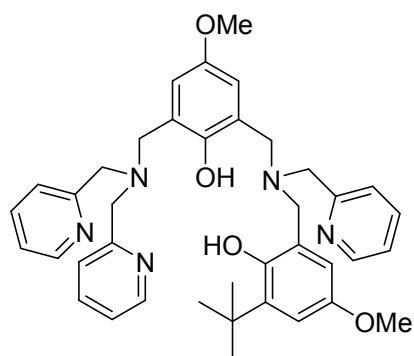
Un état fondamental  $S_{\text{tot}} = 3/2$  a été mis en évidence dans les deux cas: une transition  $\Delta_{M_s} = \pm 3$ , résultant du couplage ferromagnétique des trois spins, a pu être observée sur le spectre RPE.

Nous avons également constaté que la stabilité des deux complexes est notablement influencée par la nature du ligand occupant la position vacante de chaque métal: en effet, le complexe radicalaire [L(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>Cu<sub>2</sub>]<sup>•</sup> ( $t_{1/2} = 22$  min à 25°C) est beaucoup plus stable que [L'(μ-OH)Cu<sub>2</sub>]<sup>•</sup> ( $t_{1/2} < 20$  secondes à 17°C): ceci peut être mis en relation avec la réactivité du pont μ-OH.

Enfin, le complexe disymétrique obtenu à partir du ligand L' dans le but de stocker quatre équivalents oxydants (dont un radical phénoxyle pontant), n'a pas permis l'obtention

de radicaux phénoxyles couplés au Cu(II). Ce constat serait lié à la structure même du complexe:

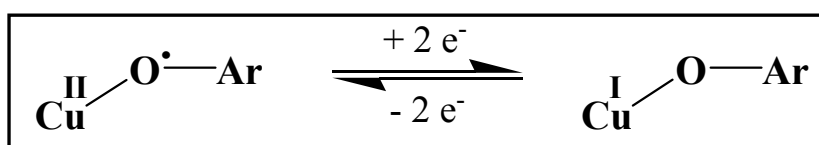
- la présence du pont  $\mu$ -hydroxo très réactif,
- une structure trop rigide du ligand qui ne permet pas la coordination du second phénolate non pontant.



**ligand L'**

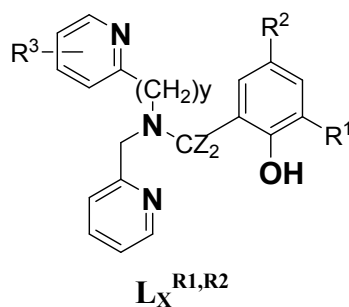
## Conclusion générale et perspectives

La Galactose Oxysase (GO) est une métalloenzyme du Cu(II) qui catalyse l'oxydation aérobie à deux électrons des alcools primaires en aldéhydes avec réduction concomitante d'une molécule de dioxygène en peroxyde d'hydrogène. Le site actif de cette enzyme contient l'association originale entre un radical organique et un métal qui permet de stocker deux équivalents oxydants:



L'ensemble de notre travail se place dans ce contexte: à partir de complexes du cuivre modèles, nous avons reproduit cette association et nous l'avons étendue à des structures plus complexes pouvant stocker trois et quatre équivalents oxydants.

*En premier lieu, nous avons préparé des complexes du cuivre à partir de ligands de type N<sub>3</sub>O.* Sur ces derniers, il est possible d'effectuer de nombreuses modifications structurales:



Selon les conditions opératoires, il se forme soit des complexes phénol-Cu(II) monomères soit des complexes phénolate-Cu(II): pour ces derniers, des complexes phénolates soit monomères  $[\text{L}_x^{\text{R}1,\text{R}2}\text{Cu}]$  soit dimères  $[(\text{L}^{\text{R}1,\text{R}2})_2\text{Cu}_2]$  sont obtenus en fonction de la nature du groupement R<sup>1</sup> en *ortho* du phénol.

La géométrie autour du métal est de type pyramide à base carrée plus ou moins distordue avec l'oxygène phénolique en position apicale sauf pour un cas: lorsqu'une pyridine

est remplacée par une quinoléine, dans le complexe phénolate, c'est l'azote de la quinoléine qui occupe la position axiale.

Des complexes radical phénoxy-Cu(II)  $[L_X^{R1,R2}Cu]^*$  ont été engendrés par oxydation électrochimique des complexes précédents.

- Seuls les complexes phénolates peuvent être électro-oxydés en complexes radicalaires.

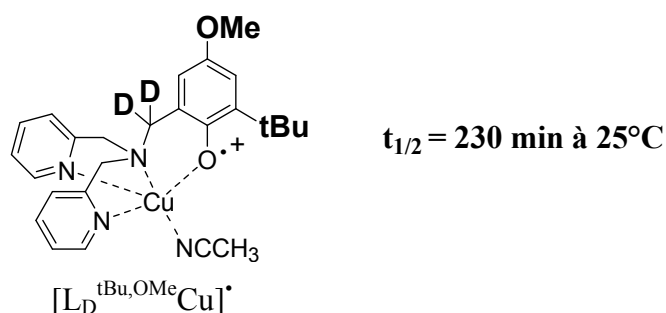
- Trois effets de structure augmentent considérablement la stabilité du radical:

la présence d'un groupement méthoxyle en *para* du phénol,

la présence d'un groupement tertibutyle en *ortho* du phénol,

le remplacement des hydrogènes benzyliques par des deutériums.

Ceci est illustré par le complexe radicalaire ci-dessous:



- Nous avons constaté que la modification structurale de la partie pyridinique avait une influence moindre sur la stabilité du complexe radicalaire que les substituants du phénol.

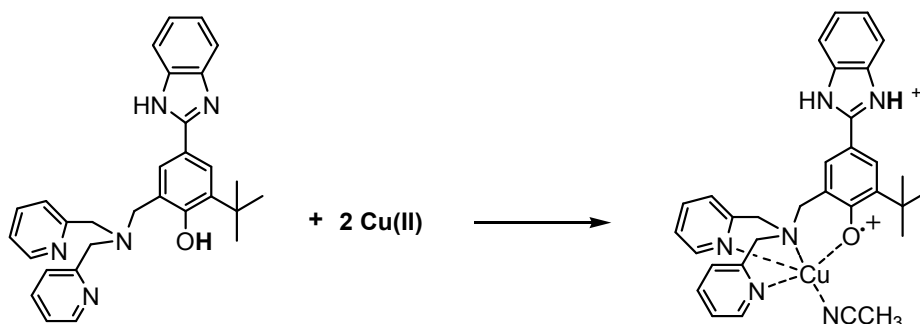
- Ces complexes radicalaires ont été caractérisés par spectroscopie UV-Vis (bandes  $\pi-\pi^*$  vers 400 et 600 nm) et RPE ( $S_{\text{tot}} = 1$ ).

- L'étude de l'oxydation de l'alcool benzylique par les complexes radicalaires a montré que ces derniers étaient également fonctionnels: la vitesse d'oxydation est nettement plus importante que la vitesse de décomposition.

***La chimie en solution des ligands en présence de Cu(I) ou de Cu(II) et de base, sous des conditions aérobiques ou anaérobiques, a été étudiée afin de reproduire le processus de maturation de la GO.***

Les ligands conduisent à des complexes radical phénoxy-Cu(II) lorsqu'un excès de Cu(II) / ligand est ajouté, en présence de base (la déprotonation du phénol est nécessaire) ; cette réaction est indépendante de  $O_2$ : le Cu(II) est oxydant (via le couple Cu(II)/Cu(I)) vis-à-vis du complexe phénolate ; ce processus est différent de celui de l'enzyme proposé dans la littérature.

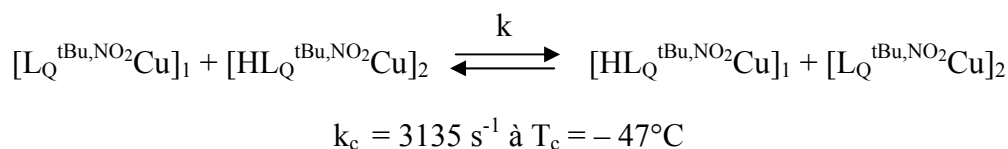
Le point d'orgue de cette étude a été la préparation d'un ligand possédant une base intra-moléculaire de type benzimidazole ; le complexe radicalaire a été engendré directement par addition de deux équivalents de Cu(II) au ligand selon un mécanisme de transfert d'électron couplé à un transfert de proton.



*Une étude par RMN  $^{19}\text{F}$  a permis d'apporter une contribution nouvelle à la compréhension de cette chimie en solution. Différents marquages de ligands tripodaux  $\text{N}_3\text{O}$  par le fluor ont été utilisés:  $\text{F}$  ou  $\text{CF}_3$  sur le phénol,  $\text{F}$  sur une quinoléine.*

Par ajout de Cu(II) au ligand ou de triéthylamine au complexe phénol, toutes les espèces ont pu être distinguées et caractérisées par leur déplacement chimique  $\delta\text{F}$  et leur largeur de raie à mi-hauteur  $\Delta\nu_{1/2}$ .

Un équilibre rapide entre un complexe phénol et son homologue phénolate a été observé ; la constante de vitesse de cet équilibre a été déterminée par une expérience en température variable:

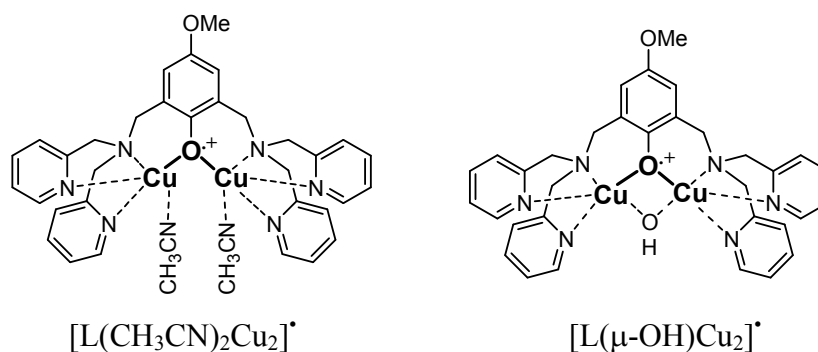


Nous avons également visualisé, avec le marquage par la quinoléine fluorée, pour la première fois par RMN  $^{19}\text{F}$ , le signal du complexe radicalaire  $[\text{L}_Q^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]^\bullet$  obtenu par ajout de Cu(II) sur le complexe phénolate  $[\text{L}_Q^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$ .

Tous ces résultats mettent en évidence que la RMN du fluor s'avère être une méthode très efficace pour l'étude en solution de complexes modèles de la GO.

*Dans la dernière partie, des complexes destinés à stocker plus de deux équivalents oxydants ont été mis au point ; les résultats précédents concernant l'association « de base » radical phénoxy-Cu(II) ont largement contribué à la réalisation de cette étude.*

Pour le stockage de trois équivalents oxydants à travers une seule et même entité, nous avons utilisé l'association radical phénoxy-Cu(II) et l'avons complétée par un ion cuivrique supplémentaire: ceci a abouti aux deux premiers complexes radicalaires  $[L(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cu}_2]^*$  et  $[L(\mu\text{-OH})\text{Cu}_2]^*$  comprenant un radical phénoxy pontant en interaction avec deux ions cuivriques ; ces complexes possèdent tout deux un état fondamental  $S_{\text{tot}} = 3/2$ .



Dans le but de stocker quatre équivalents oxydants, nous avons introduit dans la structure précédente, Cu(II)- $\mu$ -phénolato-Cu(II), un phénol non pontant supplémentaire. Cependant, dans le complexe du Cu(II) préparé, ni la chaîne phénolato-cuivre- $\mu$ -phénolato-cuivre, ni les radicaux phénoxy correspondant n'ont été obtenus, probablement à cause d'une trop grande rigidité du système et à la réactivité du pont  $\mu$ -hydroxo.

***Les perspectives de ce travail s'articulent autour de trois points.***

► Nous envisageons le greffage de nos ligands sur support solide ; la méthode d'obtention du complexe radicalaire par un excès de Cu(II) que nous avons mis au point permettrait d'oxyder les alcools primaire en aldéhyde: il suffirait ainsi de laver le support par une solution de Cu(II) et par le substrat alcoolique pour obtenir l'aldéhyde.

► Toujours dans le cadre de l'oxydation, nous envisageons de tester la réactivité du complexe stockant trois équivalents oxydants et de la mettre à profil pour l'oxydation de substrats différents des alcools primaires, ce qui ouvre ainsi un nouveau champ d'investigation.

► En ce qui concerne le complexe destiné à stocker quatre équivalents oxydants, l'espaceur carboné entre les deux phénols devra être allongé afin de permettre la déprotonation du phénol et d'éviter de former le pont  $\mu$ -OH.

# Partie expérimentale

## I-Généralités

### I-1 Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN)

#### I-1.1 RMN $^1\text{H}$ et RMN $^{13}\text{C}$

Tous les spectres ont été réalisés sur les spectromètres suivants à 298 K:

BRUKER AC 200 (fréquence  $^1\text{H}$  = 200,130 MHz ;  $^{13}\text{C}$  = 50,323 MHz).

BRUKER Avance 300,13 (fréquence  $^1\text{H}$  = 300,130 MHz ;  $^{13}\text{C}$  = 75,468 MHz).

BRUKER Avance 300,12 (fréquence  $^1\text{H}$  = 300,120 MHz ;  $^{13}\text{C}$  = 75,465 MHz).

Les FID (Free Induction Decay) ont été traitées avec le logiciel WINNMR (BRUKER).

Les abréviations utilisées pour l'interprétation des spectres RMN sont:

s = singulet

d = doublet

t = triplet

q = quadruplet

m = multiplet

dd = doublet de doublet

ddd = doublet de doublet de doublet

td = triplet de doublet

dl = doublet large

sl = singulet large

ml = multiplet large

-NH- = proton d'une fonction amine secondaire

-OH = proton d'une fonction phénol

Cq = carbone quaternaire

CH = carbone d'un groupement « CH »

CH<sub>2</sub> = carbone d'un groupement « CH<sub>2</sub> »

CH<sub>2</sub>py = carbone d'un groupement « CH<sub>2</sub> » lié à un pyridine

CH<sub>3</sub> = carbone d'un groupement méthyle



-O-CH<sub>3</sub> = carbone d'un groupement méthoxyle.

CHO = carbone d'une fonction aldéhyde.

Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont donnés en partie par millions (ppm) par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne dans le cas du chloroforme deutéré, et par rapport au pic du solvant dans les autres cas. Les constantes de couplage (J) sont données en Hertz.

L'attribution des pics est réalisée à l'aide de séquences DEPT en <sup>13</sup>C et de séquences 2D hétéroatomiques <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C (GHMQC, GHMBC).

### I-1.2 RMN <sup>19</sup>F

Les spectres ont été enregistrés sur les spectromètres BRUKER Avance 300,12 ou BRUKER AC 200. La fréquence de résonance du fluor est de 282,395 MHz (Avance 300,12) ou 188,313 MHz (AC 200). La référence utilisée est l'hexafluorobenzène ( $\delta = 0$  ppm). Le déplacement chimique de C<sub>6</sub>F<sub>6</sub> par rapport à la référence absolue CFCl<sub>3</sub> est de -162,17 ppm.

## I-2 Spectroscopie Ultraviolet-Visible

Les spectres UV-Vis ont été enregistrés sur trois appareils différents:

- un spectrophotomètre PERKIN ELMER LAMBDA 2 à double faisceau, équipé d'un régulateur de température (bain thermostaté),
- un spectrophotomètre CARY VARIAN 50 équipé d'une sonde à immersion HELIMA reliée à l'appareil par fibres optiques (mesures à basses températures) ou d'un porteur de cuve traditionnel avec un régulateur de température à effet PELTIER,
- un spectrophotomètre UVIKON équipé d'un dewar en quartz thermostaté contenant une cuve adaptée en quartz de 1,000 cm de trajet optique (basses températures).

## I-3 Mesures de cinétique: dégradation de radicaux et oxydation de substrats

Ces mesures ont été réalisées sur les différents spectrophotomètres décrits ci-dessus. Les constantes de vitesse ont été obtenues à l'aide du logiciel BIODIN 3.02.

## **I-4 Spectroscopie de résonance paramagnétique électronique (RPE)**

Les spectres ont été enregistrés sur deux appareils différents:

- pour les mesures à 100 K, les spectres ont été enregistrés sur un appareil BRUKER ESP 300E équipé d'un cryostat à flux d'azote (BRUKER) permettant de travailler jusqu'à 100 K,
- les spectres à 4 K ont été enregistrés sur un appareil BRUKER EMX équipé d'un cryostat à flux d'hélium (Oxford Instrument), en collaboration avec le CBCRB (Chimie et Biochimie des Centres Redox Biologiques) au CEA à Grenoble,
- les spectres ont été traités et simulés par les logiciels WINEPR et BRUKER SIMFONIA.

## **I-5 Electrochimie**

Les études ont été réalisées en collaboration avec le Laboratoire d'Electrochimie Organique et de Photochimie Redox (LEOPR). Les expériences ont été effectuées en utilisant les potentiostats CH Instrument et PAR 273. Les voltampérogrammes cycliques et les électrolyses ont été réalisés dans l'acétonitrile, sous argon, avec comme électrolyte support le perchlorate de n-tétrabutylammonium (TBAP, 0,1 M), à l'aide d'une cellule standard à trois électrodes:

- l'électrode de référence utilisée est une électrode Ag/AgNO<sub>3</sub> (0,01 M),
- la contre-électrode est une électrode de platine,
- l'électrode de travail est constituée d'un disque de carbone vitreux (voltampérogramme) ou de feutre de carbone (électrolyse).

Les électrolyses ont été réalisées à -40°C (bain d'éthanol et d'azote liquide) afin de limiter la dégradation des produits d'oxydation.

## **I-6 Spectrométrie de Masse (SM)**

Les spectres de masse ont été réalisés sur un appareil FINNIGAN POLARIS Q (impact électronique / ionisation chimique) ou BRUKER ESQUIRE 3000 + (électrospray) au service de spectrométrie de masse du LEDSS.

## I-7 Diffraction des rayons X sur monocristaux

Les structures cristallographiques ont été obtenues au service de cristallographie du LEDSS grâce à un diffractomètre ENRAF-NONIUS KAPPA CCD (BRUKER) fonctionnant à la longueur d'onde du molybdène ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ). Les méthodes directes et le logiciel TEXSAN ont permis la résolution et l'affinement des structures.

## I-8 Température de fusion

Les points de fusion ont été déterminés en tube capillaire sur un appareil BUCHI 530.

## I-9 Analyse élémentaire centésimale

Elles ont été effectuées au service central des analyses du CNRS à Vernaison (69) et au service d'analyse élémentaire du LEDSS (uniquement les éléments C, H et N).

## I-10 Chromatographie

### I-10.1 Analytique

Les plaques sont constituées de gel de silice déposé sur feuille d'aluminium MERCK 60 F 254. Les plaques sont révélées soit avec une lampe ultraviolette soit avec une solution d'acide phosphomolybdique à 10 % dans l'éthanol ou avec une solution saturée de chlorure ferrique dans l'éthanol.

### I-10.2 Séparatrice

Le gel de silice MACHEREY NAGEL 230-400 (0,040-0,063 mm) ou l'alumine neutre BROCKMANN I type 507 C (58  $\text{\AA}$ ) sont utilisés pour purifier et séparer les produits.

## I-11 Abréviations diverses

DMSO = diméthylsulfoxyde

THF = tétrahydrofurane

pf = point de fusion

DMF = diméthylformamide

M = masse exacte

$\Delta$  = chauffage (bain d'huile de silicone)

ESI = électrospray

DCI = ionisation chimique ( $\text{NH}_3$  / Isobutane)

BPA = bis(2-pyridylméthyl)amine

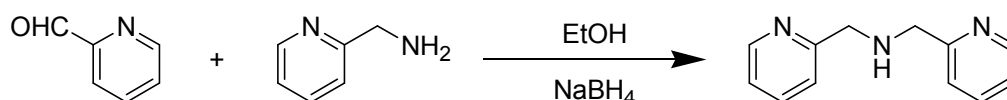
PEA = (2-pyridin-2-yl-éthyl)-pyridin-2-ylméthylamine

MPA = 6-méthylpyridin-2-ylméthyl)-pyridin-2-ylméthylamine (MPA)

## II- Synthèse des ligands

### II-1 Précurseurs et ligands N<sub>3</sub>O

#### bis(2-pyridylméthyl)amine (BPA)



Dans un bicol de 100 ml, 3,24 g (30,0 mmoles) de 2-pyridinecarboxaldéhyde sont dissous dans 15 mL d'éthanol absolu, 3,21 g de picolylamine (30,0 mmoles) dans 15 mL d'éthanol sont additionnés goutte à goutte, à froid (bain de glace) pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite laissé sous agitation à température ambiante pendant 1 heure.

1,13 g de borohydrure de sodium (NaBH<sub>4</sub>, 30,0 mmoles) sont additionnés par petites fractions (en 10 minutes), à froid. On laisse agir 12 heures à température ambiante. Ensuite, 30 mL d'eau sont ajoutés au mélange réactionnel. Le pH de la solution est amené à 7 (papier pH) par ajout d'acide chlorhydrique (2N). Le mélange est extrait par du dichlorométhane et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Une fois le solvant évaporé, on obtient une huile orange qui contient encore beaucoup de sel (notamment les sels de bore).

L'huile obtenue est alors reprise avec 5 mL de chloroforme et 50 mL de pentane sont ajoutés lentement. Le mélange est placé à - 20°C pendant 12 heures, puis filtré sur verre fritté. Après évaporation des solvants, on obtient une huile jaune clair (3,58 g) avec un rendement de 60 %.

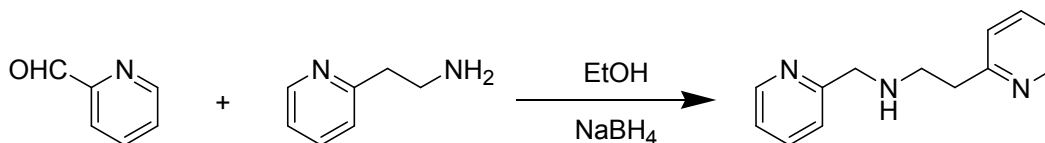
#### RMN <sup>1</sup>H (200,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):

8,55 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 4,80 Hz) ; 7,64 (td, 2H, <sup>3</sup>J = 7,54 Hz, <sup>4</sup>J = 1,72 Hz) ; 7,35 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7,88 Hz) ; 7,18-7,12 (m, 2H) ; 3,98 (s, 4H) ; 2,70 (sl, 1H, -NH-)

#### RMN <sup>13</sup>C (50,323 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):

159,9 (Cq) ; 149,0 (CH) ; 136,2 (CH) ; 122,0 (CH) ; 121,7 ; (CH) ; 54,6 (CH<sub>2</sub>py)

SM (DCI): m/z = 200 (M+H)<sup>+</sup>

**(2-pyridin-2-yl-éthyl)-pyridin-2-ylméthylamine (PEA)**

Ce composé a été synthétisé de manière analogue à la bis(2-pyridylméthyl)amine: dans un bicol de 100 mL, 3,00 g (28,0 mmoles) de 2-pyridinecarboxaldéhyde sont dissous dans 10 mL d'éthanol absolu. 3,42 g de 2-pyridin-2-yl-éthylamine (28,0 mmoles) dans 15 mL d'éthanol sont additionnés goutte à goutte, à froid (bain de glace) pendant 40 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite laissé sous agitation à température ambiante pendant 1 heure.

1,05 g de borohydrure de sodium ( $\text{NaBH}_4$ , 28,0 mmoles) sont additionnés par petites fractions (en 10 minutes), à froid. On laisse agir 12 heures à température ambiante.

Ensuite, 30 mL d'eau sont ajoutés au mélange réactionnel. Le pH de la solution est amené à 7 (papier pH) par ajout d'acide chlorhydrique (2N). Le mélange est extrait par dichlorométhane et séché sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Une fois le solvant évaporé, l'huile obtenue est alors reprise avec 3 mL de chloroforme et 40 mL de pentane.

Le mélange est placé à  $-20^\circ\text{C}$  pendant 12 heures, puis filtré sur verre fritté. Après évaporation des solvants, on obtient une huile orangée (5,13 g) avec un rendement de 86 %.

**RMN  $^1\text{H}$  (200,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):**

8,53 (d, 2H,  $^3J = 4,80$  Hz) ; 7,66-7,54 (m, 2H) ; 7,31-7,28 (m, 2H) ; 7,20-7,07 (m, 2H) ; 3,95 (s, 2H) ; 3,05 (m, 2H) ; 2,00 (sl, 1H, -NH-)

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75,465 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):**

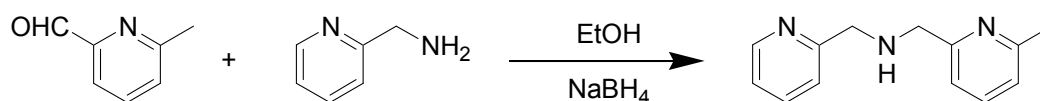
160,5 (Cq) ; 160,3 (Cq) ; 149,6 (CH) ; 149,5 (CH) ; 136,6 (CH) ; 136,5 (CH) ; 123,5 (CH) ; 122,4 (CH) ; 122,0 (CH) ; 121,4 (CH) ; 55,5 ( $\text{CH}_2$ ) ; 49,36 ( $\text{CH}_2$ ) ; 38,9 ( $\text{CH}_2$ )

**Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3$ :**

Calculée: C: 73,21 % ; H: 7,09 % ; N: 19,70 %

Trouvée: C: 68,42 % ; H: 7,03 % ; N: 18,64 %

**SM (DCI):**  $m/z = 214$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

**(6-méthylpyridin-2-ylméthyl)-pyridin-2-ylméthylamine (MPA)**

Ce composé a été synthétisé de manière analogue à la bis(2-pyridylméthyl)amine: dans un bicol de 100 mL, 4,05 g (33,4 mmoles) de 6-méthyl 2-pyridinecarboxaldéhyde sont dissous dans 15 ml d'éthanol absolu. 3,61 g de picolyamine (33,4 mmoles) dans 15 mL d'éthanol sont additionnés goutte à goutte, à froid (bain de glace) pendant 60 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite laissé sous agitation à température ambiante pendant 1 heure.

1,27 g de borohydrure de sodium ( $\text{NaBH}_4$ , 33,6 mmoles) sont additionnés par petites fractions (en 15 minutes), à froid. On laisse agir 12 heures à température ambiante. Ensuite, 30 mL d'eau sont ajoutés au mélange réactionnel. Le pH de la solution est amené à 7 (papier pH) par ajout d'acide chlorhydrique (2N). Le mélange est extrait par dichlorométhane et séché sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Une fois le solvant évaporé, l'huile obtenue est alors reprise avec 3 mL de chloroforme et 40 mL de pentane. Le mélange est placé à  $-20^\circ\text{C}$  pendant 12 heures, puis filtré sur verre fritté. Après évaporation des solvants, on obtient une huile jaune (5,00 g) avec un rendement de 70 %.

**RMN  $^1\text{H}$  (200,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):**

8,55 (d, 2H,  $^3\text{J} = 5,8$  Hz) ; 7,64 (td, 1H,  $^3\text{J} = 7,5$  Hz  $^4\text{J} = 1,7$  Hz) ; 7,52 (t, 1H,  $^3\text{J} = 7,5$  Hz) ; 7,36 (d, 1H,  $^3\text{J} = 7,8$  Hz) ; 7,18-7,12 (m, 1H) ; 7,01 (d, 1H,  $^3\text{J} = 7,8$  Hz), 3,98 (s, 2H) ; 3,94 (s, 2H) ; 2,53 (s, 3H) ; 2,50 (sl, 1H, -NH-)

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75,465 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):**

160,0 (Cq) ; 159,2 (Cq) ; 158,3 (Cq) ; 149,6 (CH) ; 137,0 (CH) ; 136,8 (CH) ; 122,7 (CH) ; 122,3 (CH) ; 121,8 (CH) ; 119,5 (CH) ; 55,1 ( $\text{CH}_2\text{py}$ ) ; 24,72 ( $\text{CH}_3$ )

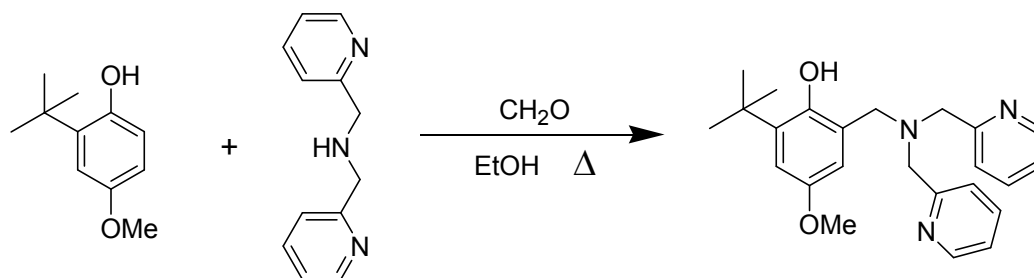
**Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3$ :**

Calculée: C: 73,21 % ; H: 7,09 % ; N: 19,70 %

Trouvée: C: 71,09 % ; H: 7,11 % ; N: 19,04 %

**SM (DCI):**  $m/z = 214$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

## 2-[(bis-pyridin-2-ylméthylamino)-méthyl]-6-tert-butyl-4-méthoxyphénol



180 mg de 2-tert-butyl-4-méthoxy-phénol (1,0 mmole), 1 équivalent de paraformaldéhyde (40 mg) et 1 équivalent de BPA (199 mg) sont portés à reflux dans 10 mL d'éthanol pendant 24 heures. Après avoir évaporé l'éthanol, on extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl et séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. On obtient alors une huile qui est chromatographiée sur gel de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle / pentane (7/1). Le produit est obtenu sous la forme d'un solide blanc (1,18 g) avec un rendement de 66 %.

pf = 80°C

**RMN <sup>1</sup>H (300,12 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

8,55 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 4,9 Hz) ; 7,61 (td, 1H, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz <sup>4</sup>J = 1,8 Hz) ; 7,33 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz) ; 7,16-7,11 (m, 2H) ; 6,80 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 3,1 Hz) ; 6,48 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 3,1 Hz) ; 3,85 (s, 4H) ; 3,79 (s, 2H) ; 3,73 (s, 3H, groupement méthoxyle) ; 1,45 (s, 9H)

**RMN <sup>13</sup>C (75,465 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

158,4 (Cq) ; 152,0 ; (Cq) ; 150,7 (Cq) ; 149,4 (CH) ; 138,3 (Cq) ; 137,0 (CH) ; 123,9 (CH) ; 123,4 (Cq) ; 122,6 (CH) ; 113,5 (CH) ; 112,6 (CH) ; 59,7 (CH<sub>2</sub>py) ; 58,4 (CH<sub>2</sub>) ; 56,1 (-O-CH<sub>3</sub>) ; 35,4 (Cq) ; 29,9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**Analyse élémentaire pour C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>:**

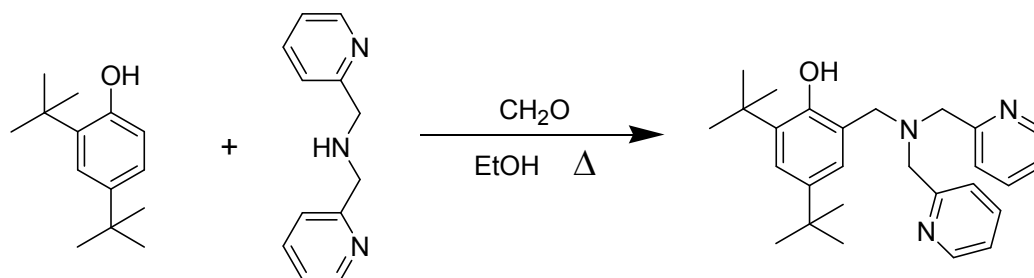
Calculée: C: 73,63 % ; H: 7,47 % ; N: 10,73 %

Trouvée: C: 73,65 % ; H: 7,64 % ; N: 10,74 %

**SM (DCI):** m/z = 392 (M+H)<sup>+</sup>



## 2-[(bis-pyridin-2-ylméthylamino)-méthyl]-4,6-di-tert-butylphénol



Ce composé a été synthétisé de manière analogue au composé précédent: 206 mg de 2,4-di-tert-butylphénol (1,0 mmole), 1 équivalent de paraformaldéhyde (40 mg) et 1 équivalent de BPA (199 mg) sont portés à reflux dans 10 mL d'éthanol pendant 24 heures. Après avoir évaporé l'éthanol, on extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl et séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. On obtient alors une huile qui est chromatographiée sur gel de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle / pentane (7/1). Le produit est obtenu sous la forme d'un solide blanc (292 mg) avec un rendement de 70 %.

pf = 75°C

**RMN <sup>1</sup>H (200,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

8,55 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 5,1 Hz) ; 7,62 (td, 1H, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz, <sup>4</sup>J = 1,7 Hz) ; 7,37 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz) ; 7,20 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2,7 Hz) ; 7,18-7,11 (m, 2H) , 6.87 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2,7 Hz) ; 3,87 (s, 4H) ; 3,80 (s, 2H) ; 1,45 (s, 9H) ; 1,26 (s, 9H)

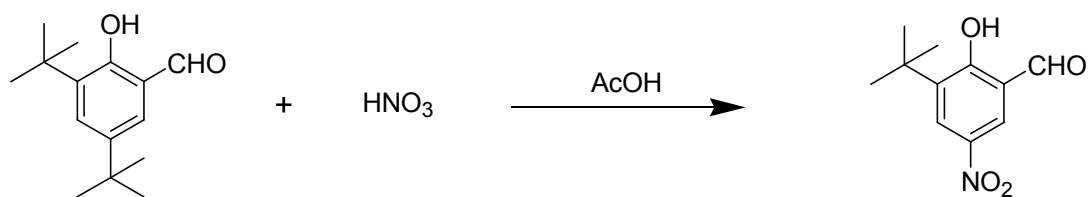
**RMN <sup>13</sup>C (75,465 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

158,5 (Cq) ; 154,3 (Cq) ; 149,4 (CH) ; 140,8 (Cq) ; 137,0 (CH) ; 136,0 (Cq) ; 124,9 (CH) ; 124,0 (CH) ; 123,5 (CH) ; 122,6 (CH) ; 122,0 (Cq) ; 59,9 (CH<sub>2</sub>py) ; 58,3 (CH<sub>2</sub>) ; 35,4 (Cq) ; 34,5 (Cq) ; 32,0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 30,0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**Analyse élémentaire pour C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O:**

Calculée: C: 77,66 % ; H: 8,45 % ; N: 10,06 %

Trouvée: C: 77,23 % ; H: 8,46 % ; N: 9,97 %

**3-tert-butyl-2-hydroxy-5-nitrobenzaldehyde**

Cette synthèse s'effectue en s'inspirant d'un mode opératoire décrit pour l'ester méthylique<sup>[77]</sup>. Dans un ballon de 250 mL, 1,88 g de 3,5-di-tert-butyl-2-hydroxybenzaldehyde (8,0 mmoles) sont dissous dans 80 mL d'acide acétique glacial. 12 mL d'acide nitrique fumant sont additionnés goutte à goutte à froid (bain de glace) pendant 15 minutes. L'agitation est maintenue pendant 30 minutes à 0°C. Puis, 80 g de glace sont ajoutés lentement au mélange réactionnel: produit précipite. Après filtration sur fritté, le solide obtenu est repris par du dichlorométhane. La solution obtenue est lavée à l'eau distillé puis séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Après évaporation des solvants, on obtient un solide jaune qui est utilisé dans la suite de la synthèse sans autre purification (800 mg, rendement de 45 %).

**pf** = 75°C

**RMN <sup>1</sup>H (300,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

12,45 (s, 1H, -OH) ; 9,99 (s, 1H, H aldéhydique) ; 8,42 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2,8 Hz) ; 8,41 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2,82 Hz) ; 1,45 (s, 9H)

**RMN <sup>13</sup>C (75,468 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

196,7 (CHO) ; 166,2 ; (Cq) ; 141,0 (Cq) ; 140,4 (Cq) ; 129,0 (CH) ; 128,3 (CH) ; 119,7 (Cq) ; 35,4 (Cq) ; 28,9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

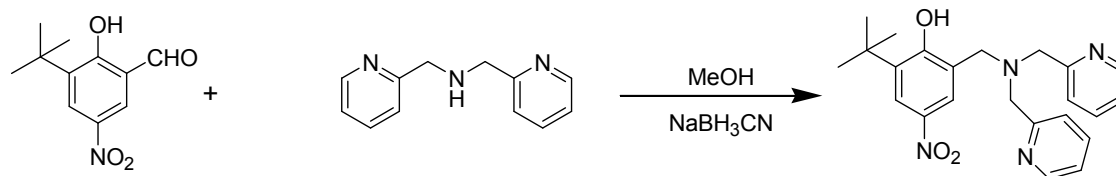
**Analyse élémentaire pour C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>:**

Calculée: C: 59,19 % ; H: 5,87 % ; N: 6,28 %

Trouvée: C: 59,26 % ; H: 5,91 % ; N: 6,52 %

**SM (DCI):** m/z = 223 (M)<sup>+</sup>

## 2-[(bis-pyridin-2-ylméthylamino)-méthyl]-6-tert-butyl-4-nitrophénol



Dans un ballon de 100 mL, 500 mg de 3-tert-butyl-2-hydroxy-5-méthoxybenzaldéhyde (2,2 mmoles), 438 mg de BPA et 1,0 mL d'acide acétique glacial sont mélangés à 50 mL de méthanol. 2,0 équivalents de cyanoborohydrure de sodium (280 mg) sont ajoutés par petites fractions au cours d'une journée. Après une nuit d'agitation, le pH est amené à 7 par HCl (2N).

Le mélange est extrait au dichlorométhane et séché sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après avoir évaporé le solvant, on obtient une huile jaune qui est chromatographiée sur gel de silice avec comme éluant un mélange hexane / acétate d'éthyle (1/1). Le produit est obtenu sous la forme d'un solide orangé (rendement de 70 %, 640 mg).

pf = 120°C

**RMN  $^1\text{H}$  (300,12 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):**

8,57 (d, 1H,  $^3\text{J} = 4,9$  Hz) ; 8,14 (d, 1H,  $^4\text{J} = 2,8$  Hz) ; 7,89 (d, 1H,  $^4\text{J} = 2,8$  Hz) ; 7,64 (td, 1H,  $^3\text{J} = 7,6$  Hz,  $^4\text{J} = 1,8$  Hz) ; 7,28 (d, 1H,  $^3\text{J} = 7,6$  Hz) ; 7,23 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 7,4$  Hz) ; 3,91 (s, 4H) ; 3,88 (s, 2H) ; 1,49 (s, 9H)

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75,465 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):**

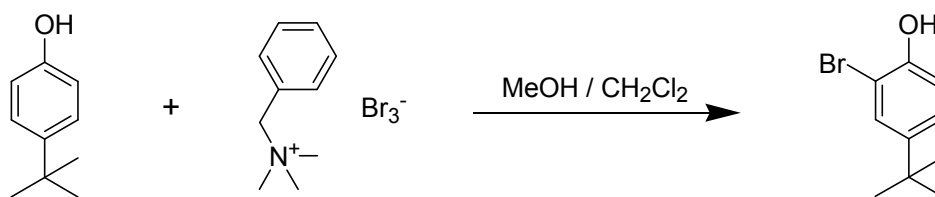
163,6 (Cq) ; 158,0 (Cq) ; 149,3 (CH) ; 139,5 (Cq) ; 138,1 (Cq) ; 137,2 (CH) ; 124,6 (CH) ; 123,6 (CH) ; 123,5 (Cq) ; 123,2 (CH) ; 122,8 (CH) ; 59,2 ( $\text{CH}_2\text{py}$ ) ; 57,2 ( $\text{CH}_2$ ) ; 35,5 (Cq) ; 29,5 ( $(\text{CH}_3)_3$ )

**Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ :**

Calculée: C: 67,96 % ; H: 6,45 % ; N: 13,78 %

Trouvée: C: 68,22 % ; H: 6,66 % ; N: 13,74 %

**SM (DCI):**  $m/z = 407$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

**2-bromo-4-tert-butylphénol** <sup>[78]</sup>

Dans un ballon de 250 mL, 5,00 g de 4-tert-butylphénol (33,3 mmoles) et 13,00 g de tribromure de triméthylbenzylammonium (33,3 mmoles) sont dissous dans 150 mL d'un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / méthanol 3/2. L'agitation est maintenue 30 minutes à température ambiante.

Les solvants sont ensuite évaporés. 50 mL d'eau sont alors ajoutés et on extrait à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée de NaCl et séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Une fois les solvants évaporés, on obtient 6,87 g d'une huile jaune pâle avec un rendement de 90 % qui est utilisée sans autre purification.

**RMN <sup>1</sup>H (200,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

7,44 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2,3 Hz) ; 7,23 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J = 2,3 Hz) ; 6,93 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 1,28 (s, 9H)

**RMN <sup>13</sup>C (75,465 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

150,3 (Cq) ; 145,5 (Cq) ; 129,2 (CH) ; 126,6 (CH) ; 115,9 (CH) ; 110,3 (Cq) ; 34,6 (Cq) ; 31,8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

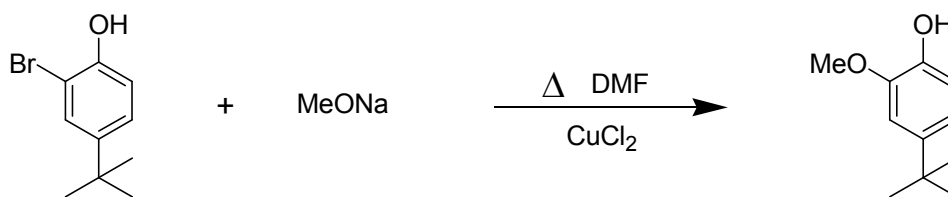
**Analyse élémentaire pour C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>BrO:**

Calculée: C: 52,42 % ; H: 5,72 % ; Br: 34,88 %

Trouvée: C: 51,30 % ; H: 5,77 % ; Br: 33,72 %

**SM (DCI):** m/z = 228 (M)<sup>+</sup>

## 4-tert-butyl-2-méthoxyphénol



Dans un ballon de 500 mL, 5,00 g de 2-bromo-4-tert-butylphénol (21,8 mmoles), 1,5 g de  $\text{CuCl}_2$  anhydre (11,1 mmoles) et 11,80 g de méthoxylate de sodium (218,0 mmoles) sont dissous dans 200 mL de DMF. Le mélange est porté à reflux pendant 2 heures, puis filtré sur célite pour éliminer le catalyseur (Cu). Après évaporation des solvants, l'excès de méthoxylate de sodium est neutralisé par HCl (4 N). Le mélange est extrait au dichlorométhane, lavé avec une solution saturée de NaCl et séché sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après une chromatographie sur gel de silice (éluant: dichlorométhane), le produit est obtenu sous la forme d'une huile orangée (3,14 g, rendement = 80 %).

**RMN  $^1\text{H}$  (200,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):**

6,90-6,80 (m, 3H) ; 3,89 (s, 3H) ; 1,29 (s, 9H)

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75,465 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):**

146,4 (Cq) ; 148,5 (Cq) ; 118,3 (CH) ; 114,2 (CH) ; 102,9 (CH) ; 56,3 (-O- $\text{CH}_3$ ) ; 34,6 (Cq) ; 31,9 ( $(\text{CH}_3)_3$ )

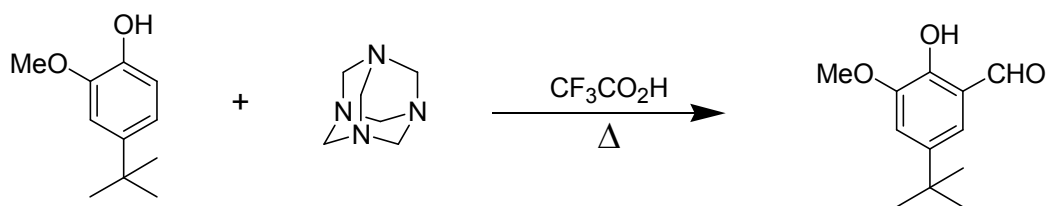
**Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$ :**

Calculée: C: 73,30 % ; H: 8,95 %

Trouvée: C: 72,58 % ; H: 8,69 %

**SM (DCI):**  $m/z = 180 (\text{M})^+$

## 5-tert-butyl-2-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde



Cette synthèse s'effectue en s'inspirant d'un mode opératoire décrit pour des aldéhydes mono-substitués<sup>[79]</sup>. Dans un ballon de 50 mL, 1,00 g de 4-tert-butyl-2-méthoxyphénol (5,6 mmoles) et 0,80 g d'hexaméthylènetétramine (5,7 mmoles) sont dissous dans 10 mL d'acide trifluoroacétique. Le mélange est porté à reflux 2 heures et 30 minutes, puis hydrolysé par 10 mL d'HCl (4 N) pendant 12 heures à température ambiante. Le mélange est ensuite extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec 50 ml d'HCl (4N), puis avec une solution saturée de NaCl et séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Après une chromatographie sur gel de silice (éluant éther diéthylique / pentane (1/7)), le produit est obtenu sous la forme d'un solide jaune (0,93 g, rendement = 80 %).

pf = 48°C

**RMN <sup>1</sup>H (300,12 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

10,9 (s, 1H, -OH) ; 9,90 (s, 1H, H aldéhydique) ; 7,17 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2,0 Hz) ; 7,14 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2,0 Hz) ; 3,93 (s, 3H) ; 1,29 (s, 9H)

**RMN <sup>13</sup>C (75,465 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

197,2 (CHO) ; 150,0 ; (Cq) ; 148,2 (Cq) ; 143,2 (Cq) ; 121,1 (CH) ; 120,5 (Cq) ; 116,9 (CH) ; 56,8 (-O-CH<sub>3</sub>) ; 34,8 (Cq) ; 31,9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

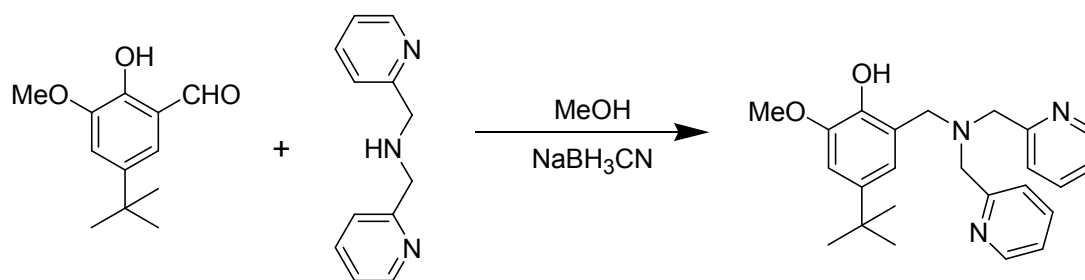
**Analyse élémentaire pour C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>:**

Calculée: C: 69,21 % ; H: 7,74 %

Trouvée: C: 69,29 % ; H: 7,79 %

**SM (DCI):** m/z = 208 (M)<sup>+</sup>

## 2-[(bis-pyridin-2-ylméthylamino)-méthyl]-4-tert-butyl-6-méthoxyphénol



656 mg de 5-tert-butyl-2-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde (3,15 mmoles) et 627 mg de BPA (3,15 mmoles) sont dissous dans 50 ml de MeOH. La solution est alors acidifiée par 0,5 ml d'acide acétique glacial. 198 mg (3,15 mmoles) de cyanoborohydride de sodium sont additionnés par petites fractions durant une demi-journée. L'agitation est maintenue pendant 3 jours à température ambiante. Ensuite, le mélange est extrait au dichlorométhane, lavé avec une solution saturée de NaCl et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Après avoir évaporé les solvants, on obtient une huile orangée qui est chromatographiée sur gel de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle / méthanol (15/1). Le produit est obtenu sous la forme d'une poudre jaune (740 mg), avec un rendement de 60 %.

pf = 70°C

**RMN <sup>1</sup>H (300,12 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

8,57 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz) ; 7,61 (td, 2H, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz) ; 7,38 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz) ; 7,16-7,11 (m, 2H) ; 6,84 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2,3 Hz) ; 6,66 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2,3 Hz) ; 3,90 (s, 3H, groupement méthoxyle) ; 3,87 (s, 4H) ; 3,78 (s, 2H) ; 1,27 (s, 9H)

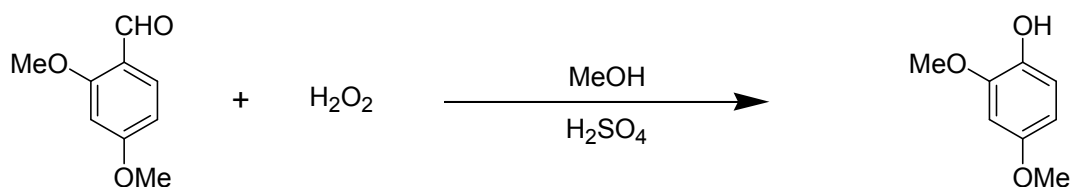
**RMN <sup>13</sup>C (75,465 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

158,8 (Cq) ; 149,3 (CH) ; 148,0 (Cq) ; 144,8 (Cq) ; 141,8 (Cq) ; 137,1 (CH) ; 123,6 (CH) ; 122,5 (CH) ; 119,2 (CH) ; 109,3 (CH) ; 59,7 (CH<sub>2</sub>py) ; 57,7 (CH<sub>2</sub>) ; 56,3 (-O-CH<sub>3</sub>) ; 34,6 (Cq) ; 32,0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**Analyse élémentaire pour C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>:**

Calculée: C: 73,63 % ; H: 7,47 % ; N: 10,73 %

Trouvée: C: 74,06 % ; H: 7,75 % ; N: 10,34 %

**SM (DCI):** m/z = 365 (M)<sup>+</sup>**2,4-diméthoxyphénol<sup>[80]</sup>**

Sous gaz inerte, 2,4-diméthoxybenzaldéhyde (5,00 g, 30,1 mmoles) sont dissous dans 40 mL de méthanol. Le mélange est acidifié par 0,5 mL d'acide sulfurique. 3,43 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (solution aqueuse à 30 %, 60,2 mmoles) sont additionnés goutte à goutte à froid (bain de glace). L'agitation est maintenue pendant 24 heures à température ambiante, puis 20 mL d'eau sont ajoutés à 0°C.

Le mélange est extrait au dichlorométhane, lavé avec une solution saturée de NaCl et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après une chromatographie sur gel de silice (éluant: dichlorométhane), le produit est obtenu sous la forme d'une huile jaune (3,94 g, rendement = 85 %).

**RMN <sup>1</sup>H (200,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

6,82 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz) ; 6,48 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2,7 Hz) ; 6,3 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz, <sup>4</sup>J = 2,7 Hz) ; 3,85 (s, 3H) ; 3,76 (s, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C (75,465 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

153,9 (Cq) ; 147,5 (Cq) ; 140,2 (Cq) ; 114,5 (CH) ; 104,7 (CH) ; 99,9 (CH) ; 56,3 (-O-CH<sub>3</sub>) ; 56,2 (-O-CH<sub>3</sub>)

**Analyse élémentaire pour C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>:**

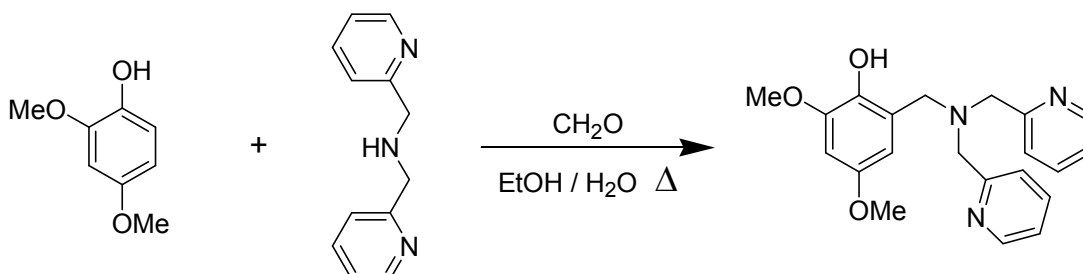
Calculée: C: 62,33 % ; H: 6,54 %

Trouvée: C: 62,34 % ; H: 7,04 %



**SM (DCI):**  $m/z = 154 (M)^+$

**2-[(bis-pyridin-2-ylméthylamino)-méthyl]-4,6-diméthoxyphénol**



Dans un ballon de 100 mL, 462 mg de 2,4-diméthoxyphénol (3,0 mmoles), 597 mg de BPA (3,0 mmoles), 1116  $\mu\text{L}$  de formaldéhyde (15,0 mmoles) en solution aqueuse à 37 % et 10 mL d'un mélange EtOH / H<sub>2</sub>O (4/6) sont portés à reflux pendant 24 heures.

Ensuite, le mélange est extrait au dichlorométhane, lavé avec une solution saturée de NaCl et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après avoir évaporé les solvants, on obtient une huile rouge foncée qui est chromatographiée sur alumine avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle / dichlorométhane (1/1) avec 3 % d'isopropylamine. Le produit est obtenu sous la forme d'une poudre beige (438 mg), avec un rendement de 40 %.

**pf** = 100°C

**RMN <sup>1</sup>H (200,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm):**

8,57 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz) ; 7,61 (td, 2H, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, <sup>4</sup>J = 1,7 Hz) ; 7,38 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz) ; 7,18-7,12 (m, 2H) ; 6,45 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2,7 Hz) ; 6,24 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2,7 Hz) ; 3,88 (s, 3H, groupement méthoxyle) ; 3,87 (s, 4H) ; 3,76 (s, 2H) ; 3,75 (s, 3H, groupement méthoxyle)

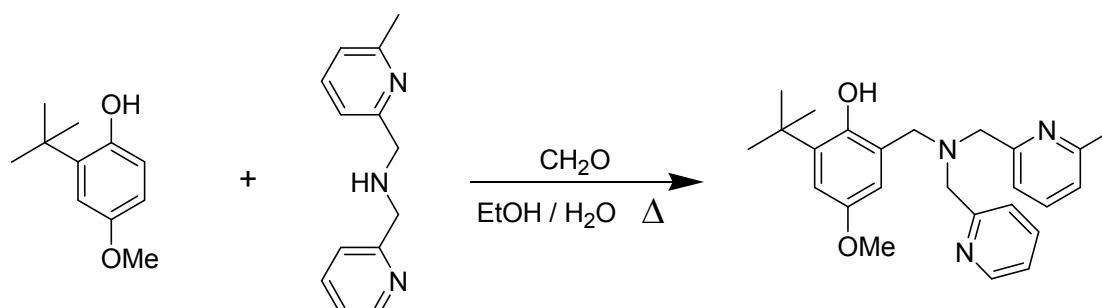
**RMN <sup>13</sup>C (75,465 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm):**

158,3 (Cq) ; 152,3 (Cq) ; 149,0 (CH) ; 141,0 (Cq) ; 137,0 (CH) ; 123,3 (CH) ; 122,9 (Cq) ; 122,3 (CH) ; 105,7 (CH) ; 99,6 (CH) ; 59,2 (CH<sub>2</sub>py) ; 57,1 (CH<sub>2</sub>) ; 56,0 (-O-CH<sub>3</sub>) ; 55,8 (-O-CH<sub>3</sub>)

**Analyse élémentaire pour C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>:**

Calculée: C: 69,02 % ; H: 6,34 % ; N: 11,50 %

Trouvée: C: 68,89 % ; H: 6,31 % ; N: 11,46 %

**SM (DCI):** m/z = 365 (M)<sup>+</sup>**2-tert-butyl-4-méthoxy-6-[[[(6-méthylpyridin-2-ylméthyl)-pyridin-2-ylméthylamino]-méthyl]-phénol**

1,80 g de 2-tert-butyl-4-méthoxyphénol (10,0 mmoles), 2,13 g de MPA (10 mmoles) et 3720  $\mu$ L de formaldéhyde en solution aqueuse à 37 % (50,0 mmoles) sont portés à reflux dans un mélange EtOH / H<sub>2</sub>O (4/6) pendant 24 heures. Le mélange est ensuite extrait au dichlorométhane, lavé avec une solution saturée de NaCl et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après avoir évaporé les solvants, on obtient une huile orange qui est chromatographiée sur gel de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle / pentane (1/1). Le produit est obtenu sous la forme d'une huile rosée (1,82 g), avec un rendement de 45 %.

**RMN <sup>1</sup>H (200,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm):**

10,40 (sl, 1H, -OH) ; 8,52 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5,1 Hz) ; 7,61 (td, 1H, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, <sup>4</sup>J = 1,7 Hz) ; 7,50 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 7,54 Hz) ; 7,38 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz) ; 7,16-6,98 (m, 2H) ; 7,00 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz) ; 6,80 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 3,0 Hz) ; 6,49 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 3,0 Hz) ; 3,85 (s, 2H) ; 3,83 (s, 2H) ; 3,76 (s, 2H) ; 3,73 (s, 3H, groupement méthoxy) ; 2,58 (s, 3H, groupement méthyle) ; 1,45 (s, 9H)

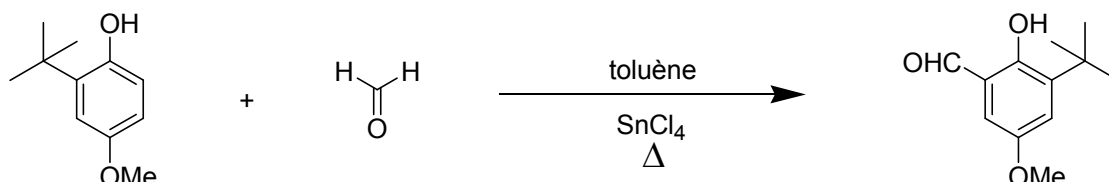
**RMN <sup>13</sup>C (75,465 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm):**

158,8 (Cq) ; 158,4 (Cq) ; 157,8 ; (Cq) ; 151,8 (Cq) ; 150,8 (Cq) ; 149,3 (CH) ; 138,2 (Cq) ; 137,1 (CH) ; 136,9 (CH) ; 123,9 (CH) ; 123,6 (Cq) ; 122,5 (CH) ; 122,1 (CH) ; 120,5 (CH) ; 113,4 (CH) ; 112,7 (CH) ; 59,7 (CH<sub>2</sub>py) ; 58,2 (CH<sub>2</sub>) ; 56,3 (-O-CH<sub>3</sub>) ; 35,4 (Cq) ; 29,9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 24,5 (CH<sub>3</sub>)

**Analyse élémentaire pour C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>:**

Calculée: C: 74,04 % ; H: 7,70 % ; N: 10,40 %

Trouvée: C: 72,26 % ; H: 7,63 % ; N: 10,36 %

**SM (DCI):** m/z = 406 (M+H)<sup>+</sup>**3-tert-butyl-2-hydroxy-5-méthoxybenzaldéhyde**

Cette synthèse s'effectue en s'inspirant d'un mode opératoire décrit pour d'autres aldéhydes<sup>[81]</sup>. Dans un tricol de 500 mL et sous atmosphère inerte, 10,00 g de 2-tert-butyl-4-méthoxy-phénol (55 mmoles), 1,45 g de tétrachlorure d'étain (55 mmoles) et 4,00 g de tri-n-butylamine (22 mmoles) sont ajoutés dans 180 mL de toluène sec. La solution est agitée pendant 20 minutes à température ambiante, puis 3,63 g de paraformaldéhyde (121 mmoles) sont ajoutés. Le mélange est alors porté à reflux pendant 17 heures, puis hydrolysé par 100 mL d'eau (bain de glace). La solution est ensuite neutralisée par HCl (4N) jusqu'à pH = 5. Le mélange est extrait à l'éther éthylique, lavé avec une solution saturée de NaCl et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après avoir évaporé les solvants, on obtient une huile noire qui est chromatographiée sur gel de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle / pentane (1/4). Le produit est obtenu sous la forme d'une huile jaune (10,85 g), avec un rendement de 95 %.

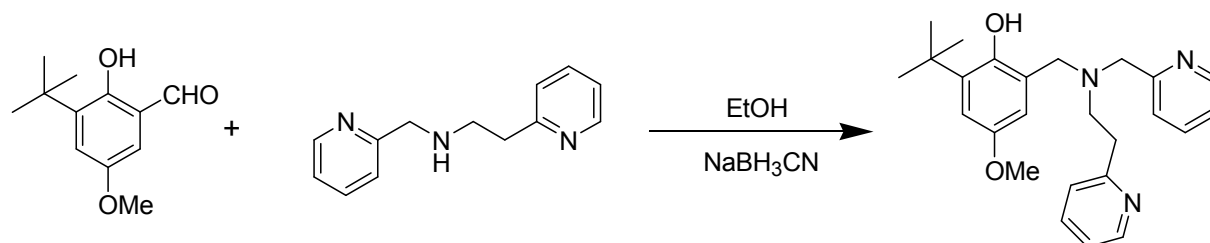
**RMN <sup>1</sup>H (200,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**11,50 (sl, 1H, -OH) ; 9,84 (s, 1H, H aldéhydique) ; 7,17 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 3,0 Hz) ; 6,81 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 3,0 Hz) ; 3,81 (s, 3H, groupement méthoxyle) ; 1,41, (s, 9H)**RMN <sup>13</sup>C (75,465 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**196,5 (CHO) ; 156,1 (Cq) ; 152,0 (Cq) ; 140,0 (Cq) ; 123,7 (CH) ; 119,7 (Cq) ; 111,6 (CH) ; 55,6 (-O-CH<sub>3</sub>) ; 34,8 (Cq) ; 29,0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)**Analyse élémentaire pour C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>:**

Calculée: C: 69,21 % ; H: 7,74 %

Trouvée: C: 69,28 % ; H: 7,87 %

**SM (DCI):**  $m/z = 208 (M)^+$

**2-tert-butyl-4-méthoxy-6-[[2-(2-pyridin-2-yl-éthyl)-pyridin-2-ylméthyl-amino]-méthyl]-phénol**



Dans un ballon de 100 mL, 208 mg de 3-tert-butyl-2-hydroxy-5-méthoxy-benzaldéhyde (1,0 mmole), 213 mg de PEA (1,0 mmole) et 0,2 mL d'acide acétique glacial sont mélangés dans 20 mL d'éthanol. Après 30 minutes d'agitation, 62 mg de cyanobrohydrure de sodium (1,0 mmole) sont ajoutés par petites fractions (5 fractions ajoutées au cours d'une demi-journée).

L'agitation est maintenue pendant 12 heures. La solution est ensuite neutralisée par HCl (2N) jusqu'à pH = 7. Le mélange est extrait au dichlorométhane, lavé avec une solution saturée de NaCl et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après avoir évaporé les solvants, on obtient une huile jaune qui est chromatographiée sur gel de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle / pentane (1/5). Le produit est obtenu sous la forme d'un solide jaune (263 mg), avec un rendement de 65 %.

**pf** = 70°C

**RMN <sup>1</sup>H (300,12 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

8,52 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 5,9 Hz) ; 8,47 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz) ; 7,57 (td, 1H, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz <sup>4</sup>J = 1,8 Hz) ; 7,52 (td, 1H, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J = 1,9 Hz) ; 7,20-7,03 (m, 4H) ; 3,85 (s, 2H) ; 3,83 (s, 2H) ; 3,73 (s, 3H, groupement méthoxyle) ; 3,09-2,97 (m, 4H) ; 1,40 (s, 9H)

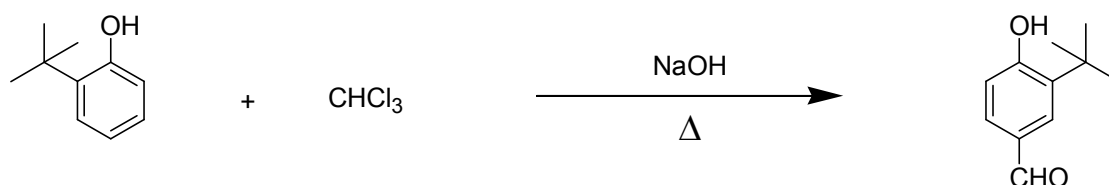
**RMN <sup>13</sup>C (75,465 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

160,0 (Cq) ; 158,4 (Cq) ; 158,2 ; (Cq) ; 151,8 (Cq) ; 152,1 (Cq) ; 150,7 (Cq) ; 149,6 (CH) ; 149,4 (CH) ; 138,3 (Cq) ; 136,9 (CH) ; 136,8 (CH) ; 123,9 (CH) ; 123,7 (CH) 123,1 (Cq) ; 122,6 (CH) ; 121,7 (CH) 113,3 (CH) ; 112,0 (CH) ; 59,8 (CH<sub>2</sub>) ; 59,0 (CH<sub>2</sub>) ; 56,0 (-O-CH<sub>3</sub>) ; 54,0 (CH<sub>2</sub>) ; 35,6 (CH<sub>2</sub>) ; 35,2 (Cq) ; 29,8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**Analyse élémentaire pour C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>:**

Calculée: C: 74,04 % ; H: 7,70 % ; N: 10,36 %

Trouvée: C: 73,82 % ; H: 7,75 % ; N: 10,31 %

**SM (DCI):** m/z = 406 (M+H)<sup>+</sup>**2-tert-butyl-4-hydroxybenzaldéhyde**

Cette synthèse s'effectue en s'inspirant d'un mode opératoire décrit pour d'autres aldéhyde<sup>[82]</sup>. 20,00 g de 2-tert-butyl-phénol (133 mmoles) sont dissous dans 80 mL de méthanol. 80,00 g (2,0 moles) de soude dans 80 mL d'eau sont additionnés lentement à froid. Ensuite, 200 mL de chloroforme sont ajoutés goutte à goutte pendant une heure en maintenant la température du mélange réactionnel à 60°C. Après 3 heures d'agitation, la mixture est hydrolysée par HCl (4N) jusqu'à pH = 6. Le mélange est ensuite extrait au chloroforme, lavé avec une solution saturée de NaCl et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après avoir évaporé les solvants, on obtient une huile brune qui est chromatographiée sur gel de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle / pentane (1/20). Le produit est obtenu sous la forme d'un solide marron clair (24,00 g), avec un rendement de 40 %.

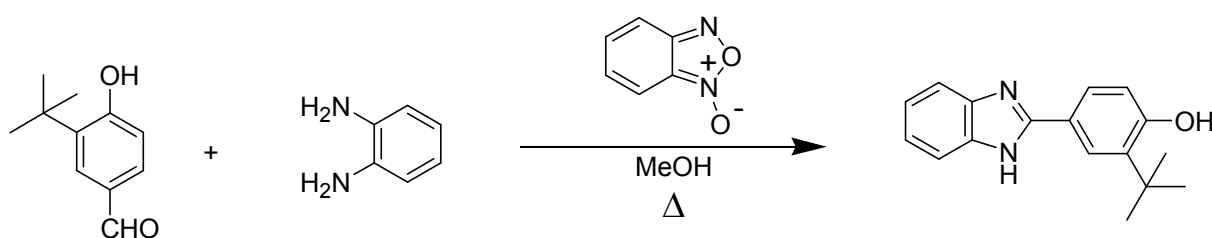
**pf** = 125°C**RMN <sup>1</sup>H (200,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**9,84 (s, 1H, H aldéhydique) ; 7,84 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1,5 Hz) ; 7,65 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz, <sup>4</sup>J = 1,5 Hz) ; 6,87 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 1,44 (s, 9H)**RMN <sup>13</sup>C (75,465 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**192,3 (CHO) ; 161,2 (Cq) 137,6 (Cq) ; 130,6 (CH) ; 130,1 (CH) ; 129,8 (Cq) ; 117,5 (CH) ; 35,1 (Cq) ; 29,7 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)**Analyse élémentaire pour C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>:**

Calculée: C: 74,13 % ; H: 7,92 %

Trouvée: C: 73,45 % ; H: 7,85 %

**SM (DCI):**  $m/z = 179 (M+H)^+$

#### 4-(1H-benzoimidazol-2-yl)-2-tert-butylphénol



Cette synthèse s'effectue en s'inspirant d'un mode opératoire décrit pour le para-hydroxybenzaldéhyde<sup>[83]</sup>. Dans un tricol de 100 mL, 1,04 g d'aldéhyde (5,84 mmoles) et 0,631 g de benzène-1,2-diamine (5,84 mmoles) sont ajoutés à 20 mL de méthanol (bain de glace). Le mélange est agité 30 minutes à 0°C puis 1 heure à température ambiante. 0,795 g de benzofuroxane (5,84 mmoles) dissous dans 5 mL d'acétonitrile sont additionnés goutte à goutte pendant 10 minutes. L'agitation est maintenue 2 heures à 60°C. Ensuite, 10 mL de soude à 10 % sont ajoutés lentement à froid. La mixture est alors diluée dans 200 mL d'eau puis neutralisée par HCl (2N): le produit précipite.

Après filtration sur verre fritté, on récupère un solide marron, qui est trituré avec du chloroforme et séché sous vide. Le produit est obtenu sous la forme d'un solide marron clair (0,810 g), avec un rendement de 52 %.

**pf** > 250°C

#### **RMN <sup>1</sup>H (300,12 MHz, DMSO, δ ppm):**

12,68 (sl, 1H, -NH-) ; 9,94 (sl, 1H, -OH) ; 8,05 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1,5 Hz) ; 7,87 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, <sup>4</sup>J = 1,5 Hz) ; 7,57 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 5,7 Hz, <sup>4</sup>J = 3,2 Hz) ; 7,17 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 5,9 Hz, <sup>4</sup>J = 3,2 Hz) ; 6,95 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz) ; 1,48 (s, 9H)

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75,465 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm):**

158,2 (Cq) ; 152,6 (Cq) ; 139,7 ; (Cq, large) ; 136,2 (Cq) ; 125,9 (CH) ; 125,6 (CH) ; 121,9 (CH) ; 121,0 (Cq) ; 116,8 (CH) ; 114,9 (CH, large) ; 34,9 (Cq) ; 29,7 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

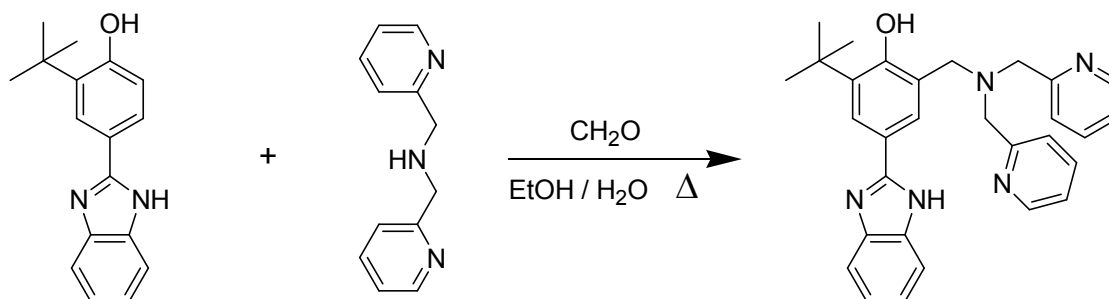
**Analyse élémentaire pour C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O:**

Calculée: C: 76,66 % ; H: 6,81 % ; N: 10,52 %

Trouvée: C: 75,78 % ; H: 6,94 % ; N: 9,37 %

**SM (DCI):** m/z = 267 (M+H)<sup>+</sup>

**4-(1H-benzoimidazol-2-yl)-2-[(bis-pyridin-2-ylméthyl-amino)-méthyl]-6-tert-butyl-phénol**



500 mg de 4-(1H-benzoimidazol-2-yl)-2-tert-butylphénol (1,88 mmole), 374 mg de BPA (1,88 mmole) et 700 mg de formaldéhyde en solution aqueuse à 37 % (9,40 mmoles) sont portés à reflux dans un mélange EtOH / H<sub>2</sub>O (2/1) pendant 12 heures. Le mélange est ensuite extrait à l'acétate d'éthyle, lavé avec une solution saturée de NaCl et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après avoir évaporé les solvants, on obtient une huile orange qui est chromatographiée sur gel de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle / méthanol (5/1). Le produit est obtenu sous la forme d'une poudre beige (270 mg), avec un rendement de 30 %.

**pf** = 200°C

**RMN  $^1\text{H}$  (300,12 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm):**

12,70 (sl, 1H, -NH-) ; 11,73 (sl, 1H, -OH) ; 8,58 (d, 2H,  $^3\text{J} = 4,0$  Hz) ; 8,01 (d, 1H,  $^4\text{J} = 1,8$  Hz) ; 7,87 (d, 1H,  $^4\text{J} = 1,8$  Hz) ; 7,78 (td, 2H,  $^3\text{J} = 7,6$  Hz,  $^4\text{J} = 1,6$  Hz) ; 7,62-7,50 (ml, 2H) ;

7,41 (d, 2H,  $^3J = 7,8$  Hz) ; 7,32 (d, 1H,  $^3J = 7,1$  Hz) ; 7,30 (d, 1H,  $^3J = 6,5$  Hz) ; 7,19 (dd, 2H,  $^3J = 5,9$  Hz,  $^4J = 3,2$  Hz) ; 3,94 (s, 2H) ; 3,90 (s, 4H) ; 1,50 (s, 9H)

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75,465 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm):**

158,8 (Cq) ; 158,5 (Cq) ; 153,0 (Cq) ; 149,7 (CH) ; 144,9 (Cq) ; 137,7 (CH) ; 137,2 (Cq) ; 135,9 (Cq) ; 127,6 (CH) ; 125,4 (CH) ; 124,5 (Cq) ; 123,9 (CH) ; 123,4 (CH) ; 122,4 (CH) ; 121,0 (Cq) ; 59,1 ( $\text{CH}_2\text{py}$ ) ; 57,6 ( $\text{CH}_2$ ) ; 35,6 (Cq) ; 30,3 ( $(\text{CH}_3)_3$ )

**Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}$ :**

Calculée: C: 75,44 % ; H: 6,54 % ; N: 14,66 %

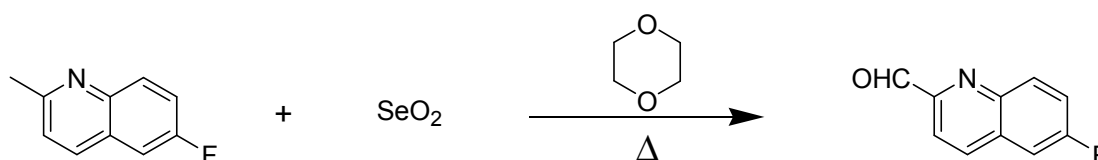
Trouvée: C: 75,16 % ; H: 6,55 % ; N: 14,50 %

**SM (DCI):**  $m/z = 478$  (M+H)<sup>+</sup>



## II-2 Précurseurs et ligands N<sub>3</sub>O contenant un ou plusieurs atomes de fluor

### 6-fluoroquinoléin-2-carbaldéhyde



Cette synthèse s'effectue en s'inspirant d'un mode opératoire décrit pour des *ortho* méthylpyridines<sup>[84]</sup>. Dans un ballon de 250 mL, 50 mL de dioxane, 3,60 g de 6-fluoro-2-méthylquinoléine (22,36 mmoles) et 5,50 g de dioxyde de sélénium (SeO<sub>2</sub>, 50 mmoles) sont portés à reflux pendant 5 heures. Le mélange est filtré sur célite pour éliminer le sélénium, puis neutralisé par une solution saturée de bicarbonate de sodium. Le mélange est ensuite extrait au dichlorométhane, lavé avec une solution saturée de NaCl et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Après avoir évaporé les solvants, on obtient un solide beige qui est chromatographiée sur gel de silice avec comme éluant le dichlorométhane. Le produit est obtenu sous la forme d'une poudre beige (2,34g), avec un rendement de 70 %.

pf = 105°C

#### RMN <sup>1</sup>H (300,12 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):

10,19 (s, 1H aldéhydique) ; 8,25 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 9,2 Hz) ; 8,23 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8,7 Hz) ; 8,03 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 9,0) ; 7,58 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 9,0, Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 9,0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 2,8 Hz) ; 7,50 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 9,0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 2,8 Hz)

#### RMN <sup>13</sup>C (75,465 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):

193,7 (CHO) ; 162,3 (d, Cq, C-F, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 252,9 Hz) ; 152,5 (d, Cq, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 3,1 Hz) ; 145,4 ; (Cq) ; 137,0 (d, CH, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 5,53 Hz) ; 133,5 (d, CH, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 9,3 Hz) ; 131,3 (d, Cq, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 10,4 Hz) ; 121,4 (d, CH, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 25,9 Hz) ; 118,4 (CH) ; 111,4 (d, CH, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 22,1 Hz)

#### RMN <sup>19</sup>F (282,395 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):

53,2 (td, 1F,  $^3J_{F-H} = 9,0$  Hz,  $^3J_{F-H} = 9,0$  Hz,  $^4J_{F-H} = 5,6$  Hz)

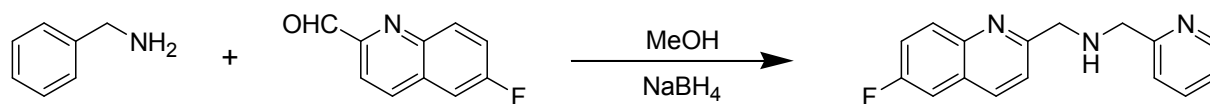
**Analyse élémentaire pour C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>FNO:**

Calculée: C: 68,57 % ; H: 3,45 % ; N: 8,00 % ; F: 11,00 %

Trouvée: C: 68,29 % ; H: 3,43 % ; N: 7,94 % ; F: 11,85 %

**SM (DCI):** m/z = 176 (M+H)<sup>+</sup>

**(6-fluoroquinoléin-2-ylméthyl)-pyridin-2-ylméthylamine**



1 g de 6-fluoroquinoléin-2-carbaldéhyde (5,71 mmoles) sont dissous dans 10 mL de méthanol. 617 mg de picolylamine (5,75 mmoles) dans 2 mL de méthanol sont additionnés goutte à goutte pendant 30 minutes. L'agitation est maintenue 4 heures à température ambiante. 216 mg de borohydrure de sodium (5,71 mmoles) sont ajoutés par petites fractions à 0°C pendant 30 minutes. Après 3 heures d'agitation, le méthanol est évaporé et on neutralise par HCl (2N) jusqu'à pH = 7. Le mélange est extrait au dichlorométhane, lavé avec une solution saturée de NaCl et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Après avoir évaporé les solvants, on obtient une huile rouge qui est chromatographiée sur gel de silice avec comme éluant un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (20/1). Le produit est obtenu sous la forme d'une huile rouge (686 mg) avec un rendement de 75 %.

**RMN <sup>1</sup>H (300,12 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

8,56 (d, 1H,  $^3J_{H-H} = 4,8$  Hz) ; 8,05 (d, 1H,  $^3J_{H-H} = 9,1$  Hz) ; 8,03 (d, 1H,  $^3J_{H-H} = 8,7$  Hz) ; 7,63 (td, 1H,  $^3J_{H-H} = 7,7$  Hz,  $^3J_{H-H} = 7,7$  Hz,  $^4J_{H-H} = 1,8$  Hz) ; 7,50 (d, 1H,  $^3J_{H-H} = 8,5$  Hz) ; 7,47-7,35 (m, 3H) ; 7,15 (dd, 1H,  $^3J_{H-H} = 7,7$  Hz) ; 4,17 (s, 2H) ; 4,06 (s, 2H) ; 3,46 (sl, 1H, -NH-)

**RMN <sup>13</sup>C (75,465 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

160,5 (d, Cq, C-F,  $^1J_{C-F} = 247,3$  Hz) ; 159,6 (Cq) ; 159,5 (d, Cq,  $^4J_{C-F} = 2,8$  Hz) ; 149,7 (CH) ; 145,1 (Cq) ; 136,8 (CH) ; 136,2 (d, CH,  $^4J_{C-F} = 5,2$  Hz) ; 131,8 (d, CH,  $^3J_{C-F} = 9,1$ )

Hz) ; 128,2 (d, Cq,  $^3J_{C-F} = 10,0$  Hz) ; 122,8 (CH) ; 122,4 (CH) ; 121,6 (CH) ; 119,8 (d, CH,  $^2J_{C-F} = 25,4$  Hz) ; 110,8 (d, CH,  $^2J_{C-F} = 21,6$  Hz) ; 55,3 (CH<sub>2</sub>py) ; 55,1 (CH<sub>2</sub>py)

**RMN  $^{19}F$  (188,313 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm):**

47,8 (td, 1F,  $^3J_{F-H} = 8,5$  Hz,  $^3J_{F-H} = 8,5$  Hz,  $^4J_{F-H} = 6,1$  Hz)

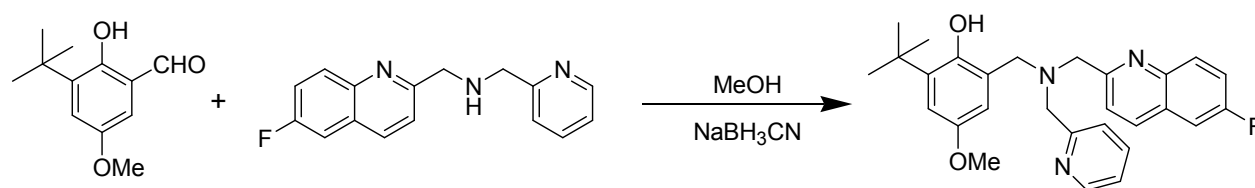
**Analyse élémentaire pour C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>:**

Calculée: C: 71,89 % ; H: 5,28 % ; N: 15,72 % ; F: 7,11 %

Trouvée: C: 69,32 % ; H: 5,35 % ; N: 15,03 % ; F: 6,93 %

**SM (ESI):** m/z = 268 (M + H<sup>+</sup>)

**2-tert-butyl-6-[[{(6-fluoroquinoléin-2-ylméthyl)-pyridin-2-ylméthylamino]-méthyl]-4-méthoxyphénol**



Ce composé est synthétisé d'une manière analogue au composé précédent: dans un ballon de 100 mL, 208 mg de 3-tert-butyl-2-hydroxy-5-méthoxybenzaldéhyde (1,0 mmole), 267 mg de (6-fluoroquinoléin-2-ylméthyl)-pyridin-2-ylméthylamine (1,0 mmole) et 0,1 mL d'acide acétique glacial sont mélangés à 10 mL de méthanol. 1,25 équivalent de cyanoborohydride de sodium (78 mg) sont ajoutés par petites fractions au cours d'une journée. Après une nuit d'agitation, le pH est amené à 7 par HCl (2N).

Le mélange est extrait au dichlorométhane, lavé avec une solution saturée de NaCl et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après avoir évaporé le solvant, on obtient une huile rouge qui est chromatographiée sur gel de silice avec comme éluant un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (30/1). Le produit est obtenu sous la forme d'une huile marron clair (275 mg), avec un rendement de 60 %.

**RMN  $^1\text{H}$  (300,12 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):**

8,52 (d, 1H,  $^3J_{\text{H-H}} = 4,9$  Hz) ; 8,19 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H-H}} = 9,2$  Hz,  $^4J_{\text{H-F}} = 5,4$  Hz) ; 8,01 (d, 1H,  $^3J_{\text{H-H}} = 8,6$  Hz) ; 7,56 (td, 1H,  $^3J_{\text{H-H}} = 7,7$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 7,7$  Hz,  $^4J_{\text{H-H}} = 1,8$  Hz) ; 7,47 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{H-F}} = 9,0$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$  Hz,  $^4J_{\text{H-H}} = 2,8$  Hz) ; 7,41-7,34 (m, 3H) ; 7,11 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H-H}} = 7,4$  Hz) ; 6,82 (d, 1H,  $^4J_{\text{H-H}} = 3,1$  Hz) ; 6,52 (d, 1H,  $^4J_{\text{H-H}} = 3,1$  Hz) ; 4,03 (s, 2H) ; 3,89 (s, 2H) ; 3,84 (s, 2H) ; 3,74 (s, 3H) ; 1,50 (s, 9H)

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75,465 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):**

160,7 (d, Cq, C-F,  $^1J_{\text{C-F}} = 247,7$  Hz) ; 158,7 (Cq) ; 158,4 (d, Cq,  $^4J_{\text{C-F}} = 2,8$  Hz) ; 151,0 (Cq) ; 150,7 (Cq) ; 149,2 (CH) ; 144,9 (Cq) ; 138,3 (Cq) ; 137,0 (CH) ; 136,3 (d, CH,  $^4J_{\text{C-F}} = 5,2$  Hz) ; 131,7 (d, CH,  $^3J_{\text{C-F}} = 9,3$  Hz) ; 128,2 (d, Cq,  $^3J_{\text{C-F}} = 10,4$  Hz) ; 123,9 (CH) ; 123,6 (Cq) ; 122,6 (CH) ; 122,0 (CH) ; 120,0 (d, CH,  $^2J_{\text{C-F}} = 25,6$  Hz) ; 113,6 (CH) ; 112,9 (CH) ; 110,9 (d, CH,  $^2J_{\text{C-F}} = 21,8$  Hz) ; 60,2 ( $\text{CH}_2$ ) ; 59,8 ( $\text{CH}_2$ ) ; 58,5 ( $\text{CH}_2$ ) ; 56,1 ( $-\text{O}-\text{CH}_3$ ) ; 35,4 (Cq) ; 30,0 ( $(\text{CH}_3)_3$ )

**RMN  $^{19}\text{F}$  (282,395 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$  ppm):**

46,2 (td, 1F,  $^3J_{\text{F-H}} = 9,0$  Hz,  $^3J_{\text{F-H}} = 9,0$  Hz,  $^4J_{\text{F-H}} = 5,4$  Hz)

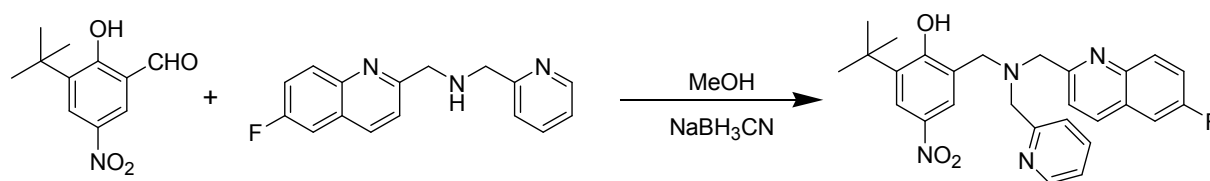
**Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{38}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_2$ :**

Calculée: C: 66,07 % ; H: 6,08 % ; N: 8,04 %

Trouvée: C: 66,08 % ; H: 6,10 % ; N: 8,41 %

**SM (DCI):**  $m/z = 459$  (M) $^+$

**2-tert-butyl-6-[[[(6-fluoroquinoléin-2-ylméthyl)-pyridin-2-ylméthylamino]-méthyl]-4-nitrophénol**



Dans un ballon de 100 mL, 500 mg de 3-tert-butyl-2-hydroxy-5-méthoxybenzaldéhyde (2,2 mmoles), 598 mg de (6-fluoroquinoléin-2-ylméthyl)-pyridin-2-ylméthylamine (2,2 mmoles) et 1,0 mL d'acide acétique glacial sont mélangés à 50 mL de méthanol. 2,0 équivalents de cyanoborohydrure de sodium (280 mg) sont ajoutés par petites fractions au cours d'une journée. Après une nuit d'agitation, le pH est amené à 7 par HCl (2N).

Le mélange est extrait au dichlorométhane et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après avoir évaporé le solvant, on obtient une huile jaune qui est chromatographiée une première fois sur gel de silice avec comme éluant un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (60/1), puis toujours sur gel de silice, une seconde fois avec comme solvant de l'éther éthylique pur, suivi un mélange éther éthylique / méthanol (10/1). Le produit est obtenu sous la forme d'une huile jaune (275 mg), avec un rendement de 30 %.

**RMN <sup>1</sup>H (300,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

8,56 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4,9 Hz) ; 8,24 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 9,4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-F</sub> = 5,4 Hz) ; 8,17 (d, 1H, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 2,8 Hz) ; 8,04 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8,6 Hz) ; 7,95 (d, 1H, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 2,8 Hz) ; 7,60 (td, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7,7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1,8 Hz) ; 7,51 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 8,4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8,3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 2,8 Hz) ; 7,42-7,30 (m, 3H) ; 7,16 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7,4 Hz) ; 4,11 (s, 2H) ; 3,94 (s, 4H) ; 1,56 (s, 9H)

**RMN <sup>13</sup>C (75,468 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

163,4 (Cq) ; 160,8 (d, Cq, C-F, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 248,3 Hz) ; 158,2 (Cq) ; 158,0 (d, Cq, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 2,8 Hz) ; 149,2 (CH) ; 144,7 (Cq) ; 139,5 (Cq) ; 138,1 (Cq) ; 137,3 (CH) ; 136,7 (d, CH, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 5,5 Hz) ; 131,3 (d, CH, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 9,0 Hz) ; 128,3 (d, Cq, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 10,1 Hz) ; 125,0 (CH) ; 123,9 (Cq) ; 123,5 (CH) ; 123,4 (CH) ; 122,8 (CH) ; 121,8 (CH) ; 120,3 (d, CH, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 25,3 Hz) ; 111,1 (d, CH, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 21,5 Hz) ; 59,7 (CH<sub>2</sub>) ; 59,3 (CH<sub>2</sub>) ; 57,3 (CH<sub>2</sub>) ; 35,6 (Cq) ; 29,6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**RMN <sup>19</sup>F (282,395 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ ppm):**

46,0 (td, 1F, <sup>3</sup>J<sub>F-H</sub> = 8,4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F-H</sub> = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>F-H</sub> = 5,1 Hz)

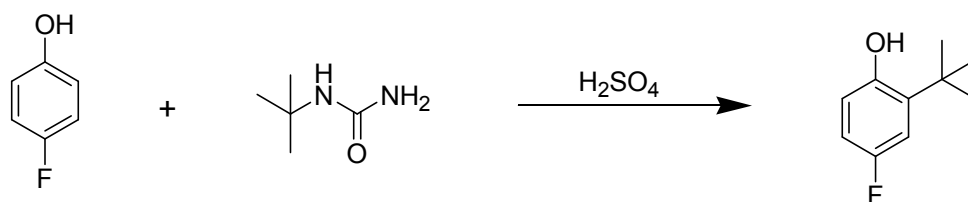
**Analyse élémentaire pour C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>:**

Calculée: C: 68,34 % ; H: 5,74 % ; N: 11,81 %

Trouvée: C: 67,95 % ; H: 5,78 % ; N: 11,78 %

**SM (ESI):** m/z = 475 (M+H)<sup>+</sup>

## 2-tert-butyl-4-fluorophénol



Cette synthèse s'effectue en s'inspirant d'un mode opératoire décrit pour d'autres composés aromatiques<sup>[85]</sup>. 1,12 g de 4-fluorophénol (10,0 mmoles), finement divisé, sont mélangés à 15 mL d'acide sulfurique (75 %) à 0°C. L'agitation est maintenue 12 heures à température ambiante. Une fois le phénol dissous, on ajoute, à 0°C, 1,16 g de monotertiobutyl-urée (10,0 mmoles). La température est maintenue à 0°C pendant 2 heures, puis à température ambiante 2 heures supplémentaires.

On ajoute alors 70 g de glace (0°C) et le mélange est extrait au dichlorométhane, lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après avoir évaporé le solvant, on obtient une huile jaunâtre qui est chromatographiée sur gel de silice avec comme éluant un mélange dichlorométhane / pentane (1/1). Le produit est obtenu sous la forme d'une huile orange (1.34 g) avec un rendement de 80 %.

**RMN <sup>1</sup>H (300,12 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

7,25 (s, 1H, -OH) ; 6,96 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 11,0 Hz ; <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 3,1 Hz,) ; 6,73 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 7,1 Hz , <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8,7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 3,1 Hz) ; 6,58 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8,7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-F</sub> = 4,8 Hz) ; 1,38 (s, 9H)

**RMN <sup>13</sup>C (75,465 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

157,5 (d, Cq, C-F, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 236,9 Hz) ; 150,4 (d, Cq, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 2,1 Hz) ; 138,5 (d, Cq, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 6,2 Hz) ; 117,3 (d, CH, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 8,3 Hz) ; 114,5 (d, CH, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 22,9 Hz) ; 112,9 (d, CH, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 23,2 Hz) ; 35,0 (Cq) ; 29,7((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

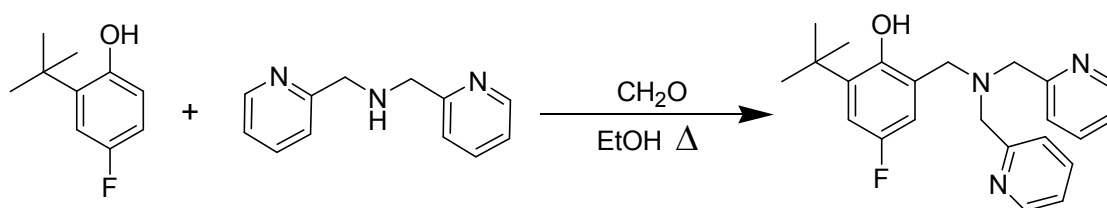
**RMN <sup>19</sup>F (282,395 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

37,8 (ddd, 1F, <sup>3</sup>J<sub>F-H</sub> = 11,0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F-H</sub> = 7,1 Hz , <sup>4</sup>J<sub>F-H</sub> = 4,8 Hz)

**Analyse élémentaire pour C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>FO:**

Calculée: C: 71,40 % ; H: 7,79 % ; F: 11,29 %

Trouvée: C: 70,29 % ; H: 7,92 % ; F: 11,04 %

**SM (DCI):** m/z = 169 (M+H<sup>+</sup>)**2-[(bis-pyridin-2-ylméthylamino)-méthyl]-6-tert-butyl-4-fluorophénol**

Dans 10 mL d'un mélange EtOH / H<sub>2</sub>O (6/4), on ajoute 1 mmole de 2-tert-butyl-4-fluorophénol, 1,2 mmole de BPA (238 mg) et 372  $\mu$ L de formaldéhyde en solution aqueuse à 37 %. Le mélange est alors porté à reflux pendant 24 heures puis extrait au dichlorométhane, lavé avec une solution saturée de NaCl et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après avoir évaporé le solvant, on obtient une huile jaunâtre qui est chromatographiée sur gel de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle / pentane (1/5). Le produit est obtenu sous la forme d'une poudre blanche (300 mg) avec un rendement de 80 %.

**pf** = 80°C**RMN <sup>1</sup>H (300,12 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm):**

10,7 (s, 1H, -OH) ; 8,56 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4,0 Hz) ; 7,62 (td, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7,7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1,8 Hz) ; 7,32 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7,8 Hz) ; 7,16 (ddd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7,4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4,9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1,0 Hz) ; 6,90 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 10,9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 3,1 Hz) ; 6,63 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 8,0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 3,1 Hz) ; 3,86 (s, 4H) ; 3,77 (s, 2H) ; 1,43 (s, 9H)

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75,465 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):**

158,3 (Cq) ; 155,8 (d, Cq, C-F,  $^1J_{\text{C-F}} = 234,5$  Hz) ; 152,7 (d, Cq,  $^4J_{\text{C-F}} = 2,1$  Hz) ; 149,4 (CH) ; 138,7 (Cq,  $^3J_{\text{C-F}} = 5,9$  Hz) ; 137,0 (CH) ; 123,9 (CH) ; 122,7 (CH) ; 114,0 (d, CH,  $^2J_{\text{C-F}} = 22,8$  Hz) ; 116,7 (d, CH,  $^2J_{\text{C-F}} = 23,2$  Hz) ; 59,6 ( $\text{CH}_2\text{py}$ ) ; 57,8 ( $\text{CH}_2$ ) ; 35,3 (Cq) ; 29,7( $(\text{CH}_3)_3$ )

**RMN  $^{19}\text{F}$  (282,395 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$  ppm):**

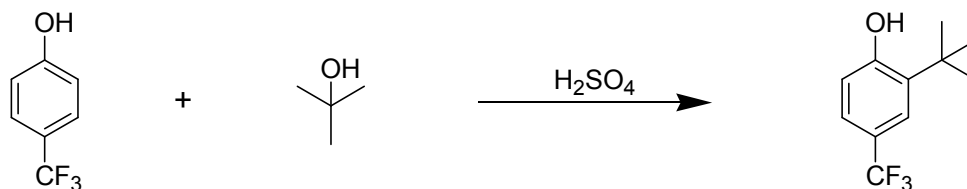
34,0 (dd, 1F,  $^3J_{\text{F-H}} = 10,9$  Hz,  $^3J_{\text{F-H}} = 8,0$  Hz)

**Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}$ :**

Calculée: C: 72,80 % ; H: 6,91 % ; N: 11,07 % ; F: 5,01 %

Trouvée: C: 73,09 % ; H: 6,89 % ; N: 10,94 % ; F: 4,83 %

**SM (DCI):**  $m/z = 380$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

**2-tert-butyl-4-trifluorométhylphénol**

Dans un ballon de 50 mL, 1 g de 4-trifluorométhylphénol (6,16 mmoles) dissous dans 1 mL de méthanol et 5 mL de tertibutanol (50 mmoles) sont mélangés à température ambiante. On ajoute alors lentement 5 mL d'acide sulfurique (92 %) goutte à goutte à 0°C, l'agitation est maintenue 12 heures à température ambiante. Ensuite, le mélange est extrait au dichlorométhane, lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et séché sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après avoir évaporé les solvants, on obtient une huile qui est chromatographiée sur gel de silice avec comme éluant un mélange dichlorométhane / pentane (1/1). Le produit est obtenu sous la forme d'une huile jaune (1,07 g) avec un rendement de 80 %.

**RMN  $^1\text{H}$  (300,12 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):**

7,51 (dd, 1H,  $^4J_{\text{H-F}} = 1,8$  Hz) ; 7,33 (dd, 1H,  $^3J_{\text{H-H}} = 8,3$  Hz,  $^4J_{\text{H-F}} = 2,3$  Hz) ; 1,41 (s, 9H)



**RMN  $^{13}\text{C}$  (75,465 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):**

157,2 (Cq) ; 137,2 (Cq) ; 125,0 (q, Cq,  $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 271,3$  Hz) ; 124,9 (q, CH,  $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 12,9$  Hz) ;  
124,8 (q, CH,  $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 14,3$  Hz) ; 123,2 (q, Cq,  $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 32,2$  Hz) ; 35,1 (Cq) ; 29,7(( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>)

**RMN  $^{19}\text{F}$  (282,395 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):**

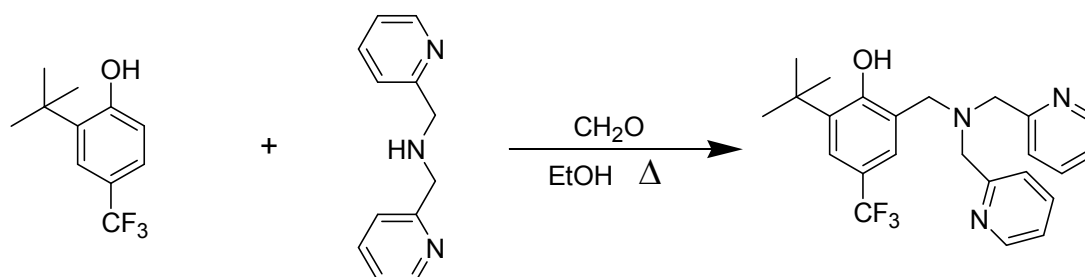
100,6 (sl, 3F)

**Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}$ :**

Calculée: C: 60,54 % ; H: 6,00 % ; F: 26,12 %

Trouvée: C: 59,79 % ; H: 6,04 % ; F: 26,04 %

**SM (DCI):**  $m/z = 218$  (M)<sup>+</sup>

**2-[(bis-pyridin-2-ylméthylamino)-méthyl]-6-tert-butyl-4-trifluorométhylphénol**

Dans un ballon de 100 mL, 1 g de 2-tert-butyl-4-trifluorométhylphénol (4,6 mmoles), 800 mg de BPA (4,0 mmoles) et 1 g de paraformaldéhyde (30 mmoles) sont portés à reflux dans 20 mL d'éthanol pendant 18 heures. Après évaporation du solvant, on obtient une huile qui est chromatographiée sur gel de silice avec comme éluant un mélange dichlorométhane / méthanol (70/1). Le produit est obtenu sous la forme d'une huile incolore (1,08 g) avec un rendement de 63 %.

**RMN  $^1\text{H}$  (300,12 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):**

8,57 (d, 2H,  $^3\text{J} = 5,0$  Hz,  $^4\text{J} = 1,8$  Hz,  $^4\text{J} = 1,7$  Hz) ; 7,62 (td, 2H,  $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7,6$  Hz,  $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 1,8$  Hz) ; 7,41 (d, 1H,  $^4\text{J}_{\text{H-F}} = 1,9$  Hz) ; 7,31-7,29 (m, 2H) ; 7,18-7,13 (m, 3H) ; 3,89 (s, 4H) ; 3,85 (s, 2H) ; 1,47 (s, 9H)

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75,465 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):**

159,9 (Cq) ; 158,1 (Cq) ; 149,4 (CH) ; 137,6 (Cq) ; 137,1 (CH) ; 125,5 (q, CH,  $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 3,8$  Hz) ; 125,2 (q, Cq,  $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 271,3$  Hz) ; 123,8 (q, CH,  $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 4,2$  Hz) ; 123,7 (CH) ; 123,4 (Cq) ; 122,7 (CH) ; 120,3 (Cq,  $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 31,8$  Hz) ; 59,5 ( $\text{CH}_2\text{py}$ ) ; 57,7 ( $\text{CH}_2$ ) ; 35,4 (Cq) ; 29,7 ( $(\text{CH}_3)_3$ )

**RMN  $^{19}\text{F}$  (282,395 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$  ppm):**

100,6 (sl, 3F)

**Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ :**

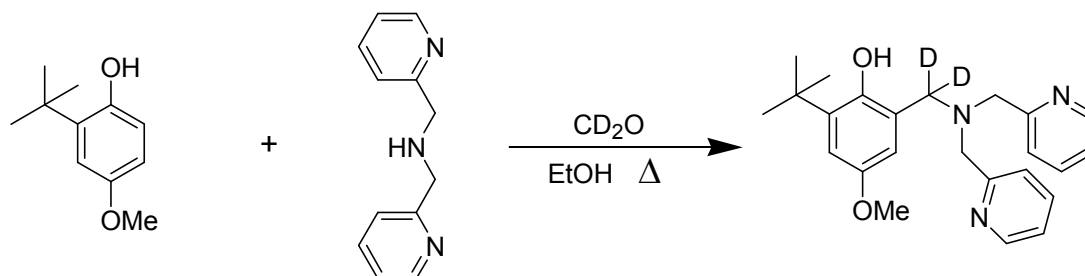
Calculée: C: 67,12 % ; H: 6,10 % ; N: 9,78 % ; F: 13,37 %

Trouvée: C: 65,02 % ; H: 6,02 % ; N: 9,33 % ; F: 13,27 %

**SM (DCI):**  $m/z = 428$  (M-H) $^+$

## II-3 Ligands N<sub>3</sub>O deutérés en position benzylique du phénol

### 2-[(bis-pyridin-2-ylméthylamino)-di-deutérométhyl]-6-tert-butyl-4-méthoxyphénol



1 g de 2-tert-butyl-4-méthoxyphénol (5,55 mmoles), 1 équivalent de paraformaldéhyde deutéré (178 mg) et 0,9 équivalent de BPA (994 mg) sont portés à reflux dans 20 mL d'éthanol pendant 24 heures. Après avoir évaporé l'éthanol, on obtient une huile qui est chromatographiée sur gel de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle / pentane (7/1). Le produit est obtenu sous la forme d'un solide blanc (1,18 g, rendement de 54 %).

pf = 80°C

#### RMN <sup>1</sup>H (300,12 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):

8,55 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 4,9 Hz) ; 7,61 (td, 1H, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz <sup>4</sup>J = 1,8 Hz) ; 7,33 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz) ; 7,16-7,11 (m, 2H) ; 6,80 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 3,1 Hz) ; 6,48 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 3,1 Hz) ; 3,85 (s, 4H) ; 3,73 (s, 3H, groupement méthoxyle) ; 1,45 (s, 9H)

#### RMN <sup>13</sup>C (75,465 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):

158,4 (Cq) ; 152,0 ; (Cq) ; 150,7 (Cq) ; 149,4 (CH) ; 138,3 (Cq) ; 137,0 (CH) ; 123,9 (CH) ; 123,4 (Cq) ; 122,6 (CH) ; 113,5 (CH) ; 112,6 (CH) ; 59,7 (CH<sub>2</sub>py) ; 56,1 (-O-CH<sub>3</sub>) ; 35,4 (Cq) ; 29,9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

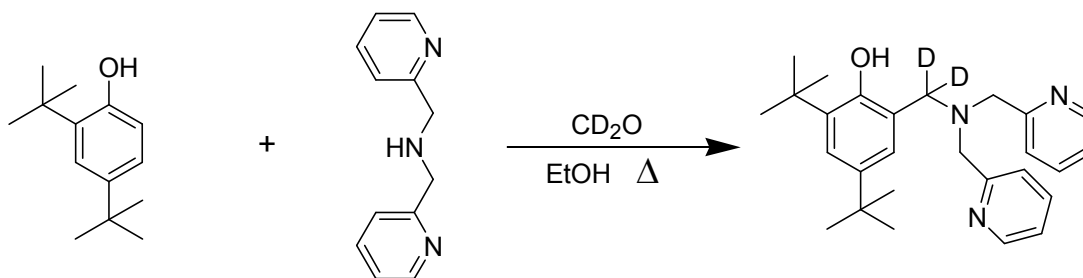
#### Analyse élémentaire pour C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>D<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>:

Calculée: C: 73,25 % ; H: 7,94 % ; N: 10,68 %

Trouvée: C: 72,95 % ; H: 7,63 % ; N: 10,60 %

SM (DCI): m/z = 394 (M+H)<sup>+</sup>

## 2-[(bis-pyridin-2-ylméthylamino)-di deutérométhyl]-4,6-di-tert-butylphénol



Ce composé est synthétisé de la même manière que le composé précédent: 900 mg de 2,4-di-tert-butylphénol (4,37 mmoles), 1 équivalent de paraformaldéhyde deutéré (140 mg) et 0,9 équivalent de BPA (782 mg) sont portés à reflux dans 20 mL d'éthanol pendant 24 heures. Après avoir évaporé l'éthanol, on obtient une huile qui est chromatographiée sur gel de silice avec comme éluant un mélange dichlorométhane / méthanol (30/1). Le produit est obtenu sous la forme d'un solide jaune pâle (1,28 g) avec un rendement de 70 %.

pf = 75°C

**RMN <sup>1</sup>H (200,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

8,55 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 5,1 Hz) ; 7,62 (td, 1H, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz, <sup>4</sup>J = 1,7 Hz) ; 7,37 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz) ; 7,20 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2,7 Hz) ; 7,18-7,11 (m, 2H) ; 6,87 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2,7 Hz) ; 3,87 (s, 4H) ; 1,45 (s, 9H) ; 1,26 (s, 9H)

**RMN <sup>13</sup>C (75,465 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

158,5 (Cq) ; 154,3 (Cq) ; 149,4 (CH) ; 140,8 (Cq) ; 137,0 (CH) ; 136,0 (Cq) ; 124,9 (CH) ; 124,0 (CH) ; 123,5 (CH) ; 122,6 (CH) ; 122,0 (Cq) ; 59,9 (CH<sub>2</sub>py) ; 35,4 (Cq) ; 34,5 (Cq) ; 32,0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 30,0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**Analyse élémentaire pour C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>D<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O:**

Calculée: C: 77,29 % ; H: 8,89 % ; N: 10,01 %

Trouvée: C: 76,23 % ; H: 8,46 % ; N: 8,97 %

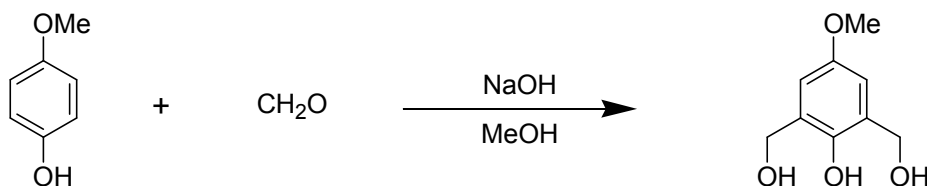
**SM (DCI):** m/z = 418 (M+H)<sup>+</sup>

## II-4 Synthèse des ligands dinucléants

### II-4.1 Ligand possédant deux sites de complexation identiques

La totalité de cette synthèse est décrite par Belle C. *et al.*<sup>[60]</sup>.

#### 2,6-bis-hydroxyméthyl-4-méthoxyphénol



Dans un ballon bicol de 500 mL, 10,0 g de 4-méthoxyphénol (80,64 mmol), 25 mL de soude à 25 % (excès) et 120 mL de formaldéhyde (excès) (solution à 37 % dans le méthanol) sont portés à 70°C pendant 12 heures. Le pH de la solution est amené à 5 par ajout à froid d'une solution d'acide acétique (15 mL d'acide acétique glacial dilué dans 30 mL d'eau).

Ensuite, le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle, lavé avec une solution saturée de NaCl et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après avoir évaporé le solvant, on obtient une huile qui est chromatographiée sur gel de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle / cyclohexane (1/1). Le produit est obtenu sous la forme d'une poudre blanche (11,2 g) avec un rendement de 75 %.

pf = 115°C

**RMN <sup>1</sup>H (200,13 MHz, DMSO, δ ppm):**

6,73 (s, 2H) ; 5,19 (s, 2H, fonctions alcools benzyliques) ; 4,51 (s, 4H) ; 3,66 (s, 3H)

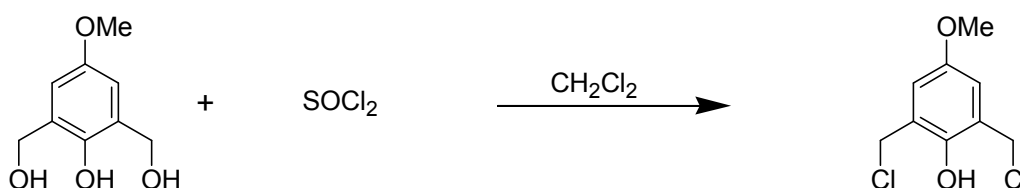
**RMN <sup>13</sup>C (50,323 MHz, DMSO, δ ppm):**

153,0 (Cq) ; 145,6 (Cq) ; 130,4 (Cq) ; 111,6 (CH) ; 59,9 (CH<sub>2</sub>) ; 55,8 (CH<sub>3</sub>)

**Analyse élémentaire pour C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>:**

Calculée: C: 58,69 % ; H: 6,57 %

Trouvée: C: 58,75 % ; H: 6,60 %

**SM (DCI):** m/z = 202 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>**2,6-di-(chlorométhyl)-4-méthoxyphénol**

Dans un ballon de 100 mL, sous gaz inerte, à 2,43 g de 2,6-bis-hydroxyméthyl-4-méthoxy-phénol (13,2 mmoles) en suspension dans 20 mL de dichlorométhane sont additionnés goutte à goutte (bain de glace) 16 g de SOCl<sub>2</sub> (132 mmoles) en solution dans 20 mL de dichlorométhane.

Après 30 minutes d'agitation, l'excès de SOCl<sub>2</sub> est éliminé par distillation sous pression réduite (trompe à eau). Le solide obtenu est lavé plusieurs fois à l'hexane. La poudre blanche obtenue (2,85 g, 98 % de rendement) est utilisée sans autre purification.

**pf** = 85°C**RMN <sup>1</sup>H (200,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

6,84 (s, 2H) ; 4,66 (s, 4H) ; 3,77 (s, 3H)

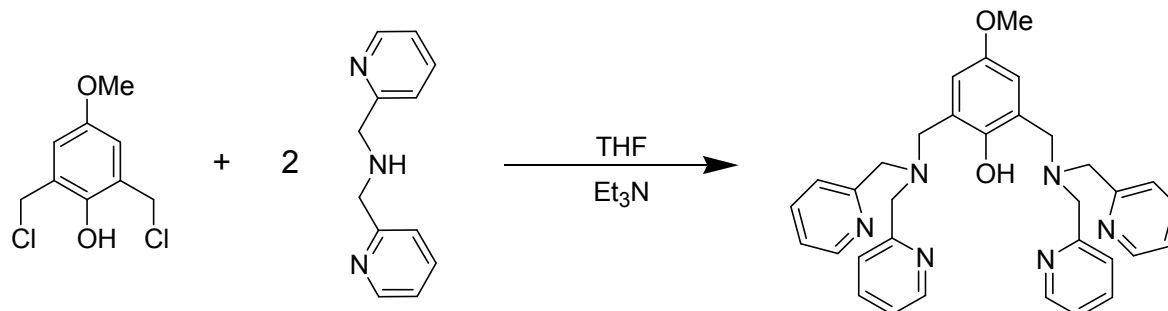
**RMN <sup>13</sup>C (50,323 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**153,0 (Cq) ; 146,7 (Cq) ; 126,0 (Cq) ; 116,1 (CH) ; 55,8 (CH<sub>2</sub>) ; 42,4 (CH<sub>3</sub>)**Analyse élémentaire pour C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:**

Calculée: C: 48,90 % ; H: 4,56 % ; Cl: 32,07 %

Trouvée: C: 49,11 % ; H: 4,61 % ; Cl: 32,28 %

**SM (DCI):**  $m/z = 239 (M+NH_4)^+$

**2,6-bis-[(bis-pyridin-2-ylméthylamino)-méthyl]-4-méthoxyphénol**



5,0 g (22,6 mmoles) de 2,6-di-(chlorométhyl)-4-méthoxyphénol sont dissous dans 50 mL de THF distillé. 9,0 g de BPA (45,2 mmoles) et 15 mL de triéthylamine distillée dans 20 mL de THF sont additionnés goutte à goutte (bain de glace) au mélange précédent.

Après 3 jours d'agitation à température ambiante, le THF est évaporé. On obtient alors une huile marron qui est chromatographiée sur gel de silice avec comme éluant l'acétone. Le produit est obtenu sous la forme d'une poudre beige (8,9 g) avec un rendement de 72 %.

**pf** = 76°C

**RMN  $^1\text{H}$  (300,12 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):**

10,9 (s, 1H, -OH) ; 8,52 (d, 4H,  $^3\text{J} = 4,8$  Hz) ; 7,59 (td, 4H,  $^3\text{J} = 7,8$  Hz  $^4\text{J} = 1,7$  Hz) ; 7,49 (d, 4H,  $^3\text{J} = 7,9$  Hz) ; 7,14-7,08 (m, 4H) ; 6,85 (s, 2H) ; 3,88 (s, 8H) ; 3,80 (s, 4H) ; 3,75 (s, 3H)

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75,465 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):**

159,0 (Cq) ; 151,8 (Cq) ; 149,5 (Cq) ; 148,7 (CH) ; 136,4 (CH) ; 124,7 (Cq) ; 122,7 (CH) ; 121,8 (CH) ; 114,1 (CH) ; 59,6 ( $\text{CH}_2\text{py}$ ) ; 55,5 (-O- $\text{CH}_3$ ) ; 54,5 ( $\text{CH}_2$ )

**Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2$ :**

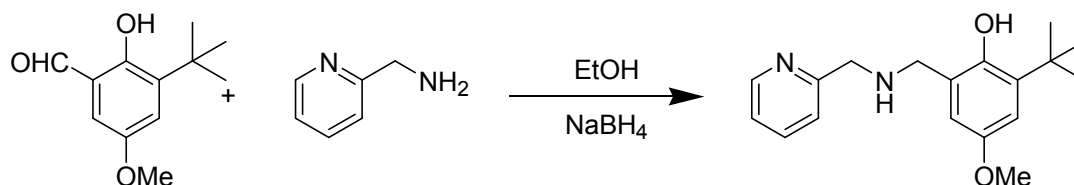
Calculée: C: 72,50 % ; H: 6,27 % ; N: 15,37 %

Trouvée: C: 72,55 % ; H: 6,25 % ; N: 15,41 %

**SM (DCI):**  $m/z = 547 (M+H)^+$

## II-4.1 Ligand possédant deux sites de complexation différents

### 2-tert-butyl-4-méthoxy-6-{{(pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl}-phenol



Dans un bicol de 100 mL, 3,00 g (14,4 mmoles) de 3-tert-butyl-2-hydroxy-5-méthoxy-benzaldehyde sont dissous dans 10 ml d'éthanol absolu. 1,56 g de picolylamine (14,4 mmoles) dans 5 mL d'éthanol est additionné goutte à goutte, à froid (bain de glace) pendant 60 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite laissé sous agitation à température ambiante pendant 1 heure.

545 mg de borohydrure de sodium (NaBH<sub>4</sub>, 14,4 mmoles) sont additionnés par petites fractions (en 15 minutes), à froid. On laisse agir 12 heures à température ambiante. Ensuite, 30 mL d'eau sont ajoutés au mélange réactionnel. Le pH de la solution est amené à 7 (papier pH) par ajout d'acide chlorhydrique (2N). Le mélange est extrait par dichlorométhane et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après évaporation des solvants, on obtient une huile marron qui est chromatographiée sur gel de silice avec comme éluant un mélange dichlorométhane / méthanol (20/1). Le produit est obtenu sous la forme d'un solide beige (3,67 g) avec un rendement de 85 %.

#### RMN <sup>1</sup>H (200,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):

8,57 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz) ; 7,65 (td, 1H, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz, <sup>4</sup>J = 1,5 Hz) ; 7,20 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz) ; 7,19 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz) ; 6,81 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 3,2 Hz) ; 6,41 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 3,2 Hz) ; 3,96 (s, 4H) ; 3,90 (s, 2H) ; 3,72 (s, 3H) ; 1,41 (l, 1H, 9H)

#### RMN <sup>13</sup>C (75,465 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):

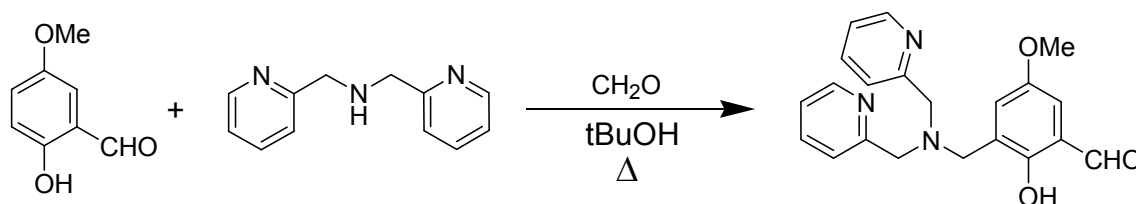
157,8 (Cq) ; 151,5 (Cq) ; 149,4 (CH) ; 137,9 (Cq) ; 136,6 (CH) ; 122,8 (Cq) ; 122,6 (CH) ; 122,3 (CH) ; 112,7 (CH) ; 111,0 (CH) ; 55,6 (-O-CH<sub>3</sub>) ; 53,0 (CH<sub>2</sub>py) ; 52,5 (CH<sub>2</sub>py) ; 34,8 (Cq) ; 29,4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)



**Analyse élémentaire pour C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:**

Calculée: C: 71,97 % ; H: 8,05 % ; N: 9,33 %

Trouvée: C: 71,09 % ; H: 8,11 % ; N: 9,04 %

**SM (DCI):** m/z = 301 (M+H)<sup>+</sup>**3-[(bis-pyridin-2-ylméthylamino)-méthyl]-2-hydroxy-5-méthoxybenzaldéhyde**

Dans un ballon de 250 mL, 1,52 g de 2-hydroxy-5-méthoxybenzaldéhyde (10,0 mmoles), 2 équivalents de paraformaldéhyde (600 mg) et 0,8 équivalent de BPA (1,60 g) sont portés à reflux dans 80 mL de tertibutanol pendant 4 heures. Ensuite, le tertibutanol est évaporé et le mélange est extrait au dichlorométhane, lavé avec une solution saturée de NaCl et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Après avoir évaporé le solvant, on obtient une huile orange qui est chromatographiée sur gel de silice avec comme éluant un mélange dichlorométhane / méthanol (40/1). Le produit est obtenu sous la forme d'une poudre jaune (1,63 g) avec un rendement de 45 %.

**pf** = 85°C**RMN <sup>1</sup>H (300,12 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

10,50 (s, 1H, H aldéhydique) ; 8,57 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 4,9 Hz) ; 7,64 (td, 2H, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, <sup>4</sup>J = 1,9 Hz) ; 7,38 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz) ; 7,19-7,15 (m, 2H) ; 7,14 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 3,3 Hz) ; 7,04 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 3,3 Hz) ; 3,90 (s, 4H) ; 3,80 (s, 2H) ; 3,76 (s, 3H, groupement méthoxyle)

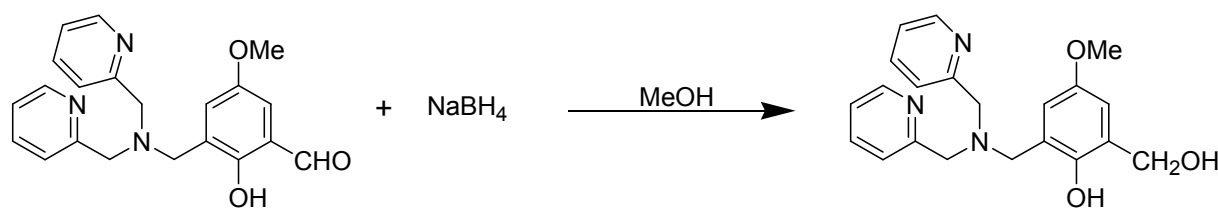
**RMN <sup>13</sup>C (75,465 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

191,7 (CHO) ; 158,5 (Cq) ; 156,5 (Cq) ; 152,3 (Cq) ; 149,3 (CH) ; 137,2 (CH) ; 127,2 (Cq) ; 125,8 (CH) ; 123,5 (CH) ; 122,6 (CH) ; 109,4 (CH) ; 59,5 (CH<sub>2</sub>py) ; 56,1 (-O-CH<sub>3</sub>) ; 55,7 (CH<sub>2</sub>)

**Analyse élémentaire pour C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>:**

Calculée: C: 69,41 % ; H: 5,82 % ; N: 11,56 %

Trouvée: C: 68,47 % ; H: 5,79 % ; N: 11,42 %

**SM (DCI): m/z = 363 (M)<sup>+</sup>****2-[(bis-pyridin-2-ylméthylamino)-méthyl]-6-hydroxyméthyl-4-méthoxy-phénol**

1,50 g de 3-[(bis-pyridin-2-ylméthylamino)-méthyl]-2-hydroxy-5-méthoxy-benzaldéhyde (4,13 mmoles) sont dissous dans 100 mL de méthanol. Après avoir refroidit le mélange (bain de glace), 1 équivalent de NaBH<sub>4</sub> (156 mg) sont ajoutés par petites fractions pendant une demi-heure. Puis, le pH est neutralisé à 7 par HCl (1N). Le mélange est extrait au dichlorométhane, lavé avec une solution saturée de NaCl et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après avoir évaporé les solvants, on obtient une huile incolore qui est utilisée dans la suite sans autre purification (1,45 g, rendement de 96 %).

**RMN <sup>1</sup>H (200,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

11,0 (s, 1H, -OH) ; 8,55 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5,1 Hz) ; 7,59 (td, 2H, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz, <sup>4</sup>J = 1,7 Hz) ; 7,30 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz) ; 7,18-7,12 (m, 2H) ; 6,77 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 3,1 Hz) ; 6,59 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 3,1 Hz) ; 4,77 (sl, 2H, H alcool benzilique) ; 3,87 (s, 4H) ; 3,75 (s, 2H) ; 3,73 (s, 3H, groupement méthoxyle)

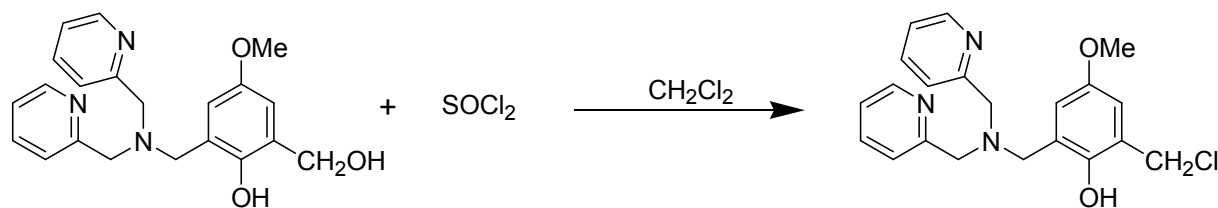
**RMN <sup>13</sup>C (75,465 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

158,- (Cq) ; 152,4 (Cq) ; 149,9 (Cq) ; 149,3 (CH) ; 137,2 (CH) ; 127,2 (CH) ; 129,0 (Cq) ; 123,9 (Cq) ; 123,7 (CH) ; 122,6 (CH) ; 115,6 (CH) ; 113,7 (CH) ; 63,3 (CH<sub>2</sub> alcool benzylique) ; 59,5 (CH<sub>2</sub>py) ; 57,2 (CH<sub>2</sub>) ; 56,2 (-O-CH<sub>3</sub>)

**Analyse élémentaire pour C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>:**

Calculée: C: 69,02 % ; H: 6,34 % ; N: 11,50 %

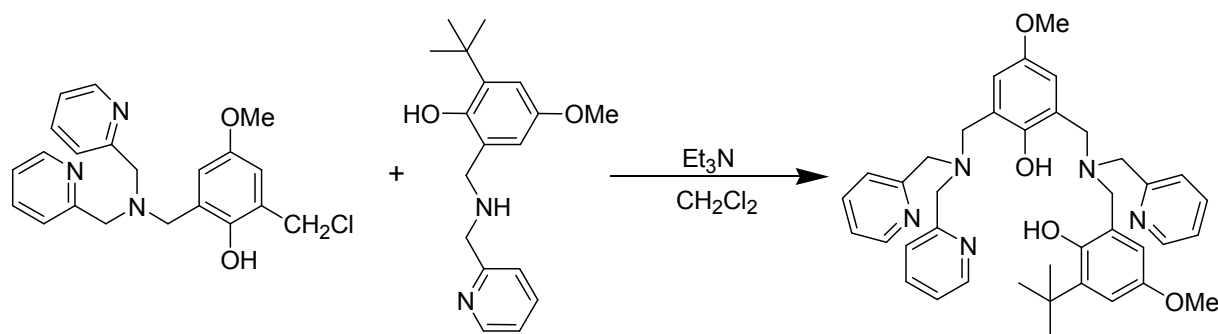
Trouvée: C: 67,57 % ; H: 6,34 % ; N: 11,28 %

**SM (DCI):** m/z = 365 (M)<sup>+</sup>**2-[(bis-pyridin-2-ylméthylamino)-méthyl]-6chlorométhyl-4-méthoxyphénol**

2,6 g (7,16 mmoles) d'alcool précédent sont dissous dans 100 mL de dichlorométhane sec. 4 équivalents de SOCl<sub>2</sub> (2,1 mL) dans 20 mL de dichlorométhane sec sont additionnés à froid pendant 30 minutes. La solution devient marron. On laisse agir 1 heure.

Ensuite, on évapore le solvant et SOCl<sub>2</sub> en excès au rotavapor. On rince plusieurs fois le solide avec du pentane séché sur CaCl<sub>2</sub> que l'on re-évapore. Après séchage sous vide, on obtient une poudre jaune (2,6 g) qui est utilisée rapidement dans la suite de la synthèse.

Le produit obtenu est mono ou polychlorhydraté. Il n'est pas stable et les différents essais de caractérisation (RMN, masse) n'ont pas donné de résultats significatifs, en particulier concernant le groupement chlorure benzylique. Nous avons cependant considéré que la réaction de chloration était quantitative pour la suite de la synthèse.



Le produit précédent est repris par 100 mL de dichlorométhane sec. 6 mL de triéthylamine (6 équivalents) sont ajoutés à froid (bain de glace). On additionne alors, goutte à

goutte et toujours à froid, 2,15 g d'amine secondaire (2-tert-butyl-4-méthoxy-6-{{(pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl}-phénol) dissous dans 50 mL de dichlorométhane sec. L'addition dure 30 minutes. L'agitation est ensuite maintenue pendant 3 jours à température ambiante.

Ensuite, le mélange est extrait au dichlorométhane, lavé avec une solution saturée de NaCl et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après avoir évaporé les solvants, on obtient une huile noire qui est chromatographiée sur gel de silice avec comme éluant un mélange méthanol / dichlorométhane (1/30). Le produit est obtenu sous la forme d'une huile incolore (1,15 g) avec un rendement de 25 % par rapport à l'alcool (2-[(bis-pyridin-2-ylméthylamino)-méthyl]-6-hydroxyméthyl-4-méthoxyphénol).

**RMN <sup>1</sup>H (300,12 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

8,57 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz) ; 8,51 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 5,0 Hz) ; 7,60-7,52 (m, 3H) ; 7,34-7,32 (m, 3H) ; 7,16-7,11 (m, 3H) ; 6,80 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 3,1 Hz) ; 6,75 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2,9 Hz) ; 6,60 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 3,1 Hz) ; 6,44 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2,9 Hz) ; 3,87 (s, 4H) ; 3,82 (s, 2H) ; 3,81 (s, 4H) ; 3,74 (s, 2H) ; 3,72 (s, 3H) ; 3,71 (s, 3H) ; 1,38 (s, 9H)

**RMN <sup>13</sup>C (75,465 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):**

158,8 (Cq) ; 158,6 (Cq) ; 152,2 (Cq) ; 152,0 (Cq) ; 150,8 (Cq) ; 150,7 (Cq) ; 149,4 (CH) ; 149,0 (CH) ; 138,0 (Cq) ; 137,1 (CH) ; 136,7 (CH) ; 124,7 (Cq) ; 124,2 (Cq) ; 124,0 (CH) ; 123,6 (CH) ; 122,6 (CH) ; 122,4 (CH) ; 116,3 (CH) ; 115,8 (CH) ; 113,1 (CH) ; 112,2 (CH) ; 59,6 (CH<sub>2</sub>) ; 59,5 (CH<sub>2</sub>) ; 58,7 (CH<sub>2</sub>) ; 57,1 (CH<sub>2</sub>) ; 56,2 (-O-CH<sub>3</sub>) ; 56,1 (-O-CH<sub>3</sub>) ; 53,4 (CH<sub>2</sub>) ; 35,2 (Cq) ; 29,8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**Analyse élémentaire pour C<sub>39</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>:**

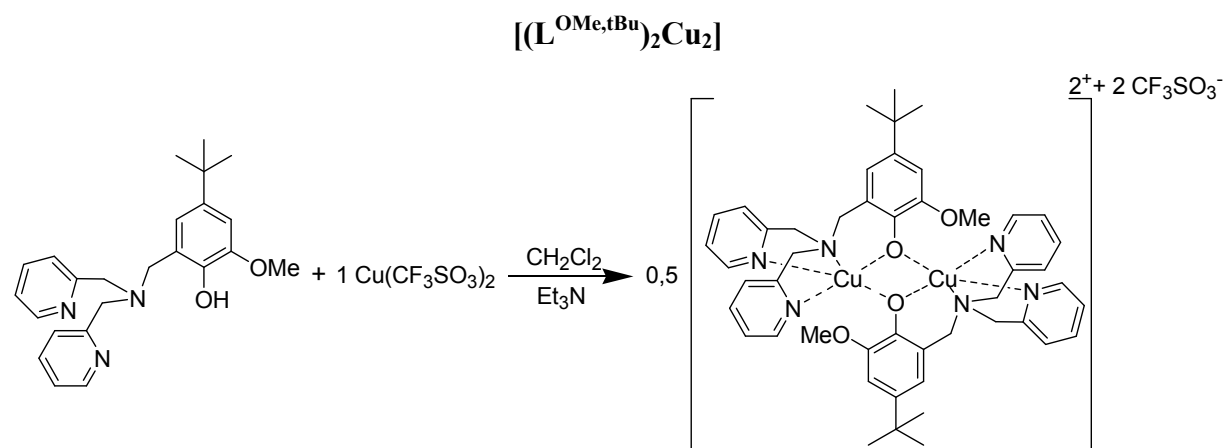
Calculée: C: 72,31 % ; H: 7,00 % ; N: 10,81 %

Trouvée: C: 73,49 % ; H: 7,66 % ; N: 10,70 %

**SM (DCI):** m/z = 647 (M)<sup>+</sup>

### III- Synthèse des complexes de cuivre (II)

#### III-1 Synthèse des complexes de cuivre (II) à partir des ligands N<sub>3</sub>O



Dans un ballon de 100 mL, 275 mg (0,703 mmole) de ligand sont dissous dans 5 mL de dichlorométhane distillé. On ajoute alors 98  $\mu$ L de triéthylamine (1 équivalent). 253 mg de triflate de cuivre (II) (0,703 mmole) sont additionnés à la spatule: la solution passe alors du jaune au marron foncé. Une poudre verte microcristalline est obtenue par diffusion lente d'éther éthylique à la solution précédente (255 mg, rendement de 60 %). Des cristaux exploitables par diffraction des rayons X sont obtenus dans les mêmes conditions

#### Analyse élémentaire pour C<sub>50</sub>H<sub>56</sub>Cu<sub>2</sub>F<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>S<sub>2</sub>:

Calculée: C: 49,79 %; H: 4,68 % ; N: 6,97 %; Cu: 10,54 %

Trouvée: C: 48,64 % ; H: 4,61 % ; N: 6,74 % ; Cu: 10,30 %

#### UV-Visible (CH<sub>3</sub>CN, 289 K, $\lambda_{max}$ [nm] ( $\epsilon$ [M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>])):

466 (460) ; 870 (300)

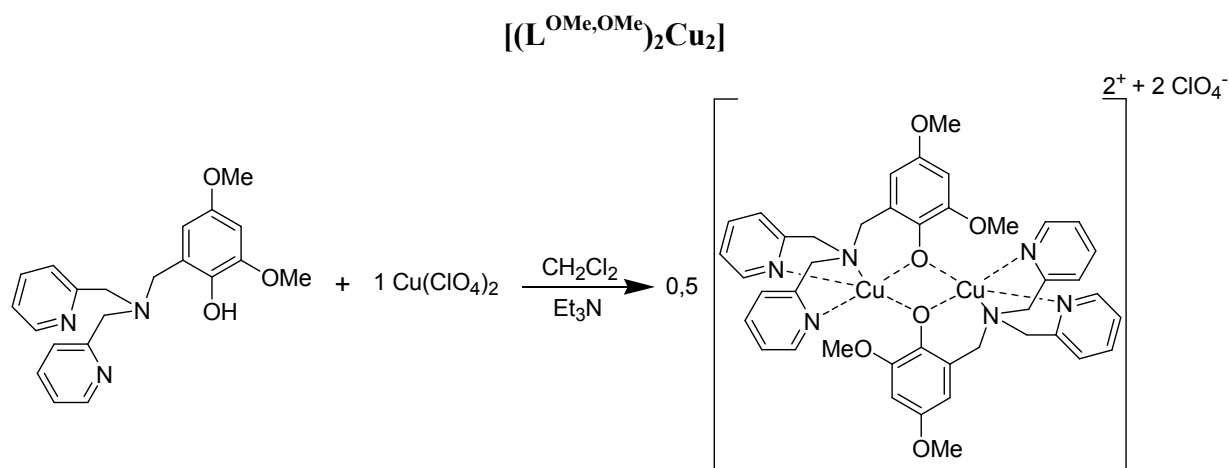
SM (ESI): m/z = 907 (M-2CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>+H<sup>+</sup>)<sup>+</sup>

#### RPE (9,41 GHz, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 100 K):

$\Delta_{Ms} = \pm 2$  (couplage ferromagnétique entre les deux ions cuivre(II))

Paramètres d'écart en champ nul: D = 0,095 cm<sup>-1</sup>, E = 0,020 cm<sup>-1</sup>

$g_{xx} = 2,12$ ,  $g_{yy} = 2,06$ ,  $g_{zz} = 2,04$



365 mg (1 mmole) de ligand sont dissous dans 4 mL de dichlorométhane distillé. On ajoute alors 143  $\mu$ L de triéthylamine (1 équivalent). 370 mg de perchlorate de cuivre (II) hexahydraté (1 mmole) sont additionnés à la spatule: la solution passe alors du jaune au marron foncé. Une poudre noire microcristalline est obtenue par diffusion lente d'éther éthylique à la solution précédente (316 mg, rendement de 60 %). Des cristaux exploitables par diffraction des rayons X sont obtenus dans les mêmes conditions.

#### Analyse élémentaire pour $C_{42}H_{44}Cl_2Cu_2N_6O_{14}$ :

Calculée: C: 47,82 %; H: 4,20 %; N: 7,97 %; Cu: 12,05 %

Trouvée: C: 47,24 %; H: 4,28 %; N: 7,89 %; Cu: 12,06 %

#### UV-Visible ( $CH_3CN$ , 289 K, $\lambda_{max}$ [nm] ( $\epsilon$ [ $M^{-1}cm^{-1}$ ])):

471 (910) ; 875 (340)

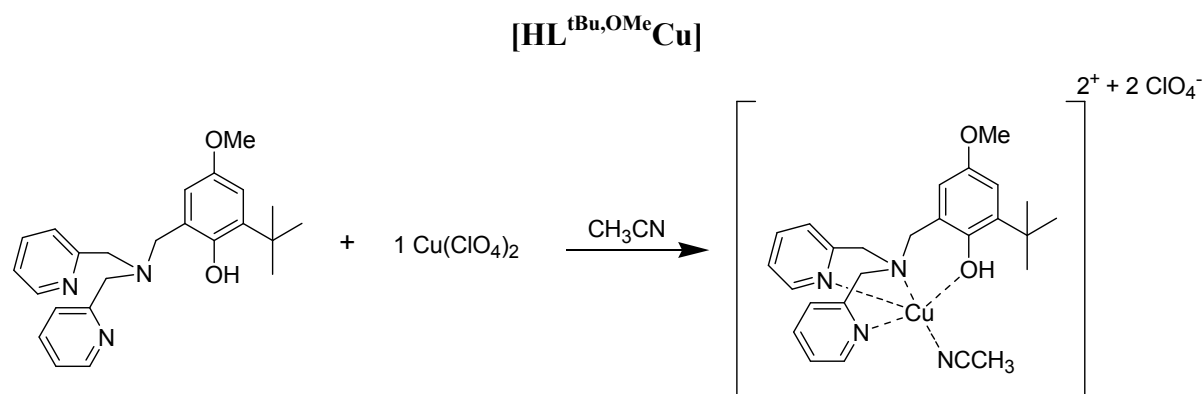
**SM (ESI):**  $m/z = 855 (M-2ClO_4^- + H^+)^+$

#### RPE (9,41 GHz, $CH_2Cl_2$ , 100 K):

$\Delta_{Ms} = \pm 2$  (couplage ferromagnétique entre les deux ions cuivre(II))

Paramètres d'écart en champ nul:  $D = 0,098 cm^{-1}$ ,  $E = 0,029 cm^{-1}$

$g_{xx} = 2,12$ ,  $g_{yy} = 2,08$ ,  $g_{zz} = 2,03$



Dans un ballon de 100 mL, 200 mg (0,512 mmole) de ligand sont dissous dans 5 mL d'acétonitrile. 190 mg de perchlorate de cuivre (II) hexahydraté (0,512 mmole) dissous dans 1 mL d'acétonitrile sont additionnés goutte à goutte: la solution passe alors du jaune pâle au bleu foncé.

Une poudre bleue microcristalline est obtenue par diffusion lente d'éther diéthylique à la solution précédente (278 mg, rendement de 78 %). Des cristaux exploitables par diffraction des rayons X sont obtenus dans les mêmes conditions.

**Analyse élémentaire pour C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>CuN<sub>4</sub>O<sub>10</sub>:**

Calculée: C: 44,93 % ; H: 4,64 % ; N: 8,06 % ; Cu: 9,14 %

Trouvée: C: 45,05 % ; H: 4,61 % ; N: 8,14 % ; Cu: 8,98 %

**UV-Visible (CH<sub>3</sub>CN, 289 K, λ<sub>max</sub> [nm] (ε [M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>])):**

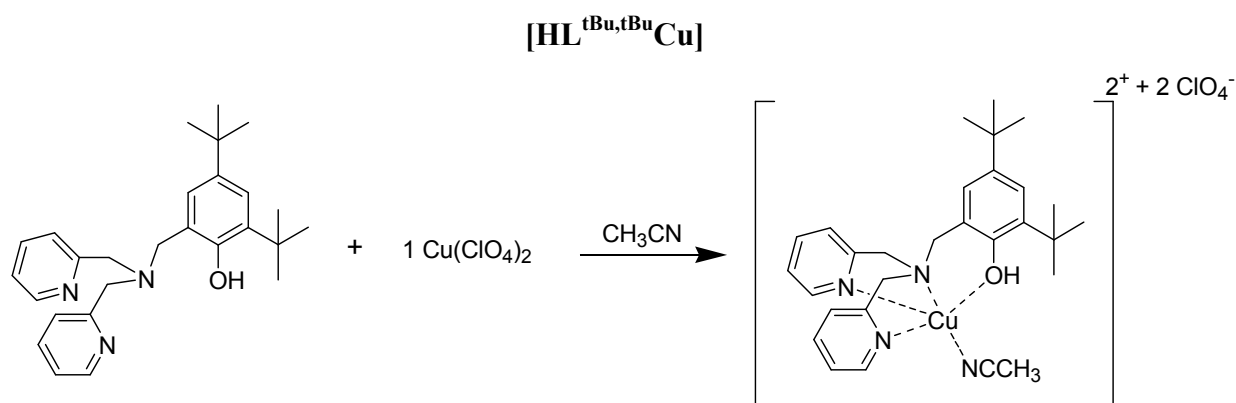
590 (230)

**SM (ESI):** m/z = 453 (M-CH<sub>3</sub>CN-H<sup>+</sup>-2ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>)<sup>+</sup>

**RPE (9,41 GHz, CH<sub>3</sub>CN, 100 K):**

g<sub>xx</sub> = 2,066, g<sub>yy</sub> = 2,066, g<sub>zz</sub> = 2,233

A<sub>xx</sub> = 0,5 mT, A<sub>yy</sub> = 1,5 mT, A<sub>zz</sub> = 18,0 mT



Ce composé a été synthétisé et cristallisé exactement de la même manière que le complexe  $[\text{HL}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$  en prenant les quantités suivantes de réactifs: 200 mg (0,479 mmole) de ligand dissous dans 5 mL d'acétonitrile et 178 mg de perchlorate de cuivre (II) hexahydraté (0,478 mmole) dissous dans 1 mL d'acétonitrile. 276 mg d'une poudre bleue microcristalline sont obtenus (rendement de 80 %).

**Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{CuN}_4\text{O}_9$ :**

Calculée: C: 48,30 % ; H: 5,31 % ; N: 7,77 % ; Cu: 8,81 %

Trouvée: C: 47,99 % ; H: 5,31 % ; N: 7,64 % ; Cu: 8,68 %

**UV-Visible ( $\text{CH}_3\text{CN}$ , 289 K,  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\epsilon$  [ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ])):**

600 (180)

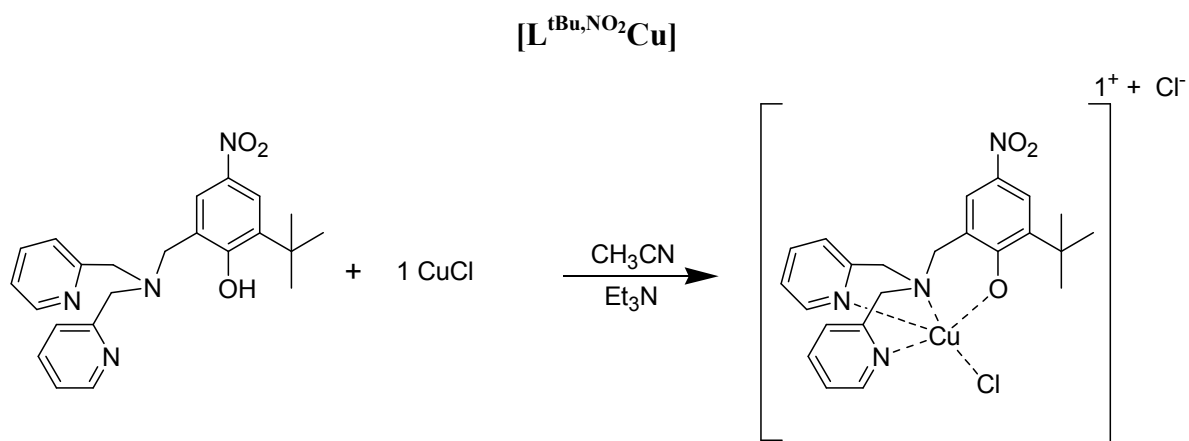
**SM (ESI):**  $m/z = 479 (\text{M}-\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}^+-2\text{ClO}_4^-)^+$

**RPE (9,41 GHz,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 100 K):**

$g_{xx} = 2,048$ ,  $g_{yy} = 2,079$ ,  $g_{zz} = 2,233$

$A_{xx} = 1,0 \text{ mT}$ ,  $A_{yy} = 1,0 \text{ mT}$ ,  $A_{zz} = 18,0 \text{ mT}$





100 mg (0,246 mmole) de ligand sont dissous dans 15 mL d'acétonitrile. On ajoute alors 35  $\mu\text{L}$  de triéthylamine (1 équivalent). 24 mg de chlorure de cuivre (I) (0,246 mmole) en suspension dans 3 mL d'acétonitrile sont additionnés goutte à goutte: la solution passe alors de l'incolore à marron foncé. 82 mg d'une poudre marron microcristalline sont obtenus (rendement de 62 %) par diffusion lente d'éther éthylique à la solution précédente. Des cristaux exploitables par diffraction des rayons X sont obtenus dans les mêmes conditions.

#### Analyse élémentaire pour $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClCuN}_4\text{O}_3$ :

Calculée: C: 54,76 % ; H: 5,00 % ; N: 11,11 % ; Cu: 12,60 %

Trouvée: C: 54,03 % ; H: 5,28 % ; N: 11,28 % ; Cu: 12,58 %

#### UV-Visible ( $\text{CH}_3\text{CN}$ , 289 K, $\lambda_{\text{max}}$ [nm] ( $\epsilon$ [ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ])):

517 (740) ; 660 (300)

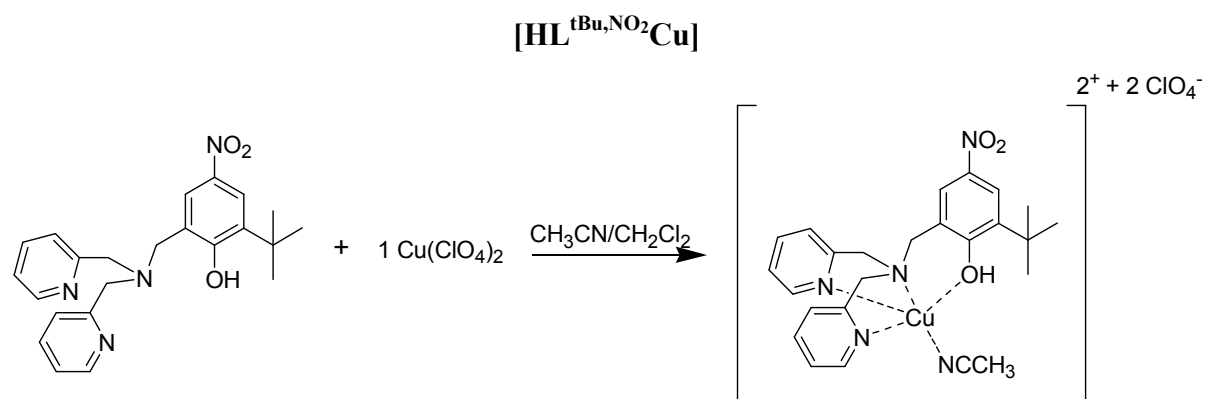
**SM (ESI):**  $m/z = 469$  ( $\text{M}-\text{CH}_3\text{CN}-\text{Cl}^-$ )<sup>+</sup>

**RPE (9,41 GHz,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 100 K):**

Spectre relativement large

$g_{xx} = 2,050$ ,  $g_{yy} = 2,074$ ,  $g_{zz} = 2,247$

$A_{xx} = 0,5$  mT,  $A_{yy} = 1,5$  mT,  $A_{zz} = 17,2$  mT



200 mg (0,492 mmole) de ligand sont dissous dans 5 mL d'un mélange acétonitrile / dichlorométhane (3/1). 182 mg de perchlorate de cuivre (II) hexahydraté (0,492 mmole) dissous dans 1 mL d'acétonitrile sont additionnés goutte à goutte.

185 mg d'une poudre bleue microcristalline sont obtenus (rendement de 53 %) par diffusion lente de toluène à la solution précédente. Des cristaux exploitables par diffraction des rayons X sont obtenus également par diffusion lente de toluène à une solution de complexe dans un mélange acétonitrile / dichlorométhane (3/1).

#### Analyse élémentaire pour $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{CuN}_5\text{O}_{11}$ :

Calculée: C: 42,29 % ; H: 4,12 % ; N: 9,86 % ; Cu: 8,85 %

Trouvée: C: 42,08 % ; H: 4,24 % ; N: 10,16 % ; Cu: 8,91 %

#### UV-Visible ( $\text{CH}_3\text{CN}$ , 289 K, $\lambda_{\text{max}}$ [nm] ( $\epsilon$ [ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ])):

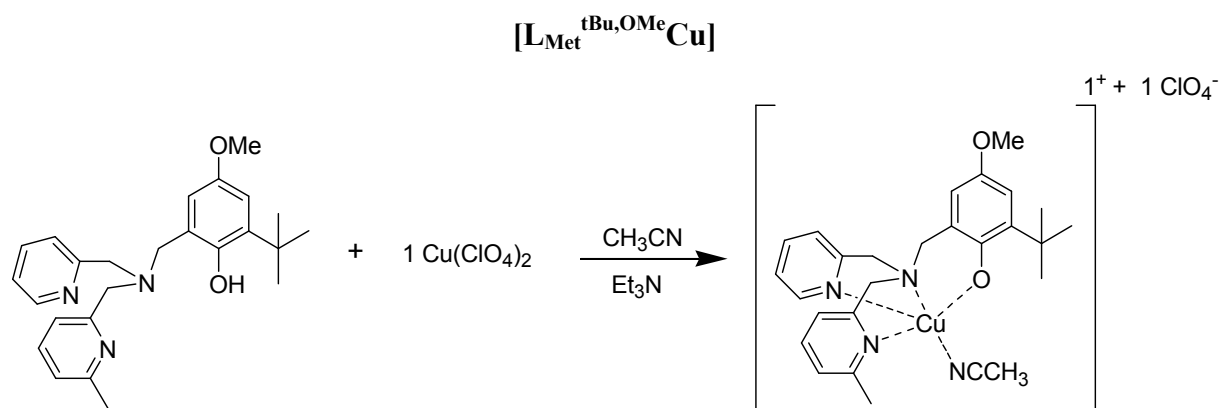
606 (92)

**SM (ESI):**  $m/z = 468$  ( $\text{M}-\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}^+-2\text{ClO}_4^-$ )<sup>+</sup>

#### RPE (9,41 GHz, $\text{CH}_3\text{CN}$ , 100 K):

$g_{xx} = 2,066$ ,  $g_{yy} = 2,066$ ,  $g_{zz} = 2,230$

$A_{xx} = 0,5$  mT,  $A_{yy} = 1,5$  mT,  $A_{zz} = 18,0$  mT



200 mg (0,493 mmole) de ligand sont dissous dans 15 mL d'acétonitrile. On ajoute alors 70  $\mu\text{L}$  de triéthylamine (1 équivalent). 183 mg de perchlorate de cuivre (II) hexahydraté (0,493 mmole) dissous dans 3 mL d'acétonitrile sont additionnés goutte à goutte: la solution passe alors de l'incolore à violet très intense. Après 10 minutes d'agitation, on ajoute à la solution 50 mL d'un mélange éther diéthylique / pentane (1/1).

Le complexe précipite alors sous la forme d'une huile violette qui se solidifie. 210 mg (rendement de 70 %) d'une poudre noire sont alors récupérés par décantation. Le composé obtenu est relativement hygroscopique. Des cristaux exploitables par diffraction des rayons X n'ont pas été obtenus.

**Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClCuN}_4\text{O}_6, 5\text{H}_2\text{O}$ :**

Calculée: C: 46,42 % ; H: 6,20 % ; N: 8,02 % ; Cu: 9,10 %

Trouvée: C: 45,43 % ; H: 5,38 % ; N: 7,08 % ; Cu: 9,38 %

**UV-Visible ( $\text{CH}_3\text{CN}$ , 289 K,  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\epsilon$  [ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ])):**

564 (870) ; 660 (550, épaulement)

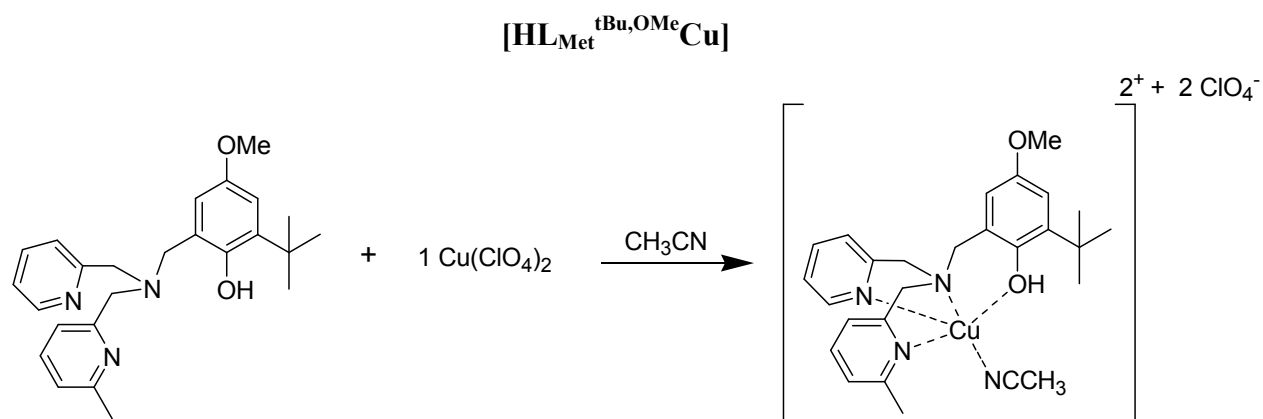
**SM (ESI):**  $m/z = 467$  ( $\text{M}-\text{CH}_3\text{CN}-\text{ClO}_4$ )<sup>+</sup>

**RPE (9,41 GHz,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 100 K):**

Spectre relativement large

$g_{xx} = 2,065$ ,  $g_{yy} = 2,065$ ,  $g_{zz} = 2,240$

$A_{xx} = 1,5$  mT,  $A_{yy} = 1,5$  mT,  $A_{zz} = 17,4$  mT



167 mg (0,412 mmole) de ligand sont dissous dans 3 mL d'acétonitrile. 153 mg de perchlorate de cuivre (II) hexahydraté (0,412 mmole) dissous dans 1 mL d'acétonitrile sont additionnés goutte à goutte: la solution passe de l'incolore au bleu azur.

234 mg d'une poudre bleue microcristalline sont obtenus (rendement de 80 %) par diffusion lente d'éther diisopropylique à la solution précédente. Des cristaux exploitables par diffraction des rayons X sont obtenus dans les mêmes conditions

**Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{CuN}_4\text{O}_{10}$ :**

Calculée: C: 45,74 % ; H: 4,83 % ; N: 7,90 %

Trouvée: C: 45,50 % ; H: 4,77 % ; N: 7,86 %

**UV-Visible ( $\text{CH}_3\text{CN}$ , 289 K,  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\epsilon$  [ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ])):**

590 (210)

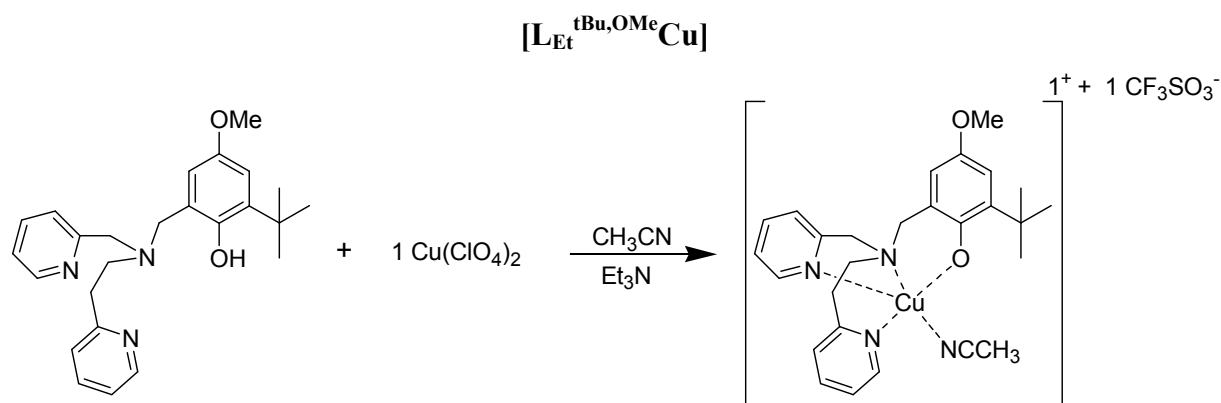
**SM (ESI):**  $m/z = 467$  ( $\text{M}-\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}^+-2\text{ClO}_4^-$ )<sup>+</sup>

**RPE (9,41 GHz,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 100 K):**

Spectre relativement large

$g_{xx} = 2,066$ ,  $g_{yy} = 2,066$ ,  $g_{zz} = 2,230$

$A_{xx} = 0,5 \text{ mT}$ ,  $A_{yy} = 1,5 \text{ mT}$ ,  $A_{zz} = 18,0 \text{ mT}$



Ce composé a été synthétisé de manière analogue au complexe  $[\text{L}_{\text{Met}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$ : 200 mg (0,493 mmole) de ligand, 70  $\mu\text{L}$  de triéthylamine (1 équivalent), 178 mg de triflate de cuivre (II) (0,493 mmole) et 15 mL d'acétonitrile sont les quantités de réactifs utilisés pour cette synthèse: 210 mg (rendement de 65 %) d'une poudre violette sont alors récupérés par filtration: le composé obtenu est hygroscopique. Des cristaux exploitables par diffraction des rayons X n'ont pas été obtenus.

**Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{CuF}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{S}, 4\text{H}_2\text{O}$ :**

Calculée: C: 46,05 % ; H: 5,66 % ; N: 7,67 % ; Cu: 8,70 %

Trouvée: C: 45,00 % ; H: 4,96 % ; N: 6,52 % ; Cu: 9,19 %

**UV-Visible ( $\text{CH}_3\text{CN}$ , 289 K,  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\epsilon$  [ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ])):**

560 (1290) ; 660 (809, épaulement)

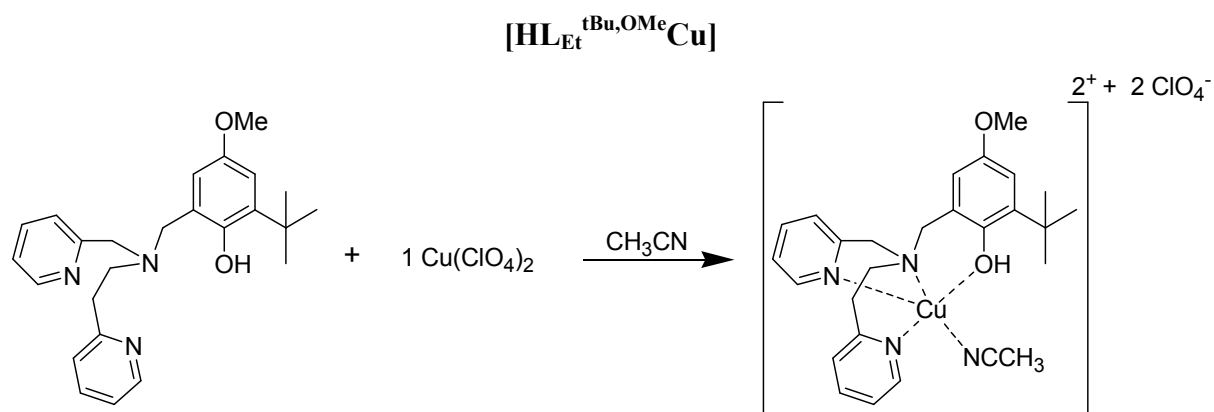
**SM (ESI):**  $m/z = 467$  ( $\text{M}-\text{CH}_3\text{CN}-\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ )<sup>+</sup>

**RPE (9,41 GHz,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 100 K):**

Spectre relativement large

$g_{xx} = 2,070$ ,  $g_{yy} = 2,097$ ,  $g_{zz} = 2,241$

$A_{xx} = 1,0$  mT,  $A_{yy} = 2,5$  mT,  $A_{zz} = 16,8$  mT



Ce composé a été synthétisé de manière analogue au complexe  $[\text{HL}_{\text{Met}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$ : 170 mg (0,419 mmole) et 156 mg de perchlorate de cuivre (II) hexahydraté (0,412 mmole) permettent d'obtenir, après réaction, 237 mg d'une poudre bleue microcristalline (rendement de 80 %) par diffusion lente d'éther diisopropylique à la solution précédente. Des cristaux exploitables par diffraction des rayons X sont obtenus dans les mêmes conditions.

**Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{CuN}_4\text{O}_{10}$ :**

Calculée: C: 45,74 % ; H: 4,83 % ; N: 7,90 %

Trouvée: C: 45,82 % ; H: 4,83 % ; N: 7,90 %

**UV-Visible ( $\text{CH}_3\text{CN}$ , 289 K,  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\epsilon$  [ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ])):**

573 (230)

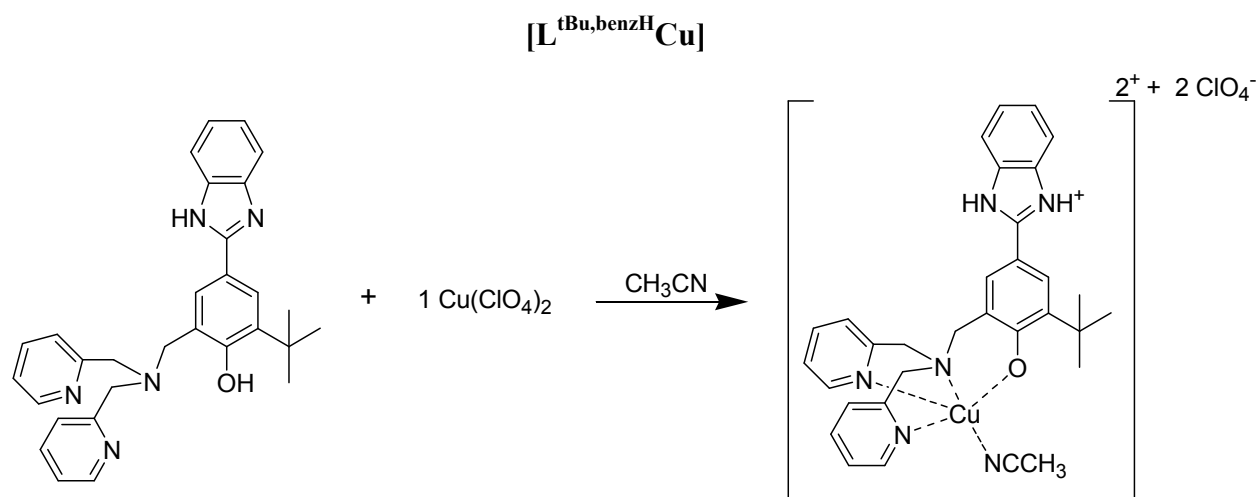
**SM (ESI):**  $m/z = 467$  ( $\text{M}-\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}^+-2\text{ClO}_4^-$ )<sup>+</sup>

**RPE (9,41 GHz,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 100 K):**

Spectre relativement large

$g_{xx} = 2,043$ ,  $g_{yy} = 2,090$ ,  $g_{zz} = 2,234$

$A_{xx} = 0,5$  mT,  $A_{yy} = 1,0$  mT,  $A_{zz} = 18,0$  mT



122 mg (0,256 mmole) de ligand sont dissous dans 10 mL d'acétonitrile. 95 mg de perchlorate de cuivre (II) hexahydraté (0,256 mmole) dissous dans 1 mL d'acétonitrile sont additionnés goutte à goutte: la solution passe alors de l'incoloré à rouge bordeaux. Le complexe précipite alors sous la forme d'une poudre microcristalline (80 mg rendement de 40 %) après diffusion lente d'éther diisopropylique à la solution précédente. Des cristaux exploitables par diffraction des rayons X ont été obtenus dans les mêmes conditions.

**Analyse élémentaire pour  $C_{32}H_{34}Cl_2CuN_6O_9$ :**

Calculée: C: 49,21 % ; H: 4,39 % ; N: 10,76 % ; Cu: 8,14 %

Trouvée: C: 47,92 % ; H: 4,51 % ; N: 11,68 % ; Cu: 7,50 %

**UV-Visible ( $CH_3CN$ , 289 K,  $\lambda_{max}$  [nm] ( $\epsilon$  [ $M^{-1}cm^{-1}$ ])):**

525 (1160) ; 670 (260, épaulement)

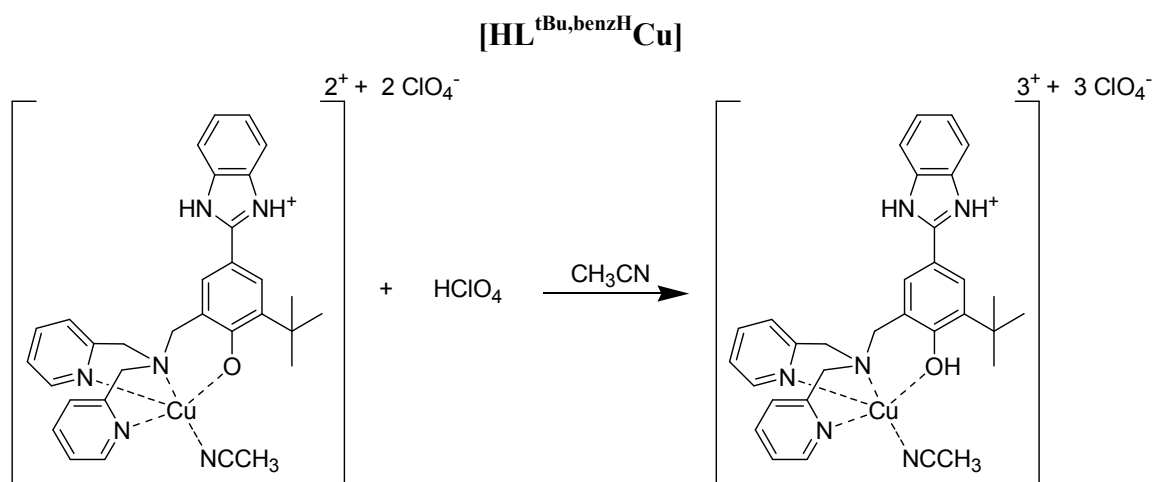
**SM (ESI):**  $m/z = 539$  ( $M-CH_3CN-H^+-2 ClO_4^-$ )<sup>+</sup>

**RPE (9,41 GHz,  $CH_3CN$ , 100 K):**

Spectre relativement large

$g_{xx} = 2,056$ ,  $g_{yy} = 2,056$ ,  $g_{zz} = 2,235$

$A_{xx} = 1,0$  mT,  $A_{yy} = 1,5$  mT,  $A_{zz} = 18,0$  mT



40 mg (0,512 mmole) de complexe [L<sup>tBu,benzH</sup>Cu] sont dissous dans 3 mL d'acétonitrile. Un équivalent d'acide perchlorique (11,56 N) sont alors ajoutés: la solution passe alors de rouge bordeaux à bleu azur. Le complexe précipite alors sous la forme d'une poudre bleue microcristalline (32 mg rendement de 70 %) après diffusion lente d'éther diisopropylique à la solution précédente. Des cristaux exploitables par diffraction des rayons X ont été obtenus dans les mêmes conditions, à froid (frigo à 6°C).

**Analyse élémentaire pour C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>3</sub>CuN<sub>6</sub>O<sub>13</sub>:**

Calculée: C: 44,16 % ; H: 4,38 % ; N: 9,36 % ; Cu: 7,08 %

Trouvée: C: 44,51 % ; H: 4,35 % ; N: 9,70 % ; Cu: 6,75 %

**UV-Visible (CH<sub>3</sub>CN, 289 K, λ<sub>max</sub> [nm] (ε [M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>])):**

610 (85)

**SM (ESI):** m/z = 539 (M-CH<sub>3</sub>CN-H<sup>+</sup>-2 ClO<sub>4</sub>)<sup>+</sup>

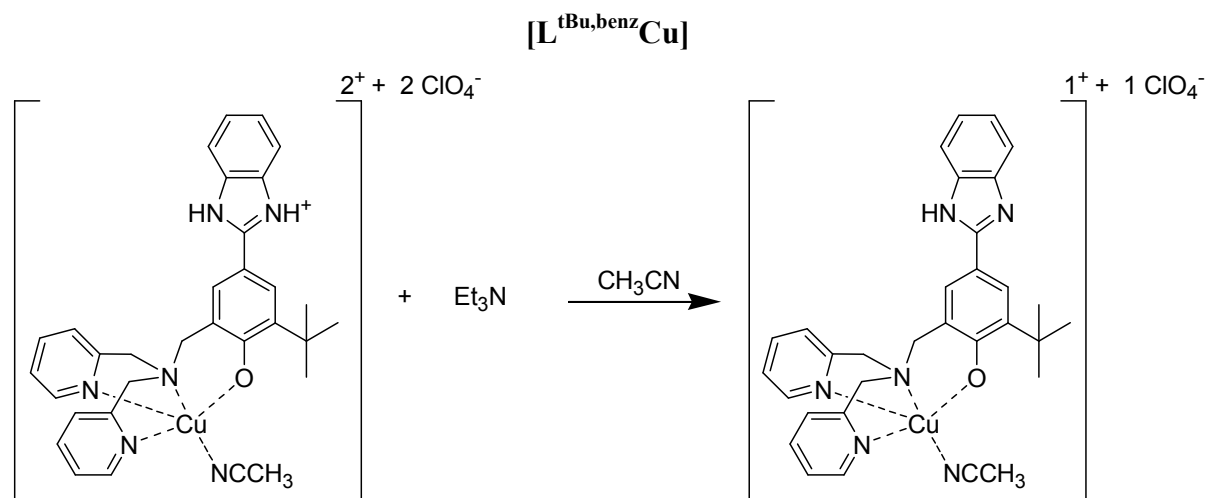
**RPE (9,41 GHz, CH<sub>3</sub>CN, 100 K):**

Spectre relativement large

g<sub>xx</sub> = 2,060, g<sub>yy</sub> = 2,060, g<sub>zz</sub> = 2,233

A<sub>xx</sub> = 1,0 mT, A<sub>yy</sub> = 1,5 mT, A<sub>zz</sub> = 18,0 mT





40 mg (0,512 mmole) de complexe  $[\text{L}^{\text{tBu,benzH}}\text{Cu}]$  sont dissous dans 3 mL d'acétonitrile. 1 équivalent de triéthylamine sont alors ajoutés: la solution passe alors de rouge bordeaux à violet. Le complexe précipite alors sous la forme d'une poudre noire microcristalline (21 mg rendement de 40 %) après diffusion lente d'éther éthylique à la solution précédente. Des cristaux exploitables par diffraction des rayons X ont été obtenus: la structure est en cours de résolution.

#### Analyse élémentaire pour $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClCuN}_6\text{O}_5$ :

Calculée: C: 56,47 % ; H: 4,89 % ; N: 12,35 % ; Cu: 9,34 %

Trouvée: C: 54,81 % ; H: 4,85 % ; N: 10,79 % ; Cu: 9,22 %

#### UV-Visible ( $\text{CH}_3\text{CN}$ , 289 K, $\lambda_{\text{max}}$ [nm] ( $\epsilon$ [ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ])):

557 (1410) ; 670 (650, épaulement)

**SM (ESI):**  $m/z = 539$  ( $\text{M}-\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}^+-\text{ClO}_4^-$ )<sup>+</sup>

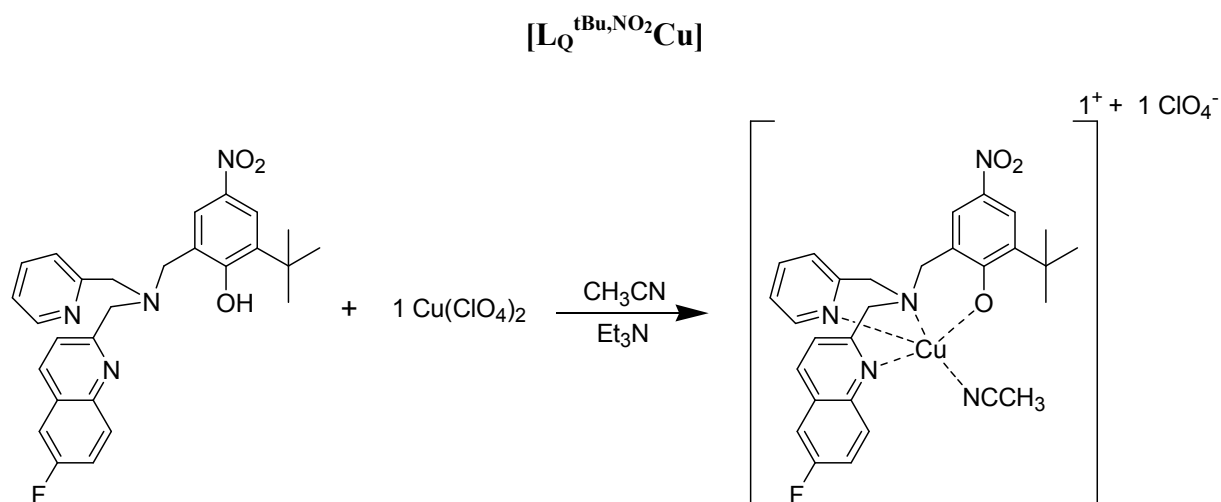
#### RPE (9,41 GHz, $\text{CH}_3\text{CN}$ , 100 K):

Spectre très large ( $g = 2$ )

Spectre du complexe + 10 % (en volume) de pyridine:

$g_{xx} = 2,062$ ,  $g_{yy} = 2,062$ ,  $g_{zz} = 2,244$

$A_{xx} = 1,0$  mT,  $A_{yy} = 2,0$  mT,  $A_{zz} = 17,3$  mT



300 mg (0,633 mmole) de ligand sont dissous dans 10 mL d'acétonitrile. On ajoute 90  $\mu\text{L}$  de triéthylamine (1 équivalent). 234 mg de perchlorate de cuivre (II) hexahydraté (0,633 mmole) dissous dans 3 mL d'acétonitrile sont additionnés goutte à goutte: la solution passe alors de l'incolore à marron foncé. Le complexe précipite alors sous la forme d'une poudre noire microcristalline (342 mg rendement de 80 %) après diffusion lente d'éther éthylique à la solution précédente. Des cristaux exploitables par diffraction des rayons X ont été obtenus dans les mêmes conditions.

**Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClCuFN}_5\text{O}_7$ :**

Calculée: C: 51,41 % ; H: 4,31 % ; N: 10,34 %

Trouvée: C: 51,26 % ; H: 4,35 % ; N: 10,40 %

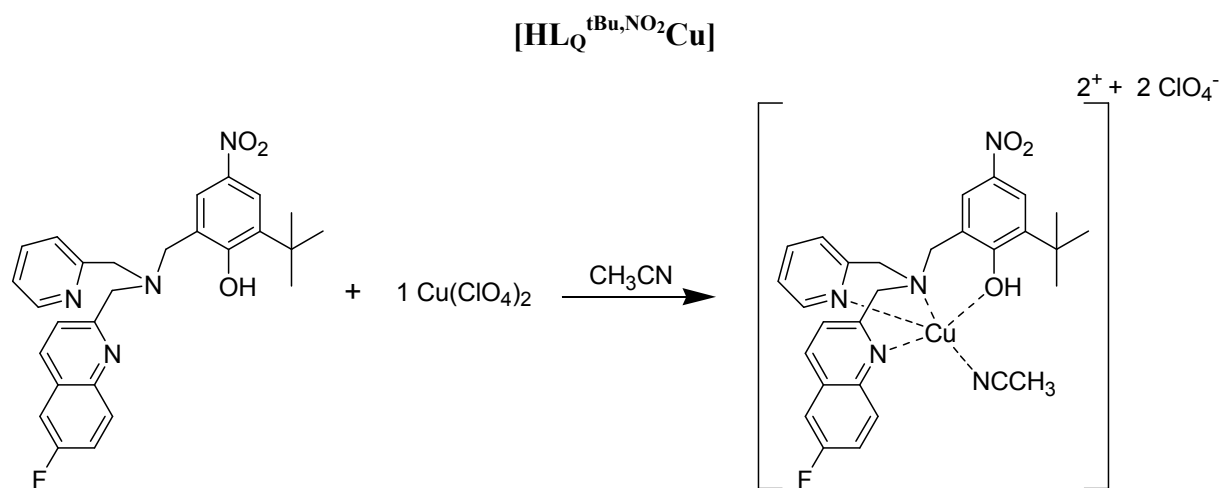
**UV-Visible ( $\text{CH}_3\text{CN}$ , 289 K,  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\epsilon$  [ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ])):**

510 (910) ; 654 (260)

**SM (ESI):**  $m/z = 536$  ( $\text{M}-\text{CH}_3\text{CN}-\text{ClO}_4^-$ )<sup>+</sup>

**RPE (9,41 GHz,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 100 K):**

Spectre large centré à  $g = 2$



300 mg (0,633 mmole) de ligand sont dissous dans 10 mL d'acétonitrile. 234 mg de perchlorate de cuivre (II) hexahydraté (0,633 mmole) dissous dans 3 mL d'acétonitrile sont additionnés goutte à goutte: la solution passe alors de l'incolore au vert. Le volume d'acétonitrile est réduit à 1 mL. On rajoute alors 10 mL d'acétonitrile sec, on réduit à 1 mL. L'opération est répétée trois fois jusqu'à obtenir une solution bleu azur. Des cristaux bleus exploitables par diffraction des rayons X ont été obtenus après diffusion lente d'éther éthylique sur  $\text{CaCl}_2$  à la solution précédente. (200 mg rendement de 40 %).

**Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{CuFN}_5\text{O}_{11}$ :**

Calculée: C: 44,77 % ; H: 3,89 % ; N: 9,00 %

Trouvée: C: 44,70 % ; H: 3,89 % ; N: 8,90 %

**UV-Visible ( $\text{CH}_3\text{CN}$ , 289 K,  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\epsilon$  [ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ])):**

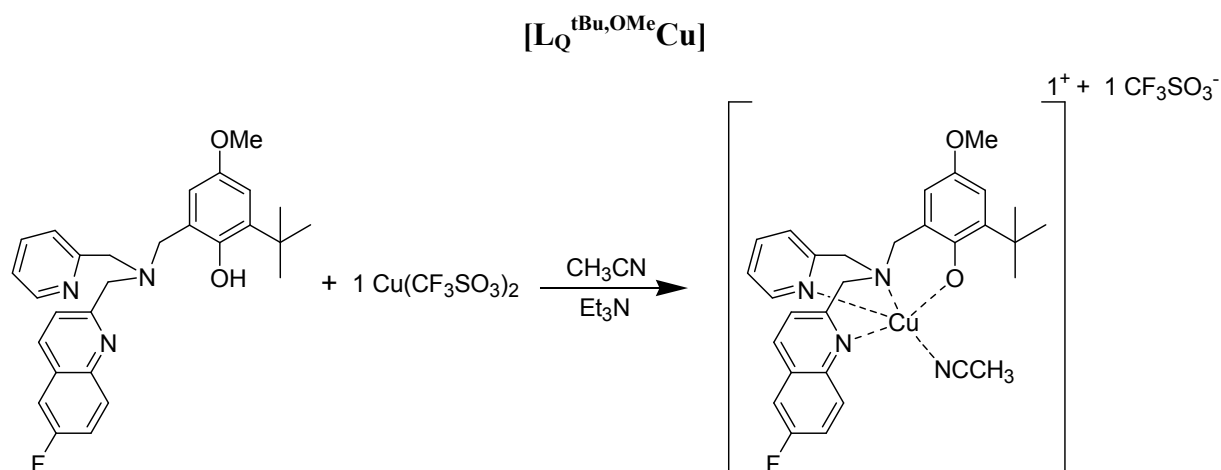
630 (120)

**SM (ESI):**  $m/z = 536$  ( $\text{M-H-CH}_3\text{CN-ClO}_4$ )<sup>+</sup>

**RPE (9,41 GHz,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 100 K):**

$g_{xx} = 2,065$ ,  $g_{yy} = 2,065$ ,  $g_{zz} = 2,241$

$A_{xx} = 1,0$  mT,  $A_{yy} = 1,5$  mT,  $A_{zz} = 17,2$  mT



122 mg (0,266 mmole) de ligand, 37  $\mu\text{L}$  de triéthylamine (1 équivalent) et 96 mg de triflate de cuivre (II) (0,514 mmole) sont dissous dans 60 mL d'acétonitrile. L'agitation est maintenue pendant une heure, puis, le volume de la solution est réduit à 15 mL. On ajoute alors à la solution 50 mL d'un mélange éther diéthylique / pentane (1/1). Le complexe précipite alors sous la forme d'une huile violette qui se solidifie. 95 mg (rendement de 50 %) d'une poudre violette sont alors récupérés par filtration. Des cristaux exploitables par diffraction des rayons X n'ont pas été obtenus.

**Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{CuF}_4\text{N}_4\text{O}_5\text{S}, 4\text{H}_2\text{O}$ :**

Calculée: C: 47,47 % ; H: 5,14 % ; N: 7,14 % ; Cu: 8,10 %

Trouvée: C: 47,26 % ; H: 5,40 % ; N: 7,41 % ; Cu: 8,18 %

**UV-Visible ( $\text{CH}_3\text{CN}$ , 289 K,  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\epsilon$  [ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ])):**

560 (1330) ; 660 (700, épaulement)

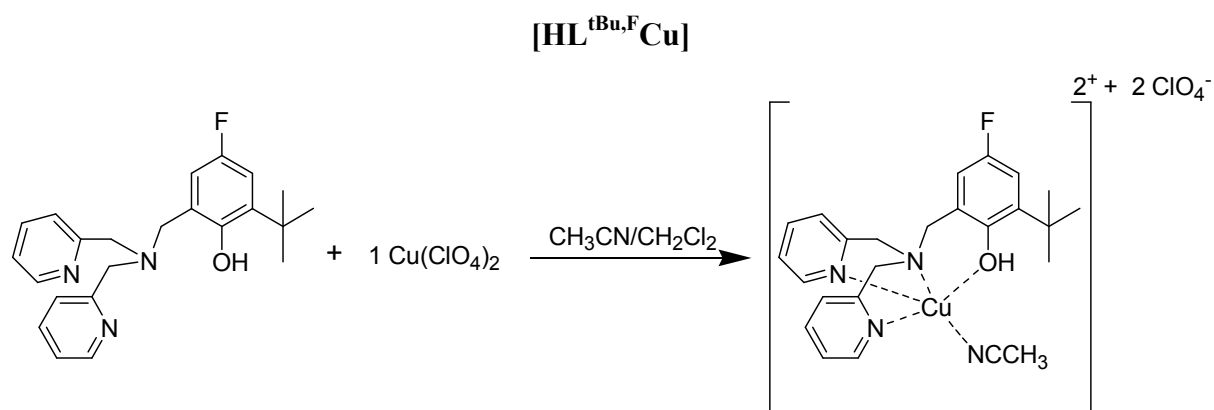
**SM (ESI):**  $m/z = 521$  ( $\text{M}-\text{CH}_3\text{CN}-\text{ClO}_4$ )<sup>+</sup>

**RPE (9,41 GHz,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 100 K):**

Spectre relativement large

$g_{xx} = 2,073$ ,  $g_{yy} = 2,089$ ,  $g_{zz} = 2,233$

$A_{xx} = 0,5 \text{ mT}$ ,  $A_{yy} = 2,5 \text{ mT}$ ,  $A_{zz} = 17,3 \text{ mT}$



200 mg (0,528 mmole) de ligand sont dissous dans 5 mL d'un mélange acétonitrile / dichlorométhane (3/1). 196 mg de perchlorate de cuivre (II) hexahydraté (0,528 mmole) dissous dans 1 mL d'acétonitrile sont additionnés goutte à goutte.

252 mg d'une poudre bleue microcristalline sont obtenus (rendement de 70 %) par diffusion lente d'éther diéthylique à la solution précédente. Des cristaux exploitables par diffraction des rayons X sont obtenus par diffusion lente d'éther diéthylique à une solution de complexe dans l'acétonitrile.

**Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{CuFN}_4\text{O}_9$ :**

Calculée: C: 43,96 % ; H: 4,28 % ; N: 8,20 % ; Cu: 9,30 %

Trouvée: C: 42,78 % ; H: 4,27 % ; N: 7,71 % ; Cu: 9,07 %

**UV-Visible ( $\text{CH}_3\text{CN}$ , 289 K,  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\epsilon$  [ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ])):**

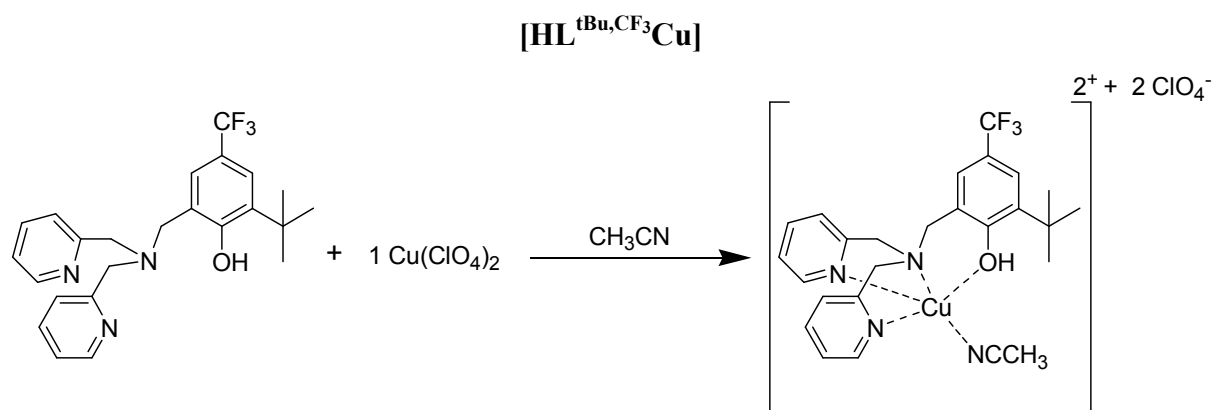
550 (240)

**SM (ESI):**  $m/z = 441$  ( $\text{M-CH}_3\text{CN-H}^+ - 2\text{ClO}_4^-$ )<sup>+</sup>

**RPE (9,41 GHz,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 100 K):**

$g_{xx} = 2,064$ ,  $g_{yy} = 2,064$ ,  $g_{zz} = 2,233$

$A_{xx} = 0,5 \text{ mT}$ ,  $A_{yy} = 1,5 \text{ mT}$ ,  $A_{zz} = 18,0 \text{ mT}$



190 mg (0,443 mmole) de ligand sont dissous dans 5 mL d'acétonitrile. 164 mg de perchlorate de cuivre (II) hexahydraté (0,528 mmole) dissous dans 1 mL d'acétonitrile sont additionnés goutte à goutte. La solution se colore alors en bleu foncé.

210 mg de microcristaux bleus, exploitable par diffraction des rayons X sont obtenus (rendement de 65 %) par diffusion lente d'éther diéthylique à la solution précédente.

**Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{CuF}_3\text{N}_4\text{O}_9$ :**

Calculée: C: 42,60 % ; H: 3,99 % ; N: 7,64 % ; Cu: 8,67 %

Trouvée: C: 42,78 % ; H: 4,05 % ; N: 7,61 % ; Cu: 8,80 %

**UV-Visible ( $\text{CH}_3\text{CN}$ , 289 K,  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\epsilon$  [ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ])):**

605 (85)

**SM (ESI):**  $m/z = 491$  ( $\text{M}-\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}^+-2\text{ClO}_4^-$ )<sup>+</sup>

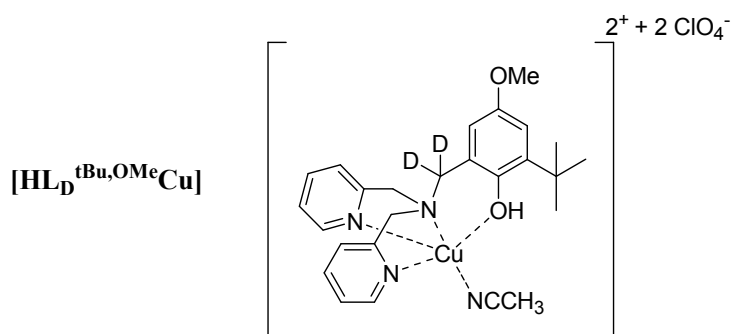
**RPE (9,41 GHz,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 100 K):**

$g_{xx} = 2,058$ ,  $g_{yy} = 2,058$ ,  $g_{zz} = 2,238$

$A_{xx} = 0,5$  mT,  $A_{yy} = 0,5$  mT,  $A_{zz} = 18,3$  mT

### III-2 Synthèse des complexes de cuivre (II) à partir des ligands N<sub>3</sub>O deutérés en position benzylique

Pour la synthèse de ces complexes, les modes opératoires et les rendements sont identiques à ceux décrivant la synthèses des homologues non deutérés. Les caractéristiques spectroscopiques UV-Vis et RPE sont également similaires. Les complexes deutérés peuvent être différenciés des complexes homologues non deutérés par l'analyse élémentaire, et surtout, par la spectrométrie de masse:

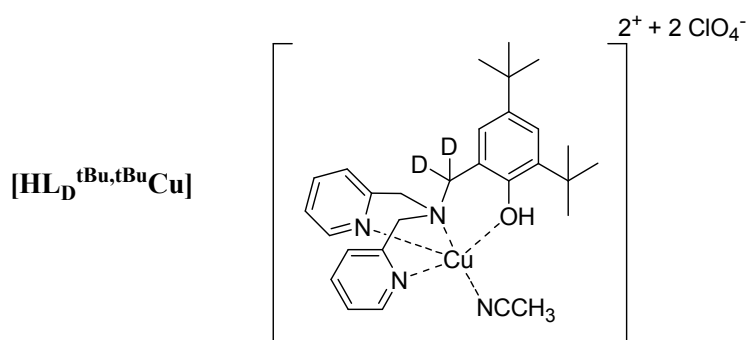


#### Analyse élémentaire pour C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>CuN<sub>4</sub>O<sub>10</sub>:

Calculée: C: 44,80 % ; H: 4,92 % ; N: 8,04 % ; Cu: 9,12 %

Trouvée: C: 44,57 % ; H: 4,51 % ; N: 7,93 % ; Cu: 8,86 %

**SM (ESI):** m/z = 455 (M-CH<sub>3</sub>CN-H<sup>+</sup>-2ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>)<sup>+</sup>



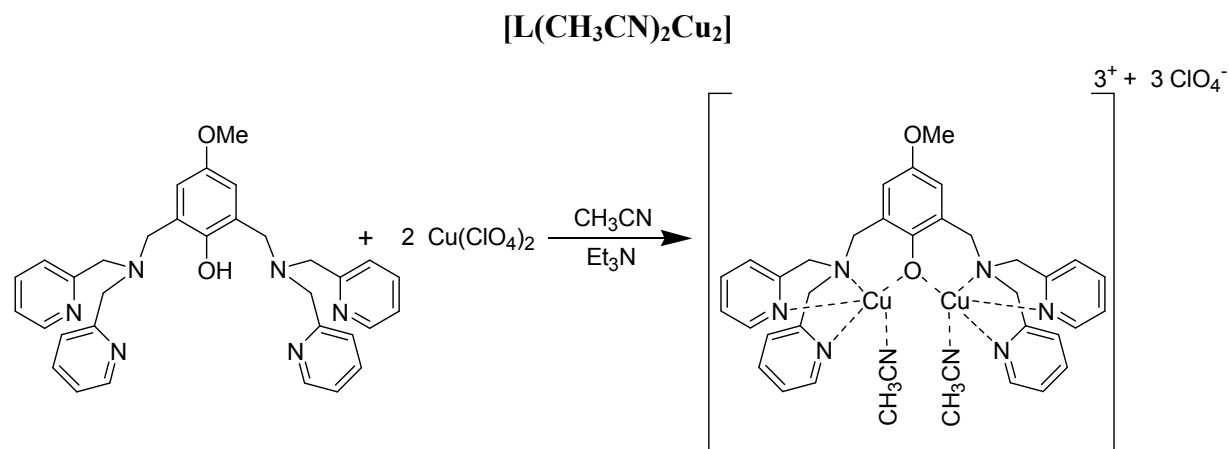
#### Analyse élémentaire pour C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>CuN<sub>4</sub>O<sub>9</sub>:

Calculée: C: 48,17 % ; H: 5,58 % ; N: 7,75 % ; Cu: 8,79 %

Trouvée: C: 47,12 % ; H: 5,36 % ; N: 7,02 % ; Cu: 8,64 %

**SM (ESI):** m/z = 481 (M-CH<sub>3</sub>CN-H<sup>+</sup>-2ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>)<sup>+</sup>

### III-3 Synthèse des complexes de cuivre (II) à partir des ligands dinucléants



240 mg de ligand (0,439 mmole) et 1 équivalent de triéthylamine (61  $\mu\text{L}$ ) sont mélangés à 20 mL d'acétonitrile. 2 équivalent de perchlorate de cuivre (II) hexahydraté (325 mg) dissous dans 2 mL d'acétonitrile sont additionnés goutte à goutte: la solution se colore alors en marron-verdâtre. Après 10 minutes d'agitation, on réduit le volume d'acétonitrile à 2 mL, puis, on ajoute 50 mL d'acétonitrile. L'opération est répétée trois fois: la solution devient alors violette très intense. Le volume de la solution est réduit une dernière fois à 5 mL. 230 mg d'une poudre bleu-vert microcristalline sont obtenus (rendement de 50 %) par diffusion lente d'éther diéthylique à la solution précédente. Des cristaux exploitables par diffraction des rayons X sont obtenus dans les mêmes conditions.

#### Analyse élémentaire pour $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{Cl}_3\text{Cu}_2\text{N}_8\text{O}_{14}, 3\text{H}_2\text{O}$ :

Calculée: C: 40,14 % ; H: 4,10 % ; N: 10,12 % ; Cu: 11,47 %

Trouvée: C: 40,20 % ; H: 3,88 % ; N: 10,28 % ; Cu: 10,43 %

#### UV-Visible ( $\text{CH}_3\text{CN}$ , 289 K, $\lambda_{\text{max}}$ [nm] ( $\epsilon$ [ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ])):

545 (350)

SM (ESI):  $m/z = 1069 (\text{M}+\text{OH})^-$

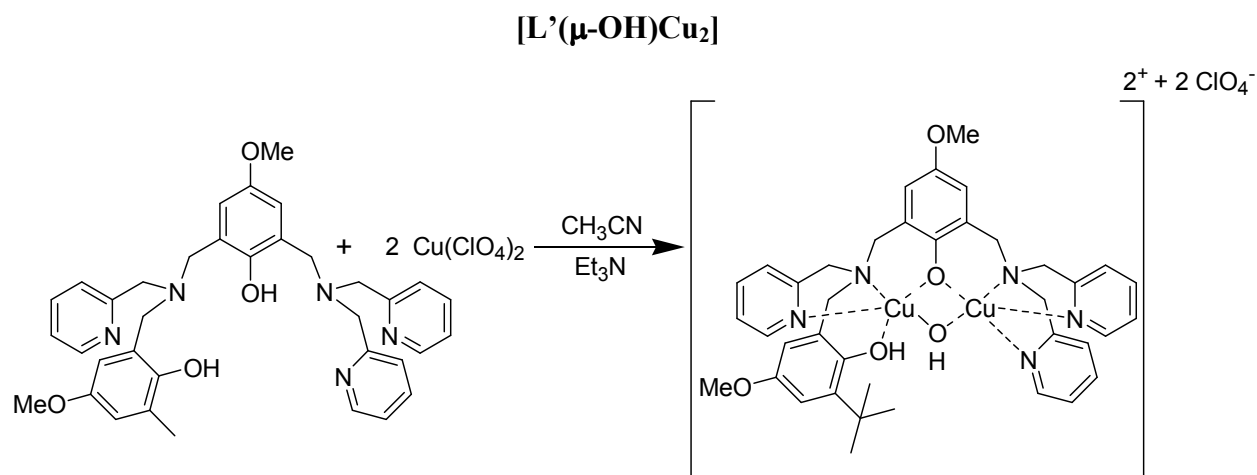
#### RPE (9,42 GHz, $\text{CH}_3\text{CN}$ , 100 K):

$\Delta_{\text{Ms}} = \pm 2$  (couplage ferromagnétique entre les deux ions cuivre(II))

Paramètres d'écart en champ nul:  $D = 0,036 \text{ cm}^{-1}$ ,  $E = 0,0 \text{ cm}^{-1}$

$g_{\text{xx}} = 2,07$ ,  $g_{\text{yy}} = 2,07$ ,  $g_{\text{zz}} = 2,30$





100 mg de ligand (0,154 mmole) et 2 équivalents de triéthylamine (45  $\mu$ L) sont mélangés à 10 mL d'acétonitrile. 2 équivalent de perchlorate de cuivre (II) hexahydraté (114 mg) dissous dans 2 mL d'acétonitrile sont additionnés goutte à goutte: la solution se colore alors en marron. Après 3 minutes d'agitation, on réduit le volume d'acétonitrile à 2 mL, puis, on ajoute 50 mL d'acétonitrile. L'opération est répétée trois fois: La solution devient alors violet-foncé, presque noire. Le volume de la solution est réduit une dernière fois à 5 mL. On ajoute alors à la solution 50 mL d'un mélange éther diéthylique / acétate de méthyle (1/1). Le complexe précipite alors sous la forme de microcristaux noirs (143 mg, rendement de 90 %). Des cristaux exploitables par diffraction des rayons X ont été obtenus par diffusion lente d'éther éthylique à une solution de complexe dans l'acétonitrile.

**Analyse élémentaire pour C<sub>39</sub>H<sub>45</sub>Cl<sub>2</sub>Cu<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>13</sub>, H<sub>2</sub>O:**

Calculée: C: 46,48 % ; H: 4,70 % ; N: 6,95 % ; Cu: 12,61 % ; Cl: 7,04 %

Trouvée: C: 46,32 % ; H: 4,70 % ; N: 7,20 % ; Cu: 12,38 % ; Cl: 7,25 %

**UV-Visible (CH<sub>3</sub>CN, 289 K,  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\epsilon$  [M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>])):**

565 (770) ; 750 (300, épaulement)

**SM (ESI):** m/z = 888 (M-ClO<sub>4</sub>)<sup>+</sup>

**RPE (9,41 GHz, CH<sub>3</sub>CN, 100 K):**

Spectre silencieux traduisant un fort couplage antiferromagnétique entre les deux ions cuivriques

## IV- Protocoles expérimentaux pour les expériences de RMN $^{19}\text{F}$

### IV-1 Addition de Cu(II) aux ligands

On prépare une solution d'environ  $5 \cdot 10^{-5}$  moles de ligand directement dans le tube de RMN dans 600  $\mu\text{L}$  d'acétonitrile deutérée  $\text{CD}_3\text{CN}$  (18,2 mg pour  $\text{HL}^{\text{tBu,F}}$ , 20,6 mg pour  $\text{HL}^{\text{tBu,CF}_3}$  et 22,8 mg pour  $\text{L}_Q^{\text{tBu,NO}_2}$ ).

Une solution de perchlorate de Cu(II) est préparée dans  $\text{CH}_3\text{CN}$  de façon à ce qu'un équivalent de Cu(II) ajouté / ligand correspond à un volume de 40  $\mu\text{L}$  (177,8 mg de perchlorate de Cu(II) hexahydraté dissous dans 400  $\mu\text{L}$  de  $\text{CH}_3\text{CN}$ ).

Les spectres de RMN  $^{19}\text{F}$  sont enregistrés après chaque ajout de Cu(II).

### IV-2 Déprotonation du complexe phénolate par ajout de triéthylamine

#### IV-2.1 Première étape: préparation *in situ* du complexe phénol

Dans le tube de RMN, un équivalent de perchlorate de Cu(II) hexahydraté et un équivalent de ligand sont mélangés dans  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

Pour se faire, on prépare une solution de ligand à 60 mM dans 600  $\mu\text{L}$  de  $\text{CD}_3\text{CN}$  (13,7 mg pour  $\text{L}^{\text{tBu,F}}$ , 15,5 mg pour  $\text{L}^{\text{tBu,CF}_3}$  et 17,1 mg pour  $\text{HL}_Q^{\text{tBu,NO}_2}$  et 16,5 mg pour  $\text{HL}_Q^{\text{tBu,OMe}}$ ). Un équivalent de perchlorate de Cu(II) hexahydraté est ajouté (30  $\mu\text{L}$  de la solution préparée précédemment. On vérifie que le complexe s'est bien formé (spectre RMN  $^{19}\text{F}$ ).

#### IV-2.2 Deuxième étape: ajout de triéthylamine

On additionne par petites fractions une solution de triéthylamine diluée 5 fois dans  $\text{CH}_3\text{CN}$  (un équivalent = 25  $\mu\text{L}$ ). Les spectres de RMN  $^{19}\text{F}$  sont enregistrés en fonction du nombre d'équivalent de triéthylamine ajouté.

### IV-3 Expérience de température variable

Un solution 50/50 à 1 mM des complexes  $[L_Q^{tBu,NO_2}Cu]$  et  $[HL_Q^{tBu,NO_2}Cu]$  cristallisés (6,8 et 7,8 mg respectivement) est préparée dans un mélange  $CD_3CN / CH_3CH_2CN$  (1/2). L'isopropionitrile permet de descendre en température au delà du point de congélation de l'acétonitrile ( $-40^\circ C$ ).

Le tube est placé dans la sonde de RMN réfrigérée par flux d'air comprimé sec sur azote liquide. Les spectres de RMN  $^{19}F$  sont enregistrés en fonction de la température.

### IV-4 Formation du radical phénoxy

#### IV-4.1 Première étape: préparation *in situ* du complexe phénolate

Dans le tube de RMN, un équivalent de perchlorate de Cu(II) hexahydraté et un équivalent de ligand  $HL_Q^{tBu,OMe}$  sont mélangés dans  $CD_3CN$ .

Pour ce faire, on prépare une solution de ligand à 80 mM dans 600  $\mu L$  de  $CD_3CN$  (22,0 mg pour  $HL_Q^{tBu,OMe}$ ). Un équivalent de perchlorate de Cu(II) hexahydraté en solution dans  $CH_3CN$  est ajouté (30  $\mu L$  d'une solution de 177,8 mg de perchlorate de Cu(II) hexahydraté dans 300  $\mu L$  de  $CH_3CN$ ). On vérifie que le complexe s'est bien formé (spectre RMN  $^{19}F$ ).

#### IV-4.2 Deuxième étape: formation du radical phénoxy

Le tube est ensuite placé dans la sonde de RMN. Une demi-heure d'attente est nécessaire pour que la température du tube se stabilise à  $-35^\circ C$ . Un équivalent de Cu(II) supplémentaire est alors ajouté par petite fraction (30  $\mu L$  de la solution précédente). Les spectres de RMN  $^{19}F$  sont enregistrés en fonction du nombre d'équivalent de Cu(II) ajouté.

## V- Protocole expérimental pour l'étude de la stabilité des complexes radicalaires

Pour évaluer la stabilité des complexes radicalaires préparés par électro-oxydation des complexes phénolates correspondants, on suit leur décomposition par UV-Vis en solution dans l'acétonitrile, à 25°C, en l'absence de tout substrat.

Le complexe radicalaire (solution électrolysée à un millimolaire) est dilué 10 fois (acétonitrile) dans la cuve UV-Vis thermostatée à 25°C. On suit ensuite la disparition des bandes caractéristiques (bandes  $\pi\text{-}\pi^*$ ) en se plaçant à une longueur d'onde choisie. Des cinétiques du premier ordre sont obtenues (Fig 112).

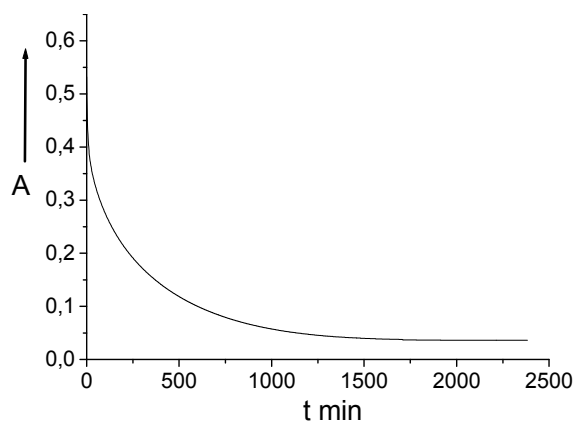


Figure 112: exemple de la cinétique de dégradation du premier ordre du complexe radicalaire  $[\text{L}_D^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]^{\cdot}$ , à 25°C, dans  $\text{CH}_3\text{CN}$

Ensuite, par un traitement mathématique (logiciel « BIODIN 3.02 »), les constantes de décomposition  $k_{\text{dec}}$  et les temps de demi-vie sont obtenus selon:

$$t_{1/2} = \text{Ln}(2) / k_{\text{dec}}$$

## VI- Protocole expérimental pour l'étude de la réactivité des complexes radicalaires

La solution à un millimolaire de complexe radicalaire est dilué 10 fois (acétonitrile) dans la cuve UV-Vis thermostatée à 25°C en présence de diverses concentrations en alcool benzylique.

Sous des conditions aérobiques ou anaérobiques, une solution de complexe radicalaire (obtenue par électro-oxydation) en présence d'alcool benzylique augmente la constante  $k_{\text{dec}}$  de

disparition du radical (suivie par UV-Vis à une longueur d'onde choisie). En se plaçant dans des conditions de pseudo premier ordre (excès  $\geq 10$  par rapport à la concentration en radical: la concentration en  $\text{RCH}_2\text{OH}$  est alors constante au cours de l'oxydation), des cinétiques de dégradation du premier ordre sont obtenues.

## Annexe 1: données cristallographiques des complexes

	[HL <sup>tBu,OMe</sup> Cu]	[HL <sup>tBu,tBu</sup> Cu]	[HL <sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup> Cu]
<b>Formule</b>	C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> Cl <sub>2</sub> CuN <sub>4</sub> O <sub>10</sub>	C <sub>29</sub> H <sub>38</sub> Cl <sub>2</sub> CuN <sub>4</sub> O <sub>9</sub>	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> Cl <sub>2</sub> CuN <sub>5</sub> O <sub>11</sub>
<b>M</b>	726.30	721.09	764.56
<b>Maille</b>	triclinic	monoclinic	triclinic
<b>Aspect</b>	bloc bleu	plaquette bleue	plaquette bleu-vert
<b>Groupe d'espace</b>	P-1	P2 <sub>1</sub> /a	P-1
<b>a / Å</b>	8.2869 (2)	13.2504 (6)	9.9996 (5)
<b>b / Å</b>	9.4031 (4)	11.745 (1)	11.0806 (9)
<b>c / Å</b>	20.3281 (8)	22.804 (3)	15.6465 (3)
<b>α / °</b>	80.9 (2)	90	99.4 (4)
<b>β / °</b>	78.8 (1)	97.7 (1)	98.0 (2)
<b>γ / °</b>	80.3 (1)	90	98.7 (3)
<b>V / Å<sup>3</sup></b>	1518.8 (9)	3517 (2)	1666 (3)
<b>Z</b>	2	4	2
<b>T / K</b>	293	293	150
<b>μ / cm<sup>-1</sup></b>	9.55	8.26	8.83
<b>Monochromateur</b>	graphite	graphite	graphite
<b>Longueur d'onde</b>	0.71073	0.71073	0.71073
<b>(λMo<sub>Kα</sub> / Å)</b>			
<b>Réflexions mesurées</b>	18879	46219	13014
<b>Réflexions uniques</b>	8693	8150	7110
<b>Réflexions utilisées</b>	5170 (I>2σ(I))	3398 (I>2σ(I))	5904 (I>2σ(I))
<b>R</b>	0,057	0,063	0,052
<b>R<sub>w</sub></b>	0.076	0.068	0.086
	[HL <sup>tBu,CF<sub>3</sub></sup> Cu]	[HL <sup>tBu,F</sup> Cu]	[L <sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup> Cu]
<b>Formule</b>	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>2</sub> CuF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>9</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>2</sub> CuFN <sub>4</sub> O <sub>9</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> ClCuN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
<b>M</b>	732.98	682.98	504.47
<b>Maille</b>	monoclinic	triclinic	triclinic
<b>Aspect</b>	plaquette bleue	prisme bleu	plaquette vert-foncé
<b>Groupe d'espace</b>	P2 <sub>1</sub> /c	P2 <sub>1</sub> /a	P-1
<b>a / Å</b>	8.672 (3)	8.2493 (3)	8.2326 (6)
<b>b / Å</b>	40.05 (2)	9.5464 (1)	11.9330 (9)
<b>c / Å</b>	8.855 (5)	19.0287 (3)	12.3562 (6)
<b>α / °</b>	90	93.8 (2)	70.5 (3)
<b>β / °</b>	101.2 (1)	99.1 (2)	80.7 (3)
<b>γ / °</b>	90	100.9	73.9 (3)
<b>V / Å<sup>3</sup></b>	3017 (3)	1446 (1)	1097 (2)
<b>Z</b>	4	2	2
<b>T / K</b>	150	293	150
<b>μ / cm<sup>-1</sup></b>	9,78	10.05	11.52
<b>Monochromateur</b>	graphite	graphite	graphite
<b>Longueur d'onde</b>	0.71073	0.71073	0.71073
<b>(λMo<sub>Kα</sub> / Å)</b>			
<b>Réflexions mesurées</b>	29657	21596	12569
<b>Réflexions uniques</b>	7549	8029	4481
<b>Réflexions utilisées</b>	4419 (I>2σ(I))	4387 (I>2σ(I))	3262 (I>2σ(I))
<b>R</b>	0,044	0,059	0,036
<b>R<sub>w</sub></b>	0.040	0.093	0.042

Tableau 27: données cristallographiques pour les complexes [HL<sup>tBu,OMe</sup>Cu], [HL<sup>tBu,tBu</sup>Cu], [HL<sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup>Cu], [HL<sup>tBu,CF<sub>3</sub></sup>Cu], [HL<sup>tBu,F</sup>Cu] et [L<sup>tBu,NO<sub>2</sub></sup>Cu]

	$[\text{HL}_{\text{Et}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$	$[\text{HL}_{\text{Met}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$	$[\text{L}_{\text{Q}}^{\text{tBu,NO}_2}\text{Cu}]$
<b>Formule</b>	$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{CuN}_4\text{O}_{10}$	$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{CuN}_4\text{O}_{10}$	$\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClCuFN}_5\text{O}_7$
<b>M</b>	709.04	709.04	677.57
<b>Maille</b>	monoclinic	triclinic	triclinic
<b>Aspect</b>	prisme bleu	plaquette bleue	bloc marron
<b>Groupe d'espace</b>	$P2_1/n$	P-1	P-1
<b>a / Å</b>	15.386 (4)	8.792 (2)	10.459 (4)
<b>b / Å</b>	10.908 (3)	9.363 (3)	11.722 (4)
<b>c / Å</b>	18.805 (4)	19.591 (2)	13.077 (3)
<b><math>\alpha</math> / °</b>	90	83.90 (2)	112.29 (2)
<b><math>\beta</math> / °</b>	90.46 (3)	78.29 (2)	94.97 (3)
<b><math>\gamma</math> / °</b>	90	83.83 (2)	94.69 (3)
<b>V / Å<sup>3</sup></b>	3156 (1)	1564.2 (6)	1466.4 (9)
<b>Z</b>	4	2	2
<b>T / K</b>	293	293	150
<b><math>\mu</math> / cm<sup>-1</sup></b>	9.21	9.29	8.96
<b>Monochromateur</b>	graphite	graphite	graphite
<b>Longueur d'onde</b>	0.71073	0.71073	0.71073
<b>(<math>\lambda\text{Mo}_{\text{K}\alpha}</math> / Å)</b>			
<b>Réflexions mesurées</b>	26010	48494	38897
<b>Réflexions uniques</b>	4390	9776	8500
<b>Réflexions utilisées</b>	2574 ( $I > 2\sigma(I)$ )	6368 ( $I > 2\sigma(I)$ )	6880 ( $I > 2\sigma(I)$ )
<b>R</b>	0,050	0,052	0,039
<b>R<sub>w</sub></b>	0.074	0.073	0.049
	$[(\text{L}^{\text{OMe,OMe}})_2\text{Cu}_2]$	$[(\text{L}^{\text{OMe,tBu}})_2\text{Cu}_2]$	$[\text{L}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cu}_2]$
<b>Formule</b>	$\text{C}_{43,87}\text{H}_{44}\text{Cl}_{3,33}\text{Cu}_2\text{N}_{6,6}\text{O}_{15,23}$	$\text{C}_{52}\text{H}_{59}\text{Cl}_2\text{Cu}_2\text{F}_6\text{N}_7\text{O}_{10,45}\text{S}_2$	$\text{C}_{40,33}\text{H}_{46,67}\text{Cl}_3\text{Cu}_2\text{N}_9\text{O}_{15}$
<b>M</b>	1152.67	1295.25	1130.94
<b>Maille</b>	monoclinic	triclinic	monoclinic
<b>Aspect</b>	bloc noir	prisme bleu	prisme bleu-violacé
<b>Groupe d'espace</b>	$P2_1/n$	P-1	$P2_1/c$
<b>a / Å</b>	13.657 (4)	13.843 (3)	21.322 (2)
<b>b / Å</b>	17.352 (7)	14.299 (3)	10.920 (3)
<b>c / Å</b>	22.881 (5)	14.853 (4)	23.131 (5)
<b><math>\alpha</math> / °</b>	90	102.41 (3)	90
<b><math>\beta</math> / °</b>	92.81 (3)	96.87 (2)	115.41 (1)
<b><math>\gamma</math> / °</b>	90	102.76 (2)	90
<b>V / Å<sup>3</sup></b>	5415 (3)	2757 (1)	4864.5 (6)
<b>Z</b>	4	2	4
<b>T / K</b>	293	150	150
<b><math>\mu</math> / cm<sup>-1</sup></b>	10,17	9.32	11.14
<b>Monochromateur</b>	graphite	graphite	graphite
<b>Longueur d'onde</b>	0.71073	0.71073	0.71073
<b>(<math>\lambda\text{Mo}_{\text{K}\alpha}</math> / Å)</b>			
<b>Réflexions mesurées</b>	21224	41131	55223
<b>Réflexions uniques</b>	6991	12182	13287
<b>Réflexions utilisées</b>	4676 ( $I > 2\sigma(I)$ )	7939 ( $I > 2\sigma(I)$ )	8321 ( $I > 2\sigma(I)$ )
<b>R</b>	0,072	0,058	0,061
<b>R<sub>w</sub></b>	0.096	0.085	0.1006

Tableau 28: données cristallographiques pour les complexes  $[\text{HL}_{\text{Et}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$ ,  $[\text{HL}_{\text{Met}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]$ ,  $[\text{L}_{\text{Q}}^{\text{tBu,NO}_2}\text{Cu}]$ ,  $[(\text{L}^{\text{OMe,OMe}})_2\text{Cu}_2]$ ,  $[(\text{L}^{\text{OMe,tBu}})_2\text{Cu}_2]$  et  $[\text{L}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cu}_2]$

	[L'(μ-OH)Cu <sub>2</sub> ]	[HL <sup>tBu,benzH</sup> Cu]	[L <sup>tBu,benzH</sup> Cu]
<b>Formule</b>	C <sub>39</sub> H <sub>45</sub> Cl <sub>2</sub> Cu <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>13</sub>	C <sub>34</sub> H <sub>38</sub> Cl <sub>3</sub> CuN <sub>7</sub> O <sub>13</sub>	C <sub>36</sub> H <sub>40</sub> Cl <sub>2</sub> CuN <sub>8</sub> O <sub>9</sub>
<b>M</b>	989.81	922.62	894.00
<b>Maille</b>	monoclinic	monoclinic	triclinic
<b>aspect</b>	bloc noir	plaquette bleue	plaquette bleu-vert
<b>Groupe d'espace</b>	P2 <sub>1</sub> /n	C2/c	P-1
<b>a / Å</b>	18.332 (6)	32.92 (4)	8.142 (2)
<b>b / Å</b>	9.513 (5)	15.38 (2)	11.656 (2)
<b>c / Å</b>	25.12 (1)	19.91 (2)	21.504 (4)
<b>α / °</b>	90	90	96.99 (2)
<b>β / °</b>	103.49 (3)	121.13 (1)	95.82 (2)
<b>γ / °</b>	90	90	105.53 (2)
<b>V / Å<sup>3</sup></b>	4260 (3)	8630 (16)	1932.4 (8)
<b>Z</b>	4	8	2
<b>T / K</b>	150	150	150
<b>μ / cm<sup>-1</sup></b>	11.94	7.58	7.68
<b>Monochromateur</b>	graphite	graphite	graphite
<b>Longueur d'onde</b> (λMo <sub>Kα</sub> / Å)	0.71073	0.71073	0.71073
<b>Réflexions mesurées</b>	52483	47630	48253
<b>Réflexions uniques</b>	7921	11386	11277
<b>Réflexions utilisées</b>	4041 (I>2σ(I))	4369 (I>2σ(I))	7923 (I>2σ(I))
<b>R</b>	0.092	0,092	0,040
<b>R<sub>w</sub></b>	0.133	0.137	0.053

Tableau 29: données cristallographiques pour les complexes [L'(μ-OH)Cu<sub>2</sub>], [HL<sup>tBu,benzH</sup>Cu] et [L<sup>tBu,benzH</sup>Cu]

	[HL <sup>OMe,OMe</sup> Cu]
<b>Formule</b>	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>2</sub> CuN <sub>5</sub> O <sub>11</sub>
<b>M</b>	709.98
<b>Maille</b>	triclinic
<b>Aspect</b>	bloc noir
<b>Groupe d'espace</b>	P-1
<b>a / Å</b>	8.330 (2)
<b>b / Å</b>	10.983 (2)
<b>c / Å</b>	17.960 (3)
<b>α / °</b>	72.66 (2)
<b>β / °</b>	79.02 (2)
<b>γ / °</b>	74.07 (2)
<b>V / Å<sup>3</sup></b>	1478.0 (6)
<b>Z</b>	2
<b>T / K</b>	150
<b>μ / cm<sup>-1</sup></b>	9.87
<b>Monochromateur</b>	graphite
<b>Longueur d'onde</b> (λMo <sub>Kα</sub> / Å)	0.71073
<b>Réflexions mesurées</b>	36467
<b>Réflexions uniques</b>	9487
<b>Réflexions utilisées</b>	7738 (I>2σ(I))
<b>R</b>	0,043
<b>R<sub>w</sub></b>	0.060

Tableau 30: données cristallographiques pour les complexes [HL<sup>OMe,OMe</sup>Cu]

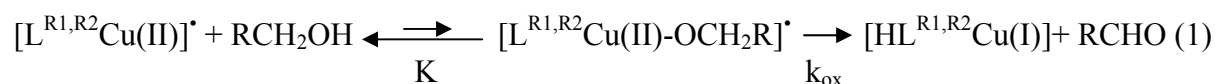


## Annexe 2: réactivité des complexes radicalaires vis-à-vis de l'alcool benzylique

### I- Introduction

L'activité oxydante des complexes radicalaires, obtenus par électro-oxydation des complexes phénolates correspondants, est analysée dans cette partie.

Dans le mécanisme d'oxydation, on suppose que la réaction globale<sup>[30]</sup> fait d'abord intervenir un pré-équilibre entre le substrat et le complexe radicalaire, puis ensuite la réaction d'oxydation proprement dite (équations (1)). La loi de vitesse est représentée par l'équation (2), avec  $k_{\text{obs}}$ , la constante de vitesse observée (décroissance de l'absorbance du radical  $[\text{L}^{\text{R1,R2}}\text{Cu(II)}]^*$ ),  $k_{\text{ox}}$  la constante de vitesse d'oxydation,  $k_{\text{dec}}$ , la constante de vitesse de décomposition du radical en l'absence de substrat et  $[\text{RCH}_2\text{OH}]$ , la concentration en alcool.



$$-d[\text{L}^{\text{R1,R2}}\text{Cu(II)}]^* / dt = k_{\text{obs}} [[\text{L}^{\text{R1,R2}}\text{Cu(II)}]^*]$$

$$\text{avec } k_{\text{obs}} = k_{\text{ox}}\text{K}[\text{RCH}_2\text{OH}] / (1 + \text{K}[\text{RCH}_2\text{OH}]) + k_{\text{dec}} \quad (2)$$

Si  $\text{K} \ll 1$ , alors  $k_{\text{obs}} = k_{\text{ox}}\text{K}[\text{RCH}_2\text{OH}] + k_{\text{dec}}$ : la relation entre  $k_{\text{obs}}$  et la concentration en alcool  $[\text{RCH}_2\text{OH}]$  est une droite passant par  $k_{\text{dec}}$  et de pente  $k_{\text{ox}}\text{K}$ .  $k_{\text{ox}}\text{K}$  reflète l'efficacité de l'oxydation du substrat par le complexe radicalaire.

Deux substrats alcooliques ont été utilisés: l'alcool benzylique simple et son homologue  $\alpha, \alpha'$  deutéré (Fig 113).

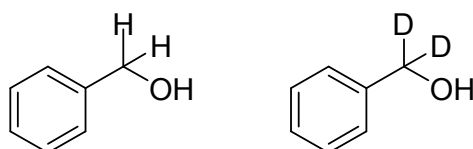


Figure 113: substrats utilisés pour l'oxydation

L'observation d'un effet isotopique nous renseignera sur l'étape cinétiquement limitante du mécanisme d'oxydation.

## II- Résultats et discussions

Sur la Fig 114 est montré un exemple de la relation entre  $k_{\text{obs}}$  et  $[\text{RCH}_2\text{OH}]$  lors de l'oxydation de ces alcools (alcool benzylique deutéré et non deutéré) par le complexe radicalaire  $[\text{L}_{\text{Et}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]^{\bullet}$ . Lorsque la relation est une droite, la pente est  $k_{\text{ox}}^{\text{H}}\text{K}$  ou  $k_{\text{ox}}^{\text{D}}\text{K}$  correspondant respectivement à l'oxydation de l'alcool benzylique simple et deutéré. Cette constante  $k_{\text{ox}}\text{K}$  reflète l'efficacité de l'oxydation. Le rapport  $k_{\text{ox}}^{\text{H}}\text{K} / k_{\text{ox}}^{\text{D}}\text{K}$  permet d'apprécier l'effet isotopique. L'ordonnée à l'origine la constante de vitesse  $k_{\text{dec}}$  correspondant à la décomposition du radical en l'absence de substrat.

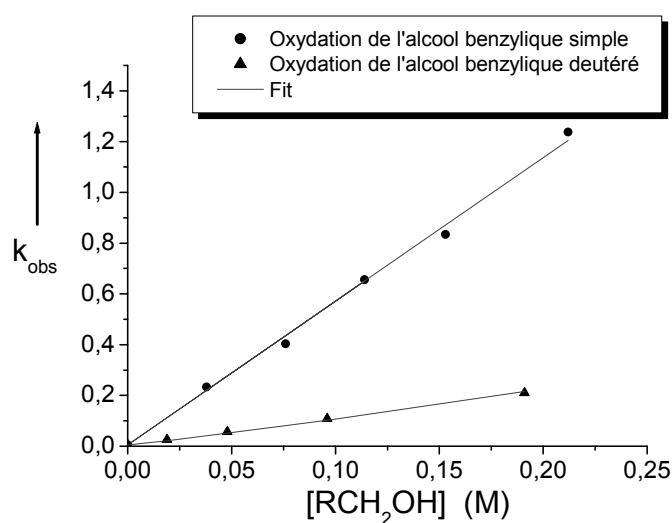


Figure 114: exemple du tracé de  $k_{\text{obs}}$  en fonction de la concentration en alcool benzylique pour le complexe radicalaire  $[\text{L}_{\text{Et}}^{\text{tBu,OMe}}\text{Cu}]^{\bullet}$ , 25°C,  $\text{CH}_3\text{CN}$

Sur le Tableau 31 sont reportés les constantes  $k_{\text{ox}}^{\text{H}}\text{K}$ ,  $k_{\text{ox}}^{\text{D}}\text{K}$  et  $k_{\text{dec}}$  ainsi que le rapport  $k_{\text{ox}}^{\text{H}}\text{K} / k_{\text{ox}}^{\text{D}}\text{K}$ .

Complexes radicalaires	$k_{ox}^H K$ (mol <sup>-1</sup> Lmin <sup>-1</sup> )	$k_{ox}^D K$ (mol <sup>-1</sup> Lmin <sup>-1</sup> )	$k_{ox}^H K / k_{ox}^D K$	$k_{dec}$ (min <sup>-1</sup> )
[L <sup>OMe,OMe</sup> Cu] <sup>•</sup>	(a)	(a)	(a)	0,0270
[L <sup>tBu,OMe</sup> Cu] <sup>•</sup>	5,80	0,73	8	0,0057
[L <sup>tBu,tBu</sup> Cu] <sup>•</sup>	13,6	1,70	8	0,1300
[L <sup>tBu,benzII</sup> Cu] <sup>•</sup>	-	-	-	1
[L <sup>tBu,benz</sup> Cu] <sup>•</sup>	(a)	(a)	(a)	0,0670
[L <sub>Et</sub> <sup>tBu,OMe</sup> Cu] <sup>•</sup>	5,65	1,07	5	0,0055
[L <sub>Met</sub> <sup>tBu,OMe</sup> Cu] <sup>•</sup>	3,07	0,68	5	0,0072
[L <sub>Q</sub> <sup>tBu,OMe</sup> Cu] <sup>•</sup>	5,45	0,20	25	0,0132
[L <sub>D</sub> <sup>tBu,OMe</sup> Cu] <sup>•</sup>	10,03	1,56	6	0,0030
[L <sub>D</sub> <sup>tBu,tBu</sup> Cu] <sup>•</sup>	26,97	3,37	8	0,0770

(a) résultats non reproductibles

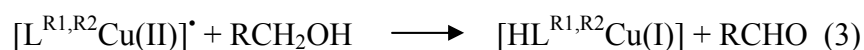
Tableau 31: constantes d'oxydation  $k_{ox}K$ ,  $k_{dec}$  et effets isotopiques obtenus pour l'oxydation de l'alcool benzylique (25°C, CH<sub>3</sub>CN) par les complexes radical phénoxy-Cu(II)

Les données concernant certains complexes n'ont pas été rapportées pour plusieurs raisons:

- une stabilité des radicaux insuffisante ne permettant pas d'étudier l'oxydation,
- des résultats non reproductibles.

Dans tous les cas rapportés, on observe une relation linéaire entre  $k_{obs}$  et la concentration en alcool benzylique deutéré ou non deutéré (Fig 114). Ceci vérifie le modèle d'oxydation précédemment décrit avec la constante d'affinité  $K$  entre le substrat et le complexe radicalaire très faible ( $\ll 1$ ).

La formation quantitative d'aldéhyde a été mise en évidence par chromatographie en phase gazeuse: l'oxydation correspond donc à une réaction stœchiométrique entre une molécule d'alcool et une molécule de substrat (3), indépendamment du dioxygène de l'air.



Comme pour l'enzyme, la réaction d'oxydation met donc en jeu deux électrons et fait donc intervenir les deux couples redox phénoxy/phénolate et Cu(II)/Cu(I).

Cependant, contrairement à l'enzyme, on note que le dioxygène de l'air n'est pas capable de réoxyder le complexe réduit en complexe phénoxy-Cu(II). Ceci est probablement dû à l'absence de groupement acido-basique: dans la GO, ce groupement est présent sous la

forme d'une deuxième tyrosine (Tyr-495) qui catalyse, au cours du cycle catalytique, les transferts de proton et la ré-oxydation du site actif par le dioxygène.

## II-1 Efficacité de l'oxydation

Les constantes  $k_{ox}^H K$  et  $k_{ox}^D K$  reflètent respectivement l'efficacité de l'oxydation de l'alcool benzylique simple et deutéré.

Si l'on compare les constantes de vitesse de décomposition des radicaux ( $k_{dec}$ ) et d'oxydation efficace ( $k_{ox} K$ ), on constate que *la décomposition reste négligeable devant l'oxydation*. Par exemple, pour  $[L^{tBu,OMe}Cu]^*$ , ces valeurs sont respectivement de  $0,0057 \text{ min}^{-1}$  et  $5,8 \text{ mol}^{-1} \text{ L min}^{-1}$

On note des effets de structure importants sur les constantes de vitesse d'oxydation  $k_{ox} K$ .

### II-1.1 Effet du substituant en *para* du phénol

Pour les complexes radicalaires  $[L^{tBu,OMe}Cu]^*$  et  $[L^{tBu,tBu}Cu]^*$ , les valeurs obtenues pour l'oxydation de l'alcool simple sont respectivement  $5,8$  et  $13,6 \text{ mol}^{-1} \text{ L min}^{-1}$ , indiquant que le complexe  $[L^{tBu,OMe}Cu]^*$  oxyde beaucoup plus rapidement l'alcool benzylique que  $[L^{tBu,tBu}Cu]^*$ . Il est également intéressant de remarquer pour ces deux cas, que le complexe le plus réactif est celui qui possède le temps de demi-vie le plus faible.

### II-1.2 Complexes dont l'une des pyridines est modifiée

On observe des vitesses d'oxydation pour  $[L_{Et}^{tBu,OMe}Cu]^*$   $[L_{Et}^{tBu,OMe}Cu]^*$  comparables au complexe de référence  $[L^{tBu,OMe}Cu]^*$ : l'allongement du bras ou le remplacement d'une pyridine par une quinoléine n'a donc pas de conséquence majeure sur la vitesse d'oxydation.

On note en revanche une diminution de la vitesse dans le cas de  $[L_{Met}^{tBu,OMe}Cu]^*$ , ce qui pourrait être lié à un encombrement plus important au niveau du centre métallique.

### II-1.3 Complexes deutérés en position benzylique

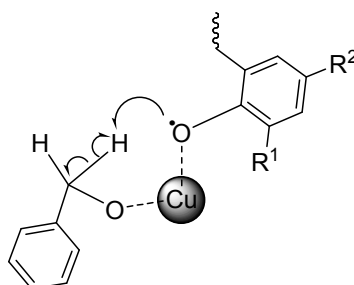
Il est intéressant de comparer la réactivité des complexes radicalaires deutérés avec celle des complexes radicalaires homologues non deutérés. On observe, pour  $[L_D^{tBu,OMe}Cu]^*$  et

$[L_D^{tBu,tBu}Cu]^*$ , une augmentation de la vitesse d'oxydation d'un facteur deux. Ceci peut être lié à la diminution de la vitesse de dégradation du complexe radicalaire.

## II-2 Effet isotopique

Dans tous les cas, on observe un effet isotopique. Cet effet est du même ordre de grandeur pour tous les complexes (5-8), sauf pour le complexe  $[L_Q^{tBu,OMe}Cu]^*$ : pour ce dernier, on observe un effet anormalement élevé de 25: cette valeur pourrait être mise en relation avec la géométrie du complexe radicalaire (position équatoriale du radical).

L'existence de ces effets isotopiques implique que la rupture de la liaison C-H est l'étape cinétiquement limitante au cours du mécanisme d'oxydation:



De tels effets isotopiques ont également été reportés pour l'enzyme<sup>[14,67]</sup>:

- $k^H / k^D$  de 3 à 12 avec des alcools benzyliques *para*-substitués,
- $k^H / k^D = 22$  pour le  $\alpha$ -D galactopyranose.

Ces résultats montrent que dans le mécanisme d'oxydation, l'étape cinétiquement limitante est la même pour l'enzyme et nos complexes modèles.

## III- Conclusion

Lors de l'étude de l'oxydation de l'alcool benzylique par les complexes radicalaires, nous avons mis en évidence que ces complexes présentaient une réactivité importante, très supérieure à la décomposition.

A la différence de la GO qui *catalyse* l'oxydation aérobie des alcools primaires, nous avons mis en évidence une réaction stœchiométrique entre le complexe radicalaire et le substrat, indépendamment du dioxygène. Cette différence est probablement due à l'absence de groupement acido-basique catalysant les transferts de protons et la réaction avec le dioxygène.

La réactivité des complexes radicalaires est influencée par le groupement en *para* du phénol: la constante de vitesse d'oxydation du complexe radicalaire  $[L^{tBu,tBu}Cu]^{\bullet}$  est deux fois plus élevée que celle du complexe radicalaire  $[L^{tBu,OMe}Cu]^{\bullet}$ .

Nous avons pu constater que la modification de la partie pyridinique n'entraîne pas de changement de réactivité, sauf pour le complexe  $[L_{Met}^{tBu,OMe}Cu]^{\bullet}$ : on observe dans ce cas une diminution de la vitesse d'oxydation, pouvant être mis en relation avec l'encombrement stérique autour de l'azote.

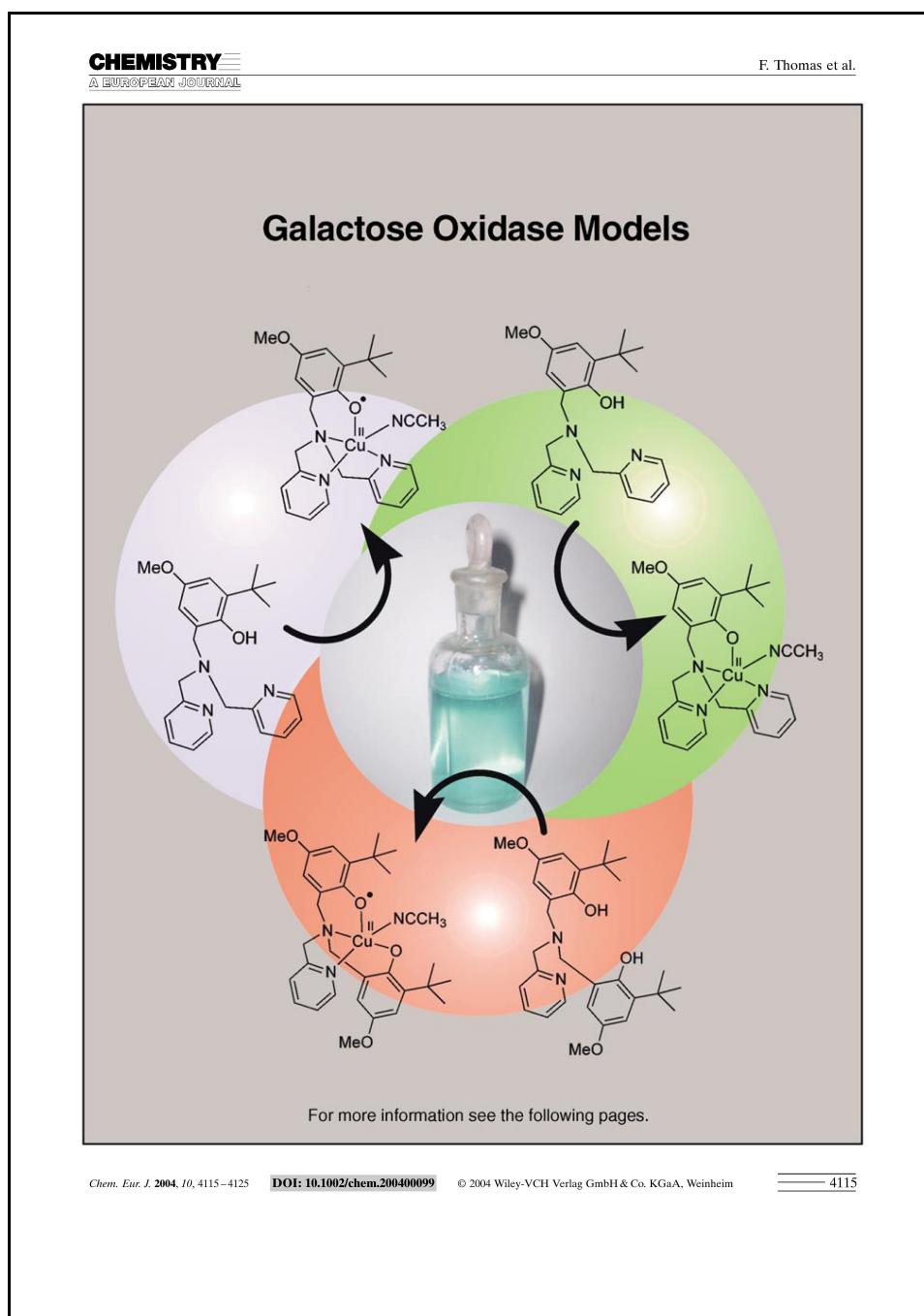
La deutération des hydrogènes benzyliques, se traduisant par une augmentation de la stabilité des complexes radicalaires (chapitre précédent), se manifeste également par une augmentation de la vitesse d'oxydation.

Enfin, pour toutes les réactions d'oxydation, nous avons mis en évidence un effet isotopique, montrant que l'étape limitante, comme pour la GO, est la coupure de la liaison  $C_{\alpha}$ -H.

## Annexe 3: publications des travaux

- Publication concernant la chimie en solution (chapitre II):

Michel F., Thomas F., Hamman S., Saint-Aman E., Bucher C., Pierre J.L., *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 1.



- Publication concernant les complexes bio-inspirés stockant trois équivalents oxydants (chapitre IV):

Michel F., Torelli S., Thomas F., Duboc C., Philouze C., Belle C., Hamman S., Saint-Aman E., Pierre J. L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 438.

A Journal of the Gesellschaft Deutscher Chemiker

**Angewandte**  
International Edition **Chemie**

D 3461  
www.angewandte.org  
2005-44/3  
3rd January Issue



**Synthesis Strategies**  
M. Schlosser

**Palladium Catalysts**  
R. Vilar and U. Christmann

**Enzyme Catalysis**  
M. Müller

ACIEFS 44 (3) 343-494 (2005) · ISSN 1433-7851 · Vol. 44 · No. 3 · January 7, 2005



www.small-journal.com

**WILEY-VCH**



## Bibliographie

- [1] Solomon E. I., Baldwin M. J., Lowery M. D., *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 521.
- [2] Solomon E. I. and Lowery M. D., *Science*, **1993**, 259, 1575.
- [3] Kaim W. and Rall J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, 43.
- [4] Diaddario L. L., Robinson W. R., Margerun D.W., *Inorg. Chem.*, **1998**, 22, 1021.
- [5] Bossu F. P., Chellapa K. L., Margerun D.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 2195.
- [6] Osterberg R., *Coord. Chem. Rev.*, **1974**, 12, 309.
- [7] Hathaway B., Billing. D. E., *Coord. Chem. Rev.*, **1970**, 5, 143.
- [8] Whittaker J. W., *Advances in protein chemistry*, 2002, 60.
- [9] Whittaker M. M., Kersten P. J., Nobuhumi N., Sanders-Loehr J., Schweizer E. S., Whittaker J. W., *J. Bio. Chem.*, **1996**, 271, 681.
- [10] Ito N., Phillips S.E.V., Yadav K.D.S., Knowles P.F., *J. Mol. Biol.*, **1994**, 238, 794.
- [11] Whittaker J. W., *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 2347.
- [12] Saysell C. S., Barna T., Bornam C., Baron A. J., McPherson M. J., Sykes A. G., *J. Biol. Inorg. Chem.*, **1997**, 2, 702.
- [13] McGlashin M. L., Eads D. D., Spiro T. G., Whittaker J. W., *J. Phys. Chem.*, **1995**, 99, 4918.
- [14] Whittaker M. M., Ballou D. P., Whittaker J. W., *Biochemistry*, **1998**, 37, 8426.
- [15] Whittaker M. M., Ekberg C.A., Peterson J., Sendova M.S., Day E.P., Whittaker J.W., *J. Mol. Cat. B.: Enzymatic*, **2000**, 8, 3.
- [16] Clark K., Penner-Hahn J. E., Whittaker M. M., Whittaker J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 6433.
- [17] Babcock G. T., El-Deeb M. K., Sandusky P. O., Whittaker M. M., Whittaker J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 3727.
- [18] Gerfen C. A., Bellew B., Griffin R., Singel D., Ekberg C. A., Whittaker J. W., *J. Phys. Chem.*, **1996**, 100, 16739.
- [19] Wright C., Geoffrey Sykes A., *J. Inorg. Biochem.*, **2001**, 85, 237.
- [20] Himo F., Erikson L. A., Maseras F., Siegbahn P. E. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 8031.
- [21] Firbank S. J., Rogers M. S., Wilmot C. M., Dooley D. M., Halcrow M. A., Knowles P. F., McPherson M. J., Phillips S. E. V., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2001**, 98, 23.

- [22] Xie L., Van Der Donk W. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2001**, 98, 12863.
- [23] Whittaker M. M., Whittaker J. W., *J. Bio. Chem.*, **2003**, 278, 22090.
- [24] Whittaker M. M., Whittaker J. W., *J. Bio. Chem.*, **1988**, 263, 6074.
- [25] Whittaker M. M., Whittaker J. W., *J. Bio. Chem.*, **1990**, 265, 9610.
- [26] Rodriguez de Barbarin C.O., Baikey N. A., Fenton D. E., He Q., *Inorg. Chim Acta*, **1994**, 219, 205.
- [27] Rajendra U., Viswanathan R., Palaniandavar M., Lakshminarayanan M., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1992**, 3563.
- [28] Karlin K. D., Cohen B. I., Hayes J. C., Farooq A., Zubieta J., *Inorg. Chem.*, **1987**, 26, 147.
- [29] Adams H., Bailey N. A., Rodriguez de Barbarin C.O, Fenton D. E., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1995**, 2323.
- [30] Itoh S., Taki M., Takayama S., Nagatomo S., Kitagawa T., Sakurada N., Arakawa R., Fukuzumi S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 2774.
- [31] Shimazaki Y., Huth S., Hirota S., Yamauchi O., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2000**, 73, 1187.
- [32] Adams H., Bailey N. A., Campbell I. K., Fenton D. E., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1996, 2233.
- [33] Shimazaki Y., Huth S., Hirota S., Yamauchi O., *Inorganica Chimica Acta.*, **2002**, 331, 168.
- [34] Whittaker M. M., Duncan W. R., Whittaker J. W., *Inorg. Chem.*, **1996**, 35, 382.
- [35] Zurita D., Gautier-Luneau I., Ménage S., Pierre J. L., Saint-Aman E., *JBIC*, **1997**, 2, 46.
- [36] Shimazaki Y., Huth S., Odani A., Yamauchi O., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 1666.
- [37] Thomas F, Gellon G., Gautier-Luneau I., Saint-Aman E., Pierre J. L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 114, 3173.
- [38] Halfen J. A., Jazdzewski B. A., Mahapatra S., Berreau L. M., Wilkinson E. C., Que L., Tolman W.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 35, 8217.
- [39] Sokolowski A., Leutbecher H., Weyhermüller T., Schnepf R., Bothe E., Bill E., Hildebrandt P., Wieghardt K., *J. Biol. Inorg. Chem.*, **1997**, 2, 444.
- [40] Bill E., Müller J., Weyhermüller T., Wieghardt K., *Inorg. Chem.*, **1999**, 38, 5795.
- [41] Halfen J. A., Young V. G. Jr, Tolman W. B., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*, **1996**, 35, 1688.
- [42] Kitajima N., Whang K., Moro -Oka Y., Ushida A., Sasada Y., *Chem. Commun.*, **1986**, 1504.

- [43] Saint – Aman E., Ménage S., Pierre J. L., Defrancq E., Gellon G., *New J. Chem*, **1998**, 393.
- [44] Wang Y., Dubois J. L., Hedman B., Hodgso K. O., Stack T. D. P., *Science*, **1998**, 279, 537.
- [45] Wang Y., Stack T. D. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 13097.
- [46] Pratt R. C., Stack T. D. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 8716.
- [47] Pratt R. C., Stack D. P., *Inorg. Chem*, **2005**, 7, 2367.
- [48] Thomas F., Jarjays O., Duboc C., Philouze C., Saint-Aman E., Pierre J. L., *Dalton Trans.*, **2004**, 2662.
- [49] Halcrow M. A., Chia L. M. L., Liu X., McInnes E. J. L., Yellowlees L. J., Mabbs F. E., Davies J. E., *Chem. Commun.*, **1998**, 2465.
- [50] Chaudhuri P., Hess M., Müller J., Hildenbrand K., Bill E., Weyhermüller T., Wiegardt K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 9599.
- [51] Kruse T., Weyhermüller T., Wiegardt K., *Inorganica Chimica Acta.*, **2002**, 331, 81.
- [52] Chaudhuri P., Hess M., Flörke U., Wiegardt K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 2217.
- [53] Sorrell T.N., Borovik A. S., Shen C. C., *Inorg. Chem*, **1986**, 25, 589.
- [54] Jazdzewski B. A., Young V. G., Jr, Tolman W.B., *Chem. Commun.*, 1998, 2521.
- [55] Leigh D. A., Linnane P., *Tetr. Lett*, **1993**, 34, 5639.
- [56] Lubben M. A., Feringa B. L., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 2227.
- [57] Crane D. J., Fenton D. E., Latour J. M., Smith A., J., *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.*, **1991**, 2979.
- [58] Heaney H. in *Comprehensive Organic Synthesis*, **1991**, 2, 953.
- [59] Itoh S., Takayama S., Arakawa R., Furuta A., Komatsu M., Ishida A., Takamuku S., Fukuzumi S., *Inorg. Chem.* , **1997**, 36, 1407.
- [60] Belle C., Beguin C., Gautier-Luneau I., Hamman S., Philouze C., Pierre J. L., Thomas F., Torelli S., *Inorg. Chem.*, **2002**, 41, 479.
- [61] Land E. J., Porter G, Strachan E., *Trans. Faraday Soc.*, **1961**, 57, 1885.
- [62] Johnston L. J., Mathivanan N., Fabrizia N., Siebrand W., *Can. J. Chem.*, 1993,71, 1655.
- [63] Altwicker E. R., *Chem. Rev.*, **1967**, 67, 475.
- [64] Philibert A., Thomas F., Philouze C., Hamman S., Saint-Aman E., Pierre J. L., *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 3803.
- [65] Xie C., Lahti P. M., *Tetr. Lett.*, **1999**, 40, 4305.
- [66] Xie C., Lahti P. M., Clifford G., *Org. Lett.*, **2000**, 2, 3417.
- [67] Whittaker M. M., Whittaker J. W, *Biochemistry*, **2001**, 40, 7140.

- [68] Michel F., Thomas F., Hamman S., Saint-Aman E., Bucher C., Pierre J.L., *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 1.
- [69] Benisvy L., Blake A. J., Collison D., Davies E., S., Garner D., C., McInnes E., J., L., McMaster J., Whittaker G., Wilson C., *Chem. Commun.*, **2001**, 1824.
- [70] Benisvy L., Blake A. J., Collison D., Davies E., S., Garner D., C., McInnes E., J., L., McMaster J., Whittaker G., Wilson C., *Dalton Trans.*, **2003**, 1975.
- [71] Emsley J.W., Feeney J., Sutcliffe L.H., *Progress in nuclear magnetic resonance spectroscopy*, Vol 7, Pergamon Press, **1971**.
- [72] Brownlee R.T.C., Taft R.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 7007.
- [73] Sobolev A.V., Krupoder S.A., Liskovskaya T.I., Danilovich V.S., *Journal of Structural Chemistry*, **2000**, *41*, 338.
- [74] Yatsunyk L., Walker F.A., *Inorg. Chim. Acta*, **2002**, *337*, 266.
- [75] Cage B., Cotton A., Dalal N. S., Hillard E. A., Rakvin B., Ramsey C. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 5271.
- [76] Michel F., Torelli S., Thomas F., Duboc C., Philouze C., Belle C., Hamman S., Saint-Aman E., Pierre J. L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 438.
- [77] Scheuer A., Mosset P., Bauer W., Saalfrank W., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2001**, 3067.
- [78] Kajigaeshi S., Kakinami T., Okamoto T., Nakamura H., Fujikawa M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 4187.
- [79] Lindoy L. F., Meehan G. V., Svenstrup N., *Synthesis*, **1998**, 1029.
- [80] Nikaido M., Aslanian R., Scavo F., Helquist P., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4740.
- [81] Casiraghi G., Casnati G., Puglia G., Sartori G., Terengh G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1980**, 1862.
- [82] Kerr J. M., Suckling C. J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1990**, 887.
- [83] Pätzold F., Zeuner F., Heyer Th., Niclas H. J., Terengh G., *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 281.
- [84] Dodd R. H., Ouannès C., Robert-Géro M., Potier P., *J. Med. Chem.*, **1989**, *32*, 1272.
- [85] Nevrekar N. B., Sawardekar S. R., Pandit T. S., Kudav N. A., *Chemistry and Industry*, **1983**.
- [86] Reiner L., Huang P., Zheng J., Sun L., Hammarström L., Akermark B., Styring S., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2002**, 2965.